

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 5월 13일

담당자	연구관	과 장
홍윤미	이윤숙	서경원

① 신청자	(주)휴온스
② 접수번호	20140017038(2014.1.27.), 20140011239(2014.1.17.), 2014011181(2014.1.17.)
③ 제품명	암로듀엣정10/20mg, 암로듀엣정5/20mg, 암로듀엣정5/10mg
④ 원료약품 분량	<p>▣암로듀엣정10/20mg 1정(206mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 13.87mg, 아토르바스타틴 칼슘삼수화물(USP) 21.70mg</p> <p>▣암로듀엣정5/20mg 1정(206mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 6.935mg, 아토르바스타틴 칼슘삼수화물(USP) 21.70mg</p> <p>▣암로듀엣정5/10mg 1정(103mg) 중 암로디핀베실산염(USP) 6.935mg, 아토르바스타틴 칼슘삼수화물(USP) 10.85mg</p>
⑤ 효능·효과	<p>(정제) 이 약은 두 약물(암로디핀(에스암로디핀)과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.</p> <p>◆ 암로디핀(에스암로디핀) 1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성 허혈증 2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40 % 미만인 환자의 - 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소 - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소</p> <p>◆ 아토르바스타틴 1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성감소 1) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심</p>

	<p>질환의 다중위험 요소(연령, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의</p> <p>가. 심근경색증에 대한 위험성 감소 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소 다. 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의</p> <p>가. 심근경색증에 대한 위험성 감소 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>3) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의</p> <p>가. 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소 나. 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소 다. 혈관재생술에 대한 위험성 감소 라. 울혈성심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소 마. 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세리드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>3. 혈청 트리글리세리드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제</p> <p>4. 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타지질단백혈증(Fredrickson Type III)</p> <p>5. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-성분채집술)와 병용하거나, 이런 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우</p>
<p>⑥ 용법·용량</p>	<p>(정제)</p> <p>이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/아토르바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.</p> <p>◆ 암로디핀(에스암로디핀)</p>

	<p>성인 : 암로디핀(에스암로디핀)으로서 1일 1회 5(2.5) mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10(5) mg까지 증량할 수 있다. 증상에 따라 적절히 증감한다.</p> <p>◆ 아토르바스타틴</p> <p>아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.</p> <p>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증 환자(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 이 약의 권장 초회 용량은 1일 1회 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10 mg ~ 80 mg의 용량범위로 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주 안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.</p> <p>2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자 이 약의 투여용량은 1일 1회 10 mg ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL 성분채집술)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.</p> <p>3. 신부전환자 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하 효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>4. 고령자 70세 이상의 고령자에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 15~30℃ 보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: 한국화이자제약(주) 카듀엣정10/20밀리그램) 비교용출시험자료 (암로듀엣정10/20mg 대조약: 한국화이자제약(주), 카듀엣정10/20밀리그램) (암로듀엣정5/20mg, 암로듀엣정5/10mg 대조약: (주)휴온스, 암로듀엣정 10/20mg)
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청</p> <ul style="list-style-type: none"> - 암로디핀베실산염 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표1]상용의약품 15번 - 아토르바스타틴칼슘 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표1]상용의약품 20번 [별표2]고가의약품 13번 <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12.)
 - 제17조제2항의 단서조항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준 조건, 기준 및 시험방법 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)휴온스 암로듀엣정10/20mg은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호 나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국화이자제약(주) 카듀엣정10/20밀리그램과 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적동등성을 입증하였고, 암로듀엣정5/10mg 및 암로듀엣정5/20mg은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 암로듀엣정10/20mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 암로듀엣정10/20mg(주)휴온스)과 대조약 카듀엣정10/20밀리그램(한국화이자제약(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 55명(암로디핀) 및 56명(아토르바스타틴)의 혈중 암로디핀 및 아토르바스타틴을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 암로디핀의 AUC_t, C_{max} 및 아토르바스타틴의 AUC_t는 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 아토르바스타틴의 C_{max}는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25를 벗어났음. 다만, 아토르바스타틴의 C_{max}의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.1 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분(암로디핀)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-168hr} (ng hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	카듀엣정10/20밀리그램 (한국화이자제약(주))	277.2±59.5	5.6±0.9	6.2±1.3	43.4±7.5
시험약	암로듀엣정10/20mg (주)휴온스)	269.6±51.2	5.4±0.9	6.1±0.9	43.2±6.9

90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.95~1.00	log 0.95~0.99	-	-
--	---------------	---------------	---	---

(평균값±표준편차, n=55)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

구분(아토르바스타틴)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	카듀엣정10/20밀리그램 (한국화이자제약(주))	68.8±18.8	13.6±6.3	1.1±0.9	11.5±3.7
시험약	암로듀엣정10/20mg ((주)휴온스)	69.3±20.8	14.6±6.2	1.2±0.8	11.4±2.9
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.96~1.05	log 0.94~1.26	-	-
로그변환한 평균치의 차		log 1.00	log 1.09	-	-

(평균값±표준편차, n=56)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 암로듀엣정10/20mg ((주)휴온스)과 대조약 카듀엣정10/20mg(한국화이자제약(주))과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등함.
- 시험약 암로듀엣정5/20mg((주)휴온스)은 대조약 암로듀엣정10/20mg((주)휴온스)과의 의약품동등성시험 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 암로듀엣정5/10mg((주)휴온스)은 대조약 암로듀엣정10/20mg((주)휴온스)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.