

<별지3>

## 생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2014년 10월 20일

담당자	연구관	과 장
이윳모	이윤숙	서경원

① 신청자	(주)휴온스
② 접수번호	20140104555 (2014.6.16), 20140103797 (2014.6.16), 20140103681 (2014.6.16)
③ 제품명	휴온스아토르바스타틴정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물) 휴온스아토르바스타틴정40밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물) 휴온스아토르바스타틴정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)
④ 원료약품 분량	1정(824mg) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 86.80 mg (아토르바스타틴으로서 80 mg) 1정(412mg) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 43.40 mg (아토르바스타틴으로서 40 mg) 1정(206mg) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 21.70 mg (아토르바스타틴으로서 20 mg)
⑤ 효능·효과	<p><b>&lt; 40, 80 mg &gt;</b></p> <p>1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소</p> <p>1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소 (4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소 (5) 협심증에 대한 위험성 감소</p>

## 2. 고지혈증

- 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
- 2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type III)
- 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제
- 4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

## < 20 mg >

### 1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

- 1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
  - (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
  - (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
  - (3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
- 2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
  - (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
  - (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
  - (1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
  - (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
  - (3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소
  - (4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
  - (5) 협심증에 대한 위험성 감소

## 2. 고지혈증

- 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세

	<p>라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type III)</p> <p>3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제</p> <p>4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우</p> <p>3. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 10 ~ 17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제</p> <p>가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (<math>\geq 190</math> mg/dL) 이거나</p> <p>나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상(<math>\geq 160</math> mg/dL) 이고, 조기 심장혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환의 위험인자가 있는 경우</p>
<p>⑥ 용법 · 용량</p>	<p><b>&lt; 40, 80 mg &gt;</b></p> <p>아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.</p> <p>고지혈증</p> <p>권장 초회 용량은 1일 1회 아트로바스타틴으로서 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 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.</p> <p>이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치 들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.</p> <p>치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.</p>

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

이 약의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.

○ 신장애 환자 :

신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하 효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

○ 고령자 :

70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

**< 20 mg >**

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 고지혈증

권장 초회 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 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 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.

이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.

치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

이 약의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.

2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10 ~ 17세)

권장 초회용량은 이 약으로서 1일 10 mg이며, 권장 최대용량은

	<p>1일 20 mg이다(소아 환자군에서 이 약 20 mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다). 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.</p> <p>○ 신장애 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하 효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>○ 고령자 : 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2014-58호, 2014.2.12)</li> <li>· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-55호, 2014.2.12)</li> <li>· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12)</li> </ul>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 한국화이자제약(주) 리피토정80밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물))</p> <p>비교용출시험결과보고서 (대조약: (주)휴온스, 휴온스아토르바스타틴정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물))</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 아토르바스타틴(칼슘): 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표1]상용의약품 20번</p> <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 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, (주) 휴온스 휴온스아토르바스타틴정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)은 공고대조약인 한국화이자제약(주) 리피토정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)과 생물학적동등성을 입증하였고, 휴온스아토르바스타틴정40밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물), 휴온스아토르바스타틴정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고품량 제제인 휴온스아토르바스타틴정80밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

#### 1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 휴온스아토르바스타틴정80밀리그램(주)휴온스와 대조약 리피토정80밀리그램(한국화이자제약(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 50명의 혈중 아토르바스타틴을 측정하고, 비교평가항목치(AUC<sub>0-48hr</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC<sub>t</sub>는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, C<sub>max</sub>는 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25를 벗어났음. 다만, C<sub>max</sub>의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.11 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
대조약	리피토정80밀리그램 (한국화이자제약(주))	202.83±92.46	55.78±29.24	1.35±1.03	5.47±1.84
시험약	휴온스아토르바스타틴정 80 밀리그램 ((주)휴온스)	216.72±91.86	61.93±30.10	1.53±1.20	4.97±1.79
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		<i>log 1.02~1.15</i>	<i>log 0.99~1.25</i>	-	-

로그변환한 평균치의 차	<i>log 1.083</i>	<i>log 1.110</i>		
--------------	------------------	------------------	--	--

(평균값±표준편차, n=50)

AUC<sub>t</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C<sub>max</sub> : 최고혈중농도

T<sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간

t<sub>1/2</sub> : 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 휴온스아토르바스타틴정 80밀리그램(㈜휴온스)과 대조약 리피토정 80밀리그램(한국화이자제약(주))과의 의약품동등성시험 기준 조건에 따른 비교용출시험자료는 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물에서 대조약과 용출양상이 동등함.
- 시험약 휴온스아토르바스타틴정40밀리그램(㈜휴온스)은 대조약 휴온스아토르바스타틴정80밀리그램(㈜휴온스)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.
- 시험약 휴온스아토르바스타틴정20밀리그램(㈜휴온스)은 대조약 휴온스아토르바스타틴정80밀리그램(㈜휴온스)과의 기준 및 시험방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.