

생물학적동등성시험 심사결과

2020년 11월 30일

담당자	연구관	과 장
장두연	이경신	김호정

① 신청자	대웅바이오(주)
② 접수번호	20200199924 (2020.09.25.)
③ 제품명	대웅바이오아토르바스타틴정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)
④ 원료약품 분량	1정(824mg) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 86.8밀리그램
⑤ 효능·효과	<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</p> <p>(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>(3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소</p> <p>(4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소</p> <p>(5) 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2. 고지혈증</p> <p>1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 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>

	4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우
⑥ 용법·용량	<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 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.</p> <p>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.</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> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</p> <p>이 약의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.</p> <p>○ 신장애 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 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"> ·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대웅바이오아토르바스타틴정20밀리그램)</p> <p>(대조약: 한국화이자제약(주), 리피토정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물))</p> <p>비교용출시험자료 (대웅바이오아토르바스타틴정80밀리그램)</p> <p>(대조약: 대웅바이오(주), 대웅바이오아토르바스타틴정20밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- 아토르바스타틴 : 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 지정 [별표 1]상용의약품_20번, [별표 2]고가 의약품_13번</p> <p>원료의약품 등록에 관한 규정 [별표1]132번</p>	
<p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토 요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 대응바이오아토르바스타틴정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대응바이오(주)]은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 리피토정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[한국화이자제약(주)]과 생물학적동등성을 입증하였고, 신청품목 대응바이오아토르바스타틴정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대응바이오(주)]은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 대응바이오아토르바스타틴정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 대응바이오아토르바스타틴정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대응바이오(주)]과 대조약 리피토정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 54명의 혈중 아토르바스타틴 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t1/2 (hr)
대조약	리피토정20밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물) [한국화이자제약(주)]	37.73 ± 13.44	9.96 ± 5.67	0.63 (0.33~4.00)	8.76 ± 1.33

시험약	대웅바이오아토르바스타틴정 20밀리그램 (아토르바스타틴칼슘삼수화물) [대웅바이오(주)]	37.32±12.81	9.81±5.79	0.50 (0.33~6.00)	8.92±1.67
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9528 ~ log 1.0305	log 0.8264 ~ log 1.1391	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=54)

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

- 의동기준 제7조제2항에 따라 유효성분의 선형소실 약물동태 자료 제출 필요하나, 국내 성분별 생동성시험 권고사항(2015.12.30. 개정) 중에 “아토르바스타틴은 10mg~80mg 용량 범위 내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태가 입증되었음.” 으로 명기되어 있어, 이로서 갈음함

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 대웅바이오아토르바스타틴정10밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대웅바이오(주)], 대웅바이오아토르바스타틴정40밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대웅바이오(주)] 및 대웅바이오아토르바스타틴정80밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대웅바이오(주)]은 대조약 대웅바이오아토르바스타틴정20밀리그램(아토르바스타틴칼슘삼수화물)[대웅바이오(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.