

생물학적동등성시험 심사결과

2021년 2월 18일

담당자	연구관	과 장
서정원	이경신	김호정

① 신청자	에이프로젠제약(주)
② 접수번호	20210015305(2021.01.25.) 20210019417(2021.01.25.) 20210019406(2021.01.25.)
③ 제품명	아젯탐정10/40밀리그램(에제티미브/아토르바스타틴칼슘삼수화물) 아젯탐정10/20밀리그램(에제티미브/아토르바스타틴칼슘삼수화물) 아젯탐정10/10밀리그램(에제티미브/아토르바스타틴칼슘삼수화물)
④ 원료약품 분량	아젯탐정10/40mg : 1정(624mg) 중 에제티미브(별규) 10.0mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 43.4mg(아토르바스타틴으로서 40mg) 아젯탐정10/20mg : 1정(415.99mg) 중 에제티미브(별규) 10.0mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 21.7mg(아토르바스타틴으로서 20mg) 아젯탐정10/10mg : 1정(312mg) 중 에제티미브(별규) 10.0mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg)
⑤ 효능·효과	원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다. 아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유의성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은

	<p>이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘14. 기타, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)’ 항 참조).</p> <p>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물 [progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>
<p>⑥ 용법·용량</p>	<p>이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.</p> <p>이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.</p> <p>이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.</p> <p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>이 약의 용량범위는 1일 10/10mg~10/80mg이다. 초회용량으로 1일 10/10mg 또는 10/20mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이(55% 이상) 요구되는 환자의 경우, 초회용량으로 1일 10/40mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.</p>

	<p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	<p>10/40mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</p> <p>10/20mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</p> <p>10/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월</p>
⑧ 관련조항	<p>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</p> <p>· 의약품동등성시험기준(식약처고시)</p>
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서</p> <p>(대조약 : 한국엠에스디(유), 아토젯정10/40밀리그램)</p> <p>비교용출시험자료</p> <p>(대조약 : 에이프로젠제약(주), 아젯탐정10/40밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가</p> <p>- 아토르바스타틴칼슘 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 1] 상용의약품 20번</p> <p>- 에제티미브 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정 [별표 2] 고가의약품 66번</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 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 에이프로젠제약(주) 아젯탐정10/40밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국엠에스디(유) 아토젯정 10/40밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 신청품목 에이프로젠제약(주) 아젯탐정10/20밀리그램 및 아젯탐정10/10밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 아젯탐정10/40밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 아젯탐정10/40밀리그램[에이프로젠제약(주)]과 대조약 아토젯정10/40밀리그램[한국엠에스디(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 57명의 혈중 아토르바스타틴 및 총에제티미브를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<아토르바스타틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	아토젯정10/40밀리그램 [한국엠에스디(유)]	96.52±42.63	29.36±16.61	1.00 (0.33~4.00)	7.43±2.09

시험약	아젯탐정10/40밀리그램 [에이프로젠제약(주)]	96.47±40.07	30.21±15.31	0.75 (0.50~3.00)	7.31±1.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9672~ 1.0440	log 0.9380~ 1.1837	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 57)

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

<총 에제티미브>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	아토텐정10/40밀리그램 [한국엠에스디(유)]	504.6±204.5	68.27±26.70	1.00 (0.50~4.00)	17.33±7.13
시험약	아젯탐정10/40밀리그램 [에이프로젠제약(주)]	467.0±185.4	73.92±27.74	0.75 (0.50~3.00)	15.79±7.37
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8648~ 0.9818	log 1.0161~ 1.1646	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 57)

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 제7조제2항에 따라, 시험약 아젯탐정10/20밀리그램 및 아젯탐정 10/10밀리그램[에이프로젠제약(주)]은 대조약 아젯탐정10/40밀리그램[에이프로젠제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.