

생물학적동등성시험 심사결과

2021년 1월 22일

담당자	연구관	과 장
김관수	이경신	김호정

① 신청자	제일약품(주)
② 접수번호	20200185189 (2020.9.4.) 20200225852(2020.10.19.) 20200225924(2020.10.19.)
③ 제품명	리피토플러스정10/40밀리그램 리피토플러스정10/20밀리그램 리피토플러스정10/10밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(533.5밀리그램) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 43.40mg (아토르바스타틴으로서 40mg), 에제티미브(별규) 10.00 mg 1정(360.50밀리그램) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 21.70mg, (아토르바스타틴으로서 20mg), 에제티미브(별규) 10.00 mg 1정(257.50밀리그램) 중 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 10.85mg (아토르바스타틴으로서 10mg), 에제티미브(별규) 10.00 mg
⑤ 효능·효과	<p>원발성 고콜레스테롤혈증</p> <p>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.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)</p> <p>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.</p> <p>아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유의성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 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</p>

	않는 경우 부여한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) ·의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	·생물학적동등성시험결과보고서 (10/40밀리그램) [대조약: 한국엠에스디(유), 아토젯정10/40밀리그램] ·비교용출시험결과보고서 (10/20밀리그램, 10/10밀리그램) [대조약: 제일약품(주), 리피토플러스정10/40밀리그램]
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조품목 허가</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아토르바스타틴: 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 1] 상용의약품 20번 - 에제티미브 : 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 [별표 2] 고가의약품 66번 <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(함량고저)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 제일약품(주) 리피토플러스정 10/40밀리그램은 의약품의 품목허가· 신고· 심사규정 제25조제2항제3호나목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 한국엠에스디(유) 아토젯정 10/40밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 제일약품(주) 리피토플러스정 10/20밀리그램, 리피토플러스정 10/10밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 리피토플러스 10/40밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리피토플러스정10/40밀리그램(제일약품(주))과 대조약 아토젯정10/40밀리그램(한국엠에스디(유))을 2x4 교차시험으로 각 1정씩을 건강한 성인 28명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 아토르바스타틴 및 총 에제티미브를 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<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))	116.4±54.5	34.98±20.25	0.88 (0.33~4.02)	7.52±1.85
시험약	리피토플러스정10/40밀리그램 (제일약품(주))	117.1±51.6	34.09±19.57	1.17(0.33~4.00)	7.73±2.30
90% 신뢰구간 (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 0.9741 ~ 1.0639	log 0.8586 ~ 1.1324	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=28)

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	아토젯정10/40밀리그램 (한국엠에스디(유))	478.2±259.5	61.30±25.00	0.75 (0.50~5.00)	20.27±9.69
시험약	리피토플러스정10/40밀리그램 (제일약품(주))	491.9±254.7	58.91±25.41	1.00 (0.50~3.00)	18.95±8.04
90% 신뢰구간 (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 0.9710 ~ 1.0919 심사 값 log 0.9787~1.0844	log 0.8673 ~ 1.0509 심사 값 log 0.8790~1.0369	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=28)

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 리피토플러스정10/20밀리그램 및 리피토플러스정10/10밀리그램[제일약품(주)]은 대조약 리피토플러스정10/40밀리그램[제일약품(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.