의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-11-01	**접수번호**	20240200503
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		에리슨제약(주)		
제 품 명		니페론씨알서방정20밀리그램(니페디핀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		니페디핀(20141208-134-H-266-05)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		서방형필름코팅정 / 1정(78.91밀리그램) 중 니페디핀 20.0밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025-04-17		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		·영국 : Adipine MR 20mg ·독일 : Nifedipine AbZ 20 mg prolonged-release tablets ·스위스 : Nifedipine-Mepha 20 retard, Depotabs ·일본 : Adalat CR tablets 10mg/20mg/40mg		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 약효동등성과	**심사담당자**	(안유) 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 최란 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장 (생동) 김숙진 주무관, 변정아 연구관, 홍정희 과장
GMP* 평가부서		해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

고혈압, 관동맥심질환 (만성안정성협심증, 이형협심증, 심근경색후 증후군)

○ 용법·용량

1. 일반적 용량 환자의 병의 심각도와 치료반응에 따라 환자에 맞게 치료해야 한다. 다음은 성인과 14세 이상의 청소년에 대한 추천용량이다. 일반적으로 1일 1회 40밀리그램을 복용하며, 증량이 필요시 80밀리그램을 1일 1회 또는 1일 2회로 나누어 복용할 수 있다. 80밀리그램 초과의 용량은 추천되지 않는다. 2. 관상동맥성 심장질환 추천용량은 1일 1회 40밀리그램을 복용하며, 증량이 필요시 80밀리그램을 1일 1회 또는 1일 2회로 나누어 복용할 수 있다. 80밀리그램 초과의 증량은 의사 지시하에 예외적으로 적용할 수 있다. 식후에 복용하며, 씹지말고, 충분한 물과 함께 삼켜야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약에 과민증의 병력이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부 3) 심인성 쇽 환자 4) 불안정형 협심증 환자 (심근허혈을 증가시킬 수 있으며 좌심부전을 일으킬 수 있다.)(단, 제품의 효능·효과가 "협심증" 및 "휴식시의 협심증"에 해당되는 제제인 경우 제외) 5) 저혈압 (수축기압 90mmHg 미만) 환자 6) 중증의 대동맥판협착증 환자 7) 리팜피신을 투여받고 있는 환자(리팜피신과 병용시에는 효소 작용으로 인해 이약의 적절한 혈중 농도를 얻지 못할 수 있다) 8) 급성 심근경색 (8일 이내) 환자 (급격한 혈행동태의 변화로 병태가 악화될 수 있다.) 9) 직장절제수술 후 회장조루술을 받은 콕낭(Kock pouch)환자 10) 이약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 대동맥판협착증, 승모판협착증 환자
2) 혈액투석요법 중인 순환혈액량감소를 동반한 고혈압 환자 (혈관확장으로 인해 과도한 혈압강하가 나타날 수 있다.)
3) 폐고혈압 환자
4) 중증의 신장애 환자
5) 경증, 중등도 혹은 중증의 간기능 장애 환자에게 투여 시 주의깊은 모니터링을 해야하며 감량이 필요할 수 있다. 니페디핀의 약물동력학적 특징은 중증의 간기능 장애 환자에게 연구되지 않았다. 따라서 니페디핀은 중증의 간기능 장애 환자에게 사용시 주의하여야 한다.
6) 울혈성 심부전 환자 (특히 고도의 좌심실 수축기능장애 환자)
7) 고령자
8) 당뇨병 환자

3. 이상반응

1) 간장 : 드물게 황달, 때때로 AST, ALT, ALP 상승등 간기능검사치이상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지한다.
2) 비뇨기계 : 때때로 BUN 상승, 드물게 크레아티닌 상승, 야뇨, 다뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 발기부전 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지한다.
3) 혈액 : 드물게 과립구감소, 무과립구증, 혈소판감소, 빈혈, 백혈구감소 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지한다.
4) 순환기계 : 때때로 흉통, 허혈성 동통 (특히 치료 초기나 용량증가시), 심근경색이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 때때로 안면홍조, 열감, 심계항진, 혈압강하, 기립성 저혈압, 하지부종, 말초부종, 저혈압, 혈관확장, 드물게 빈맥, 빈뇨, 발한, 발열, 실신, 협심증(불안정형제외), 심혈관장애 등이 나타날 수 있다.
5) 정신신경계 : 때때로 두중, 두통, 어지러움, 권태감, 신경쇠약, 감각이상, 불쾌감, 드물게 졸음, 불면, 무력감, 진전, 불안, 평형장애, 우울, 편집증상, 감각저하, 수면장애, 편두통 등이 나타날 수 있다.
6) 소화기계 : 드물게 상복부통이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다. 때때로 구역, 구토, 변비, 소화불량, 드물게 설사, 복부불쾌감, 구갈, 가슴쓰림, 식욕부진, 트림, 위장관장애, GGT상승, 위창자돌, 삼킴곤란, 식도염, 장폐색, 장궤양, 고창 매우 드물게 알레르기성 간염 등이 나타날 수 있다.
7) 과민증 : 때때로 발진, 가려움, 드물게 광과민증, 자반, 드물게 아나필락시스양 반응 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
8) 피부 : 홍피증 (박리성피부염), 드물게 홍반, 피부홍통증, 두드러기, 혈관부종(생명을 위협할 수 있는 후두부종 포함), 반구진성 발진, 농포성 발진, 수포성발진, 광과민성 피부염, 독성 표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis), 촉지자색반(palpable purpura) 등이 나타날 수 있다.
9) 골격근 : 때때로 하지경련, 드물게 염증, 관절경직, 근육통, 근경련, 사지마비감, 관절통, 관절장애, 관절종창(부기)등이 나타날 수 있다.
10) 구강 : 연용에 의해 치은비후가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우

에는 투여를 중지한다. 드물게 치은염, 잇몸증식증, 잇몸장애 등이 나타날 수 있다.

11) 대사이상 : 드물게 고혈당이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 드물게 체중감소가 나타날 수 있다.

12) 기타 : 드물게 여성형 유방이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 또한 드물게 시력불선명 등의 시각장애, 항핵항체 (ANA) 양성인 관절염, 시력이상, 안통 등이 나타날 수 있다. 악성고혈압과 혈량저하증을 동반한 투석환자에서 혈관확장으로 인해 현저한 혈압강하가 일어날 수 있다.

13) 전신 : 때때로 부종, 복통, 하지통, 동통, 드물게 알러지반응, 흉골하 흉통, 오한, 안면부종 등이 나타날 수 있다.

14) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란, 드물게 비출혈, 비충혈 등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 칼슘길항제를 급하게 투여중지하는 경우에 증상이 악화된 예가 보고되어 있으므로 휴약이 필요한 경우에는 천천히 감량하면서 관찰을 충분히 한다. 의사의 지시없이 투여를 중지하지 않도록 주의한다.

2) 혈압강하작용에 의해 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계를 조작하는 경우에는 주의한다(특히 투여시작시, 투여방법 변경시, 알코올과 병용하여 복용할 때 주의한다.).

3) 초기 투여 후 또는 증량 후 30분 이내에 허혈성 흉통이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

4) 협심증 환자에게 90밀리그램 이상의 용량을 투여한 사례에 대한 보고가 드물기 때문에 90밀리그램 이상을 사용할 때는 주의하고 임상적으로 보장된 경우에만 적용한다.

5) 임부에 이 약과 황산마그네슘 정맥주사제를 병용투여할 경우 주의하여야 한다.

6) 심부전 및 중증 대동맥판협착증 환자 가운데 혈압이 매우 낮은(수축기 혈압이 90 mmHg 미만인 중증 저혈압) 경우에는 주의하여 투여해야 한다.

7) 다른 비변형성 제품과 마찬가지로 이 약 투여로 인해 폐쇄에 따른 증상이 발생할 수 있으므로 심한 위장관 협착의 병력이 있는 환자들은 이 약을 투여할 때 주의하여야 한다. 매우 드문 경우 위장내 결석(Bezoar)이 발생할 수 있으며 외과적 처치가 필요할 수 있다. 이전의 위장관 질환의 병력이 없는 환자에서 1건의 폐쇄성 증상이 확인되었다.

8) 이 약 복용 후 바륨 조영 X-레이검사를 할 경우 이 약이 위 양성반응을 나타낼 수 있다(예, 폴립으로 판독될 수 있는 중간 결손)

9) 이 약은 사이토크롬 P450 3A4 시스템에 의해 대사된다. 이 효소계의 작용을 저해 또는 유도하는 약물은 이 약의 초회통과 대사를 변화시킬 수 있다. 따라서 다음과 같은 사이토크롬 P450 3A4 시스템을 경미~중등도로 억제시키는 제제는 이 약의 혈중농도를 증가시킬 수 있다 ; 마크로라이드계 항생제(예, 에리스로마이신), 항 HIV 단백분해 효소 억제제(예, 리토나비어), 아졸항진균제(예, 케토코나졸), 항우울제 네파조돈 및 플루옥세틴, 퀴누프리스틴/달포프리시틴, 발프로인산, 시메티딘.

이러한 약물은 병용투여시에는 혈압을 관찰해야 하고 필요한 경우 이 약의 용량 감소를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 장점막 및 간에 존재하는 사이토크롬 P450 3A4를 통해 대사된다. 따라서 이 효소계의 작용을 저해하거나 또는 유도되는 약물은 이 약의 초회통과(경구투여 후) 또는 제거를 변화시킬 수 있다.

2) 이 약을 다음과 같은 항고혈압 제제와 병용할 경우 혈압강하 작용이 증강될 수 있다 : 이뇨제, β-차단

제, ACE-저해제, 안지오텐신II(AT1) 수용체 길항제, 다른 칼슘길항제, α-아드레날린 차단제, PDE 5 억제제, 알파-메칠도파

이 약을 β-차단제와 병용투여할 때 일부 환자에서 심부전이 악화될 수 있다고 알려져 있으므로 환자들을 주의깊게 관찰해야 한다.

3) 디곡신, 테오필린, 페니토인의 혈중농도를 상승시킬 수 있다.

이 약과 디곡신을 병용투여할 경우 디곡신의 제거율이 감소될 수 있기에 디곡신의 혈중 농도가 상승될 수 있다. 따라서 두 약물을 병용투여하는 환자들은 디곡신 과량투여 증상을 주의하여 관찰해야 하며 필요할 경우 디곡신의 혈중 농도를 고려하여 디곡신(글루코시드) 용량을 감소시켜야 한다.

페니토인은 사이토크롬 P450 3A4 효소계의 작용을 유도한다. 이 약과 페니토인을 병용할 경우 이 약의 생물학적 이용률이 감소하여 이 약의 효능이 감약된다. 두 약물을 병용투여 할 경우 이 약에 대한 임상적 치료반응을 관찰하여야하며 필요한 경우 이 약의 용량증가를 고려해야 한다. 이 약과 페니토인을 병용투여하는 동안 이 약의 용량을 증가시켰다면 페니토인의 투여를 중단했을 경우 이 약의 용량감소도 고려해야 한다.

4) 시메티딘은 사이토크롬 P450 3A4를 억제시키기 때문에 이 약의 혈중농도를 증가시키며 항고혈압효과를 증강시킬 수 있다.

5) 리팜피신과의 병용에 의해 이 약의 작용이 감약될 수 있으므로 병용투여하지는 않는다(리팜피신은 사이토크롬 P450 3A4계의 효소작용을 강하게 유도한다. 따라서 리팜피신을 이 약과 병용할 경우 이 약의 생물학적이용률이 뚜렷하게 감소하여 이 약의 유효성이 감소된다.)

6) 이 약은 질산염제제와 병용투여할 수 있으나 이러한 병용에 대한 협심증에서의 유효성은 확립되어 있지 않다.

7) 쿠마린계 항응고제와 병용투여시 드물게 프로트롬빈시간을 연장시켰다는 보고가 있으나 이러한 관련성은 불확실하다.

8) 퀴니딘과 병용투여시 퀴니딘의 혈중농도가 감소 또는 이 약 투약 중지 후 일부 환자에서 명확한 퀴니딘의 혈중농도 증가가 관찰되었다. 따라서 이 약을 추가적으로 투여하거나 투약을 중지할 경우 퀴니딘의 혈중 농도를 모니터하고 필요시 퀴니딘의 투여량 조절이 권장된다. 두 가지 약물을 병용투여하였을 때 이 약의 혈중 농도가 증가한다는 보고가 있으나 이 약의 약물동태학적 성질이 변하지 않는다는 보고도 있다. 따라서 이 약을 투여하는 중에 퀴니딘을 투여할 경우 혈압을 충분히 모니터해야 한다. 필요한 경우 이 약의 투여량을 감소시켜야 한다.

9) 투보쿠라린과 같은 근육이완제와 병용투여시 투보쿠라린의 효과를 증강시킨다는 보고가 있다

10) 시사프리드와의 병용에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승했다는 보고가 있다. 두가지 약물을 병용투여하는 경우 혈압은 모니터해야 하며 필요시 이 약의 투여량을 감소시킨다.

11) 고용량의 펜타닐 마취제를 투여받은 다음 이 약을 복용한 환자에서 심한 저혈압이 보고된 적 있다.

12) 퀴누프리스틴/달포프리스틴과 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있다. 두 약물을 병용투여하는 경우, 혈압을 관찰하여야 하며 필요할 경우 이 약의 용량을 줄여야 한다.

13) 자몽쥬스는 사이토크롬 P450 3A4를 억제한다. 따라서, 이 약을 자몽쥬스와 함께 투여하면 초회통과대사가 감소되어 이 약의 혈중 농도가 증가한다. 즉, 혈압강하효과가 증강될 수 있다. 따라서 자몽쥬스를 일상적으로 복용하는 경우 혈압강하효과는 자몽쥬스를 마지막으로 섭취한 후 3일이상 지속될 수 있다.

14) β-차단제와 니페디핀 병용투여 시 니페디핀 투여시작후 드물게 심부전이 발생될 수 있고, 대동맥 협착증을 가진 환자의 경우 대동맥 흐름의 일정한 방해로 인해 니페디핀의 부하감소 효과가 적게 나타나

더 위험할 수 있다. 대부분의 협심증 환자에 대한 니페디핀의 저혈압작용은 약하고, 잘 순응되지만 몇몇의 환자에서 심한 저혈압이 나타난 적이 있다. 이러한 반응은 보통 처음 투여할 때, 또는 계속 상용량 이상을 투여할 때, β-차단제와 병용투여할 때 나타났었다.

15) 이론적으로 가능한 상호작용

(1) 마크로라이드 항생제(예, 에리스로마이신) : 이 약과 마크로라이드 항생제간의 상호작용에 관한 연구는 없다. 마크로라이드 항생제는 사이토크롬 P450 3A4를 통한 다른 약물의 대사를 억제하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 두 약물을 병용투여하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가할 가능성을 배제할 수 없다.

단, 아지스로마이신은 구조적으로 마크로라이드계 항생제와 관련이 있지만 CYP3A4을 저해하지 않는다.

(2) 플루옥세틴 : 이 약과 플루옥세틴간의 약물상호작용 가능성에 관한 임상연구는 없다. 플루옥세틴은 in vitro에서 사이토크롬 P450 3A4를 통한 이 약의 대사를 억제하는 것으로 나타났다. 그러므로 두 약물을 병용투여하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하는 것을 배제할 수 없다. 플루옥세틴과 이 약을 함께 투여할 때, 혈압을 관찰하여야 하며 필요할 경우 이 약의 투여량을 줄여야 한다.

(3) 항 HIV 단백분해효소 억제제(예, 암프레나버, 인디나버, 넬피나버, 리토나버, 사퀴나버 : 이 약과 항 HIV 단백분해효소 억제제인 암프레나버, 인디나버, 넬피나버, 리토나버, 사퀴나버간의 약물상호작용 가능성에 관한 임상연구는 없다. 이들 계열의 약물은 사이토크롬 P450 3A4를 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한 이들 계열의 약물은 in vitro에서 사이토크롬 P450 3A4를 통한 이 약의 대사를 억제하는 것으로 나타났다. 이 약과 이들 계열의 약물을 병용투여할 때 초회통과대사가 감소하고 이로 인해 약물제거가 감소하여 이 약의 혈중 농도가 증가하는 것을 배제할 수 없다. 두 약물을 함께 투여하는 경우, 혈압을 관찰하여야 하며 필요할 경우 이 약의 투여량을 줄여야 한다.

(4) 아졸 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 : 이 약과 아졸 항진균제인 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 간의 약물상호작용 가능성에 관한 상호작용연구는 없다. 이들 계열의 약물은 사이토크롬 P450 3A4를 억제하는 것으로 알려져 있다. 이 약과 이들 계열의 약물을 함께 경구로 투여했을 때, 초회통과대사가 감소되어 이 약의 생물학적 이용율이 증가하는 것을 배제할 수 없다. 두 약물을 함께 투여하는 경우, 혈압을 관찰하여야 하며 필요할 경우 이 약의 투여량을 줄여야 한다.

(5) 네파조돈 : 이 약과 네파조돈간의 약물상호작용 가능성에 관한 임상연구는 없다. 네파조돈은 사이토크롬 P450 3A4를 통한 다른 약물의 대사를 억제하는 것으로 알려져 있다. 그러므로, 두 약물을 병용투여하는 경우, 이 약의 혈중 농도가 증가하는 것을 배제할 수 없다. 네파조돈과 이 약을 함께 투여할 때, 혈압을 관찰하여야 하며 필요할 경우 이 약의 투여량을 줄여야 한다.

(6) 타크로리무스는 사이토크롬 P450 3A4를 통해 대사되는 것으로 나타났다. 최근에 발표된 자료에 따르면 경우에 따라 이 약을 병용투여하는 타크로리무스의 용량을 줄여야 했다. 두 약물을 병용투여하는 경우, 타크로리무스의 혈중농도를 관찰해야 하며 필요할 경우 타크로리무스의 용량을 줄여야 한다.

(7) 카르바마제핀 : 이 약과 카르바마제핀간의 상호작용 가능성에 관한 연구는 없었다. 카르바마제핀이 효소유도작용에 의해 구조적으로 유사한 칼슘채널차단제인 니모디핀의 혈중농도를 낮추는 것으로 나타났기 때문에 이 약의 혈중농도가 감소하고 이로 인해 효과가 감소하는 것을 배제할 수 없다.

(8) 페노바비톤 : 이 약과 페노바비톤간의 상호작용 가능성에 관한 연구는 없었다. 페노바비톤이 효소유도작용에 의해 구조적으로 유사한 칼슘채널차단제인 니모디핀의 혈중농도를 낮추는 것으로 나타났기 때문에 이 약의 혈중농도가 감소하고 이로 인해 효과가 감소하는 것을 배제할 수 없다.

(9) 발프로인산 : 이 약과 발프로인산간의 상호작용 가능성에 관한 연구는 없었다. 발프로인

산이 효소유도작용에 의해 구조적으로 유사한 칼슘채널차단제인 니모디핀의 혈중농도를 증가시키는 것으로 나타났기 때문에 이 약의 혈중농도가 감소하고 이로 인해 효과가 감소하는 것을 배제할 수 없다.

16) 상호작용이 없는 약물

(1) 이 약과 아즈말린, 베나제프릴, 데브리소퀸, 독사조신, 이베사르탄, 오메프라졸, 오를리스타트, 판토프라졸, 라니티딘, 로지글리타존, 탈리놀롤, 트리암테렌 하이드로클로로치아자이드를 병용투여하는 경우 이 약의 약물동태에 영향을 주지 않는다.

(2) 이 약과 칸데사르탄 실렉세틸의 병용투여로 인해 두 약물 모두의 약물동태는 영향을 받지 않는다.

(3) 아스피린 : 이 약과 아스피린 100mg을 병용투여하는 경우 이 약의 약물동태에 영향을 주지 않는다. 이 약의 병용투여로 혈소판응집과 출혈시간에 있어서 아스피린 100 mg의 효과는 변하지 않는다.

17) 다른 형태의 상호작용 : 이 약은 뇨중 바닐릴-만델릭산의 분광광도값을 거짓으로 증가시킬수 있다. 그러나, HPLC측정에는 영향을 주지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형발생 및 배태자 독성이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.

2) 임신한 여성에 대해 실시한 대조 임상시험은 없다.

3) 모유중으로의 이행이 보고되었으므로 수유중인 부인에는 투여하지 않는다. 부득이하게 수유부에 투여해야 할 경우 이 약이 영아에게 어떤 영향을 미치는지에 대한 경험이 없으므로 수유부는 수유를 중단해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않으므로 (뇌경색 등이 일어날 수 있다.) 저용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh Class A) 또는 중등도(Child-Pugh Class B) 간장애 환자와 정상 간기능 환자의 약동학을 비교한 연구에서, 경구투여된 니페디핀의 AUC는 정상 간기능 환자 대비 각각 93%(경증), 253%(중등도) 증가를 보였고, Cmax는 각각 64%(경증), 171%(중등도) 증가를 보였다. 니페디핀의 약동학은 중증 간장애 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 중증 중독시 혼수정도까지의 의식장애, 혈압강하, 빈맥성/서맥성 심박동장애, 고혈당증, 대사성 산증, 저산소증, 폐부종을 동반한 심인성쇽등이 관찰되었다.

2) 과량투여시 처치

(1) 치료로서 주성분을 제거하고 안정된 심혈관 상태를 회복시키는 것을 우선으로 고려한다.
(2) 경구섭취후 위세척을 완전히 행하고 필요할 경우, 소장의 자극을 함께 행한다.
(3) 이 약의 중독시 주성분의 차후 흡수를 예방하기 위해 소장을 포함하여 이 약의 제거를 가능한 완벽히 해야한다.
(4) 이 약은 투석이 가능하지 않기 때문에 혈액투석은 사용할 수 없으나, 혈장분리반출술은 권장할만하다 (높은 혈장단백결합과 분포량이 비교적 적음).
(5) 서맥성 심박동장애는 β-교감신경작용약을 이용해 대증적으로 치료할 수 있으며 생명을 위협하는 서맥성 심박동장애는 일시적인 심박동조율기를 이용한 치료를 권장할 수 있다.
(6) 심인성 쇽과 동맥확장에 기인한 저혈압은 칼슘으로 치료할 수 있다. (10-20 mL의 10% 칼슘글루콘산을 서서히 정맥주사하고 필요할 경우 반복) 이로인해 혈청칼슘농도가 정상 상한범위에 도달할 수 있다. 칼슘투여로 혈압상승이 충분하지 않은 경우 도파민 또는 노르아드레날린 같은 혈관수축성 교감신경작용약을 추가로 투여할 수 있다. 이들 약물의 용량은 얻고자 하는 효과에 따라 결정한다.
(7) 심장 과부하의 위험 때문에 추가적인 액이나 양은 주의하여 투여하여야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약과 자몽(grapefruit) 쥬스를 함께 투여하는 경우에 이 약의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 함께 투여하지 않는다.
2) 이 약은 통째로 소량의 물과 함께 복용해야 하며 씹거나 나누거나 부셔서 복용하면 안된다. 분변에서 정제와 같이 생긴 것이 있어도 걱정하지 않아도 된다. 이 약은 약물을 서서히 방출하는, 흡수되지 않는 껍질 속에 약물이 들어있어 약물의 방출이 끝나면 빈 정제는 몸 밖으로 배설된다.
3) 심한 위장관 협착(병리적 또는 의원성)의 병력이 있는 환자는 주의해야 한다. 드물게 협착이 있는 것으로 알려진 환자가 이 약을 삼킬때 폐색이 나타났다는 보고가 있다.
4) 빛에 민감한 주성분은 포장안팎의 빛으로부터 보호된다. 이 약은 습기로부터 보호되어야 하므로 사용 직전에 포장에서 꺼내야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

니페디핀은 칼슘채널차단제로서, 혈관평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈관 확장 작용 및 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학 정보

(1) 이 약은 24시간 동안 주성분 니페디핀을 일정한 속도로 제공하도록 설계된 제품이다.
(2) 이 약의 주성분 니페디핀은 막조절, 삼투압 푸쉬풀(push-pull) 방식에 의해 영차비율(zero-order rate)로 정제로부터 방출된다. 운반속도는 위장관 pH 또는 운동성과 무관한

다. 복용한 후 정제의 생물학적 비활성 부분은 손상되지 않은 채로 위장관내에 머무르다가 녹지 않은 껍질은 변을 통해 그대로 배설된다(오로스 제형에 한함).

(3) 흡수(오로스 제형) : 경구투여 후 이 약은 거의 완전히 흡수된다. 이 약의 속방출형 제형(니페디핀 캡슐)을 경구투여한 후의 전신적 이용률은 초회 통과 효과로 인하여 45-56%이다. 이 약의 항상상태 생물학적 이용률은 니페디핀 캡슐에 비해 68-86%정도이다. 식사 후 이 약을 복용할 경우 이 약의 초기 흡수율은 약간 변화되지만 이 약의 이용률의 범위에는 영향을 주지 않았다. 이 약을 투여한 후 조절된 속도로 약물 혈중농도는 서서히 상승하여 1차 복용 후 약 6-12시간에 정점에 도달한다. 반복투여 후 이 약물의 최고농도에서 최대-최저치 변동을 최소화하여 상대적으로 일정한 혈중농도가 24시간 동안 유지된다(0.9-1.2ng/mL).

(4) 분포 : 니페디핀은 혈중 단백(알부민)에 약 95% 결합한다. 정맥투여 후 분포 반감기는 5-6분으로 확인되었다.

(5) 생체내변환 : 경구투여 후 니페디핀은 소화관벽 및 간에서 1차적으로 산화작용에 의해 대사된다. 이러한 대사산물은 약물학적 특성이 없다. 니페디핀은 대사산물 형태로 주로 신장을 통해 그리고 약 5-15% 정도는 담즙을 통하여 변으로 배설된다. 변화되지 않은 주성분은 뇨에서 미량(1%미만) 회수된다.

(6) 제거 : 속방형 제형(아달라트캅셀)의 제거 반감기는 1.7-3.4시간이다. 이 약은 정제로부터 주성분이 방출되어 흡수되는 동안 최고의 혈중농도가 유지되기 때문에 이 약의 반감기는 의미있는 매개변수가 아니다.

건강한 피험자에 비해 신장애 환자는 니페디핀의 제거가 의미있게 변하지 않았다. 그러나 간 기능장애 환자에서는 전체 제거가 감소되었다. 따라서 중증의 간장애 환자의 경우 용량 감소가 필요할 수 있다.

3) 독성시험 정보

(1) 생식독성 : 니페디핀은 랫드, 마우스, 토끼에게 수치 비정상, 사지기형, 구개열 및 흉골 기형을 포함하는 기형을 유발하는 것으로 확인되었다. 수지 비정상 및 사지기형은 비정상적인 자궁 혈류 때문일 수 있으나 기관형성기(organogenesis)가 종료된 후에 니페디핀을 투여한 동물에서도 관찰되었다. 니페디핀 투여시 발육장애 태자(랫드, 마우스, 토끼), 임신기간연장/신생아생존감소(랫드; 다른 종에서는 평가하지 않음)를 포함하는 배독성, 태반독성 및 태자독성이 발생했다. 동물에서 이러한 기형발생, 배독성, 태자독성과 관련된 용량은 어미에 독성이 있는 용량이었으며 사람 권장용량의 수배 이상의 용량이었다.

(2) 수정능: 인체 최대적용용량의 30배에 해당하는 용량을 교미전 쥐에게 투여 하였을때 수정율이 감소하였다. in vitro수정능 시험에서 이 약과 같은 칼슘 길항제는 정자의 기능에 장애를 줄 수 있는 정자의 머리부분에 가역적인 생화학적 변화를 유발하였다. 이 약을 복용중인 남성에서 in vitro 수정을 통해 수정이 반복적으로 실패했을 경우 만약 다른 원인이 없다면 이 약과 같은 칼슘길항제를 그 원인으로 생각할 수 있다.

(3) 발암성 : 니페디핀은 2년 동안 경구투여시 발암성이 발견되지 않았다.

(4) 돌연변이성 : 생체실험에서 돌연변이성은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 제조일로부터 18개월

- 차광밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

○ 제조원

자사제조, 에리슨제약(주), 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 95

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 니페디핀

○ 등록번호 : 20141208-134-H-266-05

○ 제조소 명칭 : Unique Chemicals (A Division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Limited)

○ 소재지 : Plot No. 5, Phase IV, G.I.D.C. Industrial area, City: Panoli-394 116, Dist. Bharuch, Gujarat, India.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 관련 사전검토(접수번호 20230135138, 2023.07.26)

○ 안전성·유효성(의약품동등성)에 관한 자료 사전검토(접수번호 20230217357, 2023.12.26)

○ 안전성·유효성(임상시험)에 관한 자료 사전검토(접수번호 20240152184, 2024.08.02)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.11.01.		
보완요청일자	2025.01.13.	2025.01.13.	2025.01.13.
보완접수일자	2025.03.14.	2025.03.14.	2025.03.14.
최종처리일자	2025.04.17.	2025.04.17.	2025.04.17.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주4
제출여부	○	DMF 자료로 갈음								○	○	○	○	○	○	○		DMF		○	○	×	×	×	×	×	△	×	※	※	○	×	×	○	
면제사유	주4																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 국내 기허가된 동사의 고함량 제제[니페론씨알40서방정(니페디핀)]의 허가사항 범위 내에서 개발한 저함량제제임.
- 간장애 환자 대한 임상약리시험 자료 등을 제출하여 저함량 제제개발의 타당성을 입증하였고, 동규정 [별표1] 주4에 따른 자사 고함량 제제와의 비교용출시험을 통해 제제간 동등함을 입증하였음.

[약어 및 정의] : 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 니페론씨알20서방정(니페디핀)
- 주성분 : 니페디핀
- 약리작용 기전 :
  - 니페디핀은 칼슘채널차단제로서, 혈관평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈관 확장 작용 및 혈압강하 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 기허가된 동사의 고함량 제제[니페론씨알40서방정(니페디핀)]의 허가사항을 근거로 환자의 복약 순응도를 높이기 위한 목적으로 개발된 저함량 제제임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

고혈압, 관동맥심질환 (만성안정성협심증, 이형협심증, 심근경색후 증후군)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 니페디핀 단일제 허가사항 참조

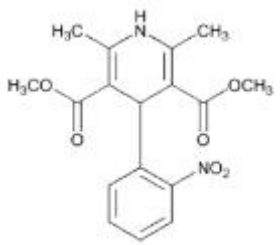
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품 등의 사전검토 3 건

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

일반명	분자식	구조식
니페디핀	$C_{17}H_{18}N_2O_6$ 346.33 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(염화물, 황산염, 과염소산적정) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험(입도분포) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성 : 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP / (PVDC, 알루미늄호일)	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 차광밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」[별표1] 주4에 따라 비교용출시험자료로서 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

6.3. 생물약제학시험

- 비교용출시험자료 제출로 갈음

6.4. 임상약리시험

- 간장애 환자 대상 약동학 시험 자료 등 제출

6.5. 유효성 및 안전성 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 동사의 기허가된 니페론씨알40서방정의 동일제형 저함량 제제로서 개발되었으며, 품목허가를 뒷받침하기 위한 자료로 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」(식약처고시) [별표1] 주4에 따른 함량고저 비교용출시험자료 1건을 제출하였음.
  - 신청 품목의 개발 타당성을 설명하는 자료로서 단일제의 기허가 사항과 이를 뒷받침할 수 있는 임상시험성적자료가 제출되었고, 서방형 제제로서 분할 또는 분쇄하여 투여할 수 없어 용량 조절이 어렵다는 점 등을 추가적으로 고려하여 종합적으로 검토한 결과 해당 제제의 개발 타당성이 인정됨.
- 신청품목인 20mg 제제(시험약)에 대해 기허가된 동사의 고함량제제(40mg 제제)를 대조약으로 하여 실시한 비교용출시험 결과 시험약은 대조약과 동등하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 니페디핀 함유 제제의 허가사항과 비교자료 제출
  - Nifedipine-Mepha 20mg Retard Depotabs, Mephar Pharm AG 스위스
  - Adalat®CR Tablet 20mg, 40, 60mg, Bayer Pharma, 일본 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 니페론씨알40서방정(니페디핀), 에리슨제약(주)과 비교자료 제출