의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.12.05	접수번호	20160302839
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	제일약품(주)		
제 품 명	제일브레비블록주2.5그램(에스몰롤염산염)(바이알)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에스몰롤염산염		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1바이알(10.0mL)중 에스몰롤염산염 2.5 밀리그램		
신청 사항	효능효과	다음 경우의 상실성빈맥의 치료 1. 수술전·후 또는 기타 긴급상황에서 심방세동 및 심방조동 환자에 대한 심실율의 신속한 조절 2. 비대상성동빈맥에서 빠른 심박수의 조절	
	용법용량	1. (2.5g/10㎖ 바이알) 이 약은 농축형이므로 직접 정맥주사하지 않으며 반드시 주사전에 희석한다. 이 약은 탄산수소나트륨과 혼합하지 않으며 적당한 정맥주사용 용액으로 희석하기 전에 다른 약물과 혼합하지도 않는다. 사용시 적합한 정맥내 용액이 들어있는 500㎖ 용기에 이 약 2바이알을 가하거나, 1바이알을 250㎖에 가하여 최종농도 10㎎/㎖로 희석한다. 희석액은 실온에서 24시간 안정하다. 2. (100㎎/10㎖ 바이알) 이 약은 정맥투여를 위해 즉시 사용가능토록 10㎎/㎖농도로 미리 희석된 제제이다. 3. 이 약에 대한 환자의 반응은 보통(약 95%이상) 성인 에스몰롤염산염로서 체중 ㎏당 50-200㎍/분의 투여범위에서 나타나며 평균 유효용량은 체중 ㎏당 100㎍/분이며 일반적 투여방법은 다음과 같다. ① 처음 1분간 부하용량으로서 체중 ㎏당 500㎍/분을 정맥주사하고, 다음 4분간 유지용량으로서 체중 ㎏당 50㎍/분을 정맥주사한다. 적절한 치료효과가 5분이내에 나타나지 않으면 다시 1분간의 부하용량을 반복하고 4분간의 유지용량을 체중 ㎏당 100㎍/분 으로 증가시켜 반복 투여한다. ② 부하용량 투여(체중 ㎏당 500㎍/분으로 1분간)를 다시 반복하고 유	

<table>
<tr><td></td><td></td><td>지용량 투여(4분간)는 체중 ㎏당 50㎍/분씩 증가시키면서 계속 투여한다.
③ 소기의 심박수와 safty end-point(예 : 낮아진 혈압)에 도달하게 되면 부하용량 투여는 생략하고, 유지량 투여에 있어서의 증가용량을 체중 ㎏당 50㎍/분에서 체중 ㎏당 5㎍/분 또는 그 이하로 감소시켜 투여한다.
④ 상실성 빈맥 환자에 있어서 적절한 심박수의 조절 및 안정된 임상상을 완수한 후, 대체약물인 부정맥용제로서 프로프라놀롤, 디곡신, 퀴니딘으로의 변경을 진행할 수 있으며 이 경우 선정된 대체약물의 표기사항을 주의깊게 숙지한다.
<table>
<tr><td>대체약물</td><td>용 량</td></tr>
<tr><td>프로프라놀롤염산염</td><td>1회 10-20mg 4-6시간마다 경구투여</td></tr>
<tr><td>디곡신</td><td>1회 0.125-0.5mg 6시간마다 경구투여 또는 정맥주사</td></tr>
<tr><td>퀴니딘</td><td>1회 200mg 2시간마다 경구투여</td></tr>
</table>
⑤ 이 약 투여용량은 대체약물 최초용량 투여 30분후에 이 약 점적속도를 50% 감소시킨다. 대체약물의 2차용량 투여후 환자의 반응을 모니터하고 만족할 만한 조절이 유지되면 이 약의 투여를 중지한다. 이 약은 48시간까지도 내약성이 우수하다.
연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td>2017. 05. 31</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td>• 영국
- Brevibloc premixed 10mg/ml solution for infusion, Baxter Healthcare Ltd
- Brevibloc premixed 10mg/ml solution for injection, Baxter Healthcare Ltd.</td></tr>
</table>

	- Esmolol hydrochlride 250mg/ml concentrate for solution for infusion, AOP Orphan Pharmaceutical AG - Esmolol hydrochloride 2500mg powder for concentrate for solution for infusion, AOP Orphan Pharmaceutical AG ● 미국 - Brevibloc injection, for intravenous use, Baxter Healthcare Ltd. · 100mg/10mL(10mg/mL) in 10mL vial · 2500mg/250mL(10mg/mL) in 250 mL premixed injection bag · 2000mg/100mL(20mg/mL) in 100 mL double strength premixed injection bag		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 주정흔, 박재현, 장정윤 (기시) 이나영, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	김혜정, 한원선, 손경훈

* 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**

다음 경우의 상실성빈맥의 치료 1. 수술전·후 또는 기타 긴급상황에서 심방세동 및 심방조동 환자에 대한 심실율의 신속한 조절 2. 비대상성동빈맥에서 빠른 심박수의 조절

○ **용법·용량**

1. (2.5g/10㎖ 바이알) 이 약은 농축형이므로 직접 정맥주사하지 않으며 반드시 주사전에 희석한다. 이 약은 탄산수소나트륨과 혼합하지 않으며 적당한 정맥주사용 용액으로 희석하기 전에 다른 약물과 혼합하지도 않는다. 사용시 적합한 정맥내 용액이 들어있는 500㎖ 용기에 이 약 2바이알을 가하거나, 1바이알을 250㎖에 가하여 최종농도 10㎎/㎖로 희석한다. 희석액은 실온에서 24시간 안정하다. 2. (100㎎/10㎖ 바이알) 이 약은 정맥투여를 위해 즉시 사용가능토록 10㎎/㎖농도로 미리 희석된 제제이다. 3. 이 약에 대한 환자의 반응은 보통(약 95%이상) 성인 에스몰롤염산염로서 체중 ㎏당 50-200㎍/분의 투여범위에서 나타나며 평균 유효용량은 체중 ㎏당 100㎍/분이며 일반적 투여방법은 다음과 같다. ① 처음 1분간 부하용량으로서 체중 ㎏당 500㎍/분을 정맥주사하고, 다음 4분간 유지용량으로서 체중 ㎏당 50㎍/분을 정맥주사한다. 적절한 치료효과가 5분이내에 나타나지 않으면 다시 1분간의 부하용량을 반복하고 4분간의 유지용량을 체중 ㎏당 100㎍/분 으로 증가시켜 반복 투여한다. ② 부하용량 투여(체중 ㎏당 500㎍/분으로 1분간)를 다시 반복하고 유지용량 투여(4분간)는 체중 ㎏당 50㎍/분씩 증가시키면서 계속 투여한다. ③ 소기의 심박수와 safty end-point(예 : 낮아진 혈압)에 도달하게 되면 부하용량 투여는 생략하고, 유지량 투여에 있어서의 증가용량을 체중 ㎏당 50㎍/분에서 체중 ㎏당 5㎍/분 또는 그 이하로 감소시켜 투여한다. ④ 상실성 빈맥 환자에 있어서 적절한 심박수의 조절 및 안정된 임상상을 완수한 후, 대체

약물인 부정맥용제로서 프로프라놀롤, 디곡신, 퀴니딘으로의 변경을 진행할 수 있으며 이 경우 선정된 대체약물의 표기사항을 주의깊게 숙지한다.

대체약물	용 량
프로프라놀롤염산염	1회 10-20㎎ 4-6시간마다 경구투여
디곡신	1회 0.125-0.5㎎ 6시간마다 경구투여 또는 정맥주사
퀴니딘	1회 200㎎ 2시간마다 경구투여

⑤ 이 약 투여용량은 대체약물 최초용량 투여 30분후에 이 약 점적속도를 50% 감소시킨다. 대체약물의 2차용량 투여후 환자의 반응을 모니터하고 만족할 만한 조절이 유지되면 이 약의 투여를 중지한다. 이 약은 48시간까지도 내약성이 우수하다.
연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 동서맥 환자
   2) 심블록(1도 이상) 환자
   3) 심인성 쇽, 명백한 심부전 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 저혈압 환자 : 이 약 투여전 혈압이 낮은 환자는 면밀히 모니터한다. 이 약 투여 환자의 20-50%가 수축기압 90mmHg 이하, 이완기압 50mmHg 이하의 저혈압을 경험하였다. 저혈압은 어느 용량에서나 나타날 수 있으나 투여용량에 관계되기 때문에 체중 ㎏당 200㎍/분을 초과하는 용량은 바람직하지 않다. 투여용량의 감소 또는 종료는 보통 30분 이내에 저혈압을 반전시킨다.
   2) 심부전 환자 : 울혈성 심부전에 있어서 순환계기능을 유지시키는데 교감신경자극이 필요한데, β-차단제는 심근수축을 더욱 억제하고 심각한 심부전을 재촉할 수 있다. 절박한 심부전의 최초증상의 경우에는 이 약 투여용량을 감소시키거나 투여를 중지한다. 이 약의 짧은 반감기 때문에 용량조정이나 투여중지로서 충분하더라도 특별한 처치를 고려할 수 있다. 어느기간 동안 β-차단제를 사용하여 심근이 계속하여 억압되면 어떤 경우에 있어서는 심부전을 일으킬 수 있다.
   3) 기관지경련 환자 : 일반적으로 기관지경련 환자에게 β-차단제를 투여하지 않는다. 이 약은 상대적인 β_1 선택성으로 기관지경련성 질환을 갖는 환자에 대해 주의하여 사용할 수

있다. 그러나 이 약의 β_1 선택성이 절대적이지 않기 때문에 최소 유효량으로 주의깊게 주입하며 기관지경련이 나타날 경우에는 주입을 즉시 중지한다. β2 효능약을 상태가 좋을 때 투여할 수 있으나 환자가 빠른 심실율을 갖고 있으므로 특별한 주의하에 사용한다.

4) 당뇨병 및 저혈당 환자 : 이 약은 β-차단제의 투여를 요구하는 당뇨병 환자에 대해서 주의하여 사용한다. β-차단제는 저혈당과 함께 일어나는 빈맥을 저지할 수 있지만 어지러움이나 발한과 같은 다른 증상에는 유의성 있게 영향을 주지 않는다.

5) 간·신장애 환자

3. 부작용

1) 심혈관계 : 증후성 저혈압(발한, 어지러움)이 보고된 바 있으며 투여중지후 그들의 약 반수는 증후를 나타냈다. 무증후성 저혈압이 보고된 바 있으며 이들의 약 63%에서 이 약 투여중 저혈압은 사라졌으며, 나머지 환자의 80%에서 이 약 투여후 30분 이내에 저혈압은 사라졌다. 발한이 환자의 10%에서 저혈압과 함께 나타났으며 때때로 말초성 허혈이 나타났다. 때때로 창백, 홍조, 서맥(심박수 50회/분 이하), 흉통, 실신, 폐부종 및 방실분리가 보고된 바 있다. 상실성 빈맥은 없으나 심각한 관동맥질환(후하방 심근경색, 불안정성 협심증)을 갖고 있는 2명의 환자에서 심각한 서맥/동휴지(sinus pause)/부전수축(asystole)이 나타났으나 투여를 중지하면 이러한 증상이 사라진다.

2) 중추신경계 : 때때로 어지러움, 혼몽, 착란, 두통, 흥분, 피로감이 나타날 수 있으며, 지각이상, 무력증, 우울, 비정상적 사고, 근심, 식욕부진, 간질, 두경감이 보고된 바 있다.

3) 호흡기계 : 때때로 기관지경련, 천명, 호흡곤란, 비충혈, 건성수포음, 수포음이 보고되었다.

4) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 소화불량, 변비, 구갈, 상복부불쾌감, 미각이상이 보고되었다.

5) 피부(주사부위) : 염증 및 경화 등이 주사부위에 일어나는 보고가 있다. 부종, 홍반, 피부변색, 주사부위의 작열감, 혈전성 정맥염 및 침윤에 따른 국소적 피부괴사가 보고되었다.

6) 기타 : 때때로 요저류, 언어장애, 부정시(abnormal vision), 견갑골통증, 경직, 발열이 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 20㎎/㎖의 투여농도는 10㎎/㎖의 투여농도보다도 혈전성 정맥염을 포함하여 더욱 심각한 정맥의 자극과 관계가 있으며, 20㎎/㎖의 투여농도는 심각한 국소반응 및 가능성 있는 피부괴사를 일으킬 수 있으므로 10㎎/㎖의 높은 농도 또는 소정맥으로의 주입이나 나비카테터를 통한 주입은 피한다.

2) 이 약의 산성 대사물은 우선적으로 신장을 통해 불변화체로 배설되기 때문에 신장애 환자에는 주의하여 투여한다. 산성 대사물의 배설반감기는 말기 신질환 환자에 있어서는 10배 연장되고 혈장농도도 상당히 증가한다.

3) 국소주입부위에 반응이 발생할 경우에는 주입부위를 바꿔야 하며 혈관으로부터 조직으로의 투과를 막기 위해 주의를 기울이며 나비침은 사용하지 않는다.

4) 이 약의 투여를 갑자기 중지하면 관동맥질환 환자에서 β-차단제를 만성적으로 사용후 갑작스런 중지에 따라 발생할 수 있는 정지효과는 없다고 보고되었으나 관동맥질환 환자에서 이 약의 투여를 갑자기 중지한 경우에는 특히 주의한다.

5. 상호작용

1) 레세르핀과 같은 카테콜아민 고갈약물을 β-차단제와 병용투여시 상가적 효과가 있다. 그러므로 이 약과 카테콜아민 고갈약물을 병용투여한 환자는 저혈압 또는 어지러움, 실신 또는 기립성 저혈압을 일으킬 수 있는 현저한 서맥의 가능성에 대해 면밀히 관찰한다.

2) 이 약과 와르파린의 상호작용에 대한 연구에 의하면 이 약과 와르파린의 병용투여가 와르파린의 혈장농도를 변경시키지 않는 것으로 나타났다. 이 약의 혈장농도는 와르파린과 병용투여시 상승하지만 이것은 임상적으로 중요하지 않다.

3) 디곡신과 이 약을 정상 지원자에게 병용투여할 경우에는 어느 시점에서 디곡신의 혈중농도가 10-20% 증가되었다. 디곡신은 이 약의 약동학에는 영향을 주지 않는다.

4) 정맥투여로 모르핀과 이 약을 정상인에게 병용투여할 경우에는 모르핀의 혈중농도에 대한 영향은 없으나 이 약의 안정된 혈중 농도는 몰핀의 존재하에 46%증가하였다. 기타 약동학적 요소는 변화가 없었다.

5) 외과수술중인 환자에 있어서 석시닐콜린에 의한 신경근차단 기간중 이 약의 영향을 연구한 바에 의하면 석시닐콜린의 신경근차단작용은 이 약의 투여에 의해서 영향을 받지 않으나 신경근차단기간은 5분에서 8분으로 연장되었다.

6) 칼슘길항제와의 관계에 대한 자료는 없으나 일반적으로 다른 β-차단제와 같이 심실기능이 손상된 환자에게 이 약과 베라파밀을 병용투여할 경우에는 신중히 투여한다. 전도장애 환자에게 병용투여하지 않으며 베라파밀을 투여중지후 48시간내에 이 약을 투여하지 않는다.

7) 흡입마취제의 저혈압효과는 이 약에 의해 증가될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 1일 30분간 체중 ㎏당 3,000㎍/분(최대인체 투여량의 10배 용량)을 정맥투여한 랫트에 대한 기형발생 연구에 의하면 모체독성, 태자독성 또는 기형발생의 증거는 없었으나 체중 ㎏당 10,000㎍/분 용량은 모체에 대해 중독성이 있었고 치명적이었다. 토끼의 경우 1일 30분간 체중 ㎏당 1,000㎍/분까지의 정맥투여 용량은 모체독성, 태자독성 또는 기형발생의 증거가 없었으나 체중 ㎏당 2,500㎍분 용량에서는 경미한 모체독성 및 태자흡수의 증가가 나타났다. 임부에 대한 적절하고 잘 대조시험된 연구결과가 없으나 임신후기 3개월간 또는

분만시 태아의 서맥을 야기시킬 수 있고 약의 투여를 중지하여도 지속된다고 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 이 약이 수유중으로 이행되는지는 알려지지 않았으나 수유부에 투여할 경우에는 주의한다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 신중히 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여시 심장마비를 일으킬 수 있다. 또한 과량투여는 서맥, 저혈압, 전기-기계적 분리(electro-mechanical dissociation), 의식상실을 야기시킬 수 있다. 이 약의 우발적인 과량투여는 상당부분이 희석상의 실수로 나타난다. 과량투여 환자중 일부는 치명적이었고 나머지 환자에게는 영구적인 폐질의 결과를 나타내었다. 정맥투여시 용량범위 625-2500mg(12.5- 50mg/kg)는 치명적인 결과를 나타내었다. 1분 이상에 걸쳐서 최고 1.75g까지 과량투여시 또는 심장수술시 1시간 이상 동안 7.5g으로 과량투여시는 완전히 회복이 가능하다. 이 약이 완전히 분해될 때까지 혈액순환이 지원될 수 있었던 환자들이 생존한 것으로 보인다. 약 9분간의 반감기로 인해 중독의 처치 1단계는 투여중지이며 관찰된 임상효과에 근거하여 다음과 같은 일반적 처치를 한다.

1) 서맥 : 아트로핀 또는 기타 항콜린약물을 투여한다.

2) 기관지경련 : β_2 효능약 또는 테오필린 유도체를 정맥투여한다.

3) 심부전 : 이뇨제 또는 디기탈리스제제를 정맥투여하며 부적절한 심장 수축으로 인한 쇽의 경우에는 도파민, 도부타민, 이소프로테레놀 또는 암리논을 정맥투여한다.

4) 증후성 저혈압 : 수액류 또는 혈압상승제를 정맥투여한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 탄산수소나트륨(5%) 주사액과 혼합할 수 없다.

2) 다른 비경구투여 약물과 같이 용액 및 용기에 대해 투여전에 미립자 및 변색여부를 시각적으로 검사한다.

3) 상실성 빈맥에 이 약 투여시 부하용량 투여와 유지용량 투여로 구성된 각 단계별로 주입한다.

11. 저장상의 주의사항
동결이 제품에 나쁜 영향을 주지 않으나 상승된 온도에 노출은 피하는 것이 바람직하다.

○ **저장방법 및 사용기간**

차광한 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.12.05				
보완요청 일자		2017.01.24	2017.01.24	2017.02.07	
보완접수 일자		2017.03.20	2017.03.20	2017.04.25	
최종처리 일자	2017.05.31				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 7. 새로운 제형(동일투여경로)

제출자료 / 구분	자료번호																																				
	1	2															3				4									5			6		7	8	비고
		가								나							가		나							바											
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	1)	2)	3)	가	나	다	가	나			
7. 새로운 제형(동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△[11]	x	x	x	x	△	△[9]	x	○	○	주8
제출여부	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유	* 제25조제2항제3호 및 27조제3항제2호 주사제로서 원료약품의 종류가 이미 허가·신고사항과 동일한 제제																																			

○ 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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 “제일브레비블록주2.5그람(에스몰롤염산염)”와 원료약품의 종류가 이미 허가·신고사항과 동일한 제제로 ‘제형 변경(앰플 → 바이알)’ 및 ‘제조소 변경’을 위해 품목허가 신청하였음.
- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 25조제2항제3호 및 27조제3항제2호에 따라 주사제로서 원료약품의 종류가 이미 허가·신고사항과 동일한 제제이므로, 이화학적동등성시험자료로 임상시험성적에 관한 자료로 갈음할 수 있으며, 제출된 자료 검토 결과, 동등함을 입증하였음.
  이외 제조소 변경에 대한 자료로 위·수탁 제조에 관한 계약서를 제출함.
  * 대조약은 의약품동등성시험기준(식약처 고시) 제1항제2호에 적합한 대조약으로 선정함.
- 효능·효과, 용법·용량(해당 내용 중, ‘앰플’을 ‘바이알’로 명칭 변경), 사용상의 주의사항은 ‘제일브레비블록주2.5그람(에스몰롤염산염)’ 허가사항을 준용하였음.
- 신청품목(농축형, 희석 사용)은 기 허가품목인 ‘제일브레비블록주100밀리그람(에스몰롤염산염)(즉시 사용)’과 주성분 함량은 다르나 성상, 용기 형상(바이알), 충전량(10mL)이 동일하여 취급상 면밀한 주의가 필요하므로 의약품을 안전하게 사용할 수 있도록 신청품목(농축형)과 기 허가품목(즉시 사용)의 제품라벨에 명확히 인지할 수 있도록 표시기재 하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 부정맥용제
- 약리작용 기전 : 속효성 베타 차단제
- 기타 약물의 간단한 설명 : 원료약품의 종류가 이미 허가·신고사항과 동일한 주사제임
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 주사제의 새로운 단위제형(바이알) 추가

1.2. 기원 및 개발경위

- 브레비블록주 2.5g의 제조원 변경 및 제형 변경을 위해 기준 및 시험방법에 따라 시험하여 대조약과 이화학적 동등성시험을 실시하여 품목허가 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **부정맥(arrhythmia)**

- 심장의 전기자극이 잘 만들어지지 않거나 자극의 전달이 잘 이루어지지 않아 규칙적인 수축이 계속되지 않고, 심장박동이 비정상적으로 빨라지거나, 늦어지거나, 혹은 불규칙하게 되는 것
- 약물치료: 베타차단제, 칼슘채널차단제(CCB), 디곡신, 항부정맥제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기 허가된 주사제(앰플)의 단위제형 추가(바이알) 건으로, 새로운 안전성 쟁점 없음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

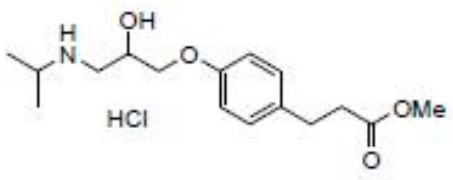
- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에스몰롤염산염
- 일반명 : methyl 3-[4-[2-hydroxy-3-(propan-2-ylamino)propoxy]phenyl]propanoate;hydrochloride
- 분자식 : C16H26ClNO4
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 에스몰롤염산염 : USP 'Esmolol Hydrochloride' 항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아세트산나트륨수화물, 아세트산무수물, 프로필렌글리콜, 에탄올, 수산화나트륨, 염산, 주사용수

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

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	갈색 유리바이알 고무마개 알루미늄캡	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

  (* 1차 포장용기: 갈색 유리 바이알, 고무마개, 알루미늄캡)

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 동 품목은 품목허가규정 제7조제3호나목4)에 따라, 6개월 이상의 장기보존시험 및 가속시험으로 함

량 등 유의성 있는 변화가 없음을 입증하여 이미 허가받거나 신고한 품목의 사용기간 이내로 설정할 수 있음

- 장기보존 6개월, 가속 6개월 안정성 시험자료에 근거하여 기 허가 품목 '제일브레비블록주2.5그람'과 동일한 '제조일로부터 24개월'의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 25조제2항제3호 및 27조제3항제2호에 따라 주사제로서 원료약품의 종류가 이미 허가·신고사항과 동일한 제제이므로, 이화학적동등성시험자료로 임상시험성적에 관한 자료로 갈음할 수 있음.

- 브레비블록주 2.5g(에스몰롤염산염)의 이화학적동등성시험보고서
  · 시험약: 제일약품(주), 제일브레비블록주2.5그램(에스몰로염산염)(바이알)
  · 대조약: 제일약품(주), 제일브레비블록주2.5그람(에스몰롤염산염)
  · 시험기관: 제일약품(주), 품질경영본부
  · 기준및시험방법: 자사기준
  · 결과: 이화학적으로 동등함.

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- BREVIBLOC(esmolol hydrochloride), Baxter Healthcare Corporation, 영국의약품집

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제일브레비블록주2.5g/mL(앰플) vs 제일브레비블록주2.5g/mL(바이알)