

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 9월 13일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	(주)종근당	② 문서번호	접수 : 8mg: 20120015489 (접수일: 2012.2.6) 16mg: 20120009591 32mg: 20120009594 (접수일: 2012.2.2)
③ 제 품 명	딜라트렌에스알캡슐 8밀리그램, 16밀리그램, 32밀리그램 (카르베 딜롤)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호:214(혈압강하제)
⑤ 원료약품분량	딜라트렌에스알캡슐 8밀리그램: 이 약 1캡슐 중 카르베딜롤 8mg 딜라트렌에스알캡슐 16밀리그램: 이 약 1캡슐 중 카르베딜롤 16mg 딜라트렌에스알캡슐 32밀리그램: 이 약 1캡슐 중 카르베딜롤 32mg ※ 동일한 원료약품및분량의 서방성과립을 양을 달리하여 캡슐에 충전		
⑥ 성 상	딜라트렌에스알캡슐 8밀리그램: 흰색 내지 미황색 속방성 및 서방성 과립이 들어있는 상, 하부 흰색의 경질캡슐제 딜라트렌에스알캡슐 16밀리그램: 흰색 내지 미황색 속방성 및 서방성 과립이 들어있는 상부 주황색, 하부 흰색의 경질캡슐제 딜라트렌에스알캡슐 32밀리그램: 흰색 내지 미황색 속방성 및 서방성 과립이 들어있는 상부 자주색, 하부 농황색의 경질캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	- 만성 안정형 협심증 - 울혈성심부전 : 이노제, digitalis 제제, ACE 억제제, 기타 혈관확장제 투여시 보조치료		
⑧ 신청용법·용량	딜라트렌에스알캡슐 8밀리그램	딜라트렌에스알캡슐 16밀리그램	딜라트렌에스알캡슐 32밀리그램
	만성안정형협심증 -이 약은 카르베딜롤 일반 제제로 1일 2회, 1회 카르	만성안정형협심증 -이 약은 카르베딜롤 일반 제제로 1일 2회, 1회 카르	만성안정형협심증 -이 약은 카르베딜롤 일반 제제로 1일 2회, 1회 카르

	베딜롤 3.125밀리그램을 안정적으로 투여받고 있는 환자에게 투여한다. -처음 이들은 1회 32mg 1일 1회 복용하고 이후 1회 64mg을 1일 1회 복용한다. -통상 1회 64mg 1일 1회로 2주간 복용하며 증량이 필요한 경우 (고령자는 제외) 1회 128mg 1일 1회로 늘린다. -이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.	베딜롤 6.25밀리그램을 안정적으로 투여받고 있는 환자에게 투여한다. -처음 이들은 1회 32mg 1일 1회 복용하고 이후 1회 64mg을 1일 1회 복용한다. -통상 1회 64mg 1일 1회로 2주간 복용하며 증량이 필요한 경우 (고령자는 제외) 1회 128mg 1일 1회로 늘린다. -이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.	베딜롤 12.5밀리그램을 안정적으로 투여받고 있는 환자에게 투여한다. -처음 이들은 1회 32mg 1일 1회 복용하고 이후 1회 64mg을 1일 1회 복용한다. -통상 1회 64mg 1일 1회로 2주간 복용하며 증량이 필요한 경우 (고령자는 제외) 1회 128mg 1일 1회로 늘린다. -이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.
	울혈성 심부전 -이 약은 카르베딜롤 일반 제제로 1일 2회, 1회 카르베딜롤 3.125밀리그램을 안정적으로 투여받고 있는 환자에게 투여한다. -일반적으로 초기치료에는 1일 1회 8mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회 16mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회 32mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회 64mg로 증량한다. -흡수속도를 조절하기 위해 식사와 함께 복용할 것이 권장된다. -각 용량마다 최소한 2주이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다. -유효한 최소용량은 1일 1회 16mg이며 최대용량은 체중이 85kg 이하인 환자는 1일 1회 64mg, 85kg 이상인 환자는 1일 1회	울혈성 심부전 -이 약은 카르베딜롤 일반 제제로 1일 2회, 1회 카르베딜롤 6.25밀리그램을 안정적으로 투여받고 있는 환자에게 투여한다. -일반적으로 초기치료에는 1일 1회 8mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회 16mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회 32mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회 64mg로 증량한다. -흡수속도를 조절하기 위해 식사와 함께 복용할 것이 권장된다. -각 용량마다 최소한 2주이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다. -유효한 최소용량은 1일 1회 16mg이며 최대용량은 체중이 85kg 이하인 환자는 1일 1회 64mg, 85kg 이상인 환자는 1일 1회 128mg이다.	울혈성 심부전 -이 약은 카르베딜롤 일반 제제로 1일 2회, 1회 카르베딜롤 12.5밀리그램을 안정적으로 투여받고 있는 환자에게 투여한다. -일반적으로 초기치료에는 1일 1회 8mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회 16mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회 32mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회 64mg로 증량한다. -흡수속도를 조절하기 위해 식사와 함께 복용할 것이 권장된다. -각 용량마다 최소한 2주이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다. -유효한 최소용량은 1일 1회 16mg이며 최대용량은 체중이 85kg 이하인 환자는 1일 1회 64mg, 85kg 이상인 환자는 1일 1회 128mg이다.

	128mg이다. -이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.	-이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.	-이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	딜라트렌에스알캡슐 8밀리그램, 16밀리그램 : 차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 사용기간 : 제조일로부터 24개월 딜라트렌에스알캡슐 32밀리그램: 차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 사용기간 : 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	◦ 기허가 일반정을 서방정으로 개발하고자 함.		
⑪ 약리작용기전	◦ 베타차단제		
⑫ 국내외 사용현황	<국내 허가현황>		
	제형	일반정	서방정
	품목명	딜라트렌정 6.25mg,12.5mg,25 mg	딜라트렌에스알캡슐64mg
	제조사	(주)종근당	(주)종근당
	함량	카르베딜롤 3.125/6.25/12.5/25mg	카르베딜롤 64mg
	허가일	1998.4.9.	2010.2.26.
	<미국 허가현황>		
	제형	일반정	서방정
	품목명	Coreg	Coreg CR Extended-release capsule
	제조사	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline
함량	카르베딜롤 3.125/6.25/12.5/25mg	카르베딜롤 10/20/40/80mg	
허가일	1995.9.14	2006.10.20	
⑬ 관련조항	◦ 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 7. 새로운제형 (일반정 (1일 2회)→서방캡슐 (1일 1회))		
⑭ 검토결과	시정적합 <시정사항> 불임.		



<붙임1> 시정사항 [(주)종근당-딜라트렌에스알캡슐 8, 16, 32밀리그램 (카르베딜롤)]

○ 용법용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

가. 용법용량

이 약은 식사와 함께 투여하며, 의사의 지시없이 용량을 증가시키거나 투여를 중단하여서는 안 된다.

이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 캡슐 전체를 삼켜서 복용한다.

참고로 카르베딜롤 일반제제에 상응하는 이 약 (서방성 제제)의 1일 용량은 다음과 같다.

일반 제제의 1일 용량	서방성 제제의 1일 용량
1일 2회, 1회 3.125 mg	1일 1회, 1회 8 mg
1일 2회, 1회 6.25 mg	1일 1회, 1회 16 mg
1일 2회, 1회 12.5 mg	1일 1회, 1회 32 mg
1일 2회, 1회 25 mg	1일 1회, 1회 64 mg
1일 2회, 1회 50 mg	1일 1회, 1회 128mg

1. 만성안정형 협심증

-처음 이틀은 1일 1회, 1회 32mg을 투여하고, 이 후 1일 1회, 1회 64mg을 투여한다.

-통상 1일 1회, 1회 64mg을 2주간 투여하며 증량이 필요한 경우 (고령자는 제외) 1일 1회, 1회 128mg을 투여한다.

2. 울혈성 심부전

-일반적으로 초기치료에는 1일 1회, 1회 8mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회, 1회 16mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회, 1회 32mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회, 1회 64mg로 증량한다.

-각 용량마다 최소한 2주이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다.

- 이 약의 유효한 최소용량은 1일 1회, 1회 16mg이며 최대용량은 체중이 85kg 이하인 환자는 1일 1회, 1회 64mg, 85kg 이상인 환자는 1일 1회, 1회 128mg이다.

나. 사용상의 주의사항의 4. 일반적주의 중 '1) 용량조절이 요구되는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 되며, 카르베딜롤 일반제제로 투여한다.'를 삭제하였음. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 7. 새로운제형 (동일투여경로)

자료 번호	기원	구조 결정, 물리화 학적 성질	안정성				독성								약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전 성	AD ME	임상	가교		
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존 성	항원 성등							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<심사자 종합적 검토의견> 시정적합

- 고함량 일반정(딜라트렌정25mg)과 서방정(딜라트렌에스알캡슐64mg)간의 생물학적동등성입증자료 (기입증) 및 서방캡슐간의 용량비례성입증자료 (카르베딜롤 일반정의 용량비례성에 대한 기존자료 포함)로 기허가 일반정과 서방캡슐 각 함량에 대한 동등성이 인정되며, 일반정에 대한 과거 기수행 임상시험결과로 수행된 PK/PD 모델링자료로 동 성분의 노출/반응 관계가 인정되는 바, 신청 효능효과 및 용법용량이 타당하다 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 기허가 일반정을 서방정으로 개발하고자 함.
- 작용기전 : 베타차단제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기시단독심사결과통지서 발급

3. 안정성시험자료

3.1 완제 안정성시험 (장기보존시험 및 가속시험자료)

- 자료의 종류 : 국내시험자료
- 안정성 시험항목 : 성상, 확인시험, 용출시험, 제제균일성시험, 함량시험, 유연물질시험
- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 기타 : 기허가된 딜라트렌에스알캡슐 64밀리그램: 제조일로부터 30개월

3.2. 검토의견 : 적합

4. 임상시험성적에 관한 자료

- 제출자료 : 1상 임상시험 2건, 약물의 혈중농도와 임상효과와의 관계에 관한 자료

6.1 1상 임상시험자료

- ① 건강한 남성 자원자를 대상으로 딜라트렌 SR 캡슐의 용량비례성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 변형교차설계 임상시험
- ② 건강한 한국인 남성 자원자에서 서방형 카르베딜롤 제제인 딜라트렌 SR 캡슐 64 mg의 경구 투여 시 약동학적 특성에 대한 음식물의 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여, 교차 임상시험

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	식이요법 ¹⁾ (주)	피험자수 (N)
125HPS11E	무작위배정, 공개, 단회투여, 변형교차설계	건강한 남성 지원자	단회	표준식사 시작 후 30분	30명
125HPS11F	무작위배정, 공개, 단회투여, 교차설계	건강한 남성 지원자	단회	공복 고지방식이	24명

6.2 약물의 혈중농도와 임상효과와의 관계에 관한 자료

- ① Dilatren IR (Carvedilol)의 혈중농도에 따른 운동유도 심박수의 변화에 대한 PK-PD modeling
[원개발사의 기 수행 임상시험 (Single-dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study of BM 14.190 in young and old healthy volunteers) 결과로부터 모델링 수행]

6.3 기타 참고자료

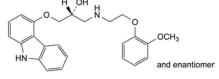
- ① 신규서방성제제의 안전성·유효성 심사기준 (2010)
- ② 용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인 (2008)
- ③ NOTE FOR GUIDANCE ON MODIFIED RELEASE ORAL AND TRANSDERMAL DOSAGE FORMS (EMA)
- ④ BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS-GENERAL CONSIDERATIONS (FDA) 등

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<붙임 4>

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	종근당	제품명	딜라트렌에스알캡슐32밀리그램 딜라트렌에스알캡슐16밀리그램 딜라트렌에스알캡슐8밀리그램																																																																																																																		
성분명	카르베딜롤	제 형	캡슐제																																																																																																																		
구분	☐ 수입 ☒ 제조	분류번호	214																																																																																																																		
신 청	☐ 1) 신약 ☒ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																				
제출자료	<table border="1"> <tr> <th rowspan="4">구분 \ 제출자료</th><th colspan="16">자 료 번 호</th></tr> <tr> <th colspan="16">2</th></tr> <tr> <th colspan="8">가</th><th colspan="8">나</th></tr> <tr> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th><th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th></tr> <tr> <td>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>자료범위</td><td>○</td><td>※</td><td>※</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td></tr> <tr> <td>제출여부</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td></tr> </table>			구분 \ 제출자료	자 료 번 호																2																가								나								1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																자료범위	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×
구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																																																																																																				
	2																																																																																																																				
	가								나																																																																																																												
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																						
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																					
자료범위	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																					
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																																																																					
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																																																																																	
	(2RS)-1-(9H-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]amino]propan-2-ol.	*CARVEDILOL	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄																																																																																																																		
주성분 시험항목	* 유럽약전																																																																																																																				
	☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☐ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>																																																																																																																				
제제 시험항목	☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>																																																																																																																				
	제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>																																																																																																																				
종합 검토의견	적합																																																																																																																				

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등