

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.07.03.	접수번호	20170150139
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	에리슨제약(주)		
제품명	네비스톨정1.25밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	네비보롤염산염		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정 (59.8밀리그램) 중 네비보롤염산염(1.3625mg)		
신청 사항	효능효과	만성 심부전(경증~중등증의 만성 안정형 심부전이 있는 70세 이상 노인 환자에서 표준치료시 보조치료)	
	용법용량	<p>1. 만성 심부전</p> <p>1) 70세 이상의 노인 환자</p> <p>이 약은 지난 6주간 급성 심부전의 병력이 없었던 만성 안정형 심부전 환자에 투여되어야 하며, 이 약 투여 2주전까지 이노제, 디곡신, ACE 저해제, 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제 등의 심혈관계 약물들의 투여량이 안정화되어야 한다. 이 약은 환자의 상태를 고려하면서 환자별 최적의 용량에 도달할 때까지 1~2주 간격으로 점차적으로 용량을 증량하여야 한다. 네비보롤로서 1일 1회 1.25mg으로 치료를 시작하며, 필요한 경우 1일 1회 2.5mg, 1일 1회 5mg, 1일 1회 10mg까지 증량할 수 있다. 1일 최대 복용량은 10mg이다. 음식과 함께 복용할 수 있다.</p> <p>2) 심부전 환자</p> <p>최대 내성용량까지의 증량은 개개 환자별로 조절되므로 경증에서 중등도의 심부전환자에 서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 심부전(혈청 크레아티닌\geq250μmol/L) 환자에서의 사용경험이 없으므로 투여하지 않는다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2017. 10. 30.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	

	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		붙임 참조	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정훈, 박재현, 장정운 (기시) 이나영, 박재현, 장정운
GMP* 평가부서		GMP 담당자	

* 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

만성 심부전(경증~중등증의 만성 안정형 심부전이 있는 70세 이상 노인 환자에서 표준치료 시 보조치료)

○ 용법·용량

1. 만성 심부전

1) 70세 이상의 노인 환자

이 약은 지난 6주간 급성 심부전의 병력이 없었던 만성 안정형 심부전 환자에 투여되어야 하며, 이 약 투여 2주전까지 이뇨제, 디곡신, ACE 저해제, 안지오텐신II수용체 차단제 등의 심혈관계 약물들의 투여량이 안정화되어야 한다. 이 약은 환자의 상태를 고려하면서 환자별 최적의 용량에 도달할 때까지 1~2주 간격으로 점차적으로 용량을 증량하여야 한다. 네비보롤로서 1일 1회 1.25mg으로 치료를 시작하며, 필요한 경우 1일 1회 2.5mg, 1일 1회 5mg, 1일 1회 10mg까지 증량할 수 있다. 1일 최대 복용량은 10mg이다. 음식과 함께 복용할 수 있다.

2) 신부전 환자

최대 내성용량까지의 증량은 개개 환자별로 조절되므로 경증에서 중등도의 신부전환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신부전(혈청 크레아티닌 $\geq 250\mu\text{mol/L}$) 환자에서의 사용경험이 없으므로 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

1) 이 약에 과민증 환자

2) 기관지경련 또는 기관지천식의 병력을 가진 환자

3) 대사성 산증 환자

4) 서맥($< 60\text{ bpm}$), 방실블록(2, 3도)환자

5) 급성 심부전, 심인성 속 또는 inotropic 치료(정맥주사)를 필요로 하는 대상부전성 심부전 환자

6) 조절되지 않는 심부전환자

- 7) 저혈압 환자 (수축기혈압 < 90mmHg)
- 8) 중증의 말초순환장애 환자
- 9) 동방차단을 포함한 동기능부전증후군 환자
- 10) 치료되지 않는 크롬친화 세포종환자
- 11) 간부전 또는 간기능 손상 환자
- 12) 임신부 또는 수유부
- 13) 중증의 신부전 (혈청 크레아티닌 $\geq 250\mu\text{mol/L}$)을 가진 만성 심부전 환자
- 14) 이 약은 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 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 1) 만성 장애성 폐장해 환자
- 2) 치료되지 않은 울혈성 심부전(CHF) 환자
- 3) 허혈성 심부전 환자
- 4) 말초순환장애가 있는 환자 (레이노증후군, 간혈성 파행)
- 5) 1도 심차단 환자
- 6) 무저항성 α -수용체 매개의 관상동맥 혈관수축에 기인한 Prinzmetal 협심증환자
- 7) 갑상선 기능항진증 환자 (빈맥 증상을 은폐시킬 수 있다.)
- 8) 건선의 병력이 있는 환자
- 9) 당뇨병 환자 (혈당치에는 영향을 미치지 않으나 저혈당의 특정한 증상(빈맥, 심계항진)을 은폐시킬 수 있다.)
- 10) 고령자

3. 이상반응

이상반응은 고혈압과 만성심부전으로 분리하였다.

<고혈압>

- 1) 과민증 : 발진이 나타날 수 있다.
- 2) 눈 : 때때로 시력손상이 나타날 수 있다.
- 3) 순환기계 : 때때로 서맥, AV차단, AV전도지연, 저혈압, 심부전, 간혈성 파행(의 증가)이 나타날 수 있다.
- 4) 정신신경계 : 자주 두통, 현기증, 감각이상, 때때로 우울, 악몽, 매우 드물게 실신이 나타날 수 있다.
- 5) 소화기계 : 자주 설사, 변비, 메스꺼움, 때때로 소화불량, 고창, 구토가 나타날 수 있다.
- 6) 호흡기계 : 자주 호흡곤란, 때때로 기관지경련이 나타날 수 있다.
- 7) 피부 및 피하조직 : 때때로 가려움증, 홍반성 발진, 매우 드물게 건선의 악화가 나타날

수 있다.

8) 기타 : 자주 부종, 피로감, 때때로 발기부전이 나타날 수 있다.

9) 면역계 : 빈도불명의 혈관신경성 부종, 과민증이 나타날 수 있다.

10) 다른 베타차단제에서 다음과 같은 이상반응이 보고되어 있다.

① 정신신경계 : 환각, 정신병, 혼미, 청색성 사지

② 눈 : 안구건조, practolol형 안점막피부 독성

③ 기타 : 레이노이드 현상

<만성심부전>

1) 매우 자주 서맥, 현기증, 자주 심부전의 악화, 기립성저혈압, 약물 불내성, 1도 방실차단, 하지부종이 나타날 수 있다.

<국내 시판 후 조사 결과>

국내에서 4년 동안 757명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해 사례발현율은 25.6%(194/757명, 346건)로 보고되었다.

- 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 15.2%(115/757명, 166건)이었다. 보고된 약물유해반응으로는 어지러움이 2.8%(21명, 21건), 두통이 1.2%(9명, 9건), 변비, 부종이 각각 0.8%(6명, 6건), 구역, 가슴쓰림, 설사, 불면증, 두근거림이 각각 0.7%(5명, 5건), 소화불량, 복통, 서맥이 각각 0.5%(4명, 4건), 구토, 빈뇨, 혈당상승이 각각 0.4%(3명, 3건), 목/어깨통증이 0.3%(2명, 3건), 감각이상, 위염, 가슴통증, 피로감, 무력증, 효과부족, 체중감소, 호흡곤란, 기침, 감기, 건성기침, 식욕부진, 불안, 등통증, 혈중크레아티닌증가, 귀울림이 각각 0.3% (2명, 2건), 현기증, 떨림, 신경근육병증, 위식도역류, 과민성대장증후군, 구갈, 위궤양, 위장장애, 전신쇠약, 얼굴부종, 전신부종, 상기도감염, 비염, 인후통, 콧물, 초조, 우울증, 졸림, 관절통, 옆구리통증, 목경직, 허리통증, BUN증가, 방광불편, 방광염, 요로결석, 혈뇨, 당뇨병, 두드러기, 무좀, 발한, 백선증, 고혈압, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 홍조, 코피, ALT 증가, AST증가, 바이러스감염, 갑상선염, 만성골수성백혈병이 각각 0.1%(1명, 1건)순으로 나타났다.

이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 가슴쓰림, 불면증, 두근거림이 각각 0.7%(5명, 5건), 복통이 0.5%(4명, 4건), 빈뇨, 혈당상승이 각각 0.4%(3명, 3건), 목/어깨통증이 0.3%(2명, 3건), 위염, 가슴통증, 무력증, 효과부족, 체중감소, 기침, 감기, 건성기침, 식욕부진, 불안, 등통증, 혈중크레아티닌증가, 귀울림이 각각 0.3%(2명, 2건), 현기증, 떨림, 신경근육병증, 위식도역류, 과민성대장증후군, 구갈, 위궤양, 위장장애, 전신쇠약, 전신부종, 상기도감염, 비염, 인후통, 콧물, 초조, 졸림, 관절통, 옆구리통증, 목경직, 허리통증, BUN증가, 방광불편, 방광염, 요로결석, 혈뇨, 당뇨병, 두드러기, 무좀, 발한, 백선증, 고혈압, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 홍조, 코피, ALT 증가, AST증가, 바이러스감염, 갑상선염, 만성골수성백혈병이 각각 0.1%(1명, 1건)로 보고되었다.

- 중대한 약물유해반응은 감각이상, 가슴통증, 호흡곤란, 서맥, 뇌혈관질환, 만성골수성백혈

병이 각각 1명에서 1건 보고되었고, 이 중 가슴통증, 뇌혈관질환, 만성골수성백혈병은 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응이었다.

4. 일반적 주의

다음은 베타차단제에 일반적으로 적용되는 것이다.

- 1) 베타차단제의 연속적 사용은 마취유도 및 삽관시의 부정맥 위험성이 감소된다. 베타차단제의 사용이 수술준비에 방해될 경우 최소한 24시간 전에 베타차단제를 미리 중지해야 한다. 심근 억제를 일으키는 마취제는 주의관찰한다. 미주신경 반응은 아트로핀을 정맥투여하여 억제할 수 있다.
- 2) 베타차단제는 서맥을 일으킬 수 있으므로 휴식시의 맥박이 50~55bpm으로 떨어지거나 서맥을 일으킬 것으로 판단될 경우에는 용량을 감소시킨다.
- 3) 베타차단제는 항원에 대한 감수성과 아나필락스 반응의 정도를 증가시킬 수 있다.
- 4) 허혈성 심질환 환자의 경우, 1~2주 이상의 간격을 두고 베타차단제의 치료를 차츰차츰 중단해야 한다. 협심증의 악화를 예방하기 위해서는 다른 대체치료를 동시에 시작해야 한다
- 5) 초회투여 및 용량 증량시마다 약물 투여 후 적어도 2시간동안 경험 많은 의사의 감독하에 환자의 임상상태 (특히 혈압, 심박수, 전도 장애, 신기능 악화의 징후)등이 안정적인지 관찰되어야 한다.
- 6) 약물을 증량하는 동안 심기능의 악화나 불내성이 관찰되면 초회용량을 투여하거나 용량을 감소하여 투여하도록 하며, 필요한 경우 (중증의 저혈압, 급성 폐부종을 동반한 심부전의 악화, 심인성 쇼크, 증상성 서맥 또는 방실 차단 발생) 즉각적으로 약물투여를 중단한다.

5. 상호작용

<약력학적 상호작용 (일반적인 베타차단제의 상호작용)>

- 투여가 권장되지 않는 약물

- 1) 칼슘길항제 (염산베라파밀, 딜티아젠크)와 병용투여시 수축성과 방실 전도에 대한 부정적인 영향이 있을 수 있으므로 주의하여야 한다. 베타차단제로 치료를 받고 있는 환자에게 베라파밀을 정맥으로 투여하는 경우 심각한 저혈압과 방실 차단이 일어날 수 있으므로, 이 약 투여환자에게는 베라파밀을 정맥투여하지 않는다.
- 2) Class 1 항부정맥용약 (퀴니딘, 하이드로퀴니딘, 시벤졸린, 플레카이나이드, 디소피라미드, 리도카인, 맥실레틴, 프로파페논)과 병용투여시 방실전도시간에 대한 영향과 부정적인 변력작용이 증가될 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
- 3) 중추작용 항고혈압약 (클로니딘, 구안파신, 목소니딘, 메칠도파, 릴메니딘)과의 병용투여시 심박동 및 심박출량의 감소, 혈관이완과 같은 중추 교감신경 긴장의 감소에 의한 심부전의 악화가 발생할 수 있다. 이 계열 약물의 갑작스런 투약중단 (특히 베타 차단제의 투약중지 전)에 의해 반동성 고혈압의 위험이 증가할 수 있다. 두 약물의 병용투여는 권장되지 않

는다.

· 투여에 신중한 주의를 요하는 약물

4) Class III 항부정맥용약 (아미오다론)과의 병용투여에 의해 방실전도시간에 대한 영향이 증강될 수 있다.

5) 마취제와의 병용사용은 반사성 빈맥을 줄이며 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 마취의사에게 투여받고 있음을 알려주어야 한다.

6) 인슐린이나 경구용 당뇨병용약과 병용시 혈당치에는 영향을 주지 않지만 저혈당의 특정한 증상(심계항진, 빈맥)을 은폐시킬 수 있다.

7) 항경련제(바클로펜) 또는 항종양제(아미포스틴)와 항고혈압약과의 병용투여 시 혈압저하가 증대될 수 있으므로, 항고혈압약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

· 투여에 주의를 요하는 약물

8) 디기탈리스제제를 베타-차단제와 병용하면 방실전도시간을 연장시킬 수 있다. 그러나 이 약의 임상시험에서 임상적인 상호작용은 보이지 않았고, 디곡신의 약력학에도 영향을 미치지 않았다.

9) 디하이드로피리딘계 칼슘차단제 (암로디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니트렌디핀)과 병용투여시 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있다. 또한 심부전환자에서 심실 펌프기능 약화의 위험성도 배제될 수 없다.

10) 항정신병약 및 항우울약 (삼환계, 바르비탈계, 페노치아진계)의 병용투여는 베타차단제의 저혈압 효과를 증강시킬 수 있다.

11) NSAIDs와의 병용사용은 이 약의 혈압강하효과에 영향을 주지 않는다.

12) 교감신경흥분제는 베타 차단제의 효과를 방해할 수 있다.

<약동학적 상호작용>

13) 이 약은 CYP2D6 동종효소를 통해 대사되므로 주로 이 경로를 통해 대사되는 파록세틴, 플루옥세틴, 치오리다진, 퀴니딘과의 병용투여에 의해 이 약의 혈중농도가 증가되어 과도한 서맥 및 기타 이상반응 발생의 위험성을 증가시킬 수 있다.

14) 시메티딘과의 병용투여시 이 약의 혈중농도는 상승하지만 임상효과에는 변함이 없다. 라니티딘과의 병용투여는 이 약의 약동학에 영향을 주지 않는다. 이 약은 음식과 함께 복용하는 경우나 식사간에 제산제를 복용할 때 같이 투여될 수 있다.

15) 니카르디핀과 병용투여시 두 약물의 혈중농도를 약간 증가시키나 임상효과에는 변함이 없다.

16) 알코올, 퓨로세미드 또는 히드로클로로치아짓과의 병용투여는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

17) 이 약은 와파린의 약동학이나 약력학에 영향을 미치지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았다. 베타차단제는 태반환류를 감소시키는데 이것은 자궁내의 태아사망과 미숙 및 조숙 분만을 초래할 수 있다. 또한 부작용(저혈당, 서맥)이 태아와 신생아에서 나타날 수 있다. 출생후 기간에서 신생아의 심장 및 폐합병증의 위험성이 증가된다. 따라서 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게 투여하지 않는다.

2) 대부분의 베타차단제 특히 네비보롤과 그 활성대사물과 같은 지방친화성화합물은 유즙을 통과한다. 이 약이 인체 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 동물시험에서 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한투여

소아에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로, 소아에게 투여하지 않는 것이 권장된다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에는 다음 사항에 주의하여 저용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

1) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다 (뇌경색 등이 나타날 수 있다.).

2) 휴약이 필요할 경우에는 천천히 감량한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 과량투여시 서맥, 저혈압, 기관지 경련, 급성 심부전이 나타날 수 있다.

2) 처치

① 과량투여나 과민성의 경우 환자를 철저히 보호 감독하고 혈당치를 점검한다.

② 위장관에 남아있는 잔여약물 흡수는 위세척, 활성탄, 완화제의 투여로 치료할 수 있다.

③ 서맥이나 광범위한 미주신경반응은 아트로핀이나 메칠아트로핀의 투여로 치료할 수 있다.

④ 저혈압이나 쇼크는 혈장 또는 혈장대용제로 치료하며 필요시 카테콜아민을 사용할 수도 있다.

⑤ β차단효과는 필요효과가 얻어질 때까지 염산 이소프레날린을 약 5ug/분 또는 도부타민을 2.5ug/분의 초기용량을 서서히 정맥투여하여 막을 수 있다. 난치성인 경우에는 이소프레

날린을 도파민과 함께 투여할 수 있다. 만약 이것으로도 효과적이지 않을 경우 글루카곤 50~100ug/kg 정맥투여를 고려한다. 필요한 경우 주사는 한시간내에서 반복하며, 필요시 글루카곤 70ug/kg/h의 정맥주입을 추가할 수 있다. 심한 저항성 서맥을 치료할 경우 페이스 메이커를 삽입할 수도 있다.

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 네비보롤염산염, 20120309-178-I-47-01, F.I.S FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.p.A, Chemical Plant Via Dovaro 36045 Lonigo, Italy

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	2017.07.03.				
보완요청 일자		2017.08.28.	2017.08.28.		
보완접수 일자		2018.09.15.	2018.09.15.		
최종처리 일자	2018.10.30.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제2제8호 및 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 단일제)

제출 자료	자료번호																							비 고												
	1	2								3				4					5			6			7	8										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나				다	가	나							
구분	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				
3.제출 범위	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	주3 4
제출 여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

※ 새로운 이성체 및 염류등인 경우에 제출하여야 하는 것

주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품및분량이 유사한 경우에 한하여 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 유사하지 않은 경우 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다.

○ 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
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(네비스톨정1.25밀리그램)은 용법·용량 범위 내 단위제형당 주성분의 함량을 증가하여 허가받고자 하는 품목으로, 임상시험성적에 관한 자료로서 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료(결과: 동등)를 제출함.
- 동 규정 제2조제8호 및 '[별표 1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감'에 따르면, 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 경우에는 이미 허가된 용법·용량 범위 내에 해당되어야 함. 신청 함량(1.25mg)은 네비보톨의 '심부전' 용법·용량 범위 내에만 해당되며 '심부전' 관련 효능·효과 및 용법·용량을 제출하였고, 사용상의 주의사항은 네비레트정(네비로롤염산염) 허가사항을 준용하였음.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류 : 혈압강하제(214)
- 약리작용 기전 : 선택적 베타1 차단제
- 기타 약물의 간단한 설명: 유효성분의 함량만의 증감(네비보롤염산염 정제 2.5mg, 5mg → 네비보롤염산염 정제 1.25mg)
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 복약순응도 개선을 위한 새로운 함량 추가

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 자사(에리슨제약) 허가품목인 '네비스톨정5밀리그램(네비보롤염산염)'의 1/4배 함량인 '유효성분의 함량만의 증감-단일제'에 해당하는 자료제출의약품임.
- '네비스톨정5밀리그램'을 대조약으로 하여, 신청품목 '네비스톨정1.25밀리그램'의 의약품동등성시험(비교용출)을 실시하였으며, 동등함 입증하였음.

1.3. 신청 적응증 및 치료법

- 심부전: 심장의 구조적 혹은 기능적 이상으로 말초 기관에 필요한 만큼의 산소를 전달하지 못하는 상태
- 만성심부전(CHF)

심부전은 심실내 혈액의 출입 능력을 손상시키는 구조적 또는 기능적 심장질환에서 초래될 수 있는 복합적인 임상 증후군임. 심부전의 주요 징후는 호흡곤란과 피로로, 이는 운동 내성과 체액 잔류를 제한할 수 있고 폐울혈과 감각 장애를 야기할 수도 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 단위제형당 주성분의 함량을 감량하여 허가받고자 하는 저함량 제제로, 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)

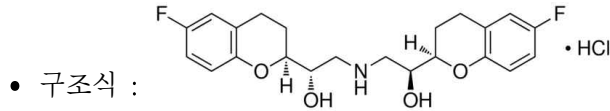
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 네비보롤염산염
- 일반명 :

[2R*[R*[R*(S*)]]]-alpha, alpha' -[iminobis(methylene)]-bis[6-fluoro-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-methanol]-hydrochloride

- 분자식 : $C_{22}H_{25}F_2N_4 \cdot HCl$



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 별규

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 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C / 60% RH	HDPE병	기준 내 적합
가속시험	40°C / 75% RH		

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품동등성시험
 - 시험제목: 네비스톨정1.25밀리그램(네비보롤염산염)의 비교용출시험 결과보고서
 - 시험결과: 동등
 - 원료약품변경 수준: A (대조약: 네비스톨정 5밀리그램, 시험약: 네비스톨정 1.25밀리그램)
 - 시험조건: 기준및시험방법에 다른 용출액 pH 1.2
 - 시험약 및 대조약 모두 15분 이내 평균 85% 이상 용출

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

구분	제품명	유효함량(mg) (네비보롤로서)	제조사
미국	Bystolic Tablets	2.5, 5, 10, 20	Forest Laboratories, Inc.
영국	Nebilet Tablets	5	A. Menarini Farmaceutica Internazionale SRL
	Nebivolol Tablets	2.5	Concordia International-formerly AMCo
	Nebivolol Tablets	5	Actavis UK Ltd
독일	Nebilet Tablets	5	Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
스위스	Nebilet Tablets	5	A. Menarini AG
프랑스	Nebilox Tablets	5	A. Menarini International
호주	Nebilet Tablets	<u>1.25</u> , 5, 10	A. Menarini Australia Pty Ltd

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

- 네비스톨정1.25밀리그램(신청품목) vs 네비레트정(네비보롤염산염 5mg)