

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

- 관련조항 : 의약품등의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2009-17호, 2009.5.1.) 제2조제7호 및 별표 1. 화학구조 또는 본질 구성이 전혀 새로운 신물질 의약품 및 제28조제2항

구 분		자 료 번 호										비고						
심 사 대 상		1	2	3		4				5			6		7	8		
				가	나	가	나	다	라	마	바		가	나			다	라
신약	화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○		
제출여부		○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	
		의약품등의 품목허가신고심사 제28조제2항에 따른 독성 및 약리시험자료 면제																

*주 : 자료번호 1 내지 8은 동규정 제5조제1항제1호 내지 제8호의 자료를 말한다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 1) 장기보존시험자료 (36개월)
- 2) 가속시험자료 (6개월)
- 3) 가혹시험자료

4. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집:

- 1) S 16257-2의 제 1상 시험. 12명의 건강한 지원자에 대하여 단회 경구 투여 후 약물-음식 상호 작용에 대한 약동학 시험. 정상 상태 약동학적 특성에 대한 투여 시간의 영향 확인. 공개 교차 시험 (PKH-16257-003-FRA)
- 2) 단회 경구 투여 후 건강한 지원자에서 ivabradine의 약동학에 미치는 고지방 식이, 고열량의 영향 평가. 공개, 교차, 단일 기관 시험 (PKH-16257-017-DEU)
- 3) 4명의 건강한 남성 지원자에 대한 20mg [¹⁴C]-S 16257의 단회 경구 투여 후 배설 균형, 약동학 및 대사 시험. 공개 시험 (PKH-16257-002)
- 4) 건강한 지원자에 대하여 ivabradine 을 반복 투여한 후 정맥 내 ivabradine의 농도 평가.

- 건강한 지원자에 대한 공개, 단일 기관, 단일군 시험 (PKH-16257-013)
- 5) 건강한 지원자에 대하여 S 18982의 단회 경구 용량 증가 및 단회 정맥 용량의 안전성 및 약동학 평가. 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 시험 (CL1-16257-039)
- 6) 건강한 남성 지원자에 대하여 활동, 안전성, 약동학적 파라미터에 대한 S 18982의 8mg, 16mg, 24mg(bid)의 반복 경구 투여의 영향. 제 1상, 단일 기관, 이중맹검, 위약 대조 시험 (CL1-16257-040)
- 7) 통합 분석: 건강한 지원자에 대하여 S 18982의 단회 또는 반복 경구 투여 후 약동학 및 약력학적 분석 (RC-03-16257-004-DHPK)
- 8) S 16257-2의 통합 분석: 환자에 대한 1일 2회 반복 경구 투여 후 약동학. 모집단 약동학 분석 (RC-004-16257-005-DHPK)
- 9) 손상된 간기능 환자를 대상으로 ivabradine의 경구 및 정맥 단회 투여 후 약동학, 내약성, 안전성 평가. 공개, 단일 기관 시험 (PKH-16257-008-FRA)
- 10) 12명의 건강한 남성 지원자에게 S 16257-2의 단회 투여 후 S 16257과 그 대사체의 약력학 및 약동학에 미치는 케토코나졸 반복 투여의 영향 연구 (PKH-16257-004)
- 11) 12명의 건강한 여성 지원자에게 S 16257-2의 단회 투여 후 S 16257과 그 대사체의 약동학 및 안전성에 미치는 케토코나졸 반복 투여의 영향 연구 PKH-16257-006
- 12) 두 그룹의 6명의 건강한 남성 지원자들에게 S 16257-2 또는 S 18982를 단회 경구 및 단회 정맥 투여한 후 케토코나졸과 ivabradine(S 16257-2) 또는 그 대사체(S18982)의 병용 투여의 영향 평가. 공개, 단일기관, 2개의 독립적 단일군 시험 (PKH-16257-010)
- 13) 건강한 지원자들에게 단독 투여 또는 케토코나졸과 병용으로 2.5mg bid, 5mg bid, 10mg bid의 용량을 증가시켜 ivabradine을 반복 경구 투여하였을 때 용량 조절의 영향 평가. 공개, 단일 군, 단일 기관 시험 (PKH-16257-012)
- 14) 12명의 젊은 건강한 지원자들에게 S 1 6257(단회 경구 투여)의 안전성 및 약동학에 미치는 조사마이신의 반복 투여의 영향; 공개, 단일 기관 시험 (PKH-16257-005)
- 15) 건강한 지원자를 대상으로 경구 투여한 ivabradine의 약동학에 미치는 반복 경구 투여한 오메프라졸 및 란소프라졸의 영향 평가 (PKH-16257-009)
- 16) 건강한 지원자를 대상으로 ivabradine과 심바스타틴의 정상 상태 경구 병용 투여의 내약성, 안전성, 약동학 평가 (CL1-16257-042)
- 17) 건강한 지원자를 대상으로 ivabradine과 lacidipine의 반복 경구 병용 투여의 영향 평가. 무작위 배정, 이중맹검, 단일 기관, 교차 시험 (CL1-16257-048)
- 18) 건강한 남성 지원자에게 ivabradine과 병용 투여하였을 때, S 16257과 S 18982(활성 대사체)의 안전성과 약동학에 대한 자몽 주스 반복 투여의 영향 평가. 공개, 단일 기관 시험 (PKH-16257-007)
- 19) 건강한 피험자를 대상으로 S 16257의 경구 투여 후 S 16257과 그 대사체의 약동학과 안전성에 대한 *Hypericum perforatum*의 반복 경구 투여의 영향 평가. 공개, 2-기간,

교차, 비 무작위 배정, 제 1상 약동학 상호작용 단일 기관 시험 (PKH-16257-014)

- 20) 공복 및 식후 조건에서 건강한 지원자에게 단회 및 1일2회 반복 경구 투여 후 ivabradine(S 16257) 및 그 주요 대사체(S 18982) 약동학의 통합 분석 (RC-02-16257-002-PHPK)
- 21) S 16257의 첫 번째 제 1상 시험: 건강한 지원자의 내약성 및 약동학에 대한 단회 경구 용량 증가의 영향 평가. 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 단일 용량 증가 시험 (CL1-16257-001)
- 22) 60명의 건강한 지원자를 대상으로 7일간 입원을 하는 동안 S16257의 경구 용량을 증가 시키면서 반복 투여하였을 때 위약과 비교한 내약성 및 약동학에 대한 영향 평가. 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 용량 범위 확인 시험 (CL1-16257-002)
- 23) 60명의 건강한 지원자를 대상으로 S16257의 정맥 급속 주입 용량 증가가 내약성 및 약동학에 미치는 영향 평가: 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 용량 범위 확인 시험(1, 2, 4, 8, 16, 24mg) (CL1-16257-003)
- 24) 50명의 건강한 지원자를 대상으로 S16257(16mg, 32mg, 48mg, 64mg, 80mg)의 48 시간 정맥 주입 용량 증가가 내약성 및 약동학에 미치는 영향 평가: 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 용량 범위 확인 시험. (CL1-16257-004)
- 25) 정량 심전도법을 이용하여 12명의 건강한 지원자에 대한 S 16527-2의 전기생리학적 영향 연구. 3가지 용량의 S 16257 및 위약을 단회 경구 투여. 이중맹검- Latin square . (CL1-16257-007)
- 26) 9명의 건강한 지원자에게 S 16257-2, 프로프라놀롤, 위약을 단회 경구 투여한 후 혈역학 및 생물학적 작용의 비교. 이중맹검, 무작위 배정, latin square study. (CL1-16257-008)
- 27) 정상의 기저치의 전기생리학적 검사 결과를 나타내는 성인 환자에 대하여 S 16257의 단회 정맥 투여의 전기생리학적 영향 평가 (CL2-16257-010)
- 28) 비정상의 좌심실 기능을 가진 44명의 환자에 대하여 좌심실 기능의 글로벌 지수에 대한 단회 S 16257 정맥 투여(최대 0.25mg/kg)의 영향. 단일 맹검 위약 대조 제 2상 시험 (CL2-16257-011)
- 29) 심장 수술 후 심방 세동의 치료에 있어서 S 16257의 단회 정맥 투여: 52명의 성인 환자에 대한 무작위 배정, 단일 맹검, 위약 대조 시험. (CL2-16257-012)
- 30) 발작 심방세동의 치료에 대한 S 16257 및 위약의 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 교차 시험 (CL2-16257-013)
- 31) 정상의 기저치의 전기생리학적 검사 결과를 나타내는 성인 환자에 대하여 S 16257(0.2 mg/kg)의 단회 정맥 투여의 전기 생리학적 영향- 공개 시험 (CL2-16257-014)
- 32) 정상 및 거의 정상의 베이스라인 전기생리학적 검사 결과를 나타내는 16명의 성인 환자에 대하여 S 16257의 단회 정맥 투여의 전기 생리학적 영향- 공개 시험 (CL2-16257-015)

- 33) 아스피린 100mg을 단회 투여한 건강한 지원자에 대하여 혈소판 기능에 미치는 ivabradine 10mg bid의 반복 투여의 영향 평가 (CL1-16257-024)
- 34) 아스피린 75mg od를 반복 투여한 건강한 지원자에 대하여 혈소판 기능에 미치는 ivabradine 10mg bid의 반복 투여의 영향 평가 (CL1-16257-041)
- 35) 건강한 지원자에게 딜티아젬 120mg bid와 병용 투여하였을 때 이바브라딘 10mg bid의 경구 반복 투여의 내약성, 안전성, 약동학 평가. 공개 단일 기관 시험 (CL1-16257-027)
- 36) 건강한 지원자에게 베라파밀 120mg bid와 병용 투여하였을 때 이바브라딘 10mg bid의 경구 반복 투여의 내약성, 안전성, 약동학 평가. 공개 단일 기관 시험 (CL1-16257-029)
- 37) 건강한 지원자에게 경구 이바브라딘과 와파린 병용 투여의 내약성, 안전성, 약동학 평가 (CL1-16257-033)
- 38) 건강한 지원자에게 디곡신 0.375 mg od와 병용 투여하였을 때, 이바브라딘의 반복 경구 투여의 영향 평가 (CL1-16257-036)
- 39) 건강한 지원자에게 아테놀올 50mg od와 이바브라딘을 반복 경구 병용 투여하였을 때의 영향 평가 (CL1-16257-043)
- 40) 건강한 지원자에게 이미프라민 100mg 또는 치오리다진 50mg의 단회 경구 용량과 병용 투여하였을 때 이바브라딘의 반복 경구 투여의 영향 평가: 2개의 독립적 단일군으로 구성된 공개 단일기관 시험 (CL1-16257-049)
- 41) 경구로 S 16257-2의 단회 및 이후 반복 투여 후(이중 맹검 평행군 시험) 및 정맥 투여 경로로 S 16257-2의 단회 투여 후(10mg base, bolus) 18명의 건강한 지원자에서 휴식시 및 운동시 심박수에 미치는 S16257-2의 영향에 대한 약동학 및 약력학적 모델링. 공개 시험 (PKH-16257-001)
- 42) S16257-2의 메타 분석: 건강한 지원자에게 단회 정맥 급속주입, 단회 경구 투여 및 1일 2회 반복 경구 투여 후 약동학/약력학. 모집단 약동학/약력학 분석 (RC-96-16257-001-PHPK)
- 43) 안정형 관상 동맥 질환이 있는 환자를 대상으로 아테놀올 50mg od와 함께 이바브라딘 10mg bid를 반복 경구 병용 투여하였을 때의 영향 평가. 공개, 단일 기관 연구 (CL2-16257-026)
- 44) 안정형 관상 동맥 질환이 있는 환자를 대상으로 딜티아젬(서방형, 120mg bid)을 병용 투여하였을 때, 이바브라딘(2.5 및 5mg bid의 상승 용량)의 반복 경구 투여의 영향 평가: 2개 기관에서 실시한 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 2개 평행군 시험 (CL2-16257-028)
- 45) 아미오다론 200mg od를 투여하는 환자에게 병용 투여하였을 때 이바브라딘 10mg bid의 반복 경구 투여의 영향 평가. 두 시험 기관에서의 공개 단일군 시험 (CL2-16257-050)
- 46) S 16257-2의 통합 분석: 환자를 대상으로 1일 2회 반복 경구투여한 후 심박수에 대한

S16257 및 S 18982의 약동학 및 약력학적 모델링 (RC-04-16257-006-DHPK)

- 47) 심박수 보정 식을 사용한 시험들을 통합하여 건강한 지원자와 환자에 있어서 경구 투여 후 S 16257의 QTc 간격 연장 가능성 평가. 통합 분석 (RC-04-16257-008-DHPK)
- 48) 만성 안정형 협심증이 있는 입원환자를 대상으로 4번의 단회 S 16257-2(5mg, 10mg, 15mg, 20mg) 및 위약의 경구 투여의 안전성 및 유효성에 대한 용량 범위 평가 (CL2-16257-006)
- 49) 안정형 운동 협심증(effort angina pectoris)을 나타내는 환자를 대상으로 위약과 비교한 3가지 경구 용량(2.5, 5, 10mg bid)의 S 16257의 항 협심증 유효성 및 안전성에 대한 용량 범위 평가 2주간의 다기관, 평행군, 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 시험. 2주의 용량범위 결정기간(P1-P2 기간) (CL2-16257-009)
- 50) 안정형 운동 협심증(effort angina pectoris)을 나타내는 환자를 대상으로 위약과 비교한 3가지 경구 용량(2.5, 5, 10mg bid)의 S 16257의 항 협심증 유효성 및 안전성에 대한 용량 범위 평가 2주간의 다기관, 평행군, 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 시험. (CL2-16257-009, P3 기간)
- 51) 안정형 운동 협심증(effort angina pectoris)을 나타내는 환자를 대상으로 위약과 비교한 3가지 경구 용량(2.5, 5, 10mg bid)의 S 16257의 항 협심증 유효성 및 안전성에 대한 용량 범위 평가 2주간의 다기관, 평행군, 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 시험. (CL2-16257-009, P4 기간)
- 52) 관상동맥질환으로 진단받은 환자에서 atenolol (50 mg, 1일 1회)과 비교시 이바브라딘의 경구투여용량 증량(10 mg, 15 mg 및 20 mg, 1일 2회)에 대한 심장 및 전반적인 안전성과 약동학 평가. 다국적 4주, 다기관, 평행군, 이중맹검, 대조시험. (CL2-16257-047)
- 53) 안정형 운동성 협심증 환자에서 amlodipine background 치료와 함께 이바브라딘을 장기간 경구투여하였을 때 위약과 비교시 이바브라딘의 항협심증에 대한 유효성 및 안전성 평가. 3개월간 다국적 다기관, 평행군, 이중맹검, 무작위배정, 대조 시험. (CL3-16257-018)
- 54) 안정형 운동성 협심증 환자에서 atenolol과 비교시 이바브라딘 장기간 경구투여의 항협심증에 대한 유효성 및 안전성 평가. 4개월간 다국적 다기관, 평행군, 이중맹검, 무작위배정, 대조 시험. (CL3-16257-017)
- 55) 안정형 운동성 협심증이 있는 환자에서 atenolol 투여와 비교시 ivabradine 10mg 1일 2회 장기간 경구투여의 내약성 및 안전성 평가. 1년간, 무작위배정, 이중맹검, 대조, 평행군, 다기관 다국적 시험. (CL3-16257-019)
- 56) 안정형 운동성 협심증 환자에서 amlodipine(10mg 1일 1회)과 비교시 이바브라딘 장기간 경구투여의 항협심증에 대한 유효성 및 안전성 평가. 3개월간의 무작위배정, 이중맹검, 대조, 병행군, 다국가 다기관 시험. (CL3-16257-023)

- 57) 30명의 건강한 지원자들에서 12일의 입원기간동안 S 16257의 3가지 반복 경구 용량의 안과 내성(visual tolerance)에 대한 영향; 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 용량-범위 시험. (CL1-16257-005)
- 58) 30명의 건강한 지원자들에서 12일의 입원기간동안 S 16257의 3가지 반복 경구 용량의 안과 내성(visual tolerance)에 대한 영향; 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 용량-범위 시험. (CL1-16257-005)
- 59) 안정형 운동성 협심증이 있는 환자에서 이바브라딘(5mg vs. 7.5mg) 장기간 경구투여의 내약성 및 안전성 평가. 1년간 다국적 다기관, 평행군, 무작위배정, 이중맹검 시험. (CL3-16257-021)
- 60) 안정형 운동성 협심증이 있는 환자에서 이바브라딘 7.5mg의 장기간 경구투여의 안전성을 평가하는 장기간 공개 연구. 12개월의 다국적 다기관, 연장 연구. (CL3-16257-022)
- 61) 안정적 울혈성 심부전으로 치료를 받고 있고, 관상 동맥 질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 위약과 비교한 이바브라딘 10mg bid의 3개월간 만성 경구 투여의 영향 평가 (CL2-16257-030)

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 : EMEA 허가

8. 국내 유사제품과의 비교표