[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-04-19	접수번호	20210064974
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		바이엘코리아(주)		
제 품 명		나라돌바이알주500(설프로스톤)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		설프로스톤(DMF등록번호: 20190624-210-J-378)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1바이알 중 설프로스톤 0.5mg		
신청 사항	효능효과	1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도 2. 출산 후 이완성 자궁출혈		
	용법용량	이 약은 심장 및 순환계 기능을 살펴볼 수 있는 최신 설비와 집중 치료 장비가 있는 병원에서 숙달된 산부인과 의사에 의해 사용되어야 한다. 높은 최고 혈장 농도를 피하기 위해서, 그리고 정맥 내 주입 시 올바른 모니터링 및 관리를 위해, 자동 주입 장치를 통해 약물 주입이 이루어지도록 권고된다. 태아에 손상을 줄 수 있으므로 이 약으로 시작한 모든 치료시 임신이 종결되어야 한다. 외견상으로 완전히 유산된 후라 할지라도 소파술(Curettage)을 실시한다. 1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도 - 설프로스톤으로서 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다. 이 약은 10시간 이상 투여되면 안된다. 표 1의 A:시작용량에 따라 치료를 시작한다. 만약 결과가 만족스럽지 못하면 표 1의 B:최대용량까지 투여량을 증가할 수 있다. 혈청농도가 높아질수록 부작용 발현율도 증가할 수 있으므로 어떠한 상황 하에서도 시간당 최대 용량(B)를 초과하지 않는다. 또		

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
한 점적주사 중에는 환자를 지속적으로 관찰한다.
표1) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도
<table>
<tr><th>투여속도</th><th>μg/분</th><th>ml/분</th><th>적/분</th><th>μg/시간</th></tr>
<tr><td>A: 시작 용량</td><td>1.7</td><td>0.9</td><td>~17</td><td>100</td></tr>
<tr><td>B: 최대 용량</td><td>8.3</td><td>4.2</td><td>~83</td><td>500</td></tr>
</table>

24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다.
치료목적이 달성되지 않았다면 최종투여가 끝난 지 12-24시간 후 점적주사를 반복할 수 있다.
2. 출산 후 이완성 자궁출혈
자궁 이완 외의 출산 후 출혈의 원인이 배제되어야 한다. 산부인과 진찰 시 진단적 확인을 위해 옥시토신을 일차 치료로서 투여한다. 옥시토신을 이용한 치료의 효과가 충분치 않은 경우 곧바로 이 약의 투약을 실시한다 (이차 치료).
이 약 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다.
만약 표2의 A:시작용량으로 수 분 내에 출혈이 중단되지 않거나 현저히 감소되지 않는다면 점적율을 표2의 B:최대용량까지 증가할 수 있다.
치료 효과가 나타난 이후 점적율을 표2 C:유지용량으로 감소시켜야 한다.
표2) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도
<table>
<tr><th>투여속도</th><th>μg/분</th><th>ml/분</th><th>적/분</th><th>μg/시간</th></tr>
<tr><td>A: 시작용량</td><td>1.7</td><td>0.9</td><td>~17</td><td>100</td></tr>
<tr><td>B: 최대용량</td><td>8.3</td><td>4.2</td><td>~83</td><td>500</td></tr>
<tr><td>C: 유지용량</td><td>1.7</td><td>0.9</td><td>~17</td><td>100</td></tr>
</table>

24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다. 만일 위험상태가 조절되지 않는다면 다른 처치를 취한다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="4">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2022-01-20</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>신청사항과 동일함</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>신청사항과 동일함</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>첨부 참조</td></tr>
</table>

	저장방법 및 사용기간	냉장(2-8℃) 보관, 밀봉용기, 제조일로부터 18개월		
	허가조건	해당사항 없음		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 백주현 연구관, 김영림 과장 (기시) 유지혜 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사관, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 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

1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도

2. 출산 후 이완성 자궁출혈

○ 용법·용량

이 약은 심장 및 순환계 기능을 살펴볼 수 있는 최신 설비와 집중 치료 장비가 있는 병원에서 숙달된 산부인과 의사에 의해 사용되어야 한다.

높은 최고 혈장 농도를 피하기 위해서, 그리고 정맥 내 주입 시 올바른 모니터링 및 관리를 위해, 자동 주입 장치를 통해 약물 주입이 이루어지도록 권고된다.

태아에 손상을 줄 수 있으므로 이 약으로 시작한 모든 치료시 임신이 종결되어야 한다. 외견상으로 완전히 유산된 후라 할지라도 소파술(Curettage)을 실시한다.

1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도

- 설프로스톤으로서 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다.

이 약은 10시간 이상 투여되면 안된다. 표 1의 A:시작용량에 따라 치료를 시작한다. 만약 결과가 만족스럽지 못하면 표 1의 B:최대용량까지 투여량을 증가할 수 있다.

혈청농도가 높아질수록 부작용 발현율도 증가할 수 있으므로 어떠한 상황 하에서도 시간당 최대 용량(B)를 초과하지 않는다. 또한 점적주사 중에는 환자를 지속적으로 관찰한다.

표1) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도

투여속도	μg/분	ml/분	적/분	μg/시간
A: 시작 용량	1.7	0.9	~17	100
B: 최대 용량	8.3	4.2	~83	500

24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다.

치료목적이 달성되지 않았다면 최종투여가 끝난 지 12-24시간 후 점적주사를 반복할 수 있다.

2. 출산 후 이완성 자궁출혈

자궁 이완 외의 출산 후 출혈의 원인이 배제되어야 한다. 산부인과 진찰 시 진단적 확인을 위해 옥시토신을 일차 치료로서 투여한다. 옥시토신을 이용한 치료의 효과가 충분치 않은 경우 곧바로 이 약의 투약을 실시한다 (이차 치료).

이 약 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다.

만약 표2의 A:시작용량으로 수 분 내에 출혈이 중단되지 않거나 현저히 감소되지 않는다면 점적율을 표2의 B:최대용량까지 증가할 수 있다.

치료 효과가 나타난 이후 점적율을 표2 C:유지용량으로 감소시켜야 한다.

표2) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도

투여속도	μg/분	ml/분	적/분	μg/시간
A: 시작용량	1.7	0.9	~17	100
B: 최대용량	8.3	4.2	~83	500
C: 유지용량	1.7	0.9	~17	100

24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다. 만일 위험상태가 조절되지 않는다면 다른 처치를 취한다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

냉장(2-8°C) 보관, 밀봉용기, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 설프로스톤

○ 제조원 : CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co., Ltd.

○ 소재지 : To utca 1-5, Budapest, H-1045, Hungary

○ DMF 등록번호 : 20190624-210-J-378

1.4 허가조건

해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	′21.04.19.				기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		′21.06.16.(1차) ′21.12.30.(2차)	′21.06.16.(1차) ′21.12.30.(2차)	′21.06.21.(1차)	
보완접수 일자		′21.11.17.(1차) ′22.01.07.(2차)	′21.11.17.(1차) ′22.01.07.(2차)	′21.11.17.(1차)	
최종처리 일자	‘22.1.20				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨　부] 사용상의 주의사항

[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		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△ 주1	×	×	△	×	△ 주9	×	○	○	주8
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	※ 원료의약품에 관한 자료는 DMF 등록번호로 갈음함.																																		

○ 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]

- 앰플→바이알 제형변경에 따라 이화학적동등성시험자료를 제출함

- 대조약과 시험량의 함량 차이가 5% 이내로 기준에 적합하며 그 외 기시법의 시험항목도 기준에 부합하므로 두 제제는 이화학적으로 동등한 것으로 판단됨

- 첨가제 중 일부의 배합목적을 변경하여 신청하였으나 제조공정 상 제형에 따른 첨가제 투입의 차이가 없으며 앰플 제형 허가 시 배합목적을 확인할 수 있는 자료가 부재하고 현재 신청한 목적이 타당한 것으로 검토(기시 검토서 참조)된 바, 명시된 배합목적 변경에 따른 추가적인 자료요청은 필요하지 않다고 판단함

	대조약				시험약			
원료약품 및 그 분량	배합목적	원료명	규격	분량	배합목적	원료명	규격	분량
	주성분	설프로스톤	별규	0.5	주성분	설프로스톤	별규	0.5
	팽윤제	포비돈	EP	5.0	가용화제	포비돈	EP	5.0
	완충제	트로메타몰	EP	1.5	pH 완충제	트로메타몰	EP	1.5
	완충제	염산	EP	12.58	pH 조절제	염산	EP	적량
	용해제	주사용증류수	EP	480.42	용매	주사용증류수	EP	적량

- 사용상의주의사항 중, 전문가를 위한 정보를 제출하였으며 문맥에 맞게 시정함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

본 민원의 신청품목인 “나라돌바이알주500(설프로스톤)”은 폐사의 기허가품목인 “나라돌주500(설프로스톤)(품목기준코드: 200800968)”과 동일한 원약분량과 제조방법으로 동일 제조원에서 제조되는 완제의약품입니다. 본 신규품목허가 신청은 ‘의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정’ 제3조 제5항에 따라 주사제의 경우 단위 제형별로 각각 품목허가를 신청하기 위함입니다.

앰플과 바이알 모두에서 사용되는 원료의약품인 설프로스톤의 제조원 및 관리 규격은 동일하며, DMF등록된 원료를 사용합니다 (DMF등록번호: 20190624-210-J-37).

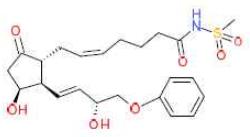
변경사항은 앰플에서 바이알로 일차 포장용기가 변경되었으며, 완제의약품의 기준 및 시험방법 중 제제균일성시험이 변경되었습니다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 설프로스톤(Sulprostone)
- 일반명: 5-Heptenamide, 7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E,3R)-3-hydroxy-4-phenoxy-1-buten-1-yl]-5-oxocyclopentyl]-N-(methylsulfonyl)-,(5Z)-
- 분자식: C23H31NO7S (465.56 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(엔도톡신, 미생물한도) ■ 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)

- 포비돈, 트로메타몰, 염산, 주사용증류수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타(용액의 투명도, 용액의 색)) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험(수분) ■ 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.*

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음.

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ℃	갈색유리바이알/ 고무마개	적합
가속시험	25℃/60% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 18 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 18 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

	회사명	제품명	Lot No.	Lot 크기	제조일(사용기간)
대조약	Patheon Italia	나라돌주	19N002	25.578	2019.04
시험약	Patheon Italia	나라돌바이알주	20NF02	25.000	2020.04

원료약품 및 그 분량	대조약				시험약			
	배합목적	원료명	규격	분량	배합목적	원료명	규격	분량
	주성분	설프로스톤	별규	0.5	주성분	설프로스톤	별규	0.5
	팽윤제	포비돈	EP	5.0	가용화제	포비돈	EP	5.0
	완충제	트로메타몰	EP	1.5	pH 완충제	트로메타몰	EP	1.5
	완충제	염산	EP	12.58	pH 조절제	염산	EP	적량
	용해제	주사용증류수	EP	480.42	용매	주사용증류수	EP	적량

시험기관	Patheon Italia S.p.A	시험책임자	Paolo Cavarischia

기준 및 시험방법	규격			시험항목
	완제	대조약	나라돌주	성상, 확인, pH, 순도, 수분, 불용성이물, 불용성미립자, 엔도톡신, 무균, 제제균일성, 함량
		시험약	나라돌바이알주	성상, 확인, pH, 순도, 수분, 불용성이물, 불용성미립자, 엔도톡신, 무균, 제제균일성, 함량

시험결과

시험 횟수	대조약	1회	시험약	1회

시험항목	기준	대조약	시험약	판 정
성상	흰색의 동결 건조된 물질	적합	적합	적합
확인시험	적합하여야 한다	적합	적합	적합
용액의 투명도 용약의 색	투명하고 이물이 없다 색의 비교액 B6, BY6, Y6 보다 진하지 않아야 한다	적합	적합	적합
제제균일성시험 판정값 최소값 최대값	최대 15% 최소 75% 최대 12.5%	1.7 98.4 100.4	8.3 91.8 101.7	적합
pH	4.0~6.0	5.1	5.1	적합
수분	최대 4.0%	1.5	0.2	적합
유연물질	5,6 트랜스-설프로스톤 ~2.5%	0.5	0.5	적합
	PGA2 유도체 ~2.5%	1.0	0.5	적합
	PGB2 유도체 ~1.0%	ND	ND	적합
	15-에피-설프로스톤 ~1.0%	0.2	0.2	적합
	확인된 유연물질 ~0.5%	0.3	0.3	적합
	미확인 유연물질 ~0.5%	ND	ND	적합
	유연물질 총합 ~5.0%	2.0	1.5	적합
함량	0.45~0.55 mg/용기	0.497	0.494	적합
무균시험	미발견	적합	적합	적합
불용성이물	입자크기 10 um 이상 최대	36	57	적합

	6000/용기 입자크기 25 um 이상 최대 600/용기	1	1	
엔도톡신	<0.5 EU/ug	0.0	0.006	적합
시험기간	2020.7~2020.12	최종 판정일	2020.12.22	
검토의견	대조약과 시험량의 함량 차이가 5% 이내로 기준에 적합하며 그 외 기시법의 시험항목도 기준에 부합하므로 두 제제는 이화학적으로 동등한 것으로 사료됨			

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<table>
<tr><th>항목</th><th>신청사항</th><th>나라돌주500</th></tr>
<tr><td>효능효과</td><td>1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도
2. 출산 후 이완성 자궁출혈</td><td>1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도
2. 출산 후 이완성 자궁출혈</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td>이 약은 심장 및 순환계 기능을 살펴볼 수 있는 최신 설비와 집중 치료 장비가 있는 병원에서 숙달된 산부인과 의사에 의해 사용되어야 한다.
높은 최고 혈장 농도를 피하기 위해서, 그리고 정맥내 주입 시 올바른 모니터링 및 관리를 위해, 자동 주입 장치를 통해 약물 주입이 이루어지도록 권고된다.
태아에 손상을 줄 수 있으므로 이 약으로 시작한 모든 치료시 임신이 종결되어야 한다. 외견상으로 완전히 유산된 후라 할지라도 소파술(Curettage)을 실시한다.
1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도
- 설프로스톤으로서 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다.
이 약은 10시간 이상 투여되면 안된다. 표 1의 A:시작용량에 따라 치료를 시작한다. 만약 결과가 만족스럽지 못하면 표 1의 B:최대용량까지 투여량을 증가할 수 있다.
혈청농도가 높아질수록 부작용 발현율도 증가할 수 있으므로 어떠한 상황 하에서도 시간당 최대 용량(B)를 초과하지 않는다. 또한 점적주사 중에는 환자를 지속적으로 관찰한다.
표1) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도
<table>
<tr><td>투여속도</td><td>㎍/분</td><td>ml/분</td><td>적/분</td><td>㎍/시간</td></tr>
<tr><td>A: 시작 용량</td><td>1.7</td><td>0.9</td><td>~17</td><td>100</td></tr>
</table>
</td><td>이 약은 심장 및 순환계 기능을 살펴볼 수 있는 최신 설비와 집중 치료 장비가 있는 병원에서 숙달된 산부인과 의사에 의해 사용되어야 한다.
높은 최고 혈장 농도를 피하기 위해서, 그리고 정맥내 주입 시 올바른 모니터링 및 관리를 위해, 자동 주입 장치를 통해 약물 주입이 이루어지도록 권고된다.
태아에 손상을 줄 수 있으므로 이 약으로 시작한 모든 치료시 임신이 종결되어야 한다. 외견상으로 완전히 유산된 후라 할지라도 소파술(Curettage)을 실시한다.
1. 치료목적의 유산유도 및 태아의 자궁내 사망시 분만유도
- 설프로스톤으로서 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다.
이 약은 10시간 이상 투여되면 안된다. 표 1의 A:시작용량에 따라 치료를 시작한다. 만약 결과가 만족스럽지 못하면 표 1의 B:최대용량까지 투여량을 증가할 수 있다.
혈청농도가 높아질수록 부작용 발현율도 증가할 수 있으므로 어떠한 상황 하에서도 시간당 최대 용량(B)를 초과하지 않는다. 또한 점적주사 중에는 환자를 지속적으로 관찰한다.
표1) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도
<table>
<tr><td>투여속도</td><td>㎍/분</td><td>ml/분</td><td>적/분</td><td>㎍/시간</td></tr>
<tr><td>A: 시작 용량</td><td>1.7</td><td>0.9</td><td>~17</td><td>100</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

항목	신청사항	나라돌주500
	B: 최대 용량 | 8.3 | 4.2 | ~83 | 500 24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다. 치료목적이 달성되지 않았다면 최종투여가 끝난 지 12-24시간 후 점적주사를 반복할 수 있다. 2. 출산 후 이완성 자궁출혈 자궁 이완 외의 출산 후 출혈의 원인이 배제되어야 한다. 산부인과 진찰 시 진단적 확인을 위해 옥시토신을 일차 치료로서 투여한다. 옥시토신을 이용한 치료의 효과가 충분치 않은 경우 곧바로 이 약의 투약을 실시한다 (이차 치료). 이 약 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다. 만약 표2의 A:시작용량으로 수 분 내에 출혈이 중단되지 않거나 현저히 감소되지 않는다면 점적율을 표2의 B:최대용량까지 증가할 수 있다. 치료 효과가 나타난 이후 점적율을 표2 C:유지용량으로 감소시켜야 한다. 표2) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도 투여속도 | μg/분 | ml/분 | 적/분 | μg/시간 A: 시작용량 | 1.7 | 0.9 | ~17 | 100 B: 최대용량 | 8.3 | 4.2 | ~83 | 500 C: 유지용량 | 1.7 | 0.9 | ~17 | 100 24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다. 만일 위험상태가 조절되지 않는다면 다른 처치를 취한다.	B: 최대 용량 | 8.3 | 4.2 | ~83 | 500 24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다. 치료목적이 달성되지 않았다면 최종투여가 끝난 지 12-24시간 후 점적주사를 반복할 수 있다. 2. 출산 후 이완성 자궁출혈 자궁 이완 외의 출산 후 출혈의 원인이 배제되어야 한다. 산부인과 진찰 시 진단적 확인을 위해 옥시토신을 일차 치료로서 투여한다. 옥시토신을 이용한 치료의 효과가 충분치 않은 경우 곧바로 이 약의 투약을 실시한다 (이차 치료). 이 약 500㎍을 생리식염주사액 250ml에 용해하여 점적 정맥주사한다. 만약 표2의 A:시작용량으로 수 분 내에 출혈이 중단되지 않거나 현저히 감소되지 않는다면 점적율을 표2의 B:최대용량까지 증가할 수 있다. 치료 효과가 나타난 이후 점적율을 표2 C:유지용량으로 감소시켜야 한다. 표2) 생리식염주사액 250mL에 용해하였을 때 투여속도 투여속도 | μg/분 | ml/분 | 적/분 | μg/시간 A: 시작용량 | 1.7 | 0.9 | ~17 | 100 B: 최대용량 | 8.3 | 4.2 | ~83 | 500 C: 유지용량 | 1.7 | 0.9 | ~17 | 100 24시간 동안 최대 투여 용량은 이 약 1,500㎍이다. 만일 위험상태가 조절되지 않는다면 다른 처치를 취한다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

해당사항 없음

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 근육주사로 투여하지 않으며 정맥주사를 통해서만 투여한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 기관지 천식 및 경련성 기관지염 환자

2) 대상부전성 심부전(대상부전의 징후가 없는 경우도 포함) 등 심질환이 이미 존재하는 환자

3) 중증 고혈압 환자

4) 중증 간 또는 신질환 환자

5) 대상부전성 당뇨병 환자

6) 뇌경련 환자

7) 녹내장 환자

8) 갑상선 중독증 환자

9) 부인과적 급성 감염 환자

10) 궤양성 대장염, 급성 위궤양 환자

11) 겸상적혈구성 빈혈 및 지중해 빈혈 환자

12) 급성 심실궤양 환자

13) 일반적인 중증 질환 환자

14) 혈관질환[특히 관상혈관 질환(협심증, 레이노(Raynaud)증후군, 동맥고혈압, 심박동 장애)] 또는 그 병력이 있는 환자

15) 자궁수술의 병력이 있는 환자 또는 손상된 자궁을 가진 환자

16) 류마티스성 질환(만성 다발성관절염 포함) 환자

17) 살아있는 태아의 유도분만(설프로스톤과 같은 합성 프로스타글란딘의 경우 태아에 미칠 수 있는 영향을 배제할 수 없음)

18) 프로스타글란딘 또는 이 약 성분에 과민증 환자

19) 혈전색전증 또는 혈전성정맥염의 병력이 있는 환자

20) 간질의 병력이 있는 환자

21) 임신 말기의 여성

22) 심혈관계 질환 또는 심혈관계 질환에 대한 위험인자(흡연, 고지혈증, 혈관변이를 수반한 당뇨병)를 가진 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

위험성 평가시에 환자의 연령도 고려해야 한다.

4. 이상반응

1) 소화기계 : 구역, 구토, 위경련(상복부 및 중복부) 또는 설사가 나타날 수 있다.

2) 정신신경계 : 드물게 어지러움, 두통, 정신몽롱, 졸림 등이 나타날 수 있다.

3) 호흡기계 : 때때로 기관지 수축의 병력이 있는 환자에서 기관지수축이 나타날 수 있다. 드물게 천연

프로스타글란딘의 경우처럼 폐혈관 압력(중증 폐부종 포함)의 증가가 나타날 수 있다.

4) 순환기계 : 드물게 서맥, 심근경색, 부정맥, 혈압강하가 나타날 수 있으므로 심장 및 순환기계에 대한 적절한 검사를 한다. 드물게 관상동맥 경련에 의한 심근허혈이 나타난다는 보고가 있다. 고혈압의 발생 빈도에 대해서는 현재의 데이터로는 추정할 수 없기 때문에 알려져 있지 않음으로 분류한다.

5) 신장 : 신기능에 대한 가역적인 영향으로 인해 수분 및 전해질 배설의 일시적인 장애가 나타날 수 있다.

6) 생식기계 : 이 약에 대한 자궁근의 수축반응은 임신 경과일수에 따라 증가할 수 있으므로 신중히 투여한다. 드물게 자궁파열이 나타날 수 있다.

7) 기타 : 혼수, 발열, 체온상승

5. 일반적주의

1) 즉각적인 응급처치가 가능하고 심장모니터링이 가능한 현대적 시설을 갖춘 병원에서 숙련된 의사에 의해 주사되어야 한다.

2) 투여중 호흡 및 순환기계에 대한 적절한 검사를 실시한다.

3) 태아에게 손상을 일으킬 수 있으므로 유산 유도를 위해 이 약으로 치료시 임신의 종결로 귀결되어야 한다. 외견상 완전히 유산된 후라 할지라도 항상 소파술이 이루어져야 한다.

4) 서맥과/ 또는 혈압의 변화가 나타날 수 있으므로 심장 및 순환기 피라미터의 적절한 검사가 필요하다.

5) 특히, 권장되는 시작 투여속도를 초과(100μg/hour 초과)하였거나 치료 반응이 만족스럽지 못한 경우에서 투여속도를 단계적으로 올리지 않았을 때에, 중대한 심혈관계 반응과 연관되어 있을 수 있는 고혈압 사례가 설프로스톤의 시판후 조사 동안 보고되었다. 만약 치료 효과가 만족스럽지 못하여 투여속도를 올려야 한다면 심혈관계 합병증을 예방하기 위하여 단계적으로 올려야 한다.

6) 이 약의 사용과 관련된 관상동맥 연축으로 인해 심근 허혈이 일어날 수 있다. 그러한 반응은 심근경색, 생명을 위협하는 심부정맥, 쇼크 및 심장정지를 초래할 수 있고 치명적일 수 있다.

7) 기관지수축은 그러한 경향이 있는 사람에게 일어날 수 있다. 천연 프로스타글란딘에서와 같이, 폐순환압의 증가(폐부종의 중증도에 따라)가 나타날 수 있다.

8) 신장 기능에 미치는 가역적인 영향으로 인해 일시적인 체액 및 전해질 불균형(전해질 배설)이 일어날 수 있다.

9) 프로스타글란딘에 대한 자궁근층의 민감도는 임신의 기간에 따라 증가하고 자궁 파열이 보고되었다.

6. 상호작용

1) 소파되지 않은 자궁을 과도하게 자극하는 결과를 초래할 수 있으므로 출산후 이완성 자궁출혈의 경우를 제외하고 이 약과 옥시토신을 병용투여하지 않는다.

2) 비스테로이드성 항염제에 속한 진통제와 병용투여시 이 약의 효과가 감소되고 부작용이 나타날 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

3) 국소용 프로스타글란딘을 이 약 투여 전 또는 병용투여한 임상경험은 없다. 이론적으로 생각할 수 있는 병용투여의 영향으로 중대한 이상반응이 수반될 수 있으므로 프로스타글란딘을 미리 주입하거나 병용하지 않는다.

4) 이 약을 메틸에르고메트린 또는 이와 유사한 맥각유도체와 병용투여 시 잠재적으로 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 초래하는 관상동맥 혈관수축과 속발성 심근허혈의 위험성이 증가할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 배아독성 가능성에 관한 동물 시험에서 모체독성 용량을 투여한 후에 배아치사 및 최기형성 효과가 관찰되었다. 따라서, 이 약으로 치료를 시작하였다면 임신의 종결을 확인해야한다. 이 약의 투여 후에 출생 전후 사망률이 증가하였기 때문에 이 약은 정상적인 출생의 유도에는 사용하지 않는다.

2) 태아에게 손상을 일으킬 수 있으므로 유산 유도를 위해 이 약으로 치료시 임신의 종결로 귀결되어야 한다. 외견상으로 완전히 유산된 후라 할지라도 항상 소파술이 이루어져야 한다.

3) 설프로스톤이 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다.

8. 적용상의 주의

1) 국소 동맥염과 그로 인한 괴사의 위험성이 있으므로 우발적인 동맥내 투여를 하지 않는다.

2) 일시(Bolus) 주사는 하지 않는다(혈장내 약물농도가 급속히 상승하여 폐순환 압력의 결정적인 증가를 초래할 수 있다).

3) 이 약은 자궁경관내/자궁근층내 투여를 하지 않는다.

이 약의 자궁경관내/자궁근층내 투여는 국소 상황에 따라 의도하지 않은 혈장내 약물 농도의 급속한 증가를 초래하거나 이 약의 지속된 효과를 나타낼 가능성이 있는 데포(depot)를 형성할 수 있다. 특히 정맥을 통한 이 약의 점적투여에 의해서도 데포 형성으로 인해 이상반응이 유도될 수 있다.

9. 배합금기

배합가능성에 대한 연구가 이루어지지 않았으므로 이 약은 용법 · 용량 항에 명시된 약 이외의 약과 혼합하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

1) 중독의 증상

기관지 수축, 서맥, 혈압 변화, 심근허혈, 초기 폐부종의 가능한 징후로서 청색증 및 호흡곤란, 자궁과자극(산후파상풍)

2) 중독의 관리

기관지 수축, 서맥, 혈압변화 및 초기 폐부종의 징후가 있을 경우 필요시 집중적인 의학적 치료가 필요하다. 기관지 수축, 서맥 및 산후파상풍에 원칙적으로 적합한 베타 아드레날린성 교감신경작용약을 사용하는 것은 임신한 여성에게 폐부종을 유발한 잠재적인 위험성을 내재하고 있다. 따라서 개인적 사례별로 그러한 치료법의 해당 위험성에 대한 치료적인 유익성을 고려해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약의 건조물은 8℃ 이하에서 저장한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 이 약을 생리식염주사액에 용해시킨 후 안정성에 한계가 있으므로 용액을 반드시 냉장고에 보관하고 개봉 후 12시간 내에 사용해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 합성 프로스타글란딘 E2 유도체이다. 이 약의 약리학적 작용 프로파일은 평활근 장기에 대한 효과가 지배적이며, 주로 자궁 평활근을 자극한다. 이 약은 자궁에 매우 선택적이기 때문에 천연 프로스타글란딘과 다르게다른 평활근 조직의 기능에 미치는 영향이 적다.

천연 프로스타글란딘 E2와 마찬가지로 이 약의 작용기전 상교감신경 긴장 감소로 인한 서맥 등이 발생할 수 있다.

임부의 자궁에서 이 약은 자궁체와 자궁경부 모두에 작용한다. 유도된 자궁체의 수축과 자궁 혈관의 수축은 자궁체로부터 태반이 빠르고 부드럽게 분리되며 태아가 나오게 한다. 이 약은 자궁경부에서 연화 또는 프라이밍을 유발하여 자궁 경관을 서서히 부드럽게 확장시킴으로써, 다수의 경우에서 기계적 확장 및 이와 관련된 위험을 최소화시킨다.

이러한 효과(자궁 수축 및 자궁 경관 개방)는 계류 유산, 포상기태, 태아의 자궁내 사망과 같은 병리학적 상황(모체 또는 태아 적응증)에서 유산유도로 사용된다.

신속하고 효과적이며 지속적인 자궁 수축은 출산 후 중증의 이완성 출혈의 경우 특히 중요하다.

2) 약동학적 정보

(1) 분포

정맥 주입 중 물질의 양은 단위 시간 당 투여한 이 약의 용량에 의존적이다. 최대 혈장 농도 0.3 nmol/L (=140 ng/L)는 시간당 100 μg의 주입속도로 10시간 주입하였을 때 도달하였다. 이후 약물의 농도는 빠르게 감소하여 2시간 후 검출 한계 미만이었다.

투여한 이 약의 20-30%만 알부민에 결합한다. 따라서 혈장 단백질 결합은 약동학적 파라미터에 거의 영향을 미치지 않는다.

(2) 배설

이 약은 대사체 형태로만 배설된다. 투여량의 약 85%까지 신장으로 배설되고, 나머지는 담즙 배설된다. 투여 물질의 75% 이상이 2시간 미만의 반감기로 체내에서 배설되고, 나머지 25%는 약 20시간의 반감기로 배설된다.

3) 독성시험 정보

(1) 전신독성

이 약을 정맥으로 투여한 단회 및 반복투여독성시험에서독성 또는 장기 손상은 관찰되지 않았다. 구토, 설사 및 순환 장애와 같은 전형적인 프로스타글란딘의 약리학적 효과는 인체 치료 범위 내에서의 용량 투여시관찰되었다. 이러한 효과는 인체에서도 예상된다.

(2) 생식독성

배태자발생 시험에서 모체 독성 용량에서 배자 치사 및 기형 유발 효과가 관찰되었다.

(3) 유전독성 발암성

In vitro 및 In vivo 시험에서 유전독성 평가 결과, 돌연변이 유발 가능성은 나타나지 않았다.

이 약의 종양 유발 가능성에 대한 동물 시험은 실시하지 않았다. 이 약은 인체의 내인성 프로스타글란딘과 매우 유사하고, 반감기가 매우 짧으며, 유전독성 시험에서 돌연변이 유발성이 관찰되지 않았고, 일반적으로 단 1회만 사용되므로 그러한 시험이 필요하다고 판단되지 않았다.

(4) 국소독성, 국소내성

국소 내성시험은 인체에 처방 투여 후에 예상되는 부적합 반응을 나타내지 않았다.

이 약의 국소독성시험에서 영향을 나타내지 않았다.