의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.12.14.	접수번호	20160314484
신청구분	「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제2조 제6호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	비브라운코리아(주)		
제 품 명	리피뎀주		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	중쇄트리글리세라이드(EP), 정제대두유(EP), 오메가3산트리글리세라이드		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 100ml 중 중쇄트리글리세라이드(EP) 10그램 정제대두유(EP) 8그램 오메가3산트리글리세라이드 (EP) 2그램		
신청사항	효능효과	경구 혹은 위장관 영양공급이 제한되어 비경구 영양요법이 필요한 환자에게 필수 오메가-6 지방산 및 오메가-3 지방산을 포함한 지방질의 공급	
	용법용량	1. 성인 용량은 환자별 필요에 따라 적절히 조절한다. 1) 1일 투여량 : 1일 체중 kg 당 지방으로서 0.7-1.5g/Kg을 투여한다. 2) 1일 최대 투여량 : 1일 체중 kg당 최대 지방으로서 2.0g/kg 이다. 예를 들면. 체중 70Kg인 환자의 경우 최대 일일 투여량은 700mL이다. 단, 에너지 요구량이 높은 경우 또는 지방 소모량이 많은 경우(예, 종양환자)에는 6개월 이상의 장기간 비경구 영양치료를 해서는 안되며, 짧은 창자 증후군(단장 증후군) 환자는 1일 체중 kg 당 지방으로서 1.0g/kg을 초과해서는 안된다. 3)주입속도 -가능한 최저 주입속도로 투여하도록 한다. 최대 0.15g지방/Kg/시간(0.75ml/Kg/시간)까지 투여할 수 있다. 처음 15분은 주입할 최대 주입속도의 50%로 투여한다. -영양불량의 환자에는 주입속도를 낮추어 주입한다. -임상적 사용 경험에 의하면 이 약의 장기적 사용은 제한적이므로, 일반적으로 7일 이상 사용하지 않도록 한다. 이 이상 사용할 명확한 필요성이 있을 경우 주의 깊게 metabolic monitoring을 시행하며 주입한다. 4)투여경로 : 중심 또는 말초 정맥으로 점적 주사한다. 2. 소아 혈장 내 중성지방 수치(의) 증가 모니터링 및 고지혈증 예방을 위하여 1일 체중 kg당 지방으로서 0.5-1.0g/Kg 단위로 투여를 점진적으로 증가시킨다. 1) 미숙아, 신생아, 영아 및 유아 1일 체중 kg당 지방으로서 2.0-3.0g/kg을 초과하지 않는 것을 추천한다. 단, 1일 투여량을 약 24시간에 걸쳐 지속적으로 투여해야 한다. 2) 어린이 및 청소년	

		1일 체중 kg당 지방으로서 2.0-3.0g/kg을 초과하지 않는 것을 추천한다.		
최종 허가 사항	(변경)허가 일자	2017.2.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당없음		
허가부서		생약제제과	허가담당자	이규하주무관, 강인호연구관, 박주영과장
심사부서		생약제제과	심사담당자	(안유) 장윤지심사관, 박주영과장
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

경구 혹은 위장관 영양공급이 제한되어 비경구 영양요법이 필요한 환자에게 필수 오메가-6 지방산 및 오메가-3 지방산을 포함한 지방질의 공급

○ 용법・용량

1. 성인
용량은 환자별 필요에 따라 적절히 조절한다.
1) 1 일 투여량 : 1 일 체중 kg 당 지방으로서 0.7 - 1.5 g/Kg을 투여한다.

2) 1 일 최대 투여량 : 1 일 체중 kg당 최대 지방으로서 2.0 g/kg 이다. 예를 들면. 체중 70 Kg인 환자의 경우 최대 일일 투여량은 700 mL이다. 단, 에너지 요구량이 높은 경우 또는 지방 소모량이 많은 경우(예, 종양환자)에는 6 개월 이상의 장기간 비경구 영양치료를 해서는 안되며, 짧은 창자 증후군(단장 증후군) 환자는 1 일 체중 kg 당 지방으로서 1.0 g/kg을 초과해서는 안된다.

3) 주입속도
-가능한 최저 주입속도로 투여하도록 한다. 최대 0.15 g지방/Kg/시간 (0.7 ml/Kg/시간)까지 투여할 수 있다. 처음 15분은 주입할 최대 주입속도의 50 %로 투여한다.
-영양불량의 환자에는 주입속도를 낮추어 주입한다.
-임상적 사용 경험에 의하면 이 약의 장기적 사용은 제한적이므로, 일반적으로 7 일 이상 사용하지 않도록 한다. 이 이상 사용할 명확한 필요성이 있을 경우 주의 깊게 metabolic monitoring을 시행하며 주입한다.

4) 투여경로 : 중심 또는 말초 정맥으로 점적 주사한다.

2. 소아
혈장 내 중성지방 수치(의) 증가 모니터링 및 고지혈증 예방을 위하여 1일 체중 kg당 지방으로서 0.5 - 1.0 g/Kg 단위로 투여를 점진적으로 증가시킨다.

1) 미숙아, 신생아, 영아 및 유아
1 일 체중 kg당 지방으로서 2.0 - 3.0 g/kg을 초과하지 않는 것을 추천한다. 단, 1 일 투여량을 약 24 시간에 걸쳐 지속적으로 투여해야 한다.

2) 어린이 및 청소년
1 일 체중 kg당 지방으로서 2.0 - 3.0 g/kg을 초과하지 않는 것을 추천한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 심한 고지혈증 환자
2) 심한 혈액 응고 장애 환자
3) 간 내 담즙울체 환자
4) 심한 간부전 환자
5) 혈액여과나 투석을 실시하지 않는 심한 신기능 부전 환자
6) 급성 심근경색이나 뇌졸중 환자
7) 급성 혈전색전성 질환, 지방 색전증 환자
8) 계란, 생선, 콩 단백질 또는 주성분이나 첨가제에 과민증이 있는 환자
9) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
10) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자
11) 생체 기능이 비정상적인 불안정한 혈역학적 상태(허탈이나 쇽)에 있는 환자
12) 불안정한 대사상태(심한 외상 후 상태, 비보상성 당뇨병, 심한 패혈증, 산증)에 있는 환자
13) 급성 폐부종 환자
14) 수분 보급 과다증 환자
15) 대상기능장애 심부전 환자
16) 저장성 탈수증 환자
17) 저칼륨혈증 환자

2. 다음환자에는 신중히 투여할 것
고지단백혈증, 당뇨병성고지질혈증 및 췌장염 등 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자

3. 이상반응
1) 이 약의 투여와 관련된 아래의 이상반응은 매우 드물게 나타난 부작용을 포함한다. 이상반응의 발생 빈도는 용량 의존적이며, 절대적인 혹은 상대적인 과량 투여 시 나타나는 증상들로 판단된다.

발생율	매우 드묾 (< 1/10,000)
혈액, 림프계 이상	과다응고
면역계 이상	과민반응
대사이상, 영양이상	고지질혈증, 고혈당증, 대사성 산증, 케톤산증
중추, 말초 신경계 이상	졸음
혈관 이상	고혈압 또는 저혈압
호흡기계, 흉부, 종격이상	호흡곤란, 청색증
위장관계 이상	오심, 구토

일반적 이상, 투여부위 이상	두통, 홍조 / 홍반, 체온증가, 발한, 오한, 흉통, 요통, 지방과다증후군

2) 약물 투여 중 위의 이상반응이 나타나거나, 트리글리세라이드의 농도가 3mmol/l 이상으로 상승할 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. (혹은 필요할 경우 용량을 감소하여 투여한다.)

3) 투여를 다시 시작할 경우, 환자를 주의 깊게 모니터링해야 하며, 특히 주입 시작 시에 그러하다. 혈중 트리글리세라이드를 짧은 시간 간격으로 모니터링해야 한다.

4) 오메가-3 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 출혈시간을 증가시킬 수 있고, 혈소판 응집을 방해할 수 있다. 아스피린 유발성 천식 환자에서는 폐기능이 악화될 수 있다.

5) 이 약은 아미노산과 포도당을 포함하는 완전한 정맥 영양 요법의 한 부분으로 사용되어야 한다. 오심, 구토, 식욕 결핍, 고혈당증은 정맥 영양에 관계된 상태와 관련된 증상이며, 때로는 정맥 영양과 관련된 증상일 수 있다.

6) 지방 과다 증후군(Fat overload syndrom)

과다 투여로 야기되는 트리글리세라이드 배설능 이상은 지방과다 증후군을 야기할 수 있다. 유전적인 원인(개인별로 다른 대사능력)또는 진행 중이거나 과거의 질병에 의해 지방대사가 영향을 받는 것을 들 수 있다. 지방 과다 증후군은 권장 주입 속도로 주입함에도 불구하고, 심한 고트리글리세라이드혈증인 경우 나타날 수 있으며, 신 기능의 손상이나 감염과 같은 환자의 임상적 상태의 갑작스런 변화와 관계될 수 있다. 지방과다증후군은 고지혈증, 발열, 지방침착, 황달이 있거나 없는 간비대증, 거비증, 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 혈액응고 장애, 용혈, 망상적혈구증가증, 비정상적 간기능 시험 수치, 혼수 등으로 특징지어진다. 이러한 증상들은 일반적으로 지방유제의 투여를 중단하면 회복된다. 지방과다 증후군의 증상이 있을 경우, 이 약의 투여는 즉시 중단해야 한다.

7) 국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 재심사를 위하여 4 년 동안 680 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 33.38 %(227 명/680 명, 338 건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.91 %(13 명/680 명, 13 건)이며, 정맥염 1.03 %(7 명/680 명, 7 건), 발열, 혈관통 각각 0.29 %(2 명/680 명, 2 건), 두드러기, 고혈당증 각각 0.15 %(1 명/680 명, 1 건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 1.03 %(7 명/680 명, 7 건)이며, 뇌간장애 0.44 %(3 명/680 명, 3 건), 가슴통증, 다발기관부전, 간괴사, 급성폐동맥색전증 각각 0.15 %(1 명/680 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 해당 조사를 통해 확인되지 않았다.
- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 23.97 %(163 명/680 명, 195 건)이었고, 명치통증 3.68 %(25 명/680 명, 25 건), 복통 2.50 %(17 명/680 명, 17 건), 설사 2.35 %(16 명/680 명, 16 건), 정맥염 1.91 %(13 명/680 명, 13 건), 배뇨곤란 1.47 %(10 명/680 명, 10 건), 어지럼증, 가려움증 각각 1.32 %(9 명/680 명, 9 건, 10 건), 가슴쓰림 1.03 %(7 명/680 명, 7 건), 소화불량, 기침 각각 0.88 %(6 명/680 명, 6 건), 두드러기, 콧물 각각 0.74 %(5 명/680 명, 5 건), 복부팽만, 고체온 각각 0.59 %(4 명/680 명, 4 건), 복부불편감, 뇌간장애, 불면, 섬망, 어깨통증 각각 0.44 %(3 명/680 명, 3 건), 딸국질, 토혈, 인후통, 코막힘, 흉막삼출,

감각이상, 혈관통, 단순헤르페스 각각 0.29 %(2 명/680 명, 2 건), 가스팽만, 상복부통, 위장불편, 입마름, 접촉성 피부염, 피부손상, 가래, 객혈, 마른기침, 편두통, 배뇨통, 가슴압박감, 골반통증, 다리통증, 다발기관부전, 복수, 음낭부종, 조직내수분저류, 악몽, 입술헤르페스, 동빈맥, 빈맥, 간괴사, 수술후출혈, 저나트륨혈증, 봉와직염, 급성폐동맥색전증, 각각 0.15 %(1 명/680 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.47 %(10 명/680 명, 10 건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.88 %(6 명/680 명, 6 건)이며, 뇌간장애 0.44 %(3 명/680 명, 3 건), 다발기관부전, 간괴사, 급성폐동맥색전증 각각 0.15 %(1 명/680 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 없었고, 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.47 %(10 명/680 명, 10 건)이며, 정맥염 1.03 %(7 명/680 명, 7 건), 혈관통 0.29 %(2 명/680 명, 2 건), 두드러기 0.15 %(1 명/680 명, 1 건)이었다.

※ 재심사 유해사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989 - 2015.2)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위장관계 장애 : 복통, 설사, 소화불량, 위창자내공기참
- 혈관 질환 : 정맥염
- 비뇨기계 질환 : 배뇨곤란
- 호흡기계 질환 : 비염, 기침
- 중추 및 말초신경계 장애 : 뇌간장애, 어지럼증
- 방어기전 장애 : 단순헤르페스
- 정신질환 : 섬망
- 근육-골격계 장애 : 골격통

4. 일반적 주의

1) 투여기간 중에 혈청 트리글리세라이드의 농도를 모니터링해야 한다. 지방 대사이상, 금식 중 지질혈증(fasting lipemia)환자는 지방유제 투여에서 제외되어야 한다. 지질 투여 12시간 후에 고트리글리세라이드혈증이 있는 것은 지질 대사 이상의 지표가 될 수 있다.
2) 일시적인 고트리글리세라이드혈증이나 혈중 포도당 수치의 증가가 나타날 수 있으며, 이는 환자의 대사 상태에 의존한다. 지방 유제의 투여 중 혈중 트리글리세라이드의 농도가 3 mmol/L를 초과할 경우, 주입 속도를 낮출 것을 권장한다. 혈중 트리글리세라이드의 농도가 3 mmol/L보다 높은 상태로 지속될 경우, 정상농도로 떨어질 때까지 주입을 멈추어야 한다.
3) 전해질, 체액의 균형이나 체중, 산-염기 평형, 혈중 글루코오스 농도가 모니터링 되어야 하고 장기간의 투여인 경우 전혈구수, 혈액응고 상태, 간 기능이 모니터링 되어야 한다.
4) 발열, 떨림, 피부발진, 호흡곤란과 같은 과민반응의 징후가 나타날 경우 투여를 중단해야 한다.

5) 과량투여시 지방과다 증후군이 나타날 수 있다. (2. 이상반응 참조)

6) 조산아의 경우 중성지방에서 방출되는 높은 수준의 유리지방산(Free fatty acids)으로 인해 고빌리루빈혈증(hyperbilirubinemia) 위험이 증가하여 유리지방산(Free fatty acids)/알부민 비율이 높아질 수 있다. 영아의 경우 고빌리루빈혈증 위험이 있을시 혈청중성지방과 빌리루빈 수치를 관찰하고 필요할 경우, 지질 투여 속도를 조정해야 한다. 특히 고지혈증 위험이 증가할 경우(예, 스트레스나 감염상황 등) 혈청중성지방농도를 정기적으로 관찰해야 하며 일일투여량을 단계적으로 증가시키는 게 바람직하다. 환자의 신진대사 상태에 따라 때때로 고중성지방혈증이 발생될 수 있으며 유아의 경우 투여 중 혈중중성지방 농도가 2.8 mmol/L(250 mg/dL)을 초과하면 투여량 감소를 고려해야 하며, 소아 및 청소년의 경우 투여 중 혈중중성지방 농도가 4.6 mmol/L(400 mg/dL)을 초과하면 투여량 감소를 고려해야 한다.

7) 지질 대사 이상과 관련된 증상을 가진 환자들 [신부전, 당뇨, 췌장염, 간부전, 갑상선기능저하증(고트리글리세라이드혈증을 동반한), 폐질환이나 패혈증]에는 주의를 기울여 투여해야 한다.

8) 혈류에서 지질이 제거되기 전에 혈액을 채취할 경우 일부 실험실 검사(빌리루빈, 젖산탈수소효소, 산소포화도, 헤모글로빈 측정)가 간섭받을 수 있다. 대부분의 환자에서 투여 종료 후 5 ~ 6 시간 내에 지질은 혈류에서 제거된다.

9) 지방 유제만으로 에너지를 공급할 경우 대사성 산증을 초래할 수 있다. 탄수화물을 함께 투여함으로써 이를 방지할 수 있다. 따라서 적정한 량의 탄수화물이나 탄수화물을 포함하는 아미노산 수액제를 지방유제와 함께 주입할 것을 권장한다.

10) 비타민 E는 혈액 응고 인자의 생성에서 비타민 K의 효과를 방해할 수 있다. 혈액응고 환자나, 비타민 K 결핍 환자의 경우 위의 내용을 고려하여야 한다.

11) 이 약은 2.6 mmol/L의 나트륨을 포함한다. 나트륨 제한식이 환자에 대해서는 이것을 고려해야 한다.

12) 7일보다 긴 기간동안의 투여에 대한 임상 사용 경험은 제한적이다. 따라서 일반적으로 7 일 이상은 사용하지 않도록 한다. 이 이상 사용할 명확한 필요성이 있을 경우, 주의 깊게 metabolic monitoring을 시행하며 주입한다.

13) 지방과부하로 특별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약을 투여할 때 혈장지질치를 점검할 것을 권장한다. 이 점검을 통해 지방의 체외배설이 불충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다. 환자가 다른 정주용 지질제를 동시에 투여받고 있다면 이 약 중의 부형제로 혼재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다.

14) 다른 약물과의 배합금기에 대한 연구가 진행되지 않았으므로 이 문서에 있는 혼합 가능한 약물 이외의 약물과 혼합하지 않는다.

15) 당뇨와 신부전 환자에 대해서는 제한적 임상 치료 경험이 있다.

5. 상호작용

1) 헤파린은 지단백 분해 효소를 일시적으로 혈류로 유리되도록 하여, 처음에는 혈장 지방분해가 증가하고 이어서 트리글리세라이드 배설능(triglyceride clearance)을 일시적으로

감소시킬 수 있다.

2) 대두유는 비타민 K1을 포함하지만 본 제에 함유된 양은 극히 적으므로 쿠마린 유도체를 투여받는 환자들의 혈액응고 기전에 유의한 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다. 그럼에도 불구하고, 항응고제를 함께 투여받는 환자에 있어서 혈액응고 상황을 모니터링해야 한다.

3) 다른 약물과의 상호작용 연구가 수행되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에게 이 약을 투여한 경험은 없다. 임부에게 투여해야 할 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 사용한다.

2) 수유부에게 이 약을 투여한 경험은 없다. 이 약의 태반 통과 여부와 모유로의 분비 여부는 알려져 있지 않다. 동물 시험에 따른 해당 데이터도 없다. 일반적으로 비경구 영양요법을 받는 경우 수유는 권장되지 않는다.

7. 운전이나 기기조작에 미치는 영향

영향을 미치지 않는다.

8. 과량투여

1) 주입속도가 빠르거나, 권장속도로 주입함에도 환자의 신기능 장애나 감염과 같은 환자의 임상적 상태의 변화로 과량 투여로 인한 지방과다 증후군을 야기할 수 있다. 과량투여는 이상반응을 야기할 수 있다. (2. 이상반응 참조)

2) 중쇄트리글리세라이드를 함유한 지방유제의 과량 투여는 대사성 산증을 유발할 수 있는데, 이는 특히 탄수화물을 함께 투여하지 않는 경우에 나타난다.

3)과량 투여시의 처치

과량 투여시 주입을 즉시 멈추어야 한다. 다른 치료적 방법의 사용은 환자의 증상이나 심한 정도에 따라 선택한다. 증상이 가라앉은 후에 주입을 다시 시작할 경우, 주의 깊게 모니터링을 하며, 주입 속도는 천천히 증가시키도록 한다.

9. 적용상의 주의

1) 용기의 파손이 없고 유제가 균질한 경우에만 사용한다. 투여 전 상분리가 있는지 육안으로 검사하고, 상이 분리된 경우 사용해서는 안된다.

2) Y-connector나 bypass set을 사용하여 다른 약액과 함께 투여할 경우 약물 배합 안정성을 조사해야 한다. 특히 약물을 첨가한 carrier solution과 함께 투여 시 배합 안정성을 조사한다. 2가 이온(칼슘 등)을 포함한 용액을 함께 투여 시 특별한 주의를 기울여야 한다.

3) 주입 전 약물은 상온이 되도록 한다.

4) 필터를 사용하는 경우, 필터는 지질을 통과시키는 것이어야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 유효기간이 만료된 약물은 사용하지 않는다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.
3) 개봉 후 즉시 사용해야 한다.
4) 얼지 않도록 1 ~ 25 ℃ 에서 보관한다. (얼었던 약은 버려야 한다.)
5) 차광을 위해 포장상태 그대로 보관한다.
6) 한번 사용하고 남은 액은 버려야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 동결을 피하여 1~25℃ 암소에서 보관, 2년

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 : 해당없음

1.4 허가조건

○ **(재심사)** : 4년 (2010.9.17. ~ 2014.9.16.)

1. 약사법제32조제1항 및 같은법시행규칙 제35조제1항제2호나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임. - 재심사기간:2010.9.17-2014.9.16 - 재심사신청기간:2014.9.17-2014.12.16 2. “신약등의재심사기준“(식품의약품안전청고시)을 준수할 것 3. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있다.

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.12.14.		2016.12.19.		
보완요청					

일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2017.2.23.		2017.2.20.		

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 원개발사의 SPC(Summary of Product Characteristics) 최신버전(2016.09)
- 독일의약품집(2016)

[심사자 종합의견]

- 원개발사의 SPC(Summary of Product Characteristics) 최신버전(2016.09), 독일의약품집(2016)를 토대로 검토.
- 용법·용량 및 사용상의 주의사항 변경에 따라 효능·효과 변경 진행
- 용법·용량 및 사용상의 주의사항에서 주요 변경내용은 '신생아~청소년 집단'에 대한 내용 추가
- 효능·효과 중 대상군을 '성인' → '환자'로 변경

경구 혹은 위장관 영양공급이 제한되어 비경구 영양요법이 필요한 환자에게 필수 오메가-6 지방산 및 오메가-3 지방산을 포함한 지방질의 공급

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 원개발사의 SPC(Summary of Product Characteristics) 최신버전(2016.09), 독일의약품집(2016)에 근거하여 용법·용량 및 사용상의 주의사항 변경 요청

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

항목	현재 허가사항	독일의약품집(2016)
효능 효과	경구 혹은 위장관 영양공급이 제한되어 비경구 영양요법에 필요한 성인에게 필수 오메가-6 지방산 및 오메가-3 지방산을 포함한 지방질의 공급	4.1 application Supply of energy, including a readily utilisable lipid component (medium-chain triglycerides) and essential omega-6 fatty acids and omega-3 fatty acids,as part of parenteral nutrition when oral or enteral nutrition is impossible, insufficient or contraindicated. Lipoplus is indicated in adults, preterm and term neonates, infants and toddlers, children and adolescents.
용법 용량	1. 성인 용량은 환자별 필요에 따라 적절히 조절한다. 1)권장용량 : 1일 1~2g지방/Kg (이 약 5~10ml/Kg) 2)주입속도 -가능한 최저 주입속도로 투여하도록 한다. 최대 0.15g 지방/Kg/시간 (0.75ml/Kg/시간)까지 투여할 수 있다. 처음 15분은 주입할 최대 주입속도의 50%로 투여한다. -영양불량의 환자에는 주입속도를 낮추어 주입한다. -임상적 사용 경험에 의하면 이 약의 장기적 사용은 제한적이므로, 일반적으로 7일 이상 사용하지 않도록 한다. 이 이상 사용할 명확한 필요성이 있을 경우 주의 깊게metabolic monitoring을 시행하며 주입한다. 3)투여경로 : 중심 또는 말초 정맥으로 점적 주사한다. 2. 소아와 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.	4.2 Adults The usual dose is 0.7 to 1.5 g lipids/kg body weight (b.w.) per day. A maximum dose of 2.0 g lipids/kg b.w./d, for instance when energy requirements are high or fat utilisation is increased (e.g. oncology patients), should not be exceeded For long-term home parenteral nutrition treatment (>6months) and in patients with short bowel syndrome the provision of intravenous lipids should not exceed 1.0 g/kg b.w./d. For a patient weighing 70 kg a daily dose of 2.0 g/kg b.w./d corresponds to a maximum daily dose of 700 ml Lipid. Paediatric population A gradual increase of lipid intake in increments of 0.5 –1.0 g/kg b.w./d may be beneficial regarding the possibility to monitor the increase of the plasma triglyceride level and prevent hyperlipidaemia. Preterm newborn infants, term newborn infants, infants and toddlers It is recommended not to exceed a daily dose of 2.0–3.0 g/kg b.w./d of lipids. In preterm newborn infants, term newborn infants, infants and toddlers, the daily dose of lipids should be infused continuously over about 24 hours. Children and adolescents It is recommended not to exceed a daily lipid dose of 2.0 –3.0 g/kg b.w./d.
사용상의 주의 사항	4. 6) 소아와 청소년에 대한 임상적 치료경험이 없으며, 당뇨와 신부전 환자에 대해서는 제한적 임상 치료 경험이 있다.	4.4 Paediatric population Especially very premature infants may be at increased risk of hyperbilirubinaemia due to high levels of FFA released from triglycerides resulting in a high FFA/albumin ratio. In parenterally fed infants at risk of hyperbilirubinaemia, serum triglyceride and

		bilirubin levels should be monitored and lipid infusion rate be adjusted if deemed necessary. The serum triglyceride concentration should be regularly monitored during the infusion of Lipoplus,(especially in very small preterm infants),especially if there is an increased risk of hyperlipidaemia(e.g. in situations of stress or infection). A stepwise increase of the daily dose may be advisable.Depending on the patient's metabolic condition, occasional hypertriglyceridaemia may occur. In infants dose reduction should be considered if the plasma triglycerideconcentration during infusion exceeds 2.8 mmol/l (250 mg/dl). In older children and adolescents dose reduction should be considered if the plasma triglyceride concentration during infusion exceeds 4.6 mmol/l (400 mg/dl). Patients with diabetes mellitus, impaired cardiac or renal function There is only limited experience of its use in patients with diabetes mellitus or renal failure.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	스모프리피드20%주	폼스리피드20%주	리피뎀주
업소명	프레지니우스카비코리아(주)	㈜엠지	비브라운코리아(주)
허가일	2006.04.07	2014.07.31	2010.09.17
주성분	정제대두유, 중쇄트리글리세라이드, 정제올리브유, 정제어유(고단위 오메가-3 지방산 함유)	정제대두유, 중쇄트리글리세라이드, 정제올리브유, 정제어유(고단위 오메가-3 지방산 함유)	정제대두유, 중쇄트리글리세라이드, 오메가3산트리글리세라이드
효능효과	비경구 영양요법을 필요로 하는 환자(경구 혹은 위장관 영양공급이 불가능, 불충분 또는 제한되는 경우)에게 에너지와 필수지방산 및 오메가-3 지방산의 공급	비경구 영양요법을 필요로 하는 환자(경구 혹은 위장관 영양공급이 불가능, 불충분 또는 제한되는 경우)에게 에너지와 필수지방산 및 오메가-3 지방산의 공급	경구 혹은 위장관 영양공급이 제한되어 비경구 영양요법에 필요한 환자에게 필수 오메가-6 지방산 및 오메가-3 지방산을 포함한 지방질의 공급
용법용량	투여 지방의 배설 능력 정도에 따라 용량과 주입속도를 결정한다. 중심정맥 또는 말초정맥으로 점적주사하여야 한다. - 성인 : 1일 지방으로서 1.0~2.0 g/kg/day (이 약 5~10 ml/kg/day)을 표준용량으로 한다. 지방으로서 0.125 g/kg/hr (이 약 0.63 ml/kg/hr)을 권장 투여속도로 하며, 지방으로	투여 지방의 배설 능력 정도에 따라 용량과 주입속도를 결정한다. 중심정맥 또는 말초정맥으로 점적주사하여야 한다. - 성인 : 1일 지방으로서 1.0~2.0 g/kg/day (이 약 5~10 ml/kg/day)을 표준용량으로 한다. 지방으로서 0.125 g/kg/hr (이 약 0.63 ml/kg/hr)을 권장투여속도로	1. 성인 용량은 환자별 필요에 따라 적절히 조절한다. 1) 1일 투여량 : 1일 체중 kg당 지방으로서 0.7-1.5g/Kg을 투여한다. 2) 1일 최대 투여량 : 체중 kg당 최대 2.0g/kg b.w./d이다. 체중 70Kg인 환자의 경우 최대 일일 투여량은 700mL이다. 단, 에너지 요구량이 높은 경우 또는 지방 소모량이 많은 경우(예,

	서 0.15 g/kg/hr (이 약 0.75 ml/kg/hr)을 초과하지 않아야 한다. - 신생아 및 영아 : 1일 지방으로서 0.5~1.0 g/kg/day 을 초기용량으로 하고, 1일 지방으로서 0.5~1.0 g/kg/day 씩 점차적으로 증가하여 1일 지방으로서 3.0 g/kg/day (이 약 15 ml/kg/day)까지 용량을 증가시킬 수 있으며, 이를 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 투여속도는 지방으로서 0.125 g/kg/hr 을 초과하지 않아야 한다. 미숙아와 저체중 신생아에는 24시간이상 계속적으로 주입해야 한다. - 어린이 : 1일 지방으로서 3 g/kg/day (이 약 15 ml/kg/day)을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 투여 첫 주동안 점차적으로 1일 용량을 증가시킨다. 투여속도는 지방으로서 0.15 g/kg/hr 을 초과하지 않아야 한다.	하며, 지방으로서 0.15 g/kg/hr (이 약 0.75 ml/kg/hr)을 초과하지 않아야 한다. - 신생아 및 영아 : 1일 지방으로서 0.5~1.0 g/kg/day 을 초기용량으로 하고, 1일 지방으로서 0.5~1.0 g/kg/day 씩 점차적으로 증가하여 1일 지방으로서 3.0 g/kg/day (이 약 15 ml/kg/day)까지 용량을 증가시킬 수 있으며, 이를 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 투여속도는 지방으로서 0.125 g/kg/hr 을 초과하지 않아야 한다. 미숙아와 저체중 신생아에는 24시간이상 계속적으로 주입해야 한다. - 어린이 : 1일 지방으로서 3 g/kg/day (이 약 15 ml/kg/day)을 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 투여 첫 주동안 점차적으로 1일 용량을 증가시킨다. 투여속도는 지방으로서 0.15 g/kg/hr 을 초과하지 않아야 한다.	종양환자)에는2.0g/Kg b.w./d를 초과해서는 안되며, 6개월 이상의 비경구영양치료 및 단기대장증후군 환자에게는 1.0g/Kg b.w./d를 초과해서는 안된다. 3) 주입속도 - 가능한 최저 주입속도로 투여하도록 한다. 최대 0.15g지방/Kg/시간 (0.75ml/Kg/시간)까지 투여할 수 있다. 처음 15분은 주입할 최대 주입속도의 50%로 투여한다. - 영양불량의 환자에는 주입속도를 낮추어 주입한다. - 임상적 사용 경험에 의하면 이 약의 장기적 사용은 제한적이므로, 일반적으로 7일 이상 사용하지 않도록 한다. 이 이상 사용할 명확한 필요성이 있을 경우 주의 깊게 metabolic monitoring을 시행하며 주입한다. 4) 투여경로 : 중심 또는 말초정맥으로 점적 주사한다. 2. 소아 1) 1일 투여량 : 1일 체중 kg당 지방으로서 0.5-1.0g/Kg을 투여한다. 체중 70kg인 환자의 경우 최대투여속도는 10.5g/시간이다. 2) 1일 최대 투여량 : 체중 kg당 최대 2.0-3.0g/kg b.w./d이다. 단, 미숙아, 신생아, 영아 및 유아의 경 우 1일 투여량을 약 24시간에 걸쳐 지속적으로 투여해야 한다.