의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.09.28.</td><td>접수번호</td><td>20200038119</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 허가 □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">대한약품공업(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">(신청사항) 뉴트리튜엘브주
→ (보완 후) 뉴트리맥스12주</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">L-이소류신, L-류신, L-리신염산염, L-메티오닌, L-페닐알라닌, L-트레오닌, L-트리프토판, L-발린, L-시스틴, L-프롤린, L-세린, L-티로신, L-아르기닌염산염, L-히스티딘염산염, L-알라닌, L-아스파르트산, L-글루탐산, 글리신</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">수액제, 100밀리리터</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">다음 상태시의 아미노산 보급
· 수술 전후, 위장 장애, 식사 제한 등 단백질 섭취 또는 흡수에 장애가 있는 경우
· 수술, 화상 등으로 단백질의 손실이 현저한 경우
· 각종 질환으로 낮은 단백질 혈증이 있고, 한편 경구 섭취 불량 인 경우
· 내열성 · 소모성 질환 등 단백질 소모 및 수요가 크게 증가하는 경우</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">보통 1 회 용량으로 이 약 200mL 정맥 점적 주사한다. 주입 속도는 이 약 200mL 당 120 분을 기준으로한다.
거쳐 중심 정맥 수액 법에 이용하는 경우에는 이 약을 당액 등과 배합하여 중심 정맥 24 시간 지속 점적한다.
연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.03.18.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 김병삼, 이수정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 우나리, 정주연, 오호정
(기시) 김현지, 송영미, 오일웅</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>박민정, 조철호, 김은희</td></tr>
</table>

* 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

다음 상태시의 아미노산 보급 : 저단백혈증, 저영양상태, 수술전후

○ 용법·용량

성인: 총 아미노산으로서 체중 kg당 1일 1-1.5g을 최대용량으로 정맥내 점적주사한다. 보통 1 회 용량으로 이 약 200mL (총 아미노산으로서 22.7 g 해당) 정맥 점적 주사한다. 투여속도: 이 약 200mL 당 120 분을 기준으로 한다. 중심 정맥 수액 법에 이용하는 경우에는 이 약을 포도당 등 당류 수액제와 배합하여 중심 정맥 내에 24 시간 지속 점적주입한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 반드시 의사의 지시에 의하여 사용할 것. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 간성 혼수 또는 간성 혼수의 우려가 있는 환자 3) 심각한 신장 장애가 있는 환자 또는 고 질소 혈증 환자 (투석 또는 혈액 여과를 실시하고 있는 환자는 제외) 4) 아미노산 대사 이상이 있는 환자 5) 소모성 심부전증 환자 6) 폐부종 환자 7) 핍뇨증, 무뇨증 환자

8) 고나트륨혈증과 염소혈증 또는 알칼리증 환자(나트륨이온 및 염소이온 함유 시)
9) 수분 과다 공급 환자
10) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것
1) 고도의 산증이 있는 환자
2) 울혈성 심부전이 있는 환자
3) 투석 또는 혈액 여과를 실시하고 있는 심각한 신장 장애가 있는 환자 또는 고질소 혈증 환자 (5. 일반적 주의 항 참조)
4) 나트륨 저류로 인한 부종 환자
5) 간장애, 신장애 환자
6) 아황산수소나트륨이 함유되어 있으므로 아황산 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에서는 생명을 위험할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬수 있다. 일반사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

4. 이상반응
이 약 투여 시 반드시 나타나는 이상반응은 아니지만, 정맥 영양 공급(특히, 정맥영양 투여 초기)시 다음의 이상반응이 나타날 수 있다.
이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

	빈도불명
과민성	발진 홍반
소화기	구역 구토 복부 팽만감 변의
순환기	흉부 불쾌감 심계항진 혈압 상승 정맥염
대량 급속 투여	산증

기타	오한 발열 열감 안면 홍조 두통 혈관통 권태감

5. 일반적 주의

투석 또는 혈액 여과를 실시하고 있는 심각한 신장 장애가 있는 환자 또는 고질소혈증 환자에서, 요소 등의 제거량, 축적량은 투석 방법 및 병태에 따라 다르다. 혈액생화학 검사, 산 염기 평형, 체액 균형 등의 평가에 의해 환자의 상태를 확인 한 후 투여 시작 및 지속 여부를 판단한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 경우 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

수유부 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 수유중에는 투여하지 않는 것이 바람직하나 부득이 투여할 경우에는 수유를 피한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다 (사용 경험이 적다).

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 투여 속도를 늦추면서 감량하는 등 주의한다.

9. 적용상의 주의

1) 조제시

(1) 한랭기에는 체온 정도로 따뜻하게하여 사용한다.

(2) 한랭기에 또는 현저한 온도 변화가 있을 경우, 결정이 석출될 수 있으므로 이

러한 경우에는 가온 용해 후 체온 부근까지 식혀서 사용한다.

2) 사용시

(1) 개봉 후 즉시 사용하고 잔액은 절대 사용해서는 안된다.

(2) 대량 투여시 또는 전해질 액을 병용하는 경우에는 전해질 균형에 주의한다.

3) 투여속도

천천히 정맥 내에 투여한다(용법 • 용량 항 참조).

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 직사광선을 피해, 실온에서 보관한다.

2) 내용액이 누출된 경우나 내용액에 혼탁, 부유물 등의 이상이 확인된 경우는 사용하지 않는다.

3) 포장이 파손되어 있는 경우에는 사용하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 6개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 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	‘20.09.28.	‘20.10.06.	‘20.10.13.	‘20.10.06.	
보완요청 일자	‘20.12.04.	‘20.12.02.	‘20.11.30.	‘20.12.11.	
보완접수 일자	‘21.01.25.	‘21.01.25.	‘21.01.26.	‘21.02.08.	
최종처리 일자	‘21.03.18.	‘21.02.19.	‘21.02.02.	‘21.02.18.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[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) | | |

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 아미노산 영약수액제로 주성분은 이미 영양수액제로 허가(신고)된 품목의 유효성분을 조합한 품목으로 일본의약품집에 수재 품목을 근거로 관련 규정 (의약품의 품목허가・신고・심사 규정 [별표1] 주10. 다호)을 적용한 독성, 약리, 임상 자료 면제 신청을 인정함.
- 일본의약품집 수재 품목과 첨가제 중 pH 조절제 상이하며, 일본의약품집 수재 품목을 대조약으로한 이화학적 동등성 시험 결과와 안정성 시험 결과 (장기 6개월, 가속 6개월)를 검토한 결과 일본의약품집 수재 품목과 이화학적 동등성이 확인됨.
- 최초 신청한 용법·용량은 1일 권장 용량, 1일 최대량 등이 설정되지 않아 이를 포함하여 용법·용량을 구체적으로 설정토록 보완 요청하였고, 1일 최대 투여량 및 투여 속도 등을 설정하여 제출함. 1일 최대 투여량은 국내 유사 제품 (아미노산 수액제) 용법·용량 및 제출된 참고 자료 (외과대사영양 지침서 제1판, 2013, 대한외과대사영양학회)에 따라 타당함. 다만, 임상 사용 시 단백질 필요량에 따른 용량 결정을 위해 1회 용량인 이 약 200 mL에 해당하는 총 아미노산양 병기가 필요하다고 판단하여 해당 내용(총 아미노산으로서 22.7 g 해당)을 포함하여 시정함
- '의약품의 품목허가 신고 심사 규정' 제17조제2항 및 국내 유사제품 허가사항을 참고하여 사용상 주의사항 시정함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전: 단백아미노산 보급 영양수액제

1.2. 기원 및 개발경위

- 일본의약품집 수재 품목 (Proteamin 12 Injection, Terumo Corporation, 1975년 3월 판매 개시) 조성을 바탕으로 동일한 주성분을 포함하며, 첨가제 중 pH 조절제가 상이한 품목을 국내에서 제조하고자 허가 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 다음 상태의 아미노산 보급 : 저단백혈증, 저영양상태, 수술전후

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

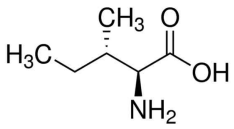
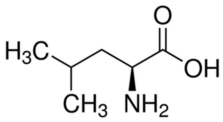
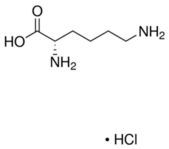
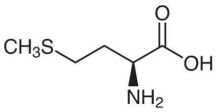
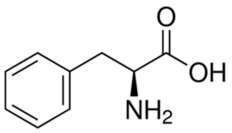
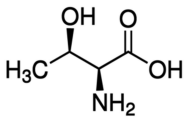
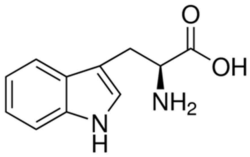
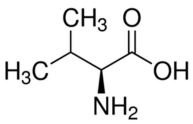
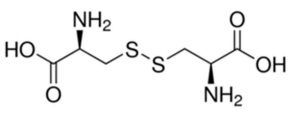
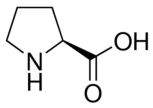
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

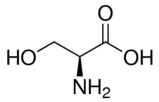
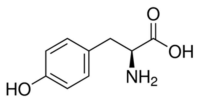
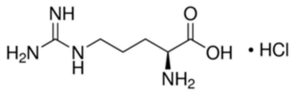
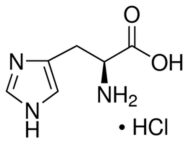
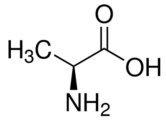
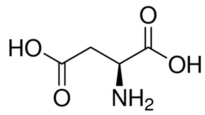
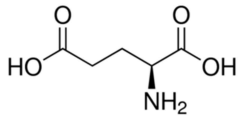
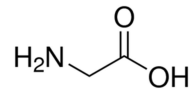
- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

주성분명	화학명	일반명	분자식	구조식
L-이소류신	(2S,3S)-2-amino-3-methylpentanoic acid	Isoleucine	$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	
L-류신	(2S)-2-amino-4-methylpentanoic acid	Leucine	$C_6H_{13}NO_2$ 131.17	
L-리신염산염	(2S)-2,6-diaminohexanoic acid hydrochloride	Lysine Hydrochloride	$C_6H_{14}N_2O_2 \cdot HCl$ 182.65	
L-메티오닌	(2S)-2-amino-4-methylsulfanylbutanoic acid	Methionine	$C_5H_{11}NO_2S$ 149.21	
L-페닐알라닌	(2S)-2-amino-3-phenylpropanoic acid	Phenylalanine	$C_9H_{11}NO_2$ 165.19	
L-트레오닌	(2S,3R)-2-amino-3-hydroxybutanoic acid	Threonine	$C_4H_9NO_3$ 119.12	
L-트리프토판	(2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanoic acid	Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O_2$ 204.23	
L-발린	(2S)-2-amino-3-methylbutanoic acid	Valine	$C_5H_{11}NO_2$ 117.15	
L-시스틴	(2R)-2-amino-3-[[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]disulfanyl]propanoic acid	Cystine	$C_6H_{12}N_2O_4S_2$ 240.30	
L-프롤린	(2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid	Proline	$C_5H_9NO_2$ 115.13	
L-세린	(2S)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid	Serine	$C_3H_7NO_3$ 105.09	

				
L-티로신	(2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid	Tyrosine	$C_9H_{11}NO_3$ 181.19	
L-아르기닌 염산염	(2S)-2-amino-5-(diaminomethylideneamino)pentanoic acid;hydrochloride	Arginine hydrochloride	$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 210.66	
L-히스티딘 염산염	(2S)-2-amino-3-(1H-imidazol-5-yl)propanoic acid hydrochloride	Histidine Monohydrochloride	$C_6H_9N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 209.63	
L-알라닌	(2S)-2-aminopropanoic acid	Alanine	$C_3H_7NO_2$ 89.09	
L-아스파르트산	(2S)-2-aminobutanedioic acid	Aspartic acid	$C_4H_7NO_4$ 133.10	
L-글루탐산	(2S)-2-aminopentanedioic acid	Glutamic Acid	$C_5H_9NO_4$ 147.13	
글리신	2-aminoacetic acid	Glycine	$C_2H_5NO_2$ 75.07	

2.1.2 원료의약품 시험항목

① L-이소류신, L-류신, L-리신염산염, L-메티오닌, L-페닐알라닌, L-트레오닌, L-트리프토판, L-발린, 글리신 : 대한민국약전(KP)에 따름

② L-시스틴, L-프롤린, L-세린, L-티로신, L-아르기닌염산염, L-알라닌 : 미국약전(USP)에 따름

③ L-히스티딘염산염, L-아스파르트산, L-글루탐산 : 영국약전(BP)에 따름

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 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 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.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리(KP), 고무마개(USP)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	유리(KP), 고무마개(USP)	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 6개월
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가・신고・심사 규정 [별표1] 주10. 다호에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가・신고・심사 규정 [별표1] 주10. 다호에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품의 품목허가・신고・심사 규정 [별표1] 주10. 다호에 따라 면제

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Proteamin 12 Injection 200mL (Terumo Corporation, 1975년 3월 판매 개시)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

제품명	(신청품목) 뉴트리맥스12주	뉴라솔주	모드솔주	비브라운아미노플라즈마 10%주
회사명	대한약품공업(주)	㈜종근당	㈜종근당	비브라운코리아(주)
허가일	품목허가 신청	1998.04.27.	1992.02.26.	2017.04.20.
효능 효과	다음 상태시의 아미노산 보급: 저단백혈증, 저영양상태, 수술전후	다음 상태의 아미노산 보급 : 저단백혈증, 저영양상태, 수술전후	다음 상태의 아미노산 보급 : 저단백혈증, 저영양상태, 수술전후	경구 또는 위장관 영양 공급이 불가능 또는 불충분하거나 금기인 환자들에게 아미노산 보급 이 약은 비경구 영양요법으로 칼로리를 적절하게 공급할 수 있는 포도당 등과 함께 투여되어야 한다.
용법 용량	성인: 총 아미노산으로서 체중 kg당 1일 1-1.5g을 최대용량으로 정맥내 점적주사한다. 보통 1 회 용량으로 이 약 200mL (총 아미노산으로서 22.7 g 해당) 정맥 점적 주사한다. 투여속도: 이 약 200mL 당 120 분을 기준으로 한다. 중심 정맥 수액 법에 이용하는 경우에는 이 약을 포도당 등 당류 수액제와 배합하여 중심 정맥 내에 24 시간 지속 점적주입한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	○성인 : 총 아미노산으로서 체중 kg 당 1일 1~1.5 g을 최대용량으로 정맥 내 점적주사한다. ○투여속도 : 60분간에 총 아미노산으로서 10 g 정도의 농도가 바람직하며, 1분간 25적을 최대용량으로 점적주사함을 원칙으로 한다. 소아, 고령자, 단백요구량이 많은 화상환자 등의 경우는 용량 및 주입속도를 적절히 조절하여 투여하여야 한다.	○성인 : 총 아미노산으로서 1일 체중 kg 당 1~1.5 g을 최대 용량으로 정맥 내 점적주사한다. ○투여속도 : 60분간에 총 아미노산으로서 10 g 정도가 바람직하며, 1분간 30~40적을 점적 주사함을 원칙으로 한다. 소아, 고령자, 단백요구량이 많은 화상환자 등의 경우는 용량 및 주입속도를 적절히 조절하여 투여하여야 한다.	정맥 내 용량은 환자의 임상적 상태에 따른 아미노산, 전해질, 수분의 필요에 따른다 (영양공급 상태와 (또는) 질병에 따른 질소 이화작용의 정도) ○ 15세 이상 소아 및 성인 : - 1일 투여량 : 1일 체중 kg 당 아미노산으로서 1~2g을 투여한다. 이는 이 약으로서 1일 체중 kg 당 10~20mL에 해당하며, 체중 70kg인 환자의 경우 1일 700~1,400mL를 투여한다. - 1일 최대 투여량은 1일 체중 kg 당 최대 20mL(아미노산으로서 2g)이며, 체중 70kg인 환자의 경우 1일 1,400mL (아미노산으로서 140g)까지 투여할 수 있다. - 최대 주입속도는 체중 kg 당 1시간 동안 최대 1mL(아미노산으로서 0.1g)이며, 체중 70kg인 환자의 경우 1 분당 25

				적 또는 1.17mL이다. ○ 3세 이상~15세 미만 소아 : 다음 용량은 각 연령대의 평균적으로 제시되는 용량이며, 환자의 나이, 성장 단계 및 질환에 따라 개인별로 조정되어야 한다. - 1일 투여량 : 3세 이상~6세 미만 : 1일 체중 kg 당 15mL(아미노산으로서 1.5g)이다. 6세 이상~15세 미만 : 1일 체중 kg 당 10mL(아미노산으로서 1.0g)이다. - 최대 주입속도는 체중 kg 당 1시간 동안 최대 1mL(아미노산으로서 0.1g)이다. 아미노산의 요구량이 1일 체중 kg 당 1 g 이상인 경우에는 수액 부하에 주의해야 하며, 경우에 따라 아미노산 함량이 높은 용액으로 대체할 수 있다. 용법 중심정맥으로 정맥내 주입한다. 이 약은 비경구 영양요법의 일부이다. 총비경구 영양요법을 위하여 에너지원, 필수 지방산, 전해질, 비타민, 미량 원소등이 함께 보급되어야 한다.