의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td>접수일자</td><td>2021.6.7.</td><td>접수번호</td><td>20210149216</td></tr>
<tr><td>신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 - 3. 새로운 조성</td></tr>
<tr><td>신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">대한약품공업(주)</td></tr>
<tr><td>제 품 명</td><td colspan="3">뉴트리헥스아민주</td></tr>
<tr><td>주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">L-이소류신, L-류신, L-메티오닌, L-페닐알라닌, L-트레오닌, L-프롤린, 글리신, L-리신아세테이트, L-트리프토판, L-발린, L-아르기닌, L-히스티딘, L-알라닌, L-티로신, L-세린, L-아스파르트산, 글루탐산, L-시스테인</td></tr>
<tr><td>제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td>제형/함량</td><td colspan="3">주사제, 이 약 100밀리리터 중
<table>
<tr><th>원료명</th><th>분량</th><th>단위</th></tr>
<tr><td>L-이소류신</td><td>0.8</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-류신</td><td>1.4</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-메티오닌</td><td>0.39</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-페닐알라닌</td><td>0.7</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-트레오닌</td><td>0.57</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-프롤린</td><td>0.5</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>글리신</td><td>0.59</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-리신아세테이트</td><td>1.48</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-트리프토판</td><td>0.2</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-발린</td><td>0.8</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-아르기닌</td><td>1.05</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-히스티딘</td><td>0.5</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-알라닌</td><td>0.8</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-티로신</td><td>0.05</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-세린</td><td>0.3</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-아스파르트산</td><td>0.1</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>글루탐산</td><td>0.1</td><td>그램</td></tr>
<tr><td>L-시스테인</td><td>0.1</td><td>그램</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="2">다음 상태시의 아미노산 보급
저단백혈증, 저영양상태, 수술 전후</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="2"><중심 정맥 투여>
보통 성인은 1일 400 ~ 800mL를 고칼로리 수액 법에 따라 중심 정맥 내에 지속 점적한다.
연령, 증상, 체중에 따라 적절히 증감한다.
<말초 정맥 투여>
보통 성인 1회 200 ~ 400mL를 서서히 점적 정맥 주사한다.
투여 속도는 아미노산의 양으로 60분에 10g 전후가 체내 이용에 바람직 보통 성인 100mL 당 약 60분을 기준으로 소아, 노인, 중증 환자는 더욱 서서히 주입한다.
연령, 증상, 체중에 따라 적절히 증감한다.
생체의 아미노산 이용 효율 상, 당류 수액제와 동시 투여하는 것이 바람직하다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">최종
허가</td><td>허가일자</td><td colspan="2">2022-02-15</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4">사항</td><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">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>이지은 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 순환신경계약품과
(기시) 첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박고우니 주무관, 승호선 연구관, 김호정 과장
(기시) 이서윤 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</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 아미노산보급 : 저단백혈증, 저영양상태, 수술전후

○ 용법·용량

<중심 정맥 투여> • 성인 : 보통 1 일 400 ~ 800mL (총 아미노산으로서 40 ~ 80 g 해당)를 고칼로리수액법에 따라 중심 정맥 내에 지속 점적주사한다. 연령, 증상, 체중에 따라 적절히 증감한다. **<말초 정맥 투여>** • 성인 : 1 회 200 ~ 400mL (총 아미노산으로서 20 ~ 40 g 해당)를 서서히 점적 정맥 주사한다. • 투여 속도 : 60분간에 총 아미노산으로서 10g 정도의 농도가 바람직하다. 보통 성인 100mL 당 약 60 분을 기준으로 하며 소아, 고령자, 중증 환자는 주입 속도를 낮춰 투입한다. 연령, 증상, 체중에 따라 적절히 증감한다. 이 약은 비경구 영양요법으로 칼로리를 적절하게 공급할 수 있는 포도당 등과 함께 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 반드시 의사의 지시에 의하여 사용할 것 **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 진행성 간질환 환자, 간성 혼수 또는 간성 혼수의 우려가 있는 환자 3) 중증 신장애 환자, 고 질소 혈증 환자 (투석 또는 혈액 여과를 실시하고 있는 환자는 제외)

4) 선천성 아미노산 대사 이상 환자

5) 대사성 산증 환자

6) 대상부전성 심부전, 급성 폐부전, 수분 과다 공급이 있는 환자 등 일반적으로 주입요법이 금기인 상태

7) 핍뇨증, 무뇨증 환자

8) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

1) 저장성 탈수증(비경구 영양요법 시작 전 수분 및 전해질을 적절하게 공급하여 교정한다)

2) 저나트륨혈증 또는 저칼륨혈증(나트륨 또는 칼륨을 충분히 공급해야 한다)

3) 간 또는 신부전 환자(환자의 상태에 따라 용량을 조절한다.)
간부전 환자에서 간기능을 주의깊게 모니터링하고 고암모니아혈증의 증상을 모니터링해야 한다.

4) 폐부종 또는 심부전 환자(체액 상태를 면밀히 모니터링한다.)

5) 선천성 외 아미노산 대사 이상(유익성 및 위해성을 면밀히 평가 후 투여한다.)

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. 이상 반응

이 약 투여 시 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

1) 과민반응 : 빈도 불명 발진 등의 증상이 나타날 수 있으며, 이런 경우에는 투여를 중지한다.

2) 소화기계 : 때때로(0.1~5% 미만의 빈도) 구역, 구토 등

3) 순환기계 : 빈도 불명 흉통, 두근거림 등

4) 간 : 때때로(0.1~5% 미만의 빈도) AST(GOT), ALT(GPT) 상승, 흔하지 않게(0.1% 미만) 총 빌리루빈 상승

5) 신장 : 때때로(0.1~5% 미만의 빈도) BUN 상승

6) 대량 급속 투여시, 빈도불명 산증

7) 기타 : 빈도불명 오한, 발열, 열감, 두통, 드물게 혈관통

5. 일반적 주의

1) 투석 또는 혈액 여과를 실시하고 있는 중증 신장애가 있는 환자 또는 고질소 혈증 환자에서, 요소 등의 제거량, 축적량은 투석 방법 및 병태에 따라 다르다. 혈액 생화학 검사, 산 염기 평형, 체액 균형 등의 평가에 의해 환자의 상태를 확인한 후 투여 시작 및 지속 여부를 판단한다.

2) 혈청 전해질 농도, 혈중 글루코스 농도, 체액 균형, 산-염기 균형, 신기능 (BUN, creatinine), 혈청 단백질, 간기능 수치를 정기적으로 모니터링 한다.

3) 비경구투여된 아미노산을 유지하여 단백질 합성에 충분히 사용되게 하려면 적절한 비단백 에너지원을 동시에 투여하는 것이 필수적이다. 에너지원으로서 농축 포도당액이 적합하다.
포도당액과 병용투여할 경우에는 고혈당, 당뇨 그리고 고장성 증후군이 나타날 수 있으므로 혈액과 뇨중의 당 수치를 모니터링 한다.

4) 고장성 용액은 말초 정맥 투여 시 정맥 자극을 일으킬 수 있다.

5) 아미노산을 함유하는 혼합물은 급성 엽산염 결핍증을 촉진시키므로 매일 엽산을 투여해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부 및 수유부에 대하여 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 이 약은 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

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 서서히 하고 감량하는 등 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여나 주입속도가 너무 빠른 경우, 혈량 과다증(hypervolemia), 전해질 불균형, 산증, 질소혈증이 발생할 수 있으며, 이러한 상황에서는 주입을 즉시 중지한다.

10. 적용상의 주의

1) 투여 전 :
(1) 이 약의 투여 중 감염 및 패혈증의 위험이 있으므로 수액제제 조제와 관리는 철저히 무균상태에서 행하고 주사기구의 멸균에 특별히 주의한다.
(2) 한랭기에는 체온 정도로 하여 사용한다.
(3) 개봉 후 즉시 사용하고, 잔여액은 절대 사용해서는 안된다.

2) 투여시 :
(1) 초산 이온 약 120mEq/L이 포함되어 있으므로, 대량 투여시 또는 전해질 액을 병용 투여하는 경우에는 전해질 평형에 주의 한다.
(2) 천천히 정맥 내에 투여한다.
(3) 혈관통이 나타난 경우에는 주사 부위를 변경한다. 또한 경우에 따라서는 투여를 중지한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 온도 변화에 의해 결정이 석출될 수 있으며, 이 경우는 상온 (15-25 ℃) 부근에서 진탕하여 용해하여 사용할 수 있다.

2) 용기가 손상되었거나, 내용액이 착색 또는 혼탁한 경우, 용해되지 않는 결정이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

3) 주사 바늘은 고무 마개에 똑바로 찌른다. 비스듬히 찌를 경우 누수의 원인이 될 수 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

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	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.07.				
보완요청 일자	2021.08.26.	2021.08.03.	2021.08.12.		
보완접수 일자	2021.10.25.	2021.10.27.	2021.10.26.		
최종처리 일자	2022.02.15.	2021.11.09.	2021.12.01.		

[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	자 료 번 호 주1)																																					
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	×	△	△	△	○	○	○	×	△		×	×	○	×	△	˙△	×	×	×	˙△	※	※	※	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	
면제사유	주 10. 기타 다. 인공관류용약 및 영양수액제로서 이미 인공관류용약 및 영양수액제으로 허가(신고)된 품목의 유효성분으로만 조합한 품목으로서 제4조제4항에서 정한 외국의약품집에 수재된 품목의 경우 4, 5 및 6까지의 자료를 면제할 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

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]

- 신청품목은 아미노산 영양수액제로 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)' [별표 1] 주 10. 기타 다목에 근거하여 동 품목이 영양수액제로서 이미 영양수액제로 허가(신고)된 품목의 유효성분으로만 조합한 품목으로서 제4조제4항에서 정한 외국의약품집(일본의약품집)에 수재된 품목이므로 비임상 및 임상시험성적에 관한 자료 면제 가능함.
- 해외의약품집(일본)에 수재되어 있는 동일 조성 및 분량으로 원료약품분량 신청함. 국내 기허가 유사품목과 비교하였을 때 유사제품 기허가 품목에서 사용된 예가 있는 조성이며, 아미노산 제제의 총량 범위 이내임
- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)' 제17조제2항 및 국내 유사제품 허가사항을 참고하여 허가하상(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항) 시정함.

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 단백아미노산 보급 영양수액제

1.2. 기원 및 개발경위

- 다양한 농도의 아미노산 수액 제제 개발을 위하여 해외의약품집(일본)에 수재되어 있는 동일 조성 및 분량으로 원료약품분량 신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 경구 또는 위장관 영양공급이 불가능 또는 불충분하거나 금기인 환자들에게 아미노산 보급

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

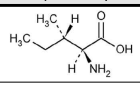
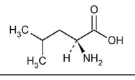
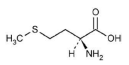
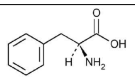
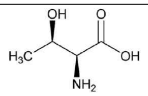
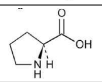
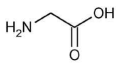
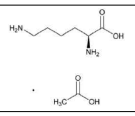
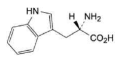
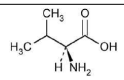
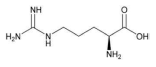
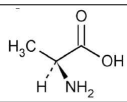
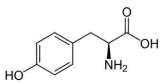
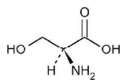
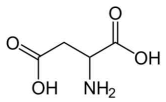
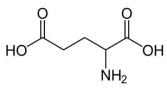
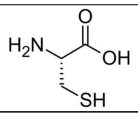
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보 / 2.1.2 원료의약품 시험항목

	주성분 명칭 (규격)	일반명	분자식	구조식
1	L-이소류신(KP)	Isoleucine	$C_6H_{13}NO_2$ (MW 131.2)	
2	L-류신(KP)	L-Leucine	$C_6H_{13}NO_2$ (MW 131.2)	
3	L-메티오닌(KP)	L-Methionine	$C_5H_{11}NO_2S$ (MW 149.2)	
4	L-페닐알라닌(KP)	L-Phenylalanine	$C_9H_{11}NO_2$ (MW 165.2)	
5	L-트레오닌(KP)	L-Threonine	$C_4H_9NO_3$ (MW 119.12)	
6	L-프롤린(USP)	L-Proline	$C_5H_9NO_2$ (MW 115.1)	
7	글리신(KP)	Glycine	$C_2H_5NO_2$ (MW)	
8	L-리신아세테이트(USP)	Lysine acetate	$C_8H_{18}N_2O_4$ (MW 206.24)	
9	L-트리프토판(KP)	L-Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (MW 204.23)	
10	L-발린(KP)	L-Valine	$C_5H_{11}NO_2$ (MW 117.1)	
11	L-아르기닌(USP)	L-Arginine	$C_6H_{14}N_4O_2$ (MW 174.20)	
12	L-알라닌(USP)	L-Alanine	$C_3H_7NO_2$ (MW 89.1)	
13	L-티로신(USP)	L-Tyrosine	$C_9H_{11}NO_3$ (MW 181.19)	
14	L-세린(USP)	L-Serine	$C_3H_7NO_3$ (MW 105.09)	
15	L-아스파르트산(BP)	L-Aspartic Acid	$C_4H_7NO_4$ (MW 133.11)	
16	글루탐산(BP)	L-GlutamicAcid	$C_5H_9NO_4$ (MW 147.13)	
17	L-시스테인(JP)	L-Cysteine	$C_3H_7NO_2S$ (MW 121.16)	

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 주사용수(KP), 아세트산무수물(KP), 아황산수소나트륨(KP)

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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	유리병 고무마개	기준 내 적합함
	25℃/60% RH		
가속시험	40℃/25% RH 이하		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간 경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장 방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)' [별표 1] 주 10. 기타 다목에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)' [별표 1] 주 10. 기타 다목에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

- '의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)' [별표 1] 주 10. 기타 다목에 따라 면제

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본의약품집 : Amiparen Injection (10%) 200mL, 300mL, 400mL, 오츠카제약, 1992.10. 판매개시 (2020.06. 개정)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비브라운아미노플라즈마5%주, 비브라운코리아(주), 2016.06.30. 허가
- 이노엔8.5%후라바솔주, 에이치케이이노엔(주), 1992.07.07. 허가
- 뉴트리맥스12주, 대한약품공업, 2021.03.25. 허가