의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.11.30	**접수번호**	20220231907
신청구분	자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성, 5. 새로운 용법용량 의약품		
신 청 인 (회사명)	제이더블유생명과학(주)		
제 품 명	위너프에이플러스주		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	포도당일수화물, L-이소류신, L-류신, L-메티오닌, L-페닐알라닌, L-트레오닌, L-트리프토판, L-발린, L-아르기닌, L-히스티딘, L-알라닌, 글리신, L-프롤린, L-세린, L-티로신, L-리신염산염, 황산마그네슘칠수화물, 아세트산나트륨삼수화물, 글리세로인산나트륨수화물, 염화칼슘이수화물, 염화칼륨, 황산아연칠수화물, 정제콩기름, 중쇄트리글리세라이드, 정제올리브유, 정제어유(고단위 오메가-3 지방산 함유)(수4786-1-ND)		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 혼합액 100ml 중 포도당일수화물(포도당무수물로서 8.31g) 9.138 그램 L-이소류신 0.38 그램 L-류신 0.46 그램 L-메티오닌 0.25 그램 L-페닐알라닌 0.36 그램 L-트레오닌 0.27 그램 L-트리프토판 0.11 그램 L-발린 0.37 그램 L-아르기닌 0.73 그램 L-히스티딘 0.30 그램 L-알라닌 1.31 그램 글리신 0.65 그램 L-프롤린 0.43 그램 L-세린 0.32 그램 L-티로신 0.03 그램 L-리신염산염(리신으로서 0.37g) 0.46 그램 황산마그네슘칠수화물(마그네슘으로서 0.015g) 0.157 그램 아세트산나트륨삼수화물(나트륨으로서 0.606g) 0.357 그램 글리세로인산나트륨수화물 (나트륨으로서 0.057g, 인으로서 0.038g) 글리세로인산나트륨(무수물로서) 0.27g 0.376 그램 염화칼슘이수화물(칼슘으로서 0.013g) 0.047 그램 염화칼륨(칼륨으로서 0.168g) 0.285 그램 황산아연칠수화물(아연으로서 0.3322mg) 0.0015 그램 정제콩기름 1.0 그램 중쇄트리글리세라이드 0.84 그램 정제올리브유 0.84 그램 정제어유(고단위 오메가-3 지방산 함유) (DMF : 수4786-1-ND) 0.67 그램		
최종 허가일자	2023. 06.28		

허가 사항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	해당 없음		
국외 허가현황		7. 외국의 사용현황에 관한 자료 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서		순환신경계약품과 제품화지원팀 첨단의약품품질심사과 생약제제과	심사담당자	(안유) 김미형 심사원, 도원임 연구관, 오호정 과장 김선희 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (기시) 이서윤 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장 윤정아 주무관, 석지현 연구관, 강인호 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이보라 주무관, 김은희 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

경구 또는 위장관 영양보급이 불가능 또는 불충분하거나 또는 제한되어 경정맥 영양공급을 실시해야 하는 환자들에게 수분, 전해질, 아미노산, 칼로리, 필수 지방산 및 오메가-3 지방산의 보급.

○ 용법·용량

환자의 지방 제거 능력, 질소 및 당 대사 능력, 영양 요구상태에 따라 용량과 주입 속도를 결정하며, 환자의 상태, 체중에 따라 용량과 백의 크기를 결정한다. 환자의 상태에 따라 미량원소, 비타민, 전해질 등이 첨가될 수 있다. - 정상 영양상태 또는 경증의 대사적 스트레스 상태와 환자 : 질소로서 1일 0.10-0.15 g/kg (아미노산으로서 0.6-0.9 g/kg) - 영양 불균형에 관계없이 중등도내지 고도의 대사적 스트레스를 받는 환자 : 질소로서 1일 0.15-0.25 g/kg(아미노산으로서 0.9-1.6 g/kg) 매우 특별한 경우 (예, 화상 혹은 두드러진 동화 상태) 질소량은 더 높을 수 있다. 용량 이 약 1일 13-33 mL/kg은 질소 0.137-0.347 g/kg과 총 열량 11.986-30.426 kcal/kg (비-단백 열량 8.684-22.044 kcal/kg)에 해당한다. 이것은 대부분 환자의 요구량을 만족시킨다. 비만환자의 경우 용량은 예측 정상 몸무게에 근거하여야 한다. 투여속도 투여 속도는 시간당 1.5 mL/kg(포도당 0.125 g/kg, 아미노산 0.095 g/kg, 지방 0.053 g/kg에 해당)을 초과해서는 안 된다. 권장 투여 기간은 14-24시간에 걸쳐서 투여하는 것이 바람직하다. 1일 최대 용량 1일 최대 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 달라지며 날마다 바뀔 수도 있다. 권장 1일 최대 용량은 33mL/kg이다. 권장 1일 최대 용량 33 mL/kg은 질소 0.347 g/kg (아미노산으로서 2.096 g/kg), 포도당

2.746 g/kg, 지방 1.168 g/kg, 총 열량 30.426 kcal/kg (비-단백 열량으로서 22.044 kcal/kg에 해당)을 제공한다.

용법
중심정맥으로 정맥내 점적주입한다.

소아 환자
소아에서의 사용은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 반드시 의사의 지시에 의하여 사용할 것
2) 아나필락시성 반응의 징후나 증상 (열, 오한, 발진 혹은 호흡곤란)이 나타나면 투여를 즉각 중단할 것
3) 정맥 칼슘 함유 제제와 세프트리악손을 혼합하여 사용할 때, 세프트리악손-칼슘 침전을 일으킬 수 있다. 따라서, 세프트리악손과 이 약을 포함한 정맥 칼슘 함유 제제를 동일한 주입용 기구를 사용하여 동시에 투여해서는 안된다. 연속주입을 위해 동일한 주입선을 사용해야하는 경우, 주입선을 주입 전/후 적절한 용액으로 철저히 씻어낸다.
4) 미숙아 및 저체중 영아는 정맥 내 지질 제거율이 낮아 지질액 주사 시 혈장 중 유리지방산 수치가 증가할 수 있다는 보고가 있다. 정제대두유 단일주사제를 심각한 호흡기질환을 가진 미숙아에게 정맥 투여한 후 사망한 사례가 문헌으로 보고되어 있고, 부검결과 폐혈관 내 지방축적이 확인되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 어류, 계란, 콩 또는 땅콩 단백질 또는 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 중증 고지혈증 환자
3) 중증 간기능 부전 환자
4) 중증 혈액 응집 장애 환자
5) 아미노산 대사의 선천적 이상 환자
6) 혈액 여과나 투석을 실시하지 않는 중증의 신부전 환자
7) 급성 쇼크 환자
8) 조절되지 않은 고혈당증 환자
9) 이 약에 함유된 전해질의 혈청학적 수치가 병적으로 높은 경우
10) 수액 요법의 일반적 금기 : 급성 폐부종, 수분 과다 공급, 대상부전성 심부전
11) 혈구포식세포 증후군 환자
12) 불안정한 상태: 심한 외상후 상태, 대상부전성 당뇨, 급성 심근 경색증, 뇌졸중, 색전증,

대사성 산증, 중증의 패혈증, 저장성 탈수, 고장성 혼수 등

13) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

14) 신생아(≤28일)에서는 다른 칼슘 함유 제품과 마찬가지로 별도의 주입선을 사용하는 경우라도, 세프트리악손과 이 약을 병용하여 사용하지 말 것 (신생아의 혈액에 치명적인 세프트리악손 칼슘 염의 침전 위험)

15) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

16) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신부전, 당뇨병, 췌장염, 간기능 장애, 갑상선기능부전, 패혈증으로 인한 지방대사 이상

2) 젖산 산증, 세포 산소 공급 부족, 혈청 삼투압 증가, 체액소생(fluid resuscitation)의 필요가 있는 환자

3) 전해질 저류 경향이 있는 환자

4) 고지단백혈증, 당뇨병성고지질혈증 및 췌장염 등 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자

4. 이상반응

1) 경정맥 영양공급이 필요한 한국인 환자 62명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 활성대조군, 제 3상 임상시험에서 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 약물이상반응이 발생하지 않았으며, 5% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

이 약의 이상반응 (매우 흔하게: 10%이상, 흔하게: 1~10%미만)

- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 매우 흔하게 발열, 흔하게 전신 부종
- 위장관 장애: 흔하게 오심, 변비
- 임상 검사: 매우 흔하게 혈액 인 감소
- 신경계 장애: 흔하게 어지러움
- 각종 정신 장애: 흔하게 섬망

2) 지방과다증후군 : 과다투여로 야기되는 트리글리세라이드 배설능 손상은 "지방과다증후군"을 초래할 수 있다. 대사적 과다의 증상이 관찰되어야 한다. 원인은 유전적 (개인별로 서로 다른 대사)일 수 있거나, 지방 대사는 현재 진행 중이거나 이전의 질병에 의해 영향 받을 수 있다. 이 증후군은 중증 고트리글리세라이드 혈증에서는 권장 투여 속도로도 나타날 수 있으며, 신기능 장애 혹은 감염과 같은 환자의 임상적 상태의 급격한 변화와 관련하여 나타날 수 있다. 지방과다증후군은 고지혈증, 발열, 지방 침윤, 황달이 수반되거나 그렇지 않은 간비대증, 비장비대, 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 혈액응고장애, 용혈 및 망상적혈구증가증, 비정상적 간기능 검사 수치, 혼수 등의 특징이 있다. 증상은 일반적으로 지방유제의 주입을 중단하면 회복된다. 지방과다증후군의 증상이 나타나면 이 약의 주입을 중단한다.

3) 아미노산 주입 과다 : 타 아미노산 제제와 마찬가지로 이 약의 아미노산 함량은 권장 투여 속도를 초과하였을 때 부작용을 일으킬 수 있다; 구역, 구토, 오한, 발한. 아미노산

주입은 또한 체온 상승을 일으킬 수도 있다. 신기능 장애가 있는 경우 대사체(예, 크레아티닌, 요소)를 포함한 질소 레벨 증가가 나타날 수 있다.

4) 포도당 주입 과다 : 환자의 포도당 제거능력을 초과한 경우, 고혈당증이 발생할 수 있다.
5) 이 약은 드물게 알레르기 반응을 일으키는 대두유, 어유 및 난황인지질을 포함하고 있으며, 대두와 견과류간에 교차 알레르기 반응이 보고되었다

5. 일반적 주의

1) 정맥 투여의 초기에는 세심한 임상적 관찰이 요구된다. 환자에게 조금이라도 비정상적인 징후가 나타나면 투여를 즉시 중단한다.
2) 투여 개시 이전에 전해질 및 체액 불균형 상태(예를 들면, 혈중 전해질 농도가 비정상적으로 높거나 낮은 경우)가 개선되어야 한다.
3) 중심 정맥으로 투여를 할 경우 감염 위험도가 높아지므로 카테터를 삽입하고 처치하는 과정에서 오염을 방지하기 위해 엄격한 무균적 작업이 행해지도록 주의하여야 한다.
4) 이 약 투여 기간 중 혈청 중의 트리글리세라이드 양을 측정하여 지방 제거 능력을 모니터 하여야 한다. 투여 기간 중 트리글리세라이드의 혈청 중 농도는 4 mmol/L 이하여야 한다. 과량투여는 지방과다증후군을 유발할 수 있다.
5) 아미노산의 정맥 투여는 구리, 아연과 같은 미량 원소들의 뇨 배설 증가를 수반하므로 장기간 정맥 영양 투여를 할 경우에는 이를 고려하여 미량 원소들의 투여량을 결정하여야 한다.
6) 가응집 반응을 나타낼 위험이 있으므로, 동일한 주입 세트로 이 약과 혈액을 동시에 주입해서는 안 된다.
7) 이 약 투여 기간 중에 혈중 포도당, 전해질, 삼투압, 체액 균형, 산-염기 상태, 간 효소 시험치(ALP, ALT, AST)를 관찰하여야 한다.
8) 이 약을 장기간 투여할 경우에는 혈구수와 응집 반응을 관찰하여야 한다.
9) 신부전 환자들에게 이 약을 투여할 경우, 고인산혈증과 고칼륨혈증을 예방하기 위해 인산과 칼륨의 섭취를 신중히 조절하여야 한다.
10) 환자의 상태 및 혈중 전해질 농도의 잦은 모니터링을 통하여 추가로 투여할 전해질의 양을 결정한다.
11) 영양 상태가 나쁜 환자에게 비경구 영양 요법은 체액 이동을 촉진시켜, 폐부종 및 울혈성 심부전증 뿐 아니라 칼륨, 인, 마그네슘, 수용성 비타민의 혈청 농도 저하를 초래할 수 있다. 이러한 변화는 24-48시간 이내에 나타나므로, 이러한 환자에서는 비경구 영양 요법을 개시할 경우에는 세심한 관찰과 함께 체액, 전해질, 미네랄 및 비타민을 적절히 조정하면서, 신중하고 완만하게 개시하여야 한다.
12) 고혈당증 환자에서는 외인성 인슐린의 투여가 필요할 수 있다.
13) 이 약에는 아미노산액이 포함되어 있으므로, 신생아 또는 2세 미만의 유아에서의 사용은 적절하지 않다. 현재 소아 (2세~11세)에 대한 이 약의 임상경험은 없다.
14) 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.

6. 상호작용

1) 인슐린과 같은 약물은 체내 지방 분해 체계를 간섭할 수도 있으나 임상적으로 유의하지 않았다.
2) 임상에서 병용되는 헤파린은 지단백 분해 효소가 일시적으로 순환계로 유리되도록 한다. 이것은 투여 초기에 혈장 지방 분해를 증가시켜 트리글리세라이드 제거율의 일시적 감소를 초래할 수 있다.
3) 대두유는 비타민 K1를 포함하고 있지만 이 약에 함유된 양은 극히 적으므로, 쿠마린 유도체를 투여 받는 환자들의 혈액응고기전에 유의한 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에서의 이 약 사용에 대한 데이터는 없다. 동물의 생식독성 시험은 이루어지지 않았다. 임신 중과 수유 중의 투여는 안전성이 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

8. 임상 검사치에의 영향

지방이 혈류로부터 완전히 소실되기 전에 채혈을 하는 경우 이 약의 지방 성분이 몇몇 검사치들 (빌리루빈, 젖산탈수소효소, 산소 포화, 헤모글로빈 등)의 결과를 간섭할 수 있으므로 투여 후 5~6시간이 경과하고 나서 채혈을 하는 것이 바람직하다.

9. 과량 투여시의 처치

1) 지방 또는 아미노산 과량 투여로 인한 증상이 나타난다면, 주입 속도를 늦추거나 주입을 중단하여야 한다. 과량 투여시 특별한 해독제는 없다. 응급 처치는 일반적인 지지요법을 따르되 호흡기계와 심혈관계에 특별히 주의를 기울여야 한다. 세심한 생화학적 모니터링이 필수적이며 특별한 이상은 적절히 처치한다.
2) 과혈당증이 나타나면, 임상적 상태에 따라 적절한 인슐린 투여 및/또는 주입 속도 조절을 통하여 처치한다.
3) 또한, 과량투여는 체액 과부하, 전해질 불균형 및 고삼투압증을 일으킬 수 있다. 몇몇 드물게 심각한 경우에는, 혈액투석, 혈액여과 또는 혈액-투석여과가 고려될 수 있다.

10. 적용상의 주의

1) 포장이 손상된 경우 사용하지 않는다.
2) 소실 (chamber) 사이의 봉함이 파손된 경우 사용하지 않는다.
3) 포도당 용액과 아미노산 전해질 용액이 투명하고, 지방 유제가 균질할 때에만 사용한다.
4) 분리된 각 소실(chamber)에 있는 용액은 사용 직전에 혼합되어야 한다.

5) 첨가제는 이 약 혼합 후 첨가제 포트를 통해 첨가한다. 첨가는 무균적으로 이루어져야 한다.
6) 과도한 빠른 속도로 주입될 때 야기되는 위험을 피하기 위하여 지속적이며 잘 제어되는 주입을 권장하며, 가능하다면 주입 펌프의 이용이 권장된다.
7) 투여 후 남은 혼합액은 버린다.
8) 용기에 있는 공기로 인한 공기색전증의 가능성을 피하기 위하여 연속하여 연결해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 1~30℃에서 보관한다.
2) 이 약의 내용물이 혼합된 경우 및 첨가제와 함께 이 약의 내용이 혼합된 경우 그 혼합액은 즉시 사용한다. 만약 즉시 사용하지 않았다면 사용할 수 있는 보관 조건 및 기간은 통상적으로 2~8℃에서 24시간 이하이다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)에서 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	제이더블유생명과학(주)	대한민국	충청남도 당진시 송악읍 한진1길 28

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 정제어유(고단위 오메가-3 지방산 함유)

○ 등록번호 : 수4786-1-ND

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Lipoid GmbH, Frigenstrasse 4, D-67065 Ludwigshafen, Federal Republic of Germany

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
신청일자	2023.11.30.			
보완요청일자	2023.02.09.	2023.01.19.	2023.01.27.	2023.01.20.
보완접수일자	2023.04.10.			2023.6.16.
최종처리일자	2023.06.28	2023.04.24.	2023.05.17.	2023.06.21

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																						
	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)																				
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	⋆△	X	X	X	⋆△	⋆○	※	※	○	X	○	○						
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	X	X	X	X	X	X	△	X	△	○	X	○	○						
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○						
면제사유																																							

○ 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]

- 신청품목(위너프에이플러스주)는 3 in 1 영양 수액제로서 동일업체의 기허가품목인 위너프주(3개 chamber)에서 포도당 및 지질의 소실(chamber) 용량(volume)은 감량하고, 아미노산의 소실 용량은 증량한 제품임. 즉, 위너프에이플러스주는 기허가품목(위너프주)와 1L당 각 소실의 조성 및 조성비는 동일하나 혼합제제에서의 각 소실의 용량이 달라져서 전반적으로 포도당 및 지질 용량은 감소하고 아미노산 용량은 증가된 제제임.
- 본 임상시험[JWL-WAP-302]은 경정맥 영양공급이 필요한 환자를 대상으로 위너프에이플러스와 위너프주이 안전성 및 유효성을 비교 평가하는 다기관, 무작위배정, 공개, 활성대조약 비교, 평행설계, 제3상 임상시험으로, 기허가품목(위너프주)과 안전성을 비교하는 3상 임상시험.

- 일차 안전성 평가변수는 '약물이상반응 발생률'로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응을 경험한 대상자는 두 군 모두에서 보고되지 않아, 두 군간 일차 안전성평가 결과는 동일하였음. 본 임상시험을 통해 경정맥 영양공급이 필요한 환자에 대한 위너프에이플러스 투여 시 대조약과 동등한 내약성 및 안전성을 확인하였음. 유효성도 대조약과 유사한 결과를 나타냄.

- 신청한 허가사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)은 기허가품목(위너프주)의 허가사항, 국내·외 가이드라인, 임상시험 결과보고서를 근거하여 검토한 결과, 신청사항은 타당하나 사용상의주의사항 중 일부 문구 시정함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전: 아미노산, 포도당 및 지질 보급 영양수액제

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 신청품목(위너프에이플러스주)은 기 허가품목(위너프주®)의 단백질 함량을 높인 제품임.

- 고도의 stress 상태에서는 대량의 단백질 소모를 최소화하고 최대한의 단백질을 공급하는 것이 중요하다고 볼 수 있음. 따라서 최신 경향에 따라 신청품목(위너프에이플러스주)은 기존의 제품(위너프주)에서 포도당과 지질의 함량을 줄이고 단백질의 함량을 높인 제품으로, 최신 가이드라인에 따라 열량 공급은 낮추면서 높은 단백질을 제공하는 제품을 개발하게 됨.

- 본제는 3개의 소실로 나누어진 내부 백과 외부 포장으로 구성되어 있으며 그 사이에는 산소흡수제 주머니가 들어있음. 각각의 소실에는 포도당 용액, 아미노산 및 전해질 용액, 그리고 지방유제가 들어음. 포도당 용액과 아미노산 및 전해질 용액은 거의 무색 투명하며, 지방유제는 백색의 균질한 유화액임.
- 신청품목(위너프에이플러스주: 시험약)은 자사 기허가품목(위너프주: 대조약)과 L당 원료약품분량은 동일하나 각 chamber(소실) 별(A액: 포도당액, B액: 아미노산 + 전해질 액, C액: 지질액) 용량(volume)을 변경하여 소실의 포도당액, 지질액 용량(volume)은 감량하고 아미노산액 용량(volume)은 증량하여, 결과적으로 아미노산 함량을 기허가품목(위너프주) 보다 높인 제품임.

<대조약과의 용량(포장단위) 비교>

품목명	총용량	A액(포도당 액)	B액(아미노산+전해질 액)	C액(지질 액)
위너프주(대조약)	1820 mL	550 mL	924 mL	346 mL
위너프에이플러스주	1820 mL	360 mL(↓)	1156 mL(↑)	304 mL(↓)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 환자 치료에 있어 질소 및 에너지의 적절한 공급은 필수적이며, 영양공급이 잘된 상태로 유지시키거나 또는 영양실조(undernourished) 상태를 개선시키는 것은 환자관리의 절대적인 부분으로 인식되고 있음. 그러나 많은 입원환자들은 먹지 못하거나 또는 경구나 장관으로의 식사공급이 제한되어 이러한 환자들을 위해서는 다른 영양공급경로가 필요함. 따라서 수술 후 환자들과 같이 위중한 환자들에게는 경구 이외의 경로로 영양물질들을 공급하는 인공(artificial) 영양지원이 많이 행해지고 있음.
- 대표적으로 정맥영양법은 조직의 성장과 회복을 위해 필요한 성분들을 정맥을 통해 공급하는 방법으로, 이 영양법은 질병상태나 조직의 손상으로 인하여 영양요구량이 증가하거나 다른 수단을 통한 적당한 영양소의 보충이 불가능한 경우 총체적으로 영양의 유지 또는 보충목적으로 투여되며, 특히 장기간 동안 거의 혹은 전혀 영양공급을 받지 못하는 영양결핍환자에게 필수적인 영양요법임. 특히 3-Chamber 제품의 경우 간편성을 장점으로 하여 임상에서 유용하게 널리 사용되고 있음.
- 단백질은 인체 구성 성분에 쓰이는 필수적인 요소이지만, 질병, 수술과 같은 고도의 stress 상황에서는 주 에너지원을 단백질로 사용하는 cycle이 활성화되는데, 이 때 체단백질을 아미노산으로 전환하여 에너지로 사용하게 됨. 따라서 체단백질량은 줄고 질소 배출이 증가하며 이에 따른 급속한 체중 감소가 야기되므로, 고도의 stress 상태에서는 대량의 단백질 소모를 최소화하고 최대한의 단백질을 공급하는 것이 중요함.
- 이에 여러 가이드라인에서도 수술 환자나 중환자실 입원 환자 등 중증환자군의 경우 단백질의 필요량이 일반 환자에 비해 높게 책정이되어 있으며 일반 환자 역시 단백질에 대한 중요성이 대두되어 나이, 운동량 등에 따라 단백질 투여를 늘리는 것이 유익하다는 결과를 나타내는 연구가 진행되음.
- 국내에서 허가된 위너프주®는 면역 조절에 있어 오메가-3의 이상적인 비율에 가까운 조성을 가지고 있으며, 오메가-3의 임상적 유효성은 많은 임상을 통해 이미 입증되었고, 이러한 위너프주®의 단백질 함량을 높인 제품이 개발품목인 위너프에이플러스주임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

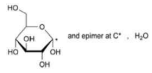
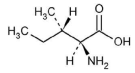
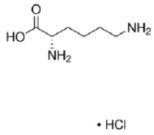
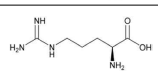
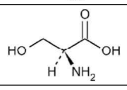
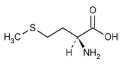
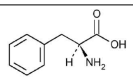
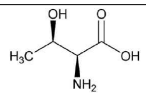
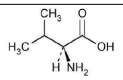
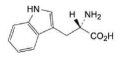
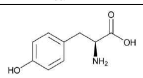
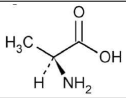
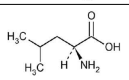
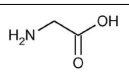
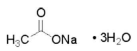
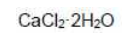
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

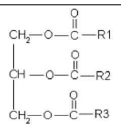
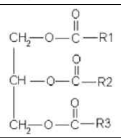
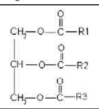
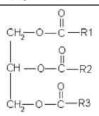
- 사전검토(임상시험계획승인, 접수번호: 20200236762)
  - 사전검토 요청사항 : 국내에서 허가 및 판매 중인 위너프주 및 위너프페리주의 소실별 농도는 동일하지만 소실 용량을 변경한 신규 개발 품목의 임상시험계획 승인 신청 시, 제 3상 임상시험 디자인 (평가변수, 투여기간 등)이 적합한지 문의
- 임상시험계획승인(접수번호: 20210062179)
  - 경정맥 영양공급이 필요한 환자를 대상으로 위너프에이플러스주와 위너프주의 안전성 및 유효성을 비교 평가하는 다기관, 무작위배정, 공개, 활성대조약 비교, 평행설계, 제 3상 임상시험[JWP-WAP-302]

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	주성분 명칭 (규격)	일반명	분자식	구조식
1	포도당일수화물(EP)	(+)-D-Glucopyranose monohydrate	$C_6H_{12}O_6,\ H_2O$ (MW 198.2)	
2	L-이소류신(EP)	Isoleucine	$C_6H_{13}NO_2$ (MW 131.2)	
3	L-리신염산염(EP)	Lysine hydrochloride	$C_6H_{15}ClN_2O_2$ (MW 182.7)	
4	L-아르기닌(EP)	L-Arginine	$C_6H_{14}N_4O_2$ (MW 174.20)	
5	L-히스티딘(EP)	L-Histidine	$C_6H_9N_3O_2$ (MW 155.2)	
6	L-세린(EP)	L-Serine	$C_3H_7NO_3$ (MW)	
7	L-메티오닌(EP)	L-Methionine	$C_5H_{11}NO_2S$ (MW 149.2)	
8	L-페닐알라닌(EP)	L-Phenylalanine	$C_9H_{11}NO_2$ (MW 165.2)	
9	L-트레오닌(EP)	L-Threonine	$C_4H_9NO_3$ (MW 119.12)	
10	L-발린(EP)	L-Valine	$C_5H_{11}NO_2$ (MW 117.1)	
11	L-트립토판(EP)	L-Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (MW 204.23)	
12	L-프롤린(EP)	L-Proline	$C_5H_9NO_2$ (MW 115.1)	
13	L-티로신(EP)	L-Tyrosine	$C_9H_{11}NO_3$ (MW 181.19)	
14	L-알라닌(EP)	L-Alanine	$C_3H_7NO_2$ (MW 89.1)	
15	L-류신(EP)	L-Leucine	$C_6H_{13}NO_2$ (MW 131.2)	
16	글리신(EP)	Glycine	$C_2H_5NO_2$ (MW)	
17	아세트산나트륨삼수화물(EP)	Sodium acetate trihydrate	$C_2H_3NaO_2·3H_2O$ (MW 136.08)	
18	염화칼슘이수화물(EP)	Calcium chloride dihydrate	$CaCl_2·2H_2O$ (MW 147.01)	

	주성분 명칭 (규격)	일반명	분자식	구조식
19	황산아연칠수화물(EP)	Zinc sulfate heptahydrate	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (MW 287.5)	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$
20	염화칼륨(EP)	Potassium chloride	KCl (MW 74.55)	KCl
21	황산마그네슘칠수화물(EP)	Magnesium sulfate heptahydrate	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (MW 246.47)	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$
22	정제콩기름(EP)	Soybean oil	(MW 871)	
23	정제올리브유(EP)	Olive oil	(MW 861)	
24	중쇄트리글리세라이드(EP)	Triglycerides, Medium-Chain	(MW 505)	
25	정제어유(EP)	Fish oil	(MW 879)	

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 ☐ 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)

- 염산(EP), 주사용수(EP), 아세트산무수물(EP), 난황인지질(NF), 올레인산나트륨(별규), 토코페롤(EP), 글리세린(EP), 수산화나트륨(EP)

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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 실온보관의약품(반투과용기)의 보관조건에서 장기보존시험 수행

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	수액용 플라스틱 용기 /폴리프로필렌	기준 내 적합함
가속시험	40℃/25% RH 이하		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사함 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사함 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 평가 자료를 검토한 결과 현장조사 대상에 해당하지 않음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 1편(3상)

- 경정맥 영양공급이 필요한 환자를 대상으로 위너프에이플러스주와 위너프주의 안전성 및 유효성을 비교 평가하는 다기관, 무작위배정, 공개, 활성대조약 비교, 평행설계 3상 임상시험(시험번호: JWL-WAP-302)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호/ 저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="9">§ Safety
[JWP-WAP-302]경정맥 영양공급이 필요한 환자를 대상으로 위너프에이플러스주와 위너프주의 안전성 및 유효성을 비교 평가하는 다기관, 무작위배정, 공개, 활성대조약 비교, 평행설계, 제 3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>JWP-WAP-302</td><td>활성대조약 대비 위너프플러스주의 안전성 및 유효성 비교</td><td>무작위, 공개, 활성대조 평행군 다기관</td><td>▸만 19세 이상 경정맥 영양공급이 필요한 62명

-치료기(총 62명)
시험군: 31명
대조군: 31명</td><td><시험설계>
스크리닝(2주)
→무작위배정(Baseline period, 수술 후 다음날 오전까지)
→치료기(3일)

<투여량>
·25kcal/kg/일으로 투여(단, 비만환자의 용량은 조정체중에 근거)

<투여방법>
·중심정맥으로 정맥내 점적주입
·투여 속도는 시간당 1.5mL/kg을 초과해서는 안됨.
·권장 투여기간은 14-24시간에 걸쳐 투여
·권장 1일 최대 용량은 33mL/kg이나 환자의 임상적 상태에 따라 달라질 수 있었음.</td><td>3일연속</td><td><안전성>
·일차 안전성 평가변수: 약물이상반응 발생률

<유효성>
이차 유효성 평가변수
·1일차, 2일차, 3일자 시점의 질소 균형 수치
·1일차 대비 2일차 시점 및 3일차 시점의 질소 균형 수치 변화량
·베이스라인 대비 투여 종료 시점의 transferrin, prealbumin, albumin 변화량</td><td><일차 안전성>
일차 안전성 평가 변수는 '약물이상반응 발생률'로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응을 경험한 대상자는 두 군 모두에서 없었으며, 두 군간 일차 안전성 평가 결과는 동일하였음.

약물이상반응 발생률(safety Set)
<table>
<tr><th></th><th>위너프에이플러스주(N=31)</th><th>위너프주 (N=31)</th></tr>
<tr><td>약물이상반응,n(%),[number of events]</td><td>0(0.00), [0]</td><td>0(0.00), [0]</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>[0.00,11.22]</td><td>[0.00,11.22]</td></tr>
<tr><td>P-value(between group)</td><td colspan="2">NA</td></tr>
</table>

<이차 유효성>
·투여 1차(D2), 2일차(D3), 3일차(D4)시점의 평균 질소 균형 수치는 모든 시점에서 두 군 간 비교한 결과, 차이는 없었음(1일차: p=0.0821, 2일차: p=0.3951, 3일차: p=0.2633).

·투여 1일차 대비 2일차 및 3일차</td></tr>
</table>

								시점의 평균 질소 균형 수치의 변화량은 두 시점 모두 두 군 간 비교한 결과 차이는 없었음(2일차: p=0.9209, 3일차: p=0.4292). ·베이스라인(D1) 대비 투여 종료(D4) 시점의 transferrin, prealbumin, albumin 변화량은 모든 변수에서 두 군 간 차이는 없었음(transferrin: p=0.8381, prealbumin: p=0.4615, albumin: p=0.8794)
							<안전성> · 이상반응 · 실험실검사 · 활력징후 (혈압, 심박수) · 신체검진	<안전성> ·이상반응(AE)은 시험군은 16명(51.61%, 37건)vs. 대조군은 21명(56.74%, 49건) 이었음. ·약물이상반응(ADR)은 두 군 모두에서 없었음. ·중대한 이상반응(SAE)는 시험군에는 없었으며 대조군에서 1명(3.23%) 발생하였으나 회복되었고, 두 군간 SAE 발현율은 차이는 없었음(p=1.0000) ·두 군 모두에서 중대한 약물이상반응(SADR), 이상반응으로 인한 중도탈락, 약물이상반응으로 인한 중도탈락은 없었음. ·임상시험의 중단을 초래한 이상반응 및 기타 중요한 이상반응은 발생하지 않았음. ·본 임상시험에서 사망 건은 발생하지 않았음.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 임상시험[JWL-WAP-302]은 경정맥 영양공급이 필요한 환자를 대상으로 위너프에이플러스와 위너프주이 안전성 및 유효성을 비교 평가하는 다기관, 무작위배정, 공개, 활성대조약 비교, 평행설계, 제3상 임상시험으로, 기허가품목(위너프주)과 안전성을 비교하는 3상 임상시험.

- 일차 안전성 평가변수는 '약물이상반응 발생률'로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응을 경험한 대상자는 두 군 모두에서 보고되지 않아, 두 군간 일차 안전성 평가결과는 동일하였음. 본 임상시험을 통해 경정맥 영양공급이 필요한 환자에 대한 위너프에이플러스 투여 시 대조약과 동등한 내약성 및 안전성을 확인하였음. 유효성도 대조약과 유사한 결과를 나타냄.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- SmofKabiven extra Nitrogen(유사품목), Fresenius Kabi canada Ltd

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	(신청품목)위너프에이플러스주	(대조약)스모프카비벤주
회사명	제이더블유생명과학(주)	제이더블유생명과학(주)
허가일	허가 진행 중	2013-09-30
효능 효과	경구 또는 위장관 영양보급이 불가능 또는 불충분하거나 또는 제한되어 경정맥 영양공급을 실시해야 하는 환자들에게 수분, 전해질, 아미노산, 칼로리, 필수 지방산 및 오메가-3 지방산의 보급.	경구 또는 위장관 영양보급이 불가능 또는 불충분하거나 또는 제한되어 경정맥 영양공급을 실시해야 하는 환자들에게 수분, 전해질, 아미노산, 칼로리, 필수 지방산 및 오메가-3 지방산의 보급.
용법 용량	환자의 지방 제거 능력, 질소 및 당 대사 능력, 영양 요구상태에 따라 용량과 주입 속도를 결정하며, 환자의 상태, 체중에 따라 용량과 백의 크기를 결정한다. 환자의 상태에 따라 미량원소, 비타민, 전해질 등이 첨가될 수 있다. - 정상 영양상태 또는 경증의 대사적 스트레스 상태와 환자 : 질소로서 1일 0.10-0.15 g/kg(아미노산으로서 0.6-0.9 g/kg) - 영양 불균형에 관계없이 중등도내지 고도의 대사적 스트레스를 받는 환자 : 질소로서 1일 0.15-0.25 g/kg(아미노산으로서 0.9-1.6 g/kg) 매우 특별한 경우 (예, 화상 혹은 두드러진 동화상태) 질소량은 더 높을 수 있다. 용량 이 약 1일 13-33 mL/kg은 질소 0.137-0.347 g/kg과 총 열량 11.986-30.426 kcal/kg (비-단백 열량 8.684-22.044 kcal/kg)에 해당한다. 이것은 대부분 환자의 요구량을 만족시킨다. 비만환자의 경우 용량은 예측 정상 몸무게에 근거하여야 한다. 투여속도 투여 속도는 시간당 1.5 mL/kg(포도당 0.125 g/kg, 아미노산 0.095 g/kg, 지방 0.053 g/kg에 해당)을 초과해서는 안 된다. 권장 투여 기간은 14-24시간에 걸쳐서 투여하는 것이 바람직하다. 1일 최대 용량 1일 최대 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 달라지며 날마다 바뀔 수도 있다. 권장 1일 최대 용량은 33mL/kg이다.	환자의 지방 제거 능력, 질소 및 당 대사 능력, 영양 요구상태에 따라 용량과 주입 속도를 결정하며, 환자의 상태, 체중에 따라 용량과 백의 크기를 결정한다. 환자의 상태에 따라 미량원소, 비타민, 전해질 등이 첨가될 수 있다. - 정상 영양상태 또는 경증의 대사적 스트레스 상태와 환자 : 질소로서 1일 0.10-0.15 g/kg(아미노산으로서 0.6-0.9 g/kg) - 영양 불균형에 관계없이 중등도내지 고도의 대사적 스트레스를 받는 환자 : 질소로서 1일 0.15-0.25 g/kg(아미노산으로서 0.9-1.6 g/kg) 매우 특별한 경우 (예, 화상 혹은 두드러진 동화상태) 질소량은 더 높을 수 있다. 용량 이 약 1일 13-31 mL/kg은 질소 0.11-0.25 g/kg과 총 열량 14-34 kcal/kg(비-단백 열량 12-28 kcal/kg)에 해당한다. 이것은 대부분 환자의 요구량을 만족시킨다. 비만환자의 경우 용량은 예측 정상 몸무게에 근거하여야 한다. 투여속도 투여 속도는 시간당 2.0 mL/kg(포도당 0.25 g/kg, 아미노산 0.10 g/kg, 지방 0.08 g/kg에 해당)을 초과해서는 안 된다. 권장 투여 기간은 14-24시간에 걸쳐서 투여하는 것이 바람직하다. 1일 최대 용량 1일 최대 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 달라지며 날마다 바뀔 수도 있다. 권장 1일 최대 용량은 35mL/kg이다.

	권장 1일 최대 용량 33 mL/kg은 질소 0.347 g/kg (아미노산으로서 2.096 g/kg), 포도당 2.746 g/kg, 지방 1.168 g/kg, 총 열량 30.426 kcal/kg (비-단백 열량으로서 22.044 kcal/kg에 해당)을 제공한다. 용법 중심정맥으로 정맥내 점적주입한다. 소아 환자 소아에서의 사용은 권장되지 않는다.	권장 1일 최대 용량 35 mL/kg은 질소 0.28 g/kg (아미노산으로서 1.8 g/kg), 포도당 4.5 g/kg, 지방 1.33 g/kg, 총 열량 39 kcal/kg (비-단백 열량으로서 31 kcal/kg에 해당)을 제공한다. 용법 중심정맥으로 정맥내 점적주입한다. 소아 환자 소아에서의 사용은 권장되지 않는다.