

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

	<p>오메가벤으로서 0.5mL/체중 kg/시간 =정제어유로서 0.05 g/체중 kg/시간 최대 투여속도를 초과해서는 안되며 초과할 경우에는 혈청 트리글리세라이드수치의 급격한 상승을 일으키게 된다.</p> <p>투여경로: 중심정맥 또는 말초정맥으로 점적정주한다. 사용 전에 잘 흔들어준다. 만약 다른 주사액(예, 아미노산 용액, 탄수화물 용액)과 함께 동일한 라인으로(by-Pass, Y-stick) 함께 투여할 때에는 각 용액과 배합시의 적합성이 보장되어야 한다.</p> <p>투여기간: 투여기간은 4주를 초과하여서 안된다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 25 ℃ 이하에서 보관할 것, 얼리지 말것, 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	<p>경정맥 영양공급 시에 정제어유를 보충하여 지방의 섭취 형태를 개선하는 것은 수술 후 및 외상 후 상태의 환자들과 화상, 패혈증, 다발성 장기부전 또는 면역계의 이상으로 심각한 상태에 있는 환자들에게 특히 유용함이 인정</p> <p>Omegaven은 경정맥 영양공급을 필요로 하는 환자들과 긴 사슬 오메가-3 지방산을 따로 공급해 주어야 하는 환자들에게 사용할 수 있는 효과적인 제제라고 판단</p>
⑪ 약리작용기전	유기체에 EPA를 공급하여 주면 각종 매개체의 프로파일에 영향을 끼쳐서 항염증, 항혈전 및 면역조절효과를 발휘하게 됩니다. 결과적으로, 우리는 특히 염증반응항진 또는 면역억제 상태의 환자들에게 EPA가 긍정적인 효과를 나타낼 것
⑫ 국내외 사용현황	동일품목 허가 없음.
⑬ 관련조항	「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2015-36호)
⑭ 검토결과	시정 적합
<p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토 요약</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 오메가벤주, 프레지니우스카비코리아(주)

☐ 효능·효과

“경정맥 영양공급을 실시하는 환자들에게 오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충” 에서
“경정맥 영양공급을 실시하는 환자(경구 혹은 위장관 영양공급이 불가능, 불충분 또는 제한되는 경우)에게
오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충” 으로 시정함

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 오메가벤주, 프레지니우스카비코리아(주)

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식품의약품안전처고시) 제6조제2항 [별표1]

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		1	2														3				4						5			6		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)							1)	2)	3)	7	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
1. 새로운 조성 및 규격의 생약제제																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
- 2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
- 4) 기준 및 시험방법
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험
- 2) 가속시험자료
- 3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

- 1) 항원성시험
- 2) 면역독성시험
- 3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
- 4) 의존성
- 5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 동 제품은 독일의약품집에 수재되어 있으면서 개발국 이외의 사용례가 있으므로 독성 및 효력 시험자료가 면제됨
- 임상자료로는 개발국에서 허가당시 자료로서 허가국 정부에 제출되어 승인된 자료로서 같음함
- 효능·효과를 “경정맥 영양공급을 실시하는 환자들에게 오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충”에서 “경정맥 영양공급을 실시하는 환자(경구 혹은 위장관 영양공급이 불가능, 불충분 또는 제한되는 경우)에게 오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충”으로 시정함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발 경위

- 오메가벤주는 1998년 독일 Fresenius사에서 경정맥 영양공급 환자에게 오메가-3 지방산 공급을 위해 개발된 제제로 선택적으로 오메가-3 지방산 공급을 하기 위함임.
- 국외 개발 현황에 관한 자료 : 오스트리아 CPP(1998.05.18), 독일의약품집, 프랑스의약품집
- 국내 개발 현황에 관한 자료 : 유사제제(스모프리피드20%주)

1.2. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 경정맥 영양공급 : 경구섭취 하지 못하는 경우나 외상, 그 밖의 원인으로 인해서 에너지 상실이 심한 경우, 또 경구 섭취한 음식물이 병소를 자극해서 치유과정을 방해하는 것과 같은 경우에 정맥을 경유해서 영양을 공급으로서, 현재 오메가-6 지방산 함유 유제의 불균형을 맞춰주어 세포막 인지질의 지방산 분포의 균형을 제공함.
- 적응 : 소화기질환(소화관누공, 장의 염증성 질환, 장관절제 후, 장폐색, 소화관출혈, 난치성 위·십이지장궤양, 중증간질환)이나 악성 종양에 따른 저영양, 연하장애, 신경성 식욕부진, 의식장애 환자 등으로 특히, 수술 후 및 외상 후 환자들, 화상, 패혈증, 다발성 장기부전 또는 면역계 이상 환자에게 EPA가 과량 함유된 긴 사슬의 오메가-3 지방산 공급이 유용함.
- 일반적인 치료법 : 포도당을 주요 에너지원으로 하고 아미노산과 혼합해서 중심정맥에 투여하는 방법(IVH)이 일반적이며, 지방유제를 말초정맥에서 점적(点滴)하는 방법도 사용함.
 - 유사기전의 기허가 의약품 : 지질유화제로서 스모프카비벤주(정제대두유, 정제올리브유, 중쇄트리글리세리드, 정제어유)가 있음.

2. 구조결정·물리화학적 성질에 관한자료 (품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반 정보

- 정제어유(고단위 오메가-3 지방산 함유)
- 정의 : 멸치과, 전갱이과, 청어과, 바다빙어과, 고등어과 및 까나리과에서 추출한어유를

정제하고, 냄새 및 맛을 제거한 후 다시 정제한 정제어유로, 유럽약전 “Fish oil, rich in omega-3 acids”항에 준하여 제조

- 제법 : 에이코사펜타엔산(Eicosapentaenoic acid, EPA)는 100g당 12.5 ~ 28.2g을 함유하고, 도코사헥사엔산(Docosahexaenoic acid, DHA)는 100g당 14.4 ~ 30.9g을 함유

2.1.2. 원료의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험
 시성치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☒ 기타)
 순도시험 (☒ 중금속 ☐ 잔류농약 ☒ 잔류용매시험 ☒ 기타)
☐ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 엑스함량
☒ 미생물한도시험 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약시액
 - 시험항목이 설정된 경우 ☒로 표시

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험
 시성치 (☒ pH ☒ 비중 ☐ 기타)
 순도시험 (☒ 중금속 ☐ 잔류용매시험 ☒ 기타)
☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약시액
 - 시험항목이 설정된 경우 ☒로 표시

제제시험
☐ 봉쇄/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☒ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☒ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☒ 불용성미립자시험 ☒ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☒ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험
☐ 기타시험
 - 시험항목이 설정된 경우 ☒로 표시

3. 안정성에 관한자료

3.1. 원료의 안정성시험 : 해당사항 없음

3.2. 완제의 안정성시험 : 장기보존시험 자료(18개월)

- 신청 사항 : 밀봉용기, 25 °C 이하에서 보관할 것, 얼리지 말것, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기(월)	결과
장기보존시험	25±2°C / 40±5% RH	glass vial/rubber cab	0, 3, 6, 9, 12, 18	적합
	25±2°C / 60±5% RH			
가속시험	40±2°C / 75±5% RH	glass vial/rubber cab	0,3,6	적합

- 심사자 의견 : 저장방법 및 사용기한은 원개발사 및 의약품집 수재 내용과 동일함. 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 제출면제
- 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 프랑스의약품집 수재된 품목으로서 생략 가능
 - 근거 : 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 - 제27조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사 자료의 제출범위 등) - 2항에 따르면, ‘개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해 년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제5조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제6조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제
 - 오스트리아 CPP(1998.05.18), 독일의약품집(2014), 프랑스의약품집(2014)

4.2. 검토의견

- 상기 제출자료로서 독성, 약리 자료 면제 가능함.

5. 약리 작용에 관한 자료

5.1. 개요

- 제출면제
- 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 프랑스의약품집 수재된 품목으로서 생략 가능
 - 근거 : 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 - 제27조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) - 2항에 따르면, ‘개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제5조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제6조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제
 - 오스트리아 CPP(1998.05.18), 독일의약품집(2014), 프랑스의약품집(2014)

5.2. 검토의견

- 상기 제출자료로서 독성, 약리 자료 면제 가능함.

6. 임상 시험 성적에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 경정맥 영양공급을 실시하는 환자들에게 오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충

- 신청 용법·용량

1일 투여용량:

오메가벤으로서 1mL에서 최대 2mL/체중 kg

=정제어유로서 0.1 g에서 최대 0.2g/체중 kg

=체중 70kg인 환자의 경우 70 - 140mL의 오메가벤을 투여한다.

오메가벤은 다른 지방유제와 함께 투여가 되어야 한다 이 경우 오메가벤의 비율은 총 지방섭취량의 10-20%이어야 하며 총 지방 투여량은 2g/체중 kg/day를 초과하여서는 안된다.

최대 투여 속도:

오메가벤으로서 0.5mL/체중 kg/시간 =정제어유로서 0.05 g/체중 kg/시간

최대 투여속도를 초과해서는 안되며 초과할 경우에는 혈청 트리글리세라이드수치의 급격

한 상승을 일으키게 된다.

투여경로:

중심정맥 또는 말초정맥으로 점적정주한다.

사용 전에 잘 흔들어준다. 만약 다른 주사액(예, 아미노산 용액, 탄수화물 용액)과 함께 동일한 라인으로(by-Pass, Y-stick) 함께 투여할 때에는 각 용액과 배합시의 적합성이 보장되어야 한다.

투여기간:

투여기간은 4주를 초과하여서 안된다.

6.1. 임상시험자료집개요(clinical data package, CDP)

6.1.1. 개요

- 독일의 허가당시 제출 임상자료(BfarM, 1998.4.29)
- 1상 임상시험 4건, 2상 임상시험 5건, PSUR 1건 이다.
- 관련 자료 요약은 아래 표와 같다.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
[임상 약리 시험]							
1	1상	A.02 (1998.6~1998.7)	-	건강한 남성 지원자	14	10% 정제어유 지방유제(Omegaven 10%) - 정제어유 10g/100ml, 긴 사슬 오메가-3 지방산 3.8g 이상 함유 60분간 50ml 점적정주	투약동안 정상범위 시험약을 투여하는 동안에 트리글리세라이드 수치가 현저하게 상승하였고 ($75.4 \pm 18.2 \rightarrow 144.7 \pm 27.9 \text{ mg/dl}$, $p < 0.001$), 동시에 혈청 중 에이코사펜타엔산(EPA, $0.19 \pm 0.09 \rightarrow 0.87 \pm 0.38 \text{ mg/dl}$, $p < 0.001$)과 도코사헥사엔산(DHA, $0.60 \pm 0.31 \rightarrow 1.59 \pm 0.56 \text{ mg/dl}$, $p < 0.001$)의 농도도 현저히 증가하였으나 세 시간 이내에 신속하게 떨어졌다. 트리글리세라이드 배설 반감기는 36.6분이고, EPA의 반감기($t_{1/2}$, 20.4분)는 DHA의 반감기($t_{1/2}$, 53.2분)보다 짧은 것으로 밝혀졌다.
2	1상	A.03 (1998.7~1998.8)	-	건강한 남성 지원자	24 (그룹 당 8명 - 위약 2명, 시험약 6명씩)	10% 정제어유 지방유제(Omegaven 10%) - 정제어유 10g/100ml, 긴 사슬 오메가-3 지방산 3.8g 이상 함유 • 그룹1 (저용량): 0.75ml/kg b.w. = 0.075g/kg b.w. • 그룹2(중간용량): 1.125ml/kg b.w. = 0.1125g/kg b.w. • 그룹3(고용량): 1.5ml/kg b.w. = 0.15g/kg b.w	시험약 투여 후 인지질, 총 콜레스테롤, 유리지방산 및 글리세롤의 수치가 눈에 띄게 증가하였으나 정상치를 벗어난 것은 거의 없었다. 그룹간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 시험약을 투여받은 피험자들은 혈청 중 트리글리세라이드 수치가 점진적으로 증가하였다. 그룹1과 그룹2의 최고 수치는 유사하였고 정상범위 이내였지만, 그룹3의 최고 수치는 트리글리세라이드 농도의 상한치인 3 mmol/l (265mg/dl)를 초과하여 지방제거에 과부하가 걸림을 나타내었다. 시험약을 투여하는 동안 혈장 중 EPA와 DHA의 농도는 용량-반응적으로 증가하였으며 증가정도는 그룹3에서 가장 현저하였다. 약물동태학적 측정결과는 그룹3에서 EPA의 반감기(1.7시간)가 DHA의 반감기(2.5시간)보다 짧은 것으로 나타났다.
3	1상	A.04 (1994.1~1994.2)		건강한 남성 지원자	10	10% 정제어유 지방유제(Omegaven 10%) - 정제어유 10g/100ml, 긴사슬	시험약을 투여하는 동안에 트리글리세라이드 수치가 현저하게 상승하였으나 ($62.9 \pm 21.1 \rightarrow 169.0 \pm 54.4 \text{ mg/dl}$, $p < 0.01$), 최고

						오메가-3 지방산 3.8g 이상 함유, 점적정주 투여속도: 0.5ml/kg b.w./h, 총 용량: 2ml/kg b.w. = 0.2g/kg b.w.	수치는 트리글리세라이드 농도의 상한치인 265mg/dl을 초과하지 않았다. 약물동태학 자료에 의하면 트리글리세라이드의 반감기는 54.3분으로 밝혀졌다.
4	1상	A05 (1992.3~1992.7)	교차 시험	건강한 남성 지원자	6	<p>시험약 10% 정제어유 지방유제(Omegaven 10%) - 정제어유 10g/100ml, 긴사슬 오메가-3 지방산 3.8g 이상 함유 총 지방 투여량의 10%를 정제어유로 투여(20% 정제대두유 지방유제 400ml에 10% 정제어유 지방유제 80ml를 첨가), 점적정주 투여속도 지방으로서 1g/kg b.w./h의 속도로 투여를 개시하여 15-20분 이내에 혈장 중 트리글리세라이드(TG)수치가 6mmol/l에 이르도록 함 이후 투여속도를 지방으로서 0.2g/kg b.w./h로 줄인 후 규칙적으로 속도를 조절하여 혈장 중 트리글리세라이드(TG) 농도를 6-7mmol/l로 유지함</p> <p>대조약: "Lipovenös 20%" - 정제대두유 200g/l, "Lipovenös 10%" - 정제대두유 100g/l 총 지방투여량의 100%를 정제대두유로 투여(20% 정제대두유 지방유제 400ml에 10% 정제대두유 지방유제 80ml를 첨가) 투여속도: 시험약과 동일</p>	지방유제의 투여를 개시한 후에 혈장 중 트리글리세라이드 농도를 6mmol/l로 유지하기 위해 필요한 지방의 총량은 시험약과 대조약이 동일하였다.(시험약 46±6g vs. 대조약 47±4g). 지방대사에 관련한 파라미터의 상승과 지단백의 증가도 두 그룹 간에 유사하였다. 두 그룹 간에 유사한 양상으로 지방유제에서 LDL 또는 HDL로 트리글리세라이드(TG)가 전환됨이 관찰되었다.
[치료적 탐색 및 치료적 확증 임상시험]							
5	2상	B.01a (1989.11~1991.10)	무작위, 대조	복부대수술후 5일 이상 TPN이 필요한 환자	20	<p>시험약: 10% 정제어유 지방유제(Omegaven 10%) - 정제어유 10g/100ml, 긴사슬 오메가-3 지방산 3.8g 이상 함유 총 지방 투여량의 15%를 정제어유로, 85%를 정제대두유로 투여함.(10% 정제어유 1.5ml/kg b.w./day를 20% 정제대두유 4.25ml/kg b.w./day에 첨가) 총 지방투여량: 1g/kg b.w./day, 점적정주</p> <p>대조약: "Lipovenös 20%" - 정제대두유 200g/l 함유 총 지방투여량의 100%를 정제대두유로 투여함. (20% 정제대두유 5ml/kg b.w./day) 총 지방투여량: 1g/kg</p>	<p>우수한 내약성을 보였으며 이상반응의 징후를 보이지 않았다.</p> <p>- 두 그룹 사이의 PMN의 세포막의 LA와 AA의 농도는 차이 없음.</p> <p>- 두 그룹에서 모두 LTC4 합성능력 증가 증가</p> <p>- 두 그룹에서 TXB2 모두 증가 energy-richphosphate 감소</p>

						b.w./day, 점적정주	
6	2상	B.01b (1991.10~1992.12)	무작위, 대조	복부대수술 후 5일 이상 TPN이 필요한 환자	10 (그룹 당 5명)	그룹 1: 총 지방 투여량의 100%를 정제어유로 투여함. 10% 정제어유 1.5ml/kg b.w./day, 총 지방투여량: 0.15g/kg b.w./day 그룹 2: 총 지방 투여량의 30%를 정제어유로, 70%를 정제대두유로 투여함.(10%정제어유 3ml/kg b.w./day를 20% 정제대두유 3.5ml/kg b.w./day에 첨가 = 정제어유 0.3g/kg b.w./day + 정제대두유 0.7g/kg b.w./day), 총 지방투여량: 1g/kg b.w./day	우수한 내약성을 보였으며 이상반응의 징후를 보이지 않았다. -PMN의 세포막의 LA와 AA의 농도는 차이 없음. 그룹1에서 혈장중 LA 농도 낮음 - 두 그룹에서 모두 EPA 농도 증가 - LSC(루코트리엔 합성능력) 증가 - TXB ₂ energy-richphosphate 변화 없음
7	2상	B.02 (1993)	무작위, 대조	낭포성섬유증	18 (각 그룹당 9명씩 배정, 시험군 및 대조군 각각 6명의 환자들이 시험 종료)	시험약: 10% 정제어유 지방유제(Omegaven 10%) - 정제어유 10g/100ml, 긴사슬 오메가-3 지방산 3.8g 이상 함유, 점적정주 총 지방투여량의 13%를 정제어유로, 87%를 정제대두유로 투여(10% 정제어유 지방유제 1.5ml/kg b.w./day + 20% 정제대두유 지방유제 5ml/kg b.w./day = 정제어유 0.15g/kg b.w./day + 정제대두유 1g/kg b.w./day) 총 지방투여량: 1.15g/kg b.w./day, 대조약 정제대두유 지방유제(Liposyn III), 점적정주. 총 지방투여량의 100%를 정제대두유로 투여(10% 정제대두유 지방유제 1.5ml/kg b.w./day + 20% 정제대두유 지방유제 5ml/kg b.w./day) 총 지방투여량 1.15g/kg b.w./day	우수한 내약성을 보였으며 혈장 중 EPA와 DHA 수치는 시험군에서 현저하게 높은 수치를 나타내었으며 호기의 흐름과 관련된 파라미터가 개선되는 경향이 있었다.
8	2상	B.03 (1993.2.25~1994.8.18)	무작위, 대조	식도표피종양 및 위상부 종양으로 절제수술을 받은 환자	계획 20명 "intent to treat" 분석: 21명, "per protocol" 분석: 18명(시험군 10명, 대조군 8명)	시험약: Lipovenös 20%(20% 정제대두유 지방유제), Omegavenös 10%(10% 정제어유 지방유제) 용량: Lipovenös 20% 1.35g/kg bw/day + Omegavenös 10% 0.15g/kg bw/day 투여방법: 점적정주 비교약: Lipovenös 20%(20% 정제대두유 지방유제) 용량: Lipovenös 20% 1.5g/kg bw/day 투여방법: 점적정주	본 시험의 결과는 10% 정제어유 지방유제(Omegavenös)를 7일동안 투여하여도 출혈시간을 연장시키지 않는다는 것을 확인함
9	2상	B.04 (1992.11~1995.1)	전향적, 무작위, 단일기관 임상시험	대장 수술을 받은 성인 환자(남성/여성) 중 수술 후 5일	계획 60명(3x20) 등록 및 "intent to treat" 분석 62명 "per protocol"	Omegavenös 10%: 10% 정제어유 지방유제, 100ml 당 10g의 정제어유 함유. 총 지방투여량의 17%를 정제어유로, 나머지 83%를 정제대두유로 투여함(1일 체중 kg당 10% 정제어유 2ml를 10% 정제대두유	임파구 수치: 일차변수인 말초 임파구의 T ₄ /T ₈ ratio는 시험약/비교약의 투여에 영향을 받지 않았으나, 다른 임파구들의 수치는 대부분 변화하였다. 시험군에서 수술 후 인터루킨-2의 생산율이 증가하였고 감마인터페론의 생산율이 감소하는 것이 완화

				이상 TPN을 필요로 하는 환자	분석 60명(Group A: 19명, Group B: 20명, Group C: 21명)	10ml에 첨가). 총 지방으로서의 용량: 1일 체중 kg당 1.2g fat.	
--	--	--	--	-------------------------------	---	---	--

6.1.2. 검토의견

- 제출한 임상시험성적에 대한 자료는 제8조6.임상시험성적에 관한 자료로서 허가당시 제출되어 평가된 임상시험성적자료로서 허가국정부(허가 또는 등록기관)가 제출받았거나 승인하였음을 공증한 자료를 제출함.(BfArM 1998.4.30 제출자료 확인)
- 허가당시 임상자료에서 안전성·유효성 및 기허가 사항과 비교하여 용법·용량을 확인 할 수 있으므로 제출된 자료가 타당함

※ 참고사항: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정-별표1」의약품의 종류 및 제출자료의 범위-주10. 기타-라」에 따르면, 인공관류용약 및 영양수액제로서 이미 인공관류용약 및 영양수액제로 허가(신고)된 품목의 유효성분으로만 조합한 품목으로서 제 4조 제4항에서 정한 의약품집에 수재된 품목의 경우 4,5 및 6까지의 자료를 면제할 수 있으며, 본 제품의 주성분은 “정제어유” 로써 이미 자사의 영양수액제로 허가받은 “스모프리카비벤” 및 “스모프리피드20%주” 의 주성분으로만 구성이 되어있고, 또한, 식약처장이 지정한 의약품집 (Lote liste 및 ViDAL)에 수재

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 의약품집 수재
- SPC, 독일의약품집, 프랑스의약품집

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스모프리피드20%주

	오메가벤주	스모프리피드20%
효능효과	경정맥 영양공급을 실시하는 환자들에게 오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충 ⇒ 경정맥 영양공급을 실시하는 환자(경구 혹은 위장관 영양공급이 불가능, 불충분 또는 제한되는 경우)에게 오메가-3 지방산, 특히 DHA와 EPA의 보충 (시정)	비경구 영양요법을 필요로 하는 환자(경구 혹은 위장관 영양공급이 불가능, 불충분 또는 제한되는 경우)에게 에너지와 필수지방산 및 오메가-3 지방산의 공급
용법용량	1일 투여용량: 오메가벤으로서 1mL에서 최대 2mL/체중 kg =정제어유로서 0.1 g에서 최대 0.2g/체중 kg =체중 70kg인 환자의 경우 70 - 140mL의 오메가벤을 투여한다. 오메가벤은 다른 지방유제와 함께 투여가 되어야 한다 이 경우 오메가벤의 비율은 총 지방섭취량의 10-20%이어야 하며 총 지방 투여량은 2g/체중 kg/day를 초과하여서는 안된다.	투여 지방의 배설 능력 정도에 따라 용량과 주입 속도를 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

	<p>최대 투여 속도:</p> <p>오메가벤으로서 0.5mL/체중 kg/시간 =정제어유로서 0.05 g/체중 kg/시간 최대 투여속도를 초과해서는 안되며 초과할 경우에는 혈청 트리글리세라이드수치의 급격한 상승을 일으키게 된다.</p> <p>투여경로:</p> <p>중심정맥 또는 말초정맥으로 점적정주한다. 사용전에 잘 흔들어준다. 만약 다른 주사액(예, 아미노산 용액, 탄수화물 용액)과 함께 동일한 라인으로(by-Pass, Y-stick) 함께 투여할 때에는 각 용액과 배합시의 적합성이 보장되어야 한다.</p> <p>투여기간:</p> <p>투여기간은 4주를 초과하여서는 안된다.</p>	<p>투여속도로 하며, 지방으로서 0.15 g/kg/hr (이 약 0.75 ml/kg/hr)을 초과하지 않아야 한다.</p> <p>- 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.</p> <p>- 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.</p>
사용상 주의 사항	<p>1. 경고</p> <p>1) 반드시 의사의 지시에 의하여 사용할 것 2) 아나필락시성 반응의 징후나 증상(열, 떨림, 발진, 호흡곤란 등)이 나타나면 투여를 즉각 중단할 것</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 심한 출혈성 장애가 있는 환자 2) 급성으로 발생하여 생명을 위협하는 상태의 환자. 예를 들면, 허탈 또는 쇼크, 급성 심근경색증, 뇌졸중, 색전증, 원인불명 혼수상태 등 3) 지방대사에 이상이 있는 환자 4) 이 약은 심한 간부전 또는 신부전 환자에게 사용한 경험이 없으므로, 이들 환자에게 투여해서는 안된다. 5) 이 약은 미숙아, 신생아 및 어린이들에게 사용한 경험이 제한되어 있으므로 이들 환자에게는 투여해서는 안된다. 6) 경정맥 영양공급의 일반적인 금기. 예를 들면, 저칼륨혈증, 과수분공급증, 저장성탈수증, 불안정한 대사상태, 대사성산증 등 7) 생선 또는 계란단백질에 과민증이 있는 환자</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 이상지질혈증 또는 조절되지 않는 당뇨병성 대사증 2) 항응고제를 투여받는 환자</p> <p>4. 이상반응</p> <p>1) 이약을 투여할 시 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) 다음의 증상이 관찰되었다. - 출혈 시간의 연장 및 혈소판 응집장애 - 비린맛 2) 지방 유제를 투여하는 동안에 관찰되는 부작용</p>	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 생선, 계란, 콩, 땅콩 단백질 또는 이 약의 주성분이나 첨가제에 과민증이 있는 환자 2) 심한 고지혈증 환자 3) 심한 간기능 부전 환자 4) 심한 혈액 응고 장애 환자 5) 혈액 여과나 투석을 실시하지 않는 신기능 부전 환자 6) 급성 속 상태에 있는 환자 7) 수액요법의 일반적 금기 : 급성 폐부종 환자, 수분보급과다 환자, 대상기능장애, 심부전 환자 8) 불안정상태(심한 외상 후 상태, 비보상성 당뇨병, 급성 심근경색, 뇌졸중, 색전증, 대사성 산증, 심한 패혈증, 저장성 탈수증)에 있는 환자</p> <p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 다음의 질환으로 인해 쉽게 발생할 수 있는 지방대사 기능 장애의 경우(당뇨병이나 신부전 환자)에 대한 임상자료는 제한적이다.) 신부전, 당뇨병, 헤장염, 간기능 장애, 갑상선기능부전, 패혈증 2) 고지혈증위험 환자(예, 고용량 지질 투여환자, 중증 패혈증환자, 초극저체중 신생아) 3) 고빌리루빈혈증과 폐고혈압을 가진 미숙아와 신생아(신생아, 특히 장기간 경정맥 영양공급을 받는 미숙아에 대해 혈소판수, 간기능검사, 혈청 트리글리세라이드수치를 모니터링해야 한다.)</p> <p>3. 이상반응</p> <p>1) 이 약의 투여기간 동안 관찰된 이상반응은 다음과 같다.</p>

		이따금 ≥ 1/1000, < 1/100	드물게 ≥ 1/10000, <1/1000	매우 드물 게 <1/10,000
혈액 및 내 분 비 계 이상				혈소판감 소증, 용 혈, 망상 적혈구증 가증
위장관 / 소화 기계 이상	복통, 오 심, 구토			
일반적 이상, 투여 부위 이상	체온증가, 오한, 감 기증상, 피로			
면역계 이상				아나필락 시스반응, 간기능수 치의 일시 적 상승,
대사성 및 영 양학적 이상	과트리기 리세라이 드혈증,			
신경계	두통			
생식계, 유방이 상				지속발기 증
피부 및 피 하조직 이상				피부발진, 두드러기
순환기 계이상				순환계이 상(예. 고 혈압, 저혈 압)

3) 유아에게 현탁 유제를 장기간 투여할 시 혈소판감소증상에 대한 보고가 있었다.

4) 지방유제포함유부와는 상관없이 영양수액제의 정맥투여 이후 간기능 시험시 수치가 일시적으로 증가되었다라는 보고가 있으나 그 이유는 밝혀지지 않았다.

5) 지방유제 투여시 대사적 과부하의 징후가 나타날 수 있다. 이는 투여속도와 투여량에 따라 좌우되지만 유전적소인(대사의 개인차) 및 이 전의 병력이 원인이 될 수 있으나, 이 증상은 현재까지 면실유를 원료로 한 지방유제를 사용하였을 때 주로 관찰되었다. 대사적과부하는 다음 증상을 나타낸다

- 황달을 수반하거나 수반하지 않는 간종대
- 몇몇 혈액응고 파라미터들의 변화 혹은 감소

(출혈시간, 혈액응고시간, 프로트롬빈시간, 혈소판 수 등)

- 비종대
- 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증
- 출혈 및 출혈경향
- 비정상적인 간기능수치

 | 흔히 발생 >1/100, <1/10 | 때때로 발생 >1/1,000, <1/100 | 드물게 발생 >1/10,000, <1/1,000 | 매우 드물 00 <1/10,000 || 혈관 이상 | | | | 저혈압, 고 혈압 | |
| 호흡기 계, 흉부, 종격 이상 | | | | 호흡곤란 | |
| 위장관 계 이상 | | 식욕부 진, 오 심, 구 토 | | | |
| 생식계, 유방이 상 | | | | | 지속발 기증 |
| 일반적 이상, 투여 부위 이상 | 체온 증가 | 오한 | | 과민반응 (아나필락 시스 또는 아나필락 시양 반응, 피부 발진, 두드러기, 홍조, 두 통), 열감, 한감, 창 백, 청색 증, 목, 등, 뺨, 홍과, 허리 통증 | |

2) 이러한 이상반응이 나타나거나, 이 약이 주입되는 동안 트리글리세라이드 수치가 3mmol/l 이상 올라가면 이 약의 주입을 중단하여야 한다. 필요 시 용량을 줄여서 투여한다.

3) 이 약은 아미노산과 포도당을 포함한 종합 비경구영양요법 처방(total parenteral nutritional treatment)의 일부이다. 오심, 구토와 고혈당증은 비경구영양요법과 관련된 증상들이다. 트리글리세라이드와 포도당 혈중수치가 위험수위로 높아지지 않도록 트리글리세라이드와 포도당의 혈중 수치를 지속적으로 모니터링하는 것이 권장된다.

4) 지방과다증후군 : 과다투여로 야기되는 트리글리세라이드 배설능 이상은 지방과다증후군을 야기할 수 있다. 지방과다증후군은 고지혈증, 발열, 지방침착, 황달이 있거나 없는 간비대증, 거비증, 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 혈액응고장애, 용혈, 망상적혈구증가증, 비정상적인 간기능 시험 수치, 혼수 등으로 특징 지어진다. 이러한 증상들은 일반적으로 지방유제의 투여를 중단하면 회복된다.

	<ul style="list-style-type: none"> - 발열 - 고지혈증 - 두통, 복통, 피로 - 과혈당증 <p>5. 일반적 주의</p> <p>1) 혈청 트리글리세라이드 수치를 매일 모니터링하여야 한다.</p> <p>2) 혈중 포도당 농도, 산염기대사, 혈청전해질, 체액균형, 혈구수 및 항응고제를 투여받는 환자들의 혈액응고 시간등을 주기적으로 검사하여야 한다.</p> <p>3) 지방유제를 투여하는 동안에 혈청 트리글리세라이드 농도는 3mmol/L를 초과하지 않아야 한다. 지방유제를 투여하는 동안에 이상반응들이 나타나거나 혈청트리글리세라이드수치가 3mmol/L 이상으로 상승할 경우에는 지방의 투여를 중단하거나 필요하다면 감량하여야 한다.</p> <p>4) 이 약을 투여하는 동안에 혈중포도당농도가 현저히 증가하는 경우에도 지방의 투여를 중단하여야 한다.</p> <p>6. 상호작용</p> <p>이 약을 투여함으로써 출혈시간의 연장 및 혈소판 응집장해를 일으킬 수 있으므로 항응고제를 투여받아야 하는 환자들에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 하며 항응고제의 감량 등에 대해서도 고려하여야 한다.</p> <p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>임신 또는 수유중의 사용에 대한 경험이 부족하므로 이 약의 투여가 꼭 꼭 필요한 경우에만 사용해야 한다.</p> <p>8. 과량투여시의 처치</p> <p>1) 지방유제를 투여하는 동안에 혈청 트리글리세라이드 수치가 3mmol/L를 초과할 경우 지방과다증후군이 나타날 수 있다. 이는 급성적으로는 급속한 투여로 인해 발생하며, 만성적으로는 권장되는 투여속도를 유지하더라도 신기능장애 또는 감염등과 같은 환자의 임상상태의 변화와 관련되어 발생하기도 한다.</p> <p>2) 과량투여시 이상반응이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 지방유제의 투여를 중단하거나 필요한 경우에는 감량하여 투여한다.</p> <p>3) 탄수화물용액을 병용하지 않고 오메가벤을 단독으로 지나치게 과량으로 투여할 경우에는 대사성산증을 일으킬 수 있다.</p> <p>9. 적응상의 주의</p> <p>1) 사용하기 전에 용기를 흔들어 준다.</p> <p>2) 유제가 균질하고 용기에 손상이 없을 때에만 사용해야 한다.</p> <p>3) 가능하다면 투여할 때 프탈산염 (예: 폴리우레탄)을 함유하지 않는 의약품주입기구를 사용한다.</p> <p>4) 이 약은 지방유제와 함께 투여하여야 한다.</p>	<p>5) 국내 시판 후 조사 결과</p> <ul style="list-style-type: none"> - 국내에서 6년동안 3132명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 4.47%(140명/3132명, 189건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.22%(7명/3132명, 9건)이며, 오심 0.06%(2명/3132명, 2건), 식욕부진 0.06%(2명/3132명, 2건), 체중증가. 근육통.구토.설사.고혈압 각각 0.03%(1명/3132명, 1건)이며, 중대한 약물유해반응은 없었다. - 예상하지 못한 약물유해반응은 총 3건 발생하였으며, 발현사례로는 설사, 체중증가, 근육통 각 1건이었다. <p>4. 일반적 주의</p> <p>1) 지방 배설 능력은 개인에 따라 다르므로 혈청 트리글리세라이드 농도를 매일 모니터링하여야 한다. 투여기간 중에 혈청 트리글리세라이드 농도는 일반적으로 3mmol/L를 초과하지 않아야 한다. 투여기간 중이나 이후에 혈청 또는 혈장 트리글리세라이드 농도가 3mmol/L 를 초과할 시에는 지질 유제의 용량을 감소하거나 투여중지를 고려해야 한다.</p> <p>2) 과다투여로 야기되는 트리글리세라이드 배설능 이상은 지방과다증후군을 야기할 수 있으므로 대사성 과다 징후의 가능성을 관찰해야 한다. 유전적(개인마다 다른 대사작용) 원인이거나, 지속적인 질환이나 이전 병력에 의해 지방대사는 영향을 받았을 수 있다. 이러한 증상은 고트리글리세라이드 혈증이 심한 경우 신기능 장애나 감염과 같이 환자의 임상상태가 갑자기 변하면 권장 투여속도에서도 나타날 수 있다.</p> <p>3) 비경구영양 수액제 투여시 모니터링하는 실험실 검사를 정기적으로 검사하여야 한다. 이 시험항목으로 혈중포도당농도, 간기능검사, 산염기대사, 체액균형, 전혈구수, 전해질 농도가 포함된다.</p> <p>4) 발열, 떨림, 피부발진, 호흡곤란과 같은 아나필락시스 반응이 나타날 경우 즉시 투여를 중지한다.</p> <p>5) 중쇄지방산의 단독 투여는 대사성 산증을 일으킬 수 있다. 이러한 위험은 이 약에 포함되어 있는 장쇄지방산이 같이 투여됨으로써 대부분 방지될 수 있다. 탄수화물을 함께 투여하면 이러한 위험은 훨씬 낮아진다. 따라서 탄수화물이나 탄수화물 함유 아미노산 용액의 동시 투여가 권장된다.</p> <p>6) 이 문서에 있는 혼합 가능한 약물 이외의 약물과 혼합하지 않는다.</p> <p>7) 본 제품은 대두유, 어유와 난인지질을 포함하고 있으며, 이는 드물게 알레르기 반응을 일으킬 수 있다. 콩과 땅콩의 교차과민반응을 살펴야 한다.</p> <p>5. 상호작용</p> <p>1) 임상용량으로 투여된 헤파린은 지단백 지방 분해효소를 일시적으로 순환계로 유리되도</p>
--	--	--

	<p>지방 투여 권장량을 1일 체중 kg 당 1~2그램이라고 할 때 이 약에 포함된 정제어유로서 1일 지방 권장량의 10~20%를 공급하도록 한다.</p> <p>5) 조제된 혼합액은 일반적으로 투여시간을 포함하여 24시간 이내에 사용되어야 한다.</p> <p>6) 이약을 다른 수액용액(예: 아미노산 용액, 탄수화물 용액)과 동일한 라인으로 함께 투여할 때는 각 용액과 배합시의 적합성이 보장되어야 한다.</p> <p>7) 특히 헤파린과 함께 다가양이온(예: 칼슘)을 첨가하면 배합부적합이 발생할 수 있다.</p> <p>8) 최대 투여속도를 초과해서는 안되며 초과할 경우에는 혈청 트리글리세라이드수치의 급격한 상승을 일으키게 된다.</p> <p>9) 투여기간은 4주를 초과하지 않아야 한다.</p> <p>10) 사용하고 남은 액이나 혼합액은 폐기한다.</p> <p>10. 보관 및 취급상의 주의사항 25°C이하에서 보관할 것, 얼리지 말 것</p>	<p>록 하여, 처음에는 혈장 지방분해가 증가되고 이어서 트리글리세라이드 배설능의 일시적 감소를 초래할 수 있다.</p> <p>2) 대두유는 비타민 K1을 포함하지만, 본제에 함유된 양은 극히 적으므로, 쿠마린 유도체를 투여받는 환자들의 혈액응고 기전에 유의한 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.</p> <p>6. 임부, 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여한 임상 자료는 없다. 동물의 생식독성 시험은 이루어지지 않았다.</p> <p>2) 임부 및 수유부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 사용한다.</p> <p>7. 임상 검사치에의 영향</p> <p>혈장 중 높은 지방 농도는 헤모글로빈과 같은 실험실적 혈액 검사를 방해할 수 있다.</p> <p>8. 과량투여시의 처치</p> <p>과다 투여로 인한 지방과다증후군을 야기할 수 있으며 이 경우 지방의 투여를 중단하고, 필요한 경우 감량하여 투여한다.</p> <p>9. 적용상의 주의</p> <p>1) 이 약은 개봉한 후 즉시 사용한다. 즉시 사용하지 않았다면 통상적으로 2~8°C에서 24시간을 초과하지 말아야 한다.</p> <p>2) 이 약은 무균조작 하에 아미노산, 포도당, 전해질 용액과 혼합하여 "All-In-One" 종합 비경구 영양 혼합액(TPN)으로 조제할 수 있다.</p> <p>3) 유제가 균질할 때에만 사용한다. 투여 전 상분리가 있는지 육안으로 검사한다. 투여를 위한 최종 혼합액의 상분리 유무를 확인한다.</p> <p>4) 이 약에 다른 약물과 혼합하여 사용하는 경우, 그 혼합액은 즉시 사용한다. 혼합액을 즉시 사용하지 않았다면 통상적으로 2 ~ 8°C에서 24시간을 초과하지 말아야 한다.</p> <p>10. 보관 및 취급상의 주의사항</p> <p>1) 25°C 이하에서 얼리지 않고 보관한다.</p> <p>2) 한번 사용하고 남은 액은 버려야 한다.</p>
--	---	--