

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.08.29	접수번호	20160219443 20160219505
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인(회사명)	비엘엔에이치(주)		
제품명	젝스트프리필드펜주150마이크로그램(에피네프린타르타르산염) 젝스트프리필드펜주300마이크로그램(에피네프린타르타르산염)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	에피네프린타르타르산염		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1ml 중 주성분 에피네프린타르타르산 1.818밀리그램 - 두 함량(300μg, 150μg) 같은 원약분량이며 투여 시, 300μg은 150μg 제제의 프리필드시린지 주입부피 2배임.		
신청 사항	효능효과	<ul style="list-style-type: none"> ● 다음에 의한 중증 급성 알레르기 반응(아나필락시스)의 응급처치 <ul style="list-style-type: none"> - 곤충 침에 쏘이거나 또는 물림, - 음식물, 약물, 기타 항원 - 특발성 또는 운동-유도 아나필락시스 	
	용법용량	<p>1. 체중이 15 ~ 30 kg인 환자 일반적인 투여용량은 150마이크로그램이다. 용량 150마이크로그램은 체중 15 kg미만 소아에서 권장되지 않는다 (생명을 위협하는 상황이거나 의사의 권장사항일 경우는 제외).</p> <p>2. 체중이 30 kg 초과인 환자 일반적인 투여용량은 300마이크로그램이다. 30 kg 초과의 소아 및 청소년은 300마이크로그램 용량을 투여하여야 한다. 성인의 경우 알레르기 반응 치료에 1회 이상 투여될 수 있다.</p> <p>아나필락시스 증상이 관찰되는 즉시 초기 투여용량을 주사한다. 유효 투여용량은 0.005 - 0.01 mg/kg의 범위가 일반적이지만, 경우에 따라 고용량의 투여가 요구될 수 있다. 임상적 개선증상이 없거나 악화되었을 경우, 첫 번째 투여 5~15분 후 두 번째 이 약을 투여할 수 있다. 따라서 휴대해야 하는 환자들에게 항상 이 약을 2개 처방하는 것이 권장된다.</p>	

	<p>3. 투여 방법</p> <p>이 약은 펜처럼 쉽게 사용 가능하도록 사전 충전으로 설계된 단독요법의 근육주사제이다. 이 약을 허벅지 바깥쪽 근육에 주사한다. 옷을 통과하거나 직접 피부를 통해 주입 가능하며, 주사부위를 마사지 하여 약물 흡수를 촉진하는 것이 좋다.</p> <p>사용방법</p> <p>환자/보호자는 이 약을 사용 할 때 다음을 숙지해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아나필락시스에 의한 경우는 증상이 개선되더라도 구급차와 의료지원을 요청한다. - 의식이 있는 환자는 평평한 곳에 발을 높게 두어 눕히고, 호흡이 어려운 환자는 앓도록 한다. 의식이 없는 환자는 기도가 막히지 않도록 회복자세(Recovery position)를 취하여 눕힌다. - 의료지원이 도착할 때까지 환자는 가능하면 다른 사람과 함께 남아 있어야 한다. 		
최종 허가 사항	허가일자	2017.12.14	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박병길, 백대현, 최영주
심사부서	소화제약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 홍정희, 최돈웅 (기시) 정재원, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	손명완, 서진주, 정명훈

* 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

- 다음에 의한 중증 급성 알레르기 반응(아나필락시스)의 응급처치
 - 곤충 침에 쏘이거나 또는 물림,
 - 음식물, 약물, 기타 항원
 - 특발성 또는 운동-유도 아나필락시스

○ 용법·용량

1. 체중이 15 ~ 30 kg인 환자

일반적인 투여용량은 150마이크로그램이다.

용량 150마이크로그램은 체중 15 kg미만 소아에서 권장되지 않는다(생명을 위협하는 상황 이거나 의사의 권장사항일 경우는 제외).

2. 체중이 30 kg 초과인 환자

일반적인 투여용량은 300마이크로그램이다.

30 kg 초과의 소아 및 청소년은 300마이크로그램 용량을 투여하여야 한다.

성인의 경우 알레르기 반응 치료에 1회 이상 투여될 수 있다.

아나필락시스 증상이 관찰되는 즉시 초기 투여용량을 주사한다.

유효 투여용량은 0.005 - 0.01 mg/kg의 범위가 일반적이지만, 경우에 따라 고용량의 투여가 요구될 수 있다. 임상적 개선증상이 없거나 악화되었을 경우, 첫 번째 투여 5~15분 후 두 번째 이 약을 투여할 수 있다. 따라서 휴대해야 하는 환자들에게 항상 이 약을 2개 처방하는 것이 권장된다.

3. 투여 방법

이 약은 펜처럼 쉽게 사용 가능하도록 사전 충전으로 설계된 단독요법의 근육주사제이다. 이 약을 허벅지 바깥쪽 근육에 주사한다. 옷을 통과하거나 직접 피부를 통해 주입 가능하며, 주사부위를 마사지 하여 약물 흡수를 촉진하는 것이 좋다.

사용방법

환자/보호자는 이 약을 사용 할 때 다음을 숙지해야 한다.

- 아나필락시스에 의한 경우는 증상이 개선되더라도 구급차와 의료지원을 요청한다.

- 의식이 있는 환자는 평평한 곳에 발을 높게 두어 눕히고, 호흡이 어려운 환자는 앓도록 한다. 의식이 없는 환자는 기도가 막히지 않도록 회복자세(Recovery position)를 취하여 눕힌다.
- 의료지원이 도착할 때까지 환자는 가능하면 다른 사람과 함께 남아있어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약에 함유된 메타중아황산나트륨(Sodium metabisulphite)는 드물게 아나필락시스 반응 및 기관지 경련을 포함하는 과민 반응이 나타날 수 있으며, 특히 천식 병력과 같이 감수성이 큰 환자에 위험이 증가 될 수 있으므로 의사의 지시에 따른다.
- 2) 사용할 준비가 될 때까지 노란색 마개를 제거하지 않는다. 이 약은 바깥쪽 허벅지에 투여해야 하며, 자가 주사기 앞부분의 검은색 바늘 보호대를 피부 또는 옷의 표면에 단단히 누르면 즉시 주사된다. 정맥주사 사고의 위험으로 인하여 환자의 대둔근(엉덩이) 부위에 주입하지 않도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

알레르기 반응으로 인한 응급상황에서 이 약 사용의 절대적인 금기사항은 없다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈액량 부족으로 인한 저혈압 환자(혈액량 대치 요법이 완료될 때까지 관상 및 뇌동맥 관류를 유지하기 위한 긴급상황 제외)
- 2) 고혈압 (혈관수축에 의해 급격한 혈압상승이 나타날 수 있다), 협심증, 폐쇄성 심근증, 동맥경화 등 심혈관계 환자
- 3) 갑상선기능亢진증 환자(심한 두통, 눈부심 등을 수반하는 현저한 혈압상승이 나타날 수 있다)
- 4) 크롬친화성 세포종 환자
- 5) 눈에 압력이 증가하는 경우(협우각녹내장 환자)
- 6) 중증 신장애 환자
- 7) 폐성심 환자
- 8) 부정맥 환자(발작성 빈맥 등)
- 9) 잔뇨 형성이 수반되는 전립선 선종환자
- 10) 고칼슘혈증 환자
- 11) 저칼륨혈증 환자
- 12) 당뇨병 환자
- 13) 고령자, 임신부
- 14) 15kg 미만의 어린이(생명을 위협하는 상황, 의료인의 권고 하에 사용할 경우에만 사용한

다.)

4. 이상반응

에피네프린의 알파 및 베타 수용체 활성과 관련된 부작용은 심혈관계 부작용 뿐만 아니라 중추 신경계의 부작용을 포함한다.

다음 표는 시판 후 조사결과에 기초하며, 빈도는 알려지지 않았다.

기관	약물이상반응
대사 및 영양계	고혈당증, 저칼륨혈증, 대사성 산증
정신계	불안, 환각
신경계	두통, 어지러움, 떨림, 실신
심장계	빈맥, 부정맥, 심계항진, 협심증, 스트레스성 심근증
혈관계	고혈압, 혈관수축, 말초허혈증
호흡기계	기관지 경련
소화기계	구역, 구토
전신 및 투여 부위 이상	다한증, 무력증

손 또는 발에 에피네프린을 실수로 투여하였을 경우 말초허혈증이 보고되었다.

이 약은 드물게 아나필락시스 증상과 기관지경련을 포함하는 과민반응을 일으킬 수도 있는 메타중아황산나트륨을 포함하고 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 손이나 발에 실수로 주입하였을 경우, 말초허혈은 주변부위의 혈관수축으로 인한 혈액순환의 손실을 야기할 수 있다.
- 2) 이 약을 처방 받은 모든 환자는 사용 및 관리의 올바른 방법에 대해서 철저하게 이해하여야 한다. 긴급상황 시 즉각적이며 올바른 사용을 위해 주변사람들을 교육하는 것이 필요하다.
- 3) 환자는 정기적으로 이 약이 즉시 사용할 수 있는 범위 내에 있는지를 확인하고 사용기한 내에 교체 할 수 있도록 해야 한다.
- 4) 이 약은 운전 또는 기계조작을 하는데 영향이 없으나, 아나필락시 반응 후 운전 또는 기계조작을 하는 것은 권장되지 않는다.

6. 상호작용

- 1) 디지탈리스와 쿠니딘을 포함하는 부정맥에 심장을 민감하게 할 수 있는 약물을 처방 받

은 환자에 주의가 필요하다.

- 2) 에피네프린의 효과는 삼환계 항우울제, 모노아민옥시다제억제제 (MAO-inhibitors) 및 카테콜-O-메탈전이 효소억제제(COMT-inhibitors)에 의해 증가될 수 있다.
- 3) 에피네프린은 인슐린의 분비를 억제시키므로, 혈당 수준을 증가시킨다. 에피네프린을 처방 받은 당뇨병 환자는 인슐린 또는 경구 혈당 강하제들의 투여량 증가가 필요할 수 있다.
- 4) 부교감신경흥분제뿐만 아니라 알파와 베타차단 약물의 병용투여에 의해 알파- 및 베타-자극 효과를 억제 할 수 있다.

7. 임부 및 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여 : 임신 중 아나필락시스의 치료에 대한 임상 경험은 제한적이다. 임부 또는 임신 가능성이 여성에게는 치료 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 투여한다.
- 2) 수유부 : 수유중인 유아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 3) 고령자: 과도한 혈압상승 작용이 나타날 가능성성이 있으므로 신중히 투여한다.

8. 과량투여시의 처치

과다복용 또는 에피네프린의 실수로 혈관 내 주입되었을 경우 혈압의 급격한 상승으로 인한 뇌출혈 및 심실부정맥이 발생할 수 있다. 심근허혈 및 괴사뿐 만 아니라 신장애가 발생 할 수 있다. 심장자극과 말초혈관 수축으로 인한 폐부종으로 사망한 사례보고가 있다. 폐부종은 펜톨라민 (phentolamine) 등의 알파-차단제로, 부정맥은 베타-차단제로 치료할 수 있다.

9. 적용상의 주의

사용할 준비가 될 때까지 노란색 마개를 제거하지 않는다.

이 약은 바깥쪽 허벅지에 투여해야 하며, 자가 주사기 앞부분의 검은색 바늘 보호대를 피부 또는 옷의 표면에 단단히 누르면 즉시 주사된다. 정맥주사 사고의 위험으로 인하여 환자의 대둔근(엉덩이) 부위에 주입하지 않도록 한다

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이 손이 닿지 않는 보이지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 박스에 명시되어 있는 사용기간(EXP, 기재된 달의 마지막 날까지) 이후에 이 약을 사용하지 않는다.
- 3) 25 °C 이하 보관하며, 냉동보관 하지 않는다.
- 4) 내용액 확인 창을 통해 유리카트리지 내용액이 투명한 무색인지 수시로 확인한다. 사용기간 경과되기 이전에 의해 새것으로 교체해야 한다. 내용액이 변색되거나 침전물(고체 입자)이 있을 경우 사용하지 않는다.

5) 폐수 또는 가정용 쓰레기를 통해 약을 버리지 않는다. 더 이상 사용하지 않는 약을 버려야 할 때는 약사에게 문의한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 25 °C 이하에서 실온보관, 제조일로부터 18개월

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.08.29				
보완요청 일자		2016.10.27. 2017.03.16	2016.10.27. 2017.03.16	2017.06.08.	
보완접수 일자		2017.02.08. 2017.03.27	2017.02.08. 2017.03.27	2017.08.09	
최종처리 일자	2017.12.14				

<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																비고
		2								3				4				7
		가				나				가		나		가		나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)
II. 자료제출의약품																		
2. 새로운 효능군 의약품	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	o
5. 새로운 용법용량	o	△	△	△	o	o	o	△	△	△	△	△	o	o	△	△	△	o
7. 새로운 제형	o	△	△	△	o	o	o	△	△	△	△	△	o	o	△	△	△	o
자료 제출여부	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
면제사유	※ 제28조제2항에 따라 개발국 이외 사용국(독일, 이탈리아, 프랑스, 스위스, 영국의 약품)에 수재되어 독성, 약리 미제출																	

○ 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) 시험성격에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 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) 시험성격에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
6. 임상시험 성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 제품은 에피네프린타르타르산염이 함유된 자가투여 주사제(프리필드)로 아나필락시스 상황에서 근육주사하는 제품임
- 2가지 용량(150, 300 마이크로그램)으로 충전량(원료약품및분량)은 서로 동일하며 주입 시 나오는 부피가 서로 상이(2배 차이)
- 에피네프린타르타르산염은 국내 치과 마취 시 사용되는 제품(셉타네스트주) 사용례가 있음(아티카인염산염 4mg/mL, 에피네프린주석산 0.018mg/mL)
- 에피네프린 앰플 제형(1mg/mL)으로 “기관지 천식 발작의 악화, 혈청병·두드러기·맥관신경성 부종의 증상 완화, 약물에 의한 속·심정지의 보조치료, 국소마취제 효력의 지속”의 효능효과로 기허가 존재함(근육 또는 정맥)
- 국내·외 아나필락시스 쇼크에 대한 모든 가이드라인에서 신속한 에피네프린 근육주사 투여를 최우선 처치 약물로 공통적으로 기재하고 있으며, 오랜 사용 경험이 축적
- 대한천식알레르기학회(11.7)이 발간한 “아나필락시스(알레르기 속)”의 치료·관리 안내서에서도 응급처치 시 에피네프린이 있으면 주사하도록 하고, 자가주사용 에피네프린(‘에피펜’을 예시로 함) 사용법을 안내하고 있음

* 이를 바탕으로 대한소아알레르기호흡기학회, 대한이비인후과학회, 대한피부과학회, 한국천식알레르기협회, 보건복지부, 질병관리본부 공동으로 “안심학교 학부모 및 교사대상 안내자료 - 아나필락시스” 리플릿 발간

- 임상시험 자료로서 1상 1편, 4상 1편 제출
 - 1상: 타르타르산염(신청제품)과 Free base 간의 약동학 비교
 - 4상: 투여 순응도 비교(신청제품 vs Free base)

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 젝스트프리필드펜주150마이크로그램(에피네프린타르타르산염)

제스트프리필드펜주300마이크로그램(에피네프린타르타르산염)

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 제품은 150 및 300마이크로그램 두 가지 용량으로 제공되며, 에피네프린(아드레날린)으로 1.0mg/mL을 포함한 근육주사로 투여되도록 설계된 프리필드 주사임(펜타입)
* 에피네프린타르타르산염 1.818mg/mL 중 에피네프린은 1.0mg/mL
- 에피네프린은 교감신경을 자극하는 내인성 카테콜아민 신경전달물질 및 호르몬임
- 곧총 침에 쏘이거나 물릴 경우, 식품·의약품 등이 알러젠햄으로 작용하여 알레르기 반응을 일으키거나, 특발성 또는 운동유발성 아나필락시스 시 자가 투여 할 수 있도록 설계
- 아나필락시스에 의한 기관지 수축, 혈압 감소를 예방
- 아나필락시스 반응에서 에피네프린 사용은 우선적 치료방법으로 이미 확립

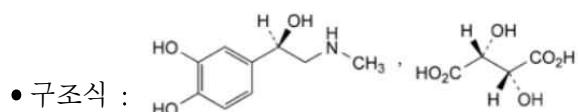
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 에피네프린타르타르산염

- 명칭 : 에피네프린타르타르산염
- 화학명 : (1R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogen (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate
- 일반명 : 에피네프린타르타르산염, Epinephrine Hydrogen Tartrate
- 분자식 : C₉H₁₃NO₃ × C₄H₆O₆ (MW : 333.3)



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ 에피네프린타르타르산염

- EP항에 따라 시험한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨(EP), 메타중아황산나트륨(EP), 염산(EP), 주사용수(EP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.		
제제시험		
<input type="checkbox"/> 봉해/용출시험	<input type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험	<input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
<input checked="" type="checkbox"/> 무균시험	<input type="checkbox"/> 미생물한도시험	<input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60%RH	1차포장 : 카트리지:유리, 크림프캡:알루미늄, 브로모부틸고무	18개월 동안 기준 내 적합하나, 시간에 따라 함량감소 및 유연물질 증가 경향이 있음.
중간조건시험	30°C/65%RH	2차포장:프리필드펜	12개월 동안 기준 내 적합하나, 시간에 따라 함량감소 및 유연물질 증가 경향이 있음.
가속시험	40°C/75%RH		6개월 동안 기준 내 적합하나 함량에서 유의한 변화 있음.
가혹시험(광)	$\geq 1,200,000 \text{ lux} \cdot \text{hr}$ $\geq 200 \text{ watt} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$	차광/빛투과	빛에서 안정함.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 25 °C 이하에서 실온보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 사용기간 '제조일로부터 18개월'로 신청하였으며, 신청한 사용기간까지 기준 내 적합함을 확인하여 '제조일로부터 18개월' 인정가능.

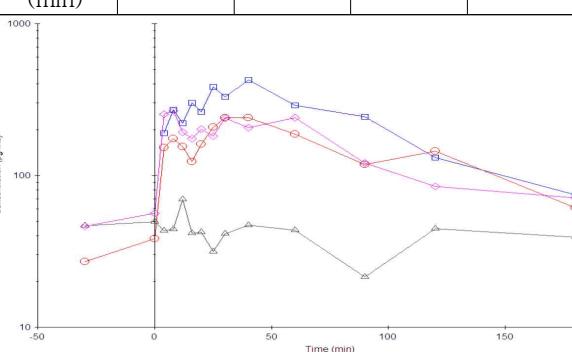
4. 독성에 관한 자료

- 독일, 이탈리아, 프랑스, 스위스, 영국 의약품집에 수재되어 검토 면제

5. 약리에 관한 자료

- 독일, 이탈리아, 프랑스, 스위스, 영국 의약품집에 수재되어 검토 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과					
						Mean±SD	젝스트 300μg	아나펜 300μg	아나펜 500μg	위약	
1상	ICTR JX-A-02 2012	약동학, 무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 교차설계, 단회투여	건강 성인 남성 12명	휴약기 최소 72시간 A: 300μg 젱스트 B: 300μg 아나펜 C: 500μg 아나펜 D: 위약 허벅지에 투여 *아나펜: 에피네프린 젝스트: 에피네프린 타르타르산염	단회	<약동학 평가>	C _{max} (pg/ml)	404.87	371.68	636.02	93.41
						AUC _{0-t} (pg·hr/ml)	24707	22738	37101	7127	
						T _{max} (min)	24.91	37.73	33.33	-	
											
						<약력학 평가>	- 수축기혈압				
						<이상반응>	13건의 이상반응이 7명(58.3%)환자에서 보고. 많이 보고된 이상반응은 투여 주사 부위와 관련한 것으로 보고				

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
						<p>검토의견: 젝스트(에피네프린 타르타르산염)과 아나펜(에피네프린)간의 약동학 노출에 유의한 차이는 관찰되지 않았음</p>
4상	ICTR JX-A-01 2013	무작위 배정, 공개, 2×2 교차	에피펜 또는 아나펜을 최소 2달 이상 처방 받은 환자 (17세~75세) 목표 시험대상자수: 90명	에피펜 150µg 젝스트 150µg 1~4시간 휴약 IM	단회	<p><유효성 평가></p> <p>1차 평가변수 성공적인 자가주입을 보인 대상자 비율</p> <ol style="list-style-type: none"> 71명(80%)가 젝스트에 대해 성공적으로 주입, 에피펜의 경우 68명(76%) *두번쨰 주입 시 더높은 성공률을 보여 명백한 period 효과 관찰 주입 실패 사유는 10초 유지 실패, 90도 각도 유지, 힘부족 등으로 관찰되었음 <p>2차 평가변수</p> <ul style="list-style-type: none"> - 선호도, 망설임정도, 주사소요 시간, 설명서 이해정도 :설명서 읽는 시간은 통계적 유의적 차이는 없었음. 이해도는 젝스트가 더 간결하고 이해도가 높았음. 75%가 젝스트를 에피펜 보다 유의하게 선호하였음 <p>안전성:</p> <ul style="list-style-type: none"> 주사부위 통증은 젝스트(8건)보다 에피펜(21건)에서 더 높게 관찰. 현기증은 젝스트(6건)이 에피펜(1건)보다 더 높게 관찰 <p>검토의견: 단회 투여 시 이상반응은 투여부위에 국한 되었음</p>

- 검토의견: 투여 시 이상반응 사례등을 통해 내약성은 양호한 수준으로 판단됨

- 그 외 문헌 자료 제출

1) 아나필락시스성 쇼크와 관련한 국외 가이드라인에서 아나필락시스 쇼크 환자에 자가주입 epinephrine 주사를 우선 투여(IM)하도록 명시(First-line choice)

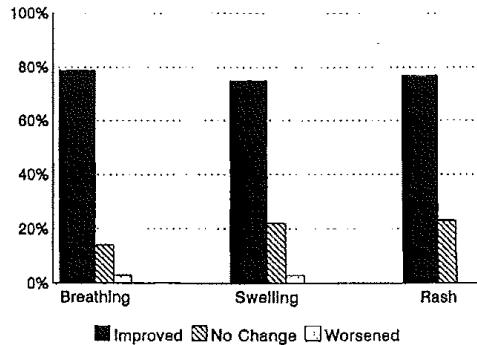
영국 면역학회, 세계 알레르기 협회(Kemp SF et al., 2008), 호주 임상 면역/알레르기 학회(Kemp AS et al., 2009), 미국 알레르기, 천식 및 면역학회(Lieberman et al., 2005), 유럽 알레르기 및 임상 면역학 학회(Murano A et al., 2007), 미국립 알레르기 및 감염병관리본부(Sampson et al., 2006), 미국소아학회(Sicherer et al., 2007)

* 국내 장광천 외 2013(한국알레르기 천식 호흡기 질환 학회지) “한국 아나필락시스의 진료” 발췌
“에피네프린의 즉각적 투여는 아나필락시스 치료의 핵심이다… 증상과 소견만으로 아나필락시스 진단이 확실하지 않은 경우에도 에피네프린을 투여하는 것이 일반적으로 더 나은 결과를 가져다 준다.”

“에피네프린 용량과 투여 경로: 대퇴부의 중간 전외측에 근육주사로 투여하며, 권고용량은 1:1,000(1mg/mL) 에피네프린 주사제 기준으로 성인에서는 0.3~0.5mL(0.3~0.5mg)이다. 소아에서는 1회 0.01mg/kg으로 1회 최대용량은 소아 0.3mg, 성인 0.5mg이다. 근육주사가 추천되며, 피하주사에 비해 작용시작이 빠르며 오래지속되기 때문이다. 첫투여에 대한 치료반응과 아나필락시스 중증

도에 따라 추가적인 에피네프린을 투여할 수 있으며, 필요에 따라 5~15분 간격으로 시행한다…”

- 2) Johnston et al., 2003 BMJ 아나필락시스 발생은 약 2,300~1,500명 중 1건으로 예측. 영국에서는 1992년 한해 총 20건 발생 보고되었으며, 약 100,000개의 아드레날린 자가주사기가 처방
- 3) McLean-Tooke AP et al., 2003 BMJ 아나필락시스에서의 아드레날린 요법에 대한 리뷰
① 아나필락시스 발생율: 21 case/100,000 사람·년 (US)
② 적절한 용량의 아드레날린 IM 주사는 유익성이 위해성을 상회(evidence 수준 Grade C, 별도의 계획된 임상자료는 없음)
- 4) Lindbeck GH et al., Academic Emergency Medicine (非SCI) 1995
- 미국 버지니아 주의 병원 응급 기록지를 근거로 원외 에피네프린 투여에 대한 조사 수행(37건)
- 알러젠 종류: 곤충 쏘이(65%), 음식(19%), 약물(5%), 기타
- 에피네프린 투여
(투여시기) 평균 51±62.9 분에 투여
(용량) 89%(33건)는 0.3mg 투여
(증상 개선) 호흡, 부종, 발진 등과 같은 증상에서 약 80% 개선되었으며, 증상 변화가 없는 경우는 약 20%였음



- 5) Bock SA et al., 2001, 2007 J ALLERGY CLIN IMMUNOL (SCI)
- 미국 내 음식 아나필락시스 사망 건 조사
- 63의 사망 사례 중 적절한 아드레날린 자가 주사를 받은 사례는 7명이었으며,
- 최근의 추가 조사에서 31명의 사망 사례 중 4명의 사망만이 적절한 시간 내 아드레날린을 투여 받은 것으로 조사됨
- 6) Sampson HA et al., 1992 New Eng J Med (SCI)
- 음식 아나필락시스에 의한 사망 및 사망에 가까웠던 사례(호흡관 삽입 조치) 조사
- 음식에 의한 아나필락시스 사망한 6명 중 1시간 이내 에피네프린을 받은 환자는 2명이 이었음 (각각 125, 80, 180, 60, 90, 25min)
- 사망에 가까웠던 사례는 7명이었고, 에피네프린 투여는 1명을 제외하고 대부분 30min 이내 투여 (각각 25, 130, 30, 15, 10, 15, 30min)
- 7) Dewachter P et al., 2007 Anesthesiology (SCI)
- 아나필락시스 쇼크 랫트 모델에 감작을 유도후 5분 후 에피네프린을 투여 시 생존률은 5/6(84%)로 관찰되었으며, 미투여 군은 모두 사망함.
- AVP(arginine vasopressin) 단독 투여 시에도 모두 사망하였으며, 에피네프린과 AVP 동시 투여 시 생존률이 가장 높았음(100%)

- 검토의견: 아나필락시스 쇼크가 신속한 처치가 이루어지지 않을 경우 사망에 이르는 특성을 가지며, 가능한 빨리 에피네프린 투여를 하는 것이 생존확률을 높임. 전세계적으로 아나필락시스 쇼크의 첫 번째 처치로 자가 투여 에피네프린에 대한 공통된 합의가 이루어지고 있으며, 후향적(retrospective)-사례(case report) 중심의 투여 경험에 대한 문헌을 근거로 유효성이 있다고 판단됨

안전성에 대한 투여 경험 자료 검토가 필요하다고 판단되어 유럽에서 시판 후 안전성을 조사한 자료를 보완 요구하였으며, 보완 제출된 PSUR 자료에서 이상사례는 주성분(에피네프린), 주입기, 투여 방법의 특성을 고려하였을 때 예상되는 범위 내에 국한되는 것으로 판단되며, 판찰된 위험성이 본 제품 투여의 유익성을 상회하지 않을 것으로 예상

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 독일, 이탈리아, 프랑스, 스위스, 영국 의약품집 제출

-	신청품목					SmPC_(UK EMC homepage)										
제품명	제스트프리필드펜150, 300마이크로그램					Jext 300 micrograms solution for injection Jext 150 micrograms solution for injection										
업체명	비엘엔에이치					ALK-Abello Ltd										
허가일자	-					2010.10.12. (UK)										
성상	무색투명하며 냄새가 없는 액이 든 펜모양의 프리필드주사제이다.					Solution for injection in pre-filled pen. Clear and Colourless solution										
주성분 함량	<table border="1"> <tr> <td>배합 목적</td> <td>원료명</td> <td>규격</td> <td>분량</td> <td>단위</td> </tr> <tr> <td>주성분</td> <td>에피네프린타르타르산염</td> <td>EP</td> <td>1.818</td> <td>밀리그램</td> </tr> </table>					배합 목적	원료명	규격	분량	단위	주성분	에피네프린타르타르산염	EP	1.818	밀리그램	1mL solution contains 1mg adrenaline(as tartarate). Excipients with known effect: Sodium metabisulphite (E223) and sodium chloride
배합 목적	원료명	규격	분량	단위												
주성분	에피네프린타르타르산염	EP	1.818	밀리그램												
효능효과	<ul style="list-style-type: none"> 심각한 급성 알레르기 반응(아나필락시스)의 응급처치 - 곤충 침 또는 물림, 음식, 약물과 다른 항원 및 특발성 또는 운동-유도 아나필락시스 					Jext is indicated in the emergency treatment of severe acute allergic reactions (anaphylaxis) to insect stings or bites, foods, drugs and other allergens as well as idiopathic or exercise induced anaphylaxis										
용법용량	1. 15 ~ 30 kg의 소아환자 일반적인 투여용량은 150마이크로그램이다. 용량 150마이크로그램은 체중 15 kg미만 소아에서 권장되지 않는다(생명을 위협하는 상황이거나 의사의 권장사항일 경우는 제외). 30 kg 이상의 소아 및 청소년은 300마이크로그램 용량을 투여하여야 한다. 2. 30 kg 이상의 성인					Posology Paediatric population Patients between 15 kg and 30 kg in weight: The usual dose is 150 micrograms. A dosage below 150 micrograms cannot be administered in sufficient accuracy in children weighing less than 15 kg and use is therefore not recommended unless										

	<p>일반적인 투여용량은 300마이크로그램이다. 성인의 경우 알레르기 반응 치료에 1회 이상 투여 될 수 있다. 15kg ~ 30kg 사이의 환자는 150마이크로그램 용량을 투여하여야 한다.</p> <p>아나필락시스 증상이 있는 경우 즉시 초기 투여용량을 주사한다.</p> <p>유효 투여용량은 0.005 - 0.01 mg/kg의 범위가 일 반적이지만, 경우에 따라 고용량의 투여가 요구될 수 있다. 임상적 개선증상이 없거나 악화되었을 경우, 첫 번째 투여 5~15분 후 두 번째 젝스트프리필드펜이 투여될 수 있다. 따라서 휴대해야 하는 환자들에게 항상 2개의 젝스트프리필드펜을 챙 방하는 것이 권장된다.</p> <p>3. 투여 방법</p> <p>젝스트프리필드펜은 펜처럼 쉽게 사용 가능하도록 사전 충전으로 설계된 단독요법의 근육주사제이다. 젝스트프리필드펜을 허벅지 외측 근육에 주사 한다. 옷을 통과하거나 직접 피부를 통해 주입 가능이며, 주입영역의 마사지를 통해 약물 흡수를 촉진하는 것이 좋다.</p> <p>사용방법</p> <p>환자/보호자는 젝스트프리필드펜을 사용 할 때 다음을 숙지해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아나필락시스에 의한 경우는 증상이 개선되더라도 구급차와 의료지원을 요청한다. - 의식이 있는 환자는 평평한 곳에 발을 높게 두 어 눕히고, 호흡이 어려운 환자는 앓혀서 해야 한다. 의식이 없는 환자는 기도가 막히지 않도록 회복자세(Recovery position)를 취하여 눕힌다. - 의료지원이 도착할 때까지 환자는 가능하면 다른 사람과 함께 남아있어야 한다. 	<p>life-threatening situation and under medical advice. Children and adolescents over 30 kg in weight should be prescribed a Jext 300 micrograms.</p> <p>Use in adults over 30 kg in weight: The usual dose is 300 micrograms.</p> <p>Larger adults may require more than one injection to reverse the effect of an allergic reaction.</p> <p>Patients between 15 kg and 30 kg in weight should be prescribed a Jext 150 micrograms.</p> <p>An initial dose should be administered as soon as symptoms of anaphylaxis are recognised.</p> <p>The effective dose is typically in the range of 0.005-0.01 mg/kg but higher doses may be necessary in some cases.</p> <p>In the absence of clinical improvement or if deterioration occurs, a second injection with an additional Jext may be administered 5 - 15 minutes after the first injection. It is recommended that patients are prescribed two Jext pens which they should carry at all times.</p> <p>Method of administration</p> <p>For intramuscular use.</p> <p>For single use.</p> <p>Jext is for intramuscular administration into the anterolateral thigh.</p> <p>It is designed to inject through clothing or directly through the skin.</p> <p>Massage around the injection area is advised to accelerate absorption.</p> <p>Please refer to section 6.6 for detailed instructions for use.</p> <p>The patient/carer should be informed that following each use of Jext:</p>
--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> They should call for immediate medical assistance, ask for an ambulance and state 'anaphylaxis' even if symptoms appear to be improving (see section 4.4). Conscious patients should preferably lie flat with feet elevated but sit up if they have breathing difficulties. <p>Unconscious patients should be placed on their side in the recovery position.</p> <ul style="list-style-type: none"> The patient should if possible remain with another person until medical assistance arrives.
--	--	---

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

-	신청품목	SmPC_(UK EMC homepage)										
제품명	젝스트프리필드펜150, 300마이크로그램	대한에피네프린주사액										
업체명	비엘엔에이치	대한약품공업(주)										
허가일자	-	1969.10.23										
성상	무색투명하며 냄새가 없는 액이 든 펜모양의 프리필드주사제이다.	무색의 투명한 액이 갈색의 앰플에 든 주사제										
주성분	<table border="1"> <thead> <tr> <th>배합 목적</th> <th>원료명</th> <th>규격</th> <th>분량</th> <th>단위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>에피네프린타르타르산염</td> <td>EP</td> <td>1.818</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>	배합 목적	원료명	규격	분량	단위	주성분	에피네프린타르타르산염	EP	1.818	밀리그램	1관 중 1밀리리터 에피네프린 1mg
배합 목적	원료명	규격	분량	단위								
주성분	에피네프린타르타르산염	EP	1.818	밀리그램								
효능 효과	<ul style="list-style-type: none"> 심각한 급성 알레르기 반응(아나필락시스)의 응급 처치 - 곤충 침 또는 물림, 음식, 약물과 다른 항 원 및 특발성 또는 운동-유도 아나필락시스 	(주사제) 기관지 천식 발작의 완화, 혈청병 · 두드러기 · 맥관신 경성 부종의 증상 완화, 약물에 의한 속 · 심정지의 보조치료, 국소마취제 효력의 지속										
용법 용량	1. 15 ~ 30 kg의 소아환자 일반적인 투여용량은 150마이크로그램이다. 용량 150마이크로그램은 체중 15 kg미만 소아에서 권장되지 않는다(생명을 위협하는 상황이거나 의사의 권장사항일 경우는 제외). 30 kg 이상의 소아 및 청소년은 300마이크로그램 용량을 투여하여야 한다.	0.1% 주사액으로서 1회에 다음의 양을 사용한다. 1. 피하 및 근주 : 에피네프린으로서 1회 0.2-1.0mL 투여한다. 2. 정맥주사 : 심정지 등 긴급시에는 이 약 0.25mL를 넘지 않는 범위 내에서 생리 식염 주사액 등에 희석하여 천천히 주사한다.										

<p>2. 30 kg 이상의 성인</p> <p>일반적인 투여용량은 300마이크로그램이다.</p> <p>성인의 경우 알레르기 반응 치료에 1회 이상 투여 될 수 있다. 15kg ~ 30kg 사이의 환자는 150마이크로그램 용량을 투여하여야 한다.</p> <p>아나필락시스 증상이 있는 경우 즉시 초기 투여용량을 주사한다.</p> <p>유효 투여용량은 0.005 - 0.01 mg/kg의 범위가 일반적이지만, 경우에 따라 고용량의 투여가 요구될 수 있다. 임상적 개선증상이 없거나 악화되었을 경우, 첫 번째 투여 5~15분 후 두 번째 젝스트프리필드펜이 투여될 수 있다. 따라서 휴대해야 하는 환자들에게 항상 2개의 젝스트프리필드펜을 처방하는 것이 권장된다.</p> <p>3. 투여 방법</p> <p>젝스트프리필드펜은 펜처럼 쉽게 사용 가능하도록 사전 충전으로 설계된 단독요법의 근육주사제이다. 젝스트프리필드펜을 허벅지 외측 근육에 주사한다. 옷을 통과하거나 직접 피부를 통해 주입 가능하며, 주입영역의 마사지를 통해 약물 흡수를 촉진하는 것이 좋다.</p> <p>사용방법</p> <p>환자/보호자는 젝스트프리필드펜을 사용 할 때 다음과을 숙지해야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 아나필락시스에 의한 경우는 증상이 개선되더라도 구급차와 의료지원을 요청한다. - 의식이 있는 환자는 평평한 곳에 발을 높게 두어 눕히고, 호흡이 어려운 환자는 앓혀서 해야 한다. 의식이 없는 환자는 기도가 막히지 않도록 회복 자세(Recovery position)를 취하여 눕힌다. - 의료지원이 도착할 때까지 환자는 가능하면 다른 사람과 함께 남아있어야 한다. 	<p>3. 국소마취제와 병용시 : 국소마취제 10mL에 이 약 1-2방울의 비율로 첨가하여 사용한다.</p>
---	--