의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.02.28	접수번호	20170045804
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		프레지니우스카비코리아(주)		
제 품 명		아다벤주		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		염화크롬수화물 염화제이구리수화물 염화제이철수화물 염화망간수화물 요오드화칼륨 플루오르화나트륨 몰리브덴산나트륨수화물 아셀렌산나트륨 염화아연		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1 밀리리터 중, 염화크롬수화물 5.330마이크로그램(크롬으로서 1.0마이크로그램) 염화제이구리수화물 102.3마이크로그램(구리로서 38마이크로그램) 염화제이철수화물 540.0마이크로그램(철로서 110마이크로그램) 염화망간수화물 19.79마이크로그램(망간으로서 5.5마이크로그램) 요오드화칼륨16.60마이크로그램(요오드로서 13마이크로그램) 플루오르화나트륨210.0마이크로그램(불소로서 95마이크로그램) 몰리브덴산나트륨수화물4.850마이크로그램(몰리브덴으로서 1.9마이크로그램) 아셀렌산나트륨17.29마이크로그램(셀레늄으로서 7.9마이크로그램) 염화아연1050마이크로그램(아연으로서 500마이크로그램)		
신청 사항	효능효과	정맥 영양 공급시 미량원소 보급		
	용법용량	성인 : 미량원소의 일일 기초량이 필요하거나 일일필요량이 중등도로 증가된 경우 1일 10mL를 투여한다. 소아(체중 15kg 이상) : 1일 체중 kg당 0.1mL를 투여한다. 이 약은 정맥영양 용액에 희석하여 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2017.12.20		
	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	유상아, 백대현, 최영주
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(기시) 김정현, 홍정희, 최돈웅 (안유) 김송이, 안미령, 최돈웅
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 서진주, 우선욱

* 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**

정맥 영양 공급시 미량원소 보급

○ **용법·용량**

성인 : 미량원소의 일일 기초량이 필요하거나 일일필요량이 중등도로 증가된 경우 1일 10mL를 투여한다. 소아(체중 15kg 이상) : 1일 체중 kg당 0.1mL를 투여한다. 이 약은 정맥영양 용액에 희석하여 투여한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고

1) 이 약은 반드시 희석해서 투여해야 한다.
2) 반드시 의사의 지시에 의하여 사용한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 담관폐쇄 환자
3) 아연중독 환자
4) 철분축적 및 철분이용 장애가 있는 환자(혈색소침착증 환자 포함)
5) 윌슨병(Wilson's disease) 환자
6) 이 약에 함유된 미량원소의 혈장내 수치가 상승된 환자
7) 체중이 15 kg 미만인 소아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 담도나 신기능의 이상으로 미량원소의 배설량이 현저하게 증가되거나 감소된 환자

2) 간부전(특히 담즙울체)의 생화학적 또는 임상적 징후가 있는 환자
3) 정맥영양을 장기간(4주 이상) 투여받는 환자(혈중 미량원소의 수치(특히, 망간수치)를 모니터링 한다.)

4. 이상반응

1) 이 약에 함유된 미량원소의 투여와 관련된 이상반응은 보고된 바 없다.
2) 포도당 주사액에 이 약을 첨가하여 투여했을 때 표재성 혈전성 정맥염이 나타날 수 있다.
3) 요오드 기반의 살균제와 동시에 사용시 과민반응이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 4주 이상 연속투여할 경우에는 간기능과 망간수치를 측정해야 한다. 망간수치가 증가한 경우에는 중독의 위험이 있으므로 투여를 중단한다.
2) 신장 또는 간기능에 이상이 있는 환자들에게는 미량원소가 축적될 위험이 증가한다. 장기간 비경구 영양요법을 받거나 신장 또는 간기능에 이상이 있는 환자는 미량원소를 정기적으로 관찰해야 한다.
3) 특정 미량원소의 결핍은 선택적으로 교정해야 한다.
4) 비경구적으로 투여된 철과 요오드는 드물게 과민 반응을 일으킬 수 있다. 이는 중증의 사망을 초래할 수 있는 아나필락시스 반응을 포함한다. 환자는 과민 반응의 징후나 증상에 대해 임상적으로 관찰되어야 한다. 과민 반응이 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 처치가 이루어져야 한다.
5) 이 약을 투여하면서 동시에 철을 경구로 섭취하는 경우, 축적이 일어나지 않도록 철의 총 섭취량을 결정하여야 한다.
6) 일반적으로 혈청 구리, 셀레늄 및 철분을 관찰해야 한다. 특히, 간기능이 저하되어 있거나 수혈을 받는 환자에서 철분과다의 위험성이 있으므로 정기적으로 혈청 페리틴을 확인해야 한다.
7) 요오드(예: 요오드 함유 살균제)가 함유된 다른 약물은 투여하고 있는 갑상선 기능 항진증 또는 요오드 민감성 환자에서 이약을 주의하여 투여해야 한다.
8) 과민반응의 위험을 피하기 위하여 요오드 기반의 살균제와 동시에 사용하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약을 가지고 동물 생식독성시험이나 임부에 대한 임상시험자료는 없다. 임신 중에 이 약을 투여할 때 예상되는 위험성은 현재까지 알려진 바가 없다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하는 경우에는 치료상의 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고

판단되는 경우에만 투여한다.

수유부에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하거나 약물투여를 중단해야 한다.

7. 과량투여시의 처치

담도나 신장 기능에 이상이 있는 환자들에게는 미량원소가 축적될 위험이 증가한다. 만성철분과다인 환자의 경우에는 헤모시데린증(혈청증, haemosiderosis)이 발생할 위험이 있다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 정맥 영양 용액(포도당 주사액 등)에 첨가할 수 있으며, 배합 부적합의 위험이 있으므로 이 약과의 배합 가능성이 밝혀지지 않은 용액과 이 약을 함께 투여해서는 안 된다.
2) 이 약을 희석할 시에는 무균적으로 실시하고, 희석 후 즉시 사용한다.
3) 이 약의 희석액은 실온에서 24시간 동안 물리•화학적으로 안정하였다. 그러나 미생물학적 관점에서, 이 약은 혼합 후 즉시 사용하여야 한다. 만약 즉시 사용되지 않는다면, 2-8°C에서 24시간을 넘겨서는 안 된다.
4) 남은 액은 폐기한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 1~25℃보관, 제조일로부터 36개월

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	2017.02.28				
보완요청 일자		2017.04.20		2017.06.21. 2017.10.16	
보완접수 일자		2017.04.24		2017.10.02. 2017.11.29	
최종처리 일자	2017.12.14				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 별표1. Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제)

제출자료 / 구분	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)						1)	2)	3)								
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제)	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	△	×	×	×	×	△	※	※	※	○			×	○	○	△	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×			×	×	×	×	×	○	○	
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
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 정맥 영양 공급시 미량원소 보급을 위하여 기허가된 아다멜엔주, 2012년 ASEPEN position paper 및 최신 문헌등을 근거로 하여 개발한 제제임.
- 독성시험에 관한 자료 : 제28조제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제함
- 임상시험성적에 관한 자료 :
  - 동 품목은 미국 및 유럽의 비경구영양학회의 가이드라인에 따라 정맥영양 공급시 미량원소 공급 목적으로 개발된 제제로서 미량원소 공급제로서 기허가된 아다멜엔주등 및 관련 문헌을 근거로 안전성 및 유효성이 예측됨.
- 외국 사용현황 및 국내 유사제품의 기허가사항등에 근거하여 신청 용법용량 및 사용상의 주의사항 시정

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아다벤주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 미량원소 보급제
- 신청 효능효과 : 정맥 영양 공급시 미량원소 보급
- 신청 용법용량 :

성인 : 미량원소의 일일 기초량이 필요하거나 일일필요량이 중등도로 증가된 경우 1일 10mL를 투여한다. 신부전, 간부전 또는 경증 담즙정체증이 있는 환자에게 투여 시 이 약의 용량을 조절한다. 소아(체중 15kg 이상) : 1일 체중 kg당 0.1mL를 투여한다. 이 약은 반드시 희석하여 투여한다. 이 약은 정맥 영양 용액/유제에 희석하여 정맥 주입한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아다벤주는 지난 2015년 6월 8일 국내에서 허가받은 아다멜엔주의 업데이트 버전으로, 아다벤주의 경우, 총 9개 미량 원소 중 3개의 농도가 감소되었으며 미량 원소 한 개의 농도가 약간 증가되었습니다. 이 제품의 약리학적 특성에 대해 어떠한 현저한 변화도 없었으므로, 아다벤주는 아다멜엔주와 동일한 물리화학적 특성을 갖고 품질과 임상 적응증과 관련하여서도 동일한 요구조건을 충족합니다. 둘 중 어떠한 것도 제조공정이나 용기 및 포장에 대한 변화가 이루어지지 않았습니다. 아다벤주는 동일한 방식으로 사용되는 것으로 목적으로 하며, 이전에 제공된 미량원소 제품과 동일한 효과를 갖습니다.
- 아다멜엔주와 비교하여, 아다벤주에는 구리, 망간 및 아연의 농도가 낮고 셀레늄의 농도가 높습니다. Addamel 제품들의 세부사항은 미량원소 및 이들의 농도와 함께 아래 표에 제시되어 있습니다. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)와 ASPEN(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)에서 정맥영양을 통한 미량원소 공급에 대한 새로운 권고안을 제시함에 따라 이 새로운 임상적 권고에 부합하고자 아다벤주가 개발되었습니다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 비경구 영양요법 중 필요량이 증가된 미량원소의 보급을 위한 정맥 내 영양요법의 일부
- 치료 : 미량원소 보급제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

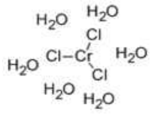
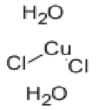
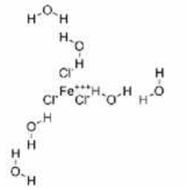
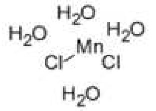
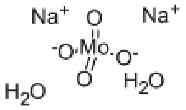
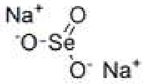
- 권장되는 방법에 의해 이 약을 정맥 투여한 경우 이 약에 함유된 미량원소와 관련된 이상반응은 보고된 바 없다

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항 : 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
1	염화크롬수화물	Chromium chloride hexahydrate	$CrCl_3 \cdot 6H_2O$ (MW 266.45)	
2	염화제이구리수화물	Copper chloride dihydrate	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (MW 170.48)	
3	염화제이철수화물	Ferric chloride hexahydrate	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (MW 270.3)	
4	염화망간수화물	Manganese chloride tetrahydrate	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$ (MW 197.91)	
5	요오드화칼륨	Potassium iodide	KI (MW 166.0)	K–I
6	플로오르화나트륨	Sodium fluoride	NaF (MW 41.99)	Na–F
7	몰리브덴산나트륨 수화물	Sodium molybdate dihydrate	$MoNa_2O_4 \cdot 2H_2O$ (MW 214.9)	
8	아셀렌산나트륨	Sodium selenite	Na_2SeO_3 (MW 172.94)	
9	염화아연	Zinc chloride	$ZnCl_2$ (MW 136.3)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 염화크롬수화물 : 'USP'에 따름
2) 염화제이구리수화물 : 'USP'에 따름
3) 염화제이철수화물 : 'EP'에 따름
4) 염화망간수화물 : 'USP'에 따름
5) 요오드화칼륨 : 'EP'에 따름
6) 플루오르화나트륨 : 'EP'에 따름
7) 몰리브덴산나트륨수화물 : 'EP'에 따름
8) 아셀렌산나트륨

■ 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

9) 염화아연 : ‘EP’에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 자일리톨(EP),　염산(EP), 주사용수(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

- 장기보존, 가속, 가혹시험 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험결과
장기보존시험	25±2℃/40±5% RH	PP앰플	3뱃치 36개월 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/25% RH 이하		3뱃치 6개월 유의한 변화 없음
가혹시험	(광) 1.2M lux · hr HIL 200W · hr/m3 UV/25±2℃	빛 노출	큰 변화 없고 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀봉용기, 실온(1~25℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 3뱃치에 대한 장기보존 36개월, 가속 6개월 자료 제출, 가속 6개월 동안 유의적인 변화 없고, 장기 36개월 및 가속시험자료에서 시간에 따른 변화 및 변동이 없으므로 신청 사용기간 ‘제조일로부터 36개월’ 인정.
- 가혹시험결과 빛에 안정

4. 독성에 관한 자료

- 제28조제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제함

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 동 품목은 미국 및 유럽의 비경구영양학회의 가이드라인에 따라 정맥영양 공급시 미량원소 공급 목적으로 개발된 제제로서 미량원소 공급제로서 기허가된 아다멜엔주등 및 관련 문헌을 근거로 안전성 및 유효성이 예측됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 프랑스 의약품집(VIDAL, 2017), 스위스 의약품집(2016) 및 이탈리아 허가사항

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아다멜엔주, 프레지니우스카비코리아(주)(2015.06.08. 허가)
- 아다멜주, 프레지니우스카비코리아(주)(2003.06.10. 허가)