

# 안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

2010 년 4 월 일

담당자	연구관	과 장
박형규	장정윤	신원

종류1: 안전성유효성심사(단독심사)

<b>① 회사명</b>	영진약품공업(주)	<b>② 문서번호</b>	20090468541(2009.12.31)											
<b>③ 제품명</b>	하모닐란액	<b>④ 구분</b>	325(단백아미노산제제), 전문, 수입 (허안기)											
<b>⑤ 원료약품분량 (주성분)</b>	100mL 중													
	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위	배합 목적	원료명	활성물질용량	규격	분량	단위		
	주분	성질	식물성단백		별규	0.65	그램	주분	성산	아스코르빈		EP	20	밀리그램
	주분	성질	저유당유단백질		별규	4.5	그램	주분	성분	말비타민E	도코페롤아세테이트 1.7밀리그램	EP	3.732	밀리그램
	주분	성질	콩기름		EP	2.8	그램	주분	성분	니코틴산아미드		EP	4	밀리그램
	주분	성질	유청분말		별규	1.2	그램	주분	성분	엽산		EP	0.09	밀리그램
	주분	성질	정제백당		EP	4.05	그램	주분	성분	판토텐산 칼슘		EP	3.2	밀리그램
	주분	성질	말토텍스트린		별규	7.9	그램	주분	성분	시아노코발라민산	시알로시마아노코발라민 0.4그램	별규	0.4	밀리그램
	주분	성질	옥수수전분		JP	0.7	그램	주분	성분	비오틴		EP	0.02	밀리그램
	주분	성질	콩겨	식이 섬유 1g	별규	1.35	그램	주분	성분	염화나트륨		EP	127	밀리그램
	주분	성질	분말비타민A	초산 레놀 160 I.U.	EP	0.492	밀리그램	주분	성분	구연산칼륨		EP	157	밀리그램
	주분	성질	티아민염산		EP	1.18	밀리그램	주분	성분	구연산칼슘		USP	85.6	밀리그램
	주분	성질	리보플라빈		EP	0.24	밀리그램	주분	성분	탄산마그네슘		EP	2.43	밀리그램
	주분	성질	피리독신염산염		EP	0.486	밀리그램	주분	성분	황산철수화물		JP	2.44	밀리그램
	<b>⑥ 성상</b>	담갈색의 현탁액이고, 특이한 방향이 있으며, 맛이 달다												
<b>⑦ 신청효능·효과</b>	일반적으로 수술 후 환자의 영양 유지에 사용할 수 있으며, 특히 장기간에 걸쳐 경구적 식이 섭취가 곤란한 경우의 경관 영양 보급에 사용한다.													

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑧ 신청용법·용량	<p>보통, 성인표준량으로서 1일 1,500~2,250mL(1,500~2,250Kcal)를 비강튜브, 위루 또는 장루에서 위, 십이지장 또는 공장 내에 지속적 또는 1일 수회에 나누어 투여한다. 투여속도는 100~150mL/시간으로 한다. 경구 섭취가 가능한 경우에는 1일 1회 또는 수회에 나누어 경구 투여할 수 있다.</p> <p>투여개시 시에는 보통 1일당 성인 250~750mL(250~750Kcal)를 물로 희석(0.5Kcal/mL 정도)하여 저속도(100mL/시간 이하)로 투여하며, 임상증상에 주의하면서 증량하여 2~7일에 표준량에 도달하도록 한다.</p> <p>연령, 증상, 체중에 따라 투여량, 투여농도, 투여속도를 적절히 증감한다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>기밀용기, 차광보관, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월</p> <p>☞ 포장용기 : 유리병, 알루미늄라미네이트백, 플라스틱라미네이트백</p>
⑩ 기원 및 개발경위	<p>- 독일 및 일본에서 시판되어지고 있는 경장요법제로서, 수술 후 환자의 영양보급에 사용되어질 수 있으며, 특히 장기간에 걸쳐 경구적 영양섭취가 곤란한 환자의 경관 영양보급에 사용</p> <p>- 누트릴란액에 비해 식이섬유 및 옥수수전분을 보충한 제품으로서, 좀 더 자연적인 영양조성에 가까운 제품이며, 설사등의 소화기계 부작용을 개선시킨 제품</p>
⑪ 약리작용기전	<p>장기간에 걸쳐 경구적 식이섭취가 곤란한 경우의 경관영양 보급용 단백아미노산 제제</p>
⑫ 국내외 사용현황	<p>일본의약품집 수재 : 1998.4.10. Hamonic F</p>
⑬ 관련조항	<p>의약품등의 품목허가. 신고. 심사규정 제27조  &lt;의약품의 종류 및 제출자료의 범위; 제2조 제8호 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운 조성(복합제))&gt;  &lt;생약. 한약제제의 제출자료 제2조 제7호, 제8호, 제5조 제2항과 관련 Ⅱ. 자료제출의약품 1. 새로운 조성(함량만의 증감한 경우 제외)의 복합제(정제수,에탄올(약전),주정(주세법을 용매로 추출한 것을 포함))&gt;</p>
⑭ 검토결과	<p><b>시정적합</b></p>
<p>&lt;참고사항&gt; 해당없음</p> <p>붙임 1. 시정사항  2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

## <붙임 1> 시정사항 - 하모닐란액, 영진약품공업(주)

다음과 같이 시정하였습니다.

- 다 음 -

### 1. 신청효능·효과

수술 후 환자의 영양 유지에 사용할 수 있으며, 경구적 식이 섭취가 곤란한 경우의 경관 영양 보급에 사용한다.

### 2. 신청용법·용량

보통, 성인표준량으로서 1일 1,500~2,000mL(1,500~2,000Kcal)를 비강튜브, 위루 또는 장루에서 위, 십이지장 또는 공장 내에 지속적 또는 1일 수회에 나누어 투여한다. 투여속도는 100mL/시간으로 한다.

투여개시 시에는 보통 1일당 성인 400mL(400Kcal)를 물로 희석(0.5Kcal/mL 정도)하여 저속도(100mL/시간 이하)로 투여하며, 임상증상에 주의하면서 증량하여 2~7일에 표준량에 도달하도록 한다.

연령, 증상, 체중에 따라 투여량, 투여농도, 투여속도를 적절히 증감한다.

### 3. 사용상주의사항

#### 1. 경고

입부에 비타민 A(레티놀)를 1일 5,000 IU이상 투여하는 경우에는 선천성 기형을 유발할 위험이 있으므로 임신 3개월 이내 또는 임신할 가능성이 있는 여성에는 비타민 A를 1일 5,000 IU 이상 투여하지 말 것(비타민 A 결핍증 환자는 제외)

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 우유에 과민하거나 알레르기병력이 있는 환자 (우유 단백질이 함유되어 있어, 속, 아나 펠락시스 증상을 일으킬 수 있다.)
- 3) 장폐색이 있는 환자 (소화관의 통과 장애가 있을 수 있다.)
- 4) 선천성 아미노산대사이상 환자 (산증(acidosis), 구토, 의식장애 등의 아미노산대사이상 증상이 발현될 우려가 있다.)
- 5) 장관 기능을 상실한 환자 (물, 전해질, 영양소 등이 흡수되지 않는다.)
- 6) 단장증후군(Short Bowel Syndrome), 염증성 장질환(궤양성 대장염, 클론병)의 급성기

로, 장관의 안정을 필요로 하는 환자 (증상이 악화될 우려가 있다.)

7) 대장암으로, 수술 전의 영양관리를 하고 있는 환자 (본체의 잔여물이 수술에 방해가 될 우려가 있다.)

8) 간성혼수 또는 간성혼수 우려가 있는 환자 (간성혼수가 악화 또는 발증할 우려가 있다.)

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 장관 기능이 저하되어 있는 다음의 환자 (투여량, 투여농도, 투여속도에 주의하여 투여한다.)

① 장기 경증심 정맥영양 시행 등, 소화흡수기능이 극도로 저하되어있는 환자

② 투여 전부터 심각한 소화기 증상이 있는 환자

③ 고도의 수술침습이 있었던 수술 후 조기의 환자

2) 신장애가 있는 환자 (고질소혈증 등을 일으킬 우려가 있다.)

3) 당뇨병 등의 당대사이상이 있는 환자 (고혈당, 고케톤혈증 등을 일으킬 우려가 있다.)

4) 급성 췌장염 환자 (췌장염을 악화시킬 우려가 있다.)

5) 수분의 보급에 주의를 요하는 다음의 환자(다음의 환자에서는 수분 균형을 잃기 쉬움)

① 혼수상태의 환자

② 의식불명의 환자

③ 구갈을 호소할 수 없는 환자

④ 고열을 동반한 환자

⑤ 심각한 설사 등 심한 탈수 증상의 환자

### 4. 이상반응

일본에서 승인시 진행된 임상시험에서 192례 중 부작용이 보고된 것은 28례 (14.6%)이며, 주요 부작용은 설사 15건 (7.8%), 복통 10건 (5.2%), 복부팽만감 4건 (2.1%) 등의 소화기 계열 증상이었다.

또한 본제에 의한 것으로 생각되는 임상검사 수치의 이상변동은 발견되지 않았다.

1) 중대한 이상반응 : 속, 아나필락시스 증상을 일으키는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 하고, 혈압저하, 의식장애, 호흡곤란, 청색증, 오심, 흉부압박감, 안면홍조, 가려움증, 발한 등이 나타났을 경우에는 즉시 중지하고, 적절한 조치를 취한다.

2) 그 외의 부작용

	5% 이상	0.1~5% 미만	0.1% 미만
소화기 *1)	설사, 복통	복부팽만감, 구토, 오심, 메스꺼움, 갈증, 가슴쓰림	
혈액 *2)		칼륨상승, 혈중 요소질소 상승	

과민증 *3)		발진, 수포성피부염 (빈도불명)*4)
---------	--	-------------------------

\*1) 관찰을 충분히 하여, 이와 같은 증상이 나타났을 경우에는 주입속도와 주입 농도를 낮추고, 감량하거나 또는 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.

\*2) 관찰을 충분히 한다.

\*3) 이와 같은 증상이 나타났을 경우에는 중지한다.

\*4) 시판 후 조사에서 이상반응으로 보고됨.

## 5. 일반적 주의

1) 수술 후에 투여할 경우, 소화관 운동기능을 확인하면서 투여량, 투여농도 및 투여속도에 주의하여 투여한다.

2) 경구식에 의해 충분한 영양섭취가 가능해졌을 경우에는 신속하게 경구식으로 바꾼다.

3) 비타민, 전해질 및 미량원소의 부족을 일으킬 가능성이 있으므로, 필요에 따라 보급한다. 유사약의 장기투여중에 셀렌결핍증(심기능의 저하, 손톱의 백색변화, 근력저하 등)이 나타났다는 보고가 있다.

4) 장기투여 할 경우, 구리, 망간, 요오드 등의 필수 미량원소의 부족을 일으키므로, 필요에 따라 보급한다.

5) 간성혼수 등의 특수한 영양 조성을 필요로 하는 질환에는 사용하지 않는다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

외국에서 임신 전 3개월부터 임신 초기 3개월까지 비타민A를 1일 10,000I.U./일 이상 섭취한 여성으로부터 태어난 아이에서 능형뇌(hindbrain) 등을 중심으로 하는 기형발현 증가가 추정된다는 역학조사 결과가 있으므로, 임신 3개월 이내 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우에는 용법·용량에 주의하고 이 약에 의한 비타민A의 투여는 1일 5,000I.U./일 미만으로 한정시키는 등 적절한 주의를 기울인다.

## 7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. (사용 경험이 없다.)

## 8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 소화기 증상이 발생하기 쉬우므로, 이와 같은 증상이 나타난 경우에는 관찰을 충분히 하고 감량하거나, 주입속도 또는 농도를 낮추거나, 휴약하는 등의 적절한 조치를 취한다.

## 9. 적용상의 주의

1) 투여경로: 정맥 내로는 투여하지 않는다.

2) 투여시

① 분할투여의 시작 시, 또는 지속적 투여의 수 시간마다 위 내용물의 잔존을 확인한다.

② 경관 투여 시에는 분할 투여의 종료마다, 또는 지속적 투여 시간마다 소량의 물로 튜브를 세척한다.

③ 개봉 직전에 잘 흔들어 섞은 후 사용한다.

④ 표준농도는 1kcal/mL, 표준속도는 100mL/시간이지만, 보통은 저농도 또는 저속도로 투여를 시작하여 서서히 표준농도 또는 표준속도에 도달하도록 한다. 설사 등의 부작용이 발생되었을 경우에는 주입속도와 주입농도를 낮추고 감량하거나 또는 중지하는 등의 적절한 조치를 취한다.

⑤ 만일 용기 등의 파손에 의해 제제에 이상이 확인된 경우에는 사용하지 않는다.

3) 가소제로서 DEHP(di-(2-ethylhexyl) phthalate)를 포함한 폴리염화비닐제 영양세트 및 피딩튜브 등을 사용하는 경우, DEHP가 제제 중에 용출될 수 있으므로, DEHP를 포함하지 않는 영양세트 및 피딩튜브 등을 사용하는 것이 바람직하다.

#### 10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 개봉 후 즉시 사용한다. 끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<의약품의 종류 및 제출자료의 범위; 제2조제8호 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운 조성(복합제))>

<생약·한약제제의 제출자료 제2조제7호, 제8호, 제5조 제2항과 관련 Ⅱ. 자료제출의약품 1. 새로운 조성(함량만의 증감한 경우 제외)의 복합제(정제수,에탄올(약전),주정(주세법을 용매로 추출한 것을 포함))>

자료 번호	기원	구조결정, 물리화학적성질	안정성				독성							약리			임상		외국사용현황	국내사용현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타			효력	안전성	ADME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성면역							
새로운조성(복합제)-의약품	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
새로운조성(복합제)-생약,한약	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	△	×	△	×	○	○
제출 여부	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 독일의 Nutrichem diat+ pharma사에서 개발, 독일 및 일본에서 시판되어지고 있는 경장요법제.
- 판매되고 있는 경장요법제인 누트릴란 액에 비해 식이섬유 및 옥수수 전분을 보충한 제품으로서, 설사 등의 소화기계 부작용을 개선시킨 제품

### 2. 구조결정,물리화학적성질에 관한 자료 : 해당없음

### 3. 안정성에 관한 자료 : 해당없음

### 4. 독성에 관한 자료(개별시험자료 참조)

- 일본 후생성에 제출된 GLP 준수 진술서 제출
- 허가당시 제출자료(일본).

시험종류 번호	시험번호	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mL/kg),	GLP 준수	결과
단회투여독성시험	8812	ICR mouse 암수 각 10마리씩	경구	1회	50mL/kg	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiber-SS 투여에 의한 사망에는 없었음</li> <li>• 체중변화는 D.W.군과 Fiber-SS 군 간에 차이가 없었음</li> <li>• LD50: 투여 가능한 최대량인 50mL/kg이상</li> </ul>
	8813	ICR mouse 암수 각	복강	1회	50mL/kg	○	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 사망에는 없었음</li> <li>• Fiber-SS 투여 후 자발운동저하 관찰되었으나, 당일 회복하였음.</li> </ul>

		10마리씩				<ul style="list-style-type: none"> <li>투여 당일부터 투여부위에 경결, 가피가 관찰되었음.</li> <li>체중변화에서는 투여당일에 유의적인 감소가 나타났으나, 2~3일 후 회복하였음.</li> <li>복강에 염증반응이 일어났음.</li> <li><b>LD50: 투여 가능한 최대량인 50mL/kg 이상</b></li> </ul>
	T-459-1	SD랫트 암수 각 10마리씩	경구	1회	50mL/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiber-SS 투여에 의한 사망에는 없었음</li> <li>Fiber-SS투여군에서 자발운동저하(수컷 9례, 암컷 7례)가 관찰되었으나, 이는 3시간 후에 회복되었음. 대조군에서도 자발운동저하(수컷 3례, 암컷 5례)가 관찰되었으나, 1시간 후에 회복되었음.</li> <li>체중 및 부검에서 이상은 발견되지 않았음</li> <li><b>LD50: 투여 가능한 최대량인 50mL/kg 이상</b></li> </ul>
	8811	SD랫트 암수 각 8마리씩	복강	1회	24,29,35,42, 50mL/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiber-SS 투여에 의한 사망에는 없었음</li> <li>Fiber-SS 투여 후 자발운동저하가 관찰되었으나, 당일 회복하였음. 투여 당일부터 투여부위에 경결, 가피가 관찰되었음.</li> <li>체중변화에서는 투여당일에 유의적인 감소가 나타났으나, 2~3일 후 회복하였음.</li> <li>복강에 염증반응이 일어났음.</li> <li>사망: 29에서 1마리, 50에서 3마리</li> </ul>
반복투여독성	T-459-2	암수 각 10마리씩, 회복군 5마리씩	경구	13주	- 20mL+고형사료, 물 - 40mL+고형사료, 물 - Fiber-SS 흡수병	<ul style="list-style-type: none"> <li>대량군에서 체중증가, 혈청 중 Glucose 및 지질 증가, 간장의 경미한 지방화가 관찰되었음. 20, 40mL/day군에서는 노비중과 전해질의 저하를 동반한 뇨량의 증가가 관찰됨.</li> <li>20, 40mL/day처리군에서는 과다 영양분의 공급으로 인한 지질 및 글루코스의 증가, 간의 지방화가 관찰되었고 노비중과 전해질의 저하가 관찰됨.</li> <li><b>NOAEL: 20mL/day 이하임.</b></li> </ul>

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 1. 효력시험

- 건강한 랫트에서의 Fiber-SS의 위루연속투여에 의한 영양학적 효과 (ホ-1). Rat, 위루투여
- Fiber-SS의 소장절제 랫트에서의 영양학적 효과에 관한 연구 (ホ-2). Rat, 경구투여
- Fiber-SS의 소장절제 랫트에서의 1주간 투여기간 중의 뇨중 크레아틴 및 3-메틴히스티딘에 대한 작용 (ホ-3). Rat, 경구투여
- 소장절제 랫트에서의 위루연속투여에 의한 영양학적 효과 (ホ-4). Rat, 위루투여
- 랫트 소장구조 및 DAO(Diamine oxidase) 활성에 미치는 경장·경정맥 영양의 영향에 관한 검토 (ホ-5)

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 1상 Fiber-SS의 내약성 시험 건강한 성인남자, 피험자수:5명
- 2상 소화기질환 수술 후 환자에 대한 경장영양제 Fiber-SS의 다기관 임상시험

- 위암수술 후에서의 경장영양제 Fiber-SS의 비교임상시험성적
- 각종질환에 대한 경장영양제 Fiber-SS의 임상시험성적

#### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본의약품집