

# 안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

2012 년 1 월 3 일

담당자	연구관	과 장
주정훈	홍정희	최기환

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	호스피라코리아(주), 박영애	② 문서번호	20110017462(2011.2.17.)
③ 제품명	프리세텍스주 (텍스메테토미딘염산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 112
⑤ 원료약품분량 (주성분)	(전과동) 이 약 1ml 중, 텍스메테토미딘염산염(별규) 118ug, 텍스메테토미딘으로서 100ug		
⑥ 성상	(전과동) 무색투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과 (전과동)	1. 집중치료 관리하의 진정 집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 환자의 진정  2. 수술 및 시술 시 비삽관 환자의 의식하 진정 (1) 감시 하 마취 관리(Monitored Anesthesia Care, MAC) (2) 의식 하 광섬유 삽관(Awake Fiberoptic Intubation, AFI)		
⑧ 신청용법·용량	- 마취, 인공호흡 그리고 심혈관계를 모니터링 할 수 있는 사람과 장비를 갖춘 시설에서만 사용되어야 한다. - 용량은 환자에 따라 적정되어야 한다. - 이 약은 발관이전, 발관동안 및 발관 후에 인공 호흡되는 환자에 있어서는 지속적으로 정맥 주입되어야 한다. 발관이전에 이 약을 중지할 필요가 없다. 발관 후 이 약의 용량은 반으로 감량하여야 한다. 지속 주입의 평균 시간은 약 6.6시간이다. - 이 약은 조절할 수 있는 정맥주입 기구를 사용하여 투여되어야 한다.  - 용법·용량 정보		
	적응증	용법·용량	
	집중치료 관	- 성인: 10~20분간 1mcg/kg의 부하용량으로 주입	

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

이하의 진정 개시	
집중치료 관 이하의 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.2-0.7mcg/kg/시간으로 주입 유지용량의 정맥주입 속도는 원하는 진정 수준을 달성하기 위하여 조절되어야 한다.
의식 하 진정 개시	- 성인: 10분간 1mcg/kg의 부하용량으로 주입 안과수술과 같은 침습성이 적은 수술에서는 10분 동안 0.5mcg/kg의 부하용량 주입 - 의식 하 광섬유 삽관 환자 : 10분간 1mcg/kg의 부하용량 주입
의식 하 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.6mcg/kg/시간으로 개시하고 원하는 임상 효과를 얻기 위해 0.2~1mcg/kg/시간으로 적정한다. 유지용량 정맥주입의 속도는 목표한 진정 수준을 달성하기 위하여 조정되어야 한다. - 의식하 광섬유 삽관 환자 : 기관내 튜브가 안전하게 될 때까지 0.7mcg/kg/시간의 유지용량 주입

- 용량조정 : 약력학적 상호작용 때문에 이 약과 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류와 병용투여 시 용량 감량이 필요하다.

- 신장애환자 또는 간장애환자, 65세 이상의 고령자에게는 용량감량이 고려되어야 한다.

- 정맥주입용액 조제 :

투약이전에 필요 농도(4mcg/ml)를 제조하기 위하여 이 약을 0.9% 생리식염주사액에 희석한다. 용액조제는 부하용량 또는 유지용량 모두 동일하게 실시한다. 엄격한 무균 기술이 이 약을 다루는 동안에 유지되어야 한다. 이 약 2ml을 0.9% 생리식염주사액 48ml에 넣어 50ml으로 조제한 후 잘 섞이도록 천천히 흔든다. 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사하여야 한다.

- 다른 수액과의 투여

신체 적합성이 확립되어 있지 않기 때문에 혈액 또는 혈장이 있는 동일한 정맥 카테터를 통하여 이 약을 병용투여하지 않아야 한다. 이 약은 암포테리신 B 및 디아제팜과 투여시에 적합하지 않다.

이 약은 다음의 정주용 수액과 약물과 투여시 적합하다.: 0.9% 생리식염주사액, 5% 포도당 주사액, 20% 만니톨, 알펜타닐염산염, 아미카신황산염, 아미노필린, 아미오다론염산염, 암피실린나트륨, 암피실린나트륨-설박탐나트륨, 아트라쿠리움베실산염, 아트로핀황산염, 아지스로마이신, 아즈트레오남, 브레틸리움토실레이트, 부메타니드, 부토르프놀타트레이트, 칼슘글루코네이트, 세파졸린나트륨, 세페핀염산염, 세포페라존나트륨, 세포탁심나트륨, 세포테탄나트륨, 세폭시틴나트륨, 세프타지딴, 세프티죽심나트륨, 세프트리아kson나트륨, 세푸록심나트륨, 클로르프로마진염산염, 시메티딘염산염, 시프로플록사신, 시사트라쿠리움베실산염, 클린다마이신포스페이트, 텍사메타손나트륨 포스페이트, 디곡신, 딜티아젠펜염산염, 디펜히드라민염산염, 도부타민염산

	<p>염, 돌라세트론메실레이트, 도파민염산염, 독시사이클린하이클레이트, 드로페리돌, 에날라프리라트, 에페드린염산염, 피네프린염산염, 에리스로마이신락토비오네이트, 에스플롤, 에토미데이트, 파모티딘, 페놀도팜메실레이트, 펜타닐시트르산염, 플루코나졸, 푸로세미드, 가티플록사신, 켄타마이신황산염, 클리코피롤레이트브로마이드, 그라나세트론염산염, 할로페리돌락테이트, 헤파린나트륨, 하이드로코티손나트륨숙신산염, 히드로모르폰염산염, 히이드로시진염산염, 이남리논락테이트, 이소프로테네놀염산염, 케톨락트로메타민, 라베타롤, lactated Ringer's 용액, 레보플록사신, 리도카인염산염, 리네졸리드, 로라제팜, 마그네슘황산염, 메페리딘염산염, 메틸프레드니솔론나트륨숙신산염, 메토클로프라미드염산염, 메트로니다졸, 미다졸람, 밀리논락테이트, 미바큐리움 클로라이드, 모르핀황산염, 날부핀염산염, 니트로글리세린, 노르에피네프린바이타르트레이트, 오플록사신, 온단세트론염산염, 판큐로니움 브로마이드, 산페닐에프린염산염, 피페라실린나트륨, 피페라실린나트륨타조박탐나트륨, 포타슘클로라이드, 프로카인아미드염산염, 프로클로르페라진에디실레이트, 프로메타진염산염, 프로포폴, 라니티딘염산염, 라파쿠로니움브롬화물, 레미펜타닐염산염, 로쿠로니움브롬화물, 탄산수소나트륨, 나트륨니트로프루시드, 숙시닐콜린, 수펜타닐시트르산염, 설파메톡사졸-트리메토프림, 테오필린, 치오펜탈나트륨, 티카르실린디소디움, 클라불란산칼륨·티카실린나트륨, 토브라마이신황산염, 반코마이신염산염, 베쿠로니움브롬화물, 베라파밀염산염, 혈장대용제</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>(전과동) 밀봉용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 24개월</p>
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>용법용량, 사용상의 주의사항 변경</p>
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<p>selective α-2-adrenergic receptor agonist</p>
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p>▶ <b>국내:</b> 프리세텍스주 ▶ <b>국외:</b> - 미국: Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection - 일본: Precedex IV Injection 200 ug - EMA: Dexdor 100 ug/ml concentrate for solution for infusion Ciprolex 5, 10, 20 mg tablets</p>
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제25조제2항제7호, 이미 허가받은 사항중 안전성·유효성에 관한 사항(효능효과 및 용법용량 등)의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우. <u>제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품</u></p>
<p>⑭ 검토결과</p>	<p><b>시정적합</b></p>
<p>&lt;참고사항&gt; 해당 없음</p>	
<p>붙임 1. 시정사항</p>	
<p>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

## <붙임 1> 시정사항 - 프리세텍스주(텍스메데토미딘염산염), 호스피라코리아(주)

○ 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

### □ 용법·용량

- 마취, 인공호흡 그리고 심혈관계를 모니터링 할 수 있는 사람과 장비를 갖춘 시설에서만 사용되어야 한다.
- 용량은 환자에 따라 적정되어야 한다.
- 이 약은 조절할 수 있는 정맥주입 기구를 사용하여 투여되어야 한다.

### - 용법·용량 정보

적응증	용법·용량
집중치료 관리하의 진정 개시	- 성인: 10~20분간 1mcg/kg의 부하용량으로 주입
집중치료 관리하의 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.2-0.7mcg/kg/시간으로 주입 유지용량의 정맥주입 속도는 원하는 진정 수준을 달성하기 위하여 조절되어야 한다.
의식하 진정 개시	- 성인: 10분간 1mcg/kg의 부하용량으로 주입 안과수술과 같은 침습성이 적은 수술에서는 10분 동안 0.5mcg/kg의 부하용량 주입 - 의식하 광섬유 삽관 환자 : 10분간 1mcg/kg의 부하용량 주입
의식하 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.6mcg/kg/시간으로 개시하고 원하는 임상 효과를 얻기 위해 0.2~1mcg/kg/시간으로 적정한다. 유지용량 정맥주입의 속도는 목표한 진정 수준을 달성하기 위하여 조정되어야 한다. - 의식하 광섬유 삽관 환자 : 기관내 튜브가 안전하게 될 때까지 0.7mcg/kg/시간의 유지용량 주입

- 용량조정 : 약력학적 상호작용 때문에 이 약과 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류와 병용투여 시 용량 감량이 필요하다.

- 신장애환자 또는 간장애환자, 65세 이상의 고령자에게는 용량감량이 필요하다.

### - 정맥주입용액 조제 :

투약이전에 필요 농도(4mcg/ml)를 제조하기 위하여 이 약을 0.9% 생리식염주사액에 희석한다. 용액 조제는 부하용량 또는 유지용량이나 모두 동일하게 실시한다. 엄격한 무균 기술이 이 약을 다루는 동안에 유지되어야 한다. 이 약 2ml을 0.9% 생리식염주사액 48ml에 넣어 50ml으로 조제한 후 잘 섞이도록 천천히 흔든다. 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사하여야 한다.

- 다른 수액과의 투여

신체 적합성이 확립되어 있지 않기 때문에 혈액 또는 혈장이 있는 동일한 정맥 카테터를 통하여 이 약을 병용투여하지 않아야 한다. 이 약은 암포테리신 B 및 디아제팜과 투여시에 적합하지 않다.

이 약은 다음의 정주용 수액과 약물과 투여시 적합하다.: 0.9% 생리식염주사액, 5% 포도당 주사액, 20% 만니톨, 알펜타닐염산염, 아미카신황산염, 아미노필린, 아미오다론염산염, 암피실린나트륨, 암피실린나트륨-설박탐나트륨, 아트라쿠리움베실산염, 아트로핀황산염, 아지스로마이신, 아즈트레오남, 브레틸리움토실레이트, 부메타니드, 부토르파놀타트레이트, 칼슘글루코네이트, 세파졸린나트륨, 세페핌염산염, 세포페라존나트륨, 세포탁심나트륨, 세포테탄나트륨, 세폭시탄나트륨, 세프타지딤, 세프티죽심나트륨, 세프트리악손나트륨, 세푸록심나트륨, 클로르프로마진염산염, 시메티딘염산염, 시프로플록사신, 시사트라쿠리움베실산염, 클린다마이신포스페이트, 텍사메타손나트륨 포스페이트, 디곡신, 델티아젬염산염, 디펜히드라민염산염, 도부타민염산염, 돌라세트론메실레이트, 도파민염산염, 독시사이클린하이클레이트, 드로페리돌, 에날라프릴라트, 에페드린염산염, 피네프린염산염, 에리스로마이신락토비오네이트, 에스몰롤, 에토미데이트, 파모티딘, 페놀도팜메실레이트, 펜타닐시트르산염, 플루코나졸, 푸로세미드, 가티플록사신, 겐타마이신황산염, 글리코피롤레이트브로마이드, 그라니세트론염산염, 할로페리돌락테이트, 헤파린나트륨, 하이드로코티손나트륨숙신산염, 히드로모르폰염산염, 히이드로시진염산염, 이남리논락테이트, 이소프로테네놀염산염, 케톨락트로메타민, 라베타롤, lactated Ringer's 용액, 레보플록사신, 리도카인염산염, 리네졸리드, 로라제팜, 마그네슘황산염, 메페리딘염산염, 메틸프레드니솔론나트륨숙신산염, 메토클로프라미드염산염, 메트로니다졸, 미다졸람, 밀리논락테이트, 미바쿠리움 클로라이드, 모르핀황산염, 날부핀염산염, 니트로글리세린, 노르에피네프린바이타르트레이트, 오픈록사신, 온단세트론염산염, 판큐로니움 브로마이드, 산페닐에프린염산염, 피페라실린나트륨, 피페라실린나트륨타조박탐나트륨, 포타슘클로라이드, 프로카인아미드염산염, 프로클로르페라진에디실레이트, 프로메타진염산염, 프로포폴, 라니티딘염산염, 라파쿠로니움브롬화물, 레미펜타닐염산염, 로큐로니움브롬화물, 탄산수소나트륨, 나트륨니트로프루시드, 숙시닐콜린, 수펜타닐시트르산염, 설파메톡사졸-트리메토프림, 테오필린, 치오펜탈나트륨, 디카르실린디소듐, 클라불란산 칼륨-티카실린나트륨, 토브라마이신황산염, 반코마이신염산염, 베쿠로니움브롬화물, 베라파밀염산염, 혈장대용제

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 약물 투여

이 약은 의사에 의해 투여되어야 하며 환자가 이 약을 투여 받는 동안 지속적으로 감시하여야 한다.

2) 저혈압, 서맥, 동정지

미주신경 긴장이 고조되었거나 빠른 정맥주사 또는 일시주사(bolus)를 포함한 다른 투여 경로로 줌과 건강한 지원자에게 이 약을 투여하였을 때 임상적으로 유의한 서맥 및 동정지가 보고되었다.

저혈압과 서맥의 보고는 이 약의 주입과 관련이 있으며 만약 의학적 중재가 필요하다면 이 약 주입의 감소 또는 중지, 정맥용 수액 투여 속도 증가, 다리를 높게 하거나 혈압상승제 사용 등의 치료를 할 수 있다. 이 약은 미주신경 자극으로 유도된 서맥을 강화시킬 수 있으므로 의사는 중재를 준비하여야

한다. 항콜린제(예: 글리코피롤레이트, 아트로핀)의 정맥주입이 미주신경을 조절하는데 고려되어야 한다. 임상시험에서 아트로핀 또는 글리코피롤레이트는 이 약에 의해 유발된 서맥을 치료하는데 효과적이었다. 그러나 유의한 심혈관계 기능장애를 가진 환자에서는 좀 더 전문적인 소생술이 필요하다. 심장차단 및 중증의 심실 기능장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다. 이 약은 교감신경계 활성을 감소시키기 때문에 저혈량증, 당뇨병, 만성 고혈압 환자 및 고령자에서 저혈압 및 서맥이 더 심할 것으로 예측할 수 있다. 혈관확장제 또는 심박수 감소제 투여 시 이 약의 병용투여는 추가적인 약력학적 효과를 보이므로 신중히 투여하여야 한다.

### 3) 일시적 고혈압

주로 이 약의 부하용량 투여 동안에 일시적인 고혈압이 관찰되는데 이는 이 약의 초기 말초 혈관수축 효과와 관련이 있다. 부하용량 주입 속도감소가 바람직하지만 일시적인 고혈압의 치료는 일반적으로 필요하지 않다.

### 4) 각성

자극을 받았을 때 이 약을 투여 받은 일부 환자에서 각성되거나 기민함이 관찰되었다. 다른 임상적 증상 및 증후가 없어 이것이 유효성이 결여된 증거로 간주되지 않는다.

### 5) 금단 증상

#### 집중치료 관리하의 진정

만약 이 약을 24시간 이상 투여하고 갑자기 중지하면, 알파-2-아드레날린 작용제인 클로니딘에서 보고된 바와 같은 유사한 금단증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상으로는 신경과민, 초조 및 두통이 포함되는데 혈압의 빠른 상승과 혈장 카테콜아민 농도의 상승이 동반되거나 뒤따라 나타난다.

#### 의식하 진정

이 약의 단기 주입(6시간 미만) 중지 후에는 금단증상이 관찰되지 않았다.

### 6) 간장애 환자

간장애 환자에서는 이 약의 청소율(Clearance)이 감소되기 때문에 간기능이 손상된 환자에게는 용량을 감량하여야 한다.

7) 유지용량은 0.7 $\mu$ g/kg/kr을 초과하여 사용하지 않는다. (해외 임상 연구 중 장기 사용 시 투여 농도가 0.7 $\mu$ g/kg/kr을 넘을 경우 호흡기계, 정신신경계 및 심혈관계 부작용이 증가한다는 보고가 있다.)

8) 삽관 및 발관 동안, 그리고 발관 이후 지속적으로 정맥투여하는 경우, 120시간(5일) 이상 경과 후의 자료는 제한적이므로 120시간 이상 진정목적으로 투여시 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여야 한다.

## 2. 다음 환자에 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대하여 과민증 또는 과거 과민증의 경험이 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심혈관 질환 환자
- 2) 심장기능이 저하된 환자
- 3) 순환혈류량이 저하된 환자
- 4) 간장애 환자
- 5) 신장애 환자
- 6) 고령자
- 7) 혈액정화를 받고 있는 환자
- 8) 약물 의존 및 약물과민증의 경험이 있는 환자

### 4. 이상반응

다양한 조건하에서 임상시험이 실시되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제적으로 관찰되는 비율과 다를 수도 있다.

이 약의 사용은 다음 중증의 이상반응과 관계가 있다.

- 저혈압, 서맥, 동정지
- 일시적인 고혈압

환자의 2% 이상에서 발생하는 가장 흔한 이상반응은 저혈압, 서맥, 구강건조이다.

#### 1) 집중치료 관리하의 진정

① 이상반응정보는 집중치료실에서 이 약을 투여 받은 1,007명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 얻었다. 평균 총 투여량은 7.4mcg/kg (범위: 0.8-84.1), 시간당 평균 투여량은 0.5mcg/kg/hr(범위: 0.1-6.0), 평균 주입기간은 15.9시간(범위: 0.2-157.2)이다. 피험자의 연령은 17~88세였고 65세 이상의 고령자가 43%이상, 남성이 77%, 백인이 93%였다. 2% 이상의 발현율을 가진 이상반응은 다음 표와 같다. 가장 빈번한 이상반응은 저혈압, 빈맥, 구강건조이다.

표1. 집중치료 관리 하에서 24 시간 이내 사용 시 2% 이상 발생한 이상반응

신체/이상반응	전체 프리세텍스 N=1007	무작위 프리세텍스 N=798	위약 N=400	프로포폴 N=188
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
혈관장애				
저혈압	248(25%)	191(24%)	48(12%)	25(13%)
고혈압	123(12%)	101(13%)	76(19%)	7(4%)
위장관계 장애				
구역	90(9%)	73(9%)	36(9%)	20(11%)
구강건조	35(4%)	22(3%)	4(1%)	1(1%)
구토	34(3%)	26(3%)	21(5%)	6(3%)
심장 장애				



	cases of occurrence)	of episodes)		cases of occurrence)	of episodes)		
저혈압	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
고혈압	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
서맥	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 사건 빈도를 총 투여일수로 나눈 값 (24시간 이내 투여군의 총 투여일수는 75.00일, 24시간 이상 투여군의 총 투여일수는 276.08일). 단위: 사건빈도/환자일수

b) 24시간 이내 투여군과 24시간 이상 투여군의 발현빈도 비교 (score test)

③ 집중치료 관리하의 환자를 대상으로 이 약을 24시간 이상 지속 투여한 3건의 무작위배정 활성 대조 임상시험에서 시간에 따른 5% 초과 또는 특별 관심 이상반응 발생률은 다음과 같다.

이상반응	프로포폴				미다졸람				텍스메테도미딘			
	≤ 24 시간 N=51 (%)	> 24 시간 N=196 (%)	> 72 시간 N=84 (%)	> 96 시간 N=67 (%)	≤ 24 시간 N=83 (%)	> 24 시간 N=289 (%)	> 72 시간 N=144 (%)	> 96 시간 N=110 (%)	≤ 24 시간 N=197 (%)	> 24 시간 N=540 (%)	> 72 시간 N=231 (%)	> 96 시간 N=143 (%)
심장 장애												
심방세동	3.9	8.2	7.1	4.5	7.2	7.3	2.1	0.9	3.0	6.1	5.2	6.3
서맥	2.0	6.1	3.6	3.0	2.4	11.4	9.7	10.0	14.7	14.4	10.8	9.8
동서맥	2.0	0	0	0	1.2	0.3	0	0	1.0	0.9	0.4	0.7
동빈맥	5.9	10.7	10.7	7.5	4.8	13.5	13.2	10.0	4.6	9.4	9.1	11.9
빈맥	0	0	0	0	8.4	13.1	12.5	11.8	4.6	15.6	18.6	17.5
위장관 장애												
변비	0	1.5	2.4	3.0	0	4.8	4.2	4.5	0.5	4.4	3.5	3.5
구역	3.9	4.1	4.8	4.5	0	3.1	3.5	3.6	0	6.1	6.9	6.3
전신 장애 및 투여부위 상태												
발열	2.0	2.0	2.4	1.5	2.4	4.5	6.9	5.5	0.5	4.8	3.0	4.2
조사												
GGT 상승	0	5.6	8.3	10.4	0	5.5	4.9	6.4	0.5	2.0	1.7	2.1
대사 및 영양 장애												
저칼륨혈증	0	3.1	0	0	3.6	4.8	2.8	3.6	1.0	5.7	0.9	2.8
정신 장애												
초조	2.0	13.3	16.7	17.9	4.8	12.8	11.1	9.1	4.6	9.6	7.4	7.0
불안	0	8.7	8.3	7.5	0	3.8	4.9	3.6	1.0	8.1	7.8	9.8
섬망	2.0	6.6	3.6	3.0	0	6.6	8.3	9.1	2.0	3.7	3.9	3.5
호흡기계, 흉부 및 중격 장애												
ARDS(성인 호흡곤란증후군)	0	3.6	2.4	1.5	2.4	1.0	1.4	1.8	0.5	2.6	3.9	3.5
흉막삼출	3.9	8.7	8.3	7.5	0	2.8	2.1	0.9	1.5	2.0	2.2	1.4
호흡 부전	2.0	5.1	4.8	3.0	1.2	3.1	2.8	3.6	1.0	3.0	3.0	2.8
혈관 장애												
확장기 고혈압	0	0	0	0	2.4	2.1	2.8	2.7	4.1	3.3	1.7	1.4
확장기 저혈압	0	0	0	0	6.0	2.1	10.4	11.8	10.7	8.7	4.8	4.9

고혈압	5.9	11.2	13.1	10.4	4.8	17.0	11.8	10.0	5.1	16.1	12.1	13.3
저혈압	5.9	8.7	10.7	10.4	6.0	13.8	11.1	9.1	15.7	13.1	14.3	13.3
기립성 고혈압	0	0	0	0	7.2	11.8	13.2	11.8	6.1	8.5	8.7	7.7

## 2) 의식하 진정

이상반응정보는 이 약을 투여 받은 318명을 대상으로 의식하 진정에 대한 2개의 임상시험에서 얻었다. 평균 총 투여량은 1.6mcg/kg(범위: 0.5-6.7)이었고 시간당 평균 투여량은 1.3mcg/kg/hr(범위 : 0.3-6.1)이었으며 평균 주입시간은 1.5시간 (범위:0.1-6.2)이었다. 피험자는 18세 이상 93세 이하였고 65세의 고령자는 30%이상, 남성은 52%, 백인은 61%이었다.

발현율이 2% 이상인 이상반응은 다음 표에 설명되어 있다. 가장 빈번한 이상반응은 저혈압, 서맥 및 구강건조이다. 이상반응으로 보고된 활력징후에 대한 사전에 명기된 기준은 표 아래에 설명되어 있다. 호흡을 감소 및 저산소증은 이 약 및 대조군사이에 유사하다.

표 2. 의식하 진정에서 2% 이상 발생한 이상반응

신체/이상반응	프리세텍스 N=318	위약 N=113
	n(%)	n(%)
혈관장애		
저혈압 <sup>1</sup>	173(54%)	34(30%)
고혈압 <sup>2</sup>	41(13%)	27(24%)
위장관계 장애		
호흡저하 <sup>5</sup>	117(37%)	36(32%)
저산소증 <sup>6</sup>	7(2%)	3(3%)
호흡완만	5(2%)	5(4%)
심장 장애		
서맥 <sup>3</sup>	45(14%)	4(4%)
빈맥 <sup>4</sup>	17(5%)	19(17%)
위장관계 장애		
구역	10(3%)	2(2%)
구강건조	8(3%)	1(1%)

1. 저혈압은 수축기혈압으로 80mmHg 미만이거나 약물주입 전 수치보다 30% 이하, 또는 확장기혈압으로 50mmHg 미만으로 정의한다.
2. 고혈압은 수축기혈압으로 180mmHg를 초과하거나 약물주입 전 수치보다 30% 이상, 또는 확장기혈압으로 100mmHg초과로 정의한다.
3. 서맥은 분당 40 박동수 미만 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이하로 정의한다.
4. 심실성빈맥은 분당 120 박동수 초과 또는 약물주입 전 수치보다 30%이상으로 정의한다.
5. 호흡저하는 호흡이 8번 미만 또는 기저치로부터 25% 초과 감소로 정의한다.
6. 저산소증은 SpO2 90% 미만 또는 기저치로부터 10% 감소로 정의한다.

## 3) 외국 시판 후 조사 결과

다음의 이상반응은 이 약의 시판 후 사용하는 동안에 밝혀진 내용이다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 신뢰성 있게 빈도를 추정하거나 또는 약물 노출에 대한 원인관계를 규명하는 것은 가능하지 않다.

저혈압과 서맥은 이 약의 시판 후 이 약의 사용과 관계된 가장 흔한 이상반응이다.

표 3. 이 약의 시판후 경험된 이상반응

신 체	증 상
전신	발열, 고열증, 저혈량증, 경증의 무감각, 통증, 경직
심혈관 장애, 일반	혈압동요, 심장 장애, 고혈압, 저혈압, 심근경색
중추 및 말초 신경계 장애	어지러움, 두통, 신경통, 신경염, 언어장애, 경련
위장관계 장애	복부통증, 설사, 구토, 구역
심박수 및 율동 장애	부정맥, 심실부정맥, 서맥, 저산소증, 방실차단, 심정지, 주기외수축, 심방세동, 심장차단, T파 전환, 빈맥, 상실성빈맥, 심실성빈맥
간 및 담도계 장애	GGT 증가, 간기능 이상, ALT, 고빌리루빈혈증, AST(=SGOT)
대사 및 영양 장애	산중, 호흡산중, 고칼륨혈증, 알칼라인 포스파타아제 증가, 갈증, 저혈당증
정신계 장애	초조, 착란, 섬망, 환각, 착각
적혈구 장애	빈혈
신장 장애	BUN(혈액요소질소) 증가, 소변감소증
호흡계 장애	무호흡, 기관지연축, 호흡곤란, 고탄산혈증, 호흡저하, 저산소증, 폐울혈
피부 및 부속물 장애	땀 증가
혈관 장애	출혈
시력 장애	광시증, 비정상시력

## 5. 상호작용

### 1) 마취제, 진정제, 수면제, 마약류

이 약과 마취제, 진정제, 수면제 및 마약류와의 병용투여하면 효과가 증강된다. 특정 연구에서 세보플루란, 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람에 대하여 이러한 효과가 확인되었다. 이 약과 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람 사이의 약동학적 상호관계는 증명되지 않았다. 그러나 약력학적 상호관계 때문에 이 약과 병용 투여할 때 이 약 또는 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류의 감량이 필요하다.

### 2) 신경근차단제

10명의 건강한 자원을 대상으로 한 연구에서 1ng/ml 혈장농도로 이 약을 45분동안 투여 시 로쿠큐로니움 투여에 의한 신경근 차단 정도에서 임상적으로 의미 있는 증가는 없었다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

이 약을 임신 5일에서 16일까지의 랫트에 200mcg/kg까지 피하주사로 투여한 시험 및 임신 6일에서 18일까지의 토끼에 정맥주사로 96mcg/kg까지 투여한 시험에서 최기형성이 관찰되지 않았다. 랫트에서의 용량은 mcg/m<sup>2</sup>을 기준으로 사람에게 대한 최대 권장 정맥 용량의 약 2배였다. 토끼에 투여된 양은 혈장 AUC 수치를 기준으로 사람에게 대한 최대 권장 정맥 용량과 거의 동일한 것이다. 그러나 랫트에서 200mcg/kg의 용량으로 피하 투여 시 태아 독성이 있음이 착상 후 손실이 증가하고 생존 태아가 감소한다는 사실로 확인되었다. 무작용량은 20mcg/kg(mcg/kg 기준으로 사람에게 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 작다) 이다.

또 다른 생식연구에서 임신 16일부터 수유기 까지 임신한 랫트에 이 약을 피하 투여하였을 때 32mcg/kg(mcg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 작다)의 용량에서 차산자의 태아 및 배아 사망뿐만 아니라 8 및 32 mcg/kg(mcg/kg 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥투여용량보다 작다) 용량에서 태자 체중 감소를 초래하였다. 또한 이 약 32mcg/kg의 용량에서 태자의 성장 발달이 지연되었다. 그러나 2mcg/kg(mcg/kg 기준 사람에 대한 최대 권장 정맥투여용량보다 작다)의 용량에서 그러한 독성이 관찰되지 않았다.

임신한 랫트에 방사능표지된 이 약을 피하 투여하였을 때 이 약의 태반 통과가 관찰되었다.

임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 조절된 연구가 실시된 바 없다. 임신기간 동안에는 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.

## 2) 분만 중

분만 중 이 약의 안전성에 대하여 연구되지 않았다. 그러므로 제왕절개를 포함한 분만 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

## 3) 수유부

이 약이 사람의 모유에서 분비되는지는 알려지지 않았다. 수유중인 암컷 랫트에 방사능 표지된 이 약을 경피 투여하였을 때 모유에서 이 약이 분비되었다. 많은 약물이 사람의 모유에서 분비되기 때문에 이 약을 수유부에 투여 시 주의하여야 한다.

## 7. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성을 확립하기 위한 임상시험은 없었다. 그러므로 이 약은 소아환자에 사용되지 않아야 한다.

## 8. 고령자에 대한 투여

이 약은 실질적으로 신장을 통하여 배설되는 것으로 알려져 있고 이 약의 이상반응의 위험성은 신장 기능이 손상된 환자에서 더 크다. 고령자는 신장 기능이 더 감소하기 때문에 용량 선정은 더 주의를 기울여야 한다. 신장 기능에 대한 점검을 실시하는 것이 도움이 될 수 있다.

### 집중치료 관리하의 진정

집중치료 관리하의 진정을 위한 임상시험에서 총 729명의 환자가 65세 이상의 고령자이었으며 총 200명의 환자가 75세 이상이었다. 65세 이상의 환자에서 이 약 투여 후 서맥 및 저혈압 발생율이 높게 관찰되었다. 그러므로 65세 이상의 환자에서는 용량 감량을 고려하여야 한다.

### 의식하 진정

의식하 진정을 위한 임상시험에서 총 131명 환자가 65세 이상이었고 총 47명의 환자가 75세 이상이었다. 고령자에서 더 높은 저혈압 발생 빈도를 보였는데 65세 미만에서는 47%인데 비하여 65세 이상에서 72%, 75세 이상에서 74%이었다. 부하용량을 감소시켜 10분간 0.5 mcg/kg의 부하용량이 권장된다. 65세 이상의 환자에게는 유지용량의 감소가 고려되어야 한다,

## 9. 의존성

이 약의 의존성 가능성은 사람에서 연구되지 않았다. 그러나 설치류 및 영장류 연구에서 이 약은 클로니딘과 유사한 약리작용을 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문에 이 약을 갑자기 투약을 중지하면 클로니딘 유사 금단증상이 나타날 수 있다.

## 10. 과량투여시의 처치

권고용량인 0.2~0.7mcg/kg/hr 이상을 투여한 건강한 피험자를 대상으로 이 약의 내약성이 연구되었다. 이 연구에서 달성한 최대 혈중 농도는 치료범위 상한치의 약 13배였다. 가장 높은 용량으로 투약한 2명의 피험자에서 관찰된 가장 주목할 만한 효과는 1도 방실차단과 2도 심장차단이다. 방실 차단에 수반하여 혈액학적 변화가 없었다는 점과 심장차단이 1분 이내에 저절로 해결되었다는 점은 주목할 만하다.

집중치료 관리하의 진정 연구에서 5명의 환자가 이 약을 과량 투여 받았다. 이들 환자 중 2명은 증상이 없다고 보고되었다.; 1명은 10분간 2mcg/kg의 부하용량을 투여(권장 부하용량의 2배)받았고 1명은 10분간 0.8mcg/kg/hr의 유지용량을 점주 받았다. 10분간 2mcg/kg/hr 부하용량을 투여 받은 또 다른 2명은 서맥 및 저혈압을 경험하였다. 회색하지 않은 이 약을 일시주사(bolus)로 투여 받은 1명의 환자에서는 심정지가 있었는데 성공적으로 회복되었다.

## 11. 적용상의 주의

### 1) 조제시

- (1) 이 약은 항상 엄격한 무균상태에서 취급한다.
- (2) 바이알은 사용전에 고무마개를 에탄올면 등으로 깨끗하게 닦아서 사용하여야 한다.
- (3) 이 약 2ml에 0.9% 생리식염주사액 48ml을 넣고 50ml로 해서, 가볍게 흔들며 충분히 섞이도록 한다.
- (4) 바이알로부터의 채취는 1회만으로 하고 잔액은 폐기한다.
- (5) 회색 후는 48시간 이내에 사용한다.

### 2) 투여시

- (1) 이 약은 정맥으로만 투여한다.
- (2) 이 약의 지속 투여시 투여속도의 조절 가능한 주입기구(시린지펌프 등)를 사용한다.

### 3) 배합변화 (‘용법·용량’항 참조)

끝.

## <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

### <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품, 제25조제2항제7호

구분	제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																								비고						
		2																3		4				5				6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	라		가	나				
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마		바	가	나			다
제출자료	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	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) - 해당 없음
3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음
6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 - 해당 없음

### <안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료
  - 1.1. 기원 및 개발경위

- 집중치료 관리하에서 24시간 이상 장기 투여가 필요한 ICU 환자를 대상으로 수행된 장기진정 임상 시험자료를 제출하여 용법용량을 변경하고,
- 사용상의 주의사항 중 적용상의 주의(회석 후 안정성 입증자료 제출하여 사용기간 변경)를 변경하고자 함

## 1.2. 약리작용기전

- selective  $\alpha$ -2-adrenergic receptor agonist

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당 없음

## 3. 안정성에 관한 자료

### 나. 완제의약품에 관한 자료

- 99-019: A study to investigate the stability of diluted dexmedetomidine hydrochloride concentrate for solution for infusion when stored in syringes typically used in the intensive environment.

## 4. 독성에 관한 자료

### 나. 반복투여독성시험자료

- TA02-109: seven-day subcutaneous PK study of dexmedetomidine(ABBOTT-85499) in rats
- TB99-110: ABBOTT-85499 HCl: 14-day IV drug interaction study in beagle dogs
- TB99-072: BBOTT-85499 HCl: A 14-day IV infusion toxicity study in beagle dogs followed by a 14-day recovery period
- TA02-065: G-Dex-1, G-Dex-2 and H-1 metabolites of Dexmedetomidine: A 28-day continuous IV infusion toxicity study with toxicokinetic profile in SD rats with a 14-day recovery period

## 5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 용법·용량 :

- 마취, 인공호흡 그리고 심혈관계를 모니터링 할 수 있는 사람과 장비를 갖춘 시설에서만 사용되어야 한다.

- 용량은 환자에 따라 적정되어야 한다.

- 이 약은 조절할 수 있는 정맥주입 기구를 사용하여 투여되어야 한다.

- 용법·용량 정보

적응증	용법·용량
집중치료 관리하의 진정 개시	- 성인: 10~20분간 1mcg/kg의 부하용량으로 주입
집중치료 관리하의 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.2-0.7mcg/kg/시간으로 주입 유지용량의 정맥주입 속도는 원하는 진정 수준을 달성하기 위하여 조절되어야 한다.

의식하 진정 개시	- 성인: 10분간 1mcg/kg의 부하용량으로 주입 안과수술과 같은 침습성이 적은 수술에서는 10분 동안 0.5mcg/kg의 부하용량 주입 - 의식하 광섬유 삽관 환자 : 10분간 1mcg/kg의 부하용량 주입
의식하 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.6mcg/kg/시간으로 개시하고 원하는 임상 효과를 얻기 위해 0.2~1mcg/kg/시간으로 적정한다. 유지용량 정맥주입의 속도는 목표한 진정 수준을 달성하기 위하여 조정되어야 한다. - 의식하 광섬유 삽관 환자 : 기관내 튜브가 안전하게 될 때까지 0.7mcg/kg/시간의 유지용량 주입

- 용량조정 : 약력학적 상호작용 때문에 이 약과 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류와 병용투여 시 용량 감량이 필요하다.
- 신장애환자 또는 간장애환자, 65세 이상의 고령자에게는 용량감량이 필요하다.  
(이하 중략)

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 1) 2001-001: A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Comparator Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared to Midazolam for ICU Subjects Requiring Greater than 24 Hours of Continuous Sedation
- 2) DEX-402: Phase 3 non-blinded long-term treatment study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with DA-9501
- 3) DEX-401: A post-marketing, open-label, randomized, comparative study comparing the usefulness of dexmedetomidine at the time of extubation and post extubation period to other sedative management in post-operative patients
- 4) 3005012: A prospective, multi-centre, randomised, double-blind comparison of intravenous dexmedetomidine with propofol for continuous sedation of ventilated patients in intensive care unit
- 5) 3005013: A prospective, multi-centre, randomised, double-blind comparison of intravenous dexmedetomidine with midazolam for continuous sedation of ventilated patients in intensive care unit

**[표1]** Efficacy & safety: 24시간 이상 장기투여

단계	임상시험제목 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 평가변수)	결과
4상	2001-001	다기관 무작위 이중맹검 활성대조	24시간 장기 진정이 요구되는 ICU 환자	- 텍스메테도미딘 · 유지용량: 0.2~1.4mg/kg/h - 미다졸람	24시간 이상	목표 진정 수치(RASS -2~+1점) 유지 시간 비율(%)	진정 유지에 있 어 두 군간 비열 등성 입증
3상	DEX-402	공개	24시간 장기 진정이 요구되는 ICU 환자	- 텍스메테도미딘 · 유지용량: 0.2~0.7mg/kg/h	24시간 이상	24시간 전후 이상반응 반현빈도 차이	24시간 전후 로 이상반응 빈도 차이 없음
3상	3005012	다기관 무작위 이중맹검	24시간 장기 진정이 요구되는 ICU 환자	- 텍스메테도미딘 · 유지용량: 0.2~1.4mg/kg/h	24시간 이상	목표 진정 수치(RASS -3~0점) 유지 시간 비율(%)	진정 유지에 있 어 두 군간 비열 등성 입증

		활성대조		- 프로포폴			
3상	3005013	다기관 무작위 이중맹검 활성대조	24시간 장기 진정이 요구되는 ICU 환자	- 텍스메테토미딘 · 유지용량: 0.2~1.4mg/kg/h - 미다졸람	24시간 이상	목표 진정 수치(RASS -3~0점) 유지 시간 비율(%)	진정 유지에 있 어 두 군간 비열 등성 입증

\* 참고: RASS (Richmond agitation and sedation scale)

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- US FDA PI(product information), 일본 PMDA PI, EMA SPC(summary of product characteristics)

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 - 해당 없음

### 9. 기타

- 일본 자료제출증명서 제출(2011.6.24.): 2001-001, DEX-402, DEX-401
- EMA 자료제출증명서 제출(2011.12.29.): 3005012, 3005013