안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2010 년 7 월 30일

담당자	연구관	과 장
오우용	박창원	정혜주

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	녹십자	② 문서번호	20090469169, 2010.1.4
③ 제 품 명	페라미플루주15밀리리터	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 629
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 (15ml) 중 페라미비르수화물(별규) 174.6mg (페라미비르로써 150mg)		
⑥ 성 상	무색의 맑은 액이 담긴 무색투명한 바이알		
⑦ 신청효능·효과	A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염증의 치료		

⑧ 신청용법·용량

성인에게는 페라미비르로서 300 mg 를 15분 이상 단회 점적정주한다.

고위험군(당뇨병 환자, 만성호흡기 질환자, 면역 억제제 복용자 등)에게는 1일 1회 600 mg 를 15분 동안 점적정주하지만, 증상에 따라 주로 2일, 최대 4일까지 1일 1회 반복 투여할 수 있다.

신장 기능 장애가 있는 환자에서는 높은 혈중농도가 지속될 우려가 있기 때문에 신장 기능의 저하 정도에 따라 아래 표를 기준으로 투여량을 조절한다.

Ccr (mL/min)	1회	
	성인의 경우	고위험군 환자의 경우
50 ≦ Ccr	300 mg	600 mg
30 ≦ Ccr < 50	100 mg	200 mg
10[*1] ≦ Ccr < 30	50 mg	100 mg

Ccr : Creatinine Clearance

*1 : Creatinine Clearance 10 mL/min 미만 및 투석 환자의 경우, 신중하게 투여량을 조절 후 투여할 것. 페라미비르는 혈액 투석에 의해 신속하게 혈중으로부터 제거된다.

<table>
<tr><td></td><td>○ 조제방법 :
1. 페라미플루주 300mg(30ml) 을 점적정주하기 위해 멸균 용기에 페라미플루주 2 바이알(300mg/30ml/2vial)로부터 30ml 를 옮긴다. (30ml 또는 표와 같이 신장 장애가 있는 환자에 대한 투여량)
2. 생리식염수는 30 ~ 70ml이 되도록 조절하여 총 60~100 ml(신장 장애가 있는 환자에 대한 투여량에 대해서도 총 60~100ml가 되도록 적절한 용량)가 되도록 조제한다. 희석액의 총 용량은 최대 100ml가 되도록 한다.
3. 일단, 희석액은 준비되면 즉시 투여되어야 한다. 희석액은 준비하여24시간 내(실온보관)투여되어야 하며, 사용되지 않은 희석액은 24시간 후 폐기한다.
<table>
<tr><td rowspan="2">Ccr (mL/min)</td><td colspan="3">1회 투여량(성인의 경우)</td></tr>
<tr><td>페라미플루주</td><td>생리식염수 용량</td><td>총 투여량</td></tr>
<tr><td>50 ≦ Ccr</td><td>300mg (30ml)</td><td>30 ~ 70 ml</td><td rowspan="3">60 ~ 100 ml</td></tr>
<tr><td>30 ≦ Ccr < 50</td><td>100mg (10ml)</td><td>30 ~ 70 ml</td></tr>
<tr><td>10 ≦ Ccr < 30</td><td>50mg (5ml)</td><td>30 ~ 70 ml</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 실온 보관 / 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td></td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>influenza virus neuraminidase 억제제</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>일본 허가
2010.1.13</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 의약품</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>시정적합
[붙임] 시정사항</td></tr>
<tr><td colspan="2"><참고사항>

※ 품목허가일 : 2010.08. .</td></tr>
</table>

[붙임] 시정사항

효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정

□ 효능효과

성인 A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다.)

□ 용법용량

이약의 투여는 증상 발현 후, 가능한 한 신속하게 투여를 시작하는 것이 바람직하다
성인 환자에서 페라미비르로서 300 mg를 15분 이상 단회 점적정주한다.

신장기능장애 환자
신장 기능 장애가 있는 환자에서는 높은 혈중 농도가 지속될 우려가 있으므로, 신장 기능의 저하 정도에 따라 아래 표를 기준으로 투여량을 조절한다.

Creatinine Clearance (mL/min)	페라미비르로서 1회 투여량
50 ≦ Ccr	300 mg
30 ≦ Ccr < 50	100 mg (1회 투여량의 1/3 용량)
10 ≦ Ccr < 30	50 mg (1회 투여량의 1/6 용량)

○ 정맥점적주사액 조제방법
- 주사액은 무균상태에서 조제하여야 한다. 다음의 단계에 따라 조제한다.
  1) 각 바이알(15ml)에서 약을 취하여 권장되는 투여량에 대하여 적절한 용량(1ml 중 페라미비르 10mg)을 빈 멸균 용기에 옮긴다. (예: 300mg/30ml/2 바이알)
  2) 멸균 용기에 생리식염주사액을 넣어 총 60~100 ml 가 되도록 하여 조제한다.
  3) 다른 약물과 혼합하여 사용해서는 안된다.
     일단 주사액이 준비되면, 즉시 투여한다. 사용되지 않은 주사액은 폐기한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 이약의 투여에 대해서는 이약의 필요성을 신중히 검토하여야 한다.
  - 이약의 투여에 대해서는 항바이러스제제의 투여가 A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염증의 전체 환자에 대해 필수적이지 않으므로 환자 상태를 충분히 관찰한 다음, 이약의 투여 필요성을 신중하게 검토할 것.
  - 이약은 점적정주용 제제이므로 경구제나 흡입제등 다른 항인플루엔자 바이러스제제의 사용을 충분히 고려한 다음, 이약의 투여 필요성을 검토할 것.
  - 유행 바이러스의 약제 내성 정보에 유의하여 이약 투여의 적절성을 검토할 것.
  - 이 약은 A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염 이외의 감염증에는 효과가 없다.

- 이약은 세균 감염증에는 효과가 없다.

2) 이약의 예방투여에 있어서 유효성 및 안정성은 확립되어 있지 않다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이약의 성분에 대해 과민증의 과거 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장기능 장애 환자 (이 약 투여시 용량조절이 필요하다.)

2) 고령자 (사용한 경험이 매우 드물다.)

3) 첨가물(염화 나트륨, 주사용수에 관한 주의)

- 심장, 순환기능 장애가 있는 환자(나트륨의 부하 및 순환 혈액량을 늘리는 것에서부터 심장에 부담을 끼쳐 증상이 악화될 염려가 있다.)
- 신장기능 장애가 있는 환자(수분, 염화나트륨이 과잉투여되기 쉬우며, 증상이 악화될 염려가 있다.)

4. 이상반응

안전성 평가 대상 968 례 중, 임상 검사치의 이상 변동을 포함한 이상약물반응은 239 례(24.7%)으로 확인되었다. 주요한 증상은 설사 56 례(5.8%), 호중구 감소 27 례 (2.8%), 단백뇨 24례 (2.5%)였다.

1) 중대한 이상반응

백혈구 감소, 호중구 감소 (15% 미만) : 백혈구 감소, 호중구 감소가 나타나는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 실시하여 이상이 확인되었을 경우 투여를 중지하는 등, 적절한 처치를 실시할 것.

2) 중대한 이상반응(유사 제제)

다른 항인플루엔자 바이러스제제로서 아래의 중대한 이상약물반응이 보고되고 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등, 적절한 처치를 실시할 것.

1) 쇼크, 아낙필락시스 증상
2) 폐렴
3) 중증간염, 간기능 장애, 황달
4) 피부 점막눈증후군(Stevens-Johnson 증후군), 중독성 표피 괴사증(Lyell 증후군)
5) 급성 신부전
6) 혈소판 감소
7) 정신·신경 증상(의식 장애, 이상 행동, 섬망, 환각, 망상, 경련 등)
8) 출혈성 대장염

3) 그 외의 이상반응

종류＼빈도	1%이상	0.5~1%미만	0.5%미만
피부		발진	습진, 두드러기
소화기	설사 (5.8%) , 오심	구토, 복통	식욕부진, 복부불쾌감
간장	AST (GOT) 상승, ALT	LDH상승, 빌리루빈상승,	ALP상승

	(GPT) 상승	γ-GTP상승	
신장	단백뇨, 뇨중 β2 마이크로글로불린 상승, NAG상승	BUN상승	
혈액	임프구 증가	호산구 증가	혈소판 감소
정신신경계			현기증, 불면
그외	혈중 포도당 증가	뇨중혈양성 , CK (CPK) 상승, 뇨당	시야가 흐려짐

5. 일반적 주의

1) 입원을 요하는 위험한 상태에 있거나 심하게 안 좋은 상태에 있는 환자에 대한 치료정보는 제공된 바 없다. 조절되지 않는 당뇨, 약물치료중의 만성호흡기 질환을 가진 환자 및 면역기능을 억제하는 약물(부신피질호르몬제, 면역억제제) 복용중인 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 또한 반복투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
2) 증상 발현으로부터 48시간 경과 후 투여를 시작한 환자에 대해 유효성을 입증하는 자료는 가지고 있지 않다.
3) 유사약물의 경우, 인과관계는 불명확하지만 투약 후에 이상행동 등의 정신신경증세를 발생한 사례가 보고되고 있다. 소아·청소년에 대해서는 이상행동에 의한 추락 등 만일의 사고를 방지하기 위해 예방적인 대응으로서 본제에 의한 치료가 개시된 후에는 ①이상행동 발생의 염려가 있을 경우, ②자택에서 요양을 할 경우에는 적어도 2일 간은 소아·청소년이 혼자가 되지 않도록 환자·가족에게 설명할 것. 또한, 인플루엔자 뇌증 등에 있어서도 같은 증세가 나타난다는 보고가 있으므로, 상기와 같은 설명을 하여야 한다.
4) 이약은 신장 배설되며, 신장기능이 저하되고 있는 경우에는 높은 혈장내 농도가 지속될 염려가 있으므로 본제의 투여시에는 Creatinine Clearance치에 적합한 용량에 따라 상태를 관찰하면서 신중히 투여하여야 한다.
5) 세균 감염증이 인플루엔자 바이러스 감염증의 합병증으로 나타나거나 인플루엔자 증상과 혼동 되는 경우가 있다. 세균 감염증 및 세균 감염증이 의심되는 경우에는, 항균제를 투여하는 등 적절한 처치를 실시하여야 한다.

6. 상호작용

1) 이약은 다른 약물과의 약물 상호작용에 대해 연구는 수행되지 않았다.
2) 이약은 신장에서 일차적으로 배설된다. 신장기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비를 경쟁하는 약물과 병용투여는 이약의 혈장 내 농도를 증가시킬 수 있고 다른 신장 배설 약물의 농도 역시 증가시킬 수 있다. 신장에 배설되는 다른 약물을 사용할 때는 주의를 기울여 사용하고 환자의 신기능을 적절히 모니터링 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에서의 이약 사용과 관련된 적절한 연구는 수행되지 않았다. 임부 또는 임신하고 있는 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우에는 치료상의 유익성이 모체와 태아의 잠재적인 위험성을 상회한다고 판단된 경우에만 투여하여야 한다. 랫드와 토끼를 이용한 생식발생독성시험에서 최기형성은 관찰되지 않았고 랫드로 태반 통과성, 토끼로 유산 및 조산 증가가 보고 되어있다.
2) 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 피하여야 한다. 랫드에서 유즙 중에 이행하는 것이 보고되어 있

다.

8. 소아에 대한 투여
저출생 체중아, 신생아, 영아, 유아 또는 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자에 대한 임상 자료는 제한적이며, 일반적으로 고령자들은 생리 기능(신기능, 간기능 등)이 저하되고 있는 경우가 많으므로 이 약 투여시 환자를 주의깊게 관찰하도록 한다.

10. 과량투여시의 처치
1) 이약의 과량 투여에 관한 정보는 얻지 못하고 있다.
2) 이약 과량투여에 대한 특정 해독제는 없고 이약은 혈액 투석에 의해 신속하게 혈중으로부터 제거된 것이 보고되고 있다.

11. 적용상의 주의
1) 투여 경로 : 이약은 점적정주 주사로만 사용하여야 한다.
2) 투여시 : 이약은 배합 변화 시험을 실시하지 않았으므로, 다른 정맥내 주사용 약제등과의 배합 또는 같은 정주라인으로의 동시 주입은 피하고 이약을 희석하는 경우에는 생리식염주사액만 사용하여야 한다.
3) 정맥점적주사액은 조제후 즉시 투여한다.

12. 기타
1) 이약은 일본에서 고위험인자를 가진 환자(조절되지 않는 당뇨병, 약물치료중의 만성호흡기질환, 면역기능을 억제하는 약물(부신피질호르몬제, 면역억제제)을 복용)) 37명을 대상으로 임상시험한 경험이 있다.

투여군별 투여 기간별 인플루엔자 이병 기간

투여기간※1	300mg 투여군			600mg 투여군		
	n	중앙치 (시간)	90% 신뢰구간	*n*	중앙치 (시간)	90% 신뢰구간
총계 (1~5일)	18	114.4	40.2, 235.3	19	42.3	30.0, 82.7
1일	7	132.0	23.2,inf※2	3	14.6	13.2,68.6
2~5일간	11	111.2	40.2,123.1	16	42.7	30.0,103.3

※1 : 2일간 23례, 3일간 2례, 4일간 1례, 5일간 1례

※2 : 무한대

. 끝.