의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-09-14	접수번호	20220159190
신청구분		자료제출의약품 - 새로운 제형(동일투여경로)		
신 청 인 (회사명)		(주)킴스제약		
제 품 명		시트리아정(시트롤린말산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		시트롤린말산염		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	□ 전문 ■ 일반
제형/함량		1정 중 시트롤린말산염 500mg		
신청 사항	효능효과	기능 무력증의 보조치료		
	용법용량	성인 : 시트롤린말산염으로서 1회 2정, 1일 3회 복용한다. 소아(6세이상) : 시트롤린말산염으로서 1회 2정, 1일 2회 복용한다 단, 4주 이상 투여하지 않는다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.12.27.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	-		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지은 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장
심사부서		(안유) 약효동등성과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 김윤경 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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

기능 무력증의 보조치료

○ 용법·용량

성인 : 시트롤린말산염으로서 1회 2정, 1일 3회 복용한다. 소아(6세이상) : 시트롤린말산염으로서 1회 2정, 1일 2회 복용한다 단, 4주 이상 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것. 6세 미만의 유아 2. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담 시 가능한 이 첨부문서를 소지할 것. 1) 임부(동물실험에서 기형발생은 보고되지 않았으며 임상에서도 기형발생 또는 태자독성이 보고된 바 없으나 임신 중 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임신 중에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.) 2) 수유부(유즙 분비에 대한 자료가 없으므로 이 약은 수유부에게 투여하지 않는 것이 바람직하다.) 3) 1개월 정도 복용하여도 증상의 개선이 없을 경우에는 의사 또는 약사와 상의할 것 4) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. 5) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. 3. 기타 이 약의 복용 시 주의할 사항 1) 정해진 용법·용량을 지킬 것. 2) 소아에 투여할 경우에는 보호자의 지도 감독 하에 복용시킬 것 3) 드물게 투여초기에 약한 위장관 장애가 나타날 수 있다. 4. 저장상의 주의사항 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것. 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.

○ 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 : 해당없음

1.4 허가조건 : 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 : 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당없음

1.7 사전검토 : 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.09.14.				
보완요청 일자	2022.11.30.	2022.11.07.	2022.11.29.		
보완접수 일자	2022.12.06.	2022.12.07.	2022.12.07.		
최종처리 일자	2022.12.27.	2022.12.12.	2022.12.13.		

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호 [별표1] Ⅱ. 자료제출의 약품, 7. 새로운 제형(동일 투여경로)

구분 \ 제출자료	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)															
7. 새로운 제형(동일 투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	X	X	△	△	X	○	○	
제출여부	○	o	o	o	o	o	o	x	o	o	o	o	o	o	x	o		x	x	o	o	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)
   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
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
 가. 단회투여독성시험자료
 나. 반복투여독성시험자료
 다. 유전독성시험자료
 라. 생식발생독성시험자료
 마. 발암성시험자료
 바. 기타독성시험자료
  1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  2) 의존성
  3) 항원성 및 면역독성
  4) 작용기전독성
  5) 대사물
  6) 불순물
  7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
 가. 효력시험자료
 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  2) 흡수
  3) 분포
  4) 대사
  5) 배설
 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 가. 임상시험자료집
  1) 생물약제학 시험보고서
  2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  3) 약동학(PK) 시험보고서
  4) 약력학(PD) 시험 보고서
  5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 나. 가교자료
 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 시트룰린말산염을 주성분으로 사용한 의약품으로, 기허가 품목 '스티몰액((주)한국팜비오)'과 동일 투여경로, 제형 변경(경구용 액제→정제) 의약품으로 개발한 품목임
- 임상시험성적에 관한 자료로 '스티몰액((주)한국팜비오)'과의 생물학적동등성시험자료를 제출하였으며, 대조약과 동등성을 입증하였음

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 에너지아정
  - 주성분: 시트룰린말산염
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 399 따로 분류되지 않는 대사성 의약품
- 약리기전: 식이성 아미노산으로, 에너지를 생성하며, 피로 유발 물질인 젖산과 암모니아 등의 생성 억제 및 배출

1.2. 기원 및 개발경위

- 개발경위
  - 신청품목은 시트룰린말산염을 주성분으로 함유하는 의약품으로, 국내 기허가 의약품 '(주)한국팜비오, 스티몰액(시트룰린말산염)'과 허가사항을 비교하였을 때, 동일 성분, 효능효과, 용법용량의 의약품으로, 동일투여 경로의 제형 변경(경구용 액제→정제) 의약품에 해당됨
  - 기존 액제 대비 물리화학적 안정성(조해성, 인습성 높음), 휴대성, 맛(기존 신맛)을 개선하여 복약순응도를 높이기 위해 제제 개발하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 기능 무력증

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 드물게 투여초기에 약한 위장관 장애가 나타날 수 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

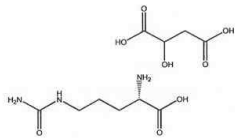
- 2017.9.12. 임상시험계획(최초) 승인 신청
- 2019.9.17. 임상시험계획(추가) 승인 신청
- 2020.5.7. 생동시험계획(추가) 승인 신청
- 2020.11.24. 생동시험계획(추가) 승인 신청

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 시트룰린말산염
- 일반명 : Citrulline Malate
- 분자식 : $C_{10}H_{19}N_3O_8$ (MW 309.28)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	HDPE병 LDPE마개	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 품목에서 제제개선을 통해 제형을 변경(경구용 액제→정제)한 품목으로, 기허가 품목(스티몰액, ㈜한국팜비오)과의 생물학적동등성시험을 통해 동등성을 입증한 자료로, 해당 자료의 갈음이 가능하므로, 제출이 요구되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 GCP 지정 기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

시험 종류	시험번호	보고서 위치	시험목적	시험디자인 및 대조군	시험약, 용량, 투여경로	시험 대상자 수	건강한 시험대상자 또는 환자	투여 기간
생동	BIBE2020-08	-	생물학적 동등성 평가	공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2군, 2기 교차시험	에너지아정, 시트룰린말산염 1g(500mgx2정), 경구 투여	40명	건강한 성인	단회

6.3. 생물약제학시험

- ㈜킴스제약의 “에너지아정”(말산시트룰린 0.5 g)과 ㈜한국팜비오의 “스티몰액(말산시트룰린)”(말산시트룰린 1.0 g)의 생물학적 동등성평가를 위한 건강한 성인 시험대상자에서의 공개, 무작위배정, 2군, 2기, 공복, 단회, 경구, 교차시험 [BIBE2020-08(CSR_Ver. 1.1, 2022.8.16.)]

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
BE	BIBE2020-08	건강한 성인에서 AD-102 경구투여 시의 약동학적 특성 평가	무작위 배정, 공개, 단회, 교차	건강한 성인 남성 (군당 20명, 총 40명)	· 대조약: 스티몰액, 1포(시트룰린말산염 1g) · 시험약: 에너지아정, 2정(시트룰린말산염 1g) 공복, 경구투여	단회	**〈약동학〉** · 1차 평가변수: 기저농도가 보정된 AUC_t, C_{max} · 2차 평가변수 : 기저농도가 보정된 T_{max}, AUC_∞, AUC_t/AUC_∞, $t_{1/2}$ 등 **〈안전성〉** · 이상반응, 병용약물, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사	**〈약동학〉** - AUC_t, C_{max} 모두 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로, 생물학적 동등성 입증 **〈안전성〉** - **이상반응:** 시험기간동안 본 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여받은 40명의 시험대상자에서 이상반응은 발생하지 않았음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 대조약((주)한국팜비오, 스티목액)과 신청 품목간의 생물학적동등성시험자료를 제출하였으며, 검토결과 동등성 입증이 확인되었음
- 시험기간동안 본 임상시험용의약품을 최소 1회 이상 투여받은 40명의 시험대상자에서 이상반응은 발생하지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	유사 품목	신청 품목
제품명	스티몰액	에너지아정
업체	(주)한국팜비오	(주)킴스제약
단위제형당	시트룰린말산염 1g/포	시트룰린말산염 500mg/정

주성분 분량		
효능효과	기능 무력증의 보조치료	기능 무력증의 보조치료
용법용량	성인 : 시트룰린말산염으로서 1회 1g, 1일 3회 물에 희석하여 복용한다. 소아 (6세이상) : 시트룰린말산염으로서 1회 1g, 1일 2회 물에 희석하여 복용한다. 단, 4주 이상 투여하지 않는다.	성인 : 시트룰린말산염으로서 1회 2정, 1일 3회 복용한다. 소아(6세이상) : 시트룰린말산염으로서 1회 2정, 1일 2회 복용한다. 단, 4주 이상 투여하지 않는다.