

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.1.9.	접수번호	20180319066
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국유나이티드제약(주) 외 16개 업체		
제품명	글리세틸시럽(콜린알포세레이트) 외 16품목		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	콜린알포세레이트[DMF등록번호:20131029-168-I-392-07]		
제조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	1포(10mL) 중 콜린알포세레이트(KP) 400밀리그램		
신청 사항	효능효과	- 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증후군 : 기억력저하와 착란, 의욕 및 자발성저하로 인한 방향감각장애, 의욕 및 자발성 저하, 집중력감소 - 감정 및 행동변화 : 정서불안, 자극과민성, 주위무관심 - 노인성 가성우울증	
	용법용량	콜린알포세레이트로서 1회 400 mg을 1일 2~3회 경구투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2019.3.29	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	해당 없음		
허가부서	융복합혁신제품지원단	허가담당자	김수지, 김은희, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 김지명, 정주연, 김미정 (기시) 김예지, 김미정
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제 품 명	신청인 (회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	콜리린시럽(콜린알포세레이트)	위더스제약(주)	20180312594	2019.1.9.	2019.3.29.
2	콜리날시럽(콜린알포세레이트)	영진약품(주)	20180314455	2019.1.9.	2019.3.29.
3	메모코드시럽(콜린알포세레이트)	삼익제약(주)	20180315790	2019.1.9.	2019.3.29.
4	그리아시럽(콜린알포세레이트)	한국프라임제약(주)	20180315399	2019.1.9.	2019.3.29.
5	글리아타민시럽(콜린알포세레이트)	대웅바이오(주)	20180311651	2019.1.9.	2019.3.29.
6	콜리티린시럽(콜린알포세레이트)	(주)한국파마	20180314085	2019.1.9.	2019.3.29.
7	메모티린시럽(콜린알포세레이트)	아주약품(주)	20180313776	2019.1.9.	2019.3.29.
8	세레포린시럽(콜린알포세레이트)	구주제약(주)	20180312235	2019.1.9.	2019.3.29.
9	뉴로콜린시럽(콜린알포세레이트)	(주)경보제약	20180316038	2019.1.9.	2019.3.29.
10	알세핀시럽(콜린알포세레이트)	현대약품(주)	20180316718	2019.1.9.	2019.3.29.
11	알츠코린시럽(콜린알포세레이트)	신풍제약(주)	20180316713	2019.1.9.	2019.3.29.
12	리멘타시럽(콜린알포세레이트)	(주)바이넥스	20180317228	2019.1.9.	2019.3.29.
13	콜리아틴시럽(콜린알포세레이트)	알리코제약(주)	20180313063	2019.1.9.	2019.3.29.
14	에이콜린시럽(콜린알포세레이트)	(주)한국파비스 제약	20180318239	2019.1.9.	2019.3.29.
15	뉴티린시럽(콜린알포세레이트)	삼진제약(주)	20180320246	2019.1.9.	2019.3.29.
16	글리아스시럽(콜린알포세레이트)	한국바이오캡 제약(주)	20180316483	2019.1.9.	2019.3.29.

* 한국유나이티드제약(주), ‘글리세틸시럽(콜린알포세레이트)’의 자료 허여서 제출

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

- 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증후군 : 기억력 저하와 착란, 의욕 및 자발성저하로 인한 방향감각장애, 의욕 및 자발성 저하, 집중력감소
- 감정 및 행동변화 : 정서불안, 자극과민성, 주위무관심
- 노인성 가성우울증

○ 용법·용량

콜린알포세레이트로서 1회 400 mg(1포)을 1일 2~3회 경구투여한다.
증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 3) 과당 불내성(Fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자

2. 이상반응

- 1) 2차적인 도파민 작용에 기인한다고 추정되는 구역이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 투여한다.
- 2) 소화기계 : 위염, 위질환
- 3) 정신신경계 : 졸음, 불면, 적개심, 신경질, 경련, 운동과다

3. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

4. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보 : 시험약 글리세틸시럽(콜린알포세레이트)(한국유나이티드제약(주))^{주1}과 대조약 종근당글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트)(주종근당)을 2x2 교차시험으로 시험약 3포 및 대조약 3캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 68명의 혈중 콜린을 측정하고, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목(보정 후)		참고평가항목	
		AUC _{0-12hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	종근당글리아티린연질캡슐 (콜린알포세레이트)(주종근당)	1.652±0.874	0.327±0.135	3.00 (0.00~9.00)	7.33±11.67
시험약	글리세틸시럽(콜린알포세레이트)(유나이티드제약(주))	1.525±0.751	0.349±0.152	2.00 (0.00~12.00)	6.726±19.58
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8209~ 1.1189	log 0.9794~ 1.1884	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=68)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1. 이 약은 전 공정을 한국바이오캡제약(주)에 위탁 제조하였음.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 콜린알포세레이트

* 주성분 제조원 : 한국바이오캡제약(주)

- 주소 : 세종특별자치시 전의면 산단길 204,[제2법 조품 제조원①] Quzhong Village, Yushan Town, Changshu, Jiangsu, China.
[제2법 조품 제조원②] No.1, Linjiang Avenue, Linjiang Town, Haimen, Jiangsu, China.

- DMF 등록번호 : 20131029-168-I-392-07

1.4 허가조건

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 2건

○ 안전성·유효성에 관한 자료 1건

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.1.9				2013.7.15
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2019.3.29				2013.10.29

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조 제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																															
		1	2								3				4						5			6		7	8	비 고					
			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)	가	나	다	라				마	(1)	(2)	(3)	가
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○	
제출여부	○	DMF등록번호 기재								○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
면제사유	주 9. 필요한 경우 나의 자료는 가의 자료로 갈음할 수 있다																																
	나. 다음의 어느하나에 해당하는 경우에는 두 제제간의 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료 (1) 저작정에서 GUM제로 제형변경 (2) 산제·과립제·정제·캡슐제 등 고형제제에서 유효성분 중 어느 하나라도 액제로 사용근거가 없는 액제류 제형로 변경																																
		주 11. 경구용 고형제제에서 구강붕해정(또는 구강붕해필름)으로 제형변경을 하는 경우로써 경구용 고형제제에서 점막자극이 예상되는 경우 국소독성시험자료를 제출한다.																															

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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

6. 임상시험성적에 관한 자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가 품목(글라이티린연질캡슐, (주)대웅제약)의 제형 변경(연질캡슐에서 시럽제로의 변경)한 품목으로 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제6항에 따라 '생물학적동등성시험자료'로 '4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료, 6. 임상시험성적에 관한 자료'를 갈음 받고자 하며,
 - 약효동등성과에서 제출된 생물학적동등성시험자료를 검토하였을 때, 적합한 것으로 회신함(약효동등성과-3259, 2019.2.19.))
 - 다만, 사용상의 주의사항 문구를 일부 시정하고자 함

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 글리세틸시럽(콜린알포세레이트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 119 기타의 중추신경용약
- 약리작용 기전 : 손상된 뇌세포 회복, 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine) 분비량 증가

1.2. 기원 및 개발경위

- 기존에 허가된 중근당글라이티린연질캡슐을 대조약으로 새로운 제형(시럽제) 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 중근당글라이티린연질캡슐과 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토
 - 1) 기준 및 시험방법에 관한 자료 2건
 - 2) 안정성·유효성에 관한 자료 1건

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 콜린알포세레이트(Choline Alphoscerate)

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 콜린알포세레이트 : 'KP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☒ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>	
제제시험 ☐ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☒ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>	

* 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℃/60% RH	알루미늄호일파우치 (PET/AL/LLD/PE)	기준에 적합함.
가속시험	40℃/75% RH		유의적인 변화는 관찰되지 않았으며, 기준에 적합함.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제6항에 따라 생물학적동등성시험자료 제출

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 의료기관(인산의료재단 메트로병원) 및 분석기관(케일럽멀티랩)은 생물학적동등성시험 기관으로 지정

6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당 없음

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상		건강한 성인 에 대한 생 물 학 적 동 등 성 시험 수행	건 강 한 성인, 무 작 위 배 정, 공개, 공 복, 단 회, 2×2 교 차 시험	건 강 한 남 성 16명	대조약 : 종근당글 리아티린연질캡슐 (콜린알포세레이트) 시험약 : 글리세틸 시럽(콜린알포세 레이트) 3 캡슐 또는 3포 (콜린알포세레이트 1200 mg) 경구투여	단회	혈장 중 콜린의 농도	· 유효성(약동학) 결과 - 콜린의 AUC_t, C_{max} 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 0.8 과 1.25 사이에 포함되어 두 제제는 약동학 적으로 서로 동등한 것으로 판단됨 · 안전성 결과 - 의약품 투여 후 대조군 및 시험군에서 각각 1명씩 총 2명의 시험대상자에서 경도의 이 상반응이 발생하였으며, 중대한 이상반응은 없었음 * ALT 상승 1명으로 약물과의 관련성 없음 * AST 상승 1명으로 약물과의 관련성 없음 - 스크리닝, I, II기 소집일, II기 종료검사 결과에 대한 임상실험실적 평가 시 이상반응 외에 임 상적으로 의미있는 변화는 없었음. - 스크리닝, I, II기 시험용 의약품 투여 전·후에 시행된 활력징후 및 신체검사 결과, 모든 시 험대상자에서 임상적으로 유의한 소견이나 변화는 관찰되지 않았음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- (약효동등성) 약동학 평가지표의 산출 및 생물학적동등성 평가 결과는 타당함.
 - 사전검토 시 검토의견에 따라, 약동학 평가 시 대조약 및 시험약에서 기저치 보정 후 약동학 농도가 모두 0인 대상자를 포함한 분석결과 제출하였음.
 - 제출한 자료 중 약동학 2차 평가지표(AUC_{inf}) 개별값 중 누락값이 확인되어 이를 정정한 결과보고서(ver.3.0)을 심사기간 중 제출함
- (순환계약품) 동 시험은 타당하게 진행되었으며, 분석 결과값도 기존의 수치와 유사한 것으로 판단되므로, 결과값은 신뢰성이 있는 것으로 사료되므로 두 제제간의 생물학적 동등성은 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	유사 품목	신청 품목
제 품 명	종근당글리타티린연질캡슐(콜린알포세레이트)	글리세틸시럽(콜린알포세레이트)
업 체	(주)종근당	한국유나이티드제약(주)
주 성 분	콜린알포세레이트	콜린알포세레이트
효 능 효과	- 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증후군 : 기억력저하와 착란, 의욕 및 자발성 저하로 인한 방향감각장애, 의욕 및 자발성 저하, 집중력 감소 - 감정 및 행동변화 : 정서불안, 자극과민성, 주위무관심 - 노인성 가성우울증	- 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증후군 : 기억력저하와 착란, 의욕 및 자발성 저하로 인한 방향감각장애, 의욕 및 자발성 저하, 집중력 감소 - 감정 및 행동변화 : 정서불안, 자극과민성, 주위무관심 - 노인성 가성우울증
용 법 용 량	콜린알포세레이트로서 1회 400 mg을 1일 2~3회 경구투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.	콜린알포세레이트로서 1회 400 mg(1포)을 1일 2~3회 경구투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.