

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.2.28	접수번호	20190042062
신청구분	'의약품의 품목허가·신고·심사규정' 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	대원제약(주)		
제품명	알포콜린시럽(콜린알포세레이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	콜린알포세레이트[DMF등록번호:20121031-168-I-260-03]		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1포(8mL) 중 콜린알포세레이트(KP) 400밀리그램		
신청 사항	효능효과	<ul style="list-style-type: none"> - 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	2019.4.22	
	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

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

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 알포콜린시럽(콜린알포세레이트)(대원제약(주))과 대조약 중근당글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트)(주)중근당)을 2x2 교차시험으로 시험약 3포 또는 대조

약 3캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 65명의 혈중 콜린을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)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	중근당글리아티린연질캡슐 (콜린알포세레이트)[(주)중근당]	1.344±0.602	0.284±0.097	2.50 (0.50~12.00)	5.41±6.74
시험약	알포콜린시럽(콜린알포세레이트)[대원제약(주)]	1.333±0.596	0.290±0.100	2.50 (1.00~12.00)	5.00±3.84
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8433~ 1.1128	log 0.9401~ 1.1055	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=65(t_{1/2}는 n=58)

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

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 콜린알포세레이트

* 주성분 제조원 : (주)한서캠

- 주소 : 경기도 평택시 포승읍 포승공단로 41

- DMF 등록번호 : 20121031-168-I-260-03

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
 - * 접수번호 : 20180316098, 접수일 : 2018.12.19.
 - 결과 : 적합 (의약품심사조정과-3581, 2019.2.20.)
- 안전성·유효성에 관한 자료(안정성시험자료 검토)
 - * 접수번호 : 20180320322, 접수일 : 2018.12.26
 - 결과 : 적합 (의약품심사조정과-3804, 2019.02.26.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.2.28				2012.8.30
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2019.4.22				2012.10.31

<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	자료 번호 ^{주1)}																				비고											
		2								3				4				5			6		7	8									
		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	나	다	가	나	7	8
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(중근당글리아티린연질캡슐, (주)중근당)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-3678호, 2019.4.10.)
 - 다만, 사용상의 주의사항 문구를 일부 시정하고자 함

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 알포콜린시럽(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 중근당글리아티린연질캡슐을 대조약으로 새로운 제형(시럽제) 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 중근당글리아티린연질캡슐과 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

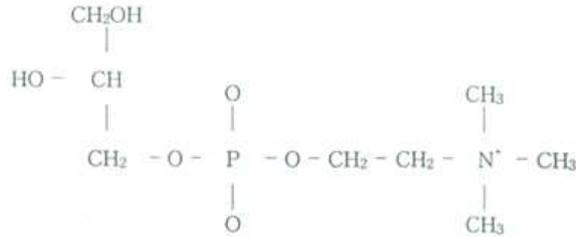
- 사전검토
 - 1) 기준 및 시험방법에 관한 자료
 - 접수번호 : 20180316098, 접수일 : 2018.12.19.
 - 결과 : 적합 (의약품심사조정과-3581, 2019.2.20.)
 - 2) 안정성·유효성에 관한 자료(안정성시험자료 검토)
 - 접수번호 : 20180320322, 접수일 : 2018.12.26
 - 결과 : 적합 (의약품심사조정과-3804, 2019.02.26.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 콜린알포세레이트
- 일반명 : Choline Alphoscerate
- 분자식 : C₈H₂₀NO₆P (MW=257.20)



- 구조식 :

2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH	<input checked="" type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타)						
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다						

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비중	<input type="checkbox"/> 기타)		
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분						
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.						
제제시험						
<input type="checkbox"/> 봉해/용출시험	<input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험	<input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험				
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험					
<input type="checkbox"/> 무균시험	<input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험	<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험	<input type="checkbox"/> 불용성이물시험			
<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험	<input type="checkbox"/> 형상시험	<input type="checkbox"/> 기타시험		
*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 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°C/60% RH	알루미늄호일파우치	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		유의적인 변화 없고, 기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 18개월)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(에이치플러스양지병원) 및 분석기관(바이오센텍)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	BS18_B E009	약동학적 평 가 변 수 A U C t 와 Cmax를 비 교하여 생물 학적동등성 을 판정함. 또한, 이상 반응을 기록 하고 발현정 도와 시험제 제와의 인과 관계를 평가 하고, 활력 징후 및 임 상실험실 검 사를 평가하 여 시험대상 자의 안전성 관찰함	무 작 위 배정, 공 개, 단회 투 여 , 2X2 교 차시험	건강한 성 인 남 성 6 8 명 참 여 , 6 5 명 완료	대조약 : 종근당글 리아티린연질캡슐 (콜린알포세레이트) 시험약 : 글리세틸 시험(콜린알포세 이트) 3 캡슐 또는 3포 (콜린알포세레이트 1200 mg) 공복투여	단회	혈장 중 콜린의 농도	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성(약동학) 결과 - 콜린의 AUCt, Cmax 모두 기하평균 비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가기준인 0.8과 1.25 사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등한 것으로 판단됨 • 안전성 결과 - 이상반응 <ul style="list-style-type: none"> * 본 시험에서 발생한 이상반응은 ALT 상승(2), 편두통(1)으로 약물과의 인과관계가 있는 것으로 판단하였으며, 추적검사 및 관찰을 통해 후유증 없이 회복되었음을 확인함 * 모든 이상반응은 경증 또는 중등증으로 분류되었으며 대부분의 이상반응이 후유증 없이 회복되었음. 시험대상자 R209의 경우 이상반응(편두통)의 치료를 위하여 병용약물 투여함 - 임상실험실 검사 <ul style="list-style-type: none"> * 1기 및 2기 입원일 검사, 채혈종료 후 검사(혈액화학검사: AST, ALT, r-GTP), 실시하였으며 대조약과 시험약 복용 후

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								R106, R126 시험대상자에서 ALT 상승이 나타났으며, 그 외 임상적으로 유의한 비정상 수치 또는 소견은 관찰되지 않음 - 활력징후, 심전도 : 임상적으로 유의한 비정상 수치 또는 소견은 관찰되지 않음 - 신체검사 : 임상적으로 유의한 비정상 수치 또는 소견은 관찰되지 않음

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.
- 벨리테이션과 검체 분석을 타당하게 진행하였고, AUC와 Cmax는 동등성 기준을 만족하였으며, 검체검증분석 결과도 적합함.
- (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
제품명	중근당글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트)	알포콜린시럽(콜린알포세레이트)
업체	(주)중근당	대원제약(주)
주성분	콜린알포세레이트	콜린알포세레이트
효능효과	- 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
용법용량	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.