

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 3월 13일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)서울제약	② 문서번호	20120012285(2012.01.31.)				
③ 제 품 명	알리버현탁액	④ 구분	325(단백아미노산제제) 전문, 전공정위탁제조				
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1포(20g) 중						
	배합 목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위	제조원
	주성분	L-이소류신		USP	952.0	밀리그램	
	주성분	L-류신		USP	1904.0	밀리그램	
	주성분	L-발린		USP	1144.0	밀리그램	
⑥ 성 상	바나나향이 나는 흰색 내지 미황색의 점성이 있는 현탁제						
⑦ 신청효능·효과	식사 섭취량이 많음에도 불구하고 저알부민 혈증을 나타내는 비대상성 간경변 환자의 저알부민 혈증의 개선						
⑧ 신청용법·용량	통상 성인에 1회 1포를 1일 3회 식후 경구투여한다.						
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광한 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 제조일로부터 24개월						
⑩ 기원 및 개발경위	－ 국내 ‘리박트과립’을 현탁제로 제형 변경하여 복약순응도를 개선시키고자 함						
⑪ 약리작용기전	－ 간경변증 환자에서 단백질 대사의 이상으로 방향족 아미노산(aromatic amino acid; AAA)이 증가하고, 분지쇄아미노산(branched-chain amino acid; BCAA)이 감소될 수 있으며, 이러한 혈장 아미노산의 변동에 의해 간경변증 환자에서 간성 뇌증이 유발됨. 분지쇄아미노산은 경구 혹은 정맥 내 투여를 통해 간성뇌증을 호 전시키고 환자의 영양상태를 개선 또는 유지						
⑫ 국내외 사용현황	－ 리박트과립(삼일제약)의 과립제→액제로의 제형변경						
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가신고심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30)						

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

	제2조제8호 II.자료제출의약품 7.새로운 제형(동일투여경로)
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 (허가신청시)/의약품등안전성유효성심사결과통지서 (단독심사시) 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - (주)서울제약, 알리버현탁액

☐ 효능·효과

식사 섭취량이 많음에도 불구하고 저알부민 혈증을 나타내는 비대상성 간경변 환자의 저알부민 혈증의 개선

☐ 용법·용량

통상 성인에 1회 1포를 1일 3회 식후 경구투여한다.

☐ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성 질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것

2. 다음의 환자에게 투여하지 말 것

선천성 분지쇄아미노산 대사 이상을 가진 환자(경련, 호흡장애 등이 나타날 우려가 있다)

3. 이상반응

1) 소화기 : 가끔 변비, 하리, 복만감, 복부불쾌감, 토기 등의 증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 보이는 경우에는 본제의 투여량을 감량하거나 투여를 일시 중단할 것

2) 신장 : 때때로 BUN 상승 등의 신기능장애가 일어날 수 있다. 이러한 증상이 보이는 경우에는 본제의 투여량을 감량하거나 투여를 일시 중단할 것

3) 대사 : 때때로 혈중 암모니아치의 상승 등의 대사 장애가 나타날 수 있다. 이러한 증상이 보이는 경우에는 본제의 투여량을 감량하거나 투여를 일시 중단할 것

4) 시판전후 임상시험과 국내 및 외국의 시판후 조사에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

구분	0.1 ~ 5% 미만	0.1% 미만	빈도불명
소화기계	복부팽만감, 구기, 하리, 변비, 복부불쾌감, 복통, 구토, 식욕부진, 명치끝 통증	구갈, 트림	
신장	BUN 상승, 혈중크레아티닌 상승		
대사장애	혈중암모니아 수치 상승		
간장	AST(GOT), ALT(GPT), 빌리루빈 상승		
피부	발진, 소양 등		
기타	권태감, 부종(얼굴, 하지 등)		발적, 안면홍조

4. 일반적 주의

1) 본제의 적용대상 환자는 혈청알부민치가 3.5g/dl의 저알부민혈증을 보이고, 복수·부종 또는 간성뇌증을 가지고 있으며, 과거에 기왕력이 있는 비대상성 간경변환자중, 식사섭취량이 충분함에도 불구하고

저알부민혈증을 보이는 환자, 또는 당뇨병이나 간성뇌증의 합병 등에 총열량이나 총단백(아미노산) 양의 제한이 필요한 환자이다. 당뇨병이나 간성뇌증의 합병 등이 있고, 또한 충분한 식사섭취가 가능함에도 불구하고, 식사섭취량이 부족한 경우에 식사지도를 할 것. 더욱이, 간성뇌증의 발현등 이 원인으로서 식사섭취량 부족의 경우에는 열량과 단백질(아미노산)을 함유하는 약제를 투여할 것.

2) 다음의 환자가 간경변이 고도로 진행되어 본제의 효과가 기대될 수 없을 때 투여하지 말 것.

(1) 간성뇌증의 혼수도가 III도 이상인 환자

(2) 총빌리루빈치가 3mg/dl 이상인 환자

(3) 간장에서의 단백질합성능이 현저하게 저하된 환자

3) 본제는 분지쇄아미노산으로만 된 제제이며, 본제로서는 필요아미노산의 전부가 만족될 수 없으므로 본제 사용시에는 환자의 상태에 맞는 필요단백질(아미노산량)과 열량(1일 단백질 40g 이상, 1일 열량 1000kcal 이상)을 식사 등에 의해 섭취할 것. 특히 단백질제한을 행하는 환자에 사용할 경우에는, 필요최소한의 단백질량과 열량을 확보하지 못하거나 본제의 효과가 기대되지 않으므로, 본제의 장기투여 등에 대해 영양상태의 악화를 일으킬 우려가 있는 경우 주의할 것.

4) 본제의 투여에 의해 BUN 또는 혈중 암모니아의 이상이 인정되는 경우, 본제의 과잉투여의 가능성이 있으므로 주의할 것. 또한, 장기에 걸친 과잉투여는 영양상태 악화의 우려가 있으므로 주의할 것.

5) 본제를 2개월 이상 투여해도 저알부민혈증의 개선이 인정되지 않을 경우는 다른 치료로 바꾸는 등 적절한 처치를 행할 것.

5. 고령자에의 투여

대체로 고령자는 생리기능이 저하되는 수가 많으므로, 본제의 투여에 대하여 혈중 암모니아 상승 등의 대사 장애가 나타날 수 있으므로 신중히 투여할 것.

6. 임부, 수유부에의 투여

임신 중과 수유중의 투여에 관하여 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유중의 부인에게는 유익성이 위험성을 상회한다는 판단이 있을 경우에만 투여할 것.

7. 소아에의 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(소아에 대한 사용경험이 없다).

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

□ 저장방법 및 사용기간

차광한 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

자료 번호	기원	구조, 물리·화학적 성질	안정성				독성								약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타			효력	안전성	ADME	임상	가교		
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성 면역							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△ ^{주9}	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 삼일제약(주)의 ‘리박트과립’을 과립제→액제로 변경. 완제의약품의 안정성시험자료로 사용기간 24개월 인정. 원약분량 중 포함된 아스파탐에 대해 사용상의 주의사항에 경고항목 추가하여 시정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 현재 국내에는 ‘리박트과립, 삼일제약(주)’이 시판되고 있음. 이러한 과립형 제제는 물과 함께 복용해야 하므로 환자의 복용순응도가 떨어짐. 기존의 과립제를 현탁제로 제형 변경하여 복용순응도를 한층 개선시키고자 함.

3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항 : 차광한 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 장기보존시험 24개월 시험자료 제출, 적합.

4. 독성에 관한 자료 - 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료(△) : 미제출

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사규정 [별표1] 주9에 따라, 신청품목은 액제로 사용근거가 있는 산제→액제로의 제형변경에 해당하므로 비교용출, 비교임상, 생동에 관한 자료 미제출

주 9. 필요한 경우 나의 자료는 가의 자료로 갈음할 수 있다

가. 비교용출시험자료(용출시험이 불가능할 때에는 면제할 수 있으며, 비교용출시험자료는 제제학적 동등성을 입증할 수 있는 그 이상의 자료로 갈음할 수 있다)

나. 다음의 어느하나에 해당하는 경우에는 두 제제간의 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료

(1) 저작장에서 GUM제로 제형변경

(2) 산제·과립제·정제·캡슐제 등 고형제제에서 유효성분중 어느 하나라도 액제로 사용근거가 없는 액제류 제형으로 변경

(3) 액제류 제형에서 유효성분중 어느 하나라도 고형제제로 사용근거가 없는 산제·과립제·세립제·정제·캡슐제 등 고형제제로 변경

(4) 기타 제제학적으로 판단할 때 제형변경에 따라 생물학적동등성 입증이 필요한 경우

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 리박트과립과 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 동일하게 신청함. 끝.

<별지2>

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	(주)서울제약	제품명	알리버현탁액																																																																																																																				
성분명	L-이소류신, L-류신, L-발린	제 형	현탁액																																																																																																																				
구분	☐ 수입 ☒ 제조	분류번호	325, 단백아미노산제제																																																																																																																				
신 청	☐ 1) 신약 ☒ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																						
제출자료	<table border="1"> <tr> <th rowspan="4">구분 \ 제출자료</th><th colspan="16">자 료 번 호</th></tr> <tr> <th colspan="16">2</th></tr> <tr> <th colspan="8">가</th><th colspan="6">나</th><th colspan="2"></th></tr> <tr> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th><th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th></th></tr> <tr> <td>II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>자료범위</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>X</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>X</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>X</td></tr> <tr> <td>제출여부</td><td>○</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>X</td><td>X</td></tr> </table>			구분 \ 제출자료	자 료 번 호																2																가								나								1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)																	자료범위	○	△	△	X	○	○	○	△	X	△	△	○	○	○	△	X	제출여부	○	X	X	X	○	○	○	X	X	X	X	○	○	○	X	X
구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																																																																																																						
	2																																																																																																																						
	가								나																																																																																																														
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																								
II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)																																																																																																																							
자료범위	○	△	△	X	○	○	○	△	X	△	△	○	○	○	△	X																																																																																																							
제출여부	○	X	X	X	○	○	○	X	X	X	X	○	○	○	X	X																																																																																																							
주성분에 대한 정보	명칭 L-이소류신 L-류신 L-발린	일반명 공정서 수제품목	분자식	구조식																																																																																																																			
주성분 시험항목	공정서 수재 시험항목과 동일																																																																																																																						
제제 시험항목	☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☒ 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 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☒ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>																																																																																																																			
종합 검토의견	시정적합																																																																																																																						

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등