

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.01.24.	접수번호	20180004901
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	콜마파마(주)		
제품명	콜리아센리드캡슐(콜린알포세레이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	콜린알포세레이트[DMF등록번호:20120316-168-I-18-01]		
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	이 약 1캡슐(629mg) 중 콜린알포세레이트 400밀리그램		
신청 사항	효능효과	<ul style="list-style-type: none"> - 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증 후군 : 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	2018.07.12.	
	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	의약품심사조정과	허가담당자	김수지, 도희정, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 김지명, 정주연, 장정운 (기시) 박은혜, 박재현, 장정운
GMP* 평가부서	해당 없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제43조제2항2호, 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 : 기억력저하와 착란, 의욕 및 자발성저하로 인한 방향감각장애, 의욕 및 자발성 저하, 집중력감소
- 감정 및 행동변화 : 정서불안, 자극과민성, 주위무관심
- 노인성 가성우울증

○ 용법·용량

콜린알포세레이트로서 1회 400 mg을 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 : 이 약과 글리아티린연질캡슐(대조약)을 2×2 교차시험으로 각 3캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 63명의 혈중 콜린을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t,C_{max})를

로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목(보정 후)	참고평가항목			
		AUC _{0-12hr} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	클리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트)[(주)대웅제약]	2.216±0.866	0.472±0.147	1.67 (0.00~12.00)	12.80±26.24
시험약	콜리아센리드캡슐(콜린알포세레이트)[콜마파마(주)]	2.259±0.890	0.459±0.156	1.67 (0.50~12.00)	6.64±7.90
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9326~ 1.1900	log 0.9008~ 1.0626	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=63)

AUC: 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 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 콜린알포세레이트

* 주성분 제조원 : Euticals S.p.A

- 주소 : Viale Milano 86-26900 Lodi, Italy

- DMF 등록번호 : 20120316-168-I-18-01

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.01.24.				2011.05.19.
보완요청 일자		2018.03.23.	2018.03.23.		2011.07.06. 2011.11.29.
보완접수 일자		2018.06.20.	2018.06.20.		2012.02.07. 2012.02.08.
최종처리 일자	2018.07.12.				2012.03.21.

<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) 제5조제2항, 제2조제8호, 제28조제6항

[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												
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)						2)	가	나		다	가	나	다	가	나			
제출자료	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	△ 주11	x	x	x	△	△ 주9	x	○	○	주8
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 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
 - 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.
- 신청품목은 기허가 품목(글라이티린연질캡슐, (주)대웅제약)의 제형 변경(연질캡슐에서 경질캡슐로의 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,
 - 제출된 생물학적동등성시험자료를 검토하였을 때, 타당함이 인정됨
 - 다만, 약효동등성과의 시정의견에 따라 전문가용 정보를 시정하고자 함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 콜리아센리드캡슐(콜린알포세레이트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 중추신경용약 (119)
- 약리작용 기전 : 손상된 뇌세포 회복, 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine) 분비량 증가
- 기타 약물의 간단한 설명
: 기허가 품목(글라이티린연질캡슐, (주)대웅제약)의 제형 변경(연질캡슐에서 경질캡슐로의 변경)
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 해당사항 없음

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 품목(글라이티린연질캡슐, (주)대웅제약)의 새로운 제형(경질캡슐제) 개발

	대조약(글라이티린연질캡슐)	시험약(콜리아센리드캡슐)
성상	무색투명의 점조한 액을 넣은 담황색을 띤 타원형의 연질캡슐제	무색 투명한 액체가 충전된 파란색의 띠로 접착시킨 상하부 무색의 투명한 경질캡슐제
제조방법	원료칭량 → 캡슐내용물의 조제·투입 → 캡슐피막의 조제·투입 → 성형 → 건조 및 선별 → 시광 → PTP 충전 → 완제품 포장	원료칭량 → 혼합 → 충전 → 코팅액(밴딩액) 조제 → 코팅(밴딩) → 건조 → 선별 → 포장

* 참고로 신청 품목의 제조원인 한국콜마(주)는“액체가 충전된 경질캡슐제”로 허가받은 품목을 보유하고 있음
- 성상 : 파란색 혹은 옅은 파란색의 액체가 충전된 파란색의 띠로 접착시킨 상하부 파란색 투명한 경질캡슐제

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당사항 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 콜린알포세레이트

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)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" 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 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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP 병(인덕션:HDPE, PP) 병(원터치:HDPE, LDPE)	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

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

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 설정한 기간에 적합한 자료 제출하였으며, 풀가능성 분석 요건에 적합함을 확인하였음.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제6항에 따라 생물학적동등성시험자료 제출

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 의료기관(동아대학교병원) 및 분석기관((주)바이오센텍)은 생물학적동등성시험 기관으로 지정

6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당사항 없음

6.3. 생물약제학시험

<시험방법>	
- 시험제목	콜마파마(주) “콜리아센리드캡슐(콜린알포세레이트)” (Choline alfoscerate 400mg)과

	(주)대웅제약 “글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트)” (Choline alfoscerate 400 mg)의 생물학적 동등성 평가를 위한 건강한 성인에서의 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 경구 투여, 2군, 2기, 교차시험(시험번호: DAUH17-004)					
- 시험책임자 및 실시기관	(의료기관) 박민규, 동아대학교병원 임상약리학과, 조교수 (분석기관) 장해중, (주)바이오센텍, 차장					
- 시험기간	- 시험대상자 최초 선정일 : 2017.6.28. - 시험대상자 관찰 종료일 : 2017.7.19.					
- 시험대상자 수	67명 참여하여 63명 완료(탈락자 : A06, A09, A22, B26, 모두 개인사정으로 동의철회)					
- 시험약/대조약	(시험약) 콜리아센리드캡슐(콜린알포세레이트), 콜마파마(주) (대조약) 글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트), (주)대웅제약					
- 투여방법	공복 시 1캡슐을 물 150 mL와 함께 경구투여(2x2)					
- 채혈시간	각 기 투약전일 0, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 12hr(총 13시점×2기) 각 기 투약당일 0, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 및 12hr(총 13시점×2기)					
<시험결과>						
평가 파라메타	AUC _{0-12hr} (ug·hr/mL)			Cmax (ug/mL)		
평균치(n=40)	대조약	기하	1.9973	대조약	기하	0.4446
		산술	2.216±0.866		산술	0.4722±0.1468
	시험약	기하	2.1036	시험약	기하	0.4353
		산술	2.259±0.890		산술	0.4586±0.1557
90% 신뢰구간 (0.8 ≤ δ ≤ 1.25)	0.9326 ≤ δ ≤ 1.1900			0.9008 ≤ δ ≤ 1.0626		
Test / Ref	1.0534			0.9783		
ANOVA-CV(%)	47.83			36.09		

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(약효동등성과)** 벨리데이션과 검체 분석을 타당하게 진행하였고, AUC_t와 C_{max}는 동등성 기준을 만족하였으며, 장기안정성 시험은 222일로 시험기간(67일) 동안 충분하게 안정성을 확보하였고 검체 검증분석 결과도 적합함. 통계 심사결과는 제출 자료와 유사함(유의적 차이 없음)을 확인함.
- **(순환계약품과)** 벨리데이션과 검체 분석 중 특이할만한 문제는 발생하지 않은 것으로 판단되고 재

분석, 재적분, 재주입은 발생하지 않은 것으로 확인됨. ISR도 투약 전 검체에서 98.52%(135개중 133개 적합), 투약 후 검체에서 97.78%(135개중 132개 적합)로 재현성이 높은 것으로 확인되었으며 분석결과값도 기존의 수치와 유사한 것으로 판단됨. 동 시험은 타당하게 진행되었으며, 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

	기 허가품목(유사품목)	허가사항
제품명	종근당글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트)	콜리아센리드캡슐(콜린알포세레이트)
회사명	(주)종근당	콜마파마(주)
허가일	2006.03.13.	18.07.12.
주성분	이 약 1캡슐(780mg) 중 콜린알포세레이트 400밀리그램	이 약 1캡슐(629mg) 중 콜린알포세레이트 400밀리그램
성상	무색투명의 점조한 액을 넣은 담황색을 띤 타원형의 연질캡슐제	무색 투명한 액체가 충전된 파란색의 띠로 접착시킨 상하부 무색의 투명한 경질캡슐
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, 주위 무관심 - 노인성 가성우울증	- 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, 주위 무관심 - 노인성 가성우울증