안전성·유효성 심사결과 검토서

(■ 최초, □ 변경)

2013년 7월 29일

담당자	연구관	과 장

종류[1] : 안전성유효성심사(허가신청)

①회 사 명	한국프라임제약(주)	②문서번호	20130087067(2012.5.24) 과처리기한 : 2013.7.31. 전체처리기한 : 2013.10.30.
③제 품 명	그리아정(콜린알포세레이트)	④구분	의약품, 제조, 전문(119)
⑤원료약품분량	이 약 1정(830mg) 중		
⑥성 상	·담황색의 장방형 필름코팅정제		
⑦신청효능·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		
⑧신청용법·용량	콜린알포세레이트로서 1회 400 mg을 1일 2~3회 경구투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다		
⑨신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 제조일로부터 24개월		
⑩기원 및 개발경위	제형변경:연질캡슐 → 정제		
⑪약리작용기전	아세틸콜린 전구체		
⑫국내외 사용현황	**<국내 허가사항>** ·주사제: 글리아티린주사액(대웅제약, 2000.5.10) ·연질캡슐: 글리아티린연질캡슐(대웅제약, 2000.5.10) * 동화글리아티린연질캅셀, 동화글리아티린주사액 허가(동화약품, 1992.10.1.) 후 양도양수 ·산제: 리콜린산제400밀리그램(씨티씨바이오, 2008.6.30)		

⑤원료약품분량 내부 표:

배합목적	원료명	규격	분량	단위	비고
주성분	콜린알포세레이트	별규	400	밀리그램	

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

⑬관련조항	·「의약품의 품목허가신고심사규정(식약처 고시 제2013-145호, 2013.4.5)」 제2조제8호 ·동 규정 [별표1] II.자료제출의약품 중 '7. 동일투여경로 새로운 제형(연질캡슐→정제)'
⑭검토결과	적합

1. 동 품목 접수이력

- (2011.8. 2) 안전성유효성심사 결과통지서 발급
- (2012.8.24) 생물학적동등성시험계획서 변경승인

※ 변경사항

· 예비시험 추가, 시험담당자 변경, 통계처리방법 변경

· 피험자 관리 방법, 약물유해반응 대책, 모집공고, 설명서, 증례기록서 변경

붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약

<붙임1> 안전성·유효성 검토요약 - 그리아정(콜린알포세레이트), 한국프라임제약(주)

<제출자료의 범위; 「약사법 시행규칙」 제24조제1항, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제8호, 제28조제2항, [별표 1] II. 자료제출의약품 중 '7. 새로운 제형(동일투여경로)'>

의약품	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성		독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	○	○
	제출여부	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<제출자료 목록>

1. 기원 및 개발 경위에 관한 자료
2. 구조결정 물리화학적 시험방법에 관한 자료
3. 안정성 시험 자료
   - 장기보존 시험자료(6개월), 안정성시험 계획서(24개월)
4. 독성에 관한 자료 : 해당없음
5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음
6. 임상시험 성적에 관한 자료
   - 글리아티린연질캡슐과의 생물학적동등성시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교

<심사자 종합적 검토의견>

- 연질캡슐을 정제로 개발하는 제형변경으로, 기허가된 연질캡슐과 개발한 정제와의 생물학적 동등성시험을 통하여 두 제제의 생체내이용율이 동일함을 입증함(AUC가 0.8~1.25사이에 들지 않았으나 「의약품동등성시험기준」 제17조제2항에 따라 동등함)
- 효능효과, 용법용량은 기허가된 글리아티린연질캡슐과 동일하게 신청되었고, 사용상의주의사항에는 첨가제의 차이에 따라 유당 및 황색4호에 대한 주의사항이 추가되었음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- 적응증의 주된 대상이 고령층임을 감안하여 복용의 편의성을 높이고자 연질캡슐의 정제화하고자 하였다. 액상원료를 고체화시키는 제제기술을 개발하여 특허를 취득하였고, 동 기술을 바탕으로 콜린알포세레이트를 정제화 하였다.

2. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료:

3. 안정성에 관한 자료:

3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 제품의 장기보존시험, 가속시험

3.1. 원료의 안정성시험

3.2. 제품의 안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태/재질	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	0, 3, 6, 9 (2 batch) 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 (1 batch)	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병	0, 1, 3, 6	적합

3.2.1. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.2.2. 검토의견

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월 타당함

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음

6. 임상시험 성적에 관한 자료 :

· 글리아티린연질캡슐(대웅제약, 생동대조약)과의 생물학적동등성시험자료 제출

- 시험약물: 글리아티린연질캡슐(대조약), 그리아정(시험약)
- 투여방법: 시험약 3정 또는 대조약 3캡슐을 물 240mL와 함께 공복시 경구투여
- 채혈시간:
  · 투여 전날 0, 2, 4, 6, 8, 12hr(기저치 농도보정: 평균값 이용)
  · 투여 후 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 3, 4, 6, 8, 12hr(총 13회)
- 시험결과:
  · AUC: $0.7993 \leq \delta \leq 1.5105$(로그변환 평균치의 차: 1.098)
  · Cmax: $0.8843 \leq \delta \leq 1.2426$(로그변환 평균치의 차: 1.048)

· 이 때, 대조약 선정과 투여용량 및 투여횟수는 타당함

- 대조약 선정의 타당성: 글리아티린연질캡슐, (주)대웅제약
  · 대조약으로 선정한 글리아티린연질캡슐(콜린알포세레이트 400mg)은 2000.5.10. 신약으로 허가된 제품이므로 대조약 선정은 타당함

- 투여용량 및 투여횟수 타당성: 3정/캡슐(1,200mg), 단회투여
  · 임상상용량을 1회 투약하는 것이 원칙이나, 분석방법의 검출한계가 높아 1회 투약량으로 분석상 문제가 있는 경우 1일 최대허용량 범위 내에서 투약 가능하므로 투여용량 및 횟수는 타당하게 설정되었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

· Merck Index: 이탈리아, 체코, 그리스, 폴란드, 러시아 발매

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 글리아티린연질캡슐 vs 그리아정[2)]

2) [붙임1] 국내 유사제품과의 비교 참조

[붙임1] 국내 유사제품과의 비교

제품명	신청품목	**글리아티린연질캡슐, ㈜대웅제약 (2000.5.10. 허가)** *1992.10.1. 동화글리아티린연질캅셀(신약허가) → 글리아티린연질캡슐(양도양수)
용량	1정(830mg) 중 콜린알포세레이트(별규) 400mg	1캡슐 중 콜린알포세레이트(별규) 400mg
효능효과	- 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증후군 : 기억력저하와 착란, 의욕 및 자발성저하로 인한 방향감각 장애, 의욕 및 자발성 저하, 집중력감소 - 감정 및 행동변화 : 정서불안, 자극과민성, 주위무관심 - 노인성 가성우울증	- 뇌혈관 결손에 의한 2차 증상 및 변성 또는 퇴행성 뇌기질성 정신증후군 : 기억력저하와 착란, 의욕 및 자발성저하로 인한 방향감각 장애, 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.	콜린알포세레이트로서 1회 400 mg을 1일 2~3회 경구투여한다. 증상에 따라 적절히 증감한다.
	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. 3. 이상반응 1) 2차적인 도파민 작용에 기인한다고 추정되는 구역이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 투 여한다. 2) 소화기계 : 위염, 위질환 3) 정신신경계 : 졸음, 불면, 적개심, 신경질, 경련, 운동과다 4. 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.	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 투 여한다. 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.

의약품 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	한국프라임제약	제품명	그리아정
성분명	콜린알포세레이트	제 형	정제
구분	□ 수입 ■ 제조	분류번호	119

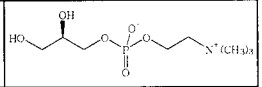
신 청

□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
**1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호 1	2 가 1)	2 가 2)	2 가 3)	2 가 4)	2 가 5)	2 가 6)	2 가 7)	2 가 8)	2 나 1)	2 나 2)	2 나 3)	2 나 4)	2 나 5)	2 나 6)	2 나 7)
자료제출의약품																
자료범위	○	△	△	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
콜린알포세레이트	Choline Alfoscerate	$C_8H_{20}NO_6P$	

주성분 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

제제 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험

종합 검토의견

시정적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등