

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.06.08.	접수번호	20170126920
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	동국제약(주)		
제품명	비타벨라프리필드주사(콜레칼시페롤)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	콜레칼시페롤		
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	1프리필드시린지(1mL) 중 콜레칼시페롤(5.0mg)		
신청 사항	효능효과	1. 비타민 D가 결핍된 고령자 및 청소년에서의 비타민D 결핍의 예방과 치료 2. 비타민 D가 결핍된 성인에서의 비타민D 결핍의 치료	
	용법용량	<p>의사의 처방에 따라 사용하되, 혈액 중 25-히드록시 비타민D량을 확인하여 용량을 조절한다.</p> <p>이 약 투여 후 성인의 경우 3개월, 청소년은 6개월 내에 치료효과와 내약성이 검토되어야 하며, 이를 바탕으로 재 투여 여부를 결정한다. 과량 투여에 따라 이상반응이 증가하므로 필요량 이상으로 투여되지 않도록 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 성인 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 청소년 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 고령자 : 콜레칼시페롤로서 100,000IU을 근육주사한다. <p>연간 투여량이 콜레칼시페롤로서 600,000IU가 넘지 않도록 한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2017.09.19.	
	효능·효과	1. 비타민 D가 결핍된 고령자 및 청소년에서의 비타민D 결핍의 예방과 치료 2. 비타민 D가 결핍된 성인에서의 비타민D 결핍의 치료	
	용법·용량	<p>의사의 처방에 따라 사용하되, 혈액 중 25-히드록시 비타민D량을 확인하여 용량을 조절한다.</p> <p>이 약 투여 후 성인의 경우 3개월, 청소년은 6개월 내에 치료효과와 내</p>	

	<p>약성이 검토되어야 하며, 이를 바탕으로 재 투여 여부를 결정한다. 과량 투여에 따라 이상반응이 증가하므로 필요량 이상으로 투여되지 않도록 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 성인 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 청소년 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 고령자 : 콜레칼시페롤로서 100,000IU을 근육주사한다. <p>연간 투여량이 콜레칼시페롤로서 600,000IU가 넘지 않도록 한다.</p>		
사용상의 주의사항	붙임 참조		
저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 1~ 25℃에서 보관, 제조일로부터 18개월		
허가조건	해당사항 없음		
국외 허가현황	<p>▷국내</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 비타민D3비오엔주(콜레칼시페롤 200,000IU), 광동제약(주) 2012.06.28. 허가 ※ 앰플 ▪ 비엠하이드주(콜레칼시페롤), (주)한국비엠아이, 2015.10.13. 허가 ※ 바이알 ▪ D3베이스주 100,000 IU (콜레칼시페롤), (주)메디포트, 2015.01.26 허가 ▪ D3베이스주 300,000 IU (콜레칼시페롤), (주)메디포트, 2015.01.26 허가 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 백대현, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 안미령, 최돈웅 (기시) 김정현, 홍정희, 최돈웅
GMP* 평가부서	대전식약청 의료제품실사과	GMP 담당자	남상국, 이종필

* 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

- | |
|---|
| 1. 비타민 D가 결핍된 고령자 및 청소년에서의 비타민D 결핍의 예방과 치료
2. 비타민 D가 결핍된 성인에서의 비타민D 결핍의 치료 |
|---|

○ 용법·용량

의사의 처방에 따라 사용하되, 혈액 중 25-히드록시 비타민D량을 확인하여 용량을 조절한다. 이 약 투여 후 성인의 경우 3개월, 청소년은 6개월 내에 치료효과와 내약성이 검토되어야 하며, 이를 바탕으로 재 투여 여부를 결정한다. 과량 투여에 따라 이상반응이 증가하므로 필요량 이상으로 투여되지 않도록 한다. - 성인 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 청소년 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 고령자 : 콜레칼시페롤로서 100,000IU을 근육주사한다. 연간 투여량이 콜레칼시페롤로서 600,000IU가 넘지 않도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

- | |
|---|
| 1. 경고

1) 과량 투여를 피하기 위해 비타민D를 함유한 치료 및 비타민D가 강화된 음식을 동시에 투여할 경우 비타민D의 총 함유량을 고려한다.

2) 칼슘농도를 관찰하여, 혈청 칼슘이 10.5mg/dL를 초과하거나 뇨중 칼슘이 어른의 경우 4mg/kg/일을 초과할 경우 투여를 중지한다. |
|---|

3) 칼슘 섭취가 높을 경우 혈중 및 뇨중 칼슘농도를 정기적으로 관찰한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증이 있는 환자

3) 칼슘결석이 있는 환자

4) 신장 칼슘 결석의 병력이 있거나 결석이 형성될 위험성이 있는 환자

5) 신장애 환자

6) 병상에 있는 움직일 수 없는 환자

7) 사르코이드증 환자

8) 가성부갑상선기능저하증 환자

9) 임부 및 수유부

3. 이상반응

1) 콜레칼시페롤 투여시 다음과 같은 이상반응이 나타날 수 있다.

두통, 무력증, 피로, 근육통, 식욕부진, 체중감소, 성장부진, 오심, 구토, 변비, 설사, 다갈, 다뇨, 탈수, 고혈압, 칼슘결석, 신장 및 혈관등의 조직석회화, 신장 장애, 초과골석회화, 부정맥, 정신적 증상, 자각 장애, 관절통, 근무력증, 졸립, 질소혈증, 과민반응, 구갈, 혼동, 가스팽만, 복통, 금속성 맛, 구강건조, 발진, 가려움

또한 고칼슘뇨증, 고칼슘혈증, 고인산혈증, 고인산뇨증이 나타날 수 있다.

2) 임상시험

성인(20-64세) 84명을 대상으로 6개월간의 위약대조 임상시험에서 보고된 약물이상반응은 주로 투여부위 이상반응이었으며, 새로 확인된 약물이상반응은 다음과 같다.

주사부위육아종, 주사부위결절, 주사부위반응, 주사부위두드러기, 주사부위감염

4. 일반적 주의

- 1) 임상시험에서 비타민 D가 결핍된 환자에 콜레칼시페롤을 투여 후 혈중 25-히드록시 비타민 D 및 부갑상선 호르몬량 등을 평가하였다.
- 2) 과량투여에 따라 이상반응이 증가하므로 비타민 D 결핍(통상, 혈액 중 25-히드록시 비타민 D 농도 10ng/ml 미만)환자에 이 약을 투여 할 때에 혈중 25-히드록시 비타민 D량 등을 모니터링 하여야 한다.
- 3) 혈청 크레아티닌을 3-6개월마다 측정하여 확인한다. 특히 고령자와 강심배당체 또는 이뇨제를 병용투여하는 환자는 혈청 크레아티닌 수치를 정기적으로 관찰한다. 신기능이상 증상이 있는 경우 환자의 상태에 알맞게 용량을 적절하게 감소하거나 투여를 중지한다.
- 4) 칼슘 및 인산의 신배설에 이상이 있는 환자는 혈중 및 뇨중 칼슘 농도를 관찰한다.
- 5) 벤조타디아디아진(benzothiadiazine) 유도제 치료를 받고 있는 환자는 혈중 및 뇨중 칼슘 농도를 정기적으로 관찰한다.

5. 상호작용

- 1) 페니토인등의 항경련제, 바비트레이트류, 글루코코르티코이드는 비타민D의 작용에 영향을 줄 수 있다.
- 2) 콜레스티라민, 콜레스티폴, 오르리스타트는 비타민D의 흡수를 감소시키고, 만성 알콜 중독의 경우 간에서 비타민D의 보유를 감소시킬 수 있다.
- 3) 치아짓 이뇨제는 신장의 칼슘 배설을 감소시켜 고칼슘혈증을 가져올 수 있다. 따라서 장기간 치료시에는 혈중 및 뇨중 칼슘농도를 관찰해야 한다.
- 4) 비타민D를 투여하는 동안 칼슘농도가 증가하여 강심배당체의 독성을 증가시키고, 부정맥이 발생할 수 있다. 이러한 환자는 ECG를 측정하고, 혈중 및 뇨중 칼슘농도를 관찰해야 한다.
- 5) 알루미늄을 함유한 제산제는 비타민 D의 흡수를 감소시켜 이 약의 효과를 저해할 수 있다.

으며, 마그네슘을 함유한 제제는 고마그네슘혈증을 일으킬 수 있다.

6) 동물시험에서 칼시페롤과 와파린을 함께 투여시 와파린의 작용이 증가되었다. 이 약과 와파린을 병용투여 시 주의한다.

6. 임부에 대한 투여

1) 동물에서의 최기형성 연구는 진행된 바 없다.

2) 임신 중 과량의 비타민D 투여하지 않는다. 고칼슘혈증으로 인해 소아에게 신체적 • 정신적 지연, 판상부대동맥협착, 망막병증을 야기할 수 있다. 따라서, 이 약은 임부 및 수유부에 사용하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

12세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다

8. 과량투여 시의 처치

1) 과량투여시에는 비타민D의 투여를 중지하고, 칼슘의 섭취를 줄인다. 또한 이뇨를 증가시키고 수분 섭취를 늘린다.

9. 적용상의 주의사항

1) 이 약은 다른 약과 혼합하여 사용하지 않는다.

2) 개봉 후에는 신속히 사용하고, 잔액은 폐기한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광하여 1~25℃에서 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 1~ 25℃에서 보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.06.08				
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2017.09.19	2017.07.19	2017.07.19	2017.08.24.	

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조제5항 및 제2조제8호 [별표2] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(앰플→프리필드시린지)

제출자료 구분	자료번호																				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					
제출범위	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	주11 △	x	x	x	x	△	주9 △	○	○	○	○	주8
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	

제28조제4항 제27조에도 불구하고 다음 각 호의 예와 같이 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당 제출자료를 면제할 수 있다.

○ 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가품목(비타민D3비오엔주(콜레칼시페롤))과 동일 주성분 및 첨가제를 함유한 새로운 제형의 주사제(앰플→프리필드시린지)로 개발함. 동규정 제28조제4항에 따라 임상시험의 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정됨에 따라 해당 제출자료를 면제함.
- 아울러, 신청품목과 동일 주성분 및 분량의 기허가품목(앰플)의 허가사항, 신청품목의 보관조건(차광하여 보관) 및 제형(프리필드시린지에 알맞게 허가사항 작성함).

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 비타벨라프리필드주사(콜레칼시페롤)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 비타민D3제
- 약리작용 기전 : 콜레칼시페롤 보급

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 품목과 주사제 제형(앰플 → 프리필드시린지)이 다른 품목의 허가 신청
- 기허가품목과 동일 주성분 및 첨가제로 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 비타민 D가 결핍된 고령자 및 청소년에서의 비타민D 결핍의 예방과 치료
- 치료법
 - 경구용 비타민D보급제
 - 비경구용 비타민D보급제 : 비타민D3비오엔주(콜레칼시페롤 200,000IU)등
- (참고) 비타민결핍의위험이 있는 환자에서 비타민D보급 권고사항
(Guidelines on Vitamin D Deficiency, Holick et al. J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7):1911 - 1930)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 안전성 쟁점사항에 대하여 알려진 바 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

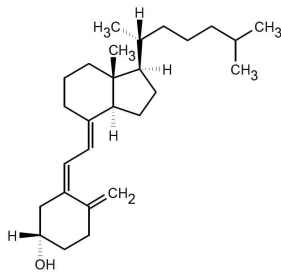
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 콜레칼시페롤 (cholecalciferol)
- 일반명 : (3β,5Z,7E)-9,10-secocholesta- 5,7,10(19)-trien-3-ol
- 분자식 : C₂₇H₄₄O (MW 384.64)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 콜레칼시페롤 : 'EP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 중쇄트리글리세리드

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 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 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 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 checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존시험 수행
- 장기보존시험 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	USP Glass type1 Glass Cartridge, Plunger(Butyl rubber)	3batch 18개월 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 제조일로부터 18개월, 밀봉용기, 차광하여 1~25℃에서 보관

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 3batch 장기보존 18개월 모든 시험항목 기준에 적합함. 직접용기는 무색투명한 유리시린지이나, 2차 포장재를 사용하여 차광, 실온(1~30℃)을 대표하는 25℃에서 안정성시험 수행하였으므로 신청 저장방법 1~25℃ 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청품목은 기허가품목(비타민D3비오엔주(콜레칼시페롤))과 동일 주성분 및 첨가제를 함유한 새로운 제형의 주사제(앰플→프리필드시린지)로 개발함. 동규정 제28조제4항에 따라 임상시험의 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정됨에 따라 해당 제출자료를 면제함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	신청품목	기허가품목 1	기허가품목 2
제품명	비엠하이디주(콜레칼시페롤)	비타민D3비오엔주(콜레칼시페롤)	비엠하이디주(콜레칼시페롤)
회사명	(주)한국비엠아이	광동제약	(주)한국비엠아이
허가일자	-	2012-06-28	2015-10-13
분류	전문	전문의약품	
주성분 분량	1ml 중 콜레칼시페롤 5mg (200,000IU)	1mL 중 콜레칼시페롤 5mg(200,000 IU)	1mL 중 콜레칼시페롤 5mg(200,000 IU)
효능효과	1. 비타민 D가 결핍된 고령자 및 청소년에서의 비타민D 결핍의 예방과 치료 2. 비타민 D가 결핍된 성인에서의 비타민D 결핍의 치료	1. 비타민 D가 결핍된 고령자 및 청소년에서의 비타민D 결핍의 예방과 치료 2. 비타민 D가 결핍된 성인에서의 비타민D 결핍의 치료	(좌동)
용법용량	의사의 처방에 따라 사용하되, 혈액 중 25-히드록시 비타민D량을 확인하여 용량을 조절한다. 이 약 투여 후 성인의 경우 3개월, 청소년은 6개월 내에 치료효과와 내약성이 검토되어야 하며, 이를 바탕으로 재 투여 여부를 결정한다. 과량 투여에 따라 이상반응이 증가하므로 필요량 이상으로 투여되지 않도록 한다. - 성인 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 청소년 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 고령자 : 콜레칼시페롤로서 100,000IU을 근육주사한다. 연간 투여량이 콜레칼시페롤로서 600,000IU가 넘지 않도록 한다.	의사의 처방에 따라 사용하되, 혈액 중 25-히드록시 비타민D량을 확인하여 용량을 조절한다. 이 약 투여 후 성인의 경우 3개월, 청소년은 6개월 내에 치료효과와 내약성이 검토되어야 하며, 이를 바탕으로 재 투여 여부를 결정한다. 과량 투여에 따라 이상반응이 증가하므로 필요량 이상으로 투여되지 않도록 한다. - 성인 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 청소년 : 콜레칼시페롤로서 200,000IU을 근육주사한다. - 고령자 : 콜레칼시페롤로서 100,000IU을 근육주사한다. 연간 투여량이 콜레칼시페롤로서 600,000IU가 넘지 않도록 한다.	(좌동)