의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-01-18	접수번호	20220005851
신청구분		자료제출의약품 (3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 7. 새로운 제형(동일투여경로))		
신 청 인 (회사명)		(주)태준제약		
제 품 명		수프렙미니정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		무수황산나트륨 / 황산칼륨 / 무수황산마그네슘 * DMF등록대상 성분 아님		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(146.3375mg) 중 무수황산나트륨 109.375mg, 황산칼륨 19.5625mg, 무수황산마그네슘 10.0mg		
최종 허가 사항	허가일자	2023-04-19		
	효능·효과	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장
심사부서		약효동등성과 제품화지원팀 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장 (통계) 이민규 심사원, 김문신 연구관, 정지원 과장 (기시) 이나영 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장 (RMP)이승진 심사원, 박선임 사무관, 이인선 사무관代
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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

대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척

○ 용법·용량

성인에서 아래와 같이 분할 투여 방법으로 복용한다. 1) 검사 전날 검사 전날 이른 저녁에 이 약 160정을 473mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 473mL를 두 차례 더 복용한다. 2) 검사 당일 검사전날 저녁에 약을 복용 후 10~12시간이 지난 검사 당일 오전에 이 약 160정을 473mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 473mL를 두 차례 더 복용한다. 적어도 검사 2시간 전 또는 의사가 지시한 시간까지 이 약 복용 및 추가 물 섭취를 완료한다. 검사 전날에는 가벼운 아침식사를 하거나, 맑은 액체만 복용한다. 검사 당일에는 검사 전까지 맑은 액체만 복용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응이 있는 환자 2) 위장관 폐색 또는 천공이 있거나 의심되는 환자 3) 위정체 환자 4) 장 폐색 환자 5) 독성 결장염, 독성 거대결장증 환자 6) 중증의 신장애 환자(사구체 여과율이 30mL/min/1.73m2미만인 환자)

7) 중증 탈수환자

8) 복수 환자

9) 울혈성심부전 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 체액 및 혈청화학 검사치 이상 환자(4. '일반적 주의' 1)~2), 4) 참조)

2) 발작의 병력이 있거나 고위험 환자(4. '일반적 주의' 3) 참조)

3) 부정맥 위험 환자(4. '일반적 주의' 5) 참조)

4) 신기능 장애 또는 신장기능에 영향을 미칠 수 있는 약물 병용 환자 (4. '일반적 주의' 6) 참조)

5) 대장 점막 궤양 및 허혈성 대장염 환자 (4. '일반적 주의' 7) 참조)

6) 중증의 활동성 궤양성 대장염 (4. '일반적 주의' 8) 참조)

7) 구토반사장애 환자, 흡인 또는 역류 경향이 있는 환자

3. 이상반응

이 약의 다른 제형(경구용 액제)에서 아래표와 같은 이상반응이 보고되었다.

표1. 이 약의 다른 제형(경구용 액제)에서 나타난 이상반응

	매우흔함(≥1/10)	흔함(≥1/100, <1/10)
전신	전반적인 불편감	
위장관계	복부팽창, 복통, 구역	구토
신경계		두통
실험실적 검사*	혈중 중탄산염 감소, 혈중 칼슘 증가, 혈중 요산 증가	음이온 차이 증가, 총 빌리루빈 증가, 혈중요소질소(BUN) 증가, 혈중 염소이온 증가, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 삼투압 감소 및 증가, 혈중 칼륨 증가, 혈중 나트륨 감소

*이 약의 다른제형(경구용 액제) 투약 전 검사 결과와 대장 검사 당일 검사 결과와 수치 비교

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여 후 설사를 할 수 있으므로 투여 전 후 및 투여 시 적절하게 수분을 보충하여야 한다. 만약 이 약 복용 후 상당한 구토 또는 탈수의 징후가 나타난다면 대장검사 후 실험실적 검사(전해질, 크레아티닌 및 BUN 수치)를 고려하여야 한다. 체액 및 전해질 이상은 부정맥, 발작, 신장애와 같은 심각한 부작용이 유발될 수 있다.

2) 체액 및 전해질 이상 환자에 대해서는 이 약 투여 전 정상화가 이루어져야 한다. 아울러, 전해질 또는 체액 이상 발생 위험이 높은 환자 또는 이러한 위험성을 증가시키는 약물을 복용하고 있는 환자의 경우 신중히 투여하여야 한다.
3) 발작의 병력이 없던 환자에서도 드물게 검사용 하제로 인한 일차성 전신 발작 및/또는 의식 소실이 보고되었으며 이런 증상은 전해질 이상(저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증) 및 낮은 혈청 삼투압과 관련이 있다. 신경학적 이상은 체액 및 전해질 이상의 교정으로 회복 된다. 발작의 병력이 있는 환자 또는 발작의 위험이 증가된 환자의 경우 신중히 투여한다. 삼환계 항우울제 복용환자, 벤조다이아제핀계 약물 복용을 중단한 환자, 알코올 금단 환자, 저나트륨혈증 환자 또는 의심되는 환자인 경우 이러한 발작의 위험이 증가될 수 있다.
4) 이 약은 일시적으로 요산의 상승을 야기 시킬 수 있다. 통풍이 있는 환자에서 요산 변동은 급성 통풍 발작을 촉발시킬 수 있다. 이 약 투여 전 통풍 또는 다른 요산 대사 장애가 있는 환자에게 요산 상승 가능성을 고려해야 한다.
5) 삼투성 이온 하제로 인한 심각한 부정맥은 거의 보고되지 않았으나, QT 연장 병력이 있는 환자, 조절되지 않는 부정맥환자, 심근경색증을 최근에 경험한 환자, 불안정 협심증 환자, 심근증 환자 등과 같이 부정맥의 위험이 증가된 환자의 경우 신중히 투여하여야 한다. 심각한 심부정맥이 우려되는 환자에 대해서는 대장 검사 전·후 심전도 검사 실시를 고려하여야 한다.
6) 신장애 환자 또는 신기능에 영향을 미칠 수 있는 약(이뇨제, 안지오텐변환효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 비스테로이드성소염제 등)을 복용하고 있는 환자의 경우 신중히 투여하여야 한다. 이러한 환자에게 투여할 경우 충분한 수분 섭취를 권고하고, 대장 검사 전·후 실험실적 검사(전해질, 크레아티닌 및 BUN 수치) 실시를 고려하여야 한다
7) 삼투성 하제의 경우 대장 점막에 아프타성 궤양을 유발할 수 있으며, 심각한 경우 입원이 필요한 허혈성 대장염이 보고된 바 있다. 자극성 하제와 동시 복용할 경우 이러한 위험을 증가시킨다. 염증성 장질환(IBD)으로 알려져 있거나 의심환자에게서 내시경 결과를 해석할 때 검사 전에 복용한 하제로 인한 점막 궤양을 고려해야 한다.
8) 위장관 폐색 또는 천공이 의심되는 경우 진단을 통해 이러한 환자에게 투여되지 않도록 한다. 심각한 활동성 궤양성 대장염 환자의 경우 신중히 투여하도록 한다.
9) 환자의 내약성을 위하여 병에 들어 있는 정제(160정)를 물과 함께(473mL) 복용하고 추가로 물을 섭취하여야 한다. 정해진 물의 양보다 적게 복용할 경우 구역, 구토, 탈수 및 전해질 이상이 나타날 수 있는 위험이 증가한다.

5. 상호작용

1) 체액 또는 전해질 이상의 위험이 나타날 가능성이 높은 약물을 복용하고 있는 환자 또는 이러한 환자에는 신중히 투여하여야 한다.
2) 이 약을 투여하기 전 1시간 이내에 복용한 경구투여제는 이 약으로 인해 씻겨 내려가서 위장관을 통한 흡수가 저해될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약에 대한 기형 발생 영향에 대한 동물 시험은 수행되지 않았으며, 이 약의 투여로 여성의 생식능 또는 임부에 투여 시 태아에 미치는 영향은 알려진바 없다. 이 약은 진단상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 임산부에게 투여한다.
2) 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지 알려진 바 없지만 많은 약물이 유즙으로 분비되기 때문에 이 약을 수유부에 투여 시 주의를 기울인다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 다른 제형(경구용 액제)으로 연구된 임상시험에서 65세 또는 75세 이상의 고령 환자에 투여 되었으며 젊은 환자와 비교하여 유효성 및 안전성에 차이가 나타나지 않았다. 간, 신장 또는 심장 기능이 저하될 가능성이 높으며 체액 및 전해질 이상으로 인한 부작용에 더 취약할 수 있다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 바꾸어 넣지 않는다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

대장 내시경 검사 시 전처치용 장세척이 필요한 성인 86명을 대상으로, 전향적, 무작위배정, 평가자 눈가림, 평행, 다기관, 활성대조 3상 임상시험이 수행하여, 이 약

(무수황산마그네슘 3.2g, 황산칼륨 6.26g, 무수황산나트륨 35.0g/320정) 또는 대조약(무수황산마그네슘 2.88g, 황산칼륨 5.63g, 무수황산나트륨 31.5g, 시메티콘 0.32g/28정)을 대장내시경 전날 및 당일 분할 경구 투여하였다.

1차 유효성 평가변수는 PP(per protocol)군에서의 독립평가위원회에 의해 평가된 대장 정결 효과의 성공 분율(Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율)로 정의하였다, 시험 결과, 대장 정결 효과의 성공 분율은 시험군에서 100.0%(40명/40명), 대조군에서 100.0%(42명/42명)였다.

표 1. Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율

구분	이 약(N=40)	대조약(N=42)
성공(successful cleansing)	40명(100.0%)	42명(100.0%)
실패(unsuccessful cleansing)	0명(0.0%)	0명(0.0%)

N=계획서 순응 관찰된 시험대상자 수(PP군)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

1) 주성분 : 무수황산나트륨 * DMF 등록대상 아님.
2) 주성분 : 황산칼륨 * DMF 등록대상 아님.
3) 주성분 : 무수황산마그네슘 * DMF 등록대상 아님.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 4년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항나목제2호

○ **(위해성 관리계획)** 제출

* '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제7조의2제1항

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	2022.01.18.	2022.01.20.	2022.01.19.	-	-
1차보완 요청일자	2022.03.28.	2022.03.17.	2022.03.24.	-	-
1차보완 접수일자	2023.03.03.	2023.03.06.	2023.03.03.	2023.03.07.	2023.03.06.
2차보완 요청일자	2023.03.31.	-	2023.03.28.	2023.03.29.	-
2차보완 접수일자	2023.04.10.	-	2023.04.10.	2023.04.10.	-
최종처리 일자	2023.04.19.	2023.03.15.	2023.04.18.	2023.04.18.	2023.03.17.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) [별표 1] 3. 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		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)														
3. 새로운 조성	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	※	※	※	○	×	○	○	주3,4
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	×	×	×	×	×	주11 △	×	×	△	주9 △	×	○	○	주8
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	
면제사유	4(독성), 5(약리)에 관한 자료 : 사유서 제출(동 규정 제28조제4항에 따라 안전성·유효성 제출자료 면제)																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 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
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(수프렙미니정)은 기허가 액제(수프렙액)의 제형을 정제로 개발한 제품으로 동일 효능·효과의 기허가 정제와 비교임상시험을 수행하였음
- '대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척'에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적확증임상시험 1편을 제출하였음.

- 대장(X선, 내시경)검사를 받는 환자를 대상으로 무작위배정, 평가자눈가림, 활성대조, 비열등성 3상 임상시험에서 시험약(수프렙미니정) 또는 대조약(오라팡정)을 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 독립평가자에 의해 Harefield 상의 장정결도 성공(Grade A 또는 B)으로 판정된 대상자의 비율은 시험약(40/40)과 대조약(42/42) 모두 100%였음.
- 안전성 측면에서 전반적 이상반응은 대장 내시경 전처치에서 예측 가능한 이상반응이었고 발생빈도는 시험군에서 높게 관찰되었으나 모두 경증이었고 회복되었음. 또한 기허가 품목에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.

[약어 및 정의]

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
CS	Clinical Significant
HCS	Harefield cleansing scale
FAS	Full Analysis Set
PPS	Per-Protocol Set

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 수프렙미니정
- 주성분 : 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 721. X선 조영제
- 약리작용 기전
- 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘 : 황산염을 주성분으로 삼투작용에 의한 배변효과로 장정결을 나타냄.

1.2. 기원 및 개발경위

- 동일투여경로(새로운 제형(액제→정제)) 및 유효성분의 새로운 조성(복합제→복합제)로 개발된 제품으로 동일 효능·효과의 기허가 정제와의 비교임상시험을 수행하였음.
- 신청품목은 기허가 액제(수프렙액)의 황산염 특유의 짠맛과 쓴맛을 개선하여 복약순응도를 높이기 위하여 정제로 개발된 복합제로, 기존 액제 제품의 불쾌한 맛을 차폐하고 기존 정제 제품과 비교 시 크기를 줄여 복용 편의성을 개선하기 위해 개발함.
- 신청품목의 신청 효능효과는 "대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척"로, 신청품목의 안전성·유효성 입증을 위한 치료적확증 임상시험 1편을 제출하였음.

- 국내 허가현황 : 수프렙액(액제)
- 국외 허가현황 : Suprep bowel prep kit(미국 허가일: 2010.8.5.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
  - 삼투성 하제: 폴리에틸렌글리콜, 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘 등
  - 자극성 하제: 피코설페이트나트륨 등
  - 염류성 하제: 인산수소나트륨 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 체액 및 전해질 이상은 부정맥, 발작, 신장애와 같은 심각한 부작용이 유발될 수 있음
- 발작의 병력이 없던 환자에서도 드물게 검사용 하제로 인한 일차성 전신 발작 및/또는 의식 소실이 보고되었으며 이런 증상은 전해질 이상(저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증) 및 낮은 혈청 삼투압과 관련이 있음. 발작의 병력이 있는 환자 또는 발작의 위험이 증가된 환자의 경우 신중히 투여해야 함
- 일시적으로 요산의 상승을 야기 시킬 수 있음. 통풍이 있는 환자에서 요산 변동은 급성 통풍 발작을 촉발시킬 수 있음 이 약 투여 전 통풍 또는 다른 요산 대사 장애가 있는 환자에게 요산 상승 가능성을 고려해야 함
- 삼투성 이온 하제로 인한 심각한 부정맥은 거의 보고되지 않았으나, QT 연장 병력이 있는 환자, 조절되지 않는 부정맥환자, 심근경색증을 최근에 경험한 환자, 불안정 협심증 환자, 심근증 환자 등과 같이 부정맥의 위험이 증가된 환자의 경우 신중히 투여해야 함
- 신장애 환자 또는 신기능에 영향을 미칠 수 있는 약(이뇨제, 안지오텐변환효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 비스테로이드성소염제 등)을 복용하고 있는 환자의 경우 신중히 투여해야 함

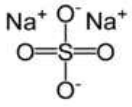
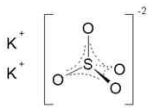
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

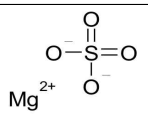
- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
1	무수황산나트륨	sodium sulfate anhydrous	Na_2SO_4	
2	황산칼륨	Potassium sulfate	K_2SO_4	

3	무수황산마그네슘	Magnesium sulfate anhydrous	$MgSO_4$	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 무수황산나트륨 : 'USP'에 따름
- 황산칼륨 : 'KP'에 따름
- 무수황산마그네슘 : 'USP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병(HDPE병, LDPE캡)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
- 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합하므로 신청 사용기간(제조일로부터 24개월) 및 저장방법(기밀용기, 실온(1~30℃) 보관) 인정 가능함

4. 독성에 관한 자료

- 사유서 제출('의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당 제출자료를 면제할 수 있음)

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 사유서 제출('의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제28조제4항에 따라 시험자체가 이론적·기술적으로 실시 불가능하거나 실시 가능하더라도 실시하는 것이 무의미하다고 인정되는 경우에는 해당 제출자료를 면제할 수 있음)

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당없음

5.2. 효력시험

- 해당없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험실시기관에서 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>시험제목 및
디자인</th><th>대상환자,
투여용량 및
방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">안전성·유효성시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>시험번호 : CTP0303 (2022.12.23)

시험제목 : 대장내시경 검사 시의 전처치용 장세척을 위한 자를 대상으로 하는 전향적, 무작위배정, 평가자 눈가림, 평행, 다기관, 제 3상 임상시험

대상환자 : 대장내시경예정인 만19세 이상 성인 남녀

• 투여용량 및 방법 : 분할투여
• 시험약 : CTP-0303
• 대조약 : 오라팡정

• 대상자수
- 무작위배정 : 84명
- FAS군: 83명
- PPS군: 82명</td><td>〈유효성〉
- 1차: Harefield 정결도 척도 A/ B

〈안전성〉
이상반응등</td><td>〈유효성 평가〉
• 1차 유효성 평가변수 : (PPS군) 독립평가자에 의해 평가된 HCS상, 전반적 정결도가 ‘성공’ #1으로 평가된 시험대상자 비율
#1: HCS 결과가 A 또는 B
Table 1. 독립평가자에 의해 평가된 HCS상, 전반적 정결도가 ‘성공’으로 평가된 시험대상자 비율 (PPS)
<table>
<tr><th></th><th>CTP0303
N=40</th><th>오라팡정
N=42</th></tr>
<tr><td>n(%)</td><td>40(100.00)</td><td>42(100.00)</td></tr>
<tr><td>95% CI†</td><td>(91.19, 100.00)</td><td>(91.59, 100.00)</td></tr>
<tr><td>Difference(95% CI)‡</td><td>-</td><td></td></tr>
</table>
정결도 ‘성공’=HCS(대장내시경) 정결도 평가 결과가 Grade A 또는 Grade B
%=n/PPS*100
†각 군별 정결도 성공율에 대한 95% 신뢰구간(Clopper-pearson)
‡(시험군 정결도 성공율-대조군 정결도 성공율)에 대한 95% 신뢰구간(Chan-Zhang)
비열등성 한계=-15%
Note: 시험군과 대조군의 모든 대상자가 ‘성공’으로 평가되어 SAS에서 정확신뢰구간(Chan-Zhang) 산출이 불가능하였다. 참고의 목적으로 NCSS를 사용한 정확신뢰구간을 구한 값은 아래와 같다.
Difference (95% CI) 'Agriest-Min exact' = 0 (-10.21%, 9.53%)
- PPS군에서 전반적 정결도가 성공인 시험대상자 비율은 시험군 100%(40/40), 대조군 100%(42/42)였음

• 이차유효성 평가변수
<table>
<tr><td colspan="4">① Harefield 정결도 척도상 A,B,C,D로 평가된 시험대상자 각각의 분율</td></tr>
<tr><td></td><td>CTP0303 (N=40)</td><td>오라팡정 (N=42)</td><td>p-value</td></tr>
<tr><td>Grade A</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Grade B</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td></td></tr>
<tr><td>Grade C</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td></td></tr>
<tr><td>Grade D</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">② HCS상 각 5개 segment 별 정결도가 ‘높음’으로 평가된 시험대상자 비율</td></tr>
<tr><td>상행결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>횡행결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>하행결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>-</td></tr>
<tr><td>S결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>직장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="4">③ HCS의 5개 segment별 평균점수</td></tr>
<tr><td>상행결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>횡행결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>하행결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>S결장</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험제목 및 디자인	대상환자, 투여용량 및 방법	평가항목	결과

직장	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
④용종(polyp)이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율				
1개 이상 발견	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
발견부위 우측결장	[redacted]	[redacted]		
발견부위 좌측결장	[redacted]	[redacted]		
발견부위 직장	[redacted]	[redacted]		
⑤선종(adenoma)이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율				
용종 발견 대상자 중 선종 1개이상	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
발견부위 우측결장	[redacted]	[redacted]		
발견부위 좌측결장	[redacted]	[redacted]		
발견부위 직장	[redacted]	[redacted]		
⑥ 투여 만족도				
만족도점수 평균	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
⑦투여 순응도				
75%이상	[redacted]	[redacted]		
100%완료	[redacted]	[redacted]		
⑧ 대장내시경 총 검사시간				
총 검사시간 (분)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

<안전성>

- 84명 중 시험군 68.29%(28/41명)에서 58건, 대조군 41.86%(18/43명)에서 42건이었고, Solicited ADR 발생률은 시험군 63.41%(26/41명)에서 52건, 대조군 37.21%(16/43명)에서 34건이었음.
- 개별 약물이상반응 발생률은 복부팽만(시험군29.27%, 대조군 16.28%), 구역(시험군 24.39%, 대조군 18.60%), 어지러움(시험군 29.27%, 대조군 16.28%), 복통(시험군 17.07%, 대조군 4.65%)였고, 발생한 Solicited AE은 모두 경증이었음.
- Unsolicited ADR은 시험군 9.76%(4/41명), 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건이었음.
- 임상적으로 의미있는 심전도 변화는 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CTP0303]

1) 시험제목 : 대장내시경 검사 시의 전처치용 장세척을 위한 자를 대상으로 하는 전향적, 무작위배정, 평가자 눈가림, 평행, 다기관, 제 3상 임상시험
2) 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 평가자 눈가림, 활성대조, 비열등성 입증
3) 평가변수
 - 이차 유효성 평가변수 :
  ① 독립평가자에 의해 평가된 임상시험용의약품 경구 투여 후 Harefield 정결도 척도 상 A, B, C, D의 4 단계로 분류하여 평가된 시험대상자 각각의 분율

② 독립평가자에 의해 평가된 HCS 상 각 5개 segment 별 정결도가 '높음'#2으로 평가된 시험대상자 비율

③ 독립평가자에 의해 평가된 HCS의 각 5개 segment 별 평균 점수

④ 전체대장과 상행결장에서 용종이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율

⑤ 전체대장과 상행결장에서 선종이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율

⑥ 투여 만족도 설문 결과에 대한 만족도 및 예측타당도 평가

⑦ 임상시험용의약품 투여 순응도(100% 투약 완료 대상자 수 추가)

⑧ 대장내시경 총 검사 시간

[#2] : 각 5 개 segment(상행결장, 횡행결장, 하행결장, S-결장, 직장) 별 HCS 점수가 3 점 또는 4점

- 탐색적 평가변수 : 임상시험용의약품 1차 복용 후 최초 분변까지 걸리는 시간

4) 시험결과

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 85명의 시험대상자 중 safety set에 총 84명(시험군 41명, 대조군 43명)이 포함되었음. 무작위 배정된 85명의 시험대상자의 인구학적 특성은 두 군에서 유사하였음. FAS는 무작위배정 후 임상시험용 의약품을 한 번 이상 투여 받고 일차 유효성 평가가 가능한 시험대상자로 정의되었고, 일차 유효성 평가가 불가능한 대상자 1명은 제외되어 총 83명(시험군 40명, 대조군 43명)이 포함되었음. PPS는 FAS에서 중대한 임상시험계획서 위반이 없는 대장 내시경을 완료한 시험대상자로 정의되었고, PPS에서 약물 투여 순응도 75%미만인 대상자 1명은 제외되어 총 82명(시험군 40명, 대조군 42명)이 포함되었음.

② 1차 유효성 평가 결과

- 독립평가자에 의해 평가된 HCS 상, 전반적 정결도가 '성공'#1으로 평가된 시험대상자 비율
  #1: HCS 결과가 A 또는 B

- 유효성 평가 주분석군인 PPS군 분석 결과, 독립평가자에 의해 평가된 HCS상 전반적 정결도가 성공으로 평가된 시험대상자 비율은 시험군 100%(40/40명), 대조군 100%(42/42명)이었음. FAS군 분석 결과, 시험군은 100%(40/40명), 대조군은 97.67%(42/43명)이었으며 대조군에서 1명은 복약순응도 75%미만으로 PPS군에서 제외되었음.

③ 2차 유효성 평가 결과

- 독립평가자에 의해 평가된 임상시험용의약품 경구 투여 후 HCS 정결도 척도 상 A, B, C, D의 4 단계로 분류하여 평가된 시험대상자 각각의 분율

- PPS에서 HCS 정결도 척도 상 A로 분류된 시험대상자는 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), B로 분류된 시험대상자는 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)으로 유사하였고, C 또는 D로 분류된 시험대상자는 두 군 모두에서 없었음. FAS에서는 대조군 [redacted]명이 Grade C로 분류되었고 이 외 결과는 PPS와 동일하였음.

- 독립평가자에 의해 평가된 HCS상 각 5개 segment별 정결도가 '높음'으로 평가된 시험대상자 비율

- PPS에서 정결도가 '높음'으로 평가된 시험대상자 비율은 '상행결장'에서는 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명) (p=[redacted]), '횡행결장'은 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명) (p=[redacted]), '하행결장'은 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 'S-결장'은 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명) (p=[redacted]), '직장'은 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)이었음. FAS 결과는 PPS 결과와 유사하였음.

- 독립평가자에 의해 평가된 HCS의 각 5개 segment별 평균 점수
  - PPS에서 HCS 평균 점수(± SD)는 '상행결장'은 시험군 [redacted]점, 대조군 [redacted]점, '횡행결장'은 시험군 [redacted]점, 대조군 [redacted]점, '하행결장'은 시험군 [redacted]점, 대조군 [redacted]점, 'S-결장'은 시험군 [redacted]점, 대조군 [redacted]점, '직장'은 시험군 [redacted]점, 대조군 [redacted]점으로, 각 Segment별 HCS 평균 점수는 두 군에서 유사하거나 대조군에서 약간 높았음. FAS 결과는 PPS 결과와 유사하였음.

- 전체대장과 상행결장에서 용종이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율
  - PPS에서 용종(polyp detection)이 1개 이상 발견된 시험대상자는 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)이었음. 용종 발견 부위는 '우측결장' 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), '좌측결장' 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), '직장' 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)이었음. FAS 결과는 PPS 결과와 유사하였음.

- 전체대장과 상행결장에서 선종이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율
  - PPS에서 선종(adenoma detection) 이 1개 이상 발견된 시험대상자 비율은 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)이었음. 선종 발견 부위는 '우측결장' 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군[redacted]%([redacted]/[redacted]명), '좌측결장' 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)이었고, '직장' 에서는 두 군 모두 발견되지 않았음.

- 투여 만족도 설문 결과에 대한 만족 및 예측타당도 평가(점수가 낮을수록 만족도 높음)
  - PPS에서 투여 만족도 평균 점수(± SD)는 시험군 [redacted]점, 대조군 [redacted]점이었고, 예측타당도 '요청'인 그룹에서 투여 만족도 평균 점수(± SD)는 시험군 [redacted]명에서 [redacted]점, 대조군 [redacted]명에서 [redacted]점으로 대조군에서의 만족도가 높은 경향을 보였음. 예측타당도 '거부'인 그룹에서 투여 만족도 평균 점수(± SD)는 시험군 [redacted]명에서 [redacted]점, 대조군 [redacted]명에서 [redacted]점이었음.

- 임상시험용의약품 투여 순응도
  - PPS에서 평균 투여 순응도(± SD)는 시험군 [redacted]%, 대조군 [redacted]%이었고, 범주별로는 두 군 모두 모든 대상자가 '[redacted]%이상' 이었음. 투여 순응도가 [redacted]%인 시험대상자는 시험군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명), 대조군 [redacted]%([redacted]/[redacted]명)이었음. FAS에서는 투여 순응도 '[redacted]% 이상 [redacted]%미만'에 대조군 [redacted]명 있었고, 이 외 대상자는 모두 '[redacted]% 이상' 이었으며, 투여 순응도가 [redacted]%인 시험대상자가 시험군 [redacted]%, 대조군 [redacted]% 이었음.

- 대장내시경 총 검사 시간
  - PPS에서 대장내시경 총 검사 시간(± SD) 평균은 시험군 [redacted]분, 대조군 [redacted]분으로 유사하였음. FAS 결과는 PPS 결과와 유사하였음.

- 임상시험용의약품 1차 투약 완료 후 최초 분변까지 걸리는 시간
  - PPS에서임상시험용의약품 투약 완료 후 최초 분변까지 걸리는 시간의 중앙값은 시험군 [redacted]분(Min, Max: [redacted], [redacted]), 대조군 [redacted]분(Min, Max: [redacted], [redacted]) 이었고, Kaplan-Meier curve 모형을 이용한 분석결과에서 대조군의 기울기가 시험군에 비해 더 완만하게 상승하였음. FAS 결과는, PPS 결과와 유사하였음.

④ 안전성 결과

• 전체 이상반응

- 안전성 평가는 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후 및 체중, 심전도로 평가하였고, 예측가능한 이상반응은 구역, 구토, 구갈, 무기력, 복부팽만, 복통, 두통, 어지러움 8가지에 대해 평가하였음. 안전성 분석군(Safety Set)에 속한 84명 중 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 이상반응(TEAE)으로 예측가능한 이상반응(Solicited AE) 발생률은 시험군 68.29%(28/41명)에서 58건, 대조군 41.86%(18/43명) 이었음. Solicited AE의 발생빈도는 복부팽만, 구역, 어지러움 등의 순이었으며, 투여군 별로는 '복부팽만'은 시험군 39.02%(16/41명)에서 16건, 대조군 25.58%(11/43명)에서 11건, '구역'은 시험군 24.39%(10/41명)에서 10건, 대조군 18.60%(8/43명)에서 8건, '어지러움'은 시험군 19.51%(8/41명)에서 8건, 대조군 11.63%(5/43명)에서 5건, '복통'은 시험군 19.51%(8/41명)에서 8건, 대조군 6.98%(3/43명)에서 3건, '두통'은 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 대조군 11.63%(5/43명)에서 5건, '구갈'과 '무기력'은 각각 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 대조군 9.30%(4/43명)에서 4건, '구토'는 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건이었음. 발생한 Solicited AE는 모두 '경증'이었으며, 이상반응 결과는 모두 회복되었고, 투여 중단을 초래한 이상반응은 없었음.
- Unsolicited AE 발생률은 시험군 56.10%(23/41명)에서 39건, 대조군 32.56%(14/43명)에서 18건이었음. 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p=0.0298).- Unsolicited AE 총 57건을 SOC별로 살펴보면, 'Gastrointestinal disorders' 시험군 48.78%(20/41명)에서 34건, 대조군 23.26%(10/43명)에서 13건이었음. 'Haemorrhoids' 시험군 14.63%(6/41명)에서 6건, 대조군 11.63%(5/43명)에서 5건, 'Gastritis' 시험군 7.32%(3/41명)에서 3건, 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건, 'Chronic gastritis' 시험군 7.32%(3/41명)에서 3건, 대조군 2.33%(1/43명)에서 1건 등의 순이었음.
- 임상시험 기간 중 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응, 사망한 사례 및 이상반응으로 임상시험용의약품을 중단한 사례는 없었음.

• 약물이상반응

- Solicited ADR은 총 86건 중 '복부팽만' 19건, '구역' 18건, '어지러움' 13건 등의 순으로 높았으며, 투여군 별로는 '복부팽만' 시험군 29.27%(12/41명)에서 12건, 대조군 16.28%(7/43명)에서 7건, '구역' 시험군 24.39%(10/41명)에서 10건, 대조군 18.60%(8/43명)에서 8건, '어지러움' 시험군 19.51%(8/41명)에서 8건, 대조군 11.63%(5/43명)에서 5건, '복통' 시험군 17.07%(7/41명)에서 7건, 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건, '구갈' 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 대조군 9.30%(4/43명)에서 4건, '두통' 시험군 7.32%(3/41명)에서 3건, 대조군 9.30%(4/43명)에서 4건, '구토'와 '무기력' 각각 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건 발현되었음.
- Unsolicited ADR 총 6건으로, 'Gastrointestinal disorders' 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 'Investigations' 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건 이었음. PT 별로는, 'Proctitis' 시험군 4.88%(2/41명)에서 2건이었고, 이 외는 'Colitis', 'Ileal ulcer' 시험군에서 각 1건씩, 'Blood magnesium increased', 'Electrocardiogram abnormal' 대조군에서 각 1건씩 발생되었음.

• 기타 안전성 평가

- 실험실적 검사 중 베이스라인 Non-CS에서 임상시험용의약품 투여 후(방문3, 4) CS로 변화한 경우는 총 2건으로 시험군 1건(25-(OH) Vitamin D), 대조군 1건(Mg)있었으며, 모두 약물 관련 이상반응이 수집되었음.
- 활력징후에서 투여군간 유의한 차이가 있는 항목은 없었음. 수축기혈압, 이완기 혈압, 체중에서 대장내시경 검사 전/후로 두 군 모두 군내 유의한 변화가 있었지만, 장정결 및 검사 시 수면마취 등으로 인한 일시적 변화로 판단되며, 대장내시경 검사 일주일 후 모두 베이스라인 수준으로 회복되었음.
- 심전도 검사에서 베이스라인 Non-CS에서 임상시험용의약품 투여 후(방문3, 4) CS로 변화한 경우는 대조군 1명에서 2건 있었으며, 약물 관련 이상반응이 수집되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 임상시험(CTP0303)에서 시험약 수프렙미니정은 대조약 오라팡정 투여시 독립평가자에 의해 평가된 HCS상, 전반적 정결도가 성공으로 평가된 시험대상자 비율 간 비열등성을 입증하였음.
- PPS군에서, 독립평가자에 의해 평가된 HCS상 전반적 정결도가 성공으로 평가된 시험대상자 비율은 시험군 100%(40/40명), 대조군 100%(42/42명)이었음.
- 이차유효성 평가변수인 독립평가자에 의해 평가된 HCS 척도 상 A,B,C,D로 분류하여 평가된 시험대상자 각각의 분율에서 HCS 정결도 척도 상 'A'로 분류된 비율이 시험군 95.0%(38/40명), 대조군 95.24%(40/42명), 'B'로 분류된 비율은 시험군 5%(2/40명), 대조군 4.76%(2/42명)이었고, C 또는 D로 분류된 시험대상자는 없었음.
  - 독립평가자에 의해 평가된 HCS상 각 5개 segment 별 정결도가 '높음'(각 segment 별 HCS 점수가 3점 또는 4점)으로 평가된 시험대상자의 비율은 모든 segment에서 두 군 모두 95% 이상이었으며, segment 별 평균 점수에서 횡행결장은 시험군 3.50±0.55점, 대조군 3.81±0.40점으로 대조군에서 높았으나 이 외에서는 두 군간 HCS 평균 점수에서 두 군에서 유사하였음
  - 투여 만족도(점수가 높을수록 만족도 낮음)설문 결과, 평균 투여 만족도 점수는 시험군 102.50±72.90점, 대조군 82.74±53.67점이었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가는 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후 및 체중, 심전도에 대해 평가하였고, 예측가능한 이상반응은 구역, 구토, 구갈, 무기력, 복부팽만, 복통, 두통, 어지러움 8가지에 대해 평가하였음. 안전성 분석군(Safety Set)에 속한 84명 중 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 이상반응(TEAE)으로 예측가능한 이상반응(Solicited AE) 발생률은 시험군 68.29%(28/41명)에서 58건, 대조군 41.86%(18/43명)에서 42건으로 시험군에서 높은 경향을 보였으나 모두 경증으로 회복되었음. Solicited ADR 발생률은 시험군 63.41%(26/41명)에서 52건, 대조군 37.21%(16/43명)에서 34건이었음. 개별 약물이상반응 발생률은 복부팽만(시험군 29.27%, 대조군 16.28%), 구역(시험군 24.39%, 대조군 18.60%), 어지러움(시험군 19.51%, 대조군 11.63%), 복통(시험군 17.07%, 대조군 4.65%)이었음.
- 발생한 Solicited AE는 모두 '경증'이었으며, 이상반응 결과는 모두 회복되었고, 투여 중단을 초래한 이상반응은 없었음.
- Unsolicited AE 발생률은 시험군 56.10%(23/41명)에서 39건, 대조군 32.56%(14/43명)에서 18건으로 시험군에서 높았음. Unsolicited ADR 발생률은 시험군 9.76%(4/41명)에서 4건, 대조군 4.65%(2/43명)에서 2건이었으며, SOC에 따른

Unsolicited AE는 'Gastrointestinal disorders'에서 두 군간 발생률에서 차이가 있었으나, 대부분의 이상반응은 'Haemorrhoids', 'Gastritis', 'Diverticulum', 'Colitis' 등과 같이 내시경 검사 시 발견되는 이상반응에 해당하였음. 본 임상시험 기간 중 중대한 이상반응과 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 이상반응은 없었음.

- 실험실적 검사, 활력징후 및 심전도 검사결과 두 군간 유사하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.6.1 가교시험

- 해당없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 활성대조약(오라팡정)과의 비교임상시험에서 일차유효성 평가변수인 독립평가자에 의해 평가된 HCS상 전반적 정결도가 성공으로 평가된 시험대상자 비율은 시험군과 대조군 모두 100%였음.
- 이차 유효성 평가변수인 독립평가자에 의해 평가된 HCS척도 상 A,B,C,D로 분류하여 평가된 시험대상자 각각의 분율, HCS상 각 5개의 segment별 정결도가 높음으로 평가된 시험대상자 비율, 용종 발견율, 선종 발견율, 투여 만족도, 복약 순응도, 최초 분변까지 걸리는 시간에 대해서 두 군간 유사하였음.
- 안전성 측면에서 전반적 이상반응은 대장 내시경 전처치에서 예측 가능한 이상반응이었고 발생빈도는 시험군에서 높게 관찰되었으나 모두 경증이었고 회복되었음. 또한 기허가 품목에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유사제품 : 미국, Sutab 허가일 2020.11.10.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 수프렙미니정, 오라팡정 및 수프렙액과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	태준제약(주)	허가일	2023.04.19.
제품명	수프렙미니정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.1, 2023.04.05
주성분 및 함량	1정(146.3375밀리그램) 중 무수황산나트륨 109.375밀리그램, 황산칼륨 19.5626밀리그램, 무수황산마그네슘 10.0밀리그램		
효능·효과	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*
2. 중요한 잠재적 위해성		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*
3. 중요한 부족정보		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)