의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.12.26.	접수번호	20230211079
신청구분		자료제출의약품(■허가□변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)태준제약		
제 품 명		쿨프렙골드산		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		폴리에틸렌글리콜3350, 무수황산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 시메티콘, 아스코르브산		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(용액용산제) 1) A제 : 알루미늄 호일 파우치에 든 흰색 또는 미황색의 분말로 망고스틴향이 있다. 2) B제 : 알루미늄 호일 파우치에 든 흰색의 결정 또는 결정성 가루로 냄새는 없고 신 맛이 있다.		
신청 사항	효능효과	대장내시경 검사, 대장 X선 검사 시의 전처치용 장세척		
	용법용량	만 19세 이상 성인에서 아래와 같이 복용한다. [포장단위. A제 : 1포(39.675g) 중, B제 : 1포(9.0g) 중] [약액 조제] 반투명의 플라스틱 용기에 이 약 A제와 B제의 분말을 각각 1포씩 넣은 후 적당량의 물을 넣고 용해시킨 다음, 다시 용기의 400mL에 대한 눈금선까지 물을 붓고 충분히 흔들어 조제 용액을 준비한다. [복용방법] 가) 이틀 분할 복용 방법 : 검사 전날 저녁 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL을 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 그 다음날 아침도 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL를 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 이 과정은 검사를 시작하기 최소한 2시간 전에 완료되어야 한다. 약액을 조제한 후 바로 복용하고, 사용되지 않거나 남은 용액은 버려야 한다. 나) 당일 분할 복용 방법 : 검사 당일 오전 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL을 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 1~2시간 이후, 동일하게 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL를 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 이 과정은 검사를 시작하기 최소한 2시간 전		

		에 완료되어야 한다. 약액을 조제한 후 바로 복용하고, 사용되지 않거나 남은 용액은 버려야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2024.09.23.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		약효동등성과(안유) 첨단의약품품질심사과(품질) 의약품안전평가과(RMP/PMS)	심사담당자	(안유) 최미섭 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장 (품질) 이희진 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP/PMS) 정희금 심사관, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 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

대장내시경 검사, 대장 X선 검사 시의 전처치용 장세척

○ 용법·용량

만 19세 이상 성인에서 아래와 같이 복용한다. [포장단위. A제 : 1포(39.675g) 중, B제 : 1포(9.0g) 중] [약액 조제] 반투명의 플라스틱 용기에 이 약 A제와 B제의 분말을 각각 1포씩 넣은 후 적당량의 물을 넣고 용해시킨 다음, 다시 용기의 400mL에 대한 눈금선까지 물을 붓고 충분히 흔들어 조제 용액을 준비한다. [복용방법] 가) 이틀 분할 복용 방법 : 검사 전날 저녁 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL을 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 그 다음날 아침도 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL를 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 이 과정은 검사를 시작하기 최소한 2시간 전에 완료되어야 한다. 약액을 조제한 후 바로 복용하고, 사용되지 않거나 남은 용액은 버려야 한다. 나) 당일 분할 복용 방법 : 검사 당일 오전 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL을 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 1~2시간 이후, 동일하게 약액 조제 방법에 따라 조제 용액 400mL를 준비하여 30분 동안 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 400mL를 두 차례 더 마신다. 이 과정은 검사를 시작하기 최소한 2시간 전에 완료되어야 한다. 약액을 조제한 후 바로 복용하고, 사용되지 않거나 남은 용액은 버려야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 발작 병력이 없는 환자에서 폴리에틸렌글리콜 제제와 관련한 전신성 강직-간대성 발작이 드물게 보고되었다. 발작은 전해질 이상 (예:저나트륨혈증, 저칼륨혈증)과 관련이 있으며, 신경학적 이상은 체액 및 전해질 이상을

보정함으로써 해결되었다. 따라서, 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제 등 전해질 이상 위험을 증가시키는 약물을 사용하거나 저나트륨혈증 또는 의심 환자에서는 주의하여야 한다. 이러한 환자에서는 약물투여 전후 실험실적 검사 (나트륨, 칼륨, 칼슘, 크레아티닌, BUN)를 수행하도록 한다.

2) 장폐색증, 위장관폐쇄, 천공, 독성대장염, 독성 거대 결장 환자에는 투여하지말고 중증 궤양성 대장염 환자에서는 신중히 투여하도록 한다.

3) 대장 전처치제로써 이온 삼투성 하제는 심방세동을 포함한 심각한 부정맥이 드물게 보고되고 있다. 이런 이상반응은 심장병 위험인자나 전해질 불균형을 가진 환자에서 주로 발생하고 있다.

4) 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 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 환자

2) 소화관 폐색이 있거나 의심되는 환자

3) 소화관 천공이 있거나 의심되는 환자

4) 탈수증이나 중증의 심부전증 환자

5) 심정지 과거력이 있는 환자

6) 뚜렷한 점막 손상을 가져올 수 있는 결장질환 (독성 결장염, 독성 거대결장증 등)이 있는 환자

7) 위마비 등 위배출 장애환자

8) 장폐색증 환자

9) 글루코오스-6-인산탈수효소 결핍 환자 (아스코르브산이 함유되어있다.)

10) 의식불명 환자

11) 18세 미만인 환자 (소아에 대한 임상경험이 없으므로 소아에는 투여하지 않는다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 장관 협착, 고도의 변비 환자

2) 고령자, 쇠약자

3) 구토반사장애 환자, 의식이 혼미한 환자, 코위영양관으로 이 약을 투여하는 환자 등 폐흡인이 일어나기 쉬운 환자, 흡인 또는 역류 경향이 있는 환자, 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 30mL/분), 급성 중증 염증 질환 환자, 연하곤란 환자

4) 심한 복부팽만감이나 복통을 호소하는 환자

5) 중증 궤양성 대장염 환자

6) 부정맥 위험이 있는 자 (예로, 심혈관 질환, 갑상선 질환 혹은 전해질 불균형 치료하는 환자)

7) 빈혈이 있거나 어지럼증이 의심되는 자

4. 이상반응

1) 이 약의 3상 임상시험에서 아래와 같은 약물이상반응이 확인되었다.

표 1. 이 약에서 나타난 이상반응

구 분	매우 흔하게 (≥10%)	흔하게 (≥1% 이고 <10%)
위장관계	오심 구토 복통 복부팽창	만성 위염 헬리코박터 위염
전신 및 투여부위	무기력	

	구갈	
정신신경계	어지러움	두통
혈관		고혈압
실험실적 검사*		알라닌 아미노 전이 효소 증가 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 이상

* : 이 약 투약 전 검사 결과와 대장 검사 당일 검사 결과와 수치 비교

2) 유사제제에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
- 위장관계 : 구토, 구역, 소화불량, 복부 팽만, 항문 불쾌감, 복통, 상복부통, 하복부통, 삼킴곤란
- 면역기계 : 약물 과민반응
- 대사 및 영양 : 탈수
- 정신신경계 : 수면장애, 어지러움증, 두통, 편두통, 졸림
- 전신 및 투여부위 : 권태, 갈증, 피로, 무력증, 오한, 통증, 배고픔, 불쾌감
- 자율중추신경계 : 두근거림, 빈맥, 일시적 혈압상승/감소, 안면홍조
- 임상실험실적검사 : 간기능 검사 이상, 고나트륨혈증, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 저인산혈증, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 혈중 중탄산염 감소, 음이온 차이 증가/감소, 혈중 염소 증가/감소, 고삼투 상태

3) 이외에 기타 폴리에틸렌글리콜 제제에서 발진, 두드러기, 콧물, 피부염, 부종, 아나필락시스 양반응 등 알레르기 반응이 보고 되었으며, 특히 60세 이상 고령자에서 위점막 손상 (Mallory-Weisstear)에 의한 상부 위장관출혈, 식도천공, 심장 무수축 및 폴리에틸렌글리콜 흡인 후 급성 폐부종 등이 보고되었다.

4) 시판 후 경험

다음의 이상반응이 다른 폴리에틸렌글리콜 제제 사용 중 보고되었다.
- 심혈관계 : 빈맥, 심계항진, 고혈압, 부정맥, 심방세동, 말초부종, 심장무수축, 급성폐부종, 실신, 탈수증
- 위장관계 : 말로리바이스 째짐으로 인한 상부 위장관 출혈, 식도천공(주로 위식도역류질환 동반)
- 과민반응 : 아나필락시스 반응, 발진, 두드러기, 가려움증, 입술붓기, 혀부종, 얼굴부종, 호흡곤란, 가슴긴장, 목구멍긴장, 콧물, 피부염, 열, 오한
- 신경계 : 진전, 발작
- 신장 : 신기능 장애, 신부전

5. 일반적 주의

1) 환자의 일상적인 배변 상태를 확인하여 이 약 투여 전에 적절한 배변활동이 이루어졌는지를 확인하고, 또한 투여 중에도 배변이 적절히 이루어지는지 확인한다.

2) 이 약을 투여한 후 약1시간 후부터 장운동이 시작되며, 그 전에 복부팽만감을 경험할 수도 있다. 심한 고창, 복부팽만감이나 복통이 발생하면 증상이 사라질 때까지 투여속도를 늦추거나 일시적으로 투여를 중지하며, 복통이 계속되면 적절한 진찰과 검사를 한 후, 투여지속 여부를 신중히 검토하여야한다.

3)부종, 호흡곤란, 피로증가, 심부전과 같은 체액 또는 전해질 이동으로 인한 증상이 나타날 경우, 혈장내 전해질을 측정하고 이상이 있는 경우 적절히 치료하여야한다.

4) 쇠약한 환자, 건강상태가 좋지 않은 환자, 임상적으로 유의한 신장애 환자, 부정맥 환자 및 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대해서는 약물투여전 기저치와 약물투여후 전해질, 신장기능 및 ECG 검사를 고려하여야 한다.

약물투여 도중이나 투여 후에 부정맥이나 체액/전해질 이상을 나타내는 어떠한 증상들이라도 (예, 부종, 숨가쁨, 피로증가 및 심장마비) 발현되면 혈장 전해질을 측정하고, ECG를 모니터링하고 필요시 적절하게 치료한다.

5) 대장정결용 이온 삼투성 완하제 사용과 관련된 중대한 심부정맥(심방세동 포함) 사례가 드물게 보고되었다. 대부분 기저에 심장 위험 요인과 전해질 장애가 있는 환자에서 발생하였다. 부정맥 위험성이 큰 환자(QT 간격

연장, 조절되지 않는 부정맥, 최근 심근경색증, 불안정 협심증, 울혈성 심부전, 심근병증, 또는 전해질 불균형 경험이 있는 환자)에게 이 약을 처방할 때 주의해야 한다. 중증 심부정맥 위험성이 높은 환자에 대하여 투여 전 그리고 대장내시경 후 심전도 검사를 고려해야 한다.

6) 이 약 투여시 설사를 할 수 있으므로 투여전후 및 투여 시 적절하게 수분을 보충하여야 한다. 이 약을 용해 시 사용하는 물은 추가 복용하는 물을 대체하지 못하므로 약물 섭취 후 용법용량 항에 따라 물을 추가복용하도록 한다.

7) 삼투성 완하제는 대장 점막에 아프타성 궤양을 발생시킬 수 있다. 입원이 필요한 중대한 허혈성 대장염 사례가 보고되었다. 자극성 완하제와 이 약의 병용은 점막궤양과 허혈성 대장염의 위험을 증가시키므로 권장하지 않는다. 염증창자질환 환자 또는 의심환자의 대장검사 결과물을 판독할 때 전처치로 인한 점막궤양의 잠재성을 고려해야 한다.

8) 물의 추가복용

투약 과정 중 물을 복용하는 것 이외에, 추가적으로 물을 복용 할 수 있다. 색이 있어 장을 착색시킬 수 있는 음료는 피한다.

모든 물은 아래 시점에 복용이 완료되어야 한다.

- 검사 2시간 이전

9) 이 약을 투여한 후 병원 혹은 검진센터로 이동하기 위해서 배변이 진정되는 적절한 시간이 고려되어야 한다. 당일 분할 복용방법보다 이틀 분할 복용방법으로 투여하는 경우 최초 분변까지 걸리는 시간이 빠를 수 있다.

10) 음식 섭취시 유의사항

고형 식이는 투약이 시작되기 이전부터 임상 검사 후까지 제한되어야 한다.

- 이틀 분할 복용방법

검사 전날, 환자는 아침과 점심식사를 유동식 등 가벼운 식사로 하며 점심식사는 첫번째 약물 복용시점을 기준으로 적어도 3시간 이전에는 완료되어야 한다.

- 당일 분할 복용방법

검사 전날, 환자는 아침과 점심식사를 유동식 등 가벼운 식사로 하며 저녁식사는 맑은 죽 또는 수프 등으로 적절하게 하고 대략 저녁 8시 전에는 완료되어야 한다.

11) 이 약이 운전이나 기계조작에 영향을 미치는지의 여부는 알려져 있지 않다.

12) 이 약은 투약과정에서 527.04mmol (약 12.1166g) 의 나트륨을 포함하고 있다. 나트륨 섭취를 조절해야 하는 환자에게 이점은 반드시 고려되어야한다. 이 나트륨 중 일정 비율만 흡수되게 된다.

13) 이 약은 투약과정에서 13.41mmol (약 0.52g) 의 칼륨을 포함하고 있다. 칼륨 섭취를 조절해야하거나 신장기능이 떨어져 있는 환자에서 이점은 반드시 고려되어야 한다.

14) 이 약과 전분 기반 점도조절제를 혼합할 경우 잠재적인 상호작용이 발생할 수 있다. 이 약의 구성 성분인 폴리에틸렌글리콜은 연하 곤란 환자에게 사용되는 전분 기반 점도조절제와 혼합될 시 해당 액제의 점도를 떨어트린다.

15) 이 약은 대장 내시경 검사 시 장내 기포제거를 위한 시메티콘 성분이 포함(총 320mg/2포(A제) 중)되어 있다.

6. 상호작용

1) 이 약을 투여하기 전 1시간 이내에 복용한 경구투여제는 이 약으로 인해 씻겨 내려가서 위장관을 통한 흡수가 저해될 수 있다. 특히 치료영역이 좁거나 반감기가 짧은 약물의 경우 영향을 받을 수 있다.

2) 이 약과 자극성 완하제 병용 시 점막 궤양이나 허혈성 대장염 위험성이 증가할 수 있다. 이 약 투여 중에는 자극성 완하제(예 : 비사코딜, 피코설페이트나트륨 등) 사용을 피해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성을 대상으로 이 약의 주성분에 대해 평가된 자료는 제한적이거나 정보가 없다. 동물 실험의 생식독

성에서 간접적으로 해로운 영향을 나타냈다. 임상적으로, 폴리에틸렌글리콜 3350의 전신적 노출은 무시할만한 수준이기 때문에 임신에 대한 영향은 없을 것으로 예측된다.
예방적 조치로써, 임신 중에는 이 약의 사용을 피하길 권장한다.
2) 수유부에 대한 투여
이 약의 주성분과 대사체가 모유를 통해 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유에 이 약의 주성분이나 대사체 분비에 대한 정보가 부족하다.
신생아나 유아에서 위험을 배제할 수 없다.
모유수유를 중단하거나 이 약에 대한 투여를 중단할 것인지는 아이에게 모유수유 했을 때의 이점과 여성치료의 이점을 비교하여 결정되어야 한다.
8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.
9. 고령자에 대한 투여
고령자에 투여 시 약에 대한 민감도가 높아질 수 있으므로 주의하여야 한다.
10. 과량투여시의 처치
과량투여시 중증의 전해질 이상, 탈수와 혈액량 감소의 증상 및 징후를 초래할 수 있다. 과량을 복용한 환자는 주의깊게 모니터하고, 안정될 때까지 합병증 증상을 치료해야 한다.
11. 적용상의 주의
1) 투여 전에 다른 성분 및 향료 등을 용액에 첨가해서는 안된다.
2) 물에 용해시킨 후 바로 복용하고, 사용되지 않거나 남은 용액은 버려야 한다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
13. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보
대장 내시경 검사 시 전처치용 장세척이 필요한 성인 126명을 대상으로, 이 약의 이틀 분할 복용방법 (이 약 1)과 당일 분할 복용방법 (이 약 2)을 활성약 대조로 평가하였다. 표 2.와 같이 대장 정결 효과의 성공 분율 (Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율)이 이 약 이틀 또는 당일 분할 투여군에서 모두 100% 및 대조약 투여군에서 100%로 보고되었다. 이 성공 분율에 대한 차이를 통계처리하여 시험약의 대조약 대비 대장 정결 효과를 입증하였다.

표 2. Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율

구 분	이 약 1 (이틀분할복용) N=39	이 약 2 (당일분할복용) N=44	대조약 (PEG-Asc1)) N=43
성공률			
N	39	44	43
성공 (successful cleansing)	39 (100.00%)	44 (100.00%)	43 (100.00%)
실패 (unsuccessful cleansing)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

N=계획서 순응 관찰된 시험대상자 수(PP군)
해당 항목의 시험대상자 수 (%)
PEG-Asc1) : 2L의 약액량을 갖는 아스코르브산을 포함한 폴리에틸렌글리콜 3350 계열의 전처치제

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사대상 의약품에 해당(6년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제4호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.12.26.	2023.12.26.	2023.12.26.	-	-
보완요청 일자	2024.03.25.(1차) 2024.09.10.(2차)	2024.03.21.(1차) 2024.09.06.(2차)	2024.03.22.(1차) 2024.09.06.(2차)	-	-
보완접수 일자	2024.08.30.(1차) 2024.09.19.(2차)	2024.08.30.(1차) 2024.09.19.(2차)	2024.08.30.(1차) 2024.09.19.(2차)	-	-
최종처리 일자	2024.09.23.			-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] 3. 유효성분의 새로운 조성, 5. 새로운 용법·용량 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

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(쿨프렙골드산)은 기허가 용액용산제(크린뷰올산) 대비 주성분의 종류(시메티콘 추가) 및 함량이 유사하고 물복용량이 변경된 제제로서 동일 효능·효과의 기허가 용액용산제(쿨프렙산)와의 비교임상시험을 수행하였음.
- '대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척'에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증임상시험 1편을 제출하였음.

- 대장(X선, 내시경)검사를 받는 환자를 대상으로 무작위배정, 평가자눈가림, 활성대조, 비열등성 3상 임상시험에서 시험약A(쿨프렙골드산, 이틀분할투여) 또는 시험약B(쿨프렙골드산, 당일분할투여) 또는 대조약(쿨프렙산)을 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 독립평가자에 의해 Harefield 상의 장정결도 성공(Grade A 또는 B)으로 판정된 대상자의 비율은 시험약A(이틀분할투여)(39/39명), 시험약B(당일분할투여)(44/44명), 대조약(43/43명) 모두 100%였음.
- 안전성 측면에서 전반적 이상반응은 대장 내시경 전처치에서 예측 가능한 이상반응이었고 발생빈도는 시험군에서 일부 높게 관찰되었으나 대부분 경증이었고 모두 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 : 쿨프렙골드산
  - 주성분 : 폴리에틸렌글리콜3350, 무수황산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 시메티콘, 아스코르브산
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 721. X선 조영제
- 약리작용 기전
  - 폴리에틸렌글리콜3350, 무수황산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 아스코르브산 : 삼투성하제
  - 시메티콘 : 장내 기포제거제

1.2. 기원 및 개발경위

- 동일투여경로[유효성분의 새로운 조성(복합제→복합제), 새로운 용법·용량 의약품]로 개발된 제품으로 동일 효능·효과의 기허가 용액용산제(쿨프렙산)와의 비교임상시험을 수행하였음.
- 신청품목의 신청 효능효과는 "대장내시경 검사, 대장 X선 검사 시의 전처치용 장세척"로, 신청품목의 안전성·유효성 입증을 위한 치료적확증 임상시험 1편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 : 크린뷰올산(용액용산제)
- 국외 허가현황 : Suprep bowel prep kit(미국 허가일: 2010.8.5.), Plenvu powder for oral solution (유럽 허가일: 2017.10.23.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 대장내시경 검사, 대장 X선 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

- 부종, 호흡곤란, 피로증가, 심부전과 같은 체액 또는 전해질 이동으로 인한 증상이 나타날 경우, 혈장내 전해질을 측정하고 이상이 있는 경우 적절히 치료해야 함.
- 쇠약한 환자, 건강상태가 좋지 않은 환자, 임상적으로 유의한 신장애 환자, 부정맥 환자 및 전해질 불균형 위험이 있는 환자에 대해서는 약물투여전 기저치와 약물투여 후 전해질, 신장기능 및 ECG 검사를 고려해야 함. 약물투여 도중이나 투여 후에 부정맥이나 체액/전해질 이상을 나타내는 어떠한 증상들이라도 (예, 부종, 숨가쁨, 피로증가 및 심장마비) 발현되면 혈장 전해질을 측정하고, ECG를 모니터링하고 필요시 적절하게 치료함.
- 대장정결용 이온 삼투성 완화제 사용과 관련된 중대한 심부정맥(심방세동 포함) 사례가 드물게 보고되었음. 대부분 기저에서 심장 위험 요인과 전해질 장애가 있는 환자에서 발생하였음. 부정맥 위험성이 큰 환자(QT 간격 연장, 조절되지 않는 부정맥, 최근 심근경색증, 불안정 협심증, 울혈성 심부전, 심근병증, 또는 전해질 불균형 경험이 있는 환자)에게 이 약을 처방할 때 주의해야 함. 중증 심부정맥 위험성이 높은 환자에 대하여 투여 전 그리고 대장내시경 후 심전도 검사를 고려해야 함.

- 삼투성 완화제는 대장 점마겡 아프타성 궤양을 발생시킬 수 있음. 입원이 필요한 중대한 허혈성 대장염 사례가 보고되었음. 자극성 완화제와 이 약의 병용은 점막궤양과 허혈성 대장염의 위험을 증가시키므로 권장하지 않음. 염증창자질환 환자 또는 의심환자의 대장검사 결과물을 판독할 때 전처치로 인한 점막궤양의 잠재성을 고려해야 함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 현황

승인번호	일련번호	승인일자	제목
100959	202200629	2022.08.01.	대장내시경 검사 시의 전처치용 장세척을 위한 자를 대상으로 하는 전향적, 무작위배정, 단일눈가림 (평가자), 평행, 다기관, 제 3상 임상시험 [CTP0301 / Ver.2.0]

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보/ 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 폴리에틸렌글리콜3350 : USP '폴리에틸렌글리콜3350'항에 따름
- 무수황산나트륨 : USP '무수황산나트륨'항에 따름
- 염화나트륨 : KP '염화나트륨'항에 따름
- 염화칼륨 : EP '염화칼륨'항에 따름
- 시메티콘 : USP '시메티콘'항에 따름
- 아스코르브산 : KP '아스코르브산'항에 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
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 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	알루미늄 호일 파우치	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 24개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상정책과 실태조사 결과 적합 [[redacted]] (업체 요청으로 비공개)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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 colspan="6">안전성·유효성시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>CTP0301 (2023.09.21.)</td><td>대장내시경 검사 시의 전처치용 장세척을 위한 자를 대상으로 하는 전향적, 무작위배정, 단일눈가림(평가자), 평행, 다기관, 제3상 임상시험</td><td>▸ 대장내시경을 시행하고자 하는 수검자

● 시험약: CTP-0301
- 대조약 : 쿨프렙산

● 대상자수
- 스크리닝: 142명
- 무작위배정 : 137명
-SS군: 137명
-FAS군: 134명
-PPS군: 126명

● 시험약 : 이틀분할투여(CT</td><td><유효성>
- 1차: Harefield 정결도 척도 A 또는 B

<안전성>
이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 심전도</td><td><유효성>
- 1차 유효성 평가변수 : 대장내시경을 시행하고자 하는 수검자를 대상으로, 임상시험용 의약품 투여에 대한 대장정결도(HCS)로 평가되는 장정결도에 대해서 각 시험군과 대조군 간을 비교하여 비열등성 평가
Table 17. 독립평가자에 의해 평가된 HCS 상, 전반적 정결도가 '성공'으로 평가된 시험대상자 비율 (PPS 분석군, FAS 분석군)
<table><tr><th>Visit</th><th>통계량</th><th>시험군A
n (%)</th><th>시험군B
n (%)</th><th>대조군
n (%)</th><th>합계
n (%)</th></tr><tr><td>PP 군</td><td></td><td>N=39</td><td>N=44</td><td>N=43</td><td>N=126</td></tr><tr><td rowspan="3">'성공' 시험대상자</td><td>n</td><td>39</td><td>44</td><td>43</td><td>126</td></tr><tr><td>성공 1)</td><td>39 (100.00)</td><td>44 (100.00)</td><td>43 (100.00)</td><td>126 (100)</td></tr><tr><td>95% 신뢰구간</td><td>(90.97, 100.00)</td><td>(91.96, 100.00)</td><td>(91.78, 100.00)</td><td>(97.11, 100.00)</td></tr><tr><td>STEP 1</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">시험군 A 와 대조군의 차이</td><td colspan="2">95% 하한 2)</td><td colspan="2">95% 상한 2)</td></tr><tr><td colspan="2">0.00</td><td colspan="2">0.00</td><td colspan="2">0.00</td></tr><tr><td>STEP 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="2">시험군 B 와 대조군의 차이</td><td colspan="2">95% 하한 2)</td><td colspan="2">95% 상한 2)</td></tr><tr><td colspan="2">0.00</td><td colspan="2">0.00</td><td colspan="2">0.00</td></tr></table>PPS군에서 전반적 정결도가 성공인 시험대상자 비율은 시험군 A 100%(39/39), 시험군B 100%(44/44), 대조군 100%(43/43)였음.</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험제목 및 디자인	대상환자, 투여용량 및 방법	평가항목	결과
			P0301-A) 및 당일분할투여(CT P0301-B)		다만, 세 군이 모두 동일하므로 군간 비율 차이의 신뢰구간 등은 통계적으로 산출되지 않음. – **이차유효성 평가변수** (업체 요청으로 비공개) 

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

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

<안전성>

- 예측된 약물이상반응(Solicited ADR)은 137명 중 시험군A 51.11%(23/45), 시험군B 50.00%(23/46), 대조군 43.48%(20/46)건이었으며, 시험군A와 대조군, 시험군B와 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 중대한 약물이상반응은 세 군 모두 없었음.

[redacted]

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

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[CTP0301]

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

2) 시험설계 : 다기관, 무작위배정, 단일눈가림 (평가자), 활성대조, 비열등성 입증

3) 평가변수

- 일차 유효성 평가변수 : (주분석 PPS) 독립평가자에 의해 평가된 HCS상, 전반적 정결도가 '성공'[#1]으로 평가된 시험대상자 비율

[#1]: HCS 결과가 A 또는 B

- 이차 유효성 평가변수 : (업체 요청으로 비공개)

[redacted]

- 탐색적 평가변수 : [redacted](업체 요청으로 비공개)

3) 시험결과

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 137명의 시험대상자 중 safety set에 총 134명(시험군A 43명, 시험군B 46명, 대조군 45명)이 포함되었음. 무작위 배정된 137명의 시험대상자의 인구학적 특성은 세 군에서 유사하였음.

[redacted]

[redacted] (업체 요청으로 비공개)

② 1차 유효성 평가 결과

- 독립평가자에 의해 평가된 HCS 상, 전반적 정결도가 '성공'[#1]으로 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 시험군A 100%(39/39명), 시험군B 100%(44/44명), 대조군 100%(43/43명)이었음. FAS군 분석 결과는 PPS 결과와 유사하였음.

③ 2차 유효성 평가 결과 (업체 요청으로 비공개)

[redacted]

- [redacted]
  - [redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

④ 안전성 결과

● 전체 이상반응 (업체 요청으로 상세 내용 비공개)

- 안전성 평가는 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후 및 체중, 심전도로 평가하였고, 예측된 이상반응(Solicited AE)은 복부팽만, 구역, 구갈, 무기력, 복통, 구토, 어지러움, 두통 8가지에 대해 평가하였음.
- 안전성 분석군(Safety Set)에 속한 [redacted]명 중 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 이상반응(TEAE)으로 예측된 이상반응(Solicited AE) 발생률은 [redacted]건, [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건으로 시험군에서 약간 높았음. 예측된 이상반응(Solicited AE)의 발생빈도는 복부팽만, 구역, 구갈 등의 순이었으며, 투여군 별로는 '복부팽만'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '구역'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '구갈'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '무기력'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '복통'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '구토'는 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted], 대조군 [redacted]에서 1건, '어지러움'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 2건, '두통'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건이었음. 발생한 Solicited AE의 중등도는 대부분 '경증'이었으며, 이상반응 결과는 모두 회복되었고, '중등증'인 경우는 시험군B 1명의 대상자에서 [redacted]건(구역, 구토)으로 별도의 처치나 치료 시행 없이 회복되었음.
- 그 외 이상반응(Unsolicited AE) 발생률은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건이었음. SOC(System Organ Class) 별로 살펴보면 'Gastrointestinal disorders'에서 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, 'Infections and infestations'에서 시험군A [redacted]에서 1건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, 'Metabolism and nutrition disorders'에서 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군에서 [redacted]에서 [redacted]건 등의 순이었음. 발생한 Unsolicited AE의 중등도는 대부분 '경증'이었으며, 이상반응 결과는 모두 회복되었고, '중등증'인 경우는 시험군A [redacted]명의 대상자에서 [redacted]건(알라닌 아미노 전이 효소, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 이상), 시험군B [redacted]명의 대상자에서 [redacted]건(알라닌 아미노 전이 효소, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가)으로 별도의 처치나 치료 시행 없이 회복되었으며, '중증'의 경우 시험군 B [redacted]명의 대상자에서 [redacted]건(직장암)으로 이상반응 결과는 회복 중이었음.
- 시험대상자에게 발생한 예측된 이상반응(Solicited AE) 및 그 외 이상반응(Unsolicited AE) 중 중대한 이상반응으로 평가된 사례는 발생하지 않았으며, 이상반응으로 인해 중도 탈락된 시험대상자는 없었음.

● 약물이상반응 (업체 요청으로 상세 내역 비공개)

- 예측된 약물이상반응(Solicited ADR) 발생률은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서[redacted]건, 대조군 [redacted]에서 38건으로 시험군에서 약간 높았음. 예측된 약물이상반응(Solicited AE)의 발생빈도는 복부팽만, 구역, 구갈 순이었으며, 투여군 별로는 '복부팽만'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '구역'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '구갈'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '무기력'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '복통'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '구토'는 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted], 대

조군 [redacted]에서 [redacted]건, '어지러움'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건, '두통'은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건이었음. 발생한 Solicited AE의 중등도는 대부분 '경증'이었으며, 이상반응 결과는 모두 회복되었고, '중등증'인 경우는 시험군B [redacted]명의 대상자에서 [redacted]건(구역, 구토)으로 별도의 처치나 치료 시행 없이 회복되었음.

- Unsolicited ADR는 총 [redacted]건으로, SOC 'Investigations'에서 시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted], 'Gastrointestinal disorders'에서 시험군B만 [redacted], 'Infections and infestations'에서 시험군B만 [redacted], 'Metabolism and nutrition disorders)에서 대조군만 [redacted], 'Vascular disorders'에서 시험군B만 [redacted]이었음. PT별로는 'Alanine aminotransferase increased'에서 시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted], 'Aspartate aminotransferase increased'에서 시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted], 'Blood creatine phosphokinase abnormal'에서 시험군A만 [redacted], 'Chronic gastritis'에서 시험군B만 [redacted], 'Helicobacter gastritis'에서 시험군B만 [redacted], 'Hyperlipidemia'에서 대조군만 [redacted], 'Hypertension'에서 시험군B만 [redacted]이었음.

• 기타 안전성 평가 (업체 요청으로 상세 수치 비공개)

- 실험실적 검사 중 혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 혈액지질 검사, 뇨 검사에서 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후(방문 3, 4) 변화량 및 임상시험용의약품 투여군 내 시점별 변화에 대해 비정상(CS)로 확인된 경우는 시험군A [redacted]명에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]이었으며 약물 관련 이상반응이 수집되었음. 그 외 일부 항목에서 시험군과 대조군 간 유의한 차이가 있었으나 임상적으로 유의할 만한 수준은 아니었음.
- 활력징후에서 투여군 간 유의한 차이가 있는 항목은 없었음. 임상시험용 의약품 투여군내 시점별 변화 수축기혈압, 이완기 혈압, 맥박, 체중에서 세 군 모두 임상시험용의약품 투여군 내 시점별 유의한 변화가 있는 항목들이 있었지만, 장정결 및 검사 시 수면마취 등으로 인한 일시적 변화로 판단되며, 임상시험용의약품 투여 후(방문 4) 모두 베이스라인 수준으로 회복되었음.
- 심전도 검사에서 베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여 후(방문 3, 4) 임상적 유의성 평가 결과 시험군과 대조군 간 유의한 차이는 없었음.

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

• 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당사항 없음

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

• 해당사항 없음

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

• 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 제출한 임상시험(CTP0301)에서 시험약 쿨프렙골드산은 대조약 쿨프렙산 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 시험군A 100%(39/39명), 시험군B 100%(44/44명), 대조군 100%(43/43명)이었음.

(업체 요청으로 상세 내용 비공개)

[redacted]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 (업체 요청으로 상세 내용 비공개)

- 안전성 평가는 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후 및 체중, 심전도로 평가하였고, 예측된 이상반응(Solicited AE)은 복부팽만, 구역, 구갈, 무기력, 복통, 구토, 어지러움, 두통 8가지에 대해 평가하였음.

- 안전성 분석군(Safety Set)에 속한 [redacted]명 중 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 이상반응(TEAE)으로 예측한 이상반응(Solicited AE) 발생률은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건으로 시험군에서 약간 높았으나 대부분 경증으로 회복되었음. 예측된 약물이상반응(Solicited ADR) 발생률은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건이었음. 개별 약물이상반응 발생률은 복부팽만(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted]), 구역(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted], 구갈(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted]), 무기력(시험군A [redacted], 시험군B , 대조군 [redacted], 복통(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted]), 구토(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted], 어지러움(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted], 두통(시험군A [redacted], 시험군B [redacted], 대조군 [redacted])이었음.
- 그 외 이상반응(Unsolicited AE) 발생률은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건이었음. Unsolicited ADR 발생률은 시험군A [redacted]에서 [redacted]건, 시험군B [redacted]에서 [redacted]건, 대조군 [redacted]에서 [redacted]건이었음. 본 임상시험 기간 중 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 이상반응은 없었음.
- 실험실적 검사, 활력징후 및 심전도 검사결과 세 군간 유사하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음.

6.6. 가교자료

- 해당없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 활성대조약(쿨프렙산)과의 비교임상시험에서 일차유효성 평가변수인 독립평가자에 의해 평가된 HCS상 전반적 정결도가 성공으로 평가된 시험대상자 비율은 시험군A, 시험군B, 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 세 군간 유사하였음.
- 안전성 측면에서 전반적 이상반응은 대장 내시경 전처치에서 예측 가능한 이상반응이었고 발생빈도는 시험군에서 일부 높게 관찰되었으나 대부분 경증이었고 모두 회복되었음. 또한 기허가 품목에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유사제품 : 미국, Suprep bowel prep kit, 허가일: 2010.8.5.
  유럽, Plenvu powder for oral solution, 2017.10.23.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 쿨프렙산, 크린뷰올산과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	태준제약(주)	**허가일**	-
제품명	쿨프렙골드산	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.2, 2024.09.05
주성분 및 함량	A제 : 1포(39.675g) 중, 폴리에틸렌글리콜3350 18g, 무수황산나트륨 17.5g, 염화나트륨 1 g, 염화칼륨 0.5g, 시메티콘 0.16g B제 : 1포(9.0g) 중, 아스코르브산 9.0g		
효능·효과	대장내시경 검사, 대장 X선 검사 시의 전처치용 장세척		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 구역 - 복부팽만 - 구갈 - 구토 - 복통 - 무기력 - 어지러움 - 탈수 - 전해질 장애 - 일시적 혈압변화 - 간기능검사이상 - 약물 과민 반응(아나필락시스 포함)	일반적 감시 및 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 위염 - 부정맥(심방세동 포함) - 천공/중증의 IBD로 인한 독성 거대결장 환자의 상태 악화 - 의식이 혼미한 환자/쇠약한 환자에서의 사례(특히, 코위영양관으로 이 약을 투여하는 환자) - 발작 - 심부전 - 신부전	일반적 감시 및 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 안내서
3. 중요한 부족정보		
- 글루코오스-6-인산탈수효소 결핍 환자	일반적 감시 및 시판 후 조사	- 첨부문서 (사용상의 주의사항)

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
- 유당불내증환자 - 소아 - 고령자 - 임부 및 수유부 - 중증의 신장애 환자		- 환자용 안내서

*** 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)**