의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.10.07.	접수번호	20240185004
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜인트로바이오파마		
제 품 명		이지팡정(무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(필름코팅정) 흰색의 장방형 필름코팅정		
최종 허가 사항	허가일자	2025.06.09.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 최미섭 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장 (품질) 이서윤 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품 등의 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 투여방법으로 복용한다. 1) 검사 전날 : 검사 전날 이른 저녁에 이 약 12정을 제공받은 컵을 이용하여 10분마다 2정씩 물 159mL와 함께 복용하고, 그후 물 318mL를 더 복용한다. 2) 검사 당일 : 검사 전날 저녁에 약을 복용 후 10~12시간이 지난 검사 당일 오전에 추가로 이 약 12정을 제공받은 컵을 이용하여 10분마다 2정씩 물 159mL와 함께 복용하고, 그후 물 318mL를 더 복용한다. 적어도 검사 2시간 전 또는 의사가 지시한 시간까지 이 약 복용 및 추가 물 섭취를 완료한다.

○ 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/1.73m^2 미만인 환자) 7) 중증 탈수 환자 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 3상 임상시험에서 아래와 같은 약물이상반응(ADR)이 확인되었다.

표 1. 이 약의 3상 임상시험에서 시험약을 투여한 환자(99명)에서 보고된 이상반응

기관계	매우 흔하게(≥1/10)	흔하게(≥1/100, <1/10)
위장관 장애	오심, 복부 팽창, 복통	구토, 구역질, 상복부 통증, 치핵
신경계 장애		어지러움, 두통
전신 장애 및 투여부위 상태		오한

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 대장 검사 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) 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 회복된다. 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 야기시킬 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 부정맥 환자, 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, 안지오텐신변환효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 비스테로이드성소염제 등)을 복용하고 있는 환자의 경우 신중히 투여하여야 한다. 이러한 환자에게 투여할 경우 충분한 수분 섭취를 권고하고, 대장검사 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) 용법.용량에 따라 투여해야 하며, 정해진 물의 양보다 적게 복용할 경우 구역, 구토, 탈수 및 전해질 이상이 나타날 수 있는 위험이 증가한다.
10) 검사 전날에는 가벼운 아침 식사를 하거나, 맑은 액체만 복용한다. 검사 당일에는 검사 전까지 맑은 액체만 복용해야 한다.
11) 이 약 투여 후 독립평가자에 의해 평가된 Harefield 정결도 척도 A, B, C, D의 4 단계로 분류하여 평가된 시험대상자의 각각의 분율은 이 약 복용에서 A등급 6.6%, B등급 90.3%로, 활성대조약에서 A등급 60.1%, B등급 37.0%으로 관찰되었다.

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 1 시간 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 알려진 바 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 약으로 연구된 임상시험에서 65 세 이상의 고령 환자에 투여되었으며 젊은 환자와 비교하여 유효성 및 안전성에 차이가 나타나지 않았다.

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 218 명의 대상으로, 전향적, 단일맹검, 무작위배정, 평행, 다기관, 활성약 대조, 비열등성 3 상 임상시험을 수행하여, 이 약(무수황산마그네슘 2.7g, 황산칼륨 5.3g, 무수황산나트륨 30g/24 정) 또는 대조약(무수황산마그네슘 2.88g, 황산칼륨 5.63g, 무수황산나트륨 31.5g, 시메티콘 0.32g/28 정)을 대장내시경 전날 및 당일 분할 경구 투여하였다.

1 차 유효성 평가변수는 PP(per protocol)군에서의 독립된 평가자 3 인 의해 평가된 대장 정결 효과의 성공 분율(Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B 로 평가된 시험대상자의 분율)로 정의하였다, 시험 결과, 대장 정결 효과의 성공 분율은 시험군에서 98.0%(96 명/98 명), 대조군에서 98.90%(90 명/91 명)였다.

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

구분	이 약 (N=86)	대조약 (N=91)
성공 (successful cleansing)	84명 (97.67%)	90명 (98.90%)
실패 (unsuccessful cleansing)	2명 (2.23%)	1명 (1.10%)

N=계획서 순응 관찰된 시험대상자 수(PP 군)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조 (주)인트로바이오파마, 경기도 평택시 서탄면 마두길 104-12 ,104-2 1동 1층(일부)및2층(일부)(보관소) (원료 칭량, 혼합, 연합, 정립, 최종혼합, 타정, 1,2차코팅, 선별, 포장)

전공정위탁제조(제조의뢰자) ㈜인트로바이오파마, 경기도 평택시 서탄면 마두길 104-12 ,104-2 1동 1층(일부)및2층(일부)(보관소)

전공정위탁제조(제조자) ㈜노바엠헬스케어, 경상북도 경산시 하양읍 지식산업4로 16-53(원료 칭량, 혼합, 연합, 정립, 최종혼합, 타정, 1,2차코팅, 선별, 포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)**

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

2. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 의약품등의사전검토-안정성에관한자료-의약품-신약외-이지팡정(접수번호 20240029222, 2024.02.08.)

○ 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-이지팡정(접수번호 20240029358, 2024.02.08.)

○ 의약품등의사전검토-안유에관한자료-의약품-신약외-이지팡 정(접수번호 20240049072, 2024.03.11.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.10.07.		

보완요청일자	2024.12.09.(!차) 2025.05.22.(2차)	2024.12.09.(!차) 2025.05.22.(2차)	2024.12.09.(!차) 2025.05.22.(2차)
보완접수일자	2025.04.16.(1차) 2025.06.02.(2차)	2025.04.16.(1차) 2025.06.02.(2차)	2025.04.16.(1차) 2025.06.02.(2차)
최종처리일자	2025.06.09.	2025.06.09.	2025.06.09.

[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) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

Ⅱ. 자료제출의약품, 제1부. 전문의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→복합제), 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

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(이지팡정)은 기허가 필름코팅정(오라팡정) 대비 주성분의 분량 변경(무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘), 용법용량 변경(정제 개수 감소(14정→12정)) 된 제제로서 동일 효능·효과의 기허가 필름코팅정(오라팡정)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 시험약(이틀분할투여) 또는 대조약(오라팡정)을 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 독립적 중앙 판독자가 평가한 HCS 상 정결도가 성공(Grade A 또는 B)으로 평가된 시험대상자 비율은 시험군(이틀분할투여) 97.67%(84/86명), 대조군 98.90%(90/91명)이었음.
- 안전성 측면에서 전반적 이상반응은 대장 내시경 전처치에서 예측 가능한 이상반응이었으며 발생빈도는 시험군과 대조군이 유사하였고 대부분 중등도 경증으로 해결/회복되었음. 또한 기허가 품목에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.

[약어 및 정의]

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
CS	Clinical Significant
HCS	Harefield cleansing scale
FAS	Full Analysis Set
PPS	Per-Protocol Set
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 이지팡정
  - 주성분 : 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 721. X선 조영제
- 약리작용 기전
  - 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘 : 삼투성하제

1.2. 기원 및 개발경위

- 동일투여경로[유효성분의 새로운 조성(복합제→복합제), 새로운 용법·용량 의약품]로 개발된 제품으로 동일 효능·효과의 기허가 필름코팅정(오라팡정)와의 비교임상시험을 수행하였음.
- 신청품목의 신청 효능효과는 "대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척"로, 신청품목의 안전성·유효성 입증을 위한 치료적확증 임상시험 1편을 제출하였음.

- 국내 허가현황 : 오라팡정(정제), 수프렙미니정(정제), 수프렙미니에스정(정제), 클린콜정(정제)
- 국외 허가현황 : SUTAB tablets, for oral use(미국 허가일: 2020.11.10.)

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

- 이 약 투여 후 설사를 할 수 있으므로 투여 전 후 및 투여 시 적절하게 수분을 보충 하여야 함. 만약 이 약 복용 후 상당한 구토 또는 탈수의 징후가 나타난다면 대장 검사 후 실험실적 검사(전해질, 크레아티닌 및 BUN 수치)를 고려하여야 함. 체액 및 전해질 이상은 부정맥, 발작, 신장애와 같은 심각한 부작용이 유발될 수 있음.
- 전해질 이상 환자에 대해서는 이 약 투여 전 정상화가 이루어져야 함. 아울러, 전해질 또는 체액 이상 발생 위험이 높은 환자 또는 이러한 위험성을 증가시키는 약물을 복용하고 있는 환자의 경우 신중히 투여하여야 함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

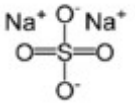
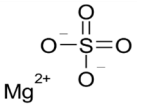
- 국내 임상시험 실시 현황

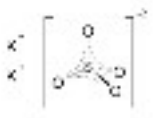
승인번호	일련번호	승인일자	제목
100888	202200518	2022.06.16.	대장내시경 전 장정결을 위한 하제 이지팡정의 유효성과 안전성을 확인하기 위한 전향적, 단일맹검, 무작위배정, 평행, 다기관, 활성약 대조, 비열등성 3상 임상시험 [IBP_EZ_01 / Ver.1.2]

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	화학명	일반명(INN)	분자식	구조식
주성분	무수황산나트륨	Sodium sulfate anhydrous CAS NO : 7757-82-6	Na_2SO_4 MW : 142.04	
	무수황산마그네슘	Magnesium sulfate anhydrous CAS NO : 7487-88-9	$MgSO_4$ MW : 120.37	

	황산칼륨	Potassium sulfate CAS NO : 7778-80-5	K_2SO_4 MW : 174.259	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 무수황산나트륨 USP 'Sodium Sulfate'에 따름
- 무수황산마그네슘 별규, 정량법을 제외한 모든 항목은 USP 'Magnesium sulfate'에 따름
- 황산칼륨 JP 'potassium sulfate'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

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험(□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 (잔류용매) ■ 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	HDPE병, LDPE캡	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장 방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제4항제1호에 따라 연용할 가능성이 없는 의약품인 경우의 반복투여독성시험 자료 면제 가능

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당사항 없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당사항 없음

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)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험제목 및 디자인	대상환자, 투여용량 및 방법	평가항목	결과
	안전성·유효성시험				
3상	이지팡정 (2024.07.23)	대장내시경 전 장정결을 위한 하제 이지팡정의 유효성과 안전성을 확인하기 위한 전향적, 단일맹검, 무작위배정, 평행, 다기관, 활성약 대조, 비열등성 3상 임상시험	▶ 대장내시경이 예정된 자 • 시험약: 이지팡정 • 대조약 : 오라팡정 • 대상자수 - 스크리닝: 218명 - 무작위배정 : 210명 -SS군: 206명 -FAS군: 203명 -PPS군: 177명 • 시험약 : 이틀분할투여	**<유효성>** - 1차: Harefield 정결도 척도 A 또는 B 대상자 비율(%) **<안전성>** 이상사례, 신체검진, 활력징후, 실험실적 검사, 심전도 검사	**<유효성>** - 1차 유효성 평가변수 : Table 21. HCS-grade A 또는 B를 보이는 대상자 비율 (%) PPS 항목 / 시험군 N / 시험군 % / 대조군 N / 대조군 % / 군간 비율차이 / 성공기준: 하한값이 -0.13보다 크다 / 차이의 95% 정확신뢰구간 하한 / 상한 성공* 84 97.67 90 98.90 -1.23% **-0.072** 0.040 실패 2 2.23 1 1.10 1.23% -0.040 0.072 *성공 : HCS grade A 또는 B를 보이는 임상시험대상자 대장내시경을 시행하고자 하는 수검자를 대상으로, 임상시험용 의약품 투여에 대한 대장정결도(HCS)로 평가되는 장정결도에 대해서 각 시험군과 대조군 간을 비교하여 비열등성 평가 PPS군에서 전반적 정결도가 성공인 시험대상자 비율은 시험군 97.67%(84/86), 대조군 98.90%(90/92)였음. 두군 간 비율차이의 95% 신뢰구간은 [-0.072, 0.040]로 나타났으며, 신뢰구간의 하한이 -0.072로 비열등성 마진(-0.13)보다 큰 것으로 확인됨에 따라 시험군이 대조군에 비해 비열등하였음.

단계	시험 (번호)	시험제목 및 디자인	대상환자, 투여용량 및 방법	평가항목	결과
					- **이차유효성 평가변수** (업체 요청으로 비공개) [redacted] **<안전성>** - 약물투여 후 이상반응(TEAE)은 206명 중 시험군 49.5%(49/86)

단계	시험 (번호)	시험제목 및 디자인	대상환자, 투여용량 및 방법	평가항목	결과
					에서 98건, 대조군 46.7%(50/94)에서 89건이었으며, 시험군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음. - 약물이상반응(ADR)은 206명 중 시험군 47.5%(47/99)에서 79건, 대조군 41.1%(44/107)에서 71건이었으며, 시험군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 중대한 약물이상반응은 두 군 모두 없었음. - 개별 약물이상반응 발현율은 오심 24.8%(시험군 27.3%, 대조군 22.4%), 복부팽창 20.9%(시험군 21.2%, 대조군 20.6%), 구토 6.8%(시험군 4.0%, 대조군 9.4%), 복통 6.3%(시험군 10.1%, 대조군 2.8%), 어지러움 4.4% (시험군 6.1%, 대조군 2.8%), 두통 2.9% (시험군 5.1%, 대조군 0.9%), 구역질 2.4% (시험군 3.0%, 대조군 1.9%), 상복부통증 1.0% (시험군 1.0%, 대조군 0.9%), 오한 1.0% (시험군 1.0%, 대조군 0.9%), 치핵 0.5% (시험군 1.0%, 대조군 0.0%), 복부불편감 0.5% (시험군 0.0%, 대조군 0.9%), 결장염 0.5% (시험군 0.0%, 대조군 0.9%), 저나트륨 혈증 0.5% (시험군 0.0%, 대조군 0.9%). 심전도 이상 0.5% (시험군 0.0%, 대조군 0.9%) 순이었음. - 활력징후 중 맥박의 경우 시험군과 대조군 간 시험결과가 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 임상적으로 유의할 만한 수준은 아니었음. - 실험실적검사 중 일부 항목에서 투여전후 결과가 각 군별로 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 임상적으로 유의할 만한 수준은 아니었음. - 심전도에서 투여전후 결과에서 각 군별로 통계적 유의한 차이는 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[IBP_EZ_01]

1) 시험제목 : 대장내시경 전 장정결을 위한 하제 이지팡정의 유효성과 안전성을 확인하기 위한 전향적, 단일맹검, 무작위배정, 평행, 다기관, 활성약 대조, 비열등성 3상 임상시험

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

3) 평가변수

- 일차 유효성 평가변수 : HCS-grade A 또는 B를 보이는 대상자 비율(%)
- 이차 유효성 평가변수 :
  ① HCS-grade A, B, C, D를 보이는 대상자 비율(%)
  ② Segment 별 HCS-grade 평균점수 (5 segments : Rectum, Sigmoid colon, Descending colon, Transverse colon, Ascending colon)
  ③ 맹장에 진입하는 평균시간 (min)
  ④ 대장내시경 평균 소요시간 (min)
  ⑤ 순응도
  ⑥ 만족도
  ⑦ 9mm 이상 용종 확인율(%)(PDR)
- 탐색적 평가변수 : 해당없음

3) 시험결과

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 210명의 시험대상자 중 safety set에 총 206명(시험군 99명, 대조군 107명)이 포함되었음. 무작위 배정된 210명의 시험대상자의 인구학적 특성은 두 군에서 유사하였음. FAS는 무작위배정 후 최소 1회 이상 임상시험용 의약품을 투여하였고, 유효성 평가가 가능한 시험대상자로 정의되었고, 총 203명(시험군 98명, 대조군 105명)이 포함되었음. PPS는 FAS에서 중대한 시험계획서 위반 없이 임상시험을 완료한 시험대상자로 정의되었고, FAS에서 중도탈락(동의철회, F/U 누락) 및 계획서 위반(병용금기약물 복용, 순응도 불만족, 용법용량 미준수) 16명이 제외되어 총 177명(시험군 86명, 대조군 91명)이 포함되었음.

② 1차 유효성 평가 결과

- HCS-grade A 또는 B를 보이는 대상자 비율(%)

- 유효성 평가 주분석군인 PPS군 분석 결과, HCS-grade A 또는 B를 보이는 대상자 비율(%)은 시험군 97.67%(84/86명), 대조군 98.90%(90/91명)이었음. FAS 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]

④ 탐색적 유효성 평가 결과

- 해당없음

⑤ 안전성 결과

- 전체 이상반응

- 안전성 평가는 이상반응, 신체검진, 활력징후, 실험실 검사, EKG로 평가하였음.
- 안전성 분석군(Safety Set)에 속한 206명 중 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군 49.5%(49/99명(에서 98건, 대조군 46.7%(50/107명)에서 89건으로 유사하였음.
- PT 기준으로 분류했을 때, 시험군은 '오심' 27명(27.3%)에서 27건, '복부팽창' 21명(21.2%)에서 21건, '대장 용종' 9명(9.1%)에서 12건 등의 순이었으며, 대조군은 '오심' 24명(22.4%)에서 24건, '복부팽창' 22명(20.6%)에서 22건, '구토' 10명(9.4%)에서 10건 등의 순으로 보고되었음.
- 이상반응의 중증도는 모두 '경증'이었고 이상반응 결과는 대부분 회복됨/해결됨이었음.
- 임상시험 중 사망 사례나 이상반응으로 인해 중도 탈락된 시험대상자는 없었음.

- 약물이상반응

- 안전성 분석군(Safety Set)에 속한 206명 중 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 약물이상반응(ADR) 발생률은 시험군 47.5%(47/99명)에서 79건, 대조군 41.1%(44/107명)에서 71건이었음.
- PT 기준으로 분류했을 때, 시험군은 '오심' 27명(27.3%)에서 27건, '복부팽창' 21명(21.2%)에서 21건, '구토' 10명(9.4%)에서 10건 등의 순이었으며, 대조군은 '오심' 24명(22.4%)에서 24건, '복부팽창' 22명(20.6%)에서 22건, '구토' 10명(9.4%)에서 10건 등의 순으로 보고되었음.
- 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음.

- 기타 안전성 평가

- 실험실적 검사 중 혈액학적 검사, 혈액화학적 검사, 혈액지질 검사, 뇨 검사 결과 임상시험용의약품 투여 후 일부 대상자가 CS가 보고되었으나, 대부분 중등도 경증, 시험약물과의 인과관계 관련성 없음으로 특이적으로 주목할 만한 사항은 없었음.
- 실험실적 검사 중 혈액응고 검사 결과에서 임상시험용의약품 투여 후 CS로 보고된 대상자는 없었으며, 바이러스 검사, 임신검사(가임여성만 해당)결과는 시험군 및 대조군 모두 음성이었음.
- 신체검진, 활력징후, 실험실 검사, EKG 결과에서 임상시험용의약품 투여 후 CS로 보고된 대상자는 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(IBP_EZ_01)에서 시험약 이지팡정은 HCS-grade A 또는 B를 보이는 대상자 비율(%)과 관련하여 대조약에 대한 비열등성을 입증하였음.
  - 일차유효성 평가변수와 관련하여 PPS군 분석 결과, HCS-grade A 또는 B를 보이는 대상자 비율(%)은 시험군 97.67%(84/86명), 대조군 98.90%(90/91명)이었음
- 이차유효성 평가변수와 관련하여,(업체 요청으로 비공개)

[redacted]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가는 이상반응, 신체검진, 활력징후, 실험실 검사, EKG로 평가하였음.
- 임상시험용의약품 투여 이후 나타난 이상반응(TEAE) 발생률은 시험군 49.5%(49/99명(에서 98건, 대조군 46.7%(50/107명)에서 89건으로 유사하였음.
- 약물이상반응(ADR) 발생률은 시험군 47.5%(47/99명)에서 79건, 대조군 41.1%(44/107명)에서 71건이었음.
- 그 외 신체검진, 활력징후, 실험실 검사, EKG 결과에서 주목할 만한 특이사항은 관찰되지 않았음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당사항 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당사항 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목(이지팡정)은 기허가 필름코팅정(오라팡정) 대비 주성분의 분량 변경(무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘), 용법용량 변경(정제 개수 감소(14정→12정)) 된 제제로서 동일 효능·효과의 기허가 필름코팅정(오라팡정)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 시험약(이틀분할투여) 또는 대조약(오라팡정)을 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 독립적 중앙 판독자가 평가한 HCS 상 정결도가 성공(Grade A 또는 B)으로 평가된 시험대상자 비율은 시험군(이틀분할투여) 97.67%(84/86명), 대조군 98.90%(90/91명)이었음.
- 안전성 측면에서 전반적 이상반응은 대장 내시경 전처치에서 예측 가능한 이상반응이었으며 발생빈도는 시험군과 대조군이 유사하였고 대부분 중등도 경증으로 해결/회복되었음. 또한 기허가 품목에서의 안전성 프로파일과 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유사제품 : 미국, SUTAB tablets, for oral use, 허가일: 2020.11.10.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 오라팡정과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜인트로바이오파마	허가일	2025.06.09.
제품명	이지팡정(무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver2.0, 2025.04.01.
주성분 및 함량	무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘		
효능·효과	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 구역 - 구토 - 복부팽창(팽만) - 복통	일반적인 의약품 감시활동 및 사용성적조사	- 첨부문서 - 환자용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 두통 - 전해질 이상 - 어지러움 - 치핵 - 오한	일반적인 의약품 감시활동 및 사용성적조사	- 첨부문서 - 환자용 안내서
3. 중요한 부족정보		
- 소아 - 임부 및 수유부 - 간 또는 신장 기능 장애 - 75세 이상의 고령자	일반적인 의약품 감시활동 및 사용성적조사	- 첨부문서 - 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)