

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022-05-20	접수번호	20220098265
신청구분	자료제출의약품(7. 새로운제형(동일투여경로))		
신청인(회사명)	(주)한국파마		
제품명	크리롤액(폴리에틸렌글리콜4000)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	폴리에틸렌글리콜4000 (DMF등록성분 아님)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	<input checked="" type="checkbox"/> 전문/일반	<input type="checkbox"/> 전문 <input checked="" type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1포(20밀리리터) 중 폴리에틸렌글리콜4000 10.0그램		
신청사항	효능효과	변비	
	용법용량	<p>성인 및 8세 이상의 어린이 : 폴리에틸렌글리콜4000으로서 1일 20 ~ 40ml(1 ~ 2포)을 복용한다. 증상에 따라 특히 어린이는 이틀마다 20ml(1포)을 복용할 수 있다. 한 컵의 물에 이 약 20ml(1포)을 녹여서 복용한다. 오전에 복용할 것을 권장하며, 이 약의 효과는 복용 후 1 ~ 2일(24 ~ 48시간)내에 분명하게 나타난다. 어린이에게는 이 약을 3개월 이상 투여하지 않도록 한다. 치료에 의해 유도된 장운동의 회복은 생활습관 및 식이요법으로 유지되어야 하며, 이 약의 투여 전에 기질적인 장애가 있는지를 분명히 확인해야 한다. 이 약의 투여로도 증상이 개선되지 않으면 다른 원인을 의심해야 한다.</p>	
최종 허가사항	허가일자	2023-01-04	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장
심사부서	약효동등성과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장 (기시) 허민희 심사원, 강나루 연구관, 손경훈 과장
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

변비

○ 용법·용량

성인 및 8세 이상의 어린이 : 폴리에틸렌글리콜4000으로서 1일 20 ~ 40ml(1 ~ 2포)을 복용한다. 증상에 따라 특히 어린이는 이틀마다 20ml(1포)을 복용할 수 있다. 이 약 20ml(1포)을 한 컵의 물에 녹여서 복용한다. 오전에 복용할 것을 권장하며, 이 약의 효과는 복용 후 1 ~ 2일(24 ~ 48시간)내에 분명하게 나타난다. 어린이에게는 이 약을 3개월 이상 투여하지 않도록 한다. 치료에 의해 유도된 장운동의 회복은 생활습관 및 식이요법으로 유지되어야 하며, 이 약의 투여 전에 기질적인 장애가 있는지를 분명히 확인해야 한다. 이 약의 투여로도 증상이 개선되지 않으면 다른 원인을 의심해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것.

- 1) 염증성 장질환 환자(궤양성 대장염, 크론병 등), 독성거대결장 환자
- 2) 장천공 또는 장천공 위험이 있는 환자
- 3) 장폐색증이 있거나 장폐색이 의심되는 환자, 장협착 환자
- 4) 원인을 알 수 없는 복통 환자
- 5) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응인 환자

2. 이 약을 복용하는 동안 다음의 행위를 하지 말 것.

의사의 판단 없이 이 약을 장기간 투여하지 않는다.

3. 다음과 같은 경우(사람)는 이 약을 복용하기 전에 의사, 약사와 상의 할 것.

- 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(이 약은 동물실험에서 기형발생 또는 태자독성을 나타내지 않았다. 이 약의 전신 노출은 미약하므로 임부에 있어서 아무런 영향도 나타내지 않을 것으로 예상되어지나, 현재 임부에게 안전하다는 적절한 자료는 없다.)
- 2) 수유부(이 약이 모유로 이행되는지 여부는 보고된 바 없다. 이 약은 거의 흡수가

되지 않는다.)

3) 8세 미만의 어린이

4) 생활 습관의 변화에 기인하지 않는 급성 변비이거나, 통증, 열, 위팽창이 수반된 급성 변비인 경우(급성 변비의 경우에는 최근의 생활 양식 변화(여행 등)와 관련되어 있을 수 있으며, 이 약은 일시적인 증상 개선을 돕기 위한 것이다.)

5) 이 약을 다른 약과 동시에 투여할 경우(상호작용이 있을 수 있다.)

6) 과민대장증후군 환자(복통이 나타날 수 있다.)

4. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉시 중지하고 의사, 약사와 상의 할 것. 상담 시 가능한 첨부문서를 소지할 것.

아래 열거된 이상반응 빈도는 다음 범주를 따른다 :

매우 자주($\geq 1/10$); 자주($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 때때로($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$); 드물게($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$); 빈도 불명(유효한 자료로부터 평가될 수 없음)

1) 성인

아래 표에 열거된 이상반응들은 임상시험(성인환자 600명 포함)과 시판 후 조사에서 보고되었다. 일반적으로 이상반응들은 경미하였고 일시적이었으며 주로 위장관계와 관련이 있었다 :

기관계	이상반응
위장관	
자주	복통 및 복부팽만 설사 구역
때때로	구토 긴급한 배변 대변실금
대사와 영양	
빈도불명	특히 노인 환자에서, 전해질 장애(저나트륨혈증, 저칼륨혈증) 및 탈수
면역계	
매우 드물게	과민반응(가려움증, 발진, 안면부종, 혈관부종, 두드러기, 아나필락시스 쇼크)

2) 어린이

아래 표에 열거된 이상반응들은 6개월부터 15세까지의 어린이 147명을 포함한 임상 시험과 시판 후 조사에서 보고되었다. 성인과 유사하게 이상반응들은 일반적으로 경미하였고 일시적이었으며 주로 위장관계와 관련이 있었다 :

기관계	이상반응
위장관	
자주	복통

	설사*
때때로	구토 복부팽만 구역
면역계	
빈도 불명	과민반응

* 설사로 인한 항문주위 통증이 나타날 수 있다.

5. 기타 이 약의 복용시 주의할 사항

- 1) 고용량 투여시 설사를 일으킬 수 있으나 일시적으로 치료를 미루거나 용량을 줄이면 그 증상은 사라진다. 설사 또는 구토로 인한 체액의 과다한 손실은 전해질 장애의 교정관리를 요구할 수 있다. 전해질 균형 장애가 나타나기 쉬운 환자(예, 노인, 간 또는 신장 기능이 손상됐거나 이뇨제로 치료중인 환자)는 특별히 조심해야 한다.
- 2) 만성(장기) 변비는 의사의 전문적 진료가 필요한 장질환이거나, 생활습관이나 식습관에 기인한 장기능의 불균형과 관련이 있을 수 있다. 이 약은 일시적인 증상 개선을 돕기 위한 것이므로 식이섬유가 함유된 음식(녹색 채소, 통밀빵, 과일 등), 물과 과일 주스 섭취를 늘리고, 신체 활동(운동, 걷기 등)을 증가시키며 장관운동성을 회복시킨다.
- 3) 이 약의 성분인 폴리에틸렌글리콜 및 전해질을 코위영양관으로 과량 투여 시에 흡인(aspiration) 사례가 보고되어 있다. 특히 신경학적으로 구강운동장애가 있는 어린이에게는 흡인(aspiration)의 위험성을 고려해야 한다.

6. 저장상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 포장재에 표기된 사용기간이 지난 것을 복용하지 말 것.
- 3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관할 것.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분 : 폴리에틸렌글리콜4000(DMF 등록성분 아님)
- 제조원 : 업체 요청에 따라 비공개되었습니다.

○ 소재지 : 업체 요청에 따라 비공개되었습니다.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성에 관한 자료(약효동등성과-3386, 2021.02.18.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022-05-20	2022-05-30	2022-05-23	-	-
1차보완 요청일자	2022-08-03	2022-07-13	2022-08-01	-	-
1차보완 완료일자	2022-12-02	2022-12-05	2022-12-05	-	-
2차보완 요청일자	2022-12-16	2022-12-15	2022-12-16	-	-
2차보완 완료일자	2022-12-26	2022-12-27	2022-12-26	-	-
최종처리 일자	2023-01-04	2022-12-28	2023-01-03	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

- 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 품목은 기허가제품인 폴락스산(마크로골4000)의 제형을 액제로 변경하여 물에 희석하여 복용이 용이하도록 개발하고자 하는 자료제출의약품임
- 주성분의 종류 및 함량이 동일한 기허가 품목(폴락스산)은 산제로 물에 녹여 복용하고 신청품목은 액제이나 기허가 산제와 동일하게 복용시 물에 녹여 복용하므로 최종 투여방법은 동일함. 따라서 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) [별표 1] 주9 가.에 따라 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시)에 따른 비교용출시험 자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있을 것으로 판단되나, 비교용출시험이 불가능(액제)하므로 이화학적동등성시험자료를 통해 용법·용량에 따라 조제시 대조약(폴락스산)과 이화학적으로 동등함을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 크리롤액(폴리에틸렌글리콜4000)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 238 하제, 완장제
- 약리작용 기전 : (폴리에틸렌글리콜4000) 대변 수분함량을 증가시키는 삼투성 완화제

1.2. 기원 및 개발경위

- 폴락스산(마크로골4000)은 1996년 프랑스에서 발매되어 변비치료제로 널리 사용되어 왔다. 폴리에틸렌글리콜 4000은 고삼투성 하제로서 경구로 복용 시 장에서 흡수되지 않고 대장 내의 높은 삼투압을 형성하여 수분의 흡수를 억제하게 되고 변을 묽게하여 변비를 치료한다.
- 크리롤액(폴리에틸렌글리콜4000)은 20mL 당 폴리에틸렌글리콜4000 10g을 포함하는 내용액제로, 안국약품(주) 폴락스산(마크로골4000)과 동일한 주성분 함량을 가진다. 폴락스산(마크로골4000)은 변비를 효능·효과로 하며 폴리에틸렌글리콜4000으로서 1일 10 ~ 20 g(1 ~ 2포)를 물에 희석하여 경구 복용하는 산제이다. 크리롤액(폴리에틸렌글리콜4000)은 폴락스산(마크로골4000)과는 동일한 주성분 함량과 투여경로를 가지는 내용액제로서 동일한 효능·효과 및 용법·용량을 설정하였다. 이는 상기 국내 기허가 품목은 산제 제형으로 물에 녹여 복용해야 하나 잘 녹지 않는 불편함과 포장 용기 내 잔여 가능성 등의 단점을 개선하고자, 물에 희석하여 복용하는 액제 제형의 제제를 개발하였다.
- 국내 허가현황 : 폴락스산(마크로골4000)
- 국외 허가현황 : 산제(영국, 프랑스, 이탈리아)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 변비
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 삼투성완화제, 염류성완화제, 자극성완화제 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 체액의 손실 및 전해질 이상(저칼륨혈증, 고나트륨혈증 등)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 폴리에틸렌글리콜4000
- 일반명 : Polyethylene Glycol 4000
- 분자식 : H-(OCH₂-CH₂)_n-CH

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 폴리에틸렌글리콜4000 : 공정서 EP에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
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 type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

* 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°C/60% RH	포/알루미늄호일(PET+PE+AL+PE+LLDPE)	기준 내 적합
가속시험	40°C/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	ICH Q1B		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

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

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)

- 해당없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 해당없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당없음

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

- 해당없음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 해당없음

6.5.9. 유의성-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

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’(식약처 고시) [별표 1] 주9. 가에 해당하여 비교용출시험자료로 임상시험 성적에 관한자료를 갈음할 수 있을 것으로 판단됨. 다만, 비교용출시험이 불가능(액제)하므로 해당 의약품을 용법·용량에 따라 조제시 대조약(폴락스산)과 이화학적으로 동등함을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 폴락스산(마크로골4000)과 허가사항 비교