

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.11.29.	접수번호	20180303329
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조 제2항 8호, 제27조 제8항에 따라 최초허가시 제출된 자료가 아닌 것으로서 동등범위 이상의 자료제출 의약품		
신청인 (회사명)	(주)한국팜비오		
제품명	오라팡정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘, 시메티콘		
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	이 약 1정(1500.00mg) 중 무수황산나트륨 1125.00mg, 황산칼륨 201.07mg, 무수황산마그네슘 102.86mg, 시메티콘 11.43mg		
신청 사항	효능효과	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척 및 장내 기포제거	
	용법용량	<p>성인에서 아래와 같이 분할 투여방법으로 복용한다.</p> <p>1) 검사전날</p> <p>검사 전날 이른 저녁에 이 약 14정을 425mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 425mL를 두 차례 더 복용한다.</p> <p>2) 검사당일</p> <p>검사 전날 저녁에 약을 복용 후 10~12시간이 지난 검사 당일 오전에 추가로 이 약 14정을 425mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 425mL를 두 차례 더 복용한다. 적어도 검사 2시간 전 또는 의사가 지시한 시간까지 이 약 복용 및 추가 물 섭취를 완료한다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2019.04.11.	
	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	융복합혁신지원단 허가총괄팀	허가담당자	김원일, 김은희, 오정원
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 안미령, 김영립 (기시) 강지윤, 송영미, 김영립
GMP* 평가부서	대전청 의료제품안전과	GMP 담당자	GMP 적합판정서 (MFDS-6-F-2504-2-2017-44)

* 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 투여방법으로 복용한다.

1) 검사전날

검사 전날 이른 저녁에 이 약 14정을 425mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 425mL를 두 차례 더 복용한다.

2) 검사당일

검사 전날 저녁에 약을 복용 후 10~12시간이 지난 검사 당일 오전에 추가로 이 약 14정을 425mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 425mL를 두 차례 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/1.73m²미만인 환자)
- 7) 중증 탈수환자
- 8) 복수 환자
- 9) 율혈성심부전 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 임상시험에서 발생한 약물이상반응(ADR)으로 복부팽만, 구역, 구토, 복통이 매우 흔하게 발생하였고, 장염이 흔하지 않게 발생하였다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 투여 후 설사를 할 수 있으므로 투여 전 후 및 투여 시 적절하게 수분을 보충 하여야 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 회복 된다. 발작의 병력이 있는 환자 또는 발작의 위험이 증가된 환자의 경우 신중히 투여한다. 삼환계 항우울제 복용환자, 벤조디아제핀계 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) 신장에 환자 또는 신기능에 영향을 미칠 수 있는 약(이노제, 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 (14정) 물과 함께(425mL) 복용하고 추가로 물을 섭취하여야 한다. 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 약은 대장 내시경 검사 시 장내 기포제거를 위한 시메티콘 성분이 포함(320mg/28정)되어 있다.

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 위

협성을 상회한다고 판단되는 경우에만 임신부에게 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 65세 이상의 고령 환자에 투여 되었으며 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 235명의 대상으로, 전향적, 무작위배정, 단일눈 가림, 2개 투여군, 병행투여, 실약대조, 다기관 3상 임상시험이 수행하여, 이 약(무수황산마그네슘 2.88g, 황산칼륨 5.63g, 무수황산나트륨 31.5g, 시메티콘 0.32g/28정) 또는 대조약(무수황산마그네슘 3.2g, 황산칼륨 6.26g, 무수황산나트륨 35g/2병)을 대장내시경 전날 및 당일 분할 경구 투여하였다.

표1과 같이 대장 정결 효과의 성공 분율(Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율)이 이 약 투여군에서는 95.54%, 대조군에서는 98.21%로 보고되었다. 이 성공분율에 대한 차이를 통계처리하여 시험약의 대조약 대비 대장 정결효과를 입증하였다.

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

구분	이 약 (N=112)	대조약 (N=112)
성공 (successful cleansing)	107명 (95.54%)	110명 (98.21%)
실패 (unsuccessful cleansing)	5명 (4.46%)	2명 (1.79%)

N=관찰된 시험대상자 수

또한, 이차평가변수인 장내 각 구획별 거품점수의 총점(점수가 낮을수록 장내 거품발생정도가 적음을 의미)은 이 약에서는 0.01 ± 0.09 , 대조군에서는 2.70 ± 2.03 이었으며, 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$). 끝.

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온($1 \sim 30^{\circ}\text{C}$)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

1.4 허가조건

- 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품임
 - 재심사기간 : 2019.04.11. ~ 2025.04.10.(6년)
 - 재심사신청기간: 2025.04.11. ~ 2025.07.10.
2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단(의약품)-3838, 2019. 4. 11.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제2조제9호가목(이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류 또는 배합비율이 다른 전문의약품)에 해당

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

- 접수번호 : 20180223206 (접수일 : 2018.10.12.)

- 결과 : 시정적합 [관련; 의약품심사조정과-8210호, (2018.11.29.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.12.12.	-	-	-	-
보완요청 일자	-	2019.03.15	2019.03.15	-	-
보완접수 일자	-	2019.04.02.	2019.04.02.	-	-
최종처리 일자	2019.04.11.	-	-	-	-

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(새로운 조성), 5. 새로운 용법·용량 의약품, 7. 새로운 제형(동일 투여경로, 액제, 산제 → 정제)

제출자료 구분	자료 번호 ^{주1)}																																		
	2														3				4						5			6		7	8	비고			
	가							나							가		나		가		나		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			
II. 자료제출 의약품																																			
3. 유효성분의 새로운 조성 (새로운 조성)	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○
5. 새로운 용법·용량 의 약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	×	×	△	△	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

- 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]

- 신청품목은 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘, 시메티콘의 복합제로 “대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척 및 장내 기포제거”을 효능효과로 신청하였음
- 임상시험성적에 관한 자료 :
 - 대장 내시경 검사 시 전처치용 장세척이 필요한 성인 235명의 대상으로, 전향적, 무작위배정, 단일눈가림, 2개 투여군, 병행투여, 실약대조, 다기관 3상 임상시험이 수행하여, 이 약(무수황산마그네슘 2.88g, 황산칼륨 5.63g, 무수황산나트륨 31.5g, 시메티콘 0.32g/28정) 또는 대조약(무수황산마그네슘 3.2g, 황산칼륨 6.26g, 무수황산나트륨 35g/2병)을 대장내시경 전날 및 당일 분할 경구 투여하였다. 대장 정결 효과의 성공 분율(Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율)이 이 약 투여군에서는 95.54%, 대조군에서는 98.21%로 보고되었으며, 비열등성을 입증하였음
 - 이차평가변수인 장내 각 구획별 거품점수의 총점(점수가 낮을수록 장내 거품발생정도가 적음을 의미)은 이 약에서는 0.01 ± 0.09 , 대조군에서는 2.70 ± 2.03 이었으며, 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p < 0.0001$).

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 제품정보

- 제품명 : 오라팡정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 대장내시경 전처치용 하제
- 신청 허가사항

- 약리작용 기전
 - 1) Sulfate 염은 소화관에서 잘 흡수되지 않으므로, 다량 복용할 경우 sulfate 음이온 및 결합된 양이온에 의해서 삼투효과(osmotic effect)가 유발되어, 소화관 내에 수분의 저류가 일어나 설사가 유발된다.
 - 2) Simethicone은 실리콘 소포제의 일종으로, 소화관내 액체보다 표면장력이 훨씬 작다. 따라서 경구 투여 시 소화관내에 기포를 형성하는 액상 필름의 표면에 분산되어 기포를 붕괴시킨다.

- 제형을 필름코팅정제로 변경함으로써 액제와 달리 복용 시 불쾌한 맛을 느낄 필요가 없으며, 복용을 편리하게 함은 물론 구역, 구토 등의 위장관 부작용을 최소화함.

- 무수황산마그네슘, 황산칼륨, 무수황산나트륨 복합제에 시메티콘을 추가함으로써 복용편의성을 개선하고 장내 기포제거의 효과를 추가한 제제로 개발함.

1.2 기원 및 개발경위

- 개발제제는 ‘대장(X선, 내시경) 검사시 전처치용 장세척 및 장내 기포제거’를 목적으로 하는 제제로, 삼투성 하제 중 염류성 하제에 해당하는 설페이트 염(sodium sulfate, potassium sulfate, magnesium sulfate)과 소화관내 거품제거를 목적으로 투여하는 simethicone 성분의 복합정제이다.

- 기허가 된 설페이트 염 제제인 <수프렙 액>은 대장내시경 전처치용 하제로 최근에 개발된 저용량 액상형 장정결제이다. <수프렙 액>의 장정결 효과는 여러 문헌 등을 통해 기존 4L PEG제제, 2L PEG+아스코르빈산 제제, 저용량 구연산마그네슘+피코설페이트 제제 등에 비해 비열등성이 입증되었고, 기존제제 보다 장정결 효과가 더 우수한 것으로 나타났다(장정결성공률 수프렙 98.4%, sulfate free PEG 4L 89.6%)[1-5]. 그러나, <수프렙 액>의 우수한 장 세정효과에도 불구하고, 주성분인 3가지 설페이트 염 특유의 짠맛과 쓴맛으로 인해 액제로 복용시 오심 구토 등의 위장관 불편함이 자주 발생하고 있다[1-5]. 이에 유효성을 유지하면서도 부작용을 감소시킬 수 있도록, 설페이트 염의 용량을 조절하고, 불쾌한 맛을 차폐하여 환자 순응도를 높이기 위해 정제 제형으로 개발하였다.
- 또한, 대장내 미생물 등에 의해 발생한 가스는 대장내 점액이나 담즙산과 섞이면서 기포를 발생하게 되는데, 이는 대장 내시경시 상을 방해하거나 검사 시간을 연장시키므로[6], 대장내시경 검사에서 기포제거제인 시메치콘의 효과를 확인하는 여러 임상 문헌이 발표되어 있고[6-22], 실제 대장 내시경시 대부분 환자들이 기포제거제인 시메치콘액을 함께 복용하고 있다[23-25]. 이에 대장내시경하제와 시메치콘의 복합제 개발로 복잡한 대장내시경 투여절차를 간소화함으로써 환자 복용 편의성을 최대한 개선시키고자 하였다.
- 이 새로운 조합의 제제에 대한 안전성과 유효성을 확인하기 위해 치료적 확증 임상시험 (3상 임상시험)이 실시되었다. 임상시험은 전향적(prospective), 단일눈가림(single-blinded), 무작위배정(randomized), 2개 투여군(2-treatment arm), 실약대조(active-controlled), 다기관(multi-center) 임상시험으로 디자인되었고, 총 228명의 대상자에게 임상시험약을 투여한 후 대장내시경을 시행하여 Harefield 정결도 척도상 대장정결이 성공적인 시험 대상자의 분율을 대조군과 비교하여 비열등성을 평가하였으며, 거품지수(bubble score)를 이용하여 시험약의 거품제거 기능을 대조약과 비교 평가하였다. 평가자의 맹검을 유지하기 위해서, 대장내시경은 동영상으로 촬영되어 별도의 독립위원회에서 평가되었으며, 이 결과를 1차 유효성 평가변수로 하였다. 본 임상시험은 GCP에 적합하게 진행되었다.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척 및 장내 기포제거
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :
 - 삼투성하제 : 쿨프렙산 및 코리트산((주)태준제약), 콜론라이트산((주)드림파마) 등
 - 자극성하제 : 피코라이트산((주)한국팜비오) 등

1.4 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약의 국내 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 오심, 복부팽만감, 복통이었으며, 빈도는 표 12-3과 같다.

표 12-3 신체기관 별 약물이상반응 발생

	대조군 (N=116)	시험군 (N=112)	Total (N=228)
시험대상자 수 ^a (%) [건수]			
약물이상반응을 경험한 시험대상자	84 (72.41) [188]	74 (66.07) [138]	158 (69.30) [326]
P-value^b			0.2993
Gastrointestinal disorders	84 (72.41) [187]	74 (66.07) [138]	158 (69.30) [325]
Nausea	73 (62.93) [73]	44 (39.29) [44]	117 (51.32) [117]
Abdominal distension	60 (51.72) [60]	55 (49.11) [55]	115 (50.44) [115]
Abdominal pain	24 (20.69) [24]	24 (21.43) [24]	48 (21.05) [48]
Vomiting	29 (25.00) [29]	14 (12.50) [14]	43 (18.86) [43]
Colitis ischaemic	1 (0.86) [1]	0 (0.00) [0]	1 (0.44) [1]
Enteritis	0 (0.00) [0]	1 (0.89) [1]	1 (0.44) [1]
Nervous system disorders	1 (0.86) [1]	0 (0.00) [0]	1 (0.44) [1]
Headache	1 (0.86) [1]	0 (0.00) [0]	1 (0.44) [1]

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 : 치료적 확증 3상 임상시험(PBK-1701TC_P3)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

1) 무수황산나트륨

- 화학명 : Sodium sulfate anhydrous
- 분자식 : Na₂SO₄ (MW : 142.04)

2) 황산칼륨

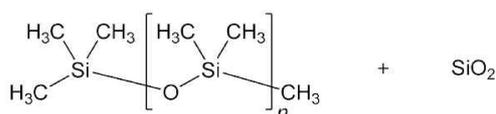
- 화학명 : Potassium sulfate
- 분자식 : K₂SO₄ (MW : 174.259)

3) 무수황산마그네슘

- 화학명 : Magnesium sulfate anhydrous
- 분자식 : MgSO₄ (MW : 120.37)

4) 시메티콘

- 화학명 : a-(Trimethylsilyl)-w-methylpoly[oxy(dimethylsilylene)], mixture with silicon dioxide
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 1) 무수황산나트륨 : 'USP'에 따름
- 2) 황산칼륨 : 'JP'에 따름
- 3) 무수황산마그네슘 : 'USP'에 따름
- 4) 시메티콘 : 'USP'에 따름

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 무수황산나트륨 : USP 'sodium sulfate'에 따름

<input type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

- 황산칼륨 : JP 'potassium sulfate'에 따름

<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

- 무수황산마그네슘 : USP 'Magnesium sulfate'에 따름

<input type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>

- 시메티콘 : USP 'simethicone'에 따름

<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input 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 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input checked="" 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 type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

- * 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- * 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2 완제의약품의 안정성

- 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존, 가속시험 수행
 - 장기보존시험, 가속시험 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기	25°C/60%RH	병 (용기: HDPE, 캡: LDPE)	12개월간 기준 내 적합
가속	40°C/75%RH	병 (용기: HDPE, 캡: LDPE)	6개월간 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월
 ※ 포장단위 : 1) 1병(14정)×2병/박스, 1병(28정)/박스
 2) 28정(14정/PTP×2)/박스

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 12개월, 가속 6개월 안정성 자료 제출. 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 장기 12개월, 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화 또는 변동이 없으므로 장기보존 시험기간(12개월)에 12개월을 더한 기간 ‘제조일로부터 24개월’ 설정 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 단회투여 독성시험 면제사유서 제출

4.2.1. 단회투여독성시험

- 단회투여 독성시험 면제사유서 제출

4.2.2. 반복투여독성시험

- 해당사항 없음

4.2.3. 유전독성시험

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험

- 해당사항 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 해당사항 없음

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 해당사항 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 해당사항 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- “의약품등의 독성시험기준”의 복합제의 제제별 독성시험에 따라 복합제의 유효성분 모두가 경구투여시 제출자료에 근거하여 저독성으로 판단되므로 단회투여독성시험에 관한 자료 면제 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요(CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2019년도 의약품 임상시험 및 비임상시험 점검 기본계획 알림: 임상제도과-221(2019.1.16.)호

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 제3상 임상시험 1건 제출

6.3. 생물약제학시험

- 미제출

6.4. 임상약리시험

- 미제출

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
안전성·유효성시험								
3상	PBK-1701 TC_P3 C S R (2018. 12.04)	PBK-1701TC의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 전향적, 무작위배정, 다기관 3상 임상시험	전향적, 무작위배정, 단일 눈가림, 2개 투여군, 병행투여, 실	▶대상내시경 예정인 한국인 성인 남녀	- 시험약: PBK-1701TC - 대조약 : 수프렘액 <대상자수> - 안전성:	분할	<유효성> - 1차: Harefield 정결도 척도 A/ B <안전성>	<유효성> - 1차 유효성: PP군 분석

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																														
		(2018.4-8)	약 대 조 , 다기관		228명 -FA군: 225명 -PP1군: 224명		이상반응등	<p>표 11-5 CEC 에 의한 임상시험용 의약품 투여 후 Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B 로 분류된 시험대상자의 비율(PP1 분석군)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>대조군 (N=112)</th> <th>시험군 (N=112)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B</td> <td>110(98.21)</td> <td>107(95.54)</td> <td>0.4457^a</td> </tr> </tbody> </table> <p>97.5% 신뢰구간 ^a [-0.0811, ∞]</p> <p>^a 시험군과 대조군 간 비율 차이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간 ^b 군간 비율 비교를 위해 Chi-square 또는 Fisher's exact test 시행</p> <p>표 11-9 CEC 에 의한 임상시험용 의약품 투여 후 Harefield 정결도 척도 상 전반적 정결도 평가에 대한 군간 차이 검정 (PP1 분석군)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>대조군 (N=112)</th> <th>시험군 (N=112)</th> <th>P-value^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">전반적 정결도</td> <td>N</td> <td>112(100.00)</td> <td>112(100.00)</td> <td rowspan="5">0.2750</td> </tr> <tr> <td>Grade A</td> <td>108(96.43)</td> <td>102(91.07)</td> </tr> <tr> <td>Grade B</td> <td>2(1.79)</td> <td>5(4.46)</td> </tr> <tr> <td>Grade C</td> <td>2(1.79)</td> <td>5(4.46)</td> </tr> <tr> <td>Grade D</td> <td>0(0.00)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a 군간 비율 비교를 위해 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 시행</p> <p><안전성> - 228명 중 총 162명에서 338 건 (71.05%)[95% CI: 64.70-76.85%] 의 이상사례가 보고되었으며, 수프렙액 투여군, 시험군인 PBK-1701TC 투여군에서 각각 86 명에서 193 건 (74.14%) [65.18-81.82%], 76 명에서 145 건 (67.86%) [58.37-76.37%]이었고, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.2958).</p>		대조군 (N=112)	시험군 (N=112)	P-value	Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B	110(98.21)	107(95.54)	0.4457 ^a			대조군 (N=112)	시험군 (N=112)	P-value ^a	전반적 정결도	N	112(100.00)	112(100.00)	0.2750	Grade A	108(96.43)	102(91.07)	Grade B	2(1.79)	5(4.46)	Grade C	2(1.79)	5(4.46)	Grade D	0(0.00)	0(0.00)
	대조군 (N=112)	시험군 (N=112)	P-value																																			
Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B	110(98.21)	107(95.54)	0.4457 ^a																																			
		대조군 (N=112)	시험군 (N=112)	P-value ^a																																		
전반적 정결도	N	112(100.00)	112(100.00)	0.2750																																		
	Grade A	108(96.43)	102(91.07)																																			
	Grade B	2(1.79)	5(4.46)																																			
	Grade C	2(1.79)	5(4.46)																																			
	Grade D	0(0.00)	0(0.00)																																			

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

PBK-1701TC의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 전향적, 무작위배정, 평행, 다기관 3상 임상 시험(PBK-1701TC_P3]

- (일차목적) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (주요 선정기준) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (임상시험 방법) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (시험약 및 대조약) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (임상시험 대상자 참여현황) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (인구학적 정보 및 기타 기초정보) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (복약순응도) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (일차유효성 평가변수) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.
- (일차유효성 평가결과) 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

<안전성> 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 무수황산나트륨, 황산칼륨, 무수황산마그네슘, 시메티콘의 복합제로 “대장(X선, 내시경) 검사 시의 전처치용 장세척 및 장내 기포제거” 을 효능효과로 신청하였음
- 대장 내시경 검사 시 전처치용 장세척이 필요한 성인 235명의 대상으로, 전향적, 무작위배정, 단일눈 가림, 2개 투여군, 병행투여, 실약대조, 다기관 3상 임상시험이 수행하여, 이 약(무수황산마그네슘 2.88g, 황산칼륨 5.63g, 무수황산나트륨 31.5g, 시메티콘 0.32g/28정) 또는 대조약(무수황산마그네슘 3.2g, 황산칼륨 6.26g, 무수황산나트륨 35g/2병)을 대장내시경 전날 및 당일 분할 경구 투여하였다. 대장 정결 효과의 성공 분율(Harefield 정결도 척도 상 A 또는 B로 평가된 시험대상자의 분율)이 이 약 투여군에서는 95.54%, 대조군에서는 98.21%로 보고되었으며, 비열등성을 입증하였음
 - 이차평가변수인 장내 각 구획별 거품점수의 총점(점수가 낮을수록 장내 거품발생정도가 적음을 의미)은 이 약에서는 0.01 ± 0.09 , 대조군에서는 2.70 ± 2.03 이었으며, 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음($p < 0.0001$).

	신청사항	시정사항
효능효과	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척 및 장내 기포제거	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척
용법용량	<p>성인에서 아래와 같이 분할 투여방법으로 복용한다.</p> <p>1) 검사전날 검사 전날 이른 저녁에 이 약 14정을 425mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 425mL를 두 차례 더 복용한다.</p> <p>2) 검사당일 검사 전날 저녁에 약을 복용 후 10~12시간이 지난 검사 당일 오전에 추가로 이 약 14정을 425mL의 물과 함께 복용하고, 그 후 1시간 동안 물 425mL를 두 차례 더 복용한다. 적어도 검사 2시간 전 또는 의사가 지시한 시간까지 이 약 복용 및 추가 물 섭취를 완료한다.</p>	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제 품 명	신청품목	국내유사제품			
	오라팜정	수프렙액	크리콜론정	쿨프렙산	코리트산
효 능 효	대장(X선, 내시경) 검사 시의 전처치용 장세척 및 장내	대장(X선, 내시경) 검사 시의 전처치용 장세척	18세 이상 성인에 서 대장내시경 검 사 전 처치시 결장	대장(X선, 내시경) 검사 시의 전처치 용 장세척	대장 X선 검사, 대 장내시경검사, 직장 경검사(탈장, 치

신청품목		국내유사제품			
제품명	오라팜정	수프렘액	크리콜론정	쿨프렘산	코리트산
과	기포제거	(변비치료 목적으로 사용하지 않도록 한다.)	세척		질), 정맥요로조영 (IVP), 복부외과수술 시의 전처치용 하제

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국팜비오	허가일	2019.04.11.
제품명	오라광정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	TJP-008-RMP-1.2.0. (2019.01.21.)
주성분 및 함량	이 약 1정(1500.00 mg) 중 무수황산나트륨 1125.00밀리그램 황산칼륨 201.07밀리그램 무수황산마그네슘 102.86밀리그램 시메티콘 11.43밀리그램		
효능·효과	대장(X선, 내시경)검사 시의 전처치용 장세척		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 복부팽만 ▪ 구역 ▪ 구토 ▪ 복통 	일반적 감시 (안전성 정보 신속보고)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 두통 ▪ 전해질 이상 	일반적 감시 또는 능동적 감시(PMS)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 소아 ▪ 임부/수유부 ▪ 중증 이상의 신장장애 	일반적 감시 또는 능동적 감시(PMS)	첨부문서

(사구체 여과율 e GFR <30ml/min/ 1.73m ²) ▪ 중등증 이상의 간 장애(Child Pugh Class B 이상), ▪ 75세 이상의 고령자		
---	--	--

* 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)