의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-09-08</td><td>접수번호</td><td>20220077821</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 새로운 용법·용량 의약품)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국팜비오</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">살로팔크1500과립(메살라진)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">메살라진</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1포(2790.000밀리그램) 중 메살라진 1500.000밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024-05-29</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">경증 및 중등증의 궤양성 대장염의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이지영 주무관, 우나리 주무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>약효동등성과

첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정세희 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장
(기시) 권혁진 심사원, 권오석 연구관, 박상애 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>고은지 심사원, 정수경 주무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

경증 및 중등증의 궤양성 대장염의 치료

○ 용법·용량

성 인 : 궤양성 대장염의 급성 발병 치료 시 메살라진으로서 1일 3g 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 씹어서 복용해서는 안된다. 이 약은 충분한 물과 함께 씹지 말고 삼켜야 한다. 급성 치료 및 장기 치료 모두에서 이 약은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 지속적으로 사용하고, 사용 기간은 의사의 지시에 따른다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것. 1일 허용량제한: 아스파탐 함량을 WHO권장량(40mg/kg/1일)이하로 조정(가능한 한 최소량 사용)할 것. (60kg 성인 기준 1일 최대복용량 2.4g) 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약, 이 약의 성분, 살리실산 또는 살리실산염에 과민증이 있는 환자 2) 중증의 간장애 또는 중증의 신장애 환자 3) 소화성 궤양 환자 4) 혈액응고장애 환자 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 기관지 천식 환자 2) 다른 약물에 과민증인 환자

3) 간장애 또는 신장애 환자
4) 혈액장애 환자
5) 임부 및 수유부
6) 고령자

4. 이상반응
1) 과민반응 : 드문 경우에 약물로 인한 이상고열증, 탈모가 약용량에 관계없이 나타날 수 있으며, 두드러기, 알러지성 피부발진이 드물게 관찰되었다. 일반적으로 살리실산 및 그 유도체 제제에서의 알러지성 발진과 같은 과민반응이 나타날 수 있으며 홍반성낭창증후군(매우 드물게 다형홍반, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군, 독성 표피 괴사 용해)을 포함)이 나타날 수 있다.
2) 호흡기계 : 매우 드물게 알러지성 및 섬유성 폐반응(호흡곤란, 기침, 기관지경축, 알러지성 폐포염, 폐성 호산 백혈구 증가증, 간질성 폐질환 폐침윤, 폐렴 포함), 호산구성 폐력, 흉막염
3) 소화기계 : 드물게 복통, 설사, 고창, 오심, 구토, 복부팽만, 매우 드물게 췌장염, 질환의 악화
4) 간담도계 : 매우 드물게 간기능 평가지표의 변화 (아미노산 전이효소 증가 및 담즙 정체 평가지표 증가), 간염, 담즙울체성 간염, 간기능 이상/ 간기능 검사
5) 근골격계 : 매우 드물게 근육통, 관절통, 두드러지는 증상으로 발진 및 관절통을 나타내는 심막염 및 심흉막염을 동반한 루프스양증후군
6) 혈액계 : 매우 드물게 혈구수 변화(재생 불량성 빈혈, 무과립구증, 범혈구감소증, 호중구감소증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증), 골수억제, 빈혈
7) 순환기계 : 드물게 심근염 및 심낭염*
8) 비뇨기계 : 매우 드물게 투여 중단으로 회복 가능한 급성 및 만성 간질성 신염과 신장부전, 신부전을 포함한 신기능 장애, 신증후군**, 신결석증***
9) 신경계 : 드물게 어지럼증, 두통, 매우 드물게 말초신경증, 현기증
10) 생식기계 : 매우 드물게 가역적인 정자 부족
11) 피부 및 피하조직계 : 호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS)
* 광선과민증: 기존에 아토피피부염과 아토피습진과 같은 피부 상태를 지닌 환자들에게서는 보다 중증의 반응이 보고된다.
** 메살라진으로 인한 신독성은 약물 치료 도중 신 기능장애가 발생한 환자에게 의심되어야 한다.
*** 추가적인 정보는 5. 일반적 주의 항 참고

5. 일반적 주의
1) 이 약은 의사의 감독 하에 사용하도록 하며, 치료 전과 치료 시작 14일 후, 그 후

4주 간격으로 2 ~ 3회, 그 이후에는 이상이 없는 경우 첫해에는 3개월 간격으로, 그 다음 4년간은 6개월 간격으로, 그 이후에는 최소 1년에 한번씩 혈구수 검사 및 ALT, AST 등의 간 기능 검사, 소변검사를 하도록 한다. 다른 증상이 나타나면 즉시 검사한다. 신기능 검사는 단백뇨(BUN) 및 요침사시험과 함께 크레아티닌 시험을 한다. 환자의 높아진 메트헤모글로빈 수치를 모니터링한다. 폐기능 장애 환자 특히, 천식 환자에 있어서는 면밀한 의사의 감독을 필요로 한다. 이 약으로 치료하는 동안 신기능 이상이 감지된 경우에는 투약을 중지해야 한다.

2) 설파살라진(살라조설파피리딘) 함유제제에 과민반응을 일으킨 병력이 있는 환자는 반드시 의사의 감독 하에서만 투약한다. 메살라진 투여와 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해를 포함하는 중증 피부 이상 반응과의 관련성이 보고되었다. 만약 경련, 급성복통, 발열과 같은 급성 불내성 반응과 심한 두통 그리고/또는 피부 발진, 점막 병변과 같은 중증 피부 반응의 징후와 증상이 최초 발현된 경우, 또는 과민반응의 다른 징후, 인후통, 설명할 수 없는 출혈 등이 나타나면 바로 투약을 중지토록 한다.

설파살라진과 같이 메살라진 유발 과민반응은 심근염, 심막염, 신염, 간염, 폐렴, 혈액이상과 같은 내부기관 침습으로 나타날 수 있다. 과민반응의 증상 및 징후가 나타나면 즉시 평가한다. 이러한 증상 및 징후에 대해 다른 병인이 확인되지 않는다면 이 약으로 치료하는 것을 중단한다.

3) 드물기는 하지만 이 약 투여로 인하여 심근염 및 심낭염과 같은 심장 과민반응이 보고된 바 있다. 이러한 이상반응이 의심될 때에는 이 약으로 치료하는 것을 중단해야 한다.

4) 이 약을 투여하는 중 심각한 혈액 질환이 보고된 바 있다. 원인을 알 수 없는 출혈, 타박, 자색반, 빈혈, 발열 또는 인후통이 발생하는 경우 혈액학적 검사를 실시하여 혈액질환이 의심되거나 확인되는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 이 약을 투여하는 중 탈수현상이 발생하면 체내 전해질에 대한 확인검사를 실시하고 모니터링해야 한다.

6) 간장애 환자에게 주의가 필요하다. 의사의 지시아래, 치료전이나 치료기간 동안 ALT와 AST같은 간기능 수치들이 평가되어야 한다.

7) 신장애 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 특히 치료초기에는 신기능(혈청 크레아티닌)이 정기적으로 관찰되어야 한다. 비뇨기 상태는 치료 전과 기간 동안 측정하여야 한다. 치료기간 중 신기능이 손상되었다면 메살라진을 의심해 보아야 한다. 다른 신독성 물질과 함께 사용시에는 신기능 관찰 횟수를 증가시켜야 한다.

8) 전기화학 검출을 이용한 액체크로마토그래피 방법으로 요중 노르메타네프린 측정하는 경우, 메살라진 투여로 인하여 노르메타네프린이 허위로 상승하는 검사 결과가 나타날 수 있다. 메살라진의 주요 대사체인 N-아세틸아미노살리실산과 노르메타네프린이 유사하기 때문이다. 따라서 노르메타네프린을 분석하기 위한 다른 방법을 고

려해야 한다.
9) 메살라진으로 치료하는 동안 100% 메살라진 함량의 결석을 포함하여 신결석증 사례가 보고되었다. 치료 중에는 적절한 수분섭취를 보장하는 것이 권장된다.

6. 상호작용
다음 약물과 병용투여시 이들 약물의 작용을 증강 또는 감소시킬 수 있으므로 주의한다. 병용투여로 아래의 상호작용을 유발할 수 있다.
1) 비스테로이드성 소염제(NSAID)나 아자치오프린과 같이 신장독성을 유발하는 것으로 알려진 약물과 함께 투여하면 신장독성을 증가시킬 가능성이 있다.
2) 쿠마린계 항응고제 : 혈액응고 저지작용을 상승시킬 수 있다(위장관 출혈의 위험성 증가).
3) 부신피질호르몬 제제 : 위장관 부작용 증가.
4) 메토트렉세이트 : 메토트렉세이트의 독성을 증가시킬 수 있다.
5) 푸로베네시드, 설핀피라존 : 요산배설 작용을 감소시킬 수 있다.
6) 설포닐우레아 제제 : 저혈당성 작용을 상승시킬 수 있다.
7) 스피로노락톤, 푸로세미드 : 이뇨작용을 감소시킬 수 있다.
8) 리팜피신: 항결핵성 작용을 감소시킬 수 있다.
9) 다른 메살라진 제제의 임상시험에서 아자티오프린, 6-메르캅토푸린 혹은 티오구아닌과 병용 투여시, 골수억제 효과의 상승이 있었다. 상호작용은 존재하는 것으로 보이나, 그 기전에 대해선 확립되어 있지 않다.
10) 디곡신 : 디곡신의 혈중농도가 증가할 수 있다.
11) 항류마티스약, 발프로산 : 효과가 상승하거나 이상반응이 증가할 수 있다.
12) 항고혈압제(ACE 억제제): 이 약의 작용이 저하할 수 있다.
13) 혈소판 응집억제제(티클로피딘, 클로피도그렐) : 출혈시간이 연장될 수 있다.
14) 알코올 : 위장관 출혈의 위험성 및 출혈이 나타날 수 있다.
15) 와파린의 항응고효과를 감소시킬 수 있다는 약한 증거가 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 : 이 약은 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 동물에서 실시한 생식발생독성시험에서 랫트에 1일 1,000mg/kg까지 투여하거나, 토끼에게 1일 800mg/kg까지 투여한 결과에서 기형유발 작용이나 태자에게 유해한 작용을 나타낸다는 증거는 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 적절한 임상자료는 제한적이다. 동물에서 얻어진 시험결과가 항상 사람에게 그대로 적용가능하지는 않으므로, 임부에게 이 약을 투여할 경우에는 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여해야 한다.
2) 수유부 : 메살라진은 유즙으로 분비된다. 메살라진의 대사체인 아세칠메살라진의 유즙중 농도는 모체의 혈중 농도와 비슷하거나 더 높았지만, 메살라진의 유즙중 농

도는 모체의 혈중 농도보다 낮았다. 이 약의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때에만 수유부에 투여해야 한다. 수유아에서 설사와 같은 과민반응이 배제될 수 없으며 잠재적인 이익이 가능한 위험성을 상회하는 경우에만 수유 중에 투여 되어야 한다. 영아가 설사를 하면 수유는 중단되어야 한다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 이 약의 치료기간 동안 혈구수를 모니터링하는 등 주의하여 투여한다.

9. 과량투여시의 처치
1) 동물실험에서, 랫트에 920㎎/㎏의 단회 정맥투여나, 돼지에게 5g/㎏을 단회 경구투여 하는 것은 치사량이 아니었다.
2) 사람에 대한 과량 투여의 경험은 없다. 이 약은 아미노살리실산염이므로 일반적인 살리실산염의 독성(예 ; 귀울림, 어지러움, 두통, 착란, 졸음, 발한, 과다호흡, 구토, 설사 등)이 나타날 가능성이 있다. 심각한 살리실산염 중독에 따른 전해질 균형 및 혈액 pH의 균형이 깨지거나, 혈구증가증, 탈수 등이 발생할 수 있다.
3) 이 약은 아미노살리실산염이므로 급성적으로 과량투여한 경우 일반적인 살리실산염 독성에 따른 치료법이 유효할 수 있다. 구토를 유발하여 추가적인 위장관내 흡수를 저지하고 필요하다면 위세척을 실시할 수도 있다. 체액과 전해질의 불균형은 적절한 정맥투여법으로 교정하도록 하고, 신기능을 적절히 관찰해야 한다.

10. 적용상의 주의
이 약은 분쇄, 분할하거나 씹지 않고 통째로 복용한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
작용기전
항염작용의 작용기전은 알려져 있지 않았다. 메살라진의 in vivo 연구의 결과에서 지질산화효소(lipoxygenase)의 억제 역할을 할 수 있음을 나타냈다.
장점막의 프로스타글란딘 농도에 대한 효과도 입증되었다. 또한, 메살라진(5-아미노살리실산/5-ASA)은 활성 산소 화합물의 라디칼제거제(radical scavenger)로 기능할

수 있다.

2) 약력학적 효과

경구 투여되는 메살라진은 주로 장점막과 장의 관강측 점막하 조직에서 국소적으로 작용한다. 염증 부위에서 메살라진을 활용한다는 점이 중요하다. 따라서, 메살라진의 전신 생체이용률/혈장 농도는 치료 효능과 관련이 없으며 오히려 안전성 요소이다. 이를 실현하기 위해 이 약은 Eudragit L 코팅으로 인해 pH 의존적 방식으로 위액 저항성이 있으며, 매트릭스 과립 구조로 인해 장기간 방출된다.

3) 약동학적 특성

<이 약에 대한 특정 고려 사항>

분포: 이 약은 과립크기가 약 1mm로 위에서 소장으로 이동이 빠르다. 약학적섬광조영술/약동학 결합 연구에서 화합물(메살라진)이 약 3 시간 이내에 회장맹장 부위에 도달하며, 4시간 이내에 상행결장에 도달하는 것으로 나타났다. 결장에서의 총 통과 시간은 약 20시간으로 확인되었다. 경구 투여량의 약 80%가 결장, S상 결장 및 직장에서 이용 가능한 것으로 사료된다.

흡수: 이 약을 투여 약 2-3시간 후 지연된 약물이 방출되기 시작되며, 최고 혈장 농도는 투여 후 약 4-5시간에 도달한다. 경구 투여 후 메살라진의 전신적 생체이용률은 약 15%-25%로 추정된다. 음식물 섭취는 1~2시간 동안 흡수를 지연시키지만 흡수 속도 및 정도에 변화는 없었다.

배설: 500 mg의 메살라진 1일 3회 투여 용량으로부터 얻어진 정상 상태 조건에서 메살라진과 N-Ac-5-ASA의 신장의 배설율은 약 25%로 계산되었다. 대사되지 않고 배설된 메살라진은 경구 투여량의 1% 미만이었다. 이 연구에서 소실반감기는 약 10.5시간 이었다.

4) 임상 효능 및 안전성

<궤양성 대장염 치료>

경증에서 중등증 궤양성 대장염 환자 381명을 대상으로 메살라진 3.0g 1일 1회 또는 메살라진 1.0g 1일 3회를 8주간 투여하는 무작위 배정, 활성대조, 이중 눈가림, 다기관, 비교 3상 임상시험을 수행했다. 대상자 381명은 모두 CAI 4 이상으로 정의된 경증에서 중등증의 급성 궤양성 대장염 환자들이었다. 임상시험기간동안 메살라진은 단독으로 투여되었으며, 병용투여는 허용되지 않았다.

투여 8주차에서 CAI점수 상 관해를 나타낸 환자의 비율은 메살라진 3g 1일1회 투여군은 83.0%, 메살라진 1g 1일 3회 분할 투약한 환자의 78.2%가 임상적인 관해를 달성했다. 그룹간 차이는 4.9%(95% 신뢰구간: -3.5% ~ 13.3%)로 비열등성 마진 15%보다 높아 비열등성을 입증하였다.

이 약으로 치료받은 환자 중 치료 관련 부작용은 1회 투여군 3.1%, 분할 투여군 4.8%가 발생하였다. 두 치료군에서 발생한 심각한 부작용 발생률(SAE)은 각각 2.1%, 1.1%로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1～30℃), 제조일로부터 36개월

○ 제조원

1. **수입(수입자)** (주)한국팜비오 대한민국 제조원 충청북도 충주시 대소원면 첨단산업9로 3 2. **전공정위탁제조(제조의뢰자)** Dr. Falk Pharma GmbH 독일 제조원 Leineweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany 3. **일부공정위탁제조(제조자)** Losan Pharma GmbH 독일 제조원 Otto-Hahn-Str. 13, D-79395 Neuenburg 원료칭량~건조 및 선별 4. **일부공정위탁제조(제조자)** Losan Pharma GmbH 독일 제조원 Eschbacher Str.2 79427 Eschbach 충전~포장

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 메살라진

○ 등록번호 : 20200602-209-J-386

○ 제조소 명칭 : PharmaZell GmbH

○ 소재지 : Rosenheimer Straβe 43 83064 Raubling Germany

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)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2022-09-08	2022-09-22	2022-09-13	2022-09-13
1차보완 요청일자	2022-12-27	2022-11-23	2022-12-26	2023-07-13
1차보완 접수일자	2023-06-27	2023-06-28	2023-06-27	2024-05-10
2차보완 요청일자	2023-07-18	-	2023-07-14	2024-05-16
2차보완 접수일자	2023-07-27	-	2023-07-28	2024-05-27
최종처리일자	2024-05-29	2023-07-12	2023-08-30	2024-05-28

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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(살로팔크1500과립)은 기허가 제품(살로팔크500과립, 1000과립)에서 용법·용량 및 유효성분의 함량을 변경한 과립제로써 경증 및 중등증의 궤양성 대장염의 치료에 사용하기 위해 개발하였음. 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표1] 전문의약품 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품에 해당하는 자료제출의약품임
- 임상시험성적에 관한 자료는 총 8건(1상 5건(임상약리시험), 2상 1건, 3상 2건(안전성·유효성 평가)) 제출하였으며, 경증 및 중등증의 궤양성 대장염의 치료에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 비교임상시험 1편을 제출하였음. 경증 및 중등증 궤양성 대장염을 진단받은 성인 환자를 대상으로 무작위배정, 활성대조, 이중 눈가림, 다기관, 비교임상시험에서 시험약(이 약 3g 1일 1회) 및 대조약(메살라진1g 1일 3회)을 8주 동안 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 임상관해를 나타낸 환자의 비율은 시험군에서 83.0%(142/171명), 대조군에서 78.2%(136/174명)였고, 시험군과 대조군 간 CAI점수 상 관해를 나타낸 환자의 비율의 차이(95%신뢰구간)는 4.9[-3.5, 13.3]로 양측 95% 신뢰구간의 하한(-3.5)이 비열등성 한계인 -15%보다 크므로 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하였음. 가장 흔한 이상반응은 두통, 궤양성대장염, 비인두염이었으며 기허가 품목인 메살라진 제제에서 보고된 안전성 프로파일과 유사하였음

[약어 및 정의]

5-ASA	5-aminosalicylic acid
AE	Adverse Event
AUCtau	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval
CAI	Clinical Activity Index
Cmax	Maximum Observed Concentration After The 1st Dose
DAI	Disease Activity Index
EI	Endoscopic Index
FAS	Full Analysis set
HI	Histological Index
PP	Per Protocol set
TEAE	Treatment-emergent adverse events
Tmax	Time of Cmax Over The Time Span Specified

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 살로팔크1500과립(메살라진)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 239 기타소화기관용약
- 약리작용 기전 : 항염증제

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 제품인 '살로팔크 500과립, 살로팔크 1000과립(메살라진)'의 용법·용량 및 유효성분의 함량만을 증가하여 개발한 단일제임.
- 신청 품목의 효능효과는 "경증 및 중등증 궤양성 대장염의 치료"으로, 안전성·유효성 입증을 위한 궤양성 대장염 환자 대상 비교임상시험자료 1편을 제출하였음.
- 국내 허가현황 :
  - 펜타사서방정500mg(메살라진), 한국페링제약(주), 허가일: 1997.9.5
  - 펜타사서방정1g(메살라진), 한국페링제약(주), 허가일: 2012.8.31.
  - 펜타사서방과립1g(메살라진), 한국페링제약(주), 허가일: 2006.6.15.
  - 펜타사서방과립2g(메살라진), 한국페링제약(주), 허가일: 2008.1.21.
  - 아사콜디알정400mg(메살라진), ㈜대웅제약, 허가일: 2004.3.25.
  - 아사콜디알정1600mg(메살라진), ㈜대웅제약, 허가일: 2020.11.17.
  - 메자반트엑스엘장용정1200mg(메살라진), 한국다케다제약(주), 2010.36.5.
  - 살로팔크500과립(메살라진), ㈜태준제약, 취하
  - 살로팔크1000과립(메살라진), 화리약품(주), 취하
- 국외 허가현황 : 프랑스, 독일, 영국

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 궤양성 대장염의 치료
- 질환에 대한 배경 : 궤양성대장염(UC)는 염증성장질환(IBD)의 두 가지 주요 형태 중 하나이며, 다른 하나는 크론병이다. 이러한 복잡한 장애는 임상 실무에서 매우 다양하고 범위가 넓은 것이 특징이다. 궤양성 대장염은 특발성이며, 항상 직장 점막에 영향을 미치며, 다양한 범위에서 대장 점막의 근위부 또는 모든 부분에 영향을 미치는 미설명 병인 및 병인성 IBD를 재발시키고 제한하는 경우가 많다. 대부분의 경우 결장벽의 다른 층은 영향을 받지않고 점막으로 크게 제한되는 확산성 염증을 특징으로 한다. 대장 내 염증의 종적 연장에 따라 질병의 정도는 크게 직장(직장염)에 국한된 대장염(직장염), 직장플러스 S상 결장(직장염), 또는 '좌측 대장염'을 포함한 더 광범위한 질병으로 나눌 수 있다. (Carter 2004, Kornbluth 및 Sachar 2004). 첫 진단 시 궤양성대장염은 약 50~55%의 환자에서 직장과 S상 결장에 국한된다.
  - 궤양성 대장염의 진단 및 모니터링은 혈액화학적 및 면역학적 매개변수뿐만 아니라 임상, 내시경 및 조직학적 기준의 조합을 기반으로 한다. 급성 발병의 특징적인 증상은 염증성 점막 손상으로 인한 만성 설사와 직장 출혈('피가 나는 설사')이다. 추가적인 증상으로는 일반적으로 야간에도 발생하는 복통, 힘줄, 긴박감이 포함된다. 대변의 빈도와 부피는 염증의 증가와 그에 따른 점막 손상으로 인해 물과 전해질을 재흡수하는 대장 점막의

용량이 감소하기 때문에 질병의 심각성과 직접적인 상관관계가 있다. 수분 및 전해액 손실은 탈수 및 전해액 장애를 초래할 수 있다. 점막염은 연속적인 궤양과 출혈을 동반하는 침식을 초래하며, 이는 저알부민혈증 및 빈혈과 관련이 있을 수 있다.

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 :

- 궤양성대장염에 대한 치료 패러다임은 기존에 임상 관해 상태의 유도를 목표로 급성 질환에 대한 초기 치료와 이후 관해 유지를 위한 치료적 개입으로 구성되었다. 경증 내지 중등증의 질병 활성을 나타내는 환자들은 처음에 코르티코스테로이드와 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 5-aminosalicylate 유도체와 같은 항염증제를 투여받는다. 초회 요법에 대한 반응에 실패하거나, 중등증 내지 중증 질병 활성을 나타내는 환자들은 더 효과적인 성분의 치료를 필요로 한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 치료하는 동안 혈구수 검사, 간기능 검사, 소변검사를 주기적으로 평가하도록 함.
  - 간장애 환자에게 사용시 주의가 필요하며, 치료전이나 치료기간 동안 간기능 수치들이 평가되어야 함
  - 신장애 환자에게는 사용하지 않으며, 치료기간 중 신기능 손상시 해당 약물 의심필요
- 과민반응으로 심장 과민반응(심근염, 심낭염), 심막염, 신염, 간염, 폐렴, 혈액 이상, 급성 불내성 반응, 중증 피부이상반응 등이 보고되었음.

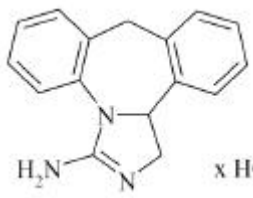
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
메살라진 (Mesalazine)	5-Aminosalicylic acid	$C_7H_7NO_3$ 153.1 g/mol	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 메살라진 : EP

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

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	PET/Alu/PE 포	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표 1] 주4에 따라 기허가품목의 최대 복용량(3000mg)의 범위 내에서 허가 신청한 품목으로 비교임상시험성적에 관한 자료로 독성·약리에 관한 자료로 갈음함

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

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) [별표 1] 주4에 따라 기허가품목의 최대 복용량(3000mg)의 범위 내에서 허가 신청한 품목으로 비교임상시험성적에 관한 자료로 독성·약리에 관한 자료로 갈음함

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)

- 허가 당시 자료제출 증명서 제출(TOC 프랑스)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 8건(1상 5건(임상약리시험), 2상 1건, 3상 2건(안전성·유효성 평가))
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 SAG-26임

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
[SAG-25/BIO] 건강한 성인을 대상으로 약물동태 연구(Dilger 2007)						
1상 PK 독일	SAG-25/BIO	공개, 단회 및 다회투여, 무작위 교차(4개의 순차적 주기)	건강한 성인(백인) 총 12명	• 치료 I, II : 단회+반복 - 치료 I: 메살라진 과립 1500mg 경구, 1, 4~10일차 아침 QD, - 치료II : 메살라진 과립 3000mg 경구, 1, 4~10일차 아침 QD • 치료 III, IV : 반복 - 치료 III :(1일 총 1.5g 투여) 메살라진 과립 500mg 경구, 1~6 일차 TID. 7일차 아침 마지막투약 - 치료 IV :(1일 총 3.0g 투여) 메살라진 과립 1000mg 경구 투여,	- 약동학 평가 메살라진 단회 투여 후 : AUC(0-∞), Cmax, tmax, $t_{½}$, Ae(0-72) after single dose administration of mesalazine (Treatments I and II): 메살라진 다회 투여 후 : AUCτ, Cmax-SS, tmax-SS, $t_{½}$ and Ae(0-72) (τ = 24 h for Treatments I and II ; τ = 8 h for Treatments III and IV). 기타 : 축적률, 반복투여시 직선성, 신장 클리어런스. 안전성 평가: TEAE를 포함한 모든 이상반응(AE) [평가결과] • 약물 동태학 결과 - 투약 I 및 투약 II : 1500mg 또는 3000mg의 메살라진의 단일 및 다중 투여 후 5-ASA의 최대 농도는 투여 후 4.2 ~ 4.5 시간 후에 도달함. AUC 는 1 일차와 10 일차 모두에서 5-ASA에 대해 대략적으로 비례하는 용량이었음. 5-ASA의 반감기는 약 10.6 시간이었다. 1500 mg 또는 3000 mg 의 메살라진의 단일 및 다중 투여 후 N-Ac-5-ASA 의 최대 농도는 투여 후 4.6 - 5.3 시간 후에 도달했음. 정상 상태 동안, N-Ac-5-ASA 에 대한 농도 시간 곡선의 유사한 프로파일이 1 일째에 관찰되었음.

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
				1~6 일차 TID. 7 일차 아침에 마지막투약.		- 투약 III 및 투약 IV : 500 mg 메살라진 TID 또는 1000 mg 메살라진 TID 투여 후 최대 5-ASA 및 N-Ac-5-ASA 농도는 각 투여 후 3.5~4시간 후에 도달하였음. 메살라진과 N-Ac-5-ASA 에 대한 AUC 값은 용량에 비례하여 증가했음. - 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 의 AUC 는 투약 I 요법을 투약 II 대비 투약 III 를 투약 IV 했을 때 대략 비례하여 증가함. • 안전성 - 연구 중 사망, 심각한 부작용(SAE) 또는 부작용(AE)으로 인한 중단은 발생하지 않았음. 이 연구 동안 총 15 개의 TEAE가 발생했음. 가장 자주 보고되고 약물과 관련이 있을 수 있는 이상반응은 두통으로, 3명의 시험대상자(투약 II에서 1명; 투약 II에서 4명; 투약 IV에서 1명)가 6 회 보고되었음. 활력 징후와 임상실험실 평가는 임상적으로 유의한 변화는 없었음.
[MPPK1003] 건강한 성인을 대상 약물동태 연구						
1상 PK 미국	MPPK1003	공개, one way, 경구투여, 단회 및 다회 투여	건강한 사람 24명 (남:12/여:12) 21-45세	-1500mg 캡슐화 메살라진 과립(4x375mg) 단회, -7일간 wash out - 8~14일 동안 1500mg 7일 연속투여	[평가방법] - 약동학 평가 : 혈장에서 5-ASA 및 NAc-5-ASA 분석 [평가 결과] • 약동학 결과	- 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 의 평균 혈장 농도는 투약 후 약 4시간에 정점을 찍은 후 다중 지수 방식으로 감소했음. 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 의 평균 혈장 농도는 1 일차와 14 일차 약물 투여 후 96 시간 후에도 정량 한계(각각 1.0 ng/mL, 5.0 ng/mL)보다 높게 유지되었음. - 메살라진 과립을 반복적으로 투여한 결과 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA의 전신노출(AUC0-24)이 각각 1.5, 1.7 증가하였음. - 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 의 PK 선형성은 정상 상태 조건 하에서 AUC0-24h 와 메살라진의 단일 투여 후 계산된 AUC0-inf를 비교하여 평가되었음. 14일차의 AUC_{0-24h} 대 1일차의 AUC0-inf의 관찰된 비율은

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
						1.23으로 캡슐화된 메살라진 과립의 여러 투여로 선형성에서 약간 벗어났음. - N-Ac-5-ASA 의 비율은 0.784(90% 신뢰구간[CI]가 0.658~0.936)로 캡슐화된 메살라진 과립을 반복적으로 경구 투여한 후 대사물에 대한 노출이 예상보다 낮았음. - 13일차(6일째 투여)에서 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 의 기하학적 평균 값은 14 일차(7일째 투여)에서 관측된 것과 유사하였음. 이러한 데이터는 반복 6 일차에 항정 상태에 도달함. • 안전성 결과 - 이상반응(AE)로 인한 사망, 심각한이상반응(SAE) 또는 시험중단은 발생하지 않았음. - 6 명의 피험자(25%)가 연구 기간 동안 TEAE를 보고했음. 연구 단계별로 보면, TEAE 의 발병률은 유사했으며, 다회투여 기간 동안 TEAE 의 발병률은 유사하였음. - 연구 중 2명의 피험자에서 각각 발생한 두통과 구토는 여러 피험자에 대해 보고된 TEAE 였음. 모든 TEAE는 경미했고 후속 조치 없이 해결되었고, 활력징후와 임상 실험실 평가는 임상적으로 유의한 변화는 없었음.
[SAG-18/BIO] 염증성 장 질환이 있는 소아 환자를 대상으로 임상 약리학 연구(Wiersma 2004)						
1상 PK 네덜란드	SAG-18/BIO	공개, 단회투여	경도에서 중등도로 활동하는 결장 염증성 장질환 소아환자 13명 (남:4/여:9, 만5-15세)	단회투여 시험 약물은 메살라진/설파살라진이 없는 이틀 후 단식 대상자에게 투여함. 약물 투여 후(각각 30분, 4 시간) 표준화된 아침식사와 점심식사를 제공함.	[평가방법] - 약동학평가 : 혈장과 소변 배설에서 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 분석 [평가 결과] • 약동학 결과 - 단회 투여로 투여된 메살라진의 평균 실제 양은 체중 20mg/kg 에 따라 914mg 이었음. 현저한 개인간 차이가 관찰되었음. 2명의 환자에서 5-ASA와 N-Ac-5-ASA 의 혈장 농도는 투여 후 최대 8시간까지 100ng/mL 미만이었음. - 나머지 피험자들은 투여 후 24 시간쯤 혈장 수치가

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
						증가하는 것을 보였음. 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 에 대한 Cmax 는 개인 간에 상당한 변동성이 있었음. • 안전성 결과 - AE 로 인한 사망, SAE 또는 중단은 발생하지 않았음. 치료 대상자 중 3 명에서 총 7 개의 AE 가 있었음. 채혈 중 2 명의 환자에서 현기증과 저혈압이 각각 발생했으나 두 피실험자 모두 후속 조치 없이 회복되었음. - 보고된 다른 AE 는 두통 2 례와 허약 1 례였음. 두통(가능성이 낮은 것으로 평가됨) 1건을 제외하고, 모든 AE 는 연구 약물과 관련이 있을 수 있는 것으로 분류되었음.
[AJG501.CP1] 건강한 일본 성인을 대상으로 임상 약리학 연구						
1상 FOOD Effect 일본	AJG501.CP1	공개, 3x3 교차 시험	건강한 일본인남성 18명	식전식후 - 공복 시 1500mg, 식사 후 1500mg - 공복 시 3000mg 단일 투여 최소 6일 휴약기	[평가방법] - 약동학평가 : 소변, 대변 및 혈장의 5-ASA와 N-Ac-5-ASA 분석 [평가 결과] • 약동학 결과. - 5-ASA와 N-Ac-5-ASA 모두 tmax는 1500mg의 fed 투여에서 더 큰 지연을 보였으나, 지연은 1시간 미만이었음. - 소변과 대변 속 약물의 누적 배설률이 일정하게 유지되면서 음식물은 체내 약물 잔류량에 영향을 미치지 않았음. - 공복시 대변에서 가용성 약물의 총 배설물(5-ASA + N-Ac-5-ASA) 누적 배설물의 비율(S/T비)은 식사 후보다 낮은 경향을 보였으나, 그 비율은 두 경우 모두 최소 0.8 이상이었으며, 대변에 배설된 약물 물질의 80% 이상이 과립에서 배출되었음. 요약하면, 식품의 존재는 메살라진 과립의 1500 mg 단일 용량에 영향을 미치지 않았음. - 단식 상태에서 1500mg과 3000mg의 단일 용량에 대한 혈장 약물 농도 용량 비례성 조사에서 5-ASA Cmax와 AUCinf가 주로 선형성을 나타냄. N-Ac-5-ASA Cmax는 투여량 증가에 따른 증가를

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
						보였으나 투여 비율에 약간 못 미치는 수준을 유지하였고, AUCinf는 용량 증가로 인해 증가를 보였음. 소변과 대변 속 약물의 누적 배설률이 일정하게 유지되면서 용량 변화는 체내 약물 잔류 비율에 영향을 미치지 않았음. • 안전성 결과 - 사망, SAE는 발생하지 않았음. - AE는 1500mg 공복투여군에서만 관찰되었고, 3명에서 총 7개의 AE 가 있었음. AE는 혈소판 감소증(1례, 관련없음) C-반응성 단백질 증가(1례, 관련있음), 백혈구 수 증가(1례, 관련있음)으로 확인됨. 활력징후와 임상 실험실 평가에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
[SAG 27/UCR] 궤양성 대장염을 가진 성인 환자의 약물 동태학						
3상	SAG 27/UCR	이중맹검, 이중위약, 무작위, 다중중심, 비교임상연구	효능 및 안전성 평가 대상자 중 28명	메살라진3g QD 1.5g QD, 0.5g TID 투여	[평가방법] - 약동학평가: 치료 시작 후 2주 및 52주 동안 5-ASA와 N-AC-5-ASA의 평균 아침 혈장 농도를 측정함. - 1년간 장기 치료 중 5-ASA 와 N-Ac-5-ASA 의 혈장 수조 수치는 Salofalk® 과립 3g QD, 1.5g QD, 0.5g TID으로 단기 및 장기 치료 중 임상적으로 관련된 약물 축적이 확인되지 않았음.	

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

- 건강 성인 대상으로 이 약 1500mg 또는 3000mg을 1일 1회 경구투여하거나 500mg 또는 1000mg을 1일 3회, 7일 경구 투여한 임상시험에서, 시험된 모든 용량에서 5-ASA에 대한 최대 혈장 농도 도달시간(Tmax)은 4 ~ 5시간이었으며, 반감기는 10.6시간이었다. AUCt,ss는 1500mg QD에서 23031 ± 8033h *ng/mL, 3000mg QD에서 39855 ± 14705h *ng/mL로 용량비례하여 증가하였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 음식의 영향
  - 연구 AJG501/CP1에서 모든 피험자는 건강한 성인 일본 남성이었다. 피실험자들은 공복 시 1500 mg, 식사 후 1500 mg, 공복 시 3000 mg의 단일 투여를 받았다. 본 연구의 결과는 과립으로 투여된 메살라진의 PK 매개변수가 일본인 피험자와 백인 피험자에서 유사하였음.

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

- 임상시험결과보고서 또는 문헌자료 제출함.

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
§Efficacy 1 : 치료 [SAG-2/UCA] SCIE문헌 : CLINICAL GASTROENTEROLOQY AND HEPATOLOQY 2003;1:36-43						
2 b 상	SAG-2/UCA 임상자료 서명없음 학회지	• 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 다지역, 3개 용량 평행군 시험 • 경증에서 중등증 활동성 궤양성 대장염 성인 환자 (18~70세, 6≤ CAI ≤총12, 내시경지수 (EI)≤4, 14일 동안 지속적 혈변) 315명 *CAI : Clinical Activity Index *EI : Endoscopic Index		• 투여방법: -G1: 1일 1.5g (0.5g TID) -G2; 1일 3.0g (1.0g TID) -G3: 1일 4.5g (1.5g TID) 총 8주 투여 활성Pellet	[평가방법] • 유효성 - 일차 평가변수: 최종검사(LOCF)에서 임상 관해(완전한 반응, CAI ≤ 4) 환자의 비율 - 가설: 우월성 입증(양측검정 5%) - 이차 평가변수: 첫 번째 임상관해 도달 시간(CAI ≤ 4), 임상적 개선(최종 CAI ≤ 4 또는 기저치보다 최소 3포인트 낮음), 주간 배변 횟수, 삶의 질 평가(LQI), 내시경지수(EI), 조직학적 지수(HI), C 반응성 단백질, 의사의 글로벌 평가(PGA), 약물 수용정도 • 안전성 평가: 이상반응의 형태 및 빈도수, 실험실 평가, 내약성 종합평가, 활력징후 [시험결과] • 유효성 평가 결과 - 일차 평가변수: ITT 분석에서는 1000mg TID 그룹 (66%)에서 가장 높은 임상 관해율이 관찰되었고, 1500mg TID 그룹은 55%, 500mg TID 그룹은 50%였음. PP 군 분석결과는 ITT군과 유사하였음. - 반응률에 대한 하위군 분석 : 임상관해율은 경도 활동(CAI ≤ 8)과 질병 지속기간(> 5년)이 긴 환자에서 더 높았고,

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과

	ITT	PP
Total:	316	137
A)	103	35
B)	107	53
C)	106	49

Salofalk® 과립에 대한 반응은 염증의 정도와 무관했음.

- 이차 평가변수

주요 이차 평가변수와 관련하여 1000mg TID와 1500mg TID 투여방법은 일반적으로 500mg TID 투여보다 우수한 것으로 나타났으며, 응답 시간, 내시경적 관해/개선 속도, 조직학적 개선 속도 등에서 차이가 관찰되었음.

CAI와 임상 개선(CAI 감소)은 가장 뚜렷한 감소는 1000mg TID 요법으로 나타났음(8.2→.3.7). 주간 대변 빈도 점수는 더 높은 투여군에서 더 향상된 반면, 복통과 일반적인 웰빙 점수는 500mg TID와 1000mg TID 메살라진에서 더 우수했음.

• 안전성 평가 결과

- 27명의 환자가 이상사례(AE)로 인하여 약물투여를 중단(궤양성대장염악화(11), 흑색변(4), 발진(2), 간기능이상(2), 설사(2), 소양증, 췌장염, 결절홍반, 무력증, 우울증 각1명), 하였으며, 그룹1에서 11명, 그룹2에서 7명, 그룹3에서 9명이었음. 이상사례로 인한 투여용량의 감소는 없었음.
- 14건의 중대한 이상사례(SAE)가 임상시험 기간동안 12명의 환자에서 발생하였으나, 대부분은 시험약과 인과 관계가 없는 것으로 판단함.

§Efficacy 2 : 치료

[SAG-15/UCA] SCIE Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 133.140.

3상 독일	SAG-15/ UCA 임상자료 서명없음 학회지	• 무작위배정, 이중눈가림, double-dummy,다기관, 평행군 시험 • 경증 또는 중등증의 활동성 궤양성 대장염 성인 환자(18~70세, 6≤ CAI≤총12, 내시경지수(EI)≤4, 14일 동안 지속적 혈변) 총 229명	• 투여방법: 초기 1일 1.5g → visit2(14일) 부터 1일 3g으로 증량 -정제:1.5→3.0g -펠렛:1.5→3.0g (0.5→1.0gTID) (메살라진 투여량은 반응이 부적절한 경우 2주 치료 후 1000mg TID로 증가) 8주 투여관찰 활성Pellet	[평가방법] • 유효성 - 일차 평가변수 : 최종검사(LOCF)에서 임상 관해(완전한 반응, CAI ≤ 4) 환자의 비율 - 가설: 비열등성 입증(단측검정, 2.5%) 주분석군PP - 이차 평가변수: 첫 번째 임상관해 도달 시간(CAI ≤ 4), 임상적 개선(최종 CAI ≤ 4 또는 기저치보다 최소 3포인트 낮음), 주간 배변 횟수, 삶의 질 평가(LQI), 내시경지수(EI), 조직학적 지수(HI), C-반응성 단백질 (CRP), 전반적 신체검사(PGA) • 안전성 평가: 이상반응의 형태 및 빈도수, 실험실 평가, 내약성 종합평가, 활력징후 [시험결과] • 유효성 평가 결과 - 일차 평가변수는 198명의 환자를 대상으로 PP 모집단을 대

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ITT PP
Total: 229 198
A) 114 98
B) 115 100</td><td></td><td></td><td colspan="2">상으로 수행되었음. 경증 또는 중등증 활동성 궤양성대장염의 완전한 반응율(임상 관해)은 두 치료 그룹(과립: 68% [PP], 67% [ITT], 정제: 70% [PP], 68% [ITT])에서 유사했음. 두 치료 그룹에서 500mg TID에 대한 반응자가 아닌 환자는 일일 투여량을 1000mg TID 메살라진으로 증가시킴으로써 관해를 나타내었음(과립:54%, 정제57%). 반응률 차이에 대한 97.5% CI의 하한은 각각 -16.4%(PP)와 -14.5%(ITT)였음. 메살라진 정제와 비교하여 메살라진 과립은 통계적으로 비열등함을 입증하였음.
- 반응률에 대한 하위군 분석: 경증의 궤양성대장염 환자(CAI ≤ 8)와 추가적인 장 징후가 없는 환자에서 더 높았음.
- 주요 이차 평가변수와 관련하여 두 치료 모두 CAI 감소, 주간 대변 빈도 및 삶의질 향상이 유사하였음. 메살라진 정제는 내시경적 관해 비율(57%[PP] 50%[ITT]), 내시경적 개선 비율(83%[PP], 80%[ITT]), 조직학적 개선 비율(52% [PP], 48%[ITT]), 그리고 조사자가 평가한 치료적 성공과 유익성 환자 비율에서 유사하였음.

<table>
<tr><td>CAI(ITT set)</td><td></td><td>pellet(n=114)</td><td>tablets(n=115)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">baseline</td><td>mean</td><td>7.8</td><td>7.8</td></tr>
<tr><td>median</td><td>7.0</td><td>8.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Final(LOCF)</td><td>mean</td><td>3.7</td><td>3.6</td></tr>
<tr><td>median</td><td>3.0</td><td>3.0</td></tr>
<tr><td>주간 대변 빈도(ITT set)</td><td></td><td>pellet(n=114)</td><td>tablets(n=115)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">baseline</td><td>mean</td><td>32.1</td><td>33.8</td></tr>
<tr><td>median</td><td>28.0</td><td>30.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Final(LOCF)</td><td>mean</td><td>20.3</td><td>21.0</td></tr>
<tr><td>median</td><td>13.5</td><td>15.0</td></tr>
<tr><td>삶의 질(ITT set)</td><td></td><td>pellet(n=114)</td><td>tablets(n=115)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">baseline</td><td>mean</td><td>7.6</td><td>8.3</td></tr>
<tr><td>median</td><td>7.0</td><td>7.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Final(LOCF)</td><td>mean</td><td>3.7</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>median</td><td>3.0</td><td>4.0</td></tr>
</table>

• 안전성 평가 결과
- 5명(과립투여군 1명, 정제투여군 4명)의 환자가 이상사례(AE)로 인하여 약물투여를 중단(궤양성대장염 악화(2), 발진, 두드러기, 구역)하였으며, 한 환자는 2일간 시험약의 투여를 중단했음(구역).
- 연구 중 정제로 치료받은 2명의 환자에서 2건의 심각한 이상반응(SAE)이 발생하였으며, 모두 기저 질환의 악화였음(혈전 정맥염, 궤양성 대장염 각1명).</td></tr>
<tr><td colspan="7">§Efficacy 3 : 치료
[SAG-26/UCA] SCIE Gut 2009;58:233.240.</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>SAG-26/
UCA</td><td>• 무작위배정, 이중눈 가 림 ,</td><td></td><td>• 투여방법
- 시험군 : 3g과</td><td colspan="2">[평가방법]
• 유효성</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
	임상결과 보고서 학회지	double-dummy,다기관, 비교 시험 • 활동성 궤양성 대장염 성인 환자 (18~75세, CAI 점수 >4, EI≥ 4, 항문염증 정도 ≥ 15cm) 총 380명 ITT PP Total: 380 345 A) 191 171 B) 189 174		립 OD (아침 1.5g 2포 복용) - 대조군: 1g과립 TID (아침 0.5g 2포, 점심 및 저녁1g 1포씩) 8주 투여관찰 활성Pellet	- 일차 평가변수 : 최종검사(LOCF)에서 임상 관해(완전한 반응, CAI ≤ 4) 환자의 비율 - 가설 : 비열등성 입증, 비열등성 마진 15% - 이차 평가변수 : CAI 점수와 CAI 하위 점수, 첫 번째 임상 관해까지의 시간(혈액이 없는 일일 배변 횟수 3회 이하), 질병 활동 지수(DAI) 및 DAI 하위 점수, 내시경지수(EI), 조직학적 지수(HI), 전반적 신체검사(PGA), 삶의 질(단축 염증성 장 질환 설문지[SIBDQ] 기준), 환자의 수용 및 선호도 • 안전성 평가: 이상반응의 형태 및 빈도수, 실험실 평가, 내약성 종합평가, 활력징후 등 [시험결과] • 유효성 평가 결과 - 일차 평가변수: PP분석군의 임상적 관해율은 QD군 84.4%, TID군 81.3%였고, 비열등성 검정(마진: 15%)의 결과 p-값은 0.0007이었고 95% CI는 [-11.4%, 17.6%]였다. ITT 분석 세트의 결과는 유사했음. - 중간 분석 결과 연구에 대한 모집이 중단되었고, 중간 분석이 진행되는 동안 추가로 모집된 171명의 환자를 포함하여 최종 분석한 결과는 매우 유사했음. 3g 메살라진 QD와 1g 메살라진 TID 사이의 비율 차이에 대한 95% CI의 하한은 두 분석 세트 모두에서 낮았음.(PP군에서 시험군:83.0%, 대조군: 78.2%, 4.9%[-3.5, 13.3], ITT군에서 시험군: 79.1%, 대조군: 75.7%, 3.4%[-5.0, 11.8]) - 각 치료 그룹에 포함된 환자가 20명 이상인 모든 국가에서 3g 1회 복용하는 환자가 1g 3회 복용하는 환자보다 임상 관해율이 높았음(PP군 러시아: 84.1% vs. 77.3%, 리투아니아: 90.0% vs. 82.8%, 헝가리: 75.0% vs. 69.2%, 폴란드: 60.9%). - 이차 평가변수 : 기준선에서 최종 방문까지의 CAI, DAI, EI 및 HI의 변화(CAI 및 DAI의 최종 방문만 해당)에 대한 결과는 시험군과 대조군간 유사하였음. • 안전성 평가 결과 - 메살라진 3g 1회 투여 환자 55명(28.8%)에서 총 78건의 AE가 발생하였으며, 1g 3회 투여 환자 61명(32.3%)에서 AE가 발생하였음. - 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통, 궤양성대장염, 비인두염이고, 기타 모든 TEAE는 3명 미만에서 발생하였음. - 경증의 TEAE는 3g 1회 투여군에서 43명(22.5%)과 1g 3회 투여군 47명(24.9%)에서 발생하였으며, 중등도의 TEAEs는 3g

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
					1회 투여군 14명(7.3%)과 1g 3회 투여군 16명(8.5%)이었음. - 약물 관련 가능성이 있는 것으로 간주되는 TEAEs는 3g 1회 투여군 6명(3.1%)에서 나타났으며, 1g 3회 투여군에서는 9명(4.8%)에서 발생하였음. - 연구 기간 동안 사망한 환자는 없었으며, 총 7건의 심각한 이상반응(SAEs)가 6명(3g 1회투여군 4명, 1g 3회 투여군: 2명)에서 발생하였으나 약물과 관련되지 않은 것으로 확인됨. 발생한 SAE는 병원에 입원한 환자에게서 발생한 것으로 심각하였으며, 5건은 궤양성 대장염(3g 1회 투여군: 4건, 1g 3회 투여군: 1건)으로, 1건(3g 1회 투여군)은 상부호흡기감염, 1건(1g 3회 투여군)은 홍역이었음. - 실험실 검사, 체중, 활력징후는 두 치료 그룹 간에 유의한 차이가 없었음.	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- SAG-26/UCA 궤양성 대장염의 치료(유도요법)에서 유효성 평가

• 핵심임상시험 SAG-26/UCA(유도요법)을 실시하였음.

• 임상시험 디자인

- 무작위배정, 활성 대조, 눈가림, 다기관, 비교 임상 시험
- 유도기 : 활동성 궤양성 대장염 환자에서 8주간 총 3.0g 메살라진 과립을 1일 1회 또는 1.0g 1일 3회 투여하여 비열등성 평가

• 임상시험 대상군

- 직장염을 제외하고 내시경 및 조직학 검사로 확인된 최소 15cm의 항문염증을 동반한 활동성 궤양성 대장염이 있는 기 진단환자 및 새로 진단받은 환자, Clinical Activitz Index(CAI) > 4, Endoscopic Index(EI) ≥ 4에 해당하는 18~75세 사이의 환자(남성 및 여성)

• 일차 유효성 평가변수

- 유도 요법 : (주분석 PP) 최종검사(LOCF)에서 CAI* ≤ 4로 정의된 환자비율

* CAI(Clinical Activity Index) : CAI의 총 점수는 주당 배변 횟수, 변의 내/위의 혈액, 복통/경련, 일반적인 웰빙, UC 결과의 온도/열, 외막 징후 및 실험실 결과를 고려하여 7개의 변수에 대해 1~4점으로 평가한 점수의 합으로 계산되었음. Clinical remission은 CAI ≤ 4로 정의되었고 Clinical improvement는 개별 EOS까지 CAI가 1포인트 이상 감소하는 것으로 정의됨.

• 결과

- 유도 요법 일차 평가변수인 최종검사(LOCF)에서 임상관해(CAI ≤ 4로 정의)를 나타낸 환자 비율은 첫 번째 중간 분석에서 210명의 평가 가능한 환자를 대상으로 3g 메살라진 QD 복용 환자에서 PP군 84.4%, ITT군 80.8% 1g 메살라진 TID 복용한 환자에서 PP군 81.3%, ITT군 77.4%이었음. 그룹 순차 검사 계획에 따라, 1000 mg 메살라진 TID와 비교하여 3000 mg 메살라진 QD의 비열등성이 입증되어 연구에 대한 모집이 중단되었음.
- 최종 분석 시 일차 유효성 평가변수인 최종 또는 중단 검사에서의 임상 관해율은 PP분석군에서 3g QD군에서

83.0%(142/171), 1g TID군에서 78.2%(136/174)였고(p<0.001), ITT분석군에서 3g QD군에서 79.1%(151/191), 1g TID군에서 75.7%(143/189)였음. 3g QD군과 1g TID군의 비율 차이에 대한 95%CI의 하한선은 PP군에서 4.9%[-3.5, 13.3], ITT군에서 3.4%[- 5.0, 11.8]로 비열등성 마진 -15%보다 높았음.

- 하위군 분석은 각 치료 그룹에 포함된 환자가 20명 이상인 모든 국가에 대해 분석하였고, 모든 국가에서 3g QD를 복용한 환자와 1g 메살라진 TID를 복용한 환자의 임상 관해율은 유사하였음.
- 이차 평가변수인 CAI 관해 및 개선, 배변횟수 및 혈변 횟수, 질병활동지수(DAI), 내시경지수(EI), 조직학적 지수(HI)등에서 시험군과 대조군간 유사하였음(임상적 관해(79.1% vs 75.7%), 내시경적 관해(70.7% vs 69.8%), 조직학적 관해(44.5% vs 49.1%)).

		메살라진3.0g QD	메살라진 1g TID	p-value*	차이(시험약-대조약에 대한 95%신뢰구간)
CAI ≤ 4로 정의된 환자 비율(Remission)	PP	83.0%(142/171)	78.2%(136/174)	<0.0001	4.9[-3.5, 13.3]
	ITT	79.1%(151/191)	75.7%(143/189)	<0.0001	3.4[-5.0, 11.8]
DAI (Remission)	PP	75.7%(128/169)	74.0%(128/173)		
	ITT	70.4%(133/189)	69.1%(130/188)		
EI (Remission)	PP	75.4%(129/171)	14.7%(130/174)		
	ITT	70.7%(135/191)	69.8%(132/189)		
HI (Remission)	PP	42.5%(62/146)	48.7%(75/154)		
	ITT	41.4%(67/162)	46.7%(77/165)		

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 핵심임상시험(SAG-26)에서 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 8주 간의 투여 후 최종시점에서 임상관해율이었으며 PPS군으로 분석을 수행하였음.
- 일차 유효성 평가 변수 임상관해율은 시험약 투여군 83.0%(142/171명), 대조약 투여군 78.2%(136/174명), 시험군과 대조군 간 임상 관해율의 차이(95%신뢰구간)는 4.9[-3.5, 13.3]로 양측 95% 신뢰구간의 하한(-3.5)이 비열등성 한계인 -15%보다 크므로 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하였음.
- 이차 유효성 평가변수(CAI 점수 및 하위 점수, 질병 활동 지수(DAI) 및 하위 점수, 내시경지수(EI), 조직학적 지수(HI), 전반적 신체검사(PGA), 삶의질 등)에 대해 분석한 결과, 각 평가변수에서 대조군 대비 시험군의 임상관해율 및 지표 변화량은 투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군에서의 이상반응 및 약물이상반응의 발생률에 유사하였으며 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사 심전도 검사 결과에서도 특이적 사항은 없었음. 보고된 대부분의 이상반응은 시험약과 활성대조약의 주성분인 메살라진의 기허가된 의약품에서 보고된 이상반응으로 예측성 및 중증도 측면에서 특이적인 차이가 없었음.
- 이상반응(TEAEs) 발현율은 30.5%투여군 별로 시험군 56명에서 74건, 대조군 61명에서 84건 이었음. 가장 많이 보고된 TEAE는 두통, 궤양성 대장염 악화, 비인두염, 인플루엔자 유사 질환, 상기도 감염이었음.
- 중대한 이상반응(SAE)는 총 6명의 환자에서 7건 발생하였으나 모두 약물과 연관성이 없다고 판단되었고, 대부분은 궤양성 대장염이었음.
- 약물이상반응(ADRs) 발현율은 3.9%(15/380명) 이었으며, 시험약 투여군 3.1%(6/191명), 대조약 투여군 2.47%(4/162명, 11건) 이었음. 대부분의 약물이상반응은 경증이었고, 1건 이상 확인된 ADR로는 호산구 수 증가, 혈액아밀라아제 증가, 아미노전이효소 증가가 있었음. 모든 약물이상반응은 메살라진에 대하여 기 시행된 임상시험이나 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응이었음.
- 본 임상시험에서 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았음.

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

- 신청 효능·효과 및 용법·용량에 대한 핵심 임상시험으로 목표적응증(경증 및 중등증 궤양성 대장염의 치료) 활성대조 대비 비열등성을 입증한 비교임상시험 결과보고서를 제출함.
- 제출된 비교 임상시험은 경증 및 중등증의 궤양성 대장염인 성인 환자 380명을 대상으로 메살라진 3000mg 1일 1회 또는 1000mg 1일 3회 8주간 경구투여한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림 시험이었음. 일차 유효성 평

가 변수인 투여 후 최종시점에서 임상

관해율(주분석군 PP)은 시험군에서 83.0%(142/171명), 대조군에서 78.2%(136/174명)였고, 시험군과 대조군 간 미란 유효율의 차이(95%신뢰구간)는 4.9[-3.5, 13.3]로 양측 95% 신뢰구간의 하한(-3.5)이 비열등성 한계인 -15%보다 크므로 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증하였음.

- 안전성 측면에서 시험약 투여군과 대조약 투여군을 이상반응, 약물이상반응 등의 측면에서 발현율은 군간 유의한 차이가 없었음. 또한, 기존에 알려진 메살라진 이상반응 이외의 추가적인 이상반응은 관찰되지 않았음.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	궤양성 대장염의 치료	경증 및 중등증의 궤양성 대장염의 치료	제출한 임상시험에 관한 자료 등 근거로 허가사항 시정
용법용량	성 인 : 궤양성 대장염의 급성 발병 치료 시~~에는~~ 메살라진으로서 1일 3g ~~까지~~ 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 씹어서 복용해서는 안된다. 이 약은 충분한 물과 함께 씹지 말고 삼켜야 한다. 급성 치료 및 장기 치료 모두에서 이 약은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 지속적으로 사용하고, 사용 기간은 의사의 지시에 따른다.	성 인 : 궤양성 대장염의 급성 발병 치료 시에 메살라진으로서 1일 3g 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 씹어서 복용해서는 안된다. 이 약은 충분한 물과 함께 씹지 말고 삼켜야 한다. 급성 치료 및 장기 치료 모두에서 이 약은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 지속적으로 사용하고, 사용 기간은 의사의 지시에 따른다.	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 프랑스 OSPERZO 1.5g gastro-resistant prolonged-release granules
- 영국 Salofalk 1.5g gastro-resistant prolonged-release granules
- 독일 Salofalk Granu Stix 500mg/-1000mg/ -1.5g/ -3.0g

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교(살로팔크1500과립(신청품목) vs 살로팔크 500과립)