

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2012년 8월 31일

담당자	연구관	과 장

종류1: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국페링제약(주)	② 문서번호	20120034034(2012.3.21.)												
③ 제 품 명	펜타사서방정1g(메살라진)	④ 구분	☒ 의약품 ☐ 의약외품 ☒ 수입 ☐ 제조판매 ☒ 분류번호 (239 기타의 소화기관용약)												
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(1,500mg) 중 메살라진 (EP) 1000mg <table border="1"> <thead> <tr> <th>배합 목적</th><th>원료명</th><th>규 격</th><th>분 량</th><th>단 위</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td><td>메살라진</td><td>EP</td><td>1,000</td><td>밀리그램</td></tr> </tbody> </table>					배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	주성분	메살라진	EP	1,000	밀리그램
배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위											
주성분	메살라진	EP	1,000	밀리그램											
⑥ 성 상	회백색에서 옅은 갈색의 반점이 있는 타원형 정제(나정)														
⑦ 신청효능·효과	궤양성 대장염, 크론병의 치료														
⑧ 신청용법·용량	이 약은 으깨거나 씹어서 복용할 수 없습니다. 1) 궤양성 대장염 성인은 급성발병시에는 1회 1정, 1일 4회를, 유지용법시 1일 1회 2g까지를 분할 복용합니다. 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다. 2) 크론병 성인은 1회 1정, 1일 4회를, 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다														
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월														
⑩ 기원 및 개발경위	환자의 복약순응도 개선을 위하여 기허가 500mg 서방정과 원료약품 분량이 비율적으로 유사한 고함량 제제 개발														
⑪ 약리작용기전	mesalazine은 sulfasalazine의 활성성분으로서 염증이 있는 장에서국소작용 나타냄: 백혈구의 chemotaxis를 억제, cytokine과 leukotriene 생성을 감소시키고 free														

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	radical의 scavenger로 작용
⑫ 국내외 사용현황	국내 - 별표 참조 국외 - Pentasa prolonged release tablet 1g : 네덜란드 Pentasa prolonged/extended release capsule 500mg, 250mg : 미국 Pentasa prolonged/extended release tablet 500mg 및 1g, 1g 및 2g sachet : 영국
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가신고심사에 관한 규정 제25조제2항제5호 제형의 특수성이 인정되는 제제(서방형제제), 동 규정 제27조제5항 동 규정 제2조제8호 관련 [별표1] II.자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감, '주4.환자의 복약순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법용량의 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)'
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> ■ 제출자료 1. 기원 및 개발 경위에 관한 자료 2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료 3. 안정성에 관한자료 (장기, 가속시험자료) 4. 펜타사서방정500mg과의 비교용출시험자료 - 약물의 선형소실동태자료 : 기허가시 제출한 자사 임상시험요약자료를 근거로 1g 서방정에 대한 사유서 제출 5. 외국사용현황에 관한 자료 : 네덜란드 CPP 6. 국내 유사제품과의 비교자료 ■ 검토의견 - 신청 품목은 환자의 복약순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법용량의 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증가하여 주성분과 첨가제의 원료약품 분량이 비율적으로 동일한 품목으로서 서방성 제제로 제형의 특수성이 인정되는 제제이나, 기허가된 500mg 정제와 동일한 펠렛을 사용하여 반제품의 양만 2배로 하여 타정하고 전신흡수를 목적으로 하는 것이 아니라 국소(대장)에서 작용하는 제제이므로 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료의 제출을 갈음함. 끝.	
붙임 1. 시정사항 (허가신청시) 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 펜타사서방정1g(메실라진), 한국페링제약(주)

□ 용법용량

이 약은 으깨거나 씹어서 복용할 수 없습니다.

1) 궤양성 대장염

성인은 급성발병시에는 1회 1정, 1일 4회를, 유지용법시 1일 **최대 1회** 2g~~까지~~를 **을** 분할 복용합니다.

2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다.

2) 크론병

성인은 1회 1정, 1일 4회를, 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

<제출자료의범위; 제2조제8호> [별표1]2. 자료제출의약품, [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제) : “주4. 환자의 복약순응도를 높일 목적으로 이미 허가된 용법용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목”

의약품	자료 번호	기원	물리 화학적 성질	안정성		독성								약리			임상		외국 현황	국내 현황
				장기 가속	가혹	단 회	반 복	유 전	생 식	발 암	기타독성			효 력	일 반 약리	AD ME	임 상	가 교		
											국 소	의 존 성	항 원 성							
	자료 범위	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○
제출 여부	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○

* 비교용출시험자료 제출

※ 주4. 기허가품목보다 고함량제제로서 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 안전성이 인정된 경우에 한함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 신청 품목은 환자의 복약순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법용량 내에서 동일 유효성분의 단위제형 당 함량을 2배 증가시킨 서방성(지연성 방출) 제제로 제형의 특수성이 인정되는 제제이나, ① 메살라진 제제는 대장내 국소 적용을 목적으로 하고 전신흡수를 목적

으로 하지 않는 제제이고, ② 제출된 자료에서 신청 약물이 선행약물소실동태를 나타내고 있는지 확인할 수 없으나 동일한 펠렛을 사용한 고함량 1g 과립제가 이미 허가되어있어(펜타사서방과립1g) 해당용량에서의 안전성 ③ 기허가된 500mg 정제와 동일한 펠렛을 사용하여 반제품의 양만 2배로 하여 타정하고 비교용출시험자료에서 500mg와 1000mg 간의 동등성이 확인되므로 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 환자의 복약순응도를 높일 목적으로 펜타사서방정 1g은 펜타사서방정 500mg에 기초하여 과립화, 코팅, 타정, 포장의 네가지 제조방법 과정 중 타정과정만 일부 조절하여 개발됨(타정과정의 조절이란 유형, 타정의 환경, 정제의 모양 및 크기부분을 말함). 즉, 펜타사서방정 500mg과 1g은 용량비례하며 펜타사서방정1g의 메살라진 및 그 밖의 첨가제 즉, 모든 원료약품 및 그 분량은 펜타사서방정500mg의 2배임.
- 타정과정의 변경은 500mg에 비하여 커진 정제와 원료약품의 분량이 늘어났기 때문임. 환자의 복약순응도를 보장하기 위하여 성상 및 목 삼김성, 정제의 모양 등을 타원형으로 디자인됨. 타원형 정제의 모양과 크기는 약의 제조 및 다루기 쉽도록 하기 위해 선택됨.
- 국내 허가 유사 품목 : 메살라진정제 250, 500, 800mg, 서방정 500mg, 서방과립 1000g
- 영국 : Pentasa slow release tablets 500mg(2004.3.30). 1000mg(2011.9.2.)

1.2. 약리작용기전

- mesalazine은 sulfasalazine의 활성성분으로서 염증이 있는 장에서국소작용 나타냄: 백혈구의 chemotaxis를 억제, cytokine과 leukotriene 생성을 감소시키고 free radical의 scavenger로 작용

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 1. 성상 : 회백색에서 옅은 갈색의 반점이 있는 원형 정제

3. 안정성에 관한 자료

•1.1 장기보존시험

- 시험조건 : $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$, $30\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}(1\text{g})$ or $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{RH}(500\text{mg})$,
- 시험간격 : 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월(500mg), 0, 3, 6, 9, 12, 18개월(1000mg)

•1.2 가속시험

- 시험조건 : $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$
- 시험간격 : 1, 3, 6개월

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음.

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 궤양성 대장염, 크론병의 치료
- 신청 용법·용량 :

이 약은 으깨거나 씹어서 복용할 수 없습니다.

1) 궤양성 대장염

성인은 급성발병시에는 1회 1정, 1일 4회를, 유지용법시 1일 1회 2g까지를 분할 복용합니다.

2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다.

2) 크론병

성인은 1회 1정, 1일 4회를, 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다

(1) 비교용출시험결과보고서

- ▶ 첨부1. 시험약과 대조약의 품질관리성적서
- ▶ 첨부2. 원료시험성적서 및 수입신고필증
- ▶ 첨부3. 시험약과 대조약의 제조지시서
- ▶ 첨부4. 함량시험 자료
- ▶ 첨부5. 용출시험 밸리데이션 자료
- ▶ 첨부6. 비교용출시험자료
 - 6-1. 용출시험결과표
 - 6-2. 용출율종합표
 - 6-3. 용출양상의 그래프
 - 6-4. 비교용출시험보고서 평가표
 - 6-5. 용출시험자료(Raw data)
 - 6-6. 비교용출자료 엑셀파일
- ▶ 첨부7. 품질관리 및 비교용출시험에 관한 위수탁계약서

(2) 선행 소실 약물동태자료

- ▶ 유효성분의 선행 소실 약물 동태 및 제제의 안전성에 관한 자료
 - 정제 500mg와 1g 정제의 원료약품에서 확인할 수 있듯이, 1g 1정은 500mg 2정을 복용하는 것과 정확하게 동일하므로 1g의 약물동력학 또는 생물학적동등성에 대한 시험은 필요 없다고 판단되므로 면제 요청
 - 메살라진의 특성 상 약리작용은 혈중농도에 의해 좌우된다기 보다는 질병 부위 국소에 얼마나 많은 약물이 머무는가에 따라 달라짐(첨부3, 4)
 - 기실시된 임상시험자료 :
 - 펜타사서방정 500 mg x 8정과 1g 과립 4포의 생물학적 동등성 시험(첨부5)
 - 메살라진 2g 1일 2회 투여와 4g 1일 1회 투여 시의 생물학적 동등성 시험(첨부6)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	정제	서방정,서방과립	좌약
성분	1정 중 메살라진 1000mg	1정 중 메살라진 250mg 1정 중 메살라민 500mg 1정 중 메살라민 800mg	서방정: 1정 중 메살라진 500mg 서방과립: 1포 중 메살라진 1g	1정 중 메살라진 500mg, 1000mg

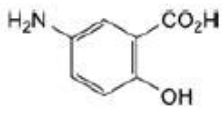
효능 효과	궤양성 대장염, 크론병의 치료	(경구) 250mg, 500mg 궤양성 대장염의 급성 발병치료 및 재발방지, 크론병의 급성 발병치료 (경구) 800mg 경증 및 중등증의 활동성 궤양성 대장염의 치료 및 치료유지, 경증의 크론병(특히 회장염) 및 수술후 재발하는 크론병의 치료유지	(서방정, 서방과립) 궤양성 대장염, 크론병의 치료	(좌제) 250mg 궤양성 대장염의 급성 발병치료 및 재발방지 (좌제) 500mg 경증 및 중등증의 궤양성 대장염(특히 항문에서 20cm까지 발병하는 직장염, 원위 직장 S상 결장염)의 급성발작 치료 및 재발예방 (펜타사좌약1000mg) 궤양성 대장염
용법 용량	이 약은 으깨거나 씹어서 복용할 수 없습니다. 1) 궤양성 대장염 성인은 급성발병시에는 1회 1정, 1일 4회를, 유지용법시 1일 1회 2g까지를 분할 복용합니다. 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다. 2) 크론병 성인은 1회 1정, 1일 4회를, 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다	(경구 250mg, 500mg) 성인 : 메살리진으로서 1회 500mg 1일 3회 경구 투여한다.(250mg,500mg 공통) 연령, 증상에 따라 크론병의 급성발병 치료시는 1.5g~4.5g까지, 궤양성대장염의 급성발병 치료시는 1.5g~3.0g까지 적절히 증감한다. 만약 하루 복용량이 메살리진 1.5g을 넘으면 가능한 500mg정제를 복용하도록 한다.(250mg) (경구 800mg) 경증 및 중등증의 활동성 궤양성 대장염의 치료 : 통상 성인에게 1회 800mg을 1일 3회 6주간 투여한다. 경증 및 중등증의 활동성 궤양성 대장염의 치료유지 : 통상 성인에게 1회 400mg을 1일 3회투여한다. 증상에 따라 일일 최대 2.4kg까지 투여할 수 있다. 경증의 크론병 및 수술후 재발하는 크론병의 치료유지 : 1회 800mg을 1일 3회 투여한다	(서방정 500mg) 이 약은 으깨거나 씹어서 복용할 수 없습니다. 1) 궤양성 대장염 성인은 급성발병시에는 1회 2정, 1일 4회를, 유지용법시 1일 최대 2g까지를 분할 복용합니다. 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다. 2) 크론병 성인은 1회 2정, 1일 4회를, 2세 이상의 소아는 1일 20~30mg/kg을 분할 복용합니다. (서방과립 1g) 이 약은 씹어서 복용해서는 안됩니다. 내용물을 모두 허위에 부은 후 물이나 주스와 함께 삼켜야 합니다. (1) 궤양성 대장염 성인은 급성발병시에는 1일 4g 을, 유지용법시에는 2g 을 분할 복용합니다. 2세 이상의 소아는 1일 20-30mg/kg을 분할 복용합니다. (2) 크론병 성인은 1일 4g을, 2세 이상의 소아는 1일 20-30mg/kg을 분할 복용합니다.	(좌제 250mg) 성인 : 급성발병치료시 메살라진으로서 1회 500mg 1일 3회 직장내 삽입한다. 장기간유지요법 및 재발방지에는 1회 250mg을 삽입한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다. (좌제 500mg) 경증 및 중등증의 궤양성 대장염의 급성발작 치료 : 통상 성인의 경우 1개(500mg)을 1일 3회 직장내 삽입한다. 장기간 유지요법 및 재발예방 : 통상 성인의 경우 1회 1개(500mg)를 1일 2회 직장내 삽입한다. (좌제1000mg) 보통 성인의 경우 1일 1회, 1회 1개씩 직장내 삽입합니다. 이 약은 좌약이므로 투여전에 배변하는 것이 좋습니다. 동봉 되어 있는 고무마개를 손가락에 끼우고 저항감이 느껴졌다가 사라질때까지 항문에 깊숙이 삽입합니다. 삽입이 용이하도록 물로 적셔 넣을 수 있습니다. 만일 이 약 삽입 후 처음 10분 이내에 약이 빠져 나와버렸다며 새로운 좌약을 넣어도 됩니다.
상 품 명		250mg : 살로팔크정, 좌약 (화리약품) 500mg : 메사프롤정(우전약품교역)	펜타사서방정500mg('97.9.5), 펜타사서방과립1g('06.6.15), 2g('08.1.21)(페링)	500mg: 아사콜좌약 1000mg:펜타사좌약(페링)

9. 기타

- 제조 및 판매증명서 제출

<별지2>

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개

회 사	한국페링제약(주)	제 품 명	펜타사서방정1g																																																																																																																																					
성분명	메살라진	제 형	나정																																																																																																																																					
구분	☒ 수입 ☐ 제조	분류번호	239																																																																																																																																					
신 청	☐ 1) 신약 ☒ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																																							
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th rowspan="4" style="width: 10%;">구분 \ 제출자료</th><th colspan="16">자 료 번 호</th></tr> <tr> <th colspan="16">2</th></tr> <tr> <th colspan="8">가</th><th colspan="8">나</th></tr> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th></th></tr> <tr> <td>신약</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>자료범위</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td></tr> <tr> <td>제출여부</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td></tr> <tr> <td>비고</td><td colspan="16"></td></tr> </table>			구분 \ 제출자료	자 료 번 호																2																가								나								1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7		신약																	자료범위	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	비고																
구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																																																																																																																							
	2																																																																																																																																							
	가								나																																																																																																																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7																																																																																																																									
신약																																																																																																																																								
자료범위	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																																								
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○																																																																																																																								
비고																																																																																																																																								
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																																																																																																				
	메살라진	Mesalazine	C ₇ H ₇ NO ₃																																																																																																																																					
주성분 시험항목	공정서(EP)																																																																																																																																							
제제 시험항목	☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약/시액 제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험																																																																																																																																							
종합 검토의견	시정적합																																																																																																																																							

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등