의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td>접수일자</td><td>2020-03-30</td><td>접수번호</td><td>'제품명'항 참조</td></tr>
<tr><td>신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td>신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td>제 품 명</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th rowspan="2">제품명</th><th rowspan="2">접수번호</th><th rowspan="2">접수일자</th><th colspan="2">함량(mg)</th></tr>
<tr><th>인다카테롤로서</th><th>모메타손푸로에이트</th></tr>
<tr><td>어택트라흡입용캡슐150/80 마이크로그램</td><td>20200063830</td><td>2020-03-30</td><td>0.150</td><td>0.080</td></tr>
<tr><td>어택트라흡입용캡슐150/160 마이크로그램</td><td>20200063840</td><td>2020-03-30</td><td>0.150</td><td>0.160</td></tr>
<tr><td>어택트라흡입용캡슐150/320 마이크로그램</td><td>20200063850</td><td>2020-03-30</td><td>0.150</td><td>0.320</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인다카테롤아세트산염(DMF 공고번호 : 수196-20-ND)
모메타손 푸로에이트</td></tr>
<tr><td>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="2">'제품명'항 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="2">지속성 베타2 항진제와 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법이 적절하다고 판단되는 성인 및 만12세 이상 청소년의 1일 1회 천식 유지 치료 (천식 증상 조절 및 악화 감소)</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="2">1. 성인 및 만 12세 이상 청소년
지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법을 필요로 하는 환자에서, 환자 상태에 따라 이 약 150/80 마이크로그램 용량 또는 150/160 마이크로그램 용량 또는 150/320 마이크로그램 용량 1 캡슐을 1일 1회 흡입한다.
이 약 흡입 시, 환자는 대개 5분 이내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 때도 지속적으로 사용해야 한다. 최대 권장 용량은 1 일 1 회, 이 약 150/320 마이크로그램이다.
2. 용량 조절
1) 신장애 환자: 용량 조절은 필요하지 않다.
2) 간장애 환자: 경증 내지 중등증 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 중증 간 장애 환자에게 시험한 자료는 없으므로, 이러한 환자에서 예상되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.
3) 소아 환자 (만 12세 미만): 이 약은 만 12세 이상 청소년 환자에게</td></tr>
</table>

		성인과 동일한 용량으로 사용될 수 있다. 만 12세 미만 소아 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 4) 고령자 (만 65세 이상): 용량 조절은 필요하지 않다. 3. 용법 이 약 1캡슐을 첨부된 흡입기에 장착하여 입을 통해 흡입한다. 이 약은 흡입용으로만 사용하고, 캡슐을 삼켜서는 안 된다. 환자에게 이 약을 올바르게 투여하는 방법을 교육하고, 호흡의 개선을 경험하지 못한 환자의 경우 캡슐을 흡입하지 않고 삼켜왔는지 여부를 확인하여야 한다. 이 약은 반드시 첨부된 이 약의 브리즈헬러 흡입기를 사용하여 투여하며, 각각 새로운 처방으로 제공된 새 흡입기를 사용한다. 이 약은 매일 동일한 시간대에 투여하도록 하며, 이는 하루 중 시간에 관계없이 정한다. 캡슐을 습기와 빛을 피해 항상 블리스터 안에 보관하고, 사용 직전에 개봉한다. 흡입 후 물로 입을 헹구고, 헹군 물은 삼키지 않는다. 투여를 놓친 경우 같은 날에 최대한 빨리 투여한다. 하루에 1회를 초과하여 투여하지 않는다.
최종 허가 사항	**허가일자**	'20.12.24
	효능·효과	지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법이 적절하다고 판단되는 성인 및 만12세 이상 청소년의 1일 1회 천식 유지 치료
	용법·용량	1. 성인 및 만 12세 이상 청소년 지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법을 필요로 하는 환자에서, 환자 상태에 따라 이 약 150/80 마이크로그램 용량 또는 150/160 마이크로그램 용량 또는 150/320 마이크로그램 용량 1 캡슐을 1일 1회 흡입한다. 이 약 흡입 시, 환자는 대개 5분 이내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 때도 지속적으로 사용해야 한다. 최대 권장 용량은 1 일 1 회, 이 약 150/320 마이크로그램이다. 2. 용량 조절 1) 신장애 환자: 용량 조절은 필요하지 않다. 2) 간장애 환자: 경증 내지 중등증 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 중증 간 장애 환자에게 시험한 자료는 없으므로, 이러한 환자에서 예상되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다. 3) 소아 환자 (만 12세 미만): 이 약은 만 12세 이상 청소년 환자에게 성인과 동일한 용량으로 사용될 수 있다. 만 12세 미만 소아 환자를 대

		상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 4) 고령자 (만 65세 이상): 용량 조절은 필요하지 않다. 3. 용법 이 약 1캡슐을 첨부된 흡입기에 장착하여 입을 통해 흡입한다. 이 약은 흡입용으로만 사용하고, 캡슐을 삼켜서는 안 된다. 환자에게 이 약을 올바르게 투여하는 방법을 교육하고, 호흡의 개선을 경험하지 못한 환자의 경우 캡슐을 흡입하지 않고 삼켜왔는지 여부를 확인하여야 한다. 이 약은 반드시 첨부된 이 약의 브리즈헬러 흡입기를 사용하여 투여하며, 각각 새로운 처방으로 제공된 새 흡입기를 사용한다. 이 약은 매일 동일한 시간대에 투여하도록 하며, 이는 하루 중 시간에 관계없이 정한다. 캡슐을 습기와 빛을 피해 항상 블리스터 안에 보관하고, 사용 직전에 개봉한다. 흡입 후 물로 입을 헹구고, 헹군 물은 삼키지 않는다. 투여를 놓친 경우 같은 날에 최대한 빨리 투여한다. 하루에 1회를 초과하여 투여하지 않는다.		
	사용상의 주의사항	별도 첨부		
	저장방법 및 사용기간	25℃이하에서 빛과 습기를 피해 보관, 제조일로부터 24개월, 기밀용기		
	허가조건	1.「약사법」제42조 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임 - 재심사기간: 2020.12.24.~2026.12.23.(6년) - 재심사신청기간: 2026.12.24.~2027.03.23. 2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 위해성관리계획을 승인받은 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		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	**허가담당자**	김성란 주무관, 채주영 사무관, 이수정 과장
심사부서		안전성·유효성 : 종양항생약품과, 의약품안전평가과 기준 및 시험방법 : 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) 정혜선 주무관, 안미령 연구관, 김영림 과장 김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장 (기시) 이희진 주무관, 강진욱

			연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사관, 이기철 사무관, 박미자 사무관, 이수정 과장

* 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

지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법이 적절하다고 판단되는 성인 및 만12세 이상 청소년의 1일 1회 천식 유지 치료

○ 용법·용량

1. 성인 및 만 12세 이상 청소년

지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법을 필요로 하는 환자에서, 환자 상태에 따라 이 약 150/80 마이크로그램 용량 또는 150/160 마이크로그램 용량 또는 150/320 마이크로그램 용량 1 캡슐을 1일 1회 흡입한다.

이 약 흡입 시, 환자는 대개 5분 이내에 폐 기능 개선을 경험한다. 그러나 천식 증상 조절을 유지하기 위해서는 매일 규칙적으로 사용하고, 증상이 없을 때도 지속적으로 사용해야 한다. 최대 권장 용량은 1 일 1 회, 이 약 150/320 마이크로그램이다.

2. 용량 조절

1) 신장애 환자: 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 간장애 환자: 경증 내지 중등증 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 중증 간 장애 환자에게 시험한 자료는 없으므로, 이러한 환자에서 예상되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.

3) 소아 환자 (만 12세 미만): 이 약은 만 12세 이상 청소년 환자에게 성인과 동일한 용량으로 사용될 수 있다. 만 12세 미만 소아 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자 (만 65세 이상): 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 용법

이 약 1캡슐을 첨부된 흡입기에 장착하여 입을 통해 흡입한다. 이 약은 흡입용으로만 사용하고, 캡슐을 삼켜서는 안 된다. 환자에게 이 약을 올바르게 투여하는 방법을 교육하고, 호흡의 개선을 경험하지 못한 환자의 경우 캡슐을 흡입하지 않고 삼켜왔는지 여부를 확인하여야 한다.

이 약은 반드시 첨부된 이 약의 브리즈헬러 흡입기를 사용하여 투여하며, 각각 새로운 처방으로 제공된 새 흡입기를 사용한다.

이 약은 매일 동일한 시간대에 투여하도록 하며, 이는 하루 중 시간에 관계없이 정한다. 캡슐을 습기와 빛을 피해 항상 블리스터 안에 보관하고, 사용 직전에 개봉한다.

흡입 후 물로 입을 헹구고, 헹군 물은 삼키지 않는다.

투여를 놓친 경우 같은 날에 최대한 빨리 투여한다. 하루에 1회를 초과하여 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항 : 별도 첨부

○ 저장방법 및 사용기간

25℃이하에서 빛과 습기를 피해 보관, 제조일로부터 24개월, 기밀용기

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명:인다카테롤아세트산염

○ 주성분 제조원:

(미분화 이전 공정) Novartis Ringaskiddy Ltd., Ringaskiddy Co. Cork, Ireland

(미분화 및 미분화 후 처리 공정) Novartis Pharma Schweizerhalle AG, Rothausstrasse, 4133 Pratteln, Switzerland

(DMF 공고번호 : 수196-20-ND)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 「약사법」제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임
   - 재심사기간: 2020.12.24.~2026.12.23.(6년)
   - 재심사신청기간: 2026.12.24.~2027.03.23.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ **(시판 후 임상시험)** 해당없음

○ **(위해성 관리계획)**

위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

○ **(기타)**

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

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	원료의약품등록 관련 자료
신청 일자	′20.03.30.				
보완요청 일자		′20.06.23.	′20.06.23.	′20.04.23.	′20.04.23.
보완접수 일자		′20.09.11.	′20.09.11.	′20.06.18.	′20.06.18.
최종처리 일자	′20.12.24.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[별도 첨부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4							5						6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																	
제출자료 1. 새로운 염	○																				△	x	x	x	x	△	△	△	△	△	○	x	○	○	
3. 새로운 조성	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○	○	○	○	△	×	×	○	×	△	△	x	x	x	△	○	※	※	○	○	x	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	○	○	x	○	○	
면제사유	1.새로운 염(인다카테롤) 및 3.유효성분의 새로운 조성에 따른 자료제출의약품																																			

○ 제출자료 목록(제출자료에 밑줄로 구분 표기)

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]

- 신청 품목은 천식 치료를 위한 LABA/ICS 복합제로서 인다카테롤아세트산염과 모메타손푸로에이트를 유효성분으로 하는 흡입용 캡슐제이며, 새로운 조성(새로운 염)에 해당하는 자료제출의약품에 해당함.
  - 인다카테롤의 염 변경, 모메타손푸로에이트 용량 선정, 병용에 따른 약물 상호작용에 대한 임상시험 자료 및 치료적 확증 임상시험(CQVM149B2301, CQVM149B2303)에 근거하여 천식 환자에 대한 유효성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- QMF149= 인다카테롤아세트산염+모메타손푸로에이트
  QAB149= 인다카테롤, MF=모메타손푸로에이트
  Concept 1= breezehaler® (흡입장치)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 어택트라흡입용캡슐150/80 μg, 150/160 μg, 150/320 μg
- 인다카테롤(LABA)
  - 지속성 선택적 베타2-아드레날린 수용체 효능제로서, 기관지 확장 효과를 나타냄.
- 모메타손푸로에이트(ICS)
  - 항염증 특성이 있는 합성 코르티코스테로이드로 흡입 시 폐 생체이용률이 우수함.
  - 포스포리파제 A2 억제 단백질 리포코르틴이 관여하여 프로스타글란딘 및 류코트리엔 등 염증 매개물질의 생성을 조절함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 1일 1회 투여하는 LABA/ICS 복합제 개발로 복약 순응도를 개선하고자 함.
- 인다카테롤의 염 변경 : 말레산염 대비 흡입 후 기침 유발 감소 효과[CQAB149D2301].

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 천식 약물 치료의 목적은 악화 가능성과 부작용 위험을 최소화하면서 정상적인 활동 수준을 유지하고 비가역적인 기도 수축 발생을 예방하여 증상을 조절 및 유지하는 것임. 이를 위해 세계천식기구(GINA)에서는 단계적인 치료 지침을 설정하여 권고하고 있음.
  - GINA에 따르면 저용량의 ICS 단독 요법으로 조절되지 않는 경우 ICS 단독으로 용량을 늘리는 것보다 LABA/ICS 병용 요법이 증상 및 폐기능 개선, 부작용(악화) 감소에 효과적인 것으로 알려짐.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심혈관계 영향(LABA), 코르티코스테로이드 계열 영향(ICS) 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

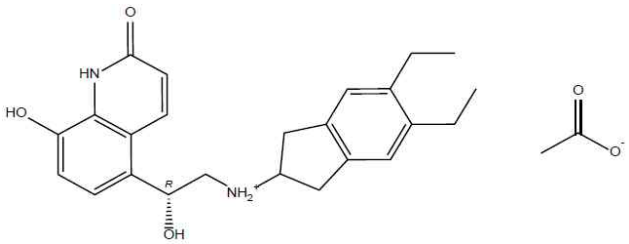
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

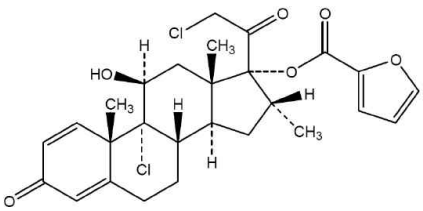
[인다카테롤아세트산염]

- 명칭: 인다카테롤아세트산염 (Indacaterol Acetate)
- 일반명: (5,6-Diethyl-N-[(2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-aminium acetate
- 분자식: $C_{24}H_{29}N_2O_3 \cdot C_2H_3O_2$ (452.55 g/mol)
- 구조식



[모메타손푸로에이트]

- 명칭: 모메타손푸로에이트 (Mometasone Furoate)
- 일반명: 9,21-Dichloro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl furan-2-carboxylate
- 분자식: $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ (521.43 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

[인다카테롤아세트산염]

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

[모메타손푸로에이트]

- 유럽약전 '모메타손푸로에이트'항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

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

[인다카테롤아세트산염]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE bag	적합
중간조건	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터 팩	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 25℃ 이하에서 빛과 습기를 피해 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 12개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 허심규정 제28조제2항에 따라 면제 가능

5. 약리작용에 관한 자료

- 허심규정 제28조제2항에 따라 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본 허가 당시 제출자료 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

<인다카테롤 염 변경>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
① 지속적인 천식 환자에게 인다카테롤 염류(말레산염, 지나포산염, 아세트산염) 경구 흡입 시 유효성, 안전성, 내약성 및 약동학적 프로파일을 평가하기 위한 제 2a상 임상시험								
2a상	CQAB149D2301	PK	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 교차	18-75세 성인 천식환자 27명	-말레산염 -아세트산염 -지나포산염 인다카테롤로서 400ug/day	7일	<1차> - 치료 7일 후 기저치 대비 FEV1 평균 변화량 <안전성> - 이상반응, 실험실 검사, 활력징후, ECG <약동학> - AUC0-24h, Cmax, Tmax	업체 요청에 따른 비공개
② 천식환자에게 Concept 1 장치를 통한 인다카테롤 염류(말레산염, 아세트산염) 경구 흡입 시 PK/PD, 안전성, 내약성을 평가하기 위한 제 2상 임상시험								
2상	CQVM149B2203	PK/PD	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 3원 교차	성인 천식 환자 51명	- 말레산염 150ug/day o.d - 아세트산염 150ug/day o.d - 위약	14일 (휴약기 7-14일)	<1차> 14일 최저 FEV_1 <2차> - PK : $C_{max,ss}$, $T_{max,ss}$, $AUC_{0-24,ss}$, $C_{av,ss}$ - FEV_1 최대량 도달 시간 -PEF - FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, $FEF_{25-75\%}$, FEV_1AUC - 증상 완화제 사용률 - 내약성	업체 요청에 따른 비공개

<모메타손 용량 설정>

- 인다카테롤의 전달율을 높이기 위해 새로운 흡입기(Concept 1) 도입함에 따라, Concept 1에서의 MF 용량 확인을 목적으로 함.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
① 모메타손푸로에이트 경구 흡입 시 흡입기(Concept 1 및 Twisthaler)에 따른 전신 노출량 비교 및 활성탄과 함께 Concept 1 장치 사용 시 모메타손푸로에이트의 흡수에 미치는 영향 평가								
2a상	CQMF1	PK	공개,	part 1	<part 1>	단회	전신노출량	업체 요청에 따른 비공개

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	49E2101		단회, 교차	- 건강한 사람 24명 part 2 - 건강한 사람 8명	- MF 50,100,200, 400ug via Concept 1 - MF 400ug via Twisthaler <part 2> - MF 800ug ± 활성탄 via Concept 1	(휴약기 7일)	비교 - Concept 1 증량 (50-400) - Twisthaler 400 Concept 1 폐/GI 흡수량 평가	
② 지속적인 성인-청소년 천식 환자에게 모메타손푸로에이트 2가지 용량을 흡입기(Concept 1 또는 Twisthaler) 별 투여 시 안전성과 유효성 평가를 위한 제 2상 임상시험(가교)								
2상	QMF149 E2201	S,E	무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행	12세 이상 천식 환자 739명	- MF 80, 320ug via Concept 1 - MF 200, 800ug via Twisthaler	4주	<1차> - MF 80,320ug via Concept 1 군의 MF 200, 800ug via Twisthaler 군 대비 비열등성 : 4주 시점 투약 24시간까지 최저 FEV_1, 평균 FEV_1 <2차> - Concept 1 용량별 FEV_1 - 1,2,3주 최저 FEV_1, FVC, FEF_{25-75}, FEV_1/FVC - 4주 PEFR - ACQ-5, 증상완화제 사용률, FeNO - PK - 안전성	업체 요청에 따른 비공개

<약물상호작용>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
① 건강한 사람에게 인다카테롤아세트산염과 모메타손푸로에이트 개별 단독 또는 병용(경구 흡입, via concept 1) 시 약동학적 상호작용 평가를 위한 제 1상 임상시험								
1상	QMF14 E2102	PK	무작위배정, 공개, 4-way 교차	건강한 사람 64명	-A군 : QAB149 150ug -B군 : MF 320ug -C군 : MF 320ug 먼저 흡입 후 QAB149 150ug 순차적 흡입 -D군 : QMF149 고정용량복합제(FDC) 150/320ug	14일	항정상태 전신노출량 - QAB149 : D군 vs A군 - MF : D군 vs B군	업체 요청에 따른 비공개

<치료적확증시험>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
① 중간 용량 및 고용량의 ICS 요법 또는 저용량의 LABA/ICS 요법으로 적절히 조절되지 않는 성인 및 청소년 천식 환자에서 중간 용량 및 고용량의 QMF149(150/160, 150/320 o.d)와 MF(400ug o.d 및 400ug b.i.d)의 유효성 및 안전성 비교 평가								

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량
및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>3상</td>
<td>CQVM149B2301</td>
<td>S, E</td>
<td>다기관,
무작위배정,
이중눈가림, 평행,
대조,
삼중위약</td>
<td>12-75세 천식 환자
2216명
(⊃12-18세 106명)

- 최소 1년 전 진단
- 중간~고용량 ICS 또는 저용량 LABA/ICS 치료 3개월 이상 받았으나 증상이 지속되며 ACQ-7≥ 1.5인 환자
- 50%≤FEV1≤85%
- 살부타몰 400/알부테롤 360 투여 시 15-30분 내 FEV1 12% 및 200mL 이상 증가하는 환자</td>
<td><o.d>
-QMF149 150/160
-QMF149 150/320
-MF 400

<b.i.d>
-MF 400
-살메테롤/플루티카손(세레타이드 디스커스) 50/500

* 흡입기
QMF149 via concept 1
MF via twisthaler cere</td>
<td>52주</td>
<td><1차>
- 26주 최저 FEV_1

<2차>
- 26주 ACQ-7
- 52주 최저 FEV1
- 4주, 12주 투약전 FEV1
- 52주 FVC($FEF_{25-75\%}$)
-26주, 52주 주/야간
- 4주, 12주, 52주 ACQ-7
- MCID ACQ≥0.5 환자 비율
- 일별 전자기록을 통한 천식 무증상 일수, 증상완화제 미사용 일수
- 천식악화 발현
- AQLQ를 통한 삶의 질 향상 평가

<안전성>
- 천식으로 인한 입원, 기도삽관, 사망 등 발생률
- AEs, 활력징후, ECG, 실험실 검사(혈중 글루코스, 칼륨, 코르티솔, 소변검사 등)</td>
<td><1차 : 26주 최저 FEV_1 값>
- MF 단독 대비 LABA/ICS 병용 투여 우월성 입증
<table>
<tr><th></th><th>최저 FEV_1 차이</th><th>95% CI</th><th>p값</th></tr>
<tr><td>QMF149 150/160 vs MF 400</td><td>0.211L</td><td>0.167-0.255</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>QMF149 150/320 vs MF 800</td><td>0.132L</td><td>0.088-0.176</td><td><0.001</td></tr>
</table>
- S/F 50/500 대비 QMF149 150/320 비열등성 입증
<table>
<tr><th></th><th>최저 FEV_1 차이</th><th>95% CI</th><th>p값</th></tr>
<tr><td>QMF149 150/320 vs S/F 50/500</td><td>0.036L</td><td>-0.007 ~ +0.080</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="4">비열등성 마진= -0.090L</td></tr>
</table>
- 12-17세 청소년(n=106, 각 군 18~21명)의 최저 FEV1 개선 양상은 18세 이상 성인과 일치함.
<table>
<tr><th>n=106</th><th>최저 FEV_1 차이</th><th>95% CI</th></tr>
<tr><td>QMF149 150/160(18명) vs MF 400(18명)</td><td>0.397L</td><td>0.195-0.599</td></tr>
<tr><td>QMF149 150/320(21명) vs MF 800(18명)</td><td>0.173L</td><td>-0.021-+0.368</td></tr>
</table>
<2차>
- 26주 ACQ-7 점수 MF 단독 대비 유의한 수준으로 개선됨.
<table>
<tr><th></th><th>ACQ-7 차이</th><th>95% CI</th><th>p값</th></tr>
<tr><td>QMF149 150/160 vs MF 400</td><td>-0.248</td><td>-0.334 ~ -0.162</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>QMF149 150/320 vs MF 800</td><td>-0.171</td><td>-0.257 ~ -0.086</td><td><0.001</td></tr>
</table>
- 26주, 52주 ACQ-7 점수 개선(MCID) : MF 단독 대비 높은 개선율 확인
- 투약 전 FEV_1, FVC($FEF_{25-75\%}$) : MF 단독 대비 증가된 양상 확인되나 S/F와는 유사함.
- 천식 악화 : MF 단독 대비 경증 및 중증의 악화 사례가 임상적으로 유의하게 감소하였음.
<table>
<tr><th></th><th>감소율</th><th>95% CI</th></tr>
<tr><td>QMF149 150/160 vs MF 400</td><td>35%</td><td>11-52%</td></tr>
<tr><td>QMF149 150/320 vs MF 800</td><td>53%</td><td>36-65%</td></tr>
<tr><td>QMF149 150/320 vs S/F 50/500</td><td>7%</td><td>-29 ~ +33%</td></tr>
</table>
<안전성>
- 이상반응 발생률은 122.7/100~166.3/100 PY이며 100PY 당 발생률(IR)은 QMF149 고용량에서 가장 낮았고 그룹간 일정한 경향성은 관찰되지 않음.
- SAE로는 호흡기 증상(천식 악화), 감염(폐렴)이 보고되었으며 MF 400ug/day 군에서 발생률이 높았고 시험 중단에 이르는 주된 이상반응은 천식 악화였음. 이외 QMF149 고용량 투여군 2명 및 S/F군 1명에서 심근경색이 보고됨.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량
및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>- 주요 ADR은 발성장애, 천식(악화), 구강칸디다증이었고 ICS/LABA 계열 약물에서 알려진 AE로 과민감성, 면역억제, CCV, 당뇨/저혈당, 간독성 등이 있으며 모든 투여군에서 비슷한 양상으로 관찰됨.
- 사망 : MF 400ug/day 투여군의 청소년 1명, 천식 악화에 따른 질식
∴ 대조군과 비교 시 QMF149에 의한 새로운 독성 및 유의미한 임상적 증상의 악화가 관찰되지 않았음.</td></tr>
<tr><td colspan="9">② LABA를 병용하거나 병용하지 않은 저용량 ICS 투여 시에 적절히 조절되지 않은 성인 및 청소년 천식 환자에서 12주의 투여 기간 동안 저용량의 QMF149와 상응하는 용량의 MF의 유효성 및 안전성 비교 평가</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>CQVM149B2303</td><td>S,E</td><td>다기관,
무작위배정,
이중눈가림, 평행,
대조</td><td>12-75세 천식 환자
802명
(그12-18세 61명)

- 최소 3개월 전 진단
- 투약 이력 없거나 저용량 ICS 또는 기타 요법(LABA, LTRA) 받았으나 증상이 지속되는 환자
- 60%≤FEV_1≤90%
- 살부타몰 400/알부테롤 360 투여 시 15-30분 내 FEV1 12% 및 200mL 이상 증가하는 환자</td><td><o.d>
-QMF149 150/80 (via concept 1)
-MF 200 (via twisthaler)

-위약</td><td>12주</td><td><1차>
- 12주 최저 FEV_1

<2차>
- 12주 ACQ-7
- 폐기능 개선
: 투여 2일 시점의 최저 FEV_1
: 4주 시점의 투약 전 FEV_1
: 12주 FVC ($FEF_{25-75\%}$)
: 4주, 12주 주/야간 PEF
- 증상 개선
: MCID ACQ-7≥0.5 환자 비율
: 무증상 일수
: 수면/기상 증상발현율
: 증상 완화제 사용률
: 12주 AQLQ
: 천식악화 발생

<안전성>
- 천식으로 인한 입원, 기도삽관, 사망 등 발생률
- AEs, 활력징후, ECG, 실험실 검사(혈중 글루코스, 칼륨, 코르티솔, 소변검사 등)</td><td><1차 : 12주 최저 FEV_1 값>
- MF 단독 대비 LABA/ICS 병용 투여 우월성 입증
<table><tr><th></th><th>최저 FEV_1 차이</th><th>95% CI</th><th>p값</th></tr><tr><td>QMF149 150/80 vs MF 200</td><td>0.182L</td><td>0.148-0.217</td><td><0.001</td></tr></table>
- 12-17세 청소년(n=61, 각 군 30~31명)의 최저 FEV1 개선 양상은 18세 이상 성인과 일치함.
<table><tr><th>n=61</th><th>최저 FEV_1 차이</th><th>95% CI</th><th>p값</th></tr><tr><td>QMF149 150/80 vs MF 200</td><td>0.251L</td><td>0.130-0.371</td><td><0.001</td></tr></table>
<2차>
- 12주 ACQ-7 점수 MF 단독 대비 유의한 수준으로 개선됨.
<table><tr><th></th><th>ACQ-7 차이</th><th>95% CI</th><th>p값</th></tr><tr><td>QMF149 150/80 vs MF 200</td><td>-0.218</td><td>-0.293 ~ -0.143</td><td><0.001</td></tr></table>
- 12주 ACQ-7 점수 개선(MCID) : MF 단독 대비 높은 개선율 확인
- PEF, 투약 전 FEV_1, FVC($FEF_{25-75\%}$) : MF 단독 대비 증가된 양상 확인
- 증상 개선: MF 단독 대비 경증 및 중증의 천식 악화 사례, AQLQ, 증상 완화제 사용률, 무증상 일수 등 개선되었음.
<table><tr><th></th><th>감소율</th><th>95% CI</th></tr><tr><td>QMF149 150/160 vs MF 400</td><td>35%</td><td>11-52%</td></tr><tr><td>QMF149 150/320 vs MF 800</td><td>53%</td><td>36-65%</td></tr><tr><td>QMF149 150/320 vs S/F 50/500</td><td>7%</td><td>-29 ~ +33%</td></tr></table>
<안전성>
- 이상반응 발생률은 MF 단독 대비 시험약군에서 약간 낮았음(32.3%, 38.3%).
- 가장 흔한 이상반응은 감염(비인두염) 및 천식악화였고 모두 경증~중등증이었고, 주요 ADR은 기침, 발성장애, 천식악화였음.
- SAE로는 기관지염이 MF군에서 2건 발생하였음. 천식 악화는 MF군 61건, QMF149 21건 이었고 약물과 관련한 입원사례는 MF군에서 1건</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								발생함. - ICS/LABA계열 약물에서 알려진 AE로 과민감성, 면역억제, CCV 등이 각 투여군에서 비슷한 양상으로 관찰됨. ∴ 대조군과 비교 시 QMF149에 의한 새로운 독성 및 유의미한 임상적 증상의 악화가 관찰되지 않았음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목에 대하여 제출된 임상시험 자료는 크게 1) 인다카테롤의 염 변경, 2) 모메타손푸로에이트 용량 선정, 3) 약물 상호작용, 4) 천식 환자에 대한 치료적 확증에 대한 평가 목적으로 구분됨.

1) 인다카테롤 염 변경 : 기존의 말레산염 대비 아세트산염의 유효성, 안전성, PK/PD 변화는 관찰되지 않았으며 (이하 업체 요청에 따른 비공개)

2) 모메타손 용량 선정 : 인다카테롤의 폐 전달율이 기존의 흡입장치(Twisthaler)에서 충분히 확보되지 않아 새로운 흡입장치(Concept 1)를 개발함에 따라, 병용 및 Concept 1에서의 모메타손 용량 선정을 위해 흡입장치에 따른 용량별 비열등성 평가시험 실시함. Concept 1에서의 MF는 용량비례적으로 노출량이 증가하였으며 흡입장치별 상응량 간 비열등성(FEV1)이 입증되었음. 각 용량에서 폐기능(FEV1, FVC, FEF, PEFR, FeNO 등)의 개선이 확인되었음.

Table 9-2 Comparable MF doses via Twisthaler® and Concept1

MF dose level	MF dose as monotherapy via Twisthaler®	MF dose in QMF149 via Concept1
Low	200 μg	80 μg
Mid	400 μg	160 μg
High	800 μg	320 μg

3) 약물 상호작용 : 각 성분 최대 용량(QAB149 150㎍, MF 320㎍) 단독 및 병용에 따른 성분별 PK 확인 결과, 신청 품목(QMF149 FDC)에서 전신 노출량이 다소 높으나 대부분 동등성 기준 이내(0.8-1.25)였으며 병용에 따른 새로운 독성 또는 약동학적 프로파일의 변동사항 없었음.

4) 치료적 확증시험

① CQVM149B2301 : 12-75세 천식 환자 대상, 52주 간 신청 품목 중간-고용량(150/160, 150/320)의 MF 단독 중간-고용량(400, 800) 및 살메테롤/플루티카손 50/500 대비 안전성 유효성 평가시험

- 선정기준 : 진단 1년 이상, 중간-고용량 ICS 또는 저용량 LABA/ICS 치료 받았으나 증상이 지속되는 천식 환자 (ACQ-7≥1.5, 50%≤FEV1≤85% 등)
- MF 단독군 대비 모든 용량에서 26주 최저 FEV1 값이 유의한 수준($p<0.001$)으로 개선되어 우월성 입증함. 12-17세 청소년(n=106)에 대한 하위 분석 결과 개선 양상 동일함.

구분		최저 FEV_1 차이	95% CI
12-75세 천식환자 2216명	QMF149 150/160 vs MF 400	0.211L	0.167-0.255
	QMF149 150/320 vs MF 800	0.132L	0.088-0.176
12-17세 천식환자 106명	QMF149 150/160(18명) vs MF 400(18명)	0.397L	0.195-0.599
	QMF149 150/320(21명) vs MF 800(18명)	0.173L	-0.021- +0.368

- 살메테롤/플루티카손 50/500(세레타이드디스커스) 대비 26주 최저 FEV1 값의 비열등성 입증함.

・이외 천식악화 사례가 MF 단독 대비 유의하게 감소되었고 시험약에 대한 내약성을 확인하였음.

② CQVM149B2303 : 12-75세 천식 환자 대상, 12주 간 신청 품목 저용량(150/80)의 MF 단독 저용량(200) 대비 안전성 유효성 평가시험

・선정기준 : 진단 3개월 이상, 저용량 ICS 또는 기타 요법 받았으나 증상이 지속되는 천식 환자 (60%≤FEV1≤90% 등)

・MF 단독군 대비 12주 최저 FEV1 값이 유의한 수준(p<0.001)으로 개선되어 우월성을 입증하였고 중간-고용량 시험과 유사하게 천식악화 사례 감소, 증상 완화제 사용률, 무증상 일수 등의 임상적 증상이 개선되었음. 12-17세 청소년(n=61)에 대한 하위 분석 결과 개선 양상 동일함.

구분		최저 FEV_1 차이	95% CI
12-75세 천식환자 802명	QMF149 150/80 vs MF 200	0.182L	0.148-0.217
12-17세 천식환자 61명	QMF149 150/80 vs MF 200	0.251L	0.130-0.371

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA), 일본 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

성분	제품명	업체명
인다카테롤	온브리즈흡입용캡슐 150ug, 300ug	한국노바티스
	조터나흡입용캡슐 110/50ug	한국산도스
모메타손푸로에이트	아스마넥스트위스트헤일러 200ug, 400ug	한국엠에스디(유)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

<table>
<tr><td>회사명</td><td>한국노바티스(주)</td><td>허가일</td><td>‘20.12.24</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td>주성분 및 함량</td><td>위해성관리계획 번호
(버전, 날짜)</td><td>v1.1 ‘20.9.8.</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="2">제품명</td><td colspan="2">함량(mg)</td></tr>
<tr><td>인다카테롤로서</td><td>모메타손푸로에이트</td></tr>
<tr><td>어택트라흡입용캡슐150/80
마이크로그램</td><td>0.150</td><td>0.080</td></tr>
<tr><td>어택트라흡입용캡슐150/160
마이크로그램</td><td>0.150</td><td>0.160</td></tr>
<tr><td>어택트라흡입용캡슐150/320
마이크로그램</td><td>0.150</td><td>0.320</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">지속성 베타2 효능약과 흡입 코르티코스테로이드제의 병용 요법이 적절하다고 판단되는 성인 및 만12세 이상 청소년의 1일 1회 천식 유지 치료</td></tr>
</table>

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	
2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 심혈관 사고	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
없음	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	

* 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)