[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020-03-30	**접수번호**	20190193398
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	코오롱제약(주)		
제 품 명	포스터200/6에이치에프에이흡입제		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1. 베클로메타손디프로피오네이트 : DMF 등록번호 : ※ 등록번호 비공개(업체 요청) 2. 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) : DMF등록번호 : ※ 등록번호 비공개(업체 요청)		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1회 분무량 중 베클로메타손디프로피오네이트 0.200 밀리그램, 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) 0.006 밀리그램		
신청 사항	**효능효과**	지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료	
	용법용량	이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 한다. 흡입과 동시에 에어로졸 분무가 어려운 환자의 경우 흡입보조기구를 사용할 수 있다. 이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자 개개인이 복합제로서 가능한 용량 이외의 복합 용량을 필요로 하는 경우 개개 성분의 흡입제에 의한 적절한 용량의 β2-효능약이나 코르티코스테로이드를 처방하여야 한다. 이 약은 다른 흡입제의 베클로메타손 디프로피오네이트보다 적은 용량에서 천식치료에 효과를 나타낸다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 베클로메타손 디프로피오네이트를 포함하는 다른 흡입제를 사용하였던 환자의 경우, 적절한 용량을 의사와 상의해야한다. 이 약은 유지요법으로만 사용해야 한다. 증상완화와 유지요법을 위해서 낮은 함량을 사용할 수도 있다. 환자는 긴급용으로 사용할 수 있는 속효성 기관지확장제를 별도로 항상 휴대하는 것이 좋다. 이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해 정기적으로 환자를 평가해야 하	

		며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 또한 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 장기간 동안 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다. ○ 18세 이상의 성인 및 노인: 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 4번이다. ○ 소아 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. ○ 고령자 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없다. ○ 간장애 또는 신장애 환자 간장애 환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤푸마르산염수화물은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.
최종 허가 사항	**허가일자**	'21.4.29
	효능·효과	지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료
	용법·용량	이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 한다. 흡입과 동시에 에어로졸 분무가 어려운 환자의 경우 흡입보조기구를 사용할 수 있다. 이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자 개개인이 복합제로서 가능한 용량 이외의 복합 용량을 필요로 하는 경우 개개 성분의 흡입제에 의한 적절한 용량의 β2-효능약이나 코르티코스테로이드를 처방하여야 한다. 이 약은 다른 흡입제의 베클로메타손 디프로피오네이트보다 적은 용량에서 천식치료에 효과를 나타낸다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 베클로메타손 디프로피오네이트를 포함하는 다른 흡입제를 사용하였던 환자의 경우, 적절한 용량을 의사와 상의해야한다. 이 약은 유지요법으로만 사용해야하며, 증상완화를 위해 사용해서는 안된다. 이 약의 저함량 정량분무흡입제(1회 분무량 베클로메타손디프로피

		오네이트 100 ㎍, 포르모테롤 6 ㎍)를 증상 완화에 사용할 수 있다. 환자는 긴급용으로 사용할 수 있는 속효성 기관지확장제를 별도로 항상 휴대하는 것이 좋다. 이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 또한 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 장기간 동안 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다. ○ 18세 이상의 성인 및 노인: 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 4번이다. ○ 소아 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. ○ 고령자 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없다. 일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. ○ 간장애 또는 신장애 환자 간장애환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤푸마르산염수화물은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 20개월		
	허가조건	※ 비공개(업체 요청)		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 김병삼 사무관 이수정 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 정혜선 주무관, 안미령 연구관, 김영림 과장

	의약품안전평가과		-(RMP)김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장 (기시) 권혁진 심사관, 송영미 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사관, 박미자 사무관, 오정원 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

[첨부] 사용상의 주의사항

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

1) 이전의 전신 스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자

2) 심혈관계 질환 환자 : 심장부정맥, 3도 방실차단, 빈맥, 특발성 대동맥판하부 협착증, 비후성 폐색성심근병증, 중증 심장질환, 급성 심근경색, 허혈성 심장질환, 울혈성 심부전, 폐색성 혈관질환, 동맥경화증, 중증심부전, 중증동맥고혈압 및 동맥류 등 심혈관계 질환의 병력이 있는 환자

3) QTc 간격이 연장된 환자 : 포르모테롤 자체가 QTc 간격 연장을 일으킬 수 있다.

4) 갑상선중독증 환자

5) 당뇨병 및 그 병력이 있는 환자 : 포르모테롤 투여가 혈당 증가를 유발할 수 있으므로, 당뇨병 환자에서는 혈당을 모니터링하여야 한다.

6) 크롬친화성세포종 환자

7) 치료되지 않은 저칼륨혈증 환자 : β_2-효능약을 고용량으로 투여 시 심각한 저칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 작용은 저산소증 또는 잔틴유도체, 스테로이드나 이뇨제의 병용 투여에 의해서 악화될 수 있으며, 기관지 확장제의 구제 요법을 수반하는 불안정형 천식환자에 있어서도 주의가 필요하다. 이러한 환자에서는 혈중 칼륨농도를 모니터링하여야 한다.

8) 폐결핵 환자 : 코르티코스테로이드를 함유하는 다른 흡입제와 마찬가지로, 활동성 또는 비활동성 폐결핵 환자, 진균성 또는 바이러스성 기도감염 환자에는 이 약을 신중하게 투여한다.

3. 이상반응

1) 이 약은 베클로메타손디프로피오네이트과 포르모테롤푸마르산염이수화물을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 보고된 이상반응의 종류 및 강도와 동일하게 발생할 수 있다. 두 약물의 병용으로 인한 이상반응의 증가는 없다.

2) 베클로메타손디프로피오네이트 및 포르모테롤푸마르산염이수화물과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현빈도 수에 따라 구분하여 나열하였다.

* 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(≤1/10,000)

① 감염 : 흔하게 인두염, 구강칸디다증, 흔하지 않게 인플루엔자, 구강 진균감염, 인두 칸디다증, 식도칸디다증, 질칸디다증, 위장관염, 부비동염, 비염, 폐렴

② 혈액 및 림프계 : 흔하지 않게 과립백혈구감소증, 매우 드물게 혈소판감소증

③ 면역계 : 흔하지 않게 알러지성 피부염, 매우 드물게 홍반, 입술, 얼굴, 눈, 인두 부종 등을 포함 한 과민반응

④ 내분비계 : 매우 드물게 부신기능 저하

⑤ 대사 및 영양 장애 : 흔하지 않게 저칼륨혈증, 고혈당증

⑥ 정신신경계 : 흔하게 두통, 흔하지 않게 안절부절, 진전, 어지러움, 빈도 미확인되었으나 정신운동항진, 수면장애, 불안, 우울증, 공격성 행동변화(주로 어린이에서)

⑦ 귀, 눈 : 흔하지 않게 이관염, 매우 드물게 녹내장, 백내장, 빈도불명의 시야흐림

⑧ 심혈관계 : 흔하지 않게 심계항진, QTc 간격 연장, 심전도변화, 빈맥, 부정빈맥, 심방세동, 충혈, 홍조, 드물게 심실주기외수축, 협심증, 혈압변동

⑨ 호흡기계 : 흔하게 발성장애, 흔하지 않게 기침, 습성기침, 인후 자극, 천식발작, 인두홍반, 드물게 기관지 경련, 매우 드물게 호흡곤란, 천식악화

⑩ 소화기계 : 흔하지 않게 설사, 구강건조, 소화불량, 연하곤란, 입술 작열감, 구역, 미각이상

⑪ 피부 및 피하조직 : 흔하지 않게 소양증, 발진, 다한증, 두드러기, 드물게 혈관신경부종
⑫ 근골격계 : 흔하지 않게 근육경련, 근육통, 매우 드물게 소아 및 청소년에서의 성장지연
⑬ 신장 및 요로계 : 드물게 신장염
⑭ 생식기 장애 및 투여부위 : 매우 드물게 하지부종
⑮ 그 외 : 흔하지 않게 C-반응성단백질(CRP), 혈소판 수, 유리지방산, 인슐린, 케톤체의 혈중농도 증가, 혈중 코티솔 감소, 흔하지 않게 혈압상승, 드물게 혈압감소, 매우 드물게 골밀도 감소
3) 다른 흡입제와 마찬가지로 기관지경련이 발생할 수 있다.
4) 포르모테롤과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다.: 저칼륨혈증, 두통, 진전, 심계항진, 기침, 근육경련, QTc 간격 연장 등
5) 베클로메타손디프로피오네이트과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다.: 구강진균감염, 구강칸디다증, 발성장애, 인후 자극, 발성장애와 칸디다증은 이 약 흡입 후 양치하거나 물로 입안을 헹궈내면 도움이 될 수 있다. 증후성 칸디다증은 이 약 투여를 계속하면서 국소항진균요법으로 치료할 수 있다.
6) 흡입용 코르티코스테로이드의 전신 작용은 특히 장기간 고용량을 투여받은 환자에서 나타날 수 있다. 발생 가능한 전신작용에는 부신 억제, 골무기질 밀도 감소, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 백내장, 녹내장 등이 있다.
7) 발진, 두드러기, 홍반, 입술, 얼굴, 눈, 인두 부종 등을 포함한 과민반응이 발생할 수 있다.
8) 이 약의 저함량 정량분무흡입제(BDP/FF 100/6㎍)의 국내 시판 후 조사
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 5,013명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.62%(81/5,013명, 총 96건)로 보고되었으며, 이 중 중대한 유해사례는 없었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.40%(20/5,013명, 20건)로 보고되었으며, 구강통증, 인후통 각 0.04%(2/5,013명, 2건) 등으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.26%(13/5,013명, 13건)로 구강통증, 인후통 각 0.04%(2/5,013명, 2건), 볼점막거칠어짐, 출혈성위염, 경구불편감, 구내염, 갈증, 배뇨곤란, 쉰소리, 눈충혈, 가슴불편함, 각 0.02%(1/5,013명, 1건)가 보고되었다.
이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위장관계 장애: 구내염, 설염, 궤양성구내염

4. 일반적 주의
1) 치료를 중단하고자 할 때에는 용량을 점차적으로 줄이는 방법이 추천되며 갑자기 중단하면 안된다.
2) 만일 환자가 치료가 불충분하다고 느끼는 경우, 주의가 요구된다. 구조요법으로서 기관지 확장제 사용이 증가하는 것은 천식의 악화를 의미하는 것이며 천식치료요법을 재설정할 필요가 있다. 갑작스러운 또는 점차적인 천식조절의 악화는 생명을 위협할 수도 있으므로 환자에 대한 신속한 의학적 평가가 필요하다. 이런 상황에서는 흡입용 혹은 경구용 코르티코스테로이드 요법을 증가하거나, 만일 감염이 의심되는 경우에는 항생제 요법의 추가를 고려할 수 있다.
3) 천식증상 악화기에 이 약 투여를 시작해서는 안된다. 이 약을 사용하는 동안 심각한 천식관련 이상반응 및 증상악화가 나타날 수 있다. 이 약 사용 후에도 천식증상이 조절되지 않거나 악화되면 치료를 지속할지에 대한 의학적 조언을 구해야 한다.
4) 다른 흡입제와 마찬가지로 이 약 투여 후 바로 천명이 증가되면서 기관지 경련이 일어날 수 있다. 이는 즉각 속효성 기관지 확장제로 치료해야 한다. 또한 이 약의 투여를 즉각 중단하고 치료 방법을 재평가하고 필요한 경우 대체요법이 강구되어야 한다.

5) 이 약은 천식의 초기치료요법으로 사용되어서는 안된다. 급성 천식 환자는 속효성 기관지확장제를 항상 휴대하여야 한다.
6) 환자는 증상이 없을 때에도 의사의 처방에 따라 이 약을 매일 흡입하도록 한다. 천식증상이 잘 조절되면 점차적으로 감량을 고려해야 한다. 감량을 위해 환자의 상태를 정기적으로 진단하는 것이 중요하다. 천식증상을 조절할 수 있는 최저용량으로 사용해야 한다(용법용량 항 참조).
7) 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로, 특히 고용량을 장기간 연용한 환자에서 전신작용이 나타날 수 있으나 이러한 전신작용은 경구용 스테로이드 투여 시보다는 발생률이 낮다. 발생 가능한 전신작용은 쿠싱증후군, 쿠싱양 용모, 부신억제, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 골 무기질 밀도 감소, 백내장, 녹내장 등이 있으며, 좀 더 드물게는 정신운동과다행동, 수면장애, 불안, 우울증 또는 주로 어린이에게서 공격성 등을 포함하는 정신적 또는 행동적인 영향이 나타날 수 있다. 그러므로 치료방법을 정기적으로 검토하고 흡입 코르티코스테로이드의 용량을 효과적인 조절이 유지되는 최저 용량으로 조절해야 한다.
8) 흡입보조기구 장치를 사용하여 투여하는 경우, 폐로부터 전신 순환에 도달하는 대사되지 않은 베클로메타손디프로피오네이트는 증가하는 반면 포르모테롤의 전신 노출은 증가하지 않으며 beclometasone-17-monopropionate의 전신 노출은 감소한다는 것이 증명되었다. 그러나 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성 대사체를 합한 것의 총 전신 노출은 변함이 없으므로 흡입보조기구 장치를 사용하는 것은 전신 작용에 대한 어떠한 위험도 증가시키지 않는다.
9) 흡입용 스테로이드를 고용량 장기 투여한 환자는 부신 억제와 급성 부신손상이 올 수 있다. 16세 미만 소아가 베클로메타손디프로피오네이트를 추천용량보다 더 많이 복용했을 경우 특히 위험할 수 있다. 급성 부신 손상을 야기할 수 있는 경우는 외상, 수술, 감염을 포함하여 용량을 급격히 줄였을 경우에도 나타날 수 있다. 나타나는 증상은 분명하지 않으나, 식욕부진, 복통, 체중감소, 피로감, 두통, 오심, 구토, 저혈압, 의식감퇴, 저혈당, 발작 등이다.
10) 스트레스나 대기수술 기간 동안에는 부가적인 전신적 스테로이드 사용이 고려되어야 한다. 이전의 전신 스테로이드요법으로 부신기능이 손상된 것으로 의심되는 어떠한 이유라도 있는 경우 이 약으로 전환할 때 주의하여야 한다. 경구용 코르티코스테로이드 요법에서 흡입용 코르티코스테로이드 요법으로 전환한 환자는 부신손상의 위험이 상당 기간 동안 유지될 수 있다. 과거에 고용량의 코르티코스테로이드 요법이 긴급히 필요했던 환자나 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드로 장기간 치료받은 환자에서는 위험이 있을 수도 있다. 부신손상의 정도에 대해서는 전문가의 조언이 필요하다.
11) 이 약은 소량의 에탄올(8.856mg/1번 분무)을 함유하고 있으므로 주의해야 한다. 그러나 정상용량 범위에서 에탄올의 양은 무시해도 좋으며 환자에 위험을 유발하지 않을 정도이다.
12) 구강인두 칸디다증의 위험을 최소화하기 위해 이 약 흡입 후 양치를 하거나 물로 입을 헹궈준다.
13) 할로겐 마취제로 마취가 필요한 경우, 심부정맥의 위험이 있으므로 마취 시작 전 적어도 12시간 동안은 이 약을 투여하지 않는다.
14) 특히, 이 약 투여중에 수두 또는 홍역에 감염되면 치명적인 경과에 이를 수 있으므로 다음의 주의가 필요하다.
① 이 약 투여전에 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종의 유무를 확인한다.
② 수두 또는 홍역의 병력이 없는 환자에 대해서는 수두 또는 홍역에의 감염을 최대한 방지하여 충분한 배려와 관찰을 한다. 감염이 의심스러운 경우와 감염된 경우에는 즉시 진찰을 받아 지도하고 적절한 처치를 한다.
③ 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종을 받은 적이 있는 환자에서도 이 약 투여중에 수두 또는 홍역이 나타날 가능성이 있으므로 유의한다.
15) 이 약은 운전 및 기계작동 능력에 영향을 미치지 않는다.
16) 기존 치료법에 살메테롤 또는 위약을 추가했을 때의 안전성을 비교하고자 실시된 미국의 대규모 임

상시험(SMART) 결과, 살메테롤 투여군에서 천식관련 사망이 증가하였다. 이 임상 시험 결과는 아프리카계 미국인 환자의 경우 위약 투여시에 비해 살메테롤 투여시 중대한 호흡기계 관련이상반응 또는 사망의 위험이 클 수 있음을 제시한다. 이러한 결과가 약물유전학 또는 다른 요인에 의한 것인지는 알려지지 않았다.

17) 전신 및 국소 코르티코스테로이드 사용으로 시력장애가 보고될 수 있다. 환자에게 시야흐림 또는 기타 시력장애와 같은 증상이 나타날 경우, 환자를 안과의사에게 보내 백내장, 녹내장 또는 전신 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후 보고된 중심장액맥락망막병(CSCR)과 같은 희귀질환을 포함해 발생 가능한 원인 평가를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 천식환자에서 β-차단제(점안제 포함)의 사용을 피해야 한다. 부득이한 이유로 β-차단제를 투여하였을 경우, 포르모테롤의 효과를 약화시키거나 저해할 수 있다.

2) 다른 β-효능약을 함유하는 약물과의 병용은 부가적인 작용을 나타낼 수 있다. 따라서 테오필린 또는 다른 β-효능약을 포르모테롤과 병용 처방 시에는 주의하여야 한다.

3) 항부정맥약(퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드), 페노티아진계 약물, 항히스타민제, MAO 저해제, 삼환계 항우울제와의 병용 투여는 QTc 간격을 연장시키고 심실성부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.

4) L-도파, L-티록신, 옥시토신, 알코올은 β_2-교감신경작용약에 대한 심장 내성을 손상시킬 수 있다.

5) 푸라졸리돈, 프로카바진과 같이 유사 특성을 가지는 제제를 포함하는 MAO 저해제와의 병용 투여는 고혈압 반응을 악화시킬 수 있다.

6) 할로겐화 탄화수소로의 마취를 병용하는 환자에서는 부정맥의 위험이 증가한다.

7) 잔틴유도체, 스테로이드 또는 이뇨제와의 병용투여 시 β2-효능약의 저칼륨성 효과를 강화시킬 수 있다. 저칼륨혈증은 디기탈리스 배당체 투여 환자에서 부정맥을 증가시킬 수 있다.

8) 이 약은 소량의 에탄올을 포함하고 있다. 이론적으로 디설피람 또는 메트로니다졸을 투여받는 민감한 환자에 있어서 상호작용이 일어날 가능성이 있다.

9) 베클로메타손디프로피오네이트는 에스테라제 효소를 통해 매우 빠른 대사를 겪는다. 베클로메타손은 다른 코르티코스테로이드보다 CYP3A 대사에 덜 의존적이며 일반적으로 상호작용은 거의 없다. 그러나 강력한 CYP3A억제제(리토나비어, 코비시스타트)를 병용투여 시 전신 효과가 발생할 가능성을 배제할 수 없으므로 투여 전 주의를 기울이고 모니터링을 해야한다.

6. 임부, 수유부에의 투여

1) 임신부에게 이 약을 사용한 임상시험자료는 없다. 베클로메타손 디프로피오네이트와 포르모테롤 병용요법의 동물실험 결과, 고용량으로 전신에 노출되었을 때 생식독성이 관찰되었다. β_2-교감신경작용약의 자궁수축작용에 의해 출산이 앞당겨질 수 있다. 포르모테롤은 임신부, 특히 임신말기 또는 분만 동안에는 추천되어지지 않는다. 이 약은 임신부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

2) 이 약은 수유부에 대한 임상자료는 없다. 동물실험자료는 없지만, 다른 코르티코스테로이드 제제처럼 베클로메타손디프로피오네이트도 유즙으로 분비될 것으로 추정된다. 이 약은 수유부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이 약의 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량 투여시의 처치

1) 천식환자에 동일한 주성분의 저함량 정량분무흡입제(포스터100/6에이치에프에이)로 12번까지 누적투여

(베클로메타손디프로피오네이트 1,200㎍, 포르모테롤 72㎍)한 결과, 활력징후에 이상을 일으키지 않았으며. 중대한 또는 중증의 이상반응은 관찰되지 않았다.
2) 포르모테롤의 과량투여 시에는 β_2-효능약에서 나타나는 전형적인 증상과 같이 오심, 구토, 두통, 진전, 심계항진, 빈맥, 부정맥, QTc 간격 연장, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당증 등이 나타난다. 이 때 보조요법 및 대증요법이 요구될 수 있으며, 심각한 경우 입원조치 한다. 심장선택성 β-차단제의 사용을 고려할 수 있으나. β-차단제의 투여는 기관지경련을 유발할 수 있기 때문에 매우 신중해야 한다. 또한, 혈청 칼륨농도를 모니터링 해야 한다.
3) 베클로메타손디프로피오네이트를 급성으로 권장량 보다 과량 투여 시, 일시적인 부신기능 억제가 올 수 있다. 이러한 경우 응급조치를 취할 필요는 없으며, 부신기능은 수일 내로 회복된다. 이는 혈중 코르티솔 농도의 측정을 통해 확인할 수 있다. 이러한 환자에 있어서는 천식을 조절할 수 있는 충분한 양을 지속하여 투여한다. 베클로메타손디프로피오네이트를 만성으로 과량 투여 시에는 부신기능 억제의 위험이 있으며, 부신여량의 모니터링이 필요할 수 있다. 이러한 환자의 경우라도 천식을 조절할 수 있는 적절한 용량으로 이 약을 지속하여 투여할 수 있다.
10. 적용상의 주의
1) 흡입기 뒷면에 몇 회의 분무량이 남았는지 보여주는 계수기가 있다. 환자가 작동기를 누를 때마다 약물이 방출되고 숫자가 하나씩 줄어든다. 흡입기를 떨어뜨릴 경우 계수기 숫자가 줄어들 수 있기 때문에 환자는 흡입기를 떨어뜨리지 않도록 주의해야한다.
2) 흡입기를 처음 사용 시, 또는 14일 이상 사용하지 않았을 때는 흡입기가 제대로 작동하는지 확인하기 위해 사용 전에 공기 중으로 1회 분무한다. 흡입기를 처음 테스트한 후 계수기의 숫자는 120이 되어야 한다.
3) 이 약을 흡입할 때에는 똑바로 서거나 앉은 자세에서 흡입해야 한다.
4) 흡입기 사용 방법
① 흡입구 뚜껑을 열고 흡입구에 이물질이 없는 것을 확인한다.
② 될 수 있는 한 천천히 길게 숨을 내쉰다. 흡입구가 아래쪽으로 가도록 흡입기를 세워서 잡는다.
③ 흡입구가 아래로 가도록 흡입기를 세위서 잡고, 흡입구를 가볍게 물되, 흡입구를 깨물지 않도록 한다.
될 수 있는 한 천천히 길게 숨을 내쉰 뒤 흡입구를 가볍게 물되, 흡입구를 깨물지 않도록 한다.
④ 입으로 서서히 깊게 숨을 들이쉬기 시작하면서 흡입기의 윗부분을 눌러 약물이 분무되도록 한다.
⑤ 될 수 있는 한 숨을 참으면서 흡입기를 입에서 뗀다. 천천히 숨을 내쉬되, 흡입구에 대고 숨을 내쉬지 않도록 한다.
⑥ 한 번 더 흡입하기 위해, 약 30초간 흡입기를 계속 세워서 들고 있어야 하며, ②～⑤번의 과정을 반복한다.
⑦ 사용 후에는 반드시 흡입기 뚜껑을 꼭 닫는다.
5) ②~⑤번의 동작 진행시 서두르지 말아야 한다. 흡입시 흡입기나 입가에서 연기 같은 것이 보이면 ②번부터 다시 시작해야 한다.
6) 사용 후, 환자는 마개로 흡입기를 닫고 계수기 숫자를 확인해야 한다. 계수기의 숫자가 20을 나타내면 환자는 새로운 흡입기를 처방받을 수 있도록 한다. 계수기의 숫자가 계수기에 0이 표시되면 흡입기 사용을 중지해야 한다.
7) 손힘이 약한 사람들은 두 손으로 흡입기를 잡아야 한다. 두 검지를 흡입기 위쪽에 대고 두 엄지손가락은 흡입구 아래쪽의 바닥에 놓는다.
8) 흡입기를 사용 후, 물로 입을 헹구거나 양치질을 해야 한다.
9) 흡입기를 정기적으로 세척하기 위하여 흡입구로부터 마개를 제거하고 흡입구의 안과 밖을 마른 천으로 닦아준다. 흡입기에서 캔을 분리해서는 안되며, 물 또는 세척액을 사용하여 흡입구를 세척하면 안된

다.

11. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 2～8 ℃에서 냉장보관하며, 투여시작 후에는 25 ℃이하에서 보관 시 최대 5개월까지 사용이 가능하다.

3) 캔에는 약물이 압축된 액체의 형태로 들어있으므로 50℃이상에 노출시키거나 뚫지 않도록 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤을 함유하고 있다. 이 두 활성성분은 각각 다른 작용기전을 가지고 있다. 베클로메타손디프로피오네이트는 약한 글루코코르티코이드 수용체 결합 친화도를 가지는 전구 약물로 에스테라아제 효소에 의해 활성 대사체인 B17MP(Beclometasone-17-monopropionate)로 대사된다. 이 대사체는 전구 약물인 베클로메타손디프로피오네이트보다 더 강한 항염 작용을 가진다. 포르모테롤은 가역적인 기도 폐쇄 환자에 있어 기관지 평활근을 이완시키는 선택적 β_2 아드레날린성 효능제이다. 기관지 이완 효과는 흡입 후 1～3분 내에 신속하게 나타나며 단회 투여 후 12시간 동안 지속된다.

2) 약동학적 정보

① 베클로메타손 디프로피오네이트

흡수, 분포, 대사: 흡입된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐를 통해 신속하게 흡수된다. 흡수되기 전에 대부분의 조직에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 그 활성대사체인 B17MP로 전환된다. 활성대사체의 전신이용률은 폐 및 경구로 삼킨 용량의 위장관 흡수에 의해 증가한다. 그러나 경구로 삼킨 베클로메타손디프로피오네이트의 생체이용률은 무시할 수 있는 수준이지만, 전신순환으로 들어가기 전 전환되어 활성대사체로서 흡수되는 B17MP는 투여 용량의 일부를 차지한다. 흡입 용량이 증가함에 따라 전신 노출은 거의 선형적으로 증가한다. 가압정량흡입제에서 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체인 B17MP의 절대 생체 이용률은 각각 2%, 62%이다. 정맥투여 후의 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체는 높은 혈장 청소율을 보였고(각각 150, 120L/h), 정상상태에서 베클로메타손디프로피오네이트의 분포용적은 20L로 작았으며, 그 활성 대사체는 424L로 큰 분포용적을 보였다. 베클로메타손디프로피오네이트는 주로(82 %) B17MP로 대사되며, 혈장 단백질 결합률은 중간정도(87 %)로 높았다.

배설: 베클로메타손디프로피오네이트는 주로 극성 대사체가 분변으로 배설되는 경로를 따른다. 베클로메타손디프로피오네이트와 그 대사체의 신장 배설은 무시할 만한 수준이다. 베클로메타손디프로피오네이트와 B17MP의 반감기는 각각 0.5h, 2.7h이다.

특수 집단: 간장애 환자와 신장애 환자에서의 이 약에 사용에 대한 자료는 없다. 그러나 베클로메타손디프로피오네이트는 장관액, 혈정, 폐 및 간에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 빠르게 분해되어 더 극성이 높은 B21MP(Beclometasone-21-monopropionate), B17MP 및 beclometasone로 전환되므로 간 장애는 베클로메타손디프로피오네이트의 약물동력학 및 안전성에 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 베클로메타손디프로피오네이트 또는 그 대사체는 뇨에서 추적되지 않기 때문에, 신장애 환자에 대한 전신 노출 증가에 관한 관찰은 없었다.

② 포르모테롤

흡수와 분포: 흡입 후 포르모테롤은 폐와 위장관을 통해 흡수되며, 정량분무흡입기로 흡입되는 양은 60%～90%이다. 경구로 삼킨 양의 최소 65%는 위장관을 통해 흡수된다. 경구 투여 후, 전환되지 않은 약물의 최고 혈중 농도는 투여 후 0.5～1시간 사이에 나타난다. 혈장 단백질 결합률은 61%～64%이고 34%는 알부민과 결합한다. 치료용량으로 투여할 경우 결합이 포화되지는 않는다. 경구 투여 후, 반감기는 2～3시간이다. 포르모테롤의 흡수는 포르모테롤푸마르산염을 12 μg～96 μg으로 증량하는 경우 선형적으로 증가하였다.

대사: 포르모테롤은 광범위하게 대사되며, 대부분 phenolic hydroxyl 기에 직접 결합한다. Glucuronide acid 포합체는 불활성화 된다. 두 번째로 많이 일어나는 경로는 O-탈메틸화 후 phenolic 2'-hydroxyl기에 결합되는 것이다. 포르모테롤의 O-탈메틸화에는 CYP450 동종효소인 CYP2D6, CYP2C19 및 CYP2C9가 관여한다. 간에서 주로 대사한다. 포르모테롤은 치료 농도에서 CYP450 효소를 억제하지 않는다.
배설: 건조분말흡입제를 단회투여 한 후 포르모테롤의 뇨 중 누적 배설량은 투여량을 12 - 96 μg 로 증가시키면 선형으로 증가한다. 평균적으로 미변환체로의 배설은 8%이고, 포르모테롤로의 배설은 25% 였다. 건강한 피험자 12명에게 120 μg을 흡입기로 단회 투여 한 후 측정한 혈장 농도를 기반으로 하여 측정한 평균 반감기는 10시간이었다. (R,R)- 및 (S,S)- 거울상 이성질체는 뇨 중으로 배출된 미변화제 약물의 각각 40%와 60%로 발견되었다. 두 거울상 이성질체의 상대적인 비율은 시험 용량 범위에서 일정하게 유지되었고 반복 투여 후에 한 이성질체가 다른 이성질체 보다 상대적으로 더 많이 축적된다는 증거는 없었다.
40～80 μg을 건강한 피험자에게 경구투여 한 후, 투여량의 6%～10%가 뇨 중에서 대사되지 않은 형태로 배설되었다. 투여량의 최대 8%가 글루쿠로니드로 배설되었다. 포르모테롤의 경구투여 용량의 총 67%가 주로 대사체로 뇨을 통해 배설되었고 나머지는 분변으로 배설되었다. 포르모테롤의 신장 청소율은 150 ml/분이다.
특수집단: 간장애환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.
3) 임상시험 정보
이 전의 치료로(고용량의 ICS 또는 중간용량의 ICS+LABAs 복합제) 적절하게 조절되지 않은 천식환자를 대상으로, 폐기능 영향에 대해 1회 2번, 1일 2회 분무하여 이 약과 베클로메타손 디프로피오네이트 단독요법과의 12주간의 비교 임상을 시행하였다. 이 연구에서 이 약은 투여 전 아침 PEF의 변화(조정된 평균 차이 18.53 L)의 기저치의 변화에 대하여 베클로베타손 디프로피오네이트 단독요법보다 우월함을 나타낸 것으로 평가되었다.
24주간 이 약과 플루티카손/살메테롤(500/50, 1회 1번, 1일 2회 분무)을 대조약으로 하여 안전성을 비교하였다. 6개월 간의 치료 후에 이 약과 관련된 HPA axis(시상하부-뇌하수체-부신피질 축)의 임상적으로 유의한 영향은 없었다. 연구 결과, 오전 FEV1의 기저치 대비 변화와 천식증상이 없는 날의 백분율에 대해, 이 약과 대조약은 베클로메타손 디프로피오네이트 단독요법(2000μg/일) 대비 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
4) 독성시험 정보
랫드에서 생식 시험 연구는 용량 의존적인 영향을 보였다. 고용량의 베클로메타손디프로피오네이트는 암컷 수태능 감소, 착상 횟수 감소 및 태아 독성과 관련이 있었다. 고용량의 코르티코스테로이드를 임신한 동물에게 투여하는 경우, 구개열이나 자궁 내 발달지연과 같이 태아 발달이 비이상적으로 나타나는 것으로 알려져 있고, 이 약의 영향은 주로 베클로메타손디프로피오네이트 때문인 것으로 보인다. 이러한 영향은 활성 대사체인 B17MP의 전신 노출이 높을 경우(환자에서 예상되는 혈장 농도 200배 이상)에만 나타났다. 추가적으로, 동물실험에서 임신과 분만의 기간이 증가하는 것은 β_2-교감신경성자극제가 자궁 수축을 억제하는 작용을 하기 때문인 것으로 보인다.
이 약으로 실시한 유전독성 시험에서 잠재적 돌연변이 유발 효과를 보이지 않았다. 발암성 시험은 수행하지 않았다. 그러나 개별 성분에 대해 보고된 동물실험 데이터는 인체에 있어서 잠재적인 발암 위험성을 나타내지 않았다. 안전성 약리학, 반복 투여 독성, 유전 독성, 발암성, 생식 독성과 같은 종래의 시험에 근거한 비임상결과는 CFC가 없는 추진체 노르플루란이 인체에 대해 특별한 위험성이 없다는 것을 보여준다.

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 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료

○ 용법·용량

이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 한다.

흡입과 동시에 에어로졸 분무가 어려운 환자의 경우 흡입보조기구를 사용할 수 있다.

이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자 개개인이 복합제로서 가능한 용량 이외의 복합 용량을 필요로 하는 경우 개개 성분의 흡입제에 의한 적절한 용량의 β2-효능약이나 코르티코스테로이드를 처방하여야 한다.

이 약은 다른 흡입제의 베클로메타손 디프로피오네이트보다 적은 용량에서 천식 치료에 효과를 나타낸다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 베클로메타손 디프로피오네이트를 포함하는 다른 흡입제를 사용하였던 환자의 경우, 적절한 용량을 의사와 상의해야한다.

이 약은 유지요법으로만 사용해야하며, 증상완화를 위해 사용해서는 안 된다. 이 약의 저함량 정량분무흡입제(1회 분무량 베클로메타손디프로피오네이트 100 ㎍, 포르모테롤 6 ㎍)를 증상 완화에 사용할 수 있다.

환자는 긴급용으로 사용할 수 있는 속효성 기관지확장제를 별도로 항상 휴대하는 것이 좋다.

이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 또한 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 장기간 동안 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요

법을 시험해 볼 수 있다.

- 18세 이상의 성인 및 노인:

1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 4번이다.

- 소아

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

- 고령자

고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없다.

일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

- 간장애 또는 신장애 환자

간장애환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤푸마르산염수화물은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.

○사용상의 주의사항

첨부 참조

○저장방법 및 사용기간

기밀용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 20개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 베클로메타손디프로피오네이트

※ 제조소, 소재지 및 등록번호 비공개(업체 요청)

○ 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)

※ 제조소, 소재지 및 등록번호 비공개(업체 요청)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사 대상, 6년

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	’20.03.30.	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	
보완접수 일자	-	-	-	-	
최종처리 일자	‘21.04.29	-	-	-	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[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)																																				비고
	1	2																3				4						5						6		7	8	
		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	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	※	※	※	※	○	x	○	○	
제출여부	○	기 등록된 DMF 원료의약품								○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	제28조제2항에 따라 면제						○	x	○	○							

○ 제출자료 목록(제출자료는 밑줄로 구분)

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 기허가된 베클로메타손, 포르모테롤 복합제의 베클로메타손 유효성분 함량을 조정한 제품으로 이에 대한 안전성·유효성 심사자료를 제출하였음.
- 독성 및 약리작용에 관한 자료는 허심규정 제28조제2항에 따라 면제됨.
- 임상시험자료
  - [CT01] 중증 천식환자에 대하여 BDP HFA 고용량(1000), 플루티카손+살메테롤 500/50 대비 시험약(200/6)의 유효성과 안전성을 확인하는 3상 임상시험 결과, BDP 고용량 대비 FEV1(1초 강제 호기량)의 개선이 뚜렷하게 나타나지 않아 우월성은 입증되지 않았으나 이외 임상적 증상 개선(PEF 변화량, 증상 완화제 사용률, 무증상 일수 등)이 시험약군에서 유의하게 증가되었고 다른 ICS+LABA 복합제와 비교 시 모든 평가변수에서 비열등성을 확인하였음.
  - [CT02] 이에 따라 동일한 용량의 BDP 흡입제(800)와의 비교를 위한 3상 임상시험[CT02]을 수행하였고 동일한 1일 투여 용량(BDP 800)에서 시험약군이 유의한 PEF 변화량($p<0.001$), 증상 악화 및 증상 완화제 사용률 개선을 나타내어 우월성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- BDP=베클로메타손프로피오네이트, FF=포르모테롤푸마르산염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

1.2. 기원 및 개발경위

- 천식에 대하여 서로 다른 작용기전을 갖는 베클로메타손디프로피오네이트(BDP)와 포르모테롤푸마르산염(FF)의 복합제로, 신청 품목은 기허가 품목(포스터100/6HFA) 대비 베클로메타손디프로피오네이트 회당 분무량이 2배 증가된 제품으로, 특정한 환자의 상태에 따라 용량 조정이 가능하도록 유연성을 제공하기 위해 개발되었음. 이는 고용량의 ICS(inhaled corticosteroid) 단일요법 또는 ICS+LABA(long acting beta2 agonist) 고정 용량 복합제로 조절되지 않는 중증 지속성 천식 환자 치료에 단계적 사용이 가능할 것으로 기대됨.
  - 신청 효능효과는 '지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식'으로 동일하며, 기허가사항 중 중증 만성폐쇄성폐질환(COPD)에 대한 적응증은 해당 없음.

1.3. 약리작용기전

- 포르모테롤(LABA)
  - 지속성 선택적 베타2-교감신경수용체 효능제, 흡입된 포르모테롤을 기관지 확장제로서 폐에 국소적으로 작용, 작용 발현이 빠르고 속효성 베타-효능제와 유사하나 작용지속시간이 더 김(12시간)
  - 포르모테롤의 주 목적은 평활근의 베타2-교감신경수용체로 세포 내 고리형 아데노신1인산(cAMPC)를 증가시켜 단백 키나아제 A 활성화→기도 평활근의 전반적인 이완 효과 나타냄
  - 베타2-효능제는 당질코르티코이드 수용체의 핵 내 국소화 증가, 염증 매개물질 분비가 억제되도록 상가작용을 하거나, 상승 작용을 나타내 코르티코스테로이드 작용의 분자학적 메커니즘 강화
- 베클로메타손(ICS)
  - 권장용량 흡입 시 천식의 만성 염증 억제, 기도 과민감성을 감소시키는 코르티코스테로이드
  - 코르티코스테로이드는 유전자 전사를 증가시킴으로서 베타2-수용체 발현 증가, 실험적으로 베타2-효

능제에 장시간 노출되었을 때 이에 대한 반응으로 베타2 수용체 손실을 보호

1.4. 배합의의

- ICS는 수용체 down-regulation 작용을 반전시켜 LABA에 대한 내성 발생 방지, 기도의 베타2-아드레날린성 수용체의 밀도 증가
- LABA는 ICS가 세포 핵으로 유입되는 것을 촉진, 항염작용 향상

1.5. 외국허가현황

<영국>

Fostair 100/6 μg per actuation pressurised inhalation solution(07.11.15)
Fostair 200/6 μg per actuation pressurised inhalation solution(15.8.14)
Fostair NEXThaler 100/6 μg per actuation pressurised inhalation solution(14.1.13)
Fostair NEXThaler 200/6 μg per actuation pressurised inhalation solution(15.8.14)
<독일> Foster 200/6 μg per actuation pressurised inhalation solution
이외 유럽 내 다수 허가

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

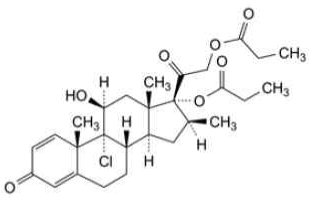
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)
- 일반명 : Beclometasone Dipropionate, Formoterol Fumarate Dihydrate
- 분자식
- 구조식

BECLOMETASONE DIPROPIONATE

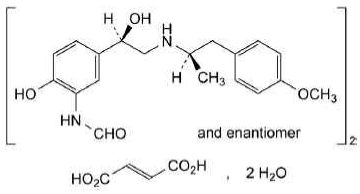
Beclometasoni dipropionas



$C_{28}H_{37}ClO_7$ M_r 521.0

FORMOTEROL FUMARATE DIHYDRATE

Formoteroli fumaras dihydricus



$C_{42}H_{52}N_4O_{12},2H_2O$ M_r 841

2.1.2 원료의약품 시험항목

- Beclometasone Dipropionate(별규)

■ 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*

- Formoterol Fumarate Dihydrate(EP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성 시험에 사용된 배치는 신청 품목과 원료약품 및 그 분량이 동일

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	시판용 용기와 동일	18개월까지 안정
가속시험	25℃/60% RH	시판용 용기와 동일	6개월까지 안정
개봉 후 안정성	5℃ + 25℃/60% RH	시판용 용기와 동일	개봉 후 5개월까지 안정

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항: 기밀용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 20개월, 개봉 후 5개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항:

(영국) Store in a refrigerator (2~8℃) (for a maximum of 18 months).
After dispensing; Do not store 25℃ (for a maximum 3 months).
The canister contains a pressurised liquid. Do not expose to temperature higher than 50℃. Do not pierce the canister.

(이탈리아) 21 mesi, Conservare in frigorifero (2℃~8℃) (per un massimo di 18 mesi).
Dopo la dispensazione; Non conservare a temperature superiori ai 25℃ (per un massimo 3 mesi). Il contenitore contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature piú alte di 50℃. Non forare il contenitore.

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 저장방법에 대한 신청사항: 기밀용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 20개월
- 장기보존 냉장(5℃) 조건에서 최대 15개월 및 사용상 주의사항에 기재되어있는 투여 시작 후 최대 5개월까지 사용이 가능함을 입증하는 in-use test 자료가 제출되어 사용기간은 제조일로부터 20개월 인정 가능하다고 판단됨

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 공증받은 ToC 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 :
  - 임상약리 1상 3건, 2상 1건
  - 치료적확증시험 3상 2건

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
① [CP01] 건강한 사람에게 BDP/FF HFA134a 정량분무흡입제 용량 증량 시 BDP/B17MP와 포르모테롤의 약동/약력학적 동태를 평가하기 위한 제 1상, 단일기관, 공개, 무작위배정, 위약대조, 4-way 교차 임상약리시험 * BDP=베클로메타손디프로피오네이트 / B17MP=BDP의 활성대사체 / HFA134a= 노르플루란								
1상	CP01 (CCD-0813-CSR-0002)	PK	공개, 단일기관, 무작위배정, 위약대조, 교차	건강한 사람 16명 (18-55세 남여 각 8명)	A군 : BDP/FF 50/6, 1회 4번 분무(200/24) B군 : BDP/FF 100/6, 1회 4번분(400/24) C군 : BDP/FF 200/6, 1회 4번분(800/24)	단회 (휴약기 7일)	<PK> - B17MP의 $AUC_{0-30min}$ - BDP, B17MP, 포르모테롤의 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, C_{max}, t_{max} <PD> - 코르티솔 및	<PK> - BDP의 노출량 분석 결과 편차가 커 용량에 따른 경향성을 확인할 수 없었음. - B17MP는 용량 비례적으로 C_{max}, AUCs 증가되었음. - 포르모테롤은 400/24, 800/24에서 일부 높은 결과를 보였으나 대체로 동등하였음. <PD> - 혈중 칼륨 농도, QTc, SBP,

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					D군 : 위약, 1회 4번 분무		칼륨의 혈청, 소변 중 농도 - 심혈관계 영향(QTc, HR, BP) <안전성> - AEs,실험실 검사,활력징후(SBP,DBP),신체검사,ECG	DBP, HR에 영향 없음. - 코르티솔의 혈중/소변 농도 감소가 확인됨. - 투약군에서 TEAEs 증가나 실험실 검사, 활력 징후, 신체검사, ECG 등의 이상은 관찰되지 않음.
② [CP02] 건강한 지원자 24명에 대하여 BDP/FF 200/6 HFA 단회 투여 시 흡입 보조기구(Aerochamber plus spacer) 사용에 따른 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 3-way 교차, 위약대조 임상약리시험								
1상	CP02 (CCD-0811-CSR-0013)	PK	공개, 무작위배정, 교차, 위약대조, 단회	건강한 사람 24명	BDP/FF 200/6 1회 4번(800/24) - R군 : 표준 흡입기 단독 사용 - T군 : 표준 흡입기 + 흡입 보조기구 (Aerochamber Plus Spacer) 사용	단회	<1차> B17MP, 포르모테롤 AUC_{0-t} <2차> - BDP : $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$ - B17MP, F : $AUC_{0-0.5h}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$ <PD> - 24시간 코르티솔, 칼륨 혈청/소변 중 프로파일(C_{min}, t_{min}, AUC_{0-24h}) <안전성> - AEs, 실험실 검사; 심혈관계 영향; 활력징후; QTcB	- 기구 사용에 따라 투여 초기(~30분)까지 노출량이 증가하는 것으로 보이나 두 유효성분의 총 전신 노출량, 반감기의 증가는 관찰되지 않았음. - 코르티솔 농도는 기구 사용과 상관없이 시험약 투여군에서 위약군 대비 감소하였음. - 칼륨 혈중/소변 농도, ECG, 활력징후는 유의한 변화 없었고 내약성이 확인됨.
③ [CP03] 건강한 지원자에게 CHF 1535 pMDI 3가지 용량(50/6, 100/6, 200/6) 투여 시 BDP/B17MP, 포르모테롤의 폐 생체이용률을 비교 평가하기 위한 제 1상, 단일기관, 공개, 무작위 배정, 3-way 교차 임상약리시험								
1상	CP02 (CCD-1203-CSR-0068)	PK	단일기관, 공개, 무작위배정, 교차	건강한 사람 24명	A군 : BDP/FF 50/6, 1회 4번 분무(200/24) + 활성탄 B군 : BDP/FF 100/6, 1회 4번 분(400/24) + 활성탄 C군 : BDP/FF 200/6, 1회 4번 분(800/24) + 활성탄	단회 (휴약기 7-10일)	<1차> B17MP, F AUC_{0-t} <2차> - BDP : AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$ - B17MP, F : AUC_{0-12h}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$ <PD> - HR, SBP, DBP AUC_{0-12h}/12h <안전성> AEs, 실험실검사,	- B17MP의 폐 생체이용률은 용량 비례적으로 증가하였음. 포르모테롤의 B-C군(100/6 - 200/6) 간 결과를 제외하고 용량 대비 노출량(Cmax, AUCs) 보정값 90% 양측 신뢰구간 80-125% 이내 동등하였음. - 1일 투여량 800/24까지 내약성 확인됨.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							ECG, HR, SBP, DBP	

<시험설계>

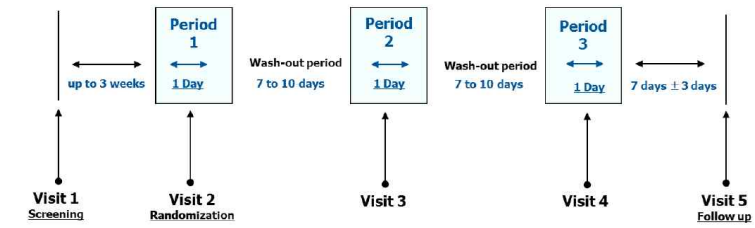


Figure 1: Study Design

<시험결과>

- 활성탄으로 위장관 흡수를 차폐하여 폐 생체이용율을 확인함.
- BDP는 생체 내에서 빠르게 B17MP로 가수분해되므로 투여용량에 따른 PK의 뚜렷한 변화는 관찰되지 않음.
- B17MP는 용량 비례적으로 Cmax, AUCs가 증가하였고 용량 보정 평균값 90% 양측 신뢰구간이 80~125% 이내로 동등하였음. Formoterol은 200/6과 100/6 대조 시 동등 수준 범위를 다소 이탈하였으나(75.9-97.7), 50/6 대비 100/6, 50/6 대비 200/6 구간 80-125% 이내로 동등하였음.

BDP

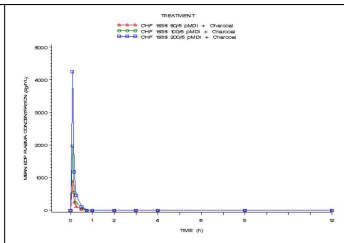


Table 4: Summary of BDP Pharmacokinetic Parameters

Pharmacokinetic Parameter	CHF 1535 pMDI + Charcoal 50/6 µg N=24	CHF 1535 pMDI + Charcoal 100/6 µg N=24	CHF 1535 pMDI + Charcoal 200/6 µg N=24
C_{max} (pg/mL)	873 ± 342	1963 ± 792	4256 ± 1541
t_{max} (h)	0.08 (0.08-0.15)	0.08 (0.08-0.12)	0.08 (0.08-0.08)
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	114 ± 43.4	262 ± 106	580 ± 218
$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/mL)	131 ± 36.5 [a]	279 ± 103 [b]	604 ± 221 [b]
$t_{1/2}$ (h)	0.111 ± 0.0250 [a]	0.201 ± 0.108 [b]	0.326 ± 0.242 [b]

N=number of subjects with data in the PK population
[a] N=19, [b] N=23

B17MP

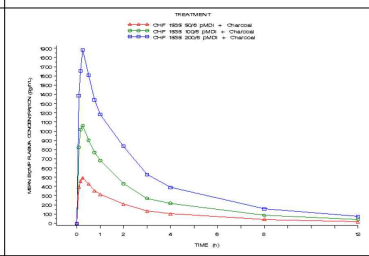


Table 5: Summary of B17MP Pharmacokinetic Parameters

Pharmacokinetic Parameter	CHF 1535 pMDI + Charcoal 50/6 µg N=24	CHF 1535 pMDI + Charcoal 100/6 µg N=24	CHF 1535 pMDI + Charcoal 200/6 µg N=24
C_{max} (pg/mL)	526 ± 217	1133 ± 458	1953 ± 676
t_{max} (h)	0.25 (0.08-0.75)	0.25 (0.08-0.80)	0.25 (0.08-2.00)
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	1312 ± 459	2835 ± 1077	5163 ± 1867
AUC_{0-12h} (pg.h/mL)	1341 ± 435	2841 ± 1069	5163 ± 1867
$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/mL)	1453 ± 468	3063 ± 1149	5530 ± 2008
$t_{1/2}$ (h)	3.33 ± 0.620	3.44 ± 0.615	3.35 ± 0.523

N=number of subjects with data in the PK population
Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t_{max}
The dose reported is the dose of CHF 1535 delivered by a single actuation.

Formo-terol

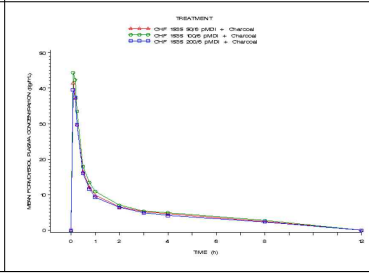


Table 7: Summary of Formoterol Pharmacokinetic Parameters

Pharmacokinetic Parameter	CHF 1535 pMDI + Charcoal 50/6 µg N=24	CHF 1535 pMDI + Charcoal 100/6 µg N=24	CHF 1535 pMDI + Charcoal 200/6 µg N=24
C_{max} (pg/mL)	42.9 ± 12.3	46.2 ± 14.1	41.7 ± 13.5
t_{max} (h)	0.08 (0.08-0.17)	0.08 (0.08-0.17)	0.08 (0.08-0.17)
AUC_{0-t} (pg.h/mL)	54.7 ± 23.6	61.7 ± 28.3	54.0 ± 24.5
AUC_{0-12h} (pg.h/mL)	58.9 ± 21.9	64.7 ± 26.8	56.8 ± 23.7
$AUC_{0-\infty}$ (pg.h/mL)	83.9 ± 22.3 [a]	NC [b]	79.0 ± 37.3 [c]
$t_{1/2}$ (h)	5.46 ± 1.72 [d]	5.53 ± 1.56 [e]	5.32 ± 2.58 [f]

N=number of subjects with data in the PK population
Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t_{max}
[a] N=3, [b] N=2, [c] N=6, [d] N=20, [e] N=22, [f] N=21
The dose reported is the dose of CHF 1535 delivered by a single actuation.

④ [CP04] 천식환자에 대하여 CHF 1535 HFA pMDI의 용량반응을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 이중 위약, 다회 투여, 3-way 교차 시험

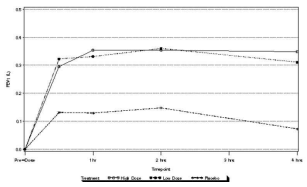
2상	CP04 (CCD-0708-CSR-0006)	PD	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다회, 교차	천식 환자 18명	- 저용량 : 100/6 1회 bid (200/12) - 고용량 : 100/6 4회 bid (800/48) -위약	3일 투여 (휴약기 10일)	<유효성> - 각 투약군 1일째 FEV_1 AUC_{0-4h} - 각 투약군 3일째 오전 투약(5th) 4시간 후 FE_{NO}, PC_{20} AMP	- 위약 대비 저용량, 고용량 투여군 모두 유효성 평가변수가 유의하게 개선됨. : FEV1 AUC 증가, PC_{20} AMP 증가, FE_{NO} 감소 - 용량별 차이를 나타낸 평가변수는 FE_{NO}로 위약 대비 고용량에서 유의한 감소($p<0.0001$)를 나타냄. 이외 FEV1 AUC, PC_{20} AMP는 모두

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							<2차> - FEV_1 AUC_{0-4h} - 1일째 FEV_1 - 각 투약군 3일째 오전 투약(5th) 2시간 후 FE_{NO} <안전성> AEs, ADRs, 실험실 검사, 활력징후	위약 대비 유의하게 개선되었음. 즉, FEV1 관련 변수에서 확인되는 기관지확장 효과는 FF에 의한 약리 기전으로 저용량-고용량별 차이가 뚜렷하지 않았고, BDP에 의한 염증 억제 작용을 용량 증량 시 확인하였음. - 내약성 확인됨.

- FEV_1 : 1초 강제호기량
- PC_{20} AMP : FEV1 20% 감소시키는 AMP 농도로 천식환자에서 낮음.
- FE_{NO} : 기도 내 염증의 지표로 호기산화질소 측정. 천식환자에서 높음.

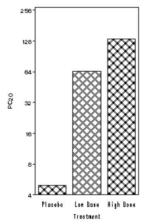
FEV_1 AUC

Differences	Probability
Low dose - placebo	<0.0001
High dose - placebo	<0.0001
High dose - low dose	0.8293



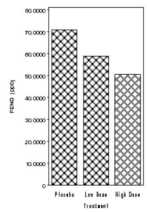
PC_{20} AMP

Differences	Probability
Low dose - placebo	<0.0001
High dose - placebo	<0.0001
High dose - low dose	0.0185



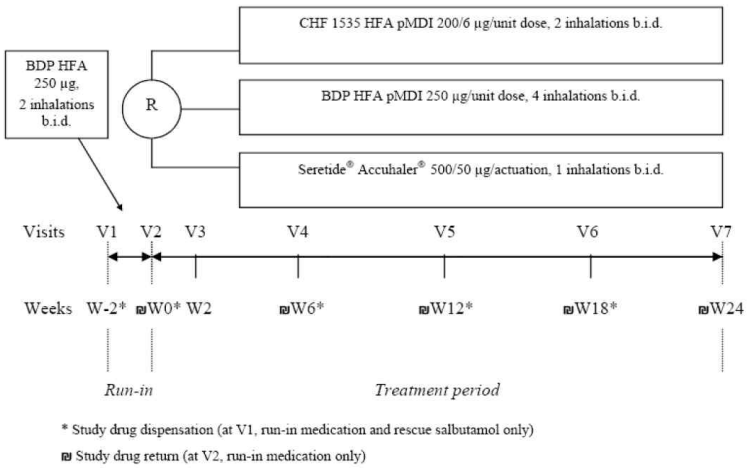
FE_{NO}

Differences	Probability
Low dose - placebo	0.0043
High dose - placebo	<0.0001
High dose - low dose	0.0423



⑤ [CT01] 중증 천식 환자에게 24주간 CHF 1535 200/6(BDP 200㎍, FF 6㎍) 2번 분무 b.i.d, BDP HFA(250㎍) 4번 분무 b.i.d, 세레타이드 500/50(플루티카손 500㎍, 살메테롤 50㎍) 1번 분무 b.i.d 투여 시 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 삼중위약, 3개군 평행 제 3상 임상시험

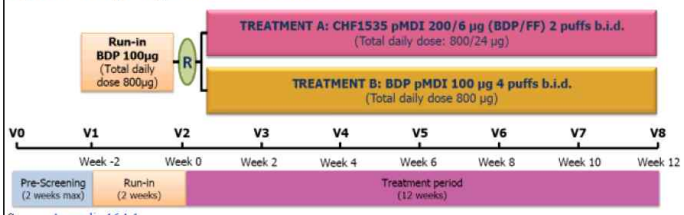
3상	CT01 (CCD-0605-CSR-0021)	안전성・유효성	다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 삼중위약, 3개군 평행	중증 천식환자(by GINA) 721명 - 12~70세(일부 국가 18~70세) - 고용량 ICS(BDP CFC >1000ug/day) 또는 ICS+LABA (부데소니드 800 + 플루티카손 500 또는 포르모테롤 24 + 살메테롤 100)으로 치료받았던 환자 - 40%≤FEV_1<80%	- A군 : CHF 1535 200/6 2회 b.i.d (800/24) + BDP 위약 + 세레타이드 위약 - B군 : BDP HFA 250ug 4회 b.i.d(2000) + CHF1535 위약 + 세레타이드 위약 - C군 : 세레타이드 500/50 1회 b.i.d(1000/100) + CHF1535 위약 + BDP 위약	24주	<1차> - 오전 투약 전 FEV_1의 기저치 대비 변화량(L) - 치료기간 내 천식 증상 없는 일수 변화 <2차> - 방문일자별 오전 투약 전 FEV1 변화량 - 오전/오후 투약전 PEF 변화량 - 치료종료까지 일별 PEF 변화 - 방문일자별 FVC, $FEF_{25-75\%}$, 종료 시점의 FEV_1 - 임상적 천식	* PEF : 최대 호기 유속 - 1차 평가변수로서 시험약의 BDP 고용량 단독 대비 우월성은 입증되지 않음. - 다만 2차 평가변수로서 오전/오후 PEF 변화량, 주간/야간 증상 완화제 투약 횟수, 임상적 천식 증상 개선 일수가 BDP 단독 대비 시험약에서 유의하게 개선되었음. - 세레타이드 투여군과 비교 시 모든 평가변수에서 비열등성을 확인함. - 내약성은 모든 군에서 확인되었으며 가장 흔한 이상반응은 기관지와 관련된 증상과 천식악화였음. BDP 단독 투여군에서 오전 코르티솔 농도가 감소되었고 구강칸디다증 발현 비율이 높았음.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							증상 개선 - 천식 악화도 - GINA에 따른 천식조절 환자 비율 <안전성> - AEs, ADRs, 코르티솔/칼륨/글루코스 농도, ACTH 자극 검사, HR, SBP, DBP, ECG 등 <경제성> - 예정되지 않은 내원 일수, 응급실 방문 일수, 노동생산성 감소(환자 및 가족)	
<시험설계>  								
⑥ [CT02] 고용량의 ICS 또는 중간용량의 ICS+LABA로 적절하게 조절되지 않는 성인 천식 환자에게 12주간 CHF1535 200/6과 BDP 투여 시 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 2개군 평행 제 3상 임상시험								
3상	CT02 (CCD-1005-CSR-0071)	안전성・유효성	다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 2개군 평행	성인 천식환자 378명 (군별 189명) - 고용량 ICS 단독, 중간용량 ICS+LABA로 조절되지 않는 천식 - ACQ score>0.75 - 40%≤FEV1<80%	- CHF 1535 200/6 2회 b.i.d (800/24) - BDP 100㎍ pMDI 4회 b.i.d (800)	12주	<1차> 치료기간 중 오전 투약 전 PEF 평균의 기저치 대비 변화량 <2차> - 방문구간별 오전 투약 전 PEF 평균의 기저치 대비 변화량 - 방문구간별 저녁 투약 전 PEF 평균, 일별 PEF 편차, 증상	- 1차 평가변수에서 BDP 단독 투여 대비 오전 투약 전 PEF 평균 변화량이 유의하게 개선되어(p<0.001) 우월성을 입증함. - 이외 천식 증상의 악화정도, 증상 완화제 사용률에서 개선이 확인됨. - 가장 흔한 이상반응은 천식 증상 악화이며 이에 따른 시험 중단 1건(BDP군) 발생함. 혈중 코르티솔 농도가 BDP군에서 감소하였으나 시험약에서는 영향 없었음.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							완화제 평균 사용률, 주간/야간 천식증상 점수, 천식증상 없는 일수 - 오전 투약전 FEV_1, FVC 변화량 - ACQ 점수 변화량 - 경증/중증 증상 악화(건) <안전성> -AEs, ADRs -HR, BP, ECG, 코르티솔 혈중 AUC, C_{min}	

<시험설계>

Figure 1: Study design and schedule of visits



Source: Appendix 16.1.1
BDP = beclomethasone dipropionate; b.i.d = twice daily; pMDI = pressurised metered dose inhaler

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출함.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	코오롱제약(주)	**허가일**	추후기재
제품명	포스터200/6에이치에프에이흡입제	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	버전1
주성분 및 함량	1회 분무량 중 베클로메타손디프로피오네이트 0.200 밀리그램, 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) 0.006 밀리그램		
효능·효과	지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
ECG QTc 연장, 빈맥, 빈박성 부정맥 COPD 환자에서 폐렴위험의 증가	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
성장지연(소아 및 청소년)	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 임부, 수유부의 사용 - 천식이 있는 5-11세 소아 및 12-17세 청소년의 허가외 사용에 대한 안전성 - 포스터 200/6 넥스트할러에 대한 장기 사용 안전성(MART 요법 포함)	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서 환자용 설명서

* 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)