

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.12.08.	접수번호	20150214798	
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품			
신청인(회사명)	레오파마(유)			
제품명	엔스틸룸폼			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	칼시포트리올 베타메타손디프로피오네이트			
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조	<input checked="" type="checkbox"/> 수입	<input type="checkbox"/> 전문	<input checked="" type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1g 중 칼시포트리올 52.2마이크로그램(칼시포트리올무수물로서 50.0 μ g) 베타메타손디프로피오네이트 0.643밀리그램(베타메타손으로서 0.5mg)			
신청 사항	효능효과	성인에서 건선의 국소 치료		
	용법용량	<p>이 약은 환부에 1일 1회 사용한다. 권장 치료 기간은 4주이다. 이 기간 후에 치료를 지속하거나 재개할 경우 의사의 감독 하에 사용할 수 있다. 최대 투여 용량은 주당 100g을 초과하지 않는다. 만약 칼시포트리올을 포함하는 다른 의약품과 병용할 경우, 이 약을 포함하여 칼시포트리올을 포함하는 모든 의약품의 총 사용량이 주당 100g을 초과하지 않아야 한다.</p> <p>투여 방법 : 사용 전 캔을 흔든다. 이 약을 투여시 피부와 최소 3cm 간격을 두고 분사해야 한다. 폼은 캔이 수평으로 놓여졌을 때만 제외하고 모두 분사될 수 있다. 이 약이 환부에 분사된 후 부드럽게 문지른다. 이 약을 사용한 후 인체의 다른 부위에 이 약이 닿지 않도록 즉시 손을 씻어야 한다. 이 약 투약 후 즉시 샤워를 하거나 목욕을 하는 것은 권장되지 않는다.</p>		
최종 허가 사항	허가일자	2016.12.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		

	허가조건 붙임 참조		
국외 허가현황	FDA(미국) : Enstilar foam(최초허가 2015.10.16., last updated 2016.03.18.) MHRA(영국) : Enstilar foam(최초허가 2016.04.15.) EMA(유럽연합) : 진행중		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 한의식 (기시) 하성진, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 서진주, 우선욱, 김명호

* 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

성인에서 건선의 국소 치료

○ 용법·용량

이 약은 환부에 1일 1회 사용한다. 권장 치료 기간은 4주이다. 이 기간 후에 치료를 지속하거나 재개할 경우 의사의 감독 하에 진행되어야 한다.

최대 투여 용량은 1일 15g을 초과하지 않는다. 1캔은 60g으로 최소 4일 동안 사용할 양이 포함되어 있다. 15g은 캔의 작동기를 완전히 약 1분 동안 눌렀을 때 분사되어 나오는 양이다. 2초간 분사할 경우 약 0.5g의 약물이 분사된다. 0.5g의 거품은 대략적으로 성인의 손바닥 표면에 상응하는 면적에 도포된다. 본 제품에 함유된 칼시포트리올이 적용되는 체표면적은 30%를 넘어서는 안된다.

만약 칼시포트리올을 포함하는 다른 의약품과 병용할 경우, 이 약을 포함하여 칼시포트리올을 포함하는 모든 의약품의 총 사용량이 1일 15g을 초과하지 않아야 한다.

투여 방법 : 사용 전 몇 초간 캔을 흔든다. 이 약을 투여시 피부와 최소 3cm 간격을 두고 분사해야 한다. 폼은 캔이 수평으로 놓여졌을 때만 제외하고 어느 방향에서든 분사될 수 있다. 이 약이 환부에 분사된 후 부드럽게 문지른다. 이 약을 사용한 후 인체의 다른 부위에 이 약이 닿지 않도록 즉시 손을 씻어야 한다. 이 약 투약 후 즉시 샤워를 하거나 목욕을 하는 것은 권장되지 않는다.

병변이 치료되면 사용을 중단한다.

매 4일 동안 60g 이상 사용하지 않도록 한다.

이 약은 의사에 의해 감독되지 않는 한 밀봉붕대법과 함께 사용되어서는 안된다.

얼굴, 사타구니, 겨드랑이 및 치료부위에 피부 위축증이 발생할 경우 사용을 피한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약의 분사제는 인화성이므로 환자들은 이 약을 적용하는 동안 불, 담배 및 화염을

피해야 한다.

2) 내분비계의 영향 : 부신피질 억제(쿠싱 증후군) 또는 당뇨에서 보여지는 당 조절 능력 손상, 골다공증 등 전신 코르티코스테로이드 치료와 관련된 이상반응이 국소 코르티코스테로이드 치료시 전신 흡수로 인해 나타날 수 있다. 밀봉붕대법은 코르티코스테로이드의 전신 흡수를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 넓은 부위의 손상된 피부에 사용하거나 점막에의 사용 또는 피부가 접혀지는 부위 역시 코르티코스테로이드의 전신 흡수를 증가시킬 수 있기 때문에 피해야 한다.

국소 코르티코이드의 전신적 흡수는 몇몇 환자에서 가역적인 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA, Hypothalamic-pituitary-adrenal) 축의 억제, 쿠싱증후군, 과혈당증, 당뇨, 골다공증 등을 일으킬 수 있으므로 국소 코르티코이드를 광범위한 체표면 또는 밀봉붕대법(ODT, Occlusive dressing technique) 하에 사용하는 환자는 정기적으로 혈중 코르티솔 농도, 요 중에 유리되는 코르티솔을 측정하거나 ACTH 자극시험을 하여 HPA 축 억제를 검사한다.

- 3) 국소 코르티코이드의 전신적 흡수로 인해 HPA 축이 억제되었다면 약물사용의 중지, 투여빈도의 감소, 활성이 약한 코르티코이드로의 대체 등의 방법을 시도하고 일반적으로 국소 코르티코이드 약물투여 중지 후 HPA 축 기능은 신속히 회복된다.
- 4) 칼슘 대사의 영향: 이 약은 칼시포트리올을 함유하고 있기 때문에 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 이러한 경우 투여를 중지하면, 혈중 칼슘 농도는 정상화 된다. 고칼슘혈증에 대한 위험은 칼시포트리올의 주당 최대 허용량을 초과하지 않으면 최소화될 수 있다.

2. 다음 환자(부위)에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약 성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 칼슘대사장애 환자(칼시포트리올 함유로 인함)
- 3) 물방울양건선, 홍피성건선, 박탈성건선, 농포성건선 환자
- 4) 코르티코스테로이드 함유로 인하여 다음의 경우 금기 : 피부에 바이러스(포진, 수두) 병변, 진균 또는 세균의 피부 감염, 기생충 감염, 결핵 또는 매독과 관련된 피부 소견, 입주위 피부염, 위축성 피부, 위축선, 취약한 피부정맥, 어린선(漁鱗癬), 보통여드름, 주사성 여드름, 주사(rosacea), 궤양, 상처, 항문주위 및 생식기 가려움증
- 5) 중증의 신기능부전 환자 및 중증의 간질환 환자
- 6) 유·소아
- 7) 안면, 눈가
- 8) 상처 또는 점막부위
- 9) 고막천공이 있는 습진성 외이도염 환자(천공부위의 치유지연이 나타날 수 있다.)
- 10) 궤양(베체트병 제외), 제2도 심재성 이상의 화상·동상환자(피부재생이 억제되어 치유가 지연될 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 고령자

2) 간장애 또는 당뇨_환자(부신피질호르몬이 혈당수치에 영향을 미칠 수 있다.)

4. 이상반응

이상 반응의 빈도에 대한 추정은 임상시험 결과 분석을 기반으로 한다.

이 약으로 치료하는 동안 가장 빈번하게 보고된 이상 반응은 투여 부위 반응이었다.

이상 반응은 MedDRA SOC에 의해 열거되며 개별적인 이상반응은 빈도가 큰 순서대로 나열된다. 동일한 빈도 내에서는 중증도가 감소하는 순서대로 나열된다.

매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)

감염	
흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	모낭염
면역계 이상	
흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	과민반응
대사 및 영양 이상	
흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	고칼슘혈증*
피부 및 피하조직 이상	
흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	피부 색소침착 저하증
알려지지 않음	머리카락 색 변화**
투여 부위 상태 및 일반적 이상	
흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	반동 작용 투여부위 가려움증 투여 부위 발적

* 경증의 고칼슘혈증이 보고되었다.

** 두피 사용시 사용부위의 머리카락이 흰색 혹은 회색에서 노란빛으로 일시적인 탈색이 발생하는 것이 칼시포트리올 및 베타메타손 복합제 사용에서 보고되었다.

칼시포트리올과 베타메타손에 대한 각각의 이상반응

① 칼시포트리올 : 투여부위반응, 가려움, 피부자극, 작열감과 통증, 피부건조, 홍반, 발진, 피부염, 습진, 건선의 악화, 광과민성, 매우 드물게 혈관부종 및 안면부종 등의 과민반응이 나타날 수 있다. 국소사용 후에 나타날 수 있는 전신작용으로는 드물게 고칼슘혈증 또는 고칼슘뇨증이 있다.

② 베타메타손디프로피오네이트 : 국소적용, 특히 장기연용에 의하여 나타날 수 있다. 이러한 반응으로는 피부위축, 모세혈관확장, 자반, 모낭염, 다모, 입주위피부염, 알러지성 접촉피부염, 색소탈실과 비립종 등이 포함된다. 건선치료시에는 일반적으로 농포성건선의 위험이 있을 수 있다.

코르티코스테로이드의 국소사용에 의한 전신작용은 성인에게는 드물지만 심각할 수도 있다. 장기연용에 의하여 심각한 부신피질 억제, 백내장, 감염, 당뇨병에서의 손상된 혈

당 조절, 안압상승을 일으킬 수 있다. 전신작용은 밀봉붕대법 적용시 또는 장기간 넓은 부위의 적용시 더 빈번히 일어난다.

5. 일반적 주의

- 1) 정해진 용법·용량을 잘 지킨다.
- 2) 안과용으로 사용하지 않는다. 만일 눈에 들어간 경우에는 즉시 물로 씻는다. 증상이 심할 경우에는 안과의사의 치료를 받는다.
- 3) 국소 이상반응 : 이 약은 그룹 3에 해당하는 강력한 스테로이드를 함유하고 있으므로 동일 투여 부위에 다른 스테로이드와의 동시 사용을 피해야 한다. 코르티코스테로이드는 피부 위축과 스테로이드성 홍조 등 국소 피부 반응의 원인이 될 수 있다. 얼굴 및 생식기 피부는 코르티코스테로이드에 매우 민감하기 때문에 이러한 부위에 이 약을 사용해서는 안된다. 환자는 이 약이 얼굴, 입 및 눈, 점막에 닿는 것을 피하기 위해 올바른 사용법을 교육받아야 한다. 이러한 부위에 사고로 약이 닿는 것을 막기 위해 이 약을 사용 직후 손을 씻어야 한다. 이 약은 환부 및 그 주위의 피부에 자극(소양증, 발진, 부종, 구진, 수포)을 유발할 수 있으므로 이러한 경우에는 사용을 중지한다.
- 4) 피부 감염 동반시 : 병변이 이차적으로 감염되었을 경우, 항생제 치료가 병행되어야 한다. 그러나, 만약 감염이 악화될 경우, 코르티코스테로이드의 치료를 중단하여야 한다. 특히 밀봉붕대법을 사용할 경우 세균 감염이 나타나기 쉬우므로 적용 전에 환부를 청결히 해야 하며, 의사의 감독 없이 밀봉붕대법을 사용하지 않는다.
- 5) 치료의 중단 : 국소 코르티코스테로이드로 건선 치료시, 치료 중단의 경우 반동 효과의 위험이 있다. 따라서, 치료 후 의학적 감독이 지속되어야 한다. 증상이 개선되지 않거나 악화되는 경우에는 사용을 중지하도록 하며, 증상이 개선되면 가능한 한 빠른 시일 내에 사용을 중지한다.
- 6) 장기 치료 : 건선환자에 코르티코스테로이드를 장기, 대량 사용할 경우 치료 중 또는 치료 중지 후에 건선성 홍피증, 농포성 건선 등이 나타난다는 보고가 있다. 코르티코스테로이드의 장기간 사용은 국소 및 전신 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 코르티코스테로이드의 장기 사용에 따르는 이상 반응이 발생한 경우 치료를 중단하여야 한다.
- 7) 이 약에 함유된 코르티코이드는 혈당수치에 영향을 미칠 수 있으므로 당뇨병환자의 경우 의사에게 미리 알린다.
- 8) 자외선 노출 : 의사는 환자에게 이 약을 도포한 후 자연광선이나 인공광선에의 과도한 노출을 피하거나 제한 할 것을 권고한다. 칼시포트리올의 국소 적용과 자외선 병용요법은 의사와 환자가 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단한 경우에만 사용해야 한다.
- 9) 이 약은 부틸히드록시톨루엔을 첨가제로 포함하고 있으며, 이 성분은 국소 피부 반응(예. 점축성 피부염), 또는 눈과 점막의 자극을 유발할 수 있다.
- 10) 이 약의 사용이 기계 조작 및 운전 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만 하다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 활성이 강한 코르티코이드를 포함하고 있으므로, 동일 부위에 다른 코르티코이드와 병용투여하지 않는 것이 좋다.
- 2) 살리실산은 칼시포트리올의 효과를 저하시킬 수 있으므로 살리실산과 함께 투여하지 않는다.
- 3) 타건선치료제, 광선요법과 병용투여한 경험이 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대하여 이_약의 사용에 대한 충분한 자료가 없다.

동물 실험에서 칼시포트리올의 경구 투여에 의해 토끼에서 태자의 치골 및 앞다리 지골(指骨)의 불완전한 골화가 나타났고, 랫트에서는 칼시포트리올이 미치는 칼슘 대사의 영향으로 인한 골격의 이상(천문(泉門)의 확장, 여분의 늑골)이 관찰되었다.

당질코르티코이드에 대한 동물 실험에서 생식독성이 보여졌으나 사람에 대해 잠재적인 위험성은 확실히 밝혀진 바가 없으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

- 2) 베타메타손은 모유로 이행되지만 치료용량에서 영유아에 이상반응 위험이 있는지 명확하지 않다. 칼시포트리올이 모유로 분비되는 자료는 없으나 이 약을 수유부에 투여시 주의한다. 수유부가 사용하는 경우에는 가슴에 이 약을 사용하지 않는다.
- 3) 코르티코이드는 동물실험에서 생식독성을 보였다(구개열, 골격의 불완전형성). 랫트에 장기 경구투여한 경우 임신 자연과 분만 자연 및 분만 곤란이 관찰되었다. 또한 차세대의 생존율과 체중 감소와 체중 증가가 관찰되었다. 생식능에 장애는 없었다. 사람에서의 연관성은 알려진 바 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 연구되지 않았다(소아의 경우 체중에 대한 피부 표면적의 비율이 높으므로 이 약의 국소 투여시 성인보다 전신 이상반응의 위험이 높다).

9. 고령자에 대한 투여

전선 환자에게 사용한 이 약의 임상 시험의 총 시험자 중에서 65세 이상의 고령자는 97명이고 72세 이상의 고령자는 21명이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 다른 시험자들 사이에 전반적인 차이는 없었다. 다른 보고된 임상 경험에서도 고령자와 다른 시험자들 사이에 차이는 확인되지 않았으나 일부의 고령자에서 더 큰 민감성을 보였다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약을 과량투여 하는 경우 혈중칼슘치가 상승할 수 있으나, 투여를 중단하면 신속하게 정상으로 회복한다. 고칼슘혈증의 증상은 다뇨, 변비, 근육약화, 착란, 혼수 등이 있다.
- 2) 국소코르티코이드를 지속적으로 과량투여 하는 경우, 뇌하수체 및 부신기능이 억제되어 일반적으로 가역적인 부신기능부전을 일으킬 수 있다. 이러한 경우 대증요법을 실시한다.

3) 코르티코이드와 관련된 만성독성이 나타나는 경우, 코르티코이드를 점차적으로 중단한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 개봉 후 6개월 안에 사용한다
- 2) 어린이의 손에 닿지 않게 보관한다.

12. 기타

칼시포트리올 및 베타메타손디프로피오네이트에 대해 마우스에서 국소사용에 대해 수행된 피부 발암성 및 랫드에서 경구투여시의 발암성 실험 결과 특별한 위험은 나타나지 않았다. 마우스에서 수행된 광발암성 실험 결과 칼시포트리올이 피부암을 유도하는 UVR의 효과를 증대시킬 수 있음이 제시되었다.

미니피그에서 수행된 국소 내약성 시험에서 이 약은 경증 및 중등도의 피부 자극을 발생시켰다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2015.12.08.				
보완요청 일자		2016.03.09.	2016.03.09.	2016.07.21.	
보완접수 일자		2016.09.27.	2016.09.27.	2016.10.05.	
최종처리 일자	2016.12.29.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감,

7. 새로운 제형(동일투여경로)

제출자료 구분	자료번호																													비고												
	2														3														5		6											
	가							나							가							나							라			마			바			가		나		
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	7)	8)				
3.제출 범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	○	x	x	x	○	x	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	※	※	※	○	x	○	○					
7.제출 범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	○	△	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	△	x	○	○	7			
제출 여부	○	○	○	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○					

면제여부 :

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 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

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

6. 임상시험성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엔스틸롭폼은 건선의 국소 치료를 위해 개발된 폼 제형으로, 오랜 기간 건선의 국소치료로 사용되고 있는 '칼 시포트리올 50mcg/g 및 베타메타손 디프로피오네이트 0.5mg/g'를 주성분으로 한다. 기존 제형인 연고 및 젤의 한계점을 보완하여 건선의 치료에 있어 적용 편이성 증진 효과가 있다.
- 이 약은 건선 환자에게 4주 동안 체부에 사용하였을 때, 각각의 대조군인 플라시보, 베타메타손 디프로피오네이트, 칼시포트리올 및 다이보베트 연고 대비 통계적으로 유의한 유효성 차이를 입증하였다.
- 임상시험에서 이상반응 발현 결과가 치료군간 유사하였고, 국소 이상반응은 피부 수축, 모세혈관확장증, 피부선, 모낭염, 입주위 피부염, 알러지성 접촉성 피부염 및 탈색소 등이었다. 이 약은 매우 낮은 피부 자극 잠재성을 보였고 피부 민감도에 대한 잠재성은 나타나지 않았다. 전신 흡수에 대한 안전성 시험 역시 수행되었으며, 4주 치료시 이 약의 투여로 인해 부신축 억제 및 칼슘 대사에 영향을 받은 시험대상자는 없었다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엔스틸룸폼
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 외피용약 (269)
- 당해 의약품의 간단한 특장점: 건선의 국소 치료를 위해 개발된 스프레이 제형으로, 기존 제형인 연고 및 젤보다 적용 편이성 증진 효과가 있음.

1.2. 기원 및 개발경위

- 엔스틸룸폼은 건선의 국소 치료를 위해 개발된 폼 제형이다. 1g의 거품(폼)은 50mcg의 칼시포트리올 일수화물과 0.5mg의 베타메타손 디프로피오네이트를 포함하고 있다. 스프레이 추진제(propellants)가 포함되어 있는 일차 포장(캔)에는 압축된 형태의 약물이 포함되어 있는데 그램 당 21mcg의 칼시포트리올 일수화물과 0.2mg의 베타메타손 디프로피오네이트를 함유한다.
- 엔스틸룸폼은 다이메틸에테르와 부탄을 추진제로 하여 알루미늄 캔에 충진된다. 투여시 대부분의 추진제는 빠르게 증발되고 피부에는 추진제 잔여물과 주성분이 들어있는 폼(거품)의 형태만 남게 된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건선은 가장 흔한 만성 피부 질환 중 하나로써 일반적으로 전체 인구의 1-3%의 발병률을 보이고 있다. 건선은 모든 피부에 발병할 수 있지만 주로 두피, 팔꿈치, 다리, 무릎, 팔등 사지에서 빈번하게 발병한다. 가려움증은 건선 환자에서 가장 흔하게 또한 가장 환자를 괴롭게 하는 증상 중 하나로써 전체 환자의 약 80%가 가려움증을 호소하고 있다. 건선은 환자의 전 일생에 걸쳐 중대한 문제를 야기하고 있으며 환자의 삶의 질을 크게 저하시킨다. 특히, 가려움증은 건선의 치료와 삶의 질에 있어서 증상의 개선과 관련한 중요한 척도로 알려져 있다.
- 칼시포트리올 50mcg/g 및 베타메타손 디프로피오네이트 0.5mg/g은 오랜 시간동안 건선의 국소치료로 사용되고 있는 약물이다. 유럽에서는 2001년부터, 미국에서는 2006년부터 사용되고 있다(미국에서의 제품명 : 타클로넥스 / 유럽에서의 제품명 : 다이보베트, 도보베트, 자미올).
- 국내 기허가 폼목 중 주성분이 동일한 국소제제로는 다이보베트연고, 자미올겔, 자리오연고 등이 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 가려움증이 흔하게 나타나며, 피부염, 홍반, 발진, 피부자극 등이 흔하지 않게 나타남.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 칼시포트리올
- 일반명 : 베타메타손디프로피오네이트

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 칼시포트리올 : EP
- 베타메타손디프로피오네이트 : EP

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- | | | |
|---|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상 | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 | 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) | <input type="checkbox"/> | 건조감량/수분 |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |
- *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

- | | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| 제제시험 | | | |
| <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 | <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 | |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 | <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 | | |
| <input type="checkbox"/> 무균시험 | <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 | <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 | <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 |
| <input type="checkbox"/> 알코올수시험 | <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 | <input type="checkbox"/> 점착력시험 | <input type="checkbox"/> 형상시험 |
| ■ 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/65% RH	알루미늄 캔 /폴리아미드-아미드	적합
	30°C/75% RH		적합
가속시험	40°C/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 24개월에 적합한 안정성 시험자료가 제출됨.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 본 제품으로 시험한 국소독성시험자료 제출함(study 72281).
- GLP 수행 여부 : 수행

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
국소독성시험	미니피그	국소(Topical)	4주	250mg/day

- 결론: 미니피그에 4주간 LEO 90100 스프레이를 국소적용 결과, 매우 약한 피부 자극이 관찰되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 주성분인 칼시포트리올과 베타메타손 단일제 및 복합제에 대한 독성정보는 기허가사항에서 확인 가능.
- 추가로 제출한 국소독성시험자료의 결과에서, 매우 약한 피부 자극이 관찰되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 2상 2건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 LP0053-1001(FDA trial 2)이고 기타 임상시험은 LEO90100-7(FDA trial 1)시험임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

	번호	단계	내용	비고
1	LEO90100-7	2상	302명의 환자를 대상으로 한 이중맹검, 3-arm, 무작위 배정 시험(엔스틸라폼 Vs 베타메타손디프로피오네이트 Vs 칼시포트리올)	미국, 체부 및 두피 건선
2	LEO90100-35	2상	376명의 환자를 대상으로 한 연구자 맹검, 4-arm 무작위 배정 시험(엔스틸라폼 Vs 다이보베트연고 Vs 품 vehicle Vs 연고 vehicle)	미국, 체부건선
3	LP0053-1001	3상	426명의 환자를 대상으로한 이중맹검, 2-arm 무작위 배정 시험(엔스틸라폼 Vs 플라시보)	미국, 체부건선

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

번호	단계	내용	투여 기간	결과																																							
LEO9 0100-7 (FDA study 1)	2상	302명의 환자를 대상으로 한 이중맹검, 3-arm, 무작위 배정 시험(엔스틸라폼 Vs 베타메타손디프로피오네이트 Vs 칼시포트리올)	4주 (qd)	302명 - LEO 90100 100명 - BDP 101명 - calcipotriol 101명																																							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">몸통 및 팔다리 건선</th> <th colspan="3">두피 건선</th> </tr> <tr> <th>4주차 조절된 질병의 비율(IGA)</th> <th>4주차 PASI 75</th> <th>4주차 PASI 50</th> <th>4주차 조절된 질병의 비율(IGA)</th> <th>4주차 PASI 75</th> <th>4주차 PASI 50</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험약품</td><td>45.0%</td><td>49.0%</td><td>80.0%</td><td>53.0%</td><td>73.0%</td><td>89.0%</td></tr> <tr> <td>BDP</td><td>30.7%</td><td>33.7%</td><td>59.4%</td><td>47.5%</td><td>65.3%</td><td>79.2%</td></tr> <tr> <td>Calcipotriol</td><td>14.9%</td><td>17.8%</td><td>43.6%</td><td>35.6%</td><td>50.5%</td><td>62.4%</td></tr> </tbody> </table>						몸통 및 팔다리 건선			두피 건선			4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 75	4주차 PASI 50	4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 75	4주차 PASI 50	시험약품	45.0%	49.0%	80.0%	53.0%	73.0%	89.0%	BDP	30.7%	33.7%	59.4%	47.5%	65.3%	79.2%	Calcipotriol	14.9%	17.8%	43.6%	35.6%	50.5%	62.4%	
	몸통 및 팔다리 건선			두피 건선																																							
	4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 75	4주차 PASI 50	4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 75	4주차 PASI 50																																					
시험약품	45.0%	49.0%	80.0%	53.0%	73.0%	89.0%																																					
BDP	30.7%	33.7%	59.4%	47.5%	65.3%	79.2%																																					
Calcipotriol	14.9%	17.8%	43.6%	35.6%	50.5%	62.4%																																					
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SAE</th> <th>AE</th> <th>약물관련AE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험약품</td><td>1건(과민반응)</td><td>11%</td><td>4%</td></tr> <tr> <td>BDP</td><td>0건</td><td>13.1%</td><td>7.1%</td></tr> <tr> <td>Calcipotriol</td><td>0건</td><td>10.1%</td><td>6.1%</td></tr> </tbody> </table>							SAE	AE	약물관련AE	시험약품	1건(과민반응)	11%	4%	BDP	0건	13.1%	7.1%	Calcipotriol	0건	10.1%	6.1%																		
	SAE	AE	약물관련AE																																								
시험약품	1건(과민반응)	11%	4%																																								
BDP	0건	13.1%	7.1%																																								
Calcipotriol	0건	10.1%	6.1%																																								
LEO9 0100-35 (미국)	2상	376명의 환자를 대상으로 한 연구자 맹검, 4-arm 무작위 배정 시험(엔스틸라폼 Vs 다이보베트연고 Vs 품 vehicle Vs 연고 vehicle)	4주 (qd)	400명 (몸통 및 팔다리 건선) - LEO 90100 141명 - LEO 90100 vehicle 49명 - calcipotriol+BDP연고 135명 - 연고 vehicle 51명																																							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>4주차 조절된 질병의 비율(IGA)</th> <th>4주차 PASI 75</th> <th>4주차 PASI 50</th> <th>SAE</th> <th>AE</th> <th>약물관련AE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험약품</td><td>54.6%</td><td>50.4%</td><td>80.9%</td><td>0건</td><td>11.3%</td><td>0.7%</td></tr> <tr> <td>위약품</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>24.5%</td><td>0건</td><td>2.0%</td><td>0.0%</td></tr> <tr> <td>시험약연고</td><td>43.0%</td><td>40.7%</td><td>74.8%</td><td>3건(약물관련X)</td><td>10.4%</td><td>3.0%</td></tr> <tr> <td>위약연고</td><td>7.8%</td><td>9.8%</td><td>27.5%</td><td>0건</td><td>3.9%</td><td>0.0%</td></tr> </tbody> </table>						4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 75	4주차 PASI 50	SAE	AE	약물관련AE	시험약품	54.6%	50.4%	80.9%	0건	11.3%	0.7%	위약품	6.1%	6.1%	24.5%	0건	2.0%	0.0%	시험약연고	43.0%	40.7%	74.8%	3건(약물관련X)	10.4%	3.0%	위약연고	7.8%	9.8%	27.5%	0건	3.9%	0.0%
	4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 75	4주차 PASI 50	SAE	AE	약물관련AE																																					
시험약품	54.6%	50.4%	80.9%	0건	11.3%	0.7%																																					
위약품	6.1%	6.1%	24.5%	0건	2.0%	0.0%																																					
시험약연고	43.0%	40.7%	74.8%	3건(약물관련X)	10.4%	3.0%																																					
위약연고	7.8%	9.8%	27.5%	0건	3.9%	0.0%																																					
LP00 53-10 01 (FDA study 2)	3상	426명의 환자를 대상으로한 이 중 맹 검, 2-arm 무작위 배정 시험(엔스틸라폼 Vs 플라시보)	4주 (qd)	400명 (몸통 및 팔다리 건선) - LEO 90100 300명 - LEO 90100 vehicle 100명																																							
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>4주차 조절된 질병의 비율(IGA)</th> <th>4주차 PASI 50</th> <th>가려움 증상(VAS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험약품</td><td>53.3%</td><td>82.3%</td><td>-43.1</td></tr> <tr> <td>위약품</td><td>4.8%</td><td>28.0%</td><td>-22.7</td></tr> </tbody> </table>							4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 50	가려움 증상(VAS)	시험약품	53.3%	82.3%	-43.1	위약품	4.8%	28.0%	-22.7																						
	4주차 조절된 질병의 비율(IGA)	4주차 PASI 50	가려움 증상(VAS)																																								
시험약품	53.3%	82.3%	-43.1																																								
위약품	4.8%	28.0%	-22.7																																								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SAE</th> <th>AE</th> <th>약물관련AE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험약품</td><td>2건(약물관련X)</td><td>15.8%</td><td>3.1%</td></tr> <tr> <td>위약품</td><td>0건</td><td>11.7%</td><td>1.9%</td></tr> </tbody> </table>							SAE	AE	약물관련AE	시험약품	2건(약물관련X)	15.8%	3.1%	위약품	0건	11.7%	1.9%																						
	SAE	AE	약물관련AE																																								
시험약품	2건(약물관련X)	15.8%	3.1%																																								
위약품	0건	11.7%	1.9%																																								

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약은 건선 환자에게 4주 동안 체부에 사용하였을 때, 각각의 대조군인 플라시보, 베타메타손 디프로피오네이트, 칼시포트리올 및 다이보베트 연고 대비 통계적으로 유의하게 더 좋은 유효성을 나타냈다. 두피건선에서 4주 동안 사용하였을 때 역시 이 약은 칼시포트리올 대비 통계적으로 유의한 유효성 차이를 입증하였다.
- 이 약을 투여한 시험자의 최소 70%에서 건선의 증상 중 가장 빈번하며 삶의 질에 큰 영향을 미치는 가려움증에 있어서 폼 vehicle을 투여한 시험자 대비 통계적으로 유의하게 증상의 완화를 경험하였으며 가려움증과 관련한 수면 부족에 있어서도 같은 결과를 나타냈다.
- 더 높은 유효성 및 가려움증의 완화 측면에 있어서, 이 약을 투여받은 시험대상자들은 폼 vehicle을 투여받은 환자에 비해 통계적으로 유의하게 더 뛰어난 삶의 질의 개선을 경험하였으며 폼 vehicle에 비해 모든 방문시 DLQI(Dermatology Quality of Life Index)에 있어서, 4주차 방문시 EQ-5D-5L에 있어서 통계적으로 유의한 우수성을 나타냈다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험에서 이상반응 발현 결과가 치료군간 유사하였고, 국소 이상반응은 피부 수축, 모세혈관확장증, 피부선, 모낭염, 입주위 피부염, 알러지성 접촉성 피부염 및 탈색소 등이었다. 이 약은 매우 낮은 피부 자극 잠재성을 보였고 피부 민감도에 대한 잠재성은 나타나지 않았다. 전신 흡수에 대한 안전성 시험 역시 수행되었으며, 4주 치료시 이 약의 투여로 인해 부신축 억제 및 칼슘 대사에 영향을 받은 시험대상자는 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의 견

- 이 약은 건선 환자에게 4주 동안 체부에 사용하였을 때, 각각의 대조군인 플라시보, 베타메타손 디프로피오네이트, 칼시포트리올 및 다이보베트 연고 대비 통계적으로 유의한 유효성 차이를 입증하였다.
- 임상시험에서 이상반응 발현 결과가 치료군간 유사하였고, 국소 이상반응은 피부 수축, 모세혈관확장증, 피부 선, 모낭염, 입주위 피부염, 알러지성 접촉성 피부염 및 탈색소 등이었다. 이 약은 매우 낮은 피부 자극 잠재성을 보였고 피부 민감도에 대한 잠재성은 나타나지 않았다. 전신 흡수에 대한 안전성 시험 역시 수행되었으며, 4주 치료시 이 약의 투여로 인해 부신축 억제 및 칼슘 대사에 영향을 받은 시험대상자는 없었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(미국)허가: Enstilar foam(최초허가 2015.10.16., last updated 2016.03.18.)

MHRA(영국)허가: Enstilar foam(최초허가 2016.04.15.)

[칼시포트리올 50 μ g/g 및 베타메타손 디프로피오네이트 0.5mg/g]

- 미국에서의 제품명: 타클로넥스(2006.01)
유럽에서의 제품명: 다이보베트(덴마크, 2001, 최초 승인), 도보베트, 자미올.
- 현재 연고는 전세계적으로 90개가 넘는 국가에서 허가되어 시판되고 있음.
- 연고 이후 동일한 성분의 겔 제형 허가됨(미국 및 유럽, 2008): 겔 제형은 최초 두피 건선에 대해서만 적응증을 득하였으나 유럽에서는 2009년, 미국에서는 2012년에 체부 건선에 적응증을 확대하여 전 세계적으로 70개가 넘는 국가에서 확대된 적응증으로 허가되어 시판되고 있음.
에어로졸, 품: 미국FDA 승인받음. ENSTILAR(calcipotriene and betamethasone dipropionate) Foam, 0.005%/0.064% for topical use

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	엔스틸러폼 (신청)	다이보베트연고 (기허가)	자미올겔 (기허가)	자리오연고 (기허가)
회사	래오파마(유)	래오파마(유)	래오파마(유)	제이더블유중외신약(주)
허가	2016.12.29.	2004.09.14.	2010.03.12.	2015.08.31.
원약 분량	1g 중 칼시포트리올 52.2 μ g (칼시포트리올무수물로서 50.0 μ g) 베타메타손디프로피오네이트 0.643mg (베타메타손으로서 0.5mg)	1g 중 칼시포트리올 52.2 μ g (칼시포트리올무수물로서 50.0 μ g) 베타메타손디프로피오네이트 0.643mg (베타메타손으로서 0.5mg)	1g 중 칼시포트리올 52.2 μ g (칼시포트리올무수물로서 50.0 μ g) 베타메타손디프로피오네이트 0.643mg (베타메타손으로서 0.5mg)	1g 중 칼시포트리올 52.2 μ g (칼시포트리올무수물로서 50.0 μ g) 베타메타손디프로피오네이트 0.643mg (베타메타손으로서 0.5mg)
효능 효과	성인에서 건선의 국소 치료	건선의 국소치료	성인에서 중등도-중증의 두 피건선 및 두피 외 심상성 건선의 국소치료	건선의 국소치료