

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2010 년 8 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	고용석	최기환

종류: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20090452873(09.11.23)
③ 제 품 명	온브리즈흡입용캡슐150마이크로그램 온브리즈흡입용캡슐300마이크로그램 (인다가테롤말레산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 신약, 229
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1캡슐 중 주성분 인다가테롤말레산염(별규) 0.194밀리그램 이 약 1캡슐 중 주성분 인다가테롤말레산염(별규) 0.389밀리그램		
⑥ 성 상	흰색의 가루가 든 무색투명한 흡입용 캡슐(흡입기인 브리즈헬러 첨부)		
⑦ 신청효능.효과	기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제		
⑧ 신청용법.용량	성인 권장용량: 1일 1회, 이 약 150마이크로그램 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입한다. 의사의 판단 하에 용량 증가가 가능하며, 최대용량은 1일 1회 300마이크로그램이다. 노인환자, 경증 및 중등도의 간부전 환자, 신부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간부전 환자에 대한 자료는 없다. 이 약은 18세 미만의 소아환자에게 투여하지 않는다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 30℃이하 보관, 제조일로부터 18개월		
⑩ 기원 및 개발경위	COPD환자의 기관지확장유지를 위한 1일 1회 사용하는 장시간 작용형 흡입제 개발		
⑪ 약리작용기전	장시간작용 β2-효능약		
⑫ 국내외 사용현황	<국외> · EMEA : Onbrez Breezhaler 150microgram inhalation powder Onbrez Breezhaler 300microgram inhalation powder (Novatis Pharma GmbH, 09.11.30 허가)		
⑬ 관련조항	의약품등 품목허가·신고·심사규정 제5조제2항 별표1. 1. 신약		

⑭ 검토결과	시정적합
<시정사항> 1. 용법용량 <u>성인(18세 이상)</u> 권장용량: 1일 1회, 이 약 150마이크로그램 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입한다. 1일 1회 이 약 300마이크로그램 1캡슐 흡입용량은 특히 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자의 호흡곤란에 대해 추가적인 임상적 유익성을 보였다. 최대용량은 1일 1회 300마이크로그램이다. 이 약은 매일 같은 시간에 흡입하여야 한다. <u>노인 환자</u> 최대 혈장 농도 및 전반적인 전신 노출이 연령에 따라 증가하였지만, 노인 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. <u>간부전 환자</u> 경증 및 중증도의 간부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간부전 환자에 대한 안전성·유효성은 확립된 바 없다. <u>신부전환자</u> 신부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. <사용상의 주의사항> 1. 경고 1) 이 약은 1일 1회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련시 1차 치료약(응급약)으로 사용하지 않는다. 2) 다른 흡입제와 병용투여 시 치명적인 기이성기관지연축 (paradoxical bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 다른 치료법을 실시해야한다. 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 포함하고 있으므로 유당불내증 환자에 사용하지 않는다. 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 천식환자 (장기투여에 대한 자료가 없다.) 2) 심혈관성질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자) 3) 경련성 장애 환자	

4) 갑상선 중독증 환자

5) 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자

6) 저칼륨혈증 환자

7) 당뇨병 환자

4. 이상반응

1) 이 약의 권장용량에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 비인두염(9.1 %), 기침(6.8 %), 상기도감염(6.2 %), 두통(4.8 %)이었다. 대부분 경증에서 중등도의 증상이었고 치료가 지속됨에 따라 발현빈도는 감소했다.

2) 만성폐쇄성 폐질환 환자에서 이 약의 권장용량 투여시 나타난 이상반응 중 베타2-아드레날린성 전신작용은 임상적으로 유의하지 않았다. 평균 심박수의 변화는 1회/분 미만이었고 빈맥은 흔하지 않았으며 위약군과 유사한 비율로 보고되었다.

3) 위약과 비교시 이 약의 투여와 관련된 QTcF의 연장은 관찰되지 않았다. 현저한 QTcF 간격 연장(남성: 450 ms초과, 여성: 470 ms초과)의 발생빈도는 위약군과 유사하였다.

4) 저칼륨혈증의 발생빈도는 위약 투여 시와 유사하였고, 최대혈당변화 평균치도 위약군과 유사하였다.

5) 이 약은 3상 임상시험에서 중등도 및 중증의 만성폐쇄성 폐질환 환자 2,154명에 최대 권장 용량의 두 배 용량으로 1년까지 투여되었다. 1일 1회 150마이크로그램을 투여받은 환자는 627명, 1일 1회 300마이크로그램을 투여받은 환자는 853명이었다. 약 40% 환자가 중증 만성폐쇄성 폐질환이었다. 평균 연령은 63세였고, 65세 이상은 47 % 이었으며 다수(89%)는 백인이었다.

임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기관별 발현 빈도에 따라 내림차순으로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의 된다: 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 ($< 1/10,000$, 단발적인 보고 포함)

이상반응	빈도
감염 - 비인두염 - 상기도감염 - 부비동염	흔하게 흔하게 흔하게
대사 및 영양 질환 - 당뇨병 및 고혈당증	흔하게
신경계 질환 - 두통 - 감각이상	흔하게 흔하지 않음
심장 질환 - 허혈성 심장질환 - 심방세동	흔하게 흔하지 않음
호흡기계, 흉부 및 종격동 질환 - 기침 - 인후통 - 콧물 - 기도출혈	흔하게 흔하게 흔하게 흔하게
근골격계, 연결조직, 골격질환 - 근육 연축	흔하게

일반 질환 및 투여 부위 이상

- 말초부종
- 비-심장 흉통

흔하게
흔하지 않음

- 6) 이 약 최대 권장용량의 두 배 용량(1일 1회 600마이크로그램)에서 보인 안전성 양상은 권장용량에 서와 전반적으로 비슷하였다. 추가적으로 발생한 이상반응은 말초부종과 떨림이었고, 비인두염과 근육연축은 권장용량에서보다 더 높은 빈도로 발생되었다.
- 7) 돌발성 기침 : 3상 임상 시험에서, 통상 흡입 후 15초 이내에 발생하고 전형적으로 5초(현 흡연자에게서는 약 10 초) 동안 지속되는 돌발성 기침이 피험자의 17~20%에서 나타났다. 이 기침은 남성 보다는 여성에게서, 전 흡연자보다는 현 흡연자에게서 더 높은 빈도로 나타났다. 흡입 후의 기침으로 인해 권장용량에서 임상시험을 중단한 환자는 없었다. 흡입 후의 기침이 기관지 연축, 급성악화(exacerbation), 질병의 악화(deterioration), 효과의 감소와 연관이 있다는 증거는 없다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 다른 흡입제와 병용투여 시 치명적일 수 있는 기이성 기관지연축이 일어날 수 있다. 기이성 기관지연축이 발생할 경우 이 약 투여를 즉시 중단 하고 다른 치료법을 실시한다.
- 2) 급성 기관지연축이 나타난 경우, 이 약을 1차 치료약 (응급약)으로 사용하지 않는다.
- 3) 이 약 투여 중 만성폐쇄성 폐질환이 악화될 경우 환자와 치료법에 대해 재평가 한다.
- 4) 이 약은 권장 용법/용량 및 1일 최대용량인 300마이크로그램을 초과하여 투여해서는 안된다.
- 5) 이 약은 다른 베타2-효능약과 마찬가지로 맥박수 증가, 혈압 상승, 또는/그리고 다른 증상들로 측정되는 임상적으로 유의한 심혈관계 영향을 유발할 수 있으며, 이러한 경우 이 약의 사용을 중단할 수도 있다.
- 6) 베타-효능약은 T파의 평편화(flattening), ST 분절(segment)의 저하와 같은 심전도의 변화를 유발한다고 알려져 있으나, 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
- 7) 베타2-효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 저칼륨혈증을 일으킬 잠재성이 있다. 혈청 칼륨의 감소는 보통 일시적이며 보충이 필요하지는 않다. 중증의 만성폐쇄성 폐질환 환자에 서, 저산소증이나 심부정맥의 가능성을 높일 수 있는 병용약물의 투여는 저칼륨혈증을 심화시킬 수 있다. (6. 상호작용 항 참조)
- 8) 베타2-효능약을 고용량 흡입시 혈당상승작용이 나타날 수 있으므로 당뇨병 환자는 이 약의 투여 시 혈당을 면밀하게 모니터링하여야 한다.
- 9) 이 약은 다른 장시간 작용형 베타2-효능약 또는 이를 포함한 제제와 병용 투여하지 않는다.

6. 상호작용

- 1) 항부정맥약(퀴니딘), 항히스타민제(테르페나딘, 미졸라스틴), 페노치아진, 에리스로마이신, 삼환 계 항우울제와 같이 심전도상의 QTc간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 인다카테롤과 약력학적 상호작용을 나타낼 수 있고, 심실성부정맥의 위험을 증대시킬 수 있다.
- 2) MAO저해제나 삼환계항우울제와 병용투여시 심혈관계에서 베타2-효능약의 활성이 강화될 수 있으므로 주의해야 한다.
- 3) 레보도파, 레보티록신, 옥시토신은 베타2-교감신경작용약물에 대한 심장내성에 장애를 일으킬 수 있다.
- 4) 교감신경작용약물 : 다른 교감신경작용 약물(단독 또는 병용 요법의 일부)과의 병용투여는 이 약의

이상반응을 증강시킬 수 있다.

5) 메틸잔틴(methylxanthine) 유도제, 스테로이드 또는 비-칼륨저류이뇨제(non-potassium sparing diuretics)와 병용투여 시 베타2-효능약에서 발생할 수 있는 이상반응인 저칼륨혈증이 증강될 수 있다. (5. 일반적 주의 항 참조)

6) 베타-아드레날린성 수용체 차단제(정안제 포함) : 이 약의 효과가 감소되거나 억제될 수 있으므로 부득이한 경우가 아니면 병용투여해서는 안된다. 만일 투여해야할 경우에는 심장선택성 베타-아드레날린성 차단제가 선호되며, 신중하게 투여해야 한다.

7) CYP3A4 및 P-당단백 (P-glycoprotein, P-gp) 차단제 (케토코나졸, 에리스로마이신, 베라파밀) 인다카테롤 클리어런스에 주요한 역할을 하는 CYP3A4와 P-당단백 (P-glycoprotein, P-gp)의 차단은 인다카테롤의 전신 노출을 두 배 증가시킨다. 증가된 노출 정도는 이 약의 최대 권장 용량의 두 배 용량을 1년까지 투여한 임상시험으로부터 얻어진 안전성 경험을 고려했을 때, 안전성에 대한 우려를 증가시키지는 않는다.

이 약은 병용투여 시 약물상호작용이 관찰되지 않았다. 시험관내(in vitro) 연구들은 실제 임상에서 도달할 전신 노출 정도에서 이 약이 다른 약물과 관련된 상호작용을 일으킬 가능성은 무시할 수 있는 정도임을 보여주었다.

7. 임부, 수유부, 소아에 대한 투여

1) 임부

임부에 이 약을 투여한 임상자료는 없다. 토끼를 대상으로 한 동물 시험에서 한개의 특정 골격 변이 건수 증가와 관련된 생식독성이 나타났다. 사람에게 대한 잠재적 위험성은 알려진 바 없다. 임부에 대해 예측되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

2) 진통 및 분만

이 약은 다른 베타2-효능약과 마찬가지로 자궁 평활근을 이완시켜 분만을 지연시킬 수 있다.

3) 수유

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫드트에 대한 동물시험에서 인다카테롤 대사체가 모유로 이행되었다. 수유를 받는 영유아에게 미칠 수 있는 위험성에 대하여 고려하여야 한다. 수유부 및 수유를 받는 영유아에 대한 유익성을 고려하여 수유를 중지할 것인지 또는 이 약의 투여를 중지할 것인지를 결정하여야 한다.

4) 수태능

랫드에서 수태율의 감소가 관찰되었으나, 이 약 최대 권장 용량 투여 시 사람의 생식 또는 수태능에 영향을 미치지 않는다.(11. 기타 항 참조).

5) 소아

이 약은 18세 미만 환자에 대한 사용경험이 없는 바, 안전성·유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

8. 과량 투여시의 처치

1) 만성폐쇄성 폐질환 환자에게 이 약 3000마이크로그램(최대 권장 투여용량의 10배)을 단회투여 시 맥박, 수축기 혈압, QTc 간격이 중등도로 증가했다.

2) 인다카테롤의 과량 투여는 베타2 효능약에서 나타나는 전형적인 증상과 같이 빈맥, 떨림, 심계항진, 두통, 구역, 구토, 졸음, 심실 부정맥, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당증 등이 나타난다.

3) 지지요법과 대증요법을 사용할 수 있으며 심각한 경우에는 입원 치료를 권장한다.

- 4) 심장 선택성 베타차단제의 사용을 고려할 수 있으나 기관지 연축을 유발할 수 있으므로 의사의 감독하에 매우 주의하여 투여해야 한다.

9. 적응상의 주의

- 1) 이 약은 온브리즈 브리즈헬러(흡입기)를 이용하여 경구 흡입으로만 투여한다.
- 2) 이 약을 삼켜서는 안 된다.
- 3) 이 약은 항상 원래 포장 (블리스터)상태로 보관하며, 흡입하기 바로 직전에 포장을 제거하여야 한다.
- 4) 브리즈헬러(흡입기) 사용 방법은 다음과 같다.
 - ① 브리즈헬러의 뚜껑을 위로 당겨 분리한다.
 - ② 브리즈헬러 열기: 브리즈헬러를 단단히 잡고 흡입구를 젖혀서 브리즈헬러를 연다
 - ③ 캡슐 준비: 흡입하기 직전에 마른 손으로 캡슐을 블리스터에서 꺼낸다.
 - ④ 캡슐 넣기: 캡슐을 브리즈헬러의 캡슐 챔버에 넣는다. 캡슐을 흡입구에 직접 넣어서는 안 된다.
 - ⑤ 브리즈헬러 닫기: “딱” 소리가 나도록 브리즈헬러를 닫는다.
 - ⑥ 캡슐 뚫기: 흡입구가 위를 향하도록 브리즈헬러를 잡고, 양쪽의 버튼을 동시에 완전히 눌러 캡슐을 뚫는다. 이 동작은 단 한번만 한다. 캡슐이 뚫릴 때 “딱”소리가 나야 한다.
 - ⑦ 눌렀던 양쪽의 버튼을 놓는다.
 - ⑧ 숨 내쉬기: 브리즈헬러의 흡입구를 입에 대기 전에 숨을 완전히 내쉰다. 흡입구로 숨을 내쉬어서는 안 된다.
 - ⑨ 흡입하기: 브리즈헬러의 양 버튼이 오른쪽-왼쪽으로 위치하게 잡고, 버튼은 누르지 않는다. 흡입구를 입에 넣은 후 입술을 다문다. 빠르지만 안정되게, 가능한 한 깊이 흡입한다.
 - ⑩ 브리즈헬러를 통해 흡입할 때 챔버에서 캡슐이 회전하므로, 회전하는 소리가 들려야 한다. 이 약은 폐로 들어갈 때 달콤한 향이 난다.
- 가끔 캡슐의 아주 작은 조각이 막을 통과하여 입으로 들어갈 수 있다. 이 때 혀에서 이 조각이 느껴질 수 있다. 이 조각은 삼키거나 흡입하여도 무해하다. ⑥에서 캡슐을 뚫는 동작이 한 번을 초과하여 하였을 때 캡슐이 부서질 확률이 높다.
- 회전소리가 들리지 않을 때: 캡슐이 캡슐 챔버에 고정되어 있을 수 있다. 이 경우 브리즈헬러를 열고 브리즈헬러를 톡톡 두드려 캡슐을 느슨하게 한다. 이 때 양 버튼을 눌러서는 안 된다. ⑧, ⑨를 반복하여 이 약을 흡입한다.
- ⑪ 숨 참기: 이 약을 흡입한 후, 브리즈헬러를 입에서 떼 후 최소 5-10초 또는 편안하게 참을 수 있는 한 오래 숨을 참는다. 그리고 숨을 내쉰다. 브리즈헬러를 열고 캡슐에 남은 분말이 있는지 확인한다. 만약 캡슐에 분말이 남아 있다면, 브리즈헬러를 닫고 ⑧, ⑨, ⑩, ⑪을 반복한다. 대부분 한 번 또는 두 번의 흡입으로 캡슐의 분말을 완전히 흡입할 수 있다.
- 이 약 흡입 후 짧은 기침을 하는 경우가 가끔 있으나, 우려하지는 않아도 된다. 캡슐이 비어 있다면 충분한 양의 약물이 흡입된 것이다.
- ⑫ 이 약의 흡입을 완료한 후, 흡입구를 다시 열고 브리즈헬러를 기울여 빈 캡슐을 캡슐 챔버에서 꺼낸다. 브리즈헬러를 닫고 뚜껑을 덮는다. 캡슐을 브리즈헬러 안에 두어서는 안 된다.
- ⑬ 일지 작성: 다음 복용일을 기억하기 쉽게 하기 위해 동봉된 일지에 오늘의 복용여부를 기록한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 30℃이하의 건조한 장소에 보관한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타

1) 개에 대한 독성시험에서 인다카테롤은 베타2-효능약의 특성에 따라 주로 심혈관계 영향(빈맥, 부정맥, 심근 장애)이 나타났다. 설치류에서는 경증의 비강 및 후두 자극감이 나타났다. 이들은 사람에게 투여 시 예상되는 노출을 훨씬 초과한 노출에서 관찰되었다.

2) 인다카테롤은 랫드에 대한 수태능 시험에서 일반적인 생식 능력에 영향을 주지는 않았지만, 사람 투여량의 14배의 노출에서 임신한 F1 자손 수의 감소가 관찰되었다. 이 약은 랫드 또는 토끼에서 배아독성이나 최기형성을 나타내지는 않았다.

3) 유전독성 연구에서 돌연변이원성이나 염색체이상 가능성은 발견되지 않았다.

4) 발암성연구는 랫드에 2년간 흡입투여, 형질전환 마우스에 6개월간 경구투여로 평가되었다. 랫드에서 관찰된 양성난소평활근종과 난소평활근의 국소증식 발생을 증가는 다른 베타2-효능약에서 보고된 소견과 일치하였다. 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다.

5) 랫드와 마우스의 무해용량의 전신 노출(AUC)은 이 약 300 마이크로그램을 투여받은 사람에서의 노출보다 최소 7 배 및 49 배 높다.

<저장방법 및 사용기간>

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월까지