

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2011 년 4 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	장정윤	최기환

종류: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	나이코메드코리아(주)	② 문서번호	20100078312(2010.07.26.)
③ 제 품 명	닥사스정500마이크로그램 (로플루밀라스트)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 신약, 229
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(267.70mg) 중 주성분 로플루밀라스트(별규) 0.5밀리그램		
⑥ 성 상	노란색으로 한 면에는 'D'가 새겨진 D모양의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	닥사스는 질환의 악화를 경험하고 만성 기관지염을 수반한 중증의 성인 만성 폐쇄성 폐질환 환자(COPD, 기관지확장제 투여 후 FEV1 수치 50% 이하 예상)를 대상으로 기관지확장제에 추가하여 유지요법제로 사용된다.		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회, 1정 투여이다. 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용하며, 식사와 관계 없이 복용할 수 있다.</p> <p>이 약은 효과 발현을 위해 수 주간의 투여가 필요할 수도 있으며, 임상시험에서 최대 1년간 연구되었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 신장애 환자 : 특별한 용량 조절이 필요 없다. • 간장애 환자 : Child-Pugh A 등급인 경증의 간장애 환자에 대한 임상 자료는 용량 조절을 권장하기에는 불충분하므로, 이러한 환자들에게 주의하여 사용하여야 한다. Child-Pugh B 또는 C 등급의 중등증 또는 중증의 간장애 환자들에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. • 소아 환자 : 소아환자(18세 미만)에서는 관련된 사용 경험이 없다. • 고령 환자 (65세 이상) : 특별한 용량 조절이 필요 없다. 		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	로플루밀라스트(선택적 PDE4억제제)를 주성분으로 하는 중증 만성 COPD환자의 유지치료를 위한 추가요법제		
⑪ 약리작용기전	<p>1. PDE4(Phosphodiesterase 4, cAMP 또는 cGMP 가수분해효소) 억제 → 세포내 cAMP 증가 → 항염증작용</p> <p>2. 폐를 구성하는 세포의 기능 조절</p>		
⑫ 국내외 사용현황	<p><국외></p> <ul style="list-style-type: none"> · 유럽 : Daxas® 500 micrograms film-coated tablets, Nycomed GmbH (10.07.05) · 영국 : Daxas® 500 micrograms film-coated tablets, MSD (10.7.30) · 미국 : Daliresp tablet, Forest RES INST INC(11.2.28) 		
⑬ 관련조항	의약품등 품목허가·신고·심사규정 제5조제2항 별표1. I. 신약		

⑭ 검토결과	시정적합
<붙임 1> 시정사항	

<붙임1> 시정사항

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용기간을 다음과 같이 시정하였음.

- 다 음 -

□ 효능효과

기관지확장제의 부가요법제로서, 증상악화 병력이 있고, 만성기관지염을 수반한 중증의 만성폐쇄성폐질환(기관지확장제 투여후 예상 FEV₁ 50%이하)의 유지요법제

□ 용법용량

· 18세 이상의 성인 : 1일 1회, 1회 1정씩 식사와 관계없이 투여한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제의 성분에 과민증이 있는 경우
- 2) 중등증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C)
- 3) 중증의 면역학적 질환 환자 (예, HIV감염, 다발성경화증, 전신성 홍반성 루프스, 진행성 다발성 백질뇌병증 등)
- 4) 중증의 급성 감염성 질환
- 5) 암 환자 (기저세포암종 제외)
- 6) 면역억제제를 투여중인 환자 (예: 메토트렉세이트, 아자티오프린, 인플리시맙, 에타너셉트 또는 장기간의 경구용 코르티코스테로이드)
단, 단기간의 전신적 코르티코스테로이드 투여환자는 제외한다.
- 7) 잠복성 감염환자 (예, 결핵, 바이러스성 간염, 헤르페스 바이러스 감염, 대상포진 등)
- 8) 울혈성심부전 환자 (NYHA III 또는 IV)
- 9) 자살 관념이나 행동과 관련된 우울증 병력이 있는 환자
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증의 간장애 환자(Child-Pugh A) : 로플루밀라스트 및 그 대사체의 전신노출이 각각 51%, 24%가 증가했다.
- 2) 저체중 환자
- 3) 정신질환이 있거나 병력이 있는 환자 또는 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 의약품을 투여하는 환자

3. 이상반응

- 1) COPD에 대한 임상시험에서 약 16%의 환자들이 이 약에 대한 이상반응 (위약군은 5%)을 경험하였다. 가장 흔한 이상반응은 설사(5.9%), 체중 감소(3.4%), 구역(2.9%), 복통(1.9%) 및 두통(1.7%)이었다. 이상반응의 대부분은 경증이거나 중등증이었고, 치료 첫 주에 주로 발생하였으며, 대부분 치료 지속시 소실되었다.
- 2) 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기관별 발현빈도에 따라 내림차순으로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 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 ($< 1/10,000$)

표 1. COPD 임상시험에서 로플루말라스트 투여시 보고된 이상반응

기관계 분류	흔하게 ($\geq 1/100, < 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000, < 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)
면역계 장애		과민반응	
내분비계 장애			여성형유방증
대사 및 영양 장애	체중 감소 식욕 감소		
정신계 장애	불면	불안	우울증, 신경과민
신경계 장애	두통	떨림, 어지러움	미각이상
순환계 장애		심계항진	
호흡기계, 흉부 및 종격 장애			기도 감염 (폐렴 제외)
위장관계 장애	설사 구역 복통	위염 구토 위-식도 역류성 질환 소화불량	혈변, 변비
간담도계 장애			감마글루타밀전이효소(GGT) 상승, 아스파르테이트아미노 전이효소(AST) 증가
피부 및 피하조직 장애		발진	두드러기
근골격계 및 결합조직 장애		근육연축 및 근쇠약 근육통 등통증	혈중 크레아티닌포스포키나제 증가
전신 및 투여부위 장애		관태감 무력증 피로	

- 3) 임상시험에서 드물게 자살 관념 및 행동(자살 포함)이 보고되었다. 환자는 자살 관념이 발생할 경우 의사에게 알리도록 교육을 받아야 한다.
- 4) 이 약을 투여받은 서양인의 안전성 데이터군(n=5128)과 아시아인 대상 임상시험에 참여한 한국인 환자군(n=102)의 이상반응을 비교한 결과, 한국인에서 발현율이 5%이상이고,

서양인보다 더 많이 발현된 이상반응은 다음과 같다.: 상기도감염(20.6%), 식욕감소(14.7%), 설사(13.7%), 체중감소(8.8%).

4. 일반적주의

- 1) 급성 기관지염의 완화를 위해 이 약을 응급치료제로 사용해서는 안된다.
- 2) 체중 감소 : 위약대조 1년 임상시험에서 체중감소가 위약군(7%)에 비해 이 약 투여군(20%)에서 더 빈번하게 나타났다. 대부분의 환자들은 이 약의 중단 3개월 후에 체중을 회복하였다. 이 약을 투여하는 저체중 환자들은 정기적으로 체중을 모니터링해야한다. 설명되지 않는 임상적으로 우려할만한 체중 감소의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 체중을 추적 관찰한다.
- 3) 정신 질환 : 이 약은 불면, 불안, 신경과민 및 우울증과 같은 정신 질환의 위험 증가와 관련이 있다. 따라서 환자가 이전의 또는 현재의 정신과적 증상을 알렸거나 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 다른 의약품을 병용 투여하고 있다면 이 약의 치료 시작과 치료 지속에 대해 치료효과 대비 위험성을 주의 깊게 평가해야 한다. 환자는 행동이나 기분의 변화 및 자살 관념을 의사에게 알리도록 교육을 받아야 한다.

5. 상호작용

- 1) CYP3A4 및/또는 CYP1A2 저해제 : CYP3A4 및/또는 CYP1A2 저해제와 병용투여시 로플루밀라스트의 전신노출 증가 및 지속적인 불내성을 일으킬 수 있다.
에리스로마이신과 케토코나졸(CYP3A4저해제)은 병용투여시 총 PDE4 저해 활성이 약 9% 증가했고, 플루복사민(CYP1A2저해제) 및 에녹사신과 시메티딘(CYP3A4/CYP1A2 저해제)을 병용투여시 총 PDE4 저해 활성은 각각 59%, 25% 및 47% 증가했다.
- 2) CYP450 효소 유도제 : 강력한 CYP450 유도제 (예, 리팜피신, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인)과 병용투여시 로플루밀라스트의 치료적 유효성을 감소시킬 수 있다. 리팜피신과 병용투여시 총 PDE4 저해활성이 약 60% 감소했다.
- 3) 테오필린 : 테오필린과 병용 투여 시 총 PDE4 저해 활성이 8% 증가했다. 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 위해 테오필린과 병용 투여를 뒷받침하는 임상적 자료가 없으므로 병용 투여는 권장되지 않는다.
- 4) 경구피임약(게스토덴과 에티닐에스트라디올) : 경구 피임약과 병용투여시 총 PDE4 저해 활성이 17% 증가했다.
- 5) 흡입용 살부타몰, 포르모테롤, 부데소니드 및 경구 몬테루카스트, 디곡신, 와파린, 실데나필 및 미다졸람에서는 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 6) 제산제 (수산화알루미늄 및 수산화마그네슘)와의 병용 투여는 로플루밀라스트 또는 대사체인 N-산화물의 흡수 또는 약동학적 양상을 변화시키지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 이 약은 임신 중이거나 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다. 이 약의 임부 투여에 대해 잘 조절되고 적절하게 연구된 자료는 없다. 동물 실험에서 생식 독성이 나타났고, 로플루밀라스트는 임신한 랫트에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다.
- 2) 수유부: 이 약은 수유 중에 투여해서는 안된다.동물시험에서 로플루밀라스트 및 대사체

는 유즙으로 분비되었다. 모유수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.

3) 수태력에 대한 영향

사람에 대한 정자형성 시험에서 이 약의 3개월 투여 및 이후 3개월 투여중단기간동안 정액 또는 생식 호르몬에 대한 영향은 없었다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아환자에 대한 이 약의 투여는 안전성·유효성이 확립된 바 없으므로 투여해서는 안 된다.

8. 고령자에 대한 투여

연령에 따라 특별한 용량조절이 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 이 약의 단위 경구 용량 2,500 마이크로그램 및 5,000 마이크로그램(권장 용량의 10배) 투여에서 다음 증상의 발현이 증가했다.: 두통, 위장관 장애, 어지러움, 심계항진, 두부경중감(light-headedness), 끈적한 느낌(clamminess) 및 동맥성 저혈압.

2) 처치 : 과량 투여 발생시, 환자에 대해 면밀하게 모니터링을 하고, 적절한 보조치료법을 실시한다. 로플루밀라스트는 단백결합률이 높은 약물로 혈액투석은 효과적인 방법이 아니다. 로플루밀라스트가 복막 투석에 의해 투석 가능한 지는 알려져 있지 않다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

□ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월. 끝.

안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; [별표 1] I 신약. 1.화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품>

의약품	자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성			독성						약리			임상		외국 현황	국내 현황		
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME			임상	가교
												국소	의존성	항원성							
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	

- 동 품목은 국내 신규 편두통치료제로서 제28조2항에 따라 독성, 약리시험자료가 면제 가능

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 1) 동 품목은 NYCOMED GmbH에서 만성폐쇄성 폐질환의 1일 1회 경구투여용 장기 치료제로 개발됨
- 2) COPD는 주로 흡연에 의한 유독성입자나 가스로 인한 폐의 비정상적인 염증반응과 연관되어 발생하며, CD8+ 세포, 대식구, 호중구 수의 증가, 이들의 활동성 증가에 따라 염증이 진행됨
- 3) 로플루밀라스트 및 활성대사체인 로플루밀라스트 N옥사이드는 매우 선택적인 포스포디에스테라제-4(PDE4) 억제제로 강력한 항염증작용과 폐구성하는 세포의 기능 조절작용을 나타냄
- 4) 국외허가현황 : EMEA (10.07.05), 영국(10.07.30), 미국(11.2.28)

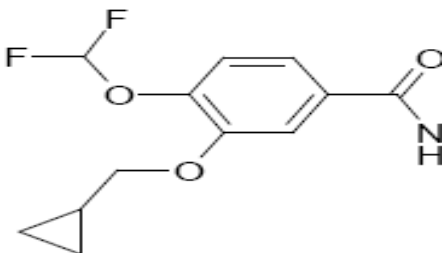
1.2. 약리작용기전

- 1) 로플루밀라스트 및 로플루밀라스트 N-옥사이드(활성대사체): 포스포디에스테라제-4(PDE4) 선택적 억제제
 - . PDE(phosphodiesterase) : cAMP, cGMP 가수분해효소집단, PDE1~PDE11까지 확인
 - . PDE4 : cAMP 특이적이고, 다수면역세포내에 주로 존재하는 효소.
 - . PDE4저해 → 세포내cAMP 증가 → 항염증 작용

2. 구조결정, 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 1) 일반정보 : 로플루밀라스트



분자명: 3-시클로프로필메톡시-4-디플루오메톡시-N-(3,5-디클로로피리딜-4)-벤자미드

3-Cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-N-(3,5-dichloropyridyl-4)-benzamide]

실험식: $C_{17}H_{14}Cl_2F_2N_2O_3$

분자량: 403.22

3. 안정성에 관한 자료

- 장기보존 25℃/60% 24개월, 가속 40℃/75% 6개월, 가혹

4. 독성에 관한 자료

- 심사규정 제27조제2항에 따라 영국의약품집에 수록되고 개발국 외 사용국(미국)에서 판매됨이 확인되므로 면제가능

*R=Roflumilast R-NO=Roflumilast N-Oxide

1) 단회투여독성(10건)

- ① 92/95 : 마우스(암수 각 5마리) 경구 (용량R: 0, 600, 1100, 1600, 2000, 2400 mg/kg)
- ② 262/97 : 마우스(수 35마리) 경구 (용량 R: 0.5, 1.5, 9 mg/kg)
- ③ 114/99 : 마우스(암수 각 3마리) 경구 (용량 R-NO: 200, 500, 2000 mg/kg)
- ④ 115/96 : 마우스(암수 각 5마리) 정맥 (용량 R: 0, 12, 16, 20 mg/kg)
- ⑤ 115/99 : 마우스(암수 각 3마리) 정맥 (용량 R-NO: 40, 100, 400 mg/kg)
- ⑥ 91/95 : 랫드(암수 각 5마리) 경구 (용량 R: 0, 100, 400, 700 mg/kg)
- ⑦ 112/99 : 랫드(암수 각 3마리) 경구 (용량 R-NO: 200, 500, 2000 mg/kg)
- ⑧ 114/96 : 랫드(암수 각 5마리) 정맥 (용량 R: 0, 12, 16, 20 mg/kg)
- ⑨ 111/99 : 랫드(암수 각 3마리) 정맥 (용량 R-NO: 40, 400, 100 mg/kg)
- ⑩ 208/2003 : 비글견(암수 각 2마리) 경구 (용량 R/R-NO: 2, 18 mg/kg)

2) 반복투여독성(20건)

- ① 113/96: 랫드(암수 각10마리) 2주 정맥 (용량 R: 0, 0.5, 1, 2 mg/kg/day)
- ② 21E/97: 랫드(암수 각20마리) 4주 흡입 (용량 R: 0, 0.1, 0.41, 0.83mg/kg/day)
- ③ 159/96: 비글견(암수 각4마리) 2주 정맥 (용량 R: 0, 0.01, 0.03, 0.06 mg/kg/day)
- ④ 18/97: 비글견(암수 각6마리) 4주 흡입 (용량 R: 0, 0.059, 0.104, 0.182 mg/kg/day)
- ⑤ 95/2001: 원숭이(암수 각 2마리) 4주 경구 (용량 R: 0.5mg/kg/day)
- ⑥ 216/98: 마우스(암수 각 10마리) 3개월 경구 (용량 R: 0, 6.0, 12.0, 18.0 mg/kg)
- ⑦ 267/2008: 마우스(암수 각 20마리) 26주 경구 (용량 R: 0, 4.0, 12.0, 36.0 mg/kg)
- ⑧ 54/2002: 마우스(암수 각 20마리) 26주 경구 (용량: R-NO 0, 4.0, 10.0, 25.0 mg/kg)
- ⑨ 81/95: 랫드(암수 각 10마리) 4주 경구 (용량 R: 0, 0.5, 2.0, 8.0 mg/kg)
- ⑩ 116/99: 랫드(암수 각 10마리) 4주 경구 (용량 R-NO: 0, 0.4, 1.2, 3.6 mg/kg)
- ⑪ 38/98: 랫드(암수 각 8마리) 3개월 경구 (용량 R: 0, 0.02, 0.2, 2.0 mg/kg)
- ⑫ 14/96: 랫드(암수 각 10마리) 6개월 경구 (용량 R: 0, 0.5, 1.5, 2.5 mg/kg)
- ⑬ 191/2000: 랫드(암수 각 20마리) 6개월 경구 (용량 R: 0, 0.8 mg/kg)
- ⑭ 252/98: 햄스터(암수 각 10마리) 3개월 경구 (용량 R: 0, 4, 8, 16 mg/kg)
- ⑮ 68/95: 비글견(암수 각 3마리) 4주 경구 (용량 R: 0, 2.0, 6.0, 18.0 mg/kg)
- ⑯ 33/99: 비글견(암수 각 3마리) 4주 경구 (용량 R-NO: 0, 0.6, 1.2, 2.4 mg/kg)
- ⑰ 94/96: 비글견(암수 각 5마리) 6개월 경구 (용량 R: 0, 0.2, 1.0, 4.0 mg/kg)
- ⑱ 132/2000: 비글견(암수 각 5마리) 12개월 경구 (용량 R: 0, 0.2, 0.6, 2.0 mg/kg)
- ⑲ 162/2001: 비글견(암수 각 5마리) 12개월 경구 (용량 R-NO: 0, 0.1, 0.4, 0.8, 1.2 mg/kg)
- ⑳ 232/2001: 원숭이(암수 각 4마리) 42주 경구 (용량 R: 0, 0.1, 0.25, 0.5 mg/kg)

3) 생식발생독성(5건)

- ① 19/97: 랫드 경구투여 수태능시험 (용량R: 0, 0.2, 0.6, 1.8 mg/kg)
- ② 114/2002: 랫드 경구투여 수태능시험
- ③ 8/96: 랫드 경구투여 배태자발생시험
- ④ 191/95: 토끼 경구투여 배태자발생시험
- ⑤ 127/2002: 마우스 경구투여 출생전후 발생시험

4) 유전독성(10건)

- ① 127E/95: *S.typhimurium* 복귀돌연변이시험 (용량 R: 0~5000 ug/plate)
- ② 12/2005: *S.typhimurium* 복귀돌연변이시험 (용량 R-NO: 0~5000 ug/plate)
- ③ 225E/99: *S.typhimurium* 복귀돌연변이시험 (용량 R-NO: 0~5000 ug/plate)
- ④ 67/97: V79 Chinese cell 체내소핵시험 (용량 R: 0~150umol/L)
- ⑤ 113/97: V79 Chinese cell 체내소핵시험 (용량 R: 0~20ug/mL)
- ⑥ 135/99: V79 Chinese cell 체내소핵시험 (용량 R-NO: 0~200ug/mL)
- ⑦ 129/95: Human Lymphocyte 염색체이상시험 (용량 R: 0~135umol/L)
- ⑧ 106/96: 마우스소핵세포시험 (용량 R: 0~900mg/kg)
- ⑨ 92/99: 마우스 염색체이상시험 (용량 R: 0~900mg/kg)
- ⑩ 71E/99: P³²-postlabeling assay (용량 R: 0~2.5mg/kg)

5) 발암성시험(3건)

- ① 97/2001: 마우스 경구투여의 24개월 (용량 R: 0, 0.5, 2.0, 6.0, 18.0, 12.0 mg/kg)
- ② 7/2002: 햄스터 경구투여의 24개월(용량 R: 0, 0.25, 1.0, 4.0, 8.0 mg/kg)
- ③ 233/2003: 햄스터 경구투여의 24개월 (용량 R: 0, 16 mg/kg)

6) 기타

- ① 국소내약성시험
- ② 어린 동물에 대한 독성시험

5. 약리작용에 관한 자료

- 심사규정 제27조제2항에 따라 영국의약품집에 수재되고 개발국 외 사용국(미국)에서 판매됨이 확인되므로 면제가능

1) 효력시험

- ① 124/94 외 3건: PDE inhibition
- ② 131/94 외 21건: inhibition of O₂-release, mediator release, gene expression, and proliferation
- ③ 228/2003 외 8건: bronchodilation
- ⑤ 315/2006 외 1건: mucociliary activity 등

2) 일반약리시험

- ① 208/99 외 22건: receptor interaction
- ② 149/94 외 66건: 안전성약리시험
- ③ 206/94 외 12건: 약물상호작용 시험

3) 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- ① 99/2002 외 36건: 단회투여 흡수시험
- ② 44/96 외 2건: 반복투여 흡수시험
- ③ 133/97외 14건: 장기분포시험

- ④ 96/2002 외 1건: Plasma protein binding 시험
- ⑤ 85/2001 외 1건: 임부/수유부 시험
- ⑥ 34E/99외 2건: 기타의 분포시험
- ⑦ 224/97 외 26건: 대사시험
- ⑧ 107/2002 외 1건: 기타의 대사경로 시험
- ⑨ 90E/99 외 2건: 효소유발시험
- ⑩ 133/97 외 17건: 배설시험

6. 임상시험성적에 관한 자료

1) 임상약리시험

- ① 46/96 외 59건의 PK/PD시험

2) 치료적 탐색 임상시험

- ① IN-108 : Safety and efficacy of roflumilast 용량 탐색
- ② M2-118 : Effect of roflumilast on exercise tolerance and respiratory reserve, safety and tolerability
- ③ FK1 103 : Efficacy and safety of roflumilast versus placebo, effect of roflumilast withdrawal
- ④ M2-107 : Efficacy and safety of two different doses of roflumilast versus placebo
- ⑤ M2-110 : Efficacy and safety of roflumilast versus placebo
- ⑥ M2-121 : Effect of roflumilast on parameters indicative for hyperinflation, on lung function, dyspnea and quality of life, safety and tolerability
- ⑦ FK1 101 : Dose-range finding of roflumilast

3) 치료적 확증 임상시험(4건)

- ① M2-124: Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD. A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo. The AURA-Study
- ② M2-125: Effect of roflumilast on exacerbation rate in patients with COPD. A 52 weeks, double-blind study with 500 mcg roflumilast once daily versus placebo. The Hermes-study.
- ③ M2-127: Effect of roflumilast in COPD patients treated with salmeterol. A 24-week, double-blind study with 500 µg roflumilast once daily versus placebo. The EOS Study
- ④ M2-128: Effect of roflumilast in COPD patients treated with tiotropium. A 24-week, double-blind study with 500 µg roflumilast once daily versus placebo. The HELIOS Study

[표1] 로플루밀라스트 500µg/day로 투여한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기 간(주)	피험자 수 (N)	시험군 (N)	위약군 (N)	용법용량	1차 평가변수 결과
M2-124	다기관 무작위 이중맹검 위약대조	. 중증 ~ 매우 중증 COPD 성 인환자 . pred. FEV1 % ≤50	52	1523	765	758	500µg/day	. 기관지확장제 투여전 FEV1 - 위약대비 유의하게 향상 . COPD 증상악화 발생률 - 위약대비 유의하게 낮음
M2-125	다기관	. 중증 ~ 매우	52	1568	772	796	500µg/day	. 기관지확장제 투여전 FEV1

	무작위 이중맹검 위약대조	중증 COPD 성인환자 · pred. FEV1 % ≤50						- 위약대비 유의하게 향상 · COPD 증상악화 발생률 - 위약대비 유의하게 낮음
M2-127	무작위 이중맹검 위약대조	· 중등도 ~ 중증 COPD성인환자 · pred. FEV1 % 40~70	24	933	467	468	500µg/day + Salmeterol	· 기관지확장제 투여전 FEV1 - 대조군 대비 유의하게 향상
M2-128	무작위 이중맹검 위약대조	· 중등도 ~ 중증 COPD성인환자 · pred. FEV1 % 40~70	24	743	374	369	500µg/day + tiotropium	· 기관지확장제 투여전 FEV1 - 대조군 대비 유의하게 향상

4) 가교자료

① M2-119 : 12-week, double-blind, randomized study to investigate the effect of 500 µg roflumilast tablets once daily versus placebo on pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

- 아시아인 대상 3상 시험: 대한민국, 홍콩, 말레이시아, 필리핀, 타이완 수행 이중 맹검, 무작위배정 12주 시험
- 데이터 비교 :
 - 유효성 비교 : M2-107, M2-110시험의 12주째 데이터와 비교분석
 - 안전성 비교 : 무작위배정, 위약비교, 이중맹검 COPD연구 14건에서의 코카시안 12,054명(Rof250: 797, Rof500: 5,766, 위약:5,491)의 종합데이터와 비교분석

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- EMEA 허가(10.07.05), 영국 (10.07.30.), 미국(11.2.28)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료.

끝.

기준 및 시험방법 검토서

회 사	나이코메드코리아	제품명	다사스정																																																																																																																																
성분명	로플루밀라스트	제 형	정제																																																																																																																																
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	229																																																																																																																																
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 *1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.																																																																																																																																		
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="width: 15%;">구분</th> <th rowspan="3" style="width: 15%;">제출자료</th> <th colspan="14">자료 번호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <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> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</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 colspan="2">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> </tr> <tr> <td colspan="2">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> </tr> <tr> <td colspan="2">비고</td> <td colspan="14">제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)</td> </tr> </tbody> </table>			구분	제출자료	자료 번호														2														가							나									1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																	자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	비고		제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)													
구분	제출자료	자료 번호																																																																																																																																	
		2																																																																																																																																	
		가							나																																																																																																																										
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																																			
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																																			
자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																			
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																			
비고		제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)																																																																																																																																	
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식																																																																																																																																
	로플루밀라스트	로플루밀라스트	C ₁₇ H ₁₄ C ₁₂ F ₂ N ₂ O ₃																																																																																																																																
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.																																																																																																																																		
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.																																																																																																																																		
	제제시험 <input checked="" 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 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 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.																																																																																																																																		
종합 검토의견	적합																																																																																																																																		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등