

안 전 성 유 효 성 심 사

(■최초, □변경)

2014년 1월 10일

담당자	연구관	과 장
김지영	강주혜	손수정

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한미약품(주)	② 문서번호	20130162529, 20130162557, 20130162134(2013.10.04)																											
③ 제 품 명	플루테롤흡입용캡슐100/50 플루테롤흡입용캡슐250/50 플루테롤흡입용캡슐500/50	④ 구분	222, 전문, 제조																											
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<table><tr><th rowspan="2">배합 목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th rowspan="2">규 격</th><th colspan="3">분 량</th><th rowspan="2">단 위</th></tr><tr><th>100/50 캡슐 (1캡슐(약 70.1725 mg) 중)</th><th>250/50 캡슐 (1캡슐(약 70.3225 mg) 중)</th><th>500/50 캡슐 (1캡슐(약 70.5725 mg) 중)</th></tr><tr><td>주성분</td><td>살메테롤지나 포 산 염 (미 분 화)</td><td>별규</td><td>72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)</td><td>72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)</td><td>72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)</td><td>마이크로 그램</td></tr><tr><td>주성분</td><td>플루티카손프 로피오네이트 (미분화)</td><td>별규</td><td>100</td><td>250</td><td>500</td><td>마이크로 그램</td></tr></table>						배합 목적	원료명	규 격	분 량			단 위	100/50 캡슐 (1캡슐(약 70.1725 mg) 중)	250/50 캡슐 (1캡슐(약 70.3225 mg) 중)	500/50 캡슐 (1캡슐(약 70.5725 mg) 중)	주성분	살메테롤지나 포 산 염 (미 분 화)	별규	72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)	72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)	72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)	마이크로 그램	주성분	플루티카손프 로피오네이트 (미분화)	별규	100	250	500	마이크로 그램
배합 목적	원료명	규 격	분 량			단 위																								
			100/50 캡슐 (1캡슐(약 70.1725 mg) 중)	250/50 캡슐 (1캡슐(약 70.3225 mg) 중)	500/50 캡슐 (1캡슐(약 70.5725 mg) 중)																									
주성분	살메테롤지나 포 산 염 (미 분 화)	별규	72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)	72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)	72.5 (살 메 테 롤 로 서 50.0µg)	마이크로 그램																								
주성분	플루티카손프 로피오네이트 (미분화)	별규	100	250	500	마이크로 그램																								
⑥ 성 상	흰색 가루가 충전된 상,하부 무색투명한 흡입용 캡슐 (흡입용기인 한미헬러가 첨부 될 수 있다.)																													
⑦ 신청효능·효과	<u>○100/50, 500/50:</u> 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절 하다고 판단된 천식의 치료 <u>○250/50:</u> 1. 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 천식의 치료 2. 만성기관지염과 관련된 만성폐쇄폐질환 환자의 기도 폐색 치료를 위한 유지요법																													
⑧ 신청용법·용량	<u>○100/50, 500/50:</u> 1캡슐을 흡입용기에 장착하여 흡입한다. 이 약은 꼭 흡입용기를 사용하여 흡입투여 해야 한다.																													

- 1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성
심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효
성심사의뢰서만 접수시

이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 하며, 경구투여해서는 안된다. 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다.

이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다.

질환의 중증도에 따라서 적절한 양의 플루티카손프로피오네이트가 함유된 이 약을 투여해야 하며, 권장량 이상의 용량투여가 필요하면 적절한 베타효능약 또는 코르티코스테로이드를 처방해야 한다.

○ 성인 및 12세 이상의 소아 : 질환의 심각도에 따라 다음 용량을 분무흡입한다.

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 100 µg을 1일 2회 또는

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 250 µg을 1일 2회 또는

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 500 µg을 1일 2회

○ 4 ~ 11세의 소아 :

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 100 µg을 1일 2회 분무흡입한다.

○ 4세 미만의 소아에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료는 없다.

○ 고령자, 신부전 환자에서 투여량을 조절할 필요가 없으며 간부전 환자에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료가 없다.

○250/50:

1캡슐을 흡입용기에 장착하여 흡입한다. 이 약은 꼭 흡입용기를 사용하여 흡입투여해야 한다.

이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 하며, 경구투여해서는 안된다. 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다.

이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다.

질환의 중증도에 따라서 적절한 양의 플루티카손프로피오네이트가 함유된 이 약을 투여해야 하며, 권장량 이상의 용량투여가 필요하면 적절한 베타효능약 또는 코르티코스테로이드를 처방해야 한다.

1. 천식

1) 성인 및 12세 이상의 소아 : 질환의 심각도에 따라 다음 용량을 분무흡입한다.

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 100 µg을 1일 2회 또는 살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 250 µg을 1일 2회 또는 살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 500 µg을 1일 2회

2) 4 ~ 11세의 소아 :

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 100 µg을 1일 2회 분무흡입한다.

	3) 4세 미만의 소아에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료는 없다. 2. 만성폐쇄폐질환 성인 : 살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 250 µg을 1일 2회 3. 고령자 또는 신부전 환자에서 투여량을 조절할 필요가 없으며 간부전 환자에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료가 없다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월 직접용기·포장의 재질: PTP 포장(PVDC-Al)
⑩ 기원 및 개발경위	-기허가 세레타이드디스크스(GSK)와 유효입자량이 동일한 흡입용 캡슐제 개발
⑪ 약리작용기전	-LABA + corticosteroid
⑫ 국내외 사용현황	<국내 유사제품> 1) 살메테롤 + 플루티카손프로피오네이트 복합제 - 세레타이드100, 250, 500디스크스, GSK, 1999.7.24 4세 이상 소아 및 성인, 천식 - 세레타이드 50, 125,/250에보할러, GSK, 2001.2.27,/2001.3.29 12세 이상 소아 및 성인, 천식 2) 흡입용캡슐제 - 스피리바흡입용캡슐, 한국베링거인겔하임(2002.01.16) : 성인 COPD - 온브리즈흡입용캡슐 150µg,300µg, 한국노바티스(2010.8.26) : 성인 COPD <국외> - 살메테롤 + 플루티카손프로피오네이트 흡입용캡슐 허가사항 없음
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2013-216호, 2013.8.30) -제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로) -제25조제2항제5호: 제형의 특수성이 인정되는 제제(정량용분무제제 중 폐에 적용하는 흡입제). 제27조제5항에 따라, 1. 생동시험자료, 생동계획서 또는 임상자료 2. 안정성 자료 제출
⑭ 검토결과	<u>시정적합</u>
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

<붙임 1> 시정사항 - 플루테롤흡입용캡슐100/50, 250/50, 500/50, 한미약품(주)

1. 용법·용량 중, “1캡슐을 흡입용기에 장착하여 흡입한다. 이 약은 꼭 흡입용기를 사용하여 흡입투여해야 한다. 이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 하며, 경구투여해서는 안된다.” 를 “이 약 1캡슐을 첨부된 흡입기에 장착하여 흡입한다. 이 약은 반드시 첨부된 흡입기를 사용하여 경구흡입으로만 투여해야 하며, 경구투여해서는 안 된다.” 로 시정하였음
2. 사용상의 주의사항 중 ‘11. 적용상의 주의’ 및 ‘12. 보관 및 취급상의 주의사항’ 항을 다음과 같이 시정하였음

“11. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 구강 내에 흡입 투여에만 사용한다(복용해도 효과를 볼 수 없다.)
- 2) 이 약의 흡입 후 양치질을 하도록 환자를 지도한다(구강 칸디다증 또는 목이 쉬는 것을 예방하기 위해). 양치질이 어려운 환자는 흡입 후 물로 입을 헹구며, 헹군 물은 삼키지 않는다.
- 3) 환자가 이 약의 투여 기간 동안에 발현하는 급성 천식 발작에 대해 속효성 흡입 베타2-효능약 등 다른 적절한 약제를 휴대하여 사용하도록 환자 또는 보호자에게 알려야 한다.
- 4) 이 약은 항상 원래 포장(PTP) 상태로 보관하며, 흡입하기 바로 직전에 포장을 제거하여야 한다.
- 5) 이 약은 반드시 첨부된 흡입기를 사용하여 흡입 투여한다.
- 6) 흡입기 사용 방법은 다음과 같다.
 - (1) 흡입기를 위로 세워 잡는다.
 - (2) 흡입기의 뚜껑을 위로 당겨 제거한다.
 - (3) 마우스피스 화살표 방향으로 회전시켜 흡입기를 연다.
 - (4) 마른 손으로 캡슐을 PTP에서 꺼내어 흡입기 중앙의 공간에 넣는다.
 - (5) 흡입기를 위로 세워 잡은 채로, 마우스피스를 화살표 반대방향으로 회전시켜 흡입기를 닫는다.
 - (6) 흡입기 양 옆의 천공단추를 동시에 완전히 눌렀다가 놓아서 캡슐에 구멍을 뚫는다.
 - (7) 마우스피스를 입에 대기 전에 숨을 완전히 내쉰다. 이 때 마우스피스 안으로 숨을 내쉬어서는 안 된다.
 - (8) 마우스피스를 입에 넣은 후 양 입술로 문다.
 - (9) 캡슐이 흔들리는 소리가 날 때까지 가능한 한 깊게 숨을 들이마셔 흡입한다.
 - (10) 마우스피스를 입에서 떼 후 최소 5-10초 또는 편안하게 참을 수 있는 한 오래 숨을 참았다가 내쉰다.
 - (11) 마우스피스를 화살표 방향으로 회전시켜 흡입기를 연다.
 - (12) 흡입기 중앙에 놓인 빈 캡슐을 제거한다.
 - (13) 마우스피스를 화살표 반대방향으로 회전시켜 흡입기를 닫는다. 캡슐을 흡입기 안에 두어서는 안 된다.
 - (14) 흡입기의 뚜껑을 덮는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 30 °C 이하의 장소에 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 원래의 용기에 보관한다. ” 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 플루테롤 흡입용 캡슐100/50, 250/50, 500/50, 한미약품(주)

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2013-145호, 2013.04.05)

-제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 7.새로운 제형(동일투여경로)

-제25조제2항제5호: 제형의 특수성이 인정되는 제제(정량용분무제제 중 폐에 적용하는 흡입제)

제27조제5항에 따라,

1. 생동시험자료, 생동계획서 또는 임상자료 2. 안정성 자료 제출

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																			
	1	2	3				4						5			6		7	8	비고
			가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
			1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	주9 △	×	○	○	주8
제출여부	×	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

주 9. 필요한 경우 나의 자료는 가의 자료로 갈음할 수 있다

가. 비교용출시험자료(용출시험이 불가능할 때에는 면제할 수 있으며, 비교용출시험자료는 제제학적 동등성을 입증할 수 있는 그 이상의 자료로 갈음할 수 있다)

나. 다음의 어느하나에 해당하는 경우에는 두 제제간의 비교임상시험성적자료 또는 생물학적동등성시험자료

(1) 저작정에서 GUM제로 제형변경

(2) 산제·과립제·정제·캡슐제 등 고형제제에서 유효성분중 어느 하나라도 액제로 사용근거가 없는 액제류 제형로 변경

(3) 액제류 제형에서 유효성분중 어느 하나라도 고형제제로 사용근거가 없는 산제·과립제·세립제·정제·캡슐제 등 고형제제로 변경

(4) 기타 제제학적으로 판단할 때 제형변경에 따라 생물학적동등성 입증에 필요한 경우

○ 제출자료 목록

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료

6. 임상시험에 관한 자료

6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.가.1 천식환자에서 HCP0910 250/50μg 반복투여 후 세레타이드250디스커스와의 치료학적 동등성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 다기관, 교차설계, 제1상 임상시험

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료.

9. 기타

- 이화학적동등성시험자료
- 용량선형성 입증자료. 끝.

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 기허가품목인 ‘세레타이드100, 250, 500디스크스’와 원료약품및분량중 주성분의 함량은 동일하나, 흡입용기가 상이한 품목의 허가 신청건으로, 전반적인 허가사항은 세레타이드디스크스와 동일하며, 흡입기 변경으로 인한 적용상의 주의사항을 추가하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- ICS와 지속성 $\beta 2$ 항진제 병용사용의 유용성이 입증되었으므로, 현재 살메테롤지나포산염과 플루티카손프로피오네이트 복합제로서 국내시판 중인 정량분말흡입제인 세레타이드100디스크스, 세레타이드200디스크스, 세레타이드500디스크스[(주)글락소스미스클라인]을 대조약으로 하여 흡입용캡슐제를 개발하고자 한다.
- 다만 자사 개발 품목인 플루테를흡입용캡슐의 경우, 포장인 1회 복용량 캡슐로 구성되어 흡입 시 디바이스에 캡슐을 장착하여 흡입하는 형태이다. 때문에 약물이 충전된 여러개의 포장이 하나의 흡입기(디스크스)에 담겨있는 세레타이드디스크스와는 작동방식 및 흡입방법에 차이가 있다. 이는 기존 디스크스의 경우 사용방법이 복잡하여 어린이 및 노인환자들이 흡입시 어려움을 호소하는 경우가 있고, 흡입기 재사용이 불가능 하여 매번 흡입기를 교체해야 하는 번거로움이 있다. 플루테를흡입용캡슐을 동일한 흡입형태(DPI, 건조분말흡입기)이면서도 사용법이 간단하고 휴대가 편리하며, 흡입기의 반복사용이 가능하다는 장점이 있다. 이와 더불어 플루테를흡입용캡슐 약가는 세레타이드디스크스 약가의 약 68% 로 산출될 예정이므로 환자의 경제적 부담 감소 및 국민건강보험 재정에도 긍정적 영향을 미칠 것으로 판단된다.

1.2. 약리작용기전

- 장시간 작용 β 효능제(LABA) + 코르티코스테로이드(ICS)

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 검토: 이경아 심사관

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :
 - 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 천식의 치료

2. 만성기관지염과 관련된 만성폐쇄폐질환 환자의 기도 폐색 치료를 위한 유지요법(250/50에 한함)

• 신청 용법·용량 : (생략)

1. 천식

1) 성인 및 12세 이상의 소아 : 질환의 심각도에 따라 다음 용량을 분무흡입한다.

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 100 µg을 1일 2회 또는

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 250 µg을 1일 2회 또는

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 500 µg을 1일 2회

2) 4 ~ 11세의 소아 :

살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 100 µg을 1일 2회 분무흡입한다.

3) 4세 미만의 소아에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료는 없다.

2. 만성폐쇄폐질환

성인 : 살메테롤 50 µg + 플루티카손프로피오네이트 250 µg을 1일 2회 (하략)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료집: 1상 1편

• GCP 적합

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과			
§ Clinical Pharmacology							
1. [HM-FTOL-101] 천식환자에서 HCP0910 250/50µg 반복투여 후 세레타이드250디스커스와의 치료학적 동등성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 다기관, 교차설계, 제1상 임상시험							
1상	-20~75세의 천식 환자 -56명(무작위배정)	-시험약 : HCP0910 -대조약 : 세레타이드250디스커스 -2주(휴약기간 1주 후 교차투여)	-유효성 -안전성	-2주 후 morning pre-dose FEV1의 기저치 대비 변화량 평균: 시험군은 0.42±0.28L, 대조군은 0.32±0.29L			
				기하평균의 비	90% CI	1.36	1.07~1.74
				기하평균의 비	90% CI		
1.36	1.07~1.74						
-AE: 26.79%(시험군 15.09%, 대조군 16.00%) -ADR: 2명(시험군, 경증 발성장애) -SAE: 없음							

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 살메테롤 + 플루티카손프로피오네이트 흡입용캡슐 품목의 외국 현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 세레타이드디스커스와 비교내용 제출

9. 기타

- 제출자료:

- 1) 동등성입증자료 : 용량선행평가보고서, 공기저항성평가보고서, 입자분포시험동등성평가보고서
- 2) 이화학적동등성 결과보고서
- 3) 이화학적동등성시험자료 제출 사유서

- 검토결과: 적합(검토: 약효동등성과 김지명 연구사). 끝.