

안전성·유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2013 년 7 월 일

담당자	연구관	과 장

종류 : 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국먼디파마(유)	② 문서번호	20120133656(12.09.27) 20120134091(12.10.04) 20120134512(12.10.04)			
③ 제 품 명	플루티폼흡입제 250/10, 125/5, 50μg/5μg (플루티카손프로피오네이트/ 포르모테롤푸마레이트수화물)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 222			
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1회 분무량(50마이크로리터) 중					
	배합 목적	원료명	규 격	분 량 (mg)		
				50/5	125/5	250/10
	주성분	플루티카손 프로피오네이트(미분 화)	EP	0.050	0.125	0.250
	주성분	포르모테롤 푸마레이트수화물(미 분화)	EP	0.0050	0.0050	0.0100
⑥ 성 상	흡입량 조절밸브가 달린 알루미늄 용기 속에 흰색 내지 미백색의 현탁액이 담겨진 정량분무흡입에어로솔					
⑦ 신청효능·효과	지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드의 병용투여가 적절하다고 판단된 천식의 치료					
⑧ 신청용법·용량	이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 하며, 증상이 나타나지 않더라도 최적 효과를 위하여 매일 사용하도록 한다.					
	이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해서는 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 천식증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독 요법을 시험해 볼 수 있다. 질환의 중증도에 따라서 적절한 양의 플루티카손프로피오네이트가 함유된 이 약을 투여해야 하며, 권장량 이상의 용량투여가 필요하면 적절한 베타2-효능 약 또는 코르티코스테로이드를 처방해야 한다.					

	○ 성인 및 12세 이상의 소아 : 질환의 심각도에 따라 다음 용량을 분무흡입한다. - 플루티카손프로피오네이트 50 µg + 포르모테롤 5 µg 을 1일 2회, 1회 2번 또는 플루티카손프로피오네이트 125 µg + 포르모테롤 5 µg 을 1일 2회, 1회 2번 12세 미만의 소아에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료는 없다. ○ 성인(18세 이상) : 질환의 심각도에 따라 다음 용량을 분무흡입한다. - 플루티카손프로피오네이트 250 µg + 포르모테롤 10 µg 을 1일 2회, 1회 2번 18세 미만의 소아에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료는 없다. ○ 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없으며, 신장애 및 간장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 유용한 자료가 없다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	직사광선을 피하여 25℃ 이하 보관, 냉장 또는 냉동하지 말 것, 기밀용기 *직접용기 포장재질 : 알루미늄
⑩ 기원 및 개발경위	플루티카손프로피오네이트(ICS)와 포르모테롤푸마레이트수화물(LABA) 복합제 개발
⑪ 약리작용기전	LABA : 장시간작용 β2-효능약 ICS : 흡입코르티코스테로이드
⑫ 국내외 사용현황	<국내> - 플루티카손프로피오네이트 흡입제(단일제) - 후릭소타이드디스커스 50, 100, 125, 500µg, (주)GSK - 포르모테롤푸마르산염 흡입제(단일제) - 옥시스터부헬러 4.5, 9마이크로그램, 한국아스트라제네카(주), 98.6.22 허가 (2011.03.11 취하) <국외> 영국 : flutiform 50/5, 125/5, 250/10, Napp Pharmaceuticals Ltd (12.8.22)
⑬ 관련조항	의약품등 품목허가·신고·심사규정 제5조제2항 별표1.Ⅱ자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→복합제)
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성유효성 검토요약서	

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약_플루티폼 흡입제, 먼디파마

적용조항 : 의약품의 품목허가신고심사규정 [별표 1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제 또는 복합제→복합제),

의약품	자료 번호	기원	물리 화 학 적 성 질	안정성			독성							약리			임상		외 국 현 황	국 내 현 황	
				장 기	가 속	가 혹	단 회	반 복	유 전	생 식	발 암	기타독성			효 력	일 반 약 리	AD ME	임 상			가 교
												국 소	의 존 성	항 원 성							
	자료 범 위	○	○	○	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	
제 출 여 부	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○		

<심사자 종합의견>

- 핵심 임상시험으로부터 다음의 결과를 획득하였으며, 이를 근거로 신청사항을 인정함.
 - ① 플루티폼과 병용요법(세레타이드 또는 플루티카손/포르모테롤)의 유효성과 안전성
 - ② 플루티폼과 개별 성분과의 유효성과 안전성
 - ③ 보조적으로 스페이서(spacer) 유무하에서의 플루티폼의 유효성과 안전성
- FLT3503시험에서 플루티폼은 플루티카손(후릭소타이드 에보할러)+포르모테롤(포라딜 스프레이, pMDI) 병용투여군에 비해 열등하지 않았다. 플루티폼은 개별로 투여한 플루티카손, 포르모테롤, 위약보다 우월하였다.

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 1) 신청제품은 플루티카손프로피오네이트(코르티코스테로이드)/포르모테롤푸마르산염(선택적 베타2효능제)의 정량분무흡입제로서 ICS단독 사용으로 조절되지 않는 천식 환자의 관리를 위해 개발된 새로운 조성의 고정용량복합제임.

- Muldipharma Research Limited와 SKP(SkyePharma) 공동개발



2) 플루티카손프로피오네이트

- potent anti-inflammatory activity
- wide range of inhibitory effects on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, and lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, and cytokines)
- 4세 이상 소아 및 성인의 천식 환자에서 천식 유지 관리를 위해 경구 흡입용의 건조 분말흡입

제(DPI)로서 광범위하게 승인된 ICS임.

3) 포르모테롤푸마르산염수화물 :

- . long-acting selective beta2-adrenergic receptor agonist (beta2-agonist).
- . locally in the lung as a bronchodilator.
- . *In vitro* studies have shown that formoterol has more than 200-fold greater agonist activity at beta2-receptors than at beta1-receptors.
- . an inhibitor of the release of mast cell mediators, such as histamine and leukotrienes, from the human lung.

4) 국내허가현황

- 플루티카손푸로에이트 단일제: 후릭소타이드디스크스 50, 100, 125, 500 μ g, (주)GSK
- 포르모테롤푸마르산염 단일제: 옥시스터부헬러 4.5, 9마이크로그램, 한국아스트라제네카(주)
- 포르모테롤푸마르산염 복합제
 - . 심비코트터부헬러 80/4.5, 160/4.5, 320/9 마이크로그램, 한국아스트라제네카(주)
 - . 포스터 100/6, 코오롱제약(주)
 - . 세레타이드디스크스 (주)GSK

5) 국외허가현황

- ① 영국 : flutiform 50/5mcg, 125/5mcg, 250/10mcg, Napp Pharmaceuticals Ltd (12.8.22허가)
- ② 독일, 프랑스, 이태리, 스웨덴, 오스트리아, 벨기에 등 21개국

1.2. 약리작용기전

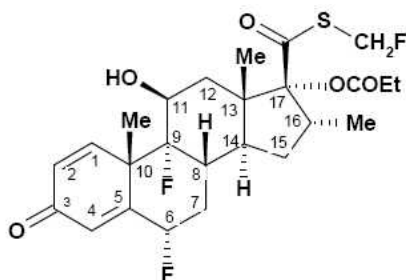
- 장시간 작용 β 효능제(LABA) + ICS

2. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

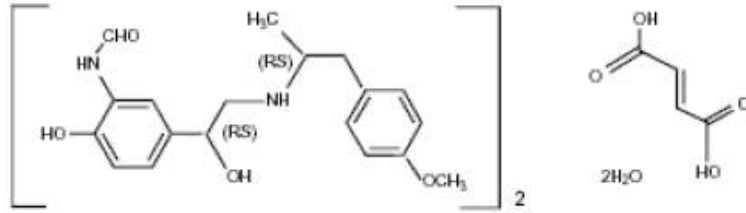
1) 주성분정보

가. fluticasone propionate (corticosteroid)



- . S-fluoromethyl 6 α , 9-difluoro-11 β , 17-dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo androsta-1,4-dien-17 β -carbothioate, 17-propionate
- . C₂₅H₃₁F₃O₅S . mw 500.6
- . white powder

나. formoterol fumarate dihydrate (selective beta2adrenergic bronchodilator)



- . (±)-2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]formanilide fumarate dihydrate
- . (C₁₉H₂₄N₂O₄)₂.C₄H₄O₄.2H₂O.
- . mw 840.9
- . white to yellowish powder,
- . solubility : freely soluble in glacial acetic acid
soluble in methanol
sparingly soluble in ethanol and isopropanol
slightly soluble in water
practically insoluble in acetone, ethyl acetate, and diethyl ether.

3. 3. 안정성에 관한 자료

3.1. 제품의 안정성시험

- 1) 제출자료 : 장기보존 25℃/60% 24개월, 가속 40℃/75% 6개월
- 2) 시험항목 : 기준및시험방법 항목과 동일
- 3) 결과 : 장기보존 및 가속시험기간동안 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

- * 의약품등의 독성시험기준 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준)
 - . 흡입제(주사제에 준함)- 단회, 1개월 반복, 3개월이상 반복)
- * 동 규정 28조2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의약품집에 수재된 품목으로 면제

4.1. 개요

- 1) 단회투여독성시험
 - ⇒ 미제출
- 2) 반복투여독성시험
 - 가. 제출자료
 - ① (855289) 개, 플루티카손+포르모테롤 1/10, 2/20, 5/50 ug/kg/day QD(1hr), 13주 흡입
-NOAEL 2/20ug/kg/day
 - ② (855332) 랫트, 플루티카손+포르모테롤 1/10, 3/30, 10/100. 0/0ug/kg/day QD(1hr) 13주 흡입
 - ③ (859390) 개, 플루티카손+포르모테롤 5/50 2/50, 5/0, 0/50 ug/kg/day QD(1hr), 13주 흡입
-NOAEL 5/50ug/kg/day
 - ④ (855538) 랫트, 플루티카손+포르모테롤 30, 120, 25, 250ug/kg/day QD(4hr) 2주 흡입
 - ⑤ (858063) 개, 포르모테롤(HFA) vs 포르모테롤(유당혼합액) 1.5, 7.5, 20ug/kg/day QD(1hr)

13주 흡입
- NOAEL 1.5 ug/kg/day

4.

5. 5. 약리작용에 관한 자료

- * 동 규정 28조2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의약품집에 수록된 품목으로 면제

6. 6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 신청개요

· 신청 효능효과 및 신청 용법용량

- 효능효과

복합제 (코르티코스테로이드 흡입제와 지속성 베타2 효능제)의 사용이 적절하다고 판단되는 아래 환자에 대한 천식의 주기적 치료:

- 코르티코스테로이드 흡입제와 ‘필요 시’ 흡입하는 속효성 베타2 효능제로 적절하게 증상이 조절이 되지 않는 환자 또는

- 이미 코르티코스테로이드 흡입제와 지속성 베타2 효능제로 적절히 증상이 조절되고 있는 환자.

- 용법용량

50 µg/5 µg 흡입제	<u>성인 및 12세 이상의 청소년의 권장 용량:</u> 1일 2회로, 아침과 저녁에 2회 흡입한다. <u>성인:</u> 이 복합제의 최고 용량으로 환자의 천식이 조절되지 않는 경우 1일 총 투여 용량을 증량할 수 있다 (예. 250 µg/10 µg 흡입제 - 1일 2회 흡입). 최고 용량 제품은 성인에게만 투여할 수 있으며, 12세 이상의 청소년에게는 투여하여서는 안 된다. <u>12세 미만의 소아:</u> 소아에게 본 용량을 투여한 자료는 없으며 12세 미만의 소아에 대한 투여 정보는 제한적이므로 이 제제의 전용량은 12세 미만의 소아에게 권장되지 않는다; 이 제제는 이와 같은 소아 집단에게 투여하여서는 안 된다.
125 µg/5 µg 흡입제	<u>성인 및 12세 이상의 청소년의 권장 용량:</u> 1일 2회로, 아침과 저녁에 2회 흡입한다.
250 µg/10 µg 흡입제	<u>성인의 권장용량:</u> 1일 2회로, 아침과 저녁에 2회 흡입한다.

· 특수 환자군 :

노인에게 투여 시 용량을 조절할 필요는 없다.

이 제제를 간부전 또는 신부전 환자에게 투여한 자료는 없다(사용상 주의사항 참조). 이러한 환자에게 투여 시 주치의는 최소 유효 용량까지 적정하여 증상을 조절할 수 있도록 주기적으로 환자를 모니터링한다. 전신 순환을 하는 플루티카손과 포르모테롤의 일부는 일차적으로 간 대사를 거쳐 제거되며 중증의 간부전 환자에게 노출이 증가될 수 있다.

6.1. 임상시험자료집

· 허가심사규정 제7조제6호가목2)가)에 해당하는 자료를 제출함

- EMEA 허가당시제출자료증명서 2012.9.13

· 제출자료 : 1상 1편, 2상 1편, 3상 9편

- 3상 임상시험(4건의 pivotal 시험, 1건 장기 안전성시험, 4건의 supportive 시험)

- Pivotal study : flutiform(FDC) vs combination therapy, 동등성시험자료(FLT3503)
- Pivotal study : flutiform(FDC) vs 단일요법, 3건(3001, 3002, 3004)
- 장기 안전성 시험(3003)
- Supportive study : flutiform(FDC) vs combination therapy, 3건(FLT3501, FLT3505, FLT3502)
- Supportive study : flutiform(FDC) vs 단일요법(플루티카손), 1건(3005)
- 핵심(Pivotal) 임상시험은 무작위배정, 이중맹검시험이었으며, supportive시험은 무작위배정, 공개시험으로 수행되었다. FLT3502시험은 핵심단계(core phase)와 연장시험단계(extension phase)로 나뉘어 별도의 결과보고서로 각각 제출되었다. 기타 supportive시험으로 플루티폼과 개발사가 제조한 SKP 플루티카손과 플로벤트 플루티카손과의 비교시험이다.
- 경증~중등도 천식환자 대상 시험은 2건(3001, 3002)과 중등도~중증 천식환자 대상 시험은 3건(3004, FLT3503, 3005), 경증~중등도~중증 천식환자 대상시험은 4건(3003, FLT3501, FLT3505, FLT3502)이었다.
- 제출한 임상시험자료 일람표는 아래와 같다.

6.2. 임상시험결과

- 핵심 임상시험으로부터 다음의 결과를 획득하였다.
 - ① 플루티폼과 병용요법(세레타이드 또는 플루티카손/포르모테롤)의 유효성과 안전성
 - ② 플루티폼과 개별 성분과의 유효성과 안전성
 - ③ 보조적으로 스페이서(spacer) 유무하에서의 플루티폼의 유효성과 안전성
- FLT3503시험에서 플루티폼은 플루티카손(후릭소타이드 에보할러)+포르모테롤(포라딜 스프레이, pMDI) 병용투여군에 비해 열등하지 않았다. 플루티폼은 개별로 투여한 플루티카손, 포르모테롤, 위약보다 우월하였다.

7. 7. 외국허가현황

- 영국 2012. 8.22 허가
- 독일 2012.7.16.
- 스웨덴 2012.8.23.

8. 국내 유사제품과의 비교

<임상요약표>

기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	한국먼디파마 유한회사	제품명	플루티폼흡입제250ug/10ug 플루티폼흡입제125ug/5ug 플루티폼흡입제50ug/5ug																																																																																																																				
성분명	플루티카손프로피오네이트(미분화) 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)	제 형	흡입제																																																																																																																				
구분	☒ 수입 ☐ 제조	분류번호	220																																																																																																																				
신 청	☐ 1) 신약 ☒ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																						
제출자료	<table border="1"> <tr> <th rowspan="4">구분 \ 제출자료</th><th colspan="16">자 료 번 호</th></tr> <tr> <th colspan="16">2</th></tr> <tr> <th colspan="7">가</th><th colspan="9">나</th></tr> <tr> <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><th></th></tr> <tr> <td>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><td></td></tr> <tr> <td>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><td>×</td></tr> <tr> <td>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><td>○</td></tr> </table>			구분 \ 제출자료	자 료 번 호																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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																																																																																																						
	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																							
주성분에 대한 정보	플루티카손프로피오네이트 (EP)																																																																																																																						
	포르모테롤푸마르산염수화물 (EP)																																																																																																																						
주성분 시험항목	☒ 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 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i> <i>*포르모테롤푸마르산나트륨</i>																																																																																																																						
제제 시험항목	☒ 성상 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☒ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약.시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>																																																																																																																						

단계	시험번호	시험목적	디자인	선정기준	시험약물	투여방법	투여기간	평가항목
3	3001 (미국, 캐나다, 우크라이나)	경증~중등증 천식환자 대상 100/10과 플루티카손 100, 포모테를 10 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 ICS로 치료받은 12세 이상의 지속성 천식환자 - 경증~중등증 (FEV1 60~85%) ▶미생물한도수 <12명 ▶엔도독신/위약	▶시험약: FP/FF 50/5 ▶대조약: FP 50 μ g, FF 5	bid 투여(스페이스 x) FP/FF : 100/10 1회 2번씩 흡입 FP: 100 1회 2번씩 흡입 FF: 10 1회 2번씩 흡입	12주	▶일차유효성 시험 1) FP: 12주 tough FEV1 2) FF: FEV1 0-2hr ▶안전성 시험 3) 유효성 부족으로 인한 치료중단 ▶안전성
		토의견	적합					
3	3002 (미국, 캐나다)	경증~중등증 천식환자 대상 100/10과 플루티카손 100, 포모테를 10 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 ICS로 치료받은 12세 이상의 지속성 천식환자 - 경증~중등증 (FEV1 60~85%) ▶총324명	▶시험약: FP/FF 50/5 ▶대조약: FP 50 μ g, FF 5	bid 투여(스페이스 x) FP/FF : 100/10 1회 2번씩 흡입 FP: 100 1회 2번씩 흡입 FF: 10 1회 2번씩 흡입	12주	▶일차유효성 1) FP: 12주 FEV1 2) FF: FEV1 0-2hr ▶안전성
3	3004 (미국, 우크라이나, 루마니아)	중등증~중등증 천식환자 대상 250/10, 100/10과 플루티카손 250, 포모테를 10, 위약 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 ICS로 치료받은 12세 이상의 지속성 천식환자 - 중등증~중등증 (FEV1 40~80%) ▶총540명	▶시험약: FP/FF 50/5, 125/5 ▶대조약: FP(플로벤트) 125 μ g, FF 5 ▶위약	bid 투여(스페이스 x) FP/FF : 250/10, 100/10 1회 2번씩 흡입 FP(플로벤트): 250 1회 2번씩 흡입 FF: 101회 2번씩 흡입 위약	12주	▶일차유효성 1) FP: 12주 tough FEV1 2) FF: FEV1 0-2hr 3) 유효성 부족으로 인한 치료중단 ▶안전성
3	3005 (미국)	중등증~중등증 천식환자 대상 250/10과 플루티카손 250, 플로벤트 250 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 ICS로 치료받은 12세 이상의 지속성 천식환자 - 중등증~중등증 (FEV1 40~80%) ▶총375명	▶시험약: FP/FF 125/5 ▶대조약: FP 125 μ g, 플로벤트(FP) 125	bid 투여(스페이스 x) FP/FF : 250/10, 1회 2번씩 흡입 FP, 플로벤트: 250 1회 2번씩 흡입	12주	▶일차유효성 FF: FEV1 0-2hr ▶안전성
3	3503 (불가리아, 헝가리, 러시아 등)	중등증~중등증 천식환자 대상 250/10, 100/10과 플루티카손 250, 포모테를 10 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 500ug 이상 ICS로 치료받은 18세 이상의 지속성 천식환자 - 예측 FEV1 40~80 % - 도입기 마지막 7일동안 구제약 3일 투여 및 수면장애 1일 또는 천식증상 3일 ▶총 1077명	▶F P / F F 250/10, 50/5 ▶대조약: 후릭소타이드 250+포라딜 12, 후릭소타이드 250	bid 투여(스페이스 o) FP/FF : 500/20, 100/10 1회 2번씩 흡입 후릭소타이드 500 포라딜 24 1회 2번 흡입 후릭소타이드: 500 1회 2번씩 흡입	8주	▶일차유효성 1) FP: 8주 tough FEV1 2) FF: FEV1 0-2hr ▶안전성
3	3505(독일)	경증~중등증 천식환자 대상 100/10과 플루티카손 100, 포모테를 10 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 ICS로 치료받은 12세 이상의 지속성 천식환자 - 중등증~중등증 (FEV1 40~80%) ▶총 210명	▶FP/FF 125/5, 50/5 ▶대조약: 후릭소타이드 50+포라딜 12, 125+포라딜 12	bid 투여 (스페이스 o) FP/FF : 250/10, 100/10 1회 2번씩 흡입 후릭소타이드+포라딜 100/12, 250/12	12주	▶일차유효성 1) FP: 12주 tough FEV1 ▶안전성
3	3501 (독일)	경증~중등증 천식환자 대상 100/10과 플루티카손 100, 포모테를 10 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	▶이전 ICS로 치료받은 18세 이상의 지속성 천식환자 - 중등증~중등증 (FEV1 40~85%) ▶총 202명	▶시험약: FP/FF 125/5, 50/5 ▶대조약: 세레타이드 50 / 25, 125/25	▶BID투여(스페이스 o) -FP/FF : 250/10, 100/10 1회 2번씩 흡입 - 세레타이드 100/50, 250/50 1회 2번씩 흡입	12주	▶일차유효성 1) FP: 12주 tough FEV1 ▶안전성
3	3502 (독일, 프랑스)	경증~중등증 천식환자 대상 100/10과 플루티카손 100, 포모테를 10 대비 안전성 유효성 비교	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험	4-12세 예측FEV1 60%이상 211명(시험군106:대조군105)	-시험약 50/5 μ g -대조약 세레타이드 50/25	▶스페이스 o - 시험군: 50/5 μ g 2회 흡입 bid - 대조군 : 세레타이드 50/25 μ g을 2회 흡입 bid	12w	<일차유효성> - 투여 전 FEV1

- * 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- * 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등