

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2020-03-30	<b>접수번호</b>	20190192984
<b>신청구분</b>	자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	코오롱제약(주)		
<b>제품명</b>	포스터넥스트할러200/6흡입제		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	1. 베클로메타손디프로피오네이트 : DMF 등록번호 : ※ 등록번호 비공개(업체 요청) 2. 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) : DMF등록번호 : ※ 등록번호 비공개(업체 요청)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b> <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반	
<b>제형/함량</b>	1회 흡입량 중 베클로메타손디프로피오네이트 0.200 밀리그램, 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) 0.006 밀리그램		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료	
	<b>용법용량</b>	<p>이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 한다.</p> <p>이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자가 복합제로서 가능한 용량 이외의 용량을 필요로 하는 경우 적절한 용량의 β2-효능제나 코르티코스테로이드를 개개 성분의 흡입제로 처방받아야 한다.</p> <p>이 약은 다른 흡입제의 베클로메타손디프로피오네이트 보다 적은 용량에서 천식치료에 효과를 나타낸다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 베클로메타손디프로피오네이트를 포함하는 다른 흡입제를 사용하였던 환자의 경우, 적절한 용량을 의사와 상의해야한다.</p> <p>이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 또한 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다.</p> <p>투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코</p>	

		<p>르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다. 낮은 함량의 베클로메타손디프로피오네이트(1회 분무량 베클로메타손디프로피오네이트 100 <math>\mu</math>g, 포르모테롤 6 <math>\mu</math>g)를 함유하는 건조분말흡입제를 단계 하향적 치료에 사용할 수 있다.</p> <p>○ 성인 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 4번이다.</p> <p>○ 소아 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>○ 고령자 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없지만, 일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.</p> <p>○ 간장애 또는 신장애 환자 간장애 환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤푸마르산염수화물은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.</p>
최종 허가 사항	허가일자	'21.4.29
	효능·효과	지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료
	용법·용량	<p>이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 한다.</p> <p>이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자가 복합제로서 가능한 용량 이외의 용량을 필요로 하는 경우 적절한 용량의 <math>\beta</math>2-효능제나 코르티코스테로이드를 개개 성분의 흡입제로 처방받아야 한다.</p> <p>이 약은 다른 흡입제의 베클로메타손디프로피오네이트 보다 적은 용량에서 천식치료에 효과를 나타낸다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 베클로메타손디프로피오네이트을 포함하는 다른 흡입제를 사용하였던 환자의 경우, 적절한 용량을 의사와 상의해야한다.</p> <p>이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 또한 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 한다.</p>

	<p>투여량은 증상을 효과적으로 조절할 수 있는 최소용량으로 한다. 이 약의 최소용량을 투여하여 천식 증상이 조절되면, 다음 단계로 흡입용 코르티코스테로이드 단독요법을 시험해 볼 수 있다.</p> <p>○성인 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 4번이다.</p> <p>○ 소아 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>○ 고령자 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없지만, 일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.</p> <p>○ 간장애 또는 신장애 환자 간장애 환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤푸마르산염수화물은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.</p>		
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월	
	허가조건	※ 비공개(업체 요청)	
국외 허가현황	-		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란 주무관, 김병삼 사무관 이수정 과장
심사부서	중앙항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정혜선 주무관, 안미령 연구관, 김영림 과장 -(RMP)김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장 (기시) 구민지 주무관, 송영미 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사관, 박미자 사무관, 오정원 과장

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

[첨부] 사용상의 주의사항

## [첨부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 2) 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 투여 할 것

- 1) 이전의 전신 스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자
- 2) 심혈관계 질환 환자 : 심장부정맥, 3도 방실차단, 빈맥, 특발성 대동맥판하부 협착증, 비후성 폐색성 심근병증, 중증 심장질환, 급성 심근경색, 허혈성 심장질환, 울혈성 심부전, 폐색성 혈관질환, 동맥경화증, 중증심부전, 중증동맥고혈압 및 동맥류 등 심혈관계 질환의 병력이 있는 환자
- 3) QTc 간격이 연장된 환자 : 포르모테롤 자체가 QTc 간격 연장을 일으킬 수 있다.
- 4) 갑상선중독증 환자
- 5) 당뇨병 및 그 병력이 있는 환자 : 포르모테롤 투여가 혈당 증가를 유발할 수 있으므로, 당뇨병 환자에서는 혈당을 모니터링하여야 한다.
- 6) 크롬친화성세포종 환자
- 7) 치료되지 않은 저칼륨혈증 환자 :  $\beta$ 2-효능제를 고용량으로 투여 시 심각한 저칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 작용은 저산소증 또는 잔틴유도체, 스테로이드나 이뇨제의 병용 투여에 의해서 악화될 수 있으며, 기관지 확장제의 구제 요법을 수반하는 불안정형 천식환자에 있어서도 주의가 필요하다. 이러한 환자에서는 혈중 칼륨농도를 모니터링하여야 한다.
- 8) 폐결핵 환자 : 코르티코스테로이드를 함유하는 다른 흡입제와 마찬가지로, 활동성 또는 비활동성 폐결핵 환자, 진균성 또는 바이러스성 기도 감염 환자에는 이 약을 신중하게 투여한다.

3. 이상반응

- 1) 이 약은 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤푸마르산염이수화물을 함유하고 있으므로 이들 약물에 대해 보고된 이상반응의 종류 및 강도와 동일하게 발생할 수 있다. 두 약물의 병용으로 인한 이상반응의 증가는 없다.
- 2) 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu$ g) 복용 시 가장 빈번하게 나타난 이상반응은 진전이다. 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu$ g)를 사용한 12주간의 실시한 임상시험에서 떨림은 1회 2번, 1일 2회 경구 흡입한 경우에만 관찰되었다. 치료를 시작하는 초기단계에서 가장 빈번하게 보고되었으며 강도는 경미한 수준이었다.
- 3) 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu$ g)를 천식환자 719명을 대상으로 8-12주간 권장용량으로 실시한 2개의 주요 임상시험에서 나타난 베클로메타손디프로피오네이트 및 포르모테롤푸마르산염이수화물과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 임상시험에서 정신계 장애는 관찰되지 않았지만 흡입용 코르티코스테로이드 약물군의 잠재적인 작용이므로, 이를 포함하였다. 기관별 발현빈도 수에 따라 구분하여 나열하였다.

\* 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( $< 1/10,000$ )

- ① 감염 : 흔하지 않게 비인두염, 구강 칸디다증
- ② 대사 및 영양 장애 : 흔하지 않게 고중성지방혈증
- ③ 정신계 : 빈도 미확인되었으나 정신운동과다활동, 수면장애, 불안, 우울증, 공격성, 행동변화(주로 어린이에서)
- ④ 신경계 : 흔하게 진전, 흔하지 않게 두통
- ⑤ 심혈관계 : 흔하지 않게 빈맥, 동서맥, 협심증, 심근경색

- ⑥ 호흡기계 : 흔하지 않게 인후 자극, 천식 악화, 호흡곤란, 구강인두 통증, 발성장애, 기침
  - ⑦ 소화기계 : 흔하지 않게 오심
  - ⑧ 전신 및 투여부위: 흔하지 않게 피로, 과민성
  - ⑨ 그 외 : 흔하지 않게 심전도상 QT 연장, 코티솔이 없는 소변 감소, 혈중 코티솔 감소, 혈중 칼륨 증가, 혈당 증가, 심전도 상 불량한 r파의 진행
- 4) 포르모테롤 투여와 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다: 진전, 두통, 빈맥, 동서맥, 협심증, 심근경색, 심근허혈 및 QT 연장
- 5) 베클로메타손디프로피오네이트와 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다: 비인두염, 구강 칸디다증, 발성장애, 인후 자극, 과민성, 코티솔 없는 소변 감소, 혈중 코티솔 감소, 혈당 증가
- 6) 포르모테롤과 같은  $\beta_2$ -효능제를 투여한 경우에 전형적으로 나타나는 추가적인 이상 반응은 심계항진, 심방세동, 심실 기외수축, 부정빈맥, 중대한 고칼륨혈증의 잠재성 및 혈압의 증가/감소이다. 흡입용 포르모테롤로 치료하는 동안 불면증, 현기증, 안절부절 및 불안 증세도 종종 보고되었다. 포르모테롤은 또한 근육 경련과 근육통을 유발할 수 있다.
- 7) 베클로메타손디프로피오네이트를 흡입한 경우에 전형적으로 나타나는 추가적인 이상 반응은 기타 구강 진균 감염과 폐렴이다. 흡입용 코르티코스테로이드로 치료하는 동안 미각 장애도 종종 보고되었다.
- 8) 흡입용 코르티코스테로이드의 전신 작용은 특히 장기간 고용량을 투여 받은 환자에서 나타날 수 있다. 발생 가능한 전신작용에는 쿠싱 증후군, 쿠싱양 용모(Cushingoids feature), 부신 억제, 골 무기질 밀도 감소, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 백내장, 녹내장, 시야흐림 등이 있다.
- 9) 발진, 두드러기, 소양증, 눈, 얼굴, 입술 및 목의 홍반과 부종 등을 포함한 과민반응이 발생할 수 있다.
- 10) 다른 흡입제와 마찬가지로 천명과 기침이 증가하고 호흡이 가빠지는 기관지경련이 발생할 수 있다.
- 11) 이 약과 동일한 조성의 저함량 정량분무흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu$ g)의 국내 시판 후 조사
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 5,013명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.62%(81/5,013명, 총 96건)로 보고되었으며, 이 중 중대한 유해사례는 없었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.40%(20/5,013명, 20건)로 보고되었으며, 구강통증, 인후통 각 0.04%(2/5,013명, 2건) 등으로 조사되었다.
- 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.26%(13/5,013명, 13건)로 구강통증, 인후통 각 0.04%(2/5,013명, 2건), 볼점막거칠어짐, 출혈성위염, 경구불편감, 구내염, 갈증, 배뇨곤란, 쇠소리, 눈충혈, 가슴불편함, 각 0.02%(1/5,013명, 1건)가 보고되었다.
- 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해
- 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 위장관계 장애: 구내염, 설염, 궤양성구내염

#### 4. 일반적 주의

- 1) 치료를 중단하고자 할 때에는 용량을 점차적으로 줄이는 방법이 추천되며 갑자기 중단하면 안 된다.
- 2) 만일 환자가 치료가 불충분하다고 느끼는 경우, 주의가 요구된다. 구제요법으로서 기관지 확장제 사용이 증가하는 것은 천식의 악화를 의미하는 것이며 천식치료요법을 재설정할 필요가 있다. 갑작스러운 또는 점차적인 천식조절의 악화는 생명을 위협할 수도 있으므로 환자에 대한 신속한 의학적 평가가 필요하다. 이런 상황에서는 흡입용 혹은 경구용 코르티코스테로이드 요법을 증가하거나, 만일 감염이 의심되는 경우에는 항생제 요법의 추가를 고려할 수 있다.
- 3) 천식 증상 악화기에 이 약 투여를 시작해서는 안 된다. 이 약을 사용하는 동안 심각한 천식 관련 이

상반응 및 증상악화가 나타날 수 있다. 이 약 사용 후에도 천식증상이 조절되지 않거나 악화되면 치료를 지속할지에 대한 의학적 조언을 구해야 한다.

4) 다른 흡입제와 마찬가지로 이 약 투여 후 바로 천명이 증가되면서 기관지 경련이 일어날 수 있다. 이는 즉각 속효성 기관지 확장제로 치료해야 합니다. 또한 이 약의 투여를 즉각 중단하고 치료 방법을 재평가하고 필요한 경우 대체요법이 강구되어야 한다.

5) 이 약은 천식의 초기치료요법으로 사용되어서는 안된다. 환자는 급성천식발작의 치료를 위해 속효성 기관지 확장제를 항상 휴대하여야 한다.

6) 환자는 증상이 없을 때에도 의사의 처방에 따라 이 약을 매일 흡입하도록 한다. 천식증상이 잘 조절되면 점차적으로 감량을 고려해야 한다. 감량을 위해 환자의 상태를 정기적으로 진단하는 것이 중요하다. 천식증상을 조절할 수 있는 최저용량으로 사용해야 한다(용법용량 항 참조).

7) 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로, 특히 고용량을 장기간 연용한 환자에서 전신작용이 나타날 수 있으나 이러한 전신작용은 경구용 스테로이드 투여 시보다는 발생률이 낮다. 발생 가능한 전신작용은 쿠싱증후군, 쿠싱양 용모(Cushingoids feature), 부신억제, 소아에서의 성장지연, 골 무기질 밀도 감소, 백내장, 녹내장 등이 있으며, 드물게는 정신신경계의 정신운동과다행동, 수면장애, 불안, 우울증 또는 공격성(주로 어린이에게) 등을 포함하는 정신적 또는 행동적인 영향이 나타날 수도 있다.

그러므로 치료방법을 정기적으로 검토하고 흡입 코르티코스테로이드의 용량을 효과적인 조절이 유지되는 최저 용량으로 조절해야 한다.

8) 흡입용 스테로이드를 고용량 장기 투여한 환자는 부신 억제와 급성 부신손상이 올 수 있다. 16세 미만 소아가 베클로메타손디프로피오네이트를 추천용량보다 더 많이 복용했을 경우 특히 위험할 수 있다. 급성 부신 손상을 야기할 수 있는 경우는 외상, 수술, 감염을 포함하여 용량을 급격히 줄였을 경우에도 나타날 수 있다. 나타나는 증상은 분명하지 않으나, 식욕부진, 복통, 체중감소, 피로감, 두통, 오심, 구토, 저혈압, 의식감퇴, 저혈당, 발작 등이다.

9) 스트레스나 대기수술 기간 동안에는 부가적인 전신적 스테로이드 사용이 고려되어야 한다. 이전의 전신 스테로이드요법으로 부신기능이 손상된 것으로 의심되는 어떠한 이유라도 있는 경우 이 약으로 전환할 때 주의하여야 한다. 경구용 코르티코스테로이드 요법에서 흡입용 코르티코스테로이드 요법으로 전환한 환자는 부신손상의 위험이 상당 기간 동안 유지될 수 있다. 과거에 고용량의 코르티코스테로이드 요법이 긴급히 필요했던 환자나 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드로 장기간 치료받은 환자에서는 위험이 있을 수도

있다. 부신손상의 정도에 대해서는 전문가의 조언이 필요하다.

10) 구강인두 칸디다증의 위험을 최소화하기 위해 이 약 흡입 후 양치를 하거나 물로 입을 행궤준다.

11) 할로겐 마취제로 마취가 필요한 경우, 심부정맥의 위험이 있으므로 마취 시작 전 적어도 12시간 동안은 이 약을 투여하지 않는다.

12) 특히, 이 약 투여 중에 수두 또는 홍역에 감염되면 치명적인 경과에 이를 수 있으므로 다음의 주의가 필요하다.

① 이 약 투여 전에 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종의 유무를 확인한다.

② 수두 또는 홍역의 병력이 없는 환자에 대해서는 수두 또는 홍역에의 감염을 최대한 방지하여 충분한 배려와 관찰을 한다. 감염이 의심스러운 경우와 감염된 경우에는 즉시 진찰을 받아 지도하고 적절한 처치를 한다.

③ 수두 또는 홍역의 병력과 예방접종을 받은 적이 있는 환자에서도 이 약 투여중에 수두 또는 홍역이 나타날 가능성이 있으므로 유의한다.

13) 이 약은 운전 및 기계작동 능력에 영향을 미치지 않는다.

14) 기존 치료법에 살메테롤 또는 위약을 추가했을 때의 안전성을 비교하고자 실시된 미국의 대규모 임상 시험(SMART) 결과, 살메테롤 투여군에서 천식관련 사망이 증가하였다. 이 임상 시험 결과는 아프리

카게 미국인 환자의 경우 위약 투여 시에 비해 살메테롤 투여 시 중대한 호흡기계 관련이상반응 또는 사망의 위험이 클 수 있음을 제시한다. 이러한 결과가 약물유전학 또는 다른 요인에 의한 것인지는 알려지지 않았다.

15) 전신 및 국소 코르티코스테로이드 사용으로 시력장애가 보고될 수 있다. 환자에게 시야흐림 또는 기타 시력장애와 같은 증상이 나타날 경우, 환자를 안과의사에게 보내 백내장, 녹내장 또는 전신 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후 보고된 중심장액맥락망막병(CSCR)과 같은 희귀질환을 포함해 발생 가능한 원인 평가를 고려해야 한다.

## 5. 상호작용

1) 천식환자에서  $\beta$ -차단제(점안제 포함)의 사용을 피해야 한다. 부득이한 이유로  $\beta$ -차단제를 투여하였을 경우, 포르모테롤의 효과를 약화시키거나 저해할 수 있다.

2) 다른  $\beta$ -효능제를 함유하는 약물과의 병용은 부가적인 작용을 나타낼 수 있다. 따라서 테오필린 또는 다른  $\beta$ -효능제를 포르모테롤과 병용 처방 시에는 주의하여야 한다.

3) 항부정맥약(퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드), 페노티아진계 약물, 항히스타민제, MAO 저해제, 삼환계 항우울제와의 병용 투여는 QTc 간격을 연장시키고 심실성부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.

4) L-도파, L-티록신, 옥시토신, 알코올은  $\beta$ 2-효능제에 대한 심장 내성을 손상시킬 수 있다.

5) 푸라졸리돈, 프로카바진과 같이 유사 특성을 가지는 제제를 포함하는 MAO 저해제와의 병용 투여는 고혈압 반응을 약화시킬 수 있다.

6) 할로겐화 탄화수소로의 마취를 병용하는 환자에서는 부정맥의 위험이 증가한다.

7) 잔틴유도체, 스테로이드 또는 이뇨제와의 병용투여 시  $\beta$ 2-효능제의 저칼륨성 효과를 강화시킬 수 있다. 저칼륨혈증은 디기탈리스 배당체 투여 환자에서 부정맥을 증가시킬 수 있다.

8) 베클로메타손디프로피오네이트는 에스테라제 효소를 통해 매우 빠른 대사를 겪는다. 베클로메타손은 다른 코르티코스테로이드보다 CYP3A 대사에 덜 의존적이며 일반적으로 상호작용은 거의 없다. 그러나 강력한 CYP3A억제제(리토나비어, 코비시스타트)를 병용투여 시 전신 효과가 발생할 가능성을 배제할 수 없으므로 투여 전 주의를 기울이고 모니터링을 해야한다.

## 6. 임부 및 수유부에의 투여

1) 수태능에 대해서는 사람에 대한 자료는 없으나, 랫드를 대상으로 실시한 동물실험에서 이 약 중 베클로 메타손디프로피오네이트가 고용량에서 암컷 랫드의 수태능 감소, 착상 감소 및 배아 독성이 보고되었다.

2) 임신부에게 이 약을 사용한 임상시험자료는 없다. 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤 병용 요법의 동물실험 결과, 고용량으로 전신에 노출되었을 때 생식독성과 태아독성이 관찰되었다. 임신 중인 동물에게 고용량의 코르티코스테로이드를 투여하는 경우 태아 발달에 구순열 및 자궁 내 성장지연과 같은 비이상성을 야기하는 것으로 알려져 있다.  $\beta$ 2-효능제의 자궁수축작용에 의해 출산이 앞당겨질 수 있다. 포르모테롤은 임신부, 특히 임신말기 또는 분만 동안에는 권장되지 않는다. 이 약은 임신부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

3) 이 약은 수유부에 대한 임상자료는 없다. 포르모테롤은 동물에서 유즙으로 분비되는 것이 관찰되었다. 동물실험 자료는 없지만, 다른 코르티코스테로이드 제제처럼 베클로메타손디프로피오네이트도 유즙으로 분비될 것으로 추정된다. 이 약은 수유부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

## 7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이 약의 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

## 8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

## 9. 과량 투여시의 처치

- 1) 천식환자에 이 약을 4번까지 누적투여(베클로메타손디프로피오네이트 800 $\mu$ g, 포르모테롤 24 $\mu$ g)한 결과, 활력징후에 이상을 일으키지 않았으며, 중대한 또는 중증의 이상반응은 관찰되지 않았다.
- 2) 천식환자에 이 약과 동일한 성분의 저함량 정량분무흡입제(BDP/FF 100/6)를 12번까지 누적투여(베클로 메타손디프로피오네이트 1,200 $\mu$ g, 포르모테롤 72 $\mu$ g)한 결과, 활력징후에 이상을 일으키지 않았으며, 중대한 또는 중증의 이상반응은 관찰되지 않았다.
- 3) 포르모테롤의 과량투여 시에는  $\beta$ 2-효능제에서 나타나는 전형적인 증상과 같이 오심, 구토, 두통, 진전, 심계항진, 빈맥, 부정맥, QTc 간격 연장, 대사성 산증, 저칼륨혈증, 고혈당증 등이 나타난다. 이 때 보조요법 및 대증요법이 요구될 수 있으며, 심각한 경우 입원해야한다. 심장선택성  $\beta$ -차단제의 사용을 고려할 수 있으나,  $\beta$ -차단제의 투여는 기관지경련을 유발할 수 있기 때문에 매우 신중해야 한다. 또한, 혈청 칼륨농도를 모니터링 해야 한다.
- 4) 베클로메타손디프로피오네이트를 급성으로 권장량 보다 과량 투여 시, 일시적인 부신기능 억제가 올 수 있다. 이러한 경우 응급조치를 취할 필요는 없으며, 부신기능은 수일 내로 회복된다. 이는 혈중 코르티솔 농도의 측정을 통해 확인할 수 있다. 이러한 환자에 있어서는 천식을 조절할 수 있는 충분한 양을 지속하여 투여한다. 베클로메타손디프로피오네이트를 만성으로 과량 투여 시에는 부신기능 억제의 위험이 있으며, 부신여량의 모니터링이 필요할 수 있다. 이러한 환자의 경우라도 천식을 조절할 수 있는 적절한 용량으로 이 약을 지속하여 투여할 수 있다.

## 10. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 흡입할 때에는 똑바로 서거나 앉은 자세에서 흡입해야 한다.
- 2) 흡입기 사용 방법
  - ① 외관 확인 : 흡입량 표시계를 통해 잔여 흡입 횟수를 확인할 수 있다. 흡입할 수 있는 용량이 남아있는 경우에는 “1”에서 “120”사이의 숫자가 표시된다.
  - ② 개봉 : 흡입기를 똑바로 세워서 단단히 잡은 후 뚜껑을 완전히 연다.
  - ③ 흡입 : 흡입구를 입 안에 물고, 입술로 그 주변을 덮은 후 빠르고 깊게 약물을 흡입한 후 약 5-10 초간 숨을 참았다가 천천히 숨을 뱉는다.
  - ④ 닫기 : 흡입기를 똑바로 세우고 뚜껑을 완전히 닫는다. 흡입량 표시계는 남은 흡입 횟수를 나타낸다.
- 3) 뚜껑이 완전히 열렸을 때에만 흡입할 수 있는 용량을 방출한다. 뚜껑을 열어 흡입하고 뚜껑을 닫는 일련의 동작으로 흡입 용량의 횟수를 계산할 수 있다.
- 4) 항상 흡입기의 뚜껑을 완전히 닫아야 한다. 흡입기를 통하여 흡입을 하지 않았을 때에는 뚜껑을 닫아도 제품 표면의 창에 표시되는 숫자가 감소하지 않는다.
- 5) 흡입기를 사용할 때는 호흡을 빠르고 깊게 해야 최적의 용량이 폐에 전달될 수 있다. 흡입 후에는 약 5-10 초간(또는 가능한 길게) 숨을 참고 기다렸다가 숨을 뱉는 것을 권장한다.
- 6) 환자들은 약물을 흡입하기 전이나 흡입한 후에 흡입기를 통해 숨을 뱉는 동작은 흡입기의 성능에 영향을 미치므로 반드시 삼가야 한다.
- 7) 흡입 후에는물로 입을 헹구거나 가글을 하거나 양치질을 해야 한다.
- 8) 다음의 경우에는 사용하지 않는다.
  - ① 사용기간이 지난 경우
  - ② 호일 포장을 제거한 후 6개월 이상 경과한 경우
  - ③ 흡입기가 손상된 경우
  - ④ 흡입량 표시계 창에 “0”이 표시된 경우
  - ⑤ 흡입량 표시계 창을 읽을 수 없는 경우

## 11. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 수분으로부터 보호하기 위하여 포장 형태 그대로 저장한다. 최초로 사용하기 직전에 흡입제의 호일 포장을 제거한다.

## 12. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

이 약은 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤을 함유한 건조분말흡입제로 공기역학질량직경(MMAD, mass median aerodynamic diameter)의 평균이  $1.4 \mu\text{m} \sim 1.7 \mu\text{m}$ 인 초미세 에어로졸을 생성하여 두 활성성분의 동시 침착을 일으킨다.

이 약의 두 가지 활성성분은 각각 다른 작용기전을 가지고 있다. 베클로메타손디프로피오네이트는 약한 글루코코르티코이드 수용체 결합 친화도를 가지는 전구 약물로 에스테라아제 효소에 의해 활성 대사체인 B17MP(Beclometasone-17-monopropionate)로 대사된다. 이 대사체는 전구 약물인 베클로메타손디프로피오네이트보다 더 강한 항염 작용을 가진다. 포르모테롤은 가역적인 기도 폐쇄 환자에 있어 기관지 평활근을 이완시키는 선택적  $\beta_2$  아드레날린성 효능제이다. 기관지 이완 효과는 흡입 후 1~3분 내에 신속하게 나타나며 단회 투여 후 12시간 동안 지속된다.

### 2) 약동학적 정보

#### ① 베클로메타손디프로피오네이트

흡수, 분포, 대사: 흡입된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐를 통해 신속하게 흡수된다. 흡수되기 전에 대부분의 조직에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 그 활성대사체인 B17MP로 전환된다. 활성대사체의 전신이용률은 폐 및 경구로 삼킨 용량의 위장관 흡수에 의해 증가한다. 그러나 경구로 삼킨 베클로메타손디프로피오네이트의 생체이용률은 무시할 수 있는 수준이지만, 전신순환으로 들어가기 전 전환되어 활성대사체로서 흡수되는 B17MP는 투여 용량의 일부를 차지한다. 흡입 용량이 증가함에 따라 전신 노출은 거의 선형적으로 증가한다. 가압정량흡입제에서 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체인 B17MP의 절대 생체 이용률은 각각 2%, 62%이다. 정맥투여 후의 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체는 높은 혈장 청소율을 보였고(각각 150, 120L/h), 정상상태에서 베클로메타손디프로피오네이트의 분포용적은 20L로 작았으며, 그 활성 대사체는 424L로 큰 분포용적을 보였다. 베클로메타손디프로피오네이트는 주로(82 %) B17MP로 대사되며, 혈장 단백질 결합률은 중간정도(87 %)로 높았다.

배설: 베클로메타손디프로피오네이트는 주로 극성 대사체가 분변으로 배설되는 경로를 따른다. 베클로메타손디프로피오네이트와 그 대사체의 신장 배설은 무시할 만한 수준이다. 베클로메타손디프로피오네이트와 B17MP의 반감기는 각각 0.5h, 2.7h이다.

특수 집단: 간장애 환자와 신장애 환자에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나 베클로메타손디프로피오네이트는 장관액, 혈청, 폐 및 간에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 빠르게 분해되어 더 극성이 높은 B21MP(Beclometasone-21-monopropionate), B17MP 및 beclometasone로 전환되므로 간 장애는 베클로메타손디프로피오네이트의 약물동력학 및 안전성에 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 베클로메타손디프로피오네이트 또는 그 대사체는 노에서 추적되지 않기 때문에, 신장애 환자에 대한 전신 노출 증가에 관한 관찰은 없었다.

선형성: 이 약과 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )의 두 유효성분에 대한 폐 생체이용률과 총 전신 노출을 평가하기 위한 임상약리연구가 수행되었다. 성인으로 이루어진 30명의 천식환자에서 이 약과 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )를 단회투여(4번/일)한 결과, 베클로메타손디프로피오네이트의 활성 대사체인 B17MP의 폐 생체이용률 및 총 전신노출은 이 약 및 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )의 허가된 용량 범위에서 노출이 투여량과 비례하여 증가한다.

#### ② 포르모테롤

흡수와 분포: 흡입 후 포르모테롤은 폐와 위장관을 통해 흡수되며, 정량분무흡입기로 흡입되는 양은 60%~90%이다. 경구로 삼킨 양의 최소 65%는 위장관을 통해 흡수된다. 경구 투여 후, 전환되지 않은 약물의 최고 혈중 농도는 투여 후 0.5~1시간 사이에 나타난다. 혈장 단백질 결합률은 61%~64%이고

34%는 알부민과 결합한다. 치료용량으로 투여할 경우 결합이 포화되지는 않는다. 경구 투여 후, 반감기는 2~3시간이다. 포르모테롤의 흡수는 포르모테롤푸마르산염을 12 µg~96 µg으로 증량하는 경우 선형적으로 증가하였다.

대사: 포르모테롤은 광범위하게 대사되며, 대부분 phenolic hydroxyl 기에 직접 결합한다. Glucuronide acid 포함체는 불활성화 된다. 두 번째로 많이 일어나는 경로는 O-탈메틸화 후 phenolic 2'-hydroxyl기에 결합되는 것이다. 포르모테롤의 O-탈메틸화에는 CYP450 동종효소인 CYP2D6, CYP2C19 및 CYP2C9가 관여한다. 간에서 주로 대사한다. 포르모테롤은 치료 농도에서 CYP450 효소를 억제하지 않는다.

배설: 건조분말흡입제를 단회투여 한 후 포르모테롤의 뇨 중 누적 배설량은 투여량을 12 - 96 µg 로 증가시키면 선형으로 증가한다. 평균적으로 미변환체로의 배설은 8%이고, 포르모테롤로의 배설은 25%였다. 건강한 피험자 12명에게 120 µg을 흡입기로 단회 투여 한 후 측정된 혈장 농도를 기반으로 하여 측정된 평균 반감기는 10시간이었다. (R,R)- 및 (S,S)- 거울상 이성질체는 뇨 중으로 배설된 미변환제 약물의 각각 40%와 60%로 발견되었다. 두 거울상 이성질체의 상대적인 비율은 시험 용량 범위에서 일정하게 유지되었고 반복 투여 후에 한 이성질체가 다른 이성질체 보다 상대적으로 더 많이 축적된다는 증거는 없었다.

40~80 µg을 건강한 피험자에게 경구투여 한 후, 투여량의 6%~10%가 뇨 중에서 대사되지 않은 형태 배설되었다. 투여량의 최대 8%가 글루쿠로니드로 배설되었다. 포르모테롤의 경구투여 용량의 총 67%가 주로 대사체로 뇨를 통해 배설되었고 나머지는 분변으로 배설되었다. 포르모테롤의 신장 청소율은 150 ml/분이다.

특수집단: 간장애 환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.

### 3) 임상시험 정보

① 기관지 확장효과(FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12h</sub>)에 대한 연구를 위해 부분적으로 조절되거나 조절되지 않는 성인 천식 환자 60명을 대상으로 이 약(BDP/FF 200/6µg)과 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6µg)를 2가지 단회요법(1번 또는 4번 흡입)으로 각각 투약하였다. 이 약(BDP/FF 200/6µg)과 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6µg)의 보정된 FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12h</sub> 평균 차이(95% 신뢰구간)는 두 제제의 낮은 용량 수준의 포르모테롤(1번 흡입, FF 총 6µg) 및 높은 용량 수준의 포르모테롤(4번 흡입, FF 총 24µg)에 대해 각각 0.029L(-0.018 ~ 0.076), 0.027L(-0.020 ~ 0.073)였다. 이는 치료간의 보정된 평균 차이에 대한 두 약물의 95% 신뢰구간의 하한치가 사전 규정된 비열등성의 한계치인 -0.12L보다 월등히 높음을 보였다, 즉, 이 약의 두 가지 단회요법(FF 총 6µg 또는 24µg)의 기관지 확장효과(FEV<sub>1</sub>, AUC<sub>0-12h</sub>)가 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6µg)에 비해 비열등함을 입증하였다.

### 4) 독성시험 정보

① 랫드에서 생식 시험 연구는 용량 의존적인 영향을 보였다. 고용량의 베클로메타손디프로피오네이트는 암컷 수태능 감소, 착상 횟수 감소 및 태아 독성과 관련이 있었다. 고용량의 코르티코스테로이드를 임신한 동물에게 투여하는 경우, 구개열이나 자궁 내 발달 지연과 같이 태아 발달이 비이상적으로 나타나는 것으로 알려져 있고, 이 약의 영향은 주로 베클로메타손디프로피오네이트 때문인 것으로 보인다. 이러한 영향은 활성 대사체인 B17MP의 전신 노출이 높을 경우(환자에서 예상되는 혈장 농도 200배 이상)에만 나타났다.

추가적으로, 동물실험에서 임신과 분만의 기간이 증가하는 것은 β2-교감신경성자극제가 자궁수축을 억제하는 작용을 하기 때문인 것으로 보인다.

② 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤 복합제로 실시한 유전독성 시험에서 잠재적 돌연변이 유발 효과를 보이지 않았다. 복합제의 발암성 시험은 수행하지 않았다. 그러나 개별 성분에 대해 보고된 동물실험 데이터는 인체에 있어서 잠재적인 발암 위험성을 나타내지 않는다.

## 12. 전문가를 위한 정보

## 1) 약리작용

이 약은 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤을 함유한 건조분말흡입제로 공기역학질량직경(MMAD, mass median aerodynamic diameter)의 평균이  $1.4 \mu\text{m} \sim 1.7 \mu\text{m}$ 인 초미세 에어로졸을 생성하여 두 활성성분의 동시 침착을 일으킨다. 이 약의 두 가지 활성성분은 각각 다른 작용기전을 가지고 있다. 베클로메타손디프로피오네이트는 약한 글루코코르티코이드 수용체 결합 친화도를 가지는 전구 약물로 에스테라아제 효소에 의해 활성 대사체인 B17MP<sup>2)</sup>로 대사된다. 이 대사체는 전구 약물인 베클로메타손디프로피오네이트보다 더 강한 항염 작용을 가진다. 포르모테롤은 가역적인 기도 폐쇄 환자에 있어 기관지 평활근을 이완시키는 선택적  $\beta_2$  아드레날린성 효능제이다. 기관지 이완 효과는 흡입 후 1~3분 내에 신속하게 나타나며 단회 투여 후 12시간 동안 지속된다.

## 2) 약동학적 정보

### ① 베클로메타손디프로피오네이트

흡수, 분포, 대사: 흡입된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐를 통해 신속하게 흡수된다. 흡수되기 전에 대부분의 조직에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 그 활성대사체인 B17MP로 전환된다. 활성대사체의 전신이용률은 폐 및 경구로 삼킨 용량의 위장관 흡수에 의해 증가한다. 그러나 경구로 삼킨 베클로메타손디프로피오네이트의 생체이용률은 무시할 수 있는 수준이지만, 전신순환으로 들어가기 전 전환되어 활성대사체로서 흡수되는 B17MP는 투여 용량의 일부를 차지한다. 흡입 용량이 증가함에 따라 전신 노출은 거의 선형적으로 증가한다. 가압정량흡입제에서 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체인 B17MP의 절대 생체 이용률은 각각 2%, 62%이다. 정맥투여 후의 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체는 높은 혈장 청소율을 보였고(각각 150, 120L/h), 정상상태에서 베클로메타손디프로피오네이트의 분포용적은 20L로 작았으며, 그 활성 대사체는 424L로 큰 분포용적을 보였다. 베클로메타손디프로피오네이트는 주로(82 %) B17MP로 대사되며, 혈장 단백질 결합률은 중간정도(87 %)로 높았다.

배설: 베클로메타손디프로피오네이트는 주로 극성 대사체가 분변으로 배설되는 경로를 따른다. 베클로메타손디프로피오네이트와 그 대사체의 신장 배설은 무시할 만한 수준이다. 베클로메타손디프로피오네이트와 B17MP의 반감기는 각각 0.5h, 2.7h이다.

특수 집단: 간장애 환자와 신장애 환자에서의 이 약에 사용에 대한 자료는 없다. 그러나 베클로메타손디프로피오네이트는 장관액, 혈청, 폐 및 간에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 빠르게 분해되어 더 극성이 높은 B21MP<sup>3)</sup> B17MP 및 beclometasone로 전환되므로 간 장애는 베클로메타손디프로피오네이트의 약물동력학 및 안전성에 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 베클로메타손디프로피오네이트 또는 그 대사체는 뇨에서 추적되지 않기 때문에, 신장애 환자에 대한 전신 노출 증가에 관한 관찰은 없었다.

선형성: 이 약과 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )의 두 유효성분에 대한 폐 생체이용률과 총 전신 노출을 평가하기 위한 임상약리연구가 수행되었다. 성인으로 이루어진 30명의 천식환자에서 이 약과 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )를 단회투여(4번/일)한 결과, 베클로메타손디프로피오네이트의 활성 대사체인 B17MP의 폐 생체이용률 및 총 전신노출은 이 약 및 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )의 허가된 용량 범위에서 노출이 투여량과 비례하여 증가한다.

### ② 포르모테롤

흡수와 분포: 흡입 후 포르모테롤은 폐와 위장관을 통해 흡수되며, 정량분무흡입기로 흡입되는 양은 60%~90%이다. 경구로 삼킨 양의 최소 65%는 위장관을 통해 흡수된다. 경구 투여 후, 전환되지 않은 약물의 최고 혈중 농도는 투여 후 0.5~1시간 사이에 나타난다. 혈장 단백질 결합률은 61%~64%이고 34%는 알부민과 결합한다. 치료용량으로 투여할 경우 결합이 포화되지는 않는다. 경구 투여 후, 반감기는 2~3시간이다. 포르모테롤의 흡수는 포르모테롤푸마르산염을 12  $\mu\text{g}$ ~96  $\mu\text{g}$ 으로 증량하는 경우 선형적으로 증가하였다.

대사: 포르모테롤은 광범위하게 대사되며, 대부분 phenolic hydroxyl 기에 직접 결합한다. Glucuronide acid

포합체는 불활성화 된다. 두 번째로 많이 일어나는 경로는 O-탈메틸화 후 phenolic 2'-hydroxyl기에 결합 되는 것이다. 포르모테롤의 O-탈메틸화에는 CYP450 동종효소인 CYP2D6, CYP2C19 및 CYP2C9가 관여 한다. 간에서 주로 대사한다. 포르모테롤은 치료 농도에서 CYP450 효소를 억제하지 않는다.

배설: 건조분말흡입제를 단회투여 한 후 포르모테롤의 뇨 중 누적 배설량은 투여량을 12 - 96  $\mu\text{g}$  로 증가시키면 선형으로 증가한다. 평균적으로 미변환체로의 배설은 8%이고, 포르모테롤로의 배설은 25% 였다. 건강한 피험자 12명에게 120  $\mu\text{g}$ 을 흡입기로 단회 투여 한 후 측정된 혈장 농도를 기반으로 하여 측정된 평균 반감기는 10시간이었다. (R,R)- 및 (S,S)- 거울상 이성질체는 뇨 중으로 배출된 미변환제 약 물의 각각 40%와 60%로 발견되었다. 두 거울상 이성질체의 상대적인 비율은 시험 용량 범위에서 일정 하게 유지되었고 반복 투여 후에 한 이성질체가 다른 이성질체 보다 상대적으로 더 많이 축적된다는 증 거는 없었다.

40~80  $\mu\text{g}$ 을 건강한 피험자에게 경구투여 한 후, 투여량의 6%~10%가 뇨 중에서 대사되지 않은 형태 배설되었다. 투여량의 최대 8%가 글루쿠로니드로 배설되었다. 포르모테롤의 경구투여 용량의 총 67%가 주로 대사체로 뇨를 통해 배설되었고 나머지는 분변으로 배설되었다. 포르모테롤의 신장 청소율은 150 ml/분이다.

특수집단: 간장애 환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.

### 3) 임상시험 정보

① 696명의 중등도에서 중증의 천식환자에서 기관지 확장에 대한 코르티코스테로이드의 유효성을 평가 하기위해 이 약의 저함량 건조흡입분말제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )와 저함량 가압흡입제(100/6 $\mu\text{g}$ )를 비교하였다. 1회 1번 또는 2번, 1일 2회를 12주간 투여하였을 때, 두 약 모두 투여 전의 FEV1이 기저값 대비 임상적 으로 유의하게 개선된 것이 관찰되었으며 이는 적어도 평균 250mL이 증가함을 보였다. 1회 1번 또는 1 회 2번 투여에서 두 제제간의 차이는 없었다. 아침 PEF에서는 유의한 용량-반응이 관찰되었으나 투여 전 FEV1에 대해서는 용량-반응의 통계적 유의성에 도달하지 못했다.

② 지속성  $\beta_2$ -효능제에 대한 유효성을 평가하기위해 중등도에서 중증의 천식환자를 대상으로 저함량 건 조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )와 저함량 가압흡입제(100/6 $\mu\text{g}$ )을 비교하였다. 단회투여 후 초기 12시간까 지 폐기능(FEV1, AUC0-12h)을 검사하였다. 위약과 비교하였을 때, 1번 흡입과 4번 흡입 모두 폐기능이 유의하게 개선되었다. 저함량 건조흡입분말제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )의 두 용법(1번 흡입, 4번 흡입) 모두 저함 량 가압흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )보다 열등하지 않았으며 통계적으로 유의한 용량-반응이 관찰되었다.

③ 치료기간 동안, 투여 전 아침 PEF 기저값의 변화를 확인하기 위해 저함량 가압흡입제(BDP/FF 100/6  $\mu\text{g}$ )로 1회 1번, 1일 2회, 4주간 투여하여 조절된 755명의 천식환자를 무작위 배정하여 8주간 저함량 가 압흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ ), 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ ), 그리고 베클로메타손디프로피오네 이트 건조분말흡입제(100 $\mu\text{g}$ )를 1회 1번, 1일 2회 투약하였다. 8주간의 투약 후, 두 복합제는 베클로메타손 디프로피오네이트 단일 요법보다 유의하게 우수한 효과를 보였고, 두 복합제 간에는 차이가 발견되지 않았다.

④ 나이, 질병에 상관없이 이 약의 흡입기(인할러)를 사용할 수 있는지를 확인하기 위한 연구가 수행되 었다. 중등도 및 중증의 천식 및 만성폐쇄성폐질환 환자를 포함하여 5세~84세의 89명 환자모두 나이, 질 병의 심각도와 관계없이 흡입기를 활성화시키기 위한 충분한 흡기가 가능하였다.

⑤ 기관지 확장효과(FEV1, AUC0-12h)에 대한 연구를 위해 부분적으로 조절되거나 조절되지 않는 성인 천식환자 60명을 대상으로 이 약(BDP/FF 200/6 $\mu\text{g}$ )과 이 약의 저함량 건조분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )를 2가지 단회요법(1번 또는 4번 흡입)으로 각각 투약하였다. 이 약(BDP/FF 200/6 $\mu\text{g}$ )과 이 약의 저함량 건조 분말흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu\text{g}$ )의 보정된 평균 차이(95% 신뢰구간)는 두 제제의 낮은 용량 수준의 포르모테 롤(1번 흡입, FF 총 6 $\mu\text{g}$ ) 및 높은 용량 수준의 포르모테롤(4번 흡입, FF 총 24 $\mu\text{g}$ )에 대해 각각 0.029L(-0.018 ~ 0.076), 0.027L(-0.020 ~ 0.073)였다. 이는 치료간의 보정된 평균 차이에 대한 두 약물의

95% 신뢰구간의 하한치가 사전 규정된 비열등성의 한계치인  $-0.12L$ 보다 월등히 높음을 보였다, 즉, 이 약의 두 가지 단회요법(FF 총  $6\mu g$  또는  $24\mu g$ )의 기관지 확장효과(FEV1, AUC0-12h)가 저함량 건조분말 흡입제(BDP/FF 100/6 $\mu g$ )에 비해 비열등함을 입증하였다.

#### 4) 독성시험 정보

① 랫드에서 생식 시험 연구는 용량 의존적인 영향을 보였다. 고용량의 베클로메타손디프로피오네이트는 암컷 수태능 감소, 착상 횟수 감소 및 태아 독성과 관련이 있었다. 고용량의 코르티코스테로이드를 임신한 동물에게 투여하는 경우, 구개열이나 자궁 내 발달 지연과 같이 태아 발달이 비이상적으로 나타나는 것으로 알려져 있고, 이 약의 영향은 주로 베클로메타손디프로피오네이트 때문인 것으로 보인다. 이러한 영향은 활성 대사체인 B17MP의 전신 노출이 높을 경우(환자에서 예상되는 혈장 농도 200배 이상)에만 나타났다. 추가적으로, 동물실험에서 임신과 분만의 기간이 증가하는 것은  $\beta 2$ -교감신경성자극제가 자궁수축을 억제하는 작용을 하기 때문인 것으로 보인다.

② 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤 복합제로 실시한 유전독성 시험에서 잠재적 돌연변이 유발 효과를 보이지 않았다. 복합제의 발암성 시험은 수행하지 않았다. 그러나 개별 성분에 대해 보고된 동물실험 데이터는 인체에 있어서 잠재적인 발암 위험성을 나타내지 않는다.

## 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

지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료

#### ○ 용법·용량

이 약은 경구흡입용으로만 사용하여야 한다.

이 약은 천식의 초기치료용은 아니며 용량은 질환의 중증도에 따라 개인별로 조절해야 한다. 이는 치료의 시작 시기뿐 아니라 용량 조절 시기에도 고려되어야 한다. 만일 환자가 복합제로서 가능한 용량 이외의 용량을 필요로 하는 경우 적절한 용량의  $\beta$ 2-효능제나 코르티코스테로이드를 개개 성분의 흡입제로 처방받아야 한다.

이 약은 다른 흡입제의 베클로메타손디프로피오네이트 보다 적은 용량에서 천식 치료에 효과를 나타낸다. 따라서 이 약을 사용하기 전에 베클로메타손디프로피오네이트를 포함하는 다른 흡입제를 사용하였던 환자의 경우, 적절한 용량을 의사와 상의해야한다.

이 약의 최적 투여량을 유지하기 위해 정기적으로 환자를 평가해야 하며, 의사나 약사의 조언 없이 환자 임의로 투여량을 변경하지 않도록 한다. 또한 증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 사용하도록 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.

- 성인

1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다.

1일 최대 흡입횟수는 4번이다.

- 소아

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

- 고령자

고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없지만, 일반적으로 고령자는 생리적 기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

- 간장애 또는 신장애 환자

간장애 환자 또는 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤푸마르산염수화물은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간경화 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

**1.3 원료의약품등록(DMF) 사항**

○ 베클로메타손디프로피오네이트(미분화)

※ 제조소, 소재지 및 등록번호 비공개(업체 요청)

○ 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)

※ 제조소, 소재지 및 등록번호 비공개(업체 요청)

**1.4 허가조건 (해당하는 경우)**

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 따른 재심사 대상, 6년

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) <붙임 2 참조>

○ (기타) 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'20.03.30.	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	
보완접수 일자	-	-	-	-	
최종처리 일자	'21.04.29	-	-	-	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

# [붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분	제출자료	자료 번호 <sup>주1)</sup>																				비고													
		2								3				4				5					6		7	8									
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나		다	라			가	나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가		나	다			라	가	나						
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	*	*	*	*	○	x	○	○	
제출여부	○	기 등록된 DMF 원료의약품								○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	제28조제2항에 따라 면제								○	x	○	○			

- 제출자료 목록(제출자료는 밑줄로 구분)
  - 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
      - 3) 제조방법에 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
      - 8) 용기 및 포장에 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
      - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
  - 3. 안정성에 관한 자료
    - 가. 원료의약품에 관한 자료
      - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      - 2) 가속시험자료
    - 나. 완제의약품에 관한 자료
      - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      - 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
  - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  - 2) 의존성
  - 3) 항원성 및 면역독성
  - 4) 작용기전독성
  - 5) 대사물
  - 6) 불순물
  - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  - 2) 흡수
  - 3) 분포
  - 4) 대사
  - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
  - 1) 생물약제학 시험보고서
  - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  - 3) 약동학(PK) 시험보고서
  - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
  - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청 품목은 기허가된 베클로메타손, 포르모테롤 복합제의 베클로메타손 유효성분 함량을 조정한 제 품으로 이에 대한 안전성·유효성 심사자료를 제출하였음.
- 독성 및 약리작용에 관한 자료는 허심규정 제28조제2항에 따라 면제됨.

### • 임상시험자료

<정량분무흡입제\_포스터200/6HFA>

- [CT01] 중증 천식환자에 대하여 BDP HFA 고용량(1000), 플루티카손+살메테롤 500/50 대비 포스터 200/6HFA의 유효성과 안전성을 확인하는 3상 임상시험 결과, BDP 고용량 대비 FEV1(1초 강제 호기 량)의 개선이 뚜렷하게 나타나지 않아 우월성은 입증되지 않았으나 이외 임상적 증상 개선(PEF 변화 량, 증상 완화제 사용률, 무증상 일수 등)이 시험약군에서 유의하게 증가되었고 다른 ICS+LABA 복합 제와 비교 시 모든 평가변수에서 비열등성을 확인하였음.
- [CT02] 이에 따라 동량의 BDP 흡입제(800)와의 비교를 위한 3상 임상시험을 수행하였고 포스터 200/6HFA이 유의한 PEF 변화량( $p < 0.001$ ), 증상 악화 및 증상 완화제 사용률 개선을 나타내어 우월성을 입증하였음.

<건조분말흡입제\_포스터넥스트할러200/6>

- 저함량(100/6) 및 고함량(200/6) 제품의 베클로메타손, 포르모테롤 PK/PD를 비교 평가하는 임상 2상 시험을 수행하였고 단회(1회 및 4회 분무)에서 베클로메타손의 폐 생체 이용률과 전신 노출량이 용 량 비례적으로 증가됨을 확인함. 다만 포르모테롤의 경우 통계적 동등성 범위를 벗어남에 따라 ( $C_{max}$ , AUCs 90% CI  $< 80\%$ ), 천식환자 60명에 대하여 포르모테롤의 기관지 확장 효과( $FEV_{1AUC}$ )의 비열등성을 입증하는 추가 임상시험 실시함. 고용량에서 SAEs, SADRs 등 특별한 이상반응은 관찰 되지 않았음.

## [약어 및 정의]

- BDP=베클로메타손프로피오네이트, FF=포르모테롤푸마르산염

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 천식에 대하여 서로 다른 작용기전을 갖는 베클로메타손디프로피오네이트(BDP)와 포르모테롤푸마르 산염(FF)의 복합제로, 신청 품목은 기허가 품목(포스터100/6HFA) 대비 베클로메타손디프로피오네이트 회당 분무량이 2배 증가된 제품으로, 특정한 환자의 상태에 따라 용량 조정이 가능하도록 유연성을 제공하기 위해 개발되었음. 이는 고용량의 ICS(inhaled corticosteroid) 단일요법 또는 ICS+LABA(long acting beta2 agonist) 고정 용량 복합제로 조절되지 않는 중증 지속성 천식 환자 치료에 단계적 사 용이 가능할 것으로 기대됨.
- 신청 효능효과는 ‘지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단 된 천식’으로 동일하며, 기허가사항 중 중증 만성폐쇄성폐질환(COPD)에 대한 적응증은 해당 없음.

### 1.3. 약리작용기전

- 포르모테롤(LABA)
  - 지속성 선택적 베타2-교감신경수용체 효능제, 흡입된 포르모테롤을 기관지 확장제로서 폐에 국소적 으로 작용, 작용 발현이 빠르고 속효성 베타-효능제와 유사하나 작용지속시간이 더 김(12시간)

- 포르모테롤의 주 목적은 평활근의 베타2-교감신경수용체로 세포 내 고리형 아데노신3인산(cAMPC)를 증가시켜 단백 키나아제 A 활성화→기도 평활근의 전반적인 이완 효과 나타냄
- 베타2-효능제는 당질코르티코이드 수용체의 핵 내 국소화 증가, 염증 매개물질 분비가 억제되도록 상가작용을 하거나, 상승 작용을 나타내 코르티코스테로이드 작용의 분자학적 메커니즘 강화
- 베클로메타손(ICS)
  - 권장용량 흡입 시 천식의 만성 염증 억제, 기도 과민감성을 감소시키는 코르티코스테로이드
  - 코르티코스테로이드는 유전자 전사를 증가시킴으로서 베타2-수용체 발현 증가, 실험적으로 베타2-효능제에 장시간 노출되었을 때 이에 대한 반응으로 베타2 수용체 손실을 보호

#### 1.4. 배합의의

- ICS는 수용체 down-regulation 작용을 반전시켜 LABA에 대한 내성 발생 방지, 기도의 베타2-아드레날린성 수용체의 밀도 증가
- LABA는 ICS가 세포 핵으로 유입되는 것을 촉진, 항염작용 향상

#### 1.5. 외국허가현황

##### <영국>

Fostair 100/6  $\mu$ g per actuation pressurised inhalation solution(07.11.15)

Fostair 200/6  $\mu$ g per actuation pressurised inhalation solution(15.8.14)

Fostair NEXThaler 100/6  $\mu$ g per actuation pressurised inhalation solution(14.1.13)

Fostair NEXThaler 200/6  $\mu$ g per actuation pressurised inhalation solution(15.8.14)

##### <독일> Foster 200/6 $\mu$ g per actuation pressurised inhalation solution

이외 유럽 내 다수 허가

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

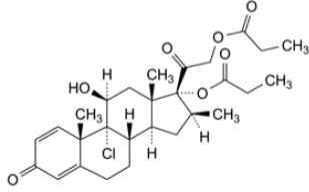
### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베클로메타손디프로피오네이트(미분화), 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)
- 일반명 : Beclometasone Dipropionate, Formoterol Fumarate Dihydrate
- 분자식
- 구조식

**BECLOMETASONE DIPROPIONATE**

Beclometasoni dipropionas

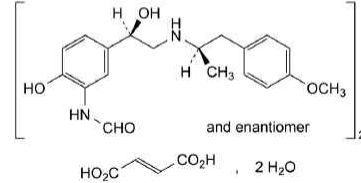


$C_{28}H_{37}ClO_7$

$M_r$  521.0

**FORMOTEROL FUMARATE DIHYDRATE**

Formoteroli fumaras dihydricus



$C_{42}H_{52}N_4O_{12} \cdot 2H_2O$

$M_r$  841

**2.1.2 원료의약품 시험항목**

- Beclometasone Dipropionate(별규)

■ 성상      ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH    ■ 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점    ■ 기타 ) 순도시험 ( ■ 유연물질    ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) ■ 건조감량/강열감량/수분      ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다
--

- Formoterol Fumarate Dihydrate(EP)

**2.2. 완제의약품(Drug product)**

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

- 해당 없음

**2.2.2. 완제의약품 시험항목**

■ 성상      ■ 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( ■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험    ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험    ■ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험      ■ 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/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

- 안정성 시험에 사용된 배치는 신청 품목과 원료약품 및 그 분량이 동일

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	시판용 용기와 동일	36개월까지 안정
가속시험	40°C/75% RH	시판용 용기와 동일	6개월까지 안정
가혹시험	1,200,000 lux	-	-
개봉 후 안정성	25°C/60% RH	시판용 용기와 동일	개봉 후 6개월까지 안정

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항: 기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월, 개봉 후 6개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수록된 사항:  
(영국) 3 years. After first opening the sachet, the medicinal product should be used within 6 months  
(독일) 3 Jahre. Nach dem ersten Öffnen des Beutels sollte das Arzneimittel nicht länger als 6 Monate verwendet werden.

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 실온(25°C/60%RH 및 30°C/75%RH) 조건에서 최대 36개월, 가속조건(40°C/75%RH)에서 최대 6개월 간 안정하므로 신청 저장방법 및 사용기간은 인정 가능함
- 사용상 주의사항에 기재되어있는 투여 시작 후 최대 6개월까지 사용이 가능함을 입증하는 in-use test 자료가 제출되었으며, 동일 주성분 및 제형의 저함량 시리즈 품목의 허가사항을 고려할 때 신청사항은 인정 가능하다고 판단됨

### 4. 독성에 관한 자료

### 5. 약리작용에 관한 자료

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 공증받은 ToC 제출함.

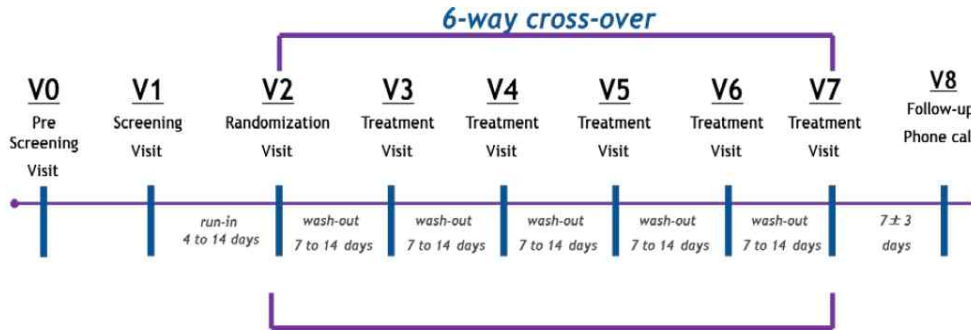
#### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : DPI 임상약리 2건 + pMDI 임상약리 1상 3건, 2상 1건, 치료적확증시험 2건

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
① 성인 천식환자에서 CHF 1535 NEXThaler 건조분말흡입제 두 가지 용량(BDP/FF 복합 용량 100/6 µg, 200/6 µg) 투여 시 BDP/B17MP와 포르모테롤의 폐 생체이용률과 전신노출량을 평가하기 위한 제 2상, 단일기관, 공개, 무작위배정, 6-way 교차 임상약리시험								

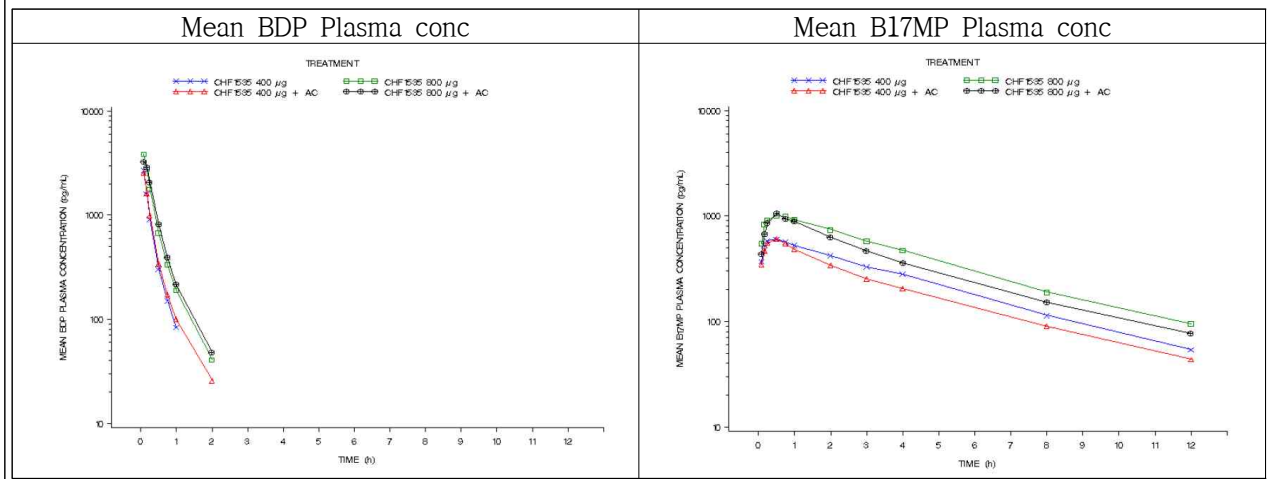
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
* BDP=베클로메타손디프로피오네이트 / B17MP=BDP의 활성대사체								
2상	CP01 200/6 DPI (CCD-1 205-CS R-0077)	PK/PD	공개, 무작위배 정, 6원 교차시험	성인 천식환자 30명  - 18.5 ≤ BMI ≤ 32 - 최소 6개월 전 천식 진단(by GINA) - ICS 저용량 또는 ICS/LABA 저용량 투약 이력 - FEV <sub>1</sub> ≥ 70% - 비흡연자 또는 금연기간 최소 1년 이상이고 5 pack-year 미만이었던 과거 흡연자  (pack-year= 하루 흡연량(개피) x 흡연기간(년) ÷ 20)	<군별 단회투여> - A군 : 100/6 4회(=400/24 μg) - B군 : 200/6 4회(=800/24 μg) - C군 : 위약 4회 4회(=400/24 μg) + 활성탄 - E군 : 200/6 4회(=400/24 μg) + 활성탄 - F군 : 플루티카손 500 2회(=1000 μg)  * 활성탄(위장 관 흡수 방지) block	단회 (휴약 기 7-14 일)	<1차> 용량별 투여 0-12h 시점 (±활성탄) B17MP, 포르모테롤의 폐 생체이용률, 전신 노출량  <2차> - BDP 폐 생체이용률, 전신노출량 (±활성탄) - 혈장 내 당/칼륨/코르 티솔 농도 (-활성탄) - 안전성, 내약성 프로파일(± 활성탄)	<PK/PD> - BDP/B17MP의 투여 용량 보정 (dose normalized)한 Cmax 및 AUCs 90% 양측 신뢰구간이 80-125% 이내, AUCs의 기하 평균값 편차가 ±25% 이내로 동등하여 용량 비례적으로 노 출되었고, 용량별 활성탄 차폐 대조에 따른 영향 없어 폐 이 용률로 확인됨. - 포르모테롤은 투여 용량 보정 값의 동등성이 확보되지 않았 음(<80%).  <안전성> - 심박수, QT, 활력징후 등 용량 에 따른 변화 없었음. - 각 용량별, 위약 및 유사 제제 (플루티카손) 비교 시 혈중 당, 칼륨, 코르티솔 농도에 대한 유 의한 변화 관찰되지 않았음. - 약물로 인한 이상반응은 관찰 되지 않았음.

<시험 설계>



<시험 결과>

- BDP : 400/24 대비 800/24에서 Cmax 2배 미만 증가, AUC0-t 용량비례적으로 증가, tmax 동등하며 t1/2 길어짐.
- B17MP : 400/24 대비 800/24에서 Cmax, AUCs 용량비례적으로 증가, t1/2와 tmax 동등.



단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----

**Table 5: Summary of BDP Pharmacokinetic Parameters**

PK parameters	CHF 1535 DPI			
	400/24 µg (A) N=29	800/24 µg (B) N=26	400/24 µg + AC (D) N=27	800/24 µg + AC (E) N=29
C <sub>max</sub> (pg/mL)	2698 ± 819	3816 ± 1666	2372 ± 693	3402 ± 1155
t <sub>max</sub> (h)	0.08 (0.07-0.17)	0.08 (0.08-0.25)	0.10 (0.08-0.15)	0.10 (0.08-0.17)
AUC <sub>0-12h</sub> (pg.h/mL)	695 ± 165	1261 ± 449	704 ± 205 <sup>a</sup>	1356 ± 423 <sup>b</sup>
AUC <sub>0-4</sub> (pg.h/mL)	673 ± 169	1237 ± 447	686 ± 208 <sup>a</sup>	1338 ± 419 <sup>b</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/mL)	696 ± 169	1262 ± 447	707 ± 209 <sup>a</sup>	1361 ± 421 <sup>b</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	0.403 ± 0.207	0.495 ± 0.195	0.459 ± 0.156 <sup>a</sup>	0.545 ± 0.204 <sup>b</sup>

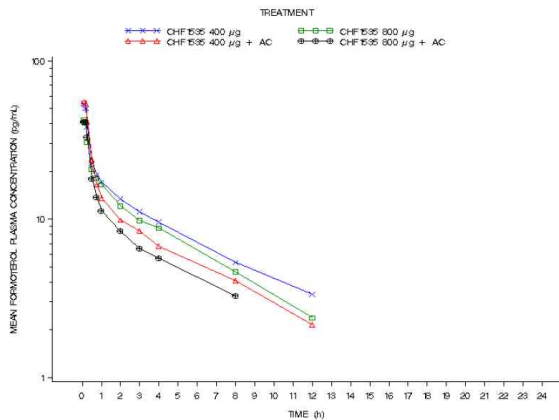
N = number of subjects with data in the PK/PD population  
 Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t<sub>max</sub>  
<sup>a</sup> N = 26, <sup>b</sup> N = 28

**Table 7: Summary of B17MP Pharmacokinetic Parameters**

PK parameters	CHF 1535 DPI			
	400/24 µg (A) N=29	800/24 µg (B) N=26	400/24 µg + AC (D) N=27	800/24 µg + AC (E) N=29
C <sub>max</sub> (pg/mL)	656 ± 138	1081 ± 271	635 ± 155	1097 ± 277
t <sub>max</sub> (h)	0.50 (0.08-1.00)	0.50 (0.15-2.00)	0.50 (0.17-0.77)	0.50 (0.15-1.00)
AUC <sub>0-12h</sub> (pg.h/mL)	2810 ± 603	4841 ± 1168	2306 ± 571	4081 ± 930
AUC <sub>0-4</sub> (pg.h/mL)	2812 ± 603	4842 ± 1167	2303 ± 573	4081 ± 929
AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/mL)	3086 ± 709	5350 ± 1385	2541 ± 678	4484 ± 1042
t <sub>1/2</sub> (h)	3.36 ± 0.527	3.42 ± 0.557	3.49 ± 0.609	3.52 ± 0.639

N = number of subjects with data in the PK/PD population  
 Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t<sub>max</sub>

- 포르모테롤 : C<sub>max</sub>, AUCs가 낮아짐. 90% CI가 80-125% 안에 들지 못함(비동등). t<sub>max</sub>, 반감기는 유사함.



**Table 9: Summary of Formoterol Pharmacokinetic Parameters**

PK parameters	CHF 1535 DPI			
	400/24 µg (A) N=29	800/24 µg (B) N=26	400/24 µg + AC (D) N=27	800/24 µg + AC (E) N=29
C <sub>max</sub> (pg/mL)	55.8 ± 15.2	44.6 ± 12.0	57.6 ± 19.8	45.7 ± 14.6
t <sub>max</sub> (h)	0.10 (0.08-0.25)	0.09 (0.08-0.18)	0.13 (0.08-0.17)	0.12 (0.08-0.18)
AUC <sub>0-12h</sub> (pg.h/mL)	113 ± 25.7	99.0 ± 29.7	89.7 ± 28.7	72.3 ± 25.5
AUC <sub>0-24h</sub> (pg.h/mL)	129 ± 33.5	113 ± 42.2	NA	NA
AUC <sub>0-4</sub> (pg.h/mL)	122 ± 33.8	106 ± 41.5	88.2 ± 29.9	69.7 ± 26.4
AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/mL)	148 ± 24.7 <sup>a</sup>	139 ± 45.3 <sup>c</sup>	127 ± 25.5 <sup>e</sup>	97.0 ± 16.2 <sup>e</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	6.34 ± 1.81 <sup>b</sup>	6.31 ± 2.76 <sup>d</sup>	5.53 ± 1.62	5.73 ± 2.22 <sup>b</sup>

N = number of subjects with data in the PK/PD population  
 NA = not applicable  
 Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t<sub>max</sub>  
<sup>a</sup> N = 18, <sup>b</sup> N = 28, <sup>c</sup> N = 14, <sup>d</sup> N = 25, <sup>e</sup> N = 10

- 활성탄 대조 시 각 비교군의 C<sub>max</sub>, AUCs, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub> 간 유의한 변화 없었음.
- 심박수, QTcB, QTcF의 변화는 용량별 차이가 없었으며 위약보다는 증가하였음. 혈장 내 당/칼륨/코르티솔 농도는 두 용량 및 플루티카손 제제 및 위약 모두 유사하였음. 활력징후 또는 ECG의 이상은 관찰되지 않았음.
- 이상반응 : 약물과 관련이 있는 AE는 관찰되지 않았으며 심실빈맥 1건(400/24) 제외하고 모두 경증~중등증이었음.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----

음. E군(800/24+활성탄) 1명에게 약물과 관련없는 인두염이 발생하였고 이에 따라 폐니실린 투약하여 시험 중단함.

**Table 19: Summary Table of Adverse Events**

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE)	Placebo N=28	CHF 1535 400/24 µg N=29	CHF 1535 800/24 µg N=27	CHF 1535 400/24 µg + AC N=27	CHF 1535 800/24 µg + AC N=29	Fluticasone propionate N=28
n (%) with at least one TEAE	6 (21.4)	7 (24.1)	8 (29.6)	9 (33.3)	7 (24.1)	8 (28.6)
n (%) of deaths	0	0	0	0	0	0
n (%) with at least one serious TEAE	0	0	0	0	0	0
n (%) with at least one TEAE leading to withdrawal	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0
n (%) with at least one severe TEAE	0	1 (3.4)	0	0	0	0
n (%) with at least one TEAE considered to be treatment-related by the Investigator	0	0	0	0	0	0

N = number of subjects; n = number of subjects with that observation

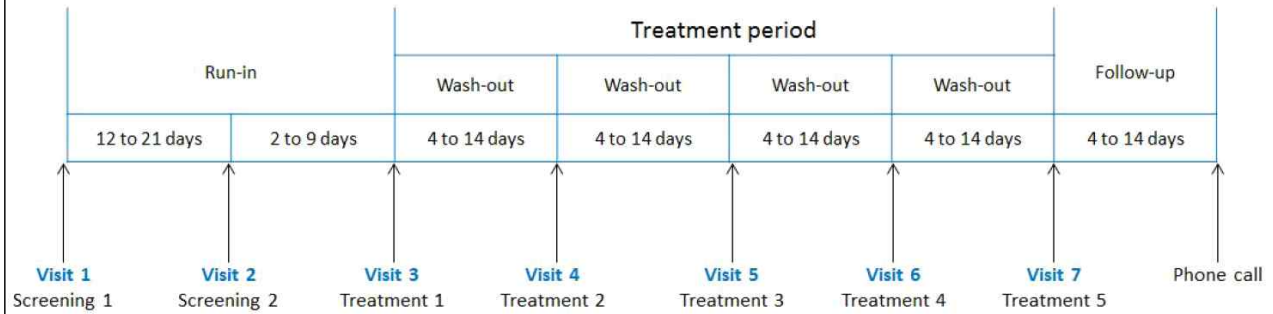
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----

② 부분적으로 조절되거나 조절되지 않는 성인 천식환자에서 CHF 1535 NEXThaler 100/6 µg 용량 대비 200/6 µg 용량의 급성 기관지 확장 효과에 대한 비열등성을 평가하기 위한 제 2상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 5-way 교차 임상시험

2a상	CP02 200/6 DPI (CCD-0 1535BA 1-01)	PD	이 중 눈가림, 무작위배정, 5원 교차	성인 천식환자 60명 (부분적으로 조절되거나 조절되지 않는 천식)  - ACQ > 0.75 - 60% ≤ FEV1 ≤ 85% - ICS 단독 또는 ICS+LABA 투약 이력 - 400 µg 살부타몰 pMDI 투여 후 FEV1 개선율 ≥ 12% 및 ≥ 200mL - 비흡연자 또는 금연기간 최소 1년 이상이고 5 pack-year 미만이었던 과거 흡연자  (pack-year= 하루 흡연량(개피) x 흡연기간(년) ÷ 20)	<군별 단회투여> - A군 : 100/6 1회 + 위약 3회 (=100/6 µg) - B군 : 200/6 1회 + 위약 3회 (=200/6 µg) - C군 : 100/6 4회 (=400/24 µg) - D군 : 200/6 4회 (=800/24 µg) - E군 : 위약 4회	단회 (휴약 기 4-14 일)	<1차> FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12h</sub> (L) /12h  <2차> - FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> (L) /4h - FEV <sub>1</sub> AUC <sub>4-12h</sub> (L) /8h - Peak FEV <sub>1</sub> - FVC AUC <sub>0-12h</sub> (L) /12h - Peak FVC - 안전성 : AEs, ADRs, 심박수, SBP, DBP  FEV1=1초 간 강제 호기 유량  FVC=강제 폐활량	- 100/6, 200/6 각 용량 1회 및 4회 투여 시 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12h</sub> /12h 평균값에 대한 95% 하한 신뢰구간은 마진(-0.12L) 이하로 확인되어 비열등성 입증함. - BDP의 용량 차이에 의한 FF 기관지 확장 효과가 영향 받지 않음을 확인함.  - 4회 투여군에서만 이상반응 관찰되었으며 모두 경증~중등증이었음.
-----	---	----	-----------------------	--	---	------------------	---	--

<시험 설계>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----



- Intention-to-Treat(ITT) population : 무작위 배정되어 시험약 1회 이상 투여받고 평가된 집단  
→ 위약 대비 우월성, 2차 평가변수 평가
- Per-protocol(PP) population : ITT 중 주요 위반사례 대상자를 제외한 집단 → 비열등성, 1차 평가변수 평가

<시험 결과>

- 1차 평가변수 : 100/6 대비 200/6, 400/24 대비 800/24의 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>/12h 평균값에 대한 95% 하한 신뢰구간이 마진(-0.12L) 이하로 비열등성 입증함. 또한 모든 시험군에서 위약 대비 유의한 개선(p<0.001)이 확인되었고 각 용량별 1회/4회 비교 시 고용량에서 유의한 개선(p<0.001)이 확인되었음.

**Table 5: FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> Standardised by Time (L) (PP Population)**

	CHF 1535 100/6 µg NEXThaler, 1 inhalation (BDP/FF 100/6 µg) (reference) N=60	CHF 1535 200/6 µg NEXThaler, 1 inhalation (BDP/FF 200/6 µg) (test) N=57	CHF 1535 100/6 µg NEXThaler, 4 inhalations (BDP/FF 400/24 µg) (reference) N=58	CHF 1535 200/6 µg NEXThaler, 4 inhalations (BDP/FF 800/24 µg) (test) N=59	NEXThaler Placebo N=59
<b>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>/12h</b>					
Adjusted mean (95% CI)	2.754 (2.722; 2.786)	2.783 (2.749; 2.818)	2.870 (2.837; 2.903)	2.897 (2.863; 2.930)	2.477 (2.444; 2.510)
<b>Non-inferiority analysis</b>					
Adj. mean diff. test vs reference treatment (i.e. 200/6 vs 100/6 µg and 800/24 vs 400/24 µg) (95% CI)	-	0.029 (-0.018; 0.076)	-	0.027 (-0.020; 0.073)	-
<b>Assay sensitivity analysis</b>					
Adj. mean diff. each dose vs placebo (95% CI) p-value	0.277 (0.231; 0.324) < 0.001	0.306 (0.259; 0.354) < 0.001	0.393 (0.347; 0.439) < 0.001	0.420 (0.374; 0.466) < 0.001	-
<b>Dose effect analysis</b>					
Adj. mean diff. higher dose levels (4 inh) vs lower dose levels (1 inh) (95% CI) p-value	-	-	0.116 (0.069; 0.162) < 0.001	0.113 (0.066; 0.161) < 0.001	-

N = number of subjects in the PP population

- 2차 평가변수 : 위약 대비 시험군에서 FEV<sub>1</sub> AUCs, FEV<sub>1</sub> peak, FVC AUCs, FVC peak의 유의한 개선(p<0.001)을 확인함. 1회 대비 4회 고용량군에서 FEV<sub>1</sub> AUCs, FEV<sub>1</sub> peak는 유의하게 개선되었으나, FVC AUCs, FVC peak의 경우 통계적으로 유의한 차이는 확인하지 못함(p=0.102).
- 이상반응 : 경증-중등증의 이상반응 일부 관찰됨. 약물과 관련된 이상반응은 모두 고용량(4회)군에서 관찰되었으며 증상은 떨림(5건), 어지러움(2건), 변비(1건), 흉부 불편감(1건), 졸음(1건)이었음. 활력징후의 이상은 관찰되지 않았음.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----

**Table 9: Summary of Adverse Events (Safety Population)**

Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)	CHF 1535 100/6 µg NEXThaler, 1 inhalation (BDP/FF 100/6 µg) (reference) N=60		CHF 1535 200/6 µg NEXThaler, 1 inhalation (BDP/FF 200/6 µg) (test) N=58		CHF 1535 100/6 µg NEXThaler, 4 inhalations (BDP/FF 400/24 µg) (reference) N=58		CHF 1535 200/6 µg NEXThaler, 4 inhalations (BDP/FF 800/24 µg) (test) N=59		NEXThaler Placebo N=59		All treatments N=60	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
At least one TEAE	8 (13.3)	10	9 (15.5)	12	5 (8.6)	8	9 (15.3)	11	13 (22.0)	15	29 (48.3)	56
Treatment-related TEAE	0	0	0	0	4 (6.9)	5	2 (3.4)	3	1 (1.7)	2	6 (10.0)	10
Serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious treatment-related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE for which the study drug was permanently discontinued	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE with a fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N = number of subjects in the safety population; n = number of subjects with event; E = number of events

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----

① [CP01] 건강한 사람에게 BDP/FF HFA134a 정량분무흡입제 용량 증량 시 BDP/B17MP와 포르모테롤의 약동/약력학적 동태를 평가하기 위한 제 1상, 단일기관, 공개, 무작위배정, 위약대조, 4-way 교차 임상약리시험

\* BDP=베클로메타손디프로피오네이트 / B17MP=BDP의 활성대사체 / HFA134a= 노르플루란

1상	CP01 (CCD-0813-CS R-0002)	PK	공개, 단일기관, 무작위배정, 위약대조, 교차	건강한 사람 16명 (18-55세 남녀 각 8명)	A군 : BDP/FF 50/6, 1회 4번 분무(200/24) B군 : BDP/FF 100/6, 1회 4번 분(400/24) C군 : BDP/FF 200/6, 1회 4번 분(800/24) D군 : 위약, 1회 4번 분무	단회 (휴약기 7일)	<PK> - B17MP의 AUC <sub>0-30min</sub> - BDP, B17MP, 포르모테롤의 AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , t <sub>1/2</sub> , C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub>  <PD> - 코르티솔 및 칼륨의 혈청, 소변 중 농도 - 심혈관계 영향(QTc, HR, BP)  <안전성> - AEs, 실험실 검사, 활력징후 (SBP, DBP), 신체검사, ECG	<PK> - BDP의 노출량 분석 결과 편차가 커 용량에 따른 경향성을 확인할 수 없었음. - B17MP는 용량 비례적으로 C <sub>max</sub> , AUCs 증가되었음. - 포르모테롤은 400/24, 800/24에서 일부 높은 결과를 보였으나 대체로 동등하였음.  <PD> - 혈중 칼륨 농도, QTc, SBP, DBP, HR에 영향 없음. - 코르티솔의 혈중/소변 농도 감소가 확인됨. - 투약군에서 TEAEs 증가나 실험실 검사, 활력 징후, 신체검사, ECG 등의 이상은 관찰되지 않음.
----	---------------------------	----	---------------------------	-----------------------------	---	-------------	--	--

② [CP02] 건강한 지원자 24명에 대하여 BDP/FF 200/6 HFA 단회 투여 시 흡입 보조기구(Aerochamber plus spacer) 사용에 따른 영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 3-way 교차, 위약대조 임상약리시험

1상	CP02 (CCD-0811-CS R-0013)	PK	공개, 무작위배정, 교차, 위약대조, 단회	건강한 사람 24명	BDP/FF 200/6 1회 4번(800/24)  - R군 : 표준 흡입기 단독 사용 - T군 : 표준 흡입기 + 흡입 보조기구 (Aerochamber Plus Spacer) 사용	단회	<1차> B17MP, 포르모테롤 AUC <sub>0-t</sub>  <2차> - BDP : AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> - B17MP, F : AUC <sub>0-0.5h</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub>  <PD> - 24시간	- 기구 사용에 따라 투여 초기(~30분)까지 노출량이 증가하는 것으로 보이나 두 유효성분의 총 전신 노출량, 반감기의 증가는 관찰되지 않았음.  - 코르티솔 농도는 기구 사용과 상관없이 시험약 투여군에서 위약군 대비 감소하였음.  - 칼륨 혈중/소변 농도, ECG, 활력징후는 유의한 변화 없었고 내약성이 확인됨.
----	---------------------------	----	-------------------------	------------	---	----	--	--

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							코르티솔, 칼륨 혈청/소변 중 프로파일(C <sub>min</sub> , t <sub>min</sub> , AUC <sub>0-24h</sub> )  <안전성> - AEs, 실험실 검사, 심혈관계 영향, 활력징후, QTcB	

③ [CP03] 건강한 지원자에게 CHF 1535 pMDI 3가지 용량(50/6, 100/6, 200/6) 투여 시 BDP/B17MP, 포르모테롤의 폐 생체이용률을 비교 평가하기 위한 제 1상, 단일기관, 공개, 무작위 배정, 3-way 교차 임상약리시험

1상	CP02 (CCD-1 203-CS R-0068)	PK	단일기관, 공개, 무작위배 정, 교차	건강한 사람 24명	A군 : BDP/FF 50/6, 1회 4번 분 무(200/24) + 활 성탄  B군 : BDP/FF 100/6, 1회 4번 분(400/24) + 활 성탄  C군 : BDP/FF 200/6, 1회 4번 분(800/24) + 활 성탄	단회 (휴약 기 7-10 일)	<1차> B17MP, F AUC <sub>0-t</sub>  <2차> - BDP : AUC <sub>0-t</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> - B17MP, F : AUC <sub>0-12h</sub> , AUC <sub>0-∞</sub> , C <sub>max</sub> , t <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub>  <PD> - HR, SBP, DBP AUC <sub>0-12h</sub> /12h  <안전성> AEs, 실험실검사, ECG, HR, SBP, DBP	- B17MP의 폐 생체이용률은 용량 비례적으로 증가하였음. 포르모테롤의 B-C군(100/6 - 200/6) 간 결과를 제외하고 용량 대비 노출량(C <sub>max</sub> , AUCs) 보정값 90% 양측 신뢰구간 80-125% 이내 동등하였음. - 1일 투여량 800/24까지 내약성 확인됨.
----	-------------------------------------	----	-------------------------------	------------	---	------------------------------	---	---

<시험설계>

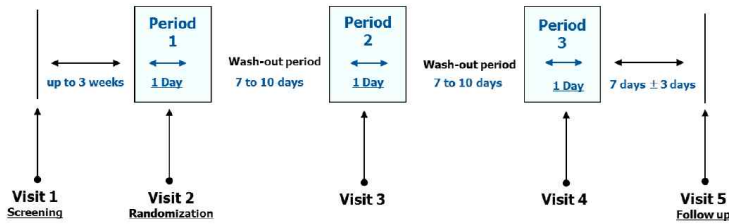


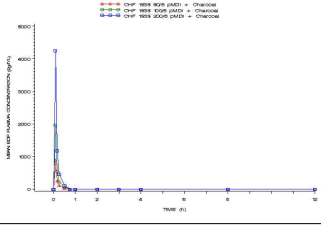
Figure 1: Study Design

<시험결과>

- 활성탄으로 위장관 흡수를 차폐하여 폐 생체이용율을 확인함.
- BDP는 생체 내에서 빠르게 B17MP로 가수분해되므로 투여용량에 따른 PK의 뚜렷한 변화는 관찰되지 않음.
- B17MP는 용량 비례적으로 C<sub>max</sub>, AUCs가 증가하였고 용량 보정 평균값 90% 양측 신뢰구간이 80-125% 이내로 동등하였음. Formoterol은 200/6과 100/6 대조 시 동등 수준 범위를 다소 이탈하였으나(75.9-97.7), 50/6 대비 100/6, 50/6 대비 200/6 구간 80-125% 이내로 동등하였음.

BDP		
-----	--	--

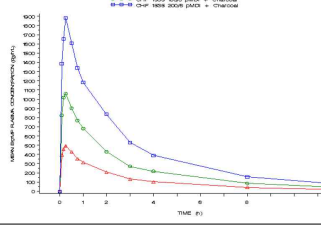
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
----	---------	------	-----	-------	-----------	-------	------	----



**Table 4: Summary of BDP Pharmacokinetic Parameters**

Pharmacokinetic Parameter	CHF 1535 pMDI + Charcoal		
	50/6 µg N=24	100/6 µg N=24	200/6 µg N=24
C <sub>max</sub> (pg/mL)	873 ± 342	1963 ± 792	4256 ± 1541
t <sub>max</sub> (h)	0.08 (0.08-0.15)	0.08 (0.08-0.12)	0.08 (0.08-0.08)
AUC <sub>0-4</sub> (pg.h/mL)	114 ± 43.4	262 ± 106	580 ± 218
AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/mL)	131 ± 36.5 <sup>a</sup>	279 ± 103 <sup>b</sup>	604 ± 221 <sup>b</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	0.111 ± 0.0250 <sup>a</sup>	0.201 ± 0.108 <sup>b</sup>	0.326 ± 0.242 <sup>b</sup>

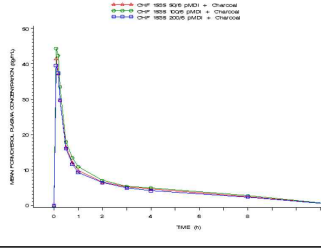
N=number of subjects with data in the PK population  
<sup>a</sup> N=19, <sup>b</sup> N=23



**Table 5: Summary of B71MP Pharmacokinetic Parameters**

Pharmacokinetic Parameter	CHF 1535 pMDI + Charcoal		
	50/6 µg N=24	100/6 µg N=24	200/6 µg N=24
C <sub>max</sub> (pg/mL)	526 ± 217	1133 ± 458	1953 ± 676
t <sub>max</sub> (h)	0.25 (0.08-0.75)	0.25 (0.08-0.80)	0.25 (0.08-2.00)
AUC <sub>0-4</sub> (pg.h/mL)	1312 ± 459	2835 ± 1077	5163 ± 1867
AUC <sub>0-12h</sub> (pg.h/mL)	1341 ± 435	2841 ± 1069	5163 ± 1867
AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/mL)	1453 ± 468	3063 ± 1149	5530 ± 2008
t <sub>1/2</sub> (h)	3.33 ± 0.620	3.44 ± 0.615	3.35 ± 0.523

N=number of subjects with data in the PK population  
 Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t<sub>max</sub>  
 The dose reported is the dose of CHF 1535 delivered by a single actuation.



**Table 7: Summary of Formoterol Pharmacokinetic Parameters**

Pharmacokinetic Parameter	CHF 1535 pMDI + Charcoal		
	50/6 µg N=24	100/6 µg N=24	200/6 µg N=24
C <sub>max</sub> (pg/mL)	42.9 ± 12.3	46.2 ± 14.1	41.7 ± 13.5
t <sub>max</sub> (h)	0.08 (0.08-0.17)	0.08 (0.08-0.17)	0.08 (0.08-0.17)
AUC <sub>0-4</sub> (pg.h/mL)	54.7 ± 23.6	61.7 ± 28.3	54.0 ± 24.5
AUC <sub>0-12h</sub> (pg.h/mL)	58.9 ± 21.9	64.7 ± 26.8	56.8 ± 23.7
AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/mL)	83.9 ± 22.3 <sup>a</sup>	NC <sup>b</sup>	79.0 ± 37.3 <sup>c</sup>
t <sub>1/2</sub> (h)	5.46 ± 1.72 <sup>d</sup>	5.53 ± 1.56 <sup>e</sup>	5.32 ± 2.58 <sup>f</sup>

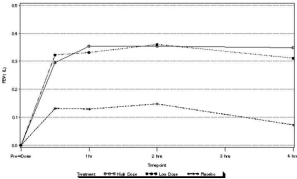
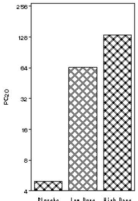
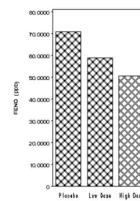
N=number of subjects with data in the PK population  
 Values are arithmetic means ± SD, except median (range) for t<sub>max</sub>  
<sup>a</sup> N=3, <sup>b</sup> N=2, <sup>c</sup> N=6, <sup>d</sup> N=20, <sup>e</sup> N=22, <sup>f</sup> N=21  
 The dose reported is the dose of CHF 1535 delivered by a single actuation.

④ [CP04] 천식환자에 대하여 CHF 1535 HFA pMDI의 용량반응을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 이중 위약, 다회 투여, 3-way 교차 시험

2상	CP04 (CCD-0708-CS R-0006)	PD	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다회, 교차	천식 환자 18명	- 저용량 : 100/6 1회 bid (200/12)  - 고용량 : 100/6 4회 bid (800/48)  - 위약	3일 투여 (휴약 기 10일)	<유효성> - 각 투약군 1일째 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> - 각 투약군 3일째 오전 투약(5th) 4시간 후 FE <sub>NO</sub> , PC <sub>20</sub> AMP  <2차> - FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4h</sub> - 1일째 FEV <sub>1</sub> - 각 투약군 3일째 오전 투약(5th) 2시간 후 FE <sub>NO</sub>  <안전성> AEs, ADRs, 실험실 검사, 활력징후	- 위약 대비 저용량, 고용량 투여군 모두 유효성 평가변수가 유의하게 개선됨. : FEV <sub>1</sub> AUC 증가, PC <sub>20</sub> AMP 증가, FE <sub>NO</sub> 감소 - 용량별 차이를 나타낸 평가변수는 FE <sub>NO</sub> 로 위약 대비 고용량에서 유의한 감소(p<0.0001)를 나타냄. 이외 FEV <sub>1</sub> AUC, PC <sub>20</sub> AMP는 모두 위약 대비 유의하게 개선되었음.  즉, FEV <sub>1</sub> 관련 변수에서 확인되는 기관지확장 효과는 FF에 의한 약리 기전으로 저용량-고용량별 차이가 뚜렷하지 않았고, BDP에 의한 염증 억제 작용을 용량 증량 시 확인하였음.  - 내약성 확인됨.
----	------------------------------	----	-------------------------------	-----------	--	------------------	--	--

- FEV<sub>1</sub> : 1초 강제호기량
- PC<sub>20</sub> AMP : FEV<sub>1</sub> 20% 감소시키는 AMP 농도로 천식환자에서 낮음.
- FE<sub>NO</sub> : 기도 내 염증의 지표로 호기산화질소 측정. 천식환자에서 높음.

FEV <sub>1</sub> AUC	PC <sub>20</sub> AMP	FE <sub>NO</sub>
----------------------	----------------------	------------------

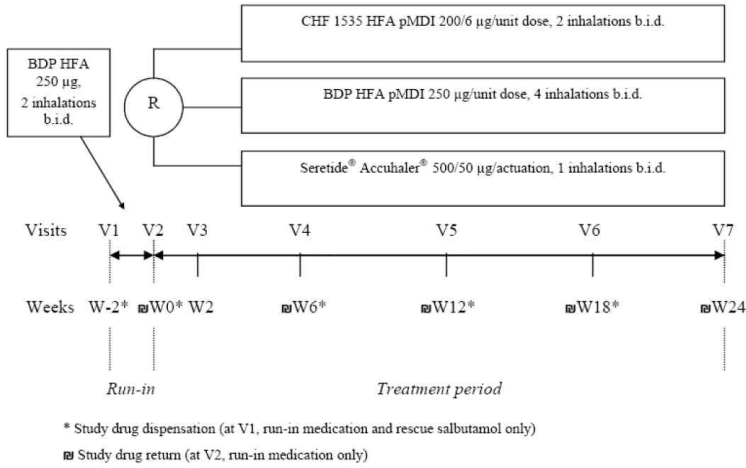
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과																					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Differences</th> <th>Probability</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Low dose - placebo</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>High dose - placebo</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>High dose - low dose</td> <td>0.8293</td> </tr> </tbody> </table> 	Differences	Probability	Low dose - placebo	<0.0001	High dose - placebo	<0.0001	High dose - low dose	0.8293	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Differences</th> <th>Probability</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Low dose - placebo</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>High dose - placebo</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>High dose - low dose</td> <td>0.0185</td> </tr> </tbody> </table> 	Differences	Probability	Low dose - placebo	<0.0001	High dose - placebo	<0.0001	High dose - low dose	0.0185	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Differences</th> <th>Probability</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Low dose - placebo</td> <td>0.0043</td> </tr> <tr> <td>High dose - placebo</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>High dose - low dose</td> <td>0.0423</td> </tr> </tbody> </table> 	Differences	Probability	Low dose - placebo	0.0043	High dose - placebo	<0.0001	High dose - low dose	0.0423
Differences	Probability																												
Low dose - placebo	<0.0001																												
High dose - placebo	<0.0001																												
High dose - low dose	0.8293																												
Differences	Probability																												
Low dose - placebo	<0.0001																												
High dose - placebo	<0.0001																												
High dose - low dose	0.0185																												
Differences	Probability																												
Low dose - placebo	0.0043																												
High dose - placebo	<0.0001																												
High dose - low dose	0.0423																												

⑤ [CT01] 중증 천식 환자에게 24주간 CHF 1535 200/6(BDP 200  $\mu$ g, FF 6  $\mu$ g) 2번 분무 b.i.d, BDP HFA(250  $\mu$ g) 4번 분무 b.i.d, 세레타이드 500/50(플루티카손 500  $\mu$ g, 살메테롤 50  $\mu$ g) 1번 분무 b.i.d 투여 시 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 삼중위약, 3개군 평행 제 3상 임상시험

3상	CT01 (CCD-0605-CS R-0021)	안전성 · 유효성	다기관 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 삼중위약, 3개군 평행	중증 천식환자(by GINA) 721명 - 12~70세(일부 국가 18~70세) - 고용량 ICS(BDP CFC >1000ug/day) 또는 ICS+LABA (부데소니드 800 + 플루티카손 500 또는 포르모테롤 24 + 살메테롤 100)으로 치료받았던 환자 - 40% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%	- A군 : CHF 1535 200/6 2회 b.i.d (800/24) + BDP 위약 + 세레타이드 위약  - B군 : BDP HFA 250ug 4회 b.i.d(2000) + CHF1535 위약 + 세레타이드 위약  - C군 : 세레타이드 500/50 1회 b.i.d(1000/100) + CHF1535 위약 + BDP 위약	24주	<p>&lt;1차&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 오전 투약 전 FEV<sub>1</sub>의 기저치 대비 변화량(L)</li> <li>- 치료기간 내 천식 증상 없는 일수 변화</li> </ul> <p>&lt;2차&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 방문일자별 오전 투약 전 FEV<sub>1</sub> 변화량</li> <li>- 오전/오후 투약전 PEF 변화량</li> <li>- 방문일자별 FVC, FEV<sub>25-75%</sub> 중료 시점의 FEV<sub>1</sub></li> <li>- 임상적 천식 증상 개선</li> <li>- 천식 악화도</li> <li>- GINA에 따른 천식조절 환자 비율</li> </ul> <p>&lt;안전성&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AEs, ADRs, 코르티솔/칼륨/글루코스 농도, ACTH 자극 검사, HR, SBP, DBP, ECG 등</li> </ul> <p>&lt;경제성&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 예정되지 않은 내원 일수, 응급실 방문 일수, 노동생산성</li> </ul>	<p>* PEF : 최대 호기 유속</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1차 평가변수로서 시험약의 BDP 고용량 단독 대비 우월성은 입증되지 않음.</li> <li>- 다만 2차 평가변수로서 오전/오후 PEF 변화량, 주간/야간 증상 완화제 투약 횟수, 임상적 천식 증상 개선 일수가 BDP 단독 대비 시험약에서 유의하게 개선되었음.</li> <li>- 세레타이드 투여군과 비교 시 모든 평가변수에서 비열등성을 확인함.</li> <li>- 내약성은 모든 군에서 확인되었으며 가장 흔한 이상반응은 기관지와 관련된 증상과 천식악화였음. BDP 단독 투여군에서 오전 코르티솔 농도가 감소되었고 구강칸디다증 발현 비율이 높았음.</li> </ul>
----	------------------------------	-----------	--	---	--	-----	---	---

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							감소환자 및 가족	

<시험설계>



⑥ [CT02] 고용량의 ICS 또는 중간용량의 ICS+LABA로 적절하게 조절되지 않는 성인 천식 환자에게 12주간 CHF1535 200/6과 BDP 투여 시 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 2개군 평행 제 3상 임상시험

3상	CT02 (CCD-1005-CS R-0071)	안전성 · 유효성	다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 2개군 평행	성인 천식환자 378명 (군별 189명) - 고용량 ICS 단독, 중간용량 ICS+LABA로 조절되지 않는 천식 - ACQ score > 0.75 - 40% ≤ FEV1 < 80%	- CHF 1535 200/6 2회 b.i.d (800/24) - BDP 100 µg pMDI 4회 b.i.d (800)	12주	<p>&lt;1차&gt; 치료기간 중 오전 투약 전 PEF 평균의 기저치 대비 변화량</p> <p>&lt;2차&gt; - 방문구간별 오전 투약 전 PEF 평균의 기저치 대비 변화량 - 방문구간별 저녁 투약 전 PEF 평균, 일별 PEF 편차, 증상 완화제 평균 사용률, 주간/야간 천식증상 점수, 천식증상 없는 일수 - 오전 투약전 FEV<sub>1</sub>, FVC 변화량 - ACQ 점수 변화량 - 경증/중증 증상 악화(건)</p> <p>&lt;안전성&gt; - AEs, ADRs - HR, BP, ECG, 코르티솔 혈중</p>	<p>- 1차 평가변수에서 BDP 단독 투여 대비 오전 투약 전 PEF 평균 변화량이 유의하게 개선되어(p&lt;0.001) 우월성을 입증함. - 이외 천식 증상의 악화정도, 증상 완화제 사용률에서 개선이 확인됨.</p> <p>- 가장 흔한 이상반응은 천식 증상 악화이며 이에 따른 시험 중단 1건(BDP군) 발생함. 혈중 코르티솔 농도가 BDP군에서 감소하였으나 시험약에서는 영향 없었음.</p>
----	---------------------------	-----------	--------------------------------------	---	--	-----	--	--

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							AUC, C <sub>min</sub>	
<p>&lt;시험설계&gt;</p> <p>Figure 1: Study design and schedule of visits</p> <p>Source: Appendix 16.1.1 BDP = beclomethasone dipropionate, b.i.d = twice daily; pMDI = pressurised metered dose inhaler</p>								

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출함.

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

- 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	코오롱제약(주)	허가일	추후기재
제품명	포스터넥스트할러200/6흡입제	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전1
주성분 및 함량	1회 흡입량 중 베클로메타손디프로피오네이트 0.200 밀리그램, 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) 0.006 밀리그램		
효능·효과	지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
ECG QTc 연장, 빈맥, 빈박성 부정맥 COPD 환자에서 폐렴위험의 증가	▶일반적인 의약품 감시 활동 ▶시판후조사(사용성적조사)	첨부분서 환자용 설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
성장지연(소아 및 청소년)	▶일반적인 의약품 감시 활동 ▶시판후조사(사용성적조사)	첨부분서 환자용 설명서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
- 임부, 수유부의 사용 - 천식이 있는 5-11세 소아 및 12-17세 청소년의 허가외 사용에 대한 안전성 - 포스터 200/6 넥스트할러에 대한 장기 사용 안전성(MART 요법 포함)	▶일반적인 의약품 감시 활동 ▶시판후조사(사용성적조사)	첨부분서 환자용 설명서

\* 첨부분서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)