안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014년 1월 6일

담당자	연구관	과 장
김지영	강주혜	손수정

종류[1] : 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20130074205
③ 제 품 명	울티브로흡입용캡슐 110/50 마이크로그램	④ 구분	229(기타의 호흡기관용약), 전문, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 캡슐(74밀리그램) 중, 주성분 인다카테롤말레산염 (별규) 0.143밀리그램 (인다카테롤 110마이크로그램) 주성분 글리코피로니움브롬화물 (별규) 0.063밀리그램 (글리코피로니움으로서 50마이크로그램)		
⑥ 성 상	흰색의 가루가 든 상부 노란색 하부 무색의 투명한 흡입용캡슐 (흡입기인 브리즈헬러 첨부)		
⑦ 신청효능·효과	기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 증상 경감 및 급성악화를 감소시켜 주는 유지요법제		
⑧ 신청용법·용량	성인 권장용량: 1일 1회, 이 약 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입한다. 이 약은 매일 같은 시간에 흡입하여야 한다. 투약을 빠트렸을 경우에는 가능한 빨리 같은 날 흡입하여야 한다. <u>신부전 환자</u> 경중 및 중등도의 신부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 중증 신부전 환자 및 투석이 필요한 말기 신부전환자의 경우는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용한다. <u>간부전 환자</u> 경증 및 중등도의 간부전 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간부전 환자에 대한 자료는 없다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	소아 환자 이 약은 18세 미만의 소아환자에게 투여하지 않는다. 노인 환자 75세 이상의 노인의 경우에도 권장량을 사용한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 습기를 피하여 실온(25℃이하) 보관. 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	-인다카테롤말레산염: LABA(장시간 작용형 베타 2-수용체 효능제) -글리코피로니움: LAMA(장시간 작용형 무스카린 수용체 길항제)
⑫ 국내외 사용현황	***국외** -유럽: Ultibro Breezhaler(허가일: 2013.09.19)
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2013-145호, 2013.04.05) -제2조제8호 [별표 1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 4. 새로운 투여경로 의약품, 5. 새로운 용법 용량 의약품
⑭ 검토결과	**시정적합**
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항 - 얼티브로흡입용캡슐 110/50 마이크로그램, 한국노바티스(주)

1. **효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항**을 다음과 같이 시정하였음

■ 효능효과

기관지확장제로 만성폐쇄성폐질환의 증상 경감을 위한 유지요법제

■ 용법용량

성인

권장용량: 1일 1회, 이 약 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입한다.

이 약은 매일 같은 시간에 흡입하여야 하며, 투여를 놓친 경우 같은 날에 최대한 빨리 투여한다. 이 약은 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다.

신장애 환자

경증 및 중등증 신장애 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자의 경우, 글리코피로니움의 전신노출이 2.2배까지 증가하였으므로 예측되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회할 경우에만 투여하고, 발생 가능한 이상반응에 대해 면밀히 모니터링해야 한다(5. 일반적주의 6) 항 참조).

간장애 환자

경증 및 중등증 간장애 환자에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 안전성·유효성은 확립된 바 없다(5. 일반적주의 7) 항 참조).

소아 환자

이 약은 18세 미만의 소아 환자에게 투여하지 않는다.

고령자

75세 이상 고령자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 1일 1회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련시 1차 치료약(응급약)으로 사용하지 않는다.
2) 다른 흡입요법과 마찬가지로 이 약은 치명적인 기이성기관지연축(paradoxic bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 다른 치료를 실시해야 한다.
3) 이 약에 포함된 장시간 작용형 베타2-효능약(LABA: Long acting beta2-adrenergic agonists)은 천식과 관련된 사망의 위험을 증가시킬 수 있으므로 천식환자에 이 약을 투여하지 않는다. 천식환자를 대상으로 이 약을 장기 투여한 임상시험자료는 없으며, 천식에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.
4) 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 협우각 녹내장 환자나 요정체 환자는 이 약을 사용할 때 주의해야 한다.
   환자는 이 약의 분말이 눈으로 들어가지 않도록 주의해야 한다. 환자에게 급성 협우각 녹내장의 징후 및 증상에 대하여 알려주고, 징후 및 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 천식환자(1. 경고 3) 항 참조)
3) 이 약은 유당을 포함하고 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관계 질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자 등)(5. 일반적주의 3)항 참조)
2) 경련성 장애 환자
3) 갑상선 중독증 환자
4) 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자
5) 저칼륨혈증 환자
6) 당뇨병 환자
7) 협우각 녹내장 환자
8) 요정체 환자
9) 중증 신장애 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자(5. 일반적주의 6)항 참조)

4. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 만성폐쇄성폐질환 환자에게 권장 용량을 최대 15개월까지 투여하여 평가되었다. 이 약은 개개 구성성분과 유사한 이상반응을 나타냈다. 이 약은 글리코피로니움 및 인다카테롤을 함유하고 있으며, 이들 각 성분과 관련된 이상반응의 유형과 중증도는 이 약에서 예상 가능하다. 이 약

의 안전성 프로파일은 개개 구성성분과 관련된 전형적인 항콜린성 및 베타효능약 관련 증상이 그 특징을 이루고 있다. 그 밖에 이 약과 관련하여 가장 흔하게 나타난 이상반응은 기침 및 구강인두통증(인후자극 포함)이었다.

2) 이 약을 중등증~중증의 만성폐쇄성폐질환 환자에게 각각 6개월, 12개월 동안 투여한 2 건의 3상 임상시험의 첫 6개월 안전성 자료를 통합한 결과를 MedDRA system 신체기관 분류에 따라 분류기재하였다. 각 신체기관 분류에서 이상반응을 발현 빈도 및 중증도에 따라 내림차순으로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000).

이상반응	인다카테롤/글리코피로니움 110/50μg 1일 1회, n=699 N(%)	위약 n=345 N(%)	발생 빈도
감염 및 감염증			
- 상기도 감염	81 (11.6)	56 (16.2)	매우 흔하게
- 비인두염	37 (5.3)	24 (7.0)	흔하게
- 요로 감염	13 (1.9)	3 (0.9)	흔하게
- 부비동염	11 (1.6)	2 (0.6)	흔하게
- 비염	8 (1.1)	3 (0.9)	흔하게
면역계 이상			
- 과민반응	1 (0.1)	(0)	흔하지 않게
대사 및 영양 이상			
- 당뇨 및 고혈당증	3 (0.4)	5 (1.4)	흔하지 않게
정신계 이상			
- 불면증	4 (0.6)	2 (0.6)	흔하지 않게
신경계 이상			
- 어지러움	12 (1.7)	3 (0.9)	흔하게
- 두통	21 (3.0)	5 (1.4)	흔하게
- 감각 이상	1 (0.1)	(0)	흔하지 않게
눈			
- 녹내장	1 (0.1)	(0)	흔하지 않게
심장 이상			
- 허혈성 심질환	3 (0.4)	1 (0.3)	흔하지 않게
- 심방 세동	1 (0.1)	(0)	흔하지 않게
- 빈맥	1 (0.1)	3 (0.9)	흔하지 않게
- 두근거림	6 (0.9)	4 (1.2)	흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상			
- 기침	40 (5.7)	11 (3.2)	흔하게
- 인후자극을 포함한 구강인두통증	23 (3.3)	9 (2.6)	흔하게
- 코피	3 (0.4)	(0)	흔하지 않게
위장관계 이상			
- 소화불량	15 (2.1)	4 (1.2)	흔하게
- 충치	8 (1.1)	2 (0.6)	흔하게
- 구강건조	4 (0.6)	1 (0.3)	흔하지 않게
피부 및 피하조직 이상			

- 가려움증/발진	5 (0.7)	2 (0.6)	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 이상			
- 근골격계 통증	7 (1.0)	1 (0.3)	흔하게
- 근육 연축	5 (0.7)	(0)	흔하지 않게
- 근육통	5 (0.7)	1 (0.3)	흔하지 않게
신장 및 요로계 이상			
- 방광폐색 및 요정체	4 (0.6)	(0)	흔하지 않게
일반장애 및 약물투여부위 이상			
- 발열*	15 (2.1)	5 (1.4)	흔하게
- 흉통	11 (1.6)	2 (0.6)	흔하게
- 말초부종	2 (0.3)	3 (0.9)	흔하지 않게
- 피로	5 (0.7)	1 (0.3)	흔하지 않게

* 단일제 투여시 관찰되지 않고, 복합제 투여시 관찰되었던 새로운 이상반응

위장염, 사지통증 및 기이성 기관지연축이 이전의 단일제 투여 시 이상반응으로 보고되었으나, 이 약을 투여한 2건의 위약대조 임상시험에서 나타나지 않았으므로 위 표에 기술하지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 이 약의 성분과 같은 계열인 장시간 작용형 베타효능약 또는 장시간 작용형 무스카린 길항제를 함유하는 약과 병용투여해서는 안 된다.
2) 인다카테롤과 관련된 과민증: 이 약의 성분 중 하나인 인다카테롤 투여 후 즉각적인 과민반응이 보고되었다. 알러지 반응(특히, 호흡 또는 삼킴 곤란, 혀, 입술 및 얼굴 부어오름, 두드러기, 발진)이 나타나는 경우 이 약 투여를 즉시 중단하고 대체 치료를 시작한다.
3) 심혈관계 영향
   ① 베타2-효능약은 맥박수 증가, 혈압 상승, 또는/그리고 다른 증상들로 측정되는 임상적으로 유의한 심혈관계 영향을 유발할 수 있으며, 이러한 경우 이 약의 투여 중단이 필요할 수 있다.
   ② 베타-효능약은 T파의 평편화(flattening), QT 간격 연장, ST 분절(segment)의 저하와 같은 심전도의 변화를 유발한다고 알려져 있으나, 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
   ③ 불안정 허혈성 심장 질환, 좌심실부전, 심근경색, 부정맥(안정적인 만성 심방세동 제외), QT 연장 증후군의 병력 또는 QTcF 가 연장(> 450ms)된 피험자는 이 약의 임상시험에서 제외되었으므로, 이러한 환자에서의 사용경험이 없다. 따라서 이러한 환자들은 이 약을 사용할 때 주의해야 한다.
4) 저칼륨혈증: 베타2-효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 저칼륨혈증을 일으킬 잠재성이 있다. 혈청 칼륨의 감소는 보통 일시적이며 보충이 필요하지는 않다. 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자에서, 저산소증이나 심부정맥의 가능성을 높일 수 있는 병용약물의 투여는 저칼륨혈증을 심화시킬 수 있다(6. 상호작용 항 참조).
5) 베타2-효능약을 고용량 흡입시 혈당상승작용이 나타날 수 있으므로 당뇨병 환자는 이 약의 투여 시 혈당을 면밀하게 모니터링하여야 한다.
6) 단일 성분의 임상 약동학 특성에 근거하여, 이 약은 경증 및 중등증 신장애 환자에게 투여 시 용량조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자의 경우, 예측되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회할 경우에만 투여한다.
   ① 인다카테롤: 인다카테롤의 총 배설 중 신장 배설은 매우 적은 부분을 차지하므로, 신장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

② 글리코피로니움: 신장애는 글리코피로니움의 전신 노출에 영향을 미친다. 경증 및 중등증 신장애 환자의 경우 글리코피로니움의 AUClast가 평균 1.4배까지 증가했으며, 중증 및 말기 신장 질환 환자의 경우 2.2배까지 증가하였다. 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자를 포함하여 중증 신장애 (eGFR < 30mL/min/1.73m^2) 환자의 경우 예측되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 이러한 환자에게 투여시 발생 가능한 이상반응에 대해 면밀히 모니터링해야 한다.

7) 단일 성분의 임상 약동학 특성에 근거하여, 이 약은 경증 및 중등증 간장애 환자에게 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대한 안전성·유효성 자료는 없다.

① 인다카테롤: 경증 및 중등증 간장애 환자에서 인다카테롤의 체내 노출은 유의한 변화를 보이지 않았다. 중증 간장애 환자를 대상으로 한 연구는 수행되지 않았다.

② 글리코피로니움: 간장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다. 그러나 글리코피로니움은 대부분 신장으로 배설되어 제거되므로 간장애 환자에서 전신 노출이 크게 증가하지는 않을 것으로 예상된다.

6. 상호작용

1) 인다카테롤과 글리코피로니움을 항정 상태(steady-state)에서 병용투여시 두 약물의 약물동태에는 의미있는 영향이 없었다.

2) 이 약에 대한 특별한 상호작용 연구는 수행되지 않았으며, 예상되는 상호작용정보는 각 성분에 근거한다.

3) 인다카테롤 성분 관련 상호작용

① 항부정맥약(퀴니딘), 항히스타민제(테르페나딘, 미졸라스틴), 페노치아진, 에리트로마이신, 삼환계 항우울제와 같이 심전도상의 QTc간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 인다카테롤과 약력학적 상호작용을 나타낼 수 있고, 심실성부정맥의 위험을 증대시킬 수 있다.

② MAO저해제나 삼환계항우울제와 병용투여시 심혈관계에서 베타2-효능약의 활성이 강화될 수 있으므로 주의해야 한다.

③ 레보도파, 레보티록신, 옥시토신은 베타2-교감신경작용약물에 대한 심장내성에 장애를 일으킬 수 있다.

④ 교감신경작용약물 : 다른 교감신경작용 약물(단독 또는 병용 요법의 일부)과의 병용투여는 인다카테롤의 이상반응을 증강시킬 수 있다.

⑤ 메틸잔틴(methylxanthine) 유도체, 스테로이드 또는 비칼륨저류이뇨제(non-potassium sparing diuretics)와 병용투여 시 베타2-효능약에서 발생할 수 있는 이상반응인 저칼륨혈증이 증강될 수 있다(5. 일반적 주의 4)항 참조).

⑥ 베타-아드레날린성 차단제(점안제 포함) : 베타2-효능약의 효과가 감소되거나 억제될 수 있으므로 부득이한 경우가 아니면 병용투여해서는 안 된다. 만일 투여해야할 경우에는 심장선택성 베타-아드레날린성 차단제가 선호되며, 신중하게 투여해야 한다.

⑦ CYP3A4 및 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp) 차단제(케토코나졸, 에리트로마이신, 베라파밀 및 리토나비어)

: 베라파밀과 병용투여시 인다카테롤의 AUC는 1.4 ~ 2배, Cmax가 1.5배 증가하였고, 에리트로마이신의 경우에는 AUC가 1.4 ~ 1.6배, Cmax는 1.2배 증가하였다. 케토코나졸과 병용투여시 인다카테롤의 AUC는 2배, Cmax가 1.4배 증가하였고, 리토나비어의 경우에는 AUC가 1.6 ~ 1.8배 증가하였고, Cmax 는 변화가 없었다. 인다카테롤 클리어런스에 주요한 역할을 하는 CYP3A4와

P-당단백 (P-glycoprotein, P-gp)의 차단은 인다카테롤의 전신 노출을 두 배 증가시킨다. 증가된 노출 정도는 인다카테롤 600㎍의 용량을 1년까지 투여한 임상시험으로부터 얻어진 안전성 경험을 고려했을 때, 안전성에 대한 우려를 증가시키지는 않는다. 이 약의 병용투여와 관련된 약물상호작용이 관찰되지 않았다. 또한 *in vitro* 연구결과에서도 실제 임상에서 이 약이 도달할 전신 노출 정도가 다른 약물과의 상호작용을 나타낼 가능성이 매우 적을 것으로 나타났다.

4) 글리코피로니움 성분 관련 상호작용

① 글리코피로니움과 다른 항콜린제와의 병용투여에 대해서는 연구된 바가 없으므로 다른 항콜린제와의 병용투여가 권장되지 않는다.

② 건강한 지원자들을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약의 신배설에 기여하는 것으로 알려져 있는 유기 양이온 수송 과정을 억제하는 시메티딘이 이 약의 총 노출(AUC)을 22% 증가시키고 신 클리어런스(CLr)를 23% 감소시켰다. 이러한 결과에 근거할 때, 이 약을 시메티딘이나 다른 유기 양이온 수송 작용 억제제와 병용투여시 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다.

③ *in vitro* 연구에서 이 약은 다른 약물의 대사 또는 약물 수송체를 유도/억제하지 않는 것으로 나타났다. 다양한 효소가 관련된 대사는 이 약의 배설에 부차적인 역할을 하기 때문에 이 약의 대사를 유도 또는 억제하는 것은 이 약의 전신 노출에 유의한 영향을 미치지는 않을 것이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약 및 인다카테롤, 글리코피로니움을 임부에게 투여한 임상자료는 없다. 이 약은 랫드를 대상으로 한 배·태자 발생시험에서 배자 또는 태자에 영향이 없는 것으로 나타났다. 인다카테롤은 토끼를 대상으로 한 동물 시험에서 한개의 특정 골격 변이 건수 증가와 관련된 생식독성이 나타났으나, 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려진 바 없다. 랫드나 토끼에게 글리코피로니움을 흡입 투여시 기형은 나타나지 않았다. 이 약은 임부에 대해 예측되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

2) 진통 및 분만: 인다카테롤은 다른 베타2-효능약과 마찬가지로 자궁 평활근을 이완시켜 분만을 지연시킬 수 있다.

3) 수유부: 인다카테롤 및 글리코피로니움이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 그러나 수유중인 랫드의 경우 인다카테롤 및 글리코피로니움(대사산물 포함)이 젖으로 분비되었다. 이 약은 수유부에 대해 예측되는 유익성이 영아에 대한 잠재적 위험성보다 훨씬 클 경우에만 사용을 고려해야 한다.

4) 수태능: 동물을 대상으로 한 연구 및 기타 데이터에 따르면 이 약의 권장 용량 투여 시 사람의 생식 또는 수태능에 대한 우려는 없다(12. 기타 항 참조).

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아에게 투여하지 않는다.

9. 과량 투여시 처치

1) 건강한 지원자에게 이 약을 1시간마다 4회 투여하였을 때, 심박수, QTc 간격, 혈청 칼륨 또는 혈당에 유의한 영향없이 양호한 내약성을 보였다.

2) 만성폐쇄성폐질환 환자에게 이 약을 2주 동안 600/100㎍까지 투여하였을 때, 심박수, QTc 간격, 혈청 칼륨 또는 혈당에 유의한 영향은 없었다. 이 약 300/100 및 600/100㎍ 투여 14일 후에 심실

전위의 증가가 있었다. 적은 환자수에서 낮은 빈도(600/100㎍ 투여 49명, 300/100㎍ 투여 51명)로 발생하여 정확한 분석은 이루어지지 못했다. 총 4명의 환자에서 비지속성 심실빈맥이 기록되었다.

3) 인다카테롤의 과량 투여

① 만성폐쇄성 폐질환 환자에게 인다카테롤 3000 ㎍을 단회투여 시 맥박, 수축기 혈압, QTc 간격이 중등도로 증가했다.

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

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

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

4) 글리코피로니움의 과량 투여

① 글리코피로니움을 고용량 투여할 경우 항콜린성 증상 및 징후가 나타날 수도 있다.

② 만성폐쇄성폐질환 환자에게 글리코피로니움을 28일 동안 1일 1회, 1회 100μg 및 200μg로 반복 경구 투여한 결과 양호한 내약성을 보였다.

③ 글리코피로니움은 경구 생물학적 이용도(약 5%)가 낮으므로 실수로 캡슐을 경구 투여하여도 급성 중독증은 발생하지 않을 것이다.

④ 건강한 지원자에게 글리코피로니움으로서 120μg을 정맥 내 투여 후 최고 혈장 농도 및 총 전신 노출량은, 이 약의 권장 용량(1일 1회 50μg) 투여시 얻어진 정상 상태에서의 최고 혈장 농도 및 총 전신 노출량보다 각각 약 50배, 6배 많았으며, 양호한 내약성을 보였다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 브리즈헬러(흡입기)를 이용하여 경구 흡입으로만 투여한다.

2) 이 약을 삼켜서는 안 된다.

3) 환자에게 약의 올바른 사용방법에 대해 교육해야 한다. 환자가 호흡에 있어서 개선되지 않은 경우에는 약을 흡입하지 않고 삼켰는지에 대해 물어 보아야 한다.

4) 이 약은 습기를 피할 수 있도록 항상 원래 포장(블리스터) 상태로 보관해야 하며, 흡입하기 바로 직전에 포장을 제거하여야 한다.

5) 브리즈헬러(흡입기) 사용 방법은 다음과 같다.

① 브리즈헬러의 뚜껑을 위로 당겨 분리한다.

② 브리즈헬러 열기: 브리즈헬러를 단단히 잡고 흡입구를 젖혀서 브리즈헬러를 연다.

③ 캡슐 준비: 흡입하기 직전에 마른 손으로 캡슐을 블리스터에서 꺼낸다.

④ 캡슐 넣기: 캡슐을 브리즈헬러의 캡슐 챔버에 넣는다. 캡슐을 흡입구에 직접 넣어서는 안 된다.

⑤ 브리즈헬러 닫기: “딱” 소리가 나도록 브리즈헬러를 닫는다.

⑥ 캡슐 뚫기: 흡입구가 위를 향하도록 브리즈헬러를 잡고, 양쪽의 버튼을 동시에 완전히 눌러 캡슐을 뚫는다. 이 동작은 단 한번만 한다. 캡슐이 뚫릴 때 “딱”소리가 나야 한다.

⑦ 눌렀던 양쪽의 버튼을 놓는다.

⑧ 숨 내쉬기: 브리즈헬러의 흡입구를 입에 대기 전에 숨을 완전히 내쉰다. 흡입구로 숨을 내쉬어서는 안 된다.

⑨ 흡입하기: 브리즈헬러의 양 버튼이 오른쪽-왼쪽으로 위치하게 잡고, 버튼은 누르지 않는다. 흡입구를 입에 넣은 후 입술을 다문다. 빠르지만 안정되게, 가능한 한 깊이 흡입한다.

⑩ 브리즈헬러를 통해 흡입할 때 챔버에서 캡슐이 회전하므로, 회전하는 소리가 들려야 한다. 이 약

은 폐로 들어갈 때 달콤한 향이 난다.

- 가끔 캡슐의 아주 작은 조각이 막을 통과하여 입으로 들어갈 수 있다. 이 때 혀에서 이 조각이 느껴질 수 있다. 이 조각은 삼키거나 흡입하여도 무해하다. ⑥에서 캡슐을 뚫는 동작이 한 번을 초과하여 하였을 때 캡슐이 부서질 확률이 높다.
- 회전소리가 들리지 않을 때: 캡슐이 캡슐 챔버에 고정되어 있을 수 있다. 이 경우 브리즈헬러를 열고 브리즈헬러를 톡톡 두드려 캡슐을 느슨하게 한다. 이 때 양 버튼을 눌러서는 안 된다. ⑧, ⑨를 반복하여 이 약을 흡입한다.

⑪ 숨 참기: 이 약을 흡입한 후, 브리즈헬러를 입에서 뗀 후 최소 5~10초 또는 편안하게 참을 수 있는 한 오래 숨을 참는다. 그리고 숨을 내쉰다. 브리즈헬러를 열고 캡슐에 남은 분말이 있는지 확인한다. 만약 캡슐에 분말이 남아 있다면, 브리즈헬러를 닫고 ⑧, ⑨, ⑩, ⑪을 반복한다. 대부분 한 번 또는 두 번의 흡입으로 캡슐의 분말을 완전히 흡입할 수 있다.

- 이 약 흡입 후 짧은 기침을 하는 경우가 가끔 있으나, 우려하지는 않아도 된다. 캡슐이 비어 있다면 충분한 양의 약물이 흡입된 것이다.

⑫ 이 약의 흡입을 완료한 후, 흡입구를 다시 열고 브리즈헬러를 기울여 빈 캡슐을 캡슐 챔버에서 꺼낸다. 브리즈헬러를 닫고 뚜껑을 덮는다. 캡슐을 브리즈헬러 안에 두어서는 안 된다.

⑬ 일지 작성: 다음 복용일을 기억하기 쉽게 하기 위해 동봉된 일지에 오늘의 복용여부를 기록한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 25℃이하의 건조한 장소에 보관한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

1) 개에게 이 약 및 각 구성성분을 투여시 심박수 증가가 관찰되었다. 이 약이 심박수에 미치는 영향을 각 성분 단독으로 투여시 관찰된 변화와 비교하면 크기와 지속시간에서 증가하였으며, 이는 상가적 반응(additive response)에 부합하는 것이었다.
2) 인다카테롤

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

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

③ 인다카테롤의 유전독성 연구에서 돌연변이원성이나 염색체이상 가능성은 발견되지 않았다.

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

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

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

- 제5조제2항 [별표 1] II. 자료제출의약품

2. 새로운 효능군 의약품,

3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제 → 새로운 조성 복합제)

4. 새로운 투여경로 의약품(근육주사 → 흡입),

5. 새로운 용법용량 의약품

자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성				독성									약리			임상		외국현황	국내현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
			장기/가속	가혹	장기/가속	가혹						국소	의존성	항원성	면역							
제출자료 2.	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○
제출자료 3.	○	-	×	×	○	×	○*	△*	×	×	×	△*	×	×	×	○*	×	×	○	×	○	○
제출자료 4.	○	-	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	×	○	○
제출자료 5.	○	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
제출여부	○	-	×	×	○	×	×	○	×	△	×	×	×	×	×	○	○	△	○	×	○	○

<제출자료 목록>

1. 기원 및 개발 경위에 관한 자료
2. 구조결정 물리화학적 시험방법에 관한 자료 : 기시에서 검토
3. 안정성 시험 자료
   - 장기보존 시험자료, 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료 : 반복투여독성시험, 배·태자 발생시험
5. 약리작용에 관한 자료
   1) 효력시험자료
   - In vivo pharmacology, Mechanistic model systems
   2) 약리시험
   - 중추신경계 및 호흡기계, 심혈관계
   3) 흡수분포대사배설에 관한 자료
   - 랫드, 개
6. 임상시험 성적에 관한 자료
   - 임상시험성적자료집: 1상 5편, 2상 2편, 3상 6편
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교
9. 기타 - EMA CPP 및 자료제출증명 제출

<심사자 종합적 검토의견>

- 동 품목은 인다카테롤과 글리코피로니움의 복합제로서, 현재 인다카테롤은 COPD에 허가가 되어 있으나(온브리즈흡입용캡슐), 글리코피로니움은 그렇지 않음. 다만, COPD 환자에서 글리코피로니움 흡입용 캡슐의 안전성유효성 입증 자료는 제출한 "의약품 등의 안전성 유효성 심사 결과 통지서(제 의약품정책과 20120180688-3812 호, 2013.09.05)" 로 갈음함
- 국내외 COPD 가이드라인에 따르면 기관지 확장제 복합제를 쓰는 대상은 단독요법으로 충분히 조절되지 않는 환자인 것이 더 적절하다고 생각되나, 중등증~중증 COPD 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 이전 치료의 유무에 관계없이 위약 대비 우월성이 입증되었고 전체적으로 시험약은 각 단일제, 티오트로피움에 비해 안전성(특히 cardiac disorders)에 크게 우려가 없었으며, 52주간의 장기 투여에서도 위약과 비교하여 비교적 안전하였으므로 2차 치료제로 제한하지 않고 효능효과를 인정함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- **만성폐쇄성폐질환:** 폐의 일부에 대해 완전히 가역적이지는 않은 기류 폐쇄(airflow limitation)로 특징지을 수 있는 질환으로, 결국 폐포 손상 및 장애나 사망으로 이어질 수 있는 가스-교환 능력의 상실을 유발하게 된다.
- 현재 가이드라인(GOLD 2011)에서는 베타$_2$-아드레날린성 작용제(LABA)나 무스카린성 길항제(LAMA) 중 하나인 지속성 기관지 확장제를 사용하여 만성폐쇄성폐질환을 관리하도록 권장하고 있다. 또한 다른 약리학적 계열의 기관지 확장제를 조합하여 사용할 경우, 더 강하고 오래 지속되는 기관지 확장을 유발하여 효능을 증가시킬 수 있고, 단일 기관지 확장제 투여량을 증가시키는 것에 비해 이상반응의 위험성을 감소시킬 수도 있다고 제시하고 있다.

1) 약리작용기전

- **인다카테롤말레산염**: 지속성 베타$_2$-아드레날린성 효능약(LABA)
- **글리코피로니움 브롬염**: 지속성 무스카린성 수용체 길항제(LAMA). 글리코피로니움은 기도 평활근 세포 에서 아세틸콜린에 의한 기관지 수축 작용을 차단하고, 이를 통해 기도를 확장시킨다.

2) 외국허가현황

- 유럽 허가(2013.09.19)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기시에서 검토

3. 안정성에 관한 자료: 기시에서 검토

4. 독성에 관한 자료: 해당없음

4.1. 요약표

- 제출자료

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여경로	QAB149/NVA237 용량 (mg/kg/day)
단회투여 독성시험	미실시					
반복투여	0670546	랫드	O	2주	흡입	0(air), 0(vehicle),

독성시험					(회복기: 2주)		0.1006/0.0329 0.2005/0.0656 0.4023/0.1316 0.4792/0 0/0.1698
		0670547	비글견	O	2주 (회복기: 2주)	흡입	0(air), 0(vehicle), 0.101/0.034 0.193/0.062 0.380/0.126 0.416/0 0/0.123
		0670756	비글견	O	13주 (회복기: 4주)	흡입	0(air), 0(vehicle), 0.099/0.033 0.211/0.070 0.386/0.125 0.343/0 0/0.140
생식발생 독성시험	수태능 및 초기 배발생						
	배·태자 발생	0670755	랫드	O	임신 6-17일	흡입	0(air), 0(vehicle), 0.21/0.07 0.64/0.21 2.12/0.71 0/0.62 2.70/0
	출생전후 발생 및 모체기능						
*용량: *Theoretical achieved dose							

4.2. 검토의견

• QVA149의 반복투여흡입독성시험은 1종 이상, 13주 이상 시험되었으며, 흡입 투여로 배태자발생독성시험이 추가로 제출되었다. 별도의 국소독성시험은 제출되지 않았으나, 반복투여독성시험에서 흡입시의 국소독성이 충분히 관찰되었다고 판단된다.

5. 약리작용에 관한 자료:

5.1. 효력시험

5.1.1. In vitro activity on relevant biological targets and selectivity

• QVA149 는 β2 및 무스카린성 수용체와 각각 결합하는 QAB149 및 NVA237 의 조합물이다. 따라서 조합 제품 QVA149 자체의 in vitro 활성 및 선택성 프로파일을 연구하는 것은 필요하지 않은 것으로 간주되었다.

5.1.2. Cellular activity

• 작용 개시 및 작용 지속시간이라는 관점에서의 세포 활성이 개별 성분의 동력학을 통해 결정되었

다. 따라서 조합 제품 QVA149 에 대한 추가적인 연구는 필요하지 않은 것으로 간주되었다.

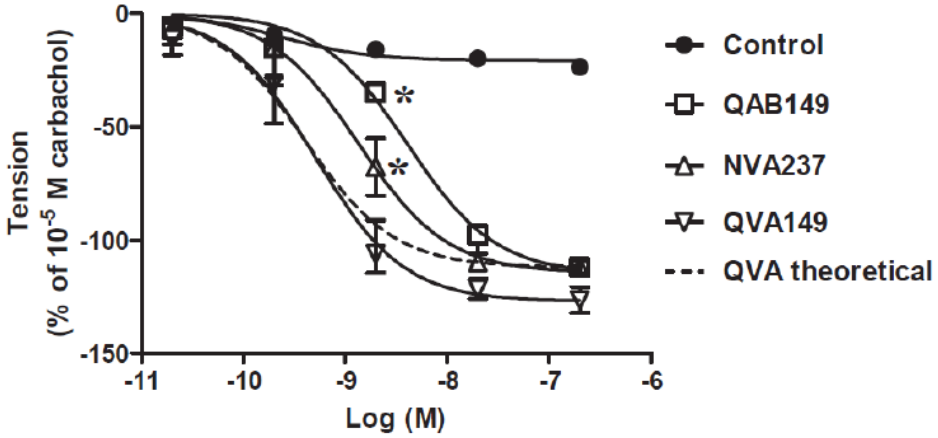
5.1.3. In vivo pharmacology

- 쥐와 마우스가 β2-아드레날린 수용체 작용제에 대해 반응성이 불충분하기 때문에, QAB149 에 대한 비임상학적 평가는 기니피그 모델에서 시행되었다. 이와는 대조적으로, NVA237 프로파일 작성에 가장 적합한 종은 쥐인 것으로 여겨졌다. 그 결과, in vivo 기관지 확장에 개별 성분들이 미치는 효과를 평가하는 것이 타당하기는 하지만, 흡입식 β2-아드레날린 수용체 작용제 및 무스카린성 길항제의 조합을 검사하는 것이 가능한, 연관성 있는 단일 종 in vivo 모델은 존재하지 않았다. 따라서, QVA149 의 효능은 ex vivo 기계적 모델에서, 분리된 기니피그 기관(trachea)을 사용하고 carbachol 을 수축성 자극으로 채택하여 프로파일을 작성하였다.

5.1.4. Mechanistic model systems

- [RD-2012-00168] NVA237 과 QAB149 이완 효과 간 상호작용을 연구하기 위하여 carbachol 로 미리 수축시킨, 기니 피그 분리 기관이 사용되었다. 화합물을 함께 가하였을 경우, 이론적 곡선(EC_{50}: 0.40 ± 0.01 nM) 및 실험적으로 얻어진 데이터(EC_{50}: 0.51 ± 0.01 nM)을 통해 알 수 있는 것처럼 상가 효과(additive effect)가 입증되었다.

Figure 2-1 Relaxant effect of NVP-QAB149, NVP-NVA237 and their combination against carbachol-induced contraction of the guinea pig isolated trachea



5.1.5. 복합제의 작용 메커니즘

- 폐의 서로 다른 부분에서 β2-아드레날린성 및 M3 무스카린성 수용체에 대한 국소 발현: 인간과 기니피그 폐 모두를 대상으로 한 autoradiographic 시각화 연구를 통해, β_2-아드레날린 수용체의 밀도는 기도 크기가 감소함에 따라 증가하는 반면, 무스카린성 M_3-수용체 밀도는 감소한다는 것이 밝혀졌다. 따라서 인간 폐의 전체 영역에서 최대 기관지 확장을 얻기 위해서는 β_2-아드레날린성 수용체 작용제 및 무스카린성 길항제를 조합하는 것이 필요할 수도 있다.*(즉, LABA 는 소기도에, LAMA 는 큰 기관에 주로 작용)*

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계 및 호흡기계: 수컷 알비노 랫드를 대상으로 흡입 투여한 후 QVA149의 영향이 평가되었다. 수컷 알비노 쥐의 중추신경계나 호흡기계에 치료와 관련하여 아무런 유해 반응도 발생하지 않았다.

• 심혈관계: 개를 대상으로 한 심혈관 안전성 약리학 연구 동안 QVA149 로 처치한 후에 ECG 간격에서 관련 변화가 생기고 최대 및 최소 혈압이 감소, 심박수가 증가가 뚜렷이 나타났으며, 이는 조합 약품의 각 성분들로부터 예상되는 약리학적 효과와 일치하는 것이다. QVA149 의 경우 심박수에 미치는 효과는 각 성분을 단독으로 사용했을 때에 관찰된 결과와 비교하면 크기와 지속시간 면에서 증가하는 것으로 나타났는데, 이는 상승성 반응에 부합하는 것이었다. 본 연구 동안에 관찰된 QTc 간격 단축은 높은 심박수에서 QT 표준화 공식을 잘못 보정한 것이 가장 큰 요인인 듯 하다 (Fenichel 등 2004). in vitro 및 in vivo 비임상학적 심혈관 평가 결과, QT 지연과 관련된 부정맥이라는 측면에서, 제시된 QVA149 의 치료용 투여량에 대해 인간의 경우에만 특별한 위험성이 나타나지는 않았다.

시험항목	세부항목	study #	종 및 계통	GLP 여부	적용경로	투여량(mg/kg)
중추신경계	기능관찰시험(FOB)	0670652	랫드	O	흡입	0, NVA237/QAB149 0.115/0.405 NVA237 0.168 QAB149 0.496
호흡기계	호흡기능	0670652	랫드	O	흡입	0, NVA237/QAB149 0.115/0.405 NVA237 0.168 QAB149 0.496
심혈관계	hERG assay	0770861	-	O	in vitro	0, NVA237/QAB149 37.5/3.75, 75/7.5, 150/15, 300/30 μM NVA237 30, 100, 300 μM QAB149 1, 3, 10, 30 μM
	Telemetry study	0670653	비글견	O	흡입	0, NVA237/QAB149 0.037/0.096, 0.146/0.376 NVA237 0.149 QAB149 0.349

• 약물역학적 약물 상호작용: QAB149 는 칼슘 채널 및 도파민, 무스카린성, 세로토닌 및 시그마 수용체를 포함한 수용체 및 이온 채널들에 대한 약간의 친화성을 보여주었다. 하지만 권장 치료 투여량에서의 흡입 이후 QAB149 에 대한 낮은 국소성 및 전신성 노출로 인해 이러한 상호작용이 유의미할 것으로 여겨지지는 않는다. in vitro 연구를 통해, NVA237 은 치료용 농도에서 다른 약물 대상과 결합하지 않으며, 다른 약물들의 대사를 유도 혹은 억제하지 않는 듯 하며, 관련 약물 전달체를 처리하지 않는다는 것이 입증되었다. 이러한 이유들로 인해, 약물역학적 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

• QVA149에 대한 독성동태학이 랫드를 대상으로 한 2주까지의 흡입 연구, 그리고 개를 대상으로 한 13 주까지의 흡입 연구를 통해 파악되었다. 전신 노출, 즉 단회 또는 반복 투여 후 glycopyrronium 및 indacaterol에 대한 AUC 혹은 Cmax는 단일 성분 또는 QVA149 투여 후에 대략 투여량에 비례하여 증가하였다. glycopyrronium 및 indacaterol에 대한 전신 노출은 단회 투여 및 반복 투여 후에 대개 유사하게 나타났다. QVA149 투여 후, 성분들의 약동학은 각 성분을 개별 투여한 후의 것과 차이가 없었다. QVA149 혹

은 그 단일 성분들인 glycopyrronium 및 indacaterol의 투여 후, 성별에 따른 효과는 존재하지 않았다.

5.3.2. 분포

- glycopyrronium 과 indacaterol 은 조합하여 투여할 경우 개별 성분과 상이한 조직 분포를 보일 것으로 예상되지 않는다. 따라서, QVA149 를 사용해서 추가적인 분포 연구는 시행되지 않았다.

5.3.3. 대사

- glycopyrronium 및 indacaterol 에 대해 현재 사용 가능한 모든 in vitro 생체 변환 데이터로 볼 때, QVA149 에 있어 이들 간의 상호작용은 예상되지 않았다. glycopyrronium 및 indacaterol 의 제거 경로는 상이한 것으로 확인되었다. 따라서 QVA149 를 사용한 추가적인 대사 연구는 시행되지 않았다.

5.3.4. 배설

- glycopyrronium 및 indacaterol 의 배출과 제거는 광범위하게 연구되었고 QVA149 에 대해 차이가 예상되지 않기 때문에, QVA149 를 사용하여 추가적인 배설 연구는 시행되지 않았다.

5.4. 검토의견

- 인다카테롤은 COPD 치료제로 허가된 약물이고, 글리코피로니움은 현재 COPD 치료제로 허가 신청 중인 약물이다. 기니피그 기관의 ex vivo 모델에서, 두 성분의 상가적인 기관지 확장 효과가 입증되었다.
- 제출된 안전성약리시험이 타당하며, 심박수 증가 등의 심혈관계 영향을 임상시험에서 모니터링하는 것이 필요하다.
- 복합제의 ADME 자료는 별도로 제출되지 않았으나, 두 성분은 주요 대사 효소 및 배설 경로가 상이하며, TK 시험 결과에서도 약물 상호작용은 없는 것으로 보인다.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 증상 경감 및 급성악화를 감소시켜 주는 유지요법제
- 신청 용법·용량 : 성인
  권장용량: 1일 1회, 이 약 1캡슐을 브리즈헬러(흡입기)에 장착하여 흡입한다.
  이 약은 매일 같은 시간에 흡입하여야 한다. 투약을 빠트렸을 경우에는 가능한 빨리 같은 날 흡입하여야 한다. (하략)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료집: 1상 5편, 2상 2편, 3상 6편

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
1. [QVA149A1101] QVA149 흡입투약 후 건강한 일본인과 백인 피험자에서 안전성과 내약성을 평가하기 위한 단일기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 단회투여 용량증가설계 임상시험				
1상	-건강 성인	-QVA149 110/50㎍ 또는 위약	-약동학	-QAB149, NVA237은 흡입 후 빠르게 전신 순환으

	-48명(일본인 24명, 백인 24명) *일본	흡입용 캡슐 -QVA149 110/50㎍ -QVA149 220/100㎍ (각각 시험약 8명, 위약 4명) *SDDPI 사용 -단회 흡입투여	-안전성	로 유입(두 성분의 Tmax 15min, 5min) -백인에 비해 일본인에서 체내 노출 증가(단, 90% CI에 1 포함) -AE 4건: 혈액검사 이상(경증, 일시적)
2. [QVA149A2101] 건강한 피험자에서 단독, 병용, 또는 고정 복합제로 투여되었을 때, indacaterol 및 NVA237의 단회 흡입 용량의 약동학을 평가하기 위한, 공개 라벨, 단일 기관, 무작위배정, 단회 투여, 4가지 치료군의 교차설계 임상시험				
1상	-건강한 비흡연자 성인 남녀(18~45세) -28명 *프랑스	-QVA149 300/100㎍ 흡입용 캡슐 -QAB149 300㎍ 흡입용 캡슐 -NVA237 100㎍ 흡입용 캡슐 *Concept1 inhaler 사용 *공복시 다음을 단회 흡입투여 -치료1: QAB149 300㎍(N=28) -치료2: NVA237 100㎍(N=28) -치료3: QAB149 300㎍ + NVA237 100㎍(병용)(N=27) -치료4: QVA149 (QAB149 300㎍ + NVA237 100㎍)(복합)(N=27) *각 치료기 사이에 휴약기 14일	-약동학 -안전성	-복합, 병용, 단독투여시 NVA237의 체내 노출(AUClast)은 유사함 -QAB149는 단독투여에 비해 복합, 병용투여시 체내 노출이 증가함*(아마 NVA237의 사전-기관지확장으로 인한 QAB149의 약간 증가된 폐 전달이 반영되었기 때문일 것임)* -QAB149는 병용투여에 비해 복합제 투여시 체내 노출이 증가함*(FPD 증가 때문으로 생각됨)* -내약성 좋음. 심전도 이상 없음
3. [QVA149A2103] 건강한 피험자에서 단독으로 또는 고정된 혼합 제제 (QVA149)로 투여되었을 때, indacaterol (QAB149) 및 glycopyrronium bromide (NVA237)의 반복 흡입 투여의 전신 노출을 비교하기 위한, 공개 라벨, 무작위 배정, 3가지 치료군의 교차설계 임상시험.				
1상	-건강 성인 남녀 (18~45세) -42명 *독일	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 -QAB149 150㎍ 흡입용 캡슐 -NVA237 50㎍ 흡입용 캡슐 *SDDPI 사용 -qd, 14일 투여	-약동학 -안전성	-QAB149의 체내노출(AUC_{0-24h})은 150㎍ 단독투여시와 110/50㎍ 복합제 투여시 유사함 -NVA237의 체내노출은 단독투여에 비해 복합제 투여시 더 높음(34% 증가) -흔한 AE: 두통, 비인두염, 기침, 비염 및 구강건조, 치통, 구인두 동통 -시험중단: 심실성기외수축(관련없음), 알레르기피부염
4. [QVA149A2105] 건강한 자원자들에서 QVA149의 이차 약력학적 효과, 약동학, 안전성 및 내약성을 연구하기 위한 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 및 양성 대조군, 불완전 교차 설계 임상 시험 (report date: 2012.07.09)				
1상	-건강 성인 남녀 (18~45세) -56명 *영국 (첫 피험자 6명 후 임상시험 종료. 50명으로 재시작)	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 (N=26) -QAB149 150㎍ 흡입용 캡슐 (N=29) -NVA237 50㎍ 흡입용 캡슐 (N=29) -Salmeterol 50㎍(N=26) -Concept1 inhaler를 사용하는 위약 캡슐 -디스커스흡입기를 사용하는 위약 -1일 투여(1시간 간격으로 4회 투여)	-약동학 -안전성 -홀터 ECG	-복합제 투여시 단일 성분 투여보다 NVA237의 전신노출은 약 7~11% 높고, QAB149의 전신노출은 11~14% 더 낮음(임상적 연관성 없다고 간주됨) -QVA149군은 위약군에 비해 평균 심박수 변화 차이 없고(0.62bpm; -0.95, 2.18), 살메테롤에 비해 심박수 변화 더 작음 -QVA149군은 위약, 단일 성분에 QTcF 영향 없음. 살메테롤보다 약간 낮은 경향 있음 *-치료 용량의 4배에서 위약과 비교시 심박동에 미치는 영향 없음* -내약성 좋음(경증, 대부분 약물과 관련 없음)
5. [QVA149A2106] 건강한 피험자에서 단독 또는 병용, 또는 고정 복합제(QVA149)로 투여되었을 때, indacaterol				

(QAB149) 및 NVA237의 반복 흡입 용량의 전신 노출을 비교하기 위한, 공개 라벨, 무작위배정, 4-기간의 교차설계 임상시험 (report date: 2010.07.21)				
1상	-건강 성인 남녀 (18~45세) -24명 *영국	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 -QAB149 150㎍ 흡입용 캡슐 -NVA237 50㎍ 흡입용 캡슐 *Concept1 inhaler 사용 -qd, 14일 투여	-약동학 -안전성	-QAB149: 병용투여와 단독투여시 체내노출 유사하며, 복합제에서 단독투여에 비해 약 23% 감소 -NVA237: 세 군에서 체내노출 유사함 →단독투여와 비교하여 병용투여에서 두 성분의 유사한 항정 상태 전신 노출은, 두 약물이 함께 투여되었을 때 약동학적 약물 간 상호작용이 없었다는 것을 나타냄 -내약성 좋음
§ Efficacy & Safety				
1. [QVA149A2203] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 평균 24시간 심박수에 미치는 QVA149의 영향을 확인하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상 시험				
2상	-중등증~ 중증의 안정형 COPD 환자(40세 이상) -257명(군당 약 50명) *무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 설계 *캐나다, 프랑스, 독일, 이탈리아 등	*SDDPI 사용 -QVA149 600/100㎍ -QVA149 300/100㎍ -QVA149 150/100㎍ -QAB149 300㎍ -위약 -qd, 14일	-유효성 -약동학 -안전성	*1차 목적: 14일간 치료가 24시간 평균 심박수 변화에 미치는 영향을 평가* -QVA는 시험한 모든 용량에서 흡입 후 즉시 FEV1, FVC가 위약보다 유의하게 개선됨 -심박수 변동은 시험군들간에 통계적인 차이 없음 -QTcF 간격의 기저치 대비 변화는 치료군 사이에 유의한 차이 없음. 뚜렷히 높은 QTc 간격은 QVA149 600/100㎍ 치료군(12.2%)에서 더 빈번히 보고되었으나, 다른 군에서는 유사함(각각 7.8, 2.0, 5.9, 5.7%) -AE: 약 26%. 용량 반응 없음(각각 28.6, 25.5, 33.3, 19.6, 22.6%) -SAE: 5건(심방세동, 칼륨상승, 심실 빈맥은 약물 관련)
<주요 선정기준> -중등증~중증 COPD 환자, 최소 10갑년 이상 흡연력 -post-bronchodilator FEV1 ≥ 30%, < 80% of the predicted normal and post-bronchodilator FEV1/FVC < 0.70 -안정형 COPD: 첫 번째 방문 전 6주 동안과 첫 번째 방문과 4번째 방문 사이에 COPD의 악화가 없는 것으로 정의				
2. [QVA149A2204] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 폐 기능에 미치는 QVA149의 영향을 확인하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험.				
2상	-중등증~ 중증의 안정형 COPD 환자(40세 이상) -153명 *무작위배정, 이중맹검, 다기관, 4 시기, 교차설계 *캐나다, 독일, 미국 등	-QVA149 300/50㎍ 흡입용 캡슐 -QAB149 300㎍ 흡입용 캡슐 -위약 *SDDPI 사용 -QVA149 300/50㎍ -QAB149 300㎍ -QAB149 600㎍ -위약 -qd, 7일 *1주씩 4시기(7일씩의 휴약기로 분리됨)	-유효성 -약동학 -안전성	-1차변수: 7일째 trough FEV_1 은 위약 대비 유의하게 개선됨 -2차변수: 7일째 trough FEV_1 변화량은 QAB149 300㎍, 600㎍ 대비 유의하게 개선됨 →QVA149는 QAB149 단독 투여량을 두 배로 늘린 것보다 기관지 확장효과가 더 크게 나타남 -QVA149 300/50㎍ 투여시 indacaterol의 체내노출은 QAB149 300㎍ 단독투여시 노출과 유사하였고, QAB149 600㎍의 투여시 관찰된 노출의 약 60% 정도임 -AE: 네 군에서 각각 27.5, 22.0, 26.2, 21.7%(두통, 기침). -QVA149군에서 COPD 악화 2건 -SAE: 2건(모두 시험군. 약물 관련 없음) -시험군의 전체적인 안전성 프로파일은 QAB149 600㎍군과 유사하였음

				-심전도 이상 없음
3. [QVA149A2303] 중등증에서 중증 COPD 환자에서 QVA149 (110/50㎍ q.d.)의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 26주 치료, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 위약 및 양성 대조군(공개 라벨) 임상시험				
3상	-중등증~ 중증의 안정형 COPD 환자(40세 이상) -2144명 *캐나다, 중국, 프랑스, 독일, 일본, 스위스, 영국, 미국 등	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 -QAB149 150㎍ 흡입용 캡슐 -NVA237 50㎍ 흡입용 캡슐 (SDDPI 사용) -티오트로피움 18㎍ 흡입용 캡슐 (HandiHaler 사용, 공개) -위약 캡슐 *(2:2:2:2:1의 비율로 무작위배정)* -QVA149 110/50㎍(n=475) -QAB149 150㎍(n=477) -NVA237 50㎍(n=475) -티오트로피움 18㎍(n=483) -위약(n=234) -qd, 26주 (run-in기 2주, 시험기간 동안 ICS 안정용량 투여 가능)	-유효성 -안전성	-중증도: 중등증(63.3%), 중증(36.3%) **<유효성>** 단일성분 대비 우월성 확인 -26주 후 trough FEV_1: QAB149, NVA237 대비 모두 우월성 입증(각각 70mL, 90 mL 개선; p<0.001). 위약 대비 200mL 개선(P<0.001) -위약에 비해 QAB149(130mL), NVA237(120mL), Tio(130mL)에서 유의한 개선을 보임(P<0.001) -QVA149는 Tio에 비해 비열등성 입증. 통계적으로 유의한 개선이 확인됨(80mL)(P<0.001) -[연속 폐활량 측정] 빠른 onset, 24시간 효과 지속 -peak FEV1, FEV1 AUC: 단일 성분 대비 유의한 개선 -TDI, SGRQ, 응급약 필요 횟수: 위약 대비 유의한 개선 **<안전성>** -사망: 9명(약물과 관련 없음) -AE: QVA, QAB, NVA, Tio, 위약군에서 각각 55.1, 61.1, 61.3, 57.3, 57.8% -흔한 AE: COPD, 비인두염, 기침, URTI -SAE: 4.6%로 위약군(5.6%)보다 낮음(COPD, 폐렴) -QTcF>450ms: 각각 4.8, 5.3, 4.7, 3.9, 5.8% -임상검사, 활력징후, 심전도에 임상적으로 유의한 이상 없음
4. [QVA149A2313] 중등도에서 중증 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 fluticasone/salmeterol과 비교한 QVA149의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한, 26주 치료, 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 이중 위약, 평행군 임상시험				
3상	-중등증~ 중증의 안정형 COPD 환자(40세 이상) -523명 *독일, 한국, 스페인 등	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 -Fluticasone/Salmeterol 500/50 ㎍ -해당 위약 -QVA149 110/50㎍, qd, SDDPI 사용(n=259) -Fluticasone/Salmeterol 500/50 ㎍, bid, Accuhaler 사용(n=264) -26주 (run-in기 2주: ipratropium 투여)	-유효성 -안전성	**<유효성>** 세레타이드 대비 우월성 확인 -[1차변수] 26주 후 FEV1 의 표준화 $AUC_{0\text{-}12h}$: 시험군에서 대조군 대비 임상적, 통계적으로 유의한 개선을 보임(140mL 개선. p<0.001) -[2차변수] ·FVC $AUC_{0\text{-}12h}$: 200mL 개선(p<0.001) ·trough FEV1 90mL 이상(p<0.001), trough FVC 200mL 이상 개선(p<0.001) ·투여 후 5분, 30분째 FEV1은 시험군에서 유의하게 개선됨(빠른 onset 확인) ·TDI 점수: 통계적으로 유의한 개선 ·SGRQ-C: 수적으로 유의한 개선(-1.13, p=0.272) **<안전성>** -사망: 1명(시험약 관련 없음) -AE: 시험군, 대조군에서 각각 55.4, 60.2% -흔한 AE: COPD, 비인두염, 상부호흡기감염 -SAE: 시험군, 대조군에서 각각 5.0, 5.3%(주로 COPD, 감염 등) -시험군 2명과 대조군 1명에서 심방세동, 대조군 1명에서 심방조동, 방실 기외수축, QT 연장. 시험군 1명에서 심실 기외수축, 배뇨장애 -임상검사, 활력징후에 임상적으로 유의한 차이 없음

5. [QVA149A2304] 중증에서 매우 중증의 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 NVA237 (50㎍ q.d.) 및 공개 라벨 tiotropium (18㎍ q.d.)과 비교하여 QVA149 (110/50㎍ q.d.)의 COPD 악화에 미치는 영향을 평가하기 위한 64주 치료, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 평행군, 양성 대조군 임상 시험				
3상	-중증~매우 중증의 COPD 환자(40세 이상) -2224명 *캐나다, 프랑스, 독일, 영국, 이탈리아, 미국 등(한국은 계획서승인은 받았으나, 미실시)	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐(n=741)(SDDPI 사용) -NVA237 50㎍ 흡입용캡슐(n=741) -티오트로피움 18㎍ 흡입용 캡슐(HandiHaler 사용, 공개) (n=742) -qd, 64주(+12주) (시험기간 동안 ICS 안정용량 투여 가능)	-유효성 -안전성	**<유효성>** NVA237 대비 우월성 확인 -[1차변수] 중등증~중증의 COPD의 급성악화 비율: QVA군에서 NVA군 대비 통계적으로 유의한 감소를 보임(12% 감소, RR= 0.88, 95% CI: 0.77, 0.99, p=0.038). -[주요2차변수] ·중등증~중증의 COPD의 급성악화 비율: Tio 대비 10% 감소했으나 우월성 입증 실패(RR=0.90, 95% CI:0.79, 1.02, p=0.096) **<안전성>** -사망: 70명(QVA, NVA, Tio군에서 각각 3.2, 3.0, 3.4%)(가장 큰 사망원인은 COPD) -AE: QVA, NVA, Tio군에서 각각 93.0, 93.8, 93.1%. -흔한 AE: 상부호흡기감염, 비인두염 -SAE: 22.9, 24.2, 22.4%(심장질환 관련은 각각 3.0, 3.6, 3.4% -유의한 QTc 연장: 각각 12.1, 11.0, 7.1% -QVA, NVA군에서 고혈당/당뇨가, Tio군에서 구강건조가 더 자주 보고됨
6. [QVA149A2305] 양성 대조군으로 tiotropium을 사용하여, 중등도에서 중증 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 운동 지구력에 미치는 QVA149의 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 눈가림, 이중-위약, 다기간, 위약 대조, 3 시기, 교차 설계 임상시험.				
3상	-중등증~ 중증의 안정형 COPD 환자(40세 이상) -85명 *독일, 스페인	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐(SDDPI 사용) -티오트로피움 18㎍ 흡입용 캡슐(HandiHaler 사용) -해당 위약 -QVA149 110/50㎍(n=77) -티오트로피움 18㎍(n=83) -위약(n=77) -qd, 3주 × 3회(각 치료시기 사이에 휴약기 21일)	-유효성 -안전성	**<유효성>** -[1차변수] 3주째의 SMETT(sub-maximal constant-load cycle ergometry test) 동안의 Exercise endurance time(운동 지구력 시간) : QVA군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임(59.5초, p=0.006). Tio는 위약 대비 66.3초의 개선을 보임 -[2차변수] 3주째의 Dynamic IC(inspiratory capacity, 과팽창 지표): QVA군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임(190mL, p<0.001) **<안전성>** -사망: 없음 -AE: QVA Tio, 위약군에서 각각 37.7, 27.7, 36.4%. -흔한 AE: COPD, 기침, 비인두염 등 -QTcF>450ms: QVA군 1명(베이스라인 값 높음) -임상검사, 활력징후, 심전도에 임상적으로 유의한 이상 없음
7. [QVA149A2307] 중등도에서 중증 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 QVA149 (110㎍ indacaterol/ 50㎍ glycopyrrolate)의 52주 치료의 장기 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험.				
3상	-중등증~ 중증의 안정형 COPD 환자(40세 이상) -339명 *캐나다, 프랑스, 한국, 영국 등	-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 -위약 캡슐 -QVA149 110/50㎍(n=226) -위약(n=113) *SDDPI 사용 -qd, 52주	-유효성 -안전성	-중증도: 중등증(63.3%), 중증(36.3%) **<유효성> 2차 목적** -52주 후 trough FEV_1: QVA군에서 위약 대비 유의하게 개선됨(189mL 개선, P<0.001) **<안전성>**

<table>
<tr><td></td><td></td><td>(run-in기 2주)</td><td></td><td>Summary of adverse event experience (Safety population)
<table><tr><th>Type of adverse event</th><th>QVA149 N=225 n (%)</th><th>Placebo N=113 n (%)</th></tr><tr><td>Any adverse event (overall incidence)</td><td>130 (57.8)</td><td>64 (56.6)</td></tr><tr><td>Deaths during treatment period*</td><td>4 (1.8)</td><td>1 (0.9)</td></tr><tr><td>Deaths during follow-up period**</td><td>1 (0.4)</td><td>0</td></tr><tr><td>SAEs</td><td>37 (16.4)</td><td>12 (10.6)</td></tr><tr><td>Suspected drug-related AEs</td><td>12 (5.3)</td><td>8 (7.1)</td></tr><tr><td>Discontinuation due to AEs</td><td>13 (5.8)</td><td>7 (6.2)</td></tr><tr><td>AEs leading to hospitalization</td><td>34 (15.1)</td><td>10 (8.8)</td></tr><tr><td>Severe AEs</td><td>28 (12.4)</td><td>10 (8.8)</td></tr></table>Death*= number of patients who died between the first treatment day and 30 days after the last treatment.
Death**=number of patients who died after the last dose+30 days but before end of the follow-up day

-흔한 AE: COPD, 기침, 하부 호흡기 감염, 폐렴
-유의한 QTc 연장: QVA, 위약군에서 각각 3.1, 5.3%
-임상검사, 활력징후, 심전도에 임상적으로 유의한 이상 없음</td></tr>
<tr><td colspan="5">8. [QVA149A1301] 중등도에서 중증 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)을 가진 일본인 환자들에서 양성 대조군인 tiotropium (18㎍ o.d.)과 비교하여 QVA149 (110㎍ indacaterol/ 50㎍ glycopyrrolate o.d.)의 장기간 안전성과 내약성을 평가하기 위한 52주 치료, 다기관, 무작위 배정, 공개 라벨, 평행군 설계 임상시험.</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>-중등증~ 중증의 안정형 COPD 일본인 환자(40세 이상)
-160명
(남성 약 95.6%)

*일본</td><td>-QVA149 110/50㎍ 흡입용 캡슐 (SDDPI 사용)
-티오트로피움 18㎍ 흡입용 캡슐 (HandiHaler 사용)

-QVA149 110/50㎍(n=121)
-티오트로피움 18㎍(n=39)
(3:1 비율)
-qd, 52주
(run-in기 7일)</td><td>-유효성
-안전성</td><td><유효성> 2차 목적
-52주 후 trough FEV_1의 기저치 대비 평균 변화량: QVA군 및 Tio군에서 각각 189, 52mL

<안전성>
-사망: QVA군 2명(부정맥유발성우심실이형성증은 인과관계 배제할 수 없음)
-AE: QVA, Tio군에서 각각 84.9, 71.8%(대부분 경증~중등증)
-흔한 AE: 비인두염, COPD, 폐렴, 상부호흡기감염
-SAE: 각각 16.0, 5.1%(담관결석, 폐렴, COPD, 호흡부전, 악성폐종양, BPH 등은 약과 관련 의심)
-투여 중단을 유발한 AE: 각각 9.2, 0%
-CCV 관련 SAE: 각각 2.5, 0%(모두 non-fatal stroke)
-유의한 QTc 연장: 11.2, 7.9%(>480ms 없음)
-임상검사, 활력징후에 임상적으로 유의한 변화 없음</td></tr>
</table>

6.2. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 얼티브로 흡입용 캡슐 110/50마이크로그램
- 글리코피롤레이트주 0.2밀리그램
- 온브리즈흡입용캡슐(인다카테롤말레산염) 150마이크로그램, 300마이크로그램
- 스피리바레스피맷(브롬화티오트로피움일수화물) 18마이크로그램

9. 기타

- 유럽 자료제출증명 제출