안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014 년 6월 10일

담당자	연구관	과 장
백주현	강주혜	최기환

① 회 사 명	㈜대웅제약	② 문서번호	20130155275
③ 제 품 명	에클리라제뉴에어400마이크로그램 (아클리디니움브롬화물(미분화))	④ 구분	의약품, 수입, 전문 229 기타의 호흡기관용약
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1회 분무량(13밀리그램) 중, 주성분 아클리디니움브롬화물(미분화) 0.4 밀리그램		
⑥ 성 상	흰색 또는 거의 흰색의 흡입 분말이 충전된 계량 건조 분말 흡입기		
⑦ 효능·효과	기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제		
⑧ 용법·용량	아클리디니움브롬화물로서 400 μg (1회 분무량)을 1일 2회 흡입한다. 이 약의 소아에 대한 안전성·유효성은 아직 확립되어 있지 않으므로 18세 미만의 소아에게는 투여하지 않는다. 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.		
⑨ 저장방법 및 사용기간	밀폐용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	COPD 환자의 증상을 완화시키는 기관지 확장제 유지 치료 물질		
⑪ 약리작용기전	선택적 M3 무스카린 길항제		
⑫ 국내외 사용현황	국외 - 유럽: Eklira Genuair 322㎍ Inhalation powder (Almirall, S.A), 2012.07.20 허가 - 미국 : Tudorza Pressair (Forest Pharmaceuticals, Inc.), 2012.07.23 허가		
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가・신고・심사규정 - 제2조제7호 신약		
⑭ 검토결과	시정적합		

붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							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	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	
면제사유	의약품의 품목허가·신고·심사규정 제28조제2항에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 면제																																		

○ 제출자료 목록

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) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료(면제)
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(면제)
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(제출하지 않음)
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서(제출하지 않음)
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서(제출하지 않음)
7) 증례기록서와 개별 환자 목록(제출하지 않음)
나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료(해당사항 없음)

[심사자 종합의견]

• 신청 품목은 중등증~중증의 COPD 환자에서의 유지요법을 적응증으로 하며, 새로운 신물질 의약품으로 검토하였음. 여러 편의 3상 임상시험에서 위약대비 유의한 유효성을 입증하였으며, 안전성 측면에서도 항콜린성 의약품으로 예측될 수 있는 이상반응 외에는 특이할 만한 이상반응은 없었음.

[약어 및 정의]

• BA: Bioavailability, 생체이용율
• COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, 만성폐쇄성 폐질환
• FEV1: Forced expiratory voume in one second, 1초 노력성 호기량
• FVC: Forced vital capacity, 노력성 폐활량
• SABA: short acting β2-agonist, 속효성 베타2 효능제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• 약리작용 기전: 선택적 M3 무스카린 길항제

1.2. 기원 및 개발경위

• **만성폐쇄성폐질환:** 진행성의 완전히 가역적이지는 않은 기류 제한(airflow limitation)으로 특징지을 수 있는 질환으로, 점진적 악화나 호흡 곤란, 기침, 흉부의 답답함, 가래 생성과 같은 증상의 빈도 및 중증도의 증가를 동반하는 폐 기능의 손실을 유발하게 된다.
• **COPD의 치료 지침(GOLD 가이드라인):** COPD의 치료목적은 증상을 예방 및 통제하고, 중증도의 악화 및 빈도를 감소시키고, 건강 상태를 개선하며 운동 내성(exercise tolerance)을 개선하는 것으로, 중등에서 중증까지의 COPD를 지닌 환자들에 대해 지속성(long-acting) 기관지 확장제를 정기적으로 사용하도록 권장
• **아클리디니움브롬화물:** aclidinium bromide는 COPD 환자의 증상을 완화시키는 기관지 확장제 유지 치료 물질로 Almirall 에 의해 개발되었으며, 지속성 항콜린성 기관지 확장제이다. Eklira® Genuair® 400μg 흡입 분말은 미분화된 aclidinium bromide와 α-lactose monohydrate의 점착성 있는 혼합물을 계량형 건조 분말 흡입기에 충진하여 제조된 것이다.

1.3. 외국허가현황

• 유럽: Eklira Genuair 322㎍ Inhalation powder (Almirall, S.A), 2012.07.20 허가

Eklira Genuair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD).

Obligation to conduct post-authorisation measures - Post-Authorisation Safety(PAS) Cohort Study of Inhaled Aclidinium Bromide and the Risk of Selected Cardiovascular Endpoints.

• 미국: Tudorza Pressair (Forest Pharmaceuticals, Inc.), 2012.07.23 허가

TUDORZA™ PRESSAIR™(aclidinium bromide inhalation powder) is indicated for the long-term, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease(COPD), including chronic bronchitis and emphysema

POSTMARKETING REQUIREMENTS UNDER 505(o) - Conduct a randomized, controlled trial to evaluate the risk of major adverse cardiac events with aclidinium bromide in patients with COPD.

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

- 기준 및 시험방법 심사자 검토

3. 안정성에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 심사자 검토
- 밀폐용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월: 적합

4. 독성에 관한 자료

• 의약품 품목허가 신고 심사규정 제28조제2항에 따라 독성시험자료 면제

5. 약리작용에 관한 자료

• 의약품 품목허가 신고 심사규정 제28조제2항에 따라 약리작용시험자료 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제
• 신청 용법·용량 : 아클리디니움브롬산염으로서 400 μg (1회 분무량)을 1일 2회 흡입 투여한다.
고령자, 신장애 환자, 간장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.

6.1. 임상시험자료집 개요

• 1상 11편, 2상 2편, 3상 9편(가교임상 1편 포함)
• 자료요건: 허가당시 자료(TOC 제출)
• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 **[M/34273/34]** study 시험임.

6.2. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물학제학적 시험				
1. [M/34273/05] 건강한 남성 환자에서 아클리디니움브롬화물 정맥투여의 안전성 및 내약성과 아클리디니움브				

<table>
<tr><td colspan="5">롬화물 흡입투여의 절대 생체이용률을 평가하기 위한 제1상, 무작위배정, 단회투여, 2-Part 임상시험 [BA 연구]</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강 성인 남성
-24명(파트 1 12명, 파트 2 12명)

*미국</td><td><파트 1>
-AB 12.5㎍/mL solution
-위약(saline solution)
-0, 25, 50, 100, 200, 300, 400㎍
-단회투여, iv infusion(5min)

*위약대조, 3-period 교차시험

<파트 2>
-AB 12.5㎍/mL solution
-200㎍, 단회투여, iv infusion

-AB inhalation powder
-200㎍, 단회투여, 흡입

*Almirall® inhaler 사용

*공개, 2-period, 교차시험</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-iv 투여시 MTD 미결정(도달하지 않음)
-흡입한 AB의 절대생체이용률(F)은 AUC4h, AUC6h에 근거했을 때 각각 3.48%, 4.37%
<table><tr><th>pk parameter</th><th>200㎍(ih) (n=12)</th><th>200㎍(iv) (n=12)</th></tr><tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>52.7(±63.8)</td><td>9882.4(±39.4)</td></tr><tr><td>Tmax(h)</td><td>0.09</td><td>0.10</td></tr><tr><td>AUClast(pg.h/mL)</td><td>257.9(±104.9)</td><td>1915.3(±38.8)</td></tr><tr><td>AUC4h(pg.h/mL)</td><td>57.2(±48.1)</td><td>1727.0(±40.6)</td></tr><tr><td>AUC6h(pg.h/mL)</td><td>71.1(±52.8)</td><td>1744.1(±40.4)</td></tr></table>
<파트 1>
-AE 11명, SAE 없음. AE 발생률에 용량 관련성 없음.
-심전도에 약물 또는 용량 관련성 없음

<파트 2>
-AE 9명(모두 경증), SAE 없음</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [M/34273/03] 건강한 자원자에게 흡입투여한 LAS34273의 in vivo 폐 침착을 평가하기 위한 단회투여, 공개 임상시험 [폐 침착연구]</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강 성인 남성
-12명

*영국</td><td>-LAS34273 200㎍ (^{99m}Tc로 radiolabelled)

-단회투여, 흡입

*Novolizer® inhaler 사용</td><td>-신티그래피
-안전성</td><td>-폐 침착은 metered dose의 약 30.11%(delivered dose의 34.0%).
-폐 침착은 대부분 central lung region에 이루어짐
<Mean % distribution of metered dose>
<table><tr><th>Whole lung</th><th>인두/식도/위</th><th>mouthpiece/inhalation channel</th><th>exhaled air filter</th></tr><tr><td>30.11 ±7.302</td><td>54.74 ±7.192</td><td>11.48 ±4.191</td><td>3.6 ±1.981</td></tr></table>
-내약성 좋음</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. [M/34273/04] 건강 자원자에게 [^{14}C] 아클리디니움브롬화물의 정맥투여 후 대사 및 배설을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 단회투여 임상시험 [Mass-balance 연구]</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강 성인 남성
-12명

*미국</td><td>-[^{14}C] AB 12.5㎍/mL solution
(Treatment A: phenyl-U-^{14}C,
Treatment B: glycolyl-U-^{14}C)

-400㎍
-단회투여, iv infusion(5min)</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-AB의 모든 대사체는 직/간접적인 가수분해를 통해 생성되며, 대부분은 alcohol(LAS34823 cation)과 acid(LAS34850 free acid) 대사체로 빠르게 가수분해됨
-이 약 및 대사체의 주요 excretion 경로는 신배설

<table><tr><th rowspan="2">Matrix</th><th colspan="2">Excretion of Total Radioactivity (%) up to 192 Hours Post-dose</th></tr><tr><th>400 µg [phenyl-U-^{14}C] <i>aclidinium bromide</i> (N=6)</th><th>400 µg [glycolyl-U-^{14}C] aclidinium bromide (N=6)</th></tr><tr><td>Urine</td><td>64.7 (3.3)</td><td>54.1 (4.2)</td></tr><tr><td>Faeces</td><td>32.5 (3.4)</td><td>19.9 (3.0)</td></tr><tr><td>Urine and Faeces</td><td>97.3 (0.6)</td><td>74.0 (1.4)</td></tr></table>
-AB 400㎍ iv 투여는 내약성 좋음</td></tr>
</table>

6.3. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ 임상약리시험</td></tr>
<tr><td colspan="5">1. [LAS-PK-12] 건강 자원자에서 1일 2회 흡입투여한 아클리디니움브롬화물의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 반복투여, 위약대조, 단일맹검 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강 성인 남녀
-30명(각 용량당 시험약 8명, 위약 2명)

*미국</td><td>-AB inhalation powder 200, 400㎍
-위약
-0, 200, 400, 800㎍, bid

-7일, 흡입투여

*Almirall® inhaler 사용</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-200~400㎍에서 체내노출은 용량에 따라 증가하였으나, dose-proportional manner보다 적게 증가함
-Cmax는 단회투여에 비해 ss에서 유의한 차이 없음
-Tmax(h)는 0.08~0.20으로 단회 및 반복투여에서 빠름
-AUC, $T_{1/2}$는 ss에서 증가함

<Aclidinium의 pk parameter>
<table>
<tr><th>Day 1</th><th>200㎍ (n=8)</th><th>400㎍ (n=8)</th><th>800㎍ (n=8)</th></tr>
<tr><td>Cmax(pg/mL)</td><td>102.74 (±51.40)</td><td>194.23 (±45.21)</td><td>360.06 (±62.01)</td></tr>
<tr><td>AUCτ(pg.h/mL)</td><td>97.64 (±40.24)</td><td>324.88 (±34.43)</td><td>494.66 (±37.59)</td></tr>
<tr><th>Day 7 morning</th><th>200㎍ (n=8)</th><th>400㎍ (n=8)</th><th>800㎍ (n=8)</th></tr>
<tr><td>Cmax,ss(pg/mL)</td><td>119.91 (±37.09)</td><td>254.71 (±56.97)</td><td>377.14 (±62.65)</td></tr>
<tr><td>AUCτ,ss(pg.h/mL)</td><td>190.66 (±42.67)</td><td>535.76 (±51.85)</td><td>651.14 (±43.45)</td></tr>
<tr><th>Day 7 evening</th><th>200㎍ (n=8)</th><th>400㎍ (n=8)</th><th>800㎍ (n=8)</th></tr>
<tr><td>Cmax,ss(pg/mL)</td><td>63.21 (±49.86)</td><td>240.47 (±60.57)</td><td>307.80 (±86.51)</td></tr>
<tr><td>AUCτ,ss(pg.h/mL)</td><td>164.44 (±42.65)</td><td>468.35 (±49.54)</td><td>594.37 (±43.45)</td></tr>
</table>
-두 군에서 내약성 좋음. 심전도 이상 없음</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [M/34273/01] 건강 남성 자원자에서 흡입투여한 아클리디니움브롬화물의 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 단회 증량 투여(single ascending dose), 교차 위약대조(alternating placebo controlled), 단일맹검 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강 성인 남성
-16명

*독일</td><td>-AB inhalation powder 캡슐 600㎍
-위약
-0, 600, 1200, 1800, 2400, 3000, 3600, 4200, 4800, 5400, 6000㎍

-단회, 흡입투여 (각 용량간 7-d interval)

*Cyclohaler® inhaler 사용</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-600~6000㎍에서 용량 선형성 없음
-4200㎍까지는 대략적인 용량 선형성이 관찰되며, curves의 irregularity는 intra/inter-subject variability 때문으로 생각됨(교차투여). 더 고용량에서의 체내노출 감소는 흡수 감소 때문으로 생각됨

-4200, 4800㎍에서 AE 발생률 가장 높음
-1800㎍까지는 ADR 없음</td></tr>
</table>

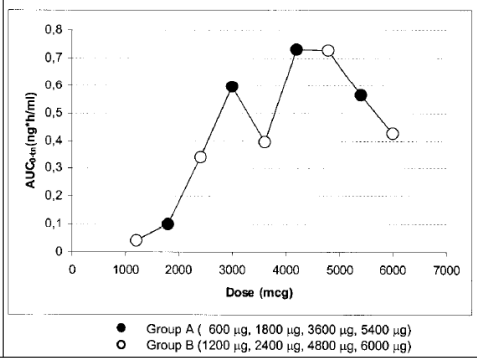
		*두 군(n=8)으로 나누고, 각 군에서 시험약(n=6) 또는 위약(n=2) 증량하며 투여		Figure 1. Geometric mean AUC_{0-tn} for LAS 34273 

Table 1 - Study design and planned doses

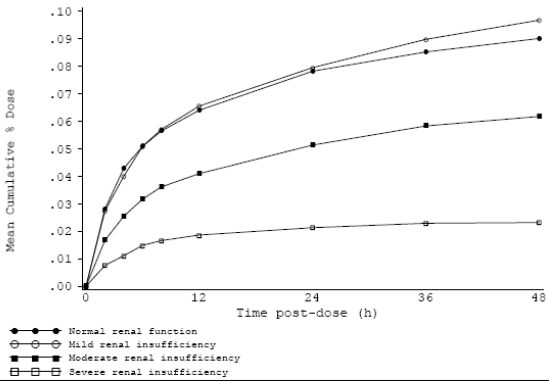
Study Group (Subject numbers)	CALENDAR OF ADMINISTRATIONS									
	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		Week 5	
	Period 1	Period 1	Period 2	Period 2	Period 3	Period 3	Period 4	Period 4	Period 5	Period 5
Group A, n=8 (1 to 8)	600 µg									
Group B, n=8 (9 to 16)		1,200 µg								
Group A, n=8 (1 to 8)			1,800 µg							
Group B, n=8 (9 to 16)				2,400 µg						
Group A, n=8 (1 to 8)					3,000 µg					
Group B, n=8 (9 to 16)						3,600 µg				
Group A, n=8 (1 to 8)							4,200 µg			
Group B, n=8 (9 to 16)								4,800 µg		
Group A, n=8 (1 to 8)									5,400 µg	
Group B, n=8 (9 to 16)										6,000 µg

3. [M/34273/06] 건강 자원자에서 흡입투여한 아클리디니움브롬화물의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 반복투여, 위약대조, 교차, 단일맹검 임상시험

1상	-건강 성인 남녀 -16명 *독일	-AB inhalation powder 200µg -위약 -0, 200, 400, 800µg, qd -5일, 흡입투여 *Novolizer® inhaler 사용	-약동학 -안전성	-일부 pk parameter는 800µg에서만 확인됨 *(pk 결과 이상함)* **<Aclidinium의 pk parameter>** **800µg** / **Day 1 (n=16)** / **Day 5 (n=15)** Cmax(pg/mL) / 86±48 / 116±120 AUCt(pg.h/mL) / 57±54 / 78±81 -800µg까지 내약성 좋음

4. [M/34273/08] 다양한 정도의 만성 신장애 환자 및 건강인에게 아클리디니움브롬화물 400µg을 흡입투여한 후의 약동학을 평가하기 위한 단회투여, 공개 임상시험

1상	-건강 자원자 및 신장애 환자 -24명(건강인 6명, 신장애환자 18명)	-AB inhalation powder 200µg -400µg -단회투여 *Almirall® inhaler 사용 *Group A: 정상 신기능 (CLcr >80 mL/min) Group B: 경증 신장애 (CLcr >50, ≤80 mL/min)	-약동학 -안전성	-정상군과 각 신장애군 사이의 PK parameter median 값은 통계적으로 유의한 차이 없음 →신장애에 따라 아클리디니움브롬화물, LAS34850, LAS34823의 체내 노출(mean AUC)는 증가하고, 신배설 속도(CLr)는 감소함 -48시간까지 unchanged 아클리디니움브롬화물의 평균 누적 신배설(%)은 정상인군에서 약 0.09% -모든 군에서 내약성 좋음

		Group C: 중등증 신장애 (CLcr >30, ≤50 mL/min) Group D: 중증 신장애 (CLcr ≤30 mL/min)		Graph 14 Arithmetic Mean Cumulative Urinary Excretion (%) of *Aclidinium Bromide*: PP Population 

The plasma pharmacokinetic parameters of *aclidinium bromide* are presented in the following table:

Parameter	Normal renal function (N=6)	Mild renal insufficiency (N=6)	Moderate renal insufficiency (N=6)	Severe renal insufficiency (N=6)
AUC(0-t) (pg.h/mL)	124.2 (75.4)	388.3 (107.4)	414.5 (126.0)	388.7 (69.0)
AUC (pg.h/mL)	147.2 (68.5)	474.2 (105.6)	149.8 (48.5) [a]	288.6 (62.3) [a]
C_{max} (pg/mL)	113.9 (81.5)	116.5 (84.7)	106.3 (36.5)	98.5 (69.0)
t_{max} (h)	0.08 (0.08 - 0.25)	0.08 (0.08 - 1.00)	0.08 (0.08 - 0.08)	0.08 (0.08 - 0.53)
$t_{1/2}$ (h)	2.33 (51.7)	10.59 (109.9)	2.58 (50.8) [a]	6.23 (84.1) [a]
λ_z (1/h)	0.36 (47.4)	0.14 (64.4)	0.31 (37.1) [a]	0.16 (48.8) [a]
CL/f (L/h)	3651.3 (47.7)	1905.5 (66.8)	3054.6 (35.2) [a]	1887.2 (60.5) [a]
V_z/f (L)	10352 (36.8)	13513 (26.7)	9946 (15.2) [a]	12323 (32.1) [a]

Arithmetic mean (CV%) data are presented for all parameters with the exception of t_{max} for which median (min-max) are presented
[a] N = 4

The urinary pharmacokinetic parameters of *aclidinium bromide* are presented in the following table:

Parameter	Normal renal function (N=6)	Mild renal insufficiency (N=6)	Moderate renal insufficiency (N=6)	Severe renal insufficiency (N=6)
Ae (ng)	360.5 (49.9)	387.3 (70.1)	246.7 (71.1)	92.6 (137.6)
fe (%)	0.09 (49.9)	0.10 (70.1)	0.06 (71.1)	0.02 (137.7)
CL_R (mL/min)	58.6 (89.2)	26.3 (101.7)	13.5 (34.0)	3.5 (126.3)

Arithmetic mean (CV%) data are presented

5. [M/34273/09] 넓은 연령대의 중등증~중증의 COPD 환자에서 치료적 용량을 흡입투여한 아클리디니움브롬화물의 단회투여 및 Steady state 에서의 약동학을 평가하기 위한 반복투여, 공개, 2-period 임상시험

1상	- 중 등 증 ~ 중 증 COPD 환자 *비고령자:40~59세 고령자: 70세 이상 -24명 *독일	-AB inhalation powder 200㎍ *Almirall® inhaler 사용 **<Period 1>** -200㎍, qd, 3일, 흡입투여 **<Period 2>** -400㎍, qd, 3일, 흡입투여	-약동학 -안전성	-young patients와 elderly patients 의 체내노출에 유의한 차이 없음 -아클리디니움브롬화물은 두 군에서 모두 빠르게 혈장에 나타나며(Tmax 10~15min), 이후 빠르게 혈장농도가 감소함($t_{1/2}$ 1~3h) **200㎍** **Day 1 / young (n=12) / elderly (n=12)** Cmax(pg/mL) 39.0(±46.2) 38.3(±62.4) AUCτ(pg.h/mL) 75.4(±49.0) 92.0(±69.5) **Day 3 / young (n=12) / elderly (n=12)**

				Cmax,ss(pg/mL) 37.8(±44.1) 40.1(±56.0) AUCτ,ss(pg.h/mL) 103.1(±45.4) 94.7(±37.5) **400μg** **Day 1 young (n=12) elderly (n=12)** Cmax(pg/mL) 82.3(±32.0) 71.1(±58.2) AUCτ(pg.h/mL) 193.5(±51.4) 171.3(±56.7) **Day 3 young (n=12) elderly (n=12)** Cmax,ss(pg/mL) 86.1(±31.6) 67.8(±44.7) AUCτ,ss(pg.h/mL) 199.6(±36.4) 191.1(±47.4) -두 군에서 내약성 좋음. 심전도 영향 없음
6. [M/34273/00] 건강 남성 자원자에게 아클리디니움브롬화물의 activity, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 이중맹검, 교차, 단회 증량 투여, 위약대조, pilot 임상시험				
1상	-건강 남성 *메타콜린에 기관지 과민반응을 보일 것 (sGaw PC35<32 mg/mL) -12명(용량군당 시험약 9명, 위약 3명) *벨기에	-AB inhalation powder 캡슐 50, 300, 600μg -위약 -0, 50, 300, 600μg -단회 증량, 흡입투여 (각 용량간 6-d interval) *Cyclohaler® inhaler 사용	-Activity -안전성	-시험약 투여시 위약 투여에 비해 sGaw 값이 증가했으며, 고용량일수록 더 많이 증가함(% of baseline value(%)는 위약, 50, 300, 600μg 투여시 각각 108%, 129%, 157%, 163%) -모든 군에서 내약성 좋음
7. [M/34273/11] 건강 자원자에게 흡입투여한 아클리디니움브롬화물의 전반적인 심혈관계 안전성 및 QT 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 평행, 위약(이중맹검) 및 활성약(공개) 대조 임상시험				
1상	-건강 성인 남녀 -272명 *미국	-AB inhalation powder 200μg -위약 -Moxifloxacin 400mg 정제 -0, 200, 800μg, qd -3일, 흡입투여 *Novolizer® inhaler 사용 *활성대조 -Moxifloxacin 400mg, qd -3일, 경구투여	-QT 간격에 미치는 영향 -심혈관계 안전성 -약동학 -내약성	-QTc 간격, QTcB, QTcF, QT 간격은 시험약 및 위약에 의해 영향 없으며, 목시플록사신에 의해 유의하게 증가함 -심전도 및 홀터모니터링 결과 시험약은 위약에 비해 유의한 변화 없음
8. [M/34273/21] 남성 COPD 환자에게 흡입투여한 아클리디니움브롬화물의 내약성, 약력학 및 약동학을 평가하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 반복단회투여, 위약대조, 교차 임상시험				
1상	-COPD 남성 (40-80세) -17명 *벨기에, 독일	-AB inhalation powder 캡슐 50, 300, 600μg -위약 -0, 100, 300, 900μg *Cyclohaler® inhaler 사용 -단회 증량, 흡입투여	-약력학 -안전성 -약동학	-FEV1: 시험약 모든 용량에서 통계적으로 유의하게 증가함(단, 용량간 유의한 차이는 없음) -모든 군에서 내약성 좋음

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ 유효성 & 안전성</td></tr>
<tr><td colspan="5">1. [M/34273/23] 안정형 중등증~중증의 COPD 환자에서 위약 및 활성대조약 대비 아클리디니움브롬화물 400㎍, 1일 2회 흡입투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 반복투여, 이중맹검, 이중위약, 2주, 3-way 교차, 위약대조 임상시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상)
-30명

*독일</td><td>-AB inhalation powder 400㎍
-위약
-티오트로피움 18㎍ 흡입용 캡슐

-AB 400㎍, bid
-위약
*Genuair® inhaler 사용

-티오트로피움 18?g, qd
<table><tr><th>Sequence</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th></tr><tr><td>1</td><td>A</td><td>P</td></tr><tr><td>2</td><td>A</td><td>T</td></tr><tr><td>3</td><td>T</td><td>A</td></tr><tr><td>4</td><td>T</td><td>P</td></tr><tr><td>5</td><td>P</td><td>A</td></tr><tr><td>6</td><td>P</td><td>T</td></tr></table>
-15일, 흡입투여</td><td>-유효성
-안전성</td><td>-1차변수(15일째 normalised FEV_1 AUC12h 기저치 대비 변화량): 시험약(0.236L), 대조약(0.260L)에서 위약(0.015L)보다 유의하게 개선됨
-시험약의 기관지확장 정도는 day 15와 day 1에서 유사한 반면, 티오트로피움은 day 1에서 더 낮음
-15일째 morning pre-dose FEV1, FVC 등도 위약에 비해 시험약에서 유의하게 개선됨

-Genuair®를 선호하는 환자가 Handihaler®를 선호하는 환자보다 더 많음

-AE: 시험약 및 위약에서 각각 24.1%, 26.7%
-SAE: 1건(위약, 약물 관련 없음)
-심전도 이상 없음</td></tr>
<tr><td colspan="5">*용량선택 사유
-이전의 3상 임상시험에서 일부 환자가 200㎍, qd 투여의 유익성이 없었으므로, 더 고용량 또는 다른 용법(예. bid) 선택
<table><tr><th rowspan="2">Change from baseline in FEV_1 at Day 15 (vs placebo)</th><th colspan="2">Aclidinium bromide</th><th colspan="2">Tiotropium</th><th colspan="2">Aclidinium vs tiotropium</th></tr><tr><th>LSmean</th><th>p-value</th><th>LSmean</th><th>p-value</th><th>LSmean</th><th>p-value</th></tr><tr><td>$AUC_{0-12/12h}$</td><td>0.221</td><td><0.0001</td><td>0.244</td><td><0.0001</td><td>-0.023</td><td>0.5723</td></tr><tr><td>$AUC_{0-24/24h}$</td><td>0.232</td><td><0.0001</td><td>0.185</td><td><0.0001</td><td>0.048</td><td>0.1038</td></tr><tr><td>$AUC_{12-24/12h}$</td><td>0.207</td><td><0.0001</td><td>0.129</td><td>0.0003</td><td>0.078</td><td>0.0202</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [M/34273/29] 안정형 중등증~중증의 COPD 환자에서 위약 및 활성대조약 대비 3가지 용량의 아클리디니움브롬화물 1일 2회 흡입투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상)
-79명

*독일, 벨기에</td><td>-AB inhalation powder 100, 200, 400㎍
-위약
-포모테롤 12㎍ 캡슐 (Foradil® Aerolizer®)

-AB 100, 200, 400㎍, bid
-위약
*Genuair® inhaler 사용</td><td>-유효성
-안전성</td><td>-1차변수(7일째 normalised FEV_1 AUC12h 기저치 대비 변화량): 시험약 및 대조약은 위약보다 유의하게 개선됨.
-시험약 3가지 용량의 기관지확장 정도는 용량에 따라 증가했으며, 400㎍은 100㎍보다 모든 변수에서 유의한 개선을 나타냄.
→ 100㎍, bid는 sub-optimal therapeutic dose
-시험약 400㎍은 포모테롤 12㎍과 비교시, 유사한 morning FEV1 개선을 나타냈으나, evening에는 더 낮았음</td></tr>
</table>

		-포모테롤 12㎍, bid *5×5 Latin square cross-over -7일, 흡입투여		-Genuair®를 선호하는 환자가 Aerolizer®를 선호하는 환자보다 더 많음 -AE: 시험약 100, 200, 400㎍, 대조약 및 위약에서 각각 15.1, 17.8, 18.9, 14.9, 21.1% -SAE: 4건(위약: COPD 악화, THERMAL BURN, 200㎍: 심근경색, 400㎍: COPD 감염성 악화)(약물과 관계 없음) -심전도 이상 없음

Summary of change from baseline in FEV_1 AUC_{0-12}, AUC_{12-24} and AUC_{0-24}: Analysis based on the ANCOVA model.

Day 7	Aclidinium bromide 100 µg BID	Aclidinium bromide 200 µg BID	Aclidinium bromide 400 µg BID	Formoterol 12 µg BID
	Adjusted mean difference*	Adjusted mean difference*	Adjusted mean difference*	Adjusted mean difference*
AUC_{0-12}	0.154	0.176	0.208	0.210
AUC_{12-24}	0.147	0.150	0.189	0.244
AUC_{0-24}	0.150	0.162	0.195	0.225

*p<0.0001 for all treatment comparisons versus placebo

Summary of change from baseline in trough FEV_1: analysis based on the ANCOVA model.

Day 7	Aclidinium bromide 100 µg BID	Aclidinium bromide 200 µg BID	Aclidinium bromide 400 µg BID	Formoterol 12 µg BID
	Adjusted mean difference*	Adjusted mean difference*	Adjusted mean difference*	Adjusted mean difference*
Trough FEV_1	0.106	0.114	0.154	0.148

*p<0.0001 for all treatment comparisons versus placebo

3. [M/34273/34] 중등증~중증의 COPD 환자에게 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물 VS. 위약 투여시의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험 [Pivotal study]

3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -828명 (200㎍: 280, 400㎍: 272 위약: 276) *프랑스, 독일, 이탈리아 등	-AB inhalation powder 200, 400㎍ -위약 -AB 200, 400㎍, bid -위약 *Genuair® inhaler 사용 -24주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(24주째 trough FEV1의 기저치대비 변화량): 시험약(200㎍: 0.026L, 400㎍: 0.055L)은 위약(-0.073L)보다 유의하게 개선됨(위약대비 차이는 200㎍: 0.099L, 400㎍: 0.128L, 모두 P<0.0001), 400㎍은 200㎍보다 수치상 개선됨 → 400㎍는 임상적으로 중요한 최소 차이인 100mL 이상을 보였다고 생각됨 -Peak FEV1, TDI focal score의 유의한(≥1 unit) 개선율, SGRQ score의 유의한(≥4 unit) 개선율 등은 시험약 2 용량에서 유의하게 개선됨 -경증~중증의 COPD 악화 발생률은 시험약 2 용량에서 수치상 감소함 -AE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 54.5, 53.5, 57.1%(가장 흔한 것은 COPD 악화, 두통, 비인두염, 설사 등) -사망: 3건(약과 관련 없음) -SAE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 4.3, 5.6, 5.5% -심전도 이상 없음

Adjusted mean change from baseline in spirometric efficacy parameters for aclidinium bromide 200 µg and 400 µg versus placebo

Endpoints		Adjusted Mean Differences (L) of Aclidinium Bromide 200 µg BID versus Placebo			Adjusted Mean Differences (L) of Aclidinium Bromide 400 µg BID versus Placebo		
		Range: Day 1 to Week 24	Week 12	Week 24	Range: Day 1 to Week 24	Week 12	Week 24
FEV_1	Trough	0.077, 0.105	0.077	0.099	0.105, 0.140	0.105	0.128
	AUC_{0-3h}	0.155, 0.183	0.170	0.183	0.180, 0.210	0.187	0.210
	Peak	0.161, 0.185	0.182	0.185	0.187, 0.211	0.191	0.209
FVC	Trough	0.119, 0.159	0.119	0.159	0.184, 0.224	0.184	0.224
	Peak	0.242, 0.276	0.263	0.262	0.257, 0.295	0.257	0.292
IC	Trough	0.057, 0.070	0.070	0.068	0.109, 0.133	0.133	0.119

AUC_{0-3h}=area under the curve from 0 to 3 hours immediately after morning IMP administration; FEV_1=forced expiratory volume in one second; FVC=forced vital capacity; IC=inspiratory capacity.

All treatment differences were statistically significant (p-value≤0.0001 for FEV_1, p-value<0.001 for FVC, and p-value<0.05 for IC) compared to placebo.

4. [LAS-MD-33] 중등증~중증의 COPD 환자에게 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물(200㎍ bid, 400㎍ bid) VS. 위약투여시의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험

3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -561명 (200㎍: 185, 400㎍: 190 위약: 186) *미국, 캐나다	-AB inhalation powder 200, 400㎍ -위약 -AB 200, 400㎍, bid -위약 *Genuair® inhaler 사용 -12주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(12주째 trough FEV1의 기저치대비 변화량): 시험약(200㎍: 0.062L, 400㎍: 0.099L)은 위약(-0.025L)보다 유의하게 개선되었으며(위약대비 차이는 200㎍: 0.086L, 400㎍: 0.124L, 모두 P<0.0001), 400㎍은 200㎍보다 수치상 개선됨 → 400㎍는 임상적으로 중요한 최소 차이인 100mL 이상을 보였다고 생각됨 -TDI focal score, SGRQ score, rescue medication use는 시험약 2 용량에서 위약에 비해 유의하게 개선됨 -중등증~중증의 COPD 급성악화 발생률은 시험약 2 용량에서 위약에 비해 수치상 감소함 -AE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 50.5, 44.7, 52.2%(가장 흔한 것은 COPD 악화, 관절통, 설사, 두통, 비인두염 등) -사망: 1건(폐/두경부암, 400㎍, 약과 관련 없음) -SAE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 4.3, 3.2, 2.2% -심전도 이상 없음

Endpoints		*Adjusted Mean Differences (L) of Aclidinium Bromide 200 µg BID vs Placebo*		*Adjusted Mean Differences (L) of Aclidinium Bromide 400 µg BID vs Placebo*	
		Ranges During Weeks 1-8	*Week 12*	*Ranges During Weeks 1-8*	*Week 12*
FEV_1	Trough	0.082-0.099	0.086	0.108-0.113	0.124
	Peak	0.153-0.164	0.146	0.185-0.189	0.192
FVC	Trough	0.162-0.178	0.165	0.196-0.213	0.219
	Peak	0.261-0.277	0.262	0.259-0.303	0.279
IC	Trough	0.080-0.131	0.119	0.113-0.128	0.138

Note: All treatment differences were statistically significant ($p < 0.0001$ for FEV_1 and FVC, $p < 0.01$ for IC) compared with placebo.

5. [LAS-MD-38(Part A)] 중등증~중증의 안정형 COPD 환자에게 12주간 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물 VS. 위약투여시의 유효성과 안전성, 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험 후 고용량 아클리디니움브롬화물의 40 주 평가

3상	-중등증~ 중증의	-AB inhalation powder	-유효성	-1차변수(12주째 trough FEV1의 기저치대비 변화

	COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -544명 (200㎍: 184, 400㎍: 178 위약: 182) *미국, 캐나다	200, 400㎍ -위약 **<Part A>** -AB 200, 400㎍, bid -위약 *Genuair® inhaler 사용 -12주, 흡입투여	-안전성	량): 시험약(200㎍: 0.043L, 400㎍: 0.064L)은 위약(-0.008L)보다 유의하게 개선되었으며(위약대비 차이는 200㎍: 0.051L, P=0.0192, 400㎍: 0.072L, P=0.0012), 400㎍은 200㎍보다 수치상 개선됨 -TDI focal score는 시험약 2 용량에서 위약에 비해 유의하게 개선됨 -SGRQ score, rescue medication use는 시험약 2 용량에서 위약에 비해 수치상 개선됨 -중등증~중증의 COPD 급성악화 발생률은 시험약 2 용량에서 위약에 비해 수치상 감소함 -AE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 42.1, 50.8, 49.5%(가장 흔한 것은 COPD 악화, 기침, 두통, 설사, 부비동염 등) -사망: 2건(약과 관련 없음) -SAE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 6.0, 4.5, 6.6% -심전도 이상 없음

		Adjusted Mean Differences (L) of Aclidinium Bromide 200 µg BID vs Placebo		*Adjusted Mean Differences (L) of Aclidinium Bromide 400 µg BID vs Placebo*	
Endpoints		*Ranges During Weeks 1-8*	*Week 12*	*Ranges During Weeks 1-8*	*Week 12*
FEV_1	Trough	0.059-0.084	0.051	0.065-0.101	0.072
	Peak	0.151-0.165	0.115	0.175-0.186	0.125
FVC	Trough	0.099-0.153	0.067	0.157-0.196	0.120
	Peak	0.236-0.273	0.164	0.296-0.338	0.212
IC	Trough	0.062-0.088	0.086	0.090-0.126	0.113

Note: All treatment differences were statistically significant ($p < 0.0001$ for peak FEV_1 and FVC, $p < 0.05$ for trough FEV_1 and IC, and $p < 0.01$ for trough FVC with the exception of Week 12 in the aclidinium bromide 200-µg group only ($p = 0.0521$) compared with placebo.

6. [LAS-MD-36] 중등증~중증의 COPD 환자에게 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물 투여시의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 장기, 무작위배정, 이중맹검, 연장 연구[Extension study for LAS-MD-33]

3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -291명 (200㎍: 139, 400㎍: 152) *미국, 캐나다	-AB inhalation powder 200, 400㎍ -AB 200, 400㎍, bid *Genuair® inhaler 사용 -52주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(64주째 trough FEV1의 기저치(33 study의 V2))대비 변화량): 200㎍→200㎍군(0.069L), 400㎍→400㎍군(0.056L), 위약→400㎍군(0.069L)은 개선되었으나, 위약→200㎍군(-0.035L)은 악화됨 -400㎍은 64주 투여의 trough FEV1 변화량 0.056L, 12주 투여의 trough FEV1 변화량 0.099L → 장기투여시 폐기능 개선 효과의 감소가 우려되나 위약과의 비교가 불가하여 판단할 수 없음 -위약→200㎍군은 유효성 없음(보고서 결론에는 small sample size 때문으로 원인을 추정함) -AE 프로파일은 군간 유사함. 가장 흔한 AE는 COPD 악화, 비인두염, 상기도 감염

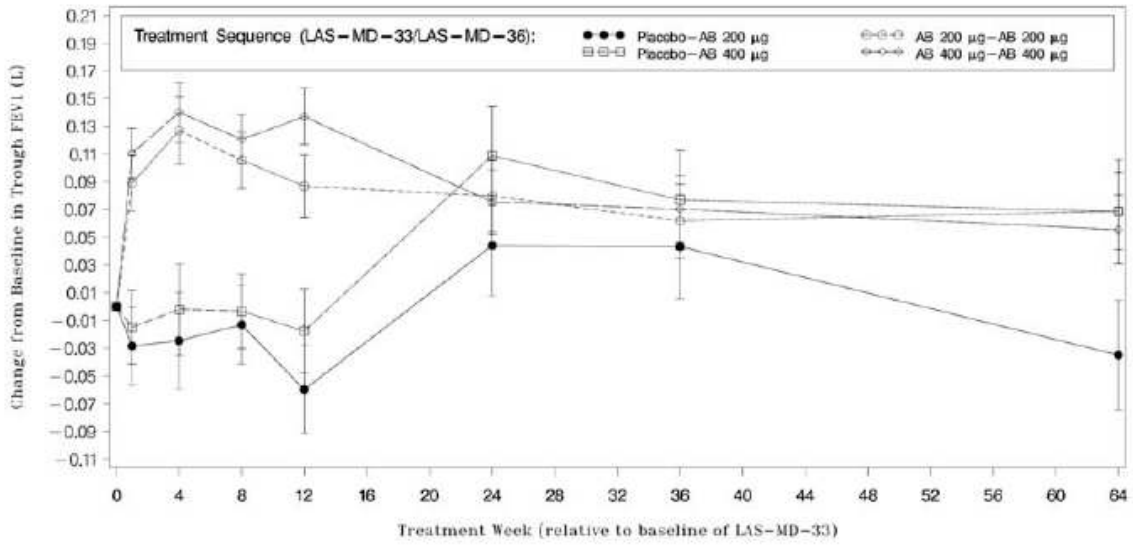
Table 11.4.1.1–1. Change from Baseline in Morning Predose (Trough) FEV_1 (L) at Week 64 (LOCF): Primary Efficacy Analysis—ITT Population

Visit relative to LAS-MD-33, (Visit of LAS-MD-36)	*Statistic*	*Placebo – AB 200 µg N = 38*	*AB 200 µg – AB 200 µg N = 76*	*Placebo – AB 400 µg N = 41*	*AB 400 µg – AB 400 µg N = 91*
Baseline[a]					
	Mean (SD)	1.513 (0.529)	1.305 (0.509)	1.331 (0.585)	1.307 (0.469)
	SEM	0.086	0.058	0.091	0.049
	Median	1.492	1.242	1.151	1.234
	Min, Max	0.693, 2.790	0.470, 2.854	0.573, 3.550	0.582, 2.711
	n	38	76	41	91
Change from Baseline at Week 64 (Week 52): ANCOVA Results[b]					
	LSM (SE)	-0.035 (0.040)	0.069 (0.028)	0.069 (0.037)	0.056 (0.025)
	[95% CI]	[-0.11, 0.04]	[0.01, 0.12]	[-0.01, 0.14]	[0.01, 0.10]

a Baseline is Visit 2 from the lead-in study (LAS-MD-33).

b Analyses are based on ANCOVA model for change from baseline in trough FEV_1 with treatment sequence and sex as factors and baseline FEV_1 and age as covariates.

Figure 11.4.1.3.1.1–1. Change from Baseline in Morning Predose Trough FEV_1 by Visit (LOCF) Over 64 Weeks: Least Square Mean ± SE) ITT Population



7. [LAS-MD-35] 중등증~중증의 안정형 COPD 환자에게 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물 투여시의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 장기, 무작위배정, 이중맹검 연구

3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -605명 (200㎍: 312, 400㎍: 293) *미국, 캐나다	-AB inhalation powder 200, 400㎍ -AB 200, 400㎍, bid *Genuair® inhaler 사용 -52주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(52주째 trough FEV1의 기저치 대비 변화량): 200㎍, 400㎍에서 각각 0.034L, 0.072L. 400㎍은 200㎍보다 수치상 개선됨 -2차변수(52주째 peak FEV1의 기저치 대비 변화량): 200㎍, 400㎍에서 각각 0.185L, 0.214L. *→34 연구의 24주째와 유효성 결과 유사함* -기타 유효성 평가변수도 모두 기저치 대비 개선됨 -AE: 200㎍, 400㎍에서 각각 62.4, 66.0%(가장 흔한 것은 COPD 악화, 설사, 구강건조, 등통증, 관절통 등) -사망: 2건(약과 관련 없음) -SAE: 200㎍, 400㎍에서 각각 9.3, 10.0% -심전도 이상 없음 *→이전 24주 연구에 비해 AE, SAE(%) 약간 증가*

Table 11.4.1.1–1. Change From Baseline in Morning Predose (Trough) FEV_1 (L) at Week 52 (LOCF): Primary Efficacy Analysis—ITT Population

Visit	*Statistic*	*AB 200 µg N = 310*		*AB 400 µg N = 290*	
		All Sites	*Excluding Site 1420*	*All Sites*	*Excluding Site 1420*
Baseline					
	Mean (SD)	1.443 (0.569)	1.407 (0.536)	1.366 (0.608)	1.320 (0.565)
	SEM	0.032	0.031	0.036	0.034
	Median	1.364	1.347	1.277	1.207
	Min, Max	0.434, 3.890	0.434, 3.213	0.436, 4.480	0.436, 3.244
	n	310	295	290	274
Change From Baseline: ANCOVA[a]					
Week 52	*LSM (SE)*	0.034 (0.015)	0.034 (0.014)	0.072 (0.015)	0.077 (0.014)
	95% CI	0.005, 0.063	0.007, 0.061	0.042, 0.102	0.049, 0.105

a Analyses are based on ANCOVA model for change from baseline in trough FEV_1 with treatment group and sex as factors and baseline FEV_1 and age as covariates.

8. [LAS-MD-38(Part B)] 중등증~중증의 안정형 COPD 환자에게 12주간 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물 VS. 위약투여시의 유효성과 안전성, 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험 후 고용량 아클리디니움브롬화물의 40 주 평가

3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -448명 **미국, 캐나다*	-AB inhalation powder 200, 400µg **<Part B>** -AB 400µg, bid *Genuair® inhaler 사용 -40주, 흡입투여 *Open-label	-유효성 -안전성	-1차변수(52주째 trough FEV1의 기저치(Part A의 V2) 대비 변화량): 위약→400µg군(0.045L), 200µg→400µg군(0.029L), 400µg→400µg군(0.048L) →52주 투여(0.048L)시 12주 투여(0.064L)에 비해 개선정도가 약간 감소하였으며, 200µg→400µg군의 개선정도는 통계적으로 유의성 없음 -2차변수(52주째 peak FEV1의 기저치 대비 변화량): 위약→400µg군(0.185L), 200µg→400µg군(0.176L), 400µg→400µg군(0.172L). →52주 투여(0.172L)시 12주 투여(0.212L)에 비해 개선 정도 감소 -AE 프로파일은 군간 유사함. 가장 흔한 AE는 COPD 악화, 상기도 감염

Table 11.4.1.1–1. Change From Baseline in Morning Predose (Trough) FEV_1 (L) at Week 52 (LOCF): Primary Efficacy Analysis—ITT Population

Visit *Statistic*	*Treatment Sequence*		
	Placebo - AB 400 µg (N =134)	*AB 200 µg - AB 400 µg (N = 139)*	*AB 400 µg - AB 400 µg (N = 132)*
Baseline[a]			
Mean (SD)	1.476 (0.541)	1.394 (0.543)	1.263 (0.527)
SEM	0.047	0.046	0.046
Median	1.374	1.299	1.148
Min, Max	0.602, 2.859	0.450, 3.076	0.475, 3.056
n	134	139	132
Change from Baseline at Week 52: ANCOVA Results[b]			
LS mean (SE)	0.045 (0.021)	0.029 (0.020)	0.048 (0.021)
95% CI	(0.003, 0.086)	(–0.011, 0.070)	(0.007, 0.090)

9. [M/34273/39] 안정형 중등증~중증의 COPD 환자에게 위약 및 티오트로피움브롬화물과 비교한 아클리디니움브롬화물 400µg 1일 2회 흡입투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 반복투여, 이중맹검, 이중위약, 위약대조, 평행군 임상시험

3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -414명 *독일 등	-AB inhalation powder 400㎍ -위약 -티오트로피움 18㎍ 흡입용캡슐 -AB 400㎍, bid -위약 *Genuair® inhaler 사용 -티오트로피움 18㎍ *HandiHaler® inhaler 사용 -6주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(6주째 normalised FEV_1 AUC24h 기저치 대비 변화량): 시험약 및 대조약은 위약보다 유의하게 개선됨(각각 0.150L, 0.140L) -AE: 시험약, 대조약 및 위약에서 각각 27.5, 59.7, 25.9%(가장 흔한 AE는 두통, 비인두염, COPD 악화, 기침) -SAE: 7건(약물과 관계 없음)
10. [M/34273/40] 안정형 중등증~중증의 COPD 환자에게 아클리디니움브롬화물 400㎍ 1일 2회 흡입투여의 운동 지구력(exercise endurance)에 대한 유효성을 평가하기 위한 반복투여, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 2-period 교차 임상시험				
3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -112명 *독일. 영국 등	-AB inhalation powder 400㎍ -위약 -AB 400㎍, bid -위약 *Genuair® inhaler 사용 -3주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(3주째 constant work rate cycle ergometry 동안 maximum work rate의 75%로 증상 제한까지의 endurance time): 시험약(68.3초)은 위약(9.8초)보다 유의하게 개선됨(위약 대비 차이 58.5초, p=0.0210) -두 군에서 내약성 좋음

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [M/34273/34] 중등증~중증의 COPD 환자에게 2가지 용량의 아클리디니움브롬화물 VS. 위약 투여시의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험 [Pivotal study]				
3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -828명 (200㎍: 280, 400㎍: 272 위약: 276) *프랑스, 독일, 이탈리아 등	-AB inhalation powder 200, 400㎍ -위약 -AB 200, 400㎍, bid -위약 *Genuair® inhaler 사용 -24주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(24주째 trough FEV1의 기저치대비 변화량): 시험약(200㎍: 0.026L, 400㎍: 0.055L)은 위약(-0.073L)보다 유의하게 개선됨(위약대비 차이는 200㎍: 0.099L, 400㎍: 0.128L, 모두 P<0.0001), 400㎍은 200㎍보다 수치상 개선됨 → 400㎍는 임상적으로 중요한 최소 차이인 100mL 이상을 보였다고 생각됨 -Peak FEV1, TDI focal score의 유의한(≥1 unit) 개선율, SGRQ score의 유의한(≥4 unit) 개선율 등은 시험약 2 용량에서 유의하게 개선됨 -경증~중증의 COPD 악화 발생률은 시험약 2 용량에서 수치상 감소함 -AE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 54.5, 53.5, 57.1%(가장 흔한 것은 COPD 악화, 두통, 비인두염, 설사 등) -사망: 3건(약과 관련 없음) -SAE: 200, 400㎍ 및 위약에서 각각 4.3, 5.6, 5.5% -심전도 이상 없음

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

Aclidinium bromide의 권고 용량 및 용법은 400 μg BID이다.
Aclidinium bromide 400 μg BID의 유효성에 대한 일차적인 근거는 주요 연구 M/34273/34에서 나타났다. 해당 연구의 디자인은 치료 기간 및 평가지표 선정 면에서 CPMP/EWP/562/98 및 국가 학술 자문단 미팅에서 나온 권고 사항에 따라 계획되었다.
임상 연구 M/34273/34에서, aclidinium bromide 400 μg BID 투여는 아래와 같은 효과와 연관성이 있었다:
•초기 상태에서 24주까지, 위약과 비교하여 FEV1 최젓값 및 최댓값에 임상적 및 통계적으로 유의한 증가가 있었으며, 최초 투여 후 30분 이내 FEV1에서도 임상적 및 통계적으로 유의한 증가가 나타났다. 임상적으로 유의한 기관지 확장 효과는 6개월 치료 기간 동안 지속되었다.

•호흡 곤란(TDI 국소 점수) 및 질환 특이적 건강 상태(SGRQ 총점)에 있어 임상적으로 유의한 개선을 나타낸 환자의 비율이 통계적으로 유의하게 증가되었으며, 임상적으로 유의한 TDI 국소 점수 및 SGRQ 총점 최대치에 있어 초기 상태 비교 24주차까지 변화량도 통계적으로 유의한 증가가 있었다.

•구조 요법의 매일 사용량에 있어서도 통계적으로 유의한 감소가 있었다.

•매일 COPD 증상(호흡 곤란, 기침 및 가래 생성), 야간 및 이른 아침 증상에서도 통계적으로 유의한 개선이 있었다.

•EXACT 또는 의료 자원 활용에 근거하여 슈정 시, 30% 정도의 통계적으로 유의한 악화율 감소가 있었다.
주요 연구 LAS-MD-33에서 관찰된 aclidinium bromide의 유효성은 연구 M/34273/34에서 관찰된 것과 전반적으로 일관성이 있었다. 연구 LAS-MD-33에서, 위에 언급된 기관지 확장, 증상 개선, 질환 특이적 건강 상태(SGRQ), 구조 요법 및 악화 평가지표에 있어 aclidinium bromide 400 μg 투여군은 위약군과 비교해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.
Aclidinium bromide BID의 유효성에 대한 추가적인 근거는 주요 연구 LAS-MD-38 부분 A에서 나타났으나, 해당 연구의 초기 상태 특성에 있어 투여군 간 불균형은 aclidinium bromide의 치료 효과에 대한 신뢰도 있는 추정을 제공할 능력을 제한시킨다.
Aclidinium bromide의 유효성 지속에 대한 일차적 근거는 6개월의 치료 기간이 포함된 위약-비교 연구 M/34273/34에서 얻어졌으며, aclidinium bromide 400 μg 및 200 μg BID 투여가 1년의 치료 기간 동안 기관지 확장제로서 유효성 및 질환과 관련된 건강 상태에 대한 치료 이익과 연관성을 나타낸 3건의 장기 연구 결과로 지속적인 유효성이 뒷받침 되었다.
증상으로 인해 제한되는 운동 지속 시간에 있어, 위약과 비교해 임상적 및 통계적으로 유의한 개선 효과는 연구 M/34273/40의 aclidinium bromide 400 μg BID 투여에서 관찰되었다. 이러한 연구 결과, aclidinium bromide 400 μg 투여는 위약과 비교해 정적 과팽창에 있어 통계적으로 유의한 감소와 연관이 있었으며, 위약과 비교해 운동하는 동안 IC 및 호흡 곤란의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다. 신체 활동에서 개선은 aclidinium bromide 치료에서 관찰되었다.
본 임상 개괄에 제출된 유효성 데이터는 aclidinium bromide 400 μg BID 투여가 중등증 및 중증 COPD 환자에서 기관지 확장 및 증상 완화를 이끌어 낸다는 것을 보여준다.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

Aclidinium bromide 200 μg 또는 400 μg BID의 내약성은 우수했다. 위약군과 비교해 aclidinium bromide 투여군에서 전반 유해사례 발생률은 유사했다. 대부분의 유해사례는 중증도 면에서 경증 또는

중등증이었다. 중증 유해사례의 발생률은 위약군과 aclidinium bromide 투여군에서 유사했다. 연구의 조기 중단에 이르게 한 유해사례 및 SAE의 발생률은 aclidinium bromide 및 위약 투여군에서 유사했다.
주요 연구 집단 및 장기 연구 집단에서 가장 빈번하게 보고된 유해사례(10% 이상의 환자에서 보고됨)는 COPD (악화)였으며, 주요 연구 집단에서는 위약군보다 aclidinium bromide 투여군에서 더 낮은 발생률로 보고되었다.
Aclidinium bromide 400 μg BID 투여군에서 관찰된 약물 유해 반응은 두통, 비인두염, 기침, 설사 및 부비강염이었다.
Aclidinium bromide는 심혈관계 또는 뇌혈관 사례의 발생 위험성을 증가시키지 않았다.
COPD 환자에서 폐렴, 기관지염 또는 호흡기계 부전이 발생할 위험성은 aclidinium bromide 투여에 따라 증가되지 않았다.
가능한 항콜린성 유해사례의 발생률은 낮았으며, 주요 연구 집단의 모든 투여군에서 1.7% 이상의 환자에게 보고된 개별적인 가능한 항콜린성 유해사례는 없었다. 또한 aclidinium bromide 400 μg 투여군의 환자 1.1% 이상에서 보고된 개별적인 가능한 항콜린성 유해사례는 없었다. ADR로 보고된 가능한 항콜린성 유해사례로는 구갈, 발성 장애, 빈맥, 시야 흐림 및 요 저류가 있었으며, 주요 연구 집단의 각 aclidinium bromide 용량군 및 위약군 간에 이러한 사례 발생률의 차이는 3명의 환자를 넘지 않았다. 따라서 이러한 관찰 결과의 임상적 연관성에 대해서는 결정되어야 할 바가 남아 있다.
본 MAA의 일부로 제출된 안전성 데이터에서, aclidinium bromide 400 μg BID 투여는 유의한 안전성 우려와 연관성이 없었다. 유해사례 패턴은 해당 약물 계열의 다른 제품에서 관찰된 것과 다르지 않았다.

6.5. 가교자료

6.5.1 가교시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [DW-EKL001] 중등증~중증의 COPD 환자에게 대한 위약 대비 아클리디니움브롬화물 400㎍ 1일 2회 투여의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 임상시험 [가교시험]				
3상	-중등증~ 중증의 COPD 환자(40세 이상) *FEV1 정상예측치의 30~80% -263명 (400㎍: 134 위약: 129) *한국	-AB inhalation powder 400㎍ -위약 -AB 400㎍, bid -위약 *DPI 사용 -12주, 흡입투여	-유효성 -안전성	-1차변수(12주째 trough FEV1의 기저치대비 변화량): 시험약(0.057L)은 위약(-0.068L)보다 유의하게 개선됨(위약대비 차이는 0.126L, P<0.0001) -2차변수(12주째 peak FEV1의 기저치대비 변화량): 시험약(0.195L)은 위약(0.005L)보다 유의하게 개선됨(위약대비 차이는 0.190L, P<0.0001) -AE: 시험약 및 위약에서 각각 34.6, 41.9%(가장 흔한 것은 상기도 감염, 기침, 비인두염 등) -사망: 없음 -SAE: 시험약 및 위약에서 각각 2.3, 3.9% -심전도 이상: 시험약에서 1건(T파 이상)

6.5.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

			Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	-단회투여: 4200㎍ 까지 용량에 따라 혈장 농도 증가 (**M/34273/01**) -반복투여: 200, 400, 800㎍, bid 반복투여시 선형성

			Comments
			나타남
Pharmacodynamic	Flat	Steep	비교적 완만함. 50~900㎍ 범위에서 위약대비 유의한 기관지 확장 효과를 보였으며, 용량에 따라 효과가 증가하는 경향이 있음. 고용량으로 갈수록 용량에 따른 반응 효과는 완만하게 나타남
Therapeutic range	Broad	Narrow	비글견에서 심박수 증가 AUC 대비 기관지 확장 효과의 AUC 비는 4.2로, 티오트로피움보다 2.6배 높음
Metabolism	Minimal/multiple pathway	Extensive, Single pathway-Genetic polymorphism	아클리디니움은 임상용량 투여시 낮은 혈장 농도를 나타내고, 전신으로 흡수된 모화합물은 혈중에서 가수분해를 통해 신속하게 비활성형 대사체로 변화함
Bioavailability	High	Low	5% 미만
Protein binding	Low-medium	High	혈장 단백 결합은 혈장에서의 빠른 가수분해로 인해 확인할 수 없었으나, 아클리디니움 대사체와 주로 결합하는 혈장단백은 알부민이었음
Drug interaction /drug-food /drug-disease interaction	Low-medium/not susceptible to dietary effects	High/susceptible	*In vitro*에서 치료용량의 아클리디니움브롬화물 투여시 아클리디니움과 그 대사체가 Cytochrome P450 효소를 억제하거나 유도하지 않으며, 에스테라아제를 억제하지 않았음. 또한 p-gp의 기질 또는 저해제로 작용하지 않기 때문에 CYP450이나 에스테라아제 효소에 의해 대사되는 약물이나 p-gp의 기질이 되는 약물들과의 병용투여에 의한 상호작용의 가능성은 희박함
Mode of action	Non-systemic	Systemic	폐를 표적기관으로 하는 흡입용 DPI로, 전신순환으로 도달되는 비율은 평균 5% 미만으로 매우 낮음
Inappropriate use	Low	High	낮은 경구 생체이용률 및 Genuair 흡입기의 breath-actuated dosing 때문에 우발적 복용으로 인한 급성 중독의 발생 가능성은 거의 없음 전문의약품이므로 적응증 외에 사용될 가능성은 거의 없음
Multiple co-mediciation	Low	High	경우에 따라 다른 약물과 병용투여될 수 있음

6.5.3. 가교자료평가

• 한국인 대상 3상시험(DW-EKL001 Study)을 유사한 임상시험(LAS-MD-33 Study)과 비교

(1) 환자 특성

① LAS-MD-33 Study는 미국, 캐나다에서 실시된 임상시험으로 약 94%가 코카시안 대상이며, 아시아인은 3명(위약, 200㎍, 400㎍군에 각 1명)

② 체중: 외국 연구에서 더 수치 높음

③ 성별: 한국 연구에서 남성 비율 더 높음(한국: 98.1%, 외국: 52.0%). 단, 기존 연구에서 성별에 따른

유효성 차이가 없었기 때문에 두 시험간 성비 차이가 평가변수에 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨

④ COPD 유병률은 한국 연구(5.7~6.1년)에서 외국 연구(8.5~8.9년)에 비해 더 짧고, 현재 흡연자 비율은 한국 연구(약 36%)에서 외국 연구(약 55%)에 비해 더 낮았으나, COPD 중증도 분포는 두 시험간에 유사함

⑤ 폐기능 검사 기저치 특성: 전반적으로 유사함

(2) 1차 유효성 평가변수

① 12주째 trough FEV1의 기저치대비 변화량

- 두 연구 모두 시험군은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음
- 위약군 대비 시험군의 trough FEV1 변화량(보정된 평균)은 두 연구 간에 유사함(P=0.9686)
- 위약군간 또는 시험군간 결과를 비교시 한국 연구와 외국 연구의 차이는 통계적으로 유의하지 않음(P=0.1016, 0.1029)

(3) 2차 평가변수

① 12주째 peak FEV1의 기저치대비 변화량

- 두 연구 모두 시험군은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음
- 위약군 대비 시험군의 peak FEV1 변화량(보정된 평균)은 두 연구 간에 유사함(P=0.9393)
- 위약군간 또는 시험군간 결과를 비교시 한국 연구는 외국 연구에 비해 peak FEV1 변화량이 작은 경향을 보였으나, 이러한 차이는 위약군, 시험군 모두에서 동일하게 발생하였으므로 각 시험의 변동성에서 기인하는 것으로 판단됨

Table 5-10 Change from Baseline in Peak FEV_1 (L) at Week 12 (ITT)

	Korean Study		Foreign Study	
Statistics[1]	**Placebo (N=128)**	**Aclidinium (N=129)**	**Placebo (N=185)**	**Aclidinium (N=190)**
ANCOVA Results				
LS Mean (SE)	0.005 (0.043)	0.195 (0.040)	0.071 (0.016)	0.263 (0.016)
LS Mean Diff.		0.190		0.192
P-value		<.0001		0.0000
Between Placebo(or aclidinium bromide) groups of two trials				
LS Mean (SE)	0.004 (0.021)	0.194 (0.021)	0.062 (0.015)	0.255 (0.015)
LS Mean Difference	-0.058	-0.060		
P-value	0.0258	0.0168		
Differences between aclidinium bromide and Placebo of two trials				
LS Mean Difference		0.190		0.193
LS Mean Difference (SE of Difference)		-0.003 (0.033)		
P-value		0.9393		

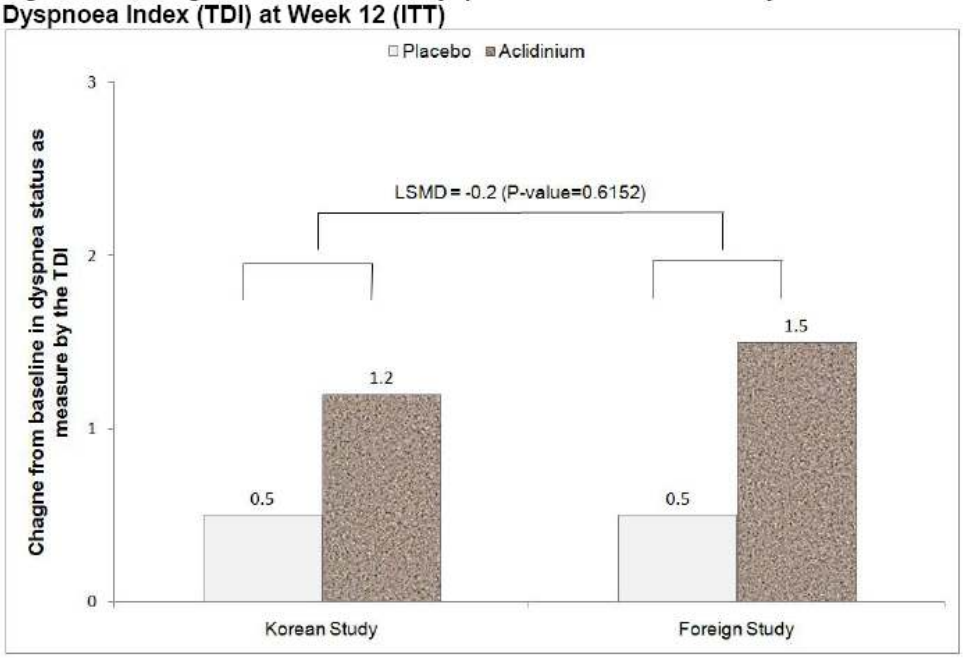
Notes: "Korean Study" was summarized from CSR of DW_EKL001 and "Foreign Study" was summarized from CSR of LAS-MD-33

(4) 기타 유효성 평가변수

① 호흡곤란(TDI 전체점수): 두 연구 모두 시험군은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음

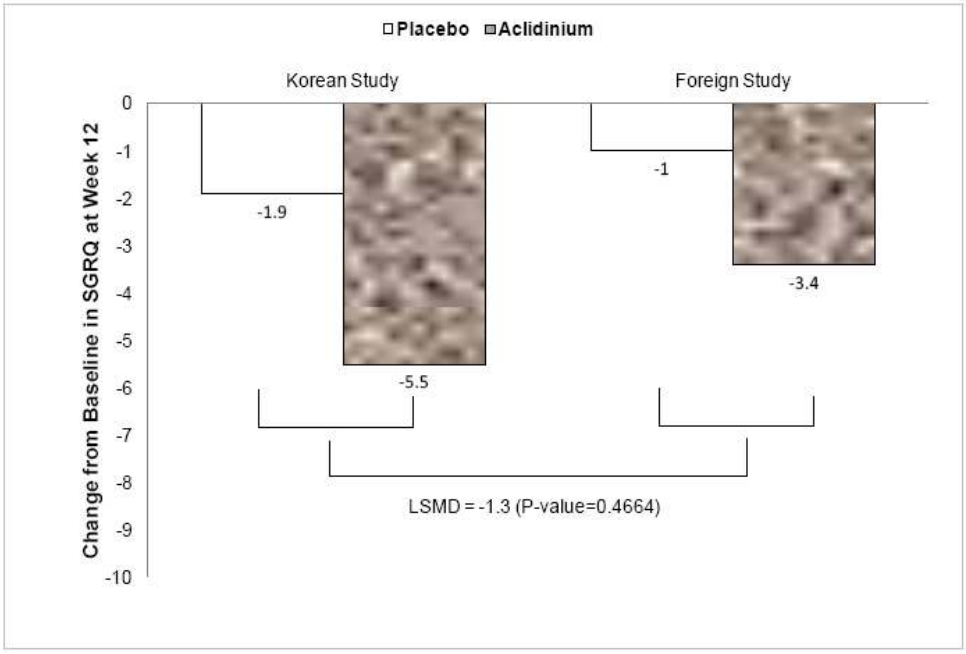
(각각 P=0.0177, P=0.0021)

Figure 5-3 Change from Baseline in Dyspnea Status as Measure by the Transition Dyspnoea Index (TDI) at Week 12 (ITT)



② 건강관련 삶의 질(SGRQ): 두 연구 모두 시험군은 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었음(각각 P=0.0212, P=0.0186)

Figure 5-4 Change from Baseline in SGRQ at Week 12 (ITT)



(5) 안전성 결과

① 한국 및 전체(비한국인)군에서 전반적인 안전성 프로파일은 유사함

Table 5-13 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Statistics[1]	Korean Study		Foreign Study	
	Placebo (N=129)	Aclidinium (N=133)	Placebo (N=186)	Aclidinium (N=190)
Number of patients with TEAE	54 (41.9)	46 (34.6)	97 (52.2)	85 (44.7)
Bridging Result				
P-value [1]	0.0722	0.0675		
P-value [2]		0.0605		
Number of patients who died	0	0	0	1 (0.5)
Number of patients with SAE	5 (3.9)	3 (2.3)	4 (2.2)	6 (3.2)
Total number of patients with ADO	3 (2.3)	0	14 (7.5)	8 (4.2)

Notes: "Korean Study" was summarized from CSR of DW_EKL001 and "Foreign Study" was summarized from CSR of LAS-MD-33.
[1] Between placebo (or aclidinium bromide) groups of two trials (chi-square test).
[2] Difference between aclidinium bromide and placebo of two trials (CMH test).
Deaths, SAEs, and TEAEs are those that occurred on or after the date of the first dose of double-blind study drug and within 30 days of the date of last dose of double-blind study drug.
SAE = Serious adverse event, ADO = Adverse event leading to dropout (i.e., discontinuation) prematurely from the study drug, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
The COPD exacerbations are included in number of patients with TEAE. The COPD exacerbations met the definition of a SAE are included in number of patients with SAE.

② 시험약 투여시 주요 AE는 한국 연구에서 상기도 감염, 기침, 비인두염 등이었고, 외국 연구에서는 COPD, 관절통, 호흡곤란 등이었음. 한국 연구에서 COPD 급성악화 발생률은 위약군 15.5%, 시험군 7.5%로 외국 연구의 발생률(위약군 12.4%, 시험군 7.4%)과 유사하였음

③ 심혈관계 이상반응: 한국 연구에서 발생률이 수치상 더 낮았으나, 두 연구 모두 시험군과 위약군에서 차이는 없었음

6.5.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 국내 임상시험과 외국 임상시험에서의 유효성 및 안전성이 유사하여 외국 임상시험의 용법·용량을 보정 없이 국내 적용이 가능하다고 생각됨

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 초기에 qd 요법으로 개발하였으나, 3상 임상시험에서 200㎍, qd 투여의 유효성이 충분하지 않아, 고용량 또는 bid 요법으로 연구를 지속하였음. 반감기가 2~3시간임을 감안할 때, bid 요법이 더 타당하다고 생각됨
- 아클리디니움브롬화물의 생체이용률(BA)은 약 5%이며, 주요 대사경로는 화학적 및 esterase에 의한 효소적 가수분해임. 즉, 아클리디니움브롬화물은 혈장에서 불안정하여, 급속하고 광범위한 가수분해를 통해 alcohol(LAS34823)과 acid(LAS34850) 대사체가 됨(대사체는 약리활성 없음)

<유효성>

- 3상 임상시험의 용량은 이전의 200㎍ qd 3상 임상시험과 2편의 2상 임상시험(study 23, 29)를 근거로 설정하였으며, 시험결과 200㎍ bid 및 400㎍ bid는 모두 위약 대비 유의한 유효성 개선을 나타내었음. 3상 임상시험 결과, 400㎍ bid의 유효성은 200㎍ bid보다 수치상 개선되었으며 임상적으로 유의한 개선을 나타내었으므로 신청 용법용량이 적절하다고 생각됨
- 장기투여: 1년 이상 장기투여시 이전의 12~24주 투여에 비해 "trough FEV1의 기저치 대비 변화량" 개선 정도는 전반적으로 감소하는 경향이 있음(특히, LAS-MD-33의 연장 연구인 LAS-MD-36 연구)

→ 이에 대한 설명자료 보완자료로 제출하여 다음과 같이 검토함

- 기관지 확장제는 COPD의 폐탄성력의 변화보다는 기도확장을 통해 호흡기류를 증가시키고, 폐에서 공기를 내보내는 능력을 개선시켜 안정 및 운동 시의 동적 과다팽창을 줄이며, 운동능력을 향상시킨다. 환자의 증상 완화, 운동능력, 삶의 질 향상과 급성악화의 감소에 도움을 주지만 FEV1의 연간 감소율 저하를 개선한다는 근거는 없으므로, 해당 약물의 경우에도 장기 복용 시 기저치 대비 FEV1 변화량의 저하는 수반될 수 밖에 없을 것으로 판단됨.
- 기저치 대비 FEV1 변화량의 저하되는 정도가 42mL/year로 기존의 기관지 확장제 연구 결과보다 낮으며, 12주에서 24주 사이 FEV1의 변화량 폭이 큰 것은 FEV1이 높은 피험자에 의한 영향이라는 근거가 있으므로 타당함
- 동일 연구가 아니므로 1:1로 비교하기는 어려우나, 'LAS-MD-36'시험에서의 기저치 대비 변화량의 감소는 42mL/year로 동일 기전인 티오트로피움의 41mL/year와 유사함

※ 참고사항: 티오트로피움 52주 때 기저치 FEV1 값의 변화량은 52mL [*출처: 얼티브로흡입용캡슐 110/50마이크로그램(LAMA+ICS)의 허가 시 제출된 임상시험자료]

- 또한, 6개월간(기관지확장제의 장기 유효성평가 최소 3개월, COPD 임상평가지침)의 유효성 평가에서 기저치 대비 trough FEV1의 변화량의 위약대비 값은 128mL로 임상적으로 의미 있는 최소 차이인 100mL이상을 보여 장기 투여시의 유효성 확보도 가능할 것으로 판단됨.

<안전성>

- 시험약의 이상반응 프로파일은 위약 대비 유의할 만한 점이 관찰되지 않았으며, 용량에 따른 이상반응 증가 경향도 관찰되지 않았음.
- 심혈관계 안전성: CV 관련 AE(%)는 시험약 투여에 따라 증가하지 않음. 단, 건강한 성인대상 심혈관계 안전성 시험이 small sample size와 low event rate임을 고려할 때 명확히 결론 내리기에는 불충분함. 또한, 3상 임상시험에서 해당 피험자를 제외함

→ 유럽허가 사항(special warning) 및 옵티브로 허가 사항을 참고하여 심혈관계 관련 안전성을 사용상의 주의사항 중 신중투여 및 일반적 주의에 기술함

- 장기투여: 1년 이상 장기투여시 이전의 12~24주 투여에 비해 AE, SAE 발생률(%)은 약간 증가하나 전체적인 안전성 프로파일은 유사하다고 생각됨

<기타 검토사항>

- 신장애 환자의 용법용량: 신청 품목은 신장애 환자에서 AUC가 증가(약 2~3배)하였음. 단, 전체적인 variability가 크고, 아클리디니움은 매우 낮은 BA를 가지고 있으며, 모약물의 48시간 이내 전체 요배설 비율(%)은 0.1% 미만으로 매우 낮으므로 군 간 차이가 큰 의미가 없을 것으로 생각됨
- 시험대상자는 중등증~중증의 COPD 환자(FEV1 30~80%, GOLD II~III)이나, 다음의 사유로 중증도를 표기하지 않아도 무방할 것으로 사료됨
  - 기 허가된 유사계열 약물인 스피리바흡입용캡슐(LAMA, 대상: 중등증~중증), 울티브로흡입용캡슐(LAMA+ICS, 대상: 3상은 중등증~중증, 2상 1건에서 경증환자 포함)의 효능·효과에서도 중증도를 표기하지 않음
  - 해당 품목의 외국 현황(유럽 및 미국)에서도 중증도를 기재하지 않음
  - EMEA 가이드라인(EMA/CHMP/483572/2012)에 의하면 COPD의 경증 환자는 흡연 중단하의 SABA를 투여하므로, 특별한 경우가 아니고서는 경증의 피험자는 유지요법의 임상시험에 참여시키지 않음.
  - 국내 COPD 임상시험평가지침에 따른 중증도 기준으로는 해당 FEV1의 범위가 경증이 포함됨