의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025.09.26.	접수번호	20250175272
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		브레즈트리에어로스피어흡입제160/14.4/5.0마이크로그램(부데소니드,글리코피로니움,포르모테롤)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		부데소니드(미분화) ([redacted]), 글리코피로니움브롬화물(미분화)([redacted]), 포르모테롤푸마르산염수화물([redacted])		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정량계량성 에어로솔 / 1회 분무량 63.0mg 중 전달용량: 부데소니드(미분화)로서 160ug, 글리코피로늄브롬화물로서 18.0ug(글리코피로늄으로서 14.4ug), 포르모테롤푸마르산염 전달용량: 5.0㎍ (포르모테롤푸마르산염무수물로서 4.8㎍)		
최종 허가 사항	허가일자	2026.08.10.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	양민석 주무관, 전보명 사무관, 김남수 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과 의약품허가총괄과	심사담당자	(안유) 이승현 심사원, 송 현 연구관, 안미령 과장 (품질) 허민회 심사원 최정윤 연구관, 최 란 연구관, 고옹석 과장, 우선욱 과장 (위해성관리계획) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 이근아

			사무관, 김남수 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	(GMP) 손혜진 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

12세 이상 청소년 및 성인에서 지속성 베타2 효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지 치료

○ 용법·용량

증상이 없더라도 이 약을 매일 투여하는 것이 권장된다. 추천용량: 이 약은 1회 2번을 최대 1일 2회(아침, 저녁) 입으로 흡입한다. 이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 한 신속히 투여해야 하고 다음 투여는 원래의 시간에 이루어져야 한다. 투여하지 못한 용량을 보충하기 위해 용량을 2배로 투여해서는 안 된다. 소아: 12세 이상 18세 미만 소아 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 12세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 신기능 장애: 신기능 장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 약동한 자료는 없다. 글리코피로니움은 주로 신장을 통해 배설되므로 중증 신기능 장애 (크레아티닌 청소율 <30 mL/min) 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에서는 예상되는 이익이 잠재적 위험을 상회할 때에만 이 약을 투여한다. 간기능 장애: 간기능 장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 약동학 자료는 없다. 부데소니드와 포르모테롤은 주로 간 대사를 통해 제거되기 때문에 중증 간기능 장애 환자에서는 예상되는 이익이 잠재적 위험을 상회할 때에만 이 약을 투여한다. 간기능 장애 환자에게 이 약 투여 시 면밀히 모니터링 한다. 고령자: 고령 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다 (사용상의 주의사항 중 11. 전문가를 위한 정보 1) 약동학적 정보 참조). 투여방법: 자세한 사용법은, 환자용 사용 설명서를 참고한다.증상이 없더라도 이 약을 매일 투여하는 것이 권장된다. 추천용량: 이 약은 1회 2번을 최대 1일 2회(아침, 저녁) 입으로 흡입한다 이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 한 신속히 투여해야 하고 다음 투여는 원래의 시간에 이루어져야 한다. 투여하지 못한 용량을 보충하기 위해 용량을 2배로 투여해서는 안 된다. 소아: 12세 이상 18세 미만 소아 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 12세 미만 소아에 대한 이

약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

신기능 장애:

신기능 장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 약동한 자료는 없다. 글리코피로니움은 주로 신장을 통해 배설되므로 중증 신기능 장애 (크레아티닌 청소율 <30 mL/min) 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에서는 예상되는 이익이 잠재적 위험을 상회할 때에만 이 약을 투여한다.

간기능 장애:

간기능 장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 약동학 자료는 없다. 부데소니드와 포르모테롤은 주로 간 대사를 통해 제거되기 때문에 중증 간기능 장애 환자에서는 예상되는 이익이 잠재적 위험을 상회할 때에만 이 약을 투여한다. 간기능 장애 환자에게 이 약 투여 시 면밀히 모니터링 한다.

고령자:

고령 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다 (사용상의 주의사항 중 11. 전문가를 위한 정보 1) 약동학적 정보 참조).

투여방법:

자세한 사용법은, 환자용 사용 설명서를 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

기관지의 급성 경련 시 치료나 만성폐쇄성폐질환 또는 천식의 급성 악화의 치료를 위한 약 (즉, 구조요법)으로 사용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효 성분 또는 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 질병의 악화

이 약을 투여하는 도중 갑자기 중단하지 않아야 하며, 권장 용량으로 투여했음에도 환자가 치료 효과가 없다고 느끼는 경우, 의학적 대처가 요구된다. 만성폐쇄성폐질환 또는 천식 조절의 갑작스러운 진행성 악화는 잠재적으로 생명을 위협할 수도 있으므로 환자에 대한 신속한 의학적 평가가 필요하다.

2) 경구 요법으로부터 전환한 환자

경구 스테로이드에서 이 약으로 전환하는 환자의 경우 부신 기능 손상의 위험이 상당 기간동안 지속될 수 있기 때문에 특별한 주의를 기울여야 한다. 과거에 고용량의 코르티코스테로이드 요법이 필요했거나 흡입용 코르티코스테로이드를 최고 권장 용량으로 장기간 투여한 환자에게도 이러한 위험이 있을 수 있다. 이러한 환자는 심한 스트레스에 노출되면 부신 기능 부전의 징후와 증상을 나타낼 수 있다. 특별

히 스트레스를 받는 중이거나 예정된 수술이 있는 경우, 전신 코르티코스테로이드의 추가 투여를 고려해야 한다.

3) 기이성 기관지 연축

다른 흡입요법과 마찬가지로 이 약은 치명적인 기이성 기관지경련(paradoxical bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 다른 치료를 고려해야 한다.

4) 급성 치료용 아님

이 약은 기관지 경련의 급성 에피소드의 치료나 만성폐쇄성폐질환 또는 천식의 급성 악화의 치료를위한 약 (즉, 구조 요법)이 아니다.

5) 심혈관계 영향

모든 베타 2 작용제와 마찬가지로, 갑상선 중독증 환자와 허혈성 심장병, 급성 심근경색, 심근병증, 심부정맥 또는 중증 심부전 등 중증 심혈관 장애가 있는 환자에서는 주의해야 한다. QTc 간격 연장이 있는 환자를 치료할 때에는 주의해야 한다.

6) 전신 영향

흡입 코르티코스테로이드의 전신 영향은 특히 장기간 고용량을 투여받는 환자에서 나타날 수 있다. 이러한 영향이 발생할 가능성은 흡입 코르티코스테로이드 투여 시 경구 코르티코스테로이드 대비 훨씬 더 낮다. 가능한 전신 영향으로는 쿠싱 증후군, 쿠싱양 특성, 부신 억제, 골 무기질 밀도 감소, 백내장 및 녹내장이 있다. 특히 이 약을 고용량으로 장기간 투여받는 환자 중 골다공증의 위험 인자가 있는 경우, 골밀도에 미치는 잠재적 영향에 대해 반드시 고려해야 한다.

7) 녹내장 및 백내장, 폐쇄우각녹내장 악화

흡입 코르티코스테로이드의 장기 투여나 흡입 항콜린제를 사용하는 천식 환자에서 녹내장, 안압 증가, 백내장이 보고되었다. 폐쇄우각녹내장 환자는 이 약을 주의하여 사용해야 한다. 의사와 환자는 급성 폐쇄우각녹내장의 징후와 증상(예: 눈의 통증, 불편함, 흐려진 시야, 시각적 후광 또는 결막 충혈 및 각막 부종으로 인한 붉은 눈과 관련된 유색 영상)을 경계해야 한다. 이러한 징후나 증상이 발생할 경우 즉시 의사와 상담하여야 한다. 시각 증상이 발생하거나 이 약을 장기간 사용하는 환자의 경우 안과 전문의와 상담하는 것을 고려한다.

8) 저칼륨혈증 또는 당뇨병 환자

이 약으로 인한 칼륨에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 베타2 아드레날린성 작용제 투여 시 저칼륨혈증 및 고혈당증이 발생할 가능성이 있다. 혈청 칼륨의 감소는 일시적이며 보충이 필요하지 않다. 당뇨환자의 경우 혈당을 주의깊게 모니터링한다.

9) 항콜린성 활성

이 약은 항콜린성 활성이 있으므로 증상성 전립선 과형성, 소변 정체 또는 좁은 폐쇄우각녹내장이 있는 환자에게 이 약을 투여 시에는 주의해야 한다.

10) 신기능 장애

신기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학을 정식으로 평가하는 시험은 수행된 바 없다. 글리코피로니움은 주로 신장을 통해 배설되므로 중증 신기능 장애 (크레아티닌 청소율 <30 mL/min) 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에서는 예상되는 이익이 잠재적 위험을 상회할 때에만 이 약을 사용해야 한다.

11) 간기능 장애

부데소니드와 포르모테롤은 주로 간 대사를 통해 제거되기 때문에 중증 간기능 장애 환자에서는 노출이 증가할 것으로 예상된다. 중증 간기능 장애 환자에서는 예상되는 이익이 잠재적 위험을 상회할 때에만 이 약을 사용해야 한다(사용상의 주의사항 중 11. 전문가를 위한 정보 1) 약동학적 정보 참조). 간기능 장애 환자에게 이 약 투여 시 면밀히 모니터링 한다.

12) 소아 환자에 대한 성장 모니터링

의사는 어떤 경로로든 장기간 코르티코스테로이드를 복용하는 청소년의 성장을 주의 깊게 관찰하고, 성장 억제의 잠재적 위험 대비 코르티코스테로이드 치료의 이점을 신중하게 고려해야 한다.

4. 이상반응

안전성 프로파일 요약

이 약은 부데소니드, 글리코피로니움, 그리고 포르모테롤을 함유하고 있으므로 이 각각의 성분과 관련이 있는 이상 반응의 종류 및 중증도가 이 약의 이상반응으로 예상된다.

브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램을 위한 핵심 만성폐쇄성폐질환 임상시험의 안전성 평가에는 24주 폐 기능 임상시험 및 28주 장기간 안전성 연장 시험에 참여한 만성폐쇄성폐질환이 있는 시험 대상자 639명과 52주 악화 임상시험에 참여한 시험 대상자 2144명이 포함되었다.
이 약의 핵심 천식 임상시험의 안전성 평가에는 2건의 24~52주 임상시험에 참여한 천식 환자 4,309명이 포함되었다.

이상 반응 요약표

이상 반응의 빈도는 다음의 기준을 이용하여 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) 및 빈도 불명 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 1: 빈도 및 기관계 분류 (System Order Class [SOC])별 약물이상 반응

빈도	기관계(SOC)	약물이상반응(MedDRA용어)
흔하게 (≥1% ~ <10%)	감염 및 기생충 감염	폐렴 (만성폐쇄성폐질환 환자에서), 요로 감염, 구강 칸디다증
	대사 및 영양 장애	고혈당증
	각종 정신 장애	불안, 불면
	각종 신경계 장애	두통
	각종 심장 장애	두근거림
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	발성 장애, 기침
	각종 위장관 장애	오심
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 연축
흔하지 않게 (≥0.1% ~ <1%)	각종 면역계 장애	과민성
	각종 정신 장애	우울증, 초조, 안절부절, 신경과민
	각종 신경계 장애	어지러움, 진전
	각종 심장 장애	협심증, 심부정맥(심방세동, 심실 위빈맥 및 기외수축), 빈맥
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기관지연축, 인후 자극
	각종 위장관 장애	입 건조
	피부 및 피하 조직 장애	멍
	신장 및 요로 장애	요정체
	전신 장애 및 투여 부위 병태	흉통
매우 드물게 (<0.01%)	각종 내분비 장애	전신적인 코르티코스테로이드 효과에 의한 징후 또는 증상(예: 부신 기능 저하)
	각종 정신 장애	이상 행동

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계 작동 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 약리학적 양상에 근거하여, 이 약은 운전 및 기계 작동 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 영향을 미치지 않는다.

6. 상호작용

이 약의 약물 상호 작용을 정식으로 평가하는 시험은 수행된 바 없다.

1) 유사 기전 약물

이 약과 다른 항콜린성 및/또는 지속성 베타 2 아드레날린성 작용제를 함유하는 의약품과의 병용 투여에 대해서는 연구되지 않았으며, 권장되지 않는다.

2) 대사적 상호작용

부데소니드의 대사는 주로 CYP3A4에 의해 매개된다. 이트라코나졸, 케토코나졸, HIV 단백질 분해 효소 억제제, 그리고 코비시스타트 함유 의약품 등 강력한 CYP3A 억제제와의 병용은 전신 부작용의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다 (사용상의 주의사항 중 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 및 11. 전문가를 위한 정보 1) 약동학적 정보 참조). 단기간 (1-2 주) 투여 시에는 이에 대한 임상적 중요성은 제한적이나, 강력한 CYP3A4 억제제의 장기간 투여 시에는 이 점을 고려해야 한다.

글리코피로니움은 주로 신장을 통해 제거되기 때문에 신장 배설 기전에 영향을 미치는 의약품과 병용 시 약물 상호 작용이 발생할 잠재적 가능성이 있다. 시험관내(In-vitro)에서 글리코피로니움은 신장수송체인 OCT2와 MATE1/2K의 기질이다. OCT2와 MATE1의 프로브 억제제인 시메티딘이 흡입용글리코피로니움의 분해에 미치는 영향은 시메티딘과의 병용투여 시 총 전신 노출 (AUC0-t)의 제한적증가 (22%) 및 신장 청소율의 약간의 감소(23%)로 나타났다.

포르모테롤은 치료적 농도에서 CYP450 효소를 저해하지 않는다. 부데소니드와 글리코피로니움은치료적 농도에서 CYP450 효소를 저해하거나 유도하지 않는다 (사용상의 주의사항 중 11. 전문가를위한 정보 1) 약동학적 정보 참조).

3) 약물 유도 저칼륨혈증

저칼륨혈증이 처음 발생할 확률이 잔틴 유도체, 스테로이드, 비칼륨 저류 이뇨제 등의 병용 약물에 의해 높아질 수 있다.

4) 베타 아드레날린성 차단제

베타 아드레날린성 차단제(안약 포함)는 포르모테롤의 효과를 약화시키거나 억제할 수 있다.

5) 기타 약력학적 상호 작용

QTc 간격을 연장하는 것으로 알려져 있는 의약품(퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드, 항히스타민제, MAO 억제제, 삼환계 항우울제, 페노티아진계 등)을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 심실부정맥의 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의해야 한다. L-도파, L-티록신, 옥시토신 및 알코올은 베타2 아드레날린성 유사체에 대한 심장 내성을 손상시킬 수 있다. MAO 억제제와의 병용은 고혈압을 유발할 수 있고 할로겐화 탄화수소 마취제 사용 시 부정맥 위험이 높아진다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 2500 명 이상의 흡입용 부데소니드를 사용한 임부에게서 부데소니드의 투여와 관련된 최기형성 위험의 증가는 없는 것으로 나타났다. 사람에서의 단일용량 시험에서 아주 소량의 글리코피로니움이 태반 장벽을 통과한 것으로 나타났다. 임부에게서 포르모테롤 또는 글리코피로니움의 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 이 약을 이용하여 동물 생식 독성 시험은 수행되지 않았다. 부데소니드는 랫드와 토끼에서 글루코코르티코이드의 계열 효과인 배태자 독성을 유도하는 것으로 관찰되었다. 매우 높은 용량/전신 노출농도에서 포르모테롤은 착상 손실, 출생 체중 감소 및 조기 출생 후 생존의 감소를 야기한 반면 글리코피롤레이트는 생식에 대한 유의한 영향을 나타내지 않았다 (사용상의 주의사항 중 11. 전문가를 위한 정보 3) 약리작용‧독성시험 정보 참조). 이 약은 임부에 대해 예측되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.
2) 수유부: 임상 약리 시험에서 흡입용 부데소니드는 모유를 통해 배설되는 것으로 나타났다. 그러나 부데소니드는 모유를 먹는 신생아의 혈액 검체에서는 검출되지 않았다. 약동학 파라미터에 근거할 때 아이의 혈장 농도는 어머니 혈장 농도의 0.17% 미만일 것으로 추정된다. 그러므로 이약을 치료 용량으로 투여 중인 어머니의 모유를 먹는 아이에서 부데소니드로 인한 영향은 예상되지 않는다. 글리코피로니움

또는 포르모테롤이 사람 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫드에서는 글리코피로니움과 포르모테롤이 모유로 이행된다는 증거가 보고된 바 있다. 수유부에게 이 약 투여는 모체에게 예상되는 유익성이 유아에게 미칠 가능성이 있는 위해성보다 더 큰 경우에만 고려되어야 한다.

3) 수태능: 포르모테롤에 대한 랫드 수태능 시험에서 사람에서의 최대 노출보다 높은 용량에서만 수태능이 경미하게 감소하는 것으로 나타났다 (사용상의 주의사항 중 11. 전문가를 위한 정보 3) 약리작용 ‧독성시험 정보 참조). 부데소니드와 글리코피로니움은 각각 랫드의 수태능에 유해한 영향을 야기하지 않았다. 이 약의 권장용량 투여 시 사람의 생식능에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다.

임부 및 수유부에서 이 약의 첨가제 노르플루란(HFA134a)에 대한 사용 경험 또는 관련 자료는 없다. 다만 동물에서 생식기능 및 배태자 발달과 임상적으로 연관된 부작용은 없었다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여 시 과다한 항콜린성 및/또는 $\beta 2$ 아드레날린성 징후 및 증상이 발생할 수 있다. 이 중 가장 빈번히 발생하는 것으로는 둔화된 시야, 입 건조, 오심, 근육 연축, 진전, 두통, 두근거림, 수축기 고혈압이 있다. 과도한 횟수의 투여가 장기간 지속될 경우에는 글루코코르티코스테로이드의 전신적인 영향이 발생할 수 있다. 이 약의 과량투여 시 정해진 요법은 없으며 필요시 상태를 모니터링하고 적절한 보조치료를 실시한다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 흡입용으로만 사용한다.
2) 환자에게 올바른 흡입기 사용법에 대해 교육하는 것은 중요하다.
① “기기 사용설명서”를 주의 깊게 읽어본다.
② 흡입기는 사용하기 전에 흔들어 준비한다. 처음 사용하기 전에는 공기 중으로 4회 분사한다. 만약 7일 넘게 사용하지 않았다면, 2회 분사한다.
3) 사용방법
① 마우스피스(흡입구)의 뚜껑을 연다.
② 매번 사용 전에 흡입기를 잘 흔든다.
③ 숨을 최대한 내쉰다.
④ 마우스피스(흡입구)를 물고 입술을 다문 뒤 고개를 뒤로 젖힌다. 이때 혀가 마우스피스 아래에 있게 한다.
⑤ 숨을 천천히 깊게 들이마시면서, 1회 분사한다. 더 이상 숨을 마실 수 없을 때까지 계속 숨을 들이마신다.
⑥ 최대 10초까지, 최대한 오래 숨을 참는다.
⑦ 두 번째 흡입을 위해 ②~⑦을 반복한다.
⑧ 마우스피스(흡입구)의 뚜껑을 닫는다.
⑨ 물로 입 안을 헹구고 물을 뱉어낸다. 삼키지 않도록 주의한다.
4) 환자에게 올바른 제품 사용법에 대해 교육해야 하며, 사용 설명서를 주의 깊게 읽어볼 것을 권고해야 한다.
5) 분사와 흡입이 동시에 이루어지도록 조절하는 데 어려움을 겪는 환자는 적절한 의약품 투여를 위해

이 약을 스페이서와 함께 사용할 수 있다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 30° C를 넘는 온도에서 보관하지 않는다. 열 또는 화염 근처에서 사용하거나 보관하지 않는다. 50° C를 넘는 온도에 노출시키지 않는다. 냉장보관하지 않는다.

3) 사고를 방지하고 품질을 보장하기 위해 원래 용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

4) 약액통이 심지어 비어 있더라도, 약액통을 부수거나 구멍을 뚫거나 불에 태우지 않는다.

5) 흡입기를 1주일에 1회 세척하며, 환자용 사용설명서에 나온 세척 방법을 따른다.

6) 흡입기를 건조한 장소에서 보관한다.

7) 개봉 후 사용기간 : 3개월

11. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

폐 침착:

건강한 자원자를 대상으로 수행된 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 폐 침착 시험에서는 10 초간 숨을 참으며 투여 후 명목 용량의 평균 38%가 폐에 침착된 것으로 나타났다. 3 초간 숨을 참은 경우 해당 수치는 35%였다. 공기역학적 입자도 분포 범위와 일치하는 중심 및 말초 침착이 관찰되었다.

흡수:

부데소니드

만성폐쇄성폐질환 또는 천식이 있는 시험 대상자에서 브레즈트리에어로스피어의 흡입 투여 후 부데소니드 Cmax 는 20 – 40 분 내에 도달하였다. 정상 상태는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 반복 투여 후 약 1 일 후 도달하며, 노출 정도는 첫 번째 투여 대비 약 1.3 배 더 높다.
글리코피로니움

만성폐쇄성폐질환 또는 천식이 있는 시험 대상자에서 브레즈트리에어로스피어의 흡입 투여 후 글리코피로니움 Cmax 는 6분 경과 시점에 도달하였다. 정상 상태는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램을 약 3 일간 반복 투여한 후 도달하며, 노출 정도는 첫 번째 투여 대비 약 1.8 배 더 높다.

포르모테롤

만성폐쇄성폐질환 또는 천식이 있는 시험 대상자에서 브레즈트리에어로스피어의 흡입 투여 후 포르모테롤 Cmax 는 40 - 90 분 내에 도달하였다. 정상 상태는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램을 약 2 일간 반복 투여한 후 도달하며, 노출 정도는 첫 번째 투여 대비 약 1.4 배 더 높다.

건강한 자원자에서 이 약을 흡입 보조기구(2번 흡입, 에어로챔버 플러스 플로우-뷰 스페이서)와 함께 사용한 결과, 부데소니드와 글리코피로니움의 총 전신 노출 (AUC0-t로 측정 시)은 각각 33% 및 55% 증가한 반면 포르모테롤의 노출에는 아무런 변화도 없었다. 흡입기 사용 미숙이 원인으로 추정되는 낮은 노출도를 보인 시험 대상자에서 흡입 보조기구를 사용했을 때 전신 노출도가 가장 크게 증가하였다.

분포:

부데소니드

만성폐쇄성폐질환 환자 대상 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 집단 약동학 분석을 통해 추정한 부데소니드의 정상상태(steady-state) 겉보기 분포 용적은 1200 L이다. 부데소니드의 혈장 단백 결합은 약 90%이다.

글리코피로니움

만성폐쇄성폐질환 환자 대상 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 집단 약동학 분석을 통해 추정한 글리코피로니움의 정상상태(steady-state) 겉보기 분포 용적은 5500 L이다. 2-500 nmol/L의 농도 범위에서 글리코피로니움의 혈장 단백 결합은 43% - 54%의 범위로 나타났다.

포르모테롤

만성폐쇄성폐질환 환자 대상 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 집단 약동학 분석을 통해 추정한 포르모테롤의 정상상태(steady-state) 겉보기 분포 용적은 2400 L이다. 10-500 nmol/L의 농도 범위에서 포르모테롤의 혈장 단백 결합은 46% - 58%의 범위로 나타났다.

대사:

부데소니드

부데소니드는 간을 통한 초회 통과 시 광범위한 (약 90%) 생체 내 변환을 거쳐 글루코코르티코스테로이드 활성이 낮은 대사체가 된다. 주요 대사체인 6 베타-히드록시-부데소니드와 16 알파-히드록시-프레드니솔론은 부데소니드의 글루코코르티코스테로이드 활성 대비 1% 미만이다.

글리코피로니움

문헌 및 시험관 내(in vitro) 인간 간세포 시험에 근거할 때 글리코피로니움의 전반적인 배설에 있어 대사의 역할은 경미하다. 글리코피로니움 대사에 주로 관여하는 효소는 CYP2D6인 것으로 확인되었다.

포르모테롤

포르모테롤은 직접적인 글루쿠론산화와 O-탈메틸화, 그리고 잇따라 발생하는 비활성 대사체들의 포합에 의해 일차적으로 대사된다. 이차적인 대사 경로에는 탈포르밀화 (deformylation)와 황산 포합이 포함된다. O-탈메틸화에 주로 관여하는 효소는 CYP2D6과 CYP2C인 것으로 확인되었다.

제거:

부데소니드

부데소니드는 주로 CYP3A4 효소를 촉매로 하여 일어나는 대사를 통해 제거된다. 부데소니드의 대사체들은 소변을 통해 그대로 배설되거나 포합된 형태로 배설된다. 소변에서 검출된 미변화 부데소니드의 양은 미미했다. 만성폐쇄성폐질환 환자 대상 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 집단 약동학 분석을 통해 도출된 부데소니드의 유효 최종소실 반감기는 5 시간이었다.

글리코피로니움

방사성 표지된 글리코피로니움 0.2mg의 정맥 투여(IV) 후, 투여 용량의 85%가 투여 후 48 시간 이내에 소변에서 회수되었고 일부 방사성 활성은 담즙에서도 회수되었다. 만성폐쇄성폐질환 환자 대상 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 집단 약동학 분석을 통해 도출된 글리코피로니움의 유효 최종 소실 반감기는 15 시간이었다.

포르모테롤

포르모테롤의 배설은 6명의 건강한 시험 대상자에서 방사성 표지된 포르모테롤을 경구 및 정맥 투여 후연구되었다. 이 시험에서 방사성 표지된 포르모테롤의 62%가 소변으로 배설되었으며, 24%는 대변으

로 배설되었다. 만성폐쇄성폐질환 환자 대상 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 집단 약동학 분석을 통해 도출된 포르모테롤의 유효 최종소실 반감기는 10시간이었다.

고령자:

부데소니드, 글리코피로니움, 그리고 포르모테롤의 약동학적 파라미터가 연령, 성별 또는 체중에 미치는 영향을 고려한 용량 조절은 필요하지 않다. 이용 가능한 자료에 근거할 때, 이 약을 고령 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. 브레즈트리에어로스피어의 만성폐쇄성폐질환 및 천식에 대한 확증 임상시험들에는 각각 1443명, 265명의 65세 이상 시험 대상자가 포함되었다. 이들 시험 대상자와 이보다 젊은 시험 대상자들 간 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

신기능 장애:

신기능 장애가 부데소니드, 글리코피로니움, 그리고 포르모테롤의 약동학에 미치는 영향을 평가하는 시험은 수행되지 않았다.
신기능 장애가 최대 24 주 동안의 부데소니드, 글리코피로니움, 그리고 포르모테롤의 노출에 미치는 영향은 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate [eGFR])은 31-192 mL/min의 범위로 나타났으며, 이는 중등도 신기능 장애부터 신기능 장애가 없는 상태까지를 의미한다. 중등도 신기능 장애 (eGFR 45 mL/min)가 있는 만성폐쇄성폐질환 시험 대상자에서 브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램의 전신 노출(AUC0-12)을 시뮬레이션으로 추정해 본 결과, 글리코피로니움의 전신 노출이 정상 신 기능(eGFR of >90 mL/min)의 만성폐쇄성폐질환 시험 대상자 대비 약 68% 증가하는 것으로 나타났다. 신기능은 부데소니드나 포르모테롤의 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

간기능 장애:

간기능 장애가 있는 환자를 대상으로 이 약의 약동학 시험은 수행되지 않았지만, 부데소니드와 포르모테롤이 주로 간 대사를 통해 배설되므로 중증 간기능 장애 환자에서는 노출 증가가 예상될 수 있다. 글리코피로니움은 주로 신장 배설을 통해 전신 순환에서 제거되므로 간기능 장애가 전신 노출로 이어질 것으로는 예상되지 않는다.

2) 임상시험 정보

이 약(브레즈트리에어로스피어 160/14.4/5.0 마이크로그램)의 유효성과 안전성은 아래에 설명된 대로 2건의 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군 임상시험에서 12세 이상 청소년 및 성인 천식 환자를 대상으로 평가되었다.

KALOS와 LOGOS는 동일한 설계로 24주 ~ 52주 동안 진행된 2건의 임상시험으로 (각각 2,144명과 2,167명의 환자가 무작위배정되어 치료를 받았다), 1회 2번씩 1일 2회 흡입하는 이 약, 브레즈트리에어로스피어 160/7.2/5.0 마이크로그램, 부데소니드와 포르모테롤 푸마르산염 이수화물(BFF MDI) 160/5.0 마이크로그램, 심비코트 라피헬러 160/4.5 마이크로그램을 비교하는 4개의 치료군이 포함되었다. BFF MDI는 이 약과 동일한 흡입기이며, 등록상표가 있는 에어로스피어 전달 플랫폼을 사용하였다.

두 임상시험은 모두, 중간 용량 또는 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드(ICS)/장시간 지속형 베타2-작용제(LABA) 치료에도 불구하고 천식 조절 설문지(ACQ)-7 총점이 ≥1.5이고, 기관지 확장제 투여 전 FEV1이 18세 이상 대상자의 경우 정상 예측치의 80% 미만이거나, 12세 이상 18세 미만 대상자의 경우 정상 예측치의 90% 미만으로 보인, 증상을 계속 경험하고 있고 증상이 적절하게 조절되지 않는 12세 이상 천식 환자를 대상으로 수행되었다.

KALOS 연구의 전체 치료군에서 인구통계학적 특성은 다음과 같았다: 평균 연령 52세(범위: 12~80세), 여성 65%, 백인 64%, 천식 지속 기간 중앙값 16년(범위: 1~74년), 베이스라인 평균 기관지 확장제 투여 전 FEV1 예측치 59% (표준편차 [SD] 12%), 베이스라인 평균 ACQ-5 점수 2.5 (표준편차 [SD] 0.7)였고, 환자의 67%가 최근 12개월 이내 최소 한 번 이상 중증 악화를 경험하였다.
LOGOS 연구의 전체 치료군에서 인구통계학적 특성은 다음과 같았다: 평균 연령 52세(범위: 12~80세), 여성 61%, 백인 44%, 천식 지속 기간 중앙값 15년(범위: 1~76년), 베이스라인 기관지 확장제 투여 전 FEV1 예측치 59% (표준편차 [SD] 13%), 베이스라인 평균 ACQ-5 점수 2.5 (표준편차 [SD] 0.7)였고, 환자

의 49%가 최근 12개월 이내 최소 한 번 이상 중증 악화를 경험하였다.

시험 시작 시 KALOS와 LOGOS의 통합 분석에서 보고된 천식 약물은 중간 용량 ICS와 LABA의 병용요법(65%) 및 고용량 ICS와 LABA 병용요법(34%)이었다.

폐 기능에 대한 효과 (BFF MDI 160/5.0마이크로그램 대비)
KALOS와 LOGOS 연구에서 1차 평가변수는 이 약에 대한 24주차 투약 후 0~3시간 FEV1 곡선하면적(FEV1AUC0-3)의 베이스라인 대비 변화였다.
KALOS와 LOGOS 연구에서 주요 2차 평가변수는 이 약에 대한 24주차 아침 투약 전 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화였다.

KALOS와 LOGOS 연구 모두에서, 이 약 치료 시 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 치료에 비해 24주차 FEV1AUC0-3의 베이스라인 대비 변화와 아침 투약 전 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다 (표 2).

표 2. KALOS 및 LOGOS에서 천식이 있는 성인 및 12세 이상 소아에서 이 약의 폐기능에 대한 유효성 결과*

	KALOS		LOGOS	
치료법†	이 약 (N=594)	BFF MDI 160/5.0마이크로그램(N=606)	이 약 (N=585)	BFF MDI 160/5.0마이크로그램(N=602)
24주차 FEV1 AUC0-3(mL)의 베이스라인 대비 변화				
n	575	580	555	569
LS 평균 변화	316	249	354	219
차이‡	-	68	-	134
95% CI	-	(29, 106)	-	(93, 175)
p-value	<0.001[1)]		<0.001[1)]	
24주차 아침 투약 전 최저 FEV1(mL)의 베이스라인 대비 변화				
n	578	582	556	572
LS 평균 변화	157	115	177	69
차이‡	-	42	-	107
95% CI	-	(6, 78)	-	(68, 147)
p-value	0.022[1)]		<0.001[1)]	

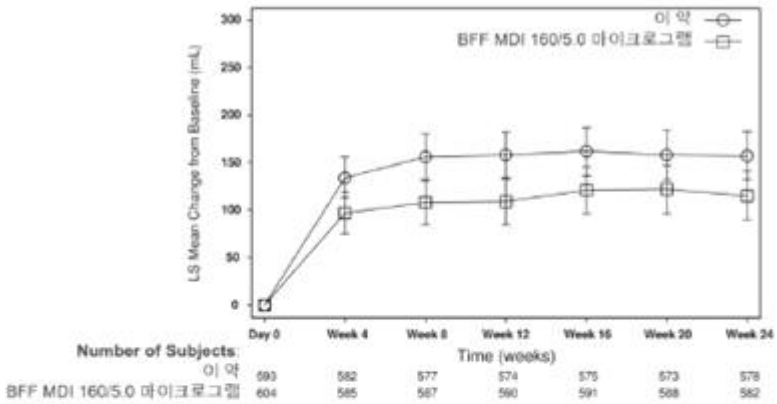
* 분석에는 모든 관측된 자료가 사용되었으며, 치료의 조기 중단과 함께 후속 천식 약물이 투여된 경우는 예외로 함 (불리한 결과로 간주).
† 1회 2번 흡입, 1일 2회 투여
‡ 이 약과 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 간의 차이.
AUC0-3 = 0~3시간 곡선하면적; BFF = 부데소니드 및 포르모테롤 푸마르산염; CI = 신뢰구간; FEV1 = 1초간강제호기량; LS = 최소제곱평균; MDI = 정량식 흡입기; N = 치료군의 환자 수; n = 24주차에 누락되지 않고 분석된 환자 수.
1. Type I error control procedure에 따라 통계적으로 유의함.

KALOS와 LOGOS에서, 작용 발현 시간은 FEV1이 베이스라인 대비 100 mL 증가하는 시점으로 정의되었으며, 이 약을 투여받은 환자에서 1일차 작용 발현까지 시간의 중앙값은 5분 이내였다.

KALOS와 LOGOS에서, 이 약의 폐기능에 대한 효과 (아침 투여 전 최저 FEV1의 베이스라인 대비 평균 변화)는 BFF MDI 160/5.0마이크로그램과 비교했을 때, 두 시험 기간 전반에 걸쳐 유지되었다 (그림 1).

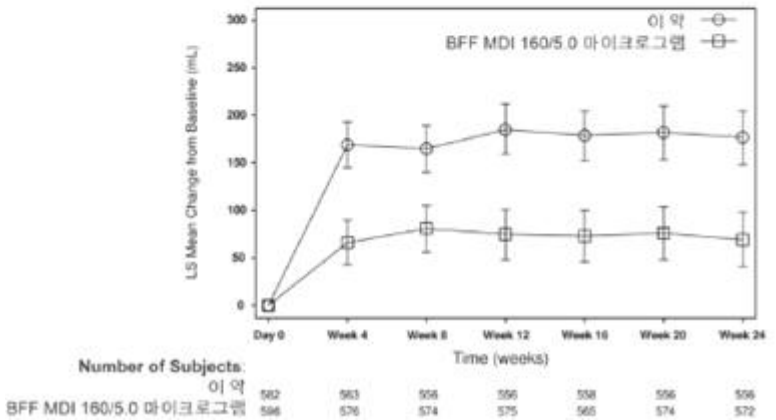
그림 1. 24주 치료 기간 동안 아침 투약 전 최저 FEV1의 베이스라인 대비 최소제곱평균 변화 (± 표준오차) (KALOS 및 LOGOS)

KALOS



Number of Subjects							
이 약	593	582	577	574	575	573	578
BFF MDI 160/5.0 마이크로그램	604	585	587	590	591	588	582

LOGOS



Number of Subjects							
이 약	582	563	556	556	558	556	556
BFF MDI 160/5.0 마이크로그램	596	576	574	575	565	574	572

오차막대는 각 시점에서 기저치 대비 LS 평균 변화량에 대한 95% 신뢰구간을 나타냄
대상자 수: 분석에 기여한 각 시점의 자료를 보유한 대상자 수(즉, 기저치 대비 변화값이 1개 이상 있고 기저치 공변량에 누락이 없는 대상자).

폐 기능에 대한 효과 (통합된 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 및 심비코트 라피헬러 160/4.5마이크로그램 대비)
개별 시험인 KALOS 및 LOGOS에서 1차 평가변수는 이 약에 대한 24주 동안 아침 투여 전 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화였다.
KALOS 및 LOGOS 연구에서 주요 2차 평가변수는 이 약에 대한 24주 동안 베이스라인 대비 FEV1AUC0-3의 변화였다.
KALOS 및 LOGOS 연구에서, 이 약 치료 시 통합된 BFF MDI 160/5.0 마이크로그램 및 심비코트 라피헬러 160/4.5 마이크로그램 치료에 비해 24주 동안 아침 투여 전 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화 및 FEV1AUC0-3의 베이스라인 대비 변화가 통계적으로 유의하게 개선되었다 (표 3 참조).
또한, KALOS 및 LOGOS 연구에서, 이 약은 1일째에 5분 후 FEV1의 베이스라인 대비 절대 변화로 측정 시 빠른 작용 발현도 보여주었다 (161 mL; 95% CI: 145, 177; p-값<0.001 및 180 mL; 95% CI: 162, 197; 각각 p-값<0.001).
KALOS 및 LOGOS의 폐 기능 하위시험에서 얻은 통합된 데이터 세트에서, 환자의 대부분(74%)은 시험기관에서 효과 발생 설문지(Onset of Effect Questionnaire, OEQ)로 평가 시 1일째에 5분 이내에 브레즈트리에어로스피어가 작용하기 시작하였다고 보고하였다.

표 3: 24주 동안 폐 기능 효과 - KALOS, LOGOS

	KALOS		LOGOS	
치료법[1]	이 약 (N=594)	통합된 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 및 심비코트 라피헬러 160/4.5마이크로그램 (N=1208)	이 약 (N=585)	통합된 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 및 심비코트 라피헬러 160/4.5마이크로그램 (N=1192)
24주 동안 아침 투여 전 최저 FEV1(mL)의 베이스라인 대비 변화				
n	593	1204	582	1183
평균 변화	155	99	171	74
차이	56		97	
95% 신뢰구간	(31, 82)		(70, 123)	
p-value	<0.001[2]		<0.001[2]	
24주 동안 베이스라인 대비 FEV1AUC0-3(mL)의 변화				
n	593	1205	582	1186
평균 변화	308	239	345	232
차이	69		112	
95% 신뢰구간	(44, 94)		(87, 138)	
p-value	<0.001[2]		<0.001[2]	

1.1회 2번, 1일 2회 흡입.
2.Type I error control procedure에 따라 통계적으로 유의함.
AUC0-3 = 0~3시간 동안 커브의 아래 면적; BFF = 부데소니드와 포르모테롤 푸마르산염; CI = 신뢰구간; FEV1= 1초 동안 강제 호기량; MDI = 정량식 흡입기; N = 치료군의 환자 수; n = 24주 동안 누락되지 않고 분석된 환자 수.

천식 조절

각 시험에서 천식 조절 상태는 24주차에 천식 조절 질문지 (ACQ)를 사용하여 평가되었다. ACQ-7은 증상에 관한 5개 문항에 더해, FEV1과 구제 약제로서 기관지확장제 사용 여부를 포함한다.
ACQ-7 반응자는 점수가 0.5점 이상 감소한 경우로 정의되었다.
KALOS에서 24주차 ACQ-7 반응자 비율은 이 약에서 65%, BFF MDI 160/5.0마이크로그램에서 64%였다 (OR 1.05; 95% CI 0.82, 1.34).
LOGOS에서 24주차 ACQ-7 반응자 비율은 이 약에서 68%, BFF MDI 160/5.0마이크로그램에서 64%였다 (OR 1.27; 95% CI 0.98, 1.63).
ACQ-5 (ACQ-7 중 증상 관련 5개 문항으로 구성)의 반응자 비율은 24주차에 ACQ-7의 반응자 비율과 유사했다.

중증 악화에 대한 효과

천식 악화는 전체 52주 치료 기간 동안 평가되었다. 중증 천식 악화는 최소 3일간의 전신 코르티코스테로이드 투여, 전신 코르티코스테로이드 투여를 동반한 응급실 또는 긴급 진료 방문, 입원 치료, 및/또는 사망을 초래한 경우로 정의되었다.

- BFF MDI 160/5.0마이크로그램 대비:
KALOS 및 LOGOS 연구의 통합 분석 결과, 보정된 연간 중증 천식 악화 발생 비율은 이 약에서 0.54(1179명 중 398명, 34%)였으며, BFF MDI 160/5.0마이크로그램에서 0.60 (1208명 중 444명, 37%)이었다.
이 약의 중증 천식 악화율 비율은 BFF MDI 160/5.0마이크로그램과 비교했을 때 0.90(95% CI 0.78, 1.03)이었다.

- 통합된 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 및 심비코트 라피헬러 160/4.5마이크로그램 대비:
KALOS 및 LOGOS 연구의 통합 분석 결과, 이 약 투여는 통합된 BFF MDI 160/5.0 마이크로그램 및 심비코트 라피헬러 160/4.5 마이크로그램과 비교하여 연간 중증 천식 악화 발생률을 통계적으로 유의하게 감소(14%)시켰다 (표 4 참조).

	이 약 (N=1179)	통합된 BFF MDI 160/5.0마이크로그램 및 심비코트 MDI 160/4.5마이크로그램 (N=2400)
최소 1회 중증 악화가 발생한 환자 수 (%)	398 (34%)	914 (38%)
중증 악화 발생 수	612	1444
보정된 연간 중증 악화 발생 비율	0.54	0.63
대조군 대비 악화율 비율 (95% CI)	0.86 (0.76, 0.97)	
p-value	0.012*	

*Type I error control procedure에 따라 통계적으로 유의함

BFF = 부데소니드와 포르모테롤 푸마르산염; CI = 신뢰구간; MDI = 계량 흡입기; N = 치료군의 환자 수

표 4: 중증 악화 비율 - KALOS, LOGOS 통합 분석

3) 약리작용·독성시험 정보

작용기전:

이 약은 글루코코르티코이드인 부데소니드와 다음의 두 가지 기관지 확장제를 함유한다: 지속성무스카린 길항제 (항콜린성)인 글리코피로니움과 지속성 베타 2 아드레날린성 작용제인 포르모테롤.

부데소니드는 흡입 시 기도에서 신속하고 (수시간 내) 용량 의존적으로 항염증 작용을 보여 만성폐쇄성 폐질환 및 천식 악화율과 증상을 감소시킨다. 흡입용 부데소니드는 전신 코르티코스테로이드와 비교하여 중증 이상 반응을 덜 발생시킨다.

글리코피로니움은 신속하게 작용하며 무스카린 수용체 아형인 M1부터 M5까지 유사한 친화도를 보인다. 기관지 확장은 기도 평활근의 M3 수용체의 억제를 통해 유발된다.

포르모테롤은 신속하게 작용한다. 기관지 확장은 아데닐산 고리화 효소의 활성화를 통한 고리형 AMP 증가로 인해 기도 평활근이 직접적으로 이완되어 나타난다.

폐의 중심 기도와 말초 기도에서 무스카린 수용체와 베타 2 아드레날린성 수용체의 밀도가 상이하기 때문에 무스카린 길항제는 중심 기도를 이완시키는 데 더 효과적이고 베타 2 아드레날린성 작용제는 말초 기도를 이완시키는 데 더 효과적이다; 복합제 투여를 통해 중심 기도와 말초 기도를 둘 다 이완시킴으로써 폐기능에 미치는 유익한 효과를 기대할 수 있다.

비임상 시험

안전성 약리, 반복 투여 독성, 유전 독성, 발암 가능성에 대한 비임상 자료에 근거할 때 사람에 대한 특별한 위해는 나타나지 않았다.

부데소니드, 글리코피로니움, 그리고 포르모테롤의 동물 시험에서 관찰된 독성은 이 약물들의 병용 투여 시와 단독 투여 시 유사하게 나타났다. 그러한 영향들은 약리학적 작용과 연관이 있거나 흡입 독성 시험들에서 흔하게 관찰되는 경미한 적응 반응들이었으며 용량에 의존적인 양상을 보였다.

이 약의 유전 독성, 발암성 또는 생식 독성 시험은 수행되지 않았다.

동물을 이용한 생식 시험에서 부데소니드와 같은 글루코코르티코스테로이드는 기형 (구개열, 골격 기형)을 야기하는 것으로 나타났다. 그러나 이러한 동물 실험 결과는 권장 용량으로 투여 시 사람과는 관련이 없다 (사용상의 주의사항 중 7. 임부, 수유부에 대한 투여 참조). 부데소니드는 마우스에서 잠재적 종양원성이 없는 것으로 입증되었다. 랫드에서는 간세포 종양 발생률의 증가가 관찰되었으며, 이는 랫드에서 코르티코스테로이드의 장기간 노출 시 나타나는 계열 효과로 판단되었다.

포르모테롤에 대한 동물 생식 시험에서 높은 전신 노출 시 수컷 랫드의 수태능이 경미하게 감소하였고, 임상에서 사용 시 도달하는 전신 노출보다 현저히 더 높은 전신 노출에서는 착상 실패, 출생 후 조기 생존 감소, 그리고 출생 시 체중 감소가 나타났다. 포르모테롤을 투여 받은 랫드 및 마우스에서 자궁 평활근종 발생률이 약간 증가된 것으로 관찰되었다. 이러한 영향은 설치류에서 고용량의 베타2 아드레날린성 수용체 작용제에 장기간 노출 후 발생하는 계열 효과로 판단된다.

글리코피로니움에 대한 동물 생식 독성 시험에서는 랫드와 토끼 태자 체중이 감소하였고, 임상 사용용량보다 현저히 높은 고용량에서만 랫드 출생자의 이유 전 체중 증가 감소가 관찰되었다. 랫드와 마우스에서 수행된 2 년 시험에서 발암성의 증거는 관찰되지 않았다.

이 약은 가압 액체 분사체인 HFA-134a를 이용한 분무 건조 다공성 입자 기술의 일부로서 1,2-디스테아로일-에스엔-글리세로-3포스포콜린(1,2-distearoyl-sn-glycero-3phosphocholine (DSPC)과 염화칼슘을 부형제로 함유한다. HFA-134a의 안전성은 전임상 시험에서 상세히 평가되었다. DSPC와 염화칼슘은 사람에서 오랫동안 안전하게 사용되어 왔으며 전 세계적으로 부형제로 허가받은 물질들이다.
또한 이 약의 흡입 독성 시험 결과, 이러한 부형제들에 기인한 독성의 증거는 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀폐용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월 (개봉후 사용기간: 3개월) (*포장단위: 120회/통)

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국아스트라제네카(주)	대한민국	서울특별시 강남구 영동대로 517 21층(삼성동, 아셈타워)
자사제조	AstraZeneca Dunkerque Production	프랑스	224 Avenue de la Dordogne, Dunkerque 59640, France

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

[redacted]

[redacted]

1.4 허가조건

○ **특허관계**: 이 의약품은 등재의약품 '브레즈트리에어로스피어흡입제160/7.2/5.0마이크로그램'에 관한 특허 제1748892, 제1926060호 및 제1976107호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

○ **위해성 관리계획:** <붙임 2 참조>

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	위해성 관리계획 관련 자료	특허관계 관련 자료
접수일자	2025.09.26.				
보완요청 일자	2026.03.13.	2026.01.26.	2026.03.10.	2026.03.11.	
보완접수 일자	2026.07.01.				
최종처리 일자	2026.08.10.	2026.07.27.	2026.08.05.	2026.08.06.	2026.08.05.

[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(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4							5			6		7	8
		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	가	나		
2. 새로운 효능	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○
3. 유효성분의 함량만의 증감	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	※	※	※	○	×	○	○
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	▪ 약리작용에 관한 자료는 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 갈음																																		

○ 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

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 부데소니드, 포르모테롤, 글리코피로니움을 유효성분으로 하는 ICS/LABA/LAMA 복합제로서 정량 분무 흡입제의 품목허가 신청 건임
  - 동일 성분 및 흡입 제형의 ICS/LABA/LAMA 복합제로서 글리코피로니움 함량만 다른, 브레즈트리에어로스피어 160/7.2/5.0마이크로그램이 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 유지요법에 허가되어 있으며, 유효성분별로 단일제 또는 복합제가 천식 치료 목적의 흡입제로서 국내외 허가되어 있음
- ICS/LABA 병용요법으로 적절하게 조절되지 않는 천식의 유지 치료로서 12세 이상 천식 환자를 대상으로 한 핵심 3상 임상시험(KALOS, LOGOS) 등을 근거자료로 제출하였음.

[약어 및 정의]

- ACQ Asthma Control Questionnaire
- AQLQ(s)+12 Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older
- BD Budesonide
- BFF MDI Budesonide and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol
- BGF Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate
- BGF MDI Budesonide, Glycopyrronium, and Formoterol Fumarate Inhalation Aerosol
- COPD Chronic obstructive pulmonary disease, 만성 폐쇄성 폐질환
- DPI Dry powder inhaler, 건조 분말 흡입제
- FEV_1 Forced expiratory volume in 1 second, 1초간 강제 호기량
- FEV_1AUC_{0-t} 1회 흡입 후 작용 지속시간의 최소 80%에 걸쳐 측정한 기관지 확장 정도
- FF Formoterol fumarate
- GP Glycopyrronium
- GINA Global Initiative for Asthma
- ICS Inhaled corticosteroid, 흡입 스테로이드
- LABA Long-acting beta-agonist, 지속성 베타-2 작용제
- LAMA Long-acting muscarinic antagonist, 지속성 무스카린 수용체 길항제
- MDI Metered dose inhaler, 정량 흡입제
- PT Preferred term
- pMDI pressurized Metered dose inhaler, 가압 정량 흡입제
- SGRQ St. George’s Respiratory Questionnaire

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 브레즈트리에어로스피어흡입제 160/14.4/5.0마이크로그램
- 약리작용 기전 :
  - 부데소니드: 흡입용 코르티코스테로이드(ICS), 기도 염증 및 증상 완화
  - 포르모테롤푸마르산염: 지속형 베타2 효능제(LABA), 기관지 확장 효과
  - 글리코피로니움브롬화물: 지속형 무스카린 수용체 길항제(항콜린제. LAMA), 기관지 확장 효과

1.2. 기원 및 개발경위

- 천식에 대한 상호 보완적인 작용기전의 고정 용량 복합제(ICS/LABA/LAMA) 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 천식은 기도(airway)의 만성적인 염증, 가변적인 증상(호흡곤란, 천명, 가슴답답함, 기침 등)과 가역적인 호기 기류 제한을 특징으로 하는 만성 기도 질환으로 천식 치료의 목표는 증상 조절 및 악화 위험 감소, 치료 부작용 최소화임.

  - 중간 용량 또는 고용량 ICS/LABA 사용에도 천식이 잘 조절되지 않는 경우, LAMA 추가 처방을 고려할 수 있으며, 12세 이상 천식 환자에서 사용할 수 있는 ICS/LABA/LAMA 3제 복합제로서 동 품목이 제안됨(GINA 2026)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

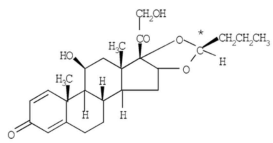
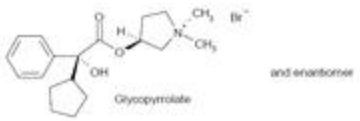
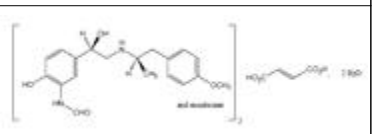
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
부데소니드	Budesonide	$C_{25}H_{34}O_6$ (MW : 430.5)	
글리코피로니움브롬화물	Glycopyrronium Bromide	$C_{19}H_{28}BrNO_3$ (MW : 398.3)	
포르모테롤푸마르산염수화물	Formoterol Fumarate Dihydrate	$C_{42}H_{52}N_4O_{12},H2O$ (MW : 841)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 부데소니드

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분

□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2) 글리코피로니움브롬화물

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 □ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

3) 포르모테롤푸마르산염수화물

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 ■ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	알루미늄 캔 내부에 fluorinated ethylene propylene (FEP)/polyethersulfone (PES)이 코팅된 캐니스터(Canister)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀폐용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 브레즈트리에어로스피어흡입제 160/7.2/5.0마이크로그램 허가 당시 제출자료로 갈음함

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 6건 (2상 1건, 2/3상 1건, 3상 4건) 제출됨

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 KALOS 및 LOGOS임

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
GP 용량 설정								
[PT001101] A Randomized, Double-Blind, Chronic-Dosing (14days), 5-Period, 7-Treatment, Placebo-Controlled, Incomplete Block, Cross-Over, Multi-Center, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of PT001 Relative to Placebo MDI and Open-Label Serevent® Diskus® in Adult Subjects With Intermittent Asthma or Mild to Moderate Persistent Asthma								
2상	PT 001101	안전성, 유효성	무작위배정, 이중눈가림, 7군 5기, 교차	간헐 천식 또는 경증-중등증 지속성 천식 성인 환자 248명 *층화: 베이스라인 시점 ICS 사용 vs. 미사용	GP MDI 28.8 μg bid 14.4 μg bid 7.2 μg bid 3.6 μg bid 1.9 μg bid 위약 MDI bid Salmeterol DPI (=SAL) 50 μg bid	14일 교차 (휴약기 7-14일)	<1차 유효성> 15일 시점의 FEV_1 최대 변화량(흡입 후 3시간 이내) <2차 유효성> 15일 시점의 아침 최저 FEV_1 변화량, 15일 시점의 FEV_1AUC_{0-3}, 구제약물 사용 등 <안전성> AEs, ECG, 활력징후, 임상 실험실 평가	<유효성> - GP 용량 전반에 걸쳐 FEV_1의 기저치 대비 최고 변화에서 용량 비례적 반응이 관찰되었음 - GP MDI 28.8 μg 용량은 위약 MDI군 대비 오전 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화 및 FEV_1AUC_{0-3}의 기저치 대비 변화에서 가장 큰 전반적인 개선을 입증했음 <안전성> - 모든 치료군에서 양호한 내약성이 관찰되었고, GP 용량 의존적으로 AE 발생빈도가 증가하는 패턴도 확인되지 않았음
[결론] GP MDI의 안전성 프로파일은 용량 간 유사한 한편, GP MDI 28.8 μg이 위약 MDI 대비 폐기능(최대 FEV_1, 최저 FEV_1, FEV_1AUC_{0-3}) 전반에서 가장 큰 개선을 보였으며, 천식 치료 효능이 확립된 SAL과 동등하거나 그보다 높은 유효성을 나타냈음. GP MDI 14.4 μg은 투여 간격 말기의 최저 FEV_1 기준으로는 미미한 효능을 보였지만, 최대 FEV_1 및 FEV_1AUC_{0-3}와 같은 지표에서는 GP MDI 28.8 μg와 유사한 효능을 나타냈기에 GP MDI 28.8 μg 및 14.4 μg 용량 모두 채택하여 3상 핵심 임상시험에서 평가하였음								
[PT001102] A Randomized, Double-blind, Parallel Group, Multi-center 24-Week Study Comparing the Efficacy and Safety of Three Doses of PT001 to Placebo and Open-label Spiriva® Respimat® in Subjects with Persistent Asthma								
2/3상	PT 001102	안전성, 유효성	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관	ICS/LABA 또는 ICS/LABA+TTP 치료에도 불구하고 증상이 있는 지속성 천식 환자 1077명 (청소년 35명 포함)	GP MDI 28.8 μg bid 14.4 μg bid 7.2 μg bid 위약 MDI bid Tiotropium DPI (=TTP) 2.5 μg qd 2:2:2:2:1 무작위배정	24주	<1차 유효성> 24주 시점의 FEV_1AUC_{0-4} 변화량 <2차 유효성> 24주 시점의 아침 최저 FEV_1 변화량, 중등증/중증 천식 악화율 등 <안전성> AEs, ECG, 활력징후, 임상 실험실 평가	<유효성> - GP 용량 전반에 걸쳐 용량 단계별 반응이 일차 분석에서 관찰되지 않았고, GP 28.8 μg vs. 위약 및 GP 14.4 μg vs. 위약 비교는 모두 통계적으로 유의하지 않았음. - 이에, 예상외 결과에 대한 원인 분석을 수행하였고, 연구 설계가 영향을 미쳤을 것이라고 판단함. - 추가적인 사후 분석 결과, FEV_1 예측치≤60%로 폐 기능 장애가 중증인 하위 집단은 안정화된 기준선 상태에서는 24주 동안 GP MDI 28.8 μg 투여가 전반적인 투여군 대비 FEV_1AUC_{0-4} 변화량에서 수치적으로 더 큰 효과를 보였으며, 위약 MDI 대비 평균 81mL 향상된 결과를 나타냈음. 동일 하위 집단의 아침 최저 FEV_1 변화량에서도 GP MDI 28.8 μg 투여가 위약 MDI 대비

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								47mL 향상을 보였음. 다만, 통계적 유의성은 없었으며, 사후 분석에서도 용량 비례적인 결과는 관찰되지 않았음. <안전성> - 어느 용량에서도 새로운 안전성 우려는 관찰되지 않았음 - 사망 또는 심혈관 SAE 보고되지 않았음
2제 검증 - 대조약 적격성 평가								
[D5982C00005] A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter 12 Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Relative to Budesonide Metered Dose Inhaler in Participants with Inadequately Controlled Asthma **(LITHOS)**								
3상	D5982 C00005	안전성, 유효성	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관	저용량 ICS 또는 ICS/LABA 치료에도 충분히 조절되지 않는 12-80세 천식 환자 353명 (청소년 11명 포함)	BFF MDI 160/9.6 μg bid 부데소니드(BD) MDI 160 μg bid 1:1 무작위배정 * 무작위배정 3주 전 기존 사용 ICS 또는 ICS/LABA 중단 후 BD MDI 160 μg bid로 run-in	12주	<유효성> -폐 기능: FEV_1AUC_{0-3} 변화량, 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량 -중증 천식 악화 비율 -구제 약물 사용량 변화 -천식 증상 조절 점수 등 <안전성> 이상사례, 활력징후, 실험실검사	- 총 341명(96.6%) 투여 완료. <유효성> • BFF MDI 160/9.6 μg은 1차 및 2차 폐 기능 평가변수 및 구제 약물 측면에서 부데소니드 MDI 160 μg보다 우수하였음 • BFF MDI 160/9.6 μg은 천식 조절 및 HRQoL을 평가하는 2차 평가변수에서 부데소니드 MDI 160 μg보다 우수하였음 • BFF MDI 또는 부데소니드 MDI 투여가 중증 천식 악화 비율에 미치는 영향을 평가하는 통합 분석(LITHOS 및 VATHOS 임상시험)에 따르면 비율비가 수치적으로 약간 더 낮게 나타나 BFF MDI 치료군에 유리했으며, 개별 임상시험 데이터의 명목상 유의한 비율비는 부데소니드 MDI 160 μg에 비해 BFF MDI 160/9.6 μg에 유리하였음 • 통계적으로 유의하지는 않았지만 BFF MDI 160/9.6 μg은 천식 조절 및 HRQoL을 평가하는 2차 평가변수에서 부데소니드 MDI 160 μg에 비해 수치적 개선을 나타냈음 <안전성> - BFF MDI 투여의 내약성은 양호하였으며 새로운 안전성 소견은 나타나지 않았음 - BFF MDI 160/9.6 μg 및 부데소니드 MDI 160 μg의 안전성 프로파일에서

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								임상적으로 의미 있는 차이가 없었음
[D5982C00006] A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter 24 Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide and Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler Relative to Budesonide Metered Dose Inhaler and Open-Label SYMBICORT™Turbuhaler™ in Participants with Inadequately Controlled Asthma (VATHOS)								
3상	D5982 C00006	안전성, 유효성	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관	중간 용량 ICS 또는 ICS/LABA 치료에도 충분히 조절되지 않는 12-80세 천식 환자 581명 (청소년 21명 포함)	BFF MDI 320/9.6 μg bid 160/9.6 μg bid BD MDI 320 μg bid 심비코트 TBH 320/9.0 μg bid 2:1:2:2 무작위배정 * 무작위배정 3주 전 기존 사용 ICS 또는 ICS/LABA 중단 후 BD MDI 320 μg bid로 run-in	24주	<유효성> -폐 기능: FEV_1AUC_{0-3} 변화량, 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량 -중증 천식 악화 비율 -구제 약물 사용량 변화 -천식 증상 조절 점수 등 <안전성> 이상사례, 활력징후, 실험실검사	- 총 528명(90.9%) 투여 완료. <유효성> • 평가 결과, - BFF MDI 320/9.6 μg은 BD MDI 320 μg보다 폐 기능 지표에서 우수했음 - 천식 조절과 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 지표에서, ACQ-7, ACQ-5, AQLQ(s)+12 평가 기준으로 측정한 반응자 비율에서 BFF MDI 320/9.6 μg이 BD MDI 320 μg보다 수치적으로 더 큰 개선을 보였음 - 24주 동안 구제 약물 사용량에서 BFF MDI 320/9.6 μg은 BD MDI 320 μg 대비 명목적으로 유의미한 감소 확인됨 • BFF MDI 320/9.6 μg은 아침 투여 전 최저 FEV_1의 기저치 대비 평균 변화가 심비코트 TBH 320/9 μg에 비열등하였음 • BFF MDI 또는 부데소니드 MDI 투여가 중증 천식 악화 비율에 미치는 영향을 평가하는 통합 분석(LITHOS 및 VATHOS)에 따르면 비율비가 수치적으로 약간 더 낮게 나타나 BFF MDI 치료군에 유리했으나, 개별 임상시험 데이터(BFF MDI 320/9.6 μg vs. BD MDI 320 μg)는 BFF MDI에 유리한 비율비를 나타내지 않았음 • 탐색적 분석 결과, BFF MDI 320/9.6 μg과 160/9.6 μg 용량 사이에 용량-반응 관계는 확인되지 않았음 <안전성> - BFF MDI와 BD MDI 사이에 임상적으로 의미 있는 안전성 프로파일 차이는 없었음 - BFF MDI의 안전성은 심비코트 TBH 320/9 μg과 유상하였으며, 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제는 관찰되지 않았음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량(μg) 및 일정	1차 평가변수
3상	**[KALOS (D5982C00007)]** ICS+LABA 2제 요법으로 충분히 조절되지 않는 청소년과 성인 천식 환자에서 BFF MDI 대비 BGF MDI의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 시험 -기간: 20.12.15. - 25.3.21. -DB 잠금일: 25.4.11.	무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행군	중간 또는 고용량 ICS+LABA 치료에도 충분히 조절되지 않는(ACQ-7 총점≥1.5) 12~80세 천식 2149명	· BGF MDI 320/28.8/9.6, BID · BGF MDI 320/14.4/9.6, BID · BFF MDI 320/9.6, BID · 심비코트 pMDI 320/9.0, BID - 24주~52주	FEV_1AUC_{0-3} 또는 오전 투여 전 최저 FEV_1
	[LOGOS (D5982C00008)] ICS+LABA 2제 요법으로 충분히 조절되지 않는 청소년과 성인 천식 환자에서 BFF MDI 대비 BGF MDI의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 시험 -기간: 21.3.1. - 25.3.20. -DB 잠금일: 25.4.15.	무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행군	중간 또는 고용량 ICS+LABA 치료에도 충분히 조절되지 않는(ACQ-7 총점≥1.5) 12~80세 천식 2171명	· BGF MDI 320/28.8/9.6, BID · BGF MDI 320/14.4/9.6, BID · BFF MDI 320/9.6, BID · 심비코트 pMDI 320/9.0, BID - 24주~52주	FEV_1AUC_{0-3} 또는 오전 투여 전 최저 FEV_1

(별도 명시 없는 경우, KALOS 및 LOGOS 공통)

<시험설계>

- 스크리닝 기간(~28일) → 무작위배정 → 임상시험용의약품 최소 24주~최대 52주 투여 → 추적 관찰(~14일)
- 초기에 4개 치료군에 1:1:1:1로 무작위배정, 그러나 COVID-19 등 팬데믹 상황으로 인해 모집이 제한적이어서 BGF MDI 320/28.8/9.6 μg이 천식에 제안되는 허가 용량임을 고려하여 BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 치료군의 모집을 중단하고, 나머지 3개 군에 1:1:1 무작위배정함

<대상 환자군>

-다음 기준을 모두 충족한, 충분히 조절되지 않는 12~80세 천식 환자
: 스크리닝 전 1년 이상의 문서화된 천식 진단 과거력
: 스크리닝 전 최소 4주 이상 안정적으로 ICS/LABA 사용(ICS 용량은 중간 또는 고용량에 해당)
: Visit 1, 3, 5의 ACQ-7 총점≥1.5
: 18세 이상 성인일 경우, Visit 1, 2, 3, 4, 5에 기관지 확장제 사용 전 FEV_1<정상 예측치의 80%이고, Visit 1로부터 12개월 전 또는 Visit 2 또는 Visit 3에 알부테롤 투여 후 FEV_1 증가가 ≥12%이며, ≥200mL인 가역성을 보임
: 12세 이상 18세 미만일 경우, Visit 1, 2, 3, 4, 5에 기관지 확장제 사용 전 FEV_1<정상 예측치의 90%이고, Visit 1로부터 12개월 전 또는 Visit 2 또는 Visit 3에 알부테롤 투여 후 FEV_1 증가가 ≥12%인 가역성을 보임
: MDI 또는 pMDI를 적절하게 사용할 줄 알아야 함
: 스크리닝 중 eDiary 14일 순응도가 70% 이상이어야 함

<치료 기간>

-최소 24주~최대 52주까지 유동적 기간

<유효성 평가변수> - 다양한 전략으로 평가하였음

-(pooled primary endpoint, 미국과 유럽 접근법 공통) 중증 천식 연간 악화 비율

우월성 비교	BGF vs. BFF MDI	BGF vs. ICS/LABA (pooled BFF, 심비코트)	BGF vs. 심비코트 pMDI	BGF vs. BFF MDI
1차	제24주에 FEV_1AUC_{0-3} 베이스라인 대비 변화량	24주 동안 오전 투여 전 최저 FEV_1의 베이스라인 대비 변화량	24주 동안 오전 투여 전 최저 FEV_1의 베이스라인 대비 변화량	제12~24주 동안 오전 투여 전 최저 FEV_1의 베이스라인 대비 변화량
주요 2차	제24주에 오전 투여 전 최저 FEV_1의 베이스라인 대비 변화량	24주 동안 FEV_1AUC_{0-3}의 베이스라인 대비 변화량	24주 동안 FEV_1AUC_{0-3}의 베이스라인 대비 변화량	제12~24주 동안 FEV_1AUC_{0-3}의 베이스라인 대비 변화량
기타 2차	기저 대비 제24주에: - ACQ-7 0.5점 이상 감소율(%) - ACQ-5 0.5점 이상 감소율(%) - AQLQ+12 0.5점 이상 상승률(%) - SGRQ 4.0단위 이상 감소율(%) Day1: - 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량	치료기간 동안 중증 천식 악화의 발생률, 기저 대비 24주 동안: - ACQ-7 0.5점 이상 감소율(%) - ACQ-5 0.5점 이상 감소율(%) - AQLQ+12 0.5점 이상 상승률(%) - SGRQ 4.0단위 이상 감소율(%) Day1: - 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량	기저 대비 24주 동안: - ACQ-7 0.5점 이상 감소율(%) - ACQ-5 0.5점 이상 감소율(%) - AQLQ+12 0.5점 이상 상승률(%) - SGRQ 4.0단위 이상 감소율(%) Day1: - 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량	기저 대비 제12~24주 동안: - ACQ-7 0.5점 이상 감소율(%) - ACQ-5 0.5점 이상 감소율(%) - AQLQ+12 0.5점 이상 상승률(%) 기저 대비 제24주에: - SGRQ 4.0단위 이상 감소율(%) Day1: - 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량
-			BFF vs. 심비코트 비열등성 추가 시험함	-

: 악화는 제52주(최종 방문)까지 수집됨

<유효성 분석군>

-통합 모집단의 유효성 분석군에 포함된 수

Population	BGF MDI 320/28.8/9.6 μg	BFF MDI 320/9.6 μg	BFF MDI 320/9.6 μg or Symbicort pMDI 320/9 μg
KALOS	594	606	1208
LOGOS	585	602	1192
KALOS and LOGOS Pooled Population	1179	1208	2400

<베이스라인 특성>

-인구학적 정보: KALOS, LOGOS 시험 각각 및 통합 모집단에서 치료군 전반에 걸쳐 대체로 유사했음. 통합 모집단에서는 전체적으로 참가자의 대다수가 여성, 백인이었고 비히스패닉계 또는 비라틴계 민족성을 가지고 있었음. 평균 연령은 52.1세였으며, 참가자의 대다수가≥18~ <65세 연령군에 속했음

-질병 배경 특성: KALOS, LOGOS 시험 각각 및 통합 모집단에서 치료군 간 균형을 이루었음. 전체적으로(기관지 확장제 사용 전 평균 FEV_1 및 평균 퍼센트 가역성을 포함하여) 베이스라인의 폐 기능 파라미터가 치료군 전반에 걸쳐 대체로 유사하였으며, 시험 참여 시점의 천식 특성은 Visit 1 전 12개월의 중증 악화 건수 및 전년도의 베이스라인 중증 천식 악화 병력을 포함하여 BGF MDI 320/28.8/9.6 μg, BFF MDI 및 Symbicort pMDI 군 전반에 걸쳐 대체로 유사했음

<유효성 평가 결과>

BFF MDI 320/9.6 μg 대비	통합된 BFF MDI 320/9.6 μg 및 심비코트 pMDI 320/9 μg

	대비
1차: 기저치 대비 24주차 FEV_1AUC_{0-3} 변화량 - BFF 대비 BGF 320/28.8/9.6 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선: (KALOS) LS평균 차이= 0.068 L, p<0.001 (LOGOS) LS평균 차이= 0.134 L, p<0.001 - BGF 320/14.4/9.6 vs. BFF: (KALOS) 결과는 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF와 유사한 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지 않았음. (LOGOS) 결과는 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF와 유사한 경향을 보였으며, 통계적으로 유의하였음. 2차: 기저치 대비 24주차 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량 - BFF 대비 BGF 320/28.8/9.6 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선: (KALOS) LS평균 차이= 0.042 L, p=0.022 (LOGOS) LS평균 차이= 0.107 L, p<0.001 - BGF 320/14.4/9.6 vs. BFF: (KALOS) 결과는 통계적으로 유의한 차이 아니었음. (LOGOS) 결과는 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF와 일관된 경향을 보였으며, 통계적으로 유의하였음. 2차: Day1 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량 - BGF: 두 시험 각각에서 신속한 효과 발현 2차: 천식 조절 및 HRQoL - (KALOS 및 LOGOS) 모든 치료군에서 천식 조절 및 HRQoL 지표(ACQ-7, ACQ-5, AQLQ(s)+12 및 SGRQ 응답자 비율로 측정됨)가 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 환자 비율이 높았음 - BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF: (KALOS) SGRQ에 한하여 통계적으로 유의미한 차이 (LOGOS) 통계적으로 유의한 차이 보이지 않음 + 민감도 분석 결과: (KALOS 및 LOGOS) 결측치가 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF의 주 분석 결과에 영향을 미치지 않음을 확인하였음	1차: 기저치 대비 24주동안 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량 - pooled ICS/LABA 대비 BGF 320/28.8/9.6 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선: (KALOS) LS평균 차이= 0.056 L, p<0.001 (LOGOS) LS평균 차이= 0.097 L, p<0.001 - BGF 320/14.4/9.6 vs. pooled ICS/LABA: (KALOS) 결과는 통계적으로 유의한 차이 아니었음. (LOGOS) 결과는 BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA와 일관된 경향을 보였으며, 통계적으로 유의하였음. 2차: 기저치 대비 24주동안 FEV_1AUC_{0-3} 변화량 - pooled ICS/LABA 대비 BGF 320/28.8/9.6 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선: (KALOS) LS평균 차이= 0.069 L, p<0.001 (LOGOS) LS평균 차이= 0.112 L, p<0.001 - BGF 320/14.4/9.6 vs. pooled ICS/LABA: (KALOS 및 LOGOS) 결과는 BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA와 유사한 경향을 보였으며, 통계적으로 유의하였음. 2차: Day1 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량 - BGF: 두 시험 각각에서 신속한 효과 발현 2차: 천식 조절 및 HRQoL - (KALOS 및 LOGOS) 모든 치료군에서 천식 조절 및 HRQoL 지표(ACQ-7, ACQ-5, AQLQ(s)+12 및 SGRQ 응답자 비율로 측정됨)가 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 환자 비율이 높았음 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA: (KALOS) SGRQ에 한하여 통계적으로 유의미한 차이 (LOGOS) ACQ-7에 한하여 통계적으로 유의미한 차이 2차: 중증 천식 악화 비율 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA: (KALOS) Rate ratio (RR)= 0.804, p=0.007 (LOGOS) Rate ratio= 0.923, p=0.399
KALOS 및 LOGOS 통합 모집단 분석	
BFF MDI 320/9.6 μg 대비	통합된 BFF MDI 320/9.6 μg 및 심비코트 pMDI 320/9 μg 대비
1차 통합: 중증 천식 악화 비율 - BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF: 수치상 개선만 보임 RR= 0.896, p=0.125 (※참고. BGF 320/28.8/9.6 vs. 심비코트 pMDI: RR=0.818, p=0.004) 보조적 통합: 첫 중증 악화까지의 시간 - BFF 대비 BGF 320/28.8/9.6에서 더 길었으나, 유의미한 차이 아니었음(HR=0.879, p=0.061)	1차 통합: 중증 천식 악화 비율 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA: 통계적으로 의미 있는 개선(RR= 0.855, p=0.012) 2차 통합: 기저 예측 FEV_1 백분율≤55%인 환자군에서 중증 천식 악화 비율 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA: 수치상 개선만 (RR=0.831, p=0.058) 2차 통합: Visit 1 이전 12개월 동안 1회 이상 심각한 천식 악화를 경험한 환자군에서 중증 천식 악화 비율 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA: 수치상 개선만 (RR=0.863, p=0.055) 보조적 통합: 첫 중증 악화까지의 시간 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled ICS/LABA (이하 pooled): 통계적으로 유의미한 연장(HR=0.845, p=0.005)

보조적 통합: 기저치 대비 24주차 FEV_1AUC_{0-3} 변화량 - BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF: LS평균 차이= 0.100 L, p<0.001	보조적 통합: 기저치 대비 24주동안 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled: LS평균 차이= 0.076 L, p<0.001
보조적 통합: 기저치 대비 24주차 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량 - BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF: LS평균 차이= 0.074 L, p<0.001	보조적 통합: 기저치 대비 24주동안 FEV_1AUC_{0-3} 변화량 - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled: LS평균 차이= 0.090 L, p<0.001
보조적 통합: Day1 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량 - BGF: 신속한 효과 발현	보조적 통합: Day1 투여 5분 후 FEV_1 절대 변화량 - BGF: 신속한 효과 발현
보조적 통합: 천식 조절 및 HRQoL - BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF: 군간 비교는 유의한 차이 아니었음	보조적 통합: 천식 조절 및 HRQoL - BGF 320/28.8/9.6 vs. pooled: ACQ-7만 군간 유의한 차이였으며, 나머지 지표는 통계적으로 유의하지 않았음

-추가적으로, BFF MDI는 KALOS에서는 모든 유효성 평가에서 심비코트 pMDI 대비 비열등함을 입증하였으며, LOGOS에서는 SGRQ를 제외한 모든 유효성 평가에서 심비코트 pMDI 대비 비열등하였음

<유효성 평가 결과 - 하위군 분석>

-천식 악화 및 폐 기능 유효성 평가변수에 대해 다양한 인자에 대한 하위군 분석을 수행하였음. 연령(12세 이상 18세 미만 vs. 18세 이상 65세 미만 vs. 65세 이상), 성별, 인종, 지역, 기존 ICS 용량(중간 용량 vs. 고용량), 베이스라인 시점의 중증 천식 악화 경험(0 vs. 1회 이상), 베이스라인 기관지확장제 투여 전 FEV_1 예측치(55% 이하 vs 초과) 및 가역성(20% 미만 vs. 이상)의 하위군 전반에서 BFF 대비 BGF 320/28.8/9.6에 유리한 경향을 확인함

-다만, 연령 하위군 중 '12세 이상 18세 미만 청소년'의 경우, 매우 적은 표본 수로 인해 넓은 신뢰구간이 일관되게 나타났음. 이에 따라 불확실성을 줄이고자 Bayesian borrowing을 통해 결과값을 보정하여 제시하였음.

<안전성 평가 결과>

• 개요

-안전성은 2건의 핵심 3상 임상시험(KALOS 및 LOGOS)의 통합 분석으로 평가되었음. 통합 안전성 모집단에는 총 4309명이 포함되었고, 이 중 1179명이 BGF 320/28.8/9.6에 노출되었음

• 노출도

-노출의 전체 평균 기간은 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF 또는 심비코트 치료군 간에 유사했음

-각각의 시험 치료에 ≥24주 및 ≥52주 노출된 환자 비율과 총 노출 환자-년[Subject years]은 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF 또는 심비코트 치료군 간에 대체로 유사했음

-치료에 대한 순응도는 치료군 전반에서 높았고, 각 치료군에서 대다수 환자가 80~120%의 순응도를 보였음

• 이상사례(Adverse events, AEs)

-AEs, SAEs 및 치료 중단으로 이어진 AEs 발생률은 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF 또는 심비코트 치료군 간 전반적으로 유사하였음. 시험자의 판단에 따라 시험약과의 관련성이 의심되는 AEs 빈도는 BGF 320/28.8/9.6에서 약간 더 높게 관찰되었으나, 시험약과 관련성이 의심되는 SAEs 발생률은 BGF 320/28.8/9.6와 BFF 또는 심비코트 간 차이가 없었음

-AEs의 강도는 치료군 전반적으로 대다수가 경증~중등도로 평가되었으며, 중증에 해당하는 AEs 발생률은 전체적으로 낮았음

• 흔한 AEs

-BGF MDI 320/28.8/9.6 군에서, PT에 따라 가장 빈번하게 보고된 AE는 상기도감염(10.0%)이었고,

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N = 726 n (%)	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N = 1179 n (%)	BFF MDI 320/9.6 µg N = 1208 n (%)	Symbicort pMDI 320/9 µg N = 1196 n (%)	Total N = 4309 n (%)
Any AE	436 (60.0)	627 (53.2)	666 (55.2)	698 (58.4)	2427 (56.3)
Any SAE	49 (6.7)	73 (6.2)	83 (6.9)	68 (5.7)	273 (6.3)
Any SAE with outcome death	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.2)	10 (0.2)
Any AE leading to discontinuation of IP	9 (1.2)	13 (1.1)	11 (0.9)	11 (0.9)	44 (1.0)
Any possibly related AE [a]	34 (4.6)	63 (5.4)	42 (3.5)	45 (3.8)	184 (4.3)
Any possibly related SAE [a]	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)	8 (0.2)

비인두염(9.4%)과 COVID-19(6.2%), 두통(2.2%)이 그 뒤를 이었음. 해당 이상사례의 위험(AEs per 100 subject years)은 BGF MDI 320/28.8/9.6 vs. BFF MDI 또는 심비코트 치료군 간에 의미 있는 차이는 없었음

• 사망의 결과를 포함하는 SAEs (Serious AEs)
-치료 기간 중 사망의 결과를 포함하는 SAEs의 발생률은 치료군 전반에서 낮았으며 BGF 320/28.8/9.6 vs. BFF MDI 또는 심비코트 치료군 간에 유사하였음
-치료군 전반에 걸쳐 어떠한 사망도 치료와 관련이 있는 것으로 평가되지 않았으며, 사망의 결과를 포함하는 SAEs의 PT 분포에서 어떠한 경향성도 관찰되지 않았음

• 다른 SAEs
-치료기간 중 BGF 320/28.8/9.6 치료군에서 가장 빈번하게 보고된, SAEs PT는 천식(2.1%)과 폐렴(0.7%)이었으며, 이는 BFF (천식 2.6%, 폐렴 0.4%) 또는 심비코트(천식 1.8%, 폐렴 0.4%) 치료군과 비교하였을 때 유의미한 차이는 아니었고, 대부분의 SAEs가 회복되었음
-모든 치료군에 걸쳐 시험자가 치료와 관련성이 있는 것으로 평가한 SAEs는 총 8명에서 보고되었는데, BGF 320/28.8/9.6 치료군에서 치료와 관련성이 의심되는 SAE는 1건의 고혈압 사례가 유일하였음

• 시험 치료 중단으로 이어진 AEs
-시험약의 치료 중단으로 이어진 AEs는 전체적으로 BGF 320/28.8/9.6(1.1%) vs. BFF (0.9%) 또는 심비코트(0.9%)의 낮은 빈도로 관찰되었음
-BGF 320/28.8/9.6 치료군의 경우, 2명(0.2%)에서 발생한 인후 자극 이외에 2명 이상의 환자에서 보고된 PT가 없었기 때문에 의미 있는 경향이 관찰되지 않았음

• ICS, LABA, LAMA와 관련된 AEs
-이미 알려진 계열 효과 이외 ICS, LABA, LAMA와 관련되어 새롭거나 예상치 못한 AEs는 확인되지 않음

• 주요 심혈관계 이상사례 및 중대한 심부정맥 이상사례
-안전성 모집단의 모든 치료군에 걸쳐 총 21명에서 MACE가 확인되었으며, MACE 발생 빈도는 치료군 전반에서 낮고 유사했음(BGF 320/14.4/9.6 1명(0.1%) 및 BGF 320/28.8/9.6 5명(0.4%) vs. BFF 8명(0.7%) 또는 심비코트 7명(0.6%)). 아울러, MACE 위험(AEs per 100 sb years)에서 치료군 간 유의한 차이 없었음. BGF 320/28.8/9.6에서 MACE로 확인된 가장 빈번한 사례는 허혈성 뇌졸중이었음
-안전성 모집단의 모든 치료군에 걸쳐 총 9명에서 중대한 심부정맥 이상사례가 확인되었으며, PT에 따른 의미 있는 추세는 관찰되지 않음

• 약물이상반응(Adverse drug reaction, ADR)
-COPD 프로그램에서 BGF 320/14.4/9.6 사용으로 관찰된 것 이외 천식 환자 대상으로 BGF 320/28.8/9.6 사용에 따른 새로운 ADR은 관찰되지 않았음

• 임상실험실평가, 활력징후, ECG 및 24hr 홀터 모니터 시험(KALOS 하위시험)
-실험실 파라미터(임상화학, 혈액학, eGFR), 활력징후 및 ECG 검사에서 임상적으로 유미의한 경향은 관찰되지 않았으며, 치료군 전반에서 예상치 못한 활력징후 또는 ECG 이상 소견은 나타나지 않았음
-BGF 320/28.8/9.6을 포함하여 어느 치료군에서도 24시간 심박수, 홀터 심실 및 supraventricular 사례,

그리고 심방세동 사례와 관련된 새로운 또는 예상치 못한 안전성 소견은 관찰되지 않았음

• 하위군에서의 안전성
-연령, 성별, 인종, 지역 및 BMI의 어떠한 하위군에서도 안전성 파라미터에서 치료군 간에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았으며, BGF 320/28.8/9.6 투여에 따른 새로운 또는 예상치 못한 안전성 소견은 어느 하위군에서도 보고되지 않음(65세 이상 고령자 하위군 포함)
-특히, 12세 이상 18세 미만 청소년 연령 하위군의 통합 안전성 분석군은 총 128명이었음

Baseline Characteristics for Adolescents (>=12 to <18 years) (Safety Set)

Statistic	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg N=19	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg N=30	BFF MDI 320/9.6 µg N=39	Symbicort pMDI 320/9 µg N=40	Total N=128

-청소년 하위군에서 any AEs는 치료군에 상관없이 유사한 빈도로 관찰되었음. 사망의 결과를 포함하는 SAEs는 청소년 하위군에서 보고되지 않았으며, SAE는 BFF 치료군에서 단 1명 발생하였음. 시험약의 치료 중단으로 이어진 AEs는 심비코트 치료군에서만 1명 보고되었으며, ICS/LABA/LAMA와 관련된 AEs는 BGF 320/28.8/9.6에서 3.4%의 가장 낮은 빈도로 관찰되어(vs. BFF 12.8%, 심비코트 10.0%)
해당 연령군에서 BGF 320/28.8/9.6에 따른 안전성 우려는 제기되지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• ICS+LABA+LAMA 3제 MDI 브레즈트리에어로스피어의 천식 적응증 허가(COPD에 기허가된 브레즈트리에어로스피어와 ICS+LABA 용량은 동일, LAMA 용량만 2배)를 위한 임상시험자료집(핵심 3상 2건, GP MDI의 용량 탐색 2상 2건, 대조약 적격성을 평가하는 2제 검증 3상 2건)이 제출되었음.

- ICS/LABA 2제 복합제: 임상시험에서 사용된 BFF MDI는 시판 중인 심비코트 pMDI와 부데소니드 함량은 같고, 포르모테롤 함량이 약간 차이 남.
- BFF MDI는 글리코피로니움 이외 신청 품목과 동일하게 구성된 제품으로, 흡입 디바이스도 에어로스피어로 신청 품목과 동일하였음.

• **(GP MDI 용량 탐색)**

- **PT001101 임상**: 간헐 천식 또는 경증-중등증 지속성 천식 성인 환자를 대상으로, 위약 대비 GP 용량(1.9, 3.6, 7.2 14.4, 28.8) 각각의 용량반응을 평가하였음(폐 기능 개선 효과 GP 28.8 용량군에서 최대). GP MDI의 안전성

프로파일은 용량 간 유사한 한편, GP MDI 28.8㎍이 위약 MDI 대비 폐 기능(최대 FEV_1, 최저 FEV_1, FEV_1AUC_{0-3}) 전반에서 가장 큰 개선을 보였으며, 천식 치료 효능이 확립된 salmeterol과 동등하거나 그보다 높은 유효성을 나타냈음. GP MDI 14.4㎍은 투여 간격 말기의 최저 FEV_1 기준으로는 미미한 효능을 보였지만, 최대 FEV_1 및 FEV_1AUC_{0-3}와 같은 지표에서는 GP MDI 28.8㎍와 유사한 효능을 나타냈기에 GP MDI 28.8 ㎍ 및 14.4 ㎍ 용량 모두 채택하여 3상 핵심 임상시험에서 평가하였음.

- **PT001102 임상**: ICS/LABA 또는 ICS/LABA+Tiotropium 치료에도 불구하고 증상이 있는 지속성 천식 청소년~성인 환자를 대상으로, ICS/LABA에 위약 대비 GP MDI 용량(7.2, 14.4, 28.8)을 추가한 용량 반응을 평가하였음. GP 용량 전반에 걸쳐 용량 단계별 반응이 일차 분석에서 관찰되지 않았고, GP 28.8 ㎍ vs. 위약 및 GP 14.4 ㎍ vs. 위약 비교는 모두 통계적으로 유의하지 않았음. 이에 다양한 탐색적 및 하위군 분석이 수행되었고, FEV_1 예측치≤60%인 더 중증의 질환 하위군에서 GP MDI 28.8㎍은 수치상 최대의 폐 기능 개선 효과를 나타내는 것으로 관찰되었음.

• (대조약 BFF MDI의 적격성 평가)

- **VATHOS 임상**: 중간 용량 ICS 또는 ICS/LABA 치료에도 충분히 조절되지 않은 천식 청소년~성인 환자를 대상으로, BD MDI 320㎍ 및 공개 심비코트 TBH 대비 BFF MDI 320/9.6㎍의 유효성 및 안전성을 평가하였고, BFF MDI 320/9.6㎍은 일차 및 이차 폐 기능 평가변수에서 BD MDI 320㎍보다 우월했음
- **LITHOS 임상**: 저용량 ICS 또는 ICS/LABA 치료에도 충분히 조절되지 않은 천식 청소년~성인 환자를 대상으로, BD MDI 160㎍ 대비 BFF MDI 160/9.6㎍의 유효성 및 안전성을 평가하였고, BFF MDI 160/9.6㎍은 일차 및 이차 폐 기능 평가변수에서 BD MDI 160㎍보다 우월했음

*천식 환자에서 BD MDI 320㎍ 및 160㎍의 효능은 PT008001에서 평가되었음 - 브레즈트리에어로스피어 COPD 신청 패키지에 기제출

• (핵심 3상 임상시험, KALOS 및 LOGOS)

: KALOS 및 LOGOS은 중간 용량 또는 고용량 ICS/LABA 치료에도 충분히 조절되지 않은 천식 청소년~성인 환자를 대상으로 한 동일 설계의 3상 임상시험임

- 폐 기능 개선 측면(평가변수: 24주 FEV_1AUC_{0-3}, 24주 오전 투여 전 최저 FEV_1 변화량):

- BGF MDI 320/28.8/9.6㎍은 FEV_1AUC_{0-3} 및 오전 투여 전 최저 FEV_1 개선에서 BFF MDI 320/9.6㎍ 또는 통합 ICS/LABA (BFF MDI 320/9.6㎍ 및 심비코트 pMDI 320/9㎍) 대비 유의한 호전을 보였음.
- BGF MDI 320/28.8/9.6㎍ vs. BFF MDI 320/9.6㎍ 결과와 일관되게, BGF MDI 320/28.8/9.6㎍은 심비코트 pMDI 320/9㎍ 보다 우월했음.

- 천식 조절 및 건강 관련 삶의 질 개선 측면:

- ACQ-7, ACQ-5 및 AQLQ(s)+12로 측정한 지표에서 BGF MDI 320/28.8/9.6㎍은 BFF MDI 320/9.6㎍과 비교하여 베이스라인 대비 임상적으로 유의미한 변화를 달성한 참가자의 비율은 높았으나, 두 군 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.
- ACQ-7, ACQ-5 및 AQLQ(s)+12로 측정한 지표에서 BGF MDI 320/28.8/9.6㎍은 통합 ICS/LABA (BFF MDI 320/9.6㎍ 및 심비코트 pMDI 320/9㎍)과 비교하여 베이스라인 대비 임상적으로 유의미한 변화를 달성한 참가자의 비율은 높았으나, 두 군 간의 차이는 LOGOS에서 ACQ-7을 제외하고 통계적으로 유의하지 않았음.
- SGRQ로 측정한 지표에서 BGF MDI 320/28.8/9.6㎍은 BFF MDI 320/9.6㎍ 또는 통합 ICS/LABA (BFF MDI 320/9.6㎍ 및 심비코트 pMDI 320/9㎍)과 비교하여 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 개선을 달성한 참가

자의 비율이 KALOS에서 유의하게 더 높았으나, LOGOS에서 두 군 간 차이가 거의 관찰되지 않았음.

- (KALOS 및 LOGOS 통합 분석) 중증 천식 악화의 연간 발생률 측면:

・BGF MDI 320/28.8/9.6 μg은 BFF MDI 320/9.6 μg 대비 중증 천식 악화 발생 위험이 약 10.4% 감소하는 수치적 감소(RR 0.896)를 나타냈으나, 통계적 유의성은 없었음(p=0.125)

・BGF MDI 320/28.8/9.6 μg은 심비코트 pMDI 320/9 μg (RR 0.818, p=0.004) 또는 통합 ICS/LABA (BFF MDI 320/9.6 μg 및 심비코트 pMDI 320/9 μg) (RR 0.855, p=0.012) 대비 각각 18.2%, 14.5%의 통계적으로 유의한 중증 천식 악화 발생률 감소가 관찰되었음

- BGF MDI 320/14.4/9.6 μg의 결과:

・1차 및 2차 폐 기능 평가 변수에 대한 BFF MDI 대비 BGF MDI 320/14.4/9.6 μg의 결과는 LOGOS에서는 명목상 유의했지만, KALOS에서는 통계적으로 유의하지 않았음.

・1차 및 2차 폐 기능 평가변수에 대한 통합 ICS/LABA (BFF MDI 320/9.6 μg 및 심비코트 pMDI 320/9 μg) 대비 BGF MDI 320/14.4/9.6 μg의 우월성은 LOGOS에서는 충족하였으나, KALOS에서는 2차 평가 변수에 한하여 명목상 유의하였음.

- 하위군 분석:

・천식 악화 및 폐 기능 유효성 평가변수에 대해 다양한 인자에 대한 하위군 분석을 수행하였음. 연령(12세 이상 18세 미만 vs. 18세 이상 65세 미만 vs. 65세 이상), 성별, 인종, 지역, 기존 ICS 용량(중간 용량 vs. 고용량), 베이스라인 시점의 중증 천식 악화 경험(0 vs. 1회 이상), 베이스라인 기관지확장제 투여 전 FEV_1 예측치(55% 이하 vs 초과) 및 가역성(20% 미만 vs. 이상)의 하위군 전반에서 BFF 대비 BGF MDI 320/28.8/9.6 μg에 유리한 경향을 확인함

・다만, 연령 하위군 중 '12세 이상 18세 미만 청소년'의 경우, 매우 제한적인 n수(KALOS 및 LOGOS 통합하여 총 128명(3.0%))로 인해 넓은 신뢰구간이 일관되게 나타났음. 전체 모집단의 3%밖에 해당하지 않는 매우 적은 례수가 포함됨에 따라 성인 집단과 달리 폐 기능 평가에서 2제 흡입제 대조약(BFF 또는 심비코트) 간 유효성 결과에 영향을 미칠 정도의 큰 차이 및 변동성이 관찰된 점, 그리고 천식의 병태생리와 치료 전략이 청소년과 성인에서 공통적이라는 점을 고려할 때, 12세 이상 청소년에서 신청약제의 안전성 및 유효성은 성인에서 관찰된 결과를 외삽하여 적용할 수 있을 것으로 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• BGF MDI 320/14.4/9.6 μg은 COPD에 대한 안전성이 확립되어 있으므로, 고용량의 LAMA (글리코피로늄 28.8 μg)의 잠재적 위해성과 관련한 안전성이 중점적으로 평가되었음.

- 통합 KALOS 및 LOGOS 안전성 분석 결과, 심혈관 안전성 평가에서 판정된 MACE 및 중대한 심부정맥 사례의 발생률은 낮았고 BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 및 BFF MDI 치료군 간에 유사한 것으로 나타났음. 전체적으로, BGF MDI 320/28.8/9.6 μg은 심혈관 이상사례 위험을 증가시키지 않았음

- 고용량 LAMA 관련 영향으로서 항콜린성 효과에 따른 AEs 발생률은 BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 군에서 낮았으며, 치료군 간 의미 있는 차이는 관찰되지 않았음

• COPD에서 BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 사용으로 관찰된 것 이외 천식 환자 대상으로 BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 사용에 따른 새로운 안전성 소견은 관찰되지 않았음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험 자료를 검토한 결과, 동 약제는 해당 임상시험의 선정/제외기준에 따라 'ICS/LABA 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 12세 이상 천식' 환자에서 유효성 및 안전성이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	
제품명	브레즈트리에어로스피어흡입제 160/14.4/5.0마이크로그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V4.3
주성분 및 함량	이 약 1회 분무 중 - 주성분 '부데소니드(미분화)'(별규) 170마이크로그램 *전달용량 160마이크로그램 - 주성분 '글리코피로니움브롬화물(미분화)'(별규) 19.1마이크로그램 *전달용량 글리코피로니움으로서 14.4마이크로그램 - 주성분 '포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)'(별규) 5.3마이크로그램 *전달용량 5.0마이크로그램		
효능·효과	12세 이상 청소년 및 성인에서 지속성 베타2 효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 해당 없음	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 해당 없음	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 해당 없음	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서

* 첨부문서, 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)