의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-03-04</td><td>접수번호</td><td>20250031736</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">코오롱제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">트림보우넥스트할러100/6/12.5흡입제(베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤푸마르산염수화물, 글리코피로니움브롬화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">베클로메타손디프로피오네이트무수물(미분화) [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="3">글리코피로니움브롬화물(미분화) [redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">건조분말흡입제 / 10.00mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.06.01.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">▶ 국내
※ COPD 3제 복합제(ICS+LABA+LAMA) 흡입제
<table>
<tr><td>제품명</td><td>트림보우흡입제100/6/12.5</td><td>브레즈트리
에어로스피어흡입제</td><td>트렐리지엘립타</td></tr>
<tr><td>업체명</td><td>코오롱제약(주)</td><td>한국아스트라제네카(주)</td><td>㈜글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td>허가일</td><td>2019.09.17.</td><td>2021.11.09.</td><td>2018.05.11.</td></tr>
<tr><td>주성분</td><td>베클로메타손 +
포르모테롤
+ 글리코피로니움</td><td>부데소니드 + 포르모테롤
+ 글리코피로니움</td><td>플루티카손 + 빌란테롤
+ 유메클리디늄</td></tr>
<tr><td>제형</td><td>MDI</td><td>MDI</td><td>DPI</td></tr>
<tr><td>효능
효과</td><td>1. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않</td><td>성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약</td><td>1. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	고 반복적 악화 이력이 있는 천식의 유지요법 2. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 중증의 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)	과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 완화 및 악화 감소)	속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소) 2. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법
COPD 용법 용량	100/6/12.5(10) 1회 2번 1일 2회	160/5.0/7.2 1회 2번 1일 2회	100/25/62.5 1회 1번 1일 1회

※ 동일 흡입 디바이스(넥스트할러) 의약품

- 포스터넥스트할러, 코오롱제약(주) / 허가일자: 2017-01-13

  1회 분무량 (10mg) 중

  베클로메타손디프로피오네이트무수물(미분화) 0.1000mg,

  포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) 0.006mg

  *효능효과: 1. 지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료
  2. 정기적인 지속성 기관지 확장제 치료에도 불구하고 반복적 악화 이력이 있는 중증 만성폐쇄성폐질환 환자의 증상 치료

  *COPD 용법용량: 1회 2번, 1일 2회

- 포스터넥스트할러200/6흡입제, 코오롱제약(주) / 허가일자: 2021-04-29

  1회 흡입량 (10mg) 중

  베클로메타손디프로피오네이트무수물(미분화) 0.200mg,

  포르모테롤푸마르산염수화물(미분화) 0.006mg

  *효능효과: 지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료

▸ 국외

- EMA: Trimbow 88ug/5ug/9ug inhalation powder, Chiesi Farmaceutici S.p.A (MAH: 이탈리아, 제조원: 이탈리아), 2021.04.07. 허가
- 영국의약품집, 독일의약품집 수재

허가부서	의약품허가총괄과	**허가담당자**	양민석 주무관, 전보명 사무관, 김남수 과장
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 이승현 심사원, 송현 연구관, 안미령 과장 (위해성관리계획) 김보라 심사

	첨단의약품품질심사과 의약품허가총괄과		원, 박선임 사무관, 김지애 사무관, 최희정 과장 (품질) 허민회 심사원, 최정윤 연구관, 박은혜 연구관, 고용석 과장, 우선욱 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 이인선 사무관, 김영주 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인식 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

성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 중증의 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)

○ 용법·용량

이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 한다. ○ 성인 : 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 흡입횟수는 1회 2번, 1일 2회이다. ○ 소아 18세 미만의 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. ○ 고령자 고령자에서 투여량을 조절할 필요가 없다. ○ 신장애 환자 경도에서 중등도의 신장애 환자에게 권장 용량으로 사용할 수 있다. 그러나, 중증 신장애 환자 또는 특히 유의한 체중 감소가 있는 경우의 투석을 요하는 말기 신장병 환자에게는 신중히 투여해야 한다(잠재적인 위험보다 이득이 큰 경우에만 투여). ○ 간장애 환자 간장애환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 이러한 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 중증의 간장애 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. **2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 이전의 전신 스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자 2) 혈관 부종(호흡 곤란, 연하 곤란, 혀 종창, 입술 종창, 얼굴 종창을 포함), 두드러기 또는 피부 발

진의 알레르기 반응 징후가 나타나면 치료를 즉시 중단하고 대체 요법을 시행해야 한다.

3) 심혈관계 질환 환자: 3도 방실 차단, 부정 빈맥(심방세동을 포함한 빠르거나 불규칙적인 심장 박동)과 같은 심부정맥, 특발성 대동맥판 하부 협착, 폐쇄 비대 심근병, 중증 심장질환(특히 급성 심근경색, 허혈성 심장 질환, 울혈성 심부전), 폐쇄성 혈관 질환(특히 동맥 경화증), 동맥 고혈압, 동맥류 등 심혈관계 질환의 병력이 있는 환자

4) QTc 간격이 연장된 환자: 포르모테롤 성분이QTc 간격 연장을 일으킬 수 있다. 선천적인QTc 간격 연장 병력이 있거나 약물로 인해QTc 간격 연장(QTc>0.45초(남자), QTc>0.47초(여자))을 경험하였거나 의심 이력이 있는 환자

5) 갑상선중독증 환자

6) 당뇨병 및 그 병력이 있는 환자: 포르모테롤 성분이 혈당 증가를 유발할 수 있으므로, 당뇨병 환자에서는 혈당을 모니터링해야 한다.

7) 크롬 친화 세포종 환자

8) 치료되지 않은 저칼륨 혈증 환자: 베타-2 작용제를 투여 시 심각한 저칼륨 혈증이 나타날 수 있고 심혈관의 부작용을 일으킬 가능성이 있다. 이러한 작용은 저산소증 또는 잔틴 유도체, 스테로이드, 이뇨제와 같이 저칼륨혈증을 유발할 수 있는 다른 의약품과 병용 투여에 의해서 악화될 수 있다. 기관지 확장제를 사용하는 경우에도 주의해야 하며 이러한 환자에서는 혈중 칼륨 농도를 모니터링해야 한다.

9) 폐렴 환자: 흡입용 코르티코스테로이드투여 시 입원을 필요로 하는 폐렴을 포함한 폐렴의 발생률 증가가 관찰되었다. 스테로이드 투여용량이 증가함에 따라 폐렴 발생 위험이 증가할 수 있다는 일부 근거가 있으나, 모든 연구에서 일관되게 입증된 것은 아니다. 코르티코스테로이드 흡입제제 간 폐렴 발생 위험도의 차이가 있다는 명확한 임상 근거는 없다. 그러나 이러한 감염의 임상적 특징이COPD 악화 증상과 유사할 수 있으므로, 폐렴 발생 가능성에 대해 주의해야 한다.

10) 폐결핵 환자: 코르티코스테로이드를 함유하는 다른 흡입제와 마찬가지로, 활동성 또는 잠복성 폐결핵 환자, 진균성 또는 바이러스성 기도 감염 환자에는 이 약을 신중하게 투여한다.

11) 좁은 우각 녹내장, 전립선 과형성(전립선 비대증), 소변 정체 환자: 글리코피로니움은 좁은 우각 녹내장, 전립선 과형성(전립선 비대증), 소변 정체 환자에 주의하여 사용해야 한다. 글리코피로니움의 항콜린 작용으로 인해 다른 항콜린성 제제와 장기간 함께 투여하는 것은 권장되지 않는다. 급성 좁은 우각 녹내장의 징후나 증상이 나타나는 즉시 치료를 중단하고 의사와 상담한다.

3. 이상반응

1) COPD 환자에서4주간 이 약 투여 시 관찰된 이상반응은 총4건이었다. 전형적인 항콜린제 효과인 입 건조(구강 건조)가2건(0.6%) 보고되었으며, 기침(0.3%)과 진균성 구강 감염(0.3%)이 각각1건 보고되었다. 이상반응으로 인해 이 약 투여를 중단한 환자는 없었다.

2) 임상시험 및 국외 시판 후 조사를 통해 확인된 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤/글리코피로니움 관련 이상반응은 아래와 같으며, 신체기관별 발현빈도에 따라 구분하여 나열하였다.

* 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)

① 감염: 흔하게 폐렴(COPD 환자에서), 인두염, 구강 칸디다증, 요로감염, 비인두염, 흔하지 않게 인플루엔자, 진균성 구강 감염, 구강 인두 칸디다증, 식도 칸디다증, 진균성 (구강)인두염, 부비동염, 비염, 위장염, 외음질 칸디다증, 드물게 진균성 하기도 감염

② 혈액 및 림프계: 흔하지 않게 과립 백혈구 감소증, 매우 드물게 혈소판 감소증

③ 면역계: 흔하지 않게 알레르기성 피부염, 드물게 홍반, 입술 부종, 얼굴 부종, 눈 부종, 인두 부종을 포함한 과민 반응

④ 내분비계: 매우 드물게 부신 억제

⑤ 대사 및 영양 장애: 흔하지 않게 저칼륨 혈증, 고혈당증, 드물게 식욕 감소

⑥ 정신신경계: 흔하게 두통, 흔하지 않게안절부절, 진전(떨림), 어지러움, 미각 이상, 감각 저하, 빈도 불명하게 정신 운동 활동 과다, 수면 장애, 불안, 우울증, 공격성, 행동 변화(주로 어린이(소아)에서), 드물게 불면, 과다 수면

⑦ 귀, 눈: 흔하지 않게 귀인두관염, 빈도 불명하게 시야 흐림, 매우 드물게 녹내장, 백내장

⑧ 심혈관계: 흔하지 않게 심방세동, 심전도QT 연장, 빈맥, 부정 빈맥, 두근거림, 충혈, 홍조, 고혈압, 드물게 (안정형 또는 불안정) 협심증, (심실 또는 심실 위) 기외수축, 결절성 리듬, 동성서맥, 혈액 유출

⑨ 호흡기계: 흔하게 발성 장애, 흔하지 않게 천식 발작, 기침, 습성 기침, 인후 자극, 비출혈, 인두 홍반, 드물게 역설적 기관지 연축, 천식 악화, 구인두 통증, 인두 염증, 인후 건조, 매우 드물게 호흡 곤란

⑩ 소화기계: 흔하지 않게 설사, 입 건조, 연하 곤란, 구역, 소화 불량, 입술 작열감, 충치, 아프타성 구내염

⑪ 피부 및 피하조직: 흔하지 않게 발진, 두드러기, 소양증(가려움증), 다한증, 드물게 혈관 부종

⑫ 근골격계: 흔하지 않게 근육 연축(근육 경련), 근육통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 매우 드물게 성장 지연

⑬ 신장 및 요로계: 드물게 배뇨 곤란, 소변 정체, 신장염

⑭ 생식기 장애 및 투여부위: 흔하지 않게 피로, 드물게 무력증, 매우 드물게 말초 부종

⑮ 그 외: 흔하지 않게C-반응 단백질(CRP) 증가, 혈소판 수 증가, 유리 지방산 증가, 혈액 인슐린 증가, 혈액 케톤체 증가, 코르티솔 감소, 드물게 혈압 증가, 혈압 감소, 매우 드물게 골밀도 감소

3) 베클로메타손디프로피오네이트와 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다. : 폐렴, 진균성 구강 감염, 진균성 하기도 감염, 발성 장애, 인후 자극, 고혈당증, 정신 장애, 코르티솔 감소, 시야 흐림

4) 포르모테롤과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다. : 저칼륨 혈증, 고혈당증, 진전(떨림), 두근거림, 근육 연축(근육 경련), 심전도QT 연장, 혈압 증가, 혈압 감소, 심방세동, 빈맥, 부정 빈맥, (안정형 또는 불안정) 협심증, 심실성 기외수축, 결절성 리듬

5) 글리코피로니움과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다. : 녹내장, 심방세동, 빈맥, 두근거림, 입 건조, 충치, 배뇨 곤란, 소변 정체, 요로 감염

4. 일반적 주의

1) 치료를 갑자기 중단해서는 안되며 환자가 치료 효과가 없다고 생각되면 의사와 상담해야 한다.

2) 이 약을 기관지 경련의 급성 발작 치료 또는 급성 질환 악화의 치료에 사용하지 않는다.

3) 중증의 신 기능 장애 및 간 장애 환자: 중증의 신 기능 장애 및 간 장애 환자의 경우, 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다. 이러한 환자들의 경우 잠재적 이상반응을 모니터링해야 한다.

4) 다른 흡입제와 마찬가지로 이 약 투여 후 천명과 숨참(숨차는 증상)이 즉각적으로 증가하는 역설

적 기관지 연축이 발생할 수 있다. 이러한 경우 속효성 기관지 확장제(긴급 완화제)로 즉시 치료해야 한다. 또한 치료를 즉시 중단하고, 환자를 평가한 뒤 필요시 대체요법을 실행해야 한다.

5) 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로 장기간 고용량으로 투여되는 경우 전신작용이 나타날 수 있으나, 이러한 전신작용은 경구용 코르티코스테로이드에서 나타나는 경우보다 훨씬 드물다. 발생 가능한 전신작용에는 쿠싱 증후군, 쿠싱양 외모, 부신 억제, 성장 지연, 골밀도 감소가 있으며, 더 드물게는 정신 운동 활동 과다, 수면 장애, 불안, 우울증 또는 공격성(특히 어린이(소아)에서) 등 다양한 정신적 또는 행동적 영향이 포함될 수 있다. 그러므로 정기적인 점검이 필요하다.

6) 구강 인두 칸디다 감염 위험을 줄이기 위해, 처방된 용량을 흡입한 후 물을 삼키지 않고 입을 헹구거나 가글을 하거나 칫솔질을 해야 한다.

7) 전신 및 국소 코르티코스테로이드 사용 시 시각 장애가 나타날 수 있다. 만약, 시야 흐림 또는 다른 시각 장애 증상이 나타나는 경우, 전신 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후에 나타날 수 있는 백내장, 녹내장 또는 중심 장액성 맥락 망막 병증(central serous chorioretinopathy, CSCR)과 같은 희귀질환에 의한 것일 수 있으므로 안과전문의와 상의해야 한다.

8) 할로겐 마취제로 마취가 필요한 경우, 심부정맥 발생 위험이 있으므로 마취 시작 전 적어도12시간 동안은 이 약을 투여하지 않는다.

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

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

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

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

5. 상호작용

1) 흡입 포르모테롤을 투여 중인 환자의 경우는 비심장선택적 베타 차단제(점안제 포함) 사용을 피해야 한다. 부득이한 이유로 베타 차단제를 투여하였을 경우, 포르모테롤의 효과가 감소하거나 소실될 수 있다.

2) 다른 베타 아드레날린성 의약품과의 병용투여는 잠재적으로 상가작용을 일으킬 수 있다. 따라서 다른 베타 아드레날린성 의약품을 포르모테롤과 병용할 시에는 주의가 필요하다.

3) 항부정맥제(퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드), 항히스타민제, 모노아민산화효소(MAO) 억제제, 삼환계 항우울제 및 페노티아진계 약물과의 병용투여는QTc 간격을 연장시키고 심실성 부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.

4) L-도파, L-티록신, 옥시토신 및 알코올은 베타2 교감신경 흥분제에 대한 심장 내성을 저하시킬 수 있다.

5) 푸라졸리돈 및 프로카바진과 같이 유사한 특성을 가진 의약품을 포함한 모노아민산화효소(MAO) 억제제와의 병용투여는 고혈압 반응을 유발할 수 있다.

6) 할로겐화 탄화수소계열의 전신마취제를 병용투여받는 환자에서는 부정맥 발생 위험이 증가할 수 있다.

7) 잔틴 유도체, 스테로이드 또는 이뇨제와의 병용투여 시 베타2 작용제의 잠재적인 저칼륨 혈증 효

과를 증가시킬 수 있다. 저칼륨혈증은 디기탈리스 배당체 투여 환자에서 부정맥 발생 소인을 증가시킬 수 있다.

8) 다른 항콜린성 의약품과의 장기간 병용투여에 대한 연구가 이루어지지 않았으므로 장기간 병용투여를 피해야 한다.

6. 임부, 수유부에의 투여

1) 임신부에게 이 약을 사용한 임상시험 자료는 없다. 그러나 동물실험 결과, 고용량으로 전신에 노출되었을 때 생식독성이 관찰되었다. 포르모테롤과 같은 베타2 교감신경 흥분제는 자궁 수축 작용 억제 효과가 있으므로, 이를 예방하기 위해 임신 및 분만 중에는 이 약 사용을 피하는 것이 바람직하다. 이 약은 임신부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

2) 이 약은 수유부에 대한 임상자료는 없다. 글루코코르티코이드는 모유로 분비되는 것으로 알려져 있으며, 베클로메타손디프로피오네이트와 그 대사산물 또한 모유로 분비될 것으로 추정된다. 포르모테롤과 글리코피로니움(및 그 대사산물)이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않으나, 수유 중인 동물의 젖에서는 검출된 바 있다. 글리코피로니움과 같은 항콜린제는 수유를 억제할 수 있다. 이 약은 수유부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

3) 수태능: 이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 실험에서는 수태능의 약화가 나타났다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 과량 투여시의 처치

1) 이 약을 과량 투여할 경우, 다른 베타2 작용제 또는 항콜린제 그리고 잘 알려진 흡입형 코르티코스테로이드 효과를 포함하여 개별 약물 성분의 약리작용으로 인한 징후 및 증상이 나타날 수 있다.

2) 과량 투여가 발생한 경우, 증상에 따라 적절한 모니터링 하에 대증적으로 치료해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 환자는 포장을 개봉한 날짜를 상자의 라벨에 기록해야 한다.

2) 용량 카운터 창에“120“이 표시되어 있어야 한다. 표시된 숫자가“120“보다 작을 경우, 환자는 흡입기를 새 제품으로 교환해야 한다.

3) 흡입기 사용 방법

①흡입기를 똑바로 세운 상태로 들고 남아 있는 용량을 확인한 후(“1” 에서 “120” 사이의 숫자가 표시되면 용량이 남아 있음을 의미함), 덮개를 완전히 열어야 한다.

② 천천히 그리고 편안하게 최대한 깊게 숨을 내쉰다.

③ 공기 통풍구를 막거나 통풍구로 숨을 들이쉬지 않도록 주의하면서 입술로 흡입구를 감싼다.

④ 입으로 힘차고 깊게 숨을 들이쉰다. 이때 용량을 흡입하면 맛을 느끼거나, 딸깍 소리를 듣거나, 미세한 진동을 느낄 수 있다.

⑤ 흡입기를 입에서 떼어낸 후, 편안한 범위 내에서 가능한 오래(5~10초간) 숨을 참았다가 천천히 숨

을 내쉰다. 이때 흡입기 안으로 숨을 내쉬어서는 안 된다.

⑥ 흡입기를 다시 똑바로 세운 상태로 들고, 덮개를 완전히 닫은 후 용량 카운터의 숫자가 하나 줄었는지 확인한다.

⑦ 추가로 한 번 더 흡입해야 하는 경우, ①-⑥번의 과정을반복한다.

4) 흡입기를 통해 숨을 들이쉬지 않은 경우, 덮개를 닫아도 제품 표면의 창에 표시된 흡입 횟수는 감소하지 않으며, 필요한 경우에만 흡입기의 덮개를 열도록 한다.

흡입기를 열었지만 흡입하지 않고 덮개를 닫은 경우, 해당 용량은 흡입기 내 분말 저장소로 되돌아가며, 이후 용량을 안전하게 흡입할 수 있다.

5) 흡입기를 사용한 후 이를 닦는다. 또는 물로 입을 가글하거나 헹군 뒤 삼키지 않는다.

6) 일반적으로 흡입기를 정기적으로 청소할 필요는 없지만, 필요시 사용 후 흡입기를 마른 천이나 티슈로 닦을 수 있다. 단, 물이나 기타 액체로 세척해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 25° C 이하에서 보관한다.

3) 습기로부터 보호하기 위해 원래 포장 상태로 보관하고, 사용 직전에 개봉한다.

4) 포장을 개봉한 후에는6주 이내에 사용해야 하며, 건조한 곳에 보관해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤, 글리코피로니움(BDP/FF/G)을 함유한 건조 분말 흡입제로 초미세 에어로졸을 형성하여 세 가지 활성 성분의 동시 침착(co-deposition)을 일으킨다.

①베클로메타손디프로피오네이트

베클로메타손디프로피오네이트는 약한 글루코코르티코이드 수용체 결합 친화도를 가지는 전구 약물로 에스테라아제 효소에 의해 활성 대사체인 베클로메타손-17-모노프로피오네이트(B17MP)로 대사된다. 권장 용량으로 흡입하여 투여된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐에서 글루코코르티코이드 항염 작용을 나타낸다. 글루코코르티코이드는COPD와 같은 기도의 만성 염증성 질환에서 염증 억제제에 널리 사용된다. 이 성분은 세포질에서 글루코코르티코이드 수용체에 결합함으로써 항 염증 단백질을 암호화하여 유전자의 전사를 증가시킨다.

② 포르모테롤

포르모테롤은 가역적인 기도 폐쇄환자의 기관지 평활근의 이완을 만드는 선택적 베타2-아드레날린 작용제이다. 기관지 확장효과는 흡입 후1~3분 이내에 빠르게 나타나며, 1회 복용 후12시간의 지속시간을 갖는다.

③글리코피로니움

글리코피로니움은 기관지 확장제 치료를 위해 흡입에 사용되는 지속성 무스카린 수용체 길항제(항콜린성)이다. 글리코피로니움은 기도 평활근 세포에서 아세틸콜린의 기관지 수축 작용을 차단함으로써 기도를 확장시킨다. 글리코피로니움 브롬화물은 입증된 인간M2수용체에 비해 인간M3 수용체에 대해 4배 이상의 선택성을 갖는 고친화성 무스카린 수용체 길항제이다.

2) 약동학적 정보

① 베클로메타손디프로피오네이트

흡수, 분포, 대사: 흡입된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐를 통해 신속하게 흡수된다. 흡수되기 전에 대부분의 조직에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 그 활성대사체인B17MP로 전환된다. 활성대사체의 전신이용률은 폐(36%) 및 경구로 삼킨 용량의 위장관 흡수에 의해 증가한다. 그러나 경구로 삼킨 베클로메타손디프로피오네이트의 생체이용률은 무시할 수 있는 수준이지만, 전신순환으로 들어가기 전 대사되어 활성대사체로서 흡수되는B17MP는 투여 용량의41%를 차지한다. 흡입 용량이 증가함에 따라 전신 노출은 거의 선형적으로 증가한다. 그 대사되지 않은 베클로메타손디프로피오네이트와 활성대사체인B17MP의 절대 생체 이용률은 각각2%, 62%이다. 정맥투여 후의 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체는 높은 혈장 청소율을 보였고(각각150, 120L/h), 정상상태에서 베클로메타손디프로피오네이트의 분포용적은20L로 작았으며, 그 활성 대사체는424L로 큰 분포용적을 보였다. 혈장 단백질 결합률은 중간정도로 높았다.

배설 : 베클로메타손디프로피오네이트는 주로 극성 대사체가 분변으로 배설되는 경로를 따른다. 베클로메타손디프로피오네이트와 그 대사체의 신장 배설은 무시할 만한 수준이다. 베클로메타손디프로피오네이트와B17MP의 반감기는 각각0.5h, 2.7h이다.

간 장애 환자: 간 장애 환자에서의 이 약에 사용에 대한 자료는 없다. 그러나 베클로메타손디프로피오네이트는 장관액, 혈청, 폐 및 간에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 빠르게 분해되어 더 극성이 높은 베클로메타손-21-모노프로피오네이트(B21MP), B17MP 및 베클로메타손으로 전환되므로 간 장애는 베클로메타손디프로피오네이트의 약물동력학 및 안전성에 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다.

② 포르모테롤

흡수, 분포: 흡입 후 포르모테롤은 폐와 위장관을 통해 흡수되며, 정량분무흡입기로 흡입되는 양은 60%∽90%이다. 경구로 삼킨 양의 최소65%는 위장관을 통해 흡수된다. 경구 투여 후, 전환되지 않은 약물의 최고 혈중 농도는 투여 후0.5∽1시간 사이에 나타난다. 혈장 단백질 결합률은61%∽64%이고 34%는 알부민과 결합한다. 치료용량으로 투여할 경우 결합이 포화되지는 않는다. 경구 투여 후, 반감기는2∽3시간이다. 포르모테롤의 흡수는 포르모테롤푸마르산염을12 μg∽96 μg으로 증량하는 경우 선형적으로 증가하였다.

대사 : 포르모테롤은 광범위하게 대사되며, 대부분 페놀성 수산기에 직접 결합한다. 글루쿠로니드산 결합체는 불활성화 된다. 두 번째로 많이 일어나는 경로는O-탈메틸화 후 페놀성2'-수산기에 결합되는 것이다. 포르모테롤의O-탈메틸화에는CYP450 동종효소인CYP2D6, CYP2C19 및CYP2C9가 관여한다. 간에서 주로 대사한다. 포르모테롤은 치료 농도에서CYP450 효소를 억제하지 않는다.

배설 : 건조분말흡입제 단회투여 후, 포르모테롤의 누적 배뇨는12 - 96 μg 투여량 범위내에서 선형으로 증가한다. 평균적으로 미변환체로의 배설은8%이고, 포르모테롤로의 배설은25%였다. 건강한 피험자12명에게120 μg을 흡입기로 단회 투여한 후 측정한 혈장 농도를 기반으로 하여 측정한 평균 반감기는10시간이었다. (R,R)- 및(S,S)- 거울상 이성질체는 뇨 중으로 배출된 미변화제 약물의 각각 40%와60%로 발견되었다. 두 거울상 이성질체의 상대적인 비율은 시험 용량 범위에서 일정하게 유지되었고 반복 투여 후에 한 이성질체가 다른 이성질체 보다 상대적으로 더 많이 축적된다는 증거는 없었다.

건강한 피험자에게40∽80 μg을 경구투여 한 후, 투여량의6%∽10%가 뇨 중에서 대사되지 않은 형태로 배설되었다. 투여량의 최대8%가 글루쿠로니드로 배설되었다. 포르모테롤의 경구투여 용량의 총 67%가 주로 대사체로 뇨을 통해 배설되었고 나머지는 분변으로 배설되었다. 포르모테롤의 신장 클리

어런스는150 mL/분이다.

간 장애 환자: 간 장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 그러나, 포르모테롤은 주로 간의 대사를 받으므로 중증의 간손상 환자에게 투약할 경우에는 약물의 노출이 증가될 수 있다.

③ 글리코피로니움

흡수, 분포: 글리코피로니움은 4차 암모늄 구조를 가지고 있어 생물학적막을 통한 통과가 제한적이며, 그로 인해 위장관 흡수는 느리고 변동이 크며 불완전하다. 글리코피로니움 흡입 후, 폐 생체 이용률은10.5%(약용탄 섭취 시)인 반면, 절대 생체이용률은12.8%(약용탄 미섭취 시)로 제한적인 위장관 흡수를 확인했으며 글리코피로니움 전신 약물노출의80%이상이 폐 흡수에 의한 것이다. COPD환자에서 압축 정량흡입기를 통해12.5%에서50마이크로그램 범위의1일2회 흡입량을 반복 흡입한 후, 글리코피로니움은 선형 약동학을 보였으며, 정상 상태에서 전신 축적은 거의 없었다. 흡입된 글리코피로늄의 겉보기 분포용적(Vz)은 정맥(i.v) 투여와 비교하여 증가하였으며(323L 대 6,420 L), 이는 흡입 후 느린 배설 속도를 반영한다.

대사 : 글리코피로니움의 대사 패턴은 생체 외에서(인간, 개, 랫드, 마우스 및 토끼 간 마이크로솜 및 간세포) 종간에 유사하였으며, 주요 대사 반응은 페닐 또는 시클로펜틸 고리의 수산화작용이었다. CYP2D6은 글리코피로니움 대사를 담당하는 유일한 효소로 밝혀졌다.

배설 : 글리코피로니움의 평균 반감기는 정맥 주입 후 약6시간인 반면, COPD 환자에서 흡입 시에는 정상 상태에서5시간에서12시간의 범위를 보였다. 글리코피로니움 단일 정맥(i.v) 내 투여한 후, 24 시간 이내에 투여량의 40 %가 소변으로 배설되었다. COPD 환자가 흡입된 글리코피로늄을 1일 2회 반복, 흡입 투여한 경우 정상 상태에서 투여량의 13.0 %에서14.5 %가 소변으로 배설되었다. 평균 신장 클리어런스는 시험한 용량 범위에서 단일 및 반복 흡입 후에 유사했다. (범위281-396 mL/min)

3) 임상시험 정보

① 트림보우 흡입용 분말

트림보우 흡입용 분말의 개발 프로그램에는4주 비열등성 연구1건이 포함되었다. TRI-D 연구는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성 대조, 3방향 교차연구로, 중등도에서 중증의 안정적인COPD 환자를 대상으로 수행되었다.

모든 시험 대상자는 다음 세 가지 흡입제를 각각4주 동안 투여하는6가지 치료 시퀀스 중 하나에 무작위 배정되었다: BDP/FF/G 100/6/12.5 마이크로그램 흡입용 분말, BDP/FF/G 100/6/12.5 마이크로그램 가압 흡입 용액, 그리고BDP/FF 100/6 마이크로그램 가압 흡입 용액.

흡입제의 투여 방법은1회2번, 1일2회 흡입으로 동일하였고, 각 치료 기간 사이에는2주의 휴약기를 두어 교차 투여하였다.

공동1차 유효성 평가변수는28일차 시간에 따라 정규화된FEV_1AUC_{0-12h}의 베이스라인 대비 변화량과28일차 투여24시간 후 최저FEV_1의 베이스라인 대비 변화량이었다.

폐 기능에 미치는 영향

366명의 환자를 무작위로 배정했다. 조정된 평균 차이의 신뢰구간 하한이 비열등성 임계값인-50mL를 초과하여 두 가지 공동1차 평가 변수에서BDP/FF/G 가압 흡입액 대비BDP/FF/G 흡입용 분말의 비열등성이 입증되었다: 조정된 평균 차이(95% CI)는 FEV_1AUC_{0-12h}의 경우--20mL(-35; -6), 28일24시간의 최저FEV_1은3mL(-15; 20)이었다.

BDP/FF/G 흡입용 분말과 가압 흡입 용액은 BDP/FF 가압 흡입 용액에 비해 각각85mL(95% CI: 70;

99) 및105mL(95% CI: 90; 120)로FEV_1AUC_{0-12h}를 유의하게 개선했다(모두p <0.001).

4) 독성시험 정보

① 안전성 약리학

원격 측정 장치를 부착한 개를 대상으로 한 흡입 연구에서 심혈관계는 트림보우의 급성 효과(심박수 증가, 혈압 감소, 고용량에서의 심전도 변화)의 주요 표적 시스템이었으며, 효과는 주로 포르모테롤의 베타2-아드레날린 활성과 글리코피로니움의 항 무스카린 활성과 관련이 있을 것으로 추정된다. 단일 성분과 비교했을 때3중 조합의 과잉 첨가 효과에 대한 증거는 없었다.

② 반복 투여 독성

최대13주 동안 랫트와 개를 대상으로 한 트림보우의 반복 투여 흡입 연구에서 관찰된 주요 변화는 면역계(아마도 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성 대사산물인 베클로메타손-17-모노프로피오네이트의 전신 코르티코스테로이드 효과로 인한 것임) 및 심혈관계(아마도 포르모테롤의 베타2-아드레날린 활성 및 글리코피로니움의 항 무스카린 활성과 관련 있음)에 대한 영향과 관련이 있는 것으로 나타났다. 3중 조합의 독성학적 프로필은 단일 활성 성분의 독성 프로필을 반영했으며, 독성 증가와 관련된 예상치 못한 결과는 없었다.

③ 생식 및 발달에 대한 독성

베클로메타손디프로피오네이트/베클로메타손-17-모노프로피오네이트는 수태율, 생식력 지수, 초기 배아 발달 파라미터(착상 손실) 감소, 골화 지연, 내장 변형 발생률 증가와 같은 랫트의 생식 독성 효과를 유발하는 것으로 간주되었다; 포르모테롤의 베타2- 아드레날린 활성과 글리코피로니움의 항무스카린 활성으로 인한 용해 및 항무스카린 효과는 임신 후기 및/또는 수유 초기의 임신한 랫트에 영향을 미쳐 태자 손실이 관찰되었다.

④ 유전 독성

트림보우의 유전독성은 평가되지 않았지만, 단일 활성 성분은 기존 테스트 시스템에서 유전독성 활성이 없는 것으로 나타났다.

⑤ 발암성

트림보우에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다. 그러나104주간의 랫트 흡입 발암성 연구와 형질전환Tg.rasH2 마우스를 대상으로 한26주간의 경구 발암성 연구에서 글리코피로니움 브로마이드는 발암 가능성이 없는 것으로 나타났으며, 베클로메타손디프로피오네이트와 포모테롤푸마르산염을 랫트를 대상으로 실시한 장기 연구에 관한 발표된 데이터는 임상적으로 관련된 발암 가능성이 없는 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 25℃ 이하보관, 제조일로부터 21개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지	비고
수입자	코오롱제약㈜	대한민국	대전광역시 대덕구 문평서로 18번길 45	

전공정위탁제조(제조의뢰자)	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	이탈리아	Via Palermo 26/A, 43122, Parma, Italy	
일부공정위탁제조(제조자)	Micro-Macinazione S.A.	스위스	Zona artigianale 11, 6995 Madonna del Piano, Switzerland	글리코피로니움브롬화물 미분화 공정
일부공정위탁제조(제조자)	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	이탈리아	Via San leonardo 96, 43122, Parma, Italy	글리코피로니움브롬화물 미분화 외 전 공정

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 베클로메타손디프로피오네이트무수물, [redacted]

○ 포르모테롤푸마르산염수화물, [redacted]

○ 글리코피로니움브롬화물, [redacted]

○ 글리코피로니움브롬화물, [redacted]

1.4 허가조건

○ 이 의약품은 등재의약품 '트림보우흡입제100/6/12.5(베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤푸마르산염수화물, 글리코피로니움브롬화물)'에 관한 특허 제1747474호, 제1757951호 및 제1861117호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025-03-04	2025-03-07	2025-03-07	2025-03-07	2025-03-07
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
최종처리 일자	2026-06-01	2026-05-18	2026-05-21	2026-03-27	2026-04-28

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

- Ⅱ.자료제출의약품 - 7. 새로운 제형(동일 투여 경로)

[가압 정량흡입제(액상, pMDI)→건조분말흡입제(DPI)]

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																							
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고				
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)													
Ⅱ.자료제출의약품																																								
7. 새로운 제형 (동일투여경로)	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	x	x	x	x	△	△	x	○	○					
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	○	x	○	○					

면제여부 : 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
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 민원은 기허가 ‘트림보우흡입제100/6/12.5’과 주성분 및 함량은 동일하고, 제형을 건조분말흡입제로 변경한 수입품목, 자료제출의약품, 새로운 제형(동일 투여 경로, 가압 정량흡입제→건조분말흡입제)의 품목허가 신청 건임
- BDP+FF+GB 삼중 복합제(CHF 5993) DPI 제형의 개발은 CHF 5993 pMDI 제형인 ‘트림보우흡입제100/6/12.5’ 품목허가 신청 당시 제출한 비임상 및 임상시험 자료를 근거로 함.
- CHF 5993 DPI로 시행한 독성시험으로서, 랫드 및 개를 대상으로 한 4주, 13주 반복투여 흡입독성시험이 수행되었음. 랫드와 개에게 13주 연속 투여한 최고 용량까지 폐 자극의 징후가 나타나지 않았으며, 첨가제(0.2% 마그네슘스테아레이트 함유 유당혼합물)만 흡입한 경우에도 국소 자극이나 전신독성은 관찰되지 않았음. CHF 5993 DPI 투여 후 나타난 주요 독성은 두 종 모두에서 관찰된 BDP의 면역 억제 활성 및 주로 개에서 관찰된 단일성분 FF와 GB의 심혈관계 영향이었고, 기존에 알려진 개별 성분의 독성 프로파일을 반영하였으며, 단일성분의 독성 증가 또는 악화는 확인되지 않았음. 개의 13주 독성시험에서 얻은 NOAEL을 체표면적 기준으로 한 안전성 한계는 사람의 일일 용량보다 9.6배 이상 높았으며, COPD 환자 항정상태에서 관찰된 AUC 및 C_{max}와 비교하여 적절한 노출도와 안전성 한계를 보여주었음.
- CHF 5993 DPI 임상 개발은 세 단계로 이루어졌음:
  ① 품질(*In vitro* 성능 측정) → ② PK (약동학 시험) → ③ Clinical (약력학 시험, TRI-D)
- 품질 평가에서 DPI 제형 1과 2 각각은 pMDI 제형과 동등하지 않아, PK 연구에서 DPI 제형 1과 2를 모두 평가하였고, 약동학 평가 결과 동등성 기준을 충족하지 못하였음. 다만, 두 제형 중 DPI 제형 2가 pMDI와 가장 유사한 약동학 프로파일을 나타냄에 따라, 제형 2를 채택하여 약력학 시험을 진행하였고, 치료적 동등성이 확보되었음.
- 임상시험성적에 관한 자료는 신청 품목의 국외 허가신청 당시 제출했던 자료였으며, 유럽에서 승인되었음. 건강한 성인을 대상으로 CHF 5993 DPI와 pMDI 제형 간 전신 노출량과 폐 생체이용률의 동등성을 평가한 1상 PK 연구 1건과 중등도에서 중증의 COPD 성인 환자를 대상으로 CHF 5993 DPI의 유효성 및 안전성을 CHF 5993 pMDI 및 CHF 1535(BDP+FF) pMDI와 비교 평가한 2상 약력학 임상시험 1건이 수행되었음.
- (PK 연구) 총 50명의 건강한 성인을 대상으로 5가지 치료(CHF 5993의 pMDI, pMDI 복제, pMDI+VHC, DPI 1, DPI 2)를 각각 단회투여 한 결과, DPI 제형 1과 2 모두 VHC 유무와 관계없이 pMDI에 대한 동등성을 완전히 충족하지는 못했으나, 두 제형 중 제형 2가 pMDI 대조군(R1/R1R)과 가장 유사한 약동학 프로파일을 나타냈음. CHF 5993 DPI 제형은 pMDI와 비교하여 유사하거나 더 높은 폐 이용률을 보였음. 다만, 전신 노출량의 경우 ICS 성분에 대해서는 DPI와 pMDI가 비슷하였으나, LABA 및 LAMA 성분에 대해서는 DPI가 pMDI에 비해 C_{max} 기준 총 전신 노출이 더 높았음.
- (TRI-D 연구) 중등도에서 중증의 COPD 성인 환자 366명이 3가지 약제(CHF 5993 DPI, CHF 5993 pMDI, CHF 1535 pMDI)를 1회 2번 bid 흡입으로 각 4주 투여한 임상시험에서, 주요 평가변수인 치료 28일차 $FEV_1AUC_{0\text{-}12h}$ 및 24시간 시점 최저 FEV_1에서 CHF 5993 DPI와 CHF 5993 pMDI의 조정된 평균 차이의 95% CI가 사전 정의된 비열등성 한계치인 -0.050 L를 상회하였음. 동일한 평가변수에 대해 ICS/LABA 이중 요법 pMDI에 비해 각 삼중 요법이 우월한 것으로 나타나 CHF 5993 pMDI 대비 DPI의 비열등성이 입증되었음.
  ① 28일차 $FEV_1AUC_{0\text{-}12h}$의 기저치 대비 변화(L)
  - CHF 5993 DPI vs. CHF 5993 pMDI: -0.020 L (95% CI: -0.035, -0.006)
  - CHF 5993 DPI vs. CHF 1535 pMDI: 0.085 L (95% CI: 0.070, 0.099), $p < 0.001$
  - CHF 5993 pMDI vs. CHF 1535 pMDI: 0.105 L (95% CI: 0.090, 0.120), $p < 0.001$

② 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화(L)

- CHF 5993 DPI vs. CHF 5993 pMDI: 0.003 L (95% CI: -0.015, 0.020)
- CHF 5993 DPI vs. CHF 1535 pMDI: 0.057 L (95% CI: 0.040, 0.074), $p < 0.001$
- CHF 5993 pMDI vs. CHF 1535 pMDI: 0.054 L (95% CI: 0.037, 0.072), $p < 0.001$

폐 기능에 대한 다른 2차 평가 변수와 삶의 질 평가 및 구제 약물 사용에 대한 분석에서도 삼중 요법의 DPI 제형이 삼중 요법의 pMDI와 비교하여 일관되게 유사한 효과를 보였음.

각 치료제의 4주 치료기간 동안 심혈관계 또는 기타 특별한 안전성 우려에 대한 증거가 나타나지 않았으며, CHF 5993 DPI의 수용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 확인하였음.

- 수행한 임상시험은 신청 효능·효과 및 용법·용량을 뒷받침하는 자료로서, CHF 5993 DPI 제형은 동일 성분, 함량의 pMDI 제형과 비교하여 유효성은 비열등하였고, 안전성은 유사하였음.

[약어 및 정의]

- BDP Beclomethasone Dipropionate
- B17MP Beclomethasone 17 Monopropionate: BDP의 활성 대사체
- 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
- GB Glycopyrronium bromide
- ICS Inhaled corticosteroid, 흡입 스테로이드
- LABA Long-acting beta-agonist, 지속성 베타-2 작용제
- LAMA Long-acting muscarinic antagonist, 지속성 무스카린 수용체 길항제
- pMDI pressurized Metered dose inhaler, 가압 정량 흡입제
- MMAD Mass median aerodynamic diameter, 입자의 공기역학적 크기
- VHC Valved holding chamber, 흡입 보조 기구(=스페이서)
- CHF 1535는 Foster® (흡입 당 BDP/FF 100/6 μg의 고정 용량 복합제)를 지칭함
- CHF 5993은 Trimbow® (흡입 당 BDP/FF/GB 100/6/12.5 μg의 고정 용량 복합제)를 지칭함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 호흡기관용약(229)
- 약리작용 기전:
  - 베클로메타손디프로피오네이트: 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

- 수입품목
- 국내・외 허가 현황 : EMA 허가(’21.4.7.), 영국의약품집, 독일의약품집 수재

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성폐쇄성폐질환(COPD)은 기침, 과도한 가래 생성 및 호흡곤란을 동반하는 폐 기능의 점진적인 저하를 특징으로 하는 기도의 염증성 질환임. COPD의 약물치료는 증상, 악화 빈도 및 중증도를 줄이고 운동 내성 및 전반적인 건강 상태를 개선하는 것을 목표로 함. 흡입 ICS, LABA, LAMA의 3제 병용요법은 COPD의 유지치료를 위한 옵션으로 자리잡았음.
- CHF 5993 건조분말흡입기(DPI)는 ICS인 베클로메타손디프로피오네이트(BDP), LABA인 포르모테롤푸마르산염(FF), LAMA인 글리코피로니움브로마이드(GB)의 고정 용량 복합제(FDC)임. CHF 5993 DPI 개발 배경은 DPI 사용을 선호하거나 pMDI를 올바르게 사용할 수 없는 환자에게 치료 옵션을 제공하기 위한 것임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심전도상 QT 연장, 빈맥, 빈박성부정맥, 심방세동, 폐렴 위험의 증가, 구강 건조 등

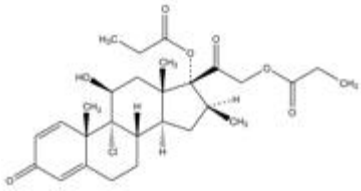
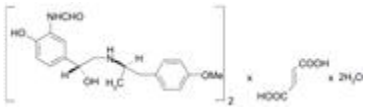
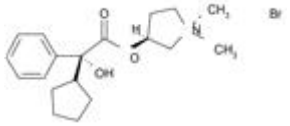
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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
베클로메타손디프로피오네이트	Beclometasone Dipropionate	$C_{28}H_{37}ClO_7$ (MW : 521.0)	
포르모테롤푸마르산염수화물	Formoterol Fumarate Dihydrate	$C_{42}H_{52}N_4O_{12},H2O$ (MW : 841)	
글리코피로니움브롬화물	Glycopyrronium Bromide	$C_{19}H_{28}BrNO_3$ (MW : 398.3)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 베클로메타손디프로피오네이트

■ 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) 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*

3-1) 글리코피로니움브롬화물 (EP)

3-2) 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*

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.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 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	Cyclic Olefin Copolymer(COC), Acrylonitrile butadiene styrene(ABS), Stainless steel	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		유의적인 변화 있음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 25℃ 이하보관, 제조일로부터 21개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과, 가속시험에서 유의적인 변화가 있어 보관 온도를 25℃ 이하로 설정함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

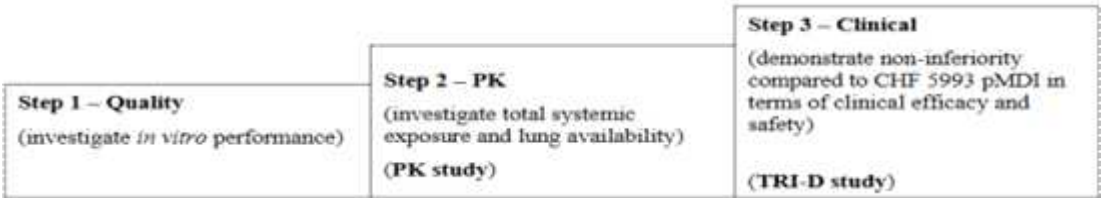
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서를 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 2건 (1상 1건, 2상 1건)
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 TRI-D임

<임상 개발 프로그램>



6.3. 생물약제학시험

- 질적 및 정량적 구성은 동일하나, 제조과정 및 blend의 mixing parameter에 차이를 둔 두 가지 제형(제형 1과 2)의 CHF 5993 DPI가 개발되었음.
- pMDI 제형과 비교한 DPI 제형의 전달 용량(delivered dose, DD) 및 미세 입자 질량(fine particle mass, FPM) 동등성이 orally inhaled products (OIP) 가이드라인[CPMP/EWP/4151/00 rev 1, 2009]에서 정의한 15% 마진을 초과하는 것으로 나타났음. pMDI 제형과 비교하여 각 DPI 제형에서 관찰된 DD 및 FPM의 차이와 두 제형(DPI 및 pMDI)이 동일하지 않다는 점을 고려하여, 두 DPI 제형을 비교하고 생체 내 폐 침착 및 총 전신 노출이 pMDI 제품과 가장 유사한 것을 선택하기 위해 *in vivo* PK 연구를 진행하였음.

<PK study>

단계	디자인	대상환자	투여용량/기간 및 방법	평가항목	결과
[CCD-05993BA1-01] Clinical pharmacology study to evaluate the total systemic exposure and the lung availability of CHF 5993, administered via the multi-dose reservoir NEXThaler® Dry Powder Inhaler and via a HFA-pressurised Metered Dose Inhaler with and without valved holding chamber, in healthy volunteers 건강한 지원자를 대상으로 다중 용량 저장소인 넥스트할러® 건조 분말 흡입기와 밸브형 홀딩 챔버가 있거나 없는 HFA 가압식 정량 흡입기를 통해 투여된 CHF 5993의 총 전신 노출량 및 폐 이용률을 평가하기 위한 임상 약리학 연구 * 목적: - 코호트 1(차콜 블록 미사용): pMDI 대비 DPI의 활성 성분(BDP/FF/GB)의 총 전신 노출량을 평가 - 코호트 2(차콜 블록 사용): pMDI 대비 DPI의 활성 성분(BDP/FF/GB)의 폐 생체 이용률을 평가					
1상	공개라벨, 무작위배정, 단일용량, 부분 복제, 두 개 병렬 코호트, 5-way 교차시험	18~55세 건강한 성인 50명 모집 및 완료 (코호트 1, 2 각 25명) (*주요선정기준: 18~55세, 정상 폐기능, BMI 18~30kg/m^2)	두 개 코호트 중 하나에 무작위로 배정하고, 교차 설계에 따라 5회에 걸쳐 다음 5가지 치료를 받음 <u>코호트 1(차콜 블록 미사용)/</u> <u>코호트 2(차콜 블록 사용)</u> BDP/FF/GB 100/6/12.5 μg pMDI 또는 DPI를 단일 용량 투여 · 표준치료 1(R1): pMDI · 표준치료 1 복제본(R1R): pMDI 복제 · 표준치료 2(R2): VHC (AeroChamber Plus® Flow-Vu 정전기방지)를 사용한 pMDI · 시험치료 1(T1): DPI 제형 1	**<약동학>** ·1차: B17MP, FF, GB의 PK : AUC_{0-t}, C_{max} ·2차: B17MP, FF, GB의 PK : T_{max}, $AUC_{0-30min}$, $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$ 및 BDP의 PK : AUC_{0-t}, C_{max}, T_{max} (B17MP, FF, BDP는 ~24시간/ GB는 ~72시간)	**<약동학>** - R1과 R1R은 유사한 결과를 보여 연구 결과에 신뢰성을 부여하였음 - CHF 5993 DPI 제형(T1 또는 T2) 중 어느 하나도 VHC 유무와 관계없이 CHF 5993 pMDI에 대한 동등성을 완전히 충족하지는 못했음 - CHF 5993 DPI 제형 1과 2 모두 pMDI와 비교했을 때 유사하거나 더 높은 폐 이용률을 보였음 - CHF 5993 DPI 제형 1과 2는 pMDI 대비 B17MP에 대해 비슷한 총 전신 노출을 보인 반면, FF 및 GB에 대해서는 C_{max} 기준 총 전신 노출이 더 높았음 - 두 가지 DPI 제형 중 제형 2가 pMDI 대조군(R1/R1R)과 가장 유사한 약동학

단계	디자인	대상환자	투여용량/기간 및 방법	평가항목	결과
			· 시험치료 2(T2): DPI 제형 2 <투여방법> - 1회 8번, 단회 - 휴약기 14~18일 (코호트 2에 무작위로 배정된 경우, 물 300mL에 활성탄 50g을 현탁시킨 용액을 투여 10분 전, 투여 직후, 투여 후 1, 2, 4시간에 투여)	**<안전성>** ·TEAE, 혈액 및 혈액화학검사, 혈압, 심박수, ECG, 폐기능검사 등 - 동등성 기준: 90%CI가 0.8-1.25 사이에 위치	프로파일을 나타냈음. 또한, 최적의 흡입 상황을 연출한, VHC 사용 CHF 5993 pMDI (R2)와 DPI 제형 2(T2)를 비교했을 때, GB의 C_{max}를 제외한 모든 변수에서 90% 신뢰구간의 상한값이 생물학적 동등성 상한값인 125% 미만이었음 **<안전성>** - 연구 중단으로 이어진 TEAE 또는 사망은 발생하지 않았음 - 코호트 1에 속한 1명의 피험자는 치료와 관련이 없는 중대한 TEAE로서 5회차에 DPI 제형 1 흡입 7일 후에 변비가 발생하여 입원이 필요했음. 모든 TEAE의 강도는 경미~중등도 정도였음 - 치료와 관련된 이상반응(ADR)은 코호트 1에서 8명(32.0%), 코호트 2에서 10명(40.0%) 발생했으며 알려진 개별 활성 성분의 안전성 프로파일과 일치했음 - 코호트 1에서 가장 빈번하게 발생한 ADR은 떨림(16%)이었으며, 모든 치료 중 1명 이상의 피험자에게서 보고된 ADR은 두통이었음. - 코호트 2에서 가장 빈번하게 발생한 ADR은 떨림(28%)이었으며, 모든 치료 중 1명 이상의 피험자에게서 보고된 ADR은 두통과 심계항진이었음. - 모든 ADR은 경미~중등도 강도로, 심각한 사례로 간주되지 않았음. - 전반적으로, 두 코호트 모두에서 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압의 기준치 대비 평균 변화는 미미했음. 코호트 1과 2에서 각 1명(1건), 3명(6건) 보고된 두근거림을 제외하고 혈액 및 혈액화학검사, 활력 징후 또는 심전도 관련 TEAE는 보고되지 않았음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

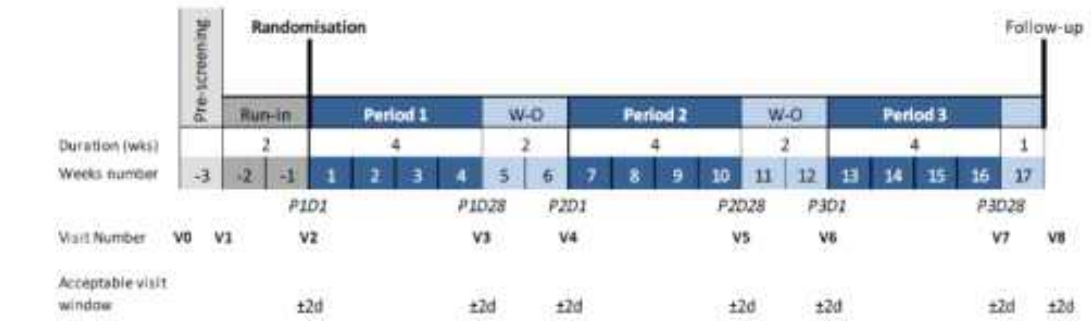
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	디자인	대상환자	투여용량/기간 및 방법	평가항목	결과
[CLI-05993BA1-02; TRI-D study] A phase II, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, 3-way cross-over study to evaluate the efficacy of CHF 5993 administered via Dry Powder Inhaler (DPI) versus CHF 5993 via pressurized Metered Dose Inhaler (pMDI) and CHF 1535 pMDI in patients with chronic obstructive pulmonary disease 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 건조 분말 흡입기(DPI)를 통해 투여하는 CHF 5993과 가압식 정량 흡입기(pMDI) 및 CHF 1535 pMDI를 통한 CHF5993 DPI의 유효성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중 위약, 활성 대조, 3방향 교차연구 * 목적: BDP/FF/GB pMDI 대비 DPI의 비열등성을 입증하기 위함 - 28일차 시간에 따라 정규화된 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화 → LABA/LAMA 이중 기관지 확장제 치료의 유효성 평가 - 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화 → ICS의 유효성 평가					
2상	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중 위약, 활성 대조, 3방향 교차시험	40~85세 GOLD 2017에 따라 진단된 중등도에서 중증의 COPD 환자 366명 - 안정적인 COPD 유지요법을 받고 있으며 검사 전 및 run-in 기간 중 최소 6주 동안 악화가 없는 상태로, 중등도~중증의 기류 제한이 확인된 환자 - 기관지 확장제 사용 후 FEV_1이 예측 정상값의 30% 이상, 80% 미만이고 FEV_1/FVC <0.7, - 최소 10갑년 이상의 흡연력이 있는 현재 또는 과거 흡연자	다음 3가지 약제를 각 4주 동안 투여하여 총 6가지 치료 시퀀스 중 하나에 무작위배정 - 각 2주간의 휴약기로 구분된 3번의 치료 기간을 거침 · BDP/FF/GB DPI (Test product, TP): CHF 5993 100/6/12.5 μg DPI · BDP/FF/GB pMDI (Active control 1, AC1): CHF 5993 100/6/12.5 μg pMDI · BDP/FF pMDI (Active control 2, AC2): CHF 1535 100/6 μg pMDI <투여방법> - 1회 2번 bid 흡입, 4주 치료 - 휴약기 2주 - run-in 및 휴약기: BDP/FF 100/6 μg pMDI 1회 2번 bid 흡입	**<1차 유효성>** · 28일차 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화(L) · 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화(L) **<2차 유효성>** · 28일차: 투약 전 아침 FEV_1의 기저치 대비 변화 및 반응자 비율, FEV_1AUC_{0-4h}의 기저치 대비 변화, SGRQ 총점 및 영역 점수의 기저치 대비 변화 · 1일차 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화 · 1일차 및 28일차 최대 12시간 동안 최대 FEV_1의 기저치 대비 변화 · 구제 약물을 투여하지 않은 일수 및 평균 구제 약물 사용량 **<안전성>** · TEAE 및 ADR, 활력징후(SBP, DBP), 12-lead ECG (HR, QTcF, PR, QRS) 등	- 총 342명(93.4%) 시험 완료 - ITT 모집단: n=365; PP 모집단: n= 361 **<1차 유효성_ITT 모집단>** - 두 공동 주요 평가 변수 모두에서 CHF 5993 DPI와 CHF 5993 pMDI의 조정된 평균 차이의 95% CI가 비열등성 한계치인 -0.050 L을 상회하므로 CHF 5993 DPI의 비열등성이 입증되었음 ① 28일차 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화(L) · CHF 5993 DPI vs. pMDI: -0.020 L (95% CI: **-0.035**, -0.006) ② 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화(L) · CHF 5993 DPI vs. pMDI: 0.003 L (95% CI: **-0.015**, 0.020) **<2차 유효성>** - 2차 유효성 평가변수들에서 CHF 5993 DPI가 CHF 5993 pMDI와 일관되게 유사한 효과를 나타냈으며, CHF 5993 DPI, pMDI 두 제형 모두 CHF 1535 pMDI보다 우수한 효과를 보였음 **<안전성>** - 전체적으로 134명(36.6%)의 환자에서 227건의 TEAE가 보고되었음 - 전체적으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 COPD 악화와 비인두염이었음 - 대부분의 TEAE는 경증에서 중등도의 강도를 보였으며 연구 종료 시점에 해결되었으나, 연구 중단으로 이어진 TEAE는 총 12건 보고되었음 : TP 1명(0.3%)에서 4건, AC1 5명(1.4%)에서 7건, AC2 1명(0.3%)에서 1건 - AC1에서 발생한 1건의 폐출혈은

단계	디자인	대상환자	투여용량/기간 및 방법	평가항목	결과
					사망으로 이어진 치명적인 TEAE였음 - 전체적으로 12명(3.3%)의 환자에서 15건의 ADR이 보고되었음 : TP 3명(0.8%)에서 4건, AC1 3명(0.8%)에서 4건, AC2 7명(2.0%)에서 7건 - CHF 5993 DPI와 관련된 ADR 4건은 구강 건조증이 2건, 기침 1건, 구강 곰팡이 감염이 1건이었으며, 경증에서 중등도의 강도를 보였고 대부분 연구가 종료될 때까지 해결되었음 - 치료 중단으로 이어진 ADR로서 비심장성 흉통이 CHF 1535 pMDI 사용 중 1건 보고되었으며, 나머지 다른 두 군에서는 보고되지 않았음 - 혈액학적 검사, 활력 징후, 심전도에서 기저치 대비 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았으며, 치료군 간 유사하였음

<시험 설계>

Figure 1: Study design and schedule of visits



D/d = Day; P = Period; V = Visit; wks = Weeks; W-O = Wash-out.

- 시험대상자 분포
  - 총 366명의 환자 모두 연구 약물을 최소 1회 이상 투여받았으며, 365명의 환자가 ITT 모집단에, 361명의 환자가 PP 집단에 포함되었음
  - 대부분의 환자는 임상시험계획서에 따라 계획대로 치료를 완료했으며, 전체 환자의 24명(6.6%)이 연구를 중단했음

- 인구통계학적 특성
  - 치료 시퀀스 간 인구통계학적 특성은 유사하였음. 전체적으로 평균 연령은 64.9세였고, 남성의 비율이 더 높았으며, 현재 흡연자와 과거 흡연자가 균형 있게 분포했음. 대부분의 환자는 연구 시작 전에 2제 또는 3제 흡입제 치료를 받고 있었음. 모든 환자는 백인이었고, 선별검사 시 기관지 확장제 투여 후 FEV_1이 예측 정상치의 30%에서 79%로 측정된 중등도~중증의 기류 폐쇄가 있었음

- 평가 변수

- 1차 유효성 평가 변수

① 28일차 시간에 따라 정규화된 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화

⇒ LABA/LAMA 이중 기관지 확장제 치료의 유효성 평가

② 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화 ⇒ ICS의 유효성 평가

- 2차 유효성 평가 변수

① 폐 기능 평가 변수: FEV_1AUC_{0-4h}, FEV_1AUC_{0-12h}, 최대 FEV_1 및 투약 전 아침 FEV_1의 기저치 대비 변화 등

② 삶의 질 평가 변수(St. George 호흡기 설문지, SGRQ 점수) 및 구제 약물 사용량

- 안전성 평가 변수: 모든 방문 시 치료로 인한 이상사례(TEAE) 및 치료로 인한 약물 이상 반응(ADR), 모든 방문 시 활력 징후(SBP, DBP), 모든 방문 시 12-lead ECG (HR, QTcF, PR, QRS), 선별검사(V1)와 마지막 치료 기간 종료(V7[16주차]) 시점의 혈액 화학 매개 변수

• 시험방법

- 1차 유효성

① 28일차 시간에 따라 정규화된 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화

: 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 실제 시간을 기준으로 28일차 시간에 따라 정규화된 FEV_1AUC_{0-12h}를 계산하고 치료, 기간 및 환자를 고정 효과로, 기준 FEV_1 값을 공변량으로 하는 공분산 모델 분석을 사용하여 기저값과의 해당 변화를 분석하였음

② 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화

: 28일차 24시간의 최저 FEV_1는 투여 후 23.5시간과 24시간에 측정한 두 측정값의 평균으로 계산되었으며, 기저값으로부터의 해당 변화는 28일차 시간에 따라 정규화된 FEV_1AUC_{0-12h}와 동일한 모델을 사용하여 분석하였음

- 2차 유효성

: 1차 유효성 분석에 사용된 것과 유사한 모델이 투약 전 아침 FEV_1(-45분과 -10분에 두 번 측정한 평균값), FEV_1AUC_{0-4h}, FEV_1AUC_{0-12h} 및 최대 FEV_1(투여 후 10분, 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12시간에 측정한 값 중 최대값)의 기저값 대비 변화에 관한 폐 기능 변수 및 SGRQ 변수에 사용되었음. FEV_1 반응은 투여 전 아침 FEV_1이 28일차에 100mL 이상인 경우 기저값 대비 변화로 정의하였고, 치료와 기간을 고정 효과로, 환자를 계층으로, 기저 FEV_1을 공변수로 하는 조건부 로지스틱 회귀를 사용하여 치료 효과에 대한 확률 비율을 추정하였음. 구제 약물과 관련된 분석은 치료, 기간, 환자를 고정 효과로 하는 분산 분석 모델을 사용하였음

- 비열등성 마진은 -0.050 L로 설정하였음

: 28일차 FEV_1AUC_{0-12h}에 대한 비열등성 마진은 트림보우 pMDI 허가 당시 신청 package에 포함된 임상시험 Triple 3, CARSAF 및 Triple 5의 메타분석을 통해 CHF 1535 pMDI에 GB를 추가할 경우 평균 0.107 L(95% CI 0.089, 0.125)의 효과가 있는 것으로 추정되어, 신뢰 구간 하한(0.089 L)를 고려하여 GB 추가 효과의 약 50%가 유지되도록 -0.050L의 임계값을 선택하였음. 또한, 핵심 임상시험 Triple 6에서 -0.050 L의 비열등성 마진(CHF 5993 pMDI vs. CHF 1535 pMDI + Tiotropium)이 사용된 점을 참고하였음

: 28일차 최저 FEV_1은 통상 임상적으로 의미 있는 최소한의 차이(MCID)가 100mL임을 참고하여 -0.050 L의 비열등성 마진 설정하였음(ISOLDE 연구[Burge et al, 2000], [Donohue, 2005])

- 활성 대조군으로서 CHF 5993 pMDI와 CHF 1535 pMDI를 사용하였음

: 주요 유효성 평가 변수에 대하여 CHF 5993 DPI와 CHF 5993 pMDI 사이 조정된 평균 차이의 95% 신뢰구간 하한값이 사전 정의된 비열등성 마진 -0.050 L보다 큰 경우, 비열등성을 주장할 수 있었고, CHF 1535 pMDI와 비교한 CHF 5993 DPI 및 CHF 5993 pMDI의 통계적으로 유의한 우월성을 확인하는 분석 민감도 평가를 통해 비열등성을

입증하였음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (TRI-D) 4주 동안 1회 2번 bid 흡입으로 DPI를 통해 투여한 ICS/LABA/LAMA 삼중 요법은 치료 28일차 FEV_1AUC_{0-12h} 및 24시간 시점 최저 FEV_1 등 주요 폐 기능에 미치는 영향 측면에서 pMDI를 통해 투여한 동일 용량과 비교하여 비열등 하였음. 아울러, ICS/LABA 이중 요법 pMDI에 비해 각 삼중 요법의 우월성이 입증되어 분석 민감도가 확립되었음. 폐 기능에 대한 다른 2차 평가 결과와 SGRQ 및 구제 약물 사용에 대한 분석에서도 삼중 요법의 DPI 제형이 삼중 요법의 pMDI와 비교하여 유사한 효과가 있음을 일관되게 확인하였음.

- (TRI-D) 유효성 평가 결과 - 1차

- ITT 모집단에서 CHF 5993 DPI와 CHF 5993 pMDI의 조정된 평균 차이의 95% CI가 두 공동 주요 평가 변수 모두에서 비열등성 한계치인 -0.050 L을 상회하였으며, DPI 및 pMDI의 삼중 요법(CHF 5993) 각각이 이중 요법인 CHF 1535 pMDI와 비교해 우월성을 나타냈으므로 CHF 5993 DPI의 비열등성이 입증되었음.

<1차 유효성 분석, ITT 모집단 -TRI-D 연구>

	CHF 5993 DPI N=354	CHF 5993 pMDI N=357	CHF 1535 pMDI N=357
28일차 FEV_1 AUC_{0-12h}(L)의 기준선 대비 변화(L)			
n	351	351	353
기준선 대비 조정 평균 변화(95% CI)	0.146 (0.136; 0.157)	0.167 (0.156; 0.177)	0.062 (0.051; 0.072)
조정 평균 차이(95% CI)			
CHF 5993 DPI 대 CHF 5993 pMDI	-0.020 (-0.035; -0.006)		
조정 평균 차이(95% CI), p-값			
CHF 5993 pMDI 대 CHF 1535 pMDI	0.105 (0.090; 0.120), < 0.001		
CHF 5993 DPI 대 CHF 1535 pMDI	0.085 (0.070; 0.099), < 0.001		
28일차 24시간 시점의 FEV_1(L)의 기준선 대비 변화량			
n	351	350	351
기준선 대비 조정 평균 변화(95% CI)	-0.006 (-0.019; 0.006)	-0.009 (-0.021; 0.003)	-0.063 (-0.076; -0.051)
조정 평균 차이(95% CI)			
CHF 5993 DPI 대 CHF 5993 pMDI	0.003 (-0.015; 0.020)		
조정 평균 차이(95% CI), p-값			
CHF 5993 pMDI 대 CHF 1535 pMDI	0.054 (0.037; 0.072), < 0.001		
CHF 5993 DPI 대 CHF 1535 pMDI	0.057 (0.040; 0.074), < 0.001		

- PP 집단에서도 이와 유사한 결과가 확인되었음.

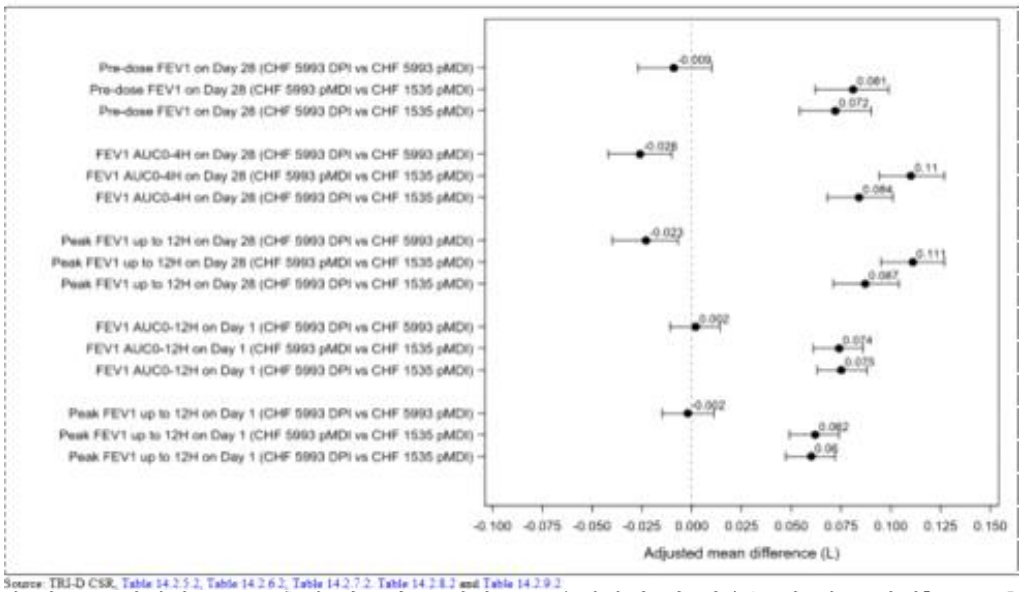
- (TRI-D) 유효성 평가 결과 - 2차: 폐 기능

- 2차 폐 기능 변수에서도 CHF 5993 DPI가 CHF 5993 pMDI와 유사한 효과를 나타냈으며, DPI 및 pMDI의 삼중 요법(CHF 5993) 각각이 이중 요법인 CHF 1535 pMDI보다 우수한 효과를 보이는 일관된 결과가 확인되었음.

<2차 유효성 분석 : 폐기능, ITT 모집단 -TRI-D 시험>

- (TRI-D) 유효성 평가 결과 - 2차: 삶의 질 지표(세인트 조지 호흡기 설문지, SGRQ)

- SGRQ 총점의 기준선 대비 변화는 CHF 5993 DPI와 pMDI 모두에서 소폭 감소(즉, 삶의 질 개선)했으며, CHF 1535 pMDI에서는 주목할 만한 변화가 없었음. SGRQ 총점에 대하여 CHF 5993 DPI vs. pMDI의 두 가지 삼중 요법에서 유사한 효과(조정된 평균 차이 0.43[95% CI: -0.60; 1.47])가 관찰되었고, CHF 1535 pMDI 대비 두 가



Source: TRI-D CSR, Table 14.2.5.2, Table 14.2.6.2, Table 14.2.7.2, Table 14.2.8.2 and Table 14.2.9.2

지 삼중 요법에서 SGRQ 총점 감소가 통계적으로 유의하게 더 컸음(조정 평균 차이[95% CI] CHF 5993 DPI vs. CHF 1535 pMDI 비교값은 -1.08 [-2.12; -0.04], p=0.042 및 CHF 5993 pMDI와 CHF 1535 pMDI의 비교값은 -1.52 [-2.56; -0.48], p=0.004). 증상, 영향 및 활동과 관련된 SGRQ 영역 점수는 SGRQ 총점과 유사한 경향을 보였음.

- (TRI-D) 유효성 평가 결과 - 2차: FEV_1 반응자 비율 분석 및 구제 약물 사용량

- FEV_1 반응자 비율: 치료 4주 후 FEV_1 반응자로 분류된 환자의 비율(즉, 투여 전 아침 FEV_1이 기저치 대비 100mL 이상 변화한 환자의 비율)은 CHF 5993 DPI (36.2%)와 CHF 5993 pMDI (35.0%)가 1에 가까운 오즈비로 유사했음(1.029 [95% CI: 0.690; 1.533]). 반응자 비율은 두 가지 삼중 요법 모두에서 CHF 1535 pMDI (18.8%)에 비해 통계적으로 유의하게 높았음(오즈비 3.216 [95% CI: 2.064; 5.010], p<0.001 및 오즈비 3.126 [95% CI: 2.002; 4.880], p<0.001).
- 구제 약물 사용량: 구제 약물을 투여하지 않은 날수의 비율은 두 가지 삼중 요법인 CHF 5993 DPI 와 pMDI에서 유사하였음(조정된 평균 차이 1.64%[95% CI: -0.61; 3.89]). 두 가지 삼중 요법으로 치료한 경우 CHF 1535 pMDI로 치료한 경우에 비해 구제 약물을 투여하지 않은 날수가 통계적으로 유의하게 더 많았음(조정 평균 차이 CHF 5993 DPI vs. CHF 1535 pMDI 5.25% [3.01; 7.49], p<0.001 및 CHF 5993 pMDI vs. CHF 1535 pMDI 3.61% [1.36; 5.86], p=0.002).

  구제 약물의 평균 사용량은 두 가지 삼중 요법인 CHF 5993 DPI 와 pMDI에서 유사했음(조정된 평균 차이 0.017 흡입/일[95% CI: -0.077; 0.112]). 두 가지 삼중 요법으로 치료한 경우가 CHF 1535 pMDI로 치료할 때보다 구제 약물 사용이 통계적으로 유의하게 적었음(조정 평균차이 CHF 5993 DPI vs. CHF 1535 pMDI -0.149 흡입/일[-0.243; -0.055], p=0.002 및 CHF 5993 pMDI vs. CHF 1535 pMDI -0.166 흡입/일[-0.261; -0.072], p<0.001).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- TRI-D study에 참여한 시험대상자에서 시험약의 노출 정도를 확인한 결과, CHF 5993 DPI (일일 총 용량: BDP/FF/GB 400/24/50 μg), CHF 5993 pMDI (일일 총 용량: BDP/FF/GB 400/24/50 μg) 및 CHF 1535 pMDI (일일 총 용량: BDP/FF 400/24 μg)에 노출된 평균 기간은 각각 28.9일, 28.6일 및 28.7일로, 치료제 간 균형을 이루었음.

- 총 72건, 88건, 67건의 TEAE가 각각 55명(15.5%), 67명(18.7%), 55명(15.4%)의 BDP/FF/GB DPI, BDP/FF/GB pMDI

및 BDP/FF pMDI 환자에게서 보고되었음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도의 강도를 보였음. 중대한 TEAE의 발생률은 치료제 간 유사했음: BDP/FF/GB DPI 환자 4명(1.1%)에서 6건, BDP/FF/GB pMDI 환자 6명(1.7%)에서 9건, BDP/FF pMDI 환자 1명(0.3%)에서 1건. 중대한 TEAE 중 치료와 관련된 것으로 간주된 사례는 없었음(즉, 중대한 ADR은 없었음). 2명 이상의 환자에서 보고된 중대한 TEAE는 COPD 악화와 폐렴이었음.

- 치료 중단으로 이어진 중대한 TEAE는 총 12건 보고되었음: BDP/FF/GB DPI 환자 1명(0.3%)에서 4건, BDP/FF/GB pMDI 환자 5명(1.4%)에서 7건, BDP/FF pMDI 환자 1명(0.3%)에서 1건. 이중 BDP/FF/GB pMDI 치료 중 발생한 1건의 폐출혈은 사망으로 이어진 치명적인 TEAE였으며, 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었음.

<TEAE 요약, 안전성 집단 -TRI-D 시험>

	BDP/FF/GB DPI N=354		BDP/FF/GB pMDI N=358		BDP/FF pMDI N=357		Overall N=366	
	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
TEAEs	72	55 (15.5)	88	67 (18.7)	67	55 (15.4)	227	134 (36.6)
Treatment-emergent ADRs	4	3 (0.8)	4	3 (0.8)	7	7 (2.0)	15	12 (3.3)
Serious TEAEs	6	4 (1.1)	9	6 (1.7)	1	1 (0.3)	16	10 (2.7)
TEAEs leading to study treatment discontinuation	4	1 (0.3)	7	5 (1.4)	1	1 (0.3)	12	7 (1.9)
Severe TEAEs	7	5 (1.4)	9	6 (1.7)	3	3 (0.8)	19	13 (3.6)
TEAEs leading to deaths	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)

Source: TRI-D CSR, Table 14.3.1.2.1
N = Number of subjects in the Safety population; n = Number of subjects with that observation.

- 치료 관련 ADR은 총 12명(3.3%)의 환자에서 15건 보고되었음: BDP/FF/GB DPI 환자 3명(0.8%)에서 4건, BDP/FF/GB pMDI 환자 3명(0.8%)에서 4건, BDP/FF pMDI 환자 7명(2.0%)에서 7건. 중대한 ADR은 발생하지 않았으며, 치료 중단으로 이어진 1건을 제외한 모든 ADR은 경증~중등도의 강도를 보였음. 치료 중단으로 이어진 중증 ADR로서 비심장성 흉통이 BDP/FF pMDI 환자에서 1건 보고되었고, 치료 중단 후 어떠한 중재 없이 해소되었음. BDP/FF/GB DPI 사용과 관련하여 보고된 ADR은 구강 건조증이 2건, 기침 1건, 구강 곰팡이 감염이 1건이었음.

<All treatment-emergent ADRs by SOC and PT, 안전성 집단 -TRI-D 시험>

SOC, PT	BDP/FF/GB DPI N=354		BDP/FF/GB pMDI N=358		BDP/FF pMDI N=357		Overall N=366	
	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)
At least 1 ADR	**4**	**3 (0.8)**	**4**	**3 (0.8)**	**7**	**7 (2.0)**	**15**	**12 (3.3)**
Gastrointestinal disorders	**2**	**2 (0.6)**	**0**	**0 (0.0)**	**2**	**2 (0.6)**	**4**	**4 (1.1)**
Dry mouth	2	2 (0.6)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	3	3 (0.8)
Constipation	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**1 (0.3)**	**1**	**1 (0.3)**	**1**	**1 (0.3)**	**3**	**3 (0.8)**
Cough	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	2	2 (0.5)
Dysphonia	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)
Cardiac disorders	**0**	**0 (0.0)**	**0**	**0 (0.0)**	**2**	**2 (0.6)**	**2**	**2 (0.5)**
Supraventricular extrasystoles	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)
Tachycardia	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	**0**	**0 (0.0)**	**1**	**1 (0.3)**	**1**	**1 (0.3)**	**2**	**2 (0.5)**
General physical health deterioration	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
Non-cardiac chest pain	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)
Nervous system disorders	**0**	**0 (0.0)**	**2**	**2 (0.6)**	**0**	**0 (0.0)**	**2**	**2 (0.5)**
Dizziness	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
Headache	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
Infections and infestations	**1**	**1 (0.3)**	**0**	**0 (0.0)**	**0**	**0 (0.0)**	**1**	**1 (0.3)**
Oral fungal infection	1	1 (0.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
Investigations	**0**	**0 (0.0)**	**0**	**0 (0.0)**	**1**	**1 (0.3)**	**1**	**1 (0.3)**
Electrocardiogram QT prolonged	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)	1	1 (0.3)

Source: TRI-D CSR, Table 14.3.1.2.6
N = Number of subjects in the Safety population; n = Number of subjects with that observation.

- 혈액학 및 혈액화학 검사, 활력징후, 심전도 등 기타 안전성

- 혈액 및 혈액화학 검사: 모든 혈액학 및 혈액화학 매개변수의 경우, 대다수의 환자가 선별 검사 시점과 마지막 치료 기간 28일차에 정상 또는 임상적으로 유의미하지 않은(NCS) 값을 나타냈음. 전체 환자 중 5명(1.4%)에서 마지막 치료기간 28일차에 임상적으로 의미 있는 혈액화학 매개변수 변화 5건이 TEAE로 보고되었음: 혈당 증가, BUN 및 크레아티닌 증가, ALT/AST/gamma-GT 증가, 칼륨 수치 증가, ALT/AST 증가. 모두 경미하였고 치료와 관련이 없었으며 연구 종료 시점에 회복되었음.
- 활력징후: 활력징후는 베이스라인(각 치료 기간의 1일차 투여 전 측정)부터 28일차까지 SBP 및 DBP의 평균 변화는 모든 치료에서 최소였으며 유사했고, SBP의 경우 -0.7~0.5 mmHg, DBP의 경우 0.1~0.6mmHg 범위로 나타났음. BDP/FF/GB DPI 치료 중 2명, BDP/FF/GB pMDI 치료 중 1명, BDP/FF pMDI 치료 중 2명, 총 5명에서 5건의 경증~중등도 고혈압 사례가 TEAE로 보고되었으며, 치료와 관련이 적은 것으로 판단되었음.
- 심전도: 투여 전과 투여 후 세 가지 치료제의 각 치료 기간 1일차 및 28일차에 12-lead 심전도로 평가한 HR, PR, QRS 및 QTcF 평균값은 각 시점에서 안정적이었으며 기준치로부터의 변화는 모든 치료에서 최소화되었고 치료제 간 유사하였음. 특히, HR의 기준치 대비 평균 변화는 전반적으로 미미하고 모든 치료에서 모든 시점에 걸쳐 유사했음.
  심전도 이상과 관련된 총 3건의 TEAE는 BDP/FF/GB pMDI 치료 중 1명에서 ECG 이상 1건, BDP/FF pMDI 치료 중 2명에서 경미한 심실 기외수축 1건, 경미한 QT 연장 1건이 보고되었으며, 이중 심실 기외수축 및 QT 연장은 치료와 관련된 것으로 간주 되었으나, 특별한 중재 없이 연구 종료 전에 해결되었음.

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- COPD 적응증에 대한 CHF 5993 DPI의 개발과 관련하여 2건의 임상시험이 수행되었음

1) PK study: CHF 5993 각 활성 성분(BDP/FF/GB)에 대하여 DPI와 pMDI 제형 간 전신 노출량과 폐 생체이용률의 동등성을 평가한 건강한 성인 대상 1상 임상시험
   - 동등성은 각 평가변수에 대한 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25 사이에 있을 때 인정 가능하였음
   - 총 50명의 건강한 성인을 5가지 치료 중 한 가지에 무작위 배정한 후 5회에 걸쳐 5가지 치료(pMDI, pMDI 복제, pMDI+VHC, DPI 1, DPI 2)를 단회투여 한 결과, CHF 5993 DPI 제형은 pMDI와 비교하여 유사하거나 더 높은 폐 이용률을 보였음. 다만, 전신 노출량의 경우 ICS 성분에 대해서는 DPI와 pMDI가 비슷하였으나, LABA 및 LAMA 성분에 대해서는 DPI가 pMDI에 비해 C_{max} 기준 총 전신 노출이 더 높았음
   - DPI 1과 2 모두 VHC 유무와 관계없이 pMDI에 대한 동등성을 완전히 충족하지는 못했으나, 두 제형 중 제형 2가 pMDI 대조군(R1/R1R)과 가장 유사한 약동학 프로파일을 나타냄에 따라 제형 2를 채택하여 임상시험을 진행하였음.

2) TRI-D study: 중등도에서 중증의 COPD 성인 환자를 대상으로 CHF 5993 DPI (제형 2)의 유효성, 안전성을 CHF 5993 pMDI 및 CHF 1535 pMDI와 비교 평가한 2상 임상시험
   - 총 366명의 중등도~중증의 COPD 환자에 3가지 약제(CHF 5993 DPI, CHF 5993 pMDI, CHF 1535 pMDI)를 각 4주 동안 투여하는 총 6가지 치료 시퀀스 중 하나에 무작위 배정하였음
   - 유효성 평가 결과, 4주 동안 1회 2번 bid 흡입으로 투여한 ICS/LABA/LAMA 삼중 요법 치료는 치료 28일차 FEV_1AUC_{0-12h} 및 24시간 시점 최저 FEV_1 등 주요 폐 기능에 미치는 영향 측면에서 CHF 5993 DPI와 CHF 5993 pMDI의 조정된 평균 차이의 95% CI가 사전 정의된 비열등성 한계치인 -0.050 L을 상회하였음.

① 28일차 FEV_1AUC_{0-12h}의 기저치 대비 변화(L)

・CHF 5993 DPI vs. CHF 5993 pMDI: -0.020 L (95% CI: **-0.035**, -0.006)

② 28일차 투여 24시간 후 최저 FEV_1의 기저치 대비 변화(L)

・CHF 5993 DPI vs. CHF 5993 pMDI: 0.003 L (95% CI: **-0.015**, 0.020)

동일한 평가변수에 대해 ICS/LABA 이중 요법 pMDI에 비해 각 삼중 요법이 우월한 것으로 나타나 CHF 5993 DPI의 비열등성이 입증되었음. 폐 기능에 대한 다른 2차 평가 결과와 SGRQ 및 구제 약물 사용에 대한 분석에서도 삼중 요법의 DPI 제형이 삼중 요법의 pMDI와 비교하여 유사한 효과가 있음을 일관되게 확인하였음

- 안전성 평가 결과, 134명(36.6%)의 환자에서 총 227건의 TEAE가 보고되었고, 전체적으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 COPD 악화와 비인두염이었음. 중대한 ADR은 발생하지 않았으며, 치료 중단으로 이어진 1건을 제외한 모든 ADR은 중등도 이하의 강도였음. 치료 중단으로 이어진 중증 ADR로서 비심장성 흉통이 CHF 1535 pMDI 환자에서 1건 보고되었고, 치료 중단 후 어떠한 중재 없이 해소되었음. CHF 5993 DPI와 관련된 ADR 4건은 구강 건조증이 2건, 기침 1건, 구강 곰팡이 감염이 1건이었으며, 경증에서 중등도의 강도를 보였고 대부분 연구가 종료될 때까지 해결되었음. 중등도~중증 COPD 환자에 4주 치료 시 심혈관계 또는 기타 특별한 안전성 우려에 대한 증거는 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가(’21.4.7.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교