의약품 품목허가 보고서

접수일자	[redacted]	접수번호	[redacted]
신청구분	'의약품의 품목허가·신고·심사규정'(식약처 고시) 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	코오롱제약(주)		
제 품 명	트림보우흡입제100/6/12.5		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	베클로메타손디프로피오네이트,[redacted] 포르모테롤푸마르산염수화물, [redacted] 글리코피로니움브롬화물		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1 회 분무 시 총 73.8 mg 베클로메타손디프로피오네이트(별규) 100 ug 포르모테롤푸마르산염수화물(EP) 6 ug 글리코피로니움브롬화물(EP) 12.5 ug (글리코피로니움으로서 10 ug)		
신청 사항	효능효과	[redacted]	
	용법용량	[redacted]	

		[redacted]
최종 허가 사항	허가일자	2019.9.17
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		• EMA: Trimbow 87ug/5ug/9ug pressurized inhalation, solution, Chiesi Farmaceutici S.p.A(MAH: 이탈리아, 제조원: 이탈리아, 프랑스 오스트리아), 2017.7.17. 허가 • 영국의약품집, 독일의약품집 수재

허가부서	융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	박인혜, 도원임, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 이희진, 정주연, 김미정 (기시) 이나영, 김미정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박찬웅, 이기철, 김강현, 이수정

* 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

흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 기관지 확장제의 병용요법으로 적절하게 치료되지 않는 중증의 만성 폐쇄성폐질환(COPD) 성인환자의 유지 치료(증상 완화 및 악화 감소)

○ 용법·용량

이 약은 경우 흡입용으로만 사용하여야 한다. 흡입과 동시에 에어로졸 분무가 어려운 환자의 경우 흡입보조기구를 사용할 수 있다. 이 약의 사용을 갑자기 중단해서는 안되며 치료 효과가 없다고 판단될 경우 의사와 상의해야 한다. 적절한 투여를 위해, 의사 또는 전문가가 흡입기를 올바르게 사용하는지 정기적으로 환자를 평가해야한다. 흡입 후, 환자는 물을 삼키지 않고 양치질을 하거나 입을 헹구고 가글해야 한다. ○ 성인 : 1회 2번을 1일 2회 경구 흡입한다. 1일 최대 용량은 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. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

1) 이전의 전신 스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 환자

2) 혈관부종(호흡곤란, 연하곤란, 혀, 입술과 얼굴의 종창을 포함), 두드러기 또는 피부 발진의 알레르기 반응 징후가 나타나면 이 약을 즉시 중단하고 대체 요법을 시행해야 한다.

3) 심혈관계 질환 환자 : 3도 방실차단, 빈박성 부정맥(가속 또는/그리고 불규칙적 박동)과 같은 심부정맥, 특발성 대동맥판막하 협착증, 비후성 폐쇄성비대심근병증, 중증 심장질환(특히 급성 심근 경색, 허혈성 심장질환, 울혈성 심부전), 폐쇄성 혈관질환(특히 동맥 경화증), 동맥성 고혈압, 동맥류 등 심혈관계 질환의 병력이 있는 환자

4) QTc 간격이 연장된 환자 : 포르모테롤 자체가 QTc 간격 연장을 일으킬 수 있다. 선천적 또는 약물 유발성의 QTc 간격 연장(QTc>0.45 초(남자) 또는 >0.47초(여자))이 알려져 있거나 의심되는 환자

5) 갑상선중독증 환자

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

7) 크롬친화성세포종 환자

8) 치료되지 않은 저칼륨혈증 환자 : β2-효능약을 투여 시 심각한 저칼륨혈증이 나타날 수 있고 심혈관의 부작용을 일으킬 가능성이 있다. 이러한 작용은 저산소증 또는 크산틴 유도체, 스테로이드나 이뇨제의 병용 투여에 의해서 악화될 수 있다. 기관지 확장제를 사용하는 경우 주의해야 하며 이러한 환자에서는 혈중 칼륨농도를 모니터링하여야 한다.

9) 폐렴 환자 : 코르티코스테로이드 흡입제제를 투여 시 입원을 필요로 하는 폐렴을 포함하

여 폐렴의 발생률이 증가가 관찰되었다. 스테로이드 복용량이 증가함에 따라 폐렴의 위험이 증가한다는 증거가 있지만 모든 연구에서 결론적으로 입증되지 않았다. 흡입된 코르티코스테로이드 제품 중 폐렴 위험도 차이에 대한 확증적인 임상적 증거는 없다. 그러나 이 같은 감염의 임상적 특징이 COPD 악화 증상과 유사한 면이 있으므로 COPD 환자의 폐렴 가능성을 경계해야 한다.

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

11) 협우각녹내장, 전립선비대증, 뇨정체 환자 : 글리코피로니움은 협우각녹내장, 전립선 비대증, 뇨정체환자에 주의하여 사용해야 한다. 글리코피로니움의 항콜린 작용으로 인해 다른 항콜린성 약과 장기간 함께 투여하는 것은 권장되지 않는다. 급성 협우각녹내장의 징후와 증상이 나타나면 이 약의 사용을 중단하고 즉시 의사와 상담한다.

3. 이상반응

1) 이 약과 관련하여 가장 흔하게 보고된 부작용은 구강 칸디다증(노출된 피험자의 0.8 %에서 발생)이었으며, 이는 일반적으로 흡입 코르티코스테로이드제와 관련되어 있다. 근육 경련(0.4 %)은 장시간 작용하는 β2-작용제 성분에 기인한 것이다. 구강 건조(0.4 %)는 전형적인 항콜린성 효과이다.

2) 이약의 임상시험은 중등도, 중증 또는 매우 심각한 COPD 환자에게 시행되었으며 총 3,346명의 환자에 다중 용량연구에서 목표용량요법(하루 2회, 1회 2번)으로 베클로메타손디프로피오네이트 87㎍/포르모테롤푸마르산염이수화물 5㎍/글리코피로니움브롬화물 9㎍으로 진행되었다.

이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현빈도 수에 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 환자에), 인두염, 구강 칸디다증, 요로감염, 비인두염, 흔하지 않게 인플루엔자, 구강 진균감염, 인두 칸디다증, 식도 칸디다증, 질칸디다증, 위장관염, 부비동염, 비염, 드물게 하기도감염(진균)
② 혈액 및 림프계 : 흔하지 않게 과립 백혈구감소증, 매우 드물게 혈소판감소증
③ 면역계 : 흔하지 않게 알러지성 피부염, 드물게 홍반, 입술, 얼굴, 눈, 인두 부종 등을 포함한 과민반응
④ 내분비계 : 매우 드물게 부신기능 저하

⑤ 대사 및 영양 장애 : 흔하지 않게 저칼륨혈증, 과혈당증, 드물게 식욕감소
⑥ 정신신경계 : 흔하게 두통, 흔하지 않게 안절부절, 떨림, 어지럼증, 미각장애, 감각저하, 빈도 미확인되었으나 정신운동과다행동, 수면장애, 불안, 우울증, 공격성, 행동변화(주로 어린이에서), 드물게 불면증, 과다수면증
⑦ 귀, 눈 : 흔하지 않게 이관염, 빈도 미확인되었으나 시햐흐림, 매우 드물게 녹내장, 백내장
⑧ 심혈관계 : 흔하지 않게 심방 세동 및 심방조동, QTc 간격 연장, 빈맥, 빈박성 부정맥, 심계항진, 충혈, 홍조, 고혈압, 드물게 심실이소수축, 협심증(안정 및 불안정성), 결절성 리듬, 동서맥, 혈관외 유출
⑨ 호흡기계 : 흔하게 발성장애, 흔하지 않게 기침, 습성해소, 인후 자극, 비출혈, 드물게 기이성 기관지 연축, 구강인두 통증, 인후홍반, 인두염증, 이후건조, 매우 드물게 호흡곤란
⑩ 소화기계 : 흔하지 않게 설사, 구강건조, 소화불량, 연하곤란, 입술 작열감, 구역, 치아 우식증, 아프타성 구내염
⑪ 피부 및 피하조직 : 흔하지 않게 발진, 두드러기, 가려움증, 다한증, 드물게 혈관신경부종
⑫ 근골격계 : 흔하지 않게 근육경련, 근육통, 사지통증, 근골격성, 흉통, 매우 드물게 성장지연
⑬ 신장 및 요로계 : 드물게, 배뇨곤란, 뇨정체, 신장염
⑭ 생식기 장애 및 투여부위 : 흔하지 않게 피로, 드물게 무력증, 매우 드물게 하지부종
⑮ 그 외 : 흔하지 않게 C-반응성단백질(CRP), 혈소판 수 증가, 유리지방산 증가, 인슐린 증가, 케톤체의 혈중농도 증가, 혈중 코티솔 감소, 드물게 혈압증가, 혈압감소, 매우 드물게 골밀도 감소

3) 포르모테롤과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다.: 저칼륨혈증, 고칼슘 혈증, 떨림, 심계항진, 근육경련, QTc 간격 연장, 혈압상승, 혈압감소, 심방세동, 빈박성 부정맥, 빈맥, 협심증(안정 및 불안정), 심실이소수축 및 결절 리듬

4) 베클로메타손디프로피오네이트과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다.: 폐렴, 구강 진균감염, 하기도 진균감염, 발성 장애, 인후 자극, 고혈당증, 정신 장애, 혈중 코티솔 감소, 시야흐림

5) 글리코피로니움과 관련된 전형적인 이상반응은 다음과 같다 : 녹내장, 심방 세동, 심계항진, 빈맥, 구강 건조, 치아 우식증, 배뇨곤란, 뇨정체, 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 COPD 악화의 치료에 사용하지 않는다.

3) 중증의 신장애 및 간장애 환자 : 중증의 신장애 및 간장애 환자의 경우, 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다. 이러한 환자들의경우 잠재적 이상반응을 모니터링 해야한다.

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

5) 다른 흡입용 코르티코스테로이드와 마찬가지로, 특히 고용량을 장기간 연용한 환자에서 전신작용이 나타날 수 있으나 이러한 전신작용은 경구용 스테로이드 투여 시보다는 발생률이 낮다. 발생 가능한 전신작용은 쿠싱증후군, 쿠싱양 용모, 부신억제, 소아 및 청소년에서의 성장지연, 골 무기질 밀도 감소, 백내장, 녹내장 등이 있으며, 좀 더 드물게는 정신운동 과다행동, 수면장애, 불안, 우울증 또는 공격성(주로 어린이에게)이 있다. 그러므로 정기적인 점검이 필요하다.

6) 흡입보조기구 장치(AeroChamber Plus 스페이서)를 사용하여 투여하는 경우, 전신 약물노출(AUC0-t)을 증가시켰음을 글리코피로니움으로 입증했다. 장기간의 임상연구를 통하여 사용 가능한 안전성 자료에서 안전성 우려는 제기되지 않았다.

7) 이 약은 소량의 에탄올을 함유하고 있으므로 주의해야 한다.

8) 구강인두 칸디다증의 위험을 최소화하기 위해 이 약 흡입 후 양치를 하거나 물로 입을 헹궈준다.

9) 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 시 시각 장애가 나타날 수 있다. 만약, 시야 흐림 또는 다른 시각 장애 증상이 나타나면, 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후에 나타날 수 있는 백내장, 녹내장 또는 중심성 장액 맥락 망막병증(central serous chorioretinopathy, CSCR)과 같은 희귀질환에 의한 것일 수 있으므로 안과전문의와 상의해야 한다.

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

11) 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) 흡입용 포르모테롤을 복용중인 환자의 경우는 비심장 선택적 β-차단제(점안제 포함)의 사용을 피해야 한다. 부득이한 이유로 β-차단제를 투여하였을 경우, 포르모테롤의 효과를 약화시키거나 저해할 수 있다.

2) 다른 β-아드레날린성약을 함유하는 약물과의 병용은 잠재적으로 부가적인 작용을 나타낼 수 있다. 따라서 다른 β-아드레날린성약을 포르모테롤과 병용 처방 시에는 주의하여야 한다.

3) 항부정맥약(퀴니딘, 디소피라미드, 프로카인아미드), 항히스타민제, MAO(모노아민산화효소) 억제제, 삼환계 항우울제 및 페노티아진계 약물의 병용 투여는 QTc 간격을 연장시키고 심실성부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.

4) L-도파, L-티록신, 옥시토신, 알코올은 β2-교감신경작용약에 대한 심장 내성을 손상시킬 수 있다.

5) 푸라졸리돈, 프로카바진과 같이 유사 특성을 가지는 제제를 포함하는 MAO(모노아민산화효소) 억제제와의 병용 투여는 고혈압 반응을 악화시킬 수 있다.

6) 할로겐화 탄화수소로의 마취를 병용하는 환자에서는 부정맥의 위험이 증가한다.

7) 크산틴유도체, 스테로이드 또는 이뇨제와의 병용투여 시 β2-효능약의 저칼륨성 혈증 효과를 강화시킬 수 있다. 저칼륨혈증은 디기탈리스 배당체 투여 환자에서 부정맥을 증가시킬 수 있다.

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

9) 이 약은 소량의 에탄올을 포함하고 있다. 이론적으로 디설피람 또는 메트로니다졸을 투

여받는 민감한 환자에 있어서 상호작용이 일어날 가능성이 있다.

6. 임부, 수유부에의 투여

1) 임신부에게 이 약을 사용한 임상시험자료는 없다. 그러나 동물실험 결과, 고용량으로 전신에 노출되었을 때 생식독성이 관찰되었다. 포르모테롤과 같은 β2-교감신경작용약의 자궁수축작용 억제 효과가 있으므로 사전예방의 조치로 임신 중 및 분만 동안에는 추천되지 않는다. 이 약은 임신부에게 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

2) 이 약은 수유부에 대한 임상자료는 없다. 동물실험자료는 없지만, 다른 코르티코스테로이드 제제처럼 베클로메타손디프로피오네이트 및 그 대사사물이 유즙으로 분비될 것으로 추정된다. 포르모테롤과 글리코피로니움(대사 산물 포함)이 사람의 모유로 전달되는지 알려지지 않았지만 수유중인 동물의 젖에서 검출되었다. 글리코피로니움과 같은 항콜린성 제제는 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) 이약의 과다복용은 과다한 다른 β2-효능약 또는 항콜린제 그리고 잘 알려진 흡입형 코르티코스테로이드 효과를 포함하여 개별 성분의 작용으로 인한 징후와 증상을 유발할 수 있다.

2) 과다 복용이 발생되면 필요에 따라 적절한 모니터링을 통해 환자의 증상을 보완적으로 치료해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 흡입기 뒷면에 몇 회의 분무량이 남았는지 보여주는 계수기가 있다. 환자가 작동기를 누를 때마다 약물이 방출되고 숫자가 하나씩 줄어든다. 흡입기를 떨어뜨릴 경우 계수기 숫자

가 줄어들 수 있기 때문에 환자는 흡입기를 떨어뜨리지 않도록 주의해야한다.

2) 처음 사용하기 전에, 계수기 숫자는 121을 나타내야 한다. 흡입기를 처음 사용 시, 흡입기가 제대로 작동하는지 확인하기 위해 환자는 사용 전에 공기 중으로 1회 분무한다. 흡입기를 처음 테스트한 후 계수기의 숫자는 120이 되어야 한다.

3) 이 약을 흡입할 때에는 똑바로 서거나 앉은 자세에서 흡입해야 한다.

4) 흡입기 사용 방법
① 흡입구 뚜껑을 열고 흡입구에 이물질이 없는 것을 확인한다.
② 될 수 있는 한 천천히 길게 숨을 내쉰다.
③ 흡입구가 아래로 가도록 흡입기를 세워서 잡고, 흡입구를 가볍게 물되, 흡입구를 깨물지 않도록 한다.
④ 입으로 서서히 깊게 숨을 들이쉬기 시작하면서 흡입기의 윗부분을 눌러 약물이 분무되도록 한다.
⑤ 될 수 있는 한 숨을 참으면서 흡입기를 입에서 뗀다. 천천히 숨을 내쉬되, 흡입구에 대고 숨을 내쉬지 않도록 한다.
⑥ 용량 계수기가 적절하게 이동했는지 확인한다.
⑦ 한 번 더 흡입하기 위해, 약 30초간 흡입기를 계속 세워서 들고 있어야 하며, ②∽⑥번의 과정을 반복한다.
⑧ 사용 후에는 반드시 흡입기 뚜껑을 꼭 닫는다.

5) ②~⑤번의 동작 진행시 서두르지 말아야 한다. 흡입시 흡입기나 입가에서 연기 같은 것이 보이면 ②번부터 다시 시작해야 한다.

6) 계수기의 숫자가 20을 나타내면 환자는 새로운 흡입기를 처방받을 수 있도록 한다. 계수기의 숫자가 계수기에 0이 표시되면 흡입기 사용을 중지해야 한다.

7) 손힘이 약한 사람들은 두 손으로 흡입기를 잡아야 한다. 두 검지를 흡입기 위쪽에 대고 두 엄지손가락은 흡입구 아래쪽의 바닥에 놓는다.

8) 흡입기를 사용 후, 물로 입을 헹구거나 양치질을 해야 한다.

9) 흡입기를 정기적으로 세척하기 위하여 흡입구로부터 마개를 제거하고 흡입구의 안과 밖을 마른 천으로 닦아준다. 흡입기에서 캔을 분리해서는 안되며, 물 또는 세척액을 사용하여 흡입구를 세척하면 안된다.

10. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 2~8 ℃에서 냉장보관하며 얼지 않도록 해야한다, 투여시작 후에는 25 ℃이하에서 보관 시 최대 4개월까지 사용이 가능하다.

3) 캔에는 약물이 압축된 액체의 형태로 들어있으므로 50℃이상에 노출시키거나 뚫지 않도록 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 베클로메타손디프로피오네이트, 포르모테롤, 글리코피로니움을 액상으로 함유하고 있다. 이 세가지 활성성분은 각각 다른 작용기전을 가지고 있다. 베클로메타손디프로피오네이트는 약한 글루코코르티코이드 수용체 결합 친화도를 가지는 전구 약물로 에스테라아제 효소에 의해 활성 대사체인 B17MP로 대사된다. 권장 복용량으로 흡입하여 투여된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐에서 글루코코르티코이드 항염작용을 나타낸다. 글루코코르티코이드는 COPD와 같은 기도의 만성염증성 질환에서 염증 억제제에 널리 사용된다. 이 성분은 세포질에서 글루코코르티코이드 수용체에 결합함으로써 항 염증 단백질을 암호화하여 유전자의 전사를 증가시킨다.

포르모테롤은 가역적인 기도 폐쇄환자의 기관지 평활근의 이완을 만드는 선택적 β2-아드레날린 작용제이다. 기관지 확정효과는 흡입 후 1~3분 이내에 빠르게 나타나며, 1회 복용 후 12시간의 지속시간을 갖는다.

글리코피로니움은 COPD 환자의 기관지 확장제 치료를 위해 흡입에 사용되는 지속성무스카린 수용체 길항제(항콜린성)이다. 글리코피로니움은 기도 평활근 세포에서 아세틸콜린의 기관지 수축 작용을 차단함으로써 기도를 확장시킨다. 글리코피로니움 브롬화물은 입증된 인간 M2수용체에 비해 인간 M3 수용체에 대해 4배 이상의 선택성을 갖는 고친화성 무스카린 수용체 길항제이다.

2) 약동학적 정보

① 베클로메타손 디프로피오네이트

흡수, 분포, 대사 : 흡입된 베클로메타손디프로피오네이트는 폐를 통해 신속하게 흡수된다. 흡수되기 전에 대부분의 조직에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 그 활성대사체인 B17MP로 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 흡수되는

B17MP는 투여 용량의 41%를 차지한다. 흡입 용량이 증가함에 따라 전신 노출은 거의 선형적으로 증가한다. 그 대사되지 않은 베클로메타손디프로피오네이트와 활성대사체인 B17MP의 절대 생체 이용률은 각각 2%, 62%이다. 정맥투여 후의 베클로메타손디프로피오네이트와 그 활성대사체는 높은 혈장 청소율을 보였고(각각 150, 120L/h), 정상상태에서 베클로메타손디프로피오네이트의 분포용적은 20L로 작았으며, 그 활성 대사체는 424L로 큰 분포용적을 보였다. 혈장 단백질 결합률은 중간정도로 높았다.

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

집단: 간장애 환자에서의 이 약에 사용에 대한 자료는 없다. 그러나 베클로메타손디프로피오네이트는 장관액, 혈정, 폐 및 간에 존재하는 에스테라아제 효소에 의해 빠르게 분해되어 더 극성이 높은 B21MP, B17MP 및 beclometasone로 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 최소 65%는 위장관을 통해 흡수된다. 경구 투여 후, 전환되지 않은 약물의 최고 혈중 농도는 투여 후 0.5∽1시간 사이에 나타난다. 혈장 단백질 결합률은 61%∽64%이고 34%는 알부민과 결합한다. 치료용량으로 투여할 경우 결합이 포화되지는 않는다. 경구 투여 후, 반감기는 2∽3시간이다. 포르모테롤의 흡수는 포르모테롤 푸마르산염을 12 ㎍∽96 ㎍으로 증량하는 경우 선형적으로 증가하였다.

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

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

건강한 피험자에게 40∽80 ㎍을 경구투여 한 후, 투여량의 6%∽10%가 뇨 중에서 대사되지 않은 형태로 배설되었다. 투여량의 최대 8%가 글루쿠로니드로 배설되었다. 포르모테롤의 경구투여 용량의 총 67%가 주로 대사체로 뇨을 통해 배설되었고 나머지는 분변으로 배설되었다. 포르모테롤의 신장 클리어런스는 150 mL/분이다.

: 간장애 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 생물학적막을 가로 지르는 통로를 제한하며 느리고 다양하며 불완전한 위장 흡수를 일으키는 4차 암모늄 구조를 갖는다. 글리코피로니움 흡입 후, 폐생체 이용률은 10.5%(활성탄 섭취)인 반면, 절대 생체 이용률은 12.8%로 제한적인 위장흡수를 확인했으며 글리코피로니움 전신 약물노출의 80%이상이 폐 흡수에 의한 것이다. COPD 환자에서 압축 정량흡입기를 통해 12.5%에서 50마이크로그램 범위의 1일 2회 흡입량을 반복 흡입한 후, 글리코피로니움은 정상 상태에서 약간의 전신 축적과 함께 선형 약동학을 나타낸다. 흡입된 글리코피로니움의 항정상태 분표 용적(Vz)은 흡입 후 느린 제거를 반영하는 정맥(i.v) 내 주입(6420L 대 323L)과 비교하여 증가되었다.

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

: 글리코피로니움의 평균 반감기는 정맥 주입 후 약 6시간 이후인 반면에 COPD 환자의 흡입 후 정상 상태에서 5시간에서 12시간의 범위를 보였다. 글리코피로니움 단독 i.v. 주입 후, 24 시간 이내에 40 %의 용량이 소변으로 배설되었다. 글리코피로니움의 1 일 2 회, 흡입, 반복 투여 된 COPD 환자에서, 소변으로 배설되는 투여량의 비율은 정상 상태에서 13.0 %에서 14.5 %까지이다. 평균 신장 클리어런스는 시험한 한 용량 범위에서 단일 흡입과 반복 흡입 후에 유사했다(범위 281-396 mL / min)

3) 임상시험 정보
환자를 대상으로 임상3상 프로그램 2개가 52주 활성대조 연구로 진행되었다.

각 전달용량(흡입구에서 나온 용량)에는 베클로메타손프로피오네이트 87.4 ㎍, 포르모테롤푸마르산염수화물 5.2 ㎍과 글리코피로니움브롬화물 10.9 ㎍(글리코피로니움 8.7 ㎍ 해당)을 함유한다.

약을 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤 복합제를 대조약으로 52주 동안 비교시험하였다. 26주 치료 후 81mL 및 52주 치료 후 63mL의 투약 전 FEV1을 향상시켰으며 26주 치

료 후 117mL 및 52주 치료 후 103mL의 투약 후 2시간 FEV1을 통계적으로 유의하게 향상시켰다. 또한, 시험결과 약은 대조험약에 비해 52 주 동안 COPD의 중등도 / 중증 악화의 비율을 23 % 감소 시켰다(비율: 환자/년 당 0.41 대 0.53 events건, p = 0.005). 이 약은 26주 치료 후 베이스라인 대비 호흡곤란을 개선하였다(TDI로 평가, 1.71단위; p<0.001). 그러나 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤 복합제 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(0.21단위; p=0.160). 반응자 분석에서 26주 후 임상적으로 유의한 개선을 보인 환자%는 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤 복합제보다 이 약에서 높게 나타났다.(57.4% 대 51.7%; p=0.027)

티오트로피오늄 18㎍ 단독요법(q.d, 분말흡입, 하드캡슐) 및 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤 복합제 100/6㎍(b.i.d)와 티오트로피오늄 18㎍(q.d)의 병용요법을 비교시험한 결과, 티오트로피오늄 단일요법과 비교하여 26주 치료 후 51mL 및 52주 치료 후 61mL의 투약 전 FEV1을 향상시켰고 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤 복합제와 티오트로피오늄 병용 요법과 비교한 결과에서 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 티오트로피오늄 단독요법에 비해 중증 악화(중등도 악화제외)를 32% 감소시켰다.((비율: 환자/년 당 0.067 대 0.098 events건, p = 0.017) 베클로메타손디프로피오네이트/ 포르모테롤 복합제와 티오트로피오늄 병용요법 비교 시 차이는 관찰되지 않았다. 또한, 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤의 복합제 및 티오트로피오늄 단일요법과 비교한 시험에서 이약은 최초의 악화까지 도달하는 시간을 상당히 지연시켰고(각각 위험비 0.80 및 0.84, p = 0.020 및 0.015), 베클로메타손디프로피오네이트/포르모테롤 복합제 및 티오트로피오늄 병용요법과 비교한 결과에서 차이는 관찰되지 않았다.

티오트로피오늄 단일요법과 비교하여, 이약은 각각 치료 26주 및 52주 후에 39mL(p=0.025) 및 60mL(p=0.001)의 최대흡기량을 향상시켰으며 병용요법과 비교하여 유사한 효과를 보였다.

4) 독성시험 정보
안전성 약리학, 반복투여 독성 및 생식 독성에 대한 기존의 연구를 바탕으로 인체에 특별한 위험을 나타내지는 않았다.

랫드와 개에서 13주까지 이 약을 반복 흡입 투여한 연구에서 관찰된 주요 변화는 면역계와 심혈관계에 미치는 영향과 관련된 것이다. 독성의 증가 및 예상치 못한 결과 없이 개별 활성 성분의 결과를 나타냈다.

베클로메타손디프로피오네이트/B17MP는 임신률, 가임지수, 초기태아 발생 매개 변수, 골화지연 및 내장 변이 발생률의 증가와 같은 랫드의 생식독성에 영향이 있다. 포르모테롤의 β2-아드레날린작용과 글리코피로니움의 항 무스카린 활성에 기인한 자궁수축억제와 항 무스카린 효과는 태반 후기 및 수유 초기 단계에서 임신한 랫드에 영향을 미치고 유산을 초래

하였다.

이 약의 유전독성은 평가되지 않았지만, 개별 활성 성분의 기존 시험들에서 유전 활성을 나타내지 않았다. 이약은 발암성 연구가 수행되지 않았다. 그러나 형질 전환 Tg.rasH2 마우스의 104 주 랫드 흡입 발암성 연구와 26주의 구강 발암성 연구에서, 글리코피로니움브룸화물은 발암성 가능성을 나타내지 않았고 베클로메타손디프로피오네이트와 포르모테롤푸마르산염을 사용한 장기간 임상적 연구에서 발암 가능성을 나타내지 않았다.

1) B17MP는 Beclometasone-17-monopropionate의 줄임말이다.
2) B21MP는 Beclometasone-21-monopropionate의 줄임말이다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2~8℃), 제조일로부터 22개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 베클로메타손디프로피오네이트

[redacted]

○ 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)

[redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 <붙임 2 참조>

[redacted]

[redacted]

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	[redacted]				[redacted]
보완요청 일자		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
보완접수 일자		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
최종처리 일자	[redacted]				[redacted]

1) 베클로메타손디프로피오네이트

2) 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)