의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.7	접수번호	20170256576
신청구분		'의약품의 품목허가·신고·심사규정'(식약처고시) 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국아스트라제네카(주)		
제 품 명		베베스피에어로스피어7.2/5.0마이크로그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		글리코피로니움브롬화물(미분화), 포르모테롤푸마르산염수화물(미분화)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 회 분무 시 총 63.0 mg 글리코피로니움브롬화물(별규) 10.4 ug(글리코피로니움으로서 8.3마이크로그램) 포르모테롤푸마르산염수화물(별규) 5.8 ug		
신청사항	효능효과	기관지확장제로 만성 폐쇄성 폐질환의 증상경감을 위한 유지요법제		
	용법용량	성인 : 1회 2번을 1일 2회(아침, 저녁) 흡입한다. 이 약은 1회 2번, 1일 2회 흡입을 초과하여 투여해서는 안 된다. 이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 한 신속히 투여해야 하고 다음 투여는 원래의 시간에 이루어져야 한다. 투여하지 못한 용량을 보충하기 위해 용량을 2배로 투여해서는 안된다. 신장애 환자 : 신장애 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애 환자 : 간장애 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다 고령자: 고령 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. 소아 및 청소년 : 소아 및 청소년 (18세 미만)에게 투여하지 않는다.		
최종 허가 사항	허가일자	2019.6.26		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국: BEVESPI AEROSPHERE, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2016.4.25. 허가 • EMA: Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms/5 micrograms pressurised inhalation, suspension, AstraZeneca AB, 2018.12.18. 허가		

	• 캐나다: BEVESPI AEROSPHERE glycopyrronium(as bromide)/formoterol fumarate dihydrate pressurized inhalation aerosol 8.3 mcg/5.8 mcg per metered actuation, AstraZeneca Canada Inc., 2018.10.2. 개정		
허가부서	융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	**허가담당자**	박인혜, 도원임, 오정원
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 주정흔, 장정윤 (기시) 이나영, 장정윤
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	이영재, 김예름, 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

기관지확장제로서 성인의 만성폐쇄성폐질환의 증상 완화를 위한 유지요법제

○ 용법·용량

성인: 1회 2번을 1일 2회(아침, 저녁) 흡입한다. 이 약은 1회 2번, 1일 2회 흡입을 초과하여 투여해서는 안 된다. 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. 신장애 환자: 신장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 약동학 자료는 없다. 중증 신장애 (크레아티닌 청소율 < 30mL/min) 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자의 경우 예측되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회할 경우에만 투여한다. 간장애 환자: 간장애 환자에서 이 약의 사용에 대한 약동학 자료는 없다. 그러나 포르모테롤은 주로 간 대사를 통해 제거되므로, 간기능 저하는 혈장 내 포르모테롤의 축적을 야기할 수 있다. 따라서, 간장애 환자에게 이 약 투여 시 면밀히 모니터링 한다. 고령자: 고령 환자에게 투여 시 용량 조절은 필요하지 않다. 소아 및 청소년 : 소아 및 청소년 (18세 미만)에게 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약은 1일 2회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련 시 1차 치료약(응급약)으로 사용하지 않는다. 2) 다른 흡입요법과 마찬가지로 이 약은 치명적인 기이성 기관지경련(paradoxical bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생하는 경우이 약의 투여를 즉시 중

단하고 다른 치료를 실시해야 한다.
3) 이 약에 포함된 지속성 베타2-효능약(LABA: Long acting beta2-adrenergic agonists)은 천식과 관련된 사망의 위험성을 증가시킬 수 있으므로, 천식환자에 이 약을 투여하지 않는다. 천식에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.
4) 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 증상성 전립선 비대증 환자, 요정체 환자 또는 협우각 녹내장 환자에게는 주의하여 사용해야 한다.(5. 일반적 주의 3)항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 글리코피로니움, 포르모테롤 또는 이 약의 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자
2) 천식 환자 (1.경고 3)항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신장애 환자
글리코피로니움이 주로 신장에서 배설되므로, 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 <30 mL/min)에 대해서는 예측되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에 이 약을 투여한다.
2) 간장애 환자
포르모테롤은 주로 간 대사를 통해 제거되므로, 중증 간장애 환자에서 노출 증가가 예상될 수 있다.
3) 심혈관계 질환 환자(5. 일반적주의 1)항 참조)
4) 경련성 장애 환자 및 갑상선 중독증 환자
5) 저칼륨혈증 환자 및 고혈당 환자 (5. 일반적주의 2)항 참조)
6) 협우각 녹내장 환자
협우각 녹내장 악화가 나타날 수 있다. 협우각 녹내장 환자에게는 주의하여 사용하고, 증상이 나타나는 즉시 환자는 의사와 상담할 수 있도록 한다. (5. 일반적주의 3)항 참조)
7) 요정체 환자
요정체의 악화가 나타날 수 있다. 전립선 비대증 환자 또는 방광경부 폐색 환자에게는 주의하여 사용하고, 증상이 발생하는 즉시 환자는 의사와 상담할 수 있도록 한다. (5.일반적주의 3)항 참조)

4. 이상반응
1) 이 약의 구성성분인 글리코피로니움 및 포르모테롤 각각에 관련된 약물이상반응의 유형과 및 중증도가 예상 가능하다.
2) 핵심 임상시험에서 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자 3,710명을 대상으로 24주간의 폐 기능 시험 2건 및 28주간의 장기 안전성 연장시험 1건이 포함되었으며, 총 1,036명의 시험대상자가 이 약을 1회 이상 투여 받았다.
3) 관련된 이상반응은 아래 표와 같으며, 빈도에 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) 및 빈도불명.

빈도	기관계	약물이상반응
흔하게 (≥1% ~ <10%)	정신 장애	불안
	신경계 장애	두통, 떨림
	위장 장애	구강 건조, 구역
	근골격계 및 결합조직 장애	근육 경련
	전신 장애 및 투여 부위 상태	흉통
흔하지 않게 (≥0.1% ~ <1%)	대사 및 영양 장애	고혈당증
	정신 장애	초초, 안절부절, 수면 장애
	심장 장애	빈맥, 두근거림, 심부정맥(심방세동, 상심실성 빈맥, 기외수축)
	신경계 장애	어지러움
	면역계 장애	과민증

5. 일반적 주의

1) 심혈관계 영향: 다른 베타2-효능약과 마찬가지로 포르모테롤은 일부 환자에서 맥박수 증가, 혈압 상승 또는 증상으로 측정되는 임상적으로 유의한 심혈관계 영향을 유발할 수 있다. 이러한 영향이 나타나는 경우 이 약의 투여 중단이 필요할 수 있다. 또한 베타-효능약은 T파의 평편화(flattening), QTc 간격 연장, ST 분절 저하와 같은 심전도 변화를 유발하는 것으로 알려져 있으나, 이러한 변화의 임상적 유의성은 알려진 바 없다.
허혈성 심장 질환, 빠른부정맥 또는 중증 심부전과 같은 중증의 심혈관계 장애 환자에게 이 약 사용 시 주의를 기울여야 한다. 또한 갑상선중독증 환자 및 QTc 간격이 연장된 환자에게 주의하여 사용한다.
2) 저칼륨혈증 및 고혈당증: COPD 환자 대상 24주 임상시험 2건 및 28주 안전성 연장시험 1건에서, 혈당 및 칼륨에 영향을 준다는 증거는 없었다. 고혈당증 및 저칼륨혈증 등의 대사영향은 베타2-아드레날린성 효능약에서 나타날 수 있다. 혈청 칼륨 감소는 보통 일시적이며 칼륨 보충을 필요로 하지 않는다. 중증 만성폐쇄성폐질환 환자에서, 저칼륨혈증은 저산소증 및 병용약물에 의해 악화될 수 있다.
3) 항콜린성 작용: 이 약의 항콜린성 작용으로 인해 증상성 전립선 비대증 환자, 요정체 환자 또는 협우각 녹내장 환자에게는 주의하여 사용한다.
특히 전립선비대증, 방광경부 폐색 환자에서 요정체의 징후 및 증상 (예: 배뇨곤란, 배뇨시 통증) 또는 급성 협우각 녹내장의 징후 및 증상 (예: 눈 통증이나 불편감, 시야 흐림, 결막울혈 및 각막 부종으로 인한 눈 충혈과 관련이 있는 시각 색륜(visual halos)이나 채색상(colored image))에 대해 징후 또는 증상이 발생하는 즉시 환자는 의사와 상담할 수 있도록 한다.
4) 즉각적인 과민반응: 이 약의 구성성분인 글리코피로니움 또는 포르모테롤 투여 후 즉각적인 과민반응이 보고되었다. 알레르기 반응을 시사하는 징후, 특히 혈관부종 (호흡곤란 또는 연하곤란, 혀, 입술, 안면 종창 포함), 두드러기 또는 피부발진이 나타나는 경우 이 약 투여를 즉시 중단하고 대체 치료를 고려해야 한다.
5) 이 약은 운전 및 기계 작동 능력에 영향을 미치지 않거나, 거의 영향을 미치지 않는다. 하지만, 어지러움이나 구역은 이런 능력에 영향을 줄 수 있는 흔한 부작용이다.

6. 상호작용

이 약과 다른 약물과의 상호작용에 대한 임상시험은 별도로 수행되지 않았다.

1) 다른 항무스카린 제제 및 교감신경 작용제

이 약과 다른 항콜린성 및/또는 지속성 베타2-아드레날린성 효능약과의 병용투여에 대해서는 연구되지 않았다. 무스카린 길항제 또는 베타2-아드레날린성 효능약 흡입제제의 이상반응이 강화될 수 있으므로 병용투여는 권장되지 않는다.

2) 잔틴(xanthine) 유도체, 스테로이드 또는 이뇨제와 병용투여 시 이 약의 구성성분인 포르모테롤과 같은 베타2-아드레날린성 효능약의 영향인 저칼륨혈증이 악화될 수 있다.

3) 비-칼륨 저류 이뇨제 (non-potassium sparing diuretics)

비-칼륨 저류 이뇨제(고리 이뇨제 또는 티아지드계 이뇨제) 투여로 나타난 ECG 변화 및/또는 저칼륨혈증은 베타2-효능약이 권장 용량을 초과한 경우 급성으로 악화될 수 있다. 그러므로 이 약과 비-칼륨 저류 이뇨제와 병용투여 시 주의가 필요하다.

4) 베타-아드레날린성 차단제

베타-아드레날린성 차단제(점안제 포함)는 포르모테롤의 효과를 감소시키거나 저해할 수 있다. 베타 차단제는 베타2-효능약의 치료 효과를 차단할 뿐만 아니라 COPD 환자에서 중증 기관지경련을 야기할 수 있다. 그러므로 COPD 환자에게는 보통 베타 차단제를 병용투여하지 않는다. 하지만, 특별한 상황(예: 심근경색 후 예방)에서 베타 차단제 사용을 대체할 수 없는 경우에는 심장 선택적인 베타 차단제를 고려할 수 있으며, 신중하게 투여한다.

5) MAO 저해제, 삼환계 항우울제, QTc 간격을 연장시키는 약물

MAO 저해제, 삼환계 항우울제, QTc 간격을 연장시키는 약물로 인해 심혈관계에 대한 아드레날린성 효능약의 활성이 강화될 수 있으므로 주의해야 한다. QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 심실성 부정맥의 증가된 위험과 연관될 수 있다.

QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여 받는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에게 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 사람에서의 단일용량 시험에서 아주 소량의 글리코피로니움이 태반 장벽을 통과한 것으로 나타났다. 임부에게 포르모테롤 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 포르모테롤에 대한 비임상 생식독성 시험에서, 매우 고용량의 전신 노출 시 부작용이 나타났다

이 약은 임부에 대해 예측되는 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.

2) 수유부: 글리코피로니움 또는 포르모테롤이 사람 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫드에서 소량의 포르모테롤이 유즙에서 검출되었다. 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 용량

에서만 수태능이 경미하게 감소하는 것으로 나타났다. 이 약의 권장용량 투여 시 사람의 생식능에 영향을 미칠 가능성은 거의 없다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 과도한 항콜린성 및/또는 베타2-아드레날린성 징후 및 증상을 유발할 수 있다; 시야흐림, 구강건조, 구역, 근육경련, 떨림, 두통, 두근거림, 수축기 고혈압 등이 가장 빈번하게 나타날 수 있다.

과량투여 시 적절한 모니터링과 함께 보조 치료를 한다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 흡입용으로만 사용한다.

2) 환자에게 올바른 흡입기 사용법에 대해 교육하는 것은 중요하다.

① 흡입기에 동봉된 첨부문서 내 "기기 사용설명서"를 주의 깊게 읽어본다.

② 흡입기는 사용하기 전에 흔들어 준비한다. 처음 사용하기 전에는 공기 중으로 4회 분사한다. 만약 7일 넘게 사용하지 않았거나 저온에 노출되었거나 바닥에 떨어뜨린 경우 2회 분사한다.

3) 사용방법

① 마우스피스(흡입구)의 뚜껑을 연다.

② 매번 사용 전에 흡입기를 잘 흔든다.

③ 마우스피스(흡입구)를 얼굴 쪽을 향하게 하여 흡입기를 쥐고 입으로 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, 분사기 안에서 약액통이 더 이상 움직이지 않을 때까지 흡입기 용량 표시기 정중앙을 세게 눌러 내려 약액을 분사시킨다. 그런 다음 용량표시기를 누르는 것을 멈춘다.

⑥ 숨을 다 들이마셨으면 입에서 마우스피스(흡입구)를 꺼낸다. 최대 10초까지, 편안하게 참을 수 있는 한 오래 숨을 참는다.

⑦ 숨을 부드럽게 내쉰다. 두 번째 흡입을 위해 ②~⑦을 반복한다.

⑧ 사용 직후 마우스피스(흡입구)의 뚜껑을 닫는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 실온(1-30℃)에서 보관한다.

열 또는 화염 근처에서 사용하거나 보관하지 않는다. 50℃를 넘는 온도에 노출시키지 않는다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 원래 용기 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

3) 약액통을 부수거나 구멍을 뚫거나 불에 태우지 않는다.
4) 호일 포장을 제거한 후 3개월까지 사용할 수 있다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

경구 흡입 후 글리코피로니움(용량 범위: 14.4 ~ 115.2㎍)과 포르모테롤(용량 범위: 2.4 ~ 19.2㎍)에 대해 선형 약동학이 관찰되었다.

① 흡수:

COPD 환자에게 이 약의 흡입 투여 후, 글리코피로니움 Cmax는 약 5분에 도달하였고, 포르모테롤 Cmax는 20~60분 내에 도달하였다. 정상상태(steady state)는 이 약의 반복투여 후 2~3일 이내에 도달하였고, 글리코피로니움과 포르모테롤의 첫 투여 후보다 노출 정도는 각각 약 2.3배 및 1.5배 더 높았다.

② 분포:

글리코피로니움: 집단 약동학 분석을 통해 추정한 글리코피로니움 Vc/F(중심 구획 용적), V2/F(말초 구획 용적)는 각각 710L, 1900L 이다.

포르모테롤: 집단 약동학 분석을 통해 추정한 포르모테롤 Vc/F(중심 구획 용적), V2/F(말초 구획 용적)는 각각 970L, 480L이다.

③ 대사:

글리코피로니움: 문헌 및 시험관 내(in vitro) 인간 간세포 시험에 근거할 때 글리코피로니움의 전반적인 배설에 있어 대사의 역할은 경미하였다.

포르모테롤: 포르모테롤은 직접적인 글루쿠론산화 및 O-탈메틸화와 이에 이어지는 비활성 대사체에 대한 포합에 의해 주로 대사된다. 이차적인 대사 경로에는 탈포르밀화(deformylation)와 황산 포합이 포함된다. CYP2D6 및 CYP2C는 O-탈메틸화를 주로 일으키는 것으로 확인되었다.

④ 배설:

글리코피로니움: 방사성표지된 글리코피로니움 0.2mg의 정맥 투여 후, 투여용량의 85%가 투여 후 48시간 이내에 소변에서 회수되었고 일부 방사성 활성은 담즙에서도 회수되었다. 집단 약동학 분석을 통해 도출된 경구 흡입 후 글리코피로니움의 최종 소실 반감기는 15시간이었다.

포르모테롤: 포르모테롤의 배설은 6명의 건강한 시험대상자에서 방사성표지된 포르모테롤을 경구 및 정맥 투여 후 연구되었다. 이 시험에서, 방사성표지된 포르모테롤의 62%가 소변에서 배설된 반면, 24%는 대변으로 배설되었다. 집단 약동학 분석을 통해 도출된 경구 흡입 후 포르모테롤의 최종 소실 반감기는 13시간이었다.

⑤ 신장애:

글리코피로니움 및 포르모테롤의 약동학에 신장애가 미치는 영향을 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 최대 12주 동안의 글리코피로니움 및 포르모테롤의 노출에 신장애가 미치는 영향은 집단 약동학 분석에서 평가되었다. 추정 사구체 여과율(eGFR)은

34-128mL/min/1.73m2 범위로, 중등증 신장애부터 신장애가 없는 상태까지를 의미한다. 중등증 신장애 (eGFR 34mL/min/1.73m2)가 있는 COPD 환자에서 글리코피로니움에 대한 전신 노출(AUC0-12)은 거의 정상 신기능(eGFR 83mL/min/1.73m2)을 보유한 COPD 시험대상자에 비해 약 50% 더 높았다. 신기능은 포르모테롤 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.

⑥ 간장애:

간장애가 있는 환자를 대상으로 이 약의 약동학 시험은 수행되지 않았지만, 포르모테롤이 주로 간 대사를 통해 배설되므로, 중증 간장애 환자에 대해서는 노출 증가가 예상될 수 있다. 글리코피로니움은 주로 신배설을 통해 전신순환에서 제거되므로 간장애가 위험한 전신 노출로 이어질 것으로 예상 되지는 않는다.

2) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 중등도 ~ 매우 중증 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자 3,705명을 대상으로 28주 공개 연장시험 1건이 포함된 24주 이중눈가림, 위약-대조, 평행군 3상 시험 2건(시험 1과 시험 2)에서 평가되었다.

각 전달 용량(흡입구에서 나온 용량)에는 글리코피로니움브롬화물 9㎍(글리코피로니움 7.2㎍ 해당)과 포르모테롤푸마르산염수화물 5㎍(포르모테롤푸마르산염 4.8㎍ 해당)을 함유한다.

중등증에서 매우 중증의 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 수행된 2건(시험1과 시험2)의 24주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험은 이 약의 폐기능에 대한 유효성을 평가하기 위해 설계된 치료적 확증 임상시험이다. 이 시험에는 임상적으로 만성폐쇄성폐질환 진단, 10 갑년 이상의 흡연력, 기관지 확장제 투여 후 FEV1이 예측치의 80% 미만, FEV1/FVC비 0.7 미만인 40-80세의 시험대상자 3,699명이 포함되었다. 대다수 환자가 평균 연령 63세인 남성(56%) 및 백인(91%)이며 평균 흡연력이 51갑년(54%가 현 흡연자)이었다.

시험 1 및 시험 2에서는 1일 2회 투여되는 이 약(글리코피로니움/포르모테롤푸마르산염수화물) 14.4㎍/10㎍, 글리코피로니움 14.4㎍, 포르모테롤푸마르산염수화물 10㎍ 및 위약에 대해 평가하였다. 시험 1에는 공개 활성대조군이 포함되었다. 일차 평가변수는 제 24주에 이 약과 위약 및 글리코피로니움14.4㎍ 1일 2회, 포르모테롤푸마르산염수화물 10㎍ 1일 2회와 비교한 최저 FEV1의 베이스라인 대비 변화였다. 두 시험 모두 이 약은 제 24주에 위약 및 글리코피로니움, 포르모테롤푸마르산염수화물에 비해 최저 FEV1의 베이스라인 대비 평균 변화가 더 큰 것으로 나타났다 (표 2).

[표 2] 시험 1과 시험 2의 제 24주에서 아침 투여 전 최저 FEV1(mL)의 베이스라인 대비 최소제곱(LS) 평균 변화 (ITT)

치료군	N	제 24주에서 최저 FEV1 (mL)		
		치료 차이 (95% CI) p 값		
		위약*	글리코피로니움14.4	포르모테롤푸마르산

			㎍ 1일 2회*	염수화물 10.0㎍ 1일 2회*
시험 1				
이 약	429	N=161 150mL (114, 186) p <0.0001	N=344 59mL (31, 88) p <0.0001	N=367 64mL (36, 92) p <0.0001
시험 2				
이 약	433	N=170 103mL (67, 140) p <0.0001	N=367 54mL (25, 83) p=0.0002	N=350 56mL (27, 85) p=0.0003

N=ITT 대상자 수

* 위약, 글리코피로니움 및 포르모테롤푸마르산염수화물 투여군 모두 이 약과 동일한 흡입기와 첨가제가 이용되었다.

제 24주에 위약과 비교한 이 약의 베이스라인 대비 최고 FEV1 개선의 평균은 시험 1과 시험 2에서 각각 291mL(95% CI: 252, 331)와 267mL(95% CI: 226, 308)였다. 두 시험 모두에서, 이 약을 투여 받은 시험대상자는 위약 투여 시험대상자에 비해 일일 구제약물 사용 횟수가 적었다.

시험 1과 2에서 George 호흡 설문지(SGRQ)를 평가 시, 시험 1에서 SGRQ 반응자 비율(기준값으로 4점 이상 개선으로 정의)은 이 약, 글리코피로니움, 포르모테롤푸마르산염수화물 및 위약에 대해 각각 37%, 30%, 35% 및 28%였고, 이 약 vs 위약에 대한 교차비(odds ratio)는 1.5(95% CI: 1.1, 2.1)였다. 시험 2에서, 이 약 vs 위약에 대한 교차비(odds ratio)는 1.3(95% CI: 0.9, 1.8)으로 유사한 경향을 보였다.

3) 약리작용·독성시험 정보

① 작용기전:

이 약은 두 종류의 기관지 확장제(글리코피로니움, 포르모테롤)를 포함하고 있다. 글리코피로니움은 지속성 무스카린 길항제(항콜린성)로, 기도 평활근의 M3 수용체를 억제하여 기관지확장을 유도한다. 포르모테롤은 지속성 베타2-아드레날린성 수용체 효능약으로, 아데닐산 고리화효소(adenylate cyclase) 활성화를 통한 cAMP 증가의 결과로 기도 평활근의 직접적인 이완이 유발되어 기관지확장을 유도한다.

② 비임상 시험

안전성약리, 반복투여독성, 유전독성, 발암 가능성에 대한 비임상 자료에 근거할 때 사람에 대한 특별한 위해는 나타나지 않았다.

개에서의 글리코피로니움과 포르모테롤 병용투여에 대한 독성시험에서 관찰된 독성은 포르모테롤의 약리학적 작용과 연관되어 있으며, 충혈, 빈맥, 부정맥 및 심근 병변임과 같은 심혈관계에 미치는 주요 영향이 포함된다. 이는 고용량의 베타2-아드레날린성 수용체 효능약 투여 후 나타나는 것으로 알려진 약리학적 증상이다. 글리코피로니움에서 기인하는 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

포르모테롤에 대한 생식독성 시험에서 높은 전신노출 시 수컷 랫드의 수태능이 경미하게

감소했고, 임상 사용 용량보다 상당히 높은 전신노출 시 착상 실패 및 출생 후 조기 생존과 출생 시 체중 감소가 나타났다. 하지만, 이러한 동물실험 결과는 사람과 거의 관련이 없다.
포르모테롤을 투여 받은 랫드 및 마우스에서 자궁 평활근종 발생률이 약간 증가된 것으로 관찰되었다. 이러한 영향은 고용량의 베타2-아드레날린성 수용체 효능약에 장기 노출 후 관찰된 설치류에서의 계열 효과(class effect)로 고려된다.
글리코피로니움에 대한 생식독성시험에서는 랫드와 토끼 태자 체중이 감소하였고, 임상 사용 용량보다 상당히 높은 전신노출 시 이유 전 랫드 출생자의 체중 증가 감소가 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 포르모테롤푸마르산염수화물

* 주성분 제조원 : 한국먼디파마(유)

- 주소 : Argent,1, Area Industrial del Llobregat, Castellbisbal 08755 (Barcelona), Spain.
- DMF 등록번호 : 20130819-187-I-288-06

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 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1.「약사법」 제32조 및「의약품등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사기간 : 2019.06.26 ~ 2025.06.25.(6년) - 재심사신청기간: 2025.06.26. ~ 2025.09.26. 2. ‘신약 등의 재심사 기준’(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 3. 승인받은 위해성관리계획에 따라 위해관리 프로그램을 운영하고 우리 처에 보고할 것 4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음. 끝.

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	2017.12.7				2012.10.15
보완요청 일자		2018.4.13	2018.4.13	2018.7.6	2012.12.18
보완접수 일자		2018.9.4	2018.9.4	2019.1.31	2013.6.28
최종처리 일자	2019.6.26				2013.8.19

<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(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																				비고
	1	2														3				4								5			6		7	8				
		가								나						가		나		가	나	다주9의2	라주9의2	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)											
3.유효성분의 새로운조성	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	주3,4	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	×	○	○		

○ 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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기 허가된 LABA, LAMA 제제를 새로운 조성, 새로운 기기로 COPD 환자의 기관지 확장제의 유지 요법제로 개발하고자 하는 품목임
- 복합제의 자료제출 범위에 적합한 비임상, 임상시험자료가 제출되었으며, 복합제에서 새로운 안전성 문제는 발생하지 않았음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베베스피에로스피어7.2/5마이크로그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 229 기타의 호흡기관용약(기관지 확장제)
- 약리작용 기전 :
  - 포르모테롤푸마르산염: 장시간 지속형 베타2 아드레날린 효능제(LABA), 기도에서 평활근의 아드레날린 수용체 자극을 통해 기관지확장의 효과
  - 글리코피로니움브롬화물: 장시간 지속형 무스카린 길항제(LAMA), 기도에서 평활근의 M3 수용체를 통한 아세틸콜린 신호전달 억제함으로써 기관지확장의 효과
- 기타 약물의 간단한 설명 : LABA+LAMA 복합제로 정량 분무식 가압 에어로졸 흡입제

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 신청 의약품은 글리코피로니움 및 포르모테롤푸마르산염 (GFF) 흡입 에어로졸(이하, 글리코피로니움 및 포르모테롤푸마르산염 정량 흡입기 [MDI], GFF MDI, 또는 PT003)으로, 경구 흡입 장시간 작용형 무스카린 길항제 (LAMA)인 글리코피로니움, 및 경구 흡입, 선택적 장시간 작용형 β2 효능약 (LABA)인 포르모테롤 푸마르산염의 복합제이다. GFF MDI은 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자에서 유지 기관지 확장제로서 개발 중에 있다.
- GFF MDI 개별 성분은 다양한 적응증에 대해 시판 이용 가능하다. 글리코피로니움은 기관 및 기관지의 평활근 세포에 위치한 무스카린 수용체를 통해 기관지확장 작용을 나타내는 LAMA 이다. 글리코피로니움은 COPD 에 대한 흡입 제형을 비롯하여, 다양한 적응증에 대해 여러 제형으로, 여러 국가에서 승인되어 있다.
- 포르모테롤푸마르산염 이수화물은 천식 및 COPD 에 대해 전세계 많은 국가에서 단일요법 및 흡입 코르티코스테로이드 (ICS)와 병용 요법으로 승인되어 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증 개요
  - 만성 폐쇄성 폐질환은 전 세계적으로 이환율과 사망률의 주요 원인으로 사회에 상당한 경제적 영향을 미친다[만성 폐쇄성 폐질환 국제 기구(Global Initiative for Chronic 9~10%까지 관찰되었다[Halbert, 2003; Halbert, 2006].
  - 흡연이 COPD 의 주요 위험 요인이지만, COPD 의 원인은 간접 흡연, 대기 오염 및 직업상의 위험과 같은 환경적 자극에의 노출뿐 아니라 가족적 위험 요인과 소아기 호흡기 감염의 과거력을 비롯하여 다요인적이다[GOLD, 2016; American Lung Association, 2013]. 또한, COPD 는 가족력이 있는 흡연자의 질환일뿐 아니라 시간 경과에 따라 악화될 수 있는 질환이기도 한다[Lange et al, 2015].
  - 만성 폐쇄성 폐질환은 기능적 수준에서 완전히 회복할 수 없는 기류 제한과 만성, 진행성 호흡곤란, 기침, 객담 생성 등의 증상을 특징으로 하며, 장애가 초래될 수 있다.
  - 기류 제한은 소기도질환(폐쇄성 세기관지염) 및 폐실질 파괴(폐기종) 등 여러 원인에 의해 유발되는데, 사람마다 이들의 상대적 기여도가 다르다. 기류 제한은 진행적인 성격을 가지며, 유해 입자나 가스 등에 대한 폐의 비정상적인 염증 반응과 관련이 있다.
  - 이 질환은 폐 기능의 조기 상실을 특징으로 하는데, 이는 1 초간 노력성 호기량(FEV1)의 감소로 확인된다. 병리적인 염증성 변화는 활성화된 대식세포, 호중구, 엘라스타제, CD8+ 림프구의 증가를 특징으로 한다. 이들 분자 및 세포의 변화는 소기도 및 및 이를 둘러싼 폐포의 파괴를 일으킨다. 호기 기류(FEV1 또는 노력성 폐활량[FVC])는 저항에 대한 압력의 함수이므로, COPD 에서 기류는 폐탄력 반동(elastic recoil) 상실 및 기도 수축으

로 인해 감소한다[GOLD, 2016].

- 적응증 치료법

- COPD 에서의 약물 요법은 증상을 감소시키고, 악화(exacerbation)의 빈도 및 중증도를 낮추며 건강 상태 및 운동 내성을 개선시키기 위해 이용된다 [GOLD, 2016].
- 기관지확장제가 COPD 약물 치료의 주축이다. 주요한 기관지확장제 치료는 단일 요법이나 병용 요법으로 사용되는 단시간 작용형 β2 효능제(SABA), 단시간 작용형 무스카린성 길항제(SAMA), LABA 및 LAMA, 메틸잔틴이다. 악화 위험은 낮지만 유의한 증상을 나타내는 환자에서, 장시간 작용제로의 정기적인 치료는 단시간 작용제 치료에 비해 COPD 관리 측면에서 더욱 효과적이다 [GOLD, 2016].

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 계통 효과로 나타날 수 있는 심혈관계 이상반응, 항콜린효과(구강건조, 녹내장, 뇨정체 등)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

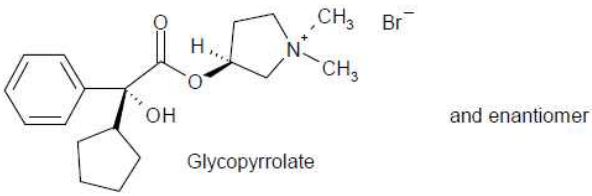
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

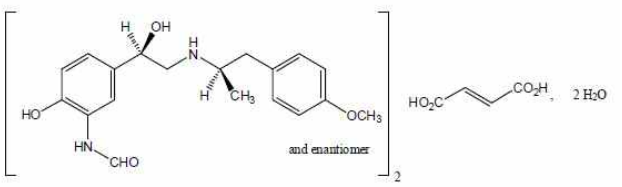
1) 글리코피로니움브롬화물 (미분화)

- 명칭 : 글리코피로니움브롬화물 (Glycopyrronium Bromide)
- 일반명 : Pyrrolidinium, 3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-, bromide
- 분자식 : $C_{19}H_{28}BrNO_3$ (MW=398.3)
- 구조식 :



2) 포르모테롤푸마르산염수화물 (미분화)

- 명칭 : 포르모테롤푸마르산염수화물 (미분화) (Micronised Formoterol Fumarate Dihydrate)
- 일반명 : N-[2-Hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl] formamide, (E)-2-butenedioate dihydrate
- 분자식 : $C_{42}H_{52}N_4O_{12}$,$2H_2O$ (MW=841)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 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) 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)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	<시판포장>*	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함

• 사용 중 안정성시험

시험조건	용기형태/재질	측정시기	결과
25℃/75% RH	시판포장에서 2차포장(foil laminated pouch) 제거	set 1 : 0, 1, 2, 3개월 set 2 : 9, 10, 11, 12개월 set 3 : 15, 16, 17, 18개월 set 4 : 21, 22, 23, 24개월	기준 내 적합함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 미국허가사항 : store at controlled room temperature 20 to 25℃, excursions permitted to 15 to 30℃, 24 month shelf-life with 3 month in-use period after overwrap opening

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 초기 개발배치(제조원 Aventis (Holmes Chapel/UK))의 장기24개월, 중간조건12개월 및 가속6개월 안정성 시험결과와 신청제조원(AstraZeneca Dunkerque Production (AZDP)/ France)의 장기12개월, 가속 6개월의 안정성 시험결과를 제출함

: 초기 개발배치와 신청 제조원의 배치는 원료약품 및 그 분량, 제조공정 및 배치스케일 등이 모두 동일하며, 품질관리결과 확인 시 두 제조원에서 제조된 완제의약품의 물리화학적 특성은 동등함이 확인됨

: 제출한 안정성 시험 결과를 토대로 「의약품등의 안정성시험 기준」제5조에 따라 24개월의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

- non-GLP 수행 2종의 단회흡입투여독성시험자료, GLP로 수행된 2종의 14일 반복흡입투여독성, 1종의 3개월 반복흡입투여 독성시험자료 제출

* 관련규정: 「의약품등의 독성시험기준」(식약처고시) 제4조(복합제에 대한 제제별 독성시험기준) 제2항(이미 허가되어 신고되어 이는 의약품의 주성분으로 구성된 복합제는 동물 1종에서 최대 3개월간 실시한 반복투여 독성시험자료로 단회투여독성, 1개월 및 3개월 이상 반복투여독성시험자료로 갈음할 수 있음)

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (ug/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드	흡입(코)	단회	· male: GP 480, 1010 FF 20, 16, 25, 50 GFF 120/24, 195/39, 327/66 · female:	No	- 최대 내성 용량 GFF 341/69ug/kg, GP 1010ug/kg, FF 52ug/kg

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (ug/kg)	GLP 준수	결과
				GP 480, 1010 FF 22, 17, 27, 53 GFF 132/26, 214/42, 354/72		
	개	흡입(face mask)		· male: GP 160 FF 5, 9, 14 GFF 13.9/2.6, 78.0/15.2 · female: GP 160 FF 5, 14 GFF 14.4/2.7, 79.2/15.4, 128.5/16.5	No	- 최대 내성 용량 GFF 78.6/15.3ug/kg, GP 160ug/kg, FF 14ug/kg
반복투여 독성시험	랫드	흡입(코)	14일	· GP 48, 265, 535 · FF 36, 91, 158 · GFF 74/15, 234/144, 381/71	Yes	- NOAEL GFF 381/71ug/kg, GP 535ug/kg, FF 158ug/kg,
	개	흡입(face mask)	14일	· GP (male) 16, 29, 77 (female) 17, 31, 83 · FF 9.2, 13.08, 23.45 · GFF 17.2/3.4, 51.8/8.9, 74.6/12.7	Yes	- NOAEL GFF 17.2/3.4ug/kg, GP 80ug/kg, FF 9.2ug/kg,
	개	흡입(face mask)	13주	· GP 88 · FF 4.45, 10.32, 14.28 · GFF 17.46/4.45, 43.39/10.46, 60.75/14.35	Yes	- NOAEL GFF 43.39/10.46ug/kg, GP 88ug/kg, FF 10.32ug/kg,

4.2. 단회흡입독성시험자료

- GFF MDI가 심비코트와 같은 포르모테롤푸마르산염 함유 승인 약물에 대해 이전에 보고된 예상되는 심장 변화 이외에 유의한 독성을 유발하지 않았음

4.3. 반복흡입독성시험자료

4.3.1. 14일 반복흡입독성시험자료

- 랫드 GFF MDI 흡입으로 포르모테롤푸마르산 대사와 관련된 일부 혈액학 및 임상화학파라미터의 가능한 약간의 변화가 있었으며 이는 14일 회복 기간을 통해 베이스라인으로 회복, 모든 수치는 대개 정상 이력 범위내에 포함됨
- 개 GFF MDI 흡입에서 문헌에 보고된 포르모테롤의 증상 및 징후와 일치하는 심장 파라미터, 호흡 파라미터, 임상 관찰 소견의 변화 나타냄, 지속적인 HR 증가, 종창성 세포질을 특징으로 하는 간의 변화 발생, 회복기간 동안 베이스라인으로 회복됨. 간효소 변화와 같은 간독성 발생 징후는 없었으며 간의 종창성 세포질이 대사 증가에 대한 적응 반응이며 간의 변화가 모든 용량군에서 미미하고 가역적인 소견이라는 사실을 고려하여 합리적으로 저용량군이 NOAEL로 간주됨

4.3.2. 13주 반복흡입독성시험자료

- 시험물질: 글리코피롤레이트 및/또는 포르모테롤푸마르산염, DSPC, CaCl2 및 HFA-134a로 구성, 주성분 없이 부형제를 함유한 위약 에어로졸과도 직적접으로 비교
- 암컷의 병용투여 중간 용량군과 포르모테롤 중간 용량군, 고용량군에서는 위약보다 유의하게 체중 증가, 글리코피롤레이트 고용량군은 위약보다 유의하게 더 낮은 체중을 나타냄. 수컷은 위약 대비 유의한 체중 차이 없음
- 일부 시점의 모든 동물에서 묽은 변 및/또는 액체변이 관찰됨
- 찰과상/열상/기타 손상 및 손상과 관련 없이 동반되는 피부 부종 또는 발적, 홍반 또는 탈모, 구토, 눈 분비물, 종괴/덩어리, 마름, 식욕 감소 또는 부진을 포함. 대조군에서도 나타났으며, 용량군에 따른 일관성이 없었기 때

문에 시험물질과 관련된 것으로 간주되지 않음

- 병용투여군, 단독투여군에서 HR 증가 관찰되었으나 예상되는 반응이었으며, 정상범위내에 포함됨
- 국소 폐포 대식 세포 증가가 전체군의 폐에서 어느 정도 발생하였으나, 증가는 대체로 중증도가 낮았으며, 공기 및 위약대조군에서 확인되어 대부분 흡입시험에서 나타날 수 있는 대식세포 증가임
- 간세포의 변화, 일반적으로 종창성 세포질이 모든 포르모테롤 단독군과 병용투여군에서 나타남. 이러한 간세포 변화는 간에서 포르모테롤푸마르산염의 글루쿠론화(P450) 대사 증가로 인한 약물 투여에 대한 간의 적응 반응일 가능성이 있다고 간주함. 이와 같은 간세포 소견이 포르모테롤에 대한 이전 시험에서 관찰되었으며, 적응성의 가역적인 반응으로 간주됨

4.3.3. 새로운 첨가제 검토

- 다공성 입자의 구성성분 중 DSPC (1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) 디스테아로일포스파티딜콜린과 동일한 물질인 것으로 사료됨. 투여경로가 다른 첨가제로 판단되며, 아래의 반복흡입독성시험에서 해당 물질을 포함하여 시험했을 때 특별한 독성이 확인되지 않았음

4.4. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험의 경우 구성성분에서 예상된 반응(심장, 호흡기계, 간기능)에 따른 사항 외에 특별히 단독투여보다 증가 또는 추가될만한 이상반응은 확인되지 않음
- 기존에 허가된 첨가제와 투여경로가 다른 DSPC는 이를 포함하여 반복투여흡입독성시험을 실시하였고 추가적인 독성양상은 나타나지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 안전성약리시험(GLP 실시) 중 예상되는 위해 요소인 심혈관계 영향에 대해 실시한 자료 제출

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 자료제출범위에서 해당사항은 없으나, 구성성분의 약리적 특성상 나타날 수 있는 심혈관계, 호흡기계에 대한 영향을 14일 및 3개월 반복투여흡입독성시험의 일부로 실시함
- 복합제 GFF MDI에 대해 수행된 시험도 새롭거나 특이한 약력학적 효과를 나타내지 않았음. 14일, 3개월간 개를 대상으로 수행된 안전성 약리학 시험은 새롭거나 특이한 효과를 나타내지 않았음, NOAEL이 확립되었으며, 이러한 용량은 예상된 임상 용량의 큰 배수를 나타냄
- 안전성 약리시험 요약

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투 여 량 (mg/kg/day) (GP/FF)	시험결과(특이사항)	G L P 여부
호흡기계	14일 흡입독성	암(4)/수(4) 비글견	흡입	17.2/3.4 51.8/8.9 74.6/12.7	모든 군 호흡수↑, 분당 호흡량↑, 일회 호흡량↑	yes
	3개월 흡입독성	암(4)/수(4) 비	흡입	17.6/4.5	없음	yes

		글견		43.4/10.5 60.7/14.4		
순환기계	14일 흡입독성	암(4)/수(4) 비글견	흡입	17.2/3.4 51.8/8.9 74.6/12.7	모든 군 심박수 ↑	yes
	3개월 흡입독성	암(4)/수(4) 비글견	흡입	17.2/3.4 51.8/8.9 74.6/12.7	모든 군 심박수 ↑	

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 자료제출범위에는 해당하는 항목은 아니나, 두 구성 성분으로 인해 영향을 받을 것으로 예상되는 호흡기계, 심혈관계 영향을 독성시험에서 추가적으로 안전성 약리시험을 실시하였으며, 복합제에서 더 증가되는 경향은 확인되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가당시 제출자료 공증자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료집

- 1상(5편): PK, QT, 신티그래프
- 2상(11편): 환자대상 단회투여 PK, 유효성 탐색, 용량탐색
- 3상(7편): 유효성・안전성, 장기안전성(총52주), 심혈관계안전성, 스페이서

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [PT0030901] 건강한 시험대상자 대상 2개의 개별 흡입기를 이용하여 단회 투여 PT001, PT005 및 비고정 병용 PT001+PT005와 비교한 단회투여 PT003의 안전성 및 약동학을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 4가지 기간, 4가지 치료, 교차시험				
1상	-건강한 지원자 16명 (남/녀 5/11) * 연령 27세(19-47세) * AU	-시험군 GFF MDI 72/9.6ug GP MDI 72ug FF MDI 9.6ug GP MDI 72ug+ FF MDI 9.6ug * 경구 흡입, 단회 * 초기 제형사용	-약동학 -안전성	<약동학> - 글리코피로늄은 12시간까지 AUC 및 Cmax에서 GFF MDI가 단일제 대비 또는 병용대비 낮은 생체이용율 나타남 - 포르모테롤은 12시간까지 AUC 및 Cmax에서 GFF MDI가 병용투여시와 유사한 수준(90% CI 기준 각각 85-105%, 75-110%), 단일제 대비 높은 생체이용율 나타남(90% CI

				기준 각각 113-126%, 75-110%) <안전성> - GFF MDI는 내약성 우수, 각각의 단일제, 병용투여와 안전성 패턴 유사
2. [PT003010] 건강한 성인 일본인 대상자에서 GFF MDI 2회 투여와 GP MDI 2회 투여의 PK 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 4가지 주기, 4가지 치료, 교차 설계 제1상 시험				
1상	-건강한 지원자 24명 (남/녀 13/11) * 연령 30세(18-40세) * US	-시험군 GFF MDI 28.8/9.6ug GFF MDI 14.4/9.6ug GP MDI 28.8ug GP MDI 14.4ug * 경구 흡입, 단회	-약동학 -안전성	<약동학> - GFF MDI 28.8/9.6ug vs. GP MDI 28.8ug : AUC 감소, Cmax 유사 - GFF MDI 14.4/9.6ug vs. GP MDI 14.4ug : AUC 감소, Cmax 증가 - GFF MDI 28.8/9.6ug vs. GFF MDI 14.4/9.6ug : 용량표준화시 글리코피로늄 AUC0-12 유사, AUCt 증가, Cmax 조금 낮음, 포르모테롤은 모두 유사 <안전성> - 대상자 16명에서 1건이상의 AE 발생 - 2명 이상에서 발생 AE: 현기증, 두통, 빈혈, 주사부위 통증 및 월경통 및 기면 - 모두 경증에서 중등증
4. [PT003013] Aerochamber+valved holding chamber가 있거나 없는 GFF MDI(14.4/9.6ug BID)의 유효성, 안전성 및 PK를 평가하기 위한 중등증에서 심한 중증 COPD를 갖고 있는 대상자를 대상으로 미국에서 실시된 제3상, 무작위 배정, 2가지 기간, 공개, 장기투여(7일), 다기관, 교차 시험				
3상	-중등도-매우 중증의 COPD 환자 79명(남/녀 40/39) * 연령 62세(44-79세) * US	-시험군 GFF MDI 14.4/9.6ug BID GFF MDI 14.4/9.6ug BID Aerochamber +Spacer * 경구 흡입, 7일	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> - Aerochamber +Spacer 이용 또는 이용하지 않은 GFF MDI 치료에 대해 동등한 효과, 두 치료 모두 유사한 폐기능 개선 나타냄 <약동학> - Aerochamber +Spacer 이용 또는 이용하지 않은 GFF MDI 치료에 대해 동일한 포르모테롤 노출 입증 - Aerochamber +Spacer 이용한 GFF MDI 치료에서 조금 높은 글리코피로늄의 노출 관찰, 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않은 차이 <안전성> - Aerochamber +Spacer 이용 또는 이용하지 않은 GFF MDI 치료에 대해 안전성 유사, 이전 시험과의 안전성 프로파일 유사, 유의한 추가적인 안전성 위험 식별되지 않았음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험				
1. [PT003009] 건강한 성인 지원자를 대상으로 글리코피롤레이트 및 포르모테롤푸마르산염 정량흡입기(GFF MDI)의 두가지 용량 수준(한 가지 치료 용량 및 한가지 초과 치료 용량) 및 글리코피롤레이트 정량흡입기(GP MDI) 초과 치료 용량의 심혈관계 안전성을 목시플록사신을 활성대조약으로 하여 비교평가한 무작위배정, 이중눈가림, 단회 투여, 5가지 치료, 교차 시험				
1상	-건강한 지원자 69명 (남/녀 44/25)	-시험군 GFF MDI 115.2/38.4ug	-안전성	<안전성> - GFF MDI 115.2/38.4ug으로 투여된

	* 연령 31세(19-450세) * US	GFF MDI 14.4/9.6ug GP MDI 115.2ug 위약 MDI 목시플록사신 400mg정 * 경구 흡입/경구, 단회		초과 치료 용량의 FF 및 GP는 경미한 QT 연장을 초래 - GFF MDI 14.4/9.6ug, GP MDI 115.2ug 투여 후 QT 연장의 의미 있는 효과 관찰되지 않음
2. [PT0031002] 중등증-매우 중증 COPD 환자에서 2가지 용량의 PT003, 두가지 용량의 PT005 및 한가지 용량의 PT001의 유효성과 안전성을 포라딜 에어로라이저(12ug, 공개형) 및 스피리바핸디헬러(18ug, 공개형)를 활성대조약으로 하여 비교 평가한 무작위배정, 이중눈가림(시험약 및 위약), 만성 투여(7일), 4기간, 8가지 치료, 위약 대조, 불완비 블록, 교차, 다기관 시험				
2b상	-중등도-매우 중증 COPD 환자 122명(남/녀 69/53) * 연령 63.4세(40-80세) * US, AU, NZ	-시험군 GFF MDI 72/9.6ug BID GFF MDI 36/9.6ug BID GP MDI 36ug BID FF MDI 9.6ug BID FF MDI 7.2ug BID Foradil Aerolizer 12ug BID 스피리바핸디할러 18ug QD 위약 MDI BID * 경구 흡입, 7일 * 파트A: 복합제 vs. 단일제 * 파트B: FF MDI vs. 위약, 포라딜, 스피리바	-유효성 -약동학 -약동/약력 -안전성	<유효성> - 치료 후 7일 째 FEV1 AUC0-12에서 GFF MDI 72/9.6ug은 GP MDI 36ug, FF MDI 9.6ug 대비 우월성 확인(복합제 대비 GP. FF 치료차 109mL, 116mL, p<0.0001) <약동학> - 복합제 투여 시 단일제 병용투여에 비해 각 성분의 노출이 약 10~15% 감소 - 용량 보정 여부에 관계없이 포라딜 12ug(10ug 포르모테롤푸마르산염 전달용량) 및 FF MDI 9.6ug의 생동성 입증됨 - FF MDI 7.2ug 및 9.6ug 제형간 포르모테롤푸마르산염 노출은 용량비례적으로 증가 <약동/약력학> - PD(FEV1)/PK(AUC 또는 Cmax) 결정 인자 결과에 근거하여 최적의 치료비를 정의하려고 했으나, FF의 두 용량간 차이가 나타나지 않아 모형화는 수행되지 않았음 <안전성> - 예상 가능한 진전(베타2효능제) 및 구강건조(항콜린성제제) 발생을 제외하고는 다른 이상반응에서 군간 차이가 없었음 - 5명의 환자에서 6건의 중대한 이상반응 보고되었으나 치료와 관련되지 않은 이상반응임
3. [PT0050801] 중등증에서 중증 COPD 환자에서 세가지 용량의 포르모테롤푸마르산염 MDI 단회투여를 공개형 시판 포르모테롤(포라딜에어로라이저)을 활성 대조약으로하여 비교평가한 무작위배정, 이중눈가림, 5-기간, 위약 및 활성대조, 교차, 다기관 시험				
1/2a상	-중등도-중증 COPD 환자 34명(남/녀 18/16) * 연령 65세(41-79세) * AU, NZ	-시험군 FF MDI 9.6ug FF MDI 4.8ug FF MDI 2.4ug 위약 MDI Foradil Aerolizer 12ug(공개) * 경구 흡입, 단회 * 충진량:전달량 = 12:9.6 = 6:4.8 = 3:2.4	-유효성 -약동/약력학 -안전성	<유효성> -FF MDI 9.6ug는 위약 MDI 대비 통계적으로 유의하게 더 우수한 기관지 확장 효과(FEV1 AUC0-12)를 입증, 포라딜에어로라이저 12ug과 유사항 기관지확장제 유효성 나타냄 -FF MDI 2.4, 4.8ug 용량은 기관지 확장 효과에 있어 위약 대비 통계적으로 유의한 효과는 확인되었으나, 포라딜에어로라이저에 대해서는 열등하게 나

				타남 <약동/약력학> - FF MDI 용량과 FF에 대한 전신 노출 사이의 명확한 선형 관계가 나타남 - FF MDI 9.6ug은 포라딜에어로라이저 12ug과 유사한 농도-시간 프로파일을 나타냄 - 포르모테롤 노출과 폐활량 측정 반응 간의 관련성에 있어 포르모테롤 MDI 및 포라딜에어로라이저 간 차이의 근거는 나타나지 않음 <안전성> - 세가지 용량 FF MDI 모두 안전 내약성 양호, 위약 및 포라딜에어로라이저와 유사한 안전성 프로파일 보임
4. [PT005003] 중등증에서 중증 COPD 환자에서 세가지 용량의 PT005의 유효성 및 안전성을 포라딜에어로라이저(12 및 24ug 공개형)를 활성대조약으로 하여 비교 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 6가지 치료, 위약대조, 교차 다기관 시험				
2b상	-중등도-중증 COPD 환자 50명(남/녀 26/24) * 연령 63세(46-77세) * US	-시험군 FF MDI 19.2ug(9.6ug 2회) FF MDI 9.6ug(4.8ug 2회) FF MDI 7.2ug(3.6ug 2회) 위약 MDI Foradil Aerolizer 12ug(공개) Foradil Aerolizer 24ug(공개) * 경구 흡입, 단회	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> - FF MDI는 평가된 모든 폐기능 평가 변수에서 위약 대비 우월하였음 - FF MDI 9.6, 7.2ug은 포라딜 12ug 투여 대비 열등하지 않음 <약동학> - FF MDI 9.6ug과 포라딜 12ug의 투여 후 전신노출 유사 -> 유효성 및 약동학 결과에 근거하여 3상시험의 용량으로 9.6ug이 적합 <안전성> - 모든 FF MDI 용량 내약성 양호
5. [PT0010801] 경증에서 중등증 COPD 환자에서 무작위배정, 이중눈가림, 단회투여, 4기간, 6가지 치료, 위약대조, 균형, 불완비 블록, 교차, 다기관, 활성 대조약인 공개형 티오트로피움 18ug(핸디헬러로 투여)와 비교한 4가지 PT001 MDI 용량의 용량증량시험				
1/2a상	-경증-중등증 COPD 환자 33명(남/녀 19/14) * 연령 59세(44-71세) * US	-시험군 GP MDI 144ug GP MDI 72ug GP MDI 36ug GP MDI 18ug 위약 MDI 스피리바헨디헬러 18ug(공개) * 경구 흡입, 단회	-유효성 -약동/약력학 -안전성	<유효성> - GP MDI는 평가된 모든 폐기능 평가 변수에서 위약 대비 우월하였음 - GP MDI 72, 144ug은 스피리바헨디헬러 대비 열등하지 않음. 1일 2회를 위해 반용량 추천됨 <약동/약력학> - 글리코피롤레이트 최고 혈장 농도는 신속히 도달(대체로 20분 이내), 용량 수준에 따라 증가, 연속 투여 후 다중 지수적으로 감소 - 반감기는 약10시간으로 추정, 대체로 노출은 용량비례적으로 증가 - 글리코피롤레이트 MDI 1일 2회 투여를 위한 적절한 용량평가를 위해 Emax 모형에서 36ug 1일 2회가 추천됨

				<안전성> - 모든 GP MDI 용량 내약성 양호

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성/안전성				
1. [PT001002] 네가지 용량의 PT001의 유효성 및 안전성을 중등증-중증 COPD 환자에서 아트로벤트 HFA 흡입 에어로졸(공개형)을 활성대조약으로 비교한 무작위배정, 이중눈가림, 만성투여(7일), 3-기간, 6가지-치료, 위약대조, 불완비 블록, 교차, 다기관 시험				
2b상	- 중등도 - 중증의 COPD 환자 103명(남/녀 55/48) * 연령 61세(41-76세) * US	-시험군 GP MDI 36ug BID GP MDI 18ug BID GP MDI 9ug BID GP MDI 4.6ug BID 위약 MDI BID 아트로벤트HFA 34ug QID(공개) * 경구 흡입, 7일	-유효성 -안전성	<유효성> - 모든 용량군에서 7일 치료 후 통계적, 임상적 유의한 위약 대비 FEV1AUC0-12증가가 입증 - MITT군에서 위약 대비 차이는 36~4.6ug 순서로 각각 155, 174, 121 및 191mL, 아트로벤트는 142mL(모든 군 p<0.0001) <안전성> - TEAE는 45명(44%) 보고, 위약 15%, 아트로벤트 31%, GP MDI 14~29% - 흔히 보고된 이상반응: 구강건조(12%), 기침(6%), 두통(4%), 구강건조 외에 임상적으로 의미있는 치료군간 차이 없음 - 중대한 이상반응 2건(COPD 악화, 심부정맥혈전증) 모두 시험 치료와 관련 없음 ☞(결론) 중등증~중증 COPD 환자에서 GP 4.6~36ug BID 만성 투여의 유효성 및 안전성 입증됨. GP MDI의 4.6ug 미만, 18ug 초과하지 않는 용량의 BID 투여에 대한 추가평가를 지지함
2. [PT001003] 스피리바핸디헬러를 활성대조약으로 비교하여 6가지 용량의 PT001의 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 만성투여(14일), 4기간, 8가지 치료, 위약 대조, 불완비 블록, 교차, 다기관 시험				
2b상	- 중 등 도 - 중 증 COPD 환자 140명(남/녀 75/65) * 연령 61세(43-78세) * US	-시험군 GP MDI 18ug BID GP MDI 9ug BID GP MDI 4.6ug BID GP MDI 2.4ug BID GP MDI 1.2ug BID GP MDI 0.6ug BID 위약 MDI BID 스피리바헨디헬러 18ug QD(공개) - 경구 흡입, 14일간	-유효성 -안전성	<유효성> - 모든 GP MDI 용량은 14일 치료후 위약 대비 통계적으로 유의한 FEV1 AUC0-12 증가를 나타냄. 18, 9, 4.6, 2.4ug에서이 증가는 임상적으로 의미있는 수준(100mL 이상)이었음 - MITT군에서 위약 대비 치료차는 18~0.6ug에 대해 각각 158, 126, 141, 121, 95, 63mL, 스피리바는 219mL($p \leq 0.016$), 어떤 용량에서도 스피리바 대비 비열등성 입증하지 못함 <안전성> - TEAE는 76명(54%) 대상자에서 보고됨. 위약 24%, 스피리바 26%, GP 22~30% - 가장 흔한 TEAE 구강건조(16%), 등의 통증, 기침, 고혈압(각 5%), 말초 부종(4%), 구강건조 이외에 치료군별 임상적 유의한 차이 없음

				- 중대한 이상반응 5명(COPD 악화 2명, 급성 심근 경색, 폐렴, 전립선염) ☞(결론) 가장 유효하고 내약성이 양호한 용량으로 GP MDI 188ug의 추가 평가를 뒷받침함
3. [PT0031002] 중등증-매우 중증 COPD 환자에서 2가지 용량의 PT003, 두가지 용량의 PT005 및 한가지 용량의 PT001의 유효성과 안전성을 포라딜에어로라이저(12ug 공개형) 및 스피리바핸디헬러(18ug, 공개형)를 활성대조약으로 하여 비교 평가한 무작위배정, 이중눈가림(시험약 및 위약), 만성투여(7일), 4-기간, 8가지 치료, 위약 대조, 불완비블록, 교차, 다기관 시험				
2b상	-중등도-매우중증 COPD 환자 122명(남/녀 69/53) * 연령 63세(40-80세) * US, AU, NZ	-시험군 GFF MDI 72/9.6ug BID GFF MDI 36/9.6ug BID GP MDI 36ug BID FF MDI 9.6ug BID FF MDI 7.2ug BID 포라딜 12ug BID 스피리바헨디헬러 18ug QD(공개) - 경구 흡입, 7일간	-유효성 -안전성 -약동/약력학	<유효성> -7일 치료 후 GFF MDI 72/9.6ug은 GP MDI 36ug 및 FF MDI 9.6ug 대비 우월성을 보임 (GFF MDI 72/9.6ug FEV1AUC0-12에 대한 각 성분 대비 치료차 각각 109mL, 116mL, p<0.0001) <안전성> -총 66.4%의 환자(122명 중 81명)가 AE를 보고함 -가장 흔히 보고된 AE(5% 이상)는 구강건조(19%), 두통(11%), COPD(악화)(7%), 기침(7%), 진전(6%) -5명의 환자가 6건의 SAE 보고(이물질 흡입, COPD 악화, 충수파열, 비정형성 흉통 및, 위염 및 복부동맥류 <약동/약력학> -GFF MDI로 투여 시 단일제보다 GP, FF의 노출약 10~15% 감소 -용량보정과 상관없이 포라딜12ug과 FF MDI 9.6ug간 생동성 입증됨 -FF MDI 7.2ug과 9.6ug 제형간 FF의 노출은 용량 비례적으로 증가
4. [PT003003] 중등증-중증 만성 폐쇄성폐질환 환자에서 PT003, PT005, PT001 및 포라딜에어로라이저의 안전성을 홀터 모니터링으로 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 14일 다기관 시험				
2b상	- 중 등 도 - 중 증 COPD 환자 237명 (남 / 녀 115/122) * 연령 64세(41-80세) * US, AU, NZ	-시험군 GFF MDI 36/9.6ug BID GP MDI 36ug BID FF MDI 9.6ug BID 스피리바헨디헬러 18ug QD(공개) - 경구 흡입, 14일간	-안전성	<안전성> - 해당 시험에서 평가된 모든 GFF MDI 및 그 성분 용량에서 임상적으로 의미있는 심박수 변화를 포함한 심혈관계 안전성에 대해 알려진 잠재적 계통 효과가 관찰되지 않았으며, 안전성 프로파일은 12ug과 유사 - 기저치 대비 QTcF 변화를 비롯한 ECG 지표에서 명백한 유해한 변화 또는 치료군간 차이 확인되지 않음
5. [PT003004] 중등증에서 중증 COPD 환자에서 4가지 용량의 GFF MDI의 유효성 및 안전성을 개별성분을 활성대조약으로 하여 비교 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 만성투여(7일), 2기간, 6가지 치료, 불완비 블록, 교차, 다기관 시험				
2b상	- 중 등 도 - 중 증 COPD 환자 185명 (남 / 녀 107/78) * 연령 62세(40-80	-시험군 GFF MDI 36/9.6ug BID GFF MDI 36/7.2ug BID GFF MDI 18/9.6ug BID GFF MDI 9/9.6ug BID GP MDI 36ug BID	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> - 모든 용량의 GFF가 7일째 FEV1AUC0-12에서 GP 대비 통계적으로 유의한 증가를 나타냄 - GFF와 FF의 치료 쌍비교 중 어떤 것도 통계적으로 유의하지 않음

	세) * US	FF MDI 9.6ug BID - 경구 흡입, 7일간		<안전성> - TEAE는 69명(37%) 환자에서 관찰, GP군 25%, FF군 23%, GFF군 19~31% - 가장 흔한 TEAE는 구강건조(9%), COPD 악화 5%, 진전 4%, 두통 3%, 임상적으로 의미있는 군간 차이 없음 - 3명의 환자가 SAE 경험(신우신장염, 급성신부전, 저칼륨혈증, 저칼륨혈증은 치료와 관련된 것으로 간주) ☞(결론) GP 저용량 탐색을 포함하는 추가적인 GFF MDI의 용량 범위 시험 필요
6. [PT003005] 중등증에서 중증 COPD 환자에서 5가지 용량의 PT003, 한가지 용량의 PT001 및 한가지 용량의 PT005의 유효성 및 안전성을 스피리바 핸디헬러를 활성대조약으로 하여 비교평가한 무작위배정, 이중눈가림, 만성투여, 4기간, 8가지 치료 불완비 블록, 교차, 다기관시험				
2b상	- 중 등 도 - 중 증 COPD 환자 159명(남/녀 83/76) * 연령 63세(42-80세) * US	-시험군 GFF MDI 18/9.6ug BID GFF MDI 9/9.6ug BID GFF MDI 4.6/9.6ug BID GFF MDI 2.4/9.6ug BID GFF MDI 1.2/9.6ug BID GP MDI 18ug BID FF MDI 9.6ug BID 스피리바핸디헬러 18ug QD - 경구 흡입, 7일간	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> - FEV1AUC0-12에 대해 GFF MDI 18/9.6ug은 각 단일제 대비 통계적, 임상적으로 유의한 증가($p<0.0001$) GP 대비 139mL, FF 대비 124mL - GFF MDI 9/9.6ug, 4.6/9.6ug, 2.4/9.6ug은 각 단일제 대비 통계적 유의한 증가(GP 대비 $p<0.0001$, FF 대비 $p\leq0.0011$) - GFF MDI 18/9.6ug에 한해 스피리바 대비 100mL 초과하는 FEV1AUC0-12 나타남 <안전성> - TEAE는 100명(62.9%) 환자에서 관찰, GP군 36.4%, FF군 28.8%, GFF군 14.7~28.4% - 가장 흔한 TEAE는 구강건조 17%, 진전 7.5%, 구토, COPD 악화, 기침, 비인두염 각각 3.8%, 설사, 상기도감염, 두통 각각 3.1% - 시험기간 중 2명 사망(심폐 정지 및 급사), 4명의 다른 대상자가 일과성 허혈 발작, 척추 압박 골절, 기흉 및 빈맥의 투여 후 발생 SAE 경험 ☞(결론) GFF MDI 18/9.6ug BID에서 가장 큰 폭의 임상적으로 의미있는 이익 입증되어 제3상 임상시험으로의 이행 근거 제공
7. [PT001004] 중등도-중증 COPD 일본인 환자에서 3개 용량의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 장기투여(7일), 4-기, 4-치료군, 위약대조군, 교차, 다기관 시험 *국문CTD M2.7.6.에는 요약문이 빠져있으나, 원문에는 있음				
2b상	- 중 등 도 - 중 증 COPD 환자 66명(남/녀 63/3) * 연령 68세(47-79세) * 일본	-시험군 GP MDI 28.8ug BID GP MDI 14.48ug BID GP MDI 7.2ug BID 위약 MDI BID - 경구 흡입, 7일간	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> - 1차 평가변수: 8일째 최저 1차 FEV1 반응이 세 용량군 모두 위약 대비 통계적으로 유의하게 관찰(108-131mL, $p<0.0001$) <안전성> -20명의 TEAE 보고, GP군 고용량부터 저용량순으로 5명, 6명, 7명, 위약 6명으로 군간 차이 없음 -2명 이상 발생한 가장 흔한 이상반응 비인두염,

				발적 -SAE는 2명, 위약에서 폐렴, COPD 악화
8. [PT003006] 중등도에서 매우 중증 COPD 대상자에서 PT003, PT005, PT001의 유효성과 안전성을 위약 및 활성 대조약인 스피리바 핸디헬러와 비교평가한 무작위배정, 이중눈가림, 만성투여(24주), 위약 대조, 평행군, 다기관 시험				
3상	-중등도-매우중증 COPD 환자 2103명 (남/녀 1182/914) * 연령 63세(40-80세) * US, AU, NZ	-시험군 GFF MDI 14.4/9.6ug BID GP MDI 14.4ug BID FF MDI 9.6ug BID 위약 MDI BID 스피리바핸디헬러 18ug QD(공개) - 경구 흡입, 24주	-유효성 - 약동학 (상호작용) -안전성	<유효성> - GFF는 공동1차 변수인 24주까지 기저치 대비 오전 투여전 최저 FEV1 변화에서 위약(158mL, p<0.0001), GP(60mL, p<0.0001), FF(64mL, p<0.0001) 대비 유의한 개선 → 1일째 FF는 5분 이내 강력한 기관지 확장제 치료 효과에 기여 GP 성분의 효과는 1시간 경과에 걸쳐 꾸준히 증가 - GFF는 공동1차 변수인 24주까지 TDI 중심 점수로 측정된 호흡곤란에 있어 위약 대비 통계적으로 유의한 개선 나타냄. 2차 평가에서 복합제 대비 각 성분 GP 대비 유의한 개선(0.47단위, p=0.0003), FF 대비 수치적 개선(0.16단위, p=0.1060) - 12시간 PFT 하위 시험: 제12주째 FEV1AUC0-12 평균에서 GFF는 위약 및 각 성분, 공개형 스피리바에 대해 통계적으로 유의한 개선 나타냄 <약동학> -중등증-매우중증COPD 환자에서 GFF, GP, FF PK 프로파일 유사 -PK 결과에서 GP 및 FF 간 의미있는 약물 상호작용 시사되지 않았음 <안전성> - 투여 후 발생 AE: GFF 62.9%, FF 59.5%, GP 58.8%, 위약 62.7%, 스피리바 62.7% - 위약군 대비 GFF에서 더 높은 발생률을 보인 흔히 보고된 TEAE는 기침, 관절통, 치아 농양, 구강 건조, 불안, 발생률 차이는 2% 미만으로 적었음 - 사망 8건 발생(GFF군 4명(0.8%), 스피리바 4명(0.9%)), 심혈관계 원인 3건, 호흡기 또는 심혈관계 이외의 원인에서 기인한 사망 5건 - 중대한 TEAE는 군간 유사한 발생률로 보고됨. 폐렴이 GFF군, GP군에서 위약군 및 FF군 대비 더 높음 - 전체 치료군에서 제일 투여후 30분, 2시간, 치료 종료시(다음 투여) 전 30분, 후 30분, 2시간 시점에서 QTcF, PR, QRS 간격이 기저치 대비 의미 있는 변화 없음. 심박수 또는 SBP 또는 DBP에 있어 시간 경과에 따른 현저한 변화 관찰되지 않았음
9. [PT003007] 중등증에서 매우 중증 COPD 환자에서 PT003, PT005 및 PT001의 유효성과 안전성을 위약 대비 평가한 무작위 배정, 이중눈가림, 만성투여(24주), 위약 대조, 평행군, 다기관 시험				
3상	-중등도-매우중증	-시험군	-유효성	<유효성>

	COPD 환자 1615명 (남 / 녀 886/723) * 연령 63세(40-80세) * US, AU, NZ	GFF MDI 14.4/9.6ug BID GP MDI 14.4ug BID FF MDI 9.6ug BID 위약 MDI BID - 경구 흡입, 24주	-안전성	- GFF는 공동 1차 변수인 24주까지 기저치 대비 오전 투여전 최저 FEV1 변화(129mL, p<0.0001) 및 2차 평가변수인 24주까지 기저치 대비 최고 FEV1 변화(278mL, p<0.0001) 등 모든 폐기능 평가 변수에 대해 위약 대비 통계적 유의한 개선 보임 - GFF는 24주째 기저치 대비 최고 FEV1 변화가 GP, FF(129mL, 76mL, 모두 p<0.0001) 대비 통계적으로 유의한 개선 보임 - GFF는 공동 일차평가변수인 24주까지의 호흡곤란지수(TDI)에서 위약(0.33 단위, p=0.0041), GP(0.21단위, p=0.0199), FF(0.28단위, p=0.0028) 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냄 <안전성> -투여후 발생 AEs는 군간 유사 -GFF군에서 위약군 대비 더 높은 발생률을 보인 (최소 1% 이상) 이상반응은 요로감염, 기침, 구강인두 통증, 발생률 차이는 2% 미만으로 적음 -4명의 투여 후 사망 보고(위약, GP군 각각 1명은 심혈관계 원인으로 사망, FF, GFF는 심혈관계, 호흡기계 이외의 원인으로 사망) -24시간 홀터 하위시험: 일차 홀터 모니터링 평가변수인, 제 4 주째 24-시간 베이스라인 대비 평균 HR 변화에 대해, 각 활성 치료군 (-0.1 ~ -1.1 bpm) 및 위약 MDI 군 (+0.2 bpm)에 걸쳐 소폭의 변화가 나타남. GFF MDI 14.4/9.6 µg, FF MDI 9.6 µg, 및 GP MDI 14.4 µg 의 위약 MDI 대비 그리고 GFF MDI 14.4/9.6 µg 의 각 성분 대비 LS 평균차의 폭은 적었으며 (≤1.2 bpm), 치료차에 대한 95% CI 는 모든 치료군에 걸쳐, 영향이 있는 경우, 그 정도가 최대 1.9 bpm 증가 또는 2.9 bpm 감소임을 시사. HR에 대해, 이러한 차이는 임상적으로 관련된 것으로 사료되지 않음.
10. [PT003008] 중등도-매우 중증 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 대상자에서 PT003, PT001 및 PT005의 안전성 및 유효성을 스피리바핸디헬러를 활성대조약으로 하여 비교 평가한 28주, 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군, 활성 대조 안전성 연장 시험				
3상	-중등도-매우중증 COPD 환자 893명 (남 / 녀 508/384) * 연령 63세(40-80세) * US, AU, NZ *PT003006 또는 PT003007 시험 완료자 *장기안전성(52주,	-시험군 GFF MDI 14.4/9.6ug BID GP MDI 14.4ug BID FF MDI 9.6ug BID 스피리바헨디헬러 18ug QD(공개) - 경구 흡입, 28주(* 결과는 52주까지 통합자료 제시)	-안전성 -유효성	<안전성> - 각군에서 유사한 안전성 패턴 확인 - GFF군에서 가장 흔히 보고된 TEAE는 비인두염, 기침, 상기도 감염, 요로감염, COPD 악화, 부비동염, 대체로 단일제군과 유사 - 3시험의 활성치료군에서 총13건의 사망 발생, 스피리바군(5명, 1.1%), GFF군(5명, 0.5%), FF군(2명, 0.2%), GP군(1명, 0.1%) 순서로 발생, 7명은 심혈관계 원인, 나머지 6명 심혈관계, 호흡기계 이외의 사망 - 약물 관련 TEAE 호흡곤란, 기침, 구강건조, 두통

	선행시험24주+동시험28주)			- MACE 발생률 매우 낮았고, 군간 유사 - 모든 치료군에서 간기능 관련 신규 발생 또는 악화 발생률 낮음, 대체로 치료군간 유사 - QTcF, PR, QRS 간격 의미있는 기저치 대비 변화 관찰되지 않음 <유효성> -GFF군은 GP군 및 FF군 대비, 일차 평가변수인 52 주에 걸친 기저치 대비 오전 투여전 최저 FEV1 변화 (57 mL 및 65 mL, 각각; p<0.0001) 및 이차 평가 변수인 52 주에 걸친 투여후 2 시간 이내 기저치 대비 최고 FEV1 변화 (129 mL 및 88 mL, 각각; <0.0001)에 있어, 통계적으로 유의한 폐기능 개선 보임 -스피리바군 대비 GFF군은 폐기능 개선에 있어, 52 주에 걸친 베이스라인 대비 오전 투여전 최저 FEV1 변화 (25 mL; p=0.0117) 및 52 주에 걸친 투여후 2 시간 이내 베이스라인 대비 최고 FEV1 변화 (93 mL; p<0.0001)의 통계적으로 유의한 개선 나타냄
11. [PT003011] 중등증-매우 중증 COPD 대상자에서 4주간의 PT003 치료 후 24시간 폐기능 프로파일을 활성 대조약인 공개형 스피리바레스피맷 및 위약과 비교 평가한 무작위배정, 제3b상, 3-기간, 세가지-치료, 이중 눈가림, 다기관, 교차 시험				
3b상	-중등도-매우중증 COPD 환자 80명(남/녀 30/50) * 연령 62세(40-79세) * US	-시험군 GFF MDI 14.4/9.6ug BID 위약 MDI BID 스피리바핸디헬러 18ug QD(공개) - 경구 흡입, 4주	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> -GFF MDI 치료는 제 29 일째 24 시간에 걸쳐 FEV1에 대해 위약 MDI 또는 스피리바 치료 대비 더 큰 폭의 효과 나타냄. BID GFF MDI 투여는 완건하고, 0 - 12시간 및 12 - 24 시간 동안, 유사한 기관지 확장 반응을 유발하여, 해당 투여 계획으로 지속적인 치료 이익을 얻을 수 있음을 시사 -GFF MDI 치료로 LS 평균 FEV1 AUC0-24 에 있어 위약 MDI 대비 265 mL 의 개선, 및 LS 평균 FEV1 AUC0-24 에 있어 스피리바 대비 80 mL 개선이 나타났고, 모두 통계적으로 유의(p ≤0.0001) <안전성> -전체, 36 명의 대상자 (45.0%)가 TEAE 보고: GFF MDI 치료 후 19명(25.3%), 위약 MDI 치료 후 15 명(20.8%), 및 스피리바 치료 후, 16 명 (21.9%). 위약 MDI (5.6%) 또는 스피리바 (4.1%) 대비, GFF MDI(9.3%) 치료 후에, 시험자가 시험약과 관련되었다고 간주한 TEAE 를 보인 대상자 수가 더 많았음. -중대한 TEAE 및 중도탈락을 초래한 TEAE 발생률은 낮았고, 치료 간 유사. 본 시험 중 사망은 보고되지 않았음

				-가장 흔히 보고된 TEAE는 위장관 장애(14명, 17.5%), 감염(11명, 13.8%), 모든 치료군 유사 -모든 군 HR, SBP, DBP, ECG 치료군간 유사
12. [PT003012] 중등증-매우 중증 COPD 대상자에서 PT003 및 위약MDI 4주 치료 후 24시간 폐기능 프로파일 평가한 무작위배정, 제3b상, 2기간, 두가지-치료 이중눈가림, 다기관, 교차 시험				
3상	-중등도-매우중증 COPD 환자 43명(남/녀 25/18) * 연령 61세(46-80세) * US	-시험군 GFF MDI 14.4/9.6ug BID 위약 MDI BID - 경구 흡입, 4주	-유효성 -약동학 -안전성	<유효성> -GFF MDI 치료 제 29 일째 24 시간에 걸쳐 FEV1 에 대해 위약 MDI 대비 더 큰폭의 효과, BID GFF MDI 투여는 완건하고, 0 - 12 시간 및 12-24 시간 동안, 유사한 기관지 확장 반응 유발, 해당 투여 계획으로 지속적인 치료 이익 있음 시사 -GFF MDI 치료로 LS 평균 FEV1 AUC0-24에 있어 위약 MDI 대비 249mL 의 개선이 나타났으며, 이는 통계적으로 유의($p<0.0001$). -GFF MDI 치료로, LS 평균 베이스라인 대비 최고 FEV1 변화에 있어 위약 MDI 대비 제 29 일 오전에 276 mL 및 제 29일 저녁에 293 mL의 개선이 나타났음. 모두 통계적으로 유의 ($p<0.0001$). -GFF MDI 치료로, LS 평균 오전 투여전 최저 FEV1에 있어, 위약 MDI 대비 제 29 일째 142 mL 및 제 30 일째 154 mL 개선; 모두 통계적으로 유의($p<0.0001$). <안전성> -14명의 대상자 TEAE 보고, 군간 유사 -가장 흔하게 발생한 TEAE는 고혈압(3명, 7%), 호흡곤란 및 부비동 충혈(각 2명, 4.7%) -SAE는 총2명, 감염 - 1명의 GFF군에서 위장염, 1명의 위약군에서 사지농양
13. [PT003016] 중등-매우 중증 만성 폐쇄성 폐질환 성인 대상자에서 글리코피로니움 및 포르모테롤 푸마르산염 정량 흡입기의 공개형, 다기관, 용량표시기 시험 *목적: 정상적인 대상자 취급 조건하에서 GFF 사용기간에 걸쳐 용량 표시기 성능 평가(정확도, 신뢰도 및 기능)				
3b상	-중등도-매우중증 COPD 환자 138명(남/녀 70/68) * 연령 62.1세 (41-79세) * US	-시험군 GFF MDI 14.4/9.6ug BID - 경구 흡입, 4주, 공개시험	- 용량표시기 성능	<용량표시기 성능 결과> - CRF 또는 실험실 작동 횟수로 측정 시, GFF MDI 14.4/9.6 µg 용량 표시기는 대상자 보고 작동과 매우 양호한 일치도를 나타냄. 정상 대상자 취급 조건 하에서 FF MDI 용량 표시기의 기능, 신뢰도 및 정확도가 입증 <안전성> -가장 흔히 보고된 TEAE는 COPD: 상기도 감염, 기침, 호흡곤란, 비인두염, 요로감염, 말초 부종,

				통증 및 오심 -3명의 대상자 SAE 보고, 1명- COPD 악화, 2명 - 전이성 종양, 전이성 흉통 동반

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- PT003006, PT003007, PT003008

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상 임상시험에서는 1차 유효성 평가변수로 최저 FEV1과 호흡곤란지수(TDI)로 평가하여 위약, 각 성분 대비 우월성을 입증하였으며, 52주간의 장기 투여 동안 유효성이 유지됨을 확인함. 또한, LAMA 단일제제인 스피리바흡입용캡슐 대비 우월성 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심혈관계 영향에 대한 연구가 실시되었고 이에 대해 기저치 대비 유의한 영향이 확인되지는 않았으며, 전체적인 안전성 프로파일은 단일제에서 예상된 효과에서 벗어나지 않음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학 시험을 통해 복합제에서 단일제와 PK 패턴이 유사함을 입증하였으며, 용량반응시험을 통해 신청 용법 용량의 근거 제시됨. 약물 상호작용에 대한 단독의 시험은 실시되지 않았으나, 건강한 대상자 (PT003009 및 PT003010) 및 COPD 대상자 (PT0031002 및 PT003006) 시험에서의 자료의 비컴파트먼트 분석에 근거한 상대 BA 평가하여 유사성 확인함
- 3상 임상시험에서는 1차 유효성 평가변수로 최저 FEV1과 호흡곤란지수(TDI)로 평가하여 위약, 각 성분 대비 우월성을 입증하여 타당하였으며, 52주간의 장기 투여 동안 유효성이 유지됨을 확인함. 또한, LAMA 단일제제인 스피리바흡입용캡슐 대비 우월함을 입증함
- 안정성 자료에서도 심혈관계 영향에 대한 연구가 실시되었고 이에 대해 기저치 대비 유의한 영향이 확인되지는 않았으며, 전체적인 안전성 프로파일은 단일제에서 예상된 효과에서 벗어나지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	심비코트 터부헬러	심비코트 라피헬러	포스터 100/6	포스터넥스트할러	조터나 흡입용캡슐 110/50㎍	듀어클리어 제뉴에어 400/12㎍
주성분	부데소니드/포르모테롤		베클로메타손/포르모테롤		인다카테롤/ 글리코피로니움	아클리디니움/ 포르모테롤
제품함량	80/4.5㎍ 160/4.5㎍ 320/9㎍	40/2.25㎍ 80/2.5㎍ 160/2.5㎍	100/6㎍ (전달용량: 84.6/5㎍)		110/50㎍ (전달용량: 85/44㎍)	400/12㎍ (전달용량 340/118㎍)
허가일	2001.02.06	2015.5.29.	2008.7.24.	2017.1.13.	2014.5.23.	2015.2.26.
업소명	아스트라제네카(주)		코오롱제약(주)		한국산도스(주)	대웅제약(주)
효능효과	천식환자의 치료 중증의 COPD (160/4.5㎍, 320/9㎍)	천식환자의 치료 중증의 COPD (160/2.5㎍)	1. 지속성 기관지 확장제와 흡입용 코르티코스테로이드의 병용요법이 적절하다고 판단된 천식의 치료 2. 정기적인 지속성 기관지 확장제 치료에도 불구하고 반복적 악화 이력이 있는 중증 COPD 환자의 증상 치료		기관지확장제로 COPD의 증상 경감을 위한 유지요법제	기관지확장제로 COPD의 유지요법제
용법용량	(COPD) 1회 1번, 1일 2회 흡입		(COPD) 1회 2번, 1일 2회 흡입		1일 1회, 1캡슐 흡입	1회 분무량을 1일 2회 흡입

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2019.06.26
제품명	베베스피에어로스피어7.2/5.0 마이크로그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	
주성분 및 함량	글리코피로니움브롬화물(별규) 10.4 마이크로그램 포르모테롤푸마르산염수화물(별규) 5.8 마이크로그램		
효능·효과	기관지확장제로서 성인의 만성폐쇄성폐질환의 증상 완화를 위한 유지요법제		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 심장 장애	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서, 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 기이성 기관지 경련	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서, 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
• 중증 신장애 환자에서의 사용 • 중증 간장애 환자에서의 사용 • 임신 및 수유부 중의 사용 • 적응증 외 사용	▸ 일반적인 의약품 감시활동 ▸ 시판후조사(사용성적조사)	첨부문서, 환자용 사용설명서

* 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)