

신약 허가보고서

접수일자		2015.09.04.	접수번호	20140151734
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)		한국베링거인겔하임(주)		
제품명		바헬바레스피맷		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		티오토로폼브롬화물수화물 올로다테롤염산염 [DMF 공고 번호 : 수2807-7-ND]		
제조/수입 품목		수입 품목		
제형/함량		제형: 정량 흡입제 함량: 100mL 중 티오토로폼브롬화물수화물 28.27mg(티오토로폼으로서 22.62mg), 올로다테롤염산염 24.76mg (올로다테롤로서 22.62mg)		
신청 사항	효능효과	만성기관지염 및 폐기종 등의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 기도폐쇄 감소, 삶의 질 개선, 관련된 호흡곤란 감소, 운동내성 향상 및 악화의 감소를 위해 장기, 1일 1회 요법의 유지요법으로 사용		
	용법용량	성인 권장용량은 티오토로폼으로서 5mcg 및 올로다테롤로서 5mcg이며 매일 같은 시간대에 1일 1회 레스피맷 흡입기를 2번 분사하여 투여한다. 1. 고령자 고령자에게도 이 약 권장용량을 투여할 수 있다. 2. 간장애 및 신장애 이 약은 주로 신장으로 배설되는 티오토로폼과 주로 간에서 대사되는 올로다테롤을 함유하고 있다. (1) 간장애 경증 및 중등증의 간장애를 가진 환자의 경우 이 약을 권장용량으로 사용할 수 있다. 중증의 간장애 환자에 올로다테롤을 사용한 자료는 없다. (2) 신부전환자 신장애 환자도 권장용량으로 이 약을 사용할 수 있다. 이 약은 주로 신장으로 배설되는 티오토로폼을 함유하고 있으므로, 중등증 내지 중증의 신장애 환자에서는 면밀한 관찰 하에 이 약을 사용해야 한다.		

		3. 소아 이 약을 소아에 사용했을 때의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 소아의 만성폐쇄성폐질환에는 사용하지 않는다.	
최종 허가 사항	허가일자	2015.8.31.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		• 미국: 2015.05.21. 품목허가 • 영국: 2015.06.16. 품목허가	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	김은영, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 김호정, 최기환 (기시) 이경아, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박정진, 황혜령, 우선욱, 김상봉

* 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

권장용량: 티오토로핀으로서 5ug 및 올로다테롤로서 5ug이며, 매일 같은 시간대에 1일 1회 레스피맷 흡입기를 2번 분사하여 흡입한다.

권장용량을 초과하여 사용하지 않는다. 이 약은 흡입용으로만 사용한다.

1. 고령자

고령자에게도 이 약 권장용량을 투여할 수 있다.

2. 간장애 및 신장애 환자

이 약은 주로 신장으로 배설되는 티오토로핀과 주로 간에서 대사되는 올로다테롤을 함유하고 있다.

1) 간장애 환자

경증 및 중등증의 간장애를 가진 환자의 경우 이 약을 권장용량으로 사용할 수 있다.

중증의 간장애 환자에 올로다테롤을 사용한 자료는 없다.

2) 신장애 환자

신장애 환자도 권장용량으로 이 약을 사용할 수 있다.

이 약은 주로 신장으로 배설되는 티오토로핀을 함유하고 있으므로, 중등증 내지 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 50 ml/분 이하)에서는 면밀한 관찰 하에 이 약을 사용해야 한다.

3. 소아

이 약의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았으므로 18세 미만의 소아에게는 사용하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 1일 1회 투여하는 기관지 확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련 시 1차 치료약으로 또는 급성 증상의 완화를 위해 사용하지 않는다. 급성 사건의 경우, 속효성 베타-2 아드레날린 효능제가 사용되어야 한다.

2) 다른 흡입요법과 마찬가지로 이 약은 치명적인 역설기관지연축(paradoxic bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 다른 치료를 실시해야 한다.

3) 이 약에 포함된 지속성 베타2-아드레날린 효능제(LABA: Long acting beta2-adrenergic agonists)는 천식과 관련된 사망의 위험을 증가시킬 수 있으므로 천식환자에 이 약을 투여하지 않는다. 천식에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 협우각 녹내장 환자나 요저류 환자는 이 약을 사용할 때 주의해야 하며, 이 약이 눈으로 들어가지 않도록 주의해야 한다. 환자에게 급성 협우각 녹내장의 징후 및 증상에 대하여 알려주고, 징후 및 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다.

5) 이 약 투여 후 즉시형 과민반응이 나타날 수 있다.

6) 항콜린성 약제를 사용할 경우 관찰되는 구강건조는 장기적으로 충치를 일으킬 수도 있다.

7) 1일 1회를 초과하여 사용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 티오토로프 또는 올로다테롤 또는 이 약의 다른 첨가제에 과민한 환자

2) 아트로핀 또는 그 유도체(예: 이프라트로프, 옥시트로프, 글리코피로늄, 아클리디늄, 유메클리디늄 등)에 과민반응이 있었던 환자

3) 천식환자 (1. 경고 3) 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관계 질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자 등)(5. 일반적주의 2), 3)항 참조)

2) 협우각녹내장, 전립선비대 또는 요저류 환자

3) 경련성 장애 환자

4) 갑상선 중독증 환자

- 5) 저칼륨혈증 환자 (5. 일반적주의 4) 항 참조)
- 6) 당뇨병 환자 (5. 일반적주의 5) 항 참조)
- 7) 갈색세포종 환자
- 8) 중등증에서 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 50 ml/분 이하)
- 9) 중증의 간장애 환자

4. 이상반응

만성폐쇄성폐질환 환자 7151명에 대한 활성 대조군, 평형군 및 교차 임상시험을 통해 이 약의 안전성을 평가하였다. 총 1988명의 만성폐쇄성폐질환 환자에서 이 약의 목표용량인 티오토로프 5ug 및 올로다테롤 5ug을 투여했다.

두 개의 활성대조, 평행군, 장기투여(52주) 임상시험에서 확보된 자료로부터 이 약의 이상반응을 확인하였다. 이 약 투여군의 전반적인 이상반응 발생빈도는 이 약의 단일 구성성분인 티오토로프 5ug 또는 올로다테롤 5ug 투여환자에서의 이상반응 발생빈도와 유사하게 나타났다(각각 74%, 73.3% 및 76.6%). 가장 흔하게 나타난 이상반응은 만성폐쇄성폐질환의 악화와 폐렴이었다.

빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 알려지지 않음

발현기관	이상반응	발현빈도
감염증 및 기생충 감염	비인두염	매우 흔하게
대사 및 영양 이상	탈수	알려지지 않음*
신경계 이상	어지러움	흔하지 않음
	불면증	흔하지 않음
	두통	흔하지 않음
시각이상	시야흐림	드물게
	녹내장	알려지지 않음*
	안압상승	알려지지 않음*
심장이상	심방세동	흔하지 않음
	심계항진	흔하지 않음
	빈맥	흔하지 않음
	심실상 빈맥	드물게
혈관이상	고혈압	흔하지 않음
기관계, 흉부 및 종격동 이상	기침	흔하지 않음
	발성장애	드물게
	코피	드물게
	후두염	드물게
	인두염	드물게
	기관지연축	알려지지 않음*
	부비동염	알려지지 않음*
위장관계 이상	구강건조	흔하게
	변비	흔하지 않음
	치은염	드물게

	구역	드물게
	구강인두부 칸디다증	드물게
	장폐쇄 마비를 포함한 장폐색증	알려지지 않음*
	충치	알려지지 않음*
	연하곤란	알려지지 않음*
	위식도역류질환	알려지지 않음*
	설염	알려지지 않음*
	구내염	알려지지 않음*
피부 및 피하조직이상, 면역계 이상	혈관부종	드물게
	두드러기	드물게
	즉시형 반응을 포함한 과민증	드물게
	소양증	드물게
	아나필락시스반응**	알려지지 않음*
	발진	알려지지 않음*
	피부건조	알려지지 않음*
	피부감염 및 피부궤양	알려지지 않음*
근골격계 및 연결조직 이상	요통**	흔하게
	관절통	드물게
	관절부종	알려지지 않음*
신장 및 요로계 이상	요저류	드물게
	배뇨곤란	드물게
	요로감염	알려지지 않음*

* 95% 확실성으로 빈도분류는 흔하지 않음보다 크지 않다고 판단되나 낮을 수도 있음.
1302명의 임상시험 자료에서 발생하지 않은 이상반응이므로 정밀한 빈도예측이 불가함.

** 이 약의 개별성분에서는 보고되지 않았으나 이 약에서만 보고된 이상반응

상기 이상반응 중 다수는 이 약의 구성성분인 티오토로폼의 항콜린성 또는 올로다테롤의 베타-아드레날린성 이상반응이었다.

- 항콜린성 이상반응: 이 약의 52주간의 장기 투여임상시험에서 매우 흔하게 나타난 항콜린성 이상반응은 구강건조이며, 이 약 투여군에서 약 1.7%, 티오토로폼 5ug 투여군에서 약 2.7%, 올로다테롤 5ug 투여군에서 약 1% 보고되었다. 구강건조로 인해 이 약 투여군 1,029명 중 1명의 환자가 시험을 중단하였다. 항콜린작용은 연령이 증가할수록 상승한다.

- 베타-아드레날린성 이상반응: 이 약의 52주간의 장기 투여임상시험에서 매우 흔하게 나타난 베타-아드레날린성 이상반응은 심계항진, 빈맥, 고혈압이다.

- 위에 기술되지 않은 베타-아드레날린 효능제 분류와 관련된 다음의 기타 이상반응의 발생도 고려해야만 한다; 부정맥, 심근성 허혈, 협심증, 저혈압, 떨림, 두통, 신경과민, 구역, 근경련, 피로, 거북함(malaise), 저칼륨혈증, 당뇨병 및 대사성산증

5. 일반적 주의

1) 안전성 및 유효성이 연구되지 않은 천식에서 사용되어서는 안 된다.

2) 전신작용

이 약은 지속형 베타2-아드레날린 효능제를 함유하고 있으므로 심혈관계 장애, 특

히 관상동맥부전증, 심장 부정맥, 비후성 폐쇄성 심근병증 및 고혈압 환자, 경련성 질환 또는 갑상선중독증 환자, QT 간격의 연장이 알려지거나 의심되는 환자 및 교감신경흥분성 아민에 특이하게 반응하는 환자에서는 주의해서 투여해야 한다.

3) 심혈관계 작용

다른 베타2-아드레날린 효능제와 마찬가지로, 올로다테롤은 일부 환자에서 맥박속도, 혈압증가, 및/또는 기타 증후로 나타나는 임상적 의미가 있는 심혈관계작용을 일으킬 수 있다. 이러한 작용이 발생하는 경우, 이 약물의 투여를 중단해야 한다. 또한, 베타-아드레날린 효능제는 그 임상적 의미가 알려지지 않은 T파 편평화와 ST 분획 저하 등의 심전도 변화를 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다.

4) 저칼륨혈증

베타2-아드레날린 효능제는 일부 환자에서 현저한 저칼륨혈증을 일으킬 수 있으며, 이는 심혈관계 이상반응을 야기할 수 있는 잠재적 위험을 지닌다. 혈청 칼륨 저하는 대개 일시적으로 나타나며 칼륨 보충을 요하지는 않는다. 중증 만성폐쇄성폐질환 환자에서 저칼륨혈증은 저산소증 및 병용약물에 의해 악화될 수 있으며, 이는 심부정맥에 대한 민감성을 증가시킬 수 있다.

5) 고혈당증

베타2-아드레날린 효능제의 고용량 흡입으로 혈당을 높일 수 있다. 이 약물은 지속성 베타2-아드레날린 효능제를 함유하는 어떠한 약물과도 함께 사용되어서는 안 된다. 속효성 베타2-아드레날린 효능제를 정기적으로(예 1일 4회) 사용하고 있는 환자의 경우 급성 기관지 증후군 증상의 경감을 위해서만 이 약물을 투여하도록 지시 받아야 한다.

6) 이 약의 운전 및 기계조작 시의 영향에 대해 연구된 바 없다. 이 약의 사용으로 어지러움, 시야혼탁 등의 증상이 보고되었다는 것을 환자에게 알려야 한다. 운전이나 기계 조작 시에는 주의를 기울일 것을 권고해야 한다. 환자가 이러한 증상을 경험하는 경우, 운전 또는 기계조작 등의 잠재적으로 위험한 작업은 피해야만 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 다른 약과의 공식적인 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 약물상호작용에 대한 임상근거 없이 이 약은 속효성 베타-아드레날린 효능제 및/또는 흡입용 코르티코스테로이드와 병용투여 된 바 있다.

2) 다른 항콜린약물과 이 약의 구성성분인 티오토로프의 병용투여에 대해서는 연구된 바 없으므로, 이 약과 기타 항콜린 약물의 병용투여는 권장되지 않는다.

3) 아드레날린성 약물과의 병용투여는 이 약의 이상반응을 증가시킬 수 있다.

4) 크산틴 유도제, 스테로이드 또는 비칼륨저류성 이뇨제와의 병용 투여는 아드레날린 효능제의 저칼륨혈증 작용을 증가시킬 수 있다(5. 일반적주의 4)항 참조).

5) 베타 아드레날린 차단제는 이 약 성분 중 올로다테롤의 효과를 약화 또는 길항시킬 수 있다. 투여 시 주의를 요하는 심장 선택적인 베타 차단제를 고려할 수 있다.

6) 단가아민산화효소 (MAO)억제제, 또는 삼환계 항우울제 또는 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 심혈관계에 대한 이 약의 활성을 증가시킬 수 있다.

7) 약동학적 약물상호작용

강력한 CYP 저해제이자 P-gp 저해제인 케토코나졸을 이용한 올로다테롤과의 약물상호작용연구에서 전신노출이 1.7배 증가되는 것으로 관찰되었다. 올로다테롤의 1년간 임상시험에서 권장치료용량의 두 배까지 사용한 결과 안전성 관련 우려는 확인되지 않았으므로 케토코나졸과 이 약의 병용투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

티오토로폼을 임부에 사용한 자료는 제한적이며, 임부에 대한 올로다테롤의 임상자료는 없다. 티오토로폼의 동물시험에서 임상적으로 의미 있는 용량에서 직·간접적 생식독성은 나타나지 않았다. 올로다테롤의 동물시험자료는 치료용량보다 높은 용량에서 베타-아드레날린 효능제의 전형적인 효과를 나타냈다. 예방적 조치로서 이 약은 임신기간 동안 사용을 피하는 것이 좋다. 이 약의 구성 성분 중 하나인 올로다테롤과 같은 베타-아드레날린 효능제의 자궁수축 억제작용을 고려해야만 한다.

2) 수유부

티오토로폼 및/또는 올로다테롤에의 수유부 노출에 대한 임상자료는 없다. 티오토로폼과 올로다테롤 두 구성성분에 대한 동물시험에서 이 성분 및/또는 그 대사체가 수유 중인 쥐의 모유에서 발견된 바 있으나 티오토로폼 및/또는 올로다테롤이 사람의 모유로 이행되는지는 알려진 바 없다. 이 약은 신생아에 대한 치료적 유의성이 잠재적인 위험을 상회한다고 기대되지 않는 한, 수유부에 사용되어서는 안 된다.

3) 수태능

티오토로폼, 올로다테롤 또는 이 약 모두에서 수태능에 관한 임상자료는 존재하지 않는다. 개별 구성성분인 티오토로폼과 올로다테롤에 대해 수행한 동물시험자료는 수태능에 미치는 영향은 없었다.

8. 과량투여 시의 처치

1) 증상

고용량의 티오토로폼은 항콜린성 증상과 징후를 초래할 수 있다. 건강한 피험자에

서 40ug까지의 티오토로폼 흡입용액을 14일간 투여 시, 7일 이후 확연하게 나타난 타액흐름 감소를 제외하고는 1일 10~40ug용량에서 용량의존적으로 발생하는 입/목의 건조 및 비점막 건조 이외의 어떠한 관련 이상반응도 관찰되지 않았다. 1일 10ug의 티오토로폼 흡입용액을 4~48주에 걸쳐 투여한 만성폐쇄성폐질환 환자에서 6주간 실시한 장기 임상시험에서 어떠한 중대한 이상반응도 관찰되지 않았다.

올로다테롤의 과량투여는 심근허혈, 고혈압 또는 저혈압, 빈맥, 부정맥, 심계항진, 현기증, 신경과민, 불면증, 불안증, 두통, 진전, 구갈, 근경련, 구역, 피로, 권태, 저칼륨혈증, 고혈당증 및 대사성 산증 등의 전형적인 베타2-아드레날린 효능제 작용을 과도하게 초래할 수 있다.

2) 처치

이 약의 투여를 중단하고, 보조적이고 대증적인 치료를 시행해야 한다. 심각한 경우에는 입원한다. 심장 선택적인 베타 차단제의 사용을 고려할 수 있으나, 이 경우, 기관지경련을 일으킬 수 있으므로 각별한 주의가 필요하다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 정해진 휴대용기(레스피맷 흡입기) 이외의 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

3) 얼리지 말고 실온보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 올로다테롤염산염

등록번호 : 수2807-7-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Boehringer ingelheim Pharma GmbH & Co.KG [Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany]

1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목(신약)에 따른 재심사 6년 부여

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한

재심사대상의약품임.

- 재심사기간 : 2015.8.31. ~ 2021.8.30.(6년)

- 재심사신청기간: 2021.8.31. ~ 2021.11.30.

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 1. 신약, 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제 의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		1	2														3				4						5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
			가							나							가		나		가	나	다	라	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 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) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소내성시험

2) 기타(용혈성 시험)

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) 약동학(PK) 시험보고서

3) 약력학(PD) 시험 보고서

4) 유효성과 안전성 시험 보고서

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 신약 성분(올로다테롤)을 포함하는 지속성 베타2-아드레날린 효능제와 지속성 무스카린길항제의 복합제로, 만성폐쇄성폐질환의 유지요법의 목적으로 허가신청함
- 신약성분 및 복합제에 대해 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에 따른 요건 및 자료제출범위를 만족하는 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료(가교자료 포함)가 제출되었으며, 그 자료를 검토하였을 때 안전성·유효성이 타당함
- 독성에 관한 자료에서 해당 성분의 약리기전 외에 특이할 만한 사항은 없었으며, 약리작용에 관한 자료는 해당 의약품의 특성 확인 및 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기 충분하였음. 임상시험성적에 관한 자료는 3상 임상시험에서 위약 및 각 단일제 대비 임상적, 통계적 우월성이 확인되었으며, 해당 약리작용 상 예측될 수 있는 이상반응 외에는 특이할 만한 이상반응은 없었음. 또한 한국인이 포함된 가교자료 분석에서 민족간 차이가 확인되지 않아 추가적인 가교시험자료는 요구되지 않았음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전
 - 1) 티오토로프: 선택적 M3 무스카린 길항제(LAMA)
 - 무스카린성 수용체 아형인 M1~5에 대해 유사한 친화력 가짐, 기도에서 M3 수용체를 억제하여 기관지 확장효과 나타남.
 - 길항작용의 경쟁적 및 가역적 특징은 인간 및 동물 유래 수용체와 적출장기를 사용하여 확인됨, 생체내 시험에서 콜린성 기관지 확장 작용은 용량 의존적이며, 24시간 이상 지속됨
 - 2) 올로다테롤: 지속형 베타2-효능제(LABA)
 - 인간 베타2-아드레날린수용체에 대한 친화력 및 선택성 높음, 기도에서 베타2-아드레날린수용체가 활성화되면 cAMP 합성 매개 효소인 세포내 아데닐산 고리화 효소 분비됨, cAMP 수치 증가시 기도 평활근 세포 이완되어 기관지 확장 유도됨
 - 올로다테롤은 작용시간이 적어도 24시간 이상, 작용 발현시간이 빠름

1.2. 기원 및 개발경위

- COPD 환자의 유지요법을 위한 2개의 기관지확장제가 포함된 고정 용량 복합제로 개발, 활성성분이 장시간 지속형 무스카린성 길항제(LAMA)인 티오토로프와 장시간 지속형 베타2-효능제(LABA)인 올로다테롤이 구성성분임
- 1일 1회 용법으로 레스피맷은 작동시 각 성분 2.5ug이 전달되며, 1회 투여 용량은 2회 분무로 5ug으로 효과 나타남
- 티오토로프는 흡입분말 및 레스피맷 제형으로 미국, EU 등에 허가되어 있으며, 올로다테롤은 유럽에 레스피맷 제형으로 허가되어 있음

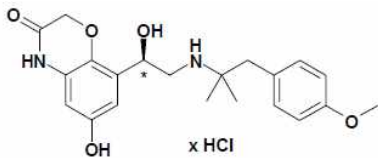
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

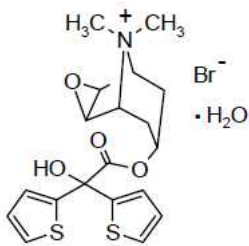
가. 올로다테롤염산염

- 명칭 : 2H-1,4-Benzoxazin-3H(4H)-one, 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl]-, monohydrochloride
- 일반명 : Olodaterol Hydrochloride
- 분자식 : $C_{21}H_{26}N_2O_5 \times HCl$ or $C_{21}H_{27}N_2O_5Cl$
- 구조식 :



나. 티오토로폼브롬화물수화물

- 명칭 : 6β,7β-epoxy-3 β-hydroxy-8-methyl-1aH,5aH -tropanium bromide, di-2-thienyl glycolate monohydrate
- 일반명 : Tiotropium Bromide
- 분자식 : $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br \cdot H_2O$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

가. 올로다테롤염산염

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH	☐ 비선광도	☐ 굴절률	■ 융점	■ 기타)
순도시험 (	■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	■ 기타)		
■ 수분	■ 강열잔분					
☐ 특수시험	☐ 기타시험	■ 정량법	☐ 표준품/시약·시액			
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다						

나. 티오토로폼브롬화물수화물

■ 정상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH	☐ 비선광도	☐ 굴절률	■ 융점	■ 기타)
순도시험 (	■ 유연물질	■ 잔류용매시험	■ 중금속	☐ 기타)		
■ 수분	■ 강열잔분					

☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

☒ 성상 ☒ 확인시험 시정치 (☒ pH ☐ 비중 ☒ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 기타) ☐ 건조감량/수분
☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.

제제시험

☐ 분해/용출시험 ☐ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험 ☒ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
☐ 무균시험 ☒ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/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

가. 올로다테롤염산염

- 가속시험 : 온도, 온도와 습도, 빛에서 분해산물이 발생하지 않았으며 산에 녹인 용액의 온도를 승온시킬 때 주성분 올로다테롤염산염의 디메틸화가 일어났으며 CD 1687과 산화물이 생성됨, 염기에 녹인 용액은 CD 1687이 미세하게 증가하였으며, 염기용액의 온도를 승온 시 주성분의 디메틸화와 CD 1687, CD 1687의 산화물, lactam ring opening, aldehyde and CD 676 formation이 생성됨. pH가 높아질수록 주성분의 함량이 감소하고 분해산물이 증가함. 0.3% 과산화수소에 녹인 용액은 분해산물이 발생하지 않았으나 이 용액의 온도를 승온시킬 때 주성분의 산화물과 디메틸화된 올로다테롤염산염이 발생하였으며 CD 1687과 CD 1687의 산화물/aldehyde and CD 676이 발생함. 동원료는 빛에 대해 안정하며 라세미화는 일어나지 않음.
- 장기 및 가속보관 : 동 원료 3배치(#1039524, #1039525, #1039572)에 대해 48개월 동안 장기 및 12개월의 가속 및 중간보관 분석결과 성상, 녹는점(DSC), 용액의 색, 용액의 탁도는 변화가 없으며 개개 및 미지, 유연물질은 변화없이 정량한계 미만이며, 이성질체와 수분은 변화(이성질체 0.2%, 수분 0.1% 검출)가 없으며, 유의적인 함량 변화가 나타나지 않음.
#4 배치에 대해 60개월 동안 장기 및 12개월의 중간/가속시험결과 모든 시험항목의 기준에 적합하였으며, 유의적인 함량 변화 및 유연물질, 이성질체, 수분이 증가하지 않음.

나. 티오토로프브롬화물수화물

- 동 원료는 동회사 기허가 단일제 스피리바흡입용캡슐(2002.1.16 허가), 스피리바레스피맷(2008.12.5 허가)에 사용한 주성분으로 제조소가 동일하며 관리 기준이 동일함. 따라서 동 원료의 '3.2.S.2.2. 제조 공정 및 공정관리, 3.2.S.2.3. 원료 관리, 3.2.S.2.4. 주요공정 및 중간체 관리, 3.2.S.2.5. 공정 밸리데이션 및 평가, 3.2.S.2.6. 제조공정개발, 3.2.S.3. 특성, 3.2.S.4. 원료의약품의 관리, 3.2.S.5. 표준품 또는

표준물질, 3.2.S.6. 용기 및 포장, 3.2.S.7. 안정성에' 대해 기검토 완료되었으므로 동 원료의 사용은 인정 가능함.

3.2. 완제의약품의 안정성

• 안정성시험 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	·폴리에틸렌/폴리프로필렌 카트리지	36개월간 유의적인 변화없이 적합함
가속시험	40℃/75% RH	·폴리프로필렌 캡 ·알루미늄 실린더	6개월간 유의적인 변화없이 적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 3배치(#903282, #903283, #903284, 2009.3 제조)에 대해 장기 36개월, 가속 6개월 보관조건에서 시험한 결과 각 시험항목은 기준에 적합하였으며 유의적인 함량의 변화가 없었음. 티오토로프 유연물질인 'BIIIH 27 SE'와 'BA 338 BR'이 미세하게 증가하였으나 설정한 기준에 적합함.

이 중, #903282는 3상 임상시험에 사용됨을 확인하였으며, 안정성 3배치는 실생산 배치(commercial batch)로 임상시험과 동일한 조성 및 제조방법임을 확인(GMP 안정성 자료와 동일함을 확인).

• 개봉 후 안정성

안정성 시험과 동일한 배치에 대해 개봉 후 안정성 시험을 실시함. 시험 결과(25℃/60% RH, 3개월) 각 시험항목에 적합하였으며 유의적인 함량의 변화가 없음. 시험결과가 전반적으로 안정성 시험자료와 유사하므로 개봉 후 변화가 없다고 사료됨. 33개월 보관기간 중 미생물한도시험 기준에 적합하였음.

참고> 카트리지의 변형을 방지하기 위해 용매인 물이 얼지 않게 보관할 필요 있음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 올로다테를 단일제 독성시험자료

• 요약표

시험종류	종계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP준수	결과
단회투여 독성시험	마우스	흡입	단회	49.7 [47.7(m), 51.7(f)]	Yes	사망 동물 없음 운동능력 저하, 이상 호흡, 털 기립, 진전, 운동실조, 감기는 눈 14일 관찰 후 증상 없음
		정맥		10, 20, 40	Yes	40mg/kg에서 수컷 2마리, 암컷 1마리 사망, 운동능력 저하, 진정, 누워있음(배쪽으로), 호흡 증가, 14일 관찰 후 증상 없음
		경구		100, 316, 1000, 2000	Yes	1000mg/kg 수컷 2마리 사망, 운동능력 저하, 진정, 누워있음(배쪽으로), 호흡 증가, 14일 관찰 후 증상 없음
	랫드	흡입	단회	27.1[22.8(m)]	Yes	사망 개체 없음 운동능력 저하, 이상 호흡, 잦은 털 손질 및 췌기
		정맥		26.6(f)]10, 20, 40, 80	Yes	80mg/kg 수컷 2마리 사망 10, 20mg/kg에서 운동능력 저하, 누워있음(배쪽으로), 호흡 증가, 40mg에서 털 기립 발생, 14일 관찰 후 40mg/kg 투여군 이외는 소실
		경구		100, 316, 1000	Yes	1000mg/kg 수컷 2마리 사망

시험종류	종 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
						운동 능력 저하, 호흡 빈도 증가, 1000mg/kg 만 감기는 눈, 털 기립 발생 14일 관찰 후 1000mg/kg만 운동 능력 저하, 호흡빈도 증가, 감기는 눈, 털 기립 여전히 발생
반복투여 독성시험	마우스	흡입	13주	0, 65.5, 219, 928, 3369,	Yes	NOAEL 63ug/kg 침흘림 증가, 체중 증가, 식이섭취 증가, 폐중량 증가, 비장중량 증가, 암컷에서 심장 중량 증가 211ug/kg 이상 투여군에서 난소 중량 증가, 방광 중량 증가, 후두편평상피화생 900ug/kg 이상 투여군에서 경미한 근육량 증가 3258ug/kg군에서 비후된 자궁, 황체 증가, 비후된 자궁근, 내분비 섬유샘 증가
	랫드	흡입	2주	0, 0.440, 4.42, 41.6, 561	Yes	비강 내벽의 약간의 변화 40.1-528ug/kg: 체중 증가 528ug/kg: 경미한 후두편평상피화생 및 괴사
		흡입	4주	0, 81.4, 275, 1409	Yes	NOAEL 260ug/kg 체중 및 식이섭취 증가, AST 및 ALT 증가, 인 증가, 글루코오스 감소, 심장 중량 증가, 용량 비의존적 흉선 중량 증가 흉선의 경미한 괴사, 폐중심에 대식구 축적, 비강내 배상세포 증가
		흡입	13주 4주 회복	0, 65.1, 252, 1022, 2987	Yes	NOAEL 239ug/kg 침흘림 증가, 칼슘, 칼륨, 글루코오스, 심장 중량 및 비장 중량 증가 61.7ug/kg 이상: 국소 자극 발생 및 증상 증가, 4주 회복 후 회복됨 239ug/kg 이상 투여군: AST 2배 이상 증가, 소변량 감소, 소변내 칼륨 증가 971, 2833ug/kg 투여군: 약간의 체중 증가, 약간의 식이섭취 증가, 총 WBC 증가, TG 감소 후두편평상피화생 및 괴사
		흡입	26주 4주 회복	0, 53, 210, 41700	Yes	체중, 식이량 증가, 안구돌출증, 돌출된 하테리언 샘, AST 2.1배 증가, ALT 1.5배 증가, ALP 1.4배 증가, 근골격계 증가, 심장 배열 이상 증가, 하테리언샘 증가, 백색 지방세포 증가, 각막 위축, 후두 연골 퇴화 200ug/kg 투여군: 간글리코겐 저하, 후두편평상피화생, 폐내 셀 형성 3400ug/kg 투여군: 근섬유 괴사, 간 글리코겐 저하, 호흡기계 자극, 비강, 후두, 기관지내 후두편평상피화생, 폐내 셀 형성, 황체 용혈, 자궁 팽창
		정맥	2주	0, 5, 25, 100	Yes	체중 및 섭취량 증가, 혈액학적 변수 증가 (0.92-1.4배), 글루코겐 0.72-0.54배 감소, 임상 병리학적 검사항목 0.63-1.4배 변화 25ug/kg 수컷 투여군 심장 중량 증가 100ug/kg 암컷 투여군 방광의 확장 감소, 생식기 및 자궁 각질화 및 점액분비 발생 감소, 수컷군에서 심장중량 증가, 약간의 혈관 심근 퇴화
		경구	2주	0, 500, 5000, 50000	Yes	체중 및 식이섭취 증가, 심장, 폐 및 부고환 중량 증가, 글루코오스 감소, RBC 증가, 호중구 증가 50000ug/kg 투여군: glutamate dehydrogenase 증가, AST 증가, LDH 증가, ALT 증가, 간세포 분열 증가
	개	흡입	2주	0, 1.34, 9.54, 31.2, 116	Yes	9.5, 32, 116ug/kg: 체중 증가 32, 116ug/kg: 심박수 증가, 맥박 증가, 간의 문맥주위 공포형성
		흡입	4주	0, 2.26, 13.8, 127	Yes	NOAEL 13.7ug/kg 체중 증가, 용량 증가시 심박수 증가 13.7, 127ug/kg 투여군: 맥박 및 심박수 증가, 암컷군에서 약간의 문맥주위 글리코겐 증가 127ug/kg 투여군 CPK 증가, 칼륨, 인, AST 증가
		흡입	13주	0, 4.9, 15.0, 150	Yes	NOAEL 150ug/kg 체중 증가, CK 2배 증가, 유레아 1.5배 이하

시험종류		종 계 통	투여방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							증가, 크레아티닌 1.5배 증가, 150ug/kg 투여군: 심박수 증가, ALP 2배 증 가 15, 150ug/kg 투여군: 심박수 및 맥박 증가
			흡입	52주	0, 15, 60, 330	Yes	NOAEL 15ug/kg 심박수 증가, 구강 건조 증가, 체중 증가, CK 증가, 전립선 중량 감소 60ug/kg 투여군: QTf 증가, cTnl 증가, 좌측 유두근의 심근 섬유증 증가, 간의 글리코젠 분포 변화, 전립선의 확대 330ug/kg 투여군: 혈관 부정맥, QTf 증가, 수 축 및 이완기 혈압 증가, CK-MB 증가, 유두 근의 심근 섬유증 증가, 간의 글리코젠 분포 변화, 전립선의 확대
			정맥	3-4일	0, 3, 9, 27, 81	Yes	심박수 증가9ug/kg 이상: 부드럽고 작은 변, 구토, 침흘림, 건조한 코
			정맥	2주	0, 3.28, 9.85, 29.5	Yes	NOAEL 15ug/kg 심박수 증가, 귀 및 코와 주둥이 부분의 발적, RBC, HCT, HGB 5-15% 감소, 간문맥주변 간 세포 희박, 고밀도 세포질의 간세포 9.85ug/kg, 29.5ug/kg 투여군: 알부민/글로블 린 비 감소, 심장, 심장의 급성 광물화, 심 유 두근의 약간의 섬유화
			경구	3-4일	5, 0.5, 1.0	Yes	0.5-1.0ug/kg 투여군: 심박수 증가, 점막 및 피부의 발적, 코와 점막의 건조 5mg/kg 투여군: 구강내 피부와 점막 발적, 약 간 및 중증의 귀 머리, 안와부 부종, 약관에서 심각한 코와 점막의 건조증, 심박수 증가, 눈 물 색상 변화
			경구	2주	0, 5, 16, 50, 160, 500	Yes	NOAEL 5ug/kg 빈맥, 혈압 증가, RBC, HCT, HGB 감소, 간문 맥 글리코젠 감소, 간세포내 글리코젠 저장 증가, 입술, 귀, 안와부의 발적, 심박수 증가, ALP 증가, 심장 좌측 유두근의 섬유화
유전 독성	복귀돌연변이	S. typ.	in vitro	-	100-5000ug/plate	Yes	음성
	마우스 립포마	L5178 Y tk	in vitro	-	10-200ug/mL	Yes	음성
	체내 소핵	랫드	흡입		78, 260, 1360ug/kg	Yes	음성
		랫드	정맥		1, 10, 40mg/kg	Yes	Micronucleated polychromatic erythrocytes 음성대조군: 0.1%, 10mg/kg군 0.28%, 40mg/kg군 0.27%(* 0.2%까지는 정상에서도 발생할 수 있는 정도) 적혈구 생성에 대한 징후(PCE/NCE 비율 증가)
생식 발생 독성	수태능 및 초기배	랫드	흡입(코)	4주(m) 2주(f)	0, 58, 193, 3068	Yes	NOAEL 부계/모계 58ug/kg 수태능, 초기배 3068ug/kg
	배태자	랫드	흡입(코)	60분	0, 64, 222, 1054	Yes	NOAEL 모계 및 태아 1054ug/kg
		토끼	흡입(코)	14일 간(30, 60, 120mi n)	835, 1800, 3920	Yes	이상반응 없음
				재태 기간6- 19일(6 0, 120mi n)	1740, 3710	Yes	이상반응 없음
				재태 기간6- 19일(9 0min)	0, 289, 974, 2489	Yes	NOAEL 모체 2489ug/kg 태아 974ug/kg
	출생전후	랫드	흡입(코)	35분	0, 59, 297, 3665	Yes	NOAEL F0, F1 3665ug/kg
	발암성	마우스	흡입	104주	0, 26.8, 78.5, 264	Yes	중(설치류) 특이적으로 베타2-효능제에서 발생 하는 다음의 암종 외에는 발생하지 않음 자궁 근종 및 평활근육종 발생(m/f)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
						- 공기 대조군: 5/1 - 용액 대조군: 9/2 - 26.1ug/kg 투여군: 18/5 - 76.9ug/kg 투여군: 19/10 - 255ug/kg 투여군: 4/22
	랫드	흡입	104주	0, 28, 82.4, 290	Yes	중(설치류) 특이적으로 베타2-효능제에서 발생하는 다음의 암종 외에는 발생하지 않음 자궁 근종 및 평활근육종 발생(m/f) - 공기 대조군: 0/1 - 용액 대조군: 0/0 - 26.1ug/kg 투여군: 1/1 - 76.9ug/kg 투여군: 0/0 - 255ug/kg 투여군: 4/0
국소내성	피부	토끼	단회	500mg	Yes	음성
	안점막	토끼	단회	2, 10mg	Yes	경증 및 중등증의 자극감은 있으나, 72시간 후 회복됨
	주사 부위(동맥)	토끼	단회	0.004mg/mL 0.010mg/mL(stock sol.)	Yes	상용량에서는 내약성이 있으나, 고용량에서는 투여를 피하도록 함
용혈성	사람혈	in vitro		0.5, 1.0mg/mL	Yes	대조군과 차이 없음

4.2. 복합제 독성시험자료 개요

• 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성 시험	마우스	경구	단회	16/16	Yes
				32/32	Yes
	랫드	경구	단회	(6:1) 30/5	Yes
				(6:1) 30/10, 30/5, 15/2.5	Yes
				(1:2) 11/22	Yes
				(1:2) 22/44	Yes
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주	Tio+Olo 0, 85.2+78.6, 577+555/2266+2174	Yes
				Tio+Olo+씨클레소니드 0, 1+1+30, 3.1+3+89 or 9.9+9.8+280	
	개	경구	4주	Tio+Olo 0, 6.07+5.71, 16.8+16.1, 157+152	Yes
				Tio+Olo+씨클레소니드 0, 2.1+2.0+59, 5.1+5.1+150, 16+16+460	
			13주	Tio+Olo 0, 14+16, 57+62, 290+310	Yes

4.2.3. 약물 상호작용시험

- 랫드 및 개의 4주간 반복투여 독성시험과 병행하여 복합제와 병용가능한 약물인 코르티코스테로이드(씨클레소니드)에 대한 약물 상호작용 연구 실시
- 랫트에서, 독성의 표적 장기는 후두, 폐, 흉선, NALT, 비장, 장간막 림프절, 부신샘 및 슬개골. 흡입 투여로 인한 호흡기 병변을 제외하고, 모든 장기 변화는 BI 54903 및 그 활성 대사체의 코르티코스테로이드 작용과 직접적인 또는 2차적인 관계에서 나타남
- 개에서, 티오토로폼+올로다테롤+BI 54903 병용요법은 β2-아드레날린성 효능제, 코르티코스테로이드, 항콜린성제에 대해 전형적인 약물계열 효과 발생. 이러한 병용요법에서 저용량의 티오토로폼 및

- 올로다테를 투여 시, 항콜린성제제 효과는 완전히 무시 가능, β 2-효능제의 심혈관 효과 매우 미미
- 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 대한 약리학적 전신 효과는 코르티솔 변화 (기저 레벨 및 ACTH 투여 후) 이외에 부신피질에 대한 효과 측면에서 명백하게 보임. 3성분간의 약동학 상호작용 관찰되지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험의 경우 구성성분의 약리작용에 따른 사항 외에 특별히 단독투여보다 증가 또는 추가될만한 이상반응은 확인되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험(GLP 실시), ADME, 약물상호작용시험 자료 제출

5.2. 효력시험

- 병용요법의 기관지 보호 효과 및 유지 시간 3시간 또는 24시간 마취한 개 및 24시간 마취 기니피그 모델에서 확인 시험 제출

5.2.1. 1차 효력시험

5.2.1.1. 개에서 티오토로프와 올로다테를의 병용요법

<단기 효과>

- 시험계: 아세틸콜린 유도 기관지수축 모델(3시간 마취 개) 4마리/군
- 투여용량 및 방법: Tio+Olo 0+2.73, 0.8+0, 0.8+2.73ug/개체, 흡입
- 결과
 - 올로다테를: 2.73 μ g 용량으로 투여된 올로다테를은 빠른 작용 발현을 나타내어 최고 보호 효과는 투여 후 10분 후에 이미 관찰되었고, 3시간 동안 ~ 11%로 감소
 - 티오토로프: 0.8 μ g 용량으로 투여된 티오토로프의 보호 효과가 나타났고 작용발현은 보다 느림, 56%의 최고 기관지보호 효과는 투여 60분 후에 도달, 실험 종료 (3시간)까지 40%로 서서히 감소
 - 복합제: 빠른 작용 발현과 기관지보호효과 향상, 80% 이상의 최고 기관지보호 효과는 10분 이내에 나타났고 시험의 나머지 기간 (3시간) 동안 73%로 유지

<장기 효과>

- 시험계: 아세틸콜린 유도 기관지수축 모델(24시간 마취 개) 3-4마리/군
- 투여용량 및 방법: Tio+Olo 0+2.73, 0.8+0, 0.8+2.73ug/개체, 0+5.46, 0.8+0, 0.8+5.46ug/개체, 흡입
- 결과
 - 5.46 μ g 올로다테를: 빠른 작용 발현, 65%의 최고 보호 효과 투여 후 10분 후에서 이미 관찰, 24시간 후 24%의 기관지보호 효과 지속
 - 0.8 μ g 티오토로프: 투여 30분 후 40% 및 투여 24시간 후 8%의 최고 수준의 기관지보호 효과
 - Tio+Olo 0.8+5.46ug: 30분 및 6시간 후 80%의 향상된 기관지보호 효과와 빠른 작용 발현, 24시간 후 38%의 기관지보호 효과 유지
 - Tio+Olo 0.8+2.73ug: 올로다테를 2.73ug만으로는 12시간까지의 기관지 보호효과 나타나지 않음. 티오토로프와 병용투여 시 24시간까지 40% 이상의 기관지 보호효과 나타냄

5.2.1.2. 기니피그에서 티오토로폼과 올로다테롤의 병용요법

- 시험계: 아세틸콜린 유도 기관지수축 모델(기니피그) 12마리/군
- 투여용량 및 방법: Tio+Olo 0+0.27, 0+0.91, 0+2.73ug/개체, 0.08+0, 0.24+0, 0.8+0, 2.4+0ug/개체, 0.08+0.27, 0.08+0.91ug/개체, 흡입
- 결과
 - 2.4 또는 0.8 µg/kg 티오토로폼은 24시간 동안 완전한 기관지보호 효과를 나타냈으나, 0.08ug/kg은 기관지 보호효과 나타나지 않음
 - 0.91 및 2.73 µg/kg 올로다테롤은 최대 10 µg/kg i.v.의 ACh에 대해 24시간 후 강력한 기관지보호 효과를 나타냈으나, 보다 높은 ACh 용량에서, 기관지협착 증가가 유도됨. 5시간 후 60% 기관지보호 효과를 보인 0.27 µg/kg 용량은 24시간 후에는 효과를 보이지 않음
 - 단독 투여에서 효과가 낮았던 용량(티오토로폼 0.08ug, 올로다테롤 0.27, 0.91ug)을 병용 투여 시 24시간 후 유효성의 유의한 증가 확인됨

5.3. 안전성약리시험

- 안전성 약리시험 요약

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	G L P 여부	study #
중추신경계 호흡기계	4주 흡입반복투여독성시험 내 실시(Tio+Olo용량비 1:6, 2:1)	수컷 랫드 5마리	흡입	11+62, 418+1947, 155+83, 2913+1587	· 중추신경계 항콜린성제제 작용(예: 동공산대, 동공경축)에 기인한 것으로 간주되는 임상적 징후 제외하고, 행동 또는 생리학적 변화 나타나지 않음	yes	U06-1892 A1
	4주 흡입반복투여독성시험 내 실시(Tio+Olo용량비 1:1)	수컷 랫드 5마리	흡입	85+79, 577+555, 2266+2174	· 호흡기계 24시간 동안 호흡속도 감소, 투여 중 1회 호흡량, 분당 호흡량 초기 증가 이후 최대 24시간 동안 분당 환기량 감소	yes	U06-1893
순환기계	in vivo (Telemetry)	개, 암수 4마리	흡입	Tio+Olo(용량비 1:1, 1:6, 2:1) 3+3, 10+10, 30+30, 20+10, 60+30, 5+30	용량 의존적 심박수 증가 심박수 증가에 의해 RR 간격 감소로 QT 간격 감소 ECG 형태학에서 유해한 효과 없음	yes	666455 AM1

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설

- 티오토로폼 약동학과 약물 대사는 인간과 비교하여 마우스, 랫트, 토끼 및 개에서 실시, 올로다테롤 약동학과 약물 대사를 마우스, 랫트, 토끼, 개에서 조사, 인간과 비교
- 티오토로폼과 올로다테롤 약동학 및 대사 특징 비교
- 복합제에 대해서는 4주 랫드 및 13주 개의 흡입반복투여독성시험에서 병행하여 실시, 그 외 항목은 실시하지 않음

	티오토로폼	올로다테롤
생체이용률	흡입 후 생체이용률이 높고, 경구투여 후 생체이용률이 낮음	흡입 후 생체이용률은 높고, 경구투여 후 생체이용률은 낮다
용량 비례성	흡입 후 혈장 농도의 용량 비례성	흡입 후 혈장 농도의 용량 비례성

분포	빠르고 광범위	빠르고 광범위한 분포
혈액 뇌 장벽	통과 못함	유의하게 통과 못함
전신 청소율	높음	높음
축적	다회 흡입 투여 후 혈장에서 유의미한 축적 없음	다회 흡입 투여 후 혈장에서 유의미한 축적 없음
제거	주로 신장 청소를 통해 제거	주로 담즙을 통한 배설로 제거
단백질 결합율	인간 (71%)에서와 비교하여 동물 (20%)에서 단백질 결합율 상대적으로 낮음	조사를 수행한 모든 동물종에서 단백질 결합율이 낮다 (50-80%)
대사	비 에스테라제 가수분해에 의해 대사	CYP 2C8 및 CYP 2C9에 의해 인간 간 마이크로솜에서 대사되며, CYP 3A4의 개입은 미미한 수준
사이토크롬 P-450 억제여부	억제 가능성 없음	억제 가능성은 무시할 만한 수준

5.4.2. 약물 상호작용

5.4.2.1. 약력학적 상호작용

5.4.2.1.1. obalbumin으로 유도된 기니피그 모델에서의 기관지 수축에 대한 길항 효과

- 시험계: 기니피그 암수 4-7마리/군
- 투여 용법 · 용량: 기관지내 Tio+Olo 0.08+0, 0.24+0, 0.8+0, 2.4+0, 8+0ug/kg, 0+0.0027, 0+0.009, 0+0.027, 0+0.09, 0+0.27, 0+0.91, 0+2.73ug/kg, Tio+Olo(+ICS 0.1mg/kg 추가) 0.08+0.0027, 0.08+0.009, 0.08+0.027, 0.08+0.09, 0.08+0.27
- 결과: 기관지 보호효과의 강력한 상승 작용 나타남

5.4.2.1.2. 아세틸콜린으로 유도된 개 모델에서의 기관지 수축에 대한 길항 효과

- 시험계: 개
- 투여 용법 · 용량: 흡입 Tio+Olo 0.5+0, 0+2.73, 0.5+2.73ug/개체+ICS 0.1mg/kg)
- 결과: 기관지 보호효과의 강력한 상승 작용 나타남

5.4.2.2. 약동학적 상호작용

5.4.2.2.1. 효소 유도 및 억제

<티오토로폼>

- 인간 간 마이크로솜에서 매우 높은 농도의 티오토로폼도 CYP 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 또는 3A4 억제하지 않음→ 치료용량의 티오토로폼에서 CYP450 효소 기질인 약물과 상호작용 발생 가능성 적음
- CYP450 동종효소 유도, 5일간 10mg/kg 다회 IV 투여 후 수컷 랫드에서 실시하였을 때 해당 효소를 유도하지 않음

<올로다테롤>

- 인간 간 마이크로솜에서 CYP 2D6 작용 억제, Ki 1.92 μ M, 올로다테롤의 치료용량을 고려하였을 때 억제할 가능성은 낮음, CYP 3A4 비가역적 억제도 확인되지 않음
- 인간 간세포를 사용한 시험관 내 시험(잠재적인 효소 유도 평가)에서 효소 활성 및 mRNA 발현 분석: 사이토크롬 P450 효소 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 또는 3A4 효소 유도 확인되지 않음, 각각의 효소에 대해 mRNA 발현 관련 유도 관찰되지 않음

5.4.2.2. 약물 수송체 억제(올로다테롤)

- Caco-2 단층에서, 올로다테롤은 디곡신의 P-당단백질 (P-gp) 매개 AtoB 및 BtoA 수송을 농도 의존적으로 억제. 명백한 IC50 평균 값 365 μ M, 약한 P-gp 억제제로 작용 제시. P-gp 발현 세포에서 확인
- 최대 600 μ M의 농도에서 디곡신에 대한 명백한 억제 효과를 나타내지 않음
- 소낭내 흡수 분석시험에서, 유방암 저항 단백질 (BCRP) 매개 에스트론 3-황산염 흡수가 올로다테롤에 의해 억제. IC50은 10-100 μ M 범위 해당, 피코몰 범위에 있는 최대 인간 혈장 농도 고려하여, P-gp 및 BCRP 억제에서 비롯된 관련된 약물간 상호작용은 발생할 가능성이 적은 것으로 판단
- 인간 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 (OATP), 유기 음이온 수송체 (OAT) 또는 유기 양이온 수송체 (OCT) 동종형에 대한 기질 또는 억제제로서 올로다테롤의 영향은 유전자이입 HEK293 세포에 대한 시험관내 흡수 수송 시험에서 조사
 - OATP2, OATP8 및 OATP-B, OCT2 또는 OCT3을 발현하는 세포에서 올로다테롤 흡수의 유의한 증가는 관찰되지 않았으나, 올로다테롤은 OAT1, OAT3 및 OCT1을 발현하는 세포에 의한 흡수가 유의하게 보다 높은 수준을 나타냄.→OAT1, OAT3 및 OCT1의 기질임
 - OATP, OAT 및 OCT 동종형에 대한 올로다테롤의 잠재적인 억제 가능성 평가. OCT1을 제외하고 동종형의 100 μ M의 최대 농도의 유의한 억제를 나타내지 않음. IC50 값 14.1 μ M이었으므로 임상용량을 고려하였을 때 상호작용 가능성 낮음

5.4.2.3. 복합제 성분간 대사적 상호작용

- 티오토로프의 산화적 시험관내 대사에 대한 올로다테롤의 효과
 - 남성 1명과 여성 3명의 공여체 (흡연자 포함)의 통합 인간 간 마이크로솜, 인간 간 균질액에서 조사.
 - 방사선표지 [14C]티오토로프를 배양 실험에 사용, [14C]티오토로프 대사는 방사능 검출과 HPLC 사용하여 평가→주요 비효소매개 분해 (다이티에닐글리콜산 형성) 이외에, “기타 대사체”로 지정된 매우 소량의 분획물만이 형성됨
- 10 μ M 이상의 농도에서, 올로다테롤은 올로다테롤을 사용하지 않은 대조 실험과 비교하여 “기타 대사체” 분획물 형성을 약하게 억제. 올로다테롤을 첨가하였을 때 다이티에닐글리콜산 형성에 영향을 미치지 않음
- 인간 폐 균질액과 티오토로프를 배양→ 다이티에닐글리콜산 형성 하에 티오토로프의 비효소매개 에스테르 가수분해 발생. 효소매개 대사의 결과로 판단된 “극성 대사체” 또는 “기타 대사체” 형성은 확인되지 않음. 인간 폐는 티오토로프의 CYP 의존적 산화적 대사를 나타내지 않은 것으로 결론내림
- 올로다테롤 혈장 농도가 치료용량 흡입 후 피코몰 범위에 낮게 존재하므로 올로다테롤에 의한 CYP450 억제에 근거하여 티오토로프와 올로다테롤의 대사적 약물 상호작용 발생 가능성 매우 적은 것으로 판단됨
- 통합 인간 간 마이크로솜과 올로다테롤 배양
 - 주요 대사체로서 올로다테롤의 O-데스메틸 대사체인 SOM 1522가 형성
 - 티오토로프는 SOM 1522 형성을 억제하거나 올로다테롤의 대사적 고갈 비억제
 - 티오토로프에 의한 산화적 올로다테롤 시험관내 대사의 억제 관찰되지 않음

5.4.2.4. 복합제 성분간 약동학적 상호작용

- 랫드 및 개 단회흡입독성 및 2건의 개 13주 반복흡입독성시험과 병용하여 실시
- 랫드 단회흡입독성시험 결과(용량으로 정규화함) → AUC에 대한 잠재적 상호작용은 약 1.5정도이

며, 노출량 변이와 실제 달성 용량의 불확실성을 고려할 때 유의미한 차이가 아님

- 개 단회흡입독성시험 결과(용량으로 정규화함) → 티오토로폼 병용 노출량은 단독 노출량보다 약간 낮았으나, 노출량 변이와 실제 달성용량의 불확실성을 고려할 때 유의미한 차이로 볼 수 없음
- 2건의 개 13주 반복흡입독성시험 결과(용량으로 정규화함) → 두 성분 모두 단독요법이 병용요법보다 노출량이 높으나 노출량 변이와 실제 달성용량의 불확실성을 고려할 때 유의미한 차이로 볼 수 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 신물질인 올로다테를 및 복합제에 대한 효력시험, 안전성약리시험(GLP 실시), ADME, 약물상호작용 시험 자료가 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」의 자료제출범위, 요건에 맞게 제출되었으며, 해당 내용 검토 시 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료집: 1상 4편(건강인 2편, COPD 1편), 2상 3편(용량 반응), 3상 6편
- 노출 피험자: 7151명의 COPD 환자(1상 및 2상 임상시험 708명, 3상 6371명), 건강인 84명
- 자료요건: 허가당시 제출자료→공증된 TOC 보완시 제출됨
- 올로다테를 단일제 임상시험자료: 안전성, 내약성 및 PK 확인 시험(1상) 11건, PD 시험(1상) 1건, 안전성 및 유효성 탐색시험(2상) 8건, 안전성 및 유효성 탐색시험(3상) 14건

6.2. 생물약제학시험/임상약리시험

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리				
1. [1237.1] 건강한 남성 지원자에서 (레스피맷®을 사용하여 투여된) 브롬화티오토로폼 5 µg (최대 20 µg 용량의 BI 1744 CL), 10 µg (20 µg 및 40 µg 용량의 BI 1744 CL)과 변동용량 병용투여된 (레스피맷®을 사용하여 투여된) 단회 증량 흡입용량 (2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg 및 40 µg)의 BI 1744 CL의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 (투여군내) 시험				
1상	-건강한 남성 지원자	-시험군 Tio/Olo 5/2.5 6명 Tio/Olo 5/5 6명 Tio/Olo 5/10 6명 Tio/Olo 5/20 6명 Tio/Olo 10/20 6명 Tio/Olo 10/40 6명 위약 12명(군당 2명씩) -1일 1회 병용투여, 단회	-약동학 -약력학	<약동학> - 티오토로폼 혈장 농도 모두 검출, 20분 이내 정량한계치 이하, Tmax 3-6분 - 올로다테를은 2.5, 5µg에서 정량 한계이하, 10µg 이상에서는 충분히 평가가능, Tmax 13-19분 후, Cmax 및 AUC 용량비례적 증가 - 요증배설 데이터(흡입후 96시간까지), 누적 요증배설량 티오토로폼 10.8~15.1%, 올로다테를 4.63~6.07% - 2차 평가변수: TDI, SGRQ →TDI는 통계적으로 유의, SGRQ는 시험군에서 수적 개선 보여지나 통계적 유의성 없음 <약력학> - 혈장 cAMP 농도의 용량증가에 따라 유의한 증가 관찰 - Tio/Olo 10/20, Tio/Olo 10/40 군에서 칼륨감소 관찰

					-혈압 또는 심박수 치료와 관련된 변화 없었음. QT 유의한 변화 없었음																																																						
2. [1237.2] 건강한 남성 지원자에서 14일 동안 브롬화티오토트로폼과의 고정용량 복합제로 투여한 다회 흡입용량 증량 (2 µg/5 µg, 10 µg/5 µg, 40 µg/10 µg)의 BI 1744 CL에 대한 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 (이중맹 검, 무작위배정, 위약대조 [각각의 용량에서] 시험)																																																											
1상	-건강한 남성 36 명	-시험군 Tio/Olo 5/2 9명 Tio/Olo 5/10 9명 Tio/Olo 10/40 9명 위약 9명(군당 3명) - 1일 1회 복합제, 14일간	-약동학 -약력학	<약동학> - 티오토트로폼의 최대 혈장 농도는 흡입 후 2-4분 후 관찰, 항정상태 10일경 도달, 일일 요중 배설 량 흡입용량의 23-28%, Cmax 근거 혈장내 축적 1.36~2.19, 요중 배설량 근거 4.22~4.93%, 혈장내 반감기 58.6hr -올로다테롤 저용량군만 정량한계 이하, 혈장 Tmax 11-20분 후, 항정상태 8일째, 요중 배설량은 6-7% 해당, Cmax 근거 혈장내 축적 1.31-1.54, 요 중 배설 근거 대략 2, 반감기 56.7hr <약력학> -cAMP 증가 10/40ug군에서만 관찰, QTcF 증가는 1일째 10/40ugrns에서만 확인, 14일째 낮아짐 -이완기 혈압의 경미한 감소 1, 14일째 치료후 처음 4시간 위약 포함 모든 군 관찰, 고용량군 두 드러지르 수축기 혈압 경미한 증가, 위약 및 고용 량군에서 두드러짐																																																							
3. [1237.3]만성폐쇄성폐질환 (COPD) 환자들에서 21일의 치료기간 후 레스피맷® 흡입기를 통해 전달된 단일 제제 즉, 10 µg BI 1744 CL 및 5 µg 브롬화티오토트로폼의 약동학 및 안전성과 레스피맷® 흡입기를 통해 고정 용량 복합제로 투여된 10 µg BI 1744 CL + 5 µg 브롬화티오토트로폼의 약동학과 안전성을 비교하기 위한 무작 위배정, 이중맹검, 3-way 교차시험(상호작용시험)																																																											
1상	-COPD 환자 47 명	-시험군 Tio/Olo 5/10ug복합제 47명 Tio 5ug 47명 Olo 10ug 47명 - 1일 1회, 21일간	-약동학 (티오토트로폼 1 차 평가변수 Ae0-24,ss, 올로 다테롤 1차 평가 변수 Cmax,ss 및 AUC0-1,ss)	<약동학> -DC 흡입 후 티오토트로폼에 대한 전신노출량은 티 오토트로폼 단독요법 흡입 후 노출량과 유의한 차 이 없음 -올로다테롤 AUC의 CI가 동등성 범위를 약간 벗 어남																																																							
표 2.3: 1 Tio+Olo 5/10 µg과 티오토트로폼 5 µg 간에 티오토트로폼 항정상태 PK 파라미터의 비교																																																											
<table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="2">Test (T): T+O 5/10</th><th colspan="2">Ref. (R) T 5</th><th rowspan="2">Adj. gMean T/R Ratio [%]</th><th rowspan="2">Intra-indiv. gCV [%]</th><th colspan="2">2-sided 90% CI</th></tr><tr><th>N</th><th>Adj. gMean</th><th>N</th><th>Adj. gMean</th><th>Lower Limit (%)</th><th>Upper Limit (%)</th></tr><tr><td>Ae0-24,ss (ng)</td><td>45</td><td>900.57</td><td>43</td><td>918.63</td><td>98</td><td>20.43</td><td>91</td><td>106</td></tr><tr><td>Cmax,ss (pg/mL)</td><td>47</td><td>15.55</td><td>45</td><td>16.15</td><td>96</td><td>29.92</td><td>87</td><td>107</td></tr><tr><td>AUC0-4,ss (pg·h/mL)</td><td>44</td><td>21.92</td><td>39</td><td>24.00</td><td>91</td><td>22.61</td><td>84</td><td>100</td></tr><tr><td>AUC0-6,ss (pg·h/mL)</td><td>36</td><td>29.97</td><td>35</td><td>33.24</td><td>90</td><td>19.81</td><td>83</td><td>98</td></tr></table> Source data: 1237.3 [U09-1422]									Parameter	Test (T): T+O 5/10		Ref. (R) T 5		Adj. gMean T/R Ratio [%]	Intra-indiv. gCV [%]	2-sided 90% CI		N	Adj. gMean	N	Adj. gMean	Lower Limit (%)	Upper Limit (%)	Ae0-24,ss (ng)	45	900.57	43	918.63	98	20.43	91	106	Cmax,ss (pg/mL)	47	15.55	45	16.15	96	29.92	87	107	AUC0-4,ss (pg·h/mL)	44	21.92	39	24.00	91	22.61	84	100	AUC0-6,ss (pg·h/mL)	36	29.97	35	33.24	90	19.81	83	98
Parameter	Test (T): T+O 5/10		Ref. (R) T 5		Adj. gMean T/R Ratio [%]	Intra-indiv. gCV [%]	2-sided 90% CI																																																				
	N	Adj. gMean	N	Adj. gMean			Lower Limit (%)	Upper Limit (%)																																																			
Ae0-24,ss (ng)	45	900.57	43	918.63	98	20.43	91	106																																																			
Cmax,ss (pg/mL)	47	15.55	45	16.15	96	29.92	87	107																																																			
AUC0-4,ss (pg·h/mL)	44	21.92	39	24.00	91	22.61	84	100																																																			
AUC0-6,ss (pg·h/mL)	36	29.97	35	33.24	90	19.81	83	98																																																			
표 2.3: 2 Tio+Olo 5/10 µg과 올로다테롤 10 µg 간에 올로다테롤 항정상태 PK 파라미터의 비교																																																											

Parameter	Test (T): T+O 5/10		Ref. (R) O 10		2-sided 90% CI			
	N	Adj. gMean	N	Adj. gMean	Adj. gMean T/R Ratio [%]	Intra-indiv. gCV [%]	Lower Limit (%)	Upper Limit (%)
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	45	5.87	44	5.28	111	27.17	101	122
$AUC_{0-1,ss}$ (pg h/mL)	39	4.67	37	4.15	112	32.15	99	127
$AUC_{0-2,ss}$ (pg h/mL)	37	8.52	30*	8.36	102	21.33	93	112
$Ae_{0-24,ss}$ (ng)	46	360.98	43	344.17	105	19.85	98	113

* N was less than 1/3 of the total number of patients (N=47)
Source data: 1237.3 [U09-1422]

4. [1237.3] 만성폐쇄성폐질환 (COPD)을 가진 일본인 환자들에서 3주간 1일1회 치료 후 레스피맷 흡입기를 통해 전달된 티오트로프 + 올로다테를 고정용량 복합제 (2.5 µg / 5 µg, 5 µg / 5 µg)의 약동학과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개형, 평행군 시험

1상	-COPD 일본인 환자 32명	-시험군 Tio/Olo 2.5/5ug복합제 16명 Tio/Olo 5/5ug복합제 16명 - 1일 1회, 21일간	-약동학 -약력학	<약동학> -티오트로프 Tmax 흡입후 6분후, 전신노출량 용량 증가 시 비례하여 증가, 요중 배설량 2.5/5ug군, 5/5ug군 각각 4.89, 6.72% 임 -올로다테를 Tmax 흡입후 11-13분 후 관찰, Tio+Olo 5/5 µg군에서 올로다테를의 기하평균 Cmax,ss, AUCss, fe0-4,ss 값은 Tio+Olo 2.5/5 µg 군과 비교하여 보다 높은 경향이 있었으며, 이는 특히 2.5/5 µg군에서 높은 개인간 변이도와 관련이 있는 것으로 판단(gCV: 65.5 ~ 123%). →티오트로프 항정상태에서 노출량은 용량비례적이며, 올로다테를의 노출량은 티오트로프 양과 상관없음 <약력학> -ECG 파라미터에 대한 약물 관련 효과는 어떠한 용량 복합제에서도 관찰되지 않음
----	------------------	---	--------------	---

6.3. 유효성 및 안전성 시험자료

6.3.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 요약표

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성/안전성				
1. [1237.4] COPD 환자들에서 (레스피맷® 흡입기로 전달되는) 5µg 브롬화티오트로프 단독요법제품과 비교하여 각각 (레스피맷® 흡입기로 전달되는) 5 µg 브롬화티오트로프와의 고정용량 복합제로 투여되는 경구 흡입된 BI 1744 CL의 3개 용량을 1일1회 투여하여 4주간의 치료에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험(기간 2008.6.25-2009.2.10)				
2상	-COPD 환자 360명	-시험군 Tio/Olo 5/2 89명 Tio/Olo 5/5 93명 Tio/Olo 5/10 88명	-약동학 (티오트로프 1차 평가변수 Ae0-24,ss, 올로다테를 1차	<약동학> -복합제와 단독군에서의 티오트로프는 유사함 -투여 후 최대 6시간 후에 올로다테를의 요중 배설량 투여량의 1.11~1.20%→티오트로프 5ug과 병용 시 올로다테를은 2~10ug 용량 범위내에서 노출량

		Tio 5ug 90명 - 1일 1회 복합제, 14일간	평 가 변 수 C _{max,ss} AUC _{0-1,ss})	의 용량 비례적 증가 있음 <약력학> -심박수는 모든 복합제군에서 독립적인 유의한 증 가 도는 감소 나타났으나 용량 또는 시간과 관련 된 패턴 없음 -QTcF 평균 변화는 복합제 최고 용량군에서 1.16~4.53ms, 다른 군에서는 -4.17~+2.40ms →올로다테롤의 베타2-효능제 작용에 대한 몇몇 표 지자들은 전신 약력학적 효과 제시해주었으나 명 백한 용량 관계 없음
2. [1237.9] COPD 환자들에서 (레스피맷® 흡입기로 전달된) 5 µg 브롬화티오토트로프와 고정용량 복합제 (FDC)로 투여된 2개 용량의 경구 흡입 BI 1744 CL 1일1회 4주 치료의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 교차 시험(기간 2008.7.14~2009.2.20)				
2상	-COPD 환자 141 명(40세 이상이 고, COPD로 진 단을 받았고, > 10년간의 흡연 병력이 있고, 기 관지확장제 투여 후 FEV1이 ≥ 30% 및 <80%로 예상되며 [ECSC 기준], 기관지확 장제 투여후 FEV1/FVC가 <70%인 남성 및 여성 외래환자)	-시험군 Tio/Olo 5/2 141명 Tio/Olo 5/5 141명 - 1일 1회 복합제, 4주간	-유효성 -안전성	<유효성> - 1차 평가변수: 1차 유효성 평가변수의 경우 (4주 간 치료 후 최저 FEV1 반응 [L]) 통계적으로 유 의하지 않음 <안전성> -AEs는 주로 중증도가 경증 내지 중등도, 올로다테 롤 용량비례적으로 AE 증가 -주로 호흡관련 이상반응 -SAE는 8명, 약물과의 관련성 없음 -AEs, 실험실적 평가, 활력징후, ECGs 또는 신체검 사와 관련하여 유의한 안전성 결과는 없었음
3. [1237.18] COPD 환자들을 대상으로 4주간 1일 1회 용법으로 치료 후 올로다테롤과 티오토트로프(모두 레스피맷® 흡입기로 전달됨)의 최적의 가변용량 복합제를 결정하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 8회 치료, 4주기, 불완전 교차시험(기간 2010.2.15-2011.2.3)				
2상	-COPD 환자 141 명(현재 또는 이 전 흡연자, 40세 이상의 남성 및 여성 환자, 기관 지확장제 투여후 1초 강제호기량 (FEV1)이 예상되 는 표준값의 ≥ 30% 및 <80%이 고 기관지확장제 투여후 FEV1/강 제폐활량 (FVC) <70%)	-시험군 Tio/Olo 1.25/5 109명 Tio/Olo 2.5/5 113명 Tio/Olo 5/5 109명 Tio/Olo 1.25/10 110명 Tio/Olo 2.5/10 110명 Tio/Olo 5/10 111명 Olo 5ug 108명 Olo 10g 117명 - 1일 1회 복합제, 4주간	-유효성 -안전성	<유효성> - 5.0 µg 올로다테롤에 1.25 µg 티오토트로프를 추가 하였을 때 최저 FEV1 반응에서 54 mL의 통계적 으로 유의한 (p<0.05) 증가 나타남 -올로다테롤 5ug 고정 용량군에서는 티오토트로프 용량반응별 효과가 나타났으나, 5ug 고정 용량군 에서는 티오토트로프 2.5ug이 5ug보다 수치상 높게 나타남 <안전성> -이상반응은 5.0 µg 올로다테롤 치료 중에는 35명 (32.4%) 보고, 1.25/5.0 µg, 2.5/5.0 µg, 5.0/5.0 µg 티오토트로프/올로다테롤 치료 중에는 각각 42명 (38.5%), 38명 (33.6%), 35명 (32.1%)에서 보고됨 -가장 흔한 AEs는 비인두염과 COPD 증상악화. 시 험 중 확인된 대부분의 AEs는 강도가 경증 또는 중등도. 중증의 AEs 발생률 치료군 간 유사 -환자 2명 시험 중 사망, 사망원인은 10.0 µg 올로 다테롤 치료 후 휴약기 동안 발생한 심근경색, 시 험약과 관련 없음.
표 1 올로다테롤 5ug				

		조정된 평균 (SE) [L]	올로다테롤 5 µg과의 차이	
			평균 (SE) [L]	95% CI
올로다테롤 5 µg		0.071 (0.018)		
티오토로폼	1.25/5 µg	0.125 (0.018)	0.054 (0.019)	(0.016, 0.092)
+	2.5/5 µg	0.136 (0.018)	0.065 (0.019)	(0.027, 0.103)
올로다테롤	5/5 µg	0.155 (0.018)	0.084 (0.020)	(0.046, 0.122)

표 2 올로다테롤 10ug

		조정된 평균 (SE) [L]	올로다테롤 10 µg과의 차이	
			평균 (SE) [L]	95% CI
올로다테롤 10 µg		0.083 (0.018)		
티오토로폼	1.25/10 µg	0.134 (0.018)	0.051 (0.019)	(0.013, 0.089)
+	2.5/10 µg	0.166 (0.018)	0.083 (0.019)	(0.045, 0.122)
올로다테롤	5/10 µg	0.163 (0.018)	0.080 (0.020)	(0.042, 0.119)

4. [1237.5] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자들을 대상으로 개별 구성성분 (2.5 µg 및 5 µg 티오토로폼, 5 µg 올로다테롤) (레스피맷 흡입기로 전달함)과 비교하여 경구 흡입 티오토로폼 + 올로다테롤 고정용량 복합제 (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (레스피맷 흡입기로 전달함)에 의한 52주간의 1일1회 치료의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험 [TOnadoTM 1](기간 2011.9.15-2013.9.19, 한국인 포함)

3상	-COPD 환자 2624명(연령에 40세 이상, 흡연 병력이 >10갑년이고, 기관지확장제 투여 후 1초 강제 호기량 (FEV1)이 예상되는 표준값의 <80%, 기관지 확장제 투여 후 FEV1/ 강제폐활량 (FVC) <70%인 외래환자)	-시험군 Tio/Olo 2.5/5 522명 Tio/Olo 5/5 522명 Tio 2.5ug 527명 Tio 5ug 527명 Olo 5ug 528명 - 1일 1회 복합제, 52주	-유효성 -안전성	<유효성> -1차 유효성평가변수 169일째 FEV1 AUC0-3h, 170일째 최저 FEV1 [L] 공동평가변수 -FEV1 AUC0-3h · Tio+Olo 5/5 µg의 경우, 조정된 평균 FEV1 AUC0-3h 반응의 증가 (169일째) Olo 5 µg과 비교 0.123L, Tio 5 µg과 비교하여 0.117 L였으나, 조정된 평균 최저 FEV1의 증가 (170일째)는 Olo 5 µg과 비교하여 0.082 L, Tio 5 µg과 비교하여 0.071 L(각각 비교에 대해 p<0.0001). · Tio+Olo 2.5/5 µg의 경우, 조정된 평균 FEV1 AUC0-3h 반응의 증가는 Olo 5 µg과 비교하여 0.109L, Tio 2.5 µg과 비교하여 0.093L(두 비교 모두 p<0.0001), 조정된 평균 최저 FEV1 반응의 증가는 Olo 5 µg과 비교하여 0.058L, Tio 2.5 µg과 비교하여 0.029L(각각 p<0.0001 및 p=0.0174). · 조정된 평균 FEV1 AUC0-3h 및 최저 FEV1 반응의 통계적으로 유의한 증가가 Tio 5 µg과 비교하여 Tio+Olo 2.5/5 µg에 대해 관찰(각각 0.102 L, p<0.0001 및 0.046 L, p=0.0001). · 기술적 비교에서, Tio+Olo 5/5 µg과 Tio+Olo 2.5/5 µg 간의 치료 차이는 24주 후 FEV1 AUC0-3h 반응에 대해 0.014 L (표준 p=0.2169)였고 24주 후 최저 FEV1 반응에 대해 0.024 L (표준 p=0.0407) <안전성> -빈번하게 보고된 AEs는 호흡, 흉부 및 종격동 이상 (40.1%)과 감염 및 침습 (35.3%), 강도가 경증 내지 중등도 -치료중 보고된 38개의 치명적인 AEs 가운데 1개가 약물과 관련된 AE로 판단되었다 (Tio 2.5 µg 치료군에서 급성췌장염) -SAEs는 Olo 5 µg 치료군에서 혼돈 상태와 COPD, Tio 2.5 µg 치료군에서 급성 췌장염과 뇌혈관 사고, Tio 5 µg 치료군에서 뇌경색, 통풍, 심방세동 및 요로폐쇄, Tio+Olo 2.5/5 µg 치료군에

				서 자살생각, 만성 심부전, 요폐, 양성 전립선 비대증, Tio+Olo 5/5 µg 치료군에서 급성 심근경색, 급성 호흡부전 및 COPD (동일한 환자에서), COPD, 양성 전립선 비대증, 대퇴경부 골절 -치료 중단을 발생시킨 AEs는 COPD (2.5%)와 호흡곤란 (0.6%) -실험실 파라미터, 활력징후, ECG 결과, 홀터 모니터링에서 이상 결과 발생과 관련하여 치료군 간에 유의한 차이 없음
5. [1237.6] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자들을 대상으로 개별 구성성분 (2.5 µg 및 5 µg 티오트로프, 5 µg 올로다테를) (레스피맷® 흡입기로 전달함)과 비교하여 경구 흡입 티오트로프 + 올로다테를 고정용량 복합제 (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (레스피맷 흡입기로 전달함)에 의한 52주간의 1일1회 치료의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 시험 [TONADO™ 2](1237.5와 twin study, 기간 2011.9.15-2013.11.11)				
3상	-COPD 환자 2538명(연령에 40세 이상, 흡연 병력이 >10갑년이고, 기관지확장제 투여 후 1초 강제 호기량 (FEV1)이 예상되는 표준값의 <80%, 기관지 확장제 투여 후 FEV1/ 강제폐활량 (FVC) <70%인 외래환자)	-시험군 Tio/Olo 2.5/5 508명 Tio/Olo 5/5 507명 Tio 2.5µg 507명 Tio 5µg 506명 Olo 5µg 510명 - 1일 1회 복합제, 52주	-유효성 -안전성	<유효성> -1차 유효성평가변수 169일째 FEV1 AUC0-3h, 170일째 최저 FEV1 [L] 공동평가변수 -두 Tio+Olo FDCs는 모두 24주 후 1차 평가변수인 FEV1 AUC0-3h 반응과 최저 FEV1 반응과 관련하여 각각의 개별 구성성분보다 우월 -Tio+Olo 5/5 µg의 경우, 조정된 평균 FEV1 AUC0-3h 반응의 증가 (169일째)는 Olo 5 µg과 비교하여 0.132 L, Tio 5 µg과 비교하여 0.103 L(p<0.0001), 조정된 평균 최저 FEV1의 증가 (170일째) Olo 5 µg과 비교하여 0.088 L(p<0.0001) Tio 5 µg과 비교하여 0.050 L(p=0.0001). -Tio+Olo 2.5/5 µg의 경우, 조정된 평균 FEV1 AUC0-3h 반응의 증가는 Olo 5 µg과 비교하여 0.121 L, Tio 2.5 µg과 비교하여 0.131L, 조정된 평균 최저 FEV1 반응의 증가는 Olo 5 µg과 비교하여 0.067 L, Tio 2.5 µg과 비교하여 0.062L(p<0.0001). -조정된 평균 FEV1 AUC0-3h 및 최저 FEV1 반응의 통계적으로 유의한 증가가 Tio 5 µg과 비교하여 Tio+Olo 2.5/5 µg 관찰(각각 0.091 L, p<0.0001 및 0.029 L, p=0.0231). -기술적 비교에서, Tio+Olo 5/5 µg과 Tio+Olo 2.5/5 µg 간의 치료 차이는 24주 후 FEV1 AUC0-3h 반응에 대해 0.012 L (표준 p=0.3394), 24주 후 최저 FEV1 반응에 대해 0.021 L(표준 p=0.1073) <안전성> -빈번하게 보고된 AEs는 호흡, 흉부 및 종격동 이상 (43.7%)과 감염 및 침습(37.3%), 강도가 경증 내지 중등도 -치료중 보고된 37개의 치명적인 AEs 가운데 1개가 약물과 관련된 AE로 판단(Tio+Olo FDC 5/5 µg 치료군에서 대동맥류파열) -환자들의 1.0% 이상에서 발생된 SAEs는 COPD (6.9%)와 폐렴 -약물과 관련된 SAEs는 Olo 5µg 치료군에서는 협심증, Tio 2.5 µg 치료군에서는 폐 신생물, 심이지장궤양 출혈 및 COPD, Tio 5 µg 치료군에서는 급성 다발신경병증, 심방세동, COPD 및 양성 전립선 비대증 (동일 환자), 배뇨통, 양성 전립선 비대증 (다른 환자), 흉부 불편감, Tio+Olo 2.5 µg/5

				µg 치료군에서는 심근경색, COPD, 신염 (동일환자), COPD (다른 환자), Tio+Olo 5/5 µg 치료군에서는 폐렴, 기외수축, COPD, 대동맥류파열, 양성 전립선 비대증 -치료 중단을 발생시킨 AEs는 COPD (3.2%)와 호흡곤란 (0.6%) -실험실 파라미터, 활력징후, ECG 결과, 홀터 모니터링에서 이상 결과 발생과 관련하여 치료군 간에 유의한 차이 없음
<1237.5 및 1237.6의 유효성 통합 분석결과> - SGRQ - Tio+Olo 5/5 µg은 169일째에 SGRQ 총점에 대해 개별 구성성분보다 우월하였고, 조정된 평균 치료제간 Olo 5 µg (p=0.0022)과 비교하여 -1.693점 그리고 Tio 5 µg (p=0.0252)과 비교하여 1.233점 - Tio+Olo 2.5/5 µg은 169일째에 SGRQ 총점에 대해 개별 구성성분보다 우월하지 않았고, 조정된 평균 치료제간 차이 Olo 5 µg (p=0.0620)과 비교하여 -1.031점 그리고 Tio 5 µg (p=0.4051)과 비교하여 -0.456점 * 사전에 1차 유효성 평가변수로 통합분석 계획서에 명시됨, 피험자 수 산출 시 고려, 유럽에서는 가설에 SGRQ 포함되어 있으나, 미국은 가설 중 SGRQ 제외됨→메타분석에 대한 효능·효과 반영 필요 고민				
6. [1237.13] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자들을 대상으로 일정한 작업속도의 자전거 운동력측정 중 폐의 과팽창 및 운동 지구력시간에 대해 티오트로프 (5 µg), 올로다테롤 (5 µg) 및 위약 (레스피맷® 흡입기를 전달됨)과 비교하여 경구흡입 티오트로프 + 올로다테롤 고정용량 복합제 (FDC) (2.5 / 5 µg 및 5 / 5 µg) (레스피맷® 흡입기로 전달됨)로 6주간 치료 후 효과를 결정하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 5치료군, 4-기간, 불완전 교차 시험 [MORACTOTM 1](기간 2012.3.6-2013.11.20)				
3상	-COPD 환자 295명(연령이 40-75세이고, 흡연병력이 >10갑년이고, 기관지확장제 투여 후 1초 강제호기량 (FEV1)이 예상되는 표준값의 30% ~ <80%이고, 기관지확장제 투여 후 FEV1/ 강제폐활량 (FVC)이 <70%인 남성 또는 여성 외래환자)	-시험군 Tio/Olo 2.5/5 223명 Tio/Olo 5/5 226명 Tio 5ug 227명 Olo 5ug 217명 위약 222명 - 1일 1회 복합제, 6주, 휴약기 21일(±7일)	-유효성 -안전성	<유효성> -1차 유효성평가변수 · 치료 6주 후 75% Wcap*에서 증상 제한에 대한 CWRCE 이전 안정 시 IC: <u>Tio+Olo 5/5 µg</u>: 위약과 비교 0.244 L, Olo 5 µg과 비교 0.119 L, Tio 5 µg과 비교 0.114 L (모든 비교에서 p<0.0001) <u>Tio+Olo 2.5/5 µg</u>: 위약과 비교 0.218 L (표준값 p<0.0001), Olo 5 µg과 비교하여 0.092 L (표준값 p=0.0008), Tio 5 µg과 비교하여 0.087 L (표준값 p=0.0015) · 치료 6주 후 75% Wcap*에서 증상 제한에 대한 CWRCE 중 지구력시간: <u>Tio+Olo 5/5 µg</u>: 위약과 비교 20.9% (p<0.0001), 단독군과 비교시 유의한 차이 없음 <u>Tio+Olo 2.5/5 µg</u>: 위약과 비교 26.5%(표준값 p<0.0001), 단독군과 비교시 유의한 차이 없음 * Wcap: 방문 1에서 실시된 증분적 자전거 운동력측정 중 최소 30초 동안 달성된 최대작업속도 <안전성> -가장 빈번하게 보고된 치료와 관련된 AEs는 호흡, 흉부 및 종격동 이상 (40.3%)과 감염 및 침습 (31.2%) -가장 흔히 발생된 이상반응은 COPD 악화 (COPD로 코딩됨, 25.8%), 비인두염 (9.2%), 기침 (7.1%), 호흡곤란 (7.1%) -경증 또는 중등도 -가장 흔히 보고된 약물 관련 AEs는 기침 (6명, 2.0%)과 COPD (4명, 1.4%) -약물과 관련된 심각한 이상반응은 심실 기외수축 (위약 치료 후), 인공심박기 삽입 (Tio+Olo 2.5/5 µg 치료), 불안정 협심증 (Tio+Olo 5/5 µg 치료) →회복됨

				-9개의 SAEs가 치료중단 (서맥, 심실 기외수축, COPD (2례), 일과성 허혈발작, 폐렴, 신장 감염, 선천성 낭성 신장 질환, 불안정 협심증) 초래, 치료군 간에 명백한 차이 없었음
7. [1237.14] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자들을 대상으로 일정한 작업속도의 자전거 운동력측정 중 폐의 과팽창 및 운동 지구력시간에 대해 티오트로프 (5 µg), 올로다테를 (5 µg) 및 위약 (레스피맷® 흡입기를 전달됨)과 비교하여 경구흡입 티오트로프 + 올로다테를 고정용량 복합제 (FDC) (2.5 / 5 µg 및 5 / 5 µg) (레스피맷® 흡입기로 전달됨)로 6주간 치료 후 효과를 결정하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 5치료군, 4-기간, 불완전 교차 시험 [MORACTOTM 1](1237.13시험의 twin study)(기간 2012.3.1-2013.11.26)				
3상	-COPD 환자 291명(연령이 40-75세이고, 흡연병력이 >10갑년이고, 기관지확장제 투여 후 1초 강제호기량 (FEV1)이 예상되는 표준값의 30% ~ <80%이고, 기관지확장제 투여 후 FEV1/강제폐활량 (FVC)이 <70%인 남성 또는 여성 외래환자)	-시험군 Tio/Olo 2.5/5 219명 Tio/Olo 5/5 224명 Tio 5ug 218명 Olo 5ug 219명 위약 216명 - 1일 1회 복합제, 6주	-유효성 -안전성	<유효성> -1차 유효성평가변수 · 치료 6주 후 75% Wcap*에서 증상 제한에 대한 CWRCE 이전 안정 시 IC: <u>Tio+Olo 5/5 µg</u> : 위약과 비교 0.265 L (p<0.0001), Olo 5 µg과 비교 0.080 L (p=0.0015), Tio 5 µg과 비교 0.088 L (0.005) <u>Tio+Olo 2.5/5 µg</u> : 위약과 비교 0.274 L (표준값 p<0.0001), Olo 5 µg과 비교 0.089 L (표준값 p=0.0004), Tio 5 µg과 비교 0.097 L (표준값 p=0.0001) · 치료 6주 후 75% Wcap*에서 증상 제한에 대한 CWRCE 중 지구력시간: <u>Tio+Olo 5/5 µg</u> : 위약과 비교 13.4% (p<0.0001), Olo 5 µg과 비교 11.1%(p=0.0009) 통계적으로 유의하게 증가, Tio 5 µg 비교 증가는 통계적으로 유의하지 않음(4.3%까지 증가, p=0.1807). <u>Tio+Olo 2.5/5 µg</u> : 위약과 비교 12.1%(표준값 p=0.0003), Olo 5 µg과 비교 9.9%(표준값 p=0.0029), Tio 5 µg과 비교 3.2%(p=0.3240) 증가 * Wcap: 방문 1에서 실시된 증분적 자전거 운동력측정 중 최소 30초 동안 달성된 최대작업속도 <안전성> -가장 빈번하게 보고된 약물과 관련된 AEs: 호흡, 흉부 및 종격동 이상 (47.4%)과 감염 및 침습 (36.1%) -가장 흔히 발생된 이상반응은 COPD 악화 (COPD로 코딩됨, 26.8%), 비인두염 (21.6%), 호흡곤란 (12.0%), 기침 (10.0%) -경증 또는 중등도 -가장 흔히 보고된 약물과 관련된 AEs는 기침, 구강건조, 분비물이 있는 기침, 동성 서맥 -사망 2건 발생: 중증의 심정지 및 사인 알려지지 않음→시험자에 의해 약물 관련성 없음 -약물과 관련된 심각한 이상반응은 심방세동(Tio 5ug) 및 발진(Tio+Olo 5/5ug)→회복됨 -13개의 SAEs가 치료중단 초래(폐렴, 직장암, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 심방세동, 심실상성 빈맥, COPD (2례), 호흡곤란, 위 신생물, 설사, 오심, 구토, 발진), 치료군 간 명백한 차이 없었음
8. [1237.15] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자들을 대상으로 일정한 운동속도 자전거 운동능력측정 중 운동 지구력시간에 대한 레스피맷® 흡입기로 전달된 경구흡입 티오트로프 + 올로다테를 고정용량 복합제 (2.5/5 µg, 5/5 µg)의 12주 치료의 효과를 결정하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행군 시험 [TorractoTM] (기간 2012.3.12-2013.9.26)				
3상	-COPD 환자 291명(연령이 40-75	-시험군 Tio/Olo 2.5/5 133명	-유효성 -안전성	<유효성> -1차 유효성평가변수:12주간 치료 후 75% 최대작업

	세이고, 흡연병력이 >10갑년이고, 기관지확장제 투여 후 1초 강제호기량 (FEV1)이 예상되는 표준값의 30% ~ <80% 이고, 기관지확장제 투여 후 FEV1/강제폐활량 (FVC)이 <70%인 남성 또는 여성 외래환자)	Tio/Olo 5/5 139명 위약 132명 - 1일 1회 복합제, 12주		능력(Wcap)으로 증상 제한에 대한 일정한 운동 속도 자전거 운동능력측정 (CWRCE) 중 지구력시간 · 치료 12주 후, CWRCE 중 조정된 기하평균 지구력시간은 기저치 443.0초, Tio+Olo 5/5 µg에서 527.51초, Tio+Olo 2.5/5 µg에서 503.64초, 위약에서 463.63초 · 위약 대비 Tio+Olo 5/5 µg에 대해 통계적으로 유의(13.8%, p=0.0209), Tio+Olo 2.5/5 µg는 위약과 비교하여 통계적으로 유의하지 않았음(8.6%, p=0.1419) <안전성> -AEs는 호흡, 흉부 및 종격동 이상 SOC (18.8%) 및 감염 및 침습 SOC (14.9%)에서 가장 빈번하게 보고, 강도는 중등증에서 중증 -가장 흔한 AEs는 COPD (10.1%), 비인두염과 기침 (각각 4.7%) -사망 2건: 악성 폐 신생물, 심장호흡정지(Tio/Olo 2.5/5ug군), 중대한 이상반응 1건 발생(간질)→위약군인데 약물과의 관련성있다고 판단?, 원발성 부위의 악성 신생물이 발생한 환자는 회복되지 않음. 그 외의 환자들은 회복됨 -시험약 중단을 초래한 AEs 가운데 6개(위약: 간질, COPD, 호흡 이상; T+O 5/5 µg: 불면증, 심실 기외수축, 혈압 감소)가 시험자에 의해 약물과 관련이 있는 것으로 판단 -혈압 및 심박수에 대해서 용량 또는 시간과 관련된 경향 관찰되지 않음
9. [1237.20] 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자들에서 6주간 1일1회 치료 후 티오트로핀 + 올로다테롤 고정용량 복합제 (2.5/5 µg, 5/5 µg), 티오트로핀 (2.5 µg, 5 µg) 및 올로다테롤 (5 µg) (경구흡입, 레스피매트® 흡입기로 전달함)의 24시간 폐기능 프로파일의 특성을 파악하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 6-치료, 4-기간, 불완전 교차시험 [VIVACITO™](기간 2012.3.27-2013.08.12)				
3상	-COPD 환자 291명(≥40세 이상이며, 흡연병력이 >10갑년이고, 기관지확장제 투여 후 FEV1가 예상되는 표준값의 <80%, 기관지확장제 투여 후 FEV1/FVC가 <70%인 남성 또는 여성 환자. 독일에서는 지역 시험계획서 수정을 통해, 환자들은 기관지확장제 투여 후 FEV1가 예상되는 표준값의 >30% 및 <80%)	-시험군 Tio/Olo 2.5/5 136명 Tio/Olo 5/5 139명 Tio 2.5ug 137명 Tio 5ug 135명 Olo 5ug 138명 위약 138명 - 1일 1회 복합제, 6주	-유효성 -안전성	<유효성> -1차 유효성평가변수:FEV1 곡선하면적 (AUC)0-24h 반응 · Tio+Olo 5/5 µg: 위약 및 대조 치료 Olo 5 µg 및 Tio 5 µg과 비교하여 통계적으로 유의하게 높음(p<0.0001), 위약과 비교하여 0.280 L의 향상, Olo 5 µg과 비교하여 0.115 L의 향상, Tio 5 µg과 비교하여 0.110 L의 향상 · Tio+Olo 2.5/5 µg: 위약 및 단독요법과 비교 통계적으로 유의하게 높음(p<.0001), 위약과 비교하여 0.277 L 향상, Olo 5 µg과 비교하여 0.111 L 향상, Tio 2.5 µg과 비교하여 0.124 L 향상. Tio 5 µg과 비교 통계적 유의하게 높은 반응 발생(0.107 L, p<0.0001) → 티오트로핀 2.5ug과 5ug의 효과는 유사한 것으로 보여짐: 5ug만 선택사유 확인 필요 -주요 2차 평가변수 · FEV1 AUC0-12h 반응 Tio+Olo 5/5 µg: 위약과 비교 0.319 L 향상, Olo 5 µg과 비교하여 0.126 L 향상, Tio 5 µg과 비교하여 0.119 L 향상이 있었다 (p<0.0001). Tio+Olo 2.5/5 µg: 위약과 비교 0.323 L 향상, Olo 5 µg과 비교하여 0.131 L 향상, Tio 2.5 µg과 비교하여 0.139 L 향상(p<0.0001). Tio 5 µg과

				비교하여 통계적으로 유의한 보다 높은 반응을 발생시켰다 (0.124 L, $p<0.0001$) · FEV1 AUC12-24h 반응 <안전성> -가장 빈번하게 보고된 치료와 관련된 AEs는 감염 및 침습 SOC (환자의 44.7%), 호흡, 흉부 및 종격동 이상 SOC (40.2%) -가장 흔한 AEs(최소 10.0%)에 대해 보고된 AEs는 비인두염 (25.1%), COPD (24.2%), 기침 (10.0%) -중등증에서 중증의 강도 -시험중 사망환자는 없었으나, 환자 1명이 시험 후 사망(기관지암) -환자 2명 이상에 대해 보고된 SAEs는 COPD (즉, COPD의 악화) (5명), 폐렴 (4명) 시험약과 관련이 있는 SAEs 3건(위약 환자 1명-뇌혈관 사고, 알과성 허혈발작, Tio 25 μg 투여받은 환자 1명에서 심방 빈맥)→모두 회복됨 -치료 중단을 초래한 가장 흔한 AEs는 COPD(6명, 2.7%), 폐렴 (5명, 2.3%) -활력징후는 특이 사항 보고되지 않음
--	--	--	--	---

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 52주의 기간동안 실시된 핵심 시험에서 Tio_Olo FDC의 유효성과 안전성은 한국인 하위그룹과 전체 시험대상군 간에 유사. 한국인 또는 아시아인 환자들의 관련된 민족적 감수성은 확인되지 않아, 한국인 시험대상군을 대상으로 한 Tio+Olo FDC에 대한 별도의 가교시험이 필요한 것으로 판단하지 않음

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	선형 약동학, 2개의 약물을 다양한 가변용량 또는 고정용량 복합제와 함께 투여하였을 때에도 용량 비례성 관찰 티오토로폼 5ug과 병용시 올로다테롤은 2~10ug 용량 범위내에서 노출량의 용량 비례적 증가 있음 (1237.4 시험)
Pharmacodynamic	Flat	<u>Steep</u>	복합제 5/5ug, 1일 1회 용량에서 위약대비 유의한 효과를 보임
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	티오토로폼은 2.5~10ug, 올로다테롤은 2~40ug까지 내약성은 확인됨
Metabolism	<u>Minimal Multiple pathways</u>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<티오토로폼> -매우 낮은 정도로 대사, 정맥내로 투여된 용량의 74%가 미변화체 약물로 소변으로 배설 -에스테르 티오토로폼은 알코올과 산 부분으로 비효소적으로 분할(각각 N-메틸스코핀 및 다이에틸글리콜산), 약리학적으로 비활성상태 -CYP 2D6 및 3A4 의존성 산화 및 이후 다양한 2상 대사체에 대한 글루타치온 접합의 일부 추가 대사 발생(정맥내 투여 후 용량의 <20%)

	Less	More likely	Comments
			<올로다테롤> -직접 글루쿠로니화, 그리고 메톡시 부분에서 O-탈메틸화 이후 접합에 의해 상당부분 대사 -확인된 6개의 대사체 가운데, 비접합 탈메틸화 산물만이 β2-수용체에 결합, 권장되는 치료적 용량을 장기간 흡입한 후 혈장 검출 불가능 -시토크롬 P450 동종효소인 CYP2C9와 CYP2C8 (CYP3A4의 기여도는 무시할만한 수준)이 올로다테롤의 O-탈메틸화에 관여하지만 유리딘 다이포스페이트 글라이코실전이효소 동종형 UGT2B7, UGT1A1, 1A7, 1A9은 올로다테롤 글루쿠로나이드 형성 관여
Bioavailability	high	<u>Low</u>	티오토로폼 절대 생체이용률 2-3% 올로다테롤의 경구 절대 생체이용률은 1% 이하
Protein binding	<u>Low</u>	High	티오토로폼은 인간에서 71%, 올로다테롤은 인간 (56.1-68.9%)으로 낮거나 보통 수준
Drug interaction	<u>Little</u>	High	올로다테롤과 케토코나졸 병용투여 시 올로다테롤 Cmax는 66%까지 AUC(0-1)는 68%까지 증가하나, 전신혈로의 노출이 낮아 상호작용 가능성 낮음
Mode of action	<u>Non-systemic</u>	Systemic	경구 흡입제로서 폐에 국소적용
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	High	약물 오용 가능성이 낮으며, 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨.
Multiple co-medication	Little	<u>High</u>	ICS 약물과의 병용투여 가능성이 있으나, 비임상 약동학시험에서 세성분간 약동학적 상호작용 관찰되지 않음

6.4.3. 가교자료평가

- 3상 임상시험인 1237.5시험에 한국인이 포함됨
- 시험에 등록된 2624명의 환자 가운데, 138명은 한국인, 668명은 아시아인, 아시아인 환자 (10.0%) 또는 모든 환자 (13.8%)와 비교하여 한국인 환자 (4.3%)에서 주로 AE에 의한 영구적 치료 중단이 보다 적게 발생

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 다국가 임상에서 발췌한 한국인 자료의 분석 결과 유효성 및 안전성 측면에서 민족특이성은 확인되지 않아 가교시험은 필요하지 않을 것으로 사료됨

제출된 가교 자료를 통해서 바헬바레스피맷 고정용량 복합제제의 성분 중 국내 미허가 물질인 올로다테롤의 체중, 연령, 신기능, 폐기능 등 약동학적 양상에 영향을 줄 수 있는 요인들이 일부 확인되었다. 그러나 해당 물질과 티오토로폼 성분은 국내 환자에게 투여시 예측되는 용량 범위 내에서 선형적인 약동학 특성을 보일 것으로 판단되며, 약물의 투여·대사 경로 및 보고된 약동학적 변이의 수준과 추가 제출된 올로다테롤 가교자료 등에서 확인된 약물들의 특성을 고려할 때 국내 환자에서 안전성·유효성에 유의한 차이를 보일 가능성은 적을 것으로 판단된다. 또한, 국내 환자가 포함된 다국가 임상시험에서 보고된 약력학적 결과변수로부터 임상적 안전성·유효성에 유의한 영향을 초래하는 민족적

감수성 차이를 시사하는 소견은 없는 것으로 판단된다.

현재 국내 시판 및 대규모 임상 투여 경험이 없는 물질인 올로다테롤 성분과 티오토르폼의 복합제제에 대한 임상시험에서, 약물에 노출된 내국인 환자의 수 및 치료기간이 안전성·유효성을 담보할 만큼 충분하다고 볼 수는 없다. 그러나, 안전성·유효성 확증시험의 가교자료에서 ①해당 임상시험자료가 얻어진 국가에서 실시한 안전성·유효성 확증시험결과의 국내적용에 대한 경험이 충분하며, ②병용 약물의 사용, 보조치료의 유형, 임상시험의 실시 등에 관한 의료행태가 유사한 것으로 판단된다.

따라서 해당 약물에 대해 추가적인 가교시험의 실시가 필수적이라고 볼 수 없다.

다만, 상기한 바와 같이 국내 환자에 대한 투여 경험이 충분치 않으며, 보고된 이상반응 중 시험자가 정의한 약물관련 이상반응의 빈도, 각 계통별 이상반응 발생률 등 일부 안전성 정보가 국외 임상시험 자료와 차이를 보이고 있으므로, 현시점에서 해당 약물에 대해 알려진 의학적 정보를 통해 예상치 못한 민족적 감수성의 발생 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 이에 대해서 가능하다면 국내 임상시험에 발생한 모든 AEs, 최소한 SAEs 또는 TEAEs에 대해서 한국형 알고리즘 2.0 등의 객관적인 이상반응 평가도구를 사용한 재평가 결과를 확인할 필요가 있다고 사료된다.

또한, 이 제품의 시판후 감시계획 등을 토대로 한 재평가 수행은 필수적이며, 추후 국내 환자에 대한 충분한 임상투여 경험이 축적된 시점에서 약물의 안전성 및 유효성 정보 갱신과 허가 내용의 적절성에 대한 재검토가 실시되어야 할 것으로 판단된다.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 당시 외국에서 미허가 되어 공증된 TOC 미제출하였으며, 보완 시 제출됨
- 효능·효과와 관련하여 3상 임상시험은 1차 유효성 평가는 폐기능, 운동능력, 삶의 질 개선에 대한 평가를 실시함
 - 핵심임상시험자료 중 FEV1에 대해 임상적, 통계적 유의성이 확인됨. 다만, 핵심임상시험 중 FEV1을 평가 임상시험(1237.5 및 1237.6)은 대조약물 중 하나인 올로다테롤이 국내 허가가 없으며, 해당 시험에서 위약군이 없어 올로다테롤의 유효성을 확증할 수 있는 임상시험자료 보완하여 검토함
 - 신청 효능·효과 중 삶의 질 개선은 계획서 내에 사전 계획(가설 및 피험자 수 산출 고려, 추후 통합분석)되어 있으나, 통합분석결과이므로 수용하기 어려우며, 호흡곤란 및 악화의 감소(통계적으로 유의함)는 2차 유효성 평가변수로 평가됨, 특히나 악화 감소의 경우는 통계적 유의성을 입증하지 못함
 - 신청 효능·효과 중 환자군에 대한 설명인 만성기관지염 및 폐기종에 대한 부분은 특별히 핵심임상시험의 선정제외기준에 언급되어 있지 않음
- 용법·용량 중
 - 용량은 폐기능 관련 평가에서는 티오토르폼의 2.5, 5ug 모두 임상적, 통계적으로 유효하였으나, 다른 1차 유효성 평가 변수에서는 2.5ug이 통계적 유의성을 보이지 못해 최종적으로 5ug(1회 2분무, 1일 1회)으로 결정됨
 - 간대사를 받아 간장애 환자에 영향을 줄 수 있는 올로다테롤과 신장을 통해 배설되어 신장애 환자에게 영향을 줄 수 있는 티오토르폼에 대한 사항이 적절히 기재되어 있음
- 사용상의 주의사항은 기 허가된 성분, 해당 품목의 제출자료 및 외국의 최신 사항을 근거로 재작성한 자료를 보완 및 시정함