의약품 허가보고서

접수일자		2014.11.4.	접수번호 (접수일자)	20140188742
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		글락소스미스클라인		
제 품 명		인크루즈엘립타(유메클리디늄브롬화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		유메클리디늄브롬화물(미분화) (수2480-13-ND)		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 1회 분무량 중, 유메클리디늄브롬화물(미분화)(별규) 74.2㎍(유메클리디늄으로서 62.5㎍)		
신청 사항	효능효과	기관지확장제로서 성인의 만성폐쇄성폐질환의 증상 완화를 위한 유지요법제		
	용법용량	이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 경구로 흡입한다. 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안된다. 1. 성인 유메클리디늄 62.5㎍ 1일 1회 흡입한다. 2. 고령자(65세 초과) 고령 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다. 3. 신 장애 환자 신장애 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다. 4. 간 장애 환자 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 투여시 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에게 이 약에 대한 연구는 이루어지지 않았으며, 주의하여 투여해야 한다. 5. 소아 소아(18세 미만)의 만성폐쇄폐질환 환자에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.		

<table>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.6.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김은영, 김영주, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">심사부서</td><td>순환계약품과</td><td rowspan="2">심사담당자</td><td>(안유) 백주현, 강주혜, 최기환
(기시) 이경아, 박재현, 최기환</td></tr>
<tr><td>의약품허가특허관리과</td><td>김해진, 박현정, 김춘래</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>김근호, 박공수, 김상봉</td></tr>
</table>

* 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

이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 경구로 흡입한다. 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다.

1. 성인
   유메클리디늄 62.5㎍을 1일 1회, 흡입한다.

2. 고령자(65세 초과)
   고령 환자에게 투여시 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 신 장애 환자
   신장애 환자에게 투여시 용량 조절은 필요하지 않다.

4. 간 장애 환자
   경증 또는 중등증 간장애 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대한 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

5. 소아
   소아(18세 미만)의 만성폐쇄성폐질환 환자에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 1일 1회 투여하는 기관지확장 유지요법제이므로 기관지의 급성 경련시 1차 치료약(응급약)으로 투여해서는 안 된다.(5. 일반적 주의 2)항 참고)
2) 다른 흡입요법과 마찬가지로 이 약은 치명적인 기이성기관지연축(paradoxic bronchospasm)을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시

중단하고 다른 치료로 전환해야 한다.

3) 이 약을 포함하여 무스카린 수용체 길항제 투여시 심장 부정맥과 같은 심혈관계 영향(예를 들어, 심방 세동 및 빈맥)이 나타날 수 있다. 또한, 임상적으로 유의하게 조절되지 않는 심혈관계 질환을 가진 환자는 임상시험에서 제외되었으므로, 중증 심혈관계 질환, 특히 심장 부정맥이 있는 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.
4) 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 협우각 녹내장 환자는 이 약을 투여할 때 주의해야 한다. 또한, 이 약의 분말이 눈으로 들어가지 않도록 주의해야 한다. 환자에게 급성 협우각 녹내장[안구통증 또는 불편함, 시야혼탁, 결막/각막울혈로 인한 충혈이 수반되는 색륜(visual halos) 또는 채색상(colored images)]의 징후 및 증상에 대하여 알려주고, 이러한 징후 및 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다. 축동약만을 점적하는 것은 효과적인 치료로 생각되지 않는다.
5) 이 약은 항콜린성 약물을 포함하고 있으므로, 요저류 환자는 이 약을 투여할 때 주의해야하며, 전립선비대 및 방광경부폐쇄(배뇨 장애 및 배뇨 통증)의 증상에 대해 알려주고, 이러한 징후 및 증상이 발생한 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의해야 한다.
6) 항콜린제를 투여할 경우 관찰되는 구강건조는 장기적으로 충치를 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분이나 아트로핀 및 그 유도체(예; 이프라트로퓸, 티오트로퓸, 옥시트로퓸, 글리코피로늄, 아클리디늄) 또는 이 약의 성분에 대하여 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 중증의 우유 단백질 알레르기 환자
3) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코오스-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적 문제가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관계 질환 환자(관상동맥질환, 급성심근경색, 심부정맥 및 고혈압환자 등)
2) 협우각 녹내장 환자
3) 뇨저류 환자

4. 이상반응

가장 흔하게 보고된 이 약의 이상반응은 코인두염과 상기도 감염이었다. 이 약의 안전성 프로파일은 권장용량 62.5㎍ 또는 그 이상의 용량을 1년까지 투여 받은 만성폐쇄성폐질환 환자 1663명에서 평가되었다. 이 중 576명의 환자들이 권장용량 62.5㎍ 을 1일 1회 투여하였다. 4건의 유효성 및 장기 안전성 임상시험(이 약을 투여 받은 1,412명의 환자를 포함)으로부터 확인된 이상반응들의 빈도가 다음의 표에 제시되었다.

이상반응은 전신 기관계와 빈도별로 정리되었다. 이상 반응의 빈도수는 다음과 같이 정의되었다. : 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~

기관계	이상반응	빈도
감염 및 감염증	코인두염 상기도 감염 요로감염 부비동염 인두염	흔하게 흔하게 흔하지 않게 흔하지 않게 흔하지 않게
신경계 장애	두통	흔하게
심장 장애	심방세동 심실고유리듬 심실상빈맥 심실상주기외수축 빈맥	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격장애	기침	흔하지 않게
피부 및 피하조직 장애	발진	흔하지 않게
위장관 장애	변비 구강건조	흔하지 않게

<1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

5. 일반적 주의

1) 천식 환자를 대상으로 이 약을 투여한 연구는 없으므로, 천식 환자에게 투여하지 않는다.
2) 이 약은 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 위해 투여되며, 급성 기관지 연축 치료를 위한 응급요법과 같이 급성 증상의 경감에 투여해서는 안 된다. 급성 증상은 흡입용 속효성 기관지 확장제로 치료해야 한다. 증상을 완화하기 위한 속효성 기관지 확장제의 사용이 증가하는 경우 조절이 악화되었음을 의미하고 환자 및 치료법에 대해서 재평가해야 한다.
3) 이 약이 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향은 없거나 경미하다.

6. 상호작용

1) 이 약은 흡입 후 낮은 혈중 농도를 나타내므로, 다른 약물과 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
2) 이 약과 다른 지속성 무스카린성 길항제 또는 이러한 활성 성분을 포함하는 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 이는 흡입 무스카린성 길항제의 알려진 이상반응을 증강시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.
3) 이 약은 CYP2D6의 기질이다. CYP2D6이 부족한 건강한 지원자들 (느린 대사군)에서 이 약의 정상상태 약동학이 평가되었다. 권장용량의 4배 높은 용량에서 이 약의 AUC 또는 Cmax에 미치는 영향은 없었으나, 8배 높은 용량에서는 이 약의 Cmax에 미치는 영향은 없었고, AUC는 1.3배 증가하였다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약을 CYP2D6 억제제와 병용투여하거나 CYP2D6 활성이 유전적으로 결핍된 환자들(느린 대사군)에게 투여 시 임상적으로

관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

4) 이 약은 P-당단백질(P-gp) 전달체의 기질이다. 건강한 지원자를 대상으로 중등도의 P-gp 전달체 억제제인 베라파밀 240mg, 1일 1회 투여하여, 베라파밀 투여가 이 약의 정상상태 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 유메클리디늄브롬화물의 Cmax에 미치는 베라파밀의 영향은 관찰되지 않았고 AUC는 약 1.4배 증가되었다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약을 P-gp 억제제와 병용 투여시 임상적으로 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

5) 공식적인 생체내 상호작용 연구가 수행되지는 않았으나, 이 약은 속효성 및 지속성 교감신경작용 기관지 확장제를 포함한 다른 만성폐쇄성폐질환 약물과 병용 투여되었으며, 상호작용의 임상적 증거는 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 동물실험에서 수태능에 미치는 영향은 나타나지 않았다.

2) 임신

임부에게 이 약을 사용한 정보는 없다. 동물 실험에서는 생식독성에 대해 직접 또는 간적접으로 유해한 영향을 나타내지 않았다. 랫드 및 토끼에게 성인 최대권장용량의 각각 50배, 200배(랫드 모체에 흡입투여 시 최대 AUC 278ug/kg/day, 토끼 모체에 피하 투여 시 최대 AUC 180ug/kg/day)에 해당하는 용량을 투여 시 최기형성에 대한 증거는 확인되지 않았다. 랫드에게 성인 최대권장용량의 약 80배 용량(모체에 피하투여 시 최대 AUC 180ug/kg/day)을 투여 시 출생전후 발생시험에서 어떠한 영향도 나타나지 않았다. 임부에 대한 이 약의 투여는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여한다.

3) 분만

이 약이 분만 시 임부에 미치는 영향에 대한 임상시험은 없으므로, 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여한다.

4) 수유

이 약이 모유로의 이행여부에 대해서는 알려지지 않았다. 모유 수유 시 신생아 및 유아에 미치는 위험성을 배제할 수 없다. 모유 수유의 유익성과 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단할 것인지를 판단해야 한다.

8. 과량 투여시의 처치

1) 증상 및 징후

임상시험에서 이 약의 과량 투여에 관한 자료는 없다. 이 약의 과량투여시 흡입용 무스카린 길항제의 이상반응으로 알려진 것과 동일한 증상 및 증후가 발생할 수 있다. (예, 구강 건조, 시력 조절장애, 빈맥)

2) 치료

과량투여 발생 시, 적절히 모니터링하며 필요시 보조적 치료를 받아야 한다.

9. 적용상의주의

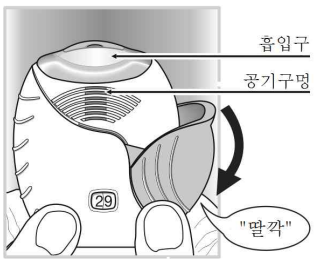
1) 엘립타 흡입기를 처음 사용하는 경우, 흡입기가 제대로 작동하는지 확인하거나 사용하기 위한 특별한 방법을 준비할 필요는 없다. 아래 4) 흡입기 단계별 사용 방법에 따른다.
2) 엘립타 흡입기는 습기를 감소시키기 위해 건조제가 포함되어 있다. 개봉 후 건조제는 폐기한다.
3) 흡입기를 상자에서 꺼낼 때, 흡입기가 '닫힘' 상태임을 확인한다. 약물을 흡입 투여할 준비가 되기 전까지 흡입기 덮개를 열지 않는다.
4) 흡입기 단계별 사용 방법

(1) 사용하기 전에 읽어보기

이 약을 흡입하지 않고 덮개를 열고 닫는다면, 1회 복용량이 손실된다. 손실된 약제는 흡입기 안에 있지만, 더 이상 사용 할 수 없다. 1회 흡입으로 뜻하지 않게 추가 또는 두 배의 용량을 복용할 가능성은 없다.

(2) 흡입 준비

복용 준비 전까지 덮개를 열지 않는다. 흡입기를 흔들지 않는다. 덮개를 '딸깍'소리가 날 때까지 아래로 밀어 내린다.



약물이 흡입될 준비가 되고, 약물 계수기가 1 감소하는지를 확인한다. 만약 '딸깍'소리가 났는데도 약물 계수기가 1 감소하지 않으면, 흡입기에서 약물이 나오지 않는 것이므로, 이때는 약사에게 가져가서 문의한다.

(3) 약물 흡입

① 흡입기를 입에서 충분히 떨어뜨려놓은 상태에서, 편안해질 때까지 최대한 숨을 내 쉰다. 흡입기에 직접 숨을 내 쉬지 않는다.
② 흡입구를 입술 사이에 대고 입술을 꽉 다문다. 사용 시 공기구멍을 손가락으로 막지 않는다.



③ 길고 꾸준하게 깊게 숨을 들이 마신다. 가능한 오래 호흡을 참는다. (적어도 3-4초)
④ 입에서 흡입기를 뗀다.

⑤ 숨을 천천히 부드럽게 내 쉰다.
⑥ 흡입기를 제대로 사용해도, 약의 느낌이나 맛을 느끼지 못할 수 있다.

(4) 흡입기 닫기
덮개를 닫기 전에 마른 휴지를 이용하여 흡입구를 닦는다. 흡입구가 닫힐 때까지 덮개를 위로 밀어 올린다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 30°C 이하의 장소에 보관한다. 냉장보관 한 경우, 사용하기 전 적어도 1시간 동안 실온에 두어야 한다.
3) 습기를 피하기 위해 밀봉된 포장에 보관하며, 처음 사용하기 직전에 개봉해야 한다.
4) 다른 용기에 바꿔 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않다.
5) 호일 포장을 제거한 후 6주까지 사용할 수 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(30℃ 이하) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 유메클리디늄브롬화물(미분화)

* 주성분 제조원: Glaxo Wellcome Manufacturing Pte. Limited, 1 Pioneer Sector 1 Singapore 628413

[미분화공정 제조원] Glaxo Operations UK Limited, Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom

- DMF 등록번호: 수2480-13-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 신약의 재심사 잔여기간 부여, 특허관계에 따른 허가조건 부여

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
   - 재심사기간 : 2015.6.25. ~ 2020.7.9.(6년 잔여기간)
   - 재심사신청기간: 2020.7.10. ~ 2020.10.9.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품),
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
제출자료 3.새로운 조성	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×		×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	동일 투여경로 및 동일 효능효과의 복합제가 허가되어 있으므로, 독성에 관한 자료 중 국소독성 시험 및 약리작용에 관한 자료 중 효력시험자료는 면제																																

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
   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
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 기 허가된 복합제 성분 중 하나를 주성분으로 동일한 투여경로 및 효능효과로 허가신청한 품목이며, 국소독성시험자료 및 효력시험자료는 상기의 이유로 면제가능할 것으로 사료됨
- 제출된 임상시험자료는 개발국(유럽)의 허가당시의 자료를 제출하였으며, 이를 확인할 수 있는 자료를 제출하여 타당함
- 중등증~중증의 COPD 환자를 대상(FEV1 <70%)으로 폐기능에 대한 유효성이 제출된 임상시험자료에서 임상적 및 통계적 유의성이 확인됨.
- 장기투여(52주) 임상시험에서 장기 안전성을 확인함. 항콜린성 작용 및 질환에 의한 동반질환 외 특별한 이상반응은 확인되지 않았음. 항콜린성 작용의 이상반응 중 심방부정맥은 빈도가 높지는 않으나, 위약보다 높게 나타났으며 국제적으로 항콜린성 약물의 중점관리 이상반응이므로, 추후 이에 대한 항콜린제 전반적으로 위해관리계획의 필요성 검토 필요함
- 용법·용량은 15.6~1000ug까지 용량 및 투여 간격(1일 2회, 1일 1회)에 대한 탐색 후 3상 임상시험에서 확증한 1회 1분무(62.5ug), 1일 1회가 타당할 것으로 사료됨

  - 3상 임상시험에서 62.5 및 125ug을 모두 실시하였으나, 두 용량에서 모두 임상적 및 통계적 유의성이 확보되었으며, 용량 간 효과 차이가 나타나지 않아 62.5ug을 선택함

- 다만, 사용상의 주의사항은 기 허가된 유사 품목 및 외국 허가사항을 고려하여 재작성함(경고, 신중투여 및 임부에 대한 사항 등)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 우메클리디늄 흡입분말은 지속성 무스카린 길항제(LAMA)의 일종으로 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 기도폐쇄와 중사엥 대한 유지요법으로 개발됨.
- 유메클리디늄은 단일요법으로서와 흡입형 LAMA/LABA 복합제인 유메클리디늄/빌란테롤의 성분으로 개발됨
- 또한 천식 피험자에 대한 잠재적 치료법으로서 흡입형 코르티코스테로이드인 플루티카손푸로에이트와의 복합제로도 개발 중임

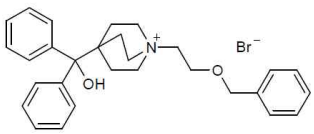
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

가. 유메클리디늄브롬화물

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 유메클리디늄브롬화물
- 일반명 Umeclidinium bromide
- 분자식 $C_{29}H_{34}BrNO_2$ or $C_{29}H_{34}NO_2.Br$
- 구조식



* 광학활성 없음

2.1.2 원료의약품 시험항목

가. 유메클리디늄브롬화물

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 ■ 단위전달량당 함량 및 함량균일성시험

□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(유효입자량, 총분무횟수) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	호일 라미네이트 블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 안정성 시험 계획에 따라 안정성 시험이 진행 중이며, 실생산과 동일 포장에서 수행한 결과 적합함. 가속시험 6개월간 유의적인 변화가 없으며, 통계분석 결과를 제출하였으므로, 장기보존시험 기간(12개월)에 12개월을 더한 기간으로 신청한 사용기간(24개월)은 인정 가능함.

4. 독성에 관한 자료

- 동일 투여경로(흡입)의 복합제가 허가되어 있으므로 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 동일 효능·효과의 복합제가 허가되어 있으므로 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 23건

- 생물약제학 시험 2건(생체이용율 시험)
- 임상약리시험 11건(내약성 및 PK 시험 6건, 내인성 영향 인자 3건, 외인성 영향 인자 1건, QT 시험 1건)
- 치료적 탐색 시험 3건
- 치료적 확증 시험 7건

6.1.1. 생물약제학시험

- [AC4112008] 건강한 남성 지원자에게 GSK573719의 3가지 연속 용량증가 단회 정맥투여, 1,000㎍ 단회 경구투여, 1,000㎍ 단회 흡입투여 시의 안전성, 내약성, 약물동력학을 조사한 단일기관 공개 연속 교차연구
- [AC4112014] 건강한 남성에게 [14C]-GSK573719를 경구용 용액 및 정맥 주입으로 단회 투여했을 때의 배설 균형과 약물동력학을 측정한 공개 2 기간 연구

6.1.2. 임상약리학시험

- [AC4105209] GSK573719 (10~350㎍)를 단회 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물역학, 약물동력학을 조사한 무작위배정 이중맹검 위약대조 교차 용량증가 연구
- [AC4112014] 건강한 남성에게 [14C]-GSK573719를 경구용 용액 및 정맥 주입으로 단회 투여했을 때의 배설 균형과 약물동력학을 측정한 공개 2 기간 연구

6.1.3. 유효성 시험

6.1.3.1. 용량 설정근거

- 용량 선정과 투여간격 뒷받침 연구: [AC4113589], [AC4113073], [AC4115321]
- 시험방법

- [AC4113589] COPD 피험자에게 1일 1회 28일간 투여한 GSK573719의 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정 이중맹검 평행군 위약대조 연구
- [AC4113073] COPD 피험자에게 GSK573719를 1일 1회 및 1일 2회 투여했을 때의 안전성, 유효성, 약물동력학을 조사한 무작위배정 이중맹검 위약대조 3중 교차연구
- [AC4115321] COPD 환자에게 GSK573719를 1일 1회 또는 1일 2회로 7일간 투여했을 때의 용량반응을 평가한 무작위배정 이중맹검 위약대조 불완전 차단 교차 용량범위 연구

6.1.3.2. 안전성 및 유효성 확증

6.1.3.2.1. 시험방법

<주 유효성 평가 - 폐기능>

- [AC4115408] 만성폐쇄폐질환 피험자에게 신건조분말흡입기를 통해 1일 1회 투여한 GSK573719의 유효성과 안전성을 평가한 12주 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구
- [DB2113361] 만성폐쇄성폐질환 피험자에게 신건조분말흡입기를 통해 1일 1회 투여한 GSK573719/GW642444 흡입분말 및 개별 성분의 유효성과 안전성을 평가한 26주 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구
- [DB2113373] 만성폐쇄폐질환 피험자에게 신건조분말흡입기를 통해 1일 1회 투여한 GSK573719/GW642444 흡입분말 및 개별 성분의 유효성과 안전성을 평가한 24주 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구
- [DB2113374] COPD 피험자에서 GSK573719/GW642444의 유효성과 안전성을 GSK573719 및 티오트로피움과 비교한 24주 다기관 시험

<유효성 평가 - 운동능력 시험>

- [DB2114417], [DB2114418] COPD 환자에서 이중 기관지확장제인 GSK573719/GW642444의 치료효과를 평가한 운동 지구력 연구

<장기 안전성연구>

- [DB2113359] 만성폐쇄성폐질환 (COPD) 피험자에게 신건조분말흡입기 (NDPI)를 통해 GSK573719 125mcg을 1일 1회 단독 투여했을 때와 GW642444 25mcg와의 복합요법으로 1일 1회 투여했을 때의 안전성과 내약성을 평가한 52주 다기관 무작위배정 이중맹검 평행군 위약대조 연구