사용상의주의사항(전문가)

1)약리작용:

(1)이 약은 지속성 베타2효능약(LABA)인 인다카테롤과 흡입용 합성 코르티코스테로이드(ICS)인 모메타손 푸로에이트의 조합이다. 경구 흡입 이후, 인다카테롤은 기도에 국소적으로 작용하여 기관지 확장을 일으키고, 모메타손 푸로에이트는 폐 염증을 감소시킨다.

(2)QTc 간격에 대한 영향: 이 약이 QTc 간격에 미치는 영향은 QT 정밀평가 시험 (TQT study)에서 평가되지 않았다. 모메타손 푸로에이트의 QTc 간격 연장은 알려진 바 없다.

2)약동학적 정보

(1)흡수: 이 약 흡입 이후, 인다카테롤과 모메타손 푸로에이트의 혈장 최고 농도 도달에 소요되는 시간의 중앙값은 각각 약 15 분, 1 시간이었다. 시험관 내 수행도 자료에 근거하여, 폐로 전달된 단일요법 성분 각각의 용량은 이 약과 단일요법 약물에 대해 유사할 것으로 예상된다. 이 약 흡입 이후 인다카테롤과 모메타손 푸로에이트에 대한 항정-상태 혈장 노출은 단일요법 약물인 인다카테롤 말레산염 또는 모메타손 푸로에이트의 흡입 이후 전신 노출과 유사했다.

이 약 흡입 이후, 절대 생체이용률은 인다카테롤의 경우 약 45 %, 모메타손 푸로에이트의 경우 10 % 미만으로 추정되었다.

(2)분포: ①인다카테롤 - 정맥 내 점적 투여 이후 인다카테롤의 분포 용적(Vz)은 2,361-2,557 L였고 이는 광범위한 분포를 의미한다. 시험관 내 인간 혈청 및 혈장 단백질 결합은 각각 94.1-95.3 %, 그리고 95.1-96.2 %였다.

②모메타손 푸로에이트 - 정맥 내 일시 투여 이후, Vd는 332 L이다. 모메타손 푸로에이트에 대한 시험관 내 단백 결합은 5-500 ng/ml 농도 범위에서 98-99 %에 달했다.

(3)생체 내 변환/대사: ①인다카테롤 - 사람 ADME시험에서 방사성표지 인다카테롤을 경구 투여한 후, 미변화 인다카테롤이 24 시간에 걸쳐 전체 약물 관련 AUC의 약 3 분의 1을 차지하는 혈청 내 주요 성분이었다. 수산화 유도체가 혈청에서 가장 우세한 대사체였다. 추가적인 주요 대사체는 인다카테롤의 페놀 O-글루쿠로니드 (Phenolic O-glucuronide) 및 수산화 인다카테롤이었다. 수산화 유도체, 인다카테롤의 N-글루쿠로니드, 그리고 C- 및 N-탈알킬 산물의 부분입체이성질체 가 추가로 확인된 대사체였다.

시험관 내(in vitro)에서 UGT1A1이 인다카테롤을 페놀 O-글루쿠로니드로 대사시키는 유일한 UGT 아형이었다. 산화 대사체가 재조합 CYP1A1, CYP2D6, 및 CYP3A4와의 배양에서 발견되었다. CYP3A4가 인다카테롤의 수산화를 담당하는 우세한 동종효소인 것으로 결론 지어졌다. 시험관 내(in vitro) 시험은 인다카테롤이 유출 펌프 P-gp에 대한 낮은 친화성의 기질임을 추가로 보여 주었다. 시험관 내(in vitro) 시험에서

UGT1A1 동형이 인다카테롤 대사 청소율의 주요 기여인자이다. 그러나, 각기 다른 UGT1A1 유전형 집단을 대상으로 하는 임상시험에서 나타나는 바와 같이 인다카테롤에 대한 전신 노출은 UGT1A1 유전형에 유의한 영향을 받지 않는다.

②모메타손 푸로에이트 - 삼킨 뒤 위장관 흡수된 흡입용 모메타손 푸로에이트 투여량의 일부는 다양한 대사체로 광범위한 대사를 받는다. 혈장에서 검출 가능한 주요 대사체는 존재하지 않는다. 인간의 간 미세소체에서, 모메타손 푸로에이트는 CYP3A4를 통해 대사된다.

(4)제거: ①인다카테롤 - 소변 수집을 포함한 임상시험에서, 뇨를 통해 배설된 미변화 인다카테롤의 양은 대개 투여량의 2 %보다 낮았다. 인다카테롤의 신 청소율은 평균적으로 0.46 - 1.20 L/h 사이였다. 18.8 - 23.3 L/h인 인다카테롤의 혈청 청소율과 비교하였을 때, 전신 인다카테롤의 제거에서 신 청소율이 적은 역할을 수행하는 것은 분명하다 (전신 청소율의 약 2에서 6 %). 인간 ADME 시험에서 인다카테롤이 경구 투여했을 때 대변 배설이 뇨 배설보다 많았다. 인다카테롤은 주로 미변화체 (투여량의 54 %)와 이보다 적은 수산화 인다카테롤 대사체로 (투여량의 23 %) 대변 배설되었다. 질량 균형은 배설물에서 회수된 투여량의 ≥ 90 %에서 완료되었다. 인다카테롤의 혈청 농도는 45.5-126 시간 범위의 평균 최종 반감기에서 다상적으로 감소했다. 반복 투여 이후 인다카테롤의 축적에서 계산된 유효 반감기는 40-52 시간 범위였으며 이는 약 12-14 일의 항정 상태로 관찰되는 시간과 일치한다.

②모메타손 푸로에이트 - 정맥 내 일시 투여 이후, 모메타손 푸로에이트는 약 4.5 시간의 최종 제거 $T_{1/2}$을 보인다. 방사성표지, 경구 흡입된 용량은 주로 분변으로 (74 %) 그리고 이보다 적은 정도로 소변으로 (8 %) 배설된다.

(5)선형성/비선형성: 모메타손 푸로에이트의 전신 노출은 건강한 시험대상자에서 이 약 150/80 및 150/320 마이크로그램의 단회 및 반복 투여 이후 용량에 비례하여 증가하였다. 천식 환자에서는 항정 상태 전신 노출의 비례 증가보다 적은 증가가 150/80 및 150/320 마이크로그램 용량 범위에서 관찰되었다. 인다카테롤에 대한 용량 비례성 평가는 수행되지 않았는데 이는 이 약의 세가지 용량 중 1 가지 용량만이 사용되었기 때문이다.

(6)특수집단: 천식 환자에서 이 약 흡입 이후 진행된 집단 약동학 분석에서 베이스라인의 연령, 성별, 체중, 흡연 상태, 기저 추정 사구체 여과율 (eGFR) 및 기저 FEV1은 인다카테롤과 모메타손 푸로에이트의 전신 노출에 유의할 만한 영향을 미치지 않았음을 보여 주었다.

- 인종/민족성: 일본인 및 코카시안 시험대상자 사이에서 두 단일 성분에 대한 총 전신 노출 (AUC)의 주요한 차이는 존재하지 않았다. 그 밖의 민족이나 인종에 대한 약동학 자료는 불충분하다.

- 소아 환자 (만 12 세 미만): 이 약은 청소년 환자(만 12세 이상)에서 성인과 동일한 용량으로 사용될 수 있다. 연령이 12 세 미만인 소아 환자를 대상으로 한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.

- 신 장애: 인다카테롤 및 모메타손 푸로에이트의 뇨 배설량은 매우 낮기 때문에, 전신 노출에 대한 신 장애의 영향은 조사되지 않았다.

- 간 장애: 장애를 보이는 시험대상자에게 이 약을 투여한 이후 인다카테롤, 모메타손 푸로에이트의 영향은 평가되지 않았다. 그러나 단일 성분 시험은 수행되었다.

①인다카테롤 -경증 및 중등증 간 장애 환자는 인다카테롤의 Cmax 또는 AUC에서 유의한 변화를 보이지 않았고, 경증 및 중등증 간 장애 시험대상자와 이들의 건강한 대조군 간 단백질 결합도 다르지 않았다. 중증 간 장애 시험대상자에 대한 자료는 없다.

②모메타손 푸로에이트: 경증 (n = 4), 중등증 (n = 4), 및 중증 (n = 4) 간 장애를 보이는 시험대상자에 대한 건조 분말 흡입기를 통한 모메타손 푸로에이트 400 마이크로그램의 단회 흡입 용량 투여를 평가하는 시험에서, 검출 가능한 모메타손 푸로에이트 최고 혈장 농도는 각 그룹에서 1명 또는 2 명만이 관찰되었다 (50에서 105 pcg/mL범위). 관찰된 최고 혈장 농도는 간 장애의 중증도에 따라 증가하는 것으로 보인다; 그러나, 검출 가능한 수준의 건수는 거의 없었다 (정량한계 하한값= 50 pcg/mL).

3)임상시험 정보

각기 다른 기간의 제 III 상 무작위배정, 이중눈가림 임상시험 2건(PALLADIUM 및 QUARTZ)에서 성인 및 청소년 천식 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

PALLADIUM임상시험은 각각 1 일 1 회 모메타손 푸로에이트 (MF) 400 마이크로그램 및 1 일 2 회 MF 400 마이크로그램으로 제공된 1 일 MF 800 마이크로그램 (N = 442) 대비 브리즈헬러를 통한 1 일 1 회 이 약 150/160 마이크로그램 (N = 439) 및 1 일 1 회 150/320 마이크로그램 (N = 445)을 평가하는 52 주 핵심 임상시험이었다. 3 번째 활성 대조군은 1 일 2 회 살메테롤 지나포에이트 (salmeterol xinafoate)/플루티카손 프로피오네이트 (fluticasone propionate) (SAL/FP) 50/500 마이크로그램으로 치료 받은 시험대상자를 포함하였다 (N = 446). 모든 시험대상자는 천식 증상이 있으면서 시험 참여 전 최소 3 개월 동안 LABA를 병용한 또는 단독의 흡입 코르티코스테로이드 (ICS)를 사용한 천식 유지 치료를 받았다. 선별 단계에서 환자의 30 %가 지난 해에 악화를 경험하였다. 시험 참여 시, 보고된 가장 흔한 천식 약물은 중간 및 고용량의 ICS (27 %) 또는 LABA+저용량의 ICS (69 %)였다.

시험의 일차 목적은 26 주차 최저 FEV_1에 대해 1 일 1 회 MF 400 마이크로그램에 대한 1 일 1 회 이 약 150/160 마이크로그램의 우월성 또는 1 일 2 회 MF 400 마이크로그램 대비 1 일 1 회 이 약 150/320 마이크로그램의 우월성을 입증하는 것이었다.

1 일 1 회 이 약에 포함된 모메타손 푸로에이트 (MF) 160 (중간 용량) 및 320 (고용량) 마이크로그램은 각각 다회투여용 건조 분말 흡입기를 사용한 1 일 1 회 MF 400 마이크로그램 (중간 용량) 및 800 마이크로그램 (1 일 2 회 400 마이크로그램으로 제공, 고용량)과 동등하다.

1 일 1 회 이 약 150/160 및 150/320 마이크로그램 모두 각각 1 일 1 회 또는 2 회의 MF 400 마이크로그램과 비교하여 26 주차의 최저 FEV_1 및 천식 조절 설문 (ACQ-7) 점수에서 통계학적으로 유의할 만한 개선을 입증했다 (표 2 참조).

1 일 1 회 이 약 150/160 및 150/320 마이크로그램 모두 1 일 1 회 및 2 회의 MF 400마이크로그램과 비교하였을 때 중등증 또는 중증 악화의 연간 발생 비율이 각각 53 % 및 35% 감소하여 임상적으로 유의한 감소를 입증했다

그 밖의 평가변수에 대한 정보는 표 2를 참조한다.

폐 기능 및 증상

표 2 일차 및 이차 평가변수에 대한 결과

평가변수	시점/기간	어택트라 브리즈헬러 vs MF*		어택트라 브리즈헬러 vs SAL/FP*
		중간 용량 (150/160 od) vs 중간 용량 (400 od)	고용량 (150/320 od) vs 고용량 (400 bid)	고용량 (150/320 od) vs고용량 (50/500 bid)
폐 기능				
최저 FEV_1**				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	26 주 (일차 평가변수)	211 mL < 0.001 (167, 255)	132 mL < 0.001 (88, 176)	36 mL 0.101 (-7, 80)
	52 주	209 mL < 0.001 (163, 255)	136 mL < 0.001 (90, 183)	48 mL 0.040 (2, 94)
평균 오전 최대 호기 유량 (PEF)				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	30.2 L/min < 0.001 (24.2, 36.3)	28.7 L/min < 0.001 (22.7, 34.8)	13.8 L/min < 0.001 (7.7, 19.8)
평균 오후 최대 호기 유량 (PEF)				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	29.1 L/min < 0.001 (23.3, 34.8)	23.7 L/min < 0.001 (18.0, 29.5)	9.1 L/min 0.002 (3.3, 14.9)
증상				
ACQ-7				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	26 주 (핵심 이차 평가변수)	-0.248 < 0.001 (-0.334, -0.162)	-0.171 < 0.001 (-0.257, -0.086)	-0.054 0.214 (-0.140, 0.031)
	52 주	-0.266 < 0.001 (-0.354, -0.177)	-0.141 0.002 (-0.229, -0.053)	0.010 0.824 (-0.078, 0.098)
ACQ 반응자 (ACQ ≥ 0.5를 보인 베이스라인 대비 최소한의 임상적으로 중요한 차이 (MCID)를 달성한 환자의 백분율)				
백분율	26 주	76 % vs 67 %	76 % vs 72 %	76 % vs 76 %
오즈비 P 값	26 주	1.73 < 0.001	1.31 0.094	1.06 0.746

(95 % CI)		(1.26, 2.37)	(0.95, 1.81)	(0.76, 1.46)
백분율	52 주	82 % vs 69 %	78 % vs 74 %	78 % vs 77 %
오즈비 P 값 (95 % CI)	52 주	2.24 < 0.001 (1.58, 3.17)	1.34 0.088 (0.96, 1.87)	1.05 0.771 (0.75, 1.49)
속효성 기관지확장제의 1 일 흡입 (PUFF) 평균 횟수				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	-0.23 0.004 (-0.39,-0.07)	-0.28 < 0.001 (-0.44,-0.12)	-0.09 0.245 (-0.25,0.06)
속효성 기관지확장제를 사용하지 않은 일수의 백분율				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	8.6 < 0.001 (4.7, 12.6)	9.6 < 0.001 (5.7, 13.6)	4.3 0.034 (0.3, 8.3)
무증상 일수의 백분율				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	9.1 < 0.001 (4.6, 13.6)	5.8 0.012 (1.3, 10.2)	3.4 0.135 (-1.1, 7.9)
밤에 깨지 않은 일수의 백분율				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	3.9 0.024 (0.5, 7.3)	2.8 0.104 (-0.6, 6.2)	0.9 0.588 (-2.5, 4.3)
천식환자의 삶의 질 설문 (AQLQ-S+12)으로 평가된 삶의 질				
치료 차이 P 값 (95 % CI)	26 주	0.156 0.003 (0.053, 0.260)	0.127 0.016 (0.023, 0.230)	0.085 0.103 (-0.017, 0.188)
	52 주	0.191 < 0.001 (0.082, 0.299)	0.079 0.154 (-0.030, 0.187)	0.041 0.455 (-0.067, 0.148)

* MF: 모메타손 푸로에이트; SAL/FP: 살메테롤 지나에이트/플루티카손 프로피오네이트

** 최저 FEV_1: 오후 투여 이후 23 시간 15 분 및 23 시간 45 분에 측정된 수치인 두 FEV_1의 평균.

*** 치료 기간에 대한 평균 수치.

1 일 1 회, 이 약 150/160 및 150/320 마이크로그램은 성인 천식 환자를 대상으로 하는 인다카테롤/글리코피로니움/모메타손푸로에이트에 대한 천식 개발 프로그램의 또 다른 제 III 상 시험 (IRIDIUM)에서 활성 대조군으로도 연구되었다. 이 시험은 시험 참여 전 최소 3 개월 동안 중간 또는 고용량 ICS + LABA 병용 요법을 통한 천식 유지 치료 중에도 증상을 보이는 환자를 시험대상자로 모집하였다. 모든 시험대상자가 지난 해에 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하는 천식 악화 이력을 보였다. 26 주의 최저 FEV_1 및 ACQ-7 그리고 연간 악화 비율의 평가변수에 대해 1 일 2 회 살메테롤/플루티카손50/500 마이크로그램 대비 1 일 1 회 이 약 150/320 마이크로그램을 비교하기 위해 IRIDIUM 및 PALLADIUM 시험 양자 전반에 걸쳐 사전에 명시된 합산 분석이 수행되었다. 합산된 분석은 이 약이 살메테롤/플루티카손 대비 제 26 주에 최저 FEV_1를 43 mL까지 (95 % CI: 17, 69; p = 0.001) 그리고 ACQ-7 점수를 -0.091까지 (95 % CI: -0.153, -0.030; p =

0.004) 개선했음을 입증했다. 합산된 분석은 이 약이 살메테롤/플루티카손 대비 중등증 또는 중증 천식 악화의 연간 비율도 22 %까지 (RR: 0.78; 95 % CI: 0.66, 0.93; p = 0.006) 그리고 중증 악화의 경우도 26 %까지 (RR: 0.74; 95 % CI: 0.61, 0.91; p = 0.004) 감소시켰음을 입증했다.

시험 QUARTZ는 1 일 1 회 MF 200 마이크로그램 (N = 404) 대비 브리즈헬러를 통한 1 일 1 회 이 약 150/80 마이크로그램 (N = 398)을 평가한 12주 임상시험이다. 모든 시험대상자는 유증상자이며 시험 참여 전 최소 1 개월 동안 저용량 ICS (LABA병용 혹은 ICS단독)를 사용한 천식 유지 치료를 받았다. 시험 참여 시, 보고된 가장 흔한 천식 약물은 저용량의 ICS (43 %) 그리고 LABA+저용량 ICS (56 %)였다. 시험의 일차 평가변수는 제 12 주에 최저 FEV_1에 대해 1 일 1 회 MF 200 마이크로그램에 대한 1 일 1 회 이 약 150/80 마이크로그램의 우월성을 입증하는 것이었다.

1 일 1 회 이 약에 포함된 모메타손 푸로에이트 80 마이크로그램 (저용량)은 다회투여용 건조 분말 흡입기를 사용한 1 일 1 회 모메타손 푸로에이트 200 마이크로그램 (저용량)과 동등하다.

1 일 1 회 이 약 150/80 마이크로그램은 1 일 1 회 MF 200 마이크로그램과 비교하여 12 주의 최저 FEV_1의 기저치, 그리고 천식 조절 설문 (ACQ-7) 점수에서 통계학적으로 유의할 만한 개선을 입증했다. 추가적인 세부사항의 경우, 표 3을 참조한다.

표 3 12 주차에 시험 QUARTZ의 일차 및 이차 평가변수에 대한 결과

평가변수	어택트라 브리즈헬러 저용량 (150/80 od) vs MF* 저용량 (200 od) P 값 (95 % CI)
폐 기능	
최저 FEV_1**	182 mL < 0.001 (148, 217)
평균 오전 PEF	27.2 L/min < 0.001 (22.1, 32.4)
오후 PEF	26.1 L/min < 0.001 (21.0, 31.2)
증상	
ACQ-7 (핵심 이차 평가변수)	-0.218 < 0.001 (-0.293, -0.143)
ACQ ≥ 0.5를 보인 베이스라인 대비 MCID를 달성한 환자의 백분율	75 % vs 65 % 1.69 0.001 (1.23, 2.33)
속효성 기관지확장제의 1 일 흡입 (puff) 평균 횟수	-0.26 < 0.001 (-0.37, -0.14)
속효성 기관지확장제을 사용하지 않은 일수의 백분율	8.1

	< 0.001 (4.3, 11.8)
무증상 일수의 백분율	2.7 0.153 (-1.0, 6.4)
밤에 깨지 않은 일수의 백분율	4.8 0.002 (1.8, 7.7)
천식환자의 삶의 질 설문 (AQLQ-S+12)으로 평가된 삶의 질	0.149 < 0.001 (0.064, 0.234)

* MF: 모메타손 푸로에이트.

** 최저 FEV_1: 오후 투여 이후 23 시간 15 분 및 23 시간 45 분에 측정된 수치인 두 FEV_1의 평균.

*** 치료 기간에 대한 평균 수치