사용상의주의사항(전문가)

전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1)이 약은 지속성 베타2효능약(LABA)인 인다카테롤, 지속성 무스카린 수용체 길항제(LAMA)인 글리코피로니움, 그리고 흡입용 합성 코르티코스테로이드(ICS)인 모메타손푸로에이트의 조합이다. 경구 흡입 이후, 인다카테롤과 글리코피로니움은 별개의 기전을 통해 기도에 국소적으로 작용하여 기관지확장을 일으키고, 모메타손푸로에이트는 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, 인다카테롤, 글리코피로니움 및 모메타손 푸로에이트의 혈장 최고 농도 도달에 소요되는 시간의 중앙값은 각각 약 15 분, 5 분 및 1 시간이었다. 시험관 내 수행도 자료에 근거하여, 폐로 전달된 단일 성분 각각의 용량은 이 약과 단일요법 약물에 대해 유사할 것으로 예상된다. 이 약 흡입 이후 인다카테롤, 글리코피로니움 및 모메타손 푸로에이트에 대한 항정-상태 혈장 노출은 단일요법 약물인 인다카테롤 말레이트, 글리코피로니움 또는 모메타손 푸로에이트의 흡입 이후 전신 노출과 유사했다.

이 약 흡입 이후, 절대 생체이용률은 인다카테롤의 경우 약 45 %, 글리코피로니움의 경우 40 % 그리고 모메타손 푸로에이트의 경우 10 % 미만으로 추정되었다.

(2) 분포:

① 인다카테롤 - 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 단백결합은 각각 94.1-95.3 %, 그리고 95.1-96.2 %였다.

② 글리코피로니움 - 정맥 내 투여 이후, 글리코피로니움의 항정 상태 분포 용적 (Vss)은 83 L였고 종말 단계의 분포 용적 (Vz)은 376 L였다. 흡입 이후 종말 단계의 겉보기 분포 용적 (Vz/F)은 7,310 L였고, 이는 흡입 이후 소실이 훨씬 더 느린 것을 반영한다. 글리코피로니움의 시험관 내 인간 혈장 단백결합은 1-10 ng/mL 농도에서 38-41 %였다. 이러한 농도는 50 마이크로그램 1 일 1 회 투여 요법에 대해 혈장에서 달성된 항정상태 평균 최고 수준보다 최소 6 배 더 높았다.

③ 모메타손 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:

① 인다카테롤 - 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.

② 글리코피로니움 - 시험관 내(in vitro) 대사 시험은 동물과 인간 사이에 글리코피로니움에 대한 일관된 대사 경로를 보여 주었다. 인간 특이적 대사체는 발견되지 않았다. 다양한 1- 및 2-수산화 대사체에서 야기된 수산화 및 카르복실 간 유도체 (M9)의 형성으로부터 직접 가수분해가 관찰되었다. 시험관 내(in vitro)에서 다양한 CYP 동종효소가 글리코피로니움의 산화 생체 내 변환에 기여함을 보여 주었다. M9으로의 가수분해는 콜린에스테라제 (cholinesterase) 계열의 효소를 통해 촉진되는 것으로 보인다.

흡입 이후, M9에 대한 전신 노출은 평균적으로 모 약물에 대한 노출과 동일한 규모였다. 시험관 내 시험이 폐 대사를 보이지 않았고 M9이 정맥 내 투여 이후 순환에서 중요하지 않았기 때문에 (모 약물 Cmax 및 AUC의 약 4 %), M9은 전신-전 가수분해 및/또는 초회 통과 대사를 통해 경구 흡입된 글리코피로니움 브로마이드의 삼켜진 투여량 일부에서 형성되는 것으로 가정된다. 정맥 내 투여와 더불어 흡입 이후, 소량의 M9만이 소변에서 발견되었다 (투여량의 $\leq$ 0.5 %). 글리코피로니움의 글루쿠로니드 및/또는 황산염 (sulfate) 결합체가 반복된 흡입 이후 인간의 소변에서 발견되었고, 투여량의 약 3 %를 차지했다.

시험관 내 억제 시험은 글리코피로니움이 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A4/5, 유출 전달체 MDR1, MRP2 또는 MXR, 그리고 흡수 전달체 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 또는 OCT2를 억제하는 관련된 능력이 없음을 나타내었다. 시험관 내 효소 유도 시험은 UGT1A1, 전달체 MDR1 및 MRP2뿐만 아니라 시험된 사이토크롬 P450 동종효소에 대해 글리코피로니움에 의한 임상적으로 유의한 유도를 나타내지 않았다.

③ 모메타손 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:

① 인다카테롤 - 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 항정상태로 관찰되는 시간과 일치한다.

② 글리코피로니움 - 사람에서 [3H]-표지 글리코피로니움을 정맥 내 투여한 후, 48 시간 이내에 방사능 평균 뇨 배설은 투여량의 85 %를 차지했다. 투여량의 추가 5 %는 담즙에서 발견되었다. 이에 따라, 질량 균형은 거의 완료되었다. 모약물의 신 소실은 전신 글리코피로니움의 총 청소율에 대해 약 60에서 70 %를 차지한 반면, 비-신 소실 과정은 약 30에서 40 %를 차지한다. 담즙 청소율은 비-신 소실에 기여하나, 비-신 소실의 대부분은 대사에 기인한 것으로 여겨진다.

건강한 자원자 및 COPD 환자에게 50 및 200 마이크로그램 사이의 글리코피로니움을 단회 및 반복 1 일 1 회 흡입 투여한 이후, 글리코피로니움의 평균 신장 청소율은 17.4- 24.4 L/h의 범위였다. 활성 세뇨관 분비는 신 소실에 기여한다. 투여량의 최대 20 %가 뇨에서 모약물체로 발견되었다. 글리코피로니움의 혈장 농도는 다상적으로 감소했다. 평균 최종 소실 반감기는 정맥 내 (6.2 시간) 및 경구 (2.8 시간) 투여 이후보다 흡입 (33- 57 시간) 이후 훨씬 더 길었다. 이러한 소실 패턴은 지속적인 폐 흡수 및/또는 흡입 후 24 시간 이후까지 글리코피로니움이 전신 순환으로 이동함을 의미한다.

③ 모메타손 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 노출 (Cmax 및 AUC0-24h)은 건강한 시험대상자에서 이 약 150/50/80 및 150/50/160 마이크로그램의 단회 및 반복 투여 이후 용량에 비례하여 증가하였다. 천식 환자에서는 항정 상태 전신 노출의 비례 증가보다 적은 증가가 150/50/80 및 150/50/160 마이크로그램 용량 범위에서 관찰되었다. 인다카테롤 또는 글리코피로니움에 대한 용량 비례성 평가는 수행되지 않았는데 이는 이 약의 두 용량 중 1 가지 용량만이 사용되었기 때문이다.

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

- 인종/민족성: 일본인 및 코카시안 시험대상자 사이에서 인다카테롤, 글리코피로니움 또는 모메타손 푸로에이트에 대한 총 전신 노출 (AUC)의 주요한 차이는 존재하지 않았다. 그 밖의 민족이나 인종에 대한 약동학 자료는 불충분하다.

- 소아 환자 (만 18 세 미만): 만 18 세 미만인 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

- 신 장애: 신 장애가 인다카테롤, 글리코피로니움 및 모메타손푸로에이트의 약동학에 미치는 영향은 이 약에 대한 시험에서 평가되지 않았다. 집단 약동학 분석에서, 추정 사구체 여과율 (eGFR)은 천식 환자를 대상으로 한 이 약 투여 이후 인다카테롤, 글리코피로니움 및 모메타손 푸로에이트의 전신 노출에 대해 통계학적으로 유의한 공변량이 아니었다. 인다카테롤 및 모메타손 푸로에이트의 뇨 배설량은 매우 낮기 때문에, 신 장애가 이들의 전신 노출에 미치는 영향은 조사되지 않았다. 신 장애는 단일요법으로 투여된 글리코피로니움의 전신 노출에 영향을 미친다. 경증 및 중등증 신 장애 시험대상자에서 1.4-배에 이르는 총 전신 노출 (AUC_{last})의 중등도 평균 증가가 관찰되었고 중증 신 장애 및 말기 신장 질환 시험대상자에서 2.2 배에 이르는 증가가 관찰되었다. 경증 및 중등증 신 장애 ($eGFR \geq 30$ mL/min/1.73 m^2)를 보이는 만성 폐쇄성 폐 질환 환자를 대상으로 한 글리코피로니움의 집단 PK 분석에 근거하여, 글리코피로니움은 권장 용량으로 사용될 수 있다.

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

① 인다카테롤 -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 시험대상자를 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다.

② 글리코피로니움: 간 장애 환자 대상 임상시험은 수행되지 않았다. 글리코피로니움은 신장 배설을 통해 전신 순환에서 대부분 제거된다 (약동학적 정보 - 제거 참조). 글리코피로니움의 간 대사 장애는 임상적으로 유의미한 전신 노출 증가와 관련 있을 것으로 생각되지 않는다.

③ 모메타손 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).

2) 임상시험정보

무작위 배정, 이중 눈가림, 3상 임상시험 IRIDIUM에서 성인 천식 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 시험은 각각 1 일 1 회 인다카테롤/모메타손 푸로에이트 150/160 마이크로그램 (N = 617) 및 1 일 1 회 150/320 마이크로그램 (N = 618)과 비교하여, 1 일 1 회 이 약 150/50/80 마이크로그램 (N = 620) 및 1 일 1 회 150/50/160 마이크로그램 (N = 619)을 평가하는 다기관, 52 주 시험이었다. 3 번째 활성 대조군은 1 일 2 회 살메테롤지나포에이트/플루티카손프로피오네이트 (SAL/FP) 50/500 마이크로그램으로 치료 받은 시험대상자를 포함했다 (N = 618). 모든 시험대상자는 천식 증상을 보이고 시험 참여 전 최소 3 개월 동안 중간 또는 고용량 ICS + LABA 병용 요법을 사용한 천식 유지 치료를 받았다. 평균 연령은 52.2 세였다. 선별 단계에서, 환자의 99.9 %가 지난 해에 악화 이력을 보고했다. 시험 참여 시, 보고된 가장 흔한 천식 약물은 LABA와 중간 용량의 ICS (62.4 %) 그리고 LABA와 고용량의 ICS (37.0%)였다.

시험의 일차 목적은 26 주차 최저FEV_1에 대해 1 일 1 회 인다카테롤/모메타손푸로에이트 150/160 마이크로그램 대비 1 일 1 회 이 약 150/50/80 마이크로그램의 우월성 또는 1 일 1 회 인다카테롤/모메타손푸로에이트 150/320 마이크로그램 대비 1 일 1 회 이 약 150/50/160 마이크로그램의 우월성을 입증하는 것이다.

1 일 1 회 이 약에 포함된 모메타손푸로에이트 (MF) 80 및 160 마이크로그램(중간용량 및 고용량)은 각각 단위 용량 건조 분말 흡입기를 통해 전달되는 인다카테롤/모메타손푸로에이트의 MF 160 및 320 마이크로그램 (중간용량 및 고용량)과 동등하다.

1 일 1 회 이 약 150/50/80 및 150/50/160 마이크로그램 모두 상응하는 용량의 인다카테롤/모메타손푸로에이트와 비교했을 때 26주차의 trough FEV_1에서 통계학적으로 유의할 만한 개선을 입증했다. 상응하는 용량의 인다카테롤/모메타손푸로에이트와 비교했을 때 오전 및 오후 최고호기유속(peak expiratory flow, PEF)의 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되었다. 1일 2회 살메테롤지나포에이트/플루티카손프로피오네이트 50/500 마이크로그램과 비교했을 때에도 폐 기능의 임상적으로 유의미한 개선이 관찰되었다 (베이스라인 대비 26 주의 최저 FEV_1 변화, 오전 및 오후 PEF). 52 주의 결과는 26 주와 일치하였다 (표 2 참조).

폐 기능

표 2 일차 및 이차 평가변수에 대한 결과

평가변수	시점/기간	에너제어 브리즈헬러 vs IND/MF*		에너제어 브리즈헬러 vs SAL/FP*	
		중간 용량 (150/50/80 od) vs 중간 용량 (150/160 od)	고용량 (150/50/160 od) vs 고용량 (150/320 od)	중간 용량 (150/50/80 od) vs 고용량 (50/500 bid)	고용량 (150/50/160 od) vs 고용량 (50/500 bid)
폐 기능					
최저 FEV_1 **					
	26 주 (일차 평가변수)	76 mL < 0.001	65 mL < 0.001	99 mL < 0.001	119 mL < 0.001

치료 차이 P 값 (95 % CI)		(41, 111)	(31, 99)	(64, 133)	(85, 154)
	52 주	62 mL < 0.001 (27, 96)	86 mL < 0.001 (51, 120)	87 mL < 0.001 (52, 122)	145 mL < 0.001 (111, 180)
평균 오전 최대 호기 유량 (PEF)					
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	15.6 L/min < 0.001 (10.2, 20.9)	18.7 L/min < 0.001 (13.4, 24.1)	28.5 L/min < 0.001 (23.2, 33.8)	34.8 L/min < 0.001 (29.5, 40.1)
평균 오후 최대 호기 유량 (PEF)					
치료 차이 P 값 (95 % CI)	1-52 주***	15.0 L/min < 0.001 (9.7, 20.2)	17.5 L/min < 0.001 (12.3, 22.8)	25.8 L/min < 0.001 (20.5, 31.0)	29.5 L/min < 0.001 (24.2, 34.7)

* IND/MF: 인다카테롤/모메타손 푸로에이트; SAL/FP: 살메테롤 지나포에이트/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.

ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire)

IRIDIUM임상시험에서, 26 주 및 52 주에 핵심 이차 평가변수인 ACQ-7 점수의 기저치 대비 평균 변화는 모든 치료 그룹에서 약 -1이었다.

각기 다른 시점의 ACQ-7 반응자 비율 (≥ 0.5의 점수 감소로 규정됨)이 표 3에 기술되어 있다.

표 3 ACQ 반응자 (ACQ ≥ 0.5로 기저치 대비 임상적으로 중요한 최소 차이 (MCID)를 달성한 환자 백분율)

시점		에너제어 브리즈헬러 vs. IND/MF*		에너제어 브리즈헬러 vs. SAL/FP*	
		중간 용량 (150/50/80 od) vs 중간 용량 (150/160 od)	고용량 (150/50/160 od) vs 고용량 (150/320 od)	중간 용량 (150/50/80 od) vs 고용량 (50/500 bid)	고용량 (150/50/160 od) vs. 고용량 (50/500 bid)
4 주	백분율	60% vs 58%	66% vs 63%	60% vs 53%	66% vs 53%
	오즈비 P 값 (95 % CI)	1.14 0.277 (0.90, 1.46)	1.21 0.140 (0.94, 1.54)	1.28 0.045 (1.01, 1.63)	1.72 < 0.001 (1.35, 2.20)
12 주	백분율	66% vs 67%	68% vs 67%	66% vs 61%	68% vs 61%
	오즈비 P 값 (95 % CI)	1.03 0.836 (0.80, 1.32)	1.11 0.435 (0.86, 1.42)	1.19 0.173 (0.93, 1.52)	1.35 0.019 (1.05, 1.73)
26 주	백분율	72% vs 71%	71% vs 74%	72% vs 67%	71% vs 67%
	오즈비 P 값 (95 % CI)	1.13 0.380 (0.86, 1.48)	0.92 0.535 (0.70, 1.20)	1.20 0.172 (0.92, 1.57)	1.21 0.151 (0.93, 1.57)
52 주	백분율	73% vs 73%	79% vs 78%	73% vs 73%	79% vs 73%
	오즈비 P 값	1.05 0.744	1.10 0.510	0.99 0.922	1.41 0.017

	(95 % CI)	(0.79, 1.38)	(0.83, 1.47)	(0.75, 1.29)	(1.06, 1.86)

*

* IND/MF: 인다카테롤/모메타손 푸로에이트; SAL/FP: 살메테롤 지나포에이트/플루티카손 프로피오네이트.