

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014년 4월 16일

담당자	연구관	과 장
서현옥	강주혜	손수정

종류1: 안전성유효성심사(허가신청)

①회 사 명	(주)글락소스미스클라인	②문서번호	20130108671, 20130708711호(2013.7.8) 과 처리기한: 2014.4.15. 처 처리기한: 2014.4.25.
③제 품 명	아노로62.5엘립타	④구분	의약품, 수입, 전문, 222(진해거담제)
⑤원료약품분량 (주성분)	1회 용량(25μg) 중 유메클리디늄브롬화물(미분화) (별규) 74.2μg (유메클리디늄으로서 62.5μg) 빌란테롤트리페나테이트(미분화) (별규) 40μg (빌란테롤로서 25μg)		
⑥성 상	흰색 가루가 충전된 포장이 흡입기에 장착된 흡입제		
⑦신청효능·효과	기관지확장제로서 성인의 만성폐쇄성폐질환의 증상 완화를 위한 유지요법제		
⑧신청용법·용량	<p>이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 경구로 흡입한다. 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안된다.</p> <p>1. 성인 유메클리디늄 62.5μg 및 빌란테롤 25μg 1일 1회 흡입한다.</p> <p>2. 고령자(65세 초과) 고령자 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>3. 신장애 환자 신장애 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>4. 간장애 환자 경증 또는 중등증 간장애 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에 대한 안전성유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>5. 소아 소아(18세 미만)의 만성폐쇄성폐질환 환자에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.</p>		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑨신청저장방법 및 사용기간	<ul style="list-style-type: none">· 기밀용기, 30℃ 이하 보관· 제조일로부터 24개월		
⑩기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none">· 두 개의 다른 약리기전을 가지는 LAMA/LABA 복합제로서 각 기관지 확장제를 단독요법으로 사용할 때 용량 증가로 인한 부작용의 위험을 감소시키면서 기관지 확장을 최적화하고자 함		
⑪약리작용기전	<ul style="list-style-type: none">· 유메클리디늄: 지속성 항무스카린제(Long-Acting Muscarinic Antagonist)· 빌란테롤: 지속성 베타2 효능제(Long-Acting β-Agonist)		
⑫국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none">- 유메클리디늄/빌란테롤 복합제<ul style="list-style-type: none">· FDA: ANORO elipta for oral inhalation use(2013.12.18)· EMA: ANORO elipta - positive opinion(2014.2.20)- 플루티카손/빌란테롤 복합제<ul style="list-style-type: none">· FDA: BREO Ellipta 100/25, 200/25 μg - COPD(2013.5.10)· EMA: RELVAR Elipta 100/25, 200/25 μg - 천식, COPD(2013.12.10)· PMDA: RELVAR Elipta 100/25, 200/25 μg - 천식· 국내 허가심사 완료: 렐바100, 200엘립타 - 천식, COPD(2014.3.5)- 유메클리디늄 및 빌란테롤 단일제 허가 없음		
⑬관련조항	<ul style="list-style-type: none">· 「의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처 고시 제2013-145호, 2013.4.5)」 [별표1] I. 신약 중 '2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품'		
⑭검토결과	시정적합		
※ 참고사항			
1. 아노로엘립타 허가현황			
	FDA(2013.12.18. 허가)	EMA(positive opinion)	신청사항
효능 효과	ANORO ELLIPTA is a combination anticholinergic/long-acting beta2-adrenergic agonist(anticholinergic/LABA) indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. <u>Important Limitations of Use:</u> ANORO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm or for the	ANORO is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	성인 만성폐쇄폐질환 환자의 증상 완화를 위한 기관지 확장 유지 용법

	treatment of asthma.		
용법 용량	<p>ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 µg/25 µg) should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only. ANORO ELLIPTA should be taken at the same time every day. Do not use ANORO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.</p> <p>No dosage adjustment is required for geriatric patients, patients with renal impairment, or patients with moderate hepatic impairment [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].</p>	<p>Adults</p> <ul style="list-style-type: none"> The recommended dose is one inhalation of ANORO 55/22 micrograms once daily. ANORO should be administered once daily at the same time of the day each day to maintain bronchodilation. The maximum dose is one inhalation of ANORO 55/22 micrograms once daily. <p>Special populations</p> <p>Elderly patients No dosage adjustment is required in patients over 65 years.</p> <p>Renal impairment No dosage adjustment is required in patients with renal impairment.</p> <p>Hepatic impairment</p> <ul style="list-style-type: none"> No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. The use of ANORO has not been studied in patients with severe hepatic impairment and should be used with caution. <p>Paediatric population There is no relevant use of ANORO in the paediatric population (under 18 years of age) in the indication for COPD.</p>	<p>이 약은 흡입으로만 복용하며, 1일 1회 매일 같은 시간에 복용해야 한다.</p> <p>1. 성인</p> <ul style="list-style-type: none"> 유메클리디늄 62.5µg 및 빌란테롤 25µg 1일 1회 흡입 투여 살부타몰에 반응하는 환자에서 이 약 125/25µg 1일 1회 사용은 폐 기능과 응급 약물 사용과 관련하여 추가적인 임상적 유의성을 나타냈다. 이 약의 최고 용량은 125/25µg 1일 1회 흡입 투여이다. <p>2. 고령자(65세 초과) 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>3. 신 장애 환자 투여량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>4. 간 장애 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> 경증 또는 중등도의 간 장애 환자에서 투여량을 조절할 필요가 없다. 중증의 간 장애 환자를 대상으로 한 연구 결과는 없다. <p>5. 소아 만성폐쇄성폐질환 소아 환자군(18세 미만)에서 이 약의 적절한 사용경험은 없다.</p>

3. LABA+LAMA 복합제 허가현황

	국내	유럽	미국
허가일	검토완료(2014.1.10)	2013.09.19	2013.12.18
제품명	엘티브로흡입용캡슐	Ultibro Breezhaler	Anoro Ellipta
주성분	인다가테롤+글리코피로니움	인다가테롤+글리코피로니움	빌란테롤+우메클리디니움
효능 효과	기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 증상 경감을 위한 유지요법제	Ultibro Breezhaler is indicated as a <u>maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic</u>	ANORO ELLIPTA is a <u>c o m b i n a t i o n anticholinergic/LABA</u> indicated for the long-term, once-daily, <u>maintenance</u>

		obstructive pulmonary disease (COPD).	treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema
<p>붙임 1. 안전성·유효성 검토요약</p>			

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 - 아노로62.5엘립타, (주)글락소스미스클라인

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-145호, 2013.04.05.)」
제5조제2항 [별표1] “I.신약” 중 ‘2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품’

의약품 () ²⁾	자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성			독성								약리				임상		외국 현황	국내 현황	
				장기	가속	가속	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반 약리	AD ME	상호 작용	임상			가교
												국소	의존 성	항원 성	면역								
		자료 범위 ³⁾	○	○	○	○	○	*	*	○	○	△	*	*	*	*	*	*	*	○	○	○	○
	제출 여부 ⁴⁾	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	○

<제출자료 목록>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료(총 35건)
 - 6.1 임상약리시험(20건)
 - 6.1.1 PK 및 내약성 시험

- (1) AC4112008: 건강한 남성 지원자에게 GSK573719의 3가지 연속 용량증가 단회 정맥투여, 1,000 μ g 단회 경구투여, 1,000 μ g 단회 흡입투여 시의 안전성, 내약성, 약물동력학을 조사한 단일기관 공개 연속 교차연구
- (2) AC4112014: 건강한 남성에게 ¹⁴C-GSK573719를 경구용 용액 및 정맥 주입으로 단회 투여 시 배설 및 약물동력학을 측정한 공개 2기간 연구
- (3) AC4115487: 건강한 지원자에게 두 가지 형태의 신건조분말흡입기를 사용하여 브롬화유메클리디늄(GSK573719) 흡입분말을 단회 흡입투여했을 때의 폐기능을 평가한 무작위배정 이중맹검 5기간 교차 연구
- (4) AC4105209: GSK573719 (10~350 μ g)를 단회 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물역학, 약물동력학을 조사한 무작위배정 이중맹검 위약대조 교차 용량증가 연구
- (5) AC4108123: COPD 환자에게 DPI를 통해 GSK573719 (250, 500, 1000 μ g) 및 브롬화티오트로피움 (18 μ g)을 단회 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물역학, 약물동력학을 평가한 무작위배정 이중맹검 위약대조 이중위약맹검 4중 교차 용량증가

- 2) 의약품의 경우 생약제제, 한약제제, 생물학적제제 등의 경우 추가 기재한다. 의약외품의 경우 염모제 등을 기재한다.
- 3) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.
- 4) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

연구

- (6) B2C110165: COPD 환자에게 GW642444M을 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물동력학, 약물역학을 조사한 무작위배정 단회투여 용량증가 이중맹검 위약대조 4중 불완전 블록 교차 연구
- (7) B2C108784: 건강한 피험자에게 스테아르산마그네슘으로 제형화한 GW642444M을 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물동력학, 폐외 (extra-pulmonary) 약물역학을 조사한 무작위배정 이중맹검 위약대조 평행군 14일 반복투여 연구
- (8) AC4205211: COPD 피험자에게 부형제인 스테아르산마그네슘으로 제형화한 GSK573719를 1일 1회 7일간 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물동력학을 조사한 무작위배정 이중맹검
- (9) B2C106180: 건강한 남성 지원자에게 GW642444를 단회 정맥투여 및 경구투여하였을 때의 안전성, 내약성, 약물역학, 약물동력학을 조사한 단일기관 공개 연속 용량증가 연구
- (10) HZA102934: 건강한 피험자에서 플루티카손푸로에이트(FF)/GW642444 흡입분말의 절대생체이용률을 결정하기 위한 공개, 비무작위배정 3중 교차 단회투여 연구

6.1.2 Intrinsic factor

- (11) DB2114636: 건강한 피험자 및 중증의 신장장애가 있는 피험자에서 GSK573719와 GSK573719 및 GW642444 복합제 단회투여에 대한 단일맹검 비-무작위배정 약물동력학 및 안전성 연구
- (12) DB2114637: 건강한 피험자 및 중등도 간장애가 있는 피험자에서 GSK573719와 GSK573719 및 GW642444 복합제(VI) 단회투여와 GSK573719 반복투여에 대한 공개 비-무작위배정 약물동력학 및 안전성 연구
- (13) HZA111789: 건강한 피험자 및 경증, 중등증 또는 중증 간장애 환자에서 플루티카손푸로에이트(FF)/GW642444 복합제 반복투여시의 약물동력학 및 안전성을 평가한 공개, 비무작위배정 연구
- (14) HZA113970: 건강한 피험자 및 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에서 플루티카손푸로에이트(FF)/GW642444 복합제 반복투여시의 약물동력학 및 안전성을 평가한 공개, 비무작위배정 연구
- (15) AC4110106: 건강한 피험자군과 건강한 시토크롬 P450 동종효소 2D6 대사 저하자군에 스테아르산마그네슘을 부형제로 사용하여 제형화한 GSK573719를 용량을 증가시켜 단회 및 반복 흡입투여했을 때의 안전성, 내약성, 약물동력학을 평가한 단일기관 무작위배정 이중맹검 용량증가 위약대조 2 파트 연구

6.1.3 Extrinsic factor

- (16) B2C112205: GW642444M을 케토코나졸 (ketoconazole)과 병용투여했을 때의 약물동력학과 약물역학을 조사한 이중맹검 위약대조 무작위배정 2중 교차 약물 상호작용 연구
- (17) HZA105548: 플루티카손푸로에이트(FF)/GW642444 흡입분말을 케토코나졸과 투여했을 때의 약물동력학적 효과와 약물역학적 효과를 조사한 이중맹검 무작위배정, 위약대조, 반복투여 2중 교차 약물상호작용 연구

- (18) DB2113950: 중등도의 P-당단백 및 CYP3A4의 중등도 억제제인 베라파밀(verapamil)이 GSK573719와 GSK573719 및 GW642444 복합제의 약물동력학에 미치는 효과를 평가한 단일기관 무작위배정 공개 연구

6.1.4 QT 연장시험

- (19) DB2114635: 목시플록사신을 양성대조물질로 사용하여 건강한 피험자에서 흡입형 GSK573719/ GW642444 복합요법과 GSK573719 단일요법의 심전도 파라미터에 대한 효과를 평가한 무작위배정 위약대조 불완전 차단 4기간 교차 반복투여 연구
- (20) HZA102936: 건강한 피험자에게 흡입투여한 플루티카손푸로에이트(FF)/GW642444 복합제의 심전도 파라미터에 대한 효과를 양성대조군인 목시플록사신과 비교하여 평가한 무작위배정, 위약대조, 4중 교차연구

6.2 안전성유효성 시험(15건)

6.2.1 약력학 및 용량설정시험

- (21) AC4113073: COPD 피험자에게 GSK573719를 1일 1회 및 1일 2회 투여했을 때의 안전성, 유효성, 약물동력학을 조사한 무작위배정 이중맹검 위약대조 3중 교차연구
- (22) AC4113589: COPD 피험자에게 1일 1회 28일간 투여한 GSK573719의 유효성과 안전성을 평가한 무작위배정 이중맹검 평행군 위약대조 연구
- (23) AC4115321: COPD 환자에게 GSK573719를 1일 1회 또는 1일 2회로 7일간 투여했을 때의 용량반응을 평가한 무작위배정 이중맹검 위약대조 불완전 차단 교차 용량범위 연구
- (24) B2C101762: GW642444를 단회투여 및 반복투여 시 유효성 (FEV1), 안전성, 내약성, 약물역학, 약물동력학을 조사한 다기관 무작위배정 이중맹검 위약대조 용량증가 4중 교차 연구
- (25) B2C109575: 지속성 천식이 있는 청소년 및 성인 피험자에게 통해 GW642444M을 1일 1회 투여했을 때의 유효성과 안전성을 위약과 28일간 비교하여 평가한 무작위배정 이중맹검 위약대조 평행군 용량범위 연구
- (26) B2C111045: COPD 환자에서 GW642444M 대 위약의 용량탐색 연구

6.2.2 치료적 확증 시험

- (27) AC4115408: 만성폐쇄폐질환 피험자에게 신건조분말흡입기를 통해 1일 1회 투여한 GSK573719의 유효성과 안전성을 평가한 12주 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구
- (28) HZA113310: 지속성 천식이 있는 18세 이상의 피험자에게 신건조분말흡입기 (NDPI)를 통해 GW642444를 선택된 용량 및 투약 간격으로 투여했을 때의 유효성과 안전성을 평가한 다기관 무작위배정 이중맹검 위약대조 5기간 교차 연구
- (29) DB2113361: 만성폐쇄성폐질환 피험자에게 신건조분말흡입기를 통해 1일 1회 투여한 GSK573719/GW642444 흡입분말 및 개별 성분의 유효성과 안전성을 평가한 26주 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구

- (30) DB2113373: 만성폐쇄폐질환 피험자에게 신건조분말흡입기를 통해 1일 1회 투여한 GSK573719/GW642444 흡입분말 및 개별 성분의 유효성과 안전성을 평가한 24주 무작위배정 이중맹검 위약대조 연구
- (31) DB2113360: COPD 피험자에서 GSK573719/GW642444의 유효성과 안전성을 GW642444 및 티오토로피움과 비교한 24주 다기관 시험
- (32) DB2113374: COPD 피험자에서 GSK573719/GW642444의 유효성과 안전성을 GSK573719 및 티오토로피움과 비교한 24주 다기관 시험
- (33) DB2113359: 만성폐쇄성폐질환 (COPD) 피험자에게 신건조분말흡입기 (NDPI)를 통해 GSK573719 125 μ g을 1일 1회 단독투여했을 때와 GW642444 25 μ g와의 복합요법으로 1일 1회 투여했을 때의 안전성과 내약성을 평가한 52주 다기관 무작위배정 이중맹검 평행군 위약대조 연구
- (34) DB2114417: COPD 환자에서 이중 기관지확장제인 GSK573719/GW642444의 치료효과를 평가한 운동 지구력 연구
- (35) DB2114418: COPD 환자에서 이중 기관지확장제인 GSK573719/GW642444의 치료효과를 평가한 운동 지구력 연구

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

[약어]

- GSK573719 ; 유메클리디늄
- GW642444 ; 빌란테롤
- GW642444H ; 빌란테롤페닐시나메이트
- GW642444M ; 빌란테롤트리페릴아세트산염
- LAMA ; long acting muscarinic antagonist
- LABA ; long acting β 2 adrenergic agonist

- FEV1 ; Forced Expiratory Volume in one second
- FVC ; Forced Vital Capacity
- LLN ; Lower Limit of Normal
- IC ; Inspiratory Capacity
- FRC ; Functional Residual Capacity
- RV/TLC ; Residual Volume/Total Lung Capacity
- DLCO ; Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide

- BDI ; Baseline Dyspnoea Indices
- TDI ; Transition Dyspnoea Indices
- CR10 ; Borg Category Rating Dysnea Score

- mMRC ; Modified British Medical Research Council
- CCQ ; Clinical COPD Questionnaire
- CRQ ; Chronic Respiratory Questionnaire
- SGRQ ; St. George Respiratory Questionnaire
- CAT ; COPD Assessment Test
- EADL ; Extended Activity of Daily Living (Nottingham EADL, London EADL)

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 성인 COPD 환자의 증상 개선(기관지 확장) 유지를 위한 LAMA/LABA 복합제를 개발하였다. 임상시험을 통하여 LAMA와 LABA의 병용요법이 평가되었고 이러한 결과를 통하여 LAMA/LABA 병용 요법이 단일제에 비하여 유효성이 증가되었음을 입증하였다.
- GOLD 가이드라인에서 LAMA 또는 LABA의 단독치료는 “first choice”로 LAMA/LABA 복합제는 “alternative choice”로 권장되고 있으나, 얼티브로 및 아노로 개발 과정에서 LAMA 또는 LABA 단독 요법에 비해 LAMA/LABA 복합제의 유익성에 대한 증거가 제시되었다.
- 또한, 초기 요법 사용 여부에 따라 하위그룹 분석을 실시한 결과, 유효성(베이스라인 대비 FEV₁의 변화)에서 유의적 차이가 나타나지 않았고, 안전성에 큰 우려가 없어 1차 치료제를 포함한 효능효과를 인정하였다.
- 유메클리디늄은 지속성 무스카린 길항제인 신물질이고, 빌란테롤은 지속성 베타2 효능제인 신물질로서 2014.3.3. 검토완료된 켈바엘립타(글락소스미스클라인)의 주성분 중 하나이다.
- 유메클리디늄 및 빌란테롤은 모두 경구투여시 흡수율이 매우 낮아, 두 성분 모두 흡입투여 후 전신노출로 이행되는 것은 약물이 폐로 이행된 후 흡수되는 것으로 보인다.
- 두 성분 모두 흡입투여시 신속히 흡수되었으며, 7일간 반복투여시 유메클리디늄과 빌란테롤은 각각 1.5~1.9배, 2.4배 축적되었다.
- in vitro 시험에서 유메클리디늄과 빌란테롤의 단백결합율은 각각 88.9, 93.9%로 나타났고, 비임상시험에서 두 성분 모두 모유로의 이행을 배제할 수 없었다.
- 유메클리디늄은 CYP2D6의, 빌란테롤은 CYP3A4의 기질이며, 두 성분 모두 P-gp의 기질이다.
- 유메클리디늄을 정맥투여하였을 때 약물 소실은 주로 변(72%)을 통해 이루어졌고, 뇨(28%)로도 진행되었다. 빌란테롤을 경구투여하였을 때에는 뇨로 70%, 변으로 30% 배설되었다.
- 내인성 및 외인성 인자의 영향을 알아보기 위한 약물상호작용, 간장애, 신장애 환자에 대한 임상시험이 실시되었고, 그 결과가 허가사항에 적절히 반영되었다.
- 유메클리디늄 및 빌란테롤은 모두 수용체에 대한 선택성이 높고 전신으로 흡수되는 양이 적으므로 약동학적 상호작용의 가능성은 낮은 것으로 판단된다. CYP3A4 저해제, CYP2D6 유전형, P-gp 억제제에 대한 영향을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었으나 임상적으로 유의할만한 영향은 없었다.
- 중증의 신장애 환자 및 중등도(유메클리디늄), 경증~중등증(빌란테롤) 간장애 환자에서의 전신노출을 건강한 성인과 비교평가하였다. 혈중 농도가 낮아 채취한 샘플 중 50% 정도가 정량이 불가능하였으나, 정상인과 신장애 및 간장애 환자에서 정량 불가능한 샘플의 비율은 유사하였고 전신 노출의 증가가 관찰되지 않아 영향이 없는 것으로 판단하였다.
- 유메클리디늄/빌란테롤을 500/100 μ g 투여하여 실시한 QT연장시험에서 QTcF의 유의적 변화는 관찰되지 않았다.
- 각각의 단일제에서 용량설정시험을 실시하였고 위약대조시험 2편(DB2113361, DB2113373)과 활성대조시험(티오토로피움; LAMA) 2편(DB2113374, DB2113360)의 치료적 확증 임상시험을 바탕으로 건강한 성인 COPD 환자에서의 유효성과 안전성을 입증하였다.
- 24주간의 위약대조시험 2건 및 52주간의 장기 안전성시험 1건에서 UMEC/VI이 위약대비

유의적으로 폐기능 및 폐용량을 향상시켰고, 24주간의 TIO 대조시험 2건을 통하여 TIO 대비 유의적 향상을 보였다.

- 복합제 투여시 유메클리디늄 또는 빌란테롤 단일제에 비하여 치료효과의 개선이 나타나 FEV₁ 개선에 대한 각각의 기여도를 확인하였다.
- 가장 빈번한 이상반응은 두통(6~10%)과 비인두염(7~9%)으로 위약을 포함한 모든 군에서 유사한 빈도로 발생하였고, 복합제 투여군에서 위약군보다 빈도가 1%이상 높은 이상반응은 기침, 인두염, 구갈, 변비였다. 1% 이상 피험자에서 치료중단을 초래한 이상반응은 COPD와 폐렴이었다.
- 중대한 이상반응은 모든 투여군에서 5~6%였으며, 1% 이상으로 보고된 중대한 이상반응은 COPD로 복합제 및 단일제 투여군에서 1~3%로 보고되었다.
- 심혈관계 영향은 이상반응 보고를 통하여 모니터링되었고, 주요 치료적 확증 임상시험에서는 복합제 투여가 심부전, 심허혈, 고혈압, 돌연사 및 뇌졸중과의 명확한 관련성을 보이지 않았다.
- 유메클리디늄/빌란테롤의 흡입투여에 대해 ICH E5에 따른 인종차이는 크지 않을 것으로 예상되며, 한국인이 포함된 치료적 확증 임상시험(DB2113374)을 근거로 인종간 차이가 없음을 입증하였다.
- 4건의 주요 치료적 확증 임상시험 결과를 통합분석한 동아시아인과 비동아시아인간 비교분석자료를 추가로 제출하였으며, 이 자료에서 UMEC/VI 62.5/25는 인종과 관계없이 위약대비 우월성을 입증하였으며 위약과의 차이가 동아시아인에서 유사한 경향을 보였다.

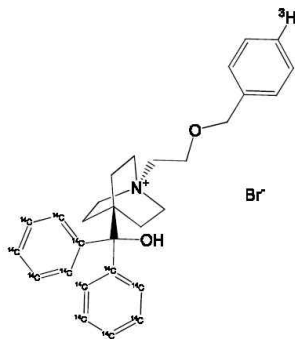
1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- COPD 환자에 대하여 치료 지침에 따라 기류 폐쇄 향상 및 증상 완화를 위해 지속성 기관지 확장제 사용이 권고된다. 두 개의 다른 약리기전을 가지는 LAMA/LABA 복합제는 각 기관지 확장제를 단독요법으로 사용할 때 용량 증가로 인한 부작용의 위험을 감소시키면서 기관지 확장을 최적화할 수 있다.
- 수입품목 허가신청한 아노로62.5, 125엘립타는 지속성 무스카린 길항제(long acting muscarinic antagonist; LAMA)인 유메클리디늄브롬화물(GSK573719)과 지속성 베타2 효능약(long acting β_2 agonist; LABA)인 빌란테롤트리페나테이트(GW642444)의 고정용량 복합제이다.
- 새로운 건조분말 흡입제가 사용되었다. 흡입기 내에는 두 개의 스트립에 유메클리디늄브롬화물과 빌란테롤이 각각 포장되어 있으며, 흡입기 작동시 두 개의 스트립에서 개별 블리스터의 내용물이 동시에 전달된다.

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

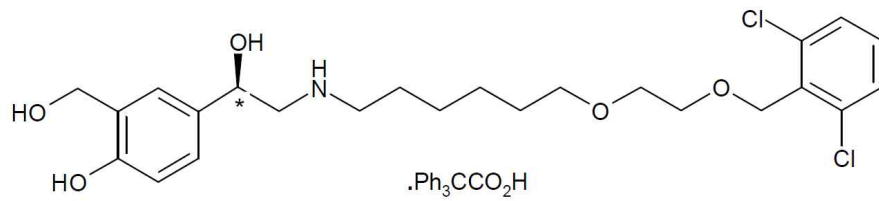
- 지속성 무스카린 길항제(long acting muscarinic antagonist; LAMA)인 유메클리디늄브롬화물(GSK573719)



^{14}C - or ^3H -GSK573719 (Umeclidinium)

기타 유사제제		
<p>Tiotropium Bromide</p>	<p>Ipratropium</p>	<p>Atropine</p>

- 지속성 베타2 효능약(long acting β 2 agonist; LABA)인 빌란테롤트리페나테이트 (GW642444)



* = chiral centre

- INN: vilanterol trifenate
- IUPAC: Triphenylacetic acid-4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxy methyl)phenol (1:1)
- CAS No: 503070-58-4
- 분자식: $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$
- 분자량: 774.77(트리페나테이트염), 486.43(free cation)
- 흰색 결정
- pKa 9.8(basic)~10.0(acid)
- pH 6.1~6.3
- (10% suspension in water, 상온)
- MP: 133 °C

기타 유사제제		
<p>Salmeterol</p>	<p>R,R-Formoterol</p>	<p>Indacaterol</p>
<p>Salbutamol</p>	<p>Isoprenaline</p>	

3. 안정성에 관한 자료

- 미분화 원료의약품: 장기보존(25 °C / 60% RH) 12개월, 가속시험(40 °C / 75% RH)
- 검토의견: 가속시험 6개월간 유의적인 변화가 없으며, 통계분석 결과를 제출하였으므로, 장기보존시험 기간(12개월)에 12개월을 더한 기간으로 신청한 사용기간(24개월) 인정됨.

4. 독성에 관한 자료

① GSK573719(유메클리디늄)+GW642444(빌란테롤) 복합 요법

※ 종 선택: 랫트, 비글견

- 1) 반복 투여 독성 시험
- 2) 면역 독성 시험

② GSK573719(유메클리디늄)

※ 종 선택: 마우스, 랫트, 비글견, 토끼

- 1) 단회 투여 독성 시험
- 2) 반복 투여 독성 시험
- 3) 유전 독성 시험
- 4) 발암성 시험
- 5) 생식 독성 시험
- 6) 국소 내약성 시험
- 7) 기타 독성 시험

③ GW642444(빌란테롤)

※ 종 선택: 마우스, 랫트, 비글견, 토끼

- 1) 단회 투여 독성 시험
- 2) 반복 투여 독성 시험
- 3) 유전 독성 시험
- 4) 발암성 시험
- 5) 생식 독성 시험
- 6) 유년기 독성 시험
- 7) 국소 내약성 시험
- 8) 기타 독성 시험

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 효력시험

5.1.1 유메클리디늄: in-vitro, 마우스, 기니피그

5.1.2 빌란테롤: in-vitro, 마우스, 기니피그

5.2 일반약리 또는 안전성약리시험

5.2.1 유메클리디늄: in-vitro, 랫트, 개

5.2.2 빌란테롤: in-vitro, 랫트, 개

5.2.3 복합제: 개

5.3 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.3.1 유메클리디늄: 마우스, 랫트, 토끼, 개

5.3.2 빌란테롤: 마우스, 랫트, 기니피그, 토끼, 개

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 성인 만성폐쇄폐질환 환자의 증상 완화를 위한 기관지 확장 유지 용법
- 신청 용법·용량 :

이 약은 흡입으로만 복용하며, 1일 1회 매일 같은 시간에 복용해야 한다.

1. 성인

유메클리디늄 62.5 μ g 및 빌란테롤 25 μ g 1일 1회 흡입 투여

살부타몰에 반응하는 환자에서 이 약 125/25 μ g 1일 1회 사용은 폐 기능과 응급 약물 사용과 관련하여 추가적인 임상적 유익성을 나타냈다. 이 약의 최고 용량은 125/25 μ g 1일 1회 흡입 투여이다.

2. 고령자(65세 초과) :

투여량을 조절할 필요가 없다.

3. 신장애 환자

투여량을 조절할 필요가 없다.

4. 간장애 환자

경증 또는 중등도의 간 장애 환자에서 투여량을 조절할 필요가 없다. 중증의 간 장애 환자를 대상으로 한 연구 결과는 없다.

5. 소아

만성폐쇄폐질환 소아 환자군(18세 미만)에서 이 약의 적절한 사용경험은 없다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)⁵⁾

6.1.1 개요

- 임상시험성적자료: 총 29건, 임상약리시험 13건, 치료적 탐색 시험 9건, 치료적 확증 시험 7건

6.2 가교자료

6.2.1 ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 유메클리디늄/빌란테롤의 흡입투여시 인종간 차이는 크지 않을 것으로 예상된다.

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> • VI은 25~100μg 범위에서 선형성(B2C108784) • UMEC은 250~1000 μg에서 선형성을 보임(AC4108123)
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<ul style="list-style-type: none"> • UMEC 62.5~1000μg 범위에서 FEV1의 위약대비 개선도는 유사하였다.(AC4113073, AC4113589)
Therapeutic range	Wide	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> • VI 3~50μg에서 유사한 이상반응 양상을 보임 • UMEC 12.5~5000μg 범위에서 내약성이 좋고, 용량관련 양상을 보이지 않음(AC4113073, AC4113589, AC4115321) • 두 약물의 복합제를 투여하여 단일제에 비하여 이상반응이 증가하는 양상은 보이지 않았으며,

5) [붙임3] 임상시험자료 요약서 참조

	Less	More likely	Comments
			UMEC/VI 125/25 및 62.5/25μg 군에서 유사한 이상반응 양상을 보임
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> · UMEC은 주로 CYP2D6에 의해, VI는 주로 CYP3A4에 의해 대사됨 · CYP2D6의 유전다형은 잘 알려져 있으나, 전신 노출 및 이상반응에서 IM 및 EM과 PM간 유의적인 차이는 없었다.
Bioavailability	high	Low	<ul style="list-style-type: none"> · 흡입투여시 UMEC 및 VI의 BA는 각각 1% 미만, 2%미만이나 폐에 국소적용하는 제제임
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> · In vitro 연구에서 UMEC과 VI는 각각 88.9%와 93.9%의 단백결합율을 보이나, 전신혈로의 노출이 적음
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> · 흡입투여로 전신노출이 제한적이므로 약물상호작용은 낮을 것으로 예상됨
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<ul style="list-style-type: none"> · 경구 흡입제로서 국소 적용을 목적으로 하나, 전신적인 효과를 나타낼 수 있음
Inappropriate use	Little potential	High	<ul style="list-style-type: none"> · 중독성 없고 전문의약품으로 오용 가능성은 크지 않을 것으로 판단됨
Multiple co-medication	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> · 증상의 치료를 위한 속효성 제제와의 병용투여 가능

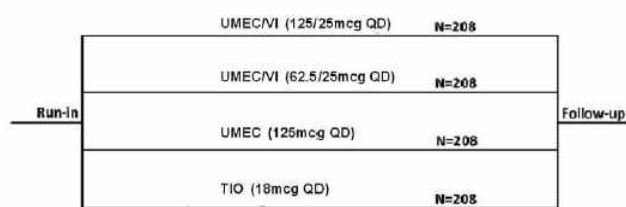
6.2.2 외국임상시험과의 비교(DB2113374)

- 별도의 가교임상시험을 실시하지 않고 활성대조군을 이용한 치료적 확증 임상시험 DB2113374에 포함된 한국인의 자료를 이용하여 하위 분석한 결과를 비교하였다.

1) 시험개요

- 대상환자
 - 40세 이상이고, 흡연력이 10갑년 이상인 COPD 환자
 - 살부타몰 투여 후 FEV₁/FVC비율<0.70
 - 살부타몰 투여 후 FEV₁ :예측 정상값≤70%
 - mMRC ≥2점
- 투여방법 및 기간: 24주간 1일 1회 흡입투여
- 시험 디자인

Figure 1 Schematic of Study DB2113374 Design



2) 검토의견

- 한국인과 비한국인에서 UMEC 및 UMEC/VI 복합제를 TIO와 비교평가한 임상시험 결과, 한국인에서 유효성을 보였으며 한국인과 비한국인 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : ANORO elipta (2013.12.18. 허가)
- EMA : ANORO elipta (2014.2.20. positive opinion)
- PMDA 심사 중

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료(붙임 4)

- 기허가품목과의 비교: 아노로엘립타 vs 얼티브로흡입용캡슐 vs 온브리즈흡입용캡슐 vs 스피리바레스피맷