

# 의약품 품목 변경허가 보고서

<b>접수일자</b>	2021-10-18	<b>접수번호</b>	20210246350
<b>신청구분</b>	자료제출의약품 변경허가		
<b>신청인 (회사명)</b>	(주)글락소스미스클라인		
<b>제품명</b>	트렐리지엘립타		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	플루티카손푸로에이트(미분화) (89-5-ND) 유메클리디늄브롬화물(미분화) (수2480-13-ND) 빌란테롤트리페나테이트(미분화) (수2480-12-ND)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	1회 분무량(25mg) 중 플루티카손푸로에이트 포낭(12.5mg) 플루티카손푸로에이트(미분화) 100마이크로그램  1회 분무량(25mg) 중 유메클리디늄/빌란테롤 포낭(12.5mg) 유메클리디늄브롬화물(미분화) 74.2마이크로그램(유메클리디늄으로서 62.5mcg) 빌란테롤트리페나테이트(미분화) 40마이크로그램(빌란테롤로서 25mcg)		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	1. 만 18세 이상 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성 폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)  2. 만 18세 이상 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법	
	<b>용법용량</b>	이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 하며, 이 약 흡입 후 입안을 물로 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다.  1. 만성폐쇄성폐질환 1) 만 18세 이상 성인 이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다. 만약 투여를 놓쳤을 경우에는 다음 용량을 다음날 기존 투여시간에 투여해야 한다. 2) 소아 만 18세 미만 소아의 만성폐쇄성폐질환 적응증에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.  2. 천식	

	<p>이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다.</p> <p>증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 규칙적으로 사용하도록 한다.</p> <p>만약 이 약의 투여 간격 사이에 증상이 발생하면, 즉각적인 증상 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 사용해야 한다.</p> <p>환자는 정기적으로 의사의 진단을 받아 최적의 용량을 유지할 수 있도록 해야 하며 의학적 조언을 통해서만 용량을 변경해야 한다.</p> <p>1) 만 18세 이상 성인</p> <p>플루티카손푸로에이트 100<math>\mu</math>g + 유메클리디늄브롬화물 62.5<math>\mu</math>g + 빌란테롤트리페나테이트 25<math>\mu</math>g을 1일 1회 흡입하거나 또는 플루티카손푸로에이트 200<math>\mu</math>g + 유메클리디늄브롬화물 62.5<math>\mu</math>g + 빌란테롤트리페나테이트 25<math>\mu</math>g을 1일 1회 흡입한다.</p> <p>저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 만 18세 이상 성인에서는 이 약의 시작용량으로 100/62.5/25<math>\mu</math>g이 고려되어야 한다.</p> <p>고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 만 18세 이상 성인에서는 이 약 200/62.5/25<math>\mu</math>g 이 고려되어야 한다.</p> <p>만약 환자가 이 약 100/62.5/25<math>\mu</math>g으로 적절히 조절되지 않는 경우, 천식 조절을 추가적으로 개선할 수 있는 200/62.5/25<math>\mu</math>g으로 용량 증가를 고려한다.</p> <p>2) 소아</p> <p>만 18세 미만 소아의 천식 치료에 대한 이 약의 안전성 • 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>3. 고령자 (&gt;65세)</p> <p>고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>4. 신장애헌자</p> <p>신장애가 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 않다.</p> <p>5. 간장애헌자</p> <p>경증, 중등도 및 중증의 간장애가 있는 환자에게 투여 시 용량조절이 필요하지 않다. 중등도 및 중증의 간장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.</p> <p>간장애 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응의 위험이 증가할 수 있으므로 간장애 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 중등도</p>
--	--

		및 중증의 간장애 환자에서 최대 용량은 1일 1회 100/62.5/25 $\mu$ g이다. (‘소아’ 항 상단으로 이동)	
최종 허가 사항	변경허가 일자	2022.08.10. (최초허가 2018.05.11)	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국('17.9.18.허가)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김원희 심사원, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서	종양항생약품과  의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정혜선 주무관, 정주연 연구관, 김영림 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

\* 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

1. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)
2. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법

### ○ 용법·용량

이 약은 경구 흡입용으로만 사용하여야 하며, 이 약 흡입 후 입안을 물로 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다.

#### 1. 만성폐쇄성폐질환

##### 1) 성인

이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다. 만약 투여를 놓쳤을 경우에는 다음 용량을 다음날 기존 투여시간에 투여해야 한다.

##### 2) 소아

만 18세 미만 소아의 만성폐쇄성폐질환 적응증에 대한 이 약의 적절한 사용경험은 없다.

#### 2. 천식

이 약은 1일 1회, 매일 같은 시간에 1번 흡입한다.

증상이 나타나지 않더라도 최적효과를 위하여 매일 규칙적으로 사용하도록 한다.

만약 이 약의 투여 간격 사이에 증상이 발생하면, 즉각적인 증상 완화를 위해 흡입용 속효성 베타2-효능약을 사용해야 한다.

환자는 정기적으로 의사의 진단을 받아 최적의 용량을 유지할 수 있도록 해야 하며 의학적 조언을 통해서만 용량을 변경해야 한다.

##### 1) 성인

플루티카손프로에이트 100 $\mu$ g + 유메클리디늄62.5 $\mu$ g + 빌란테롤 25 $\mu$ g을 1일 1회 흡입하거나 또는 플루티카손프로에이트 200 $\mu$ g + 유메클리디늄 62.5 $\mu$ g + 빌란테롤 25 $\mu$ g을 1일 1회 흡입한다.

플루티카손푸로에이트 + 유메클리디늄 + 빌란테롤 100/62.5/25 $\mu$ g 및 200/62.5/25 $\mu$ g은 1일 1회를 초과하여 투여하지 않는다.

환자의 이전 치료요법(흡입용 코르티코스테로이드 용량)을 고려하여 천식 증상을 조절할 수 있는 적절한 용량을 선정한다.

저용량 및 중간 용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 만 18세 이상 성인에서는 시작용량으로 플루티카손푸로에이트 100 $\mu$ g + 유메클리디늄 62.5 $\mu$ g + 빌란테롤 25 $\mu$ g이 고려되어야 한다.

고용량의 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약과의 병용을 필요로 하는 만 18세 이상 성인에서는 플루티카손푸로에이트 200 $\mu$ g + 유메클리디늄 62.5 $\mu$ g + 빌란테롤 25 $\mu$ g이 고려되어야 한다.

만약 환자가 플루티카손푸로에이트 + 유메클리디늄 + 빌란테롤 100/62.5/25 $\mu$ g으로 적절히 조절되지 않는 경우, 200/62.5/25 $\mu$ g으로 용량 증가를 고려할 수 있으며 200/62.5/25 $\mu$ g으로 적절히 조절되지 않는 환자는 의학적 판단에 따라 다른 치료방안을 모색하여야 한다.

## 2) 소아

만 18세 미만 소아의 천식 치료에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

## 3. 고령자 (>65세)

고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

## 4. 신장애회환자

신장애회 있는 환자에게 투여시 용량조절이 필요하지 않다.

## 5. 간장애회환자

간장애회 환자는 코르티코스테로이드 관련 전신 이상 반응의 위험이 증가할 수 있으므로 간장애회 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 증등도 및 중증의 간장애회 환자에서 최대 용량은 1일 1회 100/62.5/25 $\mu$ g이다.

### ○ 사용상의 주의사항

## 1. 경고

1) 다른 흡입성 약물과 마찬가지로, 이 약을 흡입한 후 천명의 급속한 증가와 더불어 기이성 기관지 연축이 발생할 수 있으며 이는 생명을 위협할 수도 있다. 기이성 기관지 연축이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. 환자의 상태를 평가하고 필요한 경우 다른 치료법으로 대체해야 한다.

2) 이 약은 천식지속상태 또는 만성폐쇄성폐질환 및 천식의 급성 악화에 대한 구제요법으로 사용하지 않는다.

## 2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 대하여 과민반응이 있는 환자
- 2) 우유 단백질에 대해 중증의 과민반응이 있는 환자
- 3) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제가 있는 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
  - 1) 유메클리디늄 및 빌란테롤과 같은 무스카린 수용체 길항제 및 교감신경작용제를 투여한 후에는 심방세동 및 빈맥 등의 심장부정맥과 같은 심혈관 영향이 나타날 수 있다. 따라서 불안정형 또는 생명을 위협하는 심혈관 질환이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 사용해야 한다.
  - 2) 폐결핵 환자나 만성 감염 또는 치료되지 않은 감염이 있는 환자
  - 3) 뇨정체가 있거나 협우각녹내장이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 사용해야 한다. 환자에게 급성 협우각 녹내장의 징후 및 증상에 대하여 알려주고, 징후 및 증상이 발생할 경우에는 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사와 상의하도록 해야 한다.
  - 4) 경련성 장애 환자
  - 5) 갑상선중독증 환자
  - 6) 베타2-효능약에 비정상적으로 반응하는 환자

#### 4. 이상반응

##### 1) 임상시험

이 약의 이상반응 발현 빈도는 1개의 천식 관련 3상 임상시험과 3개의 만성폐쇄성폐질환 관련 3상 임상시험을 기반으로 정의되었다. 천식 임상시험에서, 총 1,623명의 성인 시험대상자에 대해 이상반응이 평가되었다. 만성폐쇄성폐질환 임상시험에서는, 총 5,589명의 성인 시험대상자가 이상반응의 통합 평가에 포함되었다.

임상시험 또는 집단마다 이상반응 발현빈도에 차이가 있는 경우 더 높은 빈도가 아래 표에 포함되었다.

이상반응은 기관별 발현빈도에 따라 정리되었다. 이상반응의 빈도수는 다음과 같이 정의되었다. 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 ( $< 1/10,000$ ), 빈도불명(이용가능한 자료로 추정할 수 없음).

기관계	이상반응	빈도
감염 및 감염증	비인두염	매우 흔하게
	폐렴*	흔하게
	상기도감염	
	기관지염	
	인두염	
	비염	
부비동염		

	인플루엔자 구강 및 인후의 칸디다증 요로감염 바이러스성 기도감염	
신경계 장애	두통	흔하게
	미각이상	흔하지 않게
심장 장애	심실 위 부정 빈맥	흔하지 않게
	빈맥	
	심방세동	
호흡계, 흉부 및 종격 장애	기침	흔하게
	구인두 통증	흔하지 않게
	발성장애	
소화계 장애	변비	흔하게
	입 건조	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직 장애	관절통	흔하게
	등허리 통증	
	골절	흔하지 않게

\*폐렴 (5. 일반적 주의 참조)

만성폐쇄성폐질환

진행성 만성폐쇄성폐질환이 있는 총 1,810명의 환자 (기관지확장제 사용 후 스크리닝 시의 FEV<sub>1</sub> 평균이 예측값의 45%, 표준편차 13%) 중 65%가 연구시작 전년도에 중등도/중증 COPD 악화를 경험하였다(연구 CTT116853). 24주까지 폐렴 사례의 발생률은 이 약을 투여한 환자에서 20명(2%)으로 부데소니드/포르모테롤을 투여한 환자 (7명, <1%)에 비해 더 높았다. 입원율 요한 폐렴은 24주까지 이 약을 투여한 환자의 1%와 부데소니드/포르모테롤을 투여한 환자의 <1%에서 발생하였다. 한 건의 치명적 폐렴 사례가 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 52주까지 치료를 받은 430명의 시험대상자 하위군에서는 이 약 투여군과 부데소니드/포르모테롤 투여군 모두에서 보고된 폐렴 사건의 발생률이 2%로 동일하였다.

52주 임상시험에서(연구 CTT116855), 이전 12개월 동안 중등도 및 중증의 악화 경험이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자 총 10,355명 (기관지확장제 사용 후 스크리닝 시의 FEV<sub>1</sub> 평균이 예측값의 46%, 표준편차 15%) 중 폐렴 사례의 발생률은 이 약 투여군(4,151명)에서 8%(317명), 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 투여군(4,134명)에서 7%(292명), 유메클리디늄/빌란테롤 투여군(2,070명)에서 5%(97명)이었다. 치명적 폐렴 사례의 발생률은 이 약 투여군 4,151명 중 12명 (3.5/1000환자-년수), 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 투여군 4,134명 중 5명(1.7/1000환자-년수), 유메클리디늄/빌란테롤 투여군 2,070명 중 5명 (2.9/1000환자-년수)이었다.

이 약에 의한 폐렴 발생률은 만성폐쇄성폐질환을 대상으로 한 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 임상연구의 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 100/25 $\mu$ g군에서 관찰된 바와 비슷하다.

천식

52주까지 치료를 받은 천식 환자에서 (Study 205715), 이 약 100/62.5/25 $\mu$ g 군의 폐렴 발생률은 1% (406명 중 5명)이었고 이 약 200/62.5/25 $\mu$ g 군의 폐렴 발생률은 <1% (408명 중 4명)이었다. 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 100/25 $\mu$ g군 (407명 중 7명)과 200/25 $\mu$ g군 (406명 중 7명)의 폐렴 발생률은 2%이었다. 입원을 요하는 폐렴 발생률은 이 약과 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 군에서 유사했다(모든 군에서 <1%). 사망을 초래한 폐렴 사건은 없었다.

2) 시판 후 조사

※ 유메클리디늄브롬화물의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 641명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 43.68% (280/641명, 456건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.16% (1/641명, 1건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.96% (19/641명, 19건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성 폐쇄성 폐 질환 악화	만성 폐쇄성 폐 질환 악화, 호흡 곤란, 천식, 객혈, 구인두 통증, 발성 장애
	각종 위장관 장애	-	입 냄새
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	홍통, 홍부 불현감, 부종
	각종 신경계 장애	-	조음 장애
	각종 정신 장애	-	불면

※ 유메클리디늄브롬화물의 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2020.9.30.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 및 투여부위 장애 : 가슴통증(가슴불편감)
- 호흡기, 홍부 및 종격 장애 : 발성장애

※ 플루티카손푸로에이트의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 651명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 17.36% (113/651명, 192건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다..

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응0.46%(3/651명, 4건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	각종 위장관 장애	타액 과다 분비
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	가래 증가
	전신 장애 및 투여 부위 병태	이물감
	각종 눈 장애	안 불편감

※ 유메클리디늄브롬화물 및 빌란테롤트리페나테이트의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,086명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 28.84%(890/3086명, 총 1463건)로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.10%(3/3,086명, 3건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.81%(25/3,086명, 27건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	만성 폐쇄성 폐 질환 악화
	각종 위장관 장애	-	오심
드물게 (0.01~0.1%미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	만성 폐쇄성 폐 질환 악화	호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란, 천명
	감염 및 기생충 감염	폐렴	폐렴
	각종 위장관 장애	-	복부 불편감, 구내염, 설통, 구강 불편감
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	홍통, 홍부 불편감, 안면 부종
	각종 신경계 장애	-	어지러움, 성대 마비
	입상 검사	-	소변 배출량 감소
	각종 눈 장애	녹내장	시각 장애, 시력 저하
생식계 및 유방 장애	-	양성 전립선 과형성	

※ 플루티카손프로에이트 및 빌란테롤트리페나테이트의 국내 시판 후 조사결과  
 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,216명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의  
 발현율은 인과관계와 상관없이 30.85%(992/3,216명, 총 1,513건)로 보고되었다.  
 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상  
 하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.12%(4/3,216명, 4건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.24%(40/3,216명, 43건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	호흡 곤란, 구인두 불편감
	각종 위장관 장애	-	입 건조
드물게 (0.01~0.1%미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴	후두염, 치은염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	가래 증가, 목 가다듬기, 후 두 부종
	각종 위장관 장애	-	변비, 구내염, 입 궤양 형성, 구강 불편감, 설태, 주름 혀, 치아 지각 파민, 치은 변색, 혀 변색
	각종 신경계 장애	-	어지러움, 미각 이상
	각종 심장 장애	급성 심근 경색	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	흉부 불편감, 이물감, 피로, 점막 건조
	피부 및 피하 조직 장애	-	소양증, 홍반

※ 플루티카손프로에이트 및 빌란테롤트리페나테이트의 재심사 이상사례 분석평가 결과  
 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든  
 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2020.9.30.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한  
 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이  
 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상  
 사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기, 흉부 및 종격 장애 : 호흡곤란
- 위장관계 장애 : 구강건조
- 신경계 장애 : 미각도착증(미각이상)

5. 일반적 주의

- 1) 속효성 베타2-효능약이 필요한 급성 천식 증상이나 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화에 이 약을 사용해서는 안 된다.
- 2) 급성 기관지연축 치료에 이 약을 사용한 임상시험 자료는 없다.
- 3) 환자는 증상 완화의 목적으로 별도의 속효성 베타2-효능약을 휴대해야 하며, 속효성 베타2-효능약의 사용이 증가하는 것은 증상 조절이 악화되었음을 나타내는 것일 수 있으므로 환자와 해당 환자의 치료법에 대한 재평가가 이루어져야 한다. 약물투여 중단 후 증상이 재발할 수 있기 때문에, 환자는 의사의 지시 없이는 천식 또는 만성폐쇄성폐질환에 대한 이 약의 치료를 중단해서는 안 된다.
- 4) 이 약으로 치료 중 천식과 관련된 이상반응과 천식 악화가 발생할 수 있다. 치료를 계속해야 하지만, 천식 증상이 계속 조절되지 않거나 이 약 투여 후 더 심해지면 의사와 상의하여야 한다.
- 5) 이 약을 투여하고 있는 중등도에서 중증의 간장애 환자에서 최대 용량은 100/62.5/25 $\mu$ g이며, 전신성 코르티코스테로이드 관련 이상반응이 나타나는지 관찰해야 한다.
- 6) 흡입용 코르티코스테로이드 (특히 장기간 고용량으로 처방된 약물)에 의해 전신작용이 나타날 수 있다. 이러한 영향은 경구용 코르티코스테로이드보다는 훨씬 적게 나타날 수 있다. 발생 가능한 전신 작용은 시상하부-뇌하수체-부신 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 억제, 골 무기질 밀도 감소, 소아 및 청소년에서의 성장 지연, 백내장, 녹내장 등을 포함한다.
- 7) 베타2-효능약은 심혈관계 관련 이상반응을 유발할 수 있는 일부 환자에서 유의한 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 혈청 칼륨의 감소는 보통 일시적이며 보충을 요하지는 않는다. 이 약을 권장 치료용량으로 사용한 임상연구에서 저칼륨혈증의 임상적으로 연관된 영향은 관찰되지 않았다. 저칼륨혈증 유발 가능성이 있는 다른 의약품과 함께 이 약을 사용할 때는 주의를 기울여야 한다.
- 8) 베타2-효능약은 일부 환자에서 일시적인 고혈당증을 일으킬 수 있다. 이 약을 권장 치료용량으로 사용한 임상연구에서는 혈장 포도당에 대해 임상적으로 연관된 영향은 관찰되지 않았다. 그러나, 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤로 치료한 당뇨 환자에서는 혈당수치 증가가 보고된 바 있으므로, 당뇨병력이 있는 환자에게 처방할 때는 이 점을 고려해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하게 되면 당뇨환자에서의 혈장 포도당을 더욱 면밀하게 관찰해야 한다.
- 9) 흡입용 코르티코스테로이드를 투여하고 있는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 입원을 요하는 폐렴을 포함하는 폐렴 발생률 증가가 관찰된 바 있다. 스테로이드 용량이 증가됨에 따라 폐렴 위험이 증가된다는 일부 증거가 있으나, 모든 연구에 걸쳐 확실하게 입증된 바는 없다. 흡입용 코르티코스테로이드 의약품 간에 폐렴 위험성의 강도 면에서의 약물군 내 차이에 대한 결정적 임상 증거는 없다. 감염의 임상 증상은 만성폐쇄성폐질환 악화 증상과 겹치므로, 의사들은 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 폐렴 발생 가능성에 대해 계속 주시해야 한다. 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 폐렴에 대한 위험요소는 현재 흡연, 고령, 낮은 체질량지수 (BMI), 중증 만성폐쇄성폐질환이 있다. 이 약 처방 시 이러한 요인들이 고려되어야 하며,

폐렴이 발생할 경우 치료법에 대한 재평가가 이루어져야 한다.

- 10) 이 약 200/62.5/25 $\mu$ g을 투여하고 있는 천식 환자에서 폐렴 발생률 증가를 배제할 수 없다. 이는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 200/25 $\mu$ g을 투여한 환자에서 100/25 $\mu$ g 또는 위약을 투여한 환자에 비해 폐렴 위험이 증가하는 경향을 보인 임상적 경험을 바탕으로 한다.
- 11) 이 약이 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만하다.
- 12) 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 시 시각 장애가 나타날 수 있다. 만약, 시야 흐림 또는 다른 시각 장애 증상이 나타나면, 전신성 및 국소 코르티코스테로이드 사용 후에 나타날 수 있는 백내장, 녹내장 또는 중심성 장액 맥락 망막병증(central serous chorioretinopathy)과 같은 희귀질환에 의한 것일 수 있으므로 안과전문의와 상의해야 한다.
- 13) 흡입용 코르티코스테로이드가 포함된 약물을 장기간 투여했을 때 골 무기질 밀도 (BMD) 감소가 관찰되었다. 골 무기질 밀도의 작은 변화가 골절과 같은 장기간 결과에 미치는 임상적 유의성은 알려지지 않았다. 골 무기질 함량 감소에 대한 주요 위험 인자, 예를 들면 장기간 부동화, 골다공증 가족력, 폐경, 흡연, 고령, 영양상태 불량 또는 골 질량을 감소시킬 수 있는 약물의 만성적 사용(예; 항경련제, 경구용 코르티코스테로이드)을 가진 환자는 모니터링하고 확립된 표준 요법으로 치료해야 한다.
- 14) 흡입용 코르티코스테로이드가 포함된 약물을 흡입 투여했을 때 구강 인두의 국소적인 칸디다증 감염이 나타날 수 있으므로 감염 위험을 최소화하기 위하여 이 약 흡입 후 입 안을 물로 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다.

## 6. 상호작용

이 약은 흡입 투여 후 낮은 혈중 농도 때문에 임상 용량에서 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없을 것으로 여겨진다.

- 1) 베타-차단제: 베타2-차단제는 빌란테롤과 같은 베타2-효능약의 효과를 약하게 하거나 길항할 수 있다. 베타-차단제가 필요한 경우에는 심장선택성 베타-차단제의 사용을 고려해야 한다. 그러나, 비선택적 베타 차단제와 선택적 베타 차단제 모두 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.
- 2) CYP3A4 억제제: 플루티카손푸로에이트 및 빌란테롤은 CYP3A4 효소에 의해 매개되는 광범위한 초회 통과 대사로 빠르게 소실된다. 강력한 CYP3A4 억제제 (예: 케토코나졸, 리토나비르, 코비시스타트 함유 제제)와 병용투여할 때는 플루티카손푸로에이트 및 빌란테롤의 전신 노출증가 가능성이 있어 이상반응 가능성의 증가로 이어질 수 있으므로 주의해야 한다. 전신성 코르티코스테로이드 이상반응의 증가된 위험보다 이익이 상회하지 않는 한 병용 투여는 피해야 하며, 병용 투여 시에는 전신성 코르티코스테로이드 이상반응을 주의 깊게 관찰해야 한다.

건강한 시험대상자에서 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 복합제 (200/25  $\mu$ g)와 케토코나졸 (400 mg, 강력한 CYP3A4 억제제)을 반복투여한 결과, 병용 시 플루티카손푸로에이트의 평균 AUC<sub>(0-24)</sub> 및 C<sub>max</sub>가 각각 36%, 33% 증가하였다. 플루티카손푸로에이트 노출 증가는 혈청 코

티솔의 0~24시간 가중 평균의 27% 감소와 관련 있었다. 또한 빌란테롤의 평균  $AUC_{(0-t)}$  및  $C_{max}$ 가 각각 65%, 22% 증가하였다. 빌란테롤 노출 증가는 베타2-효능약과 관련된 심박수또는 혈중 칼륨에 대한 전신 영향과 관련이 없었다.

- 3) CYP2D6 억제제/CYP2D6 유전자형: 유메클리디늄은 CYP2D6 기질이다. CYP2D6가 부족한 건강한 시험대상자(느린 대사자: PM)에서 유메클리디늄의 정상상태 약동학이 평가되었다. 치료용량보다 8배 높은 용량에서 유메클리디늄 AUC 또는  $C_{max}$ 에 미치는 영향은 없었다. 16배 높은 용량에서 유메클리디늄  $C_{max}$ 에 미치는 영향은 없었고, AUC는 1.3배 증가하였다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약과 CYP2D6 억제제를 병용투여 하거나 CYP2D6 활성이 유전적으로 결핍된 환자들(느린 대사자)에게 투여 시 임상적으로 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
- 4) P-당단백질 억제제: 플루티카손프로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤은 P-당단백질(P-gp)의 기질이다. 건강한 시험대상자를 대상으로 중등도의 P-gp 억제제인 베라파밀(240 mg 1일 1회)이 유메클리디늄 및 빌란테롤의 정상상태 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 유메클리디늄 또는 빌란테롤의  $C_{max}$ 에 미치는 베라파밀의 영향은 관찰되지 않았다. 빌란테롤 AUC에는 영향을 미치지 않았고 유메클리디늄 AUC는 약 1.4배 증가되었다. 이러한 변화 정도를 근거로, 이 약을 P-gp 억제제와 병용투여 시 임상적으로 관련된 약물 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 특정 P-gp 억제제와 플루티카손프로에이트에 관한 임상약리 연구는 수행되지 않았다.
- 5) 다른 지속성 항무스카린제제 및 지속성 베타2-효능약: 이 약과 다른 지속성 무스카린 길항제 또는 지속성 베타2-효능약과의 병용투여는 연구된 바 없으며, 이상반응이 증가될 수 있으므로 권장되지 않는다.
- 6) 저칼륨혈증을 수반하는 메틸잔틴(methylxanthine) 유도체, 스테로이드 또는 비-칼륨보존성 이뇨제와의 병용투여는 베타2-효능약의 저칼륨 효과를 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다.
- 7) MAO 저해제, 삼환계 항우울제 등 QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 2주 이내 투여한 이력이 있거나 투여 중인 환자에게 베타2-효능약을 병용 시 심혈관계에 대한 영향을 매우 주의깊게 관찰하여야 한다. QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물은 심실부정맥 발생 위험을 증대시키는 것으로 보고되었다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임신

- (1) 이 약을 임부에서 사용한 자료는 제한적이다. 동물 실험에서는 임상적으로 관련 없는 용량에 노출되었을 때 생식독성이 나타났다. 임부에 대한 이 약의 투여는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한해서만 고려한다.
- (2)  $\beta$ -효능제가 자궁수축을 방해할 가능성이 있으므로 분만 중 이 약의 투여를 제한하여야 한다.

### 2) 수유

플루티카손프로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤 및 이의 대사체가 모유로 분비되는지는 알려져

있지 않다. 그러나, 다른 코르티코스테로이드, 무스카린성 길항제, 베타2-효능약은 모유에서 검출된다. 신생아/영아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 모유 수유의 유익성과 치료의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단할 것인지를 결정해야 한다.

### 3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 실험에서는 플루티카손프로에이트, 유메클리디늄 또는 빌란테롤이 수컷이나 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않은 것으로 나타나 있다.

## 8. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여로 개별 성분의 약리작용과 연관된 징후, 증상 또는 이상반응이 나타날 수 있다. (예: 쿠싱 증후군, 쿠싱양 용모, 부신억제, 골 무기질 밀도 감소, 입안 건조, 시각 조절 장애, 빈맥, 부정맥, 떨림, 두통, 두근거림, 구역, 고혈당, 저칼륨혈증)

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 만약 과량투여가 발생하면, 환자는 필요 시 적절한 모니터링과 보조적 치료를 받아야 한다. 빌란테롤 과량투여 영향이 임상적으로 우려되고 보조적 요법에 무반응일 정도로 심각한 경우에만 심장선택성 베타 차단제가 고려되어야 한다. 심장선택성 베타 차단제 약물은 기관지 연축 병력이 있는 환자에게 사용 시 주의를 기울여야 한다. 임상적 지시에 따라 추가적인 환자의 관리가 이루어져야 한다.

## 9. 적용상의 주의

1) 이 약은 흡입용으로만 사용한다.

2) 흡입 후, 물로 입안을 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다.

3) 엘립타 흡입기에는 사전 조제된 용량이 들어있고 바로 사용할 수 있다.

4) 흡입기는 습기를 감소시키기 위해 상자에 건조제가 들어있다. 개봉 후에는 건조제를 폐기하며 개봉하거나 먹거나 흡입하지 않는다.

5) 환자가 약물을 흡입 투여할 준비가 되기 전에는 상자를 개봉하지 않도록 한다.

6) 상자를 처음 개봉하여 흡입기를 꺼내면, 흡입기는 '단힘' 상태이다.

7) 이 약을 흡입하지 않고 덮개를 열고 닫는다면, 1회 투여량을 버리게 된다. 버려진 약제는 흡입기 안에 안전하게 남아 있지만, 더 이상 사용 할 수 없다. 1회 흡입 시 우발적으로 여분의 약물 또는 두 배의 용량을 흡입할 가능성은 없다.

### 8) 흡입 준비

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

흡입할 약물이 준비가 되면 약물 계수기 숫자가 1 감소하는 것을 확인할 수 있다. 만약 '딸깍' 소리가 났는데도 약물 계수기 숫자가 1 감소하지 않으면, 흡입기에서 약물이 나오지 않은 것이므로 약사에게 가져가서 문의한다.

### 9) 약물 흡입

흡입기를 입에서 떨어뜨려 놓은 상태에서, 편안해질 때까지 최대한 숨을 내쉰다. 흡입기에 숨을 내 쉬지 않는다. 흡입구를 입술 사이에 대고 입술을 꼭 다문다. 공기구멍을 손가락으로 막지 않는다.

길고 꾸준하게 깊게 숨을 들이 마신다. 가능한 오래 숨을 참는다(적어도 3-4초). 입에서 흡입기를 떼낸다. 숨을 천천히 부드럽게 내쉰다. 흡입기를 제대로 사용해도 약의 느낌이나 맛을 느끼지 못 할 수 있다. 덮개를 닫기 전에 흡입기의 흡입구를 마른 휴지로 닦아 세척할 수 있다.

10) 흡입기를 닫고 입 안을 헹군다.

흡입구가 닫힐 때까지 덮개를 위로 밀어 올린다. 흡입기를 사용한 후 물로 입을 헹구고 헹군 물은 삼키지 않는다. 이는 구강 또는 인두의 통증과 같은 이상반응의 발생을 줄여 준다.

#### 10. 보관 및 취급상의 주의사항

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

#### 11. 전문가를 위한 정보

##### 1) 약동학적 정보

건강한 시험대상자에게 한 개의 흡입제로 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 투여했을 때(3제 복합요법), 각 성분의 약동학은 각각의 활성물질을 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (FF/VI) 복합제, 유메클리디늄/빌란테롤 (UMEC/VI) 복합제, 또는 단일요법으로 투여했을 때 관찰된 것과 유사하였다.

플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 100/62.5/25 $\mu$ g에 대한 모집단 약동학 분석은 3개의 제3상 임상연구를 통합분석하여 만성폐쇄성폐질환 시험대상자 821명에 대해 수행되었다. 한 개의 흡입제 (3제 복합요법)에서 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 투여했을 때 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤 전신 약물수치 (정상상태  $C_{max}$  및  $AUC_{0-24}$ )는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤과 유메클리디늄을 두 개의 흡입제로 투여하거나, 2제 복합요법 (플루티카손푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤)뿐 아니라 개별 단일 흡입제 (플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤)에서 관찰된 것과 동일한 범위 이내에 있었다.

천식 시험대상자에서 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 전신 노출을 평가하기 위한 모집단 약동학 분석이 수행되었다. 이들 분석에서, 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 (100/62.5/25 $\mu$ g 및 200/62.5/25 $\mu$ g)을 한 개 흡입제로 투여했을 때 (3제 복합요법), 플루티카손푸로에이트 및 빌란테롤의 전신 약물수치 (정상상태  $C_{max}$  및  $AUC_{0-24}$ )는 각 플루티카손푸로에이트 용량인 100 $\mu$ g 및 200 $\mu$ g에 해당하는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 2제 복

합제로 투여했을 때 관찰된 것과 동일한 범위 이내에 있었다. 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 한 개 흡입제로 투여했을 때 유메클리디늄 62.5 $\mu$ g의 전신 노출은 유메클리디늄 62.5 $\mu$ g을 단일요법으로 투여했을 때 관찰된 것과 동일한 범위 이내에 있었다.

#### ① 흡수

건강한 시험대상자에게 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤을 흡입 투여했을 때 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의  $C_{max}$ 는 각각 15분, 5분, 7분째에 나타났다. 흡입된 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 절대 생체이용률은 15.2%, 13%, 27%로, 폐로 전달된 용량의 흡입부분의 흡수에 의한 것이었고 경구 흡수로 인한 것은 무시할 만 하였다. 흡입용 플루티카손푸로에이트/빌란테롤을 반복투여 했을 때는 6일 내에 정상상태에 도달하였고 1.6배까지의 축적이 나타났다. 흡입용 유메클리디늄을 반복투여 했을 때는 7~10일 내에 정상상태에 도달하였고 1.5~2배까지의 축적이 나타났다. 흡입용 유메클리디늄/빌란테롤을 반복 투여 했을 때는 6일 내에 정상상태에 도달하였고 1.5배까지의 축적이 나타났다.

#### ② 분포

건강한 시험대상자에게 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤을 정맥내 투여했을 때 정상상태에서의 평균 분포용적은 661 L, 86 L, 165 L 였다. 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤의 사람 혈장에서의 *in vitro* 혈장 단백결합은 각각 평균 99.6% 초과, 89%, 94%이었다.

#### ③ 대사

*In vitro* 연구에서 플루티카손푸로에이트와 빌란테롤은 주로 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4)에 의해 대사되며 P-gp 수송체의 기질인 것으로 나타났다. 플루티카손푸로에이트의 1차 대사경로는 S-플루오로메틸 카보티오에이트 (S-fluoromethyl carbothioate)가 코르티코스테로이드 활성이 유의적으로 감소된 대사체로 가수분해되는 것이다. 빌란테롤의 1차 대사경로는 O-탈알킬화로, 그 결과 베타1- 및 베타2-효능약 활성이 유의적으로 감소된 일련의 대사체가 생성된다. *In vitro* 연구에서 유메클리디늄은 주로 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6)에 의해 대사되며 P-gp 수송체의 기질인 것으로 나타났다. 유메클리디늄의 1차 대사경로는 산화 (수산화, O-탈알킬화)에 이은 포합 (글루쿠로나이드화 등)으로, 그 결과 약리활성이 감소되거나 약리활성이 확립되지 않은 일련의 대사체가 생성된다. 대사체의 전신노출량은 낮다.

#### ④ 배설

플루티카손푸로에이트/빌란테롤을 흡입투여 후 플루티카손푸로에이트의 결보기 혈장 제거 반감기는 평균 24시간이었다. 플루티카손푸로에이트의 경구투여 후 주로 대사에 의해 제거되었고 대사체는 거의 전적으로 대변을 통해 배설되었으며 뇨에서 제거된 회수 방사능표지된 투여량은 1% 미만이었다.

유메클리디늄을 10일간 흡입 투여했을 때의 혈장 제거 반감기는 평균 19시간이었고, 정상상태에서 약물의 3~4%가 변화되지 않은 상태로 소변 중에 배설되었다. 경구 투여했을 때 방사능 표지된 투여량의 92%가 대변을 통해 일차적으로 배설되었다. 경구 투여된 용량의 1% 미만 (회수된 방사능의 1%)이 소변으로 배설되어, 경구투여 시의 흡수는 무시할 만한 것으로 나타

났다.

빌란테롤을 10일간 흡입 투여했을 때의 혈장 제거 반감기는 평균 11시간이었다. 방사능표지된 빌란테롤을 경구투여 했을 때는 방사능표지량의 70%가 소변으로 배설되고 30%가 대변으로 배설되었다. 빌란테롤의 1차 제거는 대사에 의한 것으로, 뒤이어 소변 및 대변으로 대사체가 배설된다.

#### ⑤ 특수집단

##### 가. 고령자

천식 또는 만성폐쇄성폐질환 환자에서 용량의 변경을 필요로 하는 임상적으로 관련 있는 효과는 없었다.

##### 나. 신장애 환자

신장애가 있는 시험대상자에서 플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤의 영향은 평가된 바 없다. 그러나, 플루티카손프로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤을 사용한 연구는 수행되었고 플루티카손프로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤에 대한 전신 노출 증가의 증거는 없었다. 중증 신장애 시험대상자 및 건강한 시험대상자 간의 *in vitro* 단백질결합 연구가 수행되었고, 단백질결합이 변화되었다는 임상적으로 유의한 증거는 나타나지 않았다.

혈액투석의 효과는 연구되지 않았다.

##### 다. 간장애 환자

간장애가 있는 시험대상자에서 플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤의 영향은 평가된 바 없다. 그러나, 플루티카손프로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤을 사용한 연구는 수행되었다.

이 약의 구성성분인 플루티카손프로에이트/빌란테롤이 간장애 환자(Child-Pugh A, B 또는 C)에서 평가되었다. 경증의 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 혈청 코르티솔의 가중평균에 대하여 임상적으로 관련 있는 효과는 관찰되지 않았다. 중증도 간장애가 있는 시험대상자에서의 플루티카손프로에이트 전신노출량(Child-Pugh B; 플루티카손프로에이트/빌란테롤 200/25 $\mu$ g) 증가는 건강한 시험대상자에 비해 혈청 코르티솔의 평균 34% 감소와 관련이 있었다.

중증도의 간장애 환자에서 플루티카손프로에이트 200  $\mu$ g 투여 시 전신노출량은 3배 더 높게 나타났으므로 중증의 간장애 환자에게는 절반 용량인 플루티카손프로에이트 100  $\mu$ g가 투여되었다. 이 용량에서는 전신 노출 영향은 나타나지 않았다. 중증 간장애가 있는 시험대상자(Child-Pugh C; 플루티카손프로에이트/빌란테롤 100/25 $\mu$ g)에서 혈청 코르티솔의 감소는 없었다 (혈청 코르티솔 10% 증가함).

중증도 및 중증의 간장애 환자에 대해 주의가 요구되며, 중증도 및 중증의 간장애 환자에서 최대 용량은 1일 1회 100/62.5/25 $\mu$ g이다. 빌란테롤에 대한 전신 노출량은 유의적으로 증가되지 않았다.

중증도의 간장애 환자에서 유메클리디늄 또는 빌란테롤에 대한 전신노출량( $C_{max}$  및 AUC)이 증가되었다는 증거가 없었다. 유메클리디늄은 중증 간장애 환자에서 평가되지 않았다.

##### 라. 인종

플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 및 빌란테롤의 전신 노출에 있어, 천식 또는 COPD 에서 인종에 따라 용량조절을 요하는 임상적 차이는 관찰되지 않았다.

천식 환자의 경우 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 (100/62.5/25  $\mu\text{g}$  및 200/62.5/25  $\mu\text{g}$ ) 모집단 약동학 자료가 제공된 동아시아인 시험대상자 (일본인, 동아시아인, 동남아시아인 혈통)에서 (n = 92), 정상상태에서의 빌란테롤  $C_{\text{max}}$  추정값은 비-동아시아인 시험대상자에 비해 약 3 배 높았다. 천식 시험대상자에서 인종이 플루티카손푸로에이트 또는 유메클리디늄의 약물동력학에 미치는 효과는 없었다.

만성폐쇄성폐질환 환자의 경우 플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 100/62.5/25  $\mu\text{g}$ 를 투여한 동아시아인 시험대상자 (일본인, 동아시아인, 동남아시아인 혈통)에서 (n = 113), 플루티카손푸로에이트 AUC<sub>0-24</sub> 추정값은 코카서스인 시험대상자에 비해 평균 30% 높았다. 그러나, 이렇게 더 높은 전신 노출이 24 시간 혈청 또는 소변 코티솔 배설에 임상적으로 연관된 효과를 나타낼 것으로 예측되지는 않는다. 만성폐쇄성폐질환 시험대상자에서 인종이 유메클리디늄 또는 빌란테롤의 약물동력학에 미치는 효과는 없었다.

## 2) 임상시험 정보

### ① 만성폐쇄성폐질환

#### 가. CTT116853

시험대상자 하위군에서 52주까지 연장한 24주간의 활성약물 대조 연구 (CTT116853)에서 이 약 (100/62.5/25 $\mu\text{g}$ )을 만성폐쇄성폐질환 임상진단을 받은 환자에게 1일 1회 투여했을 때의 유효성을 평가하였다.

시험대상자는 연구 참여 전에 적어도 3개월 간 만성폐쇄성폐질환 치료를 받았고, 만성폐쇄성폐질환 평가 (CAT) 점수가 10점 이상이어야 했다. 평균 연령은 63.9세였고, 시험대상자의 50% 이상이 65세 이상이었다. 스크리닝 시, 기관지 확장제 사용 후 평균 1초 강제 호기량 (FEV<sub>1</sub>)은 예측치의 45%였고, 환자의 65%는 지난해에 중등도 및 중증의 악화 이력이 있는 것으로 보고되었다. 연구 참여 전에 사용된 만성폐쇄성폐질환 치료제는 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타2-효능약 (29%), 흡입용 코르티코스테로이드, 지속성 무스카린 수용체 길항제와 지속성 베타2-효능약 (28%), 지속성 무스카린 수용체 길항제와 지속성 베타2-효능약 (10%), 지속성 무스카린 수용체 길항제 (9%)가 있었다. 이 환자들은 다른 만성폐쇄성폐질환 치료제 (예를 들어, 점액분해제 또는 류코트리엔 수용체 길항제)도 사용할 수 있었다.

이 약(100/62.5/25 $\mu\text{g}$ )을 1일 1회 투여했을 때 폐기능 (제24주에서 최저 FEV<sub>1</sub>의 기준치 대비 변화량으로 정의; 공동 1차 평가변수)에서 부데소니드/포르모테롤 400 /12  $\mu\text{g}$ 를 1일 2회 투여한 경우에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. 이 약의 기관지확장 효과는 치료 첫 날에 뚜렷하였고 24주간의 치료기에 걸쳐 유지되었다 (FEV<sub>1</sub>의 기준치로부터의 변화는 1일차에 90~222 mL였고 24주차에 160~339 mL였다).

이 약은 St George 호흡기 설문 (SGRQ) 총점 (공동 1차 평가변수), SGRQ 반응자 분석, 만성폐쇄성폐질환 평가 (CAT) 점수, CAT 반응자 분석, 만성폐쇄성폐질환에서의 호흡증상 평가

(E-RS: COPD, 제21~24주에 걸친 하위척도 점수), 제24주에서 이행 호흡곤란 지수 (TDI) 국소 점수를 사용한 호흡곤란, 제1~24주에 걸친 일일 당 구제약물 평균 사용횟수로 측정된 구제약물 사용여부를 통해 평가한 건강관련 삶의 질 (HRQoL)에 있어 제24주에 부데소니드/포르모테롤에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

이 약은 중등도 및 중증 악화의 연간 비율(즉, 항생제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료나 입원을 요하는 경우; 제24주까지의 결과로부터 외삽)에 있어 부데소니드/포르모테롤에 비해 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 이 약으로 인해 중등도 및 중증 악화 (즉, 항생제 또는 코르티코스테로이드를 사용한 치료나 입원을 요하는 경우) 위험이 부데소니드/포르모테롤에 비해 감소된 것으로 관찰되었다 (첫 번째 악화까지의 시간 분석결과를 기반으로 함)

표1. 폐기능, 건강관련 삶의 질(HRQoL)과 24주까지의 증상(CTT116853 연구, ITT 군)

CTT116853 연구	이 약 (플루티카손프로에 이트/ 유메클리디늄 /빌란테롤 100/62.5/25 µg) 1일 1회 (n=911)	부데소니드/포르모 테롤 400/12 µg 1일 2회 (n=899)	부데소니드/포르모테롤과 비교	
			치료 차이 (95% CI) p 값	치료 비율 (95% CI) p 값
24주에서 최저 FEV <sub>1</sub> 의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량(공동 1차 평가변수) (표준오차)	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 ( 0 . 1 4 8 , 0.194) p<0.001	-
24주에서 SGRQ 총점의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량(공동 1차 평가변수) (표준오차)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-2.2 (-3.5, -1.0) p<0.001	-
24주에서 SGRQ 총점에 따른 반응자(기준치로부터 4단위 이상 감소) (%)	50%	41%	-	1.41 <sub>a</sub> (1.16, 1.70) p<0.001
중등도 및 중증의 만성 폐쇄성폐질환악화 연간 비율(24주까지의 결과로 부터 외삽)	0.22	0.34	-	0.65 <sub>b</sub> (0.49, 0.86) p=0.002
24주까지의 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화 발생율(%)	10%	14%	-	0.67 <sub>c</sub> (0.52, 0.88) p=0.004
E-RS: 21~24주간의 만성 폐쇄성폐질환 총점의 기	-2.31 (0.157)	-0.96 (0.160)	-1.35 ( - 1 . 7 9 ,	-

기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)			-0.91) p<0.001	
21~24주간의 E-RS: 만성 폐쇄성폐질환 총점에 따른 반응자(기준치로부터 2단위 이상 감소) (%)	47%	37%	-	1.59 <sub>a</sub> (1.30, 1.94) p<0.001
24주에서 TDI 국소 점수, 최소제곱평균 (표준오차)	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	0.57 (0.30, 0.84) p<0.001	-
24주에서 TDI 국소 점수에 따른 반응자(1단위 이상) (%)	61%	51%	-	1.61 <sub>a</sub> (1.33, 1.95) p<0.001
1~24주에 걸쳐 일일 활동 점수 2에 해당하는(평소 보다 좀 더 활동 가능) 날의 백분율의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.1 (-0.9, 1.1) p=0.817	-
1~24주에 걸친 일일 당 구급약물 평균 사용횟수의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.2 (-0.3, -0.1) p<0.001	-
24주에서 CAT 점수의 기준치 대비 최소제곱평균 변화량 (표준오차)	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)	-0.9 (-1.4, -0.4) p<0.001	-
24주에서 CAT 점수에 따른 반응자(기준치로부터 2단위 이상 감소) (%)	53%	45%	-	1.44 <sub>a</sub> (1.19, 1.75) p<0.001

a 오즈비(Odds ratio), b 비율비(Rate ratio), c 위험비(Hazard ratio)

하위 환자군 (n=430 이 중 눈가림, 이중위약 연장 시험군)에서 52주까지 나타난 폐기능, 건강 관련 삶의 질 (HRQoL), 증상 결과는 제24주까지의 결과와 일치하였다.

#### 나. CTT116855 (IMPACT)

이전 12개월 동안 중등도 및 중증의 악화 경험이 있는 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 고정 용량 복합제인 플루티카손푸로에이트/빌란테롤(100/25 $\mu$ g) 및 유메클리디늄/빌란테롤(62.5/25 $\mu$ g)을

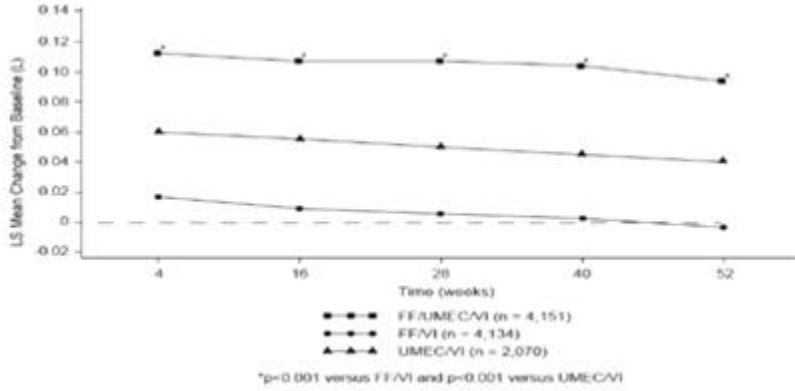
대조약으로 한 52주간의 활성약물 대조 연구 (CTT116855)에서 이 약 1일 1회 투여의 장기간 유효성이 평가되었다(무작위 배정 2:2:1).

이 약을 투여 받은 환자에서 플루티카손프로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤과 비교했을 때 치료 중 중등도 및 중증 악화 연간 비율에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다.

표 2. 주요 유효성 평가 변수 (CTT116855 연구)

	이 약 (n=4,151)	플루티카손프로에이트/빌란테롤 (n = 4,134)	유메클리디늄/빌란테롤 (n = 2,070)	이 약 vs 플루티카손프로에이트/빌란테롤	이 약 vs 유메클리디늄/빌란테롤
<b>중등도 및 중증 악화 비율</b>					
연간 악화	0.91	1.07	1.21		
감소 비율 (%)				15% 10, 20	25% 19, 30
95% 신뢰구간				p<0.001	p<0.001
p-값					
<b>최초의 중등도 및 중증 악화 발생 시간</b>					
발생 환자 (%)	47%	49%	50%		
위험 감소 (%)				14.8% 9.3, 19.9	16.0% 9.4, 22.1
95% 신뢰구간				p<0.001	p<0.001
p-값					
<b>중증 악화의 비율</b>					
연간 악화	0.13	0.15	0.19		
감소 비율 (%)				13% -1, 24	34% 22, 44
95% 신뢰구간				p=0.064	p<0.001
p-값					
<b>52주 최저 FEV<sub>1</sub>(L)</b>					
기준치 대비 평균 변화량	0.094 (0.004)	-0.003 (0.004)	0.040 (0.006)		

(SE)					
치료 차이				0.097	0.054
95% 신뢰구간				0.085, 0.109	0.039, 0.069
p-값				p<0.001	p<0.001
52주 SGRQ 총점					
기준치 대비 평균 변화량 (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)		
치료 차이				-1.8	-1.8
95% 신뢰구간				-2.4, -1.1	-2.6, -1.0
p-값				p<0.001	p<0.001
52주에서 SGRQ 총점에 따른 반응자					
반응자 (%)	42%	34%	34%		
오즈비 (Odds Ratio)				1.41	1.41
95% 신뢰구간				1.29, 1.55	1.26, 1.57
p-값				p<0.001	p<0.001
이 약의 폐기능(기준치로부터 최저 FEV <sub>1</sub> 의 변화)에 대한 효과는 52주간의 임상시험 기간 동안 모든 측정 시점에서 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤과 비교하여 측정되었다.					
그림 1. 최저 FEV <sub>1</sub> (L)의 기준치 대비 LS 평균 변화량					



베타2-작용약 구제약물 일일 평균 사용 횟수와 24시간 구제약물 미사용 기간의 백분율에서의 감소는 제 49~52주에 이 약을 투여한 환자에서 플루티카손프로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하였고, 이러한 차이는 52주 연구기간에 걸쳐 관찰되었다. 이 약을 투여한 환자에서는 제49~52주에 만성폐쇄성폐질환 증상으로 인한 야간 기상이 환자에서 플루티카손프로에이트/빌란테롤 및 유메클리디늄/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하게 많이 감소되었는데, 이러한 차이가 유메클리디늄/빌란테롤에서는 52주 연구기간에 걸쳐 관찰되었고 플루티카손프로에이트/빌란테롤에서는 시점 대부분에서 관찰되었다.

표 3. 기타 유효성 평가 변수 (CTT116855 연구)

	이약(플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤) (n=4,151)	플루티카손프로에이트/빌란테롤 (n = 4,134)	유메클리디늄/빌란테롤 (n = 2,070)	이약(플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤) vs 플루티카손프로에이트/빌란테롤	이약(플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤) vs 유메클리디늄/빌란테롤
제 49~52주 베타2-작용약 구제약물 일일 평균 사용 횟수					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	0.16 (0.031)	0.44 (0.032)	0.46 (0.045)		
치료 차이				-0.28	-0.30
95% 신뢰구간				-0.37, -0.19	-0.41, -0.19
p-값				p<0.001	p<0.001
제 49~52주 24시간 구제약물 미사용 기간의 백분율					
기준치 대비 LS 평균 변화량 (SE)	-1.9 (0.61)	-7.1 (0.62)	-6.3 (0.89)		
치료 차이				5.2	4.4

95% 신뢰 구간 p-값				3.5, 6.9 p<0.001	2.3, 6.5 p<0.001
제49~52주 만성폐쇄성폐질환 증상으로 인한 야간 기상					
기 준 치 대비 LS 평균 변 화량 (SE)	-0.21 (0.012)	-0.16 (0.013)	-0.12 (0.018)		
치료 차이 95% 신뢰 구간 p-값				-0.05 -0.08, -0.01 p=0.005	-0.10 -0.14, -0.05 p<0.001

이 약의 치료는 제52주에 만성폐쇄성폐질환 평가검사 (CAT) 점수에서의 기준치 대비 변화에서 -2.0점의 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었다. 차이는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (-0.5; 95% CI: -0.8, -0.2; p<0.001) 및 유메클리디늄/빌란테롤 (-0.4; 95% CI: -0.8, -0.1; p=0.021)과 비교했을 때 통계적으로 유의하였다. 제52주의 CAT 반응자 비율 (기준치보다 2단위 이상 낮은 경우로 정의)은 이 약(42%)으로 치료한 환자에서 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (37%; 오즈비 1.24; 95% CI: 1.14, 1.36; p<0.001) 및 유메클리디늄/빌란테롤 (36%; 오즈비 1.28; 95% CI: 1.15, 1.43; p<0.001)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

제52주의 이행 호흡곤란 지수 (TDI) 국소점수를 사용하여 측정된 호흡곤란은 하위군에서 측정하였다 (10개국의 5,058명). 이 약(2,029명)으로 치료 시에 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (2,014명)에 비해 통계적으로 유의한 개선이 나타났는데, LS 평균 TDI 국소점수는 각각 0.98 및 0.71이고 차이는 0.27 (95% CI: 0.04, 0.49; p=0.020)이었다. 이 약과 유메클리디늄/빌란테롤 (1,015명) 간에는 통계적으로 유의한 효과가 나타나지 않은 바, LS 평균 TDI 국소점수는 각각 0.98 및 0.89이고 차이는 0.09 (95% CI: -0.19, 0.37; p=0.522)이었다. TDI (1 단위 이상으로 정의됨)별 반응자의 비율은 제52주에 이 약(36%)에서 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (29%; 오즈비 1.36; 95% CI: 1.19, 1.55; p<0.001) 및 유메클리디늄/빌란테롤 (30%; 오즈비 1.33; 95% CI: 1.13, 1.57; p<0.001)에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

#### 다. 기타 유효성 임상시험

연구 200812는 12개월 이내에 중등도 또는 중증의 악화 경험이 있는 환자(N=1,055)를 대상으로 24주간 1일 1회 이 약을 1개의 흡입제로 또는 플루티카손푸로에이트/빌란테롤(100/25 $\mu$ g)과 유메클리디늄(62.5  $\mu$ g)을 병용하여 각각의 흡입제로 투여하여 비교하였다. 이 연구에서 이 약은 활성 대조약물과 비교하여 24주에 기준치 대비 최저 FEV<sub>1</sub>의 개선에서 비열등성을 나타내었다. 사전에 명시된 비열등성 한계치는 50mL였다.

두 건의 12주 위약대조 연구 (200109 및 200110)에서는, 만성폐쇄성폐질환 임상진단을 받은 40세 이상의 성인 환자(기관지 확장제 투여 후 평균 FEV<sub>1</sub>은 45%와 47%; mMRC 호흡곤란점수 2 이상)에게 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (100/25  $\mu$ g)에 유메클리디늄을 추가하여 1일 1회

투여 시 1차 평가변수인 제85일의 최저 FEV<sub>1</sub>에 있어 위약 및 플루티카손프로에이트/빌란테롤에 비해 통계적으로 유의하면서 임상적으로 의미 있게 개선되었다(연구 200109에서는 124 mL [95% CI: 93, 154, p<0.001], 연구 200110에서는 122 mL [95% CI: 91, 152, p<0.001]).

## ② 천식

### 가. Study205715 (CAPTAIN)

지속성 베타2-효능약과 흡입 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 성인 천식 시험대상자 2,436명을 대상으로 실시한 24 ~ 52주간의 무작위 배정, 다기관, 활성약 대조, 이중 눈가림 임상시험 (Study205715, CAPTAIN)에서 이 약(FE/UMEC/VI)의 안전성과 유효성을 평가하였다. 폐기능, 중등증 및 중증 천식 악화의 연간 비율, 천식 증상 조절, 건강관련 삶의 질에 대한 이 약의 유효성을 플루티카손프로에이트/빌란테롤과 비교하여 평가하였다. 1차 평가 변수는 제24주차에서 최저 FEV<sub>1</sub>의 기준치 대비 변화였다. 주요 2차 평가변수는 중등증 및 중증 천식 악화의 연간 비율이었다.

본 시험에는 다음과 같은 5주간의 도입기 및 안정화기가 있었다. : 흡입용 코르티코스테로이드 (플루티카손프로피오네이트 250 µg/일 이상 또는 그와 대등한 양)와 지속성 무스카린 길항제 병용요법으로 천식이 적절히 조절되지 않는 시험대상자(ACQ-6≥1.5)는 플루티카손프로피오네이트/살메테롤 250/50 µg을 1일 2회 투여하는 3주간의 도입기에 들어갔다. 도입기 후에도 여전히 잘 조절되지 않는 시험대상자(ACQ-6 ≥1.5)는 플루티카손프로에이트/빌란테롤 100/25 µg을 1일 1회 투여하는 2주간의 안정화기로 전환하였다. 모든 투여군에 걸쳐 기준치의 인구통계학적 정보는 유사하였다. 스크리닝 당시, 기관지확장제 사용 전 평균 FEV<sub>1</sub>예상 값은 58.5% (SD: 12.8%)이었다. 평균 가역성은 29.9% (SD: 18.1%)이었고, 가역성의 절대값 평균은 0.484 L (SD: 0.274 L)이었으며 평균 ACQ-6 점수는 2.5 (SD: 0.6)이었다. 5주간의 도입기 및 안정화기 동안에 시험대상자는 폐기능 (최저 FEV<sub>1</sub> 값 0.287 L 증가)과 천식 조절 (평균 ACQ-6 값 0.6 감소) 모두에서 상당한 개선을 보였다. 이러한 개선에도 불구하고, 시험대상자 중 다수 (93%)는 잘 조절되지 않아 (평균 ACQ-6 값 1.9) 추가적인 치료 요법이 필요한 것으로 나타났다. 무작위배정 시에는 기관지확장제 사용 전 평균 FEV<sub>1</sub>예상 값이 68.2% (SD: 14.8%)이었다. 5주간의 도입기 및 안정화기 이후, 적합한 시험대상자는 무작위 배정되어 이 약 100/62.5/25 µg (n = 406), 이 약 200/62.5/25 µg (n = 408), 또는 플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 100/31.25/25 µg (n = 405), 플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤 200/31.25/25 µg (n = 404), 플루티카손프로에이트/빌란테롤 100/25 µg (n = 407), 또는 플루티카손프로에이트/빌란테롤 200/25 µg (n = 406)을 1일 1회 흡입 투여하였다.

4가지 용량의 플루티카손프로에이트/유메클리디늄/빌란테롤이 연구되었으나, 유효성 자료 결과는 천식 치료 권장용량인 100/62.5/25 µg 및 200/62.5/25 µg에 대해서만 나타나 있다. 유효성 평가에서, 비-폐기능 평가변수 분석에는 사전에 명시된대로 이 약(100/62.5/25 및 200/62.5/25 µg)과 플루티카손프로에이트/빌란테롤(100/25 및 200/25 µg)의 통합 비교가 포함되었다.

제24주차에서 최저 FEV<sub>1</sub>의 기준치 대비 변화(1차 유효성 평가변수)는 이 약 100/62.5/25 µg 및 200/62.5/25 µg 모두에서 각각 플루티카손프로에이트/빌란테롤 100/25 µg 및 200/25 µg에

비해 통계적으로 유의한 폐기능 개선을 나타냈다.

표 4. 폐기능 유효성 평가 변수 (Study205715)

	이 약 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (FF/VI) 100/25 μg (n = 407)	이 약 (플루티카손푸로에이트/ 유메클리디늄/빌란테롤 (FF / UMEC / VI) 100/62.5/25 μg) (n = 406)	이 약 플루티카손푸로에 이 트 / 빌 란 테 롤 (FF/VI) 200/25 μg (n = 406)	이 약 (플루티카손푸로에이트/ 유메클리디늄/빌란테롤 (FF / UMEC / VI) 200/62.5/25 μg) (n = 408)
제 24주에서 최저 FEV <sub>1</sub> (L)				
기준치 대비 최소제 곱평균 변 화량 (표 준오차)	0.024 (0.0157)	0.134 (0.0155)	0.076 (0.0156)	0.168 (0.0155)
FF/UMEC / VI 100/62.5/ 25 μg vs. FF / VI 100/25 μg 치료 차이 95% 신뢰 구간 p-값	Reference	0.110 0.066, 0.153 p<0.001	---	---
FF/UMEC / VI 200/62.5/ 25 μg vs. FF / VI 200/25 μg 치료 차이 95% 신뢰 구간 p-값	---	---	Reference	0.092 0.049, 0.135 p<0.001
FF/UMEC / VI 100/62.5/				

25 $\mu\text{g}$ vs. FF/VI 200/25 $\mu\text{g}$ 치료 차이 95% 신뢰 구간	---	0.059 0.015, 0.102	Reference	---
제 24주에서 투약 3시간 후 FEV <sub>1</sub>				
기준치 대비 최소 제공 평균 변화 (표준오차)	0.132 (0.0160)	0.243 (0.0158)	0.168 (0.0159)	0.286 (0.0158)
FF/UMEC / V I 100/62.5/ 25 $\mu\text{g}$ vs. FF / V I 100/25 $\mu\text{g}$ 치료 차이 95% 신뢰 구간	Reference	0.111 0.067, 0.155	---	---
FF/UMEC / V I 200/62.5/ 25 $\mu\text{g}$ vs. FF / V I 200/25 $\mu\text{g}$ 치료 차이 95% 신뢰 구간	---	---	Reference	0.118 0.074, 0.162

그림 2. FF/UMEC/VI 100/62.5/25  $\mu\text{g}$ 에서 최저 FEV<sub>1</sub>(L)의 기준치 대비 최소 제공평균(LS) 변화량

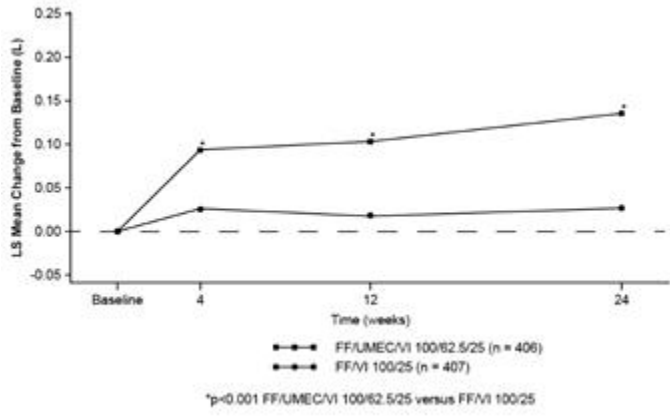
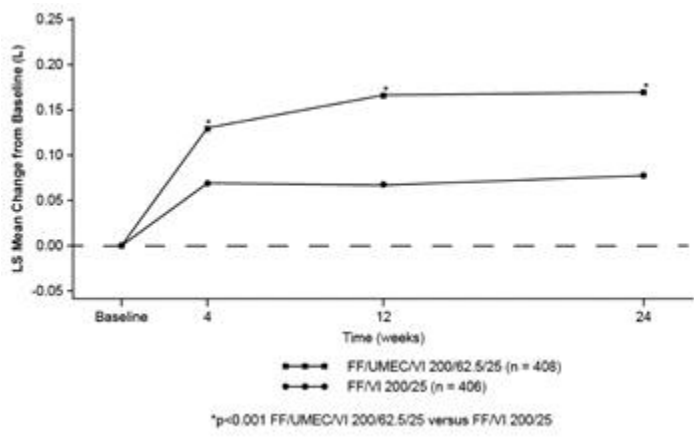


그림 3. FF/UMEC/VI 200/62.5/25  $\mu\text{g}$ 에서 최저 FEV<sub>1</sub>(L)의 기준치 대비 최소 제곱평균(LS) 변화량



중등증 및 중증 천식 악화를 52주간의 투여기간에 걸쳐 평가하였다. 통합분석에서, 중등증 및 중증 악화의 연간 비율은 플루티카손푸로에이트/빌란테롤(100/25  $\mu\text{g}$  및 200/25  $\mu\text{g}$ )에 비해 이 약(100/62.5/25  $\mu\text{g}$  및 200/62.5/25  $\mu\text{g}$ )에서 수치상으로 낮았다. (13% 감소; 95% CI: -5.2, 28.1). 중등증 및 중증 악화의 연간 비율에 대해 통합하지 않은 치료 비교의 기술적 분석내용도 제시하였다(표 5).

표 5. 제 52주까지 중등증 및 중증 악화의 연간 비율 (Study205715)

	플루티카손이 약 푸로에이트 (플루티카손푸로에이트/유메클 / 빌란테롤 리디 님 / 빌란테롤 (FF/VI)) (FF/UMEC/VI) 100/62.5/25 100/25 $\mu\text{g}$ $\mu\text{g}$ (n = 407)		플루티카손이 약 푸로에이트 (플루티카손푸로에이트/유메클 / 빌란테롤 리디 님 / 빌란테롤 (FF/VI)) (FF/UMEC/VI) 200/62.5/25 200/25 $\mu\text{g}$ $\mu\text{g}$ (n = 406)	
평균	0.87	0.68	0.57	0.55
연간 비율	0.73, 1.04	0.56, 0.82	0.47, 0.69	0.45, 0.67
95%				

신뢰				
구간				

중증의 천식 악화 또한 평가하였다. 통합 기술적 분석에서는, 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 (100/25  $\mu\text{g}$  및 200/25  $\mu\text{g}$ )에 비해 이 약(100/62.5/25  $\mu\text{g}$  및 200/62.5/25  $\mu\text{g}$ )에서 중증 악화의 평균 연간 비율에서의 차이가 관찰되지 않았다. (2.6% 감소; 95% CI: -26.2, 24.9). 이 약 100/62.5/25  $\mu\text{g}$ 과 이 약 200/62.5/25  $\mu\text{g}$ 에서 중증 악화의 평균 연간 비율은 각각 0.41 및 0.23이었다. 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 100/25  $\mu\text{g}$ 과 플루티카손푸로에이트/빌란테롤 200/25  $\mu\text{g}$ 에서 중증 악화의 평균 연간 비율은 각각 0.38 및 0.26이었다.

환자의 증상과 건강관련 삶의 질은 ACQ, 천식에서의 호흡기 증상 평가도구(E-RS:Asthma) 및 St George 호흡기 설문(SGRQ)을 사용하여 평가하였다. 통합 기술적 분석에서, 제24주의 ACQ-7 반응자 비율은 이 약(100/62.5/25  $\mu\text{g}$  및 200/62.5/25  $\mu\text{g}$ )에서 63%이었던데 비해 플루티카손푸로에이트/빌란테롤(100/25  $\mu\text{g}$  및 200/25  $\mu\text{g}$ )에서는 55%이었다. (오즈비 1.43; 95% CI: 1.16, 1.76). 통합하지 않은 치료 비교의 기술적 분석내용도 제시하였다(표 6).

표 6. 제 24주에서 천식조절설문(ACQ-7) 결과 (Study205715)

	플루티카손 푸로에이트 / 빌란테롤 (FF / VI) 100/25 $\mu\text{g}$ (n = 407)	이 약 (플루티카손푸로에이트/유메클리디늄 / 빌란테롤 (FF/UMEC/VI) 100/62.5/25 $\mu\text{g}$ (n = 406)	플루티카손 푸로에이트 / 빌란테롤 (FF / VI) 200/25 $\mu\text{g}$ (n = 406)	이 약 (플루티카손푸로에이트/유메클리디늄 / 빌란테롤 (FF/UMEC/VI) 200/62.5/25 $\mu\text{g}$ (n = 408)
반응자 비율 (%) <sup>a</sup>	52%	62%	58%	64%
FF / UMEC / VI 100 / 62.5 / 25 $\mu\text{g}$ vs. FF / VI 100 / 25 $\mu\text{g}$ 오즈비 95% 신뢰구간	Reference	1.59 1.18, 2.13	---	---
FF / U				

MEC/ V I 200/6 2.5/25 μg vs. FF/VI 200/2 5 μg 오즈비 95 % 신뢰구 간			Reference	1.28 0.95, 1.72
---	--	--	-----------	--------------------

a 기준치보다 ACQ-7 점수가 0.5 이상 감소한 시험대상자로 정의함.

제 24주의 ACQ-5 (ACQ-7에서 발췌한 증상 관련 문항 5개로 구성) 반응자 비율은 ACQ-7 결과와 유사하였다.

### 3) 약리작용

#### ① 작용기전

플루티카손푸로에이트/유메클리디늄/빌란테롤은 흡입용 합성 코르티코스테로이드, 지속성 무스카린 수용체 길항제, 지속성 베타2-효능약 (ICS/LAMA/LABA)의 복합요법이다. 구강 흡입하면 유메클리디늄과 빌란테롤은 기도에 국소적으로 작용하여 별도의 기전으로 기관지확장을 일으키고 플루티카손푸로에이트는 염증을 감소시킨다.

### 4) 독성시험 정보

비임상연구에서 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 또는 빌란테롤로 인해 나타난 약리효과 및 독성학적 영향은 전형적으로 글루코코르티코이드, 무스카린 수용체 길항제 또는 베타2-효능약과 연관된 것이었다. 개에게 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤을 복합하여 투여했을 때 새로운 독성이나 플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄 또는 빌란테롤 단독 약물과 연관된 예측 소견의 주요한 악화를 일으키지 않았다.

#### ① 유전독성 및 발암성

##### 가. 플루티카손푸로에이트

플루티카손푸로에이트는 표준 유전독성시험에서 유전독성을 일으키지 않았고, 랫드 또는 마우스에서의 일생 흡입연구에서 AUC를 기반으로 사람에서 플루티카손푸로에이트 200 μg의 임상용량과 유사한 노출량에서 발암성을 나타내지 않았다.

##### 나. 유메클리디늄

유메클리디늄은 표준 유전독성시험에서 유전독성을 일으키지 않았고, 마우스 또는 랫드에서의

평생 흡입연구에서 AUC를 기반으로 유메클리디늄 62.5  $\mu\text{g}$ 의 임상용량에서의 사람 임상노출량의 각각 20배 이상 또는 17배 이상의 노출량에서 발암성을 나타내지 않았다.

#### 다. 빌란테롤

빌란테롤과 (알파-페닐신나메이트로서) 트리페닐아세트산은 유전독성을 일으키지 않아, 빌란테롤 (트리페나테이트로서)이 사람에 대한 유전독성 위험인자가 아닌 것으로 나타났다. 다른 베타2 효능약과 마찬가지로, 일생 흡입연구에서 빌란테롤 트리페나테이트는 암컷 랫드, 마우스 생식관, 랫드 뇌하수체에서 증식효과를 일으켰다. AUC를 기반으로 할 때 빌란테롤 25  $\mu\text{g}$ 의 임상용량에서의 사람 임상노출량의 각각 0.9배 및 22배 노출량에서 랫드 또는 마우스의 종양 발생률은 증가되지 않았다.

#### ② 생식독성

플루티카손푸로에이트, 유메클리디늄, 빌란테롤은 랫드에서 수컷 및 암컷의 수태능에 유해한 영향을 나타내지 않았다.

#### 가. 플루티카손푸로에이트

플루티카손푸로에이트는 랫드나 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았으나, 모체에 독성이 있는 흡입용량에서 랫드에서는 발생을 지연시켰고 토끼에서는 유산을 일으켰다. AUC를 기반으로 할 때 200  $\mu\text{g}$  임상용량에서의 사람 임상노출량의 3배 노출량에서는 랫드에서 발생에 영향을 미치지 않았다. 플루티카손푸로에이트는 랫드에서 출생전후 발생에 유해한 영향을 미치지 않았다.

#### 나. 유메클리디늄

유메클리디늄은 랫드나 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았다. 출생전후 연구에서는 랫드에게 유메클리디늄을 피하투여했을 때, 모체의 체중감소율 및 식이섭취의 저하를 일으키고 180  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  용량을 투여한 어미에서 이유기 전의 새끼 체중이 약간 감소되었다 (AUC를 기반으로 할 때 유메클리디늄 62.5  $\mu\text{g}$  임상용량 기준으로 사람 임상노출량의 약 61배).

#### 다. 빌란테롤

빌란테롤은 랫드에서 최기형성을 나타내지 않았다. 토끼에서의 흡입연구에서, 빌란테롤은 다른 베타2-효능약에서 보이는 것과 유사한 영향 (구개열, 눈꺼풀 열림, 흉골분절 융합, 사지 굴곡/회전이상)이 나타났다. 피하투여했을 때 AUC를 기반으로 할 때 25  $\mu\text{g}$ 의 임상용량에서의 사람 임상노출량의 62배에서 영향이 없었다. 빌란테롤은 랫드에서 출생전후 발생에 유해한 영향을 미치지 않았다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

기밀용기, 실온(30°C 이하) 보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1) 주성분명 : 플루티카손푸로에이트

등록번호 : 89-5-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd,[미분화공정 제조원]Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)/ 1 Pioneer Sector 1, Singapore 628413,[미분화공정 제조원]Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK

2) 주성분명 : 유메클리디늄브롬화물

등록번호 : 수2480-13-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd,[미분화공정 제조원] Glaxo Operations UK Ltd / 1 Pioneer Sector 1, Singapore 628413, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

3) 주성분명 : 빌란테롤트리페나테이트

등록번호 : 수2480-12-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd,[미분화공정 제조원] Glaxo Operations UK Ltd / 1 Pioneer Sector 1, Singapore 628413, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

#### 1.4 허가조건

○ (재심사) 6년 (기허가 사항과 동일)

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호에 의한 재심사 대상

○ (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2제1항 <붙임 2 참조>

#### 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

#### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

### 1.7 사전검토

- 해당없음

### 1.8 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획에 관한 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.10.18.		2021.10.19.	2021.10.19.	
보완요청 일자	2021.12.15.				
보완접수 일자	2022.07.11.		2022.07.11.	2022.07.11.	
최종처리 일자	2022.08.10.		2022.07.28.	2022.08.01.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약



- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
  - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  - 2) 의존성
  - 3) 항원성 및 면역독성
  - 4) 작용기전독성
  - 5) 대사물
  - 6) 불순물
  - 7) 기타
- 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) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  - 나. 가교자료
  - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청 품목은 200/62.5/25 용량(트렐리지200엘립타)과 함께 ICS/LABA로 적절히 조절되지 않는 천식 환자 대상으로 실시한 핵심 3상 임상시험(205715)에서 ICS/LABA(FF/VI, 렐바엘립타) 상용량(100/25, 200/25) 대비 1차 평가변수(24주 시점 최저 FEV1의 기저치 대비 변화)의 유의한 개선을 입증하였음.

## [약어 및 정의]

- FF 플루티카손푸로에이트, UMEC 유메클리디늄, VI 빌란테롤
- FEV1 1초 강제 호기량, PEF 최대 호기 유속, FVC 노력성 폐활량
- ACQ-7 천식조절 설문, SGRQ St.George 호흡기 설문, AQLQ 천식 관련 삶의 질 설문, E-RS 호흡기 증상 평가

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 트렐리지엘립타 : FF 100 $\mu$ g, UMEC 62.5 $\mu$ g, VI 25 $\mu$ g를 함유하는 건조분말흡입제(흡입기: 엘립타)
- 작용기전 : ICS(항염증 효과) + LABA(베타2 아드레날린 수용체 효능제, 기관지 확장 효과) + LAMA (무스카린 수용체 길항제, 기관지 확장 효과)

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 천식은 기도염증, 기관지수축, 기도반응성 증가를 특징으로 하는 만성 폐질환(GINA)으로 천식 치료의 목표는 증상 조절 및 위험 감소(악화, 부작용 등)임.
- ICS는 1차 요법 약물로 기도염증 억제를 통해 효과적인 천식조절제이며 LABA를 추가할 경우 기관지 확장 작용을 통해 단계적으로 천식 조절 효과를 개선할 수 있음.
- ICS/LABA로 조절되지 않는 환자의 치료옵션은 제한적이며 잠재적으로 ICS 용량 증가, LAMA 단일요법제의 추가, 경구용 치료제 추가가 있음. LAMA 단일요법제 추가 시 별도의 흡입기 사용에 따른 치료 불순응도로 위험성이 증가될 수 있으므로 1일 1회 흡입하는 3제 고정용량복합제 개발 시 환자 치료순응도를 개선할 수 있음.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 천식 약물 치료의 목적은 악화 가능성과 부작용 위험을 최소화하면서 정상적인 활동 수준을 유지하고 비가역적인 기도 수축 발생을 예방하여 증상을 조절 및 유지하는 것임. 이를 위해 세계천식기구(GINA)에서는 단계적인 치료 지침을 설정하여 권고하고 있음.
- GINA에 따르면 저용량의 ICS 단독 요법으로 조절되지 않는 경우 ICS 단독으로 용량을 늘리는 것보다 LABA/ICS 병용 요법이 증상 및 폐기능 개선, 부작용(악화) 감소에 효과적인 것으로 알려짐.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심혈관계 영향, 폐렴 등

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

- 허가변경으로 해당없음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 효력시험 : 천식 표준치료로서 알려진 계열 약물(ICS/LABA/LAMA)에 해당하므로 6호에 따름.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- US FDA 자료제출증명서(ToC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 국내 COPD 치료제로 허가된 ICS+LABA+LAMA 3제 DPI 트렐리지엘립타의 천식 적응증 추가를 위한 임상시험자료집(핵심 3상 1건, 2상 4건, 안전성 3상 1건) 제출하였음.

<임상약리>

- 성인 천식 모집단에서 FF, UMEC, VI의 PK 특성은 FF/VI 또는 UMEC 단일요법 투여 시와 유사한 노출을 나타내며 약동학적 상호작용은 없었음.

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법			
① 경증 천식환자에서 UMEC 단독 투여 시 PK 평가								
2상	ALA1164 02	용량반응 유효성 안전성	다국가 무작위 이중눈가림 위약대조	ICS 투여하지 않는 성인 천식 환자 128명 → PK 평가; 군당 약 40-50명	UMEC 15.6 OD UMEC 31.25 OD UMEC 62.5 OD UMEC 125 OD UMEC 250 OD UMEC 15.6 BD UMEC 31.25 BD 위약			
② 대상 환자 모집단에서의 PK 평가								
3상	205715	안전성 유효성	다기관 무작위 평행 이중눈가림 활성대조	적절히 조절되지 않는 성인 천식 환자 → PK 평가 FF, VI: 1891명 UMEC: 1258명	FF/VI - 100/25 OD - 200/25 OD FF/UMEC/VI - 100/31.25/25 OD - 100/62.5/25 OD - 200/31.25/25 OD - 200/62.5/25 OD			

<UMEC 용량반응>

- (#200699) 천식 증상을 보이는 COPD 환자 대상 FF 대비 FF/UMEC 병용투여 시 통계적으로 유의한 폐기능 개선이 입증되었으며 최저 FEV1 변화량에 근거하여 UMEC의 최적용량(62.5µg)을 확인함.
- (#ALA116402, #ILA115938) 천식 환자에서 UMEC의 안전성 및 PK에 대한 정보 활용.

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법			
① 천식 요소가 있는 COPD 환자 대상 FF/UMEC 병용 투여 임상시험								
2b상	200699	FF/UMEC의 용량반응 탐색, FF 및 FF/VI 대비 FF/UMEC의 안전성/유효성 평가	다기관 무작위 이중눈가림 평행	18세 이상 천식 요소가 있는 성인 COPD 환자 338명 - 천식 요소 : 오전 기관지확장제 (BD) 사용 후 FEV1(≥50%, <80%), BD 사용 전후 FEV1/FVC<0.7, SABA 사용에 따른 가역성(FEV1 증가 ≥12%, ≥200mL) - 이전 최소 12주 이상 또는 방문직전 4주간의 안정적인 ICS 치료	Phase A FF 100 OD FF/UMEC -100/15.6 OD -100/62.5 OD -100/125 OD -100/250 OD FF/VI 100/25 OD Phase B FF/UMEC 100/250 OD FF/UMEC/VI 100/250/25 OD Phase C B와 동일하거나 ○UMEC treat. · FF/UMEC 100/250 OD or FF 100 OD · FF/UMEC/VI 100/250/25 OD or FF/VI 100/25 OD			
② 성인 천식 환자 대상 UMEC 단독 투여 임상시험								
2b상	ALA116402	UMEC 단일제 5가지 용량의 용량반응 탐색, 안전성/유효성 평가	다국가 무작위 이중눈가림 위약대조 3주기 불완전교차	ICS 투여하지 않는 성인 천식 환자 350명 - 6개월 이상 천식 병력(오전 FEV1 60-85%, SABA 사용에 따른 가역성(FEV1 증가 ≥12%, ≥200mL))	UMEC 15.6 OD UMEC 31.25 OD UMEC 62.5 OD UMEC 125 OD UMEC 250 OD UMEC 15.6 BD UMEC 31.25 BD 위약 → 8가지 중 3가지 시퀀스 교차 (휴약기 12-14일 또는 5-9일)			
③ 성인 천식 환자 대상 FF, FF/VI 대비 FF/UMEC 병용요법 평가 임상시험								
2b상	ILA115938	FF 단독, FF/VI 대비 FF/UMEC 5가지 용량의 용량반응, 안전성/유효성	다기관 무작위 이중눈가림 용량반응 3주기 불완전교차	성인 천식 환자 421명 - 오전 FEV1 40-80%, SABA 사용에 따른	FF/UMEC -100/15.6 OD -100/31.25 OD -100/62.5 OD -100/125 OD -100/250 OD			

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법			
		평가		가역성(FEV1 증가 ≥12%, ≥200mL) - 최소 8주 이상 정기적인 천식 치료, 최소 4주 이상의 안정적인 ICS 치료	FF 100 OD FF/VI 100/25 OD			

<UMEC 기여도>

- (#205832) ICS 배경요법을 받는 천식 환자에서 위약과 대조 시, UMEC 31.25µg 및 62.5µg 투여에 따른 기관지 확장 효과가 입증되었음.

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법			
① 천식 환자 대상 UMEC 건조분말흡입제 2가지 용량 1일 1회 투여 시 유효성, 안전성 및 내약성을 위약과 비교 평가하기 위한 2b상 임상시험								
2b상	205832	UMEC의 폐기능 개선 효과 평가	다기관 무작위 이중눈가림 위약대조 3군 평행	성인 천식 환자 421명 - 12개월 이상 ICS 또는 ICS+LABA 또는 ICS+LAMA 치료, 직전 4주간 안정적인 치료. ACQ-6>0.75, 오전 FEV1 ≤90%, FEV1/FVC<0.7, SABA 사용에 따른 가역성 (FEV1 ≥12%, ≥200mL)	UMEC 31.25 OD UMEC 62.5 OD 위약 OD  + FF 100 OD (모든 대상자는 도입기 및 치료기 동안 FF 100 OD(엘립타)로 기존 요법 대체)			

<핵심 임상>

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
① 적절히 조절되지 않는 천식 환자 대상으로 건조분말흡입제로서 FF/UMEC/VI 및 FF/VI 고정용량복합제 1일 1회 투여 시 유효성, 안전성 및 내약성을 비교 평가하는 3상 임상시험								
3상	205715	FF/VI 대비 FF/UMEC/VI의 천식 치료 효과 평가	다기관 무작위 이중눈가림 평행 활성대조	성인 천식환자 2439명 (군당 약 400명)  -18세 이상 -최소 1년 전 천식 진단 (COPD 제외)	FF/VI - 100/25 OD - 200/25 OD FF/UMEC/VI - 100/31.25/25 OD OD - 100/62.5/25 OD	24주 (최대 52주)	-1차: 기저치 대비 24주 시점 최저 FEV1 변화량  -2차(주요): 연간	<인구통계학적 특성> 백인(82%), 아시아인(14%) 여성(62%), 평균 연령 53.2세 이전 ICS: 중간용량 67%, 고용량 33% 투약기간: 24주(80%), 36주(40%), 52주(20%)

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	기간	평가항목	결과
				<p>-최소 연속 12주 이상의 천식 유지요법(예; 플루티카손프로피오네이트 250µg 동등 이상 ICS/LABA) -직전 6주간 안정적인 치료 -ACQ-6 ≥ 1.5 (poorly controlled asthma) -전년 급성 천식 증상으로 인한 내원 또는 치료 변경이력 -오전 FEV1 ≥ 30%, &lt; 85% -SABA 사용에 따른 가역성(≥ 12%, ≥ 200mL)</p> <p>※치료군 배정 - 이전 ICS 치료 용량(고; &gt;500µg FP eq. 중간; &gt;250~≤500µg FP eq.)에 따라 층화</p>	<p>- 200/31.25/25 OD - 200/62.5/25 OD *도입기(3주)→안정기(2주)→투약(24~52주) &lt;도입기&gt; -FSC 250/25 BD (플루티카손프로피오네이트+살메테롤 복합제) via DISKUS DPI &lt;안정기&gt; -FF/VI 100/25 OD via ELLIPTA DPI</p>	<p>중등도/중증의 천식악화 발생률 -2차: -기저치 대비 24주 시점의 △투여 3시간 후 FEV1 변화량, △ACQ-7 점수 변화량, △SGRQ 총점 변화량, -투약기간 21~24주 이상의 기저치 대비 E-RS 천식 총점 변화량  안전성: AE, ECGs, 활력징후, 실험실검사</p>	<p>&lt;유효성&gt; -1차(24주 최저 FEV1) 층측(p&lt;0.001) FF/VI vs FF/UMEC/VI 100/25 vs 100/62.5/25 200/25 vs 200/62.5/25 100/25 vs 100/31.25/25 200/25 vs 200/31.25/25 • FF/UMEC/VI의 FF 용량간 비교 시 고용량에서 FEV1 변화가 더 크게 관찰되었음(34~37mL). -2차(천식악화) 수치상 개선(p=0.151) FF/VI vs FF/UMEC/VI 100(200)/25 vs 100(200)/62.5/25 100(200)/25 vs 100(200)/31.25/25 (0.70 vs 0.61, 0.70 vs 0.68)  -2차(기타) : SGRQ, ACQ-7, E-RS는 모든 투여군에서 MCID를 초과하는 개선이 관찰되었음. 투여 3시간 후 FEV1 변화량은 FF/VI 대비 FF/UMEC/VI에서 추가적인 개선이 확인되었음.  &lt;안전성&gt; -AEs: FF/VI vs FF/UMEC/VI 간 AE 발생률의 차이는 없었음. 심혈관계 효과 포함한 AESIs는 각 군 7% 이하 유사한 비율로 보고되었음. -실험실 검사, ECGs, 활력징후에서 새로운 안전성 우려는 관찰되지 않았음.</p>	

**<장기 안전성>**

- 일본인 천식환자 대상 FF/UMEC/VI 100/62.5/25 및 200/62.5/25 용량 52주간 장기 투여 비비교-공개 임상시험 결과 새로운 안전성 우려사항은 관찰되지 않았음.

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법	■	■	■
① 일본인 성인 천식 환자 대상 FF/UMEC/VI 고정용량 복합제 투여 시 52주 장기 안전성 평가 임상시험								
3상	207236  *자료 마감일 ('19.7.2)	52주 장기 안전성 평가	다기관 공개 비비교 비무작위	<p>성인 천식 환자 111명  - 방문전 최소 4주 이상의 안정적인 ICS+LABA(±LAMA) 치료 이력  ※치료군 배정 -100/62.5/25: ICS(중간용량)+LAB A로 적절히 조절되지 않거나 ICS(중간용량)+LAM A로 조절되는 대상자  -200/62.5/25: ICS(고용량)+LABA 로 적절히 조절되지 않거나 ICS(중간용량)+LAB A+LAMA로 적절히 조절되지 않거나,</p>	<p>FF/UMEC/VI -100/62.5/25 OD -200/62.5/25 OD  *24주 시점 ACQ-7 &gt;0.75로 천식증상이 적절히 조절되지 않은 경우: 100/62.5/25→200/62.5/25 용량 전환 허용(SW군). *고용량→저용량 전환은 허용하지 않음.</p>	■	■	■

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여방법			
				ICS(고용량)+LABA+LAMA로 조절되는 대상자				

## 6.6. 가교자료

- 해당없음.

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(천식 모집단 PK)** 천식환자에서의 PK는 2상(ALA116402) 및 3상(205715) pop-PK 분석을 통하여 특성을 규명하였음. 각 성분에서 CL/F에 대한 유의한 공변량은 체중(FF), 크레아티닌청소율(UMEC)이었고 VI의 경우 과거 천식 환자 대상 임상에서 확인된 바와 같이 인종이었음. 이들 공변량이 미치는 효과로 FF, UMEC, VI에 대한 정상상태 노출(AUC<sub>0-24</sub>) 및 FF와 UMEC의 C<sub>max</sub>에서의 차이는 경계적이었으며 VI에 대한 인종 효과는 과거 FF/VI에서 관찰된 바와 유사하며 임상적으로 연관된다고 예측되지 않았던 바, 용량조정은 필요하지 않은 것으로 판단되었음. 또한 천식 모집단에서 FF/UMEC/VI 투여 시 AUC<sub>0-24</sub> 및 C<sub>max</sub>는 FF/VI 및 UMEC 단일제 투여 시 관찰된 전신 노출 범위 이내로 확인되었음.

### • (보조 임상)

- **205832 임상** : ICS±LABA 또는 ICS±LAMA 요법으로 적절히 조절되지 않는 천식 환자 대상 FF 100 배경요법 + UMEC 용량(31.25 vs 62.5) 각각의 위약 대비 유익성 평가. 천식 모집단에서 UMEC의 기관지 확장 효과 입증(두 용량 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 개선 확인).
- **200699 임상** : 천식 요소가 있는 COPD 환자 대상 FF 100 단일요법 대비 FF 100 + UMEC 용량 (15.6, 62.5, 125, 250) 각각의 용량반응 평가(폐기능 개선 효과 UMEC 62.5 용량군에서 최대).
- **ALA116402 임상** : 천식 환자 대상 UMEC 용량별(15.6, 31.25, 62.5, 125, 250) 단독 투여 시 용량반응 평가. 용량차수성은 관찰되지 않아 천식 환자에서의 PK 특성 및 안전성 정보로 활용.
- **ILA115938 임상** : 천식 환자 대상 FF 100 + UMEC 용량(15.6, 31.25, 62.5, 125, 250) 투여 시 FF 단일요법 및 FF/VI 대비 용량반응 평가. 교차시험으로써 carry-over에 따른 교란 효과가 배제되지 않음에 따라 안전성 정보로 활용.
- **207236 임상** : 일본인 천식 환자 대상 비비교-공개 52주 장기 안전성 입증.

### • (핵심 3상, 205715) 천식 환자 대상 치료적 확증시험

#### - 유효성 평가

- 1차 : 제4주 시점 이후 FF 용량별 FF/VI vs FF/UMEC/VI의 통계적으로 유의한 개선 관찰되었음 (FF/VI vs FF/UMEC/VI 효과 차이 : 62.5군 통계적 유의성, 31.25군 명목상 통계적 유의성 입증). 하위분석(성별, 연령(65세), 인종, 지역, 이전 ICS 용량, 체질량지수(25kg/m<sup>2</sup>), 심혈관계 병력/위해성 요인) 및 124명(약 5%)의 FEV1 측정 누락분에 대한 보정 후 민감도 분석 결과 또한 유사하여 완전성을 보였음. LS 평균 변화량에 대하여 FF와 UMEC 각각 용량차수적 증가가 관찰되었음.

LS mean 변화량	FF/VI		FF/UMEC/VI		FF/UMEC/VI	
	100/25	200/25	100/31.25/25	100/62.5/25	200/31.25/25	200/62.5/25
	24mL	76mL	120mL	134mL	157mL	168mL

- 2) 2차(천식악화) : 52주간 688명(28%)이 1075건의 중등증/중증 천식악화를 경험하였고, UMEC 용량에 따라 천식악화 횟수 및 연간 환산 비율이 감소하는 경향이 관찰되었음(FF 통합 분석). UMEC 62.5군에서 연간 환산비율 13% 감소, 31.25군에서 2.7% 감소하였고 노출기간을 24주간으로 보정했을 때에도 연간환산 비율 분석 결과는 유사하였음. 통계적 유의성은 확보하지 못했으며 이는 중등도 및 중증 악화에 초점을 맞춘 모집단이 구성되지 않아 천식악화를 평가하기에 전반적인 사례 발생 비율이 시험의 검정력 대비 낮았고 FF/VI 고용량군의 발생율이 예상보다 크게 낮았기 때문이며, 배정 시점 평균 FEV1이 70% 수준으로 유지되어 악화 위험이 뚜렷하지 않았을 것으로 추정 가능함.
- 3) 2차(제24주 투여 3시간 후 FEV1) : FF/VI 대비 FF/UMEC/VI 두 용량 모두 명목상 통계적으로 유의한 개선을 나타내었음.

LS mean 변화량	FF/VI		FF/UMEC/VI		FF/UMEC/VI	
	100/25	200/25	100/31.25/25	100/62.5/25	200/31.25/25	200/62.5/25
	132mL	168mL	220mL	243mL	256mL	286mL

4) 2차(ACQ, SGRQ, E-RS)

- SGRQ : 제12주 및 제24주, 모든 투여군에서 MCID(4점)를 초과하는 유사한 개선 효과가 나타났으며 특정 군에서의 뚜렷한 유의성은 관찰되지 않았음.
- ACQ : 제24주 ACQ-7 점수 변화량은 FF/UMEC/VI군에서 UMEC 용량차수적이었고 FF/VI군보다 수치상 개선되었으며(-0.767, -0.734, 0.678) FF/VI군 대비 UMEC 62.5군에서만 명목상 통계적 유의성(p=0.008)이 관찰되었음. 0.5점 이상 감소되는 비율인 ACQ-반응자 분석 시 FF/UMEC/VI의 62.5군은 FF/VI 대비 odds ratio는 명목상 통계적으로 유의하게 컸음(ACQ-7 1.43,  $p < 0.001$ ). ACQ에 따른 천식 조절 범주 변화를 살펴보면 무작위배정 시점에 잘 조절되지 않는 82%, 부분 조절 14%, 잘 조절된 4%로 분포하였으나 제24주 시점의 잘 조절되거나 부분 조절되는 비율은 FF/VI 및 FF/UMEC/VI 31.25, 62.5 각각 58%, 60%, 61%였음(+잘 조절되는 비율 24%, 27%, 29%).
- E-RS : 21~24주까지 모든 군에서 MCID(-2점)를 초과하였으며 FF/VI 대비 FF/UMEC/VI 62.5 용량군에서만 명목상 통계적으로 유의한 개선(p=0.023)이 확인되었음.

- **안전성 평가** : UMEC 2가지 용량 모두 천식 모집단에서 ICS, LABA, LAMA에 대해 알려진 계열 효과를 고려할 때 새로운 안전성 우려가 확인되지 않았음. FF/VI vs FF/UMEC/VI 군간 비교 시 FF 100 및 200 모두에서 AE 발생률의 차이는 관찰되지 않았으며 가변적인 투여기간을 고려하여 24주, 36주, 52주 시점 자료 간 비교 시에도 AEs 및 SAEs의 뚜렷한 차이는 없었음. 기관계 분류에 따른 AE 발생률 또한 군 간 차이가 없었고 감염(36~39%), 호흡기계(11~13%) 및 신경학적 장애(7~12%) 및 근육골격·결합조직 장애(7~11%)가 빈번하게 보고되었음. 발생빈도에 따른 주요 AE는 비인두염, 두통, 상기도감염, 기관지염, 등 통증, 호흡기 바이러스 감염, 인플루엔자, 인두염이었음. 약물 관련 AE로는 발생장애가 군별 1% 이상 관찰된 유일한 이상사례였음.

- **(유익성·위해성 평가)** 천식 치료의 목표는 천식 증상을 최소화 또는 제거하며 악화, 고정된 기류장애, 치료 부작용 가능성을 포함한 위해성을 줄이는 것임. ICS/LABA는 효과적인 치료법이지만 여전히 증상이 적절히 조절되지 않는 환자에 대한 미충족 수요가 존재함.
- (유익성) FF/VI 100/25, 200/25 배경요법에 UMEC 62.5 $\mu$ g를 추가하였을 때 FF 용량에 관계없이 폐기능 및 증상의 개선이 확인되었으므로 기존 ICS 용량의 변경 없이 3중 요법을 적용할 수 있으며 천식 악화에 대한 차등적인 치료 반응은 천식 관리를 위한 개인화된 의학적 접근을 가능하게 함. 이러한 접근법은 진료 지침(GINA) 및 천식 치료제 현황과 일치함.

- (위해성) 205715 임상에서 FF/UMEC/VI를 투여받은 1623명에서 24~52주간 관찰한 AEs, 실험실 검사, 활력징후, ECGs 결과를 토대로 판단한 결과, 빈도, 중대성, 중증도, 내약성을 고려할 때 FF/VI 대비 FF/UMEC/VI 사용으로 인한 위해성의 증가는 없었음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 등

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 ICS/LAMA/LABA 3제 허가 현황

제품명	트렐리지엘립타 FF/UMEC/VI	트림보우흡입제	에너제어흡입용캡슐	브레즈트리 에어로스피어흡입제
허가일	2018.5.11.	2019.9.17.	2020.12.24.	2021.11.9.
업소명	글락소스미스클라인	코오롱제약	한국노바티스	한국아스트라제네카
주성분	ICS_플루티카손 LABA_빌란테롤 LAMA_유메클리디늄	ICS_베클로메타손 LABA_포르모테롤 LAMA_글리코피로늄	ICS_모메타손 LABA_인다가테롤 LAMA_글리코피로늄	ICS_부테소니드 LABA_포르모테롤 LAMA_글리코피로늄
효능효과	성인에서 LABA+ICS 또는 LABA+LAMA로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)	ICS+LABA로 적절하게 치료되지 않는 중증의 만성폐쇄성폐질환 성인환자의 유지 치료(증상 완화 및 악화 감소)	ICS+LABA의 병용 유지 요법으로 적절히 조절되지 않는 성인 천식 환자의 1일 1회 천식 유지 치료	성인에서 LABA+ICS 또는 LABA+LAMA로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 완화 및 악화 감소)
용법용량	1일 1회	1회 2번, 1일 2회	1일 1회	1회 2번, 1일 2회

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	변경허가일	2022.08.10.
제품명	트렐리지엘립타	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver.4.1, 2022.08.01.
주성분 및 함량	1회 분무량(25mg) 중 플루티카손푸로에이트(미분화) 100마이크로그램 유메클리디늄브롬화물(미분화) 74.2마이크로그램(유메클리디늄으로서 62.5mcg) 빌란테롤트리페나테이트(미분화) 40마이크로그램(빌란테롤로서 25mcg)		
효능·효과	1. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 복합요법 또는 지속성 베타2-효능약과 지속성 무스카린 수용체 길항제 복합요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도 및 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법 (증상 조절 및 악화 감소)  2. 성인에서 지속성 베타2-효능약과 흡입용 코르티코스테로이드 병용요법으로 적절히 조절되지 않는 천식의 유지요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
COPD와 천식환자에서의 폐렴	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
- 중대한 심혈관계 사례 - 허가되지 않은 적응증으로 제품을 사용한 경우의 소아 및 청소년 성장지연	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
해당없음	해당없음	해당없음

\* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)