안전성 유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014년 3월 13일

담당자	연구관	과 장
정서정	김소희	박윤주

① 회 사 명	(주)한국얀센	② 문서번호	20130197149 (2013.12.2.)
③ 제 품 명	서튜러정100mg (베다퀼린푸마르산염)	④ 분류번호	항결핵제(622) 전문, 희귀
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 (약 460.0 mg) 중 베다퀼린푸마르산염 120.89 밀리그램		
⑥ 성 상	흰색 내지 거의 흰색의 양면이 볼록한 원형 정제		
⑦ 신청효능・효과	○ 유효균종 결핵균 (Mycobacterium tuberculosis) ○ 적응증 18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법		
⑧ 신청용법・용량	다제내성 결핵이란 환자로부터 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신에 대해 생체 외 내성을 갖는 것으로 정의된다. 이 약은 다른 효과적인 치료 요법을 제공할 수 없을 경우에만 사용하며, 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여해야 한다. 이 약을 처방하는 의사는 병용약물의 선정 및 사용 기간에 대한 지침으로 국가의 결핵치료지침(“결핵진료지침”-결핵진료지침 개발위원회 질병관리본부)을 참조해야 한다. 이 약은 환자로부터 분리한 균주가 생체 외에서 감수성을 보인 적어도 3가지 이상의 약물과의 병용요법으로만 사용되어야 한다. 생체 외 약물 감수성 검사 결과를 이용할 수 없다면, 환자로부터 분리한 균주가 감수성을 보일 가능성이 있는 적어도 4가지 이상의 다른 약물과 병용하여 치료를 시작할 수 있다. 이 약을 사용한 치료 전반에 걸쳐, 그리고 이 약의 마지막 복용 후 환자는 국가의 결핵치료지침과 현지의 다제내성결핵 치료방법에 따라 해당 병용 약물 복용을 지속해야 한다. 다제내성 결핵에 대한 이 약의 권장용량은 다음과 같다. • 제 1-2주: 400mg(100mg 4정) 1일 1회 • 제 3-24주: 200mg(100mg 2정) 주당 3회(투여 간격은 최소 48시간 이상), 주당 총 투여 용량 600mg 이 약의 총 치료 기간은 24주이다. 이 약은 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함		

<table>
<tr><td></td><td>께 복용해야 한다. 이 약은 물과 함께 정제 그대로 복용해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안, 알코올을 피해야 한다.

복용을 잊었을 경우
환자에게 이 약을 처방에 따라 복용하도록 권고해야 한다. 치료 전체 과정에 대한 순응도는 반드시 강조되어야 한다.

치료 첫 2주 동안에 복용을 잊은 경우, 환자는 잊은 약을 보충하지 않고 원래의 투여일정대로 복용한다.
치료 3주 이후 200mg 용량의 복용을 잊은 경우, 환자는 잊은 약을 가능한 신속하게 복용하고 주당 3회 투여 요법을 재개한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵 환자에서 24주간 5가지 항결핵제와 병용투여했을 때 위약군(5가지 항결핵제) 대비 유효성이 개선되었음</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>diarylquinoline antimycobacterial drug that inhibits mycobacterial ATP (adenosine 5′-triphosphate) synthase, an enzyme that is essential for the generation of energy in Mycobacterium tuberculosis</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외사용현황</td><td><국내> 동일제품 없음.
- 「희귀의약품지정에 관한 규정」(식약청고시 제2013-262호, 2013.12.31)
<table><tr><td>158</td><td>베다퀼린 푸마르산염
(Bedaquiline Fumarate)(경구제)</td><td>18세 이상 성인의
다제내성 폐결핵에 대한 병용요법</td></tr></table>
<국외>
- FDA 허가: 2012.12.28
- EMA 허가: 2014.3.5</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>*「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시 제2013-216호, 2013.8.30.)
- 제28조제1항 희귀의약품</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td><u>시정적합</u></td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 시정사항
2. 안전성・유효성 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 시정사항

1. 신청한 효능효과, 용법용량 및 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

○ 효능효과

○ 유효균종

결핵균 (*Mycobacterium tuberculosis*)

○ 적응증

18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법

다제내성 폐결핵이란 환자로부터 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신에 대해 생체 외 내성을 갖는 것으로 정의된다. 이 약은 다른 효과적인 치료 요법을 제공할 수 없을 경우에 사용하며, 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여해야 한다. 이 약을 처방하는 의사는 병용약물의 선정 및 사용 기간에 대한 결핵진료지침을 참조해야 한다.

이 약의 적응증은 치료적 탐색 임상시험에서 객담 배양 음성 전환까지의 시간을 근거로 하고 있다.

제한적 사용

결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵(예, 중추신경계) 치료 및 비 결핵성 항산균(non-tuberculous mycobacteria, NTM)에 의한 감염 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 따라서 이러한 조건에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

○ 용법용량

이 약은 환자로부터 분리한 균주가 생체 외에서 감수성을 보인 적어도 3가지 이상의 약물과의 병용요법으로만 사용되어야 한다. 생체 외 약물 감수성 검사 결과를 이용할 수 없다면, 환자로부터 분리한 균주가 감수성을 보일 가능성이 있는 적어도 4가지 이상의 다른 약물과 병용하여 치료를 시작할 수 있다.

이 약을 사용한 치료 전반에 걸쳐, 그리고 이 약의 마지막 복용 후 환자는 결핵진료지침에 따라 해당 병용 약물 복용을 지속해야 한다.

다제내성 폐결핵에 대한 이 약의 권장용량은 다음과 같다.

- 제 1-2주: 1일 1회 400mg (100mg 4정)
- 제 3-24주: 일주일에 3회, 매 회 200mg (100mg 2정) (투여 간격은 최소 48시간 이상), 한 주당 총 투여 용량 600mg

이 약의 총 치료 기간은 24주이다. 이 약은 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용해야 한다. 이 약은 물과 함께 정제 그대로 복용해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안, 알코올을 피해야 한다.

복용을 잊었을 경우

환자에게 이 약을 처방에 따라 복용하도록 권고해야 한다. 치료 전체 과정에 대한 순응도는 반드시 강조되어야 한다.

치료 첫 2주 동안에 복용을 잊은 경우, 환자는 잊은 약을 보충하지 않고 원래의 투여일정대로 복용한다. 치료 3주 이후 200mg 용량의 복용을 잊은 경우, 환자는 잊은 약을 가능한 신속하게 복용하고 주당 3회 투여 요법을 재개한다.

○ 사용상 주의사항

1. 경고

1) 이 약과 기저약물을 24주 동안 병용 투여한 120주의 C208 위약 대조 임상시험에서, 이 약 치료군(9/79, 11.4%)에서 위약군(2/81, 2.5%) 대비 사망 위험성 증가가 관찰되었다. 이 약은 다른 효과적인 치료 요법을 제공할 수 없을 경우에 사용한다(2. 이상반응 항 참조).
2) 이 약의 투여로 QT간격 연장이 발생할 수 있다. QT간격을 연장시키는 다른 약물과의 병용은 QT연장 상가효과를 일으킬 수 있다.

2. 이상반응

C208 위약 대조 임상시험에서 이 약 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 약물관련 이상반응(>10.0%)은 구역, 관절통, 두통이었다. 이 약 투여군에서 10% 이상 보고되었으며, 위약군보다 높은 빈도로 보고된 이상반응은 객혈 및 흉통이었다.

이 약의 이상반응은 이 약의 권장용량을 8주(C208 1단계), 24주(C208 2단계 및 C209) 투여받은 335명 환자들의 통합 안전성 결과를 통해 확인되었다.

C208 1단계 및 C208 2단계는 새롭게 진단받은 다제내성 폐결핵 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험이었다. 각각의 치료군에서 환자들은 이 약 또는 위약을 다제내성 폐결핵 치료에 사용되는 다른 약물과 병용투여 받았다. C209는 이전 치료경험이 있는 환자를 대상으로 이 약을 다제내성 폐결핵 치료 요법의 일부로써 투여한 진행 중인 공개라벨, 비비교 임상시험이다.

C208 2단계의 피험자는 흑인 35%, 히스패닉 17.5%, 백인 12.5%, 아시아인 9.4% 이었고, 25.6%는 그 밖의 인종이었다. 이 약 투여군 79명 중 8명(10.1%), 위약 투여군 81명 중 16명(19.8%)은 HIV 감염 환자였다. 이 약을 투여한 환자 7명(8.9%), 위약을 투여한 환자 6명(7.4%)은 이상반응으로 인해 C208 2단계 임상시험을 중단했다.

표: C208 2단계 임상시험에서 이 약 투여군에서 위약 투여군보다 빈번하게 발생한 이상반응

이상반응	이 약 N=79 n(%)	위약 N=81 n(%)
구역	30 (38.0)	26 (32.1)
관절통	26 (32.9)	18 (22.2)
두통	22 (27.8)	10 (12.3)
아미노전이효소 증가*	7 (8.9)	1 (1.2)
혈액 아밀라아제 증가	2 (2.5)	1 (1.2)
객혈†	14 (17.7)	9 (11.1)
흉통†	9 (11.4)	6 (7.4)
식욕부진†	7 (8.9)	3 (3.7)
발진†	6 (7.6)	3 (3.7)

* 아미노전이효소 증가, AST 증가, ALT 증가, 간 효소 증가 및 간 기능 이상 포함.

† 이 약 투여군에서 더 많은 빈도로 보고된 이상반응이지만, 약물관련 이상반응으로 확인되지는 않음.

비비교 임상시험 C209에서 추가적인 특별한 이상반응은 확인되지 않았다.

사망

120주의 C208 위약 대조 임상시험에서, 이 약 투여군(9/79, 11.4%)에서 위약군(2/81, 2.5%)보다 통계적으로 유의한 사망 위험성 증가가 관찰되었다(p-value=0.03, 95% 신뢰구간[1.1%, 18.2%]). 이 약 투여군 사망사례 9건 중 5건, 위약군 2건의 사망사례는 결핵 관련 사망이었다. 한 건의 사망사례는 이 약 치료기간인 24주 내에 발생하였다. 나머지 8명 환자의 사망까지의 시간 중앙값은 이 약의 마지막 복용 후 329일이었다. 사망사례의 불균형에 대한 원인은 밝혀지지 않았다. 사망과 객담 배양 음성 전환, 재발, 결핵치료에 사용되는 다른 약물에 대한 감수성, 사람 면역결핍바이러스(HIV) 상태 또는 질병의 중증도 사이의 식별할 수 있는 패턴은 관찰되지 않았다.

QT 연장

C208 2단계 임상시험에서, 치료 첫 주의 프리데리시아법으로 보정한 QTc 평균 증가가 이 약 투여군에서 위약군보다 더 큰 것으로 나타났다(제 1주에 이 약의 경우 9.9ms, 위약의 경우 3.5ms). 이 약으로 치료하는 24주 동안 가장 큰 QTcF 평균의 증가는 제 18주에 이 약 치료군에서 15.7ms, 위약군에서 6.2ms였다. 이 약 치료군의 치료 전으로부터 QT 연장은 이 약 치료가 종료된 후에도 유지되었다. 연구기간 동안, 사망한 환자들에게서 선행된 유의한 QT 연장 또는 임상적으로 유의한 심장박동장애와의 명백한 상관관계는 없었다.

C209 임상시험에서, 클로파지민과 같이 QT간격을 연장시키는 다른 항결핵제를 이 약과 함께 병용투여받은 환자들은, 기저약물에 포함된 QT연장 약물 개수에 비례하여 QT 연장 상가작용을 나타냈다. QT간격을 연장시키는 다른 약물의 병용 없이 이 약을 단독으로 투여받은 환자는 480ms 초과하는 QT 분할 지속 없이 치료 전 기저치로부터 평균 23.7ms QTcF 증가를 나타낸 반면, 최소 2가지 이상의 QT 연장 약물을 병용투여한 환자는 치료 전 기저치로부터 평균 30.7ms QTcF 증가를 나타냈고, 한 명의 환자에서 500ms 초과하는 QTcF 분할 지속을 초래하였다.

안전성 자료에서 Torsade de Pointes가 보고된 사례는 없다(3. 일반적 주의 항 참조).

간 관련 이상약물반응(혈청 아미노전이효소 이상 포함)

다른 항결핵제를 투여 받은 환자보다 이 약으로 치료받은 환자에서 더 많은 간 관련 이상반응이 나타났다.

검사실 검사 : C208 1단계 임상시험 및 C208 2단계 임상시험에서, 이 약 투여군에서 정상 상한치 최소 3배 이상의 가역적인 아미노전이효소 상승이 위약군보다 더 빈번하게 나타났다(이 약 투여군에서 11/102, 10.8%, 위약군에서 6/105, 5.7%).

보고된 이상반응 : C208 2단계 임상시험에서 이 약 투여군의 7/79 (8.9%), 위약군의 1/81 (1.2%)에서 아미노전이효소 상승이 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 사망 증가

120주의 C208 위약 대조 임상시험에서, 위약군(2/81, 2.5%)과 비교할 때 이 약 투여군(9/79, 11.4%)에서 사망 위험성 증가가 관찰되었다. 한 건의 사망사례는 이 약 치료기간인 24주 내에 발생하였다. 사망사례의 불균형에 대한 원인은 밝혀지지 않았다. 사망과 객담 배양 음성 전환, 재발, 결핵 치료에 사용되는 다른 약물에 대한 감수성, 사람 면역결핍바이러스(HIV) 상태 또는 질병의 중증도 사이의 식별할 수 있는 패턴은 관찰되지 않았다. 이 약은 다른 효과적인 치료 요법을 제공할 수 없을 경우에 사용해야 한다.

2) QT 연장

이 약은 QT간격을 연장시킨다. 치료시작 전 및 이 약으로 치료시작 후 적어도 2, 12, 24주째에 심전도를 측정해야 한다. 치료 전의 혈청 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치를 측정하고, 만약 측정된 수치가 비정상이라면 보정되어야 한다. 만약 QT 연장이 발견되면 전해질 수치를 모니터링 해야 한다(2. 이상반응 및 4. 약물 상호작용 항 참조).

다음 조건의 환자에게 이 약 투여 시 QT 연장 위험성이 증가될 수 있으므로 심전도를 주의 깊게 측정해야 한다.

- 플루오로퀴놀론계 및 마크로라이드계 항생제, 항결핵제, 클로파지민 등 기타 QT연장 약물 병용 투여
- Torsade de Pointes 병력
- 선천성 QT 연장증후군 병력
- 갑상선기능저하증 및 서맥성부정맥 병력
- 비대상성 심부전
- 혈청 칼슘, 마그네슘, 또는 칼륨 수치가 정상치 하한보다 낮음

환자에게 다음 사항이 발생하면 이 약 및 다른 모든 QT연장 약물의 투여를 중단한다.

- 임상적으로 유의한 심실부정맥
- QTcF 간격이 500ms를 초과하는 경우(반복 심전도 측정으로 확인)

QTc 간격이 기저치로 회복됨을 확인하기 위하여 빈번한 심전도 모니터링을 실시해야 한다. 만약 환자가 실신하면 QT연장을 확인하기 위하여 심전도를 측정한다. 이 약은 심실부정맥 또는 심근경색증 환자에 대해 연구되지 않았다.

3) 간 관련 이상반응

다른 항결핵제에 이 약을 병용투여 했을 때, 이 약을 병용 투여하지 않을 때 보다 더 많은 간 관련 이상반응이 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안, 특히 간 보존능력이 감소된 환자는 다른 간독성 약물 및 알코올을 피해야 한다.

- 치료 전, 치료기간 동안 매 달, 그리고 필요시 마다 임상증상과 검사실 검사(알라닌아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트아미노전이효소(AST), 알칼리인산분해효소(ALP), 빌리루빈)를 모니터링한다.
- 혈청 아미노전이효소의 증가가 정상 상한치 3배 초과이면 48시간 이내에 검사를 반복해야 한다. 바이러스간염 검사를 하고 다른 간독성 약물 투여를 중단해야 한다.
- 이 약 투여 환자에서 새롭거나 악화된 간 기능이상의 증거(임상적으로 유의한 아미노전이효소 및/또는 빌리루빈 증가, 피로, 식욕 부진, 구역, 황달, 간 압통, 간 비대와 같은 증상)가 관찰되면 신속히 전문의에 의한 추가적 평가를 받아야 한다.

- 환자에게 다음 상황이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
  - 아미노전이효소 상승을 동반하는 총 빌리루빈 상승이 정상치 상한 2배 초과인 경우
  - 아미노전이효소 상승이 정상치 상한 8배 초과인 경우
  - 아미노전이효소 상승이 2주 이상 지속되는 경우

4) 약물 상호작용

CYP3A4 유도제/억제제

베다퀼린은 CYP3A4에 의해 대사되므로 이 약의 전신 노출과 치료효과는 CYP3A4 유도제와 병용투여시 감소할 수 있다. 따라서 베다퀼린과 리파마이신계 약물(리팜피신, 리파펜틴, 리파부틴) 또는 전신작용의 다른 강력한 CYP3A4 유도제의 병용투여는 피해야 한다(4. 약물 상호작용 항 참조).

베다퀼린과 강력한 CYP3A4 억제제의 병용투여는 베다퀼린의 전신 노출을 증가시킬 수 있으며, 이는 잠재적으로 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 따라서 병용투여의 치료적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 이 약으로 치료하는 동안 연속 14일 이상 전신작용의 강력한 CYP3A4 억제제와 병용은 피해야 한다(4. 약물 상호작용 항 참조). 이 약과 관련된 이상반응에 대한 적절한 임상적 모니터링이 권고된다.

5) 사람면역결핍바이러스(HIV)와 다제내성 폐결핵 동시감염 환자

사람면역결핍바이러스와 다제내성 폐결핵 동시감염 환자에서 항레트로바이러스 제제와 이 약의 병용투여에 대한 임상 자료는 없으며, 항레트로바이러스 치료를 받고 있지 않는 사람면역결핍바이러스와 다제내성 폐결핵 동시 감염 환자(n=22)에서의 이 약 사용에 대한 임상 자료는 제한적이다(4. 약물 상호작용 항 참조).

6) 치료 실패

이 약은 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여되어야 한다. 이 약은 환자로부터 분리된 균주가 감수성을 보인 적어도 3가지 이상의 약물과의 병용요법으로만 사용되어야 한다. 이 약으로 치료 후 객담 배양 음성 전환에 실패하거나 재발한 환자로부터 분리한 균주는 베다퀼린 최소 억제 농도(MIC)가 측정되어야 한다.

4. 약물 상호작용

CYP3A4는 베다퀼린의 대사 및 항마이코박테리아 활성이 4-6배 약한 N-모노데스메틸 대사산물(M2) 형성에 관여하는 주요 CYP 동종 효소이다.

생체 외 시험에서 베다퀼린은 CYP450 효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5, CYP4A)의 활성을 유의하게 억제하지 않았으며, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4의 활성을 유도하지 않았다.

1) CYP3A4 유도제/억제제

베다퀼린의 노출은 CYP3A4 유도제와의 병용 투여로 인해 감소될 수 있으며 CYP3A4 억제제와의 병용투여로 인해 증가할 수 있다.

리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)

건강한 피험자를 대상으로 21일간 베다퀼린 300mg 및 리팜피신 600mg을 1일 1회 병용 투여한 약물 상호작용 시험에서, 베다퀼린에 대한 노출(AUC)은 52% 감소했다. 전신 노출 감소로 인한 베다퀴린의 치료효과 감소 가능성으로 인해, 베다퀼린과 리파마이신(리팜피신, 리파펜틴, 리파부틴) 또는 전신적으로 사용된 다른 강력한 CYP3A4 유도제의 병용투여는 피해야 한다.

케토코나졸(강력한 CYP3A4 유도제)
건강한 피험자를 대상으로 14일간 베다퀼린 400mg 1일 1회 및 4일간 케토코나졸 400mg 1일 1회 병용투여한 임상시험에서, 베다퀼린에 대한 노출(AUC)이 22% 증가했다. 전신노출 증가로 인한 이상반응의 잠재적 위험성으로 인해, 베다퀼린과 전신적으로 사용된 강력한 CYP3A4 억제제의 연속 14일 이상의 지속적 병용투여는 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 피해야 한다. 이 약과 관련된 이상반응에 대한 적절한 임상적 모니터링이 권고된다.

2) 기타 항생제
건강한 피험자를 대상으로 14일간 베다퀼린 400mg 1일 1회 및 5일간 이소니아지드 300mg 1일 1회 또는 5일간 피라진아미드 1000mg 1일 1회 병용투여로 인한 베다퀼린, 이소니아지드 또는 피라진아미드에 대한 노출(AUC)의 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않았다. 이 약과의 병용투여 시 이소니아지드 또는 피라진아미드의 용량조절은 요구되지 않는다. 다제내성 폐결핵 환자의 위약-대조 임상시험에서 이 약 병용투여 시 에탐부톨, 카나마이신, 피라진아미드, 오플록사신 또는 시클로세린의 약동학에 대한 주요한 영향은 관찰되지 않았다.

3) 항레트로바이러스 제제
사람면역결핍바이러스(HIV)와 다제내성 폐결핵 동시감염 환자에서 항레트로바이러스 제제와 이 약의 병용투여에 대한 임상자료는 없다(3. 일반적주의 항 참조)

로피나비르 400mg/리토나비르 100mg
건강한 피험자를 대상으로 베다퀼린 400mg 단회 투여와 로피나비르 400mg/리토나비르 100mg 반복 투여(24일간 1일 2회)와의 약물 상호작용 시험에서, 베다퀼린에 대한 노출(AUC)는 22% 증가했다[90% CI(11;34)]. 이 약과 로피나비르 400mg/리토나비르 100mg 병용투여 시 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 주의하여 병용투여 해야 한다(3. 일반적주의 항 참조).

네비라핀
사람면역결핍바이러스(HIV)감염 환자를 대상으로 베다퀼린 400mg 단회 투여와 네비라핀 200mg 반복투여(4주간 1일 2회)와의 약물 상호작용 시험에서, 베다퀼린에 대한 노출(AUC)의 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않았다. 네비라핀과의 병용투여 시 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다.

4) QT간격을 연장하는 약물
베다퀼린과 케토코나졸의 약물상호작용 시험에서 개별 약물을 반복투여 했을 때 보다 베다퀼린과 케토코나졸을 병용하여 반복 투여 했을 때 QTc에 대한 영향이 더 큰 것으로 나타났다. 이 약과 QT간격을 연장하는 다른 약물과 병용투여 했을 때 상가효과 또는 상승효과가 관찰되었다.
C209 임상시험에서, 제 24주에 클로파지민을 사용했던 피험자 17명의 QTc의 평균 증가(기준치로부터 평균 변화 31.9ms)는 제 24주에 클로파지민을 사용하지 않았던 피험자(기준치로부터 평균 변화 12.3ms)보다 더 컸다(3. 일반적주의 항 참조).

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

랫트와 토끼에서 수행된 베다퀼린의 생식발생독성시험에서 태자에 대한 유해한 영향의 증거는 나타나지 않았다. 이 시험에서 랫트에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에 비해 2배 높았다. 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 동물 생식발생독성시험이 항상 사람의 반응을 예측하지는 않기 때문에, 임신 중에는 이 약이 명백하게 필요한 경우에만 사용한다.

2) 수유부

베다퀼린 또는 그 대사산물이 모유로 배출되는지에 대해서는 알려져 있지 않았지만, 랫트의 유즙 중에서 이 약이 높은 농도로 나타났다. 이 약 임상 용량(AUC 비교에 근거함)의 1~2배를 투여한 랫트에서, 유즙 중 베다퀼린의 농도는 모체 혈장에서 관찰된 최고 농도보다 6-12배 더 높았다. 이러한 조건의 태자에서 대조군과 비교했을 때 수유기간 전반에 걸쳐 태자의 체중감소가 나타났다.

수유 중인 영아에서의 이상반응 발생 가능성 때문에, 산모의 약물치료 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 치료중단 여부에 대한 결정을 내려야 한다.

6. 소아에 대한 투여(18세 미만)

18세 미만의 소아 및 청소년에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 노인에 대한 투여

65세 이상 노인 환자에서 이 약의 사용에 대한 임상자료는 제한적이다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

베다퀼린의 약동학은 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에게 단회 용량 투여 후 평가되었다. 이러한 결과에 근거하여, 경증 또는 중등증 간장애 환자에게 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 베다퀼린은 중증 간장애 환자에서는 연구되지 않았으며, 이러한 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 이 약과 관련된 이상반응에 대한 임상적 모니터링이 권장된다(3. 일반적 주의 항 참조).

9. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신기능이 대부분 정상인 환자들을 대상으로 연구되었다. 미변화 베다퀼린의 신장배설은 유의하지 않다(<0.001%). 신장애 환자들을 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으나, 약동학 모델 분석 결과, 경증 또는 중등증의 신장애 환자에게 용량조절은 요구되지 않는다. 베다퀼린은 혈액 투석이나 복막 투석을 요하는 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자에서는 연구되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 급성 과량투여에 대한 치료 경험은 없다. 의도적 또는 우발적 과량투여의 경우 활력징후와 심전도(QT간격) 모니터링을 포함한 기본 생체기능을 유지하기 위한 조치를 취해야 한다. 흡수되지 않은 베다퀼린은 위 세척으로 제거할 수 있으며 활성탄 투여가 도움이 될 수 있다. 베다퀼린은 단백결합률이 높기 때문에 투석을 통해서는 혈장으로부터 베다퀼린을 유의하게 제거하기 어렵다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성・유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시 제2013-216호, 2013.8.30.)

- 제2조제7호 [별표 1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
- 제6조제1항 국제공통기술문서 작성
- 제28조제1항 희귀의약품

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2															3				4						5						6		7	8
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	△	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   - 단회투여독성시험자료
   - 반복투여독성시험자료
   - 유전독성시험자료
   - 생식발생독성시험자료
   - 기타독성시험자료 (국소독성시험, 유연물질, 광안전성)
5. 약리작용에 관한 자료
   - 효력시험자료
   - 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   - 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   - 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   - 임상시험자료집

	C208 1단계	C208 2단계[a]	C209
단계	탐색적 제2b상	**유효성 증명** **제2b상**	제2b상
디자인	위약대조, 이중맹검, 무작위배정		단일군, 공개라벨
서튜러	8주(2개월)	24주(6개월)	24주(6개월)

/위약 복용기간	서튜러/위약: 1-2주: 1일 1회 400mg, 3-8주: 주 3회 200mg	서튜러/위약: 1-2주: 1일 1회 400mg 3-24주: 주 3회 200mg	서튜러 1-2주: 1일 1회 400mg 3-24주: 주 3회 200mg
대상 피험자	새롭게 진단된 객담도말 양성 다제내성 폐결핵 환자 전-광범위내성 결핵(pre-XDR)환자 포함		객담도말 양성 다제내성 폐결핵 환자 전-광범위내성결핵 환자 포함. 광범위결핵 환자 포함[b]
피험자 수 (mITT)	44명 (서튜러군 21명/ 위약군 23명)	132명 (서튜러군 66명/ 위약군 66명)	205명
일차 평가변수	객담배양 음성전환까지의 시간		
이차 평가변수	객담배양 음성전환율		
기저약물[c]	피라진아미드 카나마이신 오플록사신 사이클로세린/테리지돈 에티오나마이드		NTP (National TB Program) 치료지침에 의거하여 선택
결과	8주(2개월)에서 객담배양 음성전환까지의 시간에서 서튜러군은 위약군 대비 더 많은 피험자가 더 빨리 배양전환에 도달했음.	24주(6개월)에서 객담배양 음성전환까지의 시간 중앙값은 서튜러 군에서 83일, 위약군에서 125일. (p<0.0001)	24주(6개월)에서 객담배양 음성전환까지의 시간 중앙값은 57일

[a] Pivotal Study

[b] 결핵균 분리주가 감수성을 가질 가능성이 있는 3가지 이상 항결핵제로 치료를 받은 경우

[c] 단, 의약품 공급부족 또는 피험자의 불내성으로 인한 약제 일부의 대체는 허용됨

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 서튜러정 외국 허가 사항 (FDA) 제출

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 본 신청품목은 의약품의품목허가・신고・심사규정 제2조 제5호 및 제28조에 의거, 희귀의약품으로 지정되어 검토되었음.
- 본 안유심사 검토결과, 18세 이상 다제내성 폐결핵 환자에게 베다퀼린을 다른 항결핵제들과 24주간 병용투여했을 때, 위약군과 비교하여 객담 배양 음성 전환까지의 시간에서 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었음. 관련규정 요건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.
- 다만, pivotal 임상시험(C208 2단계)에서 이 약 투여군(9/79, 11.4%)에서 위약군(2/81, 2.5%)

보다 통계적으로 유의하게 사망 사례가 높았으며, 그 원인이 밝혀지지 않았으므로, 국내 피험자에게 발생할 수 있는 중대한 이상반응 발생 위험 등을 평가할 수 있는 방안이 강구되어야 할 것으로 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1.1.1. 질병개요

- 결핵은 결핵균(M. tuberculosis)에 의해 유발되는 접촉성 세균 감염으로 주로 폐에 영향을 미치지만, 다른 기관으로 전파될 수 있음. 전세계 인구의 약 1/3, 즉 20억 명이 넘는 사람들이 결핵균에 감염되어 있으며, 이 중 대다수는 잠복성이지만 10%는 활동성 결핵감염으로써(흉부 X-ray 양성) 질병을 앓게 되며, 매년 2백만명이 결핵으로 사망함.
- 서튜러의 치료 대상 질병인 다제내성 결핵이란, 결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 가지 약제인 이소니아지드와 리팜핀에 동시에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생하는 결핵임. 다제내성 결핵은 약제 감수성 결핵에 비해 치료 결과가 훨씬 좋지 않아 약 60%의 치료 효과를 나타냄. WHO 보고에 따르면 2008년 전 세계적으로 440,000례의 다제내성 결핵이 발생한 것으로 추정되며, 이는 전세계 결핵 발생률의 3.6%에 해당함.

1.1.2. 기존 치료제

- 결핵 초치료는 2개월의 초기 집중치료기(initial intensive phase)와 4개월의 후기 유지치료기(maintenance phase)로 구분됨(2HRZE/4HR(E)). 2개월의 초기 집중치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨, 피라진아미드(HREZ)를 동시에 복용하여 급속히 증식하는 대부분의 결핵균을 신속히 제거함. 이어지는 4개월의 유지치료기에는 이소니아지드, 리팜핀, 에탐부톨(HRE)을 동시에 복용하여 천천히 간헐적으로 증식하는 결핵균의 집단을 제거하여 재발을 예방함.
- 현재 다제내성 결핵에 대한 확정적인 치료기준은 없으며, 국가별 결핵치료 가이드라인에 따라 약제의 선정 및 사용기간을 결정하고 있음. 다만 다제내성 결핵의 치료를 위한 약제의 정확한 선정이 치료결과에 결정적인 영향을 미친다는 점과 장기간 사용해야 하는 이차 항결핵제들에 다양한 부작용이 있다는 점을 고려하여, 다제내성 결핵의 치료는 치료경험이 많은 전문가에게 의뢰할 것을 권고하고 있음.
- 질병관리본부가 발행한 2011 결핵진료지침에 따르면 현재 다제내성 결핵의 치료처방으로 권고되는 사항은 다음과 같음.

권고요약

- 약제내성이 없을 것으로 추정되는 항결핵제를 최소한 4가지 이상 동시에 사용하여야 한다(IIIA).
- 항결핵 효과가 강력한 군에 포함된 약제부터 순차적으로 선정하여야 한다(IIIA).
- 약제를 선정할 때 약제감수성검사를 참조해야 하지만, 이미 사용중인 일차 항결핵제 및 4군, 5군에 포함된 약제에 대한 약제 감수성검사는 전적으로 신뢰하지는 말아야 한다(IIIE).
- 퀴놀론계 약제 중 레보플록사신 이나 목시플록사신을 우선적으로 사용하여야 한다(IIIA).
- 효과가 없는 약제의 조합에 새로운 약제를 한가지만 추가해서는 안된다(IIIE).
- 주사제는 최소한 초기 6개월 동안은 사용해야 하는데, 배양 음전 후 최소 4개월 동안은 유지되어야 한다(IIIA).
- 배양 음전 후 최소 18개월, 병변의 범위가 넓고 심한 경우에는 24개월까지 치료를 지속해야 한다(IIIA).

- 한편 세계보건기구(WHO)에서 제시한 다제내성 결핵환자의 약제 선정의 실제는 다음과 같음. 1단계부터 시작해서 효과가 있을 것으로 생각되는 2차 항결핵제가 4가지 이상 포함될 때까지 다음 단계로 진행하게 됨.

단계	요령	약제
1	일차 항결핵제 중 사용 가능한 약제 포함	피라진아미드, 에탐부톨, 리파부틴
2	주사제 중 하나를 선택	카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신, 스트렙토마이신
3	퀴놀론 중 하나를 선택	레보플록사신, 목시플록사신, 오플록사신, 가티플록사신
4	4군의 약제 중 필요한 개수 만큼 선택	p-아미노살리실레이트(PAS), 사이클로세린, 테리지돈, 프로티오아미드, 에티오나미드
5	4단계까지 거쳐도 4가지 약제가 구성되지 않으면 5군에 속한 약제 사용가능	아목시실린/클라불라네이트, 클라리스로마이신, 이소니아지드 고용량, 클로파지민, 리네졸리드, 티오아세타존*, 이미페넴

* HIV 감염자에서는 금기

- 이들 약제 중 이소니아지드, 리팜핀에 대한 감수성검사는 신뢰할 수 있지만, 다른 항결핵제에 대한 감수성 검사는 부정확한 경우가 많기 때문에 약제를 선정할 때에는 자세한 병력 청취를 통해 과거에 사용한 적이 없어 내성이 있을 가능성이 낮은 약제를 선정해야 함.
- 또한, WHO에서 결핵치료를 담당하는 의료진을 대상으로 발행한 '2011 Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis'에서 권고하는 이차 항결핵제의 처방구성은 다음과 같음. 하지만 모든 권고사항은 '모든 효과에 대한 추측은 매우 불확실함' 으로 정의되는 매우 낮은 질의 증거(very low quality evidence)임을 명시함으로써, 관찰연구 및 전문가 견해에 의존적인 다제내성결핵의 치료형태를 반증하고 있음.

Recommendations

3.1 In the treatment of patients with MDR-TB, a fluoroquinolone should be used (strong recommendation, ⊕◯◯◯/very low quality evidence).

3.2 In the treatment of patients with MDR-TB, a later-generation fluoroquinolone rather than an earlier-generation fluoroquinolone should be used (conditional recommendation, ⊕◯◯◯/very low quality evidence).

3.3 In the treatment of patients with MDR-TB, ethionamide (or prothionamide) should be used (strong recommendation, ⊕◯◯◯/very low quality evidence).

3.4 In the treatment of patients with MDR-TB, four second-line anti-tuberculosis drugs likely to be effective (including a parenteral agent), as well as pyrazinamide, should be included in the intensive phase[3] (conditional recommendation,⊕◯◯◯/very low quality evidence).

3.5 In the treatment of patients with MDR-TB, regimens should include at least pyrazinamide, a fluoroquinolone, a parenteral agent, ethionamide (or prothionamide), and either cycloserine or PAS (*p*-aminosalicylic acid) if cycloserine cannot be used (conditional recommendation, ⊕◯◯◯/very low quality evidence).

< 다제내성 결핵 환자의 이차 항결핵제 처방구성 권고사항 >

- 플루오로퀴놀론을 사용한다.
- 전 세대(earlier-generation) 플루오로퀴놀론 보다 뒷 세대(later-generation) 플루오로퀴놀론을 사용한다.
- 에티오아미드(또는 프로티온아미드) 를 사용한다.
- 효과가 있을 것으로 생각되는 4가지 이차 항결핵제(비경구제 포함)와 피라진아미드를 집중치료기에 포함한다.
- 피라진아미드, 플루오로퀴놀론, 비경구 약제, 에티오아미드(또는 프로티온아미드), 사이클로세린 또는 PAS(사이클로세린을 사용할 수 없는 경우)를 사용한다.

1.1.3. 현재 치료 형태의 한계점

- 현실적으로 다제내성 결핵 치료처방을 구성하기 위해 선택 가능한 항결핵제의 종류가 매우 제한적임.

<항결핵제 중 실제 처방 대상에서 제외되는 약제 및 이유>

군	선택 가능한 처방구성	선택 불가 이유
1	피라진아미드	• 에탐부톨: 사용할 수는 있지만, 표준 치료처방의 구성에 포함하지 않음[8] • 리파부틴: 리파마이신의 새로운 형태인 리파부틴은 리팜핀에 높은 교차내성을 보임[17] 즉, 이미 리팜핀에 내성인 다제내성결핵균에 내성발현 확률이 높음
2	주사제 중 한가지 선택	• 2군의 주사제인 카나마이신, 아미카신, 카프레오마이신 중 어느 한가지가 나머지 보다 효과가 좋다는 근거 없음[8] 즉, 세가지 약물은 모두 동일한 것으로 간주하여, 한가지만 선택함 • 스트렙토마이신: 다제내성 결핵 환자에게 사용을 권하지 않음[8]
3	퀴놀론계약물 중 한가지 선택	• 3군에 속한 플루오로퀴놀론 계열 약물은 모두 동일한 것으로 간주하여, 한 가지만 선택함. 단, 가급적 높은 세대의 약물로 선택[8]
4	에티오아미드 또는 프로티오아미드/ 사이클로세린 또는 테리지돈	• 경구용 이차 항결핵제약물 중 에티오아미드를 추가했을 때 치료 연계성이 가장 좋으므로 특별한 상호작용이 없다면 에티오아미드 또는 프로티온아미드를 선택[8] • 4군에서 1개 이상 약물이 필요하다면 두 번째로 사이클로세린을 선택[17] • 테리지돈은 사이클로세린 대체로 사용하며, 동등한 약효를 보임[17] • PAS: 효과가 가장 낮으므로, 총 5가지 약제를 구성할 수 없는 경우, 또는 사이클로세린 또는 에티오아미드를 사용할 수 없는 경우에만 사용[8] PAS와 에티오아미드(또는 피라진아미드)의 병용은 종종 위장관장애 및 갑상선기능저하증을 유발하므로 4군에서 3가지 약물을 선택해야 하는 경우에만 추가함[17]
5	-	• 5군의 약제는 약효가 입증되지 않아 WHO에서 표준요법으로 권고하지 않음[17]

- 위와 같이 선택 불가능한 약물을 제외하면 WHO 권고 표준처방인 [피라진아미드(1군), 주사제 중 한가지(2군), 퀴놀론계 중 한가지(3군), 에티오아미드 또는 프로티온아미드(4군), 시클로세린 또는 테리지돈(4군)] 에 추가로 치료효과 향상을 위해 추가할 수 있는 약제는 없음. 또한, 광범위한 질환에 대한 4가지 이상의 이차 항결핵제의 사용을 뒷받침할 근거가 없음을 WHO 가이드라인에 명시하고

있어, 결국 WHO 표준처방이 다제내성결핵 환자에게 현재로써는 최선의 방법임을 알 수 있음.

- 한편, 다제내성 결핵은 긴 치료기간에 비해 평균 치료성공률이 약 60%에 불과하기 때문에 환자의 치료 순응도가 낮은 점 또한 현재 치료방법의 한계점임. 약제 감수성 결핵 치료가 2개월의 초기 집중치료기와 4개월의 후기 유지치료기로 구분되는 것에 비해, 다제내성 결핵은 일차 항결핵제를 이용한 6개월 치료로 완치되지 않음. 따라서 더 긴 기간, 즉 최대 2년까지 최소 4가지 이상의 항결핵제로 치료를 받게 됨. 이 중 다제내성 결핵에서 반드시 포함되도록 권고되는 이차 약제는 약제감수성 결핵 치료에 사용되는 이소니아지드와 리팜핀 기반 요법보다 효과가 낮고 독성이 더 강하며 부작용이 많고 가격 또한 비싸 환자와 의료진 모두에게 쉽지 않은 선택임. 외래에서 치료받은 1,011명의 다제내성결핵 환자들을 대상으로 한 국내의 연구에 의하면 중도 탈락률이 39%에 이를 정도로 높았음.[11]

1.1.4. 새로운 치료제의 필요성

- WHO의 통계자료에 따르면 전세계적으로 매년 490,000명의 다제내성 결핵 환자가 발생하며, 다제내성 결핵의 발생이 높은 지역에서 HIV 감염률이 빠르게 증가한다는 중대한 문제점이 대두됨. WHO의 국가별 보고서에 의하면 2011년 한국의 결핵 환자 중 2.7%, 재발 중 14%가 다제내성결핵 환자임. 또한 다제내성 결핵 중 다수가 전염성이라는 점을 고려했을 때 그 심각성이 더해짐.
- 또한 결핵균이 이소니아지드와 리팜핀에 내성을 획득한 다제내성 결핵으로 발전한 경우 치료효과가 상대적으로 낮은 나머지 항결핵제들로 처방을 구성해야 하며, 2년에 이르는 긴 치료기간과 높은 부작용에도 불구하고 치료 성공률은 높지 않음.
- 2010년 국내의 다제내성 결핵환자의 완치율은 전국적으로 24% 정도 밖에 되지 않으며, 결핵을 전문적으로 치료하는 병원에서도 60% 안팎에 머무르고 있음. 2006년 WHO 보고에 따르면, 치료를 시작한 신규 또는 이전의 치료경험이 있는 다제내성 결핵환자의 치료 성공률은 60%(95%[CI]:55~66%)임. 적절히 관리 되지 못한 다제내성 결핵이 광범위내성 결핵으로 확대되었을 때, 치료 약제를 구성하기가 다제내성 결핵 보다 어려워 치료가 매우 어렵고 치료 성공률 또한 극히 낮아짐. 광범위내성 결핵은 환자의 절반이 3~7년 내에 사망할 만큼 치명적인 질환임.
- WHO 가이드라인에 따라 구성된 표준 5가지의 항결핵제로 기대할 수 있는 치료 성공률이 60%에 불과하며, 사실상 유효성 향상을 위해 추가적으로 사용할 수 있는 약물에 대한 근거가 없기 때문에, 교차내성 없이 병용투여로 사용할 수 있는 새로운 기전의 항결핵제의 개발이 절실한 상황임.

1.1.5. 기존 치료제들과의 안전성 비교

- C208 임상시험 결과에 따르면, MDR-TB 치료 요법과 병용된 24주 베다퀼린 투여요법은 기존 표준요법 대비 대체로 안전하고, MDR-TB 병용요법의 일부로서 내약성이 우수했음.

1.1.6. 기존 치료제들과의 유효성 비교

- 서튜러정의 임상시험 유효성 결과에서 5가지 항결핵제와 병용투여 했을 때 위약군 대비 객담 배양 음성전환까지 걸린 시간이 유의하게 짧아졌고, 배양 음전 비율이 유의하게 높아졌음.

	C208 2단계		C209
	BR+서튜러군 (N=66)	BR+위약군 (N=66)	서튜러군 (N=205)
24주 배양전환 시간 중앙값	83일	125일	57일
24주 배양전환율	78.8%	57.6%	79.5%

1.2. 약리작용기전

- 마이코박테리아에서 에너지 생산에 필수적인 ATP 합성효소를 특이적으로 억제함

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기 안정성 시험(25±2℃/60±5% RH, 24개월)과 가속 안정성 시험(40±2℃/75±5% RH, 6개월)을 진행한 결과, 모두 안정함

2) 가혹시험자료 : 광선, 온도

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기 안정성 시험(25±2℃/60±5% RH, 24개월)과 가속 안정성 시험(40±2℃/75±5% RH, 6개월)을 진행한 결과, 모두 안정함

2) 가혹시험자료 : 광선, 온도

3. 독성에 관한 자료

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
단회투여 독성시험	Mouse/CD-1	PO	단회	TMC207 0, 50, 200 and 800	Yes	최고용량까지 내약성 좋음
		IV	단회	TMC207 0, 12.5, 25 and 50	Yes	최고용량까지 내약성 좋음
	Rat/Sprague Dawley	PO	단회	TMC207 0, 50, 200 and 800	Yes	최고용량까지 내약성 좋음
반복투여 독성시험	Mouse/CD-1	PO	13 weeks	TMC207 0, 5, 10, 20 and 30	Yes	NOAEL=10 mg/kg 수컷 20mg/kg/일과 암컷 30mg/kg/일의 간 중량 증가 수컷 30mg/kg/일의 ALT, AST 증가 암수 20mg/kg/일의 CK 증가
	Rat/Sprague Dawley	PO	26 weeks+ 12주 휴약	TMC207-fumarate 0, 5, 10 and 20 20 (twice weekly)	Yes	NOAEL 미확립 LOAEL=5 mg/kg 치료관련 사망 없음 20mg/kg/일에서 체중감소, 체중증가, 대식세포 축적 10mg/kg/일에서 경미한 근질환 5mg/kg/일에서 renal corticomedullary mineralization 증가

		Dog/Beagle	PO	39 weeks+ 13주 휴약	TMC207-fumarate 0, 2, 6 and 18 14 (3x/week)	Yes	NOAEL=2 mg/kg 18mg/kg/일에서 체중감소, 탈수, 췌장 및 흉선 중량 감소, 황체 괴사 6 or 18mg/kg/일 에서 림프조직, 폐, 위 등에서 대식세포 축적
유전 독성 시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium TA98, 100, 102, 1535, 1537 with and without metabolic activation	in vitro	-	TMC207 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/plate	Yes	음성
	체외 마우스 림포마 TK	L5178Y mouse lymphoma cells	in vitro	-	TMC207 1-150 µg/mL (3h, ± S9) 1-70 µg/mL (24h, -S9)	Yes	음성
	체내 소핵	Mouse/CD-1	PO	단회	TMC207 0, 40, 160 and 640	Yes	음성
생식 발생 독성 시험	Seg I	Rat/Sprague Dawley	PO	수컷은 짝짓기 전 4주, 짝짓기동안부터 사망까지 최소 5주 투여. 암컷은 짝짓기 전 2주, 교배동안 및 교배 후 7일째까지 매일 투여	TMC207-fumarate 0, 1.5, 6 and 24	Yes	NOAEL=6mg/kg(수) NOAEL=24mg/kg(암) 수컷 24마리 중, 3마리가 새끼를 낳지 못함. 그러나, 교미, 수태능, 구조적(고환, 부고환) 이상에는 영향 없음.
	Seg II	Rat/Sprague Dawley (pregnant)	PO	교배 후 6~17일까지 매일 투여	TMC207 0, 5, 15 and 45	Yes	NOAEL=15mg/kg(어미) NOAEL=15mg/kg(태자) 최기형성 없음
		Rabbit/New Zealand White (pregnant)	PO	교배 후 6~19일까지 매일 투여	TMC207 0, 10, 30 and 100	Yes	NOAEL=30mg/kg(어미) NOAEL=100mg/kg(태자) 이상 최기형성 없음
	Seg III	Rat/Sprague Dawley	PO	교배 후 6일부터 이유기 20일까지 매일 투여	TMC207-fumarate 0, 5, 15 and 45	Yes	NOAEL=15mg/kg(어미) NOAEL=15mg/kg(새끼)
	Juvenile Study	Rat/Sprague Dawley	PO	Day 24~Day 60 of age	TMC207-fumarate 0, 5, 15 and 45	Yes	NOAEL=15mg/kg(새끼)
면역 독성 시험	T-cell dependent antibody response	Rat/Wistar	PO	4 weeks	TMC207-fumarate 0, 6, 20 and 60	Yes	NOAEL=6mg/kg not associated with an immunotoxic potential. non-specific and specific (antibody‐ediated) immune responses were not altered
	host resistance assay						

	T-cell dependent antibody response	Rat/Wistar	PO	4 weeks	TMC207 0, 6, 20 and 60	Yes	NOAEL=6mg/kg not associated with an immunotoxic potential.
	host resistance assay						non-specific and specific (antibody - ediated) immune responses were not altered
발암성시험		Rat	PO	24-month	TMC207 0, 2.5, 5, 10 and 20		진행중
광독성		3T3 Neutral Red uptake (NRU) assay	in vitro Balb/c 3T3 mouse fibroblasts	-	TMC207 0.03 to 14.95 mg/L (1 h exposure ± exposure to UVA light; evaluation 20 h after treatment)		phototoxic in the in vitro 3T3 NRU assay
		in vivo in pigmented rats (Rat/Long Evans)	PO	단회	TMC207 0, 25, 50 and 100 (exposure to xenon radiation at 8, 24, and 96 h after single dosing)		No skin reaction in lightly or darkly pigmented skin sites
국소독성시험 (국소내성시험)		Isolated bovine corneas	in vitro BCOP Assay	-	TMC207 20 g/g% suspension (4 h incubation, at 32°C)	Yes	non-eye irritant
		Rat/Long Evans	PO	단회	TMC207 0, 25, 50 and 100	Yes	No cutaneous or ocular responses No ophthalmological observations or histopathological changes in the eyes
		Skin Sensitizing Potential: LLNA	topical Mouse/CBA/Ca	Topical [25µl per ear]	TMC207 0% w/w 2.5% w/w 5% w/w 10% w/w		non-sensitizer
대사체(M2) 독성		Mouse/ C57Bl/6	PO	5 days	TMC207-fumarate 0, 80 and 100 M2 0, 100 and 130	No	M2 모든 용량에서 내약성 좋지 않음. 사망률 혼융, 황문근 변성이 주 원인으로 간주됨
유연물질 독성 (데브로모-퀴놀린= R601094)		Salmonella typhimurium TA98, 100, 102, 1535, 1537 with and without metabolic activation	in vitro	-	TMC207-fumarate spiked with 2% R601094 0, 15.63, 31.25, 39.06, 62.5, 78.13, 125, 156.25, 250, 312.5, 500, 625, 1000, 1250, 2500 µg/plate	Yes	음성

		in vitro	-	TMC207-fumarate spiked with 10% R601485 (=GA27) 0, 23.44, 39.06, 46.88, 78.13, 93.75, 156.25, 187.5, 312.5, 375, 625, 750, 1250, 1500, 2500 µg/plate	Yes	음성
	L5178Y mouse lymphoma cells	in vitro	-	TMC207-fumarate spiked with 2% R601094 9.375-300 µg/mL (3h, -S9) 9.375-300 µg/mL (3h, +S9) 1.172-300 µg/mL (24h, -S9)	Yes	
	Rat/Sprague Dawley	PO	14 days	TMC207-fumarate spiked with 2% R601094 and 2% R126988 (diastereomer B of R207910) 0, 6 (once daily), 6 (twice daily) (non-spiked and spiked groups)	Yes	Differences between spiked and non-spiked groups were minimal and not considered relevant toxicological differences

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

○ 주요 약력학

- TMC207은 M. tuberculosis (약물 감수성[DS]과 다제내성[MDR]), M. bovis 등 광범위한 마이코박테리아 종에 활성을 나타냄.
- 동물 모델에서, TMC207은 DS와 MDR-TB에 활성을 나타냄.
- 체외 및 체내 연구로부터 TMC207은 주로 M2와 소량의 M3 형성에 이르는 산화적 대사를 받음. M2의 체외 효능은 TMC207의 효능보다 약 5배 낮고, M3는 TMC207보다 187배 낮음. (TMC207, M2, M3의 MIC는 각각 0.03, 0.2, 5.6 mg/L)

○ 이차 약력학

- 히스타민2 수용기, 나트륨 경로와 도파민 수송체와의 상호작용을 제외하고, TMC207은 다양한 수용기와 이온 경로 대상 TMC207의 결합 친화성을 평가하는 이차 약력학 검사 연구에서 약물학 조정의 표적 외 독성학에서 낮은 가능성을 보여주었다.

나. 일반약리시험 또는 안전성약리시험

○ 중추신경계(GLP)

- 50 또는 200 mg/kg 체중의 수컷 SD rat에 TMC207을 단일 경구 투여는 신경 기능에 영향을 미치지 않았음.
- 800 mg/kg 투여는 행동에 약간 영향을 주었는데, 이는 운동성 활동량과 일탈적인 운동 정서와 센서 운동 반응이 증가한 것으로 입증되었음. 신경학적 장애에 대한 징후는 발견되지 않았음.

○ 심혈관계 (non-GLP, GLP)

- 체외 연구 결과 TMC207과 M2가 hERG 경로를 억제할 가능성이 있음
- 체내 ECG 평가는 9개월 동안 개를 대상으로 반복 투여 독성 연구에서 2/6-개월의 연구를 제외하고는 모든 연구에서 QT 연장은 나타나지 않았음.
- 6개월 간 1일 1회 10 mg/kg/일 또는 1주일에 2회 간헐적 140 mg/kg 투여는 QT 또는 심박동수에 어떤 영향도 주지 않았음. 심박동수의 감소 (22%까지)와 함께 나타나는 증가된 QT-간격 (25%까지)은 2개월 후 40 mg/kg/day로 투여한 개의 ECG에서 확인되었음. Fridericia 공식을 활용하여 심박동수 수정 후, QT-간격 (6%까지)의 증가를 보였음. 20 mg/kg/일로 투여량을 낮춘 후, QT 간격 연장과 심박동수의 감소는 제한된 범위까지만 보였고, QT 간격은 심박동수를 수정하면 더 이상 연장되지 않았음.

○ 호흡기계 (GLP)

- TMC207는 계측된 개를 대상으로 160 mg/kg까지의 단일 경구 투여 후 호흡기에 유의한 영향을 나타내지 않았음.

다. 흡수· 분포· 대사· 배설에 관한 시험자료

○ 흡수

- In vitro, in human colon carcinoma derived Caco-2 cell에서, TMC207과 M2의 transepithelial permeability는 낮았다. 그러나, TMC207은 preclinical species에서 잘 흡수되었기 때문에, moderate to high permeability를 가진 화합물로 간주될 수도 있음.
- TMC207 또는 M2의 이동이 P-glycoprotein(P-gp) 또는 multidrug resistance protein 1(MDR1)과 같은 apically located efflux transporter에 영향을 받지 않음. TMC207는 100 µM (55.1 µg/mL), M2는 20 µM (10.8 µg/mL)의 높은 농도까지 P-gp를 미미하게 억제할 뿐이므로, 두 가지 모두 사람에서 P-gp를 억제할 것으로 예상되지 않음.
- TMC207의 단일 경구 투여 후, absolute bioavailability은 개, 원숭이, 쥐에서 각각 36%, 40%, 79%
- mice, rats, dogs and monkeys에서 낮은 투여량일 때 0.5시간에서 8시간 사이에 TMC207의 최대 혈장 농도(Cmax)에 도달했고, 고용량 투여일 때 흡수가 더 느림.
- TMC207의 혈장농도-시간 프로파일은 mice는 2~3일, 수컷 쥐는 3~5일, 암컷 쥐와 원숭이는 6~9일, 개는 50일의 long terminal half-life와 함께 multi-phasic decline를 나타내었음.
- M2의 혈장농도-시간 프로파일은 개에서 15일의 terminal half-life를 나타내었음.
- mice에서 M2의 Cmax는 TMC207보다 2배 낮았고, 다른 동물 종에서는 현저하게 낮았다 (6-8배 낮음). 반면, mice에서는 parent drug보다 M2의 AUC가 3배 높았고, 개와 원숭이에서는 비슷하거나 약간 낮았음.

○ 분포

<혈장 단백질 결합과 혈구 분포>

- unlabeled TMC207의 plasma protein binding(PPB)은 mice, 쥐, 토끼, 원숭이와 건강한 남성 피험자를 대상으로 in vitro by equilibrium dialysis in plasma에서 연구되었음.
- 14C-TMC207은 2주 동안 400 mg q.d.으로 TMC207 치료를 받은 다제내성 결핵(MDR-TB)에 감염된 사람 피험자 에서 관찰된 최대 혈장 농도와 가까운 5 μg/mL의 TMC207 농도에서 모든 동물 종과 사람에서 99.9% 이상의 PPB로 혈장 단백질과 광범위하게 결합하였음. free fraction 농도는 검출 한계 이하였음.
- 사람의 혈장과 혈액에서 3H-M2의 PPB를 연구한 결과, M2 또한 남성의 경우 10 μg/mL에서는 99.8%, 30 μg/mL에서는 99.9%로 매우 높은 수준으로 결합하였음

<조직 분포>

- TMC207와 M2는 lipophilic(Log D > 4)이고, pKb가 약 9의 cationic amine function을 가지고 있으므로, cationic amphiphilic drugs(CADs)임. in vitro에서 이들은 phospholipidosis inducers 임. TMC207와 M2 모두 mice, 쥐, 개와 원숭이의 조직에 널리 분포하는 것으로 밝혀졌음. M2는 in vitro phospholipidogenic potential이 더 큰 것과 일치하여, TMC207 보다 더 광범위하게 조직에 분포되었음.
- 쥐와 원숭이에 14C-TMC207을 단일 경구 투여한 이후, 투여 후 4시간에서 24시간 사이에 조직 대부분에서 total radioactivity(TR)의 최고 농도를 관찰하였음. 높은 조직 TR 농도는 부신, 폐, 비장과 간에서 나타났고, 일반적으로 20에서 100 사이의 비율인 AUC-tissue-to-blood (AUC-T/B) 또는 AUC-tissue-to-plasma (AUC-T/P)를 나타냈음. 골수, 신장, 췌장, 지방과 같은 조직에도 상당한 분포를 나타내었음. 뇌로의 분포는 AUC-T/P 또는 T/B 비율이 일반적으로 1 이하이거나 1과 가까운 정도로, 훨씬 적게 나타났음. rat에서 TR의 분포 패턴은 수컷과 암컷이 비슷했지만, 암컷에서의 농도가 수컷에서의 농도보다 더 느리게 감소했음. 간, 폐, 비장의 TMC207 AUC는 총 AUC의 10~20% 사이인 반면, M2의 노출은 이러한 조직에서 TMC207의 노출보다 2배에서 5배 더 높았음.
- mice, 쥐, 개에 unlabeled TMC207의 반복 경구 투여시, TMC207과 M2의 광범위한 분포를 나타냈음. 쥐와 개에서 M2 plasma concentrations(AUC)가 TMC207와 비슷하거나 2배 낮은 사실에도 불구하고, M2 trough tissue concentrations는 이 세 개의 동물 종에서 TMC207의 농도보다 높았음. mice에서, 30 mg/kg/일 투여시, 신장, 폐, 장간막림프절, 난소, 근육 (요근, 사두근), 비장과 흉선에서 50 이상의 TMC207 trough concentration T/P ratios를 나타내었고, 더 낮은 비율이 간, 위, 심장 (T/P trough ratio = 15-40)에서 관찰되었음. 최고 M2-to-TMC207 ratios (> 20)은 신장, 간, 비장과 폐에서 나타났음.
- rat와 개에서는, trough level T/P ratio이 일반적으로 30 이상으로 TMC207의 tissue trough concentrations는 폐, 비장, 부신(쥐만 해당), 림프절, 췌장(개만 해당)과 흉선에서 높았음. M2의 trough concentrations는 일반적으로 쥐에서는 TMC207의 농도보다 3배 이상 높았고, 개에서는 2배에서 4배 높았음. rat의 경우, TMC207과 M2의 tissue trough concentrations는 일반적으로 수컷보다는 암컷에서 더 높았고, 대부분의 조직에서 dose-proportionally에서 more than dose-proportionally로 증가했음.

○ 대사

- 모든 preclinical species과 사람에서, TMC207은 Phase I reactions을 통해 대사되며, 가장 중요한 경로는 M2의 N-demethylation임. 이후 두 번째 N-demethylation에 의한 M3 생성, oxidation, epoxidation으로 이어짐. mice, rat, 개, 원숭이와 사람에게 TMC207을 경구 투여한 이후 체내 chiral conversion은 발생하지 않았음.
- 쥐, 개와 원숭이에 14C-TMC207(푸마르산염)의 단일 경구 투여 이후, TMC207은 혈장 샘플에서 주요 순환 구성 요소였음. M2는 모든 preclinical species과 사람에서 주요 순환 대사 물질이었음. 특히, mice에서 M2 형성 과정은 광범위해서 5~30mg/kg/일 28일~13주 반복 투여 후 M2 (AUC0-24h)는 parent compound의 노출보다 2~7배 가량 높게 나타났음. 그러나, M2 형성은 쥐와 개의 경우 덜 광범위하게 나타났고, 사람의 경우는 더욱 낮음. M2-AUC0-24h 혈장 수준은 일반적으로 TMC207의 반복 투여에서 쥐와 개에서 TMC207의 혈장 수준보다 비슷하거나 2배 가량 낮았고, MDR-TB와 함께 sputum smear-positive pulmonary infection을 가진 환자에서는 3.5배에서 4.5배 가량 낮았음.
- CYP3A4는 사람의 in vitro in human liver microsomes에서 조사될 때 TMC207 대사에 관여하는 주요 CYP임. 저온 보존된 사람의 주요 간세포 배양에서 TMC207의 10 μM까지 농도에서 CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9과 CYP2C19 activities를 유도하지 않았음.
- CYP에 대한 TMC207과 M2의 inhibition potential을 human liver microsomes에서 조사하였을 때, TMC207은 164 μM의 IC50를 보이는 CYP1A2를 제외한, 모든 CYP에서 검사된 최고 농도(300 μM)보다 더 높은 IC50 값으로 CYP 활동을 매우 약하게 억제하거나 아예 억제하지 않았음. M2의 CYP 활동 억제는 CYP2B6 (IC50 = 2.6 μM), CYP2D6 (IC50 = 5.2 μM), CYP2C19 (IC50 = 13.1μM)와 CYP3A4 (IC50 =9.2 μM)로 나타났음. CYP3A4/5 (IC50 = 39.6-47.1 μM)에서는 moderate inhibition을 보였음. 그러나 inhibition in vivo in humans은 사람의 M2 최대 혈장 농도(mean Cmax in plasma < 0.9 μM)가 체외에서 측정된 IC50 값보다 더 낮기 때문에 제한적임. 그러므로 TMC207과 병용투여된 약물의 대사 유도나 억제로 인해 DDIs는 없을 것으로 판단됨.

○ 배설

- 6 mg/kg (쥐) 또는 10 mg/kg(개, 원숭이)로 단일 경구 투여 후 쥐, 개, 원숭이에서 14C-TMC207(-푸마르산염)의 배설을 조사하였음. TR은 천천히 배설되었고, 대부분은 대변으로 배설되었음. TR의 largest fraction(쥐의 30-37%, 수컷 개의 32.4%)은 투여 후 첫 24시간 동안 대변으로 배설되었고, 대부분이 unabsorbed compound임. TR의 매우 적은 비율(1.4-4%)만이 소변으로 배설되었음. 총 배설은 광범위한 분포와 조직에서 느린 배출로 인해 쥐는 투여 후 9일에 투여량의 70-85%, 개는 투여 후 2주에 투여량의 56%, 원숭이는 투여 후 2주에 투여량의 71%로, collection period의 종료에도 여전히 incomplete했음.
- 유즙분비는 산전 및 산후 쥐 발달 연구에서 입증되었는데, TMC207과 M2의 유즙분비는 출산 후 14일까지 어미에서 측정된 해당 혈장 농도보다 4배에서 12배 가량 더 높았음. M2의 유즙 농도는 해당 모화합물의 수준보다 1.5배에서 6배 더 낮았음.

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

- TMC207 대사를 억제할 가능성 있는 33개의 약물에 대하여 30분 동안 14C-TMC207 2 μM와 다른 억제제와 함께 배양한 사람의 간 마이크로솜으로 연구하였음. 리토나비어, 이트라코나졸, 암

프레나비어와 아타자나비어는 이러한 화합물과 TMC207사이에 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용을 발생시킬 수 있는 해당 치료 혈장 농도 이하(< 1 μg/mL)의 IC50 값을 가진 가장 강력한 억제제로 나타났음. 그러나 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸(AUC0-24h와 Cmax 각각 22와 9% 증가)과 단기간 병용 투여 한 건강한 자원자에서 TMC207 노출의 modest increase을 관찰하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법
- 신청 용법·용량 : 제 1-2주: 400mg(100mg 4정) 1일 1회, 제 3-24주: 200mg(100mg 2정) 주당 3회(투여 간격은 최소 48시간 이상) 이 약의 총 치료 기간은 24주이다. 이 약은 생체이용률을 높이기 위해 음식과 함께 복용해야 한다. 이 약은 물과 함께 정제 그대로 복용해야 한다.

가. 임상시험자료집

- 임상시험성적자료집: 2b상 3건

	C208 1단계	C208 2단계[a]	C209
단계	탐색적 제2b상	**유효성 증명** **제2b상**	제2b상
디자인	위약대조, 이중맹검, 무작위배정		단일군, 공개라벨
서튜러/위약 복용기간	8주(2개월) 서튜러/위약: 1-2주: 1일 1회 400mg, 3-8주: 주 3회 200mg	24주(6개월) 서튜러/위약: 1-2주: 1일 1회 400mg 3-24주: 주 3회 200mg	24주(6개월) 서튜러 1-2주: 1일 1회 400mg 3-24주: 주 3회 200mg
대상 피험자	새롭게 진단된 객담도말 양성 다제내성 폐결핵 환자 전-광범위내성 결핵(pre-XDR)환자 포함		객담도말 양성 다제내성 폐결핵 환자 전-광범위내성결핵 환자 포함. 광범위결핵 환자 포함[b]
피험자 수 (mITT)	44명 (서튜러군 21명/ 위약군 23명)	132명 (서튜러군 66명/ 위약군 66명)	205명
일차 평가변수	객담배양 음성전환까지의 시간		
이차 평가변수	객담배양 음성전환율		
기저약물[c]	피라진아미드 카나마이신 오플록사신 사이클로세린/테리지돈 에티오나마이드		NTP (National TB Program) 치료지침에 의거하여 선택
결과	8주(2개월)에서 객담배양 음성전환까지의 시간에서 서튜러군은 위약군 대비	24주(6개월)에서 객담배양 음성전환까지의 시간 중앙값은 서튜러 군에서 83일,	24주(6개월)에서 객담배양 음성전환까지의 시간 중앙값은 57일

	더 많은 피험자가 더 빨리 배양전환에 도달했음.	위약군에서 125일. (p<0.0001)	

[a] Pivotal Study

[b] 결핵균 분리주가 감수성을 가질 가능성이 있는 3가지 이상 항결핵제로 치료를 받은 경우

[c] 단, 의약품 공급부족 또는 피험자의 불내성으로 인한 약제 일부의 대체는 허용됨

▶ **임상시험 요약 [C208 2단계]**

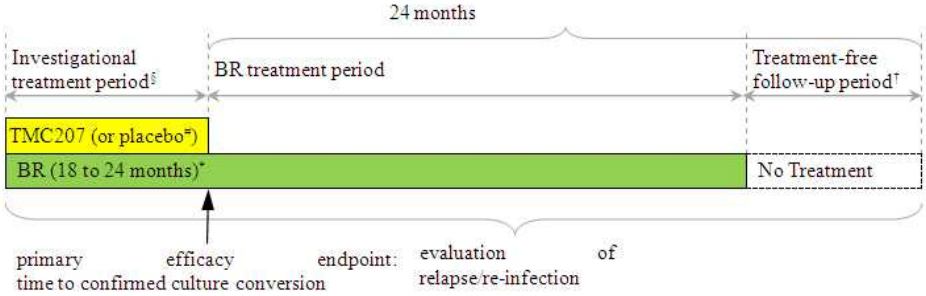
- **제목 :** 다제내성의 결핵균(MDR-TB)에 감염된 객담 도말 양성 폐감염 피험자들에서 베다퀼린의 항균작용, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 2상 위약대조 이중맹검 무작위배정 시험*(96주 추적조사 기간 진행중)*

- **목적 :** 객담 도말 양성 폐 결핵균 감염으로 최근 진단된 피험자들이 24주 동안 기존요법(BR)에 베다퀼린을 추가했을 때 위약 대비 베다퀼린의 항균작용 우월성을 입증하는 것

- **대상환자(n) :** 다제내성 폐결핵 환자(160명)

- **시험군 및 대조군**
  - 시험군 : 표준 5가지의 항결핵제 병용요법 + 베다퀼린 24주 치료
  - 대조군 : 표준 5가지의 항결핵제 병용요법 + 위약 24주 치료
  - 베다퀼린은 처음 2주 동안은 400 mg 하루 1회, 그 다음 22주 동안은 200 mg 1주 3회로 투여

- **제 2b상 임상시험 연구디자인 및 치료기간**



§ C208 1단계 : 2개월. C208 2단계 및 C209 : 6개월

위약은 C208 1단계, 2단계에서 투여되었으며, C209에선 투여되지 않음

* 기저요법은 처음 음성 배양이 확정된 후 최소 12개월로 단축 가능

† 치료가 24개월 이전에 종료되었을 경우 C208 1단계는 최소 2개월. C208 2단계 및 C209은 최소 6개월

- **시험 평가변수**
  - 1차 평가변수 : 객담배양 음성전환까지의 시간
  - 2차 평가변수 : BR과 병행하여 여러 용량의 베다퀼린을 투여하는 피험자들의 혈장 및 가래에서 베다퀼린 및 N-모노데스메틸 대사체(N-M2)의 약동학을 치료 도중과 중단 후에 조사하고, 항균작용과 내약성/안전성에 대한 약동학/약역학 관계를 탐구하며, 베다퀼린 또는 위약을 BR에 추가한 24주 치료의 안전성과 내약성을 평가 및 비교하는 것

- **시험결과 (유효성):**
  - 제 24주(6개월) 일차 유효성 분석에서 객담배양 음성전환까지의 시간 중앙값은 서튜러 군에서는 83일이었고 위약군에서는 125일이었음(p<0.0001; hazard ratio, 95% CI: 2.44[1.57; 3.80]).

- 2차 유효성 평가변수인 객담배양 음성 전환율에서 음성 전환을 나타낸 환자의 mITT군 비율은 서튜러군에서 52/66(78.8%)이고 위약군에서 38/66(57.6%)이었음.

- **시험결과 (안전성):**
  - 위약 대조 C208 1단계 및 2단계의 서튜러군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(피험자의 20.0% 이상)은 구역, 관절통, 두통, 고요산혈증 및 구토였음. 구역, 관절통 및 두통은 위약군 대비 서튜러군에서 더 빈번하게 발생했으며, 고요산혈증 및 구토를 경험한 피험자 비율은 서튜러군과 위약군에서 유사했음. 대부분의 이상반응은 1또는 2등급이었음. 최소 3등급 이상반응의 발생에 대해서는 두 군간에서 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.
  - 서튜러 치료에 연관된 주요 안전성 결과는 아미노전달효소의 증가 및 QT연장임. 서튜러 치료 동안 간 아미노전달효소가 증가하는 경향이 있었지만, 서튜러로 인한 중증 간 독성 사례는 없었음.
  - 중등도의 QTcF 간격 연장 사례는 서튜러군에서 더 빈번하게 발생했음. 이상반응으로 간주된 QTcF간격 연장은 적었으며, 단 1건만이 치료를 제한(treatment-limiting)했고 중대한 이상반응(ECG QT연장)으로 보고되었음. 시험 치료기간 동안 평균적인 QTcF 간격 연장은 위약군 및 서튜러군 모두에서 관찰되었지만 서튜러군에서 더 현저했음. 기저선으로부터의 QTcF간격 연장은 서튜러 치료 첫 2개월 간 증가했으며 이후 6개월까지는 유지되었음. 6개월 이후 서튜러군에서의 QTcF 간격 연장은 회복되었음. 서튜러에 연관된 QTcF 간격의 증가는 중등도이며 일상 임상 모니터링으로 관리가 가능하다고 판단되었음.
  - 위약 대조의 C208(1단계 및 2단계)에서 서튜러군의 미생물학적 결과가 우세했음에도 불구하고 서튜러군과 위약군 사이의 사망자 수 불균형이 나타났음. 사망자 수의 불균형은 C208 2단계에서 기인하는데, 서튜러군 피험자의 10/79(12.7%), 위약군 피험자의 2/81(2.5%)가 사망했음. 사망의 원인이 다양하고(결핵에 의한 사망은 1건 이상 보고됨), 마지막 서튜러 또는 위약 투여 후 사망까지의 시간의 범위가 넓기 때문에(범위; C208 1단계에서 115-504 일, C208 2단계에서 2-911일) 서튜러군에서 사망률이 증가한 원인은 아직 불명확함. 시험 치료기간 동안 발생한 사망은 1건임. 임상시험자에 따르면 서튜러군에서 발생한 사망들 중 어느 것도 서튜러와 관련있는 것으로 여겨지지 않았음. 문헌에 따르면, 제 2b상 시험들에서 사망한 피험자 비율(즉, 4.1%, 다제내성 결핵 피험자 440명 중 18명)은 낮은 것이었음. 문헌상의 다제내성 결핵 환자의 사망률은 8~21%로 통상 10%를 초과했음.

나. 가교자료 : 제출면제 (희귀의약품)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 서튜러정 외국 허가 사항 (FDA) 제출

끝.