의약품 품목 변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021-07-28</td><td>접수번호</td><td>20210197359</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품 변경허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오츠카제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">델티바정50밀리그램(델라마니드)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">델라마니드</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(536.0 mg) 중 델라마니드 50.0 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">○ 유효균종
결핵균 (Mycobacterium tuberculosis)

○ 적응증
18세 이상 성인, 체중 30kg 이상의 소아 및 청소년에서의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법
다제내성 폐결핵이란 환자로부터 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신에 대해 생체 외 내성을 갖는 것으로 정의된다. 이 약은 다른 효
과적인 치료 요법을 제공할 수 없을 경우에 사용하며, 직접 복약 확인치료 (Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다.
이 약을 처방하는 의사는 병용약물의 선정 및 사용 기간에 대한 결핵
진료지침을 참조해야 한다.
제한적 사용
결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵(예, 중추신경계, 뼈) 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.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 결핵진료지침에 따라 다제내성폐결핵의 치료를 위한 적절한 병용요법의 일부로서 투여되어야 한다.
이 약을 사용한 치료 전반에 걸쳐, 그리고 이 약의 마지막 복용 후 환자는 결핵진료지침에 따라 해당 병용 약물 복용을 지속해야 한다.
이 약은 식사와 함께 복용한다.

○ 성인의 권장용량
성인에서 권장용량은 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
○ 소아 및 청소년의 권장용량
- 체중 50kg 이상: 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
- 체중 30kg 이상 50kg 미만: 1회 50mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
복용을 잊었을 경우</td></tr>
</table>

		복용을 잊은 경우, 잊은 약은 생각난 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 가깝다면 잊은 약은 복용하지 않고 원래 투여 일정대로 복용한다.		
최종 허가 사항	변경허가 일자	2022.05.25.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(2014.4.28. 허가), PMDA(2014.7.4. 허가) 등		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정
심사부서		종양항생약품과	심사담당자	윤호엽, 백주현, 김영림
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

○ 유효균종
결핵균 (Mycobacterium tuberculosis)

○ 적응증
18세 이상 성인, 체중 30kg 이상의 소아 및 청소년에서의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법
다제내성 폐결핵이란 환자로부터 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신에 대해 생체 외 내성을 갖는 것으로 정의된다. 이 약은 다른 효
과적인 치료 요법을 제공할 수 없을 경우에 사용하며, 직접 복약 확인치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다.
이 약을 처방하는 의사는 병용약물의 선정 및 사용 기간에 대한 결핵
진료지침을 참조해야 한다.
제한적 사용
결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵(예, 중추신경계, 뼈) 치료 및 비결핵성 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.

○ 용법·용량

이 약은 결핵진료지침에 따라 다제내성폐결핵의 치료를 위한 적절한 병용요법의 일부로서 투여되어야 한다.
이 약을 사용한 치료 전반에 걸쳐, 그리고 이 약의 마지막 복용 후 환자는 결핵진료지침에 따라 해당 병용 약물 복용을 지속해야 한다.
이 약은 식사와 함께 복용한다.
○ 성인의 권장용량
성인에서 권장용량은 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
○ 소아 및 청소년의 권장용량
- 체중 50kg 이상: 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
- 체중 30kg 이상 50kg 미만: 1회 50mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
복용을 잊었을 경우
복용을 잊은 경우, 잊은 약은 생각난 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 가깝다면 잊은 약은 복용하지 않고 원래 투여 일정대로 복용한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
이 약의 투여로 QT간격 연장이 발생할 수 있다. QT간격을 연장시키는 다른 약물과의 병용은 QT연장 상가효과를 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약에 과민증이 있는 환자.

2) 혈청 알부민 2.8g/dL 미만

3) 강력한 CYP3A 유도제와의 병용(예. 카바마제핀)

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 이 약을 투여하면 안 된다(유당 함유 제제에 한함).

3. 이상반응

이 약과 최적화된 기본요법 (OBR, Optimised Background Regimen)을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응(발생률 >10%)은 구역(32.9%), 구토(29.9%), 두통(27.6%), 불면증(27.3%), 어지러움(22.4%), 귀울림(16.5%), 저칼륨혈증(16.2%), 위염(15.0%), 식욕감소(13.1%) 및 무력증(11.3%)이었다.

아래의 약물이상반응 및 빈도는 2개의 위약 대조 임상시험(이 약과 최적화된 기본요법 투여 환자 662명 및 위약과 최적화된 기본요법 투여 환자 330명) 결과를 기반으로 한다. 약물이상반응은 MedDRA System Organ Class(SOC) 및 Preferred Term(PT)에 의해 기재되었으며 아래의 빈도범위를 따른다.

매우 흔한 (≥1/10)

흔한 (≥1/100 to <1/10)

흔하지 않은 (≥1/1,000 to <1/100)

드문 (≥1/10,000 to <1/1,000)

매우 드문 (<1/10,000)

미상 (유용한 자료로부터 계산될 수 없는 경우)

표. 약물이상반응

SOC	흔하지 않게	흔하게	매우 흔하게
감염	대상포진 구강인두칸디다증 어루러기*		
혈액 및 림프계	백혈구감소증 혈소판감소증	빈혈* 호산구증가증*	망상적혈구증가증
대사 및 영양	탈수 저칼슘혈증 고콜레스테롤혈증	고중성지방혈증	저칼륨혈증 식욕감소 고뇨산혈증*
정신계	공격 피해망상장애 공황장애 우울한 기분이 동반된 조절장애 신경증 불쾌감 정신장애 수면장애 성욕증가*	정신병적 장애 초조 불안 및 불안장애 우울증 및 우울한 기분 안절부절	불면

신경계	기면 balance disorder 척수신경근통 수면의 질 낮음	말초신경병증 졸림* 지각감퇴	어지러움* 두통 지각장애 떨림
눈	알레르기성 결막염*	안구건조 눈부심	
귀 및 미로		귀의 통증	귀울림
심장	1도 심방실 차단 심실 주기외수축* 심실위 주기외수축		두근거림
혈관		고혈압 저혈압 혈종* 안면홍조*	
호흡, 흉부 및 종격		호흡곤란 기침 구강인두통 인후 자극 인후 건조* 콧물*	각혈
위장관	연하곤란 구강 감각이상 복부의 압통	위염* 변비* 복통 하복부통증 소화불량 복부불쾌감	구토 설사* 구역 상복부통증
간담도	간기능 이상		
피부 및 피하조직	탈모* 호산구성농포성모낭염* 전신성 소양증* 홍반성 발진	피부염 두드러기 소양성 발진* 소양증* 반구진성 발진* 발진* 여드름 다한증	
근골격계 및 결합조직		골연골증 근육약화 근골격통* 옆구리 통증 사지 통증	관절통* 근육통*
신장 및 비뇨기	뇨 저류 배뇨장애* 야뇨증	혈뇨*	
일반 및 투여부위상태	작열감	발열* 가슴통증	무력증

		권태감 가슴 불편감* 말초성 부종*	
검사	심전도 상 ST분절 억제 아미노전환효소 증가* 부분트롬보플라스틴활성화시간의 연장* 감마글루타민전환효소 증가* 혈액 코르티솔 감소 혈압 증가	혈액 코르티솔 증가	심전도 상 QT 연장

* 이러한 반응들의 빈도는 최적화된 기본요법과 위약을 함께 투여받은 그룹보다 최적화된 기본요법에 이 약을 함께 투여받은 그룹에서 더 낮았다.

심전도 QT 간격의 연장
하루 총 투여량으로 이 약 200mg을 투여 받은 제 2상, 3상 임상시험 환자에서, 위약으로 보정된 베이스라인으로부터의 QTcF 평균 증가치는 1개월 시점에서 4.7-7.6ms, 2개월 시점에서 5.3ms-12.1ms의 범위였다. 500ms보다 큰 QTcF 간격을 보인 환자의 비율은 하루 총 투여량으로 이 약 200mg을 투여받은 환자에서 0.6%(1/161)-2.1%(7/341)의 범위였고, 위약과 최적화된 기본요법을 투여받은 환자에서는 0%(0/160)-1.2%(2/170)의 범위였다. 베이스라인으로부터의 QTcF 변화가 60ms보다 큰 환자의 비율은 하루 총 투여량으로 이 약 200mg을 투여받은 환자에서 7.5%(12/161)-10.3%(35/341), 위약을 투여받은 환자에서는 0%(0/160)-7.1%(12/170)의 범위였다.

두근거림
이 약 100mg과 최적화된 기본요법을 1일 2회 투여받은 환자에서 발생빈도는 8.1%(흔한)였고, 이에 비해 위약과 최적화된 기본요법을 1일 2회 투여받은 환자에서 발생빈도는 6.3%였다.

소아 환자군
6-17세의 소아 및 청소년 13명에서의 임상시험(13. 전문가를 위한 정보 참고)에 기초할 때, 소아에서 약물이상반응의 빈도, 유형 및 중증도는 성인에서와 유사할 것으로 예상된다. 6세 미만의 소아에 대해서는 이용 가능한 임상시험 안전성 자료가 없다.

4. 일반적 주의
1) 내성의 발현
이 약은 WHO가 권고한 바와 같이 이 약에 대한 내성의 발현을 억제하기 위해 다제내성결핵의 치료를 위한 적절한 병용요법으로서만 사용해야 한다.

2) QT 연장
이 약을 투여한 환자에서 QT의 연장이 관찰되었다, 이 연장은 치료 초기 6~10주에 서서히 증가하여 그 이후에는 안정한 상태로 유지되었다. QTc의 연장은 이 약의 주요 대사체인 DM-6705와 매우 밀접한 연관성을 보였다. 혈장 알부민과 CYP3A가 DM-6705의 생성과 대사를 조절한다.
일반적으로 이 약의 투여 시작 전과 투여기간 동안 월 단위로 심전도를 측정하도록 권고된다. 이 약의 첫 투여 전이나 투여 중에 QTcF가 500ms를 초과하는 경우에는 이 약의 투여를 시작하지 않거

나 투여를 중지해야 한다. 이 약의 투여 중 QTc 간격이 450(남성)/470(여성)ms를 초과한다면 이러한 환자들에서는 심전도를 더 빈번히 관찰해야 한다. 또한, 베이스라인에서 칼륨과 같은 혈장 전해질을 측정하고, 만약 정상치가 아니라면 교정하도록 한다.

심장위험요소
이 약은 다음의 환자에서는 이익이 위험을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여를 시작해야 한다. 이러한 환자들은 투약기간 내내 심전도를 매우 빈번히 관찰해야 한다.
- 선천적 QTc 연장증후군 또는 QTc의 연장이나 500ms를 초과하는 것으로 알려진 임상적인 상태
- 증상적 심부정맥의 병력 또는 임상적으로 연관된 서맥
- 중증의 고혈압, 좌심실비대증(심근비대 포함)과 같은 부정맥의 선행적 심장 상태 또는 좌심실 박출률 저하를 동반한 선천적 심부전
- 전해질이상 특히, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증
- QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약제의 복용(아래 기술된 약제를 포함하나, 이로 제한되지는 않다.)
- 항부정맥제(아미오다론, 디스오피라미드, 도페틸리드, 이부틸리드, 프로카인아미드, 퀴니딘, 히드로퀴니딘, 소탈롤)
- 신경이완제(페노티아진, 서틴돌, 설토프라이드, 클로르프로마진, 할로페리돌, 메소리다진, 피모지드 또는 티오리다진), 항우울제
- 항생제
- 마크로리드(에리스로마이신, 클래리스로마이신)
- 목시플록사신, 스파르플록사신
- 베다퀼린
- 트리아졸 항진균제
- 펜타미딘
- 사퀴나비르
- 비 진정성 항히스타민제(테르페나딘, 아스테미졸, 미조라스틴)
- 시사프리드, 드로페리돌, 돔페리돈, 베프리딜, 프로부콜, 레보메타딜, 메타돈, 빈카알칼로이드, 삼산화비소

저알부민혈증
임상시험에서 저알부민혈증은 이 약을 투여받는 환자에서 QTc 간격이 연장될 위험을 증가시켰다. 이 약은 알부민이 2.8g/dL 미만인 환자에게 투여되어서는 안된다. 혈장알부민이 3.4g/dL 미만이거나, 투여기간 동안 혈장알부민이 이러한 범위로 감소된 적이 있는 환자는 이 약의 투여기간 내내 매우 빈번히 심전도 측정을 받아야 한다.

강력한 CYP3A 억제제와의 병용
이 약을 강력한 CYP3A 억제제(로피나비르/리토나비르)와 병용하는 것은 QTc 연장과 연관된 이 약의 대사체인 DM-6705의 노출을 30% 증가시키게 된다. 그러므로, 만약 이 약과 CYP3A의 강력한 억제제를 병용하는 경우에는 이 약의 투여기간 내내 심전도를 매우 빈번히 측정하도록 해야한다.

퀴놀론과의 병용
60ms을 넘는 모든 QTcF의 연장은 병용되는 불소화퀴놀론(fluoroquinolone)과 연관되어 있다. 그러므로 만약 다제내성결핵에 대한 적절한 치료요법을 구성하기 위해 병용이 불가피하다면 이 약의 투

여기간 내내 심전도를 매우 빈번히 측정하도록 권고한다.

3) 운전 혹은 기계조작과 관련한 연구는 수행되지 않았다. 이러한 기능에 영향을 미칠 만한 이상반응을 경험하는 경우(예를 들어, 두통 또는 떨림이 매우 빈번한 경우)라면 운전 또는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

5. 약물 상호작용

이 약의 대사경로는 아직 완전히 밝혀지지 않았다.
In-vitro 연구에서, 이 약은 CYP450의 isozymes을 억제하지 않았다.
In-vitro 연구에서 정상상태의 최고혈중농도보다 약 5~20배 큰 농도에서 이 약과 이 약의 대사체들은 MDR-1(p-gp), BCRP, OATP1, OATP3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 및 BSEP에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 소화관에서의 농도는 최고혈중농도의 배수(multiple)보다 훨씬 크기 때문에 이 약은 이러한 수송체들에 대해 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다.

1) CYP450 3A4 유도제
건강한 피험자 대상 약물상호작용 시험에서 이 약(1일 200mg)과 CYP3A4의 강력한 유도제(리팜피신 1일 300mg)의 15일 연속 병용투여 시 이 약의 노출은 45%까지 감소되었다. 이 약(1일 2회 100mg)과 약한 유도제인 에파비렌즈(efavirenz)(1일 600mg)을 10일동안 병용투여 시 임상적으로 연관된 이 약의 노출 감소는 관찰되지 않았다.

2) 항 HIV제
건강한 피험자 대상 약물상호작용 시험에서 이 약은 14일간 단독으로 투여(1일2회 100mg), 테노포비르(1일 300mg) 또는 로피나비르/리토나비르(1일 400/100mg)과 병용투여 및 10일간 에파비렌즈(1일 600mg)와 병용투여되었다. 테노포비르와 에파비렌즈와 같은 항 HIV제와 병용 시 이 약의 노출은 변화가 없었지만(차이 25% 미만), 로피나비르/리토나비르를 포함하는 항 HIV제와 병용시에 이 약의 노출은 약간 증가되었다.

3) 항결핵제
건강한 피험자 대상 약물상호작용 시험에서 15일간 이 약의 단독투여(1일 200mg) 및 리팜피신/이소니아지드/피라진아미드(1일 300/720/1800mg) 또는 에탐부톨(1일 1100mg)과 함께 투여되었다. 병용된 항결핵제(리팜피신/이소니아지드/피라진아미드)의 노출은 영향을 받지 않았다. 이 약의 병용은 에탐부톨의 정상상태에서의 혈장농도를 약 25% 유의하게 상승시켰으나, 임상적인 연관성은 확인되지 않았다.

4) QTc 연장의 가능성이 있는 약물
이미 QT의 연장과 관련된 약물을 복용하고 있는 환자에 이 약을 투여하는 경우라면 주의가 필요하다. 목시플록사신과 이 약을 다제내성결핵 환자에 투여하는 경우에 대해서는 평가되지 않았다. 목시플록사신이 이 약을 투여받는 환자에게 투여하는 것은 권장하지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부
임부에서의 이 약의 투여와 관련된 자료는 매우 제한적이다. 동물시험에서 생식독성을 보였다. 이 약은 임신한 여성과 임신가능성이 있는 여성에서는 권장되지 않는다.

2) 수유부
이 약이나 대사체가 사람의 유즙에 분비되는지는 알려져 있지 않다. 이용가능한 동물에서의 약물동력학적 자료에서 이 약 및/또는 대사체는 유즙으로 분비되었다. 수유하는 영아에서의 잠재적인 위험성을 배제할 수 없기 때문에 이 약을 투여하는 동안 수유하지 않는 것이 권장된다.

3) 수태능
이 약은 수컷/암컷의 동물에서 수정능력에 영향은 없었다. 이 약의 사람에서의 수정능력에 대한 영향을 평가한 임상자료는 없다.

7. 소아에 대한 투여
체중 30kg 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 노인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 간장애 환자
간장애 환자를 대상으로 이 약 사용에 대한 임상시험자료는 없다. 중등증 및 중증의 간장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 신장애 환자
경증의 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 중등도 신장애 환자에서 이 약 사용에 대한 충분한 임상시험자료는 없다. 중증의 신장애 환자를 대상으로 연구되지 않았으며 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

11. 과량 투여시의 처치
과량 투여시에 QT 연장이 유발될 가능성이 있다. 과량 투여시에는 위세척 등을 시행함과 동시에 심전도 검사를 실시하고, 환자의 상태를 관찰한다. 이상이 확인되는 경우에는 적절한 처치를 시행한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
① 작용기전
이 약의 약리학적 작용기전은 항산균(Mycobacteria)의 세포벽성분인 메톡시-미콜산 및 케토-미콜산의 합성을 저해하는 것이다.이 약의 확인된 대사체들은 항-항산균 활성을 보이지 않는다.
② 특정 병원체에 대한 활성
이 약은 항산균 외의 다른 균종을 억제하는 in vitro 활성이 없다.
③ 내성
5개의 코엔자임 F420 유전자 중 하나에서의 돌연변이의 발생이 항산균에서 이 약에 대한 내성의 기

전으로 추정된다. 항산균에서 이 약에 대한 자발적 내성발현의 빈도는 이소니아지드와 유사하였고, 리팜피신보다 높았다. 이 약에 대한 내성은 치료기간 동안 발생하였다. 이 약은 현재 사용되고 있는 항결핵제들과 교차내성을 보이지 않는다.

④ 감수성 검사 변곡점(breakpoint)

이 약의 임상적 변곡점은 아직 정해지지 않았다. 임상시험에서 이 약에 대한 내성은 Middlebrook 7H11 배지에서 이 약 0.2ug/mL의 존재 하에 발생한 증식이 약물이 포함되지 않은 대조 배양에서의 증식에 비해 1%보다 큰 경우로 정의되었다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

이 약의 경구투여 시 생체이용률은 표준식이와 함께 투여되었을 때 공복 시보다 약 2.7배 개선되었다. 이 약의 혈장 노출은 용량의 증가의 비율보다 더 적게 증가한다.

② 분포

이 약은 모든 혈장단백과 강하게 결합하며 총 단백결합은 99.5% 이상이다. 이 약은 큰 겉보기 분포용적을 보인다(Vz/F=2,100L).

③ 대사

이 약은 주로 혈장에서 알부민에 의해 대사되며, CYP3A4에 의한 대사는 적게 이루어진다. 완벽한 대사 프로필은 아직 설명되지 않았고, 만약 중요한 미지의 대사체들이 발견된다면 병용된 다른 약제와의 약물상호작용의 가능성이 있다. 확인된 대사체들은 항-항산균 활성을 보이지 않지만 어떠한 대사체, 주로 DM-6705는 QT연장과 관련이 있다. 확인된 대사체들의 농도는 6~10주 후에 정상상태까지 점진적으로 증가한다.

④ 소실

이 약은 30~38시간의 반감기를 가지고 혈장에서 소실된다.

3) 임상시험 정보

이 약은 다제내성결핵 치료에 대한 2개의 이중눈가림, 위약 대조 임상시험을 통해 평가되었다. 베이스라인에서 양성 배양 결과를 보이고 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신 모두에 내성을 보이는 다제내성결핵 환자를 포함한 수정된 치료의향 모집단 (modified intent to treat population)에 대해 객담 배양 음성 전환 (sputum culture conversion, SCC) 분석을 수행하였다.

첫 번째 임상시험 (Trial 204)에서, 이 약 100 mg 1일 2회와 최적화된 기본요법을 병용한 투여 환자 141명 중 64명(45.4%)과 위약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여 환자 125명 중 37명(29.6%)가 2개월 SCC를 달성하였다 (Mycobacterium tuberculosis는 첫 2개월 동안 증식하지 않았고, 추가로 1개월 동안 유지되었다) (p=0.0083). 이 약 100 mg 1일 2회와 최적화된 기본요법을 병용한 투여군에서 SCC까지의 시간은 위약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여군보다 더 빠른 것으로 확인되었다 (p=0.0056).

두 번째 임상시험 (Trial 213)에서 이 약은 2개월 동안 100 mg 1일 2회, 다음 4개월 동안 200 mg 1일 1회 용법으로 최적화된 기본요법에 더하여 경구투여되었다. SCC까지의 시간 중앙값은 이 약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여군에서는 51일, 위약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여군에서는 57일이었다 (stratified modified Peto-Peto modification of Gehan's Wilcoxon rank sum test 이용시 p=0.0562). 6개월 치료 후 SCC를 달성한 환자의 비율은 이 약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여군에서 87.6% (198/226), 위약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여군에서 86.1% (87/101)였다

(p=0.7131).
SCC가 되는 시기까지의 배양 결과가 누락된 모든 경우는 primary analysis에서 배양 결과가 양성인 것으로 가정하였다. 두 가지 민감도 분석이 수행되었다 - last-observation-carried-forward (LOCF) 분석, "bookending" 방법 (음성 결과를 입력하기 위해서는 그 이전 및 그 다음 배양 결과가 모두 음성이어야 했으며, 그렇지 않은 경우 양성 결과를 입력하였음)을 이용한 분석. 두 분석 결과 모두에서 이 약과 최적화된 기본요법을 병용한 투여군에서 SCC까지의 시간 중앙값이 13일 더 짧았다 (LOCF의 경우 p=0.0281, "bookending"의 경우 p=0.0052).

소아 환자군
Trial 242-12-232 (약동학, 10일) 및 이어지는 Trial-233 (약동학, 안전성 및 유효성)에서 기본요법과 이 약의 병용 시 약동학, 안전성 및 유효성이 평가되었다. 두 임상시험 모두 7-17세(중앙값 13세), 체중 16-45kg인 환자 13명 대상의 단일군, 공개 임상시험이었으며, 13명의 환자 중 11명은 아시아인이었고 7명이 여성이었다. 환자는 거의 확실한 다제내성결핵 감염 또는 다제내성결핵 감염이 확인되었으며, 이 약과 최적화된 기본요법을 병용하여 26주간 투여 후 WHO 권고사항에 따라 최적화된 기본요법을 지속하였다. 12세 이상인 청소년은 이 약 100mg을 1일 2회(성인 용량), 6-11세의 소아 환자는 이 약 50mg을 1일 2회 투여 받았으며, 이 용량은 현재 소아 및 청소년의 권장용량인 체중 기반의 용량보다 높은 용량이었다

4) 비임상 독성정보
비임상자료에서는 유전독성 및 발암성시험을 근거로 특별히 사람에서의 위해를 시사하지 않았다. 이 약 및/또는 대사체들은 hERG 칼륨채널의 차단을 통한 심장의 재분극에 영향을 미칠 가능성이 있다. 개에서의 반복투여 독성시험에서 다양한 기관의 림프조직에서 거품대식세포(foamy macrophages)가 발견되었다. 이는 부분적으로 가역적인 것으로 보이며 임상적 연관성은 알려지지 않았다. 토끼에서의 반복투여독성시험에서는 이 약 및/또는 대사체들의 K-의존적 혈액응고에 대한 억제작용이 시사되었다. 토끼에서의 생식독성시험에서는 모체독성용량에서 배태자독성이 관찰되었다. 동물에서의 약물동력학 자료는 이 약/대사체들이 유즙을 통해 배설됨을 보여준다. 수유하는 랫트에서 이 약의 유즙에서의 Cmax는 혈액에서보다 4배 높았다. 랫트에 대한 발육기 독성 시험에서, 이 약 투여 관련 모든 소견은 성체 동물에서 관찰된 소견과 유사하였다.

○ 저장방법 및 사용기간: 기허가 사항과 동일

제조일로부터 60개월, 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ (기타) 희귀의약품

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목변경 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.07.28.	-		-	-
보완요청 일자	2021.09.27.	-	2021.09.27.	-	-
보완접수 일자	2022.01.19.	-	2022.01.19.	-	-
최종처리 일자	2022.05.25.	-	2022.05.23.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- 델티바는 대상 질환이 기존 '성인의 다제내성 폐결핵의 병용요법'에서 '성인, 체중 30kg 이상의 소아 및 청소년에서의 다제내성 폐결핵의 병용요법'으로 희귀 지정 대상질환이 변경되어 홈페이지 공고 예정
- 동 민원은 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 대상 질환을 고려하여 변경하였으며, 2개의 임상시험 결과를 기반으로 함.
- 임상시험에 참여한 인원 수는 굉장히 적지만, 다음과 같은 이유로 적합(시정)함.
  1) 2020년 결핵환자 신고현황 연보에 따르면, 2020년 다제내성 결핵환자는 총 399명이 신고되었으며, 그 중에서 소아/청소년 다제내성폐결핵 환자수는 약 5명일 것으로 추정됨. 소아/청소년의 다제내성결핵 치료 원칙은 성인과 크게 다르지 않으며, 성인 치료에 사용되었던 대부분의 이차 항결핵제들이 소아와 청소년에게 사용됨. 다만, 소아와 청소년에게 주사제는 청력 감소로 인해 언어 습득이나 학습에 지장을 주는 걸로 알려져 있으며, 뿐만 아니라 현재 소아 및 청소년의 다제내성결핵 치료제로 국내에 허가된 의약품은 서튜러정100밀리그램 밖에 없고, 이 또한 만 12세 이상에서 사용 가능하며, 만 12세 미만 소아 및 청소년에 대해서는 허가된 의약품이 없기에 새로운 의약품이 필요함.
  2) 델라마니드 기전을 고려할 때, 서로 다른 기전으로 작용하는 항결핵제들을 병용하여, 결핵균의 내성 획득 억제를 통해 결핵 치료 성공률을 높이는 효과가 있을 것으로 판단됨.
  3) 제출된 자료에 따르면, 소아/청소년 임상시험에서 발견된 이상반응은 성인에서 발견된 것과 유사할 것으로 예상되며, 기 알려진 이상반응과 크게 다를 것으로 예상되지 않음. 또한, 비임상 발육기 시험에서도 성체 동물 시험과 유사한 것으로 판단되며, 임상적 의미가 있는 발견은 없었음.

☞ 상기와 같은 이유로 델라마니드 사용은 소아 및 청소년에서도 안전할 것으로 사료되며, 이들 환자에게 다제내성 결핵의 치료 옵션으로 선택할 수 있는 신규 항결핵제 요구를 충족시킬 수 있을 것으로 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 델티바정50밀리그램, 한국오츠카제약(주)
- 약리작용에 따른 분류: 622(항결핵제)
- 신청사항
  - 효능효과: 18세 이상 성인, "**체중 30kg 이상의 소아 및 청소년에서**"의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법 추가
  - 용법용량: 이 약은 결핵진료지침에 따라 다제내성폐결핵의 치료를 위한 적절한 병용요법의 일부로서 투여되어야 한다.

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

    이 약은 식사와 함께 복용한다.

    ○ 성인의 권장용량

    성인에서 권장용량은 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.

    ○ 소아 및 청소년의 권장용량

    - 체중 50kg 이상: 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.

    - 체중 30kg 이상 50kg 미만: 1회 50mg을 1일 2회 24주간 투여한다.

    복용을 잊었을 경우

    복용을 잊은 경우, 잊은 약은 생각난 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 가깝다면 잊은 약은 복용

하지 않고 원래 투여 일정대로 복용한다.

- 사용상의 주의사항: 임상시험 정보, 비임상 독성정보 항 추가

• 약리작용 기전 : 결핵균의 세포벽을 구성하는 mycolic acid 생성 저해하여 살균작용

1.2. 기원 및 개발경위

- 다제내성결핵(Multi-drug-registant tuberculosis, MDR-TB)이란 결핵 치료의 근간이 되는 가장 중요한 두 가지 약제인 이소니아지드(isoniazid)와 리팜핀(rifampicin, 리팜피신)에 동시에 내성이 있는 결핵균에 의해 발생한 결핵을 말하며, 그 중에서도 발생부위가 폐인 경우 다제내성폐결핵이라 할 수 있음.

- 광범위약제내성결핵(Extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB): 배양된 결핵균이 약제 감수성 검사에서 이소니아지드(isoniazid)와 리팜핀(rifampicin, 리팜피신) 내성이고 3가지 Levofloxacin(레보플록사신), moxifloxacin(목시플록사신), ofloxacin(오플록사신)의 Fluoroquinolone(퀴놀론) 중 최소 1가지와 3가지 주사제(카프레오마이신, 카나마이신, 아미카신) 중 최소 1가지 이상의 약제에 동시에 내성을 보이는 경우를 뜻함.

• 다제내성결핵의 치료:

- 약제내성결핵은 약제감수성검사를 통해 진단하며, 이러한 약제감수성검사는 통상적 방법(conventional, phenotypic method)과 분자생물학적 방법(molecular, genotypic method)을 모두 포함함. 리팜핀내성 결핵은 통상 혹은 신속감수성검사로 리팜핀 내성을 확인한 결핵으로 단독내성(monoresistance), 복합내성(polydrug-resistance), 다제내성(multidrug-resistance), 광범위 약제내성(extensively drug resistance)을 모두 포함하는 개념이며, 리팜핀내성 결핵과 다제내성결핵은 같은 범주의 치료 대상임. 부작용으로 리팜핀을 사용할 수 없을 경우 리팜핀 내성결핵에 준하여 치료할 수 있음.

- 다제내성결핵으로 치료해야 하는 대상은 약제감수성검사를 통해 확진된 리팜핀내성/다제내성결핵 환자이며, 폐결핵과 폐외 결핵을 모두 포함함. 다제내성결핵 환자와 밀접한 접촉력을 가진 환자에서 발생한 결핵은 리팜핀 내성이 확인되기 전이라도 다제내성결핵으로 간주하고 치료해야 함. 지표 환자(index case)의 내성 패턴을 참조하여 처방을 구성하여 치료를 시작하고, 세균학적 검사와 신속감수성 검사를 시행함.

- 다제내성결핵 치료에 권고되는 항결핵제(2017년 국내 지침)는 다음과 같이 3군으로 분류할 수 있음:

  A) 매우 효과적인 약제들로 금기가 없다면 치료 처방에 반드시 포함해야 하는 핵심 약제

  * 퀴놀론계(레보플록사신 혹은 목시플록사신), 베다퀼린, 리네졸리드

  B) 치료 처방을 구성할 때 A군 다음으로 선택하는 약제

  * 시클로세린, 클로파지민

  C) A군과 B군만으로 처방이 구성되지 않을 때 다음 단계로 선택할 수 있는 약제

  * 개별 약제의 효과와 부작용을 고려하여 선택한다.

※ A-C군에 포함되지 않았지만 다제내성결핵 치료에 사용할 수 있는 약제는 고용량 이소니아지드, 리파부틴임. 고용량 이소니아지드와 리파부틴은 2018년 메타분석에서 포함된 환자 수가 적어 그 효과를 평가할 수 없어 약제 분류에서 제외되었지만, 일부 환자에서 도움이 될 가능성이 있음.

표 1. 다제내성결핵 치료 처방에 사용되는 항결핵제 분류

Group		Medicine
Group A		Levofloxacin or Moxifloxacin
		Bedaquiline[1]
		Linezolid
Group B		Cycloserine
		Clofazimine
Group C	C1[2]	Amikacin (or streptomycin)[3]
		Ethambutol
		Imipenem or meropenem[4]
		p-aminosalicylic acid
		Prothionamide
		Pyrazinamide
	C2	Delamanid[5]

결핵 진료지침(4판) 중 발췌

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 1상 임상시험 1편, 2상 임상시험 2편

6.2. 생물약제학시험

- 해당없음

6.3. 임상약리시험

- 해당없음

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

- 1상 임상시험 자료 제출(242-12-232)

단계	임상시험목표	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과

1상	소아 다제내성 결핵 시험대상자에서 최적화된 기본 요법과 병용으로 델라마니드의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가; 델라마니드 소아용제제의 기호성을 결정	라벨 공개, 비대조, 반복투여, 단계적 연령 감소 임상시험	OBR 치료를 받는 소아 다제내성결핵 시험대상자	**[투여용량, 투여기간]** -10일 동안 식사와 함께 델라마니드 50 mg, 25 mg 또는 5 mg 경구용 정제 **-그룹 1 (12-17세): 100 mg BID+OBR (7명 등록/7명 완료)** **-그룹 2 (6-11세): 50 mg BID+OBR (6명 등록/6명 완료)** -그룹3 (3-5세): 25 mg BID+OBR -그룹4 (생후~2세): ・>10 kg: 10 mg BID+OBR ・>8 kg 및 ≤10 kg: 5 mg BID+OBR ・≥ 5.5 kg 및 ≤ 10 kg: 5 mg BID+OBR **[평가항목]** - 일차 평가변수: 델라마니드 및 대사체의 약동학, 안전성(이상사례, 활력징후, ECG, 임상검사실 변화) **[결과]** In Groups 1 to 4, the median delamanid C_{max} on Day 10 was 557, 573, 500, and 179 ng/mL, respectively; the median AUC_{0-24h} on Day 10 was 9790, 12000, 9290, and 2740 ng*h/mL, respectively. The C_{max} and the AUC_{0-24h} ranges were reasonably similar for Groups 1 to 3 but were much lower for Group 4. It appears that the ratio of AUC_{0-24h} on Day 10 of DM-6705 to delamanid decreased with decreasing age, indicating that either the formation of DM-6705 is decreasing or its elimination is increasing or a combination of the two scenarios. The median terminal elimination half-life of DM-6705 was 237.3 hours in Group 1 and 128.2 hours for Group 4, indicating a more rapid elimination with decreasing age. In order to compare the exposures across the groups, the weight normalized oral clearance, was calculated for each regimen. The median weight-normalized oral clearance on Day 10 for delamanid was 8.92, 6.11, 6.68, and 8.34 for Groups 1 to 4, respectively. The results indicated that the clearances for all groups, including most subjects in Group 4, were within a narrow range and the lower exposures observed in Group 4 were due to this group receiving lower doses of delamanid. • All 37 subjects (100%) enrolled in the trial received all doses of IMP for 10 days. • No subject had an AE with fatal outcome during the trial and no subject discontinued from the trial due to TEAEs. • Overall a total of 126 TEAEs were reported by 31 of 37 subjects (83.8%). The most frequently reported TEAE was vomiting (9 of 37 subjects [24.3%]) followed by pyrexia (7 of 37 subjects [18.9%]), toothache (5 of 37 subjects [13.5%]), hyperuricaemia (5 of 37 subjects [13.5%]), and nausea (5 of 37 subjects [13.5%]). - 나이가 감소함에 따라, half-life, plasma concentration 다 감소함. - 10일 동안 안전성 내약성 우수하였으며, 새로운 안전성 실마리 정보 발견되지 않음.

- 2상 임상시험 자료 제출(242-12-233)

단계	임상시험목표	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
2상	소아 MDR-TB 시험대상자에서 6개월 투여 기간 동안 OBR과 병용으로 델라마니드 및 그 대사체의 장기 안전성 및 내약성 평가; 연령군별 각 방문일에 델라마니드	라벨 공개, 반복 투여, 단계적 연령 감소, 장기 연장 임상시험	임상시험 242-12-232를 완료하였으며, OBR 치료를 받는 소아 MDR-TB 시험대상자	**[투여용량, 투여기간]** -180일 동안 식사와 함께 델라마니드 50 mg, 25 mg 또는 5 mg 경구용 정제 **-그룹 1 (12-17세): 100 mg BID+OBR (7명 등록/7명 완료)** **-그룹 2 (6-11세): 50 mg BID+OBR (6명 등록/6명 완료)** -그룹3 (3-5세): 25 mg BID+OBR -그룹4 (생후~2세): ・>10 kg: 10 mg BID+OBR ・>8 kg 및 ≤10 kg: 5 mg BID+OBR ・≥ 5.5 kg 및 ≤ 10 kg: 5 mg BID+OBR			

	및 대사체 혈장 농도 보고 후 모집단 PK 분석 수행			**[평가항목]** - 일차 평가변수: 장기 안전성 및 내약성: TEAE, 시력 검사 및 청력 검사를 포함한 신체 검사, 활력징후, ECG 및 임상검사실 변화. 델라마니드 및 대사체의 PK; 델라마니드에 대한 모집단 PK 분석 **[결과]** -임상 마감일 (2016년 12월 13일) 기준, 7명 (53.8%)이 완치되었고, 5명 (38.5%)이 투여를 완료하였으며, 1명 (7.7%)은 추적조사에 실패하여, 12/13명 (92.3%)의 투여 결과가 우호적임. 그룹 1 (12-17세;청소년) 및 그룹 2 (6-11세;소아)에서 각각 시험대상자의 57.1% 및 50%가 완치되었음. -체중 결과 변화에 의하면 그룹 1의 시험대상자는 평균(표준편차) 4.6 (3.8) kg으로 12개월 동안 체중이 증가하였으며 그룹 2의 시험대상자는 평균 (표준 편차) 변화가 -0.4 (3.8) kg으로 소폭 감소한 것으로 나타남. 13 중 2명 (15.4%)에 대해 5% 이상의 체중 감소가 보고된 반면, 13명 중 6명 (46.2%)에 대해서는 이 임상시험의 목적상 긍정적인 치료 효과로 간주할 수 있는 5% 이상의 체중 증가가 보고되었음. 흉부 x선 결과 및 TB 평가의 증상에서 두 연령군 모두에 대해 투여 중에 일관된 변화는 나타나지 않았음.

6.4.2. 임상시험 242-12-233 계획

● 중요선정기준

- 생후부터 17세까지
- MDR-TB의 확진 진단, 즉,Mycobacterium tuberculosis 배양 양성이고 약제 감수성 검사에서 이소니아지드와 리팜피신에 내성을 보이거나, 또는 리팜피신 단독 또는 리팜피신과 이소니아지드에 내성을 보이는 양성 신속 검사 또는 폐 또는 폐외 MDR-TB의 추정 진단이 있어 치료 의사가 MDR-TB를 치료하기로 결정하였으며 다음 중 하나가 있는 시험대상자:
  - 결핵질환을 시사하는 임상 시료 (예: 뇌척수액, 흉막액, 복수액, 림프절 흡인물 또는 기타 조직 시료)
  - 2주를 초과하여 계속되는 지속성 기침
  - 발열, 체중 감소 및 성장 부전
  - 최근 흉부 방사선 사진 또는 기타 영상 시험 (방문 1 전)에서 결핵과 일치하는 소견 그리고
  - 알려진 MDR-TB가 있는 사람 또는 약제 감수성 결핵에 대해 적절하게 약물을 복용하는 동안 사망한 사람의 가족 접촉자 또는
  - 1차 결핵 치료를 받고 있으나 임상적 개선이 없는 경우
  - 초경에 도달한 여성 시험대상자의 경우 소변 임신 검사 음성

● 평가변수

- 소아 MDR-TB 시험대상자 치료 시 델라마니드 정제의 유효성은 세계보건기구 (WHO) 권장 치료 결과, 흉부 방사선 촬영 (폐 질환이 있는 시험대상자), 체중/키 및 결핵 증상의 해소 (시험자 평가 기준)를 토대로 함. 또한, 가능한 경우, 미생물학적 평가를 위해 객담을 생성 (또는 다른 생물학적 시료를 제공)할 수 있는 시험대상자에서 객담 배양 음성 전환 (배양 양성인 시험대상자에 대해)을 평가함.
- 델라마니드 및 대사체의 혈장 농도를 측정하기 위해 혈액 검체를 채취함. 델라마니드 및 DM-6705 혈장

농도와 QTc 간격 변화 간의 관계를 결정하기 위해 심전도 및 PK 측정치를 수집함. 이 임상시험의 델라마니드 PK 데이터는 임상시험 242-12-232의 PK 데이터와 통합하고 모집단 PK 방법을 이용해서 분석함.

● 투여방법

- 그룹 1 (12-17세): 100 mg BID + OBR (n = 7)
- 그룹 2 (6-11세): 50 mg BID + OBR (n = 6)
- 그룹3 (3-5세): 5 mg BID + OBR (n = 12)
- 그룹 4 (생후 - 2세): 베이스라인 방문 중에 체중에 따른 DPF 용량 (n = 12):
  - 10 kg 초과 시험대상자는 DPF 10 mg BID + OBR을 투여 받는다.
  - 8 kg 초과 10 kg 이하 시험대상자는 DPF 5 mg BID + OBR을 투여 받는다.
  - 8 kg 이하 시험대상자는 DPF 5 mg 1일 1회 + OBR을 투여 받는다.
  - 그룹 4 시험대상자의 델라마니드 용량은 지정된 임상시험 방문 (방문 5, 7, 9, 11 및 12) 시에 체중 측정치를 기준으로 필요에 따라 조정한다.

● 유효성 결과:

표 2.7.3.2.1.4-1 투여 결과 (안전성 표본)

투여 결과		그룹 1 (12-17 세)	그룹 2 (6-11 세)	전체 (6-17 세)
		(N = 7)	(N = 6)	(N = 13)
		n (%)	n (%)	n (%)
우호적	완치	4 (57.1)	3 (50.0)	7 (53.8)
	투여 완료	2 (28.6)	3 (50.0)	5 (38.5)
비우호적	추적조사 실패	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
	투여 실패	0	0	0
	사망	0	0	0

참고: 데이터 마감은 2016 년 12 월 13 일이었다.

- 마감일 (2016년 12월 13일) 기준으로, 7명 (53.8%)이 완치되었고 5명 (38.5%)이 투여를 완료하였으며 1명 (7.7%)은 추적조사에 실패하여, 궁극적으로 12/13명 (92.3%)의 투여 결과가 우호적임. 그룹 1 (12-17세 청소년) 및 그룹 2 (6-11세 소아)에서 각각 시험대상자의 57.1% 및 50%가 완치되었음. 소아에서 MDR-TB의 완치율은 현재 확립되어 있지 않지만, 결과는 성인 시험 대상자에서 보고된 치료 성공률인 54% 범위 이내임.
- 체중 변화 결과에 의하면, 그룹 1의 시험대상자는 평균 (표준 편차) 4.6 (3.8) kg으로 12개월 동안 체중이 증가하였으며 그룹 2의 시험대상자는 평균 (표준 편차) 변화가 -0.1 (4.0) kg으로 소폭 감소한 것으로 나타났음. 13 중 2명 (15.4%)에 대해 5% 이상의 체중 감소가 보고된 반면, 13명 중 6명 (46.2%)에 대해서는 이 임상시험의 목적상 긍정적인 치료 효과로 간주할 수 있는 5% 이상의 체중 증가가 보고되었음.

● 안전성 결과:

- 본 안전성 업데이트에 제시된 모든 결과는 진행 중인 임상시험 242-12-233의 중간 분석을 토대로 하며, 임상 마감일 2016년 12월 13일에 6개월의 델라마니드 투여, 전체 6개월의 투여 후 및 추적조사기 그리고 추가로 12개월의 투여 결과 추적조사기를 포함하여 24개월의 MDR-TB 요법을 완료한 나이가 많은 2개 연령군 (그룹 1 [12-17세] 및 그룹 2 [6-11세])의 시험대상자가 포함됨.

- 2016년 12월 13일 데이터 마감일 기준으로, 이 중간 분석을 위해 분석한 13명의 시험대상자가 총 105건의 투여 후 발생한 이상사례 (TEAE)를 경험하였음. 이 중에, 88건의 TEAE는 투여 중에 발생하였으며(IMP 투여가 종료되기 전에 발생하는 TEAE로 정의함.), 13명 (100.0%) 모두에서 보고되었음.
- 가장 빈번하게 보고된 3가지 이상사례 (AE)는 두통 (8명 [61.5%]), 상기도 감염 (7명 [53.8%]) 및 관절통 (5명 [38.5%])이었으며, 중증 이상사례가 1건 발생 (비호지킨 림프종). 다른 모든 AE는 경증이거나 중등증이었음.
- IMP와 관련성이 의심되거나 명백한 것으로 정의한 인과관계가 있는 TEAE는 2명 (15.4%)에서 보고되었음. 1명은 관절통, 두통 및 나비모양 발진의 중대하지 않은 사례를 경험하였고, 다른 1명은 어지럼증의 중대하지 않은 사례를 경험함; 모두 IMP와 관련성이 의심되는 것으로 평가되었음.
- 임상검사실 검사의 평가에서 두 연령군 모두에 대해 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 변화 또는 델라마니드의 중대한 영향은 보이지 않음.
- ECG 평가 시, 관심 대상인 일차 관찰은 QT 연장임. 성인에 대한 2건의 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 3개월 제2상 (242-07-20450) 및 30개월 제3상 임상시험 (242-09-21351) 중에, 델라마니드는 반복 투여 시 심장 AE의 관련 증가 없이 용량 의존적인 방식으로 Fridericia 공식을 이용한 QTc (QTcF) 간격을 연장하는 것으로 밝혀짐. 성인 모집단에서 실시한 임상시험을 제외하고, 연령군 전반(0-17세)에 걸쳐 6개월간 델라마니드를 투여하는 동안에 QT 간격에 대한 델라마니드의 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았음. 모든 ECG 데이터는 안전성 모니터링 위원회의 위원인 소아 심장전문의가 검토하였음.

6.4.3. 유익성 및 위해성 평가

- 유익성:
  - 임상시험 242-12-233에서 최적화된 기본 요법에 추가하여 델라마니드를 사용한 결과 6-17세 시험대상자 13명 중 12명에서 치료 결과가 우호적인 것으로 나타났음; 13명 중 7명 (53.8%)은 완치되었고 13명 중 5명 (38.5%)은 투여를 완료함. 1명은 추적조사에 실패함. 전반적으로, 델라마니드는 6-17세 시험대상자에서 내약성이 우수하였음. 또한, 13명 중 6명 (46.2%)에 대해서는, 델라마니드의 투여 목적상 유익성으로 간주할 수 있는 체중 증가가 보고되었음.

- 위해성:
  - 임상시험 242-12-232 및 242-12-233에서 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았음. 임상시험 242-12-233은 델라마니드의 안전성 프로파일이 성인에 대한 이전 임상시험들에서 확립된 것과 동일함을 입증하였다고 보고함. 임상시험 중에 발생한 IMP와의 관련성이 의심되는 TEAE는 2명 (15.4%)에서 보고되었으며, 관절통, 두통, 나비모양 발진 및 어지럼증의 단일 사건으로 구성되었음. 임상시험 242-12-233에서 그룹 1 (12-17세) 또는 그룹 2 (6-11세)의 시험대상자에 대해 SAE, 약물 관련 TEAE 및 이러한 안전성 문제로 인한 IMP 중단은 보고되지 않았음.
  - 성인 모집단에서, QT 연장은 잠재적으로 델라마니드에 의해 유발되는 매우 흔한 (≥ 1/10) 약물이상반응으로 보고됨. 그러한 결과와 비교 할 때, **소아 모집단의 ECG 평가에서는 QT 간격에 대한 델라마니드의 임상적으로 유의한 영향이 나타나지 않았음**. 그러나, 표본 크기가 작기 때문에 이 소아 모집단에서 QT 연장 위험을 배제할 수는 없음.

6.4.4 체중기반 투여 용량에 대한 근거 자료

- 소아 모집단에서 승인된 용량인 100 mg BID를 투여 받은 성인에서의 노출과 유사한 전신 델라마니드 노출이 발생할 수 있는 투요 요법을 결정하기 위해 모집단 PK 분석이 실시되었음.
- 모집단 PK 분석 결과, 체중이 30-40 kg는 35-50 mg 용량 사용, 40-50 kg는 50-100 mg 용량 사용, >= 50 kg은 50-100 mg 용량 사용이 권고되었음.

Table 1.1-2 Summary of the Comparison of Exposure with Proposed Dosing Regimen

Weight Group	Dosing Regimen	Formulation	AUC Ratio versus Adult	C_{max} Ratio versus Adult	C_{min} Ratio versus Adult
30 - 40 kg	50 mg BID	Film-Coated	1.18	1.25	[redacted]
40 - 50 kg	50 mg BID		0.987	1.03	
>50 kg	100 mg BID		1.09	1.13	

AUC, C_{max}, and C_{min} ratio was calculated as a ratio of simulated median AUC, C_{max}, and C_{min} with recommended dose (N=200 for each) to that in adults following the approved adult dose (100 mg BID).

Table 2-2 Subject Demographics (Safety Sample)

Characteristics	Group 1 (ages 12-17) (N^a = 7)	Group 2 (ages 6-11) (N^a = 6)	Total (ages 6-17) (N^a = 13)
Age (years)			
Mean (SD)	15.4 (1.6)	9.5 (1.5)	12.7 (3.4)
Median (Min, Max)	15.6 (13.4, 17.60)	9.6 (7.4, 11.46)	13.4 (7.4, 17.60)
Weight (kg)			
Mean (SD)	38.4 (6.1)	25.3 (7.1)	32.4 (9.3)
Median (Min, Max)	38.9 (26.9, 45.4)	25.0 (15.9, 34.5)	34.5 (15.9, 45.4)
Height (cm)			
Mean (SD)	151.9 (10.2)	123.3 (10.9)	138.7 (17.9)
Median (Min, Max)	154.0 (133.0, 163.0)	125.5 (105.0, 137.0)	137.0 (105.0, 163.0)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	16.6 (2.0)	16.3 (2.7)	16.5 (2.2)
Median (Min, Max)	16.2 (14.9, 19.6)	15.6 (14.4, 21.4)	16.2 (14.4, 21.4)
Sex (n [%]^b)			
Male	4 (57.1)	2 (33.3)	6 (46.2)
Female	3 (42.9)	4 (66.7)	7 (53.8)
Ethnicity (n [%]^b)			
Not Hispanic or Latino	7 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)
Race (n [%]^b)			
Asian	7 (100.0)	4 (66.7)	11 (84.6)
Other	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (15.4)
Country (n [%]^b)			
Philippines	7 (100.0)	4 (66.7)	11 (84.6)
South Africa	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (15.4)

☞ 그룹 1 및 2의 평균 체중을 근거로 할 때 적응증을 30 kg 이상의 소아 및 청소년으로 확대하는 것은 타당한 것으로 사료됨.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상 마감일 (2016년 12월 13일) 기준, 7명 (53.8%)이 완치되었고, 5명 (38.5%)이 투여를 완료하였으며, 1명 (7.7%)은 추적조사에 실패하여, 12/13명 (92.3%)의 투여 결과가 우호적임. 그룹 1 (12-17세;청소년) 및 그룹 2 (6-11세;소아)에서 각각 시험대상자의 57.1% 및 50%가 완치되었음.
- 신청 용법용량 또한 제출된 근거자료 검토 결과, 성인과 유사한 전신노출이 확인되어 타당한 것으로 판단됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험에 참여한 소아 및 청소년 대상자 수는 적지만, 약물이상반응의 빈도, 유형 및 중증도는 제출된 자료 검토 결과, 성인에서와 관찰된 것과 유사할 것으로 예상됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- PK자료가 제출되었으며, 검토 결과, 해당 연령대에서 신청 용법용량은 제출된 adult PK의 Cmax, Cmin, AUC 근거자료를 토대로,
  - '체중 50kg 이상: 1회 100mg을 1일 2회 24주간 투여한다.
  - 체중 30kg 이상 50kg 미만: 1회 50mg을 1일 2회 24주간 투여한다.'는 분석결과 성인과 유사한 전신노출이 확인되어 타당한 것으로 사료됨.
- 6-17세에서 발견된 이상반응은 다음과 같음: Abdominal discomfort, diarrhoea, headcahe, butterfly rash, arthralgia, dizziness. ☞ 모두 성인에서 발견된 이상반응이며, 해당 연령대에서 안전성/내약성 양호할 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA: Deltyba (2014.5.8. 허가, 희귀의약품)
- PMDA: Deltyba (2014.7.4. 허가, 희귀의약품)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음