의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020.12.23.		**접수번호**	20200273889
신청구분	희귀의약품			
신 청 인 (회사명)	부광약품㈜			
제 품 명	부광프레토마니드정200밀리그램			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	프레토마니드			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1정 중 프레토마니드 200밀리그램			
신청 사항	**효능효과**	성인의 광범위 약제내성 폐결핵 (XDR-TB) 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵(TI/NR MDR-TB)에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법 제한적 사용 결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 비반응성 다제내성 표준 치료에 해당하지 않는 다제내성 결핵, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.		
	용법용량	이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법의 일부로만 투여해야 한다. 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다. 다음과 같이 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 이 약을 투여한다: ・이 약 200mg을 26주 동안 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 물과 함께 그대로 복용해야 한다. ・베다퀼린 400mg을 2주간 1일 1회 경구 투여 후, 투여 간격 최소 48시간으로 24주간 200mg을 주 3회 투여한다(총 26주). ・리네졸리드 1,200mg을 최대 26주 동안 매일 경구 투여한다. 리네졸리드의 알려진 독성에 의한 이상반응(골수억제, 말초 및 눈의 신경병증)이 발생하는 경우 600mg, 그리고 이 후 300mg으로 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. ・병용요법시 음식과 함께 복용한다. ・이약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용투여가 의료전문가로 하여금 안전성의 이유로 투여가 중지된 경우에는 복용하지 않은 약물은 치료의 마지막에 투여할 수 있다; 리네졸리드의 이상반응으로 인해 리네졸리드만 투여가 되지 않은 경우에는 이 투여되지 않은 리네졸리드는 추가 투여하지 않는다. ・필요한 경우, 병용요법 투여를 26주 이후 연장하여 투여할 수 있다. 투여 중단		

		이 약 또는 베다퀼린 투여를 중단하는 경우 전체 병용요법도 중단한다. 리네졸리드를 병용요법 첫 연속 4주 이내에 영구적으로 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린 투여도 중단한다. 리네졸리드를 병용요법 첫 연속 4주 이후에 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린은 계속 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.10.15.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 허가(2019.8.14.)., EMA 허가(2020.7.31.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서		신속심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유, 기시) 유선애(임상), 손상현(비임상), 윤나영(기시, 안정성), 송영미, 김희성, 박윤주, 서경원 (위해성) 유선애, 송영미, 김희성 김보라, 문성은, 오정원
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 박미자, 강영아

* 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 성인의 광범위 약제내성 폐결핵 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법 제한적 사용 결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 비반응성 다제내성 표준 치료에 해당하지 않는 다제내성 결핵, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

○ 용법·용량

이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법의 일부로만 투여해야 한다. 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다. 다음과 같이 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 이 약을 투여한다: ・ 이 약 1정(200mg)을 26주 동안 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 물과 함께 정제 그대로 복용해야 한다. ・ 베다퀼린 400mg을 2주간 1일 1회 경구 투여 후, 투여 간격 최소 48시간으로 24주간 200mg을 주 3회 투여한다(총 26주). ・ 리네졸리드 1,200mg을 최대 26주 동안 매일 경구 투여한다. 리네졸리드의 알려진 독성에 의한 이상반응(골수억제, 말초 및 눈의 신경병증)이 발생하는 경우 600mg, 그리고 이 후 300mg으로 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. 병용요법은 음식과 함께 복용한다. 안전성의 이유로 의사의 판단하에 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용투여를 일시 중단한 경우에는 복용하지 않은 약물은 치료의 마지막에 투여하지 않은 용량을 투여한다. 리네졸리드의 이상반응으로 인해 리네졸리드만 투여되지 않은 경우에는 치료의 마지막에 투여되지 않은 리네졸리드

용량을 추가 투여하지 않는다.
필요한 경우, 병용요법 투여를 26주 이후 연장하여 투여할 수 있다('사용상의 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보' 참조).

투여 중단
이 약 또는 베다퀼린 투여를 중단하는 경우 전체 병용요법도 중단한다.
리네졸리드를 병용요법의 첫 연속 4주 이내에 영구적으로 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린 투여도 중단한다.
리네졸리드를 병용요법의 첫 연속 4주 이후에 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린은 계속 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 병용요법의 일부로 사용되므로, 베다퀼린과 리네졸리드 관련 경고는 병용요법에서도 동일하게 적용된다.

2) 간독성: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 간에 대한 이상반응이 보고되었다. 특히 간장애가 있는 환자는 이 약 복용중에 베다퀼린과 리네졸리드를 제외한 생약 등을 포함한 간독성이 있는 약물이나 알콜의 복용을 피한다. 치료 중 필요에 따라 간독성의 증상 및 징후(예: 피로, 식욕부진, 오심, 황달, 검은 소변, 간통증, 간비대)와 진단검사(ALT, AST, 알칼리성 인산화효소, 빌리루빈)를 실시하며, 최소한 투여 시작, 2주 후, 그 이후에는 매월 검사를 실시한다. 간장애가 발생하거나 악화될 경우 바이러스성 간염 검사를 실시하고 다른 간독성 약물을 중단한다. 다음과 같은 경우 전체 병용요법 치료를 중단한다:
- 총 빌리루빈 상승이 정상 범위의 상한치의 2배 이상이면서 아미노전이효소 상승을 동반한 경우.
- 아미노전이효소 상승이 정상 범위의 상한치의 8배 이상인 경우
- 아미노전이효소 상승이 정상 범위의 상한치의 5배 이상이면서 2주 이상 지속될 경우

3) 골수억제: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 골수억제(빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증 포함)가 보고되었다. 골수억제는 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법의 일부로 리네졸리드를 투여받은 환자에서 최소한 투여 시작 전, 투여 2주 후, 그 이후에는 매월 일반혈액검사를 실시 해야한다. 골수억제가 발생하거나 악화된 환자 및 다음과 같은 경우에는 리네졸리드의 감량 또는 투여 중단을 고려하여야 한다.
빈혈 - 헤모글로빈 수치가 80 g/l 이하로 감소하거나 투여 시작 전과 비교하여 25% 이상 감소하는 경우
백혈구 감소증 - 절대호중구수가 0.75×10^9/l 이하로 감소하거나 투여 시작 전에 비해 유의미하게 감소하는 경우. 반복 검사하여 판단한다.
혈소판 감소증 - 혈소판이 50×10^9/l 이하로 감소하거나 투여 시작 전에 비해 유의미하게 감소하는 경우. 반복검사하여 판단한다.

증상 개선시 리네졸리드를 초기용량 또는 절반용량으로 투여 재개하는 것을 고려한다.

4) 말초 및 눈의 신경병증: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 말초 및 눈의 신경병증이 보고되었다. 신경병증은 리네졸리드의 장기간 사용과 관련하여 알려진 이상반응이다. 리네졸리드로 인한 신경병증은 일반적으로 가역적이거나, 적절한 모니터링, 리네졸리드 투여용량 감량, 중단을 통해 개선될 수 있다. 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법으로 치료받는 모든 환자는 시력기능을 모니터링해야한다. 환자가 시각 장애 증상을 보이는 경우에는 리네졸리드 투여를 중지하고 즉시 안과 검진을 받도록 한다.

5) QT 연장: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 QT 연장이 보고되었다. QT 연장은 베다퀼린의 알려진 이상반응이다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법 치료 시작 전 및 치료 시작 후 최소한 매월 심전도를 측정해야 한다. 치료 시작 전에 혈청 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치를 측정하고, 만약 측정된 수치가 비정상이라면 보정하여야 한다. 만약, QT 연장이 발견되면 전해질 수치를 모니터링 해야한다.
이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법의 일부로 베다퀼린을 투여받는 환자에서 다음과 같은 경우에 QT 연장 위험이 증가할 수 있다:
Torsade de Pointes 병력, 선천성 QT 연장 증후군 병력 및 가족력, 과거 또는 현재 갑상선 기능저하증 병력, 현재 서맥성부정맥 병력, 비대상성 심부전, QTcF 간격이 450ms를 초과하는 경우(반복 심전도 측정으로 확인), 혈청 칼슘, 마그네슘 또는 칼륨 수치가 정상치 하한보다 낮은 경우.
필요 시, 이러한 환자에서 유익성이 위험성을 상회하는 경우 반복적인 ECG 모니터링을 통해 이 약 투여를 고려할 수 있다.
환자가 임상적으로 유의미한 심실부정맥을 나타내거나 QTcF 간격이 500ms 이상인 경우(반복 심전도 측정으로 확인) 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법을 중단하여야 한다. 만약 환자가 실신하면 QT 연장을 확인하기 위하여 심전도를 측정한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약은 베다퀼린 및 리네졸리드와 함께 병용 요법으로 사용되므로, 베다퀼린 및/또는 리네졸리드 사용 금기 환자에게는 투여하면 안된다.
3) 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 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
이 약은 베다퀼린 및 리네졸리드와 함께 병용요법의 일부로 사용되므로, 베다퀼린과 리네졸리드를 신중히 투여해야하는 환자는 병용요법에서도 동일하게 적용된다.

4. 이상반응

베다퀼린과 리네졸리드와 함께 프레토마니드를 병용투여할 때 가장 흔한 약물이상반응은 오심(36%), 구토(28%)와 아미노전이효소 증가(21%)이다. 81%와 37%의 환자가 각각 말초신경병증과 빈혈을 경험하였으며, 이는 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. 오심, 구토와 아미노전이효소 증가는 병용치료요법의 세 가지 약물 모두에서 발생 가능한 이상반응이다. 베다퀼린과 리네졸리드에 의한 이상반응에 대한 추가 정보는 해당 약물의 허가사항을 참고한다.

이상반응 목록 표

베다퀼린과 리네졸리드와 함께 프레토마니드를 투여한 109명의 환자에 대한 통제되지 않은 3상 임상 시험(Nix-TB 임상시험)에서 보고된 약물이상반응을 기관계 대분류(System Organ Class)와 빈도에 따라 아래 표에 요약하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1000이고 <1/100)

리네졸리드로 인한 것으로 간주되는 약물이상반응은 Δ로 표시하였다.

기관계 대분류	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 이고 <1/100)
감염 및 기생충 감염			진균 감염, 구강 칸디다증, 진균성 구강 감염
혈액 및 림프계 장애	빈혈Δ	백혈구 감소증Δ, 중성구 감소증Δ, 혈소판 감소증Δ	림프구 감소증Δ, 범혈구 감소증Δ
대사 및 영양 장애	식욕 감소	저혈당증, 젖산산증Δ	산증Δ, 탈수, 저칼슘혈증, 혈량 저하, 저마그네슘혈증
각종 정신 장애		불면증	불안, 우울증
각종 신경계 장애	말초신경병증*Δ, 두통	미각이상, 어지러움	
각종 눈 장애		시각장애*, 눈 자극, 눈 통증, 시신경 병증*Δ	수정체 장애, 눈 건조, 눈 소양증, 눈 종창, 시신경 유두부종, 노안
귀 및 미로 장애			난청
각종 심장 장애			두근거림, 동성 빈맥
각종 혈관 장애			저혈압
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			기침, 비출혈
각종 위장관 장애	오심, 구토, 소화불량, 복통*	위염*, 설사, 변비, 위식도역류질환, 췌장염*	복부팽창, 설통, 토혈
간담도 장애	아미노전이효소 증가*	고빌리루빈혈증	간 비대증, 황달
피부 및 피하 조직 장애	여드름*, 소양증*, 발진*	건성 피부, 탈모증	알레르기성 피부염, 피부 과다색소침착
근골격 및 결합 조직 장애	근골격 통증*	근육 연축	근골격 경직
생식계 및 유방 장애			발기 기능 장애, 부정 자궁 출혈
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로, 무력증	병감(권태)

임상 검사	감마-글루타밀 전이 효소 증가; 아밀라아제 증가*	심전도 QT 연장, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈액 요소 증가, 리파아제 증가*	소변 알부민 존재, 혈액 크레아티닌 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 MB 증가, 혈액 요산 증가, 신장 크레아티닌 청소율 감소

*표시된 이상반응 용어는 다음을 포함한다: 말초신경병증(작열감, 감각저하, 반사저하, 말초신경병증, 지각이상, 운동말초신경병증, 감각운동말초신경병증, 말초감각신경병증); 위염(위염, 만성위염); 여드름(여드름, 여드름양 피부염); 근골격통증(관절통, 등허리 통증, 늑연골염, 근육통, 사지 통증); 아미노전이효소 증가(ALT 증가, AST 증가, 약물-유발 간 손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간기능 시험 증가, 아미노전이효소 증가), 발진(발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소수포성 발진), 소양증(소양증, 전신 소양증, 소양성 발진), 복통(복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통): 시각장애(시야 흐림, 시력저하, 시각장애); 아밀라아제 증가(아밀라아제 증가, 고아밀리아제 혈증): 리파아제 증가(고리피아제 혈증, 리파아제 증가); 시신경병증(시신경병증, 시신경염); 췌장염(췌장염, 출혈성 췌장염)

이상반응에 대한 설명

아미노전이효소 증가

이 약과 베다퀼린, 리네졸리드를 병용 투여한 109명의 환자에 대한 Nix-TB 임상시험에서 21%(매우 흔하게)의 환자가 아미노전이효소 증가에 대한 약물이상반응을 경험하였다. 폐렴과 패혈증으로 인해 사망한 1명의 환자를 제외하고, 아미노전이효소 증가를 경험한 모든 환자는 치료를 계속하거나 중단 후 재개할 수 있었고, 전체 치료 과정을 완료할 수 있었다.

심전도 QT 간격 연장

QT 연장은 베다퀼린의 알려진 이상반응이다. 프레토마니드와 베다퀼린을 함께 투여하였을 때 베다퀼린을 단독 투여했을 때보다 더 높은 QT 연장을 초래하였다. 하지만, 프레토마니드의 영향은 완전히 밝혀지지 않았다. Nix-TB 임상시험에서 6명(5.5%, 흔하게)의 환자가 QT 연장을 경험하였다. 전체 Nix-TB 임상시험에서 치료로 인해 480ms를 초과하는 QTcF가 보고된 대상자는 없었다. 한 명의 대상자에서 베이스라인으로부터 60ms를 초과하는 QTcF의 변화가 보고되었다.

골수억제

골수억제는 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. Nix-TB 임상시험에서 37%(매우 흔하게)의 환자가 리네졸리드로 인한 혈액학적 혈구 감소의 가장 흔한 약물이상반응인 빈혈을 경험하였다. 혈구 감소는 대부분 치료 시작 2주 후에 시작되었다. 중대한 것으로 간주된 혈구감소증을 경험한 환자는 3명이었다: 호중구 감소증 1명, 빈혈 2명. 모든 3건의 중대한 이상반응은 리네졸리드 투여 일시중지 또는 전체 병용요법의 투여 일시중지를 초래하였고, 모두 회복되었다.

말초신경병증
말초신경병증은 리네졸리드의 알려진 약물이상반응이다. Nix-TB 임상시험에서 81%(매우 흔하게)의 환자가 말초신경병증을 경험하였다. 이 이상반응의 대부분은 치료 8주 후에 발생하였고 리네졸리드의 투여 일시중지, 용량 감량, 중단을 초래하였다. 말초신경병증과 관련된 이상반응으로 인해 전체 병용요법을 중단한 경우는 없었다.

시신경병증
시신경병증은 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. Nix-TB 임상시험에서 2명(2%, 흔하게)의 환자가 치료 16주 후 시신경병증을 보였다. 모두 중대한 이상사례였으며, 망막 검사에서 시신경병증/시신경염으로 확인되었다. 이로 인해 리네졸리드를 중단하였으며 두 명 모두 회복되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 베다퀼린 및 리네졸리드와 함께 병용요법의 일부로 사용되므로, 베다퀼린과 리네졸리드 관련 일반적 주의는 병용요법에서도 동일하게 적용된다.
2) 투여 전 검사 : 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법 시작전에 다음의 검사를 실시한다.
- 간 질환(피로, 식욕부진, 오심, 황달, 검은 소변, 간통증, 간비대)의 증상 및 징후를 평가하고 진단검사(ALT, AST, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈)를 실시한다.
- 일반혈액검사를 실시한다.
- 혈청 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치를 측정하고 정상수치가 아닐 경우, 회복 후 병용요법 치료를 시작한다. 치료 전 심전도 검사를 실시한다.

3) 약물상호작용: 이 약은 CYP3A4에 의해 부분적으로 대사될 수 있다. 이 약의 투여기간 동안 리팜피신 또는 에파비렌즈와 같이 강하거나 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용 투여를 피하여야 한다.
4) 생식독성: 이 약은 수컷 랫드에서 고환 위축과 불임을 유발했다. 현재까지 남성 환자에 대한 이 약의 잠재적인 생식독성은 평가된 바 없다.
5) 젖산산증: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 젖산산증이 보고되었다. 젖산산증은 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. 반복적인 구역 또는 구토를 보이는 경우 즉시 중탄산염과 젖산 수치 평가와 같은 의학적 평가를 실시하며, 리네졸리드 또는 전체 병용요법 중단을 고려하여야 한다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 유도제
이 약과 리팜피신 및 에파비렌즈의 병용투여시 혈장 프레토마니드 농도가 감소하였다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법과 리팜피신, 에파비렌즈 또는 기타 강하거나 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용투여는 피해야 한다. CYP3A4와 상호작용에 관한 추가적인 정보는 베다퀼린의 사용상의 주의사항을 참고한다.

2) 로피나비어/리토나비르
로피나비어/리토나비르와 이 약을 병용투여한 경우 프레토마니드의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았다. 로피나비어/리토나비르는 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법과 함께 투여할 수 있다.
3) 미다졸람
CYP3A4 기질인 미다졸람과 이 약을 병용 투여한 경우 미다졸람 및 주요 대사체인 1-hydroxy-midazolam의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법을 CYP3A4 기질 약물과 함께 투여할 수 있다.
4) 유기음이온 수송체 3(Organic Anion Transporter-3, OAT3) 기질
이 약이 사람에서 OAT3 기질의 약동학에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 하지만, 생체외 시험에서 이 약이 OAT3 약물 운반체를 유의미하게 억제한다는 것이 확인되었다. 이는 임상적으로 OAT3 기질 약물의 농도의 증가를 초래할 수 있으며 해당 약물의 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다.
이 약과 OAT3 기질 약물(예: 메토트렉세이트)을 병용 투여시 OAT3 기질 약물 관련 이상반응을 모니터링하고 필요한 경우 OAT3 기질 약물의 용량 감량을 고려한다. 용량 감량 정보는 병용 약물의 허가사항을 참고한다.
5) 기타
이 약은 생체외에서 시간 의존적으로 CYP2C8와 CYP2C19를 억제함을 보였다. 이 약에 의한 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 유도는 연구되지 않았으며, CYP2C8 및/또는 CYP2C19 기질에 대한 영향은 알려지지 않았다. 따라서, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 기질 약물과 병용시 주의 깊게 모니터링 해야한다.
프레토마니드가 생체 내에서 Pgp, OATP1B3, OCT2, BCRP를 억제할 가능성은 알려지지 않았다. 프레토마니드와 좁은 치료역을 가진 수송체 기질과 병용 치료시 주의하여야 한다.

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 동물시험에서 모체독성(체중과 사료 섭취량 감소)이 나타났으며 이러한 모체에서 착상 후 유산이 증가하였다. 배태자 발생과 관련한 직접적 또는 간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다(‘12.전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보’ 참조).
2) 수유부
이 약 또는 대사체가 사람의 유즙으로 분비되는지에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약은 랫드의 유즙에서 검출되었으며 사람의 유즙에도 약물이 존재할 가능성이 있으므로 산모의 약물치료 이익과 영아에 대한 위험성을 고려하여 이 약의 투여 여부 또는 수유 중단에 대하여 결정하여야 한다(‘12.전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보’ 참조).
3) 수태능
사람의 수태능에 관한 자료는 없다. 이 약을 투여받은 수컷 랫드와 마우스에서 불임 및/또는 고환 독성이 관찰되었다. 남성에서 감소된 수태능과 고환 독성이 나타날 수 있는 가능성을 배

제할 수 없다(‘12.전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보’ 참조).
4) 소아
소아에서 이 약의 안전성 유효성은 확립되지 않았다.
5) 고령자
65세 이상 고령자에게 이 약의 사용에 대한 임상자료는 제한적이다.

8. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여
1) 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에서 이 약의 안전성, 유효성 및 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았다.
2) 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 이 약의 안전성, 유효성 및 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았다.

9. 운전 및 기계 사용시 주의사항
이 약을 복용한 몇몇 환자에서 어지러움과 시각장애가 보고되었다. 이 약 복용 중 어지러움이나 시각장애를 경험한 경우 운전 및 기계 사용시 이러한 이상반응을 고려하도록 한다.

10. 과량투여
이 약의 급성 과량투여에 대한 치료 경험은 없다. 의도적 또는 우발적 과량투여의 경우 활력징후와 심전도(QT간격) 모니터링을 포함하여 기본 생체기능을 유지하기 위한 조치를 취해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
① 작용 기전
이 약은 nitroimidazooxazine계 항진균제이다. 이 약은 마이콜산 생체 합성을 억제해 세포벽 생성을 막아 활발히 복제하는 결핵균을 사멸시킨다. 혐기성 상태에서, 이 약은 비복제 세균에 대해 산화 질소를 방출하여 호흡독으로 작용한다. 이러한 작용은 보조인자 F420의 환원형에 의존적인 데아자플라빈 의존성 질소환원효소(deazaflavin-dependent nitroreductase, Ddn)에 의한 마이코박테리아 세포 내 프레토마니드의 질소 환원(nitro-reduction)에 의해 이루어진다. F420 환원은 F420-의존성 포도당-6-인산탈수소효소(F420-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase, Fgd1)에 의해 발생한다.
② 내성
결핵균의 5가지 유전자(*ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC*) 돌연변이가 이 약의 내성과 관련되어 있다. 이 유전자의 산물은 박테리아 세포 내 프레토마니드의 생체 환원 활성화에 관여한다.

최소 억제 농도(minimum inhibitory concentrations, MICs)증가가 나타난 모든 분리체에서 이 유전자 돌연변이가 나타난 것은 아니므로 이는 최소 1개 이상의 다른 내성 기전이 있음을 제시한다. 이 약의 생체 외 내성 발생 빈도는 이 약 MIC의 2~6배에서 10^{-7}~10^{-5} 이었다. 동일 계열의 다른 화합물과 이 약의 교차내성이 관찰되었다.

③ 항균 효과

이 약은 결핵균 복합체에 대해 생체 외 활성 및 결핵 동물 모델에서 항결핵균 활성을 나타내었다.

설치류 결핵 모델에서 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 3가지 약물의 병용은 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드 중 어떠한 2가지 약물의 조합에 비해 폐에서 세균 수 감소 효과가 더 컸으며 치료 후 2개월과 3개월 시점에 재발이 더 적었다.

임상 시험에서 마이코박테리아 성장 지표 튜브(Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT)를 사용하여 측정한 결핵균에 대한 이 약의 MIC는 0.06-1mcg/mL이었다.

④ 감수성 시험

이 약의 임계 농도는 제한된 정보에 근거하여 MGIT 법을 이용한 시험에서 1ug/ml로 설정되었다. 임상에서 얻은 분리체의 99% 이상이 1ug/ml 이하의 MIC를 보였으며, 이 약에 알려진 내성 기전을 갖는 모든 결핵균 분리체는 이 농도 이상의 MIC를 나타냈다.

2) 약동학적 정보

이 약의 AUC와 Cmax는 50mg~200mg을 단회 경구 투여했을 때 용량에 비례하여 증가하였다. 200mg 이상의 단회 투여시, 최대 1,000mg 용량 범위에서 AUC와 Cmax가 용량 비례 이하 양상으로 증가하였다. 정상상태에서 이 약의 혈장 농도는 200mg 반복 투여 후 약 4~6일에 도달했으며 축적비는 약 2였다.

<u>흡수</u>

경구 투여시 최고혈중농도 도달 시간(t_{max})은 약 4~5시간이었다.

고지방, 고칼로리 음식과 함께 이 약을 경구 투여한 경우 공복 상태에 비해 평균 Cmax가 76%, 평균 AUC가 88% 증가하였다.

<u>분포</u>

프레토마니드의 혈장 단백 결합율은 약 86.4%이다.

<u>대사</u>

이 약은 다수의 산화·환원 경로를 통해 대사되며, 특정한 단일 경로가 주요 경로로 간주되지 않는다. 생체 외 시험에서 CYP3A4가 이 약 대사의 최대 약 20%와 관련이 있었다.

<u>배설</u>

^{14}C 방사능 표지된 이 약 1,100mg을 경구로 투여받은 건강한 성인 남성에서 주로 대사체로 방사성 표지된 투여용량의 평균(SD) 53%(3.4%)가 소변으로 배설되었고 38%(2.7%)가 대변으로 배설되었다; 약 1%의 투여용량이 미변환체로 소변에서 배설되었다.

<u>특수 환자 집단</u>

성별, 체중, 인종(흑인, 백인, 기타), 폐결핵 상태(광범위 약제내성, 치료 내성 또는 비반응성 다제내성) 또는 HIV 상태에 따라 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지

않았다. 신기능 장애나 간기능 장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대해서는 확립되지 않았다.

약물 상호작용

임상 시험

에파비렌즈: 7일간의 이 약 200 mg 1일 1회와 에파비렌즈 600 mg 1일 1회 병용 투여는 이 약의 평균 AUC 35%, Cmax 28% 감소를 초래하였다. 에파비렌즈의 평균 AUC 및 Cmax는 영향을 받지 않았다.

로피나비어/리토나비르: 7일간의 이 약 200 mg 1일 1회와 로피나비어/리토나비르 400/100 mg 1일 2회 병용투여는 이 약의 평균 AUC 17%, Cmax 13% 감소를 초래하였다. 로피나비어의 평균 AUC와 Cmax는 각각 14%, 17% 감소하였다.

리팜피신: 7일간의 이 약 200 mg 1일 1회와 리팜피신 600 mg 1일 1회 병용투여는 이 약의 평균 AUC 66%, Cmax 53%감소를 초래하였다.

미다졸람: 14일간의 이 약 400 mg 1일 1회와 미다졸람 단회 경구 용량의 2mg 병용투여는 미다졸람 평균 AUC 15%, Cmax 16% 감소와 1-hydroxy midazolam의 평균 AUC 14%, Cmax 5% 증가를 초래하였다.

생체 외 시험(약물 상호작용 가능성이 임상적으로 평가되지 않은 경우)

사이토크롬P450(CYP)효소: CYP3A4는 이 약의 대사에 최대 20% 관련된다. 이 약은 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 기질이 아니다. 이 약은 생체 외 시험에 따라 임상 관련 농도에서 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 억제제가 아니다. 이 약은 CYP2C9 또는 CYP3A4의 유도제가 아니다.

수송 시스템: 이 약이 유의미하게 OAT3 약물 수송체를 억제해 이 약의 임상 관련 농도에서 OAT3 기질 약물의 농도 증가를 초래할 수 있다. OAT3 기질에 대한 임상적 약물 상호작용 시험은 실시되지 않았다.

이 약의 임상 관련 농도에서 사람의 OAT1, OCT1, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, 및/또는 MATE2-K 매개 수송을 억제하지 않는다. 이 약은 OAT1, OAT3, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, 및/또는 P-gp 수송체의 기질이 아니다.

3) 임상시험 정보

프레토마니드는 다기관에서 광범위 약제내성, 치료-내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵 환자에게 실시한 공개 임상시험을 통해 평가되었다. 환자들은 6개월 동안(2명의 환자는 9개월까지 연장 투여) 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법을 투여받았으며 24개월간 추적연구를 진행하였다. 리네졸리드 시작 용량은 600mg 1일 2회 또는 1200mg 1일 1회였다. 총 109명의 환자가 임상시험에서 치료 받았다.

1차 평가변수의 치료 실패는 치료 완료 6개월 후까지의 추적 조사에서 세균학적 실패, 세균학적 재발(치료기간 동안 음성으로 전환되었으나, 동일한 결핵균 균주에 의한 양성 상태로 배양 전환) 또는 임상적 실패의 발생을 의미한다.

환자의 평균 연령은 35.6세이었으며 여성이 48%, 남성이 52% 이었다. 최초 결핵 진단 이후

평균 치료 기간은 24개월이었다. 환자의 47%/38%가 편측성/양측성 흉막강을 가지고 있었고 환자의 51%가 HIV-양성이었다(평균 CD4 세포수는 396 cells/㎕). 일차 유효성 분석의 결과는 아래 표에 나타냈다.

	합계	광범위 약제내성 결핵	치료 내성 또는 비반응성 다제내성 결핵
N	109	71(65%)	38(35%)
평가 불가 총 평가자 수	2 107	1 70	1 37
성공 실패	98(92%) 9(8%)	63(90%) 7(10%)	35(95%) 2(5%)

결과는 HIV-음성 및 HIV-양성인 대상자 모두에서 유사하였다. 9건의 실패 결과 중 6건은 치료를 받는 동안 사망하였다. 2명의 대상자가 치료 종료 후 추적 조사에서 재발하였고, 그 중 한 명은 나중에 사망하였다.

4) 독성시험 정보

① 일반독성 및 안전성 약리

13주 동안 300mg/kg 또는 26주간 100mg/kg를 투여한 랫드에서 백내장이 관찰되었다. 26주간 30mg/kg 용량(사람에서의 노출의 약 2배)을 경구 투여 한 랫드에서는 백내장이 관찰되지 않았다. 4주간 450mg/kg 투여 후 12주 이상 300mg/kg를 경구 투여한 원숭이에서 투여기간 동안 백내장이 나타나지 않았으나 13주의 회복기 동안 백내장이 나타났다. 후속 연구에서 13주간 최대 300mg/kg을 경구 투여한 원숭이에서 투여기간 및 20주의 회복기 동안에 백내장은 관찰되지 않았다. 또한 39주간 100mg/kg 용량(사람에서의 노출의 약 2배)을 경구 투여 후 12주간의 치료 후 회복기를 가진 원숭이에서 백내장은 관찰되지 않았다.

이 약은 hERG 칼륨 채널 차단을 통해 심장의 재분극에 영향을 미칠 가능성이 있다.

② 발암성

복귀돌연변이시험에서 유전성 변이가 나타난 이 약의 대사체가 생성되는 형질전환 마우스를 대상으로 한 6개월 간의 연구에서 발암 가능성은 나타나지 않았다.

랫드에서 2년 간의 발암성시험 결과, 10mg/kg/day 용량(사람에서의 노출의 약 0.5배)으로 투여 시 수컷 랫드에서 고환의 라이디히 세포 선종(Leydig cell adenomas) 발생률 증가가 관찰되었으나, 사람과의 연관성은 적을 것으로 예상된다.

③ 유전독성

체외 복귀돌연변이시험과 체외 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험에서 유전독성이나 염색체이상유발독성은 관찰되지 않았다. 이 약은 마우스 소핵 시험에서 음성반응을 보였다. 이 약의 대사체는 복귀돌연변이시험에서 유전성 변이를 유발하며, 이 대사체는 임상용량에서 이 약에 대한 사람에서의 노출(AUC)의 약 6%에 해당하였다.

④ 수태능 및 생식발달독성시험

수태능 및 일반 생식발달독성시험에서 수컷 랫드에 13-14주간 30mg/kg과 100mg/kg(사람에서의 노출의 1배 및 2배)를 투여시 수태능 감소와 불임이 나타났다. 또한 100mg/kg를 투여

시 고환 위축이 나타났고 비가역적이었다. 20 mg/kg(사람에서의 노출과 유사)를 13주간 경구 투여한 수컷 마우스에서 고환 독성이 나타났다. 이 부작용은 혈청 여포자극호르몬 상승과 혈청 인히빈 B 농도 감소와 관련이 있다. 이 약 100mg/kg(사람에서의 노출의 약 2배)을 2주간 경구투여한 암컷 랫드의 짝짓기 행동에 영향을 미치지 않았다. 3개월간의 연구에서 ≥150 mg/kg(사람에서의 노출의 약 3배)을 투여한 성적으로 성숙한 원숭이에서 정자 운동력과 총 정자 수가 감소했고 비정상적인 정자 비율이 증가하였다. 생식발달독성시험에서 기관 형성중인 랫드에게 사람의 권장용량의 4배를 경구 투여시 모체독성(체중과 사료 섭취량 감소)이 나타났으며 이러한 모체에서 착상 후 유산이 증가하였다. 사람 노출량의 2배 용량을 기관 형성중인 랫드 또는 토끼에게 경구 투여시 배태자에 대한 독성은 나타나지 않았다. 임신한 랫드에서 임신 7일째부터 수유기 20일 동안 사람 용량의 0.5배와 2배를 투여시, 수유기 14일에 측정한 유즙에서 모체의 혈장 농도의 각각 1.4배와 1.6배가 검출되었다. 랫드의 유즙에서의 농도가 사람의 유즙에서의 농도를 의미하는 것은 아니다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건

○ **(희귀의약품)**

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.12.23.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.02.26. 2021.07.28.	2021.02.26. 2021.07.28.	2021.02.26. 2021.07.28.	2021.01.27.	-
보완접수 일자	2021.06.30. 2021.08.09.	2021.06.30. 2021.08.09.	2021.06.30. 2021.08.09.	2021.07.30.	-
최종처리 일자	2021.10.15.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	
면제사유	▪ 제4조가목, 단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험에 관한 자료로서 갈음 ▪ 제6조나목, 가교자료는 희귀의약품으로 면제 가능																																			

주 : 1. 자료번호 1부터 8까지는「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제5조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(프레토마니드정200밀리그램)은 nitroimidazooxazine계 항균제로 세균의 세포벽 차단 및 질소 산화물 방출을 통해 세균의 복제를 억제하는 작용기전을 가진 새로운 화합물로, 다제내성폐결핵 표준치료제인 베다퀼린과 리네졸리드와 병용하여 6개월간 1일 1회 경구투여하는 요법으로, 광범위 약제내성 폐결핵(XDR-TB) 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵(TI/NR MDR-TB) 에 대한 적응증으로 신청하였음.
- 동물시험에서 수태능 감소 및 고환독성이 나타났으며, 고환독성은 위해성 관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 설정하여 관리함.
- 24개월 랫드의 발암독성 시험결과 고환의 종양세포가 관찰되었으나 사람에서의 연관성이 적을 것으로 판단되며, '전문가를 위한 정보'에 해당 결과를 기재하였음.
- 세 약물의 병용요법에 대한 타당성을 입증하는 자료로서 신청 병용요법에 대한 각 구성성분의 유효성 기여도에 대한 동물시험자료를 제출하였으며, 3가지 약물의 병용투여시에 각 단일 성분 및 두가지 약물의 병용투여시에 비해 통계적으로 유효한 폐에서의 항균 효과를 보였음.
- 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심적 3상 임상시험(Nix-TB)은 남아프리카공화국에서 실시된 공개, 단일군 시험으로 109명의 환자에게 베다퀼린, 리네졸리드와 프레토마니드 병용요법을 6개월 동안 투여하였으며, 1차 유효성 평가변수로서, 치료 종료 후 6개월 시점에서 측정한 치료 성공률(세균학적 음성 상태 및 임상적 치료 성공)은 92%(95% CI 85~96%)로 95% 신뢰구간의 하한선이 미리 정의된 50%를 상회하여, 유효성이 확인되었음.
  - 임상시험계획 당시 XDR-TB에 대한 표준치료가 없으며, 임상시험이 수행된 남아프리카공화국에서 사용 가능한 표준 치료를 받은 환자의 사망률은 75%에 달하였던 점을 고려하여, 단일군 시험은 인정가능함.
  - 24개월째의 환자 상태, 음성 전환까지의 시간, 기침 등 결핵 증상 개선 등의 2차 유효성 평가 결과는 1차 유효성 평가결과를 뒷받침하였음.
- 베다퀼린과 리네졸리드를 포함한 다른 항결핵약으로 치료받고 있으며 지리학적 및 인구학적으로 Nix-TB 시험군과 유사한 동시 대조군과의 비교 분석 결과를 제출하였으며, 동시 대조군의 치료 성공률은 63.3~66.7%로서 Nix-TB 시험군은 동시대조군보다 1.3~1.4배 치료 성공률이 높게 나타났음.
- 이상사례는 등록한 환자 모두(109명, 100%)에서 발생했으며, 대부분(99.15)가 약물관련 TEAE 이며, 3등급 이상 이상사례는 59.9%에 해당함. 시험약 중단을 초래한 이상사례 및 중대한 이상사례가 각각 27.5% 및 17.4% 보고되었음.
- 가장 흔히 보고된(8% 이상) 이상사례는 말초 신경병증(69.7%), 빈혈, 오심(각 36.7%) 으로, 말초신경병증, 빈혈은 리네졸리드의 알려진 이상사례임.
- 특별관심 이상사례로서 말초신경증(80.7%), 조혈감소(47.7%), 간질환(38.5%), 시신경 장애(12.8%), 심장부정맥(11.0%), 횡문근융해증/근병증(10.1%), 젖산산증(7.3%), 급성췌장염(2.8%), 발작(1.8%)이 발생했음.
- 간기능 항목 이상치 및 혈액학적 수치 이상이 관찰되었으며, 병용요법 치료 중 간기능 검사 및 혈액학적 독성 모니터링 필요함. 간독성은 위해성 관리계획의 중요한 잠재적 위해성으로 관리함.
- 임상시험 중 총 8명(7.3%)의 사망사례 발생했으며, 이 중 2건은 시험약과 관련 있었음(상부 위장관 출혈, 췌장염 출혈 및 다기관손상).
- 신청한 효능효과 및 용법용량은 안전성 및 유효성 입증 핵심임상시험에서의 대상 적응증 및 시험약 투여 방법과 일치하므로 인정가능하며, 용법용량과 사용상의 주의사항에 대해 시정함.
- 위해성관리계획의 안전성 중점 검토항목은 타당하게 설정되었음.
  - 첨부문서외에 추가적인 위해성 완화조치방법으로 '환자용 설명서'를 설정하였음

- 시판 후 조사 계획 개요를 제출하였으며, 조사대상자수의 최저 목표치를 국내 유병율을 고려하여 100례로 설정하였음.
- 유효성 평가 변수로서 치료 성공률을 국내 결핵관리지침에 따라 평가함

[약어 및 정의]

BPaL	베다퀼린(bedaquiline), 프레토마니드(pretomanid), 리네졸리드(linezolid) 병용요법
EBA	초기살균효과(Early bactericidal activity)
CFU	집락형성단위(Colony forming unit)
DS-TB	약물감수성 결핵(Drug-sensitive/susceptible TB)
HRZE	이소니아지드(inoniazid), 리팜피신(rifampicin), 피라진아미드(pyrazinamide), 에탐부톨(ethambutol) 병용요법
M	목시플록사신(Moxifloxacin)
MDR-TB	다제내성 결핵(Multi-drug Resistant)
MGIT	마이코박테리아 성장 지표 튜브(mycobacteial growth indicator tube)
TB	결핵(Tuberculosis)
TI/NR	치료 내성 또는 비반응성(Treatment-intolerant or Nonresponsive)
TSCC	객담배양전환시간(Time to sp[utum culture conversion]
XDR-TB	광범위약제내성 결핵(Extensively Drug Resistant TB)

※ 코드명 정보

PA-824: 프레토마니드

M19, M50: 프레토마니드의 대사체

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 프레토마니드정200밀리그램(프레토마니드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항결핵제(622)
- 신청사항
  - 효능효과 : 성인의 광범위 약제내성 폐결핵(XDR-TB) 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성폐결핵(TI/NR MDR-TB)에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법
  - 용법용량 :
    - 이 약 200mg을 26주 동안 1일 1회 경구 투여한다.
    - 베다퀼린 400mg을 2주간 1일 1회 경구 투여 후, 투여 간격 최소 48시간으로 24주간 200mg을 주 3회 투여한다(총 26주).
    - 리네졸리드 1,200mg을 최대 26주 동안 매일 경구 투여한다. 리네졸리드의 알려진 독성에 의한 이상반응(골수억제, 말초 및 눈의 신경병증)이 발생하는 경우 600mg, 그리고 이 후 300mg으로 용량을 감량하거나 투여를 중단한다.
      * (베다퀼린) 서튜러정100밀리그램, 한국얀센(2014.3. 허가)
      * (리네졸리드) 자이복스정600밀리그램, 한국화이자(2006.9. 허가)

- 약리작용기전
  - nitroimidazooxazine계 항균제로 복제균에서 결핵균의 mycolic acid의 생합성을 차단하여 세포벽 생성을 억제함으로서 결핵균의 복제 억제하고, 비복제균에서 질소 산화물 방출을 통하여 비복제균 사멸 유도함

- 국외 현황
  - 희귀의약품 지정: 미국(2007.7.5.), 유럽(2007.11.29.), 국내(2020.7.23.)
  - 품목허가
    - 미국: PRETOMANID(pretomanid) tablets, for oral use, Mylan Ireland Ltd.(2019.8.14.)
      - Fast Track designation('07.10.22.)
      - Qualified Infectious Disease Product (QIDP) designation ('17.8.15)
      - Priority review (2018.12.14., NDA submission)
      - Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs : 중대하고 생명을 위협하는 감염병 치료제를 대상으로 미충족 요구가 있는 제한적인 인구집단에 대해 허가하는 프로세스(2016.12.13. 도입)

효능효과	1 INDICATIONS AND USAGE Limited Population: Pretomanid Tablet is indicated, as part of a combination regimen with bedaquiline and linezolid for the treatment of adults with pulmonary extensively drug resistant (XDR) or treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB). Approval of this indication is based on limited clinical safety and efficacy data. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients. Limitations of Use: • Pretomanid Tablets are not indicated in patients with the following conditions: o Drug-sensitive (DS) tuberculosis o Latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis.* o Extra-pulmonary infection due to *Mycobacterium tuberculosis.* o MDR-TB that is not treatment-intolerant or nonresponsive to standard therapy.

	• Safety and effectiveness of Pretomanid Tablets have not been established for its use in combination with drugs other than bedaquiline and linezolid as part of the recommended dosing regimen.

- EMA Dovprela 200mg tablet(pretomanid), Mylan IRE Healthcare Limited (2020.7.31.), 조건부 허가

효능효과	Dovprela is indicated in combination with bedaquiline and linezolid, in adults, for the treatment of pulmonary extensively drug resistant (XDR), or treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB)
허가조건	· ZeNix 임상시험 결과 보고서 (2022.Q4) · Nix 임상시험 결과보고서 (2021.Q2)

1.2. 기원 및 개발경위

- 다제내성 결핵은 감수성 결핵에 비해 치료 기간이 길고 비용이 많이 듦에서 불구하고 여전히 치료 성공률이 낮고 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 결핵 환자는 이미 정해진 치료 처방에 내성을 보이거나 반응하지 않음.
- 베다퀼린과 리네졸리드는 2019년 세계보건기구 권고 다제내성 결핵 치료 처방에서 반드시 포함되어야 하는 그룹 A 약물로 분류되었고, 2020년 국내 질병관리본부의 결핵진료지침에도 다제재성결핵의 치료 처방 중 그룹 A(매우 효과적인 약제들로 금기가 없다면 치료 처방에 반드시 포함해야 하는 핵심 약제)로 포함됨
- 프레토마니드는 새로운 화학물질로 성인에서 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법으로 광범위 약제내성 폐결핵, 치료-내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵 환자의 치료를 위해 6개월 동안 매일 경구 투여하는 새로운 치료법을 제공함
- 남아프리카 공화국에서 109명의 XDR-TB 와 TI/NR MDR-TB 환자 대상 제3상 임상시험(Nix-TB)에서 201.3.29일 까지의 결과를 바탕으로 할 때 대상 환자의 92%가 치료에 반응하였음. 치료 효과가 높고 경구 투여제로서 복약 순응도를 높일 수 있으며, 치료 기간을 줄일 수 있고, 예후에 대한 긍정적인 임상시험 결과를 보였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 광범위 약제내성 폐결핵(XDR-TB), 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵(TI/NR MDR-TB)
  - 다제내성결핵: 결핵치료에 가장 효과적인 두 약물(이소니아지드, 리팜피신)을 사용할 수 없기 때문에 2차 항결핵약을 사용하나, 치료 효율이 낮고 부작용이 발생할 수 있으며 치료기간이 김(18-24개월).
  - 광범위 내성 결핵: 1차 및 2차 결핵약에 내성이 있어 다제내성결핵보다 감수성 있는 치료 약물을 구성하기 어려워 치료가 매우 힘들고 치료 성공률이 낮음(MDR-TB 56%, XDR-TB 35%) (WHO, 2019).
  - 국내 발생현황(질병관리본부 2019)
    결핵환자('19) 23,821명, MDR-TB 580명, XDR-TB 33명, OECD 국가 중 결핵 발생률 가장 많음. 사망자('18) 1800명, 사망률 3.5%, OECD 국가 중 두 번째로 높음
- **기존 치료법**
  - 다제내성 결핵의 표준치료 : 베다퀼린, 리네졸리드(표1-그룹 A, 금기가 없다면 반드시 처방에 포함해야 하는 약물)를 포함하여 약제 감수성을 확인하여 4-5종의 약물을 조합하여 최소 18개월 투여
    <다제내성결핵의 치료 약제 분류(2020 결핵진료지침(4판), 질병관리본부)>

A군: 매우 효과적인 약제들로 금기가 없다면 치료 처방에 반드시 포함해야 하는 핵심 약제

* 퀴놀론계(레보플록사신 혹은 목시플록사신), 베다퀼린, 리네졸리드

B군: 치료 처방을 구성할 때 A군 다음으로 선택하는 약제

* 시클로세린, 클로파지민

C군: A군과 B군만으로 처방이 구성되지 않을 때 다음 단계로 선택할 수 있는 약제

* 개별 약제의 효과와 부작용을 고려하여 선택한다.

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]

<항결핵제의 용량, 투약방법, 주요 부작용 (2020 결핵진료지침(4판), 질병관리본부) >

표 1. 항결핵제의 용량과 투약방법

항결핵제	용량(최대 용량)	투여 방법	주요 부작용
Isoniazid	5mg/kg (300mg)	하루 한번, 공복시 300mg	간독성, 말초신경병증, 피부과민반응
Rifampin	10mg/kg (600mg)	하루 한번, 공복시 450mg (< 50kg) 600mg (≥ 50kg)	간독성, 독감양 증후군 (flu-like syndrome), 피부과민반응, 혈소판 감소증, 위장장애, 체액색조변화
Rifabutin	5mg/kg (300mg)	하루 한번, 공복시 또는 식후 300mg	간독성, 호중구 감소증
Ethambutol	15–20mg/kg (1,600mg)	하루 한번, 공복 시 또는 식후	시신경병증 (시력저하 및 색각의 변화)
Pyrazinamide	20–30mg/kg (2,000mg)	하루 한번, 공복 시 또는 식후 1,000mg ((50kg) 1,500mg (50–70kg) 2,000mg (≥ 70kg)	간독성, 관절통, 위장장애
Kanamycin Amikacin Streptomycin Capreomycin	50세 미만 : 15mg/kg (1,000mg) 50세 이상 : 10mg/kg (750mg)	근육주사 또는 정맥주사	이독성, 신독성, 입주위 저린 증상
Levofloxacin	750–1000mg	하루 한번, 공복 시 또는 식후	위장장애, 두통, 어지러움, 관절통
Moxifloxacin	400mg	하루 한번, 공복 시 또는 식후	
Ofloxacin	800mg	하루 한번, 공복 시 또는 식후 400mg 하루 2회	
Linezolid	600mg	하루 한번, 경구 혹은 정맥 주사	골수억제, 말초신경염, 시신경염, 위장장애
Clofazimine	100mg	하루 한번, 100mg	피부 색조 변화, 체액 색조 변화, 피부 광과민증, 위장장애,
Cycloserine	15mg/kg (1,000mg)	하루 2회, 공복 시 500mg (< 50kg) 750mg (50–70kg) 750–1,000mg (≥ 70kg)	우울증, 정신장애
Prothionamide	15mg/kg (1,000mg)	하루 2회, 공복 시 또는 식후 500mg (< 50kg) 750mg (50–70kg) 750–1,000mg (≥ 70kg)	간독성, 위장장애
Bedaquiline		첫 2주간 하루 400mg, 이후 22주 동안 200mg을 주 3회 복용	심전도 이상(QT간격 연장), 간독성, 위장장애, 두통, 관절통
Delamanid	200mg	100mg 하루 2회, 음식과 함께 복용	위장장애, 심전도 이상 (QT간격 연장), 어지러움
PAS (*p*-aminosalicylic acid)	150mg/kg (12g)	하루 3회, 식후 3.3g (pack), 3회	오심, 구토, 복부불쾌감, 식욕부진, 간독성
Imipenem–cilastatin		1,000mg, 하루 2회, 정맥주사	설사, 울렁거림, 경련발작
Meropenem		1,000mg, 하루 2회, 정맥주사, 하루 3–4회 125mg의 clavulanate을 동시에 사용한다.	설사, 울렁거림, 구토
Amoxicilin–clavulanate		Amoxicillin 1000mg과 clavulanate 125mg을 하루 2회	설사, 울렁거림, 구토, 복통

※ '다제내성결핵'의 효능·효과를 허가받은 국내 허가 품목

성분명(제품명)	허가사항
베다퀼린푸마르산염 (서튜러정) 한국얀센, 허가: 2014.3.21. (희귀의약품)	○ 적응증 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12세 이상 18세 미만으로 체중 30kg 이상)의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법
	<허가조건> 1. "18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법"에 대한 치료적 확증 임상시험 자료를 2022.12.31.까지 제출 2. 청소년(만12세 이상 18세 미만으로 체중 30kg이상) 대상 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법에 대한 임상시험의 최종결과 보고서를 2026.12.31.까지 제출. 3. 환자등록연구(A Multi-country prospective multi-drug resistant tuberculosis patient registry to monitor Bedaquiline safety, utilization, and emergence of resistance)에 대한 중간보고서를 매년 12.31.까지 제출하고 최종 결과보고서는 2020.12.31.까지 제출.(2021.5.24. 삭제) ※ 허가조건 부관 사유 * 의약품심사조정검토서(2014.3.14.) ① 3상임상시험 결과: 동 품목의 신청 적응증에 대하여 2상 임상시험결과 (객담에서 음전율)가 제출되었는바, 추후 동 품목의 유용성을 입증하기 위한 치료적확증임상시험결과 제출 필요 (미국, 유럽도 동일 허가조건 부관) ② 역학조사연구결과: 동 품목의 2상 임상시험시 시험군에서 대조군에 비해 사망률이 증가하였으나, 이에 대한 사유는 밝혀지지 않음. 따라서 이에 대한 조사를 포함 동 품목의 이상반응 수집을 위한 전세계적 역학조사연구(위약군, 대조군 포함 3000~5000명)가 계획되어 있으며, 3월6일 신청사와의 민원설명회에서 한국도 이에 참여하거나, 우리나라에서의 자체 조사연구를 수행할 것을 요청. 3월13일 의약품정책과, 종양약품과, 의약품심사조정과 회의에서 global registry에 참여하는 것과 이 때 한국인이 최소 60명 가량 참가하는 것으로 결정 (이는 허가 후 계획서 검토시 다시 협의될 예정) (미국은 미국내 registry 연구를 수행 예정)
델라마니드 (델티바정) 한국오츠카, 허가: 2014.10.29. (희귀의약품)	○ 유효균종 결핵균 (Mycobacterium tuberculosis) ○ 적응증 18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법
	<허가조건> 2. '18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법'에 대한 치료적 확증 임상시험자료(임상시험계획서 번호 242-09-213)를 2017.12.31.까지 제출할 것.(2018.12.14. 삭제) ※ 허가조건 부관 사유 * 허가검토서(2014.10.27.) - 의약품의 품목허가신고심사 규정 제7조제6호제마목에 따라, 치료적확증임상시험자료 제출을 조건으로 허가. 1. 진행중인 임상3상 제목 : 객담배양-양성인 다제내성 폐결핵 환자에서 6개월동안 1일 200mg 경구투여 시, 델라마니드(OPC-67683)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조, 평행군 임상시험(임상시험계획서 번호242-09-213) 2. EMA 허가시에도 치료적확증임상시험자료 제출을 조건부로 허가됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청품목은 베다퀼린, 리네졸리드와 병용투여 요법으로 베다퀼린과 리네졸리드의 신청 적응증과 관련한 이상사례로 사망률 증가, QT 연장, 골수억제, 위막성 대장염, 저혈당증 등이 있음.

성분명 (품목명)	베다퀼린 (서튜러정)	리네졸리드 (자이복스정 600밀리그램)
허가일	2014.3.21.	2006.9.11.
경고	사망률 증가	골수억제

	QT 연장	위막성 대장염 저혈당증
투여금기	없음	혈압 상승의 잠재적 위험 잠재적 세로토닌성 상호작용
신중투여	없음	골수억제 환자 중증의 신장 기능 장애 환자
일반적 주의	내성 사망률 심혈관계 안전성 간기능 이상	젖산산증 혈소판감소증 중복감염 말초 및 눈의 신경병증 경련

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정신청

  2020.07.01. 희귀의약품 지정신청(접수번호 20200138085)

  2020.07.23. 희귀의약품 지정(검토:종양항생약품과)

- 신속심사대상 지정신청

  2020.10.12. 신속심사대상 지정신청(접수번호 20200221614)

  2020.11.06. 신속심사 지정(검토:신속심사과)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭

  프레토마니드

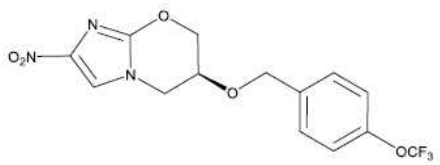
- 일반명

  프레토마니드

- 분자식

  C14H12F3N3O5 : 359.26

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음(정제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

포장용기: PVC/PVDC 블리스터, HDPE 병

보관온도: 30℃ 이하

사용기간: 제조일로부터 24개월

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PVC/PVDC 블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병, PVC/PVDC 블리스터, HDPE 병	적합
가혹시험	1,200,000 lux 200Watt	판매용 포장 및 노출	분해생성물 발생하지 않음
	25°C/90% RH	-	분해생성물 발생하지 않음

	60°C temperature	-	분해생성물 발생하지 않음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

• 기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 24개월

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험		CByB6F1 마우스	구강	4주	10, 20, 40, 100, 120, 250
		SD 랫드	구강	15 혹은 16일	50, 100, 250, 500, 1000
		시노몰구스원숭이	비강	7일	100, 250
		시노몰구스 원숭이	비강	15 혹은 16일	0, 50, 150, 450, 1000
		SD 랫드	구강	26주	0, 10, 30, 100, 300
		CD1 마우스	구강	28일	50, 150, 500
		SD 랫드	구강	91일	10, 30, 100, 300
		시노몰구스 원숭이	구강	91일	50, 150, 450/300[a]
		시노몰구스 원숭이	구강	39주	25, 50, 100
유전독성시험	염색체이상	CHO 세포	*in vitro*	4 또는 20hr	Initial assay: 108, 359, 1077 μg/mL Repeat assay: 250, 500, 1100 μg/mL
		CHO 세포	*in vitro*	4 또는 20hr	22.5, 45, 90, 180, 360
	복귀돌연변이	*S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537	*in vitro*	48-72hr	0.050, 0.15, 0.50, 1.5, 5.0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 ug/plate
		S.typhimurium TA100	*in vitro*	48-72 hr	3.3, 10, 33, 100, 333, 1000, 3333, 4000, 5000
		S.typhimurium TA98, TA1535, TA1537 및 *E. coli* WP2*uvr*A	*in vitro*	48-72 hr	*Samonella* 및 *E. coli*: 100, 333, 1000, 3333, 5000 μg/plate
		S.typhimurium LT2 TA1535,	*in vitro*	24 hr	39.1, 78.1, 156.2, 312.5, 625, 1250 μg/plate

		TA1537, TA98, TA100 및 *E. coli* WP2*uvr*A			
	마우스림포마	마우스 림포마 tk	*in vitro*	4 hr	31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000 ug/mL
	소핵시험	CD1 마우스의 골수	*in vivo*	24 hr	100, 250, 500, 1000, 1500, 2000 mg/kg
		CD1 마우스의 골수	*in vivo*	48 hr	125, 500, 2000 mg/kg
생식발생 독성시험		SD 랫드	구강	GD 7-17	10, 30, 100, 300
		SD 랫드	구강	GD 7-17	10, 30, 100
		NZW 토끼	구강	GD 7-19	10, 30, 100, 300
		NZW 토끼	구강	GD 7-19	10, 30, 60
		SD 랫드	구강	교배전~	10, 30, 100 ·수컷: 교배전 70일 ~ 교배 후 98일까지 ·암컷: 교배전 15일 ~ GD7
		SD 랫드	구강	GD7 ~ LD20	0, 7, 20, 60
고환 독성		SD 랫드	구강	~3일, ~7일, ~14일	각 그룹별로 0, 100, 500 (투여 3일차에 200으로 하향)
생식기능 및 수정체 병변		시노몰구스 원숭이	구강	91일	50, 150[b], 300[b]
광독성시험		BALb/c 마우스의 섬유아세포	*in vitro*	30분39초~31분18초	0.56, 1.00, 1.78, 3.16, 5.62, 10.0, 17.8, 31.6
		롱 에반스 랫드	*in vitro*	240분	10, 30, 100

[a] 시험 개시 27일차에 450 mg/kg/day 용량 투여 중단. 시험 개시 37일차에 300 mg/kg/day 용량으로 투여 재개 (시험동물 135번의 경우 시험 개시 40일차에 해당 용량으로 재개)
[b] 150 mg/kg 및 300 mg/kg 투여 그룹의 경우, 독성으로 인한 시험 조기 종료

<M50(대사체) 독성시험>

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
유전독성시험	복귀돌연변이	*S.typhimurium* TA98, TA100	*in vitro*	48 hr	10, 100, 1000 μg/plate
		S.typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 *E. coli* WP2*uvr*A	*in vitro*	48-56 hr	78.0, 156, 313, 625, 1250, 2500 ug/plate

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험에서 프레토마니드의 간에 대한 독성이 확인되었으며(마우스, 렛드 및 원숭이에서

≥100 mg/kg/day 매일 경구 투여), 39주 투여 원숭이 시험에서 수컷의 간 중량이 투여량 증가와 연관성은 있었으나 조직 병리학적 소견과는 관련이 없었음.

- 반복투여독성시험 및 기타 독성시험에서 설치류에 대한 고환 독성이 확인되었음. CD-1 마우스에 대한 13주 시험에서 NOAEL 용량을 6 mg/kg/day로 설정함. 해당 용량에서의 노출 수준(C_{max}: 1.86 μg/mL, AUC_{0-24}: 10.6 μg*h/mL)은 제안된 임상 용량에서의 노출 수준(C_{max}: 3.1 μg/mL, AUC_{0-24}: 57 μg*h/mL)보다 낮을 것으로 예상되었음. 원숭이에서의 고환 독성 소견은 관찰되지 않았음. 다만 원숭이에서 백내장 소견이 관찰되었으며, 39주의 NOEL은 100 mg/kg/day로 설정했으며 해당 용량에서의 노출 수준은 제안된 임상 용량에서의 노출 수준보다 두 배 이상으로 확인됨.
- 유전독성시험에서 프레토마니드의 대사체인 M50이 역 돌연변이를 유발하는 것으로 확인. 이와 관련한 발암성시험자료는 미제출하였으나(본 검토서 '발암성시험' 항목 참조), 렛드 및 시노몰구스 원숭이에 시행된 26주 및 39주 장기 독성시험에서 프레토마니드에 의한 전종양 또는 종양의 발생률이 증가하지 않았음.
- 임신, 배태자 발생, 출생 전·후 발생시험에서 설정된 NOAEL은 제안된 임상 용량(200 mg/day)에서의 노출 수준(C_{max} 및 AUC_{0-24})보다 약간 높았음. 프레토마니드는 기형을 유발하지 않았으며 렛드 또는 토끼에서 선택적으로 발달 독성을 유발하지 않았음. 착상 후, 손실 증가, 새끼 수 감소, 살아있는 태아 수 감소, 태아 체중 감소, 골격 발달 지연 등의 부작용은 모체 독성을 유발하는 용량 수준에서만 발생함. 프레토마니드는 약물을 투여받은 수유 중인 암컷 랫드의 유즙에 존재하는 것이 확인되었으며, 랫드의 혈장에 프레토마니드가 존재하는 것이 확인됨.
- 프레토마니드의 용법·용량은 총 26주간 투여하는 것으로 신청되었으며, 이는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제4호다목에서 정의하는 '임상적으로 장기간 사용되는 의약품'에 해당되며, 동 규정에 해당하는 발암성시험자료는 제출하지 않아 보완 요청하였으며, 보완 자료로서 6개월 및 24개월 발암성 시험 자료 제출하였음. 6개월 시험에서 발암성이 나타나지 않았으나 24개월 발암성시험에서 고환의 라이디히 종양세포가 관찰되었으며, 사람에서의 연관성은 적을 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- **효력**
  프레토마니드의 항균 활성, 잠복성 결핵균 및 내성 결핵균에 대한 유효성 평가함.
- **안전성약리(중추신경계, 심혈관계, 호흡기계)**
  GLP에 따라 프레토마니드에 대해 평가함(일부 심혈관계 관련 시험은 비-GLP로 시험 시행).
- **흡수·대사·분포·배설**
  GLP에 따라 프레토마니드에 대해 평가함.

5.2. 효력시험

- 1차 약력학

가. 프레토마니드의 항균 활성

- 프레토마니드의 MTB H37Rv에 대한 MIC 측정 결과는 다음과 같음.

Table 2 MTB H37Rv MIC results from in vitro studies

Method	MIC (μg/mL)	Reference
BACTEC	0.13	Stover et al., 2000
Agar	0.12	TBA-354-NCLN-072A
MGIT	0.25	Feuerriegel et al., 2011
MABA	0.012	Upton et al., 2015

MABA = microplate-based Alamar Blue assay; MGIT = mycobacterial growth indicator tube; MIC = minimal inhibitory concentration;

- 프레토마니드의 항균 활성 시험 결과, 시험에 사용된 MTB complex (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*)에 대한 최소억제농도 (MIC, Minimum Inhibitory Concentration)는 ≤0.0312~0.125 μg/mL이 나왔으며, *M. ulcerans*의 경우, ≤4~>16 μg/mL으로 확인됨.

나. 프레토마니드의 상호 작용(인간 혈청 혹은 인간 알부민)

- 배지에 인간 혈청이나 인간 알부민을 첨가 시, 복제성(replicating) MTB H37Rv에 대한 프레토마니드의 MIC는 7배까지 증가하였음.

Table 4 Effect of Serum and Albumin on Microplate Alamar Blue Assay Minimum Inhibitory Concentration of Pretomanid

MIC (μM) of pretomanid using the following media:								Source
7H12 medium containing:				7H9 medium +OADC containing:				
Human serum		Human albumin		Human serum		Human albumin		
0.5%	50%	0.5%	4%	0.5%	50%	0.5%	4%	
0.12 (0.04 μg/mL)	0.85 (0.31 μg/mL)	0.20 (0.07 μg/mL)	0.75 (0.27 μg/mL)	0.21 (0.08 μg/mL)	1.39 (0.50 μg/mL)	0.25 (0.09 μg/mL)	0.77 (0.28 μg/mL)	Franzblau et al., 2012

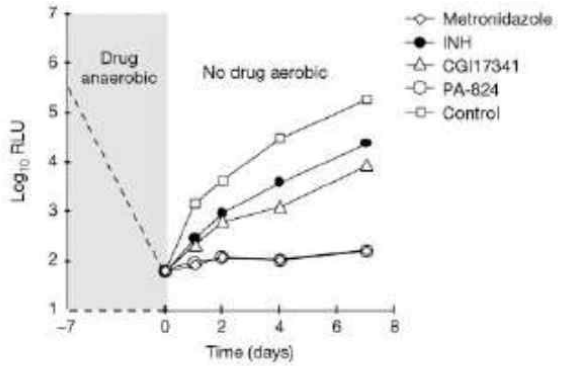
7H12 medium	7H12 medium + 4% Bovine serum albumin	7H12 medium+10% Fetal bovine serum	Source
0.04 (0.014 μg/mL)	0.072 (0.0025 μg/mL)	0.038 (0.014 μg/mL)	Upton et al., 2015

MIC = minimum inhibitory concentration; OADC = oleic acid, dextrose, and catalase

다. 복제성/비복제성 결핵균에 대한 프레토마니드의 활성

- 저산소증(hypoxia) 및 산성 저산소증(acidified hypoxia)을 포함하는 결핵 육아종(tuberculosis granuloma) 환경의 비복제성(Non-replicating) 결핵균에 대한 항균 활성 확인됨.

Figure 6 Activity of Pretomanid on Non-replicating MTB H37Rv



INH = isoniazid; PA-824 = pretomanid; RLU = relative light units
Nitroimidazopyran activity on static MTB maintained in microaerophilic culture. Log-phase rMTB-*lux* bacilli were mixed with the indicated drugs (10 µg/mL) and placed in loose-capped tubes inside an activated Gaspak chamber (Difco). After 7 days of microaerophilic incubation at 37°C, cells were pelleted by centrifugation (1,800 *g*, 10 minutes), resuspended in fresh, aerated, drug-free medium, and recovery was monitored by determining RLU.
Source: (Stover et al., 2000)

- 복제성 결핵균 MTB H37Rv에 대한 프레토마니드의 최소살균농도 (Minimal Bactericidal Concentration, MBC)는 0.02 ㎍/mL이며 MIC 결과 (0.01 ㎍/mL)와 유사함.

Table 7 Minimum Inhibitory Concentration and Minimum Bactericidal Concentration Values for Pretomanid under Replicating and Non-replicating Conditions

Parameter	MIC or MBC µM
MIC (replicating)	0.04 (0.01 µg/mL)
MBC (replicating)	0.061 (0.02 µg/mL)
LORA (NR) MIC	2.28 (0.82 µg/mL)
LORA (NR) MBC	17.4 (6.3 µg/mL)

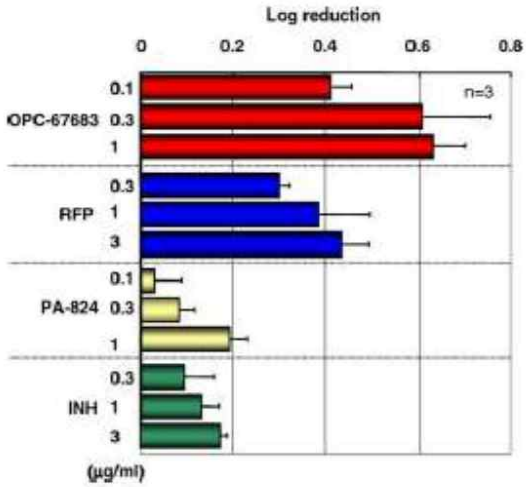
LORA = low-oxygen recovery assay; MBC = minimum bactericidal concentration; MIC = minimum inhibitory concentration; NR = non-replicating
Source: Adapted from (Upton et al., 2015)

- 낮은 산소 조건에서 MTB H37Rv에 대한 프레토마니드의 최소살균농도 (Minimal Bactericidal Concentration, MBC)는 17.4 ㎍/mL로 확인.

다. 포식 세포 내의 결핵균에 대한 프레토마니드의 활성

- 결핵균의 주요 회피 기작으로 대식세포 내로 들어가(entry) 대식세포가 라이소좀과의 결합을 방해하는 기전으로 생존하게 됨.
- 분화된 인간 THP-1 단핵세포(monocytic cells)에 내입된 MTB H37Rv에 대한 결핵 치료제의 활성을 평가한 결과, 시험에 사용된 델라마니드, 리팜피신, 프레토마니드 및 이소니아지드의 MIC는 각각 0.012, 0.78, 0.2, 및 0.1 ㎍/mL로 평가되었음.

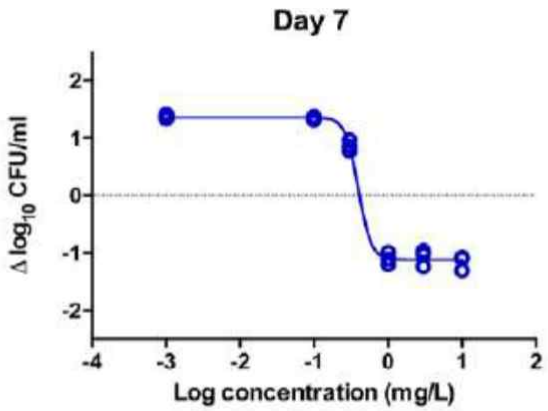
Figure 12 Effect of Exposures to Delamanid, Rifampicin, Isoniazid, and Pretomanid



INH = isoniazid; PA-824 = pretomanid; RFP = rifampicin
Effect of pulsed exposures of delamanid (OPC-67683), rifampicin, pretomanid and isoniazid on the intracellular growth of MTB H37Rv within THP-1 cells. Infected cells were incubated with test compounds for 4 hours, washed and cultured for 68 hours at 37°C, plated on 7h11 agar, and counted for colonies after 16 days of growth at 37°C. Values represent mean ± standard deviation (n = 3).
Source: (Matsumoto et al., 2006)

- 마우스 J774 세포 내에 있는 결핵균 1-log10 CFU를 7일 동안 살균하는데 필요한 프레토마니드는 약 1.2 μg/mL로 확인됨.

Figure 13 Intracellular Activity of Pretomanid against MTB H37Rv within Cultured J774 Mouse Macrophages



CFU = colony-forming unit
Source: JHU 2018-Pretomanid In Vitro Anti-TB Activity Study 1Study Report, adapted from Figure 3.

라. 결핵균 내성 관련

- 프레토마니드에 대한 결핵균의 내성 발달은 spontaneous mutation 및 fluctuation test로 확인. *In vitro*에서 프레토마니드의 내성 속도(resistance rate)는 대략 5 X 10^{-7}로 확인됨.
- 프레토마니드에 대한 내성과 관련된 결핵균의 다섯 유전자에 대한 분석 결과, 해당 유전자들은 결핵균 내 프레토마니드의 생환원(bioreductive) 활성과 관계되거나(*ddn*, *fgd1*) cofactor F420(*fbiA*,

fbiB, *fbiC*)의 생합성에 관련된 유전자이며, 이들 모두 결핵균의 cell viability에는 필수적이지 않음. 프레토마니드에 대한 다른 내성 발현 기작이 있을 것으로 예상됨(Haver et al., 2015).

- 프레토마니드에 내성을 가지는 결핵균들이 기존 사용되는 결핵치료제에도 교차 내성을 가지는지 확인하기 위해, 9 종류의 프레토마니드-내성균에 13 종류의 결핵치료제로 교차 내성 시험을 시행하였음. 그 결과, 델라마니드(DLM)에 대해 시험된 내성균들이 교차 내성을 가지는 것으로 확인됨.

Table 10 Cross-resistance of Pretomanid-resistant Isolates to Anti-TB Drugs

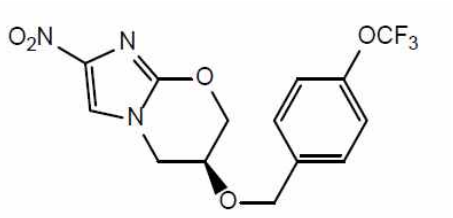
Strain ID	MGIT MIC (µg/mL)			MGIT DST Results (S/R)												
	Pa	BDQ	LNZ	STR	INH	RIF	EMB	MOX	KAN	AMK	CAP	CFZ	DLM	ETH	OFX	PZA
BA_011	>16	0.5	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
BA_013	>16	0.25-0.5	0.5-1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
BA_014	≥ 16	0.5	0.5-1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
BA_021	>16	0.5	0.5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
BA_036	>16	0.5	0.5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
KA_091	>16	0.5	1	S	S	S	S	S	**R**	S	S	S	R	S	S	S
5A1	>16	0.25	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	**R**
T3	>16	0.5	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
14A1	>16	0.5	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S

AMK = amikacin; BDQ = bedaquiline; CAP = capreomycin; CFZ = clofazimine; DLM = delamanid; DST = drug susceptibility testing; EMB = ethambutol ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; LNZ = linezolid; MGIT = mycobacteria growth indicator tube; MIC = minimal inhibitory concentration; MOX = moxifloxacin; OFX = ofloxacin; Pa = pretomanid; PZA = pyrazinamide; R = resistant; RIF = rifampin; S = susceptible; STR = streptomycin;

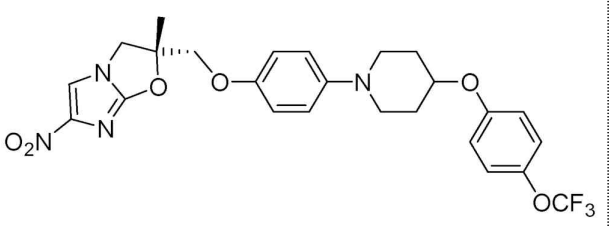
All resistant results were repeated at least once. Critical concentrations used: STR = 1 µg/mL; INH = 0.1 µg/mL; RIF = 1 µg/mL; EMB = 5 µg/mL; MOX = 0.25 µg/mL; KAN = 2.5 µg/mL; AMK = 1 µg/mL; CAP = 2.5 µg/mL; CFZ = 1 µg/mL; DLM = 0.06 µg/mL; ETH = 5 µg/mL; OFX = 2 µg/mL; PZA = 100 µg/mL

Source: Pretomanid-NCLN-MICRO-005 Study Report

〈프레토마니드〉



〈델라마니드〉



마. 프레토마니드의 생체 내 유효성 평가 (기니 피그 및 마우스)

- 급성, 만성 및 잠복 결핵 모델의 마우스 및 기니 피그 모델에 프레토마니드의 단독 및 병용요법 적용 결과, 마우스의 단독 투여군에서 프레토마니드는 시간-의존적 및 용량-의존적인(10~600 mg/kg) 살균 유효성을 보였음.
- 프레토마니드의 병용요법은 마우스에서 프레토마니드-내성 결핵균에 대해서도 유효성을 보였음.

Table 13 Lung Colony Forming Unit Counts and Proportion of Mice Relapsing after Treatment of a Pretomanid-resistant MTB Infection

Regimen	Mean Lung Log_{10} CFU Count (±SD)		Proportion of Mice Relapsing at:		
	4 weeks	8 weeks	Month 1 (+3)*	Month 2 (+3)*	Month 3 (+3)*
$Pa_{(50)}$	7.34±0.12				
$Pa_{(100)}$	7.26±0.07				
BL	4.54±0.17	2.97±0.28			15/15
$BPa_{(50)}L$	4.68±0.41	3.05±0.28			15/15
$BPa_{(100)}L$	5.31±0.35	3.33±0.09			15/15
BMZ	2.36±0.63	0±0	15/15	2/15	
$BPa_{(50)}MZ$	2.49±0.24	0.08±0.19	15/15	1/15	
$BPa_{(100)}MZ$	2.73±0.46	0±0	15/15	1/15	

B = bedaquiline; CFU = colony forming unit; L = linezolid; M = moxifloxacin; Pa = pretomanid; SD = standard deviation; Z = pyrazinamide. Subscript numbers represent drug doses in mg/kg.
Untreated mean lung log_{10} CFU counts at day -14 = 4.23±0.07; day 0 untreated mean lung log_{10} CFU counts = 7.61±0.19.
*(+3) indicates mice held for an additional 3 months beyond the completion of treatment (e.g., Month 2 (+3) indicates mice were treated for 2 months before being held without treatment for an additional 3 months prior to sacrifice).
Source: JHU 2017 Expt 3d-1 and 3d-2 Study Report Table 4.

- 프레토마니드와의 병용요법 (베다퀼린 병용 등)은 결핵균에 대한 유효성을 보였음(마우스 시험).

Table 17 Mean Lung Colony-Forming Unit Counts Following 1- and 2-Month Treatment of Murine Tuberculosis with Pretomanid, Bedaquiline, and Linezolid as Monotherapies and in Combinations

Regimen	Mean Lung Log_{10} CFU Count (±SD)	
	4 weeks	8 weeks
RHZ	5.47±0.19	1.43±0.81
Pa	6.02±0.19	4.57±0.20
B	4.73±0.20	2.09±0.28
L	6.81±0.13	5.61±0.25
BL	4.79±0.17	2.85±0.25
BPa	4.57±0.21	1.80±0.82
PaL	5.33±0.24	3.34±0.52
BPaL	2.75±0.31	0.00±0.00

B = bedaquiline 25 mg/kg; CFU= colony-forming unit; H = isoniazid 10 mg/kg; L = linezolid 100 mg/kg; Pa = pretomanid 100 mg/kg; R = rifampicin 10 mg/kg; SD = standard deviation; Z = pyrazinamide 150 mg/kg
Untreated mean lung log_{10} CFU counts Day -13 = 4.19±0.21; Day 0 untreated mean lung log_{10} CFU counts = 7.68±0.27.
Source: Adapted from Study Report JHU Study 2015 Expt 2a, Table 2

Table 18 Lung Colony-Forming Unit Counts Following Treatment of MTB-infected Mice with Combinations of Pretomanid, Bedaquiline, and Linezolid

Regimen	Mean (± SD) Lung Log_{10} CFU Count by Time Point	
	Week 4	Week 8
Untreated controls	9.04±0.03	
RHZ		3.09±0.16
BPaL	3.48±0.11	0.85±0.80
BPa	5.00±0.08	3.50±0.05
PaL	5.93±0.09	4.21±0.14
BL	5.38±0.13	3.28±0.24

B = bedaquiline; CFU = colony-forming unit; H = isoniazid; L = linezolid; Pa = pretomanid; R = rifampicin; Z = pyrazinamide

Untreated mean lung log_{10} CFU counts Day -13: 4.94±0.04; Day 0 untreated mean lung log_{10} CFU counts: 8.08±0.04.

Day -13, CFU count in lungs 1 day post-infection; Day 0, CFU counts in lungs on first day of therapy. At 4 and 8 weeks, BPaL was significantly more active than BL ($p<0.0001$). BPa and PaL were significantly less active than BPaL at weeks 4 and 8 ($p<0.0001$).

Source: Adapted from JHU 2014 Experiment 2f Study Report A Table 2.

•2차 약력학

가. 방사능표지물질(Radioligand) 결합 시험 (시험 MDS Pharma 1033997)

- 프레토마니드는 에스트로겐 (ER α 및 ER β), 글루티코르티코이드, 프로게스테론 (PR-B), 테스토스테론 및 티로트로핀(thyrotropin)-분비 호르몬 수용체와 방사능표지 표준 리간드와의 결합을 저해하지 않는 것으로 보임 (전체 결과: IC_{50} > 30 μM).

나. 콜레스테롤 생합성 (시험 XenoBiotic XBL09658)

- 프레토마니드가 콜레스테롤의 형성에 대한 저해 작용을 렛드의 plateable hepatocyte에서 평가함.
- 10 및 30 μM 프레토마니드로 콜레스테롤 생합성을 저해하지 못한 반면, 양성 대조군으로 사용된 triparanol 및 lovastatin (20 μM)은 콜레스테롤의 생합성을 저해함.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 필수 안전성약리시험(중추신경계, 심혈관계, 호흡기계)

시험 항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량	시험결과
중추신경계	어윈 시험	랫드(SD), 수컷, 군당 6마리	구강	프레토마니드 50, 150, 450 mg/kg	- 150 및 450 mg/kg 투여 시, 24시간 이내 신경기능 저하 (터치 반응, 바디톤과 그루밍 감소) 관찰됨. - 50 mg/kg 투여 시, 이상 반응 없음.
	반복투여독성시험	CD-1 마우스, 암수, 군당 10마리	구강	프레토마니드 50, 150, 500 mg/kg/day (28일간 투여)	- 50 mg/kg 및 150 mg/kg 투여 시, 내약성 보였음. - 중추신경계-연관 임상 징후는 500 mg/kg 투여군에서 관찰, 해당 용량에서 마우스 4마리 사망함 (투여일 15~26일 사이에 관찰됨).
		CByB6F1 마우스, 암수,	구강	프레토마니드 암컷: 10, 20, 40, 120	- 수컷: 모든 시험 용량에서 내약성을 보였음 (중추신경 관련 임상 징후는 없었음).

		군당 10마리		mg/kg/day 수컷: 20, 40, 100, 250 mg/kg/day *암수 모두 28일간 투여	- 암컷: 20, 40, 100 mg/kg에서 내약성을 보였으나 250 mg/kg 투여 시, 두 마리는 경련 (convulsion) 증상과 한 마리 사망 확인됨.
		랫드(SD), 암수, 군당 10마리	구강	50, 100, 250, 500, 1000 mg/kg *14일간 투여	- 50, 100, 250 mg/kg: 내약성을 보임 - 500, 1000 mg/kg: 과소행동 (Hypoactivity) 및 사시 (squinting)와 암컷에서 운동실조 및 접촉에 따른 과다행동이 관찰됨. - 1000 mg/kg: 경련 관찰됨
		CD-1 마우스, 암수, 총 50마리	구강	1) 30마리(15/sex): 0, 100, 300 mg/kg/day 2) 20마리(10/sex): 10, 30 mg/kg/day * 3개월(91일) 투여	- ≥100 mg/kg/day: 과민반응 관찰됨
		랫드(SD), 암수, 총 70마리	구강	1) 30마리(15/sex): 10, 30, 100 mg/kg/day 2) 40마리(20/sex): 300 (200[a]) mg/kg/day *총 26주 투여	- ≤30 mg/kg: 중추신경계 관련 임상적 징후 없이 내약성을 보였음. - 100 mg/kg: 암컷 한 마리에서 시험 72일 및 78일차에 경련 관찰됨. - 300 (200) mg/kg: 시험 57일차에 암컷 한 마리와 시험 54일 및 55일차에 수컷 한 마리에서 경련 관찰됨.
		시노몰구스원숭이, 암수, 총 16마리	구강	1) 10마리(5/sex): 0, 450 mg/kg/day 2) 6마리(3/sex): 150, 450, 1000 mg/kg/day *총 2주 투여	- ≤150 mg/kg: 중추신경계 관련 임상적 징후 없이 내약성을 보였음. - ≥450 mg/kg: 과소행동 관찰 - 1000 mg/kg: 몇몇의 시험 동물에서 운동실조, 횡와경련 및 앞다리 떨림 관찰됨.
		시노몰구스원숭이, 암수, 총 20마리	구강	1) 12마리(6/sex): 0, 450(300[b]) mg/kg/day 2) 8마리(4/sex): 50, 150 mg/kg/day *총 3개월 투여	- ≤150 mg/kg: 중추신경계 관련 임상적 징후 없이 내약성을 보였음. - 450(300) mg/kg: 암컷 한 마리에서 운동실조 관찰, 수컷 두 마리에서 운동실조 및 경련 관찰됨.
		시노몰구스원숭이, 암수, 총 30마리	구강	1) 4/sex: 25 mg/kg 2) 4/sex: 50 mg/kg 3) 7/sex: 100 mg/kg *총 39주 투여 후, 12주 회복기	- ≤50 mg/kg: 중추신경계 관련 임상적 징후 없이 내약성을 보였음. - 100 mg/kg: 수컷 한 마리에서 경련 관찰됨 (프레토마니드와의 연관성은 뚜렷하진 않으나 배제할 순 없음).
심혈관계	hERG 채널 전류	HEK293 세포주 (hERG 유전자 형질전환)	*in vitro*	3, 10, 30, 100 μM	- 각 투여 농도 (3, 10, 30, 100 μM)로 hERG 전류를 평균 13%, 37%, 64%, 85% 저해함. - hERG 전류 방해에 대한 프레토마니드의 IC_{50}: 17.3 μM
				3, 10 μM	- 각 투여 농도 (3, 10 μM)로 hERG 전류를 평균 9.9%, 31.2% 저해함.
		CHO-K1 (hERG 유전자 발현)		1, 3, 10, 30, 100 μM	- 각 투여 농도 (1, 3, 10, 30 μM*)로 hERG 전류를 8%, 16%, 31%, 56% 저해함. * 100 μM 샘플은 프레토마니드의 침전으로 평가 불가 - hERG 전류 방해에 대한 프레토마니드의 IC_{50}: 20 μM

	혈압, 심박수, ECG (Telemetry)	개(비글), 암수, 총 14마리	SC	1) 4마리(2/sex): 베다퀄린 vehicle 구강 투여 후 (1~7일), 7일차에 프레토마니드 vehicle SC로 투여 2) 4마리(2/sex): 베다퀄린 vehicle 구강 투여 후 (1~7일), 7일차에 프레토마니드 100 mg/kg SC로 투여 3) 6마리(3/sex): 베다퀄린 100 mg/kg 구강 투여 후 (1~7일), 7일차에 프레토마니드 100 mg/kg SC로 투여	- 프레토마니드 100 mg/kg의 피하 투여는 체온, 혈압, 심박수, ECG 파라미터에 대한 유의한 영향이 관찰되지 않았음.
	혈압, 심박수, ECG (Telemetry)	시노몰구스 원숭이, 수컷, 4마리	구강	프레토마니드 50, 150, 450 mg/kg (Q4W로 구강 투여)	- 프레토마니드 투여 후, 구토 (Emesis) 관찰됨 (450 mg/kg 투여 시 3마리, 150 mg/kg 투여 시 1마리). - 혈압, 심박수, 체온, ECG의 통계적으로 급격한 영향은 없었음. - 모든 투여 용량에서 QTcF, QTcB의 통계적으로 유의한 QT 연장이 관찰됨 → QTcV 방법 사용 결과, 어떠한 용량에서도 QT 간격이 통계적으로 다르지 않았음. - 450 mg/kg에서 중등도의 QT 연장 관찰 - 50 mg/kg 투여군의 시험동물 4마리 중 3마리는 QT에 영향이 없는 것으로 관찰됨 (나머지 한 마리는 투약 후 8시간 째에 QT의 근소한 변화 관찰됨). - 결론: 프레토마니드는 150 및 450 mg/kg에서 중등도의 QT 연장 유발 및 50 mg/kg에서도 QT 연장 가능성이 있음
	혈압, 심박수, ECG (Telemetry)	시노몰구스 원숭이, 암수, 총 36마리	구강	프레토마니드 단일 투여(50 mg/kg), 목시플록사신 단일 투여 (30, 100 mg/kg) 혹은 프레토마니드/목시플록사신 병용 투여	- 프레토마니드 50 mg/kg 투여 그룹: 사망 사례는 없었으며 체온, 혈압, 심박수, ECG 변화(QT 및 QTc 간격)는 없었음. → C_{max}: 4.7 μg/mL, AUC_{0-24}: 74.0 μg*h/mL
	심박수, ECG (마취 상태)	시노몰구스 원숭이, 암수, 총 16마리	구강	1) 5/sex: 0, 450 mg/kg/day 2) 3/sex: 150, 450, 1000 mg/kg/day *총 2주 동안 매일 투여 후 2주의 회복기	- 150 mg/kg/day: 약한(mild) QT 연장 관찰됨. - 450 mg/kg/day: 회복기가 끝날 무렵, 심박수 및 QT 간격은 시험약물 투여 전 수치로 돌아옴.
호흡기계	호흡률 및 1회 호흡량	랫드(SD), 수컷, 군당 8마	구강	프레토마니드 50, 150, 450 mg/kg	- 50, 150, 450 mg/kg: 투약 4, 8, 24시간 후, 대조군과 비교 시 호흡량의 유의한

		리			차이는 없었음. - 50 및 150 mg/kg: 대조군과 비교 시, 호흡률 및 분당 호흡량의 유의한 차이는 없었음. - 450 mg/kg: 대조군과 비교 시, 호흡률의 감소 (투약 4, 8, 24시간 후, 각각 21.3%, 22.2%, 23.2%) 및 분당 호흡량의 감소 확인됨 (투약 4, 8, 24시간 후, 각각 23.1%, 23.6%, 24.9%).

[a]이상 반응 (체중 감소)으로 인한 용량 감소 (200 mg/kg) 및 9주차에 투약 중지
[b]450 mg/kg 투여 시, 독성으로 인한 투여 중단 (27일차) → 300 mg/kg로 용량 줄여 37일차에 재개

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- In vitro
  · 프레토마니드를 Caco-2 세포에 처리 후, 높은 흡수 및 분비 속도 (24.1 X 10^{-6} 및 35.6 X 10^{-6} cm/sec)를 보였음. 대조군과 비교 시, 수송체 7가지 (OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K)에서 프레토마니드의 수송체를 매개로 한 흡수가 관찰되지 않았음.
- In vivo
  · 프레토마니드를 BALB/c 마우스 (암컷, 군당 24마리)에 구강으로 단회 투여 시, 프레토마니드 투여 용량 의존적으로 전신 노출이 증가한 것으로 확인됨 (AUC_{last} 및 AUC_{inf}). 프레토마니드의 전신 노출은 대체적으로 빠른 것으로 보임 (T_{max}: 1~4시간).

Table 3. Pretomanid Pharmacokinetics Parameters After Single Administration of Pretomanid by Oral Gavage in Female Mice

Study	Formulation	Dose Level (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*h/mL)	AUC_{inf} (µg*h/mL)	t½ (h)
Cerep 822808	0.5% CMC	100	4	8.02	67.1	67.2	2
		300	1	14.8	190	207	6
		600	4	19.5	448	458	10

Abbreviations: AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration; AUCinf = AUC from time 0 extrapolated to infinity; C_{max} = maximum concentration; CMC = carboxymethylcellulose; t½ = half-life; T_{max} = time to C_{max}
Data Source: Cerep 822808

  · 랫드에서는 프레토마니드의 전신 노출이 용량-의존적 증가를 보이지 않았으나 전신 노출 정도는 수컷에 비해 암컷이 비교적 높은 것으로 확인.

Table 4. Pretomanid Pharmacokinetics Parameters After Single Administration of Pretomanid by Oral Gavage in Rats

Study	Formulation	Dose Level (mg/kg)	T_{max} (h)		C_{max} (µg/mL)		AUC_{last} (µg*h/mL)		AUC_{inf} (µg*h/mL)		$t_{1/2}$ (h)		CL/F (mL/h/kg)	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
MDS Pharma 030189 Rat PK	HPβCD/ lecithin in water	100	8.0	8.0	8.45	9.43	128	157	130	164	4.64	7.12	767	610
Covance 7504-104	10:90 w/v HPβCD/ lecithin in water	25	3.3	3.3	4.12	5.41	48.6	75.8	49.4	79.6	5.33	8.10	NC	NC
		100	6.7	8.0	7.43	10.2	125	203	127	223	5.95	9.32	NC	NC
Covance 7504-121	0.4% sodium CMC	50	5.3	6.7	20.4	23.5	352	450	353	458	5.54	7.91	NC	NC
		100	5.3	5.3	22.1	27.3	357	571	358	588	5.01	9.11	NC	NC
		250	6.7	19	36.4	40.4	815	1380	824	1630	6.89	24.3	NC	NC
		500	8.0	5.3	42.0	55.4	1040	1650	1050	2150	6.07	20.8	NC	NC
Covance 7504-127 [a]	0.4% sodium CMC	15	4.0	NA	6.46	NA	163	NA	181	NA	39.5	NA	NC	NA
Covance 7504-158 [a]	0.4% sodium CMC	15	4.0 (S) 1.0 (L)	NA	4.48 (S) 5.36 (L)	NA	107 (S) 88.9 (L)	NA	124 (S) 130 (L)	NA	37.1 (S) 44.1 (L)	NA	NC	NA

a. Detection of [^{14}C]-pretomanid in plasma by liquid scintillation counting.
Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CMC = carboxymethylcellulose; F = female; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; L = Long Evans rat; M = male; NA = not applicable; NC = not calculated; NR = not reported; S = Sprague-Dawley rat; $t_{½}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}; w/v = weight/volume

· NZW 토끼 (암컷, 군당 3마리) 9마리에 구강으로 프레토마니드 투여 시, 전신 노출은 용량-의존적이지 않았으며 (AUC_{last}: 16.6~612 µg*h/mL) 전신 노출에 이르는 시간과 반감기는 투여 용량의 증가에 따라 증가함.

Table 5. Pretomanid Pharmacokinetic Parameters After Single Administration of Pretomanid by Oral Gavage to Female Rabbits

Study	Formulation	Dose Level (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*h/mL)	AUC_{inf} (µg*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Covance 7504-138	0.4% aqueous CMC	10	3.7	1.44	16.6	16.6	3.0
		100	6.7	8.59	131	131	3.2
		500	6.7	13.4	612	619	4.9

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CMC=carboxymethylcellulose; $t_{½}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}

· 개(비글)에 다양한 제형의 프레토마니드를 구강으로 투여 시, 전신 노출 농도 및 반감기에 차이가 있는 것을 확인. 후속 시험에서 수컷에서 프레토마니드의 용량에 따라 전신 노출도 증가가 확인되었음. 프레토마니드의 IV 투여 시, 2시간 후의 C_{max} 및 AUC_{inf}는 1.79 µg/mL 및 4.83 µg*h/mL로 확인되었으며 분포 용량 (volume of distribution) 및 청소율은 각각 35.4 L 및 16.4 L/h로 확인되었음. 프레토마니드의 SC 투여 시, 투여 용량이 증가할수록 전신 노출은 증가하는 것으로 확인 (용량 의존적이지 않음).

Table 6. Pretomanid Pharmacokinetic Parameters After Single Oral Gavage, IV Infusion, or Subcutaneous Administration of Pretomanid to Beagle Dogs

Study	Formulation [a]	Dose Level (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*h/mL)	AUC_{inf} (µg*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL or CL/F (L/h/kg)	Vz (L)
Covance 7504-106	Micronized in CMC	25	1.3	0.28	1.30	1.35	1.54	NC	NC
	Super-disintegrating in capsule	25	1.8	0.25	0.88	NR [d]	1.29	NC	NC
	Unmicronized capsule	25	1.2	0.15	0.80	NR [d]	1.47	NC	NC
	Micronized capsule	25	0.8	0.17	0.44	0.48	1.46	NC	NC
Covance 7504-105	HPβCD/lecithin in water (10:90, w:v)	25	1.0 (M) 1.0 (F)	1.61(M) 1.46(F)	4.54(M) 4.30(F)	4.56(M) NR(F) [d]	1.57(M) 1.00(F)	NC	NC
		50	1.0 (M) 1.0 (F)	2.40(M) 2.00(F)	12.3(M) 6.89(F)	NR(M) [d] NR(F) [d]	2.19(M) 2.47(F)	NC	NC
Aniclin 10-PRO-010 ABC 6676 Xenometrics XPK10-099	40% HPβCD in 50 mM Citrate at pH 3 (IV infusion for 2 hrs)	75 [b]	1.8	1.79	4.76	4.83	1.5	16.4 [c]	35.4
	40% HPβCD, 10% DMSO in 50 mM Citrate at pH 3 (SC)	30	2.0	1.11	9.83	NR [d]	99.1	1.91	NC
		100	1.4	7.48	57.1	62.6	16.3	1.75	NC

a. Route of administration was oral unless otherwise specified
b. Unit was mg
c. Unit was L/h
d. Values are not reported either because AUC_{inf} was <AUC_{last} or the % extrapolation for AUC_{inf} estimation was >20%.

· 시노몰구스 원숭이에 구강으로 프레토마니드 투여 시, 용량 의존적인 전신 노출을 보였으며 음식 섭취에 의한 영향은 근소한 차이를 보였지만 전신 노출에 미미한 영향을 끼치는 것으로 보임. 프레토마니드 제형에 따른 생체이용률은 캡슐이 타블렛에 비해 높은 것으로 확인됨 (56.7% vs 36.8%).

Table 7. Pretomanid Pharmacokinetic Parameters After Single Oral Gavage or IV Administration of Pretomanid to Cynomolgus Monkeys

Study	Formulation	Dose Level (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*h/mL)	AUC_{inf} (µg*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL or CL/F (L/h)	Vd (L)	F (%)
Covance 7504-111	CMC	26.4	2.3	1.72	13.5	13.5	3.29	NC	NC	19.3
	Capsule	23.2	2.2	2.32	24.6	24.6	3.90	NC	NC	39.9
MPI Research 1408-001	CMC	25	2.7	2.47	18.2	18.2	3.30	NC	NC	NC
		50	4.0	4.84	48.1	48.1	4.70	NC	NC	NC
		100	6.0	6.37	84.5	84.5	4.60	NC	NC	NC
Covance 7504-108	CM-2	21.9	3.3	2.08	18.5	18.5	3.31	NC	NC	29.7
		87.1	2.8	5.23	73.7	73.8	3.55	NC	NC	29.0
	CM-2 (IV)	2.55	0.083	2.24	6.78	6.78	3.11	NC	NC	NA
Covance 7504-165	Tablet	200 [a] (Fed with 10 mg/kg diet)	3.0	4.31	38.8	38.9	3.26	NC	NC	NC
		200 [a] (Fasted)	5.3	3.87	42.1	42.2	3.65	NC	NC	NC
		200 [a] (Fed with 3.3 mg/kg diet)	6.0	4.03	50.7	50.8	3.40	NC	NC	NC
		200 [a] (Fasted)	4.3	3.50	48.6	48.7	3.68	NC	NC	NC

Study	Formulation	Dose Level (mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg*h/mL)	AUC_{inf} (µg*h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL or CL/F (L/h)	Vd (L)	F (%)
Covance 7504-115	Capsule [50 mg]	11.6	2.5	1.88	16.8	17.1	4.00	3.09	NC	56.7
	Tablet [45 mg]	10.7	3.7	1.21	11.5	11.7	3.90	4.53	NC	42.1
	Tablet (Fasted) [200 mg]	42.1	6.0	4.01	46.9	48.9	4.60	4.18	NC	45.7
	Tablet (Fed) [200 mg]	41.1	5.0	3.42	37.8	39.4	4.00	6.38	NC	36.8
	HPβCD (IV)	2.15	NC	NC	5.59	5.60	2.80	0.12	0.39	NA

a Dose expressed in mg.

Abbreviations: AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} = AUC from time 0 to the last measurable concentration; CL/F = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CM-2 = HPβCD (10% w/v) and soybean lecithin (10% w/v) in purified water; CMC = carboxymethylcellulose; F = bioavailability; HPβCD = hydroxypropyl-β-cyclodextrin; IV = intravenous; NA: not applicable; NC = not calculated; $t_{½}$ = half-life; T_{max} = time to C_{max}; Vz = apparent volume of distribution w:v = weight to volume ratio

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

· 조직분포

랫드에 ^{14}C-프레토마니드를 경구 투여함. 정맥투여 후 신속하고 광범위한 조직분포를 보임. 프레토마니드는 멜라닌에 결합하지 않는 것으로 확인. 전신 노출 정도는 혈장에 비해 조직에서 3~8배 정도로 더 높았으며 폐와 비장에서 최고 혈중 농도를 보였음. 또한 뇌에서의 ^{14}C-프레토마니드의 방사능 수치는 혈장/혈액에서의 수치보다 높은 수치를 나타냄 (뇌-혈관 장벽 통과 가능).

· 단백결합

프레토마니드는 시험된 다양한 종의 혈장단백 (0.5~12 ㎍/mL)에 적정한 수준으로 (moderate) 결합함 (80~87%).

Table 8. Plasma Protein Binding of Pretomanid (Various Species)

Concentration (µg/mL)	Plasma Protein Binding (%)					
	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human Plasma	Human HSA
0.5	85.1	79.5	87.0	83.6	86.5	82.9
2	85.5	80.3	87.0	83.3	86.3	82.6
4	85.6	80.5	87.4	83.0	86.5	82.8
12	85.6	79.9	87.1	82.9	86.4	82.4
Average	85.5	80.1	87.1	83.2	86.4	82.7

Abbreviations: HSA = human serum albumin
Data Source: XenoBiotic XBL14648

프레토마니드는 시험된 다양한 종의 혈장단백 (0.5~12 ㎍/mL)에 적정한 수준으로 (moderate) 결합함 (80~87%).

Table 8. Plasma Protein Binding of Pretomanid (Various Species)

Concentration (µg/mL)	Plasma Protein Binding (%)					
	Mouse	Rat	Dog	Monkey	Human Plasma	Human HSA
0.5	85.1	79.5	87.0	83.6	86.5	82.9
2	85.5	80.3	87.0	83.3	86.3	82.6
4	85.6	80.5	87.4	83.0	86.5	82.8
12	85.6	79.9	87.1	82.9	86.4	82.4
Average	85.5	80.1	87.1	83.2	86.4	82.7

Abbreviations: HSA = human serum albumin
Data Source: XenoBiotic XBL14648

혈액/혈장 비율: 다양한 종 (마우스, 랫드, 원숭이, 인간)으로부터 유래된 혈액에 대한 프레토마니드의 분포를 알아보는 시험에서 $K_{E/P}$ 결과값은 각각 2.3, 1.6, 0.72 및 0.5로 확인됨.

· 수송체와의 상호작용: *In vitro*에서 프레토마니드는 P-gp, BCRP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OAT1, BSEP, MATE1 및 MATE2-K에 대한 저해 작용을 나타내지 않았으며 OAT3에 저해 작용을 나타내는 것으로 확인됨 (IC_{50} < 1 µM). 또한, 프레토마니드는 PXR, CAR을 활성화시키지 않는 것으로 간주됨.

Table 9. Interaction of Pretomanid with Transporters In Vitro

Substrate	Transporter Involved	IC_{50} value (µM)
Digoxin	P-gp	>15 (2.35[a])
Genistein	BCRP	>15 (4.02[a])
Estradiol-17β-d-glucuronide	OATP1B1	>300 (13.2[a])
CCK-8	OATP1B3	>15 (6.69[a])
p-aminohippurate	OAT1	>300 (23.9[a])
Estrone 3-sulfate	OAT3	NC
Metformin	OCT1	>300 (1.07[a])
Metformin	OCT2	>15 (11.2[a])
Taurocholic acid	BSEP	>15 (18.4[a])
Metformin	MATE1	87.7
Metformin	MATE2-K	45.1

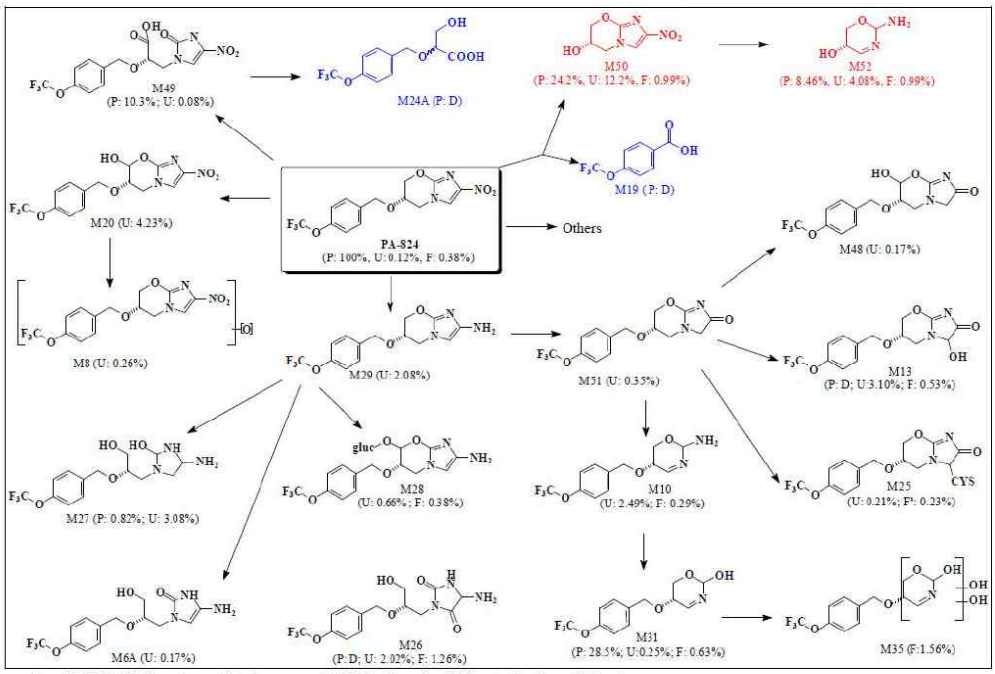
a. Percent of inhibition at highest concentration tested
Abbreviations: BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; CCK8 = cholecystokinin octapeptide; IC_{50} = half maximal inhibitory concentration; MATE1 = multidrug and toxin extrusion protein 1; MATE2-K = multidrug and toxin extrusion protein 2-K; NC = not calculated; OAT1 = organic anion transporter 1; OAT3 = organic anion transporter 3; OATP1B1 = organic anion-transporting protein 1B1; OATP1B3 = organic anion-transporting polypeptide 1B3; OCT1 = organic cation transporter 1; OCT2 = organic cation transporter 2; P-gp = P-glycoprotein
Data Source: Optivia OPT-2011-104, Optivia OPT-2011-135, Optivia OPT-2016-126

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

· 랫드 및 시노몰구스 원숭이에서 ^{14}C-프레토마니드 투여로 약동학 시험을 수행한 결과, 두 비임상 시험 종에서 프레토마니드는 광범위하게 대사되었고 전신 순환에서 (대사되지 않은) ^{14}C-프레토마니드가 우세하였음. 프레토마니드의 대사는 프레토마니드의 여러 군데에 산화가 일어나면서 발생하며, 니트로 그룹(nitro group)이 아민으로의 환원 반응, oxidative deamination 및

oxidative cleavage로 인한 hydroxylimidazole 및 4-trifluoromethoxybenzoic acid의 형성(접합 동반)이 관찰됨.

Figure 4. Proposed Metabolic Pathways of [^{14}C]-Pretomanid in Rats



Abbreviations: D = detected by LC-MS/MS; P = plasma (% of pretomanid AUC); U= urine (%Dose); F = feces (%Dose)
NOTE: Metabolites detected with both labels are shown in "black", those detected with the [imidazooxazine-^{14}C]-label only are in "red" and those detected with the [benzyl- CH_2-^{14}C]-label only are in "blue". The metabolism of [benzyl-CH_2-^{14}C]-pretomanid in rats was described in the report that corresponds to Covance 7504-127. The structures of metabolites M19 and M50 were confirmed by comparing HPLC retention time and MS/MS fragmentation to those of synthetic standards. M49 was identified by LC-MS/MS and NMR analyses. All other structures were proposed based on MS/MS spectra. Source: XenoBiotic XBL07693.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

· 배설경로

랫드 및 시노몰구스 원숭이에 ^{14}C-프레토마니드를 구강투여 후, 랫드에서 ^{14}C-프레토마니드의 일부는 소변으로 배설 (44.7~56.3%), 원숭이의 경우 대변보다 소변에서 더 배설되는 경향 확인 (29.5~31.5%). 총 회수율은 랫드의 경우, 거의 회수되었으나(88.1%), 원숭이의 경우, 일부 미회수분 (시험동물 사체)에 방사능이 잔류할 것으로 예상됨.

Table 11. Urinary and Fecal Excretion of Radioactivity After a Single Oral Dose of [^{14}C]-Pretomanid in Rat and Monkey (0-96 Hours Postdose)

% of Administered Dose	Rat (0-96 hours)		Monkey (0-144 hours)	
	Benzyl-CH_2 Label	Imidazooxazine Label	Benzyl-CH_2 Label	Imidazooxazine Label
Urine	44.7	56.3	31.5	29.5
Feces	25.8	25.7	25.5	27.9
Cage debris/wash/wipe/rinse	2.3 [a]	2.31 [a]	10.0 [b]	10.5 [b]
Residual Carcass	15.3	3.83	–	–
Total Recovered	88.1	88.1	67.1	67.9

Note: Dash (–) indicates not measured
a. Cage rinse through 72 hours.
b. Cage rinse through 120 hours postdose. Cage debris, wash, and wipe at 168 hours postdose.
Data Source: Covance 7504-127, Covance 7504-158, Covance 7504-159

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- **효력**

- 프레토마니드는 복제성 결핵균 및 비복제성 결핵균에 활성을 나타냈음.
- 결핵균 내성과 관련하여 프레토마니드의 감수성에는 영향을 주지 않는 것으로 확인.
- 제안된 프레토마니드 병용요법(베다퀼린, 프레토마니드, 리네졸리드) 마우스 결핵 모델에서 유효성을 보이는 것으로 확인.

- **안전성약리시험**

- 중추신경계(설치류): 대체적으로 100 mg/kg/day 이상의 용량에서 중추신경계 관련 임상 징후 관찰됨(터치 반응 저하, 신체 색조, 경련, 사망 등). 26주 장기 투여 시험에서 ≤30 mg/kg/day의 프레토마니드 투여 시, 유의한 임상 징후는 보이지 않았으며 해당 용량에서의 노출 수준(C_{max} 및 AUC_{0-24})은 수컷보다 암컷에서 더 높았으며, 제안된 임상 용량(200 mg/day, 고정용량)에서의 노출 수준보다 약 두배 정도로 높았음.
- 중추신경계(비설치류): 원숭이에 시행된 39주 시험에서 중추 신경계 관련 임상 징후는 ≤50 mg/kg/day에서 관찰되지 않았음. 해당 용량에서의 노출 수준(C_{max} 및 AUC_{0-24})은 암컷보다 수컷에서 더 높았으며 제안된 임상 용량(200 mg/day, 고정용량)에서의 노출 수준보다 높거나(C_{max}) 유사했음(AUC_{0-24}).
- 심혈관계: 프레토마니드의 hERG 시험 및 원숭이를 이용한 생체 내 심혈관 연구에서 프레토마니드의 QT 연장 유발 가능성이 관찰되었으며 장기(3개월~9개월)적으로 프레토마니드 100 및 300 mg/kg 일일 투여 시, 원숭이의 ECG 변화는 관찰되지 않았음. QT 연장에 대한 영향이 없는 프레토마니드의 용량은 150 mg/kg/day였으며 이는 프레토마니드의 제안된 임상 용량(200 mg/day, 고정용량)에서의 노출 수준(C_{max} 및 AUC_{last})보다 3배 이상 높은 것으로 확인됨.
- 호흡기계: 프레토마니드 450 mg/kg/day 투여에서 랫드의 호흡률 감소가 관찰됨. 제안된 임상 용량에서 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가(NDA) 자료제출 증명서(2021.1.74) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 19건 (1상 10건/2상 6건/3상 3건)의 임상시험 완료 또는 진행중임

1상 (10건)	- 단회용량증량시험(CL-001), - 다회용량증량시험(CL-002) - AMDE(mass balance)(CL-004, CL-005) - 식이영향평가(CL-003, CL-009) - 약물상호작용(CL-006, A-5306) - ECG 효과 평가(DMID10-0058) - 신장기능평가(CL-005)
2상 (6건)	- 초기살균효과(CL-007, CL-010) - 병용요법의 초기살균효과(NC-001, NC-002, NC-003, NC-005)
3상 (3건)	- NC006 : 치료요법 상이(PaMZ 요법) - Nix-TB : 핵심임상시험(BPaL 요법) - ZeNix : Nix-TB와 동일요법(BPaL 요법), 베다퀼린 및 리네졸리드 용법 변경

6.3. 생물약제학시험

- 시판 예정인 제형(200mg정제)은 임상시험에 사용된 제형과 함량(50mg, 100mg, 200mg)만 다르고 제형은 동일
- 임상시험에 사용된 제형은 Metrics사 및 DRL사 생산, 시판 예정인 제형은 Mylan사 생산으로, 세 제조원에서 생산된 제품의 비교용출 시험 결과 동등성 확인

< 프레토마니드 200mg 정제의 제조사간 비교용출 시험 결과>

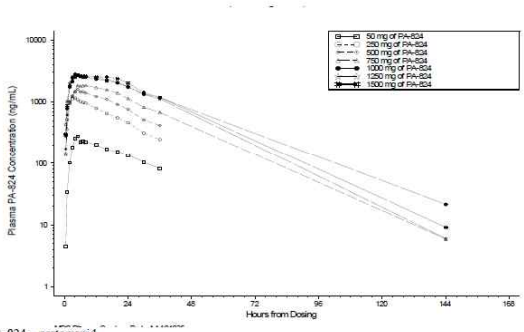
	Metrics Inc.				DRL				Mylan Laboratories			
	Batch 11C014		Batch 13F079 (Pivotal Clinical Batch)		Batch ET14067		Batch ET16004		Batch EX01042017		Batch 2014678	
Time (min)	%*	% RSD	%	% RSD	%	% RSD	%	% RSD	%	% RSD	%	% RSD
10	60	2.9	63	2.8	71	0.9	84	1.7	75	1.6	77	1.2
20**	73	1.9	79	0.7	84	0.8	91	0.8	88	1.0	89	1.5
40**	83	1.5	90	0.6	93	0.7	95	0.7	96	0.8	98	1.0
60	88	2.0	94	0.9	97	0.8	97	0.6	100	0.7	102	1.0
120	95	1.7	99	0.8	100	0.8	98	0.7	103	0.9	105	0.8

6.4. 임상약리시험

- 건강인 대상 임상약리시험 10건 : 단회용량증량(3건), 다회용량증량(1건), 식이 영향(2건), 약물-약물 상호작용(2건), thorough QTc 평가(1건), 신장기능평가(1건)
- TB환자 대상 임상약리시험 8건

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">건강인 PK</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-001</td><td>단회 용량 증량 시험 (FIH)</td><td>무작위 배정 이중눈가림 위약 대조 단회용량 증량</td><td>건강한 남성 (N=53)</td><td>(n=40)
50, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500mg, 위약 (n=13) 단회투여</td><td>- 최대혈중농도 도달시간(tmax) : 4~5시간
- 전신노출(Cmax, AUC): 1000mg 용량까지 용량 비례보다 낮게 증가. 1000mg 초과 용량부터 최소한의 증가만 나타남(흡수 포화상태)
- 반감기 :13.5~20시간
- 청소율은 용량 증가에 따라 증가하였으나 반감기는 용량에 따라 변하지 않음. 생체이용율 감소.

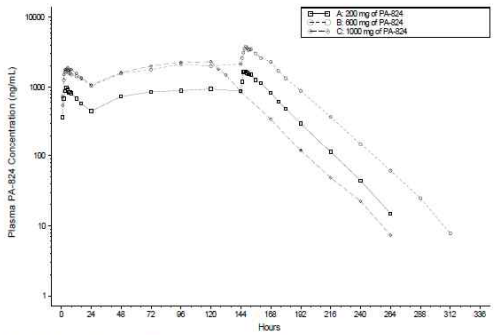
Table 6 Summary Statistics for Pharmacokinetic Parameters, Study CL-001
<table><tr><th rowspan="2">Pretomanid Dose</th><th rowspan="2">No. Subjects</th><th colspan="6">Arithmetic Mean (SD) Value</th></tr><tr><th>C_{max} (µg/mL)</th><th>t_{max}[1] (hr)</th><th>$t_{½}$ (hr)</th><th>AUC_t (µg·hr/mL)</th><th>AUC_∞ (µg·hr/mL)</th><th>CL/F (L/hr)</th></tr><tr><td>50 mg</td><td>4</td><td>0.3 (0.12)</td><td>5.0 (5, 12)</td><td>15.2 (3.04)</td><td>5.5 (2.44)</td><td>7.5 (3.94)</td><td>8.5 (4.67)</td></tr><tr><td>250 mg</td><td>6</td><td>1.2 (0.25)</td><td>4.0 (2, 5)</td><td>14.0 (2.68)</td><td>22.0 (4.08)</td><td>27.0 (4.31)</td><td>9.5 (1.87)</td></tr><tr><td>500 mg</td><td>6</td><td>1.6 (0.30)</td><td>5.0 (3, 6)</td><td>13.5 (1.58)</td><td>33.2 (6.60)</td><td>41.5 (9.41)</td><td>12.6 (3.17)</td></tr><tr><td>750 mg</td><td>6</td><td>2.0 (0.46)</td><td>5.0 (2, 8)</td><td>16.1 (4.45)</td><td>45.3 (12.77)</td><td>61.4 (19.46)</td><td>13.2 (3.90)</td></tr><tr><td>1000 mg</td><td>6</td><td>2.8 (0.57)</td><td>5.0 (2, 16)</td><td>20.0 (3.32)</td><td>67.6 (14.40)</td><td>101.8 (25.33)</td><td>10.4 (2.59)</td></tr><tr><td>1250 mg</td><td>6</td><td>2.9 (0.39)</td><td>4.0 (3, 12)</td><td>18.1 (3.53)</td><td>69.4 (11.94)</td><td>99.2 (20.98)</td><td>13.1 (3.18)</td></tr><tr><td>1500 mg</td><td>6</td><td>2.9 (0.49)</td><td>4.5 (3, 12)</td><td>15.6 (3.07)</td><td>73.7 (16.45)</td><td>101.2 (28.23)</td><td>15.9 (4.78)</td></tr></table>AUC_t = area under the plasma concentration-time curve from time zero up to last measurable concentration; AUC_∞ = area under plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CL/F = total body clearance after oral dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; SD = standard deviation; $t_{½}$ = half-life; t_{max} = time of occurrence for maximum (peak) drug concentration
[1] Median (minimum, maximum).
Source: CL-001 Table 11.4.1.2:1 and Table 11.4.1.2:2

Figure 1 Mean Plasma Concentrations of Pretomanid, Study CL-001, Log-Linear Data


PA-824 = pretomanid
Source: CL-001 Figure 14.4.3</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-004</td><td>흡수, 대사, 배설 (mass balance)</td><td>공개, 단회용량</td><td>건강한 남성 (N=6)</td><td>[^{14}C]-pretomanid 860mg(~110uCi) 용액 단회투여</td><td>- 최대혈중농도 도달시간(tmax) : 5시간
- 반감기: 16.5시간
⇒ CL-001 시험 결과와 유사
- 방사능 표지된 pretomanid는 pretomanid에 비해 AUC는 3배, Cmax는 >20배로 혈중에서 대부분 대사체로 존재
- benzyl-14C 방사능 표지된 pretomanid의 주요 배설경로는 뇨이며(64.5%), 대변 회수율 25.8%임.
- imidazooxaxzine-14C 방사능 표지된 pretomanid의 뇨와 대변 회수율 90.2%(뇨 53.0%, 대변 37.28%)
- 뇨로 배설된 pretomanid 및 방사능 표지된 pretomanid의 양은 미미하였음.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-008</td><td>흡수, 대사, 배설 (mass balance)</td><td>공개, 단회용량</td><td>건강한 남성 (N=6)</td><td>[^{14}C]-pretomanid 1100mg(~91uCi) 용액 단회투여</td><td></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-002</td><td>다회 용</td><td>무작위</td><td>건강한</td><td>(n=18)</td><td>- 최대혈중농도 도달시간(tmax) : 4~5시간</td></tr>
</table>

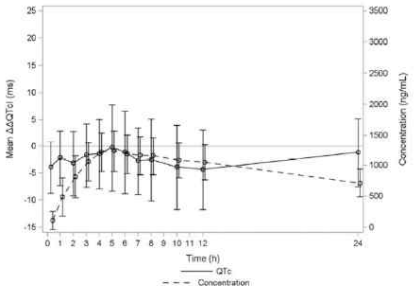
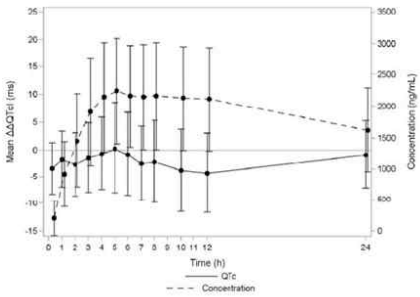
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>용량증량시험</td><td>배정이 중눈가림 위약대조</td><td>성인
(N=24)
18M</td><td>200, 600, 1000mg,
위약(n=6)
QD, 7일간투여</td><td>- 약물제거기 로그-선형, 반감기는 용량에 따라 변하지 않음
- 투여 후 5~6시간에 평형상태 도달. 200, 600mg 용량에서 축적율은 약 2배.
- 200. 600m에서 전신노출은 용량 비례보다 낮게 증가, 1000mg 용량에서는 추가적인 증가 미미함.

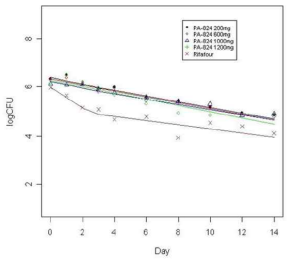
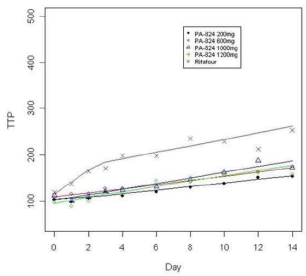
Table 7 Summary Statistics for Plasma Pharmacokinetic Parameters, Study CL-002
<table><tr><th rowspan="2">Pretomanid Assessment Time Point</th><th colspan="7">Arithmetic Mean (SD) Value</th></tr><tr><th>C_{min} (µg/mL)</th><th>C_{max} (µg/mL)</th><th>t_{max}[1] (hr)</th><th>$t_{½}$ (hr)</th><th>AUC_{0-24} (µg·hr/mL)</th><th>AUC_{∞} (µg·hr/mL)</th><th>CL/F (L/hr)</th></tr><tr><td colspan="8">200 mg (N = 6)</td></tr><tr><td>Day 1</td><td>ND</td><td>1.0 (0.29)</td><td>4.1 (2.0, 5.1)</td><td>18.9 (2.9)</td><td>15.6 (3.79)</td><td>28.3 (9.3)</td><td>7.7 (2.3)</td></tr><tr><td>Day 7</td><td>0.5 (0.08)</td><td>1.7 (0.29)</td><td>4.5 (2.0, 8.0)</td><td>16.0 (1.6)</td><td>30.2 (3.71)</td><td>ND</td><td>6.7 (0.8)</td></tr><tr><td colspan="8">600 mg (N = 6)</td></tr><tr><td>Day 1</td><td>ND</td><td>1.8 (0.45)</td><td>5.0 (3.0, 5.0)</td><td>23.4 (3.9)</td><td>31.6 (7.85)</td><td>66.8 (21.5)</td><td>9.9 (3.6)</td></tr><tr><td>Day 7</td><td>1.3 (0.33)</td><td>3.8 (0.76)</td><td>4.0 (3.0, 4.0)</td><td>15.5 (2.1)</td><td>70.4 (14.29)</td><td>ND</td><td>8.8 (1.8)</td></tr><tr><td colspan="8">1000 mg (N =6)</td></tr><tr><td>Day 1</td><td>ND</td><td>1.9 (0.89)</td><td>5.0 (3.0, 8.0)</td><td>21.2 (5.6)</td><td>34.2 (13.78)</td><td>70.3 (32.1)</td><td>16.6 (6.7)</td></tr></table>AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours on Day 1 or Day 7; AUC_{∞} = area under the drug concentration-time curve from zero to infinity; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum (trough) plasma concentration; ND = not determined; SD = standard deviation; $t_{½}$ = half-life; t_{max}= time of occurrence for maximum (peak) drug concentration
[1] Median (minimum, maximum).
C_{min} data for Day 7 are from the Hour 0 blood draw. No Day 7 data are available for the 1000-mg/day dose group because dosing was halted after Day 5.
Source: CL-002 clinical study report, 14.2.4 to 14.2.8

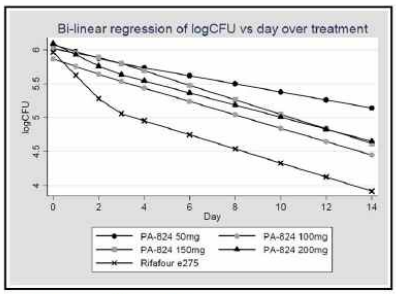
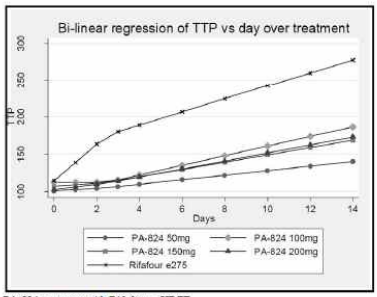
Figure 3 Mean Plasma Concentrations of Pretomanid, Study CL-002, Log Linear Data

Dosing was halted after Day 5 for the 1000 mg/day dose group.
Source: CL-002 clinical study report, Figure 14.4.3</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-003</td><td>단회 용량, 식이영향 평가</td><td>무작위 배정 공개 균형 2치료군 (식이, 공복), 2x2 교차</td><td>건강한 성인
(N=16)
9M</td><td>1000mg
공복/식이
8시간 wash-out</td><td>- 식이상태에서 공복상태에 비해 노출 3.5배 증가 (Cmax 450%, AUC 373%)
- 식이상태 tmax 약 1.5시간
- 식이 및 공복 상태에서 남성에서 여성에 비해 노출 감소(Cmax 식이상태 6.72(남성) vs 8.20ug/mL(여성), 공복상태 1.45(남성) vs 1.84 ug/mL(여성))
- 반감기는 식이 및 공복시 유사(19.7시간(식이) vs 18.9시간(공복))
- 식이상태에서 공복시에 비해 청소율 및 분포용적 4배 감소⇒식이상태에서 생체이용률 증가
- 식이상태에서 뇨배설 속도 및 배설량은 각각 2배, 7배 감소</td></tr>
</table>

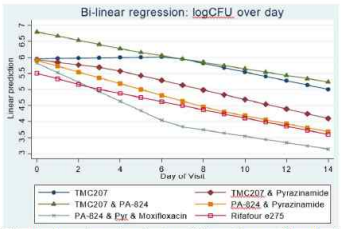
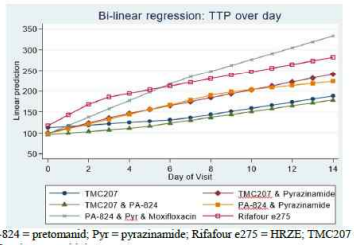
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Table 8 Summary Statistics of 1000 mg Pretomanid Dose Plasma Pharmacokinetic Parameters Under Fed and Fasted State, Study CL-003
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameters</th><th colspan="2">Arithmetic Mean ± SD[1] (N = 16)</th><th rowspan="2">% Mean Ratio[2]</th><th rowspan="2">90% CI[3]</th></tr>
<tr><th>Fed Subjects</th><th>Fasted Subjects</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg /mL)</td><td>7.4 ± 2.1</td><td>1.6 ± 3.7</td><td>450</td><td>401 - 505</td></tr>
<tr><td>AUC_t (ng.hr/mL)</td><td>254.2 ± 97.6</td><td>67.8 ± 23.4</td><td>374</td><td>337 - 415</td></tr>
<tr><td>AUC_∞ (ng.hr/mL)</td><td>255.7 ± 98.9</td><td>68.4 ± 23.7</td><td>373</td><td>336 - 413</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>4.4 ± 1.4</td><td>16.4 ± 5.9</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>V_d/F (L)</td><td>118.7 ± 27.9</td><td>421.7 ± 90.6</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>90% CI for Difference[4]</td><td>p-value</td></tr>
<tr><td>t_{max}[5] (hr)</td><td>5.0 (4.0, 16.0)</td><td>6.5 (4.0, 16.0)</td><td>-5.49 - 0.00</td><td>0.0676</td></tr>
<tr><td>$t_{½}$ (hr)</td><td>19.7 ± 4.2</td><td>18.9 ± 4.1</td><td>0.32 - 1.16</td><td>0.0042</td></tr>
</table>
AUC_t = area under the plasma concentration-time curve from zero to last measurable concentration; AUC_∞ = area under the drug concentration-time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; hr = hour; SD = standard deviation; $t_{½}$ = half-life; t_{max} = time of occurrence for maximum (peak) drug concentration; V_d/F = apparent volume of distribution following oral administration
[1] SD calculated from individual parameter values
[2] % Geometric Mean Ratio = 100*(Fed/Fasted) for ln-transformed parameters
[3] 90% CIs and % geometric mean ratios were calculated based on ln-transformed parameters
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-009</td><td>단회 용량, 식이 영향 평가</td><td>무작위 배정 공개 균형 2치료군 (식이, 공복), 2x2 교차</td><td>건강한 성인 (N=32) 16M</td><td>200mg(n=16), 50mg(n=16) 공복/식이</td><td>
- 200mg 용량 투여시, 식이상태에서 공복상태에 비해 Cmax 76%, 및 AUC 88% 증가
- 50mg 용량에서 식이의 영향 감소(Cmax 40% AUC 45% 증가)
- 200mg 용량 투여시, 식이상태에서 tmax 1시간 증가(5시간 vs 4시간) 50mg 용량에서 동일(4시간)
- 식이 및 공복 상태에서 남성에서 여성에 비해 노출 감소(Cmax 식이상태 6.72(남성) vs 8.20ug/mL(여성), 공복상태 1.45(남성) vs 1.84 ug/mL(여성))
- 반감기는 식이 및 공복시 유사(19.7시간(식이) vs 18.9시간(공복))
- 200mg 용량 투여시, 식이상태에서 공복시에 비해 청소율 1.9배 감소(3.7L/h vs7.6L/h) 및 분포용적 1.5배 감소(97L vs 180L).
⇒식이상태에서 생체이용률 증가
- 200mg 및 50mg 용량에서 뇨배설 속도 및 배설량은 크게 영향 받지 않음
Table 9 Summary Statistics of 200 mg Pretomanid Dose Plasma Pharmacokinetic Parameters Under Fed and Fasted State, Study CL-009
<table>
<tr><th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameters</th><th colspan="2">Arithmetic Mean ± SD[1] (N = 16)</th><th rowspan="2">% Mean Ratio[2]</th><th rowspan="2">90% CI[3]</th></tr>
<tr><th>Fasted Subjects</th><th>Fed Subjects</th></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>1.1±0.2</td><td>2.0±0.3</td><td>176</td><td>165-187</td></tr>
<tr><td>AUC_t (ng.hr/mL)</td><td>28.1±8.0</td><td>51.6±10.1</td><td>188</td><td>168-210</td></tr>
<tr><td>AUC_∞ (µg.hr/mL)</td><td>28.8±8.3</td><td>53.0±10.6</td><td>188</td><td>168-210</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>7.6±2.5</td><td>3.9 ±0.8</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>V_d/F (L)</td><td>180 ±51.3</td><td>97.0 ±17.2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>90% CI for Difference[4]</td><td>p-value</td></tr>
<tr><td>t_{max} (hr)[1]</td><td>4.0 (2.0, 6.0)</td><td>5.0 (3.0, 8.1)</td><td>0.50 – 2.00</td><td>0.0507</td></tr>
<tr><td>$t_{½}$ (hr)</td><td>16.9 ±3.1</td><td>17.4±3.8</td><td>-0.27 – 1.42</td><td>0.2979</td></tr>
</table>
AUC_t = area under the plasma concentration-time curve from zero to last measurable concentration; AUC_∞ = area under the drug concentration-time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; hr = hour; SD = standard deviation; $t_{½}$ = half-life; t_{max} = time of occurrence for maximum (peak) drug concentration; V_d/F = apparent volume of distribution following oral administration
[1] SD calculated from individual parameter values
[2] % Geometric Mean Ratio = 100*(Fed/Fasted) for ln-transformed parameters
[3] 90% CIs and % geometric mean ratios were calculated based on ln-transformed parameters
[4] Calculated using Walsh averages
[5] Median (minimum, maximum)
Source: CL-009 Tables 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5, and 14.2.1.7
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CL-006</td><td>약물상호작용</td><td>공개 고정</td><td>건강한 성인</td><td>400mgm QD, 14일동안 midazolam 2mg 단회(1,</td><td>- 프레토마니드가 미다졸람의 PK에 미치는 영향 평가
* 미다졸람 : CYP3A의 기질</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>(미다졸람)</td><td>sequence</td><td>(N=14)
10M</td><td>14일)</td><td>- 14일째 미다졸람의 노출(Cmax, AUC)는 1일째와 비교하여 각각 84%, 85%이고 대사체인 1-hydroxy midazolam은 각각 105%, 114%임
- 미다졸람과 대사체의 tmax, t1/2 은 변동없음
⇒ 프레토마니드는 CYP3A4의 억제 또는 유도에 유의한 영향을 주지 않음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>A5306</td><td>약물상호작용(항-레트로바러스 약물)</td><td>공개 3 arm, 약물상호작용(EFV, LPV/r, RIF)</td><td>건강한 성인
(N=52)
Arm 1(n=18)
Arm2(n=18)
Arm3(n=16)</td><td><u>Arm1 part1:</u> 200mg QD, 1-7일
Washout 8-21일
200mg QD, 6-42일
<u>Arm1 part2:</u>
200mg QD+EFV, 15-21일
Washout 22-35일
200mg QD, 36-42일
<u>Arm 2 Part 1:</u>
200mg QD 1-7일
Washout 8-21일
200mg QD 36-42일
<u>Arm 2 Part 2</u>
200mg QD 15-21일
Washout 22-35일
200mg QD 36-42일
<u>Arm 3</u>
200mg QD 1-7일
200mg QD 15-21일</td><td>- 항레트로바이러스(EFV, LVP/r) 및 리팜피신이 프레토마니드의 PK에 미치는 영향 평가
- EFV:efavirenz, LVP/r: ritonavir-boosted lopinavir, RIF: rifampicin
- EFV에 의해 pretomanid 노출 유의하게 감소(AUC 35%, Cmax 28%, 반감기 26%)
- pretomanid에 의해 EFV의 PK에는 유의한 영향 없음
- LPV/r에 의해 pretomanid 노출 감소 감소(AUC 17%, Cmax 13%, 반감기 17%)
- pretomanid에 의해 LPV 노출 감소(AUC14%, Cmax 17%), 반감기 영향 없음
- RIF에 의해 pretomanid 노출 유의하게 감소(AUC 66%, Cmax 53%, 반감기 59%)
Table 10 Effect of Selected Antivirals and Rifampin on Pretomanid PK
<table><tr><th rowspan="2">Perpetrator</th><th rowspan="2">p-values</th><th colspan="5">Effects on Pretomanid (%)
geometric mean ratios</th></tr><tr><th>AUC_{0-24}</th><th>C_{min}</th><th>C_{max}</th><th>$t_{½}$</th><th>CL/F</th></tr><tr><td>LPV/r</td><td>≤0.044</td><td>-17</td><td>-21</td><td>-13</td><td>-17</td><td>+20</td></tr><tr><td>EFV</td><td><0.001</td><td>-35</td><td>-46</td><td>-28</td><td>-26</td><td>+53</td></tr><tr><td>RIF</td><td><0.001</td><td>-66</td><td>-85</td><td>-53</td><td>-59</td><td>+197</td></tr></table>AUC_{0-24} = area under time concentration curve from 0 to 24 hours after dosing; CL/F = oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; EFV = efavirenz; LPV/r = ritonavir-boosted lopinavir; PK = pharmacokinetics; R = rifampicin; $t_{½}$ = half-life
Source: Section 2.2.3.4
⇒ CYP3A4/5 유도제(리팜피신)에 의해 현저한 노출 감소(병용금기)
항레트로바이러스(EFV, LVP/r)에 의해 프레토마니드 노출 감소하였으나, 프레토마니드가 EFV, LVP의 PK에 미치는 영향은 유의하지 않았음.</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>DMID 10-0058</td><td>ECG 효과</td><td>무작위배정 이중눈가림 단일기관 활성 및 위약대조, 5-기교차</td><td>건강한 성인
(N=74)
44M</td><td>A:위약+M 위약
B:400mg+M 위약
C:1000mg+M 위약
D:위약+M 400mg
E:400mg+M 400mg</td><td>- M:moxifloxacin
- moxifloxacin 400mg(활성대조군)에서 1-4시간에 10.7mS (CI 하한 9.5mS).
- 프레토마니드400mg투여군 최대 2.7mS, 1000mg 투여군 최대 4.4mS
〈프레토마니드 400mg〉</td></tr>
</table>

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
						Figure 4 **Time Profiles of Pretomanid Concentration and QTc in the Thorough QT study (DMID 10-0058)**  400 mg pretomanid Sources: DMID 10-0058 CSR Figures 14.2.10.1 and 14.2.10.2 Error bars show ± standard deviation. 〈프레토마니드 1000 mg〉  1000 mg pretomanid Sources: DMID 10-0058 CSR Figures 14.2.10.1 and Figure 14.2.10.2 Error bars show ± standard deviation. ⇒400mg 및 1000mg 용량에서 QTc 연장에 미치는 영향은 없었음.
1상	CL-005	신장기능 평가	무작위 배정 이중눈가림 위약대조, sequential군, 다회용량증량	건강한 성인 N=47 19M	800mg/일(n=21) 1000mg/일(n=10) 위약(n=16) 8일간 투여	- 혈청 크레아티닌(SC) 수치 상승에 대한 기전 평가 - 8일간 투여시 SC 및 PC(plasma)의 일시적 상승 관찰되었으나, 투여 종료 후 1주일내에 정상수준으로 회복되었음 - GFR, corrected EFPF, FF, correted CrCl, BUN, 뇨산 수치에 대한 변화는 위약과 유사하였음 - SC 상승은 신장기능에 부정적 영향을 미치는 것으로 보이지 않으며, creatinine의 세뇨관 분비 억제에 의한 것으로 평가하였음 **Table 11** **Renal-Related Changes from Baseline in Subjects Dosed with 800 and 1000 mg Pretomanid** LSMs for Change from Baseline Day[1] / Pretomanid Dose (mg) / Serum Creatinine (mg/dL) / Corrected GFR (mL/min/1.73 m²) / Corrected ERPF (mL/min/1.73 m²) / FF / Corrected CrCl (mL/min/1.73 m²) / UC (mg/dL) / BUN (mg/dL) / UA (mg/dL) 5 / 800 / 0.14[2] (21) / -5.75 (20) / 43.93 (21) / -0.39 (20) / -8.29 (21) / -5.29 (21) / -0.61 (21) / -0.12 (21) 5 / 1000 / 0.16[3] (10) / 1.59 (8) / 89.70 (10) / -0.39 (8) / -13.53[4] (10) / -10.37 (10) / -1.38 (10) / -0.17 (10) 8 / 800 / 0.19[2] (21) / -5.64 (20) / 107.68 (21) / -0.38 (20) / -22.57 (21) / -12.22 (21) / 1.68 (21) / -0.03 (20) 8 / 1000 / 0.26[3] (10) / -3.03 (10) / -13.16 (10) / -0.38 (10) / -25.31 (10) / -9.30 (10) / 0.72 (10) / -0.16 (10) 15 / 800 / -0.01 (21) / -5.16 (21) / 22.67 (21) / -0.39 (21) / -1.92 (21) / -15.75 (21) / 1.46 (21) / -0.25 (21) 15 / 1000 / 0.05[3] (9) / 13.76[4] (9) / -43.03 (9) / -0.31[3] (9) / -0.64 (9) / -4.45 (9) / 1.43 (9) / -0.04 (9) BUN = blood urea nitrogen; CrCL = creatinine clearance; ERPF = effective renal plasma flow; FF = filtration factor; GRF = glomerular filtration rate; LSM = least square means; UA = uric acid; UC = urine creatinine [1] Pretomanid was dosed once daily through Day 8 [2] p-value <0.0001 [3] p-value = 0.0088 [4] p-value = 0.0047 ⇒ 혈청 크레아티닌의 일시적 상승은 가역적이었으며, 신장기능에 유의한 영향을 미치지 않았음
TB 환자대상 PK/PD 시험						
2a	CL-007	초기 살균 효과, 안전성	무작위 배정 일부 이중	TB환자 N=69	(n=61) 200, 600, 1000, 1200mg, 14일	- PK 결과: TB 환자에서의 200mg~1200mg 용량 투여시, 건강한 대상자의 PK 결과와 유사(CL-001 및 CL-002) - PD 결과: 모든 투여용량에서 임상적으로 의미있는

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
		평가	눈가림	38M	(n=8) HRZE 14일	CFU(colony forming unit) 감소 및 TTP(time to positive) 반응 나타냈음 **Figure 6 Mean Log-transformed CFU vs Day with Fitted Bi-linear Regressions, Study CL-007**  PA-824 = pretomanid; Rifafour = HRZE Source: CL-007 Figure 11-6 **Figure 7 Mean TTP vs Day with Fitted Bi-linear Regressions, Study CL-007**  PA-824 = pretomanid; Rifafour = HRZE Source: CL-007 Figure 11-13
2a	CL-010	초기 살균 효과, 안전성 평가	무작위 배정 일부 이중 눈가림	TB환자 N=693 5M	(n=61) 50, 100, 150, 200mg, 14일 (n=8) HRZE 14일	<PK> - TB 환자에서의 50mg~200mg 용량 투여시, 건강한 대상자의 PK 결과와 유사 - 항정상태는 5~7일후 도달, 14일간 반복투여시 축적율 약 2.0 <PD> - 4가지 용량에서 EBACFU(0-14)는 유의한 차이 없었으나 50mg 용량과 200mg 용량이 결과는 가장 낮은 p value 나타냈음(p=0.080) - EBATTP(0-14)는 50mg과 다른 세 용량군과 유의하게 차이 있었음(p=0.020). 50mg과 200mg 용량군의 결과의 차이는 유의하지 않았으나 경향 관찰되었음(p=0.054) - 용량과 QTc 간에 유의한 상관성이 있었음

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
						Figure 8 **Mean Log-transformed CFU vs Day with Fitted Bi-linear Regressions, Study CL-010**  PA-824 = pretomanid; Rifafour = HRZE Source: CL-010 Figure 11-7 **Figure 9** **Mean TTP vs Day with Fitted Bi-linear Regressions, Study CL-010**  PA-824 = pretomanid; Rifafour = HRZE Source: CL-010 Figure 11-15 ⇒ CFU 및 TTP 결과 모두 용량과 직선적인 상관성 없었음
2상	NC-001	다른 TB 약물과 병용 시 초기 살균 효과, 안전성 평가	무작위 배정 일부 이중 눈가림	TB환자 N=85 63M	Scheme 1(B 단독): 700mg B (1d) 500mg B (2d) 400mg B (3-14d) Scheme 2(B+Z) : 700mg B +Z (1d) 500mg B +Z (2d) 400mg B +Z (3-14d) Scheme 3(B+Pa): 200mg+700mg B (1d) + 500mg (2d) + 400mg (3-14d) Scheme 4(Pa+Z): 200mg + Z (14d) Scheme 5(PaMZ): 200mg + Z + M 400mg (14d) Scheme 6(HRZE)	〈PK〉 - 건강인 및 환자에서의 프레토마니드 PK 결과와 유사. 병용투여 약물의 PK에 대한 영향은 유의하지 않았음 - 베다퀼린과 병용시 프레토마니드의 노출이 약간 낮았으나, 개체내 차이를 고려하지 않은 시험 디자인이었음. 〈PD〉 - 치료요법간 CFU 및 TTP 결과 유의하게 차이있음 - PaMZ 용법이 CFU 및 TTP에서 가장 우수한 결과나타났음. - PK/PD 상관성은 미미하였으며, 치료요법간 일관되지 않았음

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
						Figure 10 Mean logCFU vs Day with Fitted Bi-linear Regressions, Study NC-001  logCFU = the change in number of sputum CFU counting on solid media of M. tuberculosis; PA-824 = pretomanid; Pyr = pyrazinamide; Rifafour e275 = HRZE; TMC207 = bedaquiline Source: NC-001 CSR Figure 11.8 **Figure 11 Mean TTP vs Day with Fitted Bi-linear Regressions, Study NC-001**  PA-824 = pretomanid; Pyr = pyrazinamide; Rifafour e275 = HRZE; TMC207 = bedaquiline; TPP = time to positivity Source: NC-001 CSR Figure 11-18
2상	NC-002	다른 TB 약물과 병용시 초기 살균 효과, 안전성 평가	공개, 부분 무작위배정	TB환자 N=207 135M	Arm 1(Pa100MZ): 100mg +Z 1500mg + M 400mg (N=60 DS-TB) Arm 2(Pa200MZ): 200mg +Z 1500mg + M 400mg (N=62 DS-TB) (N=26 MDR-TB) Arm 3(HRZE): HRZE 58일 (N=59 DS-TB)	〈PK〉 - NC-001시험의 PaMZ군과 비교시 프레토마니드의 PK가 더 증가하였음. NC-002 시험은 식사후 2시간 이후 복용이며, NC-001 시험은 엄격하게 공복상태에서 시험되었기 때문인것으로 평가하였음. - 목시플록사신과 피라진아미드의 PK는 NC-001 시험결과와 유사 〈PD〉 - 살균효과(CFU 및 TTP)는 Pa200MZ에서 가장 높고, Pa100MZ, HRZE 순으로 나타났음. CFU는 Pa200MZ와 HRZE 군간 통계적으로 유의하였으나 TTP는 유의하지 않았음. - MDR군은 HRZE군과 비교시 CPU 및 TTP 모두 유의하지 않았음 - PK/PD간 상관관계는 일부 하위군에서 제한적으로 상관성이 있었으나, 치료군간 일관되지 않았음.
2상	NC-003	다른 TB 약물과 병용시 초기 살균 효과, 안전성 평가	공개, 무작위배정	TB환자 N=105 65M	Arm 1(BPaZC): B 400-300-200 + Pa 200mg+Z 1500mg + C 300-100 Arm 2(BPaZ): B 400-300-200 + Pa 200mg+Z 1500mg Arm 3(BPaC): B 400-300-200 + Pa 200mg+C 300-100 Arm 4(BZC): B 400-300-200 + Z 1500mg + C 300-100	B 400-300-200: betaquiline 400mg(1일)→300mg(2일)→200mg(3-14일) C 300-100: clofazimine 300mg(1-3일)→ 100mg(4-14일) Z: pyraziaminde C: Clofazimine 〈PK〉 - 건강한 대상자의 식이상태 PK 결과와 유사(CL-009) - 남녀의 성별차이는 관찰되지 않았음 - 베다퀼린, 피라진아미드, 클로파지민의 PK는 치료요법간 일관되었음 〈PD〉 - BPaZ 투여군에서 가장 높은 살균효과(CFU 및 TPP) 관

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Arm 5(Z): Z 1500mg
Arm 6(C): C 300-100
Arm 7(HRZE): HRZE
(N=15 DS-TB/arm)
14일간 투여</td><td>찰되었음.
- BPaZ 투여군에서 프레토마니드의 PK/PD 상관관계가 관찰되었음 (EBACFU(0-14)와 Cmax 및 AUC의 상관계수 0.4 이상)
Table 54 EBA$_{CFU}$(0-14) by Study Arm
<table><tr><th>Study Arm</th><th>Mean log(CFU) Reduction at Day 14 [CI]</th></tr><tr><td>BPaZC (N=14)</td><td>0.111 [0.037-0.184]</td></tr><tr><td>BPaZ (N=12)</td><td>0.167 [0.078-0.256]</td></tr><tr><td>BPaC (N=15)</td><td>0.076 [0.007-0.147]</td></tr><tr><td>BZC (N=14)</td><td>0.119 [0.031-0.211]</td></tr><tr><td>Z (N=15)</td><td>0.037 [-0.025-0.100]</td></tr><tr><td>C (N=15)</td><td>-0.017 [-0.086-0.055]</td></tr><tr><td>HRZE (N=15)</td><td>0.151 [0.070-0.231]</td></tr></table>Drugs: B = bedaquiline; C = clofazimine; HRZE = combination of isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol; Pa = pretomanid; Z = pyrazinamide
Abbreviations: BCI = 95% Bayesian credible interval; CFU = colony-forming unit; EBA$_{CFU}$(0-14) = absolute value of the average daily rate of change of log$_{10}$(CFU) over Days 0 to 14, derived from joint Bayesian nonlinear mixed-effects modeling.
Source: NC-003 CSR Table 11.3</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>NC-005</td><td>다른 TB 약물과 병용시 유효성, 안전성 평가</td><td>공개, 부분무작위배정</td><td>TB환자 N=240
182M

DS-TB 180, MDR-TB 60</td><td>Arm 1(BPaZ):
B(loading dose/TIW) + Pa 200mg + Z 1500mg
(N=59 DS-TB)
Arm 2(BPaZ):
B 200mg + Pa 200mg + Z 1500mg
(N=60 DS-TB)
Arm 3(HRZE): HRZE
(N=61 DS-TB)
Arm 4(BMPaZ):
B 200mg + M 400mg + Pa 200mg + Z 1500mg
(N=60 MDR-TB)
56일간 투여</td><td>* B(loading dose/TIW): loading dose 400mg QD(1-14일)→ 200mg TID (15-56일)
〈PK〉
- 모든 투여군에서 14일 및 56일째 tmax 4.0시간
- Cmin(pre-dose 농도)는 모든 투여군에서 4일부터 57일까지 1.24~2.20ug/mL로 일간 차이는 없었음
- MDR-TB 대상자에서 DS-TB 대상자에 비해 프레토마니드 노출 증가(Cmax 20%, AUC 60%)
- 여성에서 남성에 비해 노출 증가(Cmax 20%, AUC 60%/DS-TB 환자군, 10% 증가/MDR-TB 환자군)
Table 15 Key Plasma Pretomanid Pharmacokinetic Parameters on Multiple-dose Day 14 and Day 56, Study NC-005 Sub-Study
<table><tr><th>Parameter (Unit)</th><th colspan="3">Geometric mean (CV%)</th></tr><tr><td>Day 14</td><td>B$_{(loading\ dose/TIW)}$PaZ (n = 13)</td><td>B$_{(200\ mg)}$PaZ (n = 16)</td><td>B$_{(200\ mg)}$MPaZ$_{MDR}$ (n = 12)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>2812 (34.8)</td><td>3096 (22.0)</td><td>3965 (26.2)</td></tr><tr><td>t_{max} (h)[1]</td><td>3.98 (1.00 - 4.12)</td><td>3.99 (1.00 - 8.00)</td><td>4.02 (2.05 - 8.00)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>1481 (48.2)</td><td>1676 (35.6)</td><td>2220 (40.3)</td></tr><tr><td>t_{min} (h)[1]</td><td>23.93 (0.00 - 24.48)</td><td>12.92 (0.00 - 24.47)</td><td>24.00 (0.00 - 25.45)</td></tr><tr><td>AUC$_{0-24}$ (ng h/mL)</td><td>50780 (40.4)</td><td>57440 (26.6)</td><td>75340 (30.7)</td></tr><tr><td>Day 56</td><td>B$_{(loading\ dose/TIW)}$PaZ (n = 13)</td><td>B$_{(200\ mg)}$PaZ (n = 11)</td><td>B$_{(200\ mg)}$MPaZ$_{MDR}$ (n = 12)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>2794 (32.4)</td><td>2376 (34.4)</td><td>3332 (35.3)</td></tr><tr><td>t_{max} (h)[1]</td><td>4.00 (1.02 - 8.02)</td><td>4.00 (2.00 - 8.00)</td><td>4.00 (3.90 - 8.00)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>1368 (46.7)</td><td>1028 (54.9)</td><td>1634 (45.8)</td></tr><tr><td>t_{min} (h)[1]</td><td>23.85 (0.00 - 24.10)</td><td>0.00 (0.00 - 24.17)</td><td>23.96 (0.00 - 24.32)</td></tr><tr><td>AUC$_{0-24}$ (ng h/mL)</td><td>51680 (33.4)</td><td>42020 (33.4)</td><td>61190 (38.2)</td></tr></table>AUC$_{0-24}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; B = bedaquiline; B$_{(loading\ dose/TIW)}$ = bedaquiline 400 mg QD on Days 1 to 14; then 200 mg TIW during Days 15 to 56; B$_{(200\ mg)}$ = bedaquiline 200 mg QD on Days 1 to 56; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; CV = coefficient of variation; DS = drug-sensitive; M = moxifloxacin; MDR = multi drug-resistant; Pa = pretomanid; TB = tuberculosis; TIW= three times a week; t_{max} = time to C_{max}; t_{min} = time to C_{min}; Z = pyrazinamide
Pretomanid 200 mg was administered QD from Day 1 up to Day 56 in DS-TB patients (B$_{(loading\ dose\ TIW)}$PaZ and B$_{(200\ mg)}$PaZ) and MDR-TB patients (B$_{(200\ mg)}$MPaZ).
[1] Median (minimum - maximum).
Source: NC-005 Table 14.2/9.3.3
〈PD〉
- BATTP(0-56)과 pretomanid 노출과 상관관계 없었음.
- BACFU(0-56)과 pretomanid 노출과 상관관계는 유의하였음(상관계수 Cmax: 0.40(p=0.01), AUC: 0.39(p=0.02))
- QTc 연장은 프레토마니드 PK와의 상관성은 약하였으며, 베다퀼린 및 베다퀼린 대사체(M2)와의 상관성이 유의하게 나타났음(M2 농도가 5%에서 95%로 증가할 때 QTcF 변화는 7.6mS에서 13.4mS로 증가)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>NC-006</td><td>다른 TB 약물과 병용시</td><td>공개, 부분무작위배</td><td>TB환자 N=216</td><td>Arm 1(4MPa100Z):
M 400mg + Pa 100mg + Z 1500mg (4개월, N=65,</td><td>〈PK〉
- 2주 및 8주째 pretomanid의 trough 농도</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>유효성, 안전성 평가</td><td>정</td><td>149M</td><td>DS-TB)
Arm 2(4MPa200Z):
M 400mg + Pa 200mg + Z 1500mg (4개월, N=71, DS-TB)
Arm 3(6MPa200Z):
M 400mg + Pa 200mg + Z 1500mg (6개월, N=67 DS-TB, N=13 MDR-TB)
Arm 4(HRZE) :
HRZE (4개월, N=68, DS-TB)</td><td>Table 16 Pretomanid Plasma Concentrations at Week 2 and Week 8, Study 006
<table><tr><th></th><th colspan="4">Pretomanid (µg/mL)
Mean (SD)</th></tr><tr><th>Subject population</th><th colspan="3">DS-TB</th><th>MDR-TB</th></tr><tr><th>Regimen</th><th>4MPa100Z N=65</th><th>4MPa200Z N=71</th><th>6MPa200Z N=66</th><th>6MPa200Z N=12</th></tr><tr><td>Week 2</td><td>1.30 (0.70)</td><td>2.85 (1.27)</td><td>2.45 (1.00)</td><td>2.29 (1.33)</td></tr><tr><td>Week 8</td><td>1.08 (0.76)</td><td>2.55 (1.46)</td><td>2.29 (1.60)</td><td>2.44 (1.69)</td></tr></table>DS = drug sensitive; M = moxifloxacin; MDR = multi-drug resistant; Pa = pretomanid; SD = standard deviation; TB = tuberculosis; Z = pyrazinamide
Source: NC-005 Table 14.2/4
- 유효성 평가변수가 치료실패(세균학적 실재, 재발 또는 임상적 실패)로서 PK/PD 상관관계 분석 실시하지 않음</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>Nix-TB</td><td>다른 TB 약물과 병용시 유효성, 안전성 평가</td><td>공개</td><td>TB환자 N=45 25M</td><td>B : 400mg QD(1-14일) -> 200mg TIW(3-26/39주)
Pa : 200mg QD
L : 1200mg QD (또는 600mg BID, 2016.1.22. 이후)
(진행중)</td><td>〈PK〉
- 프레토마니드 : 16주에 Cmax 2.6ug/mL, AUC 45.6 ugh/mL, tmax 4 시간. 리네졸리드 병용 투여하지 않은 대상자에서의 노출은 병용투여 대상자와 유사했음. Cmin은 8주에 2주보다 19% 더 낮았고, 16주에 8주보다 4% 더 낮았음.
Table 11-59 Key Plasma Pretomanid Pharmacokinetic Parameters Overall at Multiple-dose Week 16
<table><tr><th>Parameter (Unit)</th><th>Geometric mean (CV%) (n=27)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>2907.27 (35.3)</td></tr><tr><td>t_{max} (h) [a]</td><td>4.00 (1.00 - 8.00)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>1373.94 (52.8)</td></tr><tr><td>t_{min} (h) [a]</td><td>23.97 (0.00 - 24.07)</td></tr><tr><td>$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL) [b]</td><td>50890 (35.5)</td></tr><tr><td>CL_{ss}/F (L/h)</td><td>3.930 (35.4)</td></tr></table>- 베다퀼린: 16주에 Cmax 1.7ug/mL, AUC 27.4 ugh/mL, tmax 4 시간. 대사체(M2)의 노출(Cmax, AUC)은 베다퀼린의 14% 및 19%임. Tmax 는 베다퀼린과 유사(4.05 시간). 리네졸리드를 투여받지 않은 대상자(1명)에서의 Cmax 및 AUC는 리네졸리드 투여받은 대상자의 농도 범위에 있었음
Table 11-58 Key Plasma Bedaquiline and M2 Pharmacokinetic Parameters Overall at Multiple-dose Week 16
<table><tr><th></th><th colspan="2">Geometric mean (CV%)</th></tr><tr><th>Parameter (Unit)</th><th>Bedaquiline (n=17)</th><th>M2 (n=17)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1766.60 (54.4)</td><td>255.427 (38.6)</td></tr><tr><td>t_{max} (h) [a]</td><td>4.00 (2.00 - 12.00)</td><td>4.05 (0.00 - 24.00)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>714.034 (57.8)</td><td>185.560 (40.8)</td></tr><tr><td>t_{min} (h) [a]</td><td>0.50 (0.00 - 24.00)</td><td>13.00 (0.50 - 24.00)</td></tr><tr><td>$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)</td><td>27410 (50.7)</td><td>5237 (39.8)</td></tr></table>- 리네졸리드: QD 및 BID 용법에서 tmax는 1.0~2.0시간으로 일관되었음. 노출(AUC)은 BID 용법에서 QD에 비해 81% 증가
Table 11-60 Key Plasma Linezolid Pharmacokinetic Parameters Overall at Multiple-dose Week 16
<table><tr><th></th><th colspan="4">Geometric mean (CV%)</th></tr><tr><th>Parameter (Unit)</th><th>600 mg QD (n=9)</th><th>600 mg BID AM (n=8) [c]</th><th>600 mg BID PM (n=8) [d,e]</th><th>1200 mg QD (n=7)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>14045.9 (27.9)</td><td>17824.2 (10.1)</td><td>12432.5 (35.5)</td><td>28894.9 (36.2)</td></tr><tr><td>t_{max} (h) [a]</td><td>2.00 (0.50 - 4.00)</td><td>1.00 (0.48 - 2.00)</td><td>2.00 (0.00 - 4.00)</td><td>1.98 (0.52 - 4.00)</td></tr><tr><td>C_{min} (ng/mL)</td><td>964.677 (70.5)</td><td>4264.70 (26.1)</td><td>4011.23 (47.7)</td><td>2030.82 (198.1)</td></tr><tr><td>t_{min} (h) [a]</td><td>0.00 (0.00 - 23.92)</td><td>5.99 (0.00 - 12.00)</td><td>6.50 (0.00 - 12.00)</td><td>0.00 (0.00 - 24.00)</td></tr><tr><td>$AUC_{(0-tau)}$ (ng*h/mL)</td><td>124100 (22.3)</td><td>122400 (19.8)</td><td>95420 (41.5)</td><td>302800 (33.9)</td></tr><tr><td>$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL) [b]</td><td>124100 (22.3)</td><td>224100 (23.7)</td><td>ND</td><td>302800 (33.9)</td></tr><tr><td>CL_{ss}/F (L/h)</td><td>4.842 (22.3)</td><td>4.898 (19.7)</td><td>6.285 (41.6)</td><td>3.969 (35.8)</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>5.478 (42.0)</td><td>6.271 (22.3)</td><td>7.238 (35.7)</td><td>5.650 (42.0)</td></tr></table></td></tr>
</table>

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	평가변수
3상	NC-006 (STAND)	다른 TB 약물과 병용시 유효성, 안전성 평가	공개 부분무작위배정, 활성대조군	DS-TB 및 MDR-TB 환자 N=216 (M149)	시험약: Moxifloxacin(M), Pretomanid(Pa), Pyrazinamide(Z) 대조약: Isoniazid(H), Rifampicin(R), Pyrazinamide(Z), Ethambutol(E) 1군 (4MPa100Z): M 400mg + Pa 100mg + Z 1500mg (4개월, N=65, DS-TB) 2군 (4MPa200Z): M 400mg + Pa 200mg + Z 1500mg (4개월, N=71, DS-TB) 3군 (6MPa200Z): M 400mg + Pa 200mg + Z 1500mg (6개월, N=67 DS-TB, N=13 MDR-TB) 4군 (활성대조군) : HRZE/HR (2/4개월, N=68, DS-TB)	- 1차 유효성 평가변수 : 치료실패(세균학적 실패, 재발 또는 임상적 실패)(치료 종료 후 12개월)
3상	Nix-TB	다른 TB 약물과 병용시 유효성, 안전성 평가	공개 단일군	XDR-TB, TI-NR MDR TB환자 N=109 (M57)	시험약: Bedaquiline(B), Pretomanid(Pa), Linezolid(L) B : 400mg QD(1-14일) → 200mg TIW(3-26/39주) Pa : 200mg QD L : 1200mg QD (또는 600mg BID, 2016.1.22. 이후)	- 1차 유효성 평가변수: 치료실패(세균학적 실패, 재발, 또는 임상적 실패)(치료 종료 후 6개월) - 2차 유효성 평가변수: · 치료실패(치료 종료 후 24개월) · 객담 배양 음성 전환 시간(TSCC) · 객담배양 음성 전환 환자 비율(4, 6, 8, 12, 16, 26, 39주) · 베이스라인 대비 TB 증상 변화, 환자가 보고한 건강 상태 변화, 몸무게 변화 - 안전성 및 내약성 평가 변수 · 모든 원인의 사망 · TEAE (중증도, 약물관련성, 심각성, 치료중단 및 사망에 이르게 한 TEAE) · 임상실험실 검사결과, ECG · 안과학적 슬릿 램프 검사 · 안과검사(시력, 색상) · 말초 신경병증 증상

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심적 3상 임상시험(Nix-TB)은 남아프리카공화국에서 실시된 공개, 단일군 시험으로 109명의 환자에게 베다퀼린, 리네졸리드와 프레토마니드 병용요법을 6개월 동안 투여하였으며, 1차 유효성 평가변수는 치료 종료 후 6개월 시점에서 측정한 치료 성공률 이었음.
- 임상시험계획 당시 XDR-TB에 대한 표준치료가 없으며, 임상시험이 수행된 남아프리카공화국에서 사용 가능한 표준 치료를 받은 환자의 사망률이 75%에 달하였던 점을 고려하여, 단일군 시험은 인정가능함.
- 1차 유효성 평가 결과,
  - 1차 유효성 평가 분석군인 MITT 분석군에서 “치료성공(favorable)” 환자의 비율은 92% (95% CI 85~96%)로서 미리 정의된 성공적인 치료 기준(95% CI 하한 50%)을 초과하였음. ITT 군 및 PP 군의 결과도 유사했으며, 성공기준 충족하였음.
  - TB 종류에 따른 XDR TB 및 TI/NR MDR 환자에 대한 분석결과, MITT 분석군에서 “favorable” 비율 각각 90%, 95%이며 95% CI 하한에 대한 성공기준을 만족하였음.
  - 베이스라인에서 음성이었던 환자 16명 및 평가불가 2명을 제외하고 베이스라인에서 배양 결과가 양성이었던 환자(91명)만 포함하여 분석한 민감도 분석에서 “favorable” 환자 비율이 90% (95% CI 82-95%)이었음. 베이스라인에서 배양 양성상태 여부는 전체 결과에 영향을 미치지 않았음.

- 2차 유효성 평가 결과,
  - 24개월째 환자 상태에 결과는 24개월째의 결과가 예상되는 환자(44명)에 대한 중간 분석 결과로, 1차 유효성 평가 결과와 유사하며, 최종 분석 결과 확인 필요.
  - 베이스라인에서 양성인 환자는 치료시작 후 중간값 6주후 음성 전환 되었으며, 배양 음성 전환 시간은 치료 시작 후 3개월 및 치료 종료 시점에 90%이상이었음.
  - 8주째 및 치료 종료 시점에 베이스라인 대비 기침 등 주요 결핵 증상이 개선 되었음. 환자가 자가-보고한 삶의 질은 시간 경과에 따라 대체로 개선되었으나 통증/불편감과 운동성은 8주째까지 증가되었다가 치료 종료시점에 다시 감소하는 경향이 있었으며 전체적인 VAS 점수는 치료종료시점까지 점차 개선되었음.
  - 2차 유효성 평가 변수에서 XDR 과 TI/NR MDR 대상자 군간 차이는 없었음.

- 하위군 분석 결과,
  - 1차 유효성 평가 변수인 치료 종료 후 6개월 시점에서 치료 성공률에 대한 하위분석결과, 결핵진단, HIV 감염, 리네졸리드 복용방법, 연령, 성별, 인종, 공동성 폐결핵 여부, 베이스라인 TTP 에 따른 하위분석 결과 유의한 차이는 없었음
  - 배양 음성 상태까지의 시간에 대한 Cox 회귀 모델에서, 연령, 성별, 인종, HIV 상태, TB 상태, 동공 여부, 리네졸리드 용량은 유의한 영향을 미치지 않았으나, 짧은 베이스라인 TTP는 배양 음성 시간을 증가시켰음

- 동시적 코호트 대조군 분석 결과,
  - 동시적 코호트 대조군은 환자의 거주지역, 입원기간, XDR-TB 진단, HIV 감염율 등의 인구학적 특성이 유사하였으며, 치료성공/실패의 평가변수 정의 기준은 WHO 기준을 적용하였으며, NIX-TB 시험과 유사한 것으로 판단됨.
  - 대조군은 베다퀼린 및 리네졸리드외 평균 6종의 다른 항결핵제를 투여 16.5개월 동안 치료 후 치료 시작 후 24개월에 환자 상태의 ‘치료성공’ 비율을 비교하였을 때, Nix-TB 시험군은 동시적 코호트 대조군에 비해 리네졸리드를 사용하지 않은 환자를 포함하거나 제외하였을 때 약 1.3배이상 치료성공율이 높았음. 일대일 매칭 대조군과 비교시 치료성공률이 1.42배로 더 높았음.

	NIX-TB (N=109)	전체대조군 (N=102)	리네졸리드 사용 대조군 (N=84)	매칭 대조군 (N=90)
치료성공율 (%)	89.9	64.7	66.7	63.3
위험비(Nix-TB/대조군)		1.36	1.31	1.42
p-value		0.0002	0.0012	0.0005

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상사례는 등록한 환자 모두(109명, 100%)에서 발생했으며, 대부분(99.1%)가 약물관련 TEAE 로서, 특별관심 대상 AE (98.2%)이었음. 3등급 이상 이상사례는 59.9%에 해당함. 시험약 중단을 초래한 이상사례 및 중대한 이상사례가 각각 27.5% 및 17.4% 보고되었음.
- 가장 흔한 TEAE중 10% 이상 시험대상자에서 보고된 이상사례는 말초 신경증(69.7%), 빈혈, 오심(각 36.7%), 구토(33.9%), 두통(27.5%), 여드름양 피부염, 소화불량(각 23.9%), 식욕부진(22.0%), 늑막염, 상기도감염(각 19.3%), GGT증가(18.3%), 발진(16.5%), 여드름(15.6%), 가려움(14.7%), 객혈(12.8%), 요통(11.9%), 저혈당, ALT 증가(각 11.0%), 복통, 체중감소, 설사(각 10.1%)이었음. 말초신경병증, 빈혈은 리네졸리드의 알려진 이상사례로 임상시험 중 특별관심 이상사례로 관리되었음.
- 중대한 TEAE는 19명 (17.4%)에서 보고되었으며, 이중 10명(9.2%)는 시험약과 관련 있었음.
- 간 관련 TEAE는 42명 (38.5%)에서 보고되었으며, 이중 36명(33.0%)는 시험약과 관련 있었음. 심각한 간관련 TEAE 1건 보고되었음.
- HIV 양성 및 음성상태에 따른 이상사례 빈도는 3등급 이상의 TEAE 사례(62.5% vs 50.9%), 간 관련 TEAE(46.4% vs 30.2%), 약물관련 간관련 TEAE(41.1% vs 24.5%) 로 HIV 양성 환자에서 빈도가 더 높았음. HIV 양성 환자에서 더 많이 보고된 TEAE는 조혈세포 감소(53.6% vs 41.5%)와 간 장애(46.4% vs 30.2%)이었음.
- 리네졸리드 600mg BID 요법은 1200mg QD 요법에 비해 심각한 TEAE (29.5% vs 9.2%), 시험약 중지를 초래한 TEAE(52.3% vs 32.3%), 심각한 약물관련 TEAE(15.9% vs 4.6%) 발생이 더 많았음. 리네졸리드 600mg BID 요법에서 더 많이 보고된 TEAE는 조혈세포 감소(56.8% vs 41.5%) 이고, 1200mg QD 요법에서 더 많이 보고된 TEAE는 심장 부정맥(15.4% vs 4.5%)이었음.
- 특별관심 이상사례로서 말초신경병증(80.7%), 조혈감소(47.7%), 간질환(38.5%), 시신경 장애(12.8%), 심장부정맥(11.0%), 횡문근융해증/근병증(10.1%), 젖산산증(7.3%), 급성췌장염(2.8%), 발작(1.8%)이 발생했음.
- 임상시험 중 총 8명(7.3%)의 사망사례 발생했으며, 이 중 2건은 시험약과 관련있었음(상부 위장관 출혈, 췌장염 출혈 및 다기관손상).
- 간기능 검사에서 간독성을 암시하는 AST의 ULN 3배 증가 및 총빌리루빈의 ULN 2배 증가를 보인 환자가 2명 있었음. ALT, AST, GGT, ALP, 총빌리루빈 검사치의 3등급 및 4등급 이상치가 관찰되었음. 간기능 검사 항목 이상치 발생시 투여 중단후 회복되었므여 치료 지속 가능하였음. 병용요법으로 치료중 간기능 검사 필요함
- 리네졸리드와 관련된 혈액학적 독성 모니터링을 위한 혈액학적 검사에서 3등급 이상의 헤모글로빈, 절대 호중구 수, 백혈구 수, 혈소판 수 이상 수치가 5.5%에 관찰되었음. 4등급의 호중구수 감소 1명에서 나타났음. 골수억제는 리네졸리드의 알려진 이상반응으로 혈액학적 독성은 모니터링과 투여 중단 및 조정에 의해 가역적이므로 모니터링 필요함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 신청한 약물의 적응증은 XDR-TB 또는 TI/NR MDR-TB로, 최소 4개 이상의 기존 약물에 내성인 결핵으로 현재 사용 가능한 약물이 매우 제한적이며, 치료성공률이 낮음. 적절한 치료가 수반되지 않는 경우 사망할 가능성이 높으며(XDR-TB 사망율 28%), 폐기능 손상이나 폐외결핵으로 발전하여 신경마비, 뇌막염, 불임 등의 신체 정상적인 기능 수행에 장애를 초래할 수 있음.
  - 비교적 최근의 베다퀼린 및 리네졸리드 병용 요법으로 인해 MDR-TB 및 XDR-TB 환자의 결과가 개선되었으나, 치료기간이 18개월 이상으로 길고 종종 주사제를 포함하는 다제요법으로 인해 치료의 어려움이 존재함
  - 신청 약물은 비대조 임상시험에서 프레토마니드, 베다퀼린, 리네졸리드에 대한 병용요법으로 6개월의 치료기간 후 6개월 후에 무병 상태를 유지하는 치료성공률이 90% 로 높았으며, 치료 순응도가 좋았음.
  - 말초신경병증, 시신경증, 빈혈, 간수치 이상 등의 이상사례가 높게 나타났으므로, 정기적인 모니터링과 용량 감량 등의 관리 필요함.
  - 현재 치료방법이 매우 제한적인 XDR-TB 및 TI/NR MDR 환자에게 효과적이고 보다 편리한 치료옵션을 제공할 수 있을 것으로 판단됨.

6.6. 가교자료

- 미제출

⇒ 희귀의약품으로 가교 시험 면제 가능

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 XDR-TB 또는 TI/NR MDR-TB 환자에서 베다퀼린, 리네졸리드와 병용요법에 대한 적응증으로 신청하였으며, 허가자료를 뒷받침하기 위해 총 19건(1상 10건/2상 6건/3상 3건)의 임상시험 자료를 제출하였음.
- 1상 임상시험은 단회 용량 증량시험 1건, 다회 용량 증량시험 1건, 질량 균형(ADME) 시험 1건, 식이영향평가시험 1건, 약물상호작용 시험 1건, ECG 영향 평가 시험 1건, 신장기능평가시험 1건이 수행되었음.
- 2상 임상시험은 초기 살균효과 평가 시험 1건, 병용요법의 초기 살균효과 시험 1건 수행되었음.
- 3상 임상시험은 총 3건이 수행되었으며, 신청 요법과 동일한 BPaL 요법으로 실시한 임상시험 2건과, 다른 요법인 PaMZ 요법으로 수행된 시험 1건임.
- 시판 예정인 제형은 임상시험에 사용된 제형과 함량만 다른 동일한 제형으로 생물약제학 시험은 실시하지 않음. 임상시험에 사용된 제형과 시판 예정 제형과의 비교용출시험 동등성 확인됨
- 프레토마니드의 최대혈중농도 도달시간은 약 4~5시간이며, 전신노출은 50~1000mg 범위에서 용량관련 증가하였음. 반감기는 약 13~20시간임. 다회 용량 투여시 200, 600mg 용량에서 축적율은 약 2배 이었음.
- 프레토마니드는 혈중에서 대부분 대사체로 존재하며, 미변환체의 배설은 소량이었음.
- 생체이용율은 식이상태에 의해 영향을 받았으며, 공복상태에서의 생체이용율은 식이상태에 비해 약 50%임. 분포용적은 체중에 비례하여 증가하였고, 여성에서 청소율이 증가하였음.
- CYP3A의 억제 및 유도에 영향을 미치지 않았으며, 리팜피신과의 병용에 의해 노출 감소함.
- 400mg 및 1000mg 용량에서 QTc 연장에 미치는 영향은 없었으며, 혈청 크레아티닌 수치의 일시적 상승이 나타났으나 투여 종료후 1주일내에 정상수준으로 회복되었음.

- 50~200mg 용량에서 용량-반응 상관관계가 있었으며, 1000mg 이상의 용량에서 전신 노출 및 약력학 지표(초기살균효과)의 포화상태에 도달하여 노출 및 효과가 증가하지 않았음.
- 프레토마니드는 리네졸리드와의 병용에 의해 청소율 26% 증가 및 노출 감소(AUC 21% 감소)하였음.
- 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심적 3상 임상시험(Nix-TB)은 남아프리카공화국에서 실시된 공개, 단일군 시험으로 109명의 환자에게 베다퀼린, 리네졸리드와 프레토마니드 병용요법을 6개월 동안 투여하였으며, 치료 종료 후 6개월 시점에서 측정한 치료 성공률은 90~92%로 95% 신뢰구간의 하한선이 미리 정의된 50%를 상회하여, 유효성 입증 조건을 충족하였음. 임상시험계획 당시 XDR-TB에 대한 표준치료가 없으며, 임상시험이 수행된 남아프리카공화국에서 사용 가능한 표준 치료를 받은 환자의 사망률은 75%에 달하였던 점을 고려하여, 단일군 시험은 인정가능함.
- 1차 유효성 평가 결과,
  - 1차 유효성 평가 변수의 MITT 분석군에서 “치료성공(favorable)” 환자의 비율은 92% (95% CI 85~96%)로서 미리 정의된 성공적인 치료 기준치(95% CI 하한 50%)을 충족하였음.
  - TB 종류에 따른 XDR TB 및 TI/NR MDR 환자에 대한 분석결과, MITT 분석군에서 “favorable” 비율 각각 90%, 95%이며 95% CI 하한에 대한 성공기준을 만족하였음.
  - 베이스라인에서 음성이었던 환자 16명 및 평가불가 2명을 제외하고 베이스라인에서 배양 결과가 양성이었던 환자(91명)만 포함하여 분석한 민감도 분석에서 “favorable” 환자 비율이 90% (95% CI 82-95%)이었음. 베이스라인에서 배양 양성상태 여부는 전체 결과에 영향을 미치지 않았음.
- 2차 유효성 평가 결과,
  - 24개월째 환자 상태에 결과는 24개월째의 결과가 예상되는 환자(44명)에 대한 중간 분석 결과로서 최종 결과 확인 필요함.
  - 베이스라인에서 양성인 환자는 치료시작 후 중간값 6주후 음성 전환 되었으며, 배양 음성 전환 시간은 치료 시작 후 3개월 및 치료 종료 시점에 90%이상이었음.
  - 8주째 및 치료 종료 시점에 베이스라인 대비 기침 등 주요 결핵 증상이 개선 되었음. 환자가 자가-보고한 삶의 질은 시간 경과에 따라 대체로 개선되었으나 통증/불편감과 운동성은 8주째까지 증가되었다가 치료 종료시점에 다시 감소하는 경향이 있었으며 전체적인 VAS 점수는 치료종료시점까지 점차 개선되었음.
  - 2차 유효성 평가 변수에서 XDR 과 TI/NR MDR 대상자 군간 차이는 없었음.
- 하위군 분석 결과,
  - 1차 유효성 평가 변수인 치료 종료 후 6개월 시점에서 치료 성공률에 대한 하위분석결과, 결핵진단, HIV 감염, 리네졸리드 복용방법, 연령, 성별, 인종, 공동성 폐결핵 여부, 베이스라인 TTP 에 따른 하위분석 결과 유의한 차이는 없었음
  - 배양 음성 상태까지의 시간에 대한 Cox 회귀 모델에서, 연령, 성별, 인종, HIV 상태, TB 상태, 동공여부, 리네졸리드 용량은 유의한 영향을 미치지 않았으나, 짧은 베이스라인 TTP는 배양 음성 시간을 증가시켰음
- 베다퀼린과 리네졸리드를 포함한 다른 항결핵약으로 치료받고 있으며 지리학적 및 인구학적으로 Nix-TB 시험군과 유사한 동시 대조군과의 비교 분석 결과를 제출하였으며, 동시 대조군의 치료 성공률은 63.3~66.7%로서 Nix-TB 시험군은 동시대조군보다 1.3~1.4배 치료 성공률이 높게 나타났으므로 신청약물의 치료 성적에 대한 기여가 인정됨.
- 비핵심 임상시험으로 2건의 3상 임상시험이 완료 또는 진행중임. 1건(NC-006)은 MPaZ 요법에 대해 활성대조군(HRZE/HR)과 비교하여 비열등성 입증에 실패하였으나, 신청요법과 다른 처방요법이었음. 다른 1건의 임상시험(Zenix-TB)는 신청요법과 동일한 병용요법이나 리네졸리드 용량과 치료기간이 다르고 베다퀼린 투여 계획이 수정된 요법으로, 현재 진행중으로 이번 신청자료에 평가 결과 제출되지 않았음.

<안전성>

- 이상사례는 등록한 환자 모두(109명, 100%)에서 발생했으며, 대부분(99.1%)가 약물관련 TEAE 로서, 특별관심 대상 AE (98.2%)이었음. 3등급 이상 이상사례는 59.9%에 해당함. 시험약 중단을 초래한 이상사례 및 중대한 이상사례가 각각 27.5% 및 17.4% 보고되었음.
- 가장 흔한 TEAE중 10% 이상 시험대상자에서 보고된 이상사례는 말초 신경증(69.7%), 빈혈, 오심(각 36.7%), 구토(33.9%), 두통(27.5%), 여드름양 피부염, 소화불량(각 23.9%), 식욕부진(22.0%), 늑막염, 상기도감염(각 19.3%), GGT증가(18.3%), 발진(16.5%), 여드름(15.6%), 가려움(14.7%), 객혈(12.8%), 요통(11.9%), 저혈당, ALT 증가(각 11.0%), 복통, 체중감소, 설사(각 10.1%)이었음. 말초신경병증, 빈혈은 리네졸리드의 알려진 이상사례로 임상시험 중 특별관심 이상사례로 관리되었음.
- 중대한 TEAE는 19명 (17.4%)에서 보고되었으며, 이중 10명(9.2%)는 시험약과 관련 있었음.
- 간 관련 TEAE는 42명 (38.5%)에서 보고되었으며, 이중 36명(33.0%)는 시험약과 관련 있었음. 심각한 간관련 TEAE 1건 보고되었음.
- HIV 양성 및 음성상태에 따른 이상사례 빈도는 3등급 이상의 TEAE 사례(62.5% vs 50.9%), 간 관련 TEAE(46.4% vs 30.2%), 약물관련 간관련 TEAE(41.1% vs 24.5%) 로 HIV 양성 환자에서 빈도가 더 높았음. HIV 양성 환자에서 더 많이 보고된 TEAE는 조혈세포 감소(53.6% vs 41.5%)와 간 장애(46.4% vs 30.2%)이었음.
- 리네졸리드 600mg BID 요법은 1200mg QD 요법에 비해 심각한 TEAE (29.5% vs 9.2%), 시험약 중지를 초래한 TEAE(52.3% vs 32.3%), 심각한 약물관련 TEAE(15.9% vs 4.6%) 발생이 더 많았음. 리네졸리드 600mg BID 요법에서 더 많이 보고된 TEAE는 조혈세포 감소(56.8% vs 41.5%) 이고, 1200mg QD 요법에서 더 많이 보고된 TEAE는 심장 부정맥(15.4% vs 4.5%)이었음.
- 특별관심 이상사례로서 말초신경병증(80.7%), 조혈감소(47.7%), 간질환(38.5%), 시신경 장애(12.8%), 심장부정맥(11.0%), 횡문근융해증/근병증(10.1%), 젖산산증(7.3%), 급성췌장염(2.8%), 발작(1.8%)이 발생했음.
- 임상시험 중 총 8명(7.3%)의 사망사례 발생했으며, 이 중 2건은 시험약과 관련있었음(상부 위장관 출혈, 췌장염 출혈 및 다기관손상).
- 간기능 검사에서 간독성을 암시하는 AST의 ULN 3배 증가 및 총빌리루빈의 ULN 2배 증가를 보인 환자가 2명 있었음. ALT, AST, GGT, ALP, 총빌리루빈 검사치의 3등급 및 4등급 이상치가 관찰되었음. 간기능 검사 항목 이상치 발생시 투여 중단후 회복되었므여 치료 지속 가능하였음. 병용요법으로 치료중 간기능 검사 필요함
- 리네졸리드와 관련된 혈액학적 독성 모니터링을 위한 혈액학적 검사에서 3등급 이상의 헤모글로빈, 절대 호중구 수, 백혈구 수, 혈소판 수 이상 수치가 5.5%에 관찰되었음. 4등급의 호중구수 감소 1명에서 나타났음. 골수억제는 리네졸리드의 알려진 이상반응으로 혈액학적 독성은 모니터링과 투여 중단 및 조정에 의해 가역적이므로 모니터링 필요함.

- 효능효과의 타당성 관련하여,
  - 신청 효능효과 :

성인의 광범위 약제내성 폐결핵 (XDR-TB) 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵 (TI/NR MDR-TB)에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법
제한적 사용
결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 비반응성 다제내성 표준 치료에 해당하지 않는 다제내성 결핵, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

- 안전성 및 유효성 입증 핵심임상시험의 대상자수 109명중 XDR-TB, TI MDR-TB 및 NR MDR-TB 환자가 각각 71명(65.1%), 19명(17.4%), 19명(17.4%) 포함되어 있으며, 1차 및 2차 유효성 평가변수에 대해 전체 대상자 및 TB 유형별 통계적으로 유의한 치료성공을 나타냈으므로, XDR-TB TI MDR-TB, NR MDR-TB를 모두 포함한 신청 사항은 인정 가능함.
- 병용요법 약물 중 베다퀼린은 '다제내성 결핵의 병용요법'으로서 허가되어 있으나, 리네졸리드의 허가사항 중 유효균종 및 적응증에 ' 결핵균 ' 및 ' 결핵 '이 포함되어 있지 않음. 다만, WHO 및 국내 결핵진료지침(2020)에 따라 다제내성 결핵의 1차 선택약으로 베다퀼린과 리네졸리드가 포함되어 있으며 제출된 자료의 핵심임상시험에서 병용요법에 대한 유효성 및 안전성이 확인되었으므로, 신청품목과 병용요법으로서 신청 적응증에 대해 리네졸리드를 사용하는 것은 인정 가능할 것으로 사료됨.

• 용법용량의 적절성 관련하여,
- 신청 용법용량 :

이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법의 일부로만 투여해야 한다. 직접 복약 확인 치료 (Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다.
다음과 같이 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 이 약을 투여한다:
・이 약 200mg을 26주 동안 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 물과 함께 그대로 복용해야 한다.
・베다퀼린 400mg을 2주간 1일 1회 경구 투여 후, 투여 간격 최소 48시간으로 24주간 200mg을 주 3회 투여한다(총 26주).
・리네졸리드 1,200mg을 최대 26주 동안 매일 경구 투여한다. 리네졸리드의 알려진 독성에 의한 이상반응(골수억제, 말초 및 눈의 신경병증)이 발생하는 경우 600mg, 그리고 이 후 300mg으로 용량을 감량하거나 투여를 중단한다.
・병용요법시 음식과 함께 복용한다.
・이약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용투여가 의료전문가로 하여금 안전성의 이유로 투여가 중지된 경우에는 복용하지 않은 약물은 치료의 마지막에 투여할 수 있다; 리네졸리드의 이상반응으로 인해 리네졸리드만 투여가 되지 않은 경우에는 이 투여되지 않은 리네졸리드는 추가 투여하지 않는다.
・필요한 경우, 병용요법 투여를 26주 이후 연장하여 투여할 수 있다.
투여 중단
이 약 또는 베다퀼린 투여를 중단하는 경우 전체 병용요법도 중단한다.
리네졸리드를 병용요법 첫 연속 4주 이내에 영구적으로 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린 투여도 중단한다.
리네졸리드를 병용요법 첫 연속 4주 이후에 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린은 계속 투여한다.

- 3상 핵심 임상시험에서 시험약 복용방법과 동일함.

- 병용요법 약물로서, 베다퀼린의 용량은 허가사항과 동일하나, 투여 간격은 허가사항의 권장 투여기간(24주)과 유사한 수준임.
- 리네졸리드는 허가된 용법용량인 600mg BID로 투여 하다가 1200mg QD로 변경 하였으며, 1200mg QD 용법과 600mg BID 용법을 투여받은 대상자가 1차 평가변수 결과의 차이는 없었음. 이상사례는 1200mg QD 용법이 600mg BID 용법에 비해 전반적으로 양호하였으음. 리네졸리드의 허가된 권장투여기간(최대 28일) 보다 더 긴 투여기간을 설정하였으며, 이에 대한 근거자료로서 리네졸리드의 장기 안전성에 대한 임상시험 문헌 자료를 제출하였음. 리네졸리드를 XDR-TB 환자에서 6개월간 투여시, 장기 투여에 의한 안전성 관련 특이사항은 없었으며, 리네졸리드의 독성 발현 여부에 따라 감량, 일시중지 및 투여중단이 가능하도록 설계 되어 있음. 따라서 신청용법용량은 인정 가능한 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- **미국:** PRETOMANID(pretomanid) tablets, for oral use, Mylan Ireland Ltd.(2019.8.14.)
- **EMA** Dovprela 200mg tablet(pretomanid), Myllan IRE Healthcare Limited (2020.7.31.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

품목명	프레토마니드 (프레토마니드정)	베다퀼린푸마르산염 (서튜러정)	델라마니드 (델티바정)	리네졸리드 (자이복스정600밀리그램)
업체명	부광약품(주)	한국얀센	한국오츠카	한국화이자제약(주)
허가일	심사중	2014.3.21	2014.10.29.	2006.9.11
효능효과	성인의 광범위 약제내성 폐결핵 (XDR-TB) 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵(TI/NR MDR-TB)에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법 제한적 사용 결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 비반응성 다제내성 표준치료에 해당하지 않는 다제내성 결핵, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.	○ 유효균종 결핵균(Mycobacterium tuberculosis) ○ 적응증 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12세 이상 18세 미만으로 체중 30kg 이상)의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법 다제내성 폐결핵이란 환자로부터 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신에 대해 생체외 내성을 갖는 것으로 정의된다. 이 약은 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없을 경우에 사용하며, 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한	○ 유효균종 결핵균(Mycobacterium tuberculosis) ○ 적응증 18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법 다제내성 폐결핵이란 환자로부터 분리한 균주가 이소니아지드와 리팜피신에 대해 생체외 내성을 갖는 것으로 정의된다. 이 약은 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없을 경우에 사용하며, 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다. 이 약을 처방하는 의사는 병용약물의 선정 및 사용 기간에 대	1. 유효균종 이 약은 다음 미생물의 경우에만 in vitro 및 임상적 감염에 모두 활성을 나타낸다. · 통성호기성 그람양성균 : 엔테로코쿠스 페시움(반코마이신-내성 균주 만), 황색포도상구균(Staphylococcus aureus)(메티실린-내성 균주 포함), 스트렙토코쿠스 아갈락티에, 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)(페니실린-감수성 균주 만), 화농연쇄상구균(Streptococcus pyogenes) 다음의 미생물에 대해서는 in vitro 자료는 있으나 임상적 유효성은

품목명	프레토마니드 (프레토마니드정)	베다퀼린푸마르산염 (서튜러정)	델라마니드 (델티바정)	리네졸리드 (자이복스정600밀리그램)
		다. 이 약을 처방하는 의사는 병용약물의 선정 및 사용 기간에 대한 국제(예. WHO 가이드라인) 및 국내 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.	한 결핵진료지침을 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.	알려진 바 없다. 다음 미생물의 90 % 이상에서 관찰된 in vitro MIC는 이 약의 감수성 breakpoint보다 낮거나 같았다. 그러나 이러한 미생물에 의한 임상적 감염을 치료하기 위해 사용하는 이 약의 안전성 및 유효성은 적절한 임상시험으로 확립되지 않았다. · 통성호기성 그람양성균 : 엔테로코쿠스 페칼리스(반코마이신-내성 균주 포함), 엔테로코쿠스 페시움(반코마이신-감수성 균주), 표피포도상구균(Staphylococcus epidermidis)(메티실린-내성 균주 포함), 출혈성포도상구균(Staphylococcus haemolyticus), 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)(페니실린-내성 균주), Viridans group streptococci · 통성호기성 그람음성균 : Pasteurella multocida 이 약은 그람음성균에 대한 임상적 유효성이 알려진 바 없으므로 그람음성균에 의한 감염이 확인되었거나 의심되는 경우 그람음성균에 대한 적절한 요

<table>
<tr><th>품목명</th><th>프레토마니드
(프레토마니드정)</th><th>베다퀼린푸마르산염
(서튜러정)</th><th>델라마니드
(델티바정)</th><th>리네졸리드
(자이복스정600밀리그램)</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>법이 필요하다.

2. 적응증 이 약은 다음과 같은 환자의 감염증 치료에 사용된다.
1) 병원내감염 폐렴
2) 지역감염 폐렴(세균혈증을 동반한 경우 포함)
3) 합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염 (당뇨병성 족부 감염 환자 포함, 골수염 동반되지 않은 경우)
4) 합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염
5) 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 페시움 감염 (세균혈증을 동반한 경우도 포함)</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td>이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법의 일부로만 투여해야 한다. 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다.
다음과 같이 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 이 약을 투여한다:
·이 약 200mg을 26주 동안 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 물과 함께 그대로 복용해야 한다.
·베다퀼린 400mg을 2주간 1일 1회 경구 투여 후, 투여 간격 최소 48시간으로 24주간 200mg을 주 3회 투여한다(총 26주).
·리네졸리드 1,200mg을 최대 26주 동안 매일 경구 투여한다. 리네졸</td><td>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 국제(예. WHO 가이드라인) 및 국내 결핵진료지침에 따라 해당 병용 약물 복용을 지속해야 한다.

다제내성 폐결핵에 대한</td><td>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.

성인에서 권장용량은 1회 100mg을 1일 2회 식사와 함께 복용하며, 24주간 투여한다.

복용을 잊었을 경우

복용을 잊은 경우, 잊은 약은 생각난 즉시 복용한다. 그러나 다음 복용시간이 가깝다면 잊은 약은</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">적응증</th><th colspan="2">용법용량</th><th rowspan="2">권장투여기간</th></tr>
<tr><th>소아(신생아-만 11세)</th><th>청소년 및 성인(만 12세이상)</th></tr>
<tr><td>변원내감염폐렴
지역감염폐렴(세균혈증을 동반한 경우 포함)
합병증을 동반한 피부 및 연조직감염</td><td>체중 kg당 10mg을 8시간마다 경구투여</td><td>600mg을 12시간마다 경구투여</td><td>10-14일간 연속투여</td></tr>
<tr><td>합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직감염</td><td>만 5세미만 : 체중 kg당 10m</td><td>성인 :400mg을 12시간</td><td>10-14일간 연속투여</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>품목명</th><th>프레토마니드
(프레토마니드정)</th><th>베다퀼린푸마르산염
(서튜러정)</th><th>델라마니드
(델티바정)</th><th>리네졸리드
(자이복스정600밀리그램)</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>리드의 알려진 독성에 의한 이상반응(골수억제, 말초 및 눈의 신경병증)이 발생하는 경우 600mg, 그리고 이 후 300mg으로 용량을 감량하거나 투여를 중단한다.
·병용요법시 음식과 함께 복용한다.
·이약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용투여가 의료전문가로 하여금 안전성의 이유로 투여가 중지된 경우에는 복용하지 않은 약물은 치료의 마지막에 투여할 수 있다; 리네졸리드의 이상반응으로 인해 리네졸리드만 투여가 되지 않은 경우에는 이 투여되지 않은 리네졸리드는 추가 투여하지 않는다.
·필요한 경우, 병용요법 투여를 26주 이후 연장하여 투여할 수 있다.
투여 중단
이 약 또는 베다퀼린 투여를 중단하는 경우 전체 병용요법도 중단한다.
리네졸리드를 병용요법 첫 연속 4주 이내에 영구적으로 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린 투여도 중단한다.
리네졸리드를 병용요법 첫 연속 4주 이후에 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린은 계속 투여한다.</td>
<td>
<table>
<tr><th>환자군</th><th>권장용량</th></tr>
<tr><td>성인(만 18세 이상)</td><td rowspan="2">제1-2주: 1일 1회 400mg
제3-24주: 일주일에 3회, 매회 200mg(투여간격은 최소 48시간 이상)</td></tr>
<tr><td>청소년(만12세 이상 18세 미만으로 체중 30kg 이상)</td></tr>
</table>
이 약의 권장용량은 표1과 같다.

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. 7일 간 투여용량이 600mg을 넘지 않도록 투여일정을 조정한다(최소 24시간 간격</td>
<td>복용하지 않고 원래 투여일정대로 복용한다.</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>g을 8시간마다 경구투여 만 5-11세: 체중 kg당 10mg을 12시간마다 경구투여</td><td>마다 경구투여 청소년(만 12-17세): 600mg을 12시간마다 경구투여</td><td></td></tr>
<tr><td>반코마이신-내성(Enterococcus faecium 감염(세균혈증을 동반한 경우 포함)</td><td>체중 kg당 10mg을 8시간마다 경구투여</td><td>600mg을 12시간마다 경구투여</td><td>14-28일간 연속 투여</td></tr>
</table>
* 생후 7일 미만의 신생아 : 대부분의 생후 7일 미만의 미숙아(pre-term neonates, 임신 34주 이내)는 정상분만 신생아와 영아에 비해 이 약의 전신 청소율이 더 작고, AUC가 더 크다. 이러한 상기 신생아들은 체중 kg당 10 mg을 12시간마다 투여하는 방법으로 시작하여야 한다. 임상반응이 최적의 효과에 미달하는 신생아에게는 kg당 10 mg을 8시간마다 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다. 모든 신생아 환자에게 생후 7일까지는 체중 kg당 10 mg을 8시간마다 투여해야 한다.
MRSA에 의한 성인 감염 환자는 이 약 600 mg을 12시간 마다 투여하여야</td>
</tr>
</table>

품목명	프레토마니드 (프레토마니드정)	베다퀼린푸마르산염 (서튜러정)	델라마니드 (델티바정)	리네졸리드 (자이복스정600밀리그램)
		을 두고 1일 200mg 씩 3회 복용).		한다. 정맥주사시에는 30 ~ 120분에 걸쳐 정맥주입하도록 한다. 정맥주사제에서 경구제로 전환할 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 주사제로 치료를 시작한 환자에 이 약 정제 또는 시럽제가 임상적으로 요구될 경우 의사의 재량으로 전환할 수 있다.

[붙임 2] 위해성 관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	부광약품㈜	허가일	2021.10.15.
제품명	부광프레토마니드정200밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 1.0
주성분 및 함량	1정 중 프레토마니드 200밀리그램		
효능·효과	○ 유효균종 결핵균 (Mycobacterium tuberculosis) ○ 적응증 성인의 광범위 약제내성 폐결핵 및 치료 내성 또는 비반응성 다제내성 폐결핵에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법 제한적 사용 결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 비반응성 다제내성 표준 치료에 해당하지 않는 다제내성 결핵, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
QT 연장	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	첨부문서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
간독성	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	첨부문서 환자용 설명서
고환독성	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
임신 중 사용	• 일반적인 의약품 감시활동 • 시판 후 조사	첨부문서 환자용 설명서

끝.