

신약 허가보고서

접수일자		2013.9.26.	접수번호	20130157759
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약		
신청인 (회사명)		악텔리온파마수티컬즈코리아(주)		
제 품 명		옵서미트정10밀리그램(마시텐탄)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		마시텐탄 (DMF: 수4722-4-ND)		
제조/수입 품목		수입 품목		
제형/함량		제형: 필름코팅정 함량: 1정 중 마시텐탄(미분화) 10mg		
신청 사항	효능효과	WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.		
	용법용량	성인: 1일 1회 10 mg을 식사와 관계없이 복용한다. 이 약은 단일요법으로 사용하거나 포스포디에스테라제-5(phosphodiesterase-5) 억제제 혹은 흡입/경구 프로스타노이드 제제와 병용투여한다. 필름코팅 정제는 부수면 안되며, 물과 함께 전체를 복용한다. 간장애환자 경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 폐동맥고혈압 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 중증의 간장애 환자 또는 임상적으로 유의하게 간 아미노전이효소가 상승한 (정상 상한의 3배 초과[$> 3 \times \text{ULN}$]) 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 신장애환자 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 투석을 시행하는 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.		

		고령자 65세 이상의 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 소아환자 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.	
최종 허가 사항	허가일자	2014.11.3.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황		<ul style="list-style-type: none"> • 미국: 2013.10.18 품목허가, 희귀의약품 지정('08.09) • 유럽: 2013.12.20 품목허가, 희귀의약품 지정('11.09) • 영국: 2013.12.20 품목허가 	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	김은영, 김영주, 명경민
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 임숙, 강주혜, 손수정 (기시) 김동환, 손경훈, 손수정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박정진, 홍성제, 박공수

* 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

WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료.

이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.

○ 용법·용량

성인: 1일 1회 10 mg을 식사와 관계없이 복용한다.

이 약은 단일요법으로 사용하거나 포스포디에스테라제-5(phosphodiesterase-5) 억제제 혹은 흡입/경구 프로스타노이드 제제와 병용투여한다.

필름코팅 정제는 부수면 안되며, 물과 함께 전체를 복용한다.

간장애환자

경증, 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 폐동맥고혈압 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 중증의 간장애 환자 또는 임상적으로 유의하게 간 아미노전이효소가 상승한 (정상 상한의 3배 초과[$> 3 \times \text{ULN}$]) 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

신장애환자

신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 투석을 시행하는 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

고령자

65세 이상의 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

소아환자

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 배태자 독성 : 이 약은 임부에 투여시 선천성 결함을 일으킬 수 있으므로 임부에 투여해서는 안된다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약의 치료를 시작하기 전, 치료 중, 치료중단 이후 1개월까지 임신이 배제되어야 한다. 따라서 치료 중 및 치료 후 1개월 동안 신뢰할 만한 피임법을 사용하여 임신을 예방해야 하며, 이 약 치료 중에는 매달 임신검사를 실시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 신뢰할만한 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성
- 3) 수유부
- 4) 중증의 간장애 환자(간경화 유무와 무관)
- 5) 간 아미노전이효소(AST 및/또는 ALT)의 베이스라인 수치가 정상상한치의 3배를 초과한 환자
- 6) 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자
- 7) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
- 8) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자
- 2) 신장애 환자
- 3) 빈혈 환자
- 4) 고령자

4. 이상반응

이 약의 안전성은 742명의 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 장기 간 위약 대조 시험을 바탕으로 평가하였다. 평균 투여기간은 이 약 10mg 군이 103.9주, 위약군이 85.3주였다. 이상반응으로 인한 투여 중단 비율은 두 군 모두 약 11%로 유사하였다. 이상반응의 중증도는 대부분 경증에서 중등증이었다. 이 시험에서 이 약과 관련된 이상반응은 다음의 표에 나타내었다. 발현빈도는 시험기간, 기저상태, 환자의 기본 특성을 포함한 다른 요인을 고려하지 않고 결정되었다. 빈도의 정의는 다음과 같다; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 흔하지

않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)

표1. 폐동맥고혈압 임상시험에서 보고된 이상반응

신체 기관계	마시텐탄 10 mg (N=242)	위약 (N=249)	빈도*
감염 및 감염증			
비인두염	14%	10%	매우 흔하게
기관지염	12%	6%	매우 흔하게
인두염	6%	3%	흔하게
독감	6%	2%	흔하게
비노기 감염	9%	6%	흔하게
혈액 및 림프계 장애			
빈혈	13%	3%	매우 흔하게
신경계 장애			
두통	14%	9%	매우 흔하게
혈관계 장애			
저혈압*	7%	4.4%	흔하게

* 저혈압은 엔도텔린 수용체 길항제 투여와 관련있다. 폐동맥고혈압환자 대상 장기 간 이중맹검임상시험에서 보고된 저혈압은 마시텐탄 10mg군에서 연간 환자 100명당 3.5건, 위약군은 2.7건이었다.

부종/체액저류는 폐동맥 고혈압 질환에 따른 엔도텔린 수용체 길항제 투여 및 심부전과 관련있다. 폐동맥고혈압환자 대상 장기 간 이중맹검임상시험에서 보고된 부종 이상반응은 마시텐탄 10mg군에서 연간 환자 100명당 11건, 위약군은 12.5건이었다.

5. 일반적 주의

1) 간기능

간 아미노전이효소(AST, ALT)의 상승은 폐동맥고혈압 및 다른 엔도텔린 수용체 길항제(Endothelin Receptor Antagonist, ERA)와 연관되어 나타났다. 반면, 이 약은 장기간의 위약-대조 임상 시험 결과, 이 약 10mg 투여군 3.3%, 위약군 1.6%가 간 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 중증의 간장애 환자 또는 이 약 투여 전에 아미노전이효소가 상승(정상 상한치의 3배 초과)한 환자에는 이 약을 투여하지 않으며, 중등증 간장애 환자에서는 권장되지 않는다. 이 약 투여 전에 간효소 검사를 실시해야 하며, 치료기간 동안 임상 증후에 따라 지속적으로 간효소(ALT, AST) 검사를 실시해야 한다.

만약 원인을 알 수 없는, 임상적으로 관련된 아미노전이효소의 상승이 일어나거나, 정상 상한치의 2배를 초과하는 빌리루빈 수치 상승을 동반하여 아미노전이효소가 상승하거나, 간 손상의 임상 증상(예, 황달, 구역, 구토, 오른쪽 상복부통증, 피로, 식욕부진, 짙은 뇨, 발열, 가려움)을 동반하여 아미노전이효소가 상승하는 경우, 이 약의 치료를 중단해야 한다. 간 손상의 임상 증상을 경험하지 않은 환자에서 간 효소 수치가 정상으로 돌아오는 경우, 이 약의 재투여를 고려할 수 있다.

2) 헤모글로빈 농도

다른 엔도텔린 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 치료는 헤모글로빈 농도의 감소와 관련 있다. 위약 대조 시험에서 이 약과 관련 있는 헤모글로빈 농도의 감소가 초기에 발생하였고, 투여 4~12주 후에 안정화되어 장기치료 동안 그 수치는 유지되었다. 수혈이 필요한 빈혈이 이 약 및 다른 엔도텔린 수용체 길항제에서 보고되었다.

중증의 빈혈환자는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약 투여 전에 헤모글로빈 농도 측정을 실시해야 하며, 치료기간 동안 임상 증후에 따라 지속적으로 헤모글로빈 농도 측정이 권장된다.

3) 폐정맥 폐색증

폐동맥고혈압 환자에게 이 약 투여 시, 폐부종의 징후가 발생하면 폐정맥 폐쇄성질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐쇄성질환 환자에게 혈관이완제(주로 프로스타사이클린) 투여 시 폐부종이 보고되었다.

4) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다. 운전 및 기계 조작 시, 환자의 임상 상태 및 마시텐탄의 이상반응(두통, 저혈압 등)이 나타날 수 있다.

5) 신장애 환자

신장애 환자는 이 약 투여 중, 저혈압 및 빈혈을 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 그러므로, 혈압 및 혈색소 모니터링을 고려해야 한다. 중증의 신장애가 있는 폐동맥고혈압 환자와 투석을 시행하는 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 따라서 이러한 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

6. 상호작용

1) 생체의 시험

① 마시텐탄은 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19에 의해 대사되고, 활성대사체를 형성한다.

② 마시텐탄과 활성 대사체는 CYP 효소에 대한 억제나 유도 효과가 없다.

③ 마시텐탄은 다중 약물 저항 단백질 (P-gp, MDR-1)의 억제제나 기질이 아니다. 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄과 활성 대사체는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP1B1과 OATP1B3)의 억제제나 기질이 아니다.

④ 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄과 활성 대사체는 간 담즙산염 수송과 관

련있는 단백질 (예. Bile salt export pump(BSEP), Sodium dependent taurocholate co-transporting polypeptide(NTCP))과 상호작용하지 않는다.

2) 생체내 시험

① 와파린 : 마시텐탄을 1일 1회 10mg으로 반복투여할 경우, 와파린 25mg 단회투여 시 S-warfarin(CYP2C9 기질) 또는 R-warfarin(CYP3A4 기질)의 노출에 영향을 미치지 않았다. 마시텐탄은 와파린의 INR값에 대한 약력학적 효과에 영향을 미치지 않았다. 마시텐탄과 활성 대사체의 약동학은 와파린의 영향을 받지 않았다.

② 실데나필 : 실데나필 20mg 을 1일 3회로 마시텐탄 10mg 1일 1회와 병용투여할 경우, 항정상태에서 실데나필의 노출은 15%까지 증가했다. 실데나필은 CYP3A4의 기질로서 마시텐탄의 약동학에는 영향이 없는 반면, 마시텐탄 활성 대사체의 노출은 15% 감소시킨다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않다. 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 위약-대조 임상시험에서 실데나필과 병용투여시 마시텐탄의 안전성·유효성은 입증되었다.

③ 강력한 CYP3A4 억제제 : 강력한 CYP3A4억제제인 케토코나졸을 매일 400mg 투여하는 동안, 마시텐탄의 노출은 약 2배 증가하였다. 마시텐탄의 활성 대사체의 노출은 26%까지 감소하였다. 마시텐탄을 강력한 CYP3A4억제제(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 클래리스로마이신, 네파조돈, 리토나비르, 사퀴나비르)와 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다.

④ 사이클로스포린A : CYP3A4와 OATP 의 억제제인 사이클로스포린 A를 1일 2회 100mg으로 이 약과 병용투여할 경우, 마시텐탄과 활성 대사체의 항정상태 노출에 임상적으로 유의한 정도로 영향을 미치지 않았다.

⑤ 강력한CYP3A4 유도제 : 강력한 CYP3A4 유도제 존재 시, 마시텐탄의 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, St. John's wort, 카르바마제핀, 페니토인)와 이 약의 병용은 피해야 한다. 리팜피신을 매일 600mg으로 이 약과 병용투여 시, 마시텐탄의 항정상태 노출이 79%까지 감소하였으나 활성 대사체의 노출에는 영향이 없었다.

⑥ 호르몬성 피임약 : 호르몬성 피임약에 대한 특정 약물-약물 상호작용 시험이 수행되지 않았지만, 마시텐탄은 실데나필 같은 다른 CYP3A4 기질의 노출에 영향을 미치지 않았다. 그러므로, 호르몬성 피임약의 효과는 감소하지 않을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

산모와 태아의 사망의 위험성이 높기 때문에 폐동맥고혈압에서 임신은 금기이다. 이 약의 임부 투여에 대한 자료는 제한적이다. 사람에게 대한 잠재적 위험은 아직 알려지지 않았다. 동물시험에서 최기형성이 보고되었다. 마시텐탄을 투여받는

여성에게는 이 약이 태아에 해로울 수 있음을 권고해야 한다. 이 약은 임신 중에 투여해서는 안 된다.

2) 임신 가능성이 있는 여성

이 약을 임신 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우, 임신하지 않았음을 확인해야 하고, 피임에 대한 적절한 조언을 해주어야 하며, 믿을만한 피임법이 수행되어야 한다. 이 약을 중단한 후 1달 동안 임신해서는 안 된다. 임신을 초기에 감지하기 위하여, 이 약을 투여하는 동안 매달 임신검사 수행이 권장된다.

3) 수유부

사람에서 이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫드에서는 수유 중 마시텐탄과 활성 대사체가 모유로 이행되었다. 젖을 먹는 아이에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약을 투여받는 동안 수유는 금기이다

4) 남성 생식능

수컷 동물에서 마시텐탄 치료 후 고환 세관 위축 발생이 관찰되었다. 이러한 결과의 인간에 대한 관련성은 알려지지 않았지만, 정자생성의 감소를 배제할 수 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 65세 이상의 고령자는 14%였다. 고령자와 비고령자 간의 안전성 및 유효성 차이는 보이지 않았다. 75세를 초과하는 환자에 대한 임상 경험은 제한적이므로, 이러한 환자에서 이 약을 주의하여 사용해야 한다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 간 아미노전이효소

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 시험에서, 간 아미노전이효소 (ALT/AST) 가 정상 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우는 마시텐탄 10mg 투여군에서 3.4%, 위약 투여군에서 4.5% 발생하였다. 정상 상한치의 5배를 초과하는 상승은 마시텐탄 10mg 투여군에서 2.5%, 위약 투여군에서 2% 발생하였다.

2) 헤모글로빈

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 시험에서, 위약 투여군 대비 마시텐탄 10mg 투여군은 헤모글로빈 수치 평균 1 g/dL 감소와 연관되어 있었다. 헤모글로빈 농도가 기준치에서 10 g/dL 아래로 감소한 경우는 마시텐탄 투여군에서 8.7%, 위약 투여군에서 3.4% 보고되었다.

3) 백혈구

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 시험에서, 마시텐탄 10mg투여군은 기준치 이후 $0.7 \times 10^9/L$ 의 평균 백혈구 수 감소와 관련 있었으며, 이에 반해 위약투여군에서는 변화가 없었다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약은 건강인에게 단회용량으로 최대 600mg 까지 투여되었다. 유해사례로 두통, 구토, 구역이 관찰되었다. 과량투여 시, 필요에 따라 표준보조요법이 수행되어야 한다. 마시텐탄의 높은 단백결합률 때문에 투석은 효과가 낮다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 마시텐탄

등록번호 : 수4722-4-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Lonza Ltd [Lonzastrasse, 3930 Visp, Switzerland]

(미분화공정: Jetpharma SA [Via Sottobisio 42A, 6828 Balerna, Switzerland])

1.4 허가조건

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제

1호가목(신약)에 따른 재심사 6년 부여

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임.

- 재심사기간 : 2014.11.3. ~ 2020.11.2.

- 재심사신청기간: 2020.11.3. ~ 2021.2.2.

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2013-251(2013.12.20.)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를

취소할 수 있음.

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2														3				4						5				6		7	8	비 고
			가								나						가		나		가	나	다	라	가	나	다	라	가	나					
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 폐동맥고혈압을 적응증으로 하며, 새로운 신물질 의약품으로 검토하였음.
- 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 약물 투여 후 첫번째 사망/이환 사건 발생까지 걸리는 시간을 평가한 결과, 마시텐탄 10mg이 위약에 비해 유의하게 개선되었으며, 서양인과 한국인 간의 약동학, 약력학적 특성이 유사하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
 - 강력한 이중 Endothelin (ET) ET_A 및 ET_B 수용체 길항제
- 약리작용 기전
 - 강력한 이중 Endothelin (ET) ET_A 및 ET_B 수용체 길항제
 - ET_A 수용체는 혈관 평활근 세포에 우세하여 혈관수축과 세포비대를 매개함
 - ET_B 수용체는 혈관내피에 발현되어 Nitric oxide 유리를 통해 혈관확장을 매개한다. 그러나 만성 병리학적 증상에서는 ET_B 수용체는 혈관내피에서 하향조절되고, 혈관평활근과 섬유모세포에서는 상향조절되어 혈관수축, 세포증식, 섬유화, 염증을 매개하게 됨.
 - 마시텐탄은 사람의 폐동맥 평활근 세포의 ET 수용체에 높은 친화력을 보이고, 폐고혈압 모델에서 전신 혈압에 영향 없이 선택적으로 평균 폐동맥압을 감소시키며, 폐동맥 비대 및 우심실 리모델링을 예방하고 생존율을 유의하게 증가시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 엔도텔린수용체길항제로서 새로운 성분인 마시텐탄을 폐동맥고혈압치료제로 개발하였음
- 폐동맥고혈압(PAH)
 - 폐순환계 중 폐모세혈관 전부위 (pre-capillary) 폐혈관에서 일차적인 문제가 발생하여 폐혈관 저항이 점차적으로 증가되고 결국 우심실 기능 부전으로 사망에 이르게 되는 질환으로, 우심도자술로 측정한 폐모세혈관 췌기압은 정상 (15 mmHg이하) 이면서 폐동맥압이 안정시 25 mmHg이상인 경우로 정의함

<국내허가현황>

품목	트라클리어정62.5mg 악텔리온	레바티오정20mg 한국화이자제약	벤타비스흡입액 바이엘코리아	레모둘린주사1mg/mL 안트로젠
허가일	2007.06.15	2007.04.30	2008.02.04	2010.02.08
주성분	보센탄	실데나필	일로프로스트	트레프로스티닐
약리 기전	엔도텔린수용체 길항제	PDE-5 저해제	prostacyclin PGI 2 analogue	prostacyclin PGI 2 analogue
효능 효과	폐동맥고혈압(WHO 기능 분류 클래스 III 및 IV에 해당하는 폐동맥고 혈압(WHO Group I)환 자의 운동능력 및 증상	WHO 기능분류 단계 II, III에 해 당하는 폐동맥고혈 압(WHO Group I) 환자의 운동능	NYHA III,IV에 해 당하는 폐동맥고혈 압(WHO Group I)환자의 운동능 력 및 증상 개선	NYHA 분류 단계 II-IV에 해당하는 폐동맥고혈압 환 자의 운동능력 및 증 상개선

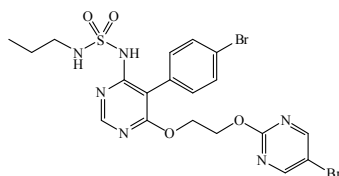
	개선 · 기능 분류 클래스 II에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 임상적 악화의 지연 · 전신경화증에 기인한 활동성 수지/족지 궤양증이 있는 환자의 새로운 수지/족지 궤양증 발생 감소	력 개선. (보센탄을 투여중인 환자에 대한 이 약의 유효성은 평가되지 않았다.)		
용 법 용 량	4주간 1일 2회, 1회 62.5mg 5주째부터 1일 2회 125mg	1일 3회 1회 20 mg	1회 2.5ug~5ug 1일 6~9회 흡입	초기 4주 1.25ng/kg/min 이내, 이후 매주 2.5ng/kg/min 이내 증가

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : N-[5-(4-bromophenyl)-6-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)oxy]ethoxy}pyrimidin-4-yl]-N'-propylsulfuric diamide
- 일반명 : Macitentan(micronized)
- 분자식 : C₁₉H₂₀Br₂N₆O₄S : 588.27
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
제제시험

☒ 봉해/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

- 가속시험 결과(40℃, 75%RH): 6개월간 유의적인 변화 없이 적합함
- 장기보존시험 결과(30℃, 65%RH): 24개월간 유의적인 변화 없이 적합함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH, 30℃/75% RH	블리스터 포장 - 상부재질 : PVC/PE/PVDC	24개월간 유의적인 변화없이 적합함
가속시험	40℃/75% RH	- 하부재질: 알루미늄 호일	6개월간 유의적인 변화없이 적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 등록 배치(registration batch) 3배치에 대해서 장기(30℃/60%RH) 24개월, 가속(40℃/75%RH) 6개월 시험결과 유의적인 변화 없이 기준에 적합하였음. 또한 등록배치와 동일한 제조원 및 제조방법으로 제조된 임상 배치(clinical batch) 3배치에 대해서 장기(30℃/60%RH) 60개월, 가속(40℃/75%RH) 6개월 시험결과 유의적인 변화 없이 기준에 적합하였음. 의약품등의 안정성시험 기준(식약처고시) 별표 3」에 따라 장기보존 시험기간에 12개월을 더한 기간을 넘지 않는 범위 내에서 장기보존 시험기간의 2배 기간까지 외삽이 인정되므로 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정 가능함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	T-04053	마우스 (OF1) 암수군당 5마리	경구	단회	Pilot:1000,2000	Yes	-사망례: 없음 -치사량 2000mg/kg 초과
	T-04052	랫드	경구	단회	2000	Yes	-사망례: 없음

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
		(Wistar) 암수군당 5마리					-치사량 2000mg/kg 초과
반복투여 독성시험	T-04048	비글견 암수 군당 1마리	경구	2주	0,30,100,300 ,600	Yes	-사망례: 없음 -임상증상: 600mg/kg군에서 수컷의 경우 체중감소 및 사료섭취량 감소 -혈액학: 300mg/kg 이상에서 암수 현저한 적혈구, Hb, PCV 감소, 수컷 혈소판 감소 /300mg/kg에서 암컷 백혈구 감소 -혈액화학: 암컷 30mg/kg 이상 및 수컷 300mg/kg 이상에서 ALP 증가 -육안관찰 및 조직학: 간 (30mg/kg 이상에서 중량 증가, 간세포 비대), 정소(100mg/kg에서 최소의 정자형성저하, 약간의 정관 확장), 600mg/kg에 서 약간의 관위축증, 최소의 국소동맥염) -NOAEL =100mg/kg/day -NOEL<30mg/kg/day
	T-04043	랫드 (SD) 암수군당10 마리	경구	4주 (8주 회복)	0,50,150,450 ,1500	Yes	-사망례: 없음 -임상증상(가역적): 150mg/kg이상에서 암컷은 사료 섭취량 감소, 50mg/kg이상에서 약간의 체체기증 상, 450mg/kg이상에서 약간의 눈물흘림증상 -혈액학: 수컷 50mg/kg 이상 및 암컷 1500mg/kg 에서 약간의 RBC, Hb, PCV 감소 및 혈소판 증가 (회복: historical control 범위내임). 수컷 50mg/kg 이상 및 암컷 150mg/kg 이상에서 혈청콜레스테 롤 약간 증가, 암컷 50mg/kg 이상 및 수컷 150mg/kg 이상에서 혈청크레아티닌 증가(용량의 존성 없음) (회복: historical control 범위내임) -장기중량: 50mg/kg이상에서 현저한 간중량 증가 (용량의존성), 수컷 50mg/kg이상에서 절대 갑상 선중량 증가 (회복: 1500mg/kg에서의 간중량을 제외하고 모두 가역적) -조직학: 간(50mg/kg이상에서 용량의존성 중심소엽 성 간세포비대 ; 회복 1500mg/kg에서 수컷 1마리 를 제외하고는 가역적) 갑상선(50mg/kg이상에서 파립세포비대, 파립수 증가 ; 회복 가역적) -NOAEL =450mg/kg/day -NOEL<50mg/kg/day
	T-04049	비글견 암수 군당 3마리	경구	4주 (8주 회복)	0,5,50,500(1 4일째 250 으로 감소)	Yes	-사망례: 500mg/kg에서 수컷 13일째 1마리(식욕부 진) -임상증상: 500mg/kg에서 사료섭취량 감소, 식욕부 진, 가라앉은 행동 및 활동 감소, 힘없음, 체온 증 가 -혈액학: 50mg/kg 이상에서 용량관련 RBC, Hb, PCV 감소, 500mg/kg에서 망상적혈구 증가, 혈소 판 감소, 수컷에서는 WBC 증가 (회복: RBC를 제

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							<p>외하고는 가역적. RBC는 약간 낮음)</p> <p>-혈액화학: 5mg/kg에서 암컷 용량관련 뇨 인산 증가, 50mg/kg 이상에서 콜레스테롤 및 인지질 감소, 500mg/kg에서 ALP 증가, 수컷 500mg/kg에서 LDH 및 CK 증가, 500mg/kg에서 뇨 Cl 감소 (회복: 가역적)</p> <p>-육안관찰: 5mg/kg 이상에서 간중량 증가, 500mg/kg에서 정소중량 약간 감소 (회복: 500mg/kg에서 상대정소중량 감소한 수컷 1마리를 제외하고 모두 가역적)</p> <p>-조직학: 심장 (50mg/kg 이상에서 동맥주위염/동맥염, 심장막염, 만성염증에 의한 심방심근섬유증, 혈관신생, 중피비대, 심근괴사 ; 회복: 암컷 대조군 1마리, 500mg/kg의 수컷 2마리 우심방의 최소의 심막염 및 500mg/kg에서의 수컷 1마리의 관상동맥의 동맥주위염/주위염을 제외하고 모두 상당히 회복), 간 (5mg/kg 이상에서 중심소엽성 간세포비대; 회복 부분적으로 가역적, 500mg/kg에서 지속적이긴 하나 감소됨), 정소 (50mg/kg 이상에서 정자형성저하, (minimal-slight)관위축증, 최소의 정관확장 ; 회복 500mg/kg에서 관위축증은 1마리는 최소로 지속, 1마리는 약간으로 지속됨)</p> <p>-NOAEL =5mg/kg/day</p> <p>-NOEL<5mg/kg/day</p>
	T-05155	마우스 (CD-1) 암수 군당 10마리	경구	13주 (6주 회복)	0,75,300,900	Yes	<p>-사망례: 900mg/kg에서 암컷 95일째 1마리</p> <p>-임상증상: 수컷 900mg/kg 및 암컷 300mg/kg 이상에서 때때로 숨쉬기 어려움, 털세움, coldness, 불안정한 보행, 가라앉은 행동, 복부팽창, 마름. (복부팽창을 제외하고 모든 증상은 가역적) 수컷 900mg/kg 및 암컷 300mg/kg 이상에서 체중증가 감소, 사료 섭취량 및 체중 감소 (가역적)</p> <p>-혈액학: 수컷 300mg/kg 이상에서 RBC수, RBC 분포넓이, 혈구부피 및 혈구 Hb 약간의 증가, 몇몇 수컷에서 매우 높은 WBC 및 중성구 수</p> <p>-혈액화학: 75mg/kg 이상에서 AST, ALT 활성 증가, 알부민, 콜레스테롤 및 요소 농도에서 용량의존성 감소 (암컷 제외), 300mg/kg이상에서 요소 농도 감소, 때때로 K 및 Ca 증가 (수컷 900mg/kg), 용량의존성으로 높은 글로불린수치 (회복: 75mg/kg 수컷 1마리, 300mg/kg 수컷 1마리, 900mg/kg 수컷 2마리 및 암컷 1마리에서 ASAT, ALAT, GGT 증가)</p> <p>-장기중량: 75mg/kg 이상에서 간 및 비장 중량 증가</p>

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							<p>-육안관찰 및 조직학적 관찰: 용량관련성 소엽 또는 주변 조직 간의 유착을 동반하여 간의 pale area 또는 pale raised area 빈도 및 비장 확대, 75mg/kg 이상에서 현저한 간 변화 (중심소엽비대, 때때로 대식세포 집합체가 큰덩어리로 합쳐지거나 색소침착된 국소 괴사, 넓게 퍼진 급성/만성 염증), 300mg/kg 이상에서 담관핵의 불규칙한 크기, 900mg/kg에서 수컷 2마리의 담관핵의 불규칙한 크기 (회복: 색소 퇴적을 제외하고는 모든 변화는 대개 가역적. 몇몇 동물에서 간세포 재생으로 보이는 작은 간세포가 있는 부분이 관찰됨)</p> <p>-NOAEL =없음</p>
	T-07208	마우스 (CD-1) 암수균당 15마리	경구	13주	0,5,20,75	Yes	<p>-사망례: 없음</p> <p>-임상증상: 없음</p> <p>-혈액학: 20mg/kg 이상에서 수컷 Hb 감소, hematocrit 감소, 75mg/kg 수컷에서 적혈구 부피 분포 넓이 증가, 정대 혈소판 수 증가, 75mg/kg 암컷에서 eosinophil 수 감소</p> <p>-혈액화학: 20 및 75mg/kg에서 ALT 증가, 수컷 75mg/kg에서 빌리루빈 감소, 콜레스테롤 감소, AST 증가, 암컷 75mg/kg/day에서 트리글리세라이드 증가</p> <p>-장기중량: 75mg/kg에서 간 중량 증가</p> <p>-육안관찰 및 조직학적 관찰: 수컷 5mg/kg 이상에서 암컷 20mg/kg 이상에서 최소~현저한 국소괴사, 5mg/kg (1M), 20mg/kg (2M), 75mg/kg (3M, 2F)에서 최소~약간의 간 국소 괴사, 20mg/kg 이상의 수컷 및 75mg/kg 이상의 암컷에서 과립구 침윤 빈도 또는 중증도 증가, 5mg/kg (1M), 20mg/kg (1M, 1F), 75mg/kg (6M, 3F)에서 색소 침착된 대식세포</p> <p>-NOAEL < 5mg/kg</p>
	T-08388	마우스 (B6C3F1) 암수균당 15마리	경구	13주	0,10,50,400, 1500	Yes	<p>-사망례: 없음</p> <p>-임상증상: 없음</p> <p>-혈액학: 없음</p> <p>-혈액화학: 10mg/kg 이상에서 콜레스테롤 감소, 암컷 400mg/kg 이상에서 트리글리세라이드 감소, 수컷 10mg/kg 이상에서 칼슘 감소, 수컷 50mg/kg 이상에서 총단백 감소, 수컷 50mg/kg 이상에서 알부민 감소, 수컷 400mg/kg 이상에서 글로불린 감소</p> <p>-장기중량: 수컷 400mg/kg 이상 및 암컷 50mg/kg 이상에서 간 중량 증가</p> <p>-조직학적 관찰: 간 (1500mg/kg 암컷에서 간세포비대, 수컷 400mg/kg 이상 및 암컷 50mg/kg에서 국소괴사), 비장(수컷 1500mg/kg, 암컷 400mg/kg</p>

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							<p>이상에서 골수외혈구형성)</p> <p>-NOAEL =10mg/kg</p>
	T-04076	랫드 (Wistar) 암수군당 15마리	경구	13주 (13주 회복)	0,10,50,250, 1500	Yes	<p>-사망례: 1500mg/kg에서 6일째 수컷 6마리, 암수 11마리 2주에 조기사망(혈액응고시간 연장으로 과다출혈)</p> <p>-임상증상: 없음</p> <p>-혈액학: 수컷 1500mg/kg에서 PT 및 aPTT 증가, 250mg/kg 수컷에서 aPTT 및 혈소판수 증가하고 암컷에서 PT 감소, 암컷 10mg/kg 이상에서 피브리노겐 감소 (회복: 가역적)</p> <p>-혈액화학: 250mg/kg에서 콜레스테롤 증가, 크레아티닌 증가, 암컷에서 글로블린 증가, 50mg/kg 이상에서 ALP 감소 (회복: 가역적)</p> <p>-장기중량: 1500mg/kg에서 간중량 증가, 10mg/kg 이상에서 13주에 간중량 증가, 250mg/kg에서 심장 및 갑상선/부갑상선 증가, 50mg/kg 이상에서 13주에 수컷 신장 중량 증가, 암컷 흉선 증가 (회복: 240mg/kg의 암컷 심장무게를 제외하고 가역적)</p> <p>-육안관찰: 1500mg/kg에서 2주에 간비대, 갑상선 확대, 붉고어두운색으로 변색</p> <p>-조직학적 관찰: 1500mg/kg의 2주째 (간: 중심소엽성 간세포비대 ; 갑상선: 과립세포 비대; 수컷 정소: 정소확장, 망상정소; 수컷 부고환: 출혈, 부종, 염증; 수컷 결합조직: 출혈; 흉선: 출혈, 신장: 신병증) 13주째 10mg/kg 이상에서 간 중심소엽성 간세포비대, 50mg/kg 이상 암컷에서 간세포 공포형성, 10mg/kg 이상에서 갑상선 과립세포비대, 250mg/kg 수컷에서 정소 (관위축, 망상정소확장) (모두 가역적)</p> <p>-NOAEL =10mg/kg (50mg/kg에 암컷에서 간세포 공포형성이 나타남에 근거)</p>
	T-04077	비글견 암수군당 4마리	경구	13주 (16주 회복)	0,2,5,30,100	Yes	<p>-사망례: 없음</p> <p>-임상증상: 100mg/kg에서 체중 약간 감소 및 사료 소비량 감소 (회복: 가역적)</p> <p>-혈액학: 30mg/kg 이상에서 Hb, RBC수, packed cell vol 감소 (회복: 가역적)</p> <p>-혈액화학: 30mg/kg 이상에서 ALP 증가, 100mg/kg에서 콜레스테롤 및 인지질 감소 (회복: 가역적)</p> <p>-장기중량 및 조직학: 30mg/kg 이상에서 간중량 증가, 간 확대, 중심소엽성 간세포비대, 수컷 30mg/kg 이상에서 정소 관확장 (100mg/kg에서 관퇴행/정자형성저하), 수컷100mg/kg에서 약간의 심장 중량 증가, 30mg/kg 이상에서 심장 내막 증식 (좌심실/대동맥판막, 우심실/우심방, 우</p>

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							<p>심방) (회복: 100mg/kg에서 수컷 심장의 심장 내막 증식을 제외하고는 모든 장기중량, 육안관찰 및 조직학적 관찰은 가역적)</p> <p>-NOAEL =5mg/kg</p>
	T-05045	랫드 (Wistar) 암수군당 15마리	경구	26주 (9주 회복)	0,10,50,250	Yes	<p>-사망례: 없음</p> <p>-임상증상: minor</p> <p>-혈액학: 13주째 수컷 250mg/kg에서 Hb, RBC 수, packed cell vol 감소, 암수 packed cell vol 감소 및 Hb 분포 넓이 증가, 암컷 평균 세포 Hb 증가, 수컷 혈소판수 및 혈소판/혈액 부피 증가, 수컷 PT 감소 및 aPTT 증가, 50mg/kg이상에서 수컷 혈소판분포넓이 감소, 26주째도 유사한 변화가 관찰됨 (회복: 망상조직의 약간의 증가를 제외하고는 가역적)</p> <p>-혈액화학: 13주째 250mg/kg에서 Ca 증가 (50mg/kg 수컷에서도 Ca 증가), 총 콜레스테롤 증가, 암컷 염소 감소, 총단백 증가, 요소 감소, 26주째 250mg/kg에서 Ca 증가 (50mg/kg 암컷에서도 Ca 증가), 총콜레스테롤 증가, 수컷 무기인산 증가, 담즙 감소, 암컷 글로불린 증가, 총단백 증가 (또한 50mg/kg에서도 증가), 염소 감소 (또한 50mg/kg에서도 감소) (회복 : 수컷 무기인산 증가 및 염소 감소를 제외하고는 가역적)</p> <p>-Seminology: 50mg/kg 이상에서 가역적 비정상 정자의 비율 증가</p> <p>-Urinolysis: 25주째 250mg/kg 수컷에서 가역적 옥살산칼슘, 50mg/kg 이상 암컷에서 칼슘옥살산염 및 인산염, 약간의 가역적 비중 감소</p> <p>-장기중량: 250mg/kg에서 신장중량 증가, 50mg/kg 이상에서 간, 심장 중량 증가, 수컷에서 전립선 중량 증가 (회복: 수컷에서의 흉선 증가, 암컷에서의 장간막 림프절 중량 감소)</p> <p>-육안관찰: 250mg/kg에서 가역적으로 간 크기 증가, 수컷 250mg/kg에서 가역적으로 갑상선 크기 증가</p> <p>-조직학적 관찰: 간 (10mg/kg 이상에서 용량관련 중심소엽비대, 250mg/kg 암컷에서 간세포 공포형성), 갑상선 (250mg/kg에서 과립세포비대, 수컷에서는 50mg/kg에서 나타남), 신장 (수컷 250mg/kg에서 근위세뇨관에서의 hyaline droplets/색소침착, 암컷 250mg/kg에서 근위세뇨관에서의 색소침착), 부신 (250mg/kg 수컷에서 피층 공포형성) (회복: 관찰된 것의 완전한 또는 부분적인 회복)</p> <p>-NOAEL = 10mg/kg</p>
	T-05027	비글견	경구	39주	0,5,30,100/7	Yes	<p>-사망례: 100mg/kg에서 12주 및 21주째 수컷 2마</p>

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
		암수군당 4마리		(16주 회복)	5 (20주째 중증 임상 증상으로 75로 용량 낮춤)		<p>리, 21주째 암컷 1마리, 30mg.kgdptj 13주째 수컷 1마리: 모두 조기 사망하였으며, 3/4는 특발성 다발성동맥염 (비글견 통증 신드롬), 1/4은 폐렴으로 사망</p> <p>-임상증상: 20주째 100mg/kg 용량군은 75mg/kg으로 감소함. 수컷 1마리에서 추가적으로 비글통증 신드롬의 증상을 보였으나, 치료기간을 완료함. 30mg/kg 은 누루현상 (5mg/kg에서도 최소로 나타남)은 가역적이 아님 5mg/kg 이상에서는 사지, 코·입, 귓바퀴, 복부의 발적, 11주째에 회복됨. 30mg/kg 이상에서 시끄러운 호흡 (가역적), 30mg/kg 이상에서 물기가 많은 콧물 (몇마리에서 9주와 28주 사이에 나타남), 30mg/kg 이상 수컷에서 일부 체중증가 감소 및 체중 감소, 30mg/kg 이상에서 13주 및 26주에 혈압감소</p> <p>-혈액학: 100mg/kg, 수컷 30mg/kg에서 평균 헤마토크리치, Hb, RBC 수 감소, 100mg/kg에서 망상적혈구 퍼센트 약간 감소, 30mg/kg 이상에서 혈소판 수 증가, 암컷에서의 용량관련한 혈소판분포 넓이의 약간 증가 (완전히 가역적)</p> <p>-혈액화학: 100mg/kg에서 ALP 증가 (수컷에서는 가역적이거나 암컷에서는 비가역적)</p> <p>-장기중량: 100mg/kg에서 부신중량 증가 (완전히 가역적)</p> <p>-조직학적 관찰: 30mg/kg 이상에서 심동맥 내막비후, 대부분의 경우에 내부 가소성층의 파괴와 관련됨. 어떤 비글견은 심장 또는 다중심 동맥염/동맥주위염과 관련이 있음 (가역적). 30mg/kg 이상에서 용량 관련한 중심소엽성 간세포비대 및 미미하게 증가된 갈색 간세포 색소침착 (간의 육안적 확대 및 평균 간중량 증가) (완전히 가역적). 100mg/kg 수컷에서 정자생성저하 빈도 및 중증도 증가, 30mg/kg 이상의 수컷에서 수정관확장 (가역적)이 나타남. 100mg/kg에서 골수외조혈의 marginal한 증가 (가역적)</p> <p>-NOAEL = 5mg/kg</p>
유전 독성 시험	복 귀 돌 연 변 이	T-04046	S.typhi TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102	In vitro	(±S9) ~ 5 0 0 0 µg /plate	Yes	Non-mutagenic
		T-07106	S.typhi TA98 TA100 TA1535	In vitro	(±S9) ~ 5 0 0 0 µg /plate	Yes	불순물 (LZ-34655) 0.71%w/w를 포함한 마시텐탄 6개 배치에 대하여 수행한 것으로 non-mutagenic임

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	
체외염색체이상		TA1537 TA102						
	T-04045	CHL	In vitro		(-S9)장시간 (24h)처리~5000 μ g/mL (+S9)단시간 (4h)처리~1000 μ g/mL	Yes	Non-mutagenic	
	T-07107	HL	In vitro		(\pm S9) ~ 3 0 0 0 μ g/mL	Yes	불순물 (LZ-34655) 0.71%w/w를 포함한 마시텐탄 6개 배치에 대하여 수행한 것으로 non-clastogenic임	
	T-04044	랫드 (SD) 군당암수3/5마리	경구	단 회 투여	(예비시험)351,627,1120,2000 (본시험)2000	Yes	Non-mutagenic	
생식독성시험	Seg I	T-05087	랫드 (Wistar) 군당수컷22마리	경구	17주	0,10,50,250	Yes	-사망례: 없음 -임상증상: 없음 -Mating data: 영향 없음 -Seminology data : 영향 없음 -Necropsy data: 영향 없음 -조직학적 관찰: 250mg/kg군의 1마리에서 mating 또는 생식능에 영향 없이 고환위축 및 정자정체가 나타남 -NOAEL = 250mg/kg
		T-05153	랫드 (Wistar) 군당암컷22마리	경구	3-6주	0,10,50,250	Yes	-사망례: 없음 -임상증상: 10mg/kg 이상에서 사료 섭취량의 약간 감소 -Mating data: 영향 없음 -Uterine/implantation data: 영향 없음 -Necropsy data: 영향 없음 -NOAEL = 250mg/kg
	Seg II	T-05008	랫드 (Wistar) 군당암컷8마리	경구	GD6-17	0,150,450,1500	Yes	-사망례: 1500mg/kg에서 mating 13/14일 후 5마리 사망 -임상증상: 1500mg/kg에서 체중증가 감소 및 사료 섭취량 감소. 질 발적, 털세움, 전신 창백, 체온저하의 낮은 빈도, 구부린 자세, 비정상적호흡. 150 및 450mg/kg에서 초기체중손실, 체중증가감소, 초기사료섭취량 감소, 450mg/kg에서 착상후 유산 증가 , 평균 한배크기의 현저한 감소. 150 및 450mg/kg에서 평균 한배무게의 현저한 감소, 평균 태자중량 감소 -육안 및 조직학적 관찰: 150 및 450mg/kg (태자) 모든 태자에서 골격근 및 내장기형, 주로 아래턱 뼈 접합 기형, 심혈관 기형, 가슴뼈골화감소, 450mg/kg에서 (태자) 모양 및 넓이 이상의 가슴뼈

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							-모체독성에 대한 NOAEL = 450mg/kg -배아 • 태자독성에 대한 NOAEL < 150mg/kg
	Seg II	T-05029 토끼 (뉴질랜드백색) 군당8마리	경구	GD6-19	0,2.5,12.5,25	Yes	<모체> -증상: 영향 없음 -체중: 25mg/kg에서 체중증가의 marginal 감소 (착상후 유산이 고비율과 관련) -임신자궁무게: 25mg/kg에서 약간 감소 -사료섭취량: 영향 없음 -육안관찰: 영향 없음 <태자> -25mg/kg: 착상후 유산발생 증가 및 새끼크기와 중량감소 -2.5mg/kg 이상에서 용량의존성 기형 발생 빈도 및 정도 증가 (아래턱뼈 및 심혈관계 기형) <결론> -2.5mg/kg/day 용량군(10mg 사람노출의 30배)은 최기형성이며, 25mg/kg/day용량군에서 배자독성이 있음
	Seg III	T-09617 랫드	경구	교미 후 17일 ~ 출산 후 20일 까지	0, 10, 50, 250		250mg/kg : F1 체중증가 감소, 환 및 부고환 크기감소 용량의존적으로 수태능 지수 감소, 착상전 소실 증가 모든 용량에서 출생 후 소실증가 및 출생 및 생존 지수 감소 사람노출의 5배인 모체노출에서 자손의 생식능력 장애
발암성	T-09160	마우스	경구	104주	0, 5, 30, 100, 400	Yes	400mg/kg(M), 100mg/kg(F)까지 종양발생가능성 없음 모든 군에서 비점막 및 점막하 샘 증식, 염증성 침윤 발생을 증가 100mg/kg//day(F) 자궁내막낭 발생을 증가
	T-09159	랫드	경구	104주	0, 10, 50, 250	Yes	50mg/kg의 임상징후와 250mg/kg 사망률 증가로 인해 52주째 각 군을 25mg/kg, 50mg/kg으로 용량 감량 250mg/kg(M), 50/25, 250/50mg/kg(F)까지 종양발생가능성 없음 정세관 확장, 자궁내막낭 발생 증가
기타독성 시험	T-09061	랫드 (무모) 군당암컷6마리	경구	단회 투여	0,15,60	Yes	-광독성에 대한 영향 (홍반 형성)이 나타나지 않음 -NOEL = 60mg/kg

4.2. 개요

- 단회투여독성 : 랫드 및 마우스에서 개략의 치사량은 2000 mg/kg 용량 초과.
- 반복투여독성시험 :

- 랫드, 마우스 및 비글견에서 심장, 간 및 고환이 이 약의 영향을 받는 주요장기인 것으로 나타났음. 적혈구 (랫드 및 비글견), 갑상선 (랫드), 지혈계 (수컷 랫드)에서 미미한 변화가 관찰되었다.
- 비글견에서는 NOAEL은 5mg/kg으로 나타났으며, 특히 심장에 대한 NOEL은 5mg/kg/day으로 확립되었다. 마우스 및 랫드에서는 심장 변화가 관찰되지 않았다. 랫드에서는 NOAEL은 10mg/kg으로 나타났다. CD-1 마우스에서는 NOAEL이 5mg/kg/day 미만일 것으로 판단되었으며, B6C3F1 마우스에서는 10mg/kg/day으로 나타났다.
- CD-1 마우스를 사용한 2주 및 13주 마우스 시험에서 모든 용량에서 간효소 상승과 관련된 국소 간괴사 발생률이 증가하였다. 다른 계통의 마우스를 사용한 (B6C3F1) 결과 1500mg/kg 용량까지 투여하여 CD-1과 유사노출에 도달하였으나, 간독성은 나타나지 않았다. 13주시험에서는 CD-1 마우스에서 관찰된 것과 유사한 국소 간세포괴사가 나타났으며 발생률 및 중증도는 보다 낮았다. 이는 간효소 변화와 연관성은 없었으며 랫드 및 개에서는 간독성이 나타나지 않고 마우스에서만 간 병변이 특히 나타난 것으로 보아 사람에서의 간독성이 제한적일 것으로 시험자는 판단하였다.
- 안전역 산출과 관련하여, TK를 실시한 결과에서 마시텐탄 및 주요 활성대사체 (ACT-132577)의 노출합계에 근거하여 각각 2-6배 및 4-6배에 해당하는 사람에 대한 마시텐탄 1일 10mg 용량에서의 안전역을 구하였다. 또한 10mg/kg까지는 사람에서의 만성 투여의 임상적 경험에 있다.
- 랫드 및 비글견에서 수컷 생식계에 대한 미미한 약물 관련 효과가 확인되었으나, 마우스에서는 나타나지 않았다. 형태학적 변화는 주로 정관확장 및 고용량에서의 정관퇴화 및 정자형성저하였다. 모든 변화는 완전히 가역적이었으며 NOEL은 랫드 및 비글견에서 각각 5mg/kg/day 및 50mg/kg/day로 결정되었다. 26주 랫드 반복투여독성시험에서 비정상인 정자비율이 가역적으로 증가되었으며 NOEL은 10mg/kg/day였다.

표 1 랫드에서의 핵심 26-주 독성 시험, 개에서의 39-주 독성 시험, 건강 남성 피험자에서의 반복 용량 증량 시험에서의 노출에 근거한 안전역 추정

	Rat (26 weeks) ⁽¹⁾		Dog (39 weeks) ⁽²⁾		Human ⁽³⁾
	NOAEL 10 mg/kg/d		NOAEL 5mg/kg/d		Dose 10 mg/d
	Mean AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL) at Week 26		Mean AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL) at Week 39		Mean AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL) at Day 10
	F	M	F	M	
Macitentan	67.4	9.11	6.14	9.88	5.55
ACT-132577	62.1	41.0	77.8	114	15.9
Total active drug	130	50.1	83.9	124	21.5
Safety factor ⁽⁴⁾	6.0	2.3	3.9	5.8	

⁽¹⁾ Study T-05.045, ⁽²⁾ Study T-05.027, ⁽³⁾ Study AC-055-102, data in this table are given as arithmetic means. ⁽⁴⁾ Based on total active drug at 10 mg/d.

- 유전독성시험 : 복귀돌연변이, 염색체이상, 소핵시험 모두 음성인 것으로 판정되었다.
- 생식·발생독성시험 : 마시텐탄 10mg/day에서 수태능에 대한 영향은 없었다. 최기형성 (심혈관 이상 및 두개안면이상)이 랫드 및 토끼에서 관찰되었다.(최소유해용량LOAEL 150mg/kg/day, 10mg/day에 대한 사람에서의 노출 약 48배)
- 발암성시험 : 마우스 및 랫드에서 시험한 결과 발암성은 나타나지 않았다.

- 기타독성시험 : 광독성시험 결과, 이 약 15, 60mg/kg에서 광독성의 영향은 나타나지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 비글견에서의 심장독성(관상동맥내막비후)가 나타났으며, 이와 관련하여 임상시험에서의 심장관련 평가변수에 대한 결과를 검토하였음
- 랫드와 비글견에서 고환독성(정세관 확장, 정자의 가역적 변화)이 나타났으며, 정자활동에 대한 PK-PD임상시험(AC-055-113) 결과와 함께 사용상의 주의사항에 반영필요
- 적혈구 용적률, 적혈구 수치, 헤모글로빈 농도의 가역적 감소가 관찰되었으며, 임상시험에서도 관찰되어 이에 대한 사용상의 주의사항은 반영되었음.
- 최기형성 (심혈관 이상 및 두 개 안면이상)이 랫드 및 토끼에서 관찰되었고, 배태자 독성이 발생된 바, 사용상의 주의사항 중 임부가 투여금기대상으로 반영되었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

5.1.1. in vitro study

시험 번호	시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
B-07-246	결합력 저해효과	CHO	in vitro		ETA: 10 pM-1μM ETB: 100pM-10μM	IC50 -ETA : 0.49±0.07 nM -ETB : 391±49 nM
	대사체(ACT-132577)의 결합력 저해효과	CHO	in vitro		ETA: 10 pM-1μM ETB: 100pM-10μM	IC50 -ETA : 3.4±0.20 nM -ETB : 987±92 nM
B-08688	콜라겐 합성분석시험 에서 내피 수용체 저해효과	3T3 mouse embryonic fibroblasts	in vitro		0-10000nM	ACT-064992: 41nM ACT-132577: 408nM 992:577(1:6): 160nM
B-05057	ETA 수용체 로부터의 ET-1 유도성 수축에 대한 저해효과	Isolated Wistar rat denuded of endothelium	in vitro	20min	0.1-3μM	pA2(농도반응곡선을 우측으로 2배 이동시키는 몰농도 대응계수) -ACT-064992: 7.6±0.2 -ACT-132577: 6.7±0.2 ETA/ETb 억제 효능비 -ACT-064992: 50:1 -ACT-132577: 16:1
	ETB 수용체 로부터의 Sarafotoxin S6c 유도성 수축에 대한 저해효과	Isolated Wistar rat trachea denuded of endothelium	in vitro	20min	3-30μM	pA2 -ACT-064992: 5.9±0.2 -ACT-132577: 5.5±0.3
B-03044	수용체 및 효소와의 상호작용	Various 63 receptors	in vitro		10μM	ETA 및 ETB 수용체를 제외한 63개의 수용체에 대하여 50% 이상 억제되는 수용체는 없음

5.1.2. In vivo pharmacology

시험 번호	시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
B-040 30	ET-1 혈장 중 농도에 대한 영향		수컷랫드 (Wistar) 경구	단회	0.3, 3mg/kg	0.3mg/kg에서는 유의적인 변화 는 없음. 3mg/kg에서는 ET-1농 도가 유의적으로 2.5배 증가함
B-040 31	폐동맥고혈압 및 맥박에 대한 효과	Hypertensive Dahl-S rats Hypertensive DOCA-salt rats	고혈압랫드 경구	단회	Dahl-S: 0.1,0.3,1,3,10mg/kg DOCA-salt: 1,3,10mg/kg	Dahl-S: -ED50 = 0.3mg/kg -3mg/kg에서 -20mmHg -1, 3, 10mg/kg에서 -20 ~ -25mmHg DOCA-salt: -1mg/kg에서 -25mmHg
B-041 14	폐동맥고혈압 및 맥박에 대한 효과	Hypertensive Dahl-S rats	고혈압랫드 경구	5일	1mg/kg	-혈압 -20mmHg -맥박에는 영향 없음
B-050 23	폐동맥고혈압 에 대한 만성효과	Hypertensive Wistar rats	고혈압랫드 경구	4주	0.3,3,10,30,100	-3mg/kg이상에서 혈압에 대하여 유의한 영향 있음. 가장 효과적 인 용량은 30mg/kg/day
B-086 87	블레오마이신 유도 폐섬유화에 대한 영향	블레오마이신 투여 Wistar rats	랫드 (Wistar)	18일	무처리,0,0.3,3,30,100	폐 콜라겐 함량 (mg Hydroxyproline/right middle lobe) -30mg/kg: 0.352±0.019 (블레오 마이신 단독에 비해 유의함) -100mg/kg: 0.311±0.026 (블레오 마이신 단독에 비해 유의함)

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종	적용경로	투여량(mg/kg) or 적용농도(mole)	시험결과
중추신경계	modified Irwin test	T-04051	Yes	랫드(SD), 수컷6마리/ 군	경구	0,10,100mg/kg	행동 및 생리학적 변화 없음
호흡기계	호흡수, 호흡량	T-04050	Yes	랫드(Wistar 군	경구	0,10,100mg/kg	호흡변수에 대하여 모르핀(양 성대조군)에 비해 영향이 없 음 일부 동물에서 peak expiratory flow 증가 및 보 다 낮은 정도로 peak inspiratory flow 증가됨
순환기계	hERG assay	T-03019	No			10uM	약 18%전류 감소 IC50 0.026uM
순환기계	Telemetry	T-04060	Yes	비글견, 암수3마리	경구	0,1,5,25mg/kg	임상증상, 체온, 체중에 대한 영향 없음 HR,RR,PR간격,QRS complex duration, atrioventricular 및 intraventricular conduction velocity, QT, QTc 간격에 대 한 영향 없음

							수축기, 확장기, 평균 동맥압에 대하여 모든 용량군에서 중등도이지만 유의한 감소가 나타남
--	--	--	--	--	--	--	---

- 생체 내에서, 마시텐탄은 사람 수용체를 발현하는 재조합 세포에서 그리고 랫드 적출 혈관에서 강력한 이중 엔도텔린 및 수용체 길항제인 것으로 나타났다. 사람 일차 폐동맥 평활근 세포에서, 마시텐탄은 높은 수용체 친화력과 느린 수용체 해리 속도를 보였다.
- 랫드에서, 마시텐탄은 주요 중추신경계 및 말초신경계를 포함하는 행동 및 생리적 변수 검사 혹은 호흡기계의 생리적 기능에 시험된 최고 용량인 100mg/kg 까지 용량에서 영향을 미치지 않았다.
- 마시텐탄과 대사체 ACT-132577 은 사람에서의 치료 용량에서 이들 두 화합물의 미결합 혈장 농도 보다 약 2000배 높은 최대 10 μ M의 농도에서 hERG 매개 칼륨 전류에 대해 관련된 영향(20% 미만의억제)을 보이지 않았다. 생체 내에서, 마시텐탄은 기니픽 또는 개에서 심실 재분극을 포함한 ECG 변수의 변화를 유발하지 않았다. 개에서, 혈압의 용량 관련 감소가 관찰되었으며, HR의 경미한 증가와 관련된 5 및 30 mg/kg은 보상적 생리반응을 나타내는 것으로 간주되었다. 이들 용량에서 노출은 10mg/day에서의 사람 노출의 9-40배였다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

- 경구 생체이용률: 랫드 3mg/kg 30%, 30mg/kg 89%, 개 모든 용량에서 80%
- 말단 반감기: 개 4시간, 랫드 2-5시간
- 성별 차이: 랫드 반복투여 독성시험에서 암컷에서의 노출도가 수컷에서의 노출도보다 약 5배 이상 높았으며, 비글견에서는 암컷에서의 노출도가 낮은 용량에서는 유사하나 고용량으로 갈수록 1/2배의 노출도를 나타냄
- SD랫드, 비글견 경구투여 후 PK결과

동물종	파라메타	경구				
		0.3mg/kg	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
랫드	Cmax(ng/mL)		175	383	1670	7300
	Tmax(hr)		6.0	6.0	6.0	16
	AUCinf(ng hr/mL)		1050	3240	18500	97400
	BA (%)		29	30	51	89
비글견	Cmax(ng/mL)	137	408	1450	4590	
	Tmax(hr)	2.0	2.0	2.0	2.0	
	AUCinf(ng hr/mL)	779	2370	8770	27500	
	BA(%)	88	77	81	76	

- 랫드에서 7일 반복투여 후 마시텐탄의 혈중농도는 모든 용량에서 약 50% 감소 이후 안정화됨. 개에서 반복투여 시 마시텐탄의 혈중농도는 용량의존적으로 감소하여 5mg/kg에서 33%, 500mg/kg에서 79% 감소하였음. 마시텐탄이 미세소체효소를 자가유도한 결과임

5.3.2. 분포

- 혈장단백결합률: ACT-064992는 랫드, 개, 사람, 마우스, 토끼 각각에서 99.4, 99.1, 99.6, 99.6, 99.9%로 혈장단백결합률이 높음. 활성대사체인 ACT-132557은 랫드, 개, 사람, 마우스, 토끼 각각에서 98.1, 97.8, 99.0, 98.4, 99.3%로 혈장단백결합률이 높은 비율로 나타남
- 혈액/혈장분배비: 사람의 혈청 중 알부민과 강하게 결합하여 거의 혈액(적혈구)으로 투과되지 않음. 랫드, 개, 사람, 마우스, 토끼 각각에서 모체 및 활성대사체는 적혈구로의 유의한 투과를 보이지 않음
- 조직분포
 - 수컷 랫드에서 3mg/kg을 경구투여한 결과, 가장 농도가 높은 조직은 간, 신장, 피질, 혈액, 폐, 심근임. 7일째는 감소하나 혈액을 포함하여 모든 장기에서 여전히 50%를 초과하여 잔존함
 - 수컷 랫드에서 3mg/kg을 경구투여한 결과, 가장 농도가 높은 조직은 간, 신장, 피질, 혈액, 폐, 심근임. 7일째에는 정량한계 이상으로 검출되며, 모든 조직에 잔존함. 14일째는 정량한계 이상으로 검출되며 신장 및 간장에 정량한계 이상으로 검출됨.
- 마시텐탄과 대사체의 유즙배출이 입증되었고, 시간에 따른 유즙 안의 마시텐탄과 대사체 농도는 혈청 농도와 평행을 이룸. 유즙/혈장 비는 96시간 후 최대 2.0 도달

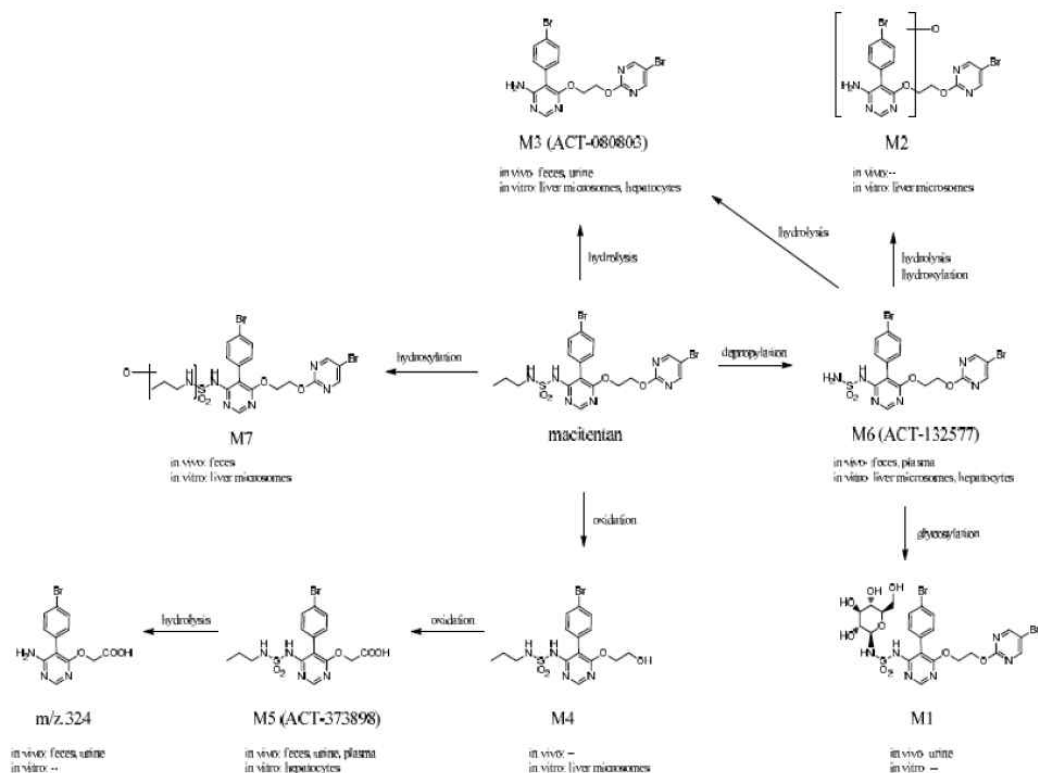
5.3.3. 대사

- 간 micromosome에서 최대 5개의 대사체가 형성됨. M3 및 M6이 주 대사체이며 시험한 모든 종 (랫드, 마우스, 개, 원숭이, 미니픽, 사람)에서 발견됨. M3는 모체의 가수분해에 의해 형성되며 ACT-080803과 동일하며, M6는 ACT-132577과 동일함
- 대사경로 : ① sulfamide 기의 산화적 depropylation으로 M6 형성(CYP3A4 주로 기여), ② ethylene diglycol linker 의 산화적 절단으로 알코올 M4 형성, ③ 포도당과 접합을 통한 M9형성
- In vitro에서 ACT-064992로부터 ACT-132577로의 분해는 CYP3A4 및 CYP2C19에 의해 나타나며, CYP3A4는 ACT-132577 형성의 주 대사경로이며, CYP2C19는 미미함
- 마시텐탄은 IC₅₀이 50μM 이상에서는 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1에 유의한 영향을 끼치지 않음. CYP3A4의 활성화에 중등도로 영향을 끼치며(IC₅₀ 37, 24μM), CYP2C9의 활성화에 강한 영향을 끼침(IC₅₀ 5.6μM). 임상적으로 관련된 농도 범위 (1~2μM)에서는 모체 및 활성대사체는 대조군에 비하여 간세포의 CYP3A4 활성을 2배 초과하여 증가시키지 않는다.

5.3.4. 배설

- 랫드와 개의 주요배설경로 : 담즙배설임. 투여경로와 무관하게 흡수된 방사능의 약 60%가 담즙에서 회수, 40%는 뇨에서 검출
- 랫드에 3mg/kg 경구투여한 결과, 대변으로 수컷 67.4%, 암컷 80.9% 배설되었으며, 뇨로는 수컷 25.2%, 암컷 13.0% 배설되었다. 48시간까지 공기 중으로 배출된 양은 수컷 1.8%, 암컷 0.8%이었으며 9일 후의 투여량 대비 평균 회수율은 수컷 95.8% 및 암컷 96.8%였음

- 수컷 비글견에 3mg/kg 경구투여한 결과, 대변으로 69.1% 배설, 뇨로 17.3% 배설되었으며, 14일 후의 투여량 대비 평균 회수율은 88.7%임



5.3.5. 약물상호작용

- 마시텐탄과 대사체 ACT-132577의 CYP2C계의 모든 구성성분과 CYP3A4의 억제가 관찰됨 (IC₅₀ 5~37uM)
- 마시텐탄과 대사체 ACT-132577은 모두 OATP 수송 억제(IC₅₀ 7~56uM)하였으나, 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp efflux pump (MDR-1, ABCB1) 혹은 간 유기음이온 수송 폴리펩티드 OATP1B1 또는 OATP1B3 의 기질 또는 억제제가 아님
- 마시텐탄과 대사체 ACT-132577은 모두 생체외에서 사람 간담즙산염 수송체 BSEP(담즙산염 배출펌프), NTCP(나트륨의존성 타우로콜레이트 공동수송폴리펩티드) 억제(IC₅₀ 14~50uM)

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 마시텐탄은 ET_A와 ET_B 수용체에 대한 ET-1의 결합 및 이들 수용체에 의해 매개되는 영향을 선택적으로 그리고 강력하게 차단하였고, 폐동맥고혈압모델 랫드에서, 전신 혈압에 영향을 미치지 않고 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)을 장기적으로, 그리고 용량 의존적으로 감소시킴으로써, 이 약의 약리학적 기전을 입증하고, 폐동맥고혈압에 대한 평가모델을 통해 약리학적 효과를 입증하였음
- 안전성약리시험결과 사람에서의 10mg/day 용량은 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 영향없음
- 랫드와 개에서의 대사는 사람에서의 패턴과 유사성을 보임(주로 CYP3A4, 경미하게 CYP2C19).

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

WHO 기능분류 II~IV 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 환자에서 이환율과 사망률을 감소시키기 위한 장기치료제로 사용된다.

이 약은 단일요법으로 사용하거나 포스포디에스테라제-5(phosphodiesterase-5) 억제제 혹은 흡입/경구 프로스타노이드 제제와 병용 투여 시 유효하다.

이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압, 다른 원인(약물과 독소)과 연관된 폐동맥고혈압, 인체면역결핍바이러스(HIV)와 연관된 폐동맥고혈압을 포함하는 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.

- 신청 용법·용량 :

1일 1회 10mg 을 식사와 관계없이 복용한다. 필름코팅 정제는 부수면 안되며, 물과 함께 전체를 복용한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료집: 1상 14편(가교시험 1편 포함), 2상 2편, 3상 1편
(유럽허가당시제출자료 증명서 제출)

6.1.2. 생물약제학

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
1. [AC-055-108] 건강한 남성 피험자에서 ACT-064992의 정제 및 캡슐 제형 단회 투여의 상대 생체이용률을 연구하는 단일 기관, 공개 라벨, 무작위배정, 2-방향 교차 시험				
1상	-건강 성인 -12명	-마시텐탄 10mg 캡슐제(B) -마시텐탄 10mg 정제(A) -공복시 단회 투여	-약동학 -안전성	-캡슐과 정제의 AUC _{0-∞} , AUC _{0-t} 는 생물학적 동등하였고, C _{max} 의 경우 90%이하 차이가 생물학적 동등성 범위를 약간 벗어남 -활성대사체 ACT132577은 AUC, C _{max} 모두 생물학적 동등하였음 -AE: 7건(흔한 AE는 오심, 두통)

6.1.3. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
[AC-055-101] 단회투여 용량증량시험				
1상	-건강 성인 남성 -56명 (42명 마시텐탄, 14명 위약)	-마시텐탄 0.2, 1, 5, 25, 100, 300, 600mg 캡슐 또는 위약	-약동학 -안전성	- PK결과 - 느린흡수(T _{max} 8시간), 반감기 약16시간 - 최대내약용량 300mg 600mg에서 두통, 구역, 구토, 비염 등 뚜렷한 이상반응 증가 및 혈압감소, 심박수증가, Q _{tc} 증가

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				경향 <약력학> - 25mg 이상 용량에서 위약대비 유의한 엔도텔린-1 농도증가(p<0.05) - 혈청내 담즙산염농도, 소변량 영향없음
[AC-055-102] 반복투여 용량증량시험				
1상	-건강 성인 남성 -32명 (24명 마시텐탄, 8명 위약)	-마시텐탄 1, 3, 10, 30mg 캡슐 또는 위약 qd, 10일간 투여	-약동학 -안전성	- AUC, Cmax 30mg 까지 용량비례 - 3일째 항정상태 - 10일간 반복투여시 약 1.5배 축적 <약력학> - 모든 용량에서 ET-1 혈중농도 증가(10mg까지 용량비례) - 10mg부터 위약대비 유의한 증가(p<0.05) - 10일째 담즙산염 농도 증가하였으나, 임상적 유의성 없음 - 이상반응 : 14명, 23건 마시텐탄 4명, 위약 1명에서 무증상의 간효소수치 상승
[AC-055-103] 식이영향시험				
1상	-건강 성인 남성 -10명	-마시텐탄 10mg 캡슐 공복 또는 식후복용	-약동학 -안전성	-고지방 식이 후, 마시텐탄 및 대사체 ACT-132577의 AUC, Cmax 영향없음
[AC-055-104] 마시텐탄 및 대사체 ADME				
1상	-건강 성인 남성 -6명	- ¹⁴ C-표지 마시텐탄 10mg 정제	-약동학 -안전성	-축적 회수량 : 총 73.6%(소변 49.7%, 대변 23.9%) -혈장 중 주요대사체 . ACT13257(산화디프로필화)- 주로 대변 ACT373898(카르복실화)- 주로 소변
[AC-055-109] 일본인과 코카시안 PK 비교				
1상	-일본인10명 -코카시안10명	-마시텐탄 10mg 정제	-약동학 -안전성	-마시텐탄 및 대사체 ACT-132577의 AUC, Cmax 영향없음 일본인의 AUC가 약 15%낮고, 반감기가 약간 짧음
[AC-055-110] 간장애환자 PK				
1상	-건강성인8명 -간장애환자 24명 (경증8, 중등증8, 중증8)	-마시텐탄 10mg 정제	-약동학 -안전성	-PK결과 - AUC나 Cmax는 간장애 환자가 건강인에 비해 대체로 낮았으나, 임상적 관련성은 없음 - 간장애 중증도와 PK간 상관관계는 보이지 않음 - 간장애 환자에 대한 용량조절 불필요
[AC-055-112] 중증 신장애환자 PK				
1상	- 건강성인 8명 - 중증신장애 8명	-마시텐탄 10mg 정제	-약동학 -안전성	-PK결과 건강인에 비해 중증 신장애 환자의 Cmax는 약 11%, AUC는 약 24% 높았으나, 이 약의 최대내약용량 300mg을 감안할 때용량조절은 불필요함.
[AC-055-105] 와파린 약물상호작용시험				

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1상	-건강 성인 남성 -14명	-A군 마시텐탄 30mg (D1) → 10mg qd (D2~8) 와파린 25mg qd(D4) -B군 와파린25mg qd(D1) *마시텐탄 캡슐제	-약동학 -안전성	-마시텐탄과 와파린의 PK 및 PD 상호작용 없음
[AC-055-106] 실데나필 약물상호작용시험				
1상	-건강 성인 남성 -12명	-A군 마시텐탄 30mg (D1) → 10mg qd (D2~4) -B군 실데나필 20mg tid(D1~3) → 20mg qd(D4) -C군 마시텐탄 30mg (D1) → 10mg qd (D2~4) 실데나필 20mg tid(D1~3) → 20mg qd(D4) *마시텐탄 캡슐제	-약동학 -안전성	- 마시텐탄 PK는 실데나필의 영향을 받지 않았으며, - 실데나필 PK는 마시텐탄과 병용투여시 AUC, Cmax 기하평균비가 각각 1.26(1.07~1.48), 1.26(0.94~1.41)로 증가하였음 병용투여시 이상반응(주로 두통) 발현율이 높았으며, 확장기 혈압의 감소가 더 큼
[AC-055-107] 케토코나졸 약물상호작용시험				
1상	-건강 성인 남성 -12명	A군 -마시텐탄 10mg B군 -케토코나졸 400mg qd, 24d -마시텐탄 10mg (D5) *마시텐탄 캡슐제	-약동학 -안전성	-케토코나졸과 병용시 Cma, Tmax, 반감기, AUC 증가하였음. -기하평균 비 Cmax 1.28, AUC 2.32였음
[AC-055-111] 사이클로스포린A, 리팜피신 약물상호작용시험				
1상	-건강 성인 남성 -20명(Part별10명)	-Part A 마시텐탄 30mg (D1) → 10mf qd (D2~17) 사이클로스포린 100mg bid(D6~17) -Part B 마시텐탄 30mg (D1) → 10mf qd (D2~12) 리팜피신 600mg bid(D6~12)	-약동학 -안전성	-Part A : 사이클로스포린과 마시텐탄 병용시 마시텐탄 AUC 기하평균비(90%CI) 1.10(0.91-1.33) Cmax 기하평균비(90%CI) 1.38(1.06-1.81) 활성대사체 ACT132577 AUC 기하평균비(90%CI) 0.97(0.85-1.11) Cmax 기하평균비(90%CI) 1.02(0.87-1.19) -Part B : 리팜피신과 마시텐탄 병용시 마시텐탄 AUC 기하평균비(90%CI) 0.21(0.17-0.26) Cmax 기하평균비(90%CI) 0.072(0.053-0.098)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		*마시텐탄 캡슐제		활성대사체 ACT132577 AUC 기하평균비(90%CI) 1.00(0.89-1.12) Cmax 기하평균비(90%CI) 0.83(0.73-0.94)
[AC-055-113] 마시텐탄 10mg qd, 12주 투여시 정자형성에 미치는 영향				
1상	-건강 성인 남성 -84명(36명 마시텐탄, 48명 위약)	-마시텐탄 10mg qd, 12w -위약	-약력학 -안전성	-12주째 정자농도변화 : 약 28% 감소 . 기하평균비0.72(90%CI 0.47, 1.12) - 기형정자증 9명(마시텐탄투여 8명), 무정자증 2명
[AC-055-114] 마시텐탄 10, 30mg qd, 8일 반복투여시 QT/QTc 간격에 미치는 영향				
1상	-건강 성인 남성 -64명(26명 마시텐탄, 38명 위약)	A군(양성대조군) -위약 7일간 → 목시플록사신 400mg (D8) B군 -마시텐탄 10mg 8일간 C군 -마시텐탄 30mg 8일간 D군 -위약 8일간	-약동학 -약력학 -안전성	- 8일째 시간별 QTcF QT간격 500ms 초과연장이나 베이스라인 대비 QT 60ms 초과변화는 나타나지 않음
[AC-055-117] 한국인 대상 3, 10, 30mg 10일 반복투여시험				
1상	-건강 성인 남성 -30명 (24명 마시텐탄, 6명 위약)	-마시텐탄 3, 10, 30mg 캡슐 또는 위약 qd, 10일간 투여	-약동학 -안전성	- AUC, Cmax 30mg 까지 용량비례 - 3일째 항정상태 - 10일간 반복투여시 약 1.5배 축적 <약력학> - 모든 용량에서 ET-1 혈중농도 증가(10mg까지 용량비례)

6.1.4 안전성유효성시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
[AC-055-201] 경중-중등도 본태성고혈압환자 대상 8주 임상				
2상	-고혈압환자 -379명(252명 마시텐탄, 62명 위약, 65명 에날라프릴)	1기 : 위약 2~4주 2기 : 1일 1회 8주투여 . 마시텐탄 0.3, 1, 3, 10mg 캡슐 . 에날라프릴 20mg . 위약	-유효성 -안전성	- 8주째 sDBP변화율 : 10mg 군은 통계적으로 유의하게 위약대비 감소 - 혈중농도와 8주째 sDBP변화와의 관계 - 8주째 sSBP변화율 : 10mg군은 위약대비 통계적 유의한 감소 - 에날라프릴군 대비 sDBP, sSBP변화율 3, 10mg군 우월하였음

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				- 3, 10mg 군에서 ET-1 농도 현저히 증가 <안전성> · 두통, 고혈압은 위약군과 유사하게 발현 · 간효소 수치의 정상치 3배초과 상승 5건(모두 마시텐탄군)
[AC-055-202] 특발성폐섬유증 환자 대상 12개월 임상				
2상	-특발성폐섬유증 환자 -178명(119명 마시텐탄, 59명 위약)	마시텐탄 10mg 정 12개월	-유효성 -안전성	- FVC 변화율 : 마시텐탄과 위약군간 유의한 차이는 없었음(p=0.9631) - 질병악화 또는 사망까지의 시간 : 위약과 유의한 차이 없었음(p=0.7056) <안전성> - 사망 : 마시텐탄 9명(7.6%, 호흡부전, IPF 악화, 저산소증), 위약 4명(6.8%, IPF 악화) - 이상반응 : IPF 악화, 호흡곤란, 말초부종, 빈혈, 폐렴, 구역은 위약대비 발현율 높았음. 기침, 폐고혈압(마시텐탄 35.6% vs 위약 5.1%)은 위약군의 발현율이 더 높았음 - 마시텐탄 투여환자 7명이 헤모글로빈 10g/dL이하로 감소(5명은 일시적 증상) - 간수치의 정상상한치 3배초과 1건(마시텐탄군)
[AC-05-302] 폐동맥고혈압환자 대상 마시텐탄 3, 10mg 12개월 투여 위약대조 임상시험(SERAPHIN)				
3상	-PAH분류1.1-1.3 -WHO 기능분류 II~IV해당 증후성 폐동맥고혈압 환자(12세 이상) -6MWD ≥50m -742명(마시텐탄 492, 위약250)	-마시텐탄 3, 10mg 정제 -위약 -1:1:1배정 *경구PDE5억제제, 흡입프로스타사이클린 유사제 무작위배정 3개월 전 투여 경우 허용 가능(63.7% 병용) - 사건 258건 도달시점 (약12개월) · 마시텐탄 3mg : 115.6주 · 마시텐탄 10mg : 118.4주 · 위약 : 101.63주	-유효성 -안전성 -약력학	* 18세 미만 13명, 성인 668명, 65세 이상 182명 <유효성> *1차 유효성 평가변수 -첫번째 이환 또는 사망사건-시간 HR(3mg vs 위약) 0.704 (97.5%CI 0.516, 0.960, p=0.010) HR(10mg vs 위약) 0.547 (97.5%CI 0.392, 0.762, p<0.0001) · 사건발생건수 위약 116건(46.4%), 3mg 95건(38.0%), 10mg 76건(31.4%) *2차 유효성 평가변수 -6개월째 6MWD 기저치 대비 변화량: 두 군에서 모두 위약보다 유의하게 감소 · 3mg vs 위약 17.7m (p=0.0417) · 10mg vs 위약 22.8m (p=0.0065) * WHO III/IV집단 및 PAH 치료제 병용투여시 더 큰 효과가 나타남. -6개월째 WHO 기능분류등급 개선된 환자비율: 두 군에서 모두 위약보다 유의하게 증가(3mg, 10mg, 위약군에서 각각 19.8%, 22.3%, 12.9%) -치료종료까지 PAH관련 사망 또는 입원까지의 시간 -치료종료까지 모든 원인에 의한 사망까지의 시간 -시험종료까지 모든 원인에 의한 사망까지의 시간 · 10mg군은 모든 분석에서 위약대비 위험도 감소

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				<p><약력학></p> <p>-베이스라인 대비 6개월째 PVR(폐혈관저항) 감소율: 3mg 30%, 10mg 36%</p> <p>-베이스라인 대비 6개월째 N-terminal proBNP(심장 바이오마커) 감소율: 3mg -130fmol/mL, 10mg -160fmol/mL</p> <p><안전성></p> <p>-사망: 4건(이 중, 호흡부전은 시험약과 관련 있음)</p> <p>-AE: 5mg, 10mg, 위약군에서 각각 52.7%, 54.4%, 61.0%</p> <p>-가장 흔한 AE는 호흡기 감염, 코인두염, 설사(5mg), 호흡기감염, 두통, 설사(10mg)</p> <p>-SAE: 5mg, 10mg군에서 각각 30건(헤르페스, 혈관부종, 위장염, 기관지염 등), 30건(복막염, 호흡부전, 폐렴 등)</p> <p>-감염증: 10mg군에서 가장 높게 보고됨(0.6%)</p> <p>-CK 상승, 호중구 감소, 혈소판 감소, AST/ALT 증가, 혈청 크레아티닌 증가, 지질(HDL, LDL, 중성지방) 증가</p>
<p><첫 번째 이환 또는 사망사건 정의></p> <ul style="list-style-type: none"> • 시험 치료 중단 4 주 이내 발생한 사망 또는 치명적 결과를 가진 치료 후 발생한 AE, 또는 • 심방중격결개술 또는 심방중격절제술을 위한 입원, 또는 • 폐 이식 또는 폐 이식을 위한 입원, 또는 • i.v. 또는 s.c. prostanoids (e.g., epoprostenol, treprostinil)의 시작 또는 i.v. 또는 s.c. prostanoid 의 시작을 위한 입원 • 기타 PAH 의 악화 <p>기타 PAH 의 악화는 다음의 3 가지 사건 모두 종합적으로 발생한 환자로 정의하였다:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 각각의 2 주 이내에, 별도 날짜에 실시한 2 회의 6 분 보행검사(6WMT)로 확인된 베이스라인과 비교하여 6MWD 의 15% 이상 감소 그리고 - 다음 중 1 가지 이상이 포함된 PAH 증상의 악화: <ul style="list-style-type: none"> o WHO FC 의 상승, 또는 베이스라인에서 WHO FC IV 환자에서의 변화 없음. o 최적 경구 이노제에 반응하지 않았던 우심실부전 징후/증상의 발생 또는 악화, 그리고 - 다음을 포함한 PAH 를 위한 새로운 치료의 필요: <ul style="list-style-type: none"> o 경구 또는 흡입용 prostanoids (e.g., iloprost) o 경구용 phosphodiesterase 억제제(e.g., sildenafil) o 시험치료 중단 후에만 엔도텔린 수용체 길항제(e.g., bosentan, ambrisentan) o i.v. 이노제 				

<PK-PD 상관관계>

• C_{trough}와 AUC₀₋₂₄ 상관관계(AC-055-102시험)

- 마시텐탄과 대사체 ACT132577의 정상상태 C_{trough}와 AUC₀₋₂₄는 선형상관관계를 나타내므로(마시텐탄 r²=0.79, 대사체 r²=0.96), 이 약의 노출지표로 C_{trough}를 사용할 수 있음

• AC-055- 302시험 PK/PD report(D-12473)

- PK/PD 분석대상

Table 3 Number of subjects used for PK/PD analysis at Month 6

Treatment	No. of subjects		
	Randomized to PK/PD substudy	All-treated set with Month 6 plasma PK sample	PKPD set with Month 6 plasma PK sample
All	187	135	120
Placebo	68	45	39
Macitentan 3mg	62	49	43
Macitentan 10 mg	57	41	38

PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s)

- 마시텐탄과 대사체 ACT-132577 C_{trough} : 다른 시험(102, 201 시험 등)의 측정값과 유사하였고, 연령, WHO 기능분류등급 또는 병용약물에 따른 영향은 거의 없었음

- 혈액학적 변수(PVR, CI, mPAP, TPR 변화율)

로그-선형모델을 사용한 마시텐탄 C_{trough}와 혈액학적 변수들 간의 상관관계분석 결과, 마시텐탄의 C_{trough}가 증가함에 따라 PVR(폐동맥 저항), mPAP(평균폐동맥압) 등이 감소하고, CI(심장지수)는 증가하였다.

- C_{trough} 와 PVR

. PK/PD 모델결과, 마시텐탄 3mg, 10mg군의 각 C_{trough} 89ng/mL, 276ng/mL으로부터 PVR 감소율은 베이스라인 대비 각 19%, 24% 감소할 것으로 예측되었음

- C_{trough} 와 CI

. PK/PD 모델결과, 마시텐탄 3mg, 10mg군의 각 C_{trough} 89ng/mL, 276ng/mL으로부터 CI는 베이스라인 대비 각 13%, 16% 증가할 것으로 예측되었음

- C_{trough} 와 mPAP

. PK/PD 모델결과, 마시텐탄 3mg, 10mg군의 각 C_{trough} 89ng/mL, 276ng/mL으로부터 mPAP는 베이스라인 대비 각 2.83, 3.54mmHg 또는 5.2, 6.5% 감소할 것으로 예측되었음

- 6분보행거리

. PK/PD 모델결과, 마시텐탄 3mg, 10mg군의 각 C_{trough} 61ng/mL, 200ng/mL으로부터 6MWD는 베이스라인 대비 각 25.7m, 29.9m 또는 10%, 11% 증가할 것으로 예측되었음

- 첫 번째 이환 또는 사망 사건발생 시간

. COx propotiona-hazard 회귀분석 모델 결과, 마시텐탄 3mg, 10mg의 C_{trough} 와 첫 번째 이환 또는 사망 사건발생 시간은 유의한 상관관계를 보였다.

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

			Comments
Pharmacokinetic	<u>Linear</u>	Non-linear	AC-055-102: 서양인에서 마시텐탄 1~30mg 반복투여시 linear PK AC-055-117: 한국인에서 마시텐탄 3~30mg 반복투여시 linear PK
Pharmacodynamic	<u>Flat</u>	Steep	AC-055-102: 마시텐탄 1~10mg에서 ET1은 용량의존적으로 증가 AC-055-117: 한국인에서 마시텐탄 3~30mg에서 ET1이 용량의존적으로 증가
Therapeutic range	<u>Broad</u>	Narrow	단회 300mg, 반복 30mg까지 내약성 좋음
Metabolism	Minimal/ <u>multiple pathway</u>	Extensive, Single pathway-Genetic polymorphism	마시텐탄 소실은 대사를 통해 이루어지며, 주요 경로는 ① sulfamide 기의 산화적 depropylation으로 M6 형성(CYP3A4 주로 기여), ② ethylene diglycol linker 의 산화적 절단으로 알코올 M4 형성, ③ 포도당과 접합을 통한 M9형성 임 약 62%가 CYP3A4로 제거, 그 외 CYP2C9
Bioavailability	<u>High</u>	Low	용해도가 낮아 IV제형을 개발할 수 없었으나, 모델링 자료결과 절대 생체이용률 약 74%
Protein binding	Low-medium	<u>High</u>	혈장단백결합율 99.5%
Drug interaction/ drug-food/ drug-disease interaction	<u>Low-medium/not susceptible to dietary effects</u>	High/susceptible	in vitro 시험결과, 마시텐탄의 치료용량(10mg/day)에서 CYP450효소에 대한 억제효과 없음 P-gP, OATP 1B1/1B3 와 상호작용 가능성 낮음 실데나필, 와파린, 사이클로스포린과 상호작용 없음 케토코나졸 병용시 마시텐탄 AUC 2.3배 증가 리팜피신 병용시 마시텐탄과 대사체 농도감소 (93% 및 17%) 고지방식이의 영향 없음
Mode of action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	전신에 작용
Inappropriate use	<u>Low</u>	High	오용가능성 낮음
Multiple co-medication	Low	<u>High</u>	폐동맥고혈압치료를 위한 PDE-5저해제 등과 병용투여가능성 높음

6.2.2. 외국 임상시험과의 비교

- 약동/약력학 임상시험(AC-055-102 vs AC-055-117)

	AC055-117(한국인)	AC-055-102(코카시안)
--	----------------	------------------

용 법 용 량	-마시텐탄 3, 10, 30mg 캡슐 또는 위약 qd, 10일간 투여				-마시텐탄 1, 3, 10, 30mg 캡슐 또는 위약 qd, 10일간 투여				
피험자	-건강 성인 남성 30명 (24명 마시텐탄, 6명 위약)				-건강 성인 남성(32명) (24명 마시텐탄, 8명 위약)				
PK결과		3mg	10mg	30mg		1mg	3mg	10mg	30mg
	AUCinf (ng.h/mL)	1744.0	5084.1	13309.4	AUCinf (ng.h/mL)	471	1722	5400	13000
	Cmax (ng/mL)	106.6	285.5	791.0	Cmax (ng/mL)	30.2	106	371	790
PD결과	모든 용량에서 ET-1 혈중농도 증가(10mg까지 용 량비례)				- 모든 용량에서 ET-1 혈중농도 증가(10mg까지 용 량비례) - 10mg부터 위약대비 유의한 증가(p<0.05)				
안전성	이상반응 15명(50%, 37건) 3mg 2명(25%,6건), 10mg 6명(75%, 3건), 30mg 5명(62.5%,11건) 위약 2명(33.3%, 7건) 가장 흔한 이상반응 : 두통				이상반응 17명(53%, 27건) 1mg 6명(100%, 7건) 10mg 3명(50%, 6건), 30mg 5명(83.3%,10건) 위약 3명(37.5%, 4건) 가장 흔한 이상반응 : 두통				

- 인구학적 정보 비교 : 연령과 체중에서 통계적 유의한 차이가 관찰됨. 약동학 분석 시 체중보
정하여 비교분석한 결과 영향은 없었음
- 약동학 : 마시텐탄의 노출(AUC0-24)은 3-30mg o.d. 용량범위에서 용량비례적으로 증가하였고,
한국인에서 용량으로 보정한 Cmax 와 AUC0-24 의 분포 범위가 모두 서양인의 분
포 범위와 유사하였다. 또한 활성 대사체인 ACT- 132577 의 경우 체중과 용량으로
보정한 Cmax 와 AUC0-24 의 분포가 한국인과 서양인에서 그 범위가 유사함
- 약력학 : 약물 투여 직전(0h)부터 투여 후 24시간까지 관찰된 ET-1 최고 혈중 농도(Emax) 및
혈중 ET-1 곡선하 면적(AUEC0-24)을 비교한 결과, 혈중 ET-1 은 마시텐탄 용량이
증가함에 따라 기저치로부터의 변화량이 증가되는 결과를 보였다. 코카시안이 한
국인에 비해 모든 용량군에서 Emax와 AUEC0-24가 높았으나, 내인성 ET-1 의 차이
를 고려하여 기저치를 보정한 한국인의 약력학 결과를 서양인의 약력학 결과와 비
교할 때 3mg 용량군을 제외한 10mg, 30mg군에서는 그 약력학적 특성이 민족 간
에 유사한 양상으로 나타났다.

. 마시텐탄의 약동-약력학 관계를 평가하였을 때 유의한 상관관계가 있었으며 한국인과
서양인 두 민족간의 유사한 분포를 보였다.

● 치료적확증 임상시험(AC-055-302 아시아인 vs 전체피험자)

- 총 742명 중 아시아인 197명(중국, 홍콩, 인도, 말레이시아, 싱가포르, 대만, 태국)
- 치료적 확증 3 상임상 시험에 참여한 아시아인 자료를 분석하여 전체 시험대상자의 결과를
비교하였다. 마시텐탄 10mg 용량군에서, 아시아인 하위군의 위약 대비 위험비는 0.513 이
었고(97.5% CL 0.268, 0.982, logrank p = 0.0189) 마시텐탄 군과 위약군간 첫 번째 이환 또

는 사망 사건에 대한 Kaplan-Meier 곡선의 분리는 초기부터 나타났으며, 시험 기간 동안 지속되었다. 이는 전체 시험대상군과 일치하는 것으로, 아시아인의 유효성 평가변수에 대한 결과는 전체 시험대상군과 일치하였다. 또한, 아시아인 하위군에서 가장 빈번하게 보고된 유해사례는 PAH 악화 및 상기도 감염으로 아시아인에서의 안전성 프로파일은 본질적으로 전체 시험 대상군의 안전성 프로파일과 일치했다.

6.3. 가교평가에 대한 심사자 의견

- ICH E5 부록D에 따라 평가한 결과, 마시텐탄은 치료용량을 포함하는 3~30mg에서 약동학적 선형성이 확인되었고, 약력학적 특성이 완만함. 치료용량범위가 넓고, 여러 경로로 대사되며, 생체이용률이 높고, 약물상호작용 가능성이 낮음
- 마시텐탄은 임상약리시험 및 AC-055-302시험에서 PK와 PD 즉 약력학적 결과변수로서 엔도텔린-1의 혈중농도, PVR(폐혈관저항)과의 관계가 잘 정립되어 있고, PVR 감소는 폐동맥고혈압의 임상적 유효성을 입증할 수 있는 변수인 바, 한국인의 약동학 시험자료 가교자료는 타당함
- 한국인의 PK/PD 결과(AC-055-117)는 코카시안의 결과(AC-055-102)와 통계적 유의성 없이 유사한 경향이 나타났다.
- AC-055-109 시험에서 일본인과 서양인의 pk에 유의한 차이는 없었다.
- AC-055-302시험에서 아시아인의 안전성, 유효성 결과는 전체 모집단 결과와 유사한 경향이 확인되었다.

6.3. 임상에 대한 심사자 의견

- AC-055-302시험 결과, 폐동맥고혈압환자에서 마시텐탄 3mg qd 또는 10 mg qd 치료 시 첫 번째 발생한 이환 또는 사망사건까지의 시간, 6분보행거리 등의 유효성평가에서 위약에 비해 유의하게 개선되었다. 10mg qd 는 3mg bid에 비해 수치상 개선 경향이 있고, 집단 및 하위군에 걸쳐 효과크기가 일관되며, 이상반응의 발현양상도 용량군간 유사하므로, 이 약 10mg qd 용량선정은 타당함
- 302시험에 참여한 18세 미만 청소년 비율이 약 3%(13명)로 해당군에 대한 이 약의 안전성·유효성을 입증할 수 없는 바, 추후 사용상의 주의사항 중 7. 소아에 대한 투여항 시정 필요함(18세 미만의 소아에 대한 이 약의 사용경험은 적다)