안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2011 년 8월 16일

담당자	연구관	과 장
승호선	김영림	정혜주

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	신풍제약(주)	② 문서번호	2 0 1 0 0 0 8 7 9 0 6 (10.08.18)
③ 제 품 명	피라맥스정	④ 구분	제조, 전문(641 항원충제)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

1정(500밀리그램) 중

배합목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위
주성분	피로나리딘인산염		별규	180.0	밀리그램
주성분	알테수네이트		별규	60.0	밀리그램

⑥ 성 상: 주황색의 원형 필름코팅정제

⑦ 신청효능·효과: 열대열원충(*Plasmodium falciparum*)이나 삼일열원충(*Plasmodium vivax*)로 인한 합병증이 수반되지 않은, 급성 말라리아 감염의 치료(단, 15kg이상 체중인 환자)

약제내성 및 감수성이 있는 열대열원충(*Plasmodium falciparum*) 말라리아에도 효과적이며, 다른 약제 내성이 알려진 환자의 치료에도 사용할 수 있다.

⑧ 신청용법·용량:

이 약은 1일 1회 연속 3일간 경구투여하며, 음식물과 관계없이 투여가능하다.

첫 용량 복용 후 30분 이내 구토한 경우에는 같은 용량을 다시 복용한다. 만약 다시 복용한 이후에도 구토를 하였다면, 다른 항말라리아제를 투여받아야 한다.

설사가 나타나는 경우에는 정상용량을 지속한다.

체중별 용량은 아래표와 같다.

체중	복용정제수	투약기간
15- <24kg	1정	3일
24- <45kg	2정	
45- <65kg	3정	
≥65kg	4정	

- 소아에서의 용량

이 약은 체중에 따라 투약하며, 위에 나타난 표에 해당하는 체중의 어린이인 경우 적용가능하다. 이 약은 15kg 미만의 어린이에 대한 안정성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로, 15kg 미만의 어린이에 대한 사용은 추천되지 않는다.

	- 노인에서의 용량 노인에서의 사용 경험이 없다. 현재 알려진 것과 3일간의 단기간 치료과정임을 감안하면, 용량조절이 필수적이지 않다. - 간장애 환자 간장애 환자에서의 사용 경험이 없다. 3일간의 단기간 치료과정이므로 특별한 주의나 용량조절이 요구되지 않는다. - 신장애 환자 신장애 환자에서의 사용 경험이 없다. 3일간의 단기간 치료과정이므로 특별한 주의나 용량조절이 요구되지 않는다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 실온(30 ℃ 이하)보관 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	신약
⑪ 약리작용기전	• 피로나리딘인산염 : β-헤마틴 (β-haematin)의 생성을 저해하여, 말라리아 기생충의 중화 헴을 억제하고, 이로 인해 기생충에 독성을 나타낸다. 그리고, pyronaridine은 약물-헤마틴 복합체를 형성하여, 헤마틴의 글루타치온(glutathione)-의존적 분해를 저해하고 적혈구의 헤마틴-유도 용해를 촉진한다. • 알테수네이트 : 알테미시닌(Artemisinin) 유도체로 디하이드로알테미시닌의 헤미숙시네이트 - 기생충의 식포 (food vacuole) 내 프리 라디칼 생성 그리고 기생충의 근육 세포질 소포체 칼슘-ATPase 저해
⑫ 국내외 사용현황	<단일성분으로 국외 사용례> ▶ 알테수네이트 - 스위스 mepha사의 plasmoditrm(artesunate)Tab ▶ 피로나리딘염산염 -중국 SFDA MalaridinePhosphateTab
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.05.31) *** 제2조제7호 별표1의 I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품**
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항 1부

<참고사항>

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토 요약

<시정사항> 신풍제약(주), 피라맥스정

1. 신청저장방법 및 사용기간을 “차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월”로 시정하였습니다.

2. 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

열대열원충(*Plasmodium falciparum*)이나 삼일열원충(*Plasmodium vivax*)로 인한 합병증이 수반되지 않은, 급성 말라리아 감염의 치료(단, 20kg이상 체중인 환자)

□ 용법용량

이 약은 1일 1회 연속 3일간 경구투여하며, 음식물과 관계없이 투여가능하다.

첫 용량 복용 후 30분 이내 구토한 경우에는 같은 용량을 다시 복용한다. 만약 다시 복용한 이후에도 구토를 하였다면, 다른 항말라리아제를 투여받아야 한다.

경증~중등도의 설사가 나타나는 경우에는 정상용량을 지속한다.

체중별 용량은 아래표와 같다.

체중	복용정제수	투약기간
20- <24kg	1정	3일
24- <45kg	2정	
45- <65kg	3정	
≥65kg	4정	

- 소아에서의 용량

이 약은 체중에 따라 투약하며, 위에 나타난 표에 해당하는 체중의 소아인 경우 적용가능하다. 이 약은 20kg 미만의 소아에 대한 안정성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

- 삼일열원충(*P.vivax*)말라리아의 근본적치료(간의 기생충을 사멸하여 재발을 방지하는 것)를 위해 프리마퀸(Primaquine) 등과 같은 수면소체를 사멸하는 약물을 연이어 투여하는 것이 필요하다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
 2) 중증 말라리아 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 중증 신장애 또는 간장애 환자 : 이 약의 임상시험은 중증 신장애 또는 간장애 환자에게 수행되지 않았으며, 신장애 또는 간장애 환자에 대해 특별히 약동학적 연구가 실시되지 않았다. 그러나 대부분의 급성 말라리아 증상은 어느 정도의 신장애 또는 간장애를 동반한다. 임상시험에서, 이상반응 양상은 경증 또는 중등도의 간장애 환자와 정상 간기능을 가지는 환자와 비교하였을 때 다르지 않았다. 이는 신기능이 정상인 환자와 경증 또는 중등도의 신장애 환자와 비교하였을 때도 다르지 않았다. 경증 ~ 중등도의 신장애 또는 간장애 환자에 대한 특별한 용량 조정은 권고되지 않는다. 단, 이 약을 중증 간장애 또는 신장애 환자에게 투여시 주의가 요구된다.

3. 이상반응
말라리아 치료에 있어 피로나리딘인산염과 알테수네이트의 안전성은 2800명 이상의 환자를 통해 평가되었다.

이상반응은 신체 기관에 따라 분류되었고 다음의 정의에 따라 목록화 하였다: 매우 흔함(10% 이상), 흔함(1%이상 ~ 10% 미만), 흔하지 않음(0.1%이상 ~ 1%미만), 드뭄(0.1% 미만).
가장 흔히(1%이상 ~ 10% 미만) 보고되는 이상반응들은 두통, 호산구 증가증, 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판수 증가, 구토, 복통, 서맥, 아미노전이효소 증가, 저혈당증이었다.

이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응을 다음 표에 나타내었다.

발현빈도 / 기관계	흔함	흔하지 않음	드뭄
혈액 및 림프계	빈혈, 호산구증가증, 호중구감소, 혈소판수 증가	호염구 증가증, 백혈구 증가증, 백혈구 감소증, 림프구 증가증, 단핵구 증가증, 비장비대증, 혈소판 감소증	림프구 감소증, 범혈구 감소증

심장	서맥	심계항진증, 심실성 기외수축	부정맥, 1도 방실차단, 동성 부정맥
귀 및 내이		어지러움	이통, 청각손상, 이명
눈			결막염
위장관	복통, 구토	변비, 설사, 소화불량, 위염, 구역	복부압통, 아프타성 구내염, 위 불쾌감, 혀궤양
전신 및 투여부위		무기력증, 피로	흉통, 오한, 저체온증, 발열
간담도		간비대	간비장비대증, 간압통
면역계			과민증
감염질환		위장염, 말라리아, 구강헤르페스, 기도감염, 두부백선증, 상기도감염, 요로감염	기관지염, 기관지폐렴, 기생충감염, 인두염, 인두편도염, plasmodium falciparum 감염, 폐렴, 비염, 피하농양, 기관기관지염, 상처
임상검사치	아미노전이효소 증가	혈액 알부민 감소, 혈액 알칼린 포스파타아제 증가, 혈액 크레아틴 포스포키나제 증가, 혈액 크레아티닌 감소, 혈중 나트륨 증가, 심전도이상, 심전도 QT 연장, 간기능 검사 이상	혈액 알부민 증가, 혈액 빌리루빈 감소, 혈액 빌리부빈 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 혈중 칼륨 감소, 헤마토크리트 증가, 적혈구수 증가, 백혈구뇨증
대사 및 영양계	저혈당증	식욕부진, 고칼륨혈증	식욕감소, 고혈당증
근골격계 및 결합조직		근육통	관절통, 요통
신경계	두통	현기증, 이상미각증, 감각장애(착감각증)	졸음
임신, 산욕기, 수산기			완전 유산
정신계		불면증	잠꼬대
신장 및 비뇨기계		혈뇨,단백뇨	케톤뇨증
유방 및 생식기계			외음부 소양증
호흡기계		기침	천식, 비출혈, 객혈, 콧물
피부 및 피부부속기계		다한증, 가려움증,발진	수포, 피부염, 구진두드러기
혈관			고혈압,저혈압

*전반적으로, 낮은 수치에서 정상수치로의 백혈구수치 증가가 흔하게 보고되었다(1%이

상 ~ 10% 미만).

1) 순환기계 : 심전도 결과는 이 약의 투여가 QT 간격을 연장시킬 가능성이 없음을 나타내었다. 그러나, 1건의 연장된 QTc가 기록되었다. 유의미한 심박 감소가 모든 그룹에서 나타났으며, 말라리아 감염으로 인한 열의 감소와 연관되어 있다.

2) 혈액계 : 타 항말라리아 제제와 마찬가지로, 치료 중 헤모글로빈 수치 감소는 2g/dL 또는 일부 그보다 더 나타날 수 있다. 임상시험에서는 일반적으로 치료 3일째에 헤모글로빈 수치가 최저치에 도달하였다가 28일째에 복구되었다. 또한 백혈구 수치는 전체 치료기간 중 그대로 유지되었으며 호중구의 감소와 이에 수반한 림프구, 호산구의 상승이 관찰되었다.

3) 간장 : 간의 트랜스아미나제 수치가 상승할 수 있다.(대부분 경증의 일시적인 ALT 상승) 임상시험에서 소수의 ALT는 ULN 상한선의 3배, 매우 드물게 10을 초과하여 상승하였다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 말라리아 예방약으로 사용하지 않는다.

2) 이 약은 급성 말라리아로 예측하여 응급 자가치료 목적으로 사용해서는 안된다.

3) 뇌성말라리아나 심각한 합병증을 동반한 경우 : 이 약은 뇌성 말라리아나 혈중기생충과다증, 폐부종, 중증의 빈혈, 간부전, 신부전을 포함하는 심각한 합병증을 동반한 말라리아의 치료에 대해서는 평가되지 않았다. 중증 말라리아 환자는 이 약을 경구투여 해서는 안된다.

4) 혈액계 : 타 항말라리아 제제와 마찬가지로, 치료 중 헤모글로빈 수치 감소는 2g/dL 또는 일부 그보다 더 나타날 수 있다. 초기 헤모글로빈 수치가 8g/dL 이하인 환자에 대한 이러한 반응 정보는 매우 적다. 이 약을 헤모글로빈 수치가 낮은 환자에게 투여할 경우 주의하여 충분히 관찰하거나, 중대한 헤모글로빈 감소가 일어날 경우 강력히 처치하여야 한다.

5) 간기능 : 간의 트랜스아미나제 수치가 상승할 수 있으며(대부분 경증의 일시적인 ALT 상승) 간기능 검사는 모든 환자에게 실시하여야 한다. 투여 후 ALT 또는 AST의 유의미한 상승이 있는 환자에게는 간기능 검사치가 정상치의 상한선 또는 기준치로 돌아올 때까지 후속 관찰을 실시하여야 한다.

6) 심각한 설사나 구토를 동반한 급성 말라리아 환자에서는 대체 요법이 고려되야 한다. 만일 이러한 환자에게 투여하는 경우, 기생충 수 및 병독성을 충분히 모니터링해야 한다.

7) 이 약은 단지 혈액내 분열체만을 사멸시키며, 삼일열원충(*P.vivax*)말라리아의 치료에 사용한다. 또한, 근본적 치료(간의 기생충을 사멸하여 재발을 방지하는것)를 위해 프리마퀸(Primaquine) 등과 같은 수면소체를 사멸하는 약물을 연이어 사용한다.

8) 이전에 이 약을 투여받았던 환자에서의 말라리아 재치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 그러므로, 단지 단회 치료만이 권장된다. 이 약의 치료 후

말라리아 감염 재발이 확증된 경우, 환자는 다른 종류의 혈액 분열체를 사멸시키는 약물을 투여해야 한다.

9) HIV/AIDS 환자에서 말라리아 치료에 관한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이러한 환자에게 투여하는 경우, 기생충 수 및 병독성을 충분히 모니터링해야 한다.

10) 약제내성 및 감수성이 있는 열대열원충(*Plasmodium falciparum*) 말라리아에도 효과적이며, 다른 약제 내성이 알려진 환자의 치료에도 사용할 수 있다.

11) 열대열원충(*P.falciparum*)과 삼일열원충(*P.vivax*)말라리아의 치료에 대한 이 약의 연구는 각각의 원충에 대해 독립적으로 시행되었으며, 혼합감염은 시행되지 않았다. 그러나, 이 약은 각각의 열대열원충(*P.falciparum*)과 삼일열원충(*P.vivax*)에 효과가 있었다.

12) 운전이나 기계사용 능력의 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이약을 투여받은 후 현기증, 피로감, 무력증, 졸림이 드물게 보고되었다. 만약 피로감이나 졸림을 느낀다면, 운전이나 기계사용을 하지 않는 것이 좋다.

5. 상호작용

사람에서의 상호작용에 관한 연구는 수행되지 않았다.

피로나리딘은 in vitro에서 CYP2D6의 저해제이다. 이것은 좁은 치료역을 갖는 약물과 병용 투여시 임상적 연관성이 연관성이 있을 수 있으며, 이 약과 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과 병용 투여시 주의가 요구된다. 이러한 제제와 병용투여하는 경우, 병용투여 제제의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 환자에 대한 추가적인 모니터링이 필요하다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 사람에서의 임신 중 투약에 관한 피로나리딘인산염과 알테수네이트의 안전성은 확립되지 않았으며, 잠재적 위험성도 알려져 있지 않다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 사람에게는 투여하지 않는다. 다른 치료제의 사용이 부적절하고, 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

이 약의 성분인 알테수네이트는 영장류를 포함한 동물모델에서 in vivo상 배아독성 및 최기형성이 알려져 있다. 피로나리딘은 동물 연구에서 최기형성을 나타내지 않았다.

2) 래트 연구에서 피로나리딘은 유즙으로 분비됨이 밝혀졌다. 투여 중에는 수유를 피하도록 한다.

3) 동물 연구에서, 생식능력 및 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 이 연구에서 알테수네이트에 대한 노출은 사람의 노출보다 낮았으며, 피로나리딘에 대한 노출은 사람의 노출보다 3배 높았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 체중에 따라 적절하게 투여되어야 한다. 20kg 이하의 체중을 가진 소아에 대해서는 이 약의 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서의 사용 경험이 없다. 현재 알려진 것과 3일간의 단기간 치료과정임을 감안하면, 용량조절이 필수적이지 않다.

9. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 과량투여는 보고되지 않았다. 과량투여가 의심되는 경우 대증치료 및 보조치료가 적절히 수행되어야 하며, 트랜스미나제(AST 및 ALT)를 모니터링해야 한다. 이 수치가 급격히 상승하였다면 연속적으로 총 빌리루빈 및 직접빌리루빈 수치를 측정하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 이 약은 열대지방의 고온·고습에 견딜 수 있도록 포장되어 있다. 따라서 용기에 바꾸어 넣는 것은 품질 유지면과 사고원인이 되므로 이를 주의한다.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 신풍제약(주), 피라맥스정

○ 관련규정 :의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.05.31)
제2조제7호 [별표1] Ⅰ.신약 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

자료번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성								5. 약리				6. 임상		7. 외국현황	8. 국내현황
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반약리	다. ADME	라 상호작용	가. 임상	나. 가교		
				1) 장기가속	2) 가혹	1) 장기가속	2)] 가혹						국소	의존	항원면역								
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유																							

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
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

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 피라맥스정은 열대열원충(*Plasmodium falciparum*)이나 삼일열원충(*Plasmodium vivax*)로 인한 합병증이 수반되지 않은, 급성 말라리아 감염의 치료제로서 각 적응증에 대하여 안전성 및 유효성을 입증함. 한국인에 대한 임상시험을 개별적으로 실시함
- 제출자료 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 피라맥스 (Pyramax) 180 mg/60 mg 정제(필름코팅정) :
  활성 성분은 피로나리딘(pyronaridine (INN) (인산염으로)180 mg 및 알테수네이트(artesunate (INN))

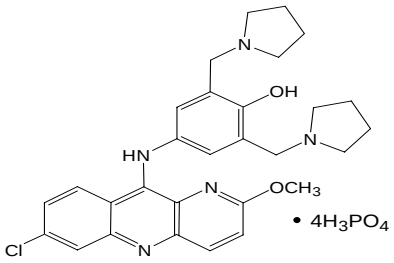
1.2 약리작용 기전

- 피로나리딘인산염 : β-헤마틴 (β-haematin)의 생성을 저해하여, 말라리아 기생충의 중화 헴을 억제하고, 이로 인해 기생충에 독성을 나타낸다. 그리고, pyronaridine은 약물-헤마틴 복합체를 형성하여, 헤마틴의 글루타치온 (glutathione)-의존적 분해를 저해하고 적혈구의 헤마틴-유도 용해를 촉진한다. 이러한 작용은 모두 기생충의 사멸을 야기한다.
- 알테수네이트 : 알테미시닌(Artemisinin) 유도체로 디하이드로알테미시닌의 헤미숙시네이트 - 기생충의 식포 (food vacuole) 내 프리 라디칼 생성 그리고 기생충의 근육 세포질 소포체 칼슘-ATPase 저해

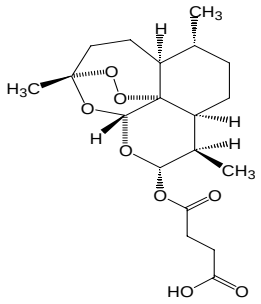
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

▶ 피로나리딘인산염 (Pyronaridine Tetraphosphate) : $C_{29}H_{32}ClN_5O_2 \cdot 4H_3PO_4$: 910.03 (518.05 free base)



▶ 알테수네이트 (Artesunate) : $C_{19}H_{28}O_8$: 384.43



1. 3. 안정성에 관한 자료

- 24개월 장기보존시험자료 (30℃/65% RH)
- 6개월 가속시험자료 (40℃/75% RH)
- 가혹시험자료 (빛, 습도, 온도)

2. 4. 독성에 관한 자료

- Pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1) 및 개별 성분의 독성이 단회 및 반복 투여, 유전 및 생식 독성을 포함한 광범위한 일련의 시험 시행
- 단회투여 독성

랫드에서의 pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1), pyronaridine tetraphosphate 단독 및 artesunate 단독의 단회 경구 투여는 전신권태(억제된 행동, 비출혈, 설사, 회음부의 얼룩) 및 체중 증가 억제를 나타내는 이상 임상소견을 야기하였다.

사망은 artesunate 1000mg/kg 이상을 투여 했을 때에만 국한되어 나타났다. Pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1)의 경구치사량은 1500:500 mg/kg 초과였고, pyronaridine tetraphosphate 단독에서는 2000 mg/kg 초과였으며, artesunate 단독에서는 수컷에서 1700mg/kg, 암컷에서 2200 mg/kg 이었다.

전반적으로, 본 시험들은 랫드에서 pyronaridine tetraphosphate 및 artesunate의 선천적인 급성 경구 독성이 낮으며, 두가지 성분의 병용 투여가 급성 독성을 악화시키지 않는다는 것을 보여준다.

- 반복투여 독성

랫드에 pyronaridine tetraphosphate 단독 반복경구투여는 음식물 섭취 감소를 동반한 체중 감소, 피부, 눈, 소변 및 조직/기관의 황색 착색, 간효소 상승, 백혈구 증가 및 적혈구 감소를 야기하였다. 호염기성 물질(pyronaridine으로 생각됨)의 축적은 보통 (항상은 아님) 만성 염증 반응(주로 간, 골수, 비장, 폐 및 신장)을 동반하였다. 현저한 간세포 비대 및 비장과 골수의 과다 증식도 기록되었다. 부분 또는 전체 회복은 2주의 회복기 이후에 몇몇 조직에서 명확하게 나타났지만, 다른 조직들에서는 임상 병리학적 효과가 동반된 중증도의 증가가 기록되었다. 개에서의 소견은 일반적으로 랫드에서 나타난 것과 유사했고 구토, 혈변 및 뇌혈관주위 염증이 추가되었다.
랫드에 artesunate 단독 투여는 체중 감소 및 음식물 섭취 감소를 야기하였다. 임상 병리학 또는 조직병리학에서의 유의한 효과는 관찰되지 않았다. 개에서 점액질의 혈변, 빈혈, 골수 과다증식 및 비장과 간의 골수외조혈이 기록되었다.
Pyronaridine tetraphosphate:artesunate의 3:1 비율의 최대 4주 동안의 병용투여 (매일 또는 주기)는 체중 감소 및 음식물 섭취 억제, 피부, 눈, 소변 및 조직/기관의 황색 착색, 간효소 상승, 백혈구 증가 및 적혈구 감소를 야기하였다. 만성 보통 염증 반응과 동반되는 호염기성 물질 (pyronaridine으로 생각됨)의 축적이 관찰되었다 (주로 간, 골수, 비장, 폐 및 신장). 신장에서의 염증 병변, 골수에서의 과다 증식, 비장과 간에서의 염증변화와 골수외조혈 및 폐에서의 염증 변화가 기록되었다. pyronaridine tetraphosphate 단독으로 투여했을 때, 몇몇 개에서 뇌혈관주위염이 기록되었고 이 또한 개에서 단회 3일 주기 후에 명확했다. 부분 또는 전체 회복은 투여 종료 후 2주에 몇몇 조직에서 명확하게 나타났지만, 다른 조직들에서는 투여 종료 후 8주에 임상 병리학적 효과(간 효소의 더 큰 상승과 같은)가 동반된 중증도의 증가가 기록되었다. 그러므로, pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1)의 병용투여는 각각의 성분을 개별적으로 투여한 후에 이미 관찰되지 않은 추가적인 소견을 초래하지 않았다.
랫드에서 pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1)의 4주 매일 투여 시험에서는 30:10 mg/kg/day의 저용량이 NOAEL로 확인되었지만, pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1)를 주기요법으로 투여했을 때의 NOEL 또는 NOAEL은 가장 낮은 시험 용량 (60:20 mg/kg/dose)을 포함한 용량 수준에서 많은 조직들에서의 호염기성 물질의 존재 및 간과 비장에서의 퇴행성 변화 때문에 랫드에서 결정되지 못했다.
개에서 pyronaridine tetraphosphate의 4주 매일 투여 시험에서는 5mg/kg/day의 저용량이 NOAEL로 확인되었지만, 개에서 pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1)를 주기 요법으로 투여했을 때의 NOEL 또는 NOAEL은 9:3 mg/kg/dose의 가장 낮은 용량을 포함한 용량 수준에서 간 및 담낭의 호염기성 과립 및/또는 액포의 존재, 간과 폐의 염증성 변화 및 간의 퇴행성 변화 때문에 결정되지 못했다.

• 유전 독성

Pyronaridine tetraphosphate 및 artesunate 3:1 병용 투여 뿐만아니라 각각의 단독 투여를 유전독성 시험의 범위내에서 평가했다. 일률적으로, artesunate에 대한 음성 결과가 얻어졌다.
Pyronaridine 단독은 랫드 liver S9의 존재 및 부재시의 박테리아 유전자 변이에 있어서 유의한 증가를 유도했다. 돌연변이 유발 효과는 하나의 박테리아 시험주 (*S. typhimurium TA1537)* 내에서만 발견되었지만, 용량과 관계가 있었으며 재현성이 있었다. 또한, 대사 활성 부재시 pyronaridine으로 실시한 L5178Y 마우스 림프종 시험에서 약간의 돌연변이 주기 증가가 관찰되었다. 효과는 4시간 노출 후에 가장 높은 시험 가능한 농도 (10 ug/mL)에서만 관찰되었다.
Pyronaridine은 또한 중국 햄스터 CHL 세포 처치 후에 비정상 폴립 모양 세포 비율의 증가를 유도했다.
시험관 내 Comet assay에서 pyronaridine이 시험관 내에서 DNA 가닥 파손을 유도하지 않는다는 것을 보여줬다. Unscheduled DNA synthesis (UDS) assay는 랫드의 간을 이용한 추가적인 생체 내 시험을 제공하기 위해 수행되었고, 이는 pyronaridine이 생체 내에서 DNA 손상을 유발하지 않는다는 것을 보여주었다.
pyronaridine tetraphosphate 및 artesunate의 3:1 혼합물로부터 얻어진 유전 독성 프로파일이

pyronaridine tetraphosphate 단독으로 시험했을 때 얻어진 것과 근본적으로 동일하다는 것을 보여준다. 종합적으로 고려했을 때, 이러한 결과는 artesunate가 시험관 내 및 생체 내 모두에서 유전 독성 활성이 없다는 것과 pyronaridine이 생체 내에서는 아니지만 시험관 내에서 박테리아 및 포유류 세포에 대해 활성을 가진 유전 독성 물질임을 시사한다.

• 생식발생 독성

Pyronaridine tetraphosphate 및 artesunate는 랫드에서의 수컷 및 암컷 생식발생독성 시험이 별도로 시험되었다.

랫드에서의 배태아 및 출생후 발생 시험 및 토끼에서의 배태아 발생 시험. artesunate는 대부분의 다른 artemisinin과 마찬가지로 동물 모델에서 배아 치사 독성이 있고, pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1) 또한 이러한 배아 치사 능력이 있을 것으로 판단된다.

Pyronaridine tetraphosphate는 최기형성 또는 발생 독성에 대한 증거를 보이지 못했고, 생식 기관 및 생식활동에 대한 영향이 없었다.

5. 약리시험자료

5.1. 효력시험

- 말라리아의 마우스 모델에서 3:1 비율의 pyronaridine tetraphosphate:artesunate를 시험
- 임상 *P. falciparum 분리주에 대한 pyronaridine tetraphosphate와 artesunate*의 효과를 조사 시험

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- pyronaridine tetraphosphate, artesunate 및 pyronaridine tetraphosphate:artesunate (3:1)의 효과를시험하는 일련의 GLP에 적합한 안전성 약리학 시험이 실시
  - 심혈관 (hERG, 의식이 있는 개에서 Langendorff 심장 및 원격 측정)
  - 호흡기 및 중추 신경계(Irwin, 체온, 자발성 운동, 운동 협동, hexobarbital 유도 수면 시간, 진통, 경련 역치)
  - 위장관 및 신장 시스템에 대한 효과를 조사하기 위한 보충 시험이 실시

- pyronaridine tetraphosphate, artesunate 에 대한 안전성 약리학 시험도 실시되었음
- 일련의 안전성 약리학 시험은 pyronaridine tetraphosphate, artesunate 그리고 pyronaridine tetraphosphate와 artesunate의 3:1 복합제가 생체 내에서 호흡기 및 심혈관계에 영향을 주지 않음을 시사하였다. 비록 Irwin test에서는 아무런 영향도 보고되지 않았지만, 추가적 안전성 약리학 평가 변수, 특히, 위장관 및 신장계에서 몇몇 영향이 관찰되었고, 약간의 중추 신경계 영향도 보고되었다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 흡수

랫드와 개를 대상으로 단회 정맥 내 투여 및 경구 투여 이후 Pyronaridine의 약동학이 조사되었다

랫드와 개에게 pyronaridine을 정맥 내 투여한 이후, pyronaridine의 혈중 농도는 다중-지수적 (multi-exponential) 방법으로 감소되었고 겉보기 말단 반감기는 2 내지 4 일이었다. 전체 혈중 제거율은 30%의 간 혈류 미만으로 낮았고, 분포 용적은 컸는데, 이는 광범위한 조직 분포를 의미한다.

경구 생체 이용률은 랫드에서 42% 개에서 35%인 것으로 계산되었다. 개에서 pyronaridine과 artesunate의 병용 투여는 (모두 10 mg/kg) 경구 및 정맥 내 투여 이후 모두 pyronaridine 노출을 대략 2 배까지 감소시켰다.

랫드 및 개에 대한 약동학 시험은 artesunate가 매우 빠르게 DHA로 대사됨을 증명하였다. DHA는 그

자체로 빠르게 제거되며 artesunate 정맥 내 투여에 따른 반감기는 14 ~ 23 분 사이였다. 용량 비례적인 정맥 내 약동학에도 불구하고, artesunate 경구 투여 이후, DHA는 비-선형 동력학을 보였으며 겉보기 경구 생체 이용률은 5 - 50 mg/kg 용량 범위의 artesunate에 대해 28 - 123%까지 증가하였다. 랫드에서 artesunate와 pyronaridine의 병용 투여 (모두 10 mg/kg)는 DHA의 혈장 농도를 다소 감소시키는 것으로 생각되나, 잠재적인 약동학 상호작용은 결정적이지 않았다.

• 분포

전혈에서, pyronaridine은 랫드의 경우 2.1 - 2.4, 토끼의 경우 2.5 - 3.8, 개의 경우 2.0 - 2.4 그리고

인간의 경우 1.2 -1.7의 혈액:혈장 분포로 혈구와 우선적으로 작용한다.

Pyronaridine의 혈장 단백 결합은 랫드, 토끼, 개와 인간에서 높았고 (92-96%) 모든 종에서 유사하였다

무-색소 및 색소 랫드에 대한 ^{14}C-pyronaridine 경구 투여 이후의 정량적인 전신 영상은 방사능의 농도가 혈액보다 조직에서 10 배 이상 크다고 보여 주었다. 방사능의 최대 농도는 간, 비장, 부신, 신장 및 갑상선에서 도달되었고 제거 반감기는 137 및 231 h 사이였다.

눈에서 멜라닌 결합의 증거가 존재했다.

랫드와 인간의 혈장에서 artesunate와 DHA의 단백 결합은 중간 정도였으며 (62 ~ 82%) 알부민은 인간의 혈장에서 DHA에 대한 주요 결합 단백질로 확인되었다 .

방사능 표지된 artesunate의 조직 분포 시험은 방사능이 주로 흡수 및 배설에 포함된 조직과 주로 관련되어 있으며 비장에서 높은 수준으로 발견됨을 증명하였다.

• 대사

Pyronaridine에 대한 예비 대사 시험은 랫드의 간 미세소체에서 적어도 8 가지 대사체 그리고 랫드의 분변에서 최소한 12 가지 대사체의 증거를 나타냈다. 이어진 랫드, 개 및 인간의 간 미세소체 내 [^{14}C] pyronaridine의 대사체 프로파일링은 랫드와 개의 체내에서 모든 인간의 시험관 내 대사체가 존재함을 보여 주었으나, 낮은 대사 전환으로 인해 구조적 확인은 시도되지 않았다. 랫드와 개에서 [^{14}C] pyronaridine 경구 투여에 따른 혈장, 소변, 분변 및 간 추출물의 프로파일링은 단일한 주요 용량-관련 성분을 제시하였고, 이는 미변화 pyronaridine으로 확인되었다. [^{14}C] pyronaridine은 모든 샘플에서 투여된 용량의 > 5% 존재하는 유일한 성분이었으며, 이는 pyronaridine이 랫드와 개에서 유의할만한 대사를 거치지 않음을 의미한다.

재조합 인간 CYP450 동종형 (isoform) 배양은 pyronaridine이 CYP1A2, CYP2D6 및 CYP3A4에 의해 대사될 수 있음을 제시하였다.

랫드의 생체 내 대사 시험은 혈장, 소변 및 담즙 내 주요 용량-관련 성분인 DHA glucuronide와 함께, artesunate의 DHA로의 빠른 가수분해와 연속적인 포합을 보여 주었다. 재조합 인간 UDP-glucuronyltransferases를 사용한 시험관 내 조사는 DHA-glucuronide 형성이 UGT1A9 및 UGT2B7에 의해 촉매됨을 나타내었다.

• 배설

60 mg/kg에서 [^{14}C] pyronaridine tetraphosphate 단회 경구 투여 이후, 랫드의 배설 균형 조사는 14 일의 수집 기간 동안 93%의 전반적인 회수를 야기하였다. 평균 투여량의 83%가 분변으로 배설되었고, 2.6%는 소변으로 배설되었다.

9 mg/kg에서 [^{14}C] pyronaridine tetraphosphate 단회 경구 투여 이후, 개의 배설 균형 조사는 14 일의 수집 기간 동안 44%의 회수를 야기하였다. 평균 투여량의 36%가 분변으로 배설되었고, 5.5%가 소변으로 배설되었다.

5 mg/kg에서 [^{14}C] artesunate 정맥 내 투여 이후, 랫드의 배설 균형 조사는 8 일의 수집 기간 동안

96%의 전반적인 회수를 야기하였다. 평균 투여량의 56%가 소변으로 배설되었고, 38%가 분변으로 배설되었다.

• 약동학적 상호작용

인간의 간 미세소체에서 시험관 내 시험 결과, pyronaridine은 CYP2D6의 저해제이며 IC_{50}은 1.1 μM인 것으로 나타났다.

Pyronaridine는 또한 CYP1A2에 대해 중등도의 저해 효과를 보이며, IC_{50}은 10 μM이나, CYP3A4, CYP2C9 및 CYP2C19에 대한 IC_{50}은 50 μM보다 크기 때문에 임상적 관련성을 없을 것으로 생각된다.

인간의 생체 내 약물 상호작용 시험은 artesunate가 CYP450에 영향을 미치지 않음을 증명하였다.

3.

4. 6. 임상시험성적에 관한 자료

• 신청 효능·효과

열대열원충(*Plasmodium falciparum*)이나 삼일열원충(*Plasmodium vivax*)로 인한 합병증이 수반되지 않은, 급성 말라리아 감염의 치료(단, 15kg이상 체중인 환자)

약제내성 및 감수성이 있는 열대열원충(*Plasmodium falciparum*) 말라리아에도 효과적이며, 다른 약제 내성이 알려진 환자의 치료에도 사용할 수 있다.

• 신청 용법·용량

이 약은 1일 1회 연속 3일간 경구투여하며, 음식물과 관계없이 투여가능하다.

첫 용량 복용 후 30분 이내 구토한 경우에는 같은 용량을 다시 복용한다. 만약 다시 복용한 이후에도 구토를 하였다면, 다른 항말라리아제를 투여받아야 한다.

설사가 나타나는 경우에는 정상용량을 지속한다.

체중별 용량은 아래표와 같다.

체중	복용정제수	투약기간
15- <24kg	1정	3일
24- <45kg	2정	
45- <65kg	3정	
≥65kg	4정	

- 소아에서의 용량

이 약은 체중에 따라 투약하며, 위에 나타난 표에 해당하는 체중의 어린이인 경우 적용가능하다. 이 약은 15kg 미만의 어린이에 대한 안정성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로, 15kg 미만의 어린이에 대한 사용은 추천되지 않는다.

- 노인에서의 용량

노인에서의 사용 경험이 없다. 현재 알려진 것과 3일간의 단기간 치료과정임을 감안하면, 용량조절이 필수적이지 않다.

- 간장애 환자

간장애 환자에서의 사용 경험이 없다. 3일간의 단기간 치료과정이므로 특별한 주의나 용량조절이 요구되지 않는다.

- 신장애 환자

신장애 환자에서의 사용 경험이 없다. 3일간의 단기간 치료과정이므로 특별한 주의나 용량조절이 요구되지 않는다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

2 건의 제 I 상, 2 건의 제 II 상, 및 3 건의 제 III 상 완료 임상시험자료 제출

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
§ Pharmacology						
1상	SP-C-009-07 Pyronaridine Artesunate 임상시험용 대조 정제에 대한 시판용 정제의 생물학적 동등성 시험	제1상, 무작위배정, 단회투여, 2방향 교차 시험.	건강한 피험자, 42명 등록. 대조 치료 분석에 40명. 시험치료 분석에 39명.	시험약: pyronaridine artesunate 시판용 정제 (180:60 mg) 단회 총 경구용량 720:240 mg (정제 4정). 정제는 공복상태에서 경구 복용되었음. 대조 요법: pyronaridine artesunate 임상시험 대조 정제 (180:60 mg), 단회 총 경구용량 720:240 mg (정제 4정). 정제는 공복상태에서 경구 복용되었음.	단회(43일휴약기)	▪ PK
1상	SP-C-001-03 건강한 한국인 피험자에서 경구투여된 Pyronaridine 및 Artesunate 복합제의 안전성, 내약성, 약동학 및 상호작용의 가능성을 평가하는 제1상 임상시험	3:1의 비로 고정 복합제(PA)로 투여되는 pyronaridine tetraphosphate (PP) 및 artesunate (AS)의 단일 상승 용량 (파트 I) 및 반복 상승 용량의 (파트 IV) 안전성과 약동학을 평가하는 단일기관, 4 파트, 무작위배정, 이중눈가림 및 위약대조 (해당되는 경우) 시험. 각각의 개별 약물과 비교한 PA 복합제의 약동학 (파트 II) 및 PA의 약동학에 대한 음식물의 영향도 (파트 III) 평가되었다.	**건강한 피험자,** 125명 계획. 108명 무작위배정. 105명 완료.	파트 I 1.PA (PP 6 mg/kg + AS 2 mg/kg) 또는 위약 2.PA (PP 9 mg/kg + AS 3 mg/kg) 또는 위약 3.PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 또는 위약 4.PA (PP 15 mg/kg + AS 5 mg/kg) 또는 위약 파트 II 1.PP 12 mg/kg + AS 위약 (단회투여), 휴약기, PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 단회투여 2.PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 단회투여, 휴약기, PP 12 mg/kg + AS 위약 (단회투여) 3.AS 4 mg/kg + PP 위약 (단회투여), 휴약기, PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 단회투여	파트 I 단회투여 5 주 파트 II 2 기간,각각 단회투여 8 주 파트 III 2 기간, 각각 단회투여 8 주 파트 IV 연속 3일 단회투여 5 주	▪ PK, 안전성

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
				4.PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 단회투여, 휴약기, AS 4 mg/kg + PP 위약 (단회투여) 파트 III AS 4 mg/kg) 공복, 휴약기, PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 식후 2.PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 식후, 휴약기, PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) 공복 파트 IV 1. PA (PP 6 mg/kg + AS 2 mg/kg) vs. 위약 매일 x 3 일 2. PA (PP 9 mg/kg + AS 3 mg/kg) vs. 위약 매일 x 3 일 3. PA (PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg) vs. 위약 매일 x 3 일 4. PA (PP 15 mg/kg + AS 5 mg/kg) vs. 위약 매일 x 3 일		
§ Efficacy						
2상	SP-C-002-05	급성 비합병 열대열 말라리아 *(Plasmodium falciparum Malaria)* 피험자에서 3:1의 비로 (6 mg/kg + 2 mg/kg; 9 mg/kg + 3 mg/kg; 또는 12 mg/kg + 4 mg/kg) 투여된 3가지 다른 함량의 *pyronaridine:artesunate* 복합제 3일 요법의 유효성 및 안전성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 용량 탐색 시험.	급성 비합병 열대열 말라리아 성인 환자. 480명 계획. 477명 무작위배정.	피험자들은 무작위배정되어 PA 경구용 정제의 3가지 다른 함량 중 하나를 투여받았음. A 집단: (PP) 6 mg/kg + AS 2 mg/kg (PP [48 mg] + AS [16 mg]) B 집단: PP 9 mg/kg + AS 3 mg/kg (PP [72 mg] + AS [24 mg]) C 집단: PP 12 mg/kg + AS 4 mg/kg (PP [96 mg] + AS [32 mg]) 투여된 정제의 정확한 수는 시험 참여시 피험자의 체중에 기초하였음.	3일	제28일에 PCR-보정 ACPR이 있는 피험자의 비율
2상	SP-C-003-05	급성 비합병 열대열 말라리아 피험자에서 3:1의 비로 (6+2 mg/kg; 9+3 mg/kg; 또는 12+4 mg/kg) 투여되는 3가지 다른 함량의 pyronaridine/artesu	급성 비합병 열대열 말라리아 소아 환자. 60명 계획. 60명	16 mg AS 함유 정제 B 집단: 72 mg PP + 24 mg AS 함유 정제 C 집단: 96 mg PP + 32 mg AS 함유 정제 D 집단: 60 mg PP +	3일	▪ 약동/약력

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
		nate 복합제 3일 정제 요법의 약동학, 약력학 및 안전성과 3일 소아용 과립 제형의 (9+3 mg/kg) 생체이용률, 약력학 및 안전성에 대한 단일기관, 공개형, 순차 집단, 용량 증량 시험	무작위배정. 59명 치료.	20 mg AS가 함유된 포(sachet)에 들어 있는 과립 제형. 용량은 체중에 따라 보정되었음: A 집단: 6+2 mg/kg; B 집단: 9+3 mg/kg; C 집단: 12+4 mg/kg; D 집단: 9+3 mg/kg. 시험약은 경구 투여되었다. D 집단에서, 시험약은 주어진 양의 물에 현탁하여 투여되었음.		
§ Efficacy						
3상	SP-C-004-06	무작위배정, 공개형, 평행군, 비열등성 시험. 피험자들은 2:1 의 비로 무작위배정 되어 연속 3일 동안 경구용 PA (180:60mg 정제) 1일 1회 또는 연속 3일 동안 mefloquine (MQ) (250mg 정제) + artesunate (AS) (100 mg 정제) 1일 1회 투여하였음. PA의 경우, 이 요법에 포함된 범위는 7.2:2.4 mg/kg ~ 13.8:4.6 mg/kg 였다. MQ + AS의 경우, 이 요법에 포함된 실제 범위는 5.6:2.2 mg/kg ~ 12.5:5.0 mg/kg 였음	급성 비합병 열대열 말라리아 소아 및 성인 환자. 1269명 계획. 1271명 무작위배정.	시험약: 경구 투여되는 pyronaridine tetraphosphate (PP) 및 AS (180:60 mg) 복합 정제 용량은 체중에 기반하였음 (20-25 kg, 정제 1정 26-44 kg, 정제 2정 45-64 kg, 정제 3정 65-90 kg, 정제 4정). 대조 요법: 경구 투여되는 mefloquine 정제 (250 mg) + AS 정제 (100 mg); 용량은 체중에 기반하였음 (>40 kg, MQ 정제 2정 + AS 정제 2정 20~ 40 kg, MQ 정제 1정 + AS 정제 1정).	3일	▪ 유효성 ▪ 안전성
3상	SP-C-006-06	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행군 비교 시험. 피험자들은 무작위배정되어 경구용 PA (180:60mg 정제) + Chloroquine-위약 또는 경구용 Chloroquine (155 mg 정제) + PA-위약을 연속 3일 동안 (제 0, 1 및 2일) 1일 1회 투여받았음.	급성 삼일열 말라리아 *(Plasmodium vivax Malaria)* *소아 및 성인 환자* 456명 계획 및 무작위배정.	시험약: 최대 240 mL의 물과 함께 경구 투여되는 pyronaridine tetraphosphate (PP) 및 artesunate (AS) (180:60 mg) 복합 정제 용량은 체중에 기반하였음 (20-25 kg, 정제 1정 26-44 kg, 정제 2정 45-64 kg, 정제 3정 65-90 kg, 정제 4정) 대조 요법:		▪ 유효성 ▪ 안전성

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
				최대 240 mL의 물과 함께 경구 투여되는 Chloroquine 정제 (155 mg); 일일 용량은 소아의 경우 제0일과 1일에는 10 mg/kg, 제2일에는 5 mg/kg이고, 성인의 경우 제0일과 1일에는 620 mg이고 제2일에는 310 mg이었음.		
3상	SP-C-007-07	다기관, 비교, 무작위배정, 공개형, 평행군, 비열등성 시험. 피험자들은 2:1의 비로 무작위배정 되어 연속 3일 동안 (제 0, 1 및 2일) 1일 1회 경구용 PA (60:20mg 과립) 또는 연속 3일 동안 (제 0, 1 및 2일) 1일 2회 AL (20:120mg 분쇄 정제) 투여받았음. 이 요법에 포함된 PA의 범위는 7.0:2.3 mg/kg ~ 13.3:4.4 mg/kg 1일 2회의 AL이었음.	급성 비합병 열대열 말라리아 유소아 534명 계획. 535명 무작위배정.	시험약: 최대 150 mL의 액체와 함께 경구 투여되는 pyronaridine tetraphosphate (PP) 및 artesunate (AS) (60:20 mg) 과립 용량은 체중에 기반하였음 (≥5-<9kg, 1 포 9-<17 kg, 2 포 17-<25 kg, 3 포). 대조 요법: 최대 150 mL의 액체와 함께 경구 투여되는 Coartem 정제 (Artemether 20 mg 및 Lumefantrine 120 mg); 용량은 체중에 기반하였음 (≥5-<15 kg, 정제 1정 15-<25 kg, 정제 2정)	3일	▪ 유효성 ▪ 안전성

6.1.2. 검토의견

- 제출된 임상시험에 근거하여 유아(20kg이하)에 대한 삼일열원충에 대한 임상시험자료가 확보되지 않았으므로, 이에 대하여 용법·용량 시정함
- 불명확한 효능효과 표현 삭제

6.2. 가교자료

- 한국인을 대상으로 국내에서 실시한 임상시험결과보고서 제출

[SP-C-008-07]

한국 내 어린이와 성인 급성삼일열 말라리아 환자에 있어서 클로로퀸(155mg정)대비 경구용 피로나리딘:알테스네이트(180:60mg정) 고정용량의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 3상 무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 비교 임상시험

- 디자인 : 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행군 비교 시험. 피험자들은 무작위배정되어 경구용 PA (180:60mg 정제) + Chloroquine-위약 또는 경구용 Chloroquine (155 mg 정제) + PA-위약을 연속 3일 동안 (제 0, 1 및 2일) 1일 1회 투여받았음
- 대상환자 : 급성 삼일열 말라리아 *(Plasmodium vivax Malaria)* 소아 및 성인 환자

• 동남아시에서 수행된 PIVOTAL 임상시험인 SP-C-006-06과 유사하게 설계되었으며, 비교보고서 제출

6.2.3. 검토의견

• 한국인을 대상으로 임상시험을 실시하였으며, 결과보고서 및 동남아시에서 수행된 PIVOTAL 임상시험인 SP-C-006-06과의 비교자료를 가교자료로서 제출함. 외국인과의 안전성, 유효성 비교시 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨

7. 외국사용현황에 관한 자료

각각의 단일성분 사용현황

• 알테수네이트 -스위스 mepha사의 plasmoditrm(artesunate)Tab
;plasmotrim Tab(artesunate)자료
Plasmotrim Lactab® (50mg, 200mg)
Plasmotrim Rectocaps® (50mg, 200mg)

• 피로나리딘인산염 -중국 SFDA MalaridinePhosphateTab
; MalaridinePhosphateTab자료

8. 국내유사제품과의 비교

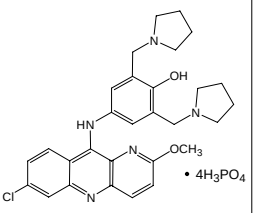
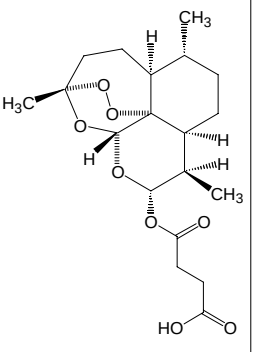
의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	신풍제약(주)	제품명	피라맥스정
성분명	피로나리딘인산염, 알테수네이트	제 형	필름코팅제
구분	□ 수입 ■ 제조	분류번호	641
신 청	■ 1) 신약 □ 2) 자료제출의약품* □ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 □ 4) 기타 *1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호															
	1	2														
		가								나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
신약																
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
피로나리딘인산염	4-[(7-Chloro-2-methoxybenzo[b]-1,5-naphthyridin-10-yl)amino]-2,6,-bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenol tetraphosphate	$C_{29}H_{32}ClN_5O_2 \cdot 4H_3PO_4$	
알테수네이트	(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)-Decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-ol, hydrogen succinate[3R-(3α, 5aβ, 6β, 8aβ, 9α, 10α, 12β, 12aR)]-Butanedioic acid mono (decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epxoy-12H-pyrano-[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-yl) ester Butanedioic acid mono [(3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)-decahydro	$C_{19}H_{28}O_8$	

		3 , 6 , 9 trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano-[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10-yl] ester		

주성분 시험항목	[피로나리딘인산염] ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
	[알테수네이트] ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제 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 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
종합검토의견	*시정적합*