의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.12.31.	접수번호	20180297332
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		크레셈바주200mg(이사부코나조늄황산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		이사부코나조늄황산염(수87-26-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1바이알 중, 이사부코나조늄황산염(이사부코나조늄으로서 200mg) 372.6밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 침습성 아스페르길루스증에 대한 치료 이 약은 만 18세 이상 성인환자의 침습성 아스페르길루스증에 대한 치료에 사용하는 아졸계 항진균제이다. 2. 침습성 털곰팡이증에 대한 치료 이 약은 만 18세 이상 성인환자의 침습성 털곰팡이증에 대한 치료에 사용하는 아졸계 항진균제이다.		
	용법용량	1. 부하용량 권장 부하용량으로서 처음 48시간 동안, 8시간마다 1바이알(이사부코나졸로서 200 mg)을 재구성 및 희석 후 투여한다(총 6회 투여). 2. 유지용량 권장 유지용량은 마지막 부하용량 투여의 12-24시간 후부터 시작되며, 재구성 및 희석한 1바이알(이사부코나졸로서 200 mg)을 1일 1회 투여한다. 투여기간은 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다. 6개월 이상 장기투여하는경우, 유익성 및 위험성이 신중하게 고려되어야한다. 3. 경구용 이사부코나졸로의 전환 이 약은 이사부코나조늄 황산염 186 mg(이사부코나졸로서 100 mg)을 포함하는 경질 캡슐제로도 이용가능하다. 경구 생체이용률(98%)이 높으므로, 임상적으로 필요한 경우 정맥투여와 경구투여간 전환은 적합하다.		

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">4. 신장애
말기 신질환 환자를 포함하여, 신장애 환자에서 용량조절은 필요치 않다.

5. 간장애
경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh 등급 A 및 B) 환자에서 용량조절은 필요치 않다.

이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다. 이런환자들에서, 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않으면 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

6. 투여 방법
정맥주사용.

<이 약 취급 및 투여 전 주의사항>
주입관련 반응의 위험을 줄이려면, 이 약은 재구성 후 약 0.8 mg/mL의 이사부코나졸에 해당되는 농도로 희석하여 최소 1시간 이상으로 정맥내 점적투여한다. 폴리에테르설폰(PES) 재료로 미세공막의 구멍 크기가 0.2㎛-1.2㎛인 인라인(in-line) 필터를 이용하는 수액 세트로 투여되어야 한다. 이 약은 정맥내 점적으로만 투여한다.

투여 전, 이 약의 재구성 및 희석법은 ‘10. 적용상의 주의’를 참고한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.1.29.</td></tr>
<tr><td>효능・효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법・용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">○ FDA(허가일:15.3.6.)
○ EMA(허가일:15.10.15.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단</td><td>허가담당자</td><td>엄숙현, 도원임, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양약품과
소화계약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박소라, 정명아, 박창원
(기시) 이희진, 김선미, 김영림</td></tr>
</table>

	의약품안전평가과		(위해성) 박소라, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 김예름, 이수정

* 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

1. 만 18세 이상 성인에서의 침습성 아스페르길루스증 치료 2. 만 18세 이상 성인에서의 암포테리신 B 투여가 적합하지 않은 침습성 털곰팡이증 치료

○ 용법・용량

1. 부하용량 권장 부하용량으로서 처음 48시간 동안, 8시간마다 1바이알(이사부코나졸로서 200 mg)을 재구성 및 희석 후 투여한다(총 6회 투여). 2. 유지용량 권장 유지용량은 마지막 부하용량 투여의 12-24시간 후부터 시작되며, 재구성 및 희석한 1바이알(이사부코나졸로서 200 mg)을 1일 1회 투여한다. 투여기간은 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다. 6개월 이상 장기투여하는경우, 유익성 및 위험성이 신중하게 고려되어야한다. 3. 경구용 이사부코나졸로의 전환 이 약은 이사부코나조늄 황산염 186 mg(이사부코나졸로서 100 mg)을 포함하는 경질 캡슐제로도 이용가능하다. 경구용 이사부코나졸로 투여 시 2캡슐(이사부코나졸로서 200mg)을 투여한다. 경구 생체이용률(98%)이 높으므로, 임상적으로 필요한 경우 정맥투여와 경구투여간 전환은 적합하다. 4. 신장애 말기 신질환 환자를 포함하여, 신장애 환자에서 용량조절은 필요치 않다. 5. 간장애 경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh 등급 A 및 B) 환자에서 용량조절은 필요치 않다. 이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다. 6. 투여 방법 정맥주사용. <이 약 취급 및 투여 전 주의사항> 주입관련 반응의 위험을 줄이기 위해 이 약은 재구성 후 약 0.8 mg/mL의 이사부코나졸에 해당되는 농도로 희석하여 최소 1시간 이상으로 정맥내 점적투여한다. 폴리에테르설폰(PES) 재료로 미세공막의 구멍 크기가 0.2㎛-1.2㎛인 인라인(in-line) 필터를 이용하는 수액 세트로 투여되어야 한다. 이 약은 정맥내 점적으로만 투여한다. 투여 전, 이 약의 재구성 및 희석법은 '사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의항'을 참고

한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 대해 과민증이 있는 환자

2) 케토코나졸 또는 고용량 리토나비르(매12시간마다 >200 mg)와 같은 강력한 CYP3A4 억제제(4. 상호작용항 참조)

3) 리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 지속형 바르비탈계 약물(예: 페노바르비탈), 페니토인 및 세인트존스워트와 같은 강력한 CYP3A4/5 유도제나 에파비렌즈, 나프실린 및 에트라비린과 같은 중등도 CYP3A4/5 유도제와의 병용

4) 가족형 QT 간격 단축 증후군이 있는 환자

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

표 1의 이상반응 빈도는 제3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 침습성 진균감염 환자 403명의 자료에 기반한 것이다.

가장 흔한 투여관련 약물이상반응은 간 화학검사치 상승(7.9%), 구역(7.4%). 구토(5.5%), 호흡곤란(3.2%), 복통(2.7%), 설사(2.7%), 주사부위반응(2.2%), 두통(2.0%), 저칼륨혈증(1.7%) 및 발진(1.7%)이었다.

가장 빈번하게 이 약 투여를 영구중단하게 한 이상반응은 혼돈상태(0.7%), 급성 신부전(0.7%), 혈중 빌리루빈 증가(0.5%), 경련(0.5%), 호흡곤란(0.5%), 간질(0.5%), 호흡부전(0.5%) 및 구토(0.5%)였다.

침습성 진균감염에 이 약 투여시 나타난 이상반응을 아래의 표 1에 기관계(SOC)와 빈도별로 기재하였다.

이상반응의 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100)로 정의되었다.

각 빈도내 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재되었다.

표 1. MedDRA 기관계 및 빈도별 약물이상반응 요약

기관계	약물이상반응
혈액 및 림프계	
흔하지 않게	중성구감소증, 혈소판감소증*, 범혈구감소증, 백혈구감소증*, 빈혈*
면역계	
흔하지 않게	과민증*
대사 및 영양	
흔하게	저칼륨혈증, 식욕저하
흔하지 않게	저마그네슘혈증, 저혈당증, 저알부민혈증, 영양실조*
정신계	
흔하게	섬망*#
흔하지 않게	우울증, 불면증*
신경계	
흔하게	두통, 졸림
흔하지 않게	경련*, 실신, 어지러움, 감각이상*, 뇌병증, 전실신증, 말초신경병증, 이상미각
귀 및 미로	
흔하지 않게	현기증

심장	
흔하지 않게	심방세동, 빈맥, 서맥*, 두근거림 심방조동, 심전도 QT 단축, 심실상빈맥, 심실주기외수축, 심실위주기외수축
혈관	
흔하게	혈전정맥염*
흔하지 않게	순환허탈, 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격	
흔하게	호흡곤란*,급성 호흡부전*
흔하지 않게	기관지연축, 빠른호흡, 각혈, 비출혈
위장관	
흔하게	구토, 설사, 구역, 복통*
흔하지 않게	소화불량, 변비, 복부팽만
간•담도	
흔하게	간 화학검사치 상승*#
흔하지 않게	간비대
피부 및 피하조직	
흔하게	발진*, 가려움
흔하지 않게	점상출혈, 탈모, 약물발진, 피부염*
근골격계 및 결합조직	
흔하지 않게	등통증
신장 및 비뇨기계	
흔하게	신부전
전신 및 투여 부위	
흔하게	가슴통증*, 피로, 주사부위반응*
흔하지 않게	말초부종*, 권태감, 무력증

*적절한 선호용어들을 하나의 의학개념으로 분류

아래 특정 이상반응에 대한 설명 참고.

2) 특정 이상반응에 대한 설명

섬망은 혼돈상태를 포함한다.

간 화학검사치 상승은 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 혈중 알칼리인산분해효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 혈중 젖산탈수소효소 증가, 감마글루타밀전달효소 증가, 간효소 증가, 간기능 이상, 고빌리루빈혈증, 간기능 검사 이상, 아미노전달효소 증가를 포함한다.

3) 임상 실험실 검사에 미치는 영향

Aspergillus종 또는 기타 사상성 진균에 의한 침습성 진균 질환이 있는 516명의 환자를 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, 활성-대조군 임상시험에서, 약물투여 종료 시 이 약 투여군의 4.4%에서 간 아미노전달효소(알라닌 아미노전달효소 또는 아스파르테이트 아미노전달효소)의 정상상한치 3배 초과 증가가 보고되었다. 이 약 투여군의 1.2%에서 정상상한치의 10배를 초과하는 간 아미노전달효소의 현저한 증가가 나타났다.

3. 일반적 주의

1) 과민증

다른 아졸계 항진균제에 과민증이 있는 환자에게 이 약을 처방시 주의하여야 한다.

이 약에 대한 과민증은 저혈압, 호흡부전, 호흡곤란, 약물발진, 가려움, 발진을 포함한 이상반응으로 나타날 수 있다. 이 약과 다른 아졸계 항진균제 사이 교차 감수성과 관련한 정보는 없다.

2) 주입관련 반응
이 약을 정맥내 점적투여하는 동안, 저혈압, 호흡곤란, 어지러움, 감각이상, 구역, 두통 등의 주입관련 반응이 보고되었다('2. 이상반응' 참조). 이러한 반응이 나타나면, 투여를 중단해야 한다.
3) 중증 피부이상반응
아졸계 항진균제를 투여하는 동안, 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부이상반응이 보고되었다. 중증 피부이상반응이 나타나면, 이 약 투여를 중단해야 한다.
4) 심혈관계 (QT 간격 단축)
가족형 QT 간격 단축 증후군이 있는 환자에게 이 약 투여는 금기이다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조). 건강한 성인을 대상으로 한 QT시험에서, 이 약은 농도와 연관하여 QTc 간격을 단축시켰다. 200 mg 복용법의 경우, 위약과의 최소 제곱 평균값 (LSM) 차이는 투여의 2시간 후 13.1ms이었다[90% CI: 17.1, 9.1ms]. 600 mg으로 투여용량 증가시 위약과의 LSM 차이가 투여의 2시간 후 24.6 ms이었다[90% CI: 28.7, 20.4 ms].
루피나미드와 같이 QT 간격을 단축시키는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 처방 시 주의가 필요하다.
5) 간 아미노전달효소 증가
임상시험에서 간 아미노전달효소 증가가 보고되었다('2. 이상반응' 참조). 간 아미노전달효소 증가로 이 약 투여를 중단하는 사례가 드물게 보고되었다. 이 약 투여 시작 및 투여 중 간 관련 실험실학적 검사를 수행한다. 간장애가 더 중증으로 악화되지 않도록 이 약 치료 중 간 관련 수치가 비정상적으로 진행된 환자에 대해 모니터링 한다. 이 약에 의한 간질환과 일치하는 임상적 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약 투여를 중단한다.
이 약을 포함한 아졸계 항진균제 치료 시 중대한 기저 상태(예, 혈액 악성 종양) 환자에서 사망을 포함한 간부전, 간염, 담즙정체를 포함한 더 중증의 간 이상반응이 보고되었다.
6) 중증 간장애
이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다. 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 이러한 환자에게 사용은 권장되지 않는다. 이러한 환자들의 경우 약물독성의 가능성을 주의해서 모니터링해야 한다.
7) 다른 약물과의 병용 투여
(1) CYP3A4/5 억제제
케토코나졸 또는 고용량 리토나비르(매12시간마다 >200 mg)와 같은 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용은 금기다. 강력한 CYP3A4 억제제인 로피나비르/ 리토나비르(400mg/100mg)의 경우, 이 약 노출의 2배 증가가 관찰되었다. 로피나비르/ 리토나비르(400mg/100mg)와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 용량조절은 필요치 않으나, 이상반응이 증가할 수 있으므로 주의한다.
(2) CYP3A4/5 유도제
아프레피탄트, 프레드니손 및 피오글리타존과 같은 약한 CYP3A4/5 유도제와 병용투여시 이 약의 혈장 농도가 경도-중등도로 감소할 수 있다. 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 약한 CYP3A4/5 유도제와의 병용투여는 피해야 한다.

(3) 면역억제제를 포함하는 CYP3A4/5 기질
이 약은 CYP3A4/5의 중등도 억제제로 간주될 수 있으며, CYP3A4로 대사되는 약물의 전신 노출은 이 약과 병용투여시 증가될 수 있다. 면역억제제인 타크롤리무스, 시롤리무스 또는 시클로스포린과 같은 CYP3A4의 기질과 함께 이 약을 병용시, 이러한 약물의 전신노출이 증가할 수 있다. 병용투여시에는 적절한 치료약물 모니터링 및 용량조절이 필요할 수 있다.
(4) CYP2B6 기질
이 약은 CYP2B6의 유도제이다. CYP2B6로 대사되는 약물의 전신노출은 이 약과 병용투여시 감소될 수 있다. 따라서, CYP2B6 기질, 특히 시클로포스파미드와 같이 치료역이 좁은 약물을 이 약과 병용투여시 주의한다. 에파비렌즈는 CYP3A4/5의 중등도 유도제이므로, 이 약과 CYP2B6 기질인 에파비렌즈의 병용투여는 금기이다.
(5) P-gp 기질
이 약은 P-gp의 기질인 약물의 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약과 P-gp의 기질인 약물 특히, 디곡신, 콜키신, 다비가트란 에텍실레이트와 같이 치료역이 좁은약물을 병용투여시 용량조절이 필요할 수 있다.
8) 제한적 임상자료
이 약의 털곰팡이증 치료에 대한 임상자료는 털곰팡이증이 입증되었거나 의심되는 환자 또는 다른 항진균제 투여(대개 암포테리신B)가 부적절한 환자 37명에게 일차 치료제로 이 약을 투여한 전향적, 비대조군 임상시험 1건으로 제한적이다.
개별 Mucorales종에 대해서는 임상적 유효성 자료가 1명 또는 2명의 환자로 매우 제한적이다. 감수성 자료는 소규모 하위집단의 사례만이 있었다. 이러한 자료는 in vitro 억제에 필요한 이 약의 농도가 Mucorales목내 속/종 간에 매우 다양하며, 일반적으로 Aspergillus종을 억제하는 데 필요한 농도보다 높다는 것을 보여준다. 참고로, 털곰팡이증에 대한 용량탐색시험은 수행되지 않았고, 침습성 아스페르길루스증 치료에 사용된 용량과 동일한 용량의 이사부코나졸이 투여되었다.
9) 희석 후 이 약의 정맥주사 제제는 이사부코나졸에 의해 형성된 입자가 보일 수 있다. 이 약은 인라인 필터(in-line filter)를 이용해 투여한다(용법용량 참조)
10) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약이 운전 및 기계사용 능력에 미칠 영향의 가능성은 중등도이다. 혼돈상태, 졸림, 실신 및/또는 어지럼증 증상이 있는 환자는 운전이나 기계조작을 피해야 한다.
4. 상호작용
1) 이 약의 약동학에 영향을 줄 수 있는 약물
이 약은 CYP3A4 및 CYP3A5의 기질이다. CYP3A4 및/또는 CYP3A5 억제제의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 및/또는 CYP3A5 유도제의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다.
2) CYP3A4/5를 억제하는 약물
케토코나졸과 같은 강력한 CYP3A4/5 억제제와 병용 시 이 약의 혈장농도를 유의미하게 증가시킬 수 있으므로 이 약과의 병용투여는 금기이다.
강력한 CYP3A4 억제제 로피나비르/리토나비르의 경우, 이 약 노출의 2배 증가가 관찰되었

다.
경도-중등도의 CYP3A4/5 억제제에 대해서는 용량조절이 필요치 않다.
3) CYP3A4/5를 유도하는 약물
리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 지속형 바르비탈계 약물(예: 페노바르비탈), 페니토인 및 세인트존스워트와 같은 강력한 CYP3A4/5 유도제 또는 에파비렌즈, 나프실린 및 에트라비린과 같은 중등도의 CYP3A4/5 유도제는 이 약의 혈장농도를 유의미하게 감소시킬 수 있으므로 이 약과 병용금기이다.
아프레피탄트, 프레드니손 및 피오글리타존과 같은 약한 CYP3A4/5 유도제와 병용투여시 이 약의 혈장농도가 경도-중등도로 감소할 수 있다. 잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 약한 CYP3A4/5 유도제와의 병용투여는 피해야한다.
고용량의 리토나비르(> 200 mg, 1일 2회)는 CYP3A4/5를 유도하고 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 병용금기이다.
4) 이 약이 다른 약물의 노출에 미칠 수 있는 영향
(1) CYP3A4/5에 의해 대사되는 약물
이 약은 CYP3A4/5의 중등도 억제제이며, 이 약과 CYP3A4/5 기질과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.
(2) CYP2B6에 의해 대사되는 약물
이 약은 약한 CYP2B6 유도제이므로, 이 약과 병용투여 시 CYP2B6 기질의 혈장 농도가 감소될 수 있다.
(3) 장에서 P-gp에 의해 수송되는 약물
이 약은 P-당단백질(P-gp)의 약한 억제제이므로, 이 약과 병용투여 시 P-gp 기질의 혈장농도가 증가할 수 있다.
(4) BCRP(breast cancer resistant protein)에 의해 수송되는 약물
이 약은 in vitro BCRP의 억제제이므로, BCRP 기질의 혈장농도가 증가할 수 있다. 이 약을 BCRP 기질과 병용투여시 주의한다.
(5) 수송 단백질을 통해 신장에서 배설되는 약물
이 약은 유기양이온수송체2 (OCT2)의 약한 억제제이다. 이 약과 OCT2의 기질인 약물과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.
(6) UGT(Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases) 기질
이 약은 UGT의 약한 억제제이다. 이 약과 UGT의 기질인 약물과의 병용투여는 이러한 약물의 혈장농도를 약간 증가시킬 수 있다.
(7) 상호작용 표
이 약과 병용투여 한 약물과의 상호작용을 치료영역별로 표 2에 나타내었다(증가는 “↑”, 감소는 “↓”로 표시). 따로 명시되어 있지 않는 한, 표 2의 시험들은 이 약의 권장용량으로 수행되었다.
표 2. 상호작용

치료영역별 병용투여 약물	약물농도에 대한 영향/AUC, Cmax의 기하평균 변화(%) (작용 기전)	병용투여 관련 권장사항

항경련제		
카바마제핀, 페노바르비탈 및 페니토인 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	이사부코나졸 농도가 감소될 수 있다(카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈과 같은 지속형 바르비탈계약물에 의한 CYP3A 유도).	이 약과 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈과 같은 지속형 바르비탈계약물의 병용투여는 금기이다.
항균제		
리팜피신 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	이사부코나졸: AUCtau: ↓ 90% Cmax: ↓ 75% (CYP3A4/5 유도)	이 약과 리팜피신의 병용투여는 금기이다.
리파부틴 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 리파부틴의 병용투여는 금기이다.
나프실린 (중등도 CY3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 나프실린의 병용투여는 금기이다.
클래리스로마이신 (강력한 CYP3A4/5 억제제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나, 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다.
항진균제		
케토코나졸 (강력한 CYP3A4/5 억제제)	이사부코나졸: AUCtau: ↑ 422% Cmax: ↑ 9% (CYP3A4/5 억제)	이 약과 케토코나졸의 병용투여는 금기이다.
생약		
세인트존스워트 (강력한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4 유도).	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 금기이다.
면역억제제		
시클로스포린, 시롤리무스, 타크롤리무스 (CYP3A4/5 기질)	시클로스포린: AUCinf: ↑ 29% Cmax: ↑ 6% 시롤리무스: AUCinf: ↑ 84% Cmax: ↑ 65% 타크롤리무스: AUCinf: ↑ 125% Cmax: ↑ 42% (CYP3A4 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 시클로스포린, 시롤리무스, 타크롤리무스: 혈장농도를 모니터링하며, 필요한 경우 적절하게 투여용량을 조절한다.
마이코페놀레이트 모페틸(MMF) (UGT 기질)	마이코페놀산(MPA, 활성 대사체): AUCinf: ↑ 35% Cmax: ↓ 11% (UGT 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. MMF: MPA 관련 독성에 대한 모니터링이 권장된다.
프레드니손 (CYP3A4 기질)	프레드니솔론(활성 대사체): AUCinf: ↑ 8% Cmax: ↓ 4% (CYP3A4 억제) 이사부코나졸의 농도가 감소될 수	잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않는한, 병용투여를 피해야 한다.

	있다. (CYP3A4/5 유도)	
마약류		
속효성 아편 (알펜타닐, 펜타닐) (CYP3A4/5 기질)	연구되지 않음. 속효성 아편의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제).	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 속효성 아편 (알펜타닐, 펜타닐): 약물독성이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
메타돈 (CYP3A4/5, 2B6 및 2C9 기질)	S-메타돈(비활성 아편 이성질체) AUCinf: ↓ 35% Cmax: ↑ 1% 말단반감기 40% 감소 R-메타돈(활성 아편 이성질체). AUCinf: ↓ 10% Cmax: ↑ 4% (CYP2B6 유도)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 메타돈: 투여용량 조절이 필요치 않다.
항암제		
빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴) (P-gp 기질)	연구되지 않음. 빈카 알칼로이드의 농도가 증가될 수 있다. (P-gp 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 빈카 알칼로이드: 약물독성이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
시클로포스파미드 (CYP2B6 기질)	연구되지 않음. 시클로포스파미드의 농도가 감소될 수 있다. (CYP2B6 유도)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 시클로포스파미드: 유효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 증가시킨다.
메토트렉세이트 (BCRP, OAT1, OAT3 기질)	메토트렉세이트: AUCinf: ↓ 3% Cmax: ↓ 11% 7-수산화 대사체: AUCinf: ↑ 29% Cmax: ↑ 15% (기전은 알려지지 않음)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 메토트렉세이트: 투여용량 조절이 필요치 않다.
다른 항암제(다우노루비신, 독소루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 미톡산트론, 토포테칸) (BCRP 기질)	연구되지 않음. 다우노루비신, 독소루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 미톡산트론, 토포테칸의 농도가 증가될 수 있다. (BCRP 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 다우노루비신, 독소루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 미톡산트론, 토포테칸: 약물독성이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
항구토제		
아프레피탄트 (약한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸의 농도가 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않으면, 병용투여를 피해야 한다.
당뇨병 치료제		
메트포르민 (OCT1, OCT2, MATE1 기질)	메트포르민: AUCinf: ↑ 52%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다.

	Cmax: ↑ 23% (OCT2 억제)	메트포르민: 투여용량 감소가 필요할 수 있다.
레파글리니드 (CYP2C8, OATP1B1 기질)	레파글리니드: AUCinf: ↓ 8% Cmax: ↓ 14%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 레파글리니드: 투여용량 조절이 필요치 않다.
항응고제		
다비가트란 이텍실레이트 (P-gp 기질)	연구되지 않음. 다비가트란 이텍실레이트의 농도가 증가될 수 있다. (P-gp 억제).	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 다비가트란 이텍실레이트는 치료역이 좁으며 모니터링이 필요하다. 필요 시 투여용량을 감소시켜야 한다.
와파린 (CYP2C9 기질)	S-와파린 AUCinf: ↑ 11% Cmax: ↓ 12% R-와파린 AUCinf: ↑ 20% Cmax: ↓ 7%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 와파린: 투여용량 조절이 필요치 않다.
항레트로바이러스제		
로피나비르 400 mg/리토나비르 100 mg (강력한 CYP3A4/5 억제제 및 기질)	로피나비르: AUCtau: ↓ 27% Cmax: ↓ 23% Cmin, ss: ↓ 16%a) 리토나비르: AUCtau: ↓ 31% Cmax: ↓ 33% (기전은 알려지지 않음) 이사부코나졸: AUCtau: ↑ 96% Cmax: ↑ 74% (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나, 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다. 로피나비르/리토나비르: 매 12시간마다, 로피나비르 400 mg/리토나비르 100 mg 투여는 투여용량 조절이 필요치 않으나, 항바이러스 효능부족 발생여부를 주의깊게 모니터링한다.
리토나비르(12시간마다 >200 mg 투여 시) (강력한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 고용량 리토나비르를 투여시 이사부코나졸의 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 고용량 리토나비르 (12시간마다 >200 mg 투여)의 병용투여는 금기이다.
에파비렌즈 (중등도 CYP3A4/5 유도제 및 CYP2B6 기질)	연구되지 않음. 에파비렌즈의 농도가 감소될 수 있다. (CYP2B6 유도) 이사부코나졸의 약물농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 에파비렌즈의 병용투여는 금기이다.
에트라비린 (중등도 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸의 농도가 유의미하게 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	이 약과 에트라비린의 병용투여는 금기이다.
인디나비르 (강력한 CYP3A4/5 억제제 및 기질)	인디나비르:b) AUCinf: ↓ 36% Cmax: ↓ 52% (기전은 알려지지 않음)	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나, 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다. 인디나비르: 항바이러스제의 유

	이사부코나졸의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제)	효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링하고 필요 시 투여용량을 증가시킨다.
사퀴나비르 (강력한 CYP3A4 억제제)	연구되지 않음. 사퀴나비르의 농도가 감소되거나 (로피나비르/리토나비르의 경우와 같이) 증가될 수 있다. (CYP3A4 억제). 이사부코나졸의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제).	이 약 투여용량을 조절할 필요는 없으나 이상약물반응이 증가할 수 있으므로 주의한다. 사퀴나비르: 약물독성의 발생 및/또는 항바이러스 효능부족 발생 여부를 주의깊게 모니터링 하고 필요 시 투여용량을 조절한다.
다른 단백질분해효소 억제제 (예: 암프레나비르, 넬피나비르) (강력한 또는 중등도 CYP3A4/5 억제제 및 기질)	연구되지 않음. 단백질분해효소 억제제의 농도가 감소되거나(로피나비르/리토나비르의 경우와 같이), 증가될 수 있다. (CYP3A4 억제) 이사부코나졸의 농도가 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제).	이 약 투여용량 조절은 필요치 않다. 단백질분해효소 억제제: 약물독성의 발생 및/또는 항바이러스제의 유효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링 하고 필요 시 투여용량을 조절한다.
다른 비뉴클레오시드 역전사효소억제제 (NNRTI)(델라비르딘, 네비라핀) (CYP3A4/5와 2B6 유도제 및 기질)	연구되지 않음. NNRTI 농도가 감소되거나 (이사부코나졸에 의한 CYP2B6 유도) 증가될 수 있다. (CYP3A4/5 억제)	이 약 투여용량 조절은 필요치 않다. NNRTIs: 약물독성의 발생 및/또는 항바이러스제의 유효성 부족이 발생하는지 주의깊게 모니터링 하고 필요 시 투여용량을 조절한다.
제산제		
에소메프라졸 (CYP2C19 기질 및 위 pH↑)	이사부코나졸: AUCtau: ↑ 8% Cmax: ↑ 5%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 에소메프라졸: 투여용량 조절이 필요치 않다.
오메프라졸 (CYP2C19 기질 및 위 pH↑)	오메프라졸: AUCinf: ↓ 11% Cmax: ↓ 23%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 오메프라졸: 투여용량 조절이 필요치 않다.
지질저하제		
아토르바스타틴 및 다른 스타틴제제 (CYP3A4 기질: 심바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴) (CYP3A4/5 및/또는 BCRP 기질)	아토르바스타틴: AUCinf: ↑ 37% Cmax: ↑ 3% 다른 스타틴제제는 연구되지 않았다. 스타틴의 농도가 증가할 수 있다. (CYP3A4/5 또는 BCRP 억제)	이 약 투여용량 조절은 필요치 않다. 아토르바스타틴 결과에 근거 하면, 스타틴 투여용량 조절은 필요치 않다. 일반적으로 스타틴제제에 나타나는 이상반응을 모니터링 하는 것이 권장된다.
피오글리타존 (약한 CYP3A4/5 유도제)	연구되지 않음. 이사부코나졸의 농도가 감소될 수 있다. (CYP3A4/5 유도)	잠재적 유익성이 위험성을 상회하지 않으면, 병용투여를 피해야 한다.
항부정맥제		
디곡신 (P-gp 기질)	디곡신: AUCinf: ↑ 25% Cmax: ↑ 33% (P-gp 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 디곡신: 혈청 디곡신 농도를 모니터링하고, 이를 디곡신 용량적

		정시 사용해야 한다.
경구 피임제		
에치닐 에스트라디올 및 노르에틴드론 (CYP3A4/5 기질)	에치닐 에스트라디올 AUCinf: ↑ 8% Cmax: ↑ 14% 노르에틴드론 AUCinf: ↑ 16% Cmax: ↑ 6%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 에치닐 에스트라디올 및 노르에틴드론: 투여용량 조절이 필요치 않다.
진해제		
덱스트로메토르판 (CYP2D6 기질)	덱스트로메토르판: AUCinf: ↑ 18% Cmax: ↑ 17% 덱스트로르판(활성 대사체): AUCinf: ↑ 4% Cmax: ↓ 2%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 덱스트로메토르판: 투여용량 조절이 필요치 않다.
벤조디아제핀		
미다졸람 (CYP3A4/5 기질)	경구 미다졸람: AUCinf: ↑ 103% Cmax: ↑ 72% (CYP3A4 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 미다졸람: 임상 징후 및 증상에 대해 주의깊게 모니터링하는 것이 권장되며, 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
항통풍제		
콜키신 (P-gp 기질)	연구되지 않음. 콜키신의 농도가 증가될 수 있다. (P-gp 억제)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 콜키신은 좁은치료역을 가지므로, 모니터링 되어야 한다. 필요 시 투여용량을 감소시킨다.
천연제제		
카페인 (CYP1A2 기질)	카페인: AUCinf: ↑ 4% Cmax: ↓ 1%	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 카페인: 투여용량 조절이 필요치 않다.
금연보조제		
부프로피온 (CYP2B6 기질)	부프로피온: AUCinf: ↓ 42% Cmax: ↓ 31% (CYP2B6 유도)	이 약의 투여용량 조절은 필요치 않다. 부프로피온: 필요 시 투여용량을 증가시킨다.
a) 평균 혈중최저농도치의 % 감소 b) 인디나비르는 이사부코나졸 400 mg을 단회 투여한 후에만 시험되었다. AUCinf = 무한대로 외삽한 혈중농도곡선하 면적, AUCtau = 항정상태에서 24시간 간격의 혈중농도곡선하 면적, Cmax = 최고혈중농도, Cmin,ss = 항정상태의 최저혈중농도		

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약의 자료는 없다.

동물 시험에서 생식독성이 관찰되었다. 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려져 있지 않다.

이 약은 예상되는 유익성이 태아에게 미칠 수 있는 위해성을 상회하는 경우에만 사용될 수 있다.

2) 가임여성

피임을 하지 않는 가임여성에게는 이 약 사용이 권장되지 않는다.

3) 수유부
동물에 대한 약력학적/독성학적 자료에서, 이 약 및 대사체가 모유로 분비되었다. 신생아 및 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
이 약 투여 중에는 수유를 중단해야 한다.
4) 수태능
이 약이 사람 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험의 수컷 및 암컷 랫드에서 수태능 장애가 나타나지 않았다.
6. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
7. 고령자에 대한 투여
고령자에서 용량조절은 필요하지 않다. 고령자에 대한 임상경험은 제한적이다. 2상 및 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 547명 중 만 65세 이상 고령자는 16%(86명), 만 75세 이상 고령자는 4%(20명)이었고 고령자와 젊은 환자에서 약동학은 유사하였다.
8. 신장애 환자에 대한 투여
말기 신장애 환자를 포함한 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.
9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 간장애(Child-Pugh 등급 A 및 B) 환자에서 용량조절은 필요치 않다. 이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 연구되지 않았다.
10. 과량투여시의 처치
1) 증상
QT 시험에서 평가된, 이 약 과량투여군(이사부코나졸로서 600 mg/day)에서 이 약 치료용량 투여군(이사부코나졸로서 200 mg/day)보다 더 빈번하게 보고된 증상으로는 두통, 현기증, 감각이상, 졸림, 주의력장애, 이상미각, 구강건조, 설사, 구강 감각저하, 구토, 안면홍조, 불안, 안절부절, 심계항진, 빈맥, 눈부심, 관절통이 포함된다.
2) 과량투여시의 처치
이 약은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 과량투여 시 보조요법이 시행되어야 한다.
11. 적용상의 주의
이 약 및 재구성에 사용되는 용액에는 보존제 또는 정균제가 포함되어 있지 않으므로 모든 조작과정은 무균 상태에서 수행되어야 한다.
1) 재구성
주입용액을 위한 분말 1바이알은 주사용수 5mL를 추가하여 재구성되어야 한다. 바이알을 흔들어 분말을 완전히 용해시켜야 한다.
재구성된 용액은 미립자나 변색이 없는지 육안으로 검사해야 한다. 재구성된 용액은 투명하고 육안으로 보이는 미립자가 없어야 한다. 투여하기 전에 용액을 더 희석해야 한다.
2) 희석 및 투여
재구성 후, 재구성된 용액 전체를 바이알에서 꺼내 최소 250 mL의 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액 또는 50 mg/mL(5%) 포도당용액이 담겨 있는 주입용백(infusion bag)에 추

가한다. 주입용액은 대략 1.5 mg/mL의 이사부코나조늄 황산염을 함유한다(이사부코나졸로서 약 0.8 mg/mL). 재구성된 용액을 추가 희석한 후, 이 희석된 용액에서 이사부코나졸이 미세한 흰색 내지 반투명 미립자로 보일수 있다(이는 인라인필터로 제거됨). 희석된 용액을 가볍게 혼합하거나, 주입용백을 굴려 미립자 형성을 최소화해야 한다. 용액에 불필요한 진동을 가하거나 심하게 흔드는 것을 피한다. 주입용 용액은 폴리에테르설폰(PES) 재질의 인라인 필터(구멍크기 0.2㎛ 에서 1.2㎛)가 있는 수액세트를 통해 투여해야 한다.
이 약은 다른 정맥주사제들과 함께 동일한 주입선 또는 삽입관을 통해 주입해서는 안 된다.
재구성 및 희석 후 보관조건은 아래와 같다.
가능한 경우, 이 약의 정맥내 투여는 실온에서 재구성 및 희석 후 6시간 이내에 완료해야 한다. 6시간이내 투여가 불가능한 경우, 희석 후 주입용액은 즉시 냉장(2~8℃)시키고, 24시간 이내에 주입을 완료해야 한다.
이 약의 재구성 및 희석 후 상세 보관 조건은 아래와 같다.
기존 정맥주사선은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액이나, 50 mg/mL(5%) 포도당용액으로 세척해야 한다.
이 약은 1회 투여용이다. 일부 사용한 바이알은 폐기한다. 이 약은 환경에 위해할 수 있다.
3) 배합금기
배합연구자료가 없는 경우, 이 약은 위에 기술된 경우외의 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 재구성 및 희석 후(in-use) 화학물리학적 안정성은 2° C-8° C에서 24시간, 또는 실온에서 6시간으로 입증되었다.
미생물학적인 관점에서 볼 때, 이 약은 즉시 사용되어야 한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.
13. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 특성
(1) 작용기전
이사부코나졸은 이사부코나조늄 황산염의 경구 또는 정맥투여 후 형성되는 활성 성분이다.
이사부코나졸은 라노스테롤을 에르고스테롤로 변환하는 데 작용하는 시토크롬 P-450-의존 효소인 라노스테롤14-알파-디메틸라제를 억제하여, 진균 세포막의 주요 성분인 에르고스테롤의 합성을 차단함으로써 살진균 효과를 나타낸다. 그 결과, 세포막내에 메틸화된 스테롤 전구체가 축적되고 에르고스테롤은 고갈되어 진균 세포막의 구조와 기능이 약화된다.
(2) 미생물학
파종성 및 폐 아스페르길루스증 동물 모델에서 유효성에 중요한 약력학적 지표는 노출을 최저억제농도(MIC)로 나눈 것이다(AUC/MIC).
다른 종(Aspergillus와 Mucorales)에 대해 in vitro MIC와 임상반응 간에 명확한 상관성은 없었다.

In vitro에서 Aspergillus종 및 Mucorales목의 속/종을 억제하는 데 필요한 이사부코나졸 농도는 매우 다양하였다. 일반적으로, Mucorales를 억제하는 데 필요한 이사부코나졸 농도는 대부분의 Aspergillus종을 억제하는 데 필요한 농도보다 높다.

다음 Aspergillus종에 대한 임상적 유효성이 입증되었다: Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. niger, and A. terreus (아래 추가내용 참조).

(3) 내성기전

트리아졸계 항진균제에 대한 감수성 감소는 에르고스테롤 생합성에 관여하는 표적 단백질 라노스테롤 14-알파-탈메틸화 효소를 코딩하는 진균 cyp51A 및 cyp51B 유전자의 돌연변이와 연관이있다. 이사부코나졸에 대한 in vitro 감수성이 감소된 진균종이 보고되었고, 보리코나졸 및 다른 트리아졸 항진균제와의 교차내성을 배제할 수 없다.

(4) 변곡점

다음 종에 대해 EUCAST MIC 변곡점이 정의된다(S: 감수성, R: 내성).

- Aspergillus fumigatus: S ≤ 1 mg/L, R >1 mg/L
- Aspergillus nidulans: S ≤ 0.25 mg/L, R >0.25 mg/L
- Aspergillus terreus: S ≤ 1 mg/L, R >1 mg/L

다른 Aspergillus종에 대한 임상적 변곡점을 설정하기에는 현재 자료가 충분하지 않다.

2) 약동학적 특성

이사부코나조늄 황산염은 정맥내 점적투여나 경구 경질캡슐제로 투여할 수 있는 수용성 전구약물이다. 투여 후, 이사부코나조늄 황산염은 혈장 에스테라제에 의해 활성 성분인 이사부코나졸로 빠르게 가수분해된다. 전구약물의 혈장농도는 매우 낮으며, 정맥투여 후 짧은 시간 동안에만 검출될 수 있다.

(1) 흡수

건강한 피험자에게 이 약을 경구투여 후, 활성성분인 이사부코나졸이 흡수되고 단회 및 반복 투여의 약 2-3시간 후 최대 혈장농도(Cmax)에 도달한다(표 3 참조).

표 3. 이 약 경구 투여 후 이사부코나졸의 항정상태 약동학 지표

매개변수 통계	이사부코나졸 200 mg (n = 37)	이사부코나졸 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
평균	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
중앙값	3.0	4.0
범위	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0
AUC (h•ng/mL)		
평균	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

아래 표 4와 같이, 이 약을 1회 경구투여 후 이사부코나졸의 절대 생체이용률은 98%이다. 이에 근거하면, 정맥내 투여는 경구투여와 상호 전환될 수 있다.

표 4. 경구 및 정맥주사 용량의 약동학적 비교(평균)

	이사부코나졸 400 mg 경구	이사부코나졸 400 mg 정맥주사
AUC (h·ng/mL)	189462.8	193906.8
CV %	36.5	37.2
반감기(h)	110	115

<음식물이 흡수에 미치는 영향>

고지방 식이와 함께 이 약(이사부코나졸로서 400 mg)을 경구투여했을 때, 이사부코나졸의 Cmax를 9% 감소시켰고, AUC를 9% 증가시켰다. 이 약은 음식물과 상관없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

이사부코나졸은 대략 450L의 평균 항정상태 분포용적(Vss)으로 광범위하게 분포된다. 이사부코나졸은 사람 혈장단백질(대부분 알부민)에 매우 높게 결합(> 99%)한다.

(3) 생체내 변환

In vitro / in vivo 연구들은 CYP3A4, CYP3A5 및 그 후로는 UGT가 이사부코나졸의 대사에 관여함을 나타낸다.

[cyano-14C]이사부코나조늄 및 [pyridinylmethyl-14C]이사부코나조늄 황산염을 성인에게 단회투여한 후, 활성성분(이사부코나졸) 및 비활성 분해산물뿐만 아니라 다양한 부수적인 대사체가 확인되었다. 활성성분 이사부코나졸을 제외하고는, 총 방사성표지물질의 10%를 초과하는 AUC를 보인 개별 대사체가 관찰되지 않았다.

(4) 배설

건강한 성인에게 방사성표지된 이사부코나조늄 황산염을 경구투여했을 때, 방사성투여량의 평균 46.1%는 대변에서 회수되었고, 45.5%는 소변에서 회수되었다.

대사되지 않은 이사부코나졸의 신장 배출은 투여한 용량의 1% 미만이었다.

비활성 분해산물은 주로 대사되어 대사체의 신장 배출로 제거된다.

(5) 선형성/비선형성

건강한 성인을 대상으로 한 시험에서 이사부코나졸의 약동학은 1일 최대 600 mg투여까지 용량비례적이었다.

(6) 특수 모집단의 약동학

<소아 환자>

만18세 미만 소아환자에서 약동학은 평가되지 않았다.

<신장애>

정상 신기능을 가진 대상자들과 비교시 경증, 중등도 또는 중증의 신장애가 있는 대상자들의 이사부코나졸 총 Cmax및 AUC에서 임상적으로 연관된 변화는 관찰되지 않았다. 제3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 403명 중, 추정 사구체여과율 (GFR)이 60 mL/min/1.73 m2 미만인 환자는 79명 (20%)이었다. 말기 신질환 환자를 포함하여, 신장애가 있는 환자에서 투여용량 조절은 필요치않다. 이사부코나졸은 투석이 용이하지 않다('용법·용량' 참조).

<간장애>

이사부코나졸 단회용량 100 mg을 경증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 A) 32명과 중등도 간장애 환자(Child-Pugh 등급 B) 32명에게 투여한 후(Child-Pugh 등급에 따라 정맥주사 16명,

경구투여 16명), 정상 간기능을 가진 건강한 대상자(체중 및 연령 조건을 일치시킨)와 비교했을 때, 최소제곱평균 전신약물노출(AUC)은 Child-Pugh 등급 A 그룹에서 64% 증가했고, Child-Pugh 등급 B 그룹에서 84% 증가했다. 평균 혈장농도(Cmax)는 Child-Pugh 등급 A 그룹에서 2%가 낮았고 Child-Pugh 등급 B 그룹에서 30%가 낮았다. 건강한 대상자들과 경증 또는 중등도 간기능 장애 환자들에서 이사부코나졸의 집단약동학 평가는 경증 및 중등도 간기능 장애군이 건강한 대상자군보다 각각 40%, 48% 낮은 이사부코나졸 청소율(CL)을 보였다.

경증 또는 중등도 간장애 환자에게는 용량조절이 필요치 않다.

이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 시험되지 않았다('용법·용량' 및 '3. 일반적 주의사항'을 참조).

3) 임상적 유효성 및 안전성

<침습성 아스페르길루스증에 대한 치료>

침습성 아스페르길루스증 환자 치료에 대한 이사부코나졸의 안전성 및 유효성이 Aspergillus 종이나 다른 사상성 진균에 의한 침습성 진균질환 환자 516명을 대상으로 한 이중맹검, 활성-대조 임상시험에서 평가되었다. 전체집단(ITT, intent-to-treat) 모집단에서 258명의 환자는 이사부코나졸을 투여받았고 258명의 환자는 보리코나졸을 투여받았다. 처음 48시간 동안에는 이 약을 8시간마다 정맥주사로(이사부코나졸로서 200 mg) 투여했고, 그 이후에는 1일 1회(이사부코나졸로서 200 mg) 정맥주사 또는 경구투여 하였다. 환자 연령 중앙값은 만 51세(범위 17-87세)였으며 대부분 코카시아인(78%)이었고, 남성은 60%였으며 폐를 포함한 진균감염 환자가 95%였다. 최소 한 가지 이상 아스페르길루스 종은 환자의 약 30%에서 확인되었다. 가장 흔한 감염종은 Asp. fumigatus, Asp. flavus였다. 임상시험계획서에 정의된 최대 치료투여기간은 84일이었다. 투여기간의 중앙값은 45일이었다. 정맥주사로 투여된 기간 중앙값은 5일 이었다.

전체집단에서 42일째 모든 원인에 의한 사망률은 이사부코나졸 투여군에서 18.6%(48명/258명), 보리코나졸 투여군에서 20.2%(52명/258명)이었고 두 군 사이 보정된 치료 차이(이사부코나졸-보리코나졸)는 -1.0%(95% 신뢰구간 -8.0, 5.9)이었다.

myITT 모집단(세포학, 조직학, 배양 또는 갈락토만난 검사로 침습성 아스페르길루스증이 입증되거나, 감염 가능성이 높은 환자)에서 치료종료 시(EOT)의 전반적인 반응은 독립된 맹검 자료 검토위원회에 의해 평가되었다. myITT 모집단은 이사부코나졸을 투여받은 환자 123명과 보리코나졸을 투여받은 환자 108명으로 구성되었다. 이 모집단에서 42일째의 모든원인에 의한 사망률은 이사부코나졸의 경우 18.7%였고 보리코나졸의 경우 22.2%였다. 보정된 치료 차이(이사부코나졸－보리코나졸)는 －2.7%였다(95% 신뢰 구간: -12.9; 7.5). 이 모집단의 전반적인 반응은 이사부코나졸의 경우 43명(35%)이었고, 보리코나졸의 경우 42명(38.9%)이었다. 보정된 치료 차이(보리코나졸－이사부코나졸)는 4.0이었다(95% 신뢰 구간: －7.9; 15.9).

<털곰팡이증의 치료>

공개라벨 비대조 임상시험에서 털곰팡이증이 입증되거나, 감염 가능성이 높은 환자 37명이 침습성 아스페르길루스증 치료에 사용된 것과 동일용량의 이사부코나졸을 투여 받았다. 환자 연령 중앙값은 만 49세(범위 22-79세)였으며 환자의 59%가 폐질환(하기도 감염)이 있었

으며 이 중 반이 다른 기관 감염도 있었다. 가장 흔한 감염종은 Rhizopus oryzae와 Mucormycetes였다. 투여기간 중앙값은 전체 털곰팡이증 환자 모집단의 경우 84일이었고, 이전에 털곰팡이증에 대한 치료를 받지 않은 21명의 환자의 경우 102일이었고 이전 치료에 불응인 11명 환자의 경우 33일, 이전 치료에 불내성인 5명 환자의 경우 85일이었다. 전체 털곰팡이증 환자에서 정맥주사 투여기간 중앙값은 10일이었다. 독립된 자료검토위원회의 정의에 따른 털곰팡이증이 입증되거나, 감염 가능성이 높은 환자의 경우, 42일째의 모든 원인에 의한 사망률은 전체 털곰팡이증 모집단(37명)에서 38%(14명)이었고, 일차 치료제로 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자에서 33%(7명), 이전 항진균요법(주로 암포테리신 B 기반 치료(14명))에 불응성 또는 내약성이 없던 환자에서는 각각 46%(5명), 40%(2명)이었다. 84일째의 모든 원인에 의한 사망률은 전체 모집단에서 43.2%(16/37)였고, 일차 치료제로 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자에서 42.9%(9/21), 이전 항진균요법(주로 암포테리신 B 기반의 치료(14명))에 불응성이거나 내약성이 없었으며 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자들에서는 43.8%(7/16명)이었다. 치료 종료시에 자료검토위원회에서 평가한 전반적인 성공률은 31.4%(11/35명)으로 완전치유로 간주된 환자 5명과 부분치유 환자 6명이었다. 안정적인 반응이 추가로 28.6%(10/35명)에서 관찰되었다. 전반적 성공률은 일차 치료제로 이사부코나졸을 투여받은 털곰팡이증 환자에서 32%(6명/19명), 이전 항진균요법(주로 암포테리신 B 기반 치료(14명))에 불응성 또는 내약성이 없던 환자에서는 각각 36%(4명/11명), 20%(1명/5명)이었다. Rhizopus spp.로 인한 털곰팡이증 환자 9명 중 4명은 이사부코나졸에 양호한 반응을 보였고, Rhizomucor spp. 로 인한 털곰팡이증 환자 5명에게서는 양호한 반응이 관찰되지 않았다. 다른종에서의 임상경험은 매우 제한적이다(Lichtheimia spp. 2명, Cunninghamella spp. 1명, Actinomucor elegans 1명).

4) 비임상 안전성 자료

랫드 및 토끼를 대상으로한 시험에서, 사람에서의 치료농도보다 낮은 전신 약물노출(랫드에서 사람에서의 200mg 유지용량에서의 노출도의 0.2배, 토끼에서 사람에서의 200mg 유지용량에서의 노출도의 0.1배 해당)에서 이사부코나졸은 자손의 골격계기형(흔적과잉늑골) 발생률의 용량관련 증가와 연관성이 있었다. 랫드에서는 자손에서 광대활융합 발생의 용량관련 증가도 발견되었다(랫드에서 사람에서의 200mg 유지용량에서의 노출도의 0.2배 해당).

임신기간부터 이유기까지 90 mg/kg/day 이사부코나조늄 황산염(사람에서 200 mg 유지용량에서 노출도의 0.5배 해당)을 랫드에 투여했을 때 새끼의 출산전후기사망률이 상승했다. 활성성분 이사부코나졸의 자궁내 노출은 생존한 새끼의 출산률에 영향을 미치지 않았다.

14C 표지된 이사부코나조늄 황산염을 수유중인 랫드에 정맥투여했을 때 모유에서 방사성동위원소가 발견되었다.

이사부코나졸은 최대 90 mg/kg/day(사람에서 200 mg 유지용량에서 노출도의 0.5배 해당)로 경구 투여된 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 주지 않았다.

이사부코나졸은 뚜렷한 돌연변이성 또는 유전독성 가능성이 없다. 이사부코나졸은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 음성이었고, L5178Y tk+/- 마우스 림프종 염색체이상분석의 세포독성 농도에서 약하게 염색체이상을 유발했다. 또한 in vivo 랫드의 소핵시험에서 생물학적으로 연관되거나 통계적으로 유의미한 소핵빈도 증가를 보이지 않았다.

발암성 시험은 수행되지 않았다. 이사부코나졸은 hERG 칼륨채널과 L-형 칼슘채널을 각각 IC505.82μM및 6.57μM 로 억제했다(최대권장 사람용량(MRHD)에서 사람 비단백질결합 Cmax의 각각 34배 및 38배). 원숭이에 대한 in vivo 39주 반복투여 독성시험에서 최대 40 mg/kg/day까지의 용량(사람에서 200 mg 유지용량에서 노출도의 0.8배 해당)은 QTcF 연장을 보이지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 이사부코나조늄황산염
등록번호 : 수87-26-ND
제조소명칭 및 소재지 :
. Hovione FarmaCiencia S.A, Sete Casas, Loures, 2674-506, Portugal

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약 2. 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임 - 재심사 기간 : 2020.01.29. ~ 2026.01.28.(6년) - 재심사 신청기간 : 2026.01.29. ~ 2026.04.28. 3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 4. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단-3790, 2020.01.29.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.12.31.	2018.12.31.	2018.12.31.	2018.12.31.	2018.12.26.
보완요청 일자	2019.04.29. 2019.12.13.	2019.04.23. 2019.12.09.	2019.04.23. 2019.12.09.	2019.03.13.	2019.04.19. 2019.09.25.
보완접수 일자	2019.11.15. 2019.12.23.	2019.11.15. 2019.12.23.	2019.11.15. 2019.12.23.	2019.09.16.	2019.09.19. 2019.10.07.
최종처리 일자	2020.01.29.	2020.01.29.	2020.01.29.	2019.01.29.	2019.01.29.

<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 품목허가신고심사 규정(식약처 고시)

-제2조제7호 [별표 1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

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) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 신물질로서 ‘침습성 아스페르길루스증’, ‘침습성 털곰팡이증’에 대하여 신약 품목허가 신청하였음.
- 주성분인 이사부코나조늄은 전구약물로서 가수분해되어 활성형인 아졸계 항진균제인 이사부코나졸로 전환됨.

- 침습성 아스페르길루스증 치료에 대한 국내 기허가품목으로 보리코나졸(주사, 정제), (리포좀)암포테리신주사, 이트라코나졸(주사, 정제), 포사코나졸(정제, 현탁액, 주사), 미카펀진(주사)이 있으며, 털곰팡이증 치료에 대한 국내 기허가품목으로 암포테리신 B(주사)가 있음.
- 신청 효능효과 중 침습성 아스페르길루스증 치료에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험 자료로서 침습성 아스페르길루스종 및 기타 사상균에 의한 침습성 진균증 환자 대상 무작위배정, 이중맹검, 활성대조 비열등성 입증 3상 임상시험이 제출되었으며 해당 시험에서 1차 유효성 평가변수인 42일까지 모든 원인에 의한 사망률에 대하여 대조군인 보리코나졸과 비열등성을 입증하여 안전성 및 유효성이 확인되었음.
- 신청 효능효과 중 침습성 털곰팡이증 치료에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험자료로서 아스페르길루스증 및 신장애가 있는 환자나 희귀 곰팡이, 효모 또는 이형성 진균에 의해 유발된 침습성 진균 질환이 있는 환자를 대상으로 비비교 2상 임상시험이 제출되었으며 해당 시험에서 42일까지 모든 원인에 의한 사망률을 1차 평가변수로 하여 유효성을 평가하였음. 털곰팡이증은 치료 지연 시 사망률이 높으며 희귀 질환으로 해당 임상시험은 털곰팡이종 이외 다른 진균 감염 환자도 포함하여 수행되어 대조군 설정이 불가능하여 비비교 임상시험을 수행하였으며 이는 털곰팡이증의 질환 특성, 유병률을 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 사료됨. 유효성 평가 결과 침습성 털곰팡이증 환자에서 42일까지 모든 원인에 의한 사망률은 기존 암포테리신 B의 유효성 등을 고려하였을 때 유사한 유효성을 보였음. 침습성 털곰팡이증 치료에 대하여 정상 신기능의 경우 국내 허가받은 의약품으로 암포테리신 B가 있으며, 임상시험에서 평가된 털곰팡이종은 일부 종에서만 평가되었으며 신청 용법용량에서 이사부코나졸의 혈중농도와 이사부코나졸의 털곰팡이종에 대한 감수성 정도를 고려하였을 때 MIC가 높은 일부 털곰팡이종에 대해서는 유효성을 예측하기 어려움. 따라서 이사부코나졸은 털곰팡이종 치료에 대하여 암포테리신 B에 부적절한 환자에서 이 약 적용이 필요함.
- 안전성과 관련하여, 이사부코나졸에 대한 중요한 규명된 위해성은 간기능 이상/간염, 주입 관련 반응, 중증 피부 이상반응 및 QT 단축으로 인한 부정맥임. 전반적인 안전성 관련 사항은 다른 아졸계 항진균제와 유사하며, 이사부코나졸은 QT 단축을 야기시키는 것으로 나타났음. 가장 흔한 투여 관련 약물 이상반응은 간 화학검사치 상승(7.9%), 구역(7.4%). 구토(5.5%), 호흡곤란(3.2%), 복통(2.7%), 설사(2.7%), 주사부위반응(2.2%), 두통(2.0%), 저칼륨혈증(1.7%) 및 발진(1.7%)이었음. 간 기능 이상은 임상시험에서 보고되었고 간효소 상승으로 인한 이 약 투여 중단은 드물게 필요한 사례가 보고되어 임상적으로 필요한 경우 간효소 모니터링이 필요하며, 주사제의 경우 주입관련 반응이 보고됨에 따라 해당 반응이 나타날 경우 투여 중단이 필요함. 또한 아졸계 항진균제로 치료하는 중 중증 피부 반응이 보고됨에 따라 이 약 치료 중 중증 피부반응이 발생하는 경우 투여 중단이 필요함.
- 신청품목은 경구 제형과 iv 제형에서의 유사한 약동학을 보임에 따라 상호 전환 투여 가능함.
- 비임상시험자료는 허가에 적합하게 수행되었음. 반복투여독성시험에서 표적 장기는 간, 갑상선(랫드에 한함), 부신이었고 장맥주사 투여 시 혈관 자극 등이 있었음. 생식발생독성 위험성(최기형성 있음)이 있어 임부에서 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 사용될 수 있어야 하며 이는 허가사항에 반영되었음. 유전독성시험에서 in vitro 및 in vivo 시험에서 유전독성 가능성은 없었음. in vitro 및 in vivo 시험에서의 항진균 활성 및 약동학 프로파일은 적절히 규명되었음.
- 신청 질환은 생명을 위협하는 질환으로 별표6 I의 2호에 따라 가교자료 제출 면제 신청하였으며 인정 가능함. 한국의 임상분리 병원 균주에 대한 2012~2018년 동안의 체외감수성시험자료를 제출하였으며 한국인에서의 분리주에서 감수성은 CLSI enpoint 내로 확인되었음. RMP에서 내성 평가를 지속적으로 수행하도록 설정하여 한국인에서의 감수성은 지속적으로 평가될 예정임.
- RMP와 관련하여, 이 약의 중요한 규명된 위해성은 간기능 이상 또는 간염, 주입 관련 반응, 중증 피부 이상사례, QT 단축으로 인한 부정맥이 있으며, 잠재적 위해성으로 최기형성, 내성 균주 발생 등이 있음. 이에 대하여 신청사는 RMP에 적절히 설정하였음. 캡슐제와 주사제의 통합 시판후조사계획을 제

출(6년, 600례)하였음.

[약어 및 정의]

- 해당사항없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 크레셈바주, 캡슐(한국화이자)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 신청 효능효과 : 침습성 아스페르길루스증 치료, 침습성 털곰팡이증 치료
- 약리작용 기전 : 아졸계 항진균제
- 기타 약물의 간단한 설명: 황산염 이사부코나조니움(BAL8557-002, ASP9766이라고도 함)은 수용성 트리아졸 전구약물로 활성 부분인 이사부코나졸(BAL4815)과 비활성 분해산물(BAL8728)로 가수분해됨. 이사부코나졸은 진균에서 에르고스테롤 생합성에 중요한 미세소체 P450 효소인 스테롤 14-알파-탈메틸효소를 억제함으로써 작용함.
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 경구 및 정맥주사의 상호 전환 가능하며, 신기능 장애 정도에 상관없이 투여 가능함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 황산염 이사부코나조니움은 활성 성분인 이사부코나졸이 다양한 병원성 진균에 대해 항진균 활성을 보이는 수용성 전구약물이다. 이사부코나졸은 효모 및 곰팡이에서 시토크롬 P450 종속 라노스테콜-14a-탈메틸효소를 억제한다.
- 이사부코나졸은 *아스페르길루스* 종, 여러 털곰팡이 종 및 *칸디다균* 종에 대한 폭넓은 *시험관 내* 활성을 보였으며 진균 감염에 대한 동물 모델에서 이사부코나조니움의 투여는 이러한 동일한 병원균에 대해 *생체 내* 유효성을 보였다.
- 이사부코나졸 임상 개발 프로그램은 40건의 1상시험에 참여한 1322명의 시험대상자, 2건의 2상시험에 참여한 182명의 시험대상자, 3건의 3상시험에 참여한 1102명의 시험대상자를 포함한 시험약으로 치료받은 2606명의 시험대상자에 대한 평가로 구성되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 침습성 아스페르길루스증은 면역기능이 저하된 환자에서 주로 관찰되는 생명을 위협하는 혈액 침습성 감염이다. 침습성 진균 질환의 위해성이 가장 높은 환자는 항종양제 화학요법 및/또는 조혈 줄기세포 이식(HSCT)과 관련된 장기적인 호중구 감소증 환자, 고형 장기 이식 후 면역억제제를 투여받은 환자, 그리고 고용량 코르티코스테로이드를 투여받은 환자이며 침습성 진균 질환은 특히 면역기능이 저하된 환자에서 이환 및 사망의 주요 원인이다.
- 침습성 아스페르길루스증은 폴리엔, 곰팡이 활성 트리아졸, 에키노칸딘과 같은 항진균제로 치료하며, 국내에서는 보리코나졸, 포사코나졸, 카스포펀진, 미카펑긴, 암포테리신, 이트라코나졸 등이 있다.
- 털곰팡이증은 접합균류 문(phylum)의 *털곰팡이(Mucorales)* 목(order)인 사상균에 의해 유발되는 파괴적인 진균 감염으로 사람에게 유발되는 대부분의 털곰팡이증 감염은 *Rhizopus, Mucor*, *Rhizomucor, Cunninghamella* 및 *Absidia* 속에 해당하는 진균으로 인한 것이다. 털곰팡이증의 발현은 침습성 아스페르길루스증 또는 다른 침습성 진균 감염과 유사하며 임상 형태에는 비대뇌 질환, 폐 질환, 위장관 질환, 피부 질환 및 파종성 질환이 포함된다. 털곰팡이증에 대한 치료적 접근은 다방면적으로 이루어지며, 기저질환 치료, 수술적 괴사조직 제거 및 항진균 요법을 포함한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이사부코나졸에 대한 중요한 규명된 위해성은 간기능 이상/간염, 주입 관련 반응, 중증 피부 이상반응 및 QT 단축으로 인한 부정맥이다.
- 간기능 이상/간염은 임상시험에서 보고되었으나 간효소 상승으로 인한 시험약 중단은 드물게 필요했다. 임상적으로 필요한 대로, 간효소 모니터링을 고려해야 한다.
- 주입 관련 반응은 이사부코나졸을 사용할 때 보고되었다. 3상 시험에서 이사부코나졸의 정맥내 점적 투여 중에 저혈압, 호흡곤란, 현기증, 지각이상, 감각저하, 구역 및 두통이 보고되었다. 이러한 반응이 일어나는 경우 주입을 중지해야 한다.
- 아졸계 항진균제로 치료하는 중 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부 이상반응이 보고되었다. 제품 정보에는 환자에게 중증 피부 이상반응이 발생할 경우 이사부코나졸을 중단해야 한다는 내용의 주의사항이 포함된다.
- 건강한 성인을 대상으로 한 QT 시험에서 이사부코나졸이 농도와 관련하여 QTc 간격을 단축시켰다. 제품 정보에는 가족성 짧은 QT 증후군이 있는 환자에서 이사부코나졸을 금기하고, 루피나미드와 같이 QT 간격을 감소하는 것으로 알려진 다른 의약품을 복용하는 환자에게 처방할 때 주의할 것을 포함한다.
- 이사부코나졸에 대한 중요한 잠재적 위해성은 기형 발생, 모유를 통해 이사부코나졸에 노출된 소아에 미치는 영향, 허가사항 외 사용 및 약물-내성 균주의 발생이다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

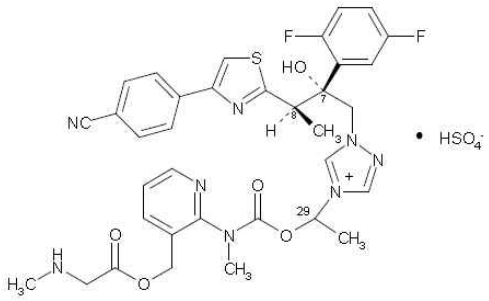
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 이사부코나조늄황산염
- 일반명 : Isavuconazonium Sulfate
- 분자식 : $C_{35}H_{35}F_2N_8O_5S \cdot HSO_4$ (mw 814.84)
- 구조식

Chemical Structure



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 ■ 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)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신 □ 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	이중 PE	기준 내 적합함
가속시험	5±3℃		기준 내 적합함

•가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	유리바이알	기준 내 적합함
가속시험	25℃/60% RH		기준 내 적합함

•가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃) 보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 [redacted] 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		랫드	po iv	단회	0, 500, 1000, 2000 (염산염) 0, 5, 10, 20 / 10, 20, 40 (염산염)	O
		원숭이	po iv blous iv infusion	단회	500, 1000, 2000 (염산염) 4, 8, 16, 32, 64 (염산염) 90, 120 (염산염)	O
반복투여 독성시험		마우스	po	13주	0, 30,90,300 (황산염)	O
		랫드	po	2주	0, 30,90 (염산염)	O
				4주	0, 10, 30,90 (염산염)	O
			iv infusion(2h)	2주	0, 10,30,60 (염산염)	O
				2주	0, 10,60/30 (염산염)	O
			iv infusion(24h)	2주	0, 60 (황산염)	O
			iv infusion(2/4h)	6주	0, 10, 20,40/30 (황산염)	O
			po	13주	0, 10, 30,90 (황산염)	O
				26주	0, 10,30,90 (황산염)	O
		원숭이	iv infusion(2h)	2주	0, 10,30,60 (염산염)	O
			po	4주	0, 10,30,90 (염산염)	O
			iv infusion(2/4h)	4주 또는 6주	0, 10,20,40 (황산염)	O
			po	13주	0, 10, 20,40 (황산염)	O
				39주	0, 10, 20,40 (황산염)	O
유전독성 시험	복귀 돌연변이		*in vitro*		0-1000ug/plate (염산염)	O
					0-5000 mcg/mL (황산염)	X
	염색체 이상		*in vitro*		0-140ug/mL (염산염)	O
					0-250ug/mL (황산염)	X
	소핵	랫드	iv		0, 6.25, 12.5, 25 (염산염)	O
생식·발생 독성시험	Seg Ⅰ	랫드(M/F)	po		0, 10, 30, 90 (황산염)	O
	Seg Ⅱ	랫드	po	GD6-GD17	0, 6, 30, 150 (염산염)	O
		토끼	po	GD6-GD18	0, 10, 20, 45 (염산염)	O
	Seg Ⅲ	랫드	po	GD6-LD20	0, 10, 30, 90 (황산염)	O
	juvenile	랫드	po	13주	0, 10, 30, 90 (황산염)	O
면역독성 시험	항원성	기니피크	intradermal, iv	단회	1mg	O
용혈		-	*in vitro*		~10mg/mL	O
국소자극시험		토끼	ocular, intradermal	단회	0, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 mg/mL (염산염)	O
국소림프절		마우스	dermal	3일	25, 50, 100%	O
광독성		-	*in vitro*		0.49 to 300 mcg/mL	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 및 원숭이 대상 이사부코나조니움에 대한 경구 및 정맥주사 단회투여독성시험에서 랫드의 경구 LD_{50}값은 각각 1024mg/kg 및 708mg/kg으로 추정되었으며, 원숭이에서 2000mg/kg 단회 경구 투여는 수컷 동물의 50%가 사망하였다. 1mL/min 주입속도 iv 투여 후, 랫드의 LD_{50}값은 수컷 10.2mg/kg, 암컷 9.8mg/kg으로 추정되었고, 0.1mL/min 주입속도 iv 투여 후 두 성별 모두에서 >20mg/kg으로 추정되었다. 64mg/kg 용량 이사부코나조니움 단회 정맥 bolus 투여시 원숭이 2마리 중 2마리 모두 사망하였으나, 120mg/kg 용량 2시간 정맥내 점적 투여시에는 50% 사망률을 보였다.
- 랫드에서 단회 경구 투여량 1000mg/kg에서 사망, 단회 정맥주사시 10 또는 40mg/kg에서 사망이 발생하였다. 랫드의 내약성 용량에서의 임상 징후는 경구 투여 후 자발적 활동 감소 및 복와위, 정맥주사 투여 후 자발적 활동 감소, 복와위, 비틀거리는 보행, 떨림, 호흡곤란 등이었다. 원숭이에서 단회 경구 투여량 2000mg/kg에서 사망, 단회 정맥주사 64 또는 120mg/kg에서 내약성이 없었다. 원숭이에서 내약성 용량으로 경구 투여 후 구토 및 타액 분비가 있었고 단회 bouls 정맥주사 시 안면 홍조, 기력 소실, 엎드려 눕기, 호흡곤란, 무호흡, 불완전한 눈뜨기, 자발적 활동 감소, 앉아 있기 등이었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 마우스 대상 최대 300mg/kg(황산염) 용량까지 13주 경구 투여시, 4건의 조기 사망이 있었다. 300mg/kg의 용량 수준에서 한 건의 사망, 호흡곤란 및/또는 임상 상태의 부전 징후, 체중증가 감소, ALT 상승, 콜레스테롤 감소, 간 무게 증가, 간 비대, 중심소엽 간세포 비대 및 간세포 공포화가 관찰되었다. 90mg/kg의 용량 수준에서 3건의 사망, 호흡곤란 및/또는 임상 상태의 부전 징후, 간 무게 증가 및 중심소엽 간세포 비대가 관찰되었다. 30mg/kg 용량 수준에서는 명백한 독성 징후가 없었다. NOAEL 30mg/kg
- 랫드 대상 최대 90mg/kg(황산염) 용량까지 26주 경구 투여(4주 회복기 포함)시, 4건의 사망례가 있었다. 사망 전 임상 징후는 없었다. 90mg/kg 용량 수준에서 투여 기간 중 침과다가 관찰되었으며 최소 수준에서 경미한 수준의 중심소엽 간세포 비대 및 최소 수준에서 경미한 수준의 갑상선 난포 세포 비대/과형성과 상관관계가 있는 간 및 갑상선 무게 증가는 적응 과정으로서, 효소 유도에 이차적인 것으로 간주되었으며 4주 이내 회복 가능하였다. 30mg/kg 용량 수준에서는 발생률과 중증도가 더 낮은 침과다와 간 소견이 관찰되었다. NOAEL 10mg/kg
- 원숭이 대상 최대 40mg/kg(황산염) 용량까지 39주 경구 투여(4주 회복기 포함)시, 고용량군에서 2마리 조기 사망례 있었다(1마리는 중증도가 높아지는 설사를 보이다 사망(실험 물품과의 관련성 배제할 수 없음), 1마리는 약물 관련성 없는 부상으로 사망). 40mg/kg의 용량 수준에서는 수컷 및/또는 암컷에서 부신, 간 및 심장의 가역적인 치료 관련 장기 무게 변화가 나타났다. 부신 무게 변화는 수컷에게서 부신 피질 다발층의 공포 세포 비대의 현미경적 소견과 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 10 또는 20mg/kg의 용량 수준으로 이사부코나조늄을 투여한 원숭이에게서는 장기 무게의 약물 관련 변화 및 육안 또는 현미경적 소견이 나타나지 않았다. NOAEL 20mg/kg
- 랫드 대상 최대 60mg/kg(염산염)까지 매일 2주 동안 iv infusion(2시간) 투여시, 30 및 60mg/kg의 용량 수준에서 간 무게 증가를 동반한 경미한 간 비대가 나타났으며 조직병리학적 변화는 없었다. 독성동태 평가에서 거의 용량 비례적 노출이 확인되었다. NOAEL 10mg/kg
- 랫드 대상 최대 60mg/kg(황산염)까지 매일 2주 동안 iv infusion(24시간) 투여시, 약물에 기인한 변화는 없었다. NOAEL 60mg/kg
- 랫드 대상 최대 40/30mg/kg(황산염)까지 매일 6주 동안 iv infusion(2시간) 투여시, 약물에 기인한 변화는 없었다. 고용량은 사망 및 주입 주위의 중증 국소 자극과 관련되었으며 이로 인해 고용량군은 4주차에 조기 종료되었다. 20mg/kg 용량에서 주입 부위(꼬리)에 경미한 부종을 보였으나 가역적이었

다. NOAEL 20mg/kg

- 원숭이 대상 최대 60mg/kg(염산염)까지 매일 2주 동안 iv infusion(2시간) 투여시, 60mg/kg 용량에서 간, 부신 및 신장에 대한 독성과 행동 변화를 유도하였다. 30mg/kg은 간과 부신에 대한 경미하고 빈도가 더 낮은 독성 효과를 유도하였다. 모든 용량 수준에서의 소견은 회복 기간이 종료되는 시점에는 나타나지 않았다. NOAEL 10mg/kg
- 원숭이 대상 최대 40mg/kg(황산염)까지 매일 6주 동안 iv infusion(2시간) 투여 계획하였으나, 20 및 40mg/kg 용량에서 국소 불내성으로 인해 3 또는 4주차부터 iv infusion(4시간)으로 조정하여 투여하였다. 모든 치료군에서 국소 혈관 자극 및 염증이 관찰되었으며 발현되기까지의 시간은 투여량과 관련이 있었습니다. 용량 의존적 간 무게 증가 및 이와 상관관계를 보인 광범위한 간세포 비대는 모두 4주의 회복 기간 종료 시점에 가역적이었다. NOAEL 10mg/kg
- 간 : 아급성 및 만성 독성시험에서, 이사부코나조니움 투여는 마우스, 랫드 및 원숭이의 간 중량 증가 및/또는 간세포 비대와 관련 있었으나 투여기간 증가는 소견 중증도 증가와 관련이 없었다. 이들 간 소견이 이사부코나졸 또는 비활성 분해산물로 인한 것인지 여부에 대한 평가에서 랫드와 원숭이에게 각각 4주 또는 2주 이사부코나졸 경구 투여는 전구약물 이사부코나조니움에서 관찰된 간 변화와 관련이 있는 것으로 나타났다. 랫드에게 2주 비활성 분해산물 정맥주사 투여는 간 변화와 관련이 없는 것으로 나타나 이사부코나조니움에서 관찰된 간 소견은 활성 부분인 이사부코나졸로 인해 발생된 것으로 간주할 수 있다.
- 갑상선 : 이사부코나조니움 또는 이사부코나졸의 반복 투여는 랫드에서 갑상선 난포세포 비대에 의한 갑상선 중량 증가와 관련이 있었다. 이사부코나졸은 간 미세소체 효소를 유도하고, 랫드의 경우 이들 효소 경로를 유도하는 물질에 장기-노출은 갑상선 만성 자극을 초래하고 이러한 갑상선 만성 자극은 갑상선 중량 증가와 난포세포 비대를 초래한다. 이러한 소견은 갑상선호르몬 결합 글로불린이 결핍된 설치류에 특이적이며 39주까지 매일 원숭이에게 이사부코나조니움 투여에서 갑상선 중량이나 조직학에 어떠한 영향도 미치지 않은 것으로 나타나 이사부코나조니움과 그 활성 부분인 이사부코나졸이 갑상선에 미치는 영향은 사람과 무관한 것으로 간주된다.
- 부신 : 원숭이에서의 이사부코나조니움 반복 투여는 부신 중량 증가나 증가 경향 및/또는 부신피질 세포의 공포형성/비대를 초래했다. 부신 중량 증가는 회복 기간 종료 시점에 가역적이었다. 아졸 항진균제에서 관찰된 부신 변화는 CYP 유도(수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에서 관찰된 CYP2B)에 의한 것으로 보인다. 사이노몰거스 원숭이 시험에서 공포형성 부신피질 세포 증대와 부신 중량 증가에도 불구하고, 위축성 또는 괴저성 병변은 관찰되지 않았으며 전임상 부신 소견의 임상적 유의성은 불분명하였다.
- 랫드와 사이노몰거스 원숭이 모두를 대상으로 한 이사부코나조니움의 반복 정맥주사 투여 후 혈관 및 혈관주위 자극과 염증이 관찰되었다. 이들 종에서, 혈관 소견은 용량 또는 기간 제한적이었으며, 이것은 말초 정맥으로의 반복 경피 주사 같은 방법론적 한계에 의한 것으로 보인다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 이사부코나조니움은 박테리아 복귀돌연변이 시험에서 음성, 염색체이상시험에서 세포독성 농도에서 돌연변이 집락의 미미한 증가가 있었다. in vivo 골수 소핵시험에는 음성이었다. 활성 성분인 이사부코나졸에 대한 추가 시험에서 박테리아 복귀돌연변이 시험과 염색체이상시험에서 유전독성 가능성을 나타내지 않았다.

4.2.4. 생식・발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 수태능 및 초기 배아발달 시험에서, 시험 최고 용량인 90mg/kg까지 투여시 수태능 및 초기 배아 형성에 영향을 미치지 않았다. NOAEL 90mg/kg

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드와 토끼에 대한 배태자 독성시험에서, 200mg/day 이사부코나졸의 유지 용량에서 사람 전신 노출의 0.2배인 모체 전신 노출 시 이사부코나조니움 투여는 랫드에서 골격 이상과 변형을 유도했다. 토끼의 경우, 모체에 45mg/kg/day 용량(200mg/day 유지 용량에서 0.1배 사람 전신 노출)의 이사부코나조니움 경구 투여 후 내장 변형과 골격 이상이 보고되었다. 랫드나 토끼에서 모체 독성이나 생식 매개변수에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 랫드의 기관형성 기간 중에 분해산물(BAL8728)을 50mg/kg/day 용량으로 랫드에 투여한 결과 이러한 모체 치사량에서 보고된 치명적인 소견은 없었으며, 이는 이사부코나졸 성분이 치명적인 골격 소견의 원인이었음을 시사한다. 약물 관련 변화들은 최대 60mg/kg 이사부코나조니움 용량(2h/day 동안 12.5mL/kg/h의 주입 속도)으로 2주 정맥내 점적 투여시 이사부코나조니움을 투여받은 수컷 랫드에서 정자 형태, 운동성, 생존력 및 정자수에서 관찰되지 않았다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 어린 랫드에 13주 동안 최대 90mg/kg 용량까지 경구 투여시 암컷 및 수컷 두 성별 모두 간(중량 및 중심소엽 간세포 증가)과 갑상선(중량 증가 및 난포세포 비대)에서 용량 관련 독성이 나타났다. 빈혈과 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간의 연장에 대한 몇 가지 증거가 암컷에서만 나타났다. 13주 시험에서, 2주 회복 기간 후 투여 관련 변화가 전부 또는 일부 해소되어 가역성을 보였다. 13주 투여 후 어린 동물에서 관찰된 독성 프로파일은 2주 및 13주 IV 및 경구 투여 과 26주 경구 투여 후 성년기 동물에서 관찰된 것과 유사했다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 마우스 및 랫드 대상 발암성시험은 진행 중이며 현재까지 각 2년 시험 중 104주 투여되었으며 104주까지 투여 시 발암성 근거는 없었다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 5 또는 10mg/mL 농도로 결막낭에 점적 주입 후 최소한의 안구 자극이 관찰된 토끼에서 우발적 안구 노출의 효과 평가에서 이러한 농도는 200mg/day 이사부코나졸의 유지 용량에서 사람 C_{max}보다 최소 667배 더 높은 것으로 이사부코나조니움의 경구 또는 정맥주사 투여 후 달성된 전신 수치가 안구 자극 위험을 거의 초래하지 않을 것으로 예상된다.
- 사람 혈구 용혈이 1mg/mL 이상의 농도에서 이사부코나조니움에 의해 유도될 수 있음이 관찰되었으나 이러한 농도는 200mg/day 이사부코나졸의 유지 용량에서 사람 C_{max}보다 최소 133배 더 높기에 *생체 내* 혈장 농도가 유사한 결과(7.499μg/mL의 사람 C_{max}로 나눈 1mg/mL)를 초래할 가능성은 거의 없을 것으로 예상된다.
- 이사부코나조니움이 *시험관 내* 광독성을 나타내지 않는 것으로 나타났다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험은 GLP에 따라 수행되었다.
- 이사부코나조늄(BAL8557)은 혈장 에스테라아제에 의해 활성 성분인 이사부코나졸(BAL4815)과 비활성 분해 산물인 BAL8728로 빠르고 완전하게 분해되는 전구약물이다. 랫드와 원숭이 모두에 대한 독

성동태 평가에서 이사부코나조늄의 순환 농도는 거의 없거나 없지만 이사부코나졸 및 비활성 분해 산물의 순환 농도는 존재하는 것으로 나타났다. 랫드나 원숭이에게 이사부코나조늄 투여시 이사부코나졸에 대한 전신 노출이 투여량 관련 방식으로 증가하였으나 비활성 분해 산물에 대한 전신 노출은 랫드에서만 투여량 관련 방식으로 증가하였다. 이사부코나졸과 비활성 분해 산물의 안전성 프로파일에 대한 기여도 규명을 위한 시험 3건이 수행되었으며, 이 시험들에서 이사부코나졸의 안전성 프로파일이 이사부코나조늄의 안전성 프로파일과 동일한 것으로 나타났다. 랫드에서의 비활성 분해 산물의 안전성 프로파일 평가에서 비활성 분해 산물이 최대 50mg/kg 투여량에서 독성을 나타내지 않는 것으로 나타났다.

- 단회투여독성시험에서 랫드의 치사량은 경구 투여 시 1000mg/kg으로 결정되었다. 단회투여시험에서 독성의 표적 장기는 신경계와 호흡계였다. 반복투여시험에서는 간, 갑상선(랫드만 해당), 부신이었고 정맥주사 투여 시 혈관 자극 등의 소견이 나타났다.
- 간 중량 증가와 중심소엽 간세포 비대는 동물의 CYP 효소 유도(암컷 랫드의 경우 CYP3A 및 CYP2B, 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이의 경우 CYP2B)에서 기인한 것이었으며 회복 기간 종료 시점에 가역적이었다.
- 랫드에서 갑상선 중량 증가와 세포 비대(소포 증가)는 간세포 비대와 같은 부차적 원인에 의한 것으로 간주되며, 회복 기간 종료 시점에 가역적이었다.
- 원숭이에서의 이사부코나조니움 반복 투여는 부신 중량 증가나 증가 경향 및/또는 부신피질 세포의 공포형성/비대를 초래했다. 부신 중량 증가는 회복 기간 종료 시점에 가역적이었다. 아졸 항진균제에서 관찰된 부신 변화는 CYP 유도(수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에서 관찰된 CYP2B)에 의한 것으로 보인다. 사이노몰거스 원숭이 시험에서 공포형성 부신피질 세포 증대와 부신 중량 증가에도 불구하고, 위축성 또는 괴저성 병변은 관찰되지 않았으며 전임상 부신 소견의 임상적 유의성은 불분명하였다.
- 정맥주사 투여 후 혈관 자극은 말초 혈관에 주입되는 반복 경피 주사 같은 방법론적 한계에서 기인한 것으로 보인다.
- 이사부코나조니움은 최대 90mg/kg/day 용량에서 수태능이나 초기 배자 발달에 영향을 미치지 않았으며 랫드와 토끼에서 골격 이상과 변형이 관찰되었고 토끼의 경우 내장 변형도 확인되었다. 이러한 소견은 이전에 아졸 항진균제에 대해 보고된 것과 일치한다. 전신 노출보다 낮은 전신 노출에서 랫드와 토끼에서 나타난 골격 이상 전임상 소견에 기반하여, 항진균제들 중 아졸계에 속하는 이사부코나조니움은 사람 배태아 발달에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보인다. 출생전후 발달시험에서 임신 중부터 이유기까지 랫드에 경구 투여된 이사부코나조니움(90mg/kg/day)은 모체 독성과 새끼의 주산기 사망율을 증가시켰고 혈액을 통한 자궁내 노출과 모유를 통한 출생후 노출이 새끼의 생존에 미치는 영향은 없었다. 어린 동물 독성시험에서는 어린 동물에서 독성 프로파일이 성체에서 관찰된 것과 유사하였다.
- 유전독성시험에서 이사부코나조늄, 이사부코나졸은 유전독성 가능성을 나타내지 않는 것으로 나타났다.
- 광독성 시험(in vitro), 안구 및 피부자극 시험, 국소 림프절 분석, 용혈 시험에서 우려할 만한 변화는 없었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 이사부코나조니움 황산염은 광범위한 병리적 진균에 항진균 작용을 나타내는 활성 트리아졸 이사부코나졸의 수용성 전구약물이다. 이사부코나졸은 1-2mg/L 범위의 최소억제농도(MIC_{90})에서 *아스페르길루스* 종에 대해 *시험관 내* 항진균 활성을 나타낸다. 이사부코나졸은 *아스페르길루스* 종, 여러 *털곰팡이* 종 및 *칸디다균* 종에 대해 광범위한 *시험관 내* 활성을 나타내었다. 진균 감염증 동물 모델에서 이사부코나조니움 투여는 유사 병원균에 대해 *생체 내* 유효성을 보였다.
- 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었다.
- 이사부코나조니움은 iv 투여 후 활성성분인 이사부코나졸(BAL4815)과 비활성 분해산물(BAL8728)로 빠르게 전환되었다. 랫드 및 원숭이에서 정맥주사 투여 후 이사부코나졸의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 각각 5.07 및 9.84시간이었다. 단회 용량 경구 투여 후 이사부코나조니움이 혈장에서 검출되지 않았으며, 이는 장관 및/또는 장, 간 및 혈장에서의 높은 처음 통과 대사에 의해 이사부코나조니움이 빠르게 전환됨을 나타낸다. 이사부코나졸의 T_{max}는 경구 투여 후 2-3시간이었다. 아시부코나졸의 상대 경구 생체이용률은 랫드에서 61.9%, 원숭이 86.9%였다. 랫드 및 원숭이에 반복 투여 경구 및 iv 독성동태 시험에서 이사부코나졸의 AUC가 거의 용량 비례적이었고 약물 축적의 증거가 없었다. 이사부코나졸과 비활성 분해산물(BAL8728)은 태반을 통과하며 모유로도 배설되었다. 혈장단백결합은 마우스에서는 98.7%-99.1%, 랫트에서는 97.3%-97.9%, 기니아피그에서는 96.4%-97.2%, 토끼에서는 97.3%-98.0%, 필리핀 원숭이에서는 99.0%, 인간에서는 99.2%-99.4%이었다. 랫드에서의 주요 제거 경로는 대변이었고, 원숭이에서는 소변과 대변에서 거의 같은 수준이었다. BAL8728의 주요 제거 경로는 소변이었다.

5.2. 효력시험

1) 아스페르길루스

- In vitro

-. CLSI 방법(M38-A2, 48시간 배양 및 100% 평가변수)을 이용한 전 세계적으로 또는 특정 연도별 수집된 *Aspergillus* spp. 분리주에 대한 이사부코나졸의 MIC 측정 결과 전체 종에 대한 MIC_{50} 및 MIC_{90}은 각각 0.5-1 및 2mg/L였으며, 전체 MIC 범위는 0.06-32mg/L였다.

-. EUCAST 방법을 이용한 시험에서 *Aspergillus* spp. 분리주에 대한 MIC_{50} 및 MIC_{90}값은 각각 1 및 2mg/L였으며, MIC 범위는 0.004-16mg/L였다.

-. CLSI 방법을 이용한 Aspergillus spp.에 대한 이사부코나졸 ECV 측정 평가에서 ECV는 집계된 MIC 분포의 ≥95% 또는 ≥97.5%을 차지하는 야생형 MIC로 정의되었으며, 각 복합체(complex)에 대한 전반적인 이사부코나졸 ECV(≥95% 및 ≥97.5%)는 *A. fumigatus*, *A. flavus* 및 *A. terreus* 에 대해서는 1mg/L, *A. niger*에 대해서는 4mg/L였다.

-. 6개월 간(2005년 7월-2006년 1월) 전향적으로 분리된 임상 *Aspergillus* 분리주에 대한 7개 항진균제의 *시험관 내* 활성 연구에서 CLSI 방법을 이용한 시험에서 포사코나졸이 *A. fumigatus*에 대해 가장 활성이 큰 약제였으며, 이사부코나졸, 이트라코나졸 및 카스포펀진이 그 다음이었다. 비*푸미가투스 아스페르길루스* 분리주 중, 이트라코나졸 및 보리코나졸에 대한 MIC는 각각 5% 및 72% 상승되었다. 카스포펀진은 비*푸미가투스 아스페르길루스* 분리주에 대해 가장 활성이 큰 약제였으며, 포사코나졸 및 이사부코나졸(이 그 다음이었다. 이사부코나졸은 시험된 모든 분리주에 대해 양호한 *시험관 내* 활성을 보였다. *Aspergillus* spp.에 대한 이사부코나졸, 보리코나졸 및 포사코나졸의 *시험관 내* 활성을 EUCAST 표준 방법을 활용한 비교 평가에서 *Aspergillus* spp. 분리주에 대한 MIC와 MFC 및 균사 접종물(hyphal inoculum)에 대한 *시험관 내* 활성은 이사부코나졸의 MIC_{90} 값은 1-4mg/L로, 보리코나졸과 유사하고 포사코나졸보다 높았다. *Aspergillus* spp.종 분리주(*A. terreus sensu stricto 및* 은성(cryptic) *A. terreu*로 구성된 *A. terreus* 복합체, *아스페르길루스*종 section

Terrei, *A. alabamensis*, *A. niveus*, *A. pseudoterreus*, *A. neoniveus*, *A. terreus* var. *aureus* 및 *A.* cf. *aureoterreus, A. allahabadii*, *A. wentti/dimorphicus*, *A. neoindicus*, *A. terreus* var. *floccosus*, *A. ambiguus*, *A. microcysticus* 및 *A. aureofulgens*로 구성된 *A. hortai* 및 *Aspergillus* section *Terrei* 복합체)에 대한 대조약 대비 이사부코나졸의 항진균 활성을 CLSI 및 EUCAST 방법을 이용하여 측정한 결과 모든 분리주에 대해, 이사부코나졸 및 보리코나졸의 CLSI MIC_{90}은 0.5mg/L, EUCAST MIC_{90}은 1mg/L였다. *A. hortai* 분리주에 대해, 이사부코나졸의 CLSI MIC_{90}은 0.25mg/L(보리코나졸보다 낮음), EUCAST MIC_{90}은 1mg/L(보리코나졸과 같음)였다. *Aspergillus* section *Terrei* 복합체 분리주에서, CLSI 및 EUCAST MIC_{90}값은 이사부코나졸 및 보리코나졸 모두 1mg/L였다.

-. 아졸 내성을 유발하는 *CYP51A* 변이가 있는 *아스페르길루스 푸미가투스* 균주에 대한 감수성 시험에서 *CYP51A*-변이 및 야생형 분리주에 대한 이사부코나졸 MIC 범위는 각각 0.5->8 및 0.5-2mg/L였다. L98H, G138C, Y431C, G434C 및 G448S 변이가 있는 균주에서는 이사부코나졸을 포함하여 모든 트리아졸의 MIC가 증가하였다. 이사부코나졸 및 보리코나졸 MIC는 G54 위치에서 치환된 분리주에서 더 낮았으며, M220 변이가 있는 분리주에서는 이사부코나졸 및 보리코나졸 MIC가 더 변동적이었다. EUCAST 방법을 이용해 *Aspergillus* spp 임상 분리주의 ECOFF 값을 측정하기 위한 별도의 시험에서, *CYP51A* 변이가 있는 몇몇 *A. fumigatus* 분리주에서 G54 및 M220 코돈의 변이가 있는 균주는 야생형 *A. fumigatus* 분리주와 유사한 MIC를 보였다. G54 및 M220 돌연변이체에서, 80개 중 10개에서 MIC는 2mg/L를 초과하였다. TR_{34}/L98H변이가 있는 *A. fumigatus* 분리주는 이사부코나졸 MIC가 더 높은 경향이 있었으며, 40개 중 29개에서 MIC는 2mg/L를 초과하였다.

-. 병용시 활성 평가에서 이사부코나졸과 암포테리신 B 병용시, 분획억제농도(FIC) 지수 중간값은 *A. terreus* 에 대해 1.18, *A. fumigatus* 및 *A. flavus*에 대해 1.5였다. 이는 두 항진균제의 상가적 또는 무관한 효과를 나타낸다. 이사부코나졸 및 미카펀진의 경우, FIC 지수 중간값은 *A. flavus*에 대해 0.59, *A. terreus* 에 대해 0.625, *A. fumigatus*에 대해 0.75로, 두 항진균제의 상승 효과를 나타낸다.

• in vivo

-. 파종성 아스페르길루스 플라부스의 호중구 감소증 마우스 모델에서 이사부코나졸 투여된 마우스 66% 이상이 ≥6mg/kg PRE(감염 2시간 전) 또는 ≥15mg/kg POST(감염후) 이후에 생존하였다. PRE 모델에서, 이사부코나졸(6mg/kg)은 100% 보호적이었고 4POST(감염 4시간 후) 및 24POST(감염 24시간 후) 모델에서, 이사부코나졸 15 및 30mg/kg 투여 시 생존율은 >66%으며 이는 보리코나졸(25mg/kg) 또는 이트라코나졸(25mg/kg)과 유사하였다.

-. 파종성 아스페르길루증(*A. fumigatus 접종*)이 있는 호중구 감소증 마우스 모델에서 이사부코나졸은 25-75mg/kg 범위의 용량 반응 곡선의 가장 가파른 구간에서, 시험한 모든 *A. fumigatus* spp.에 대해 조직 진균 부담의 용량 의존적 감소를 보였다.

-. 비호중구 감소 파종성 아스페르길루스증(*A. fumigatus,* 야생형 분리주 1개, 아졸-내성 분리주 3개) 마우스 모델에서 야생형 분리주에 대해서는 64mg/kg(AUC 34.70h·mg/L), G54W에 대해서는 128mg/kg (AUC 107.41h·mg/L), M220I 변이체에 대해서는 256mg/kg 용량의 이사부코나조늄 황산염 전구약물이 최대 효과(100% 생존)에 도달하였다. TR_{34}/L98H 분리주에 대해서는 이사부코나조늄 황산염 전구약물의 최고 용량(256mg/kg, AUC 146.68h·mg/L)에서도 최대 반응을 달성하지 못했다. 50% 생존의 경우, ISA 총 약물에 대한 효과적인 AUC_{0-24}/MIC 비는 24.73이었다. *A. fumigatus 마우스* 감염 모델에서 ISA의 유효성은 약물 노출 및 분리주의 ISA MIC 모두에 의존적이었다.

-. 파종성 아스페르길루스증이 있는 호중구 감소증 마우스 모델에서 신장에서 용량 반응 곡선은 4.5 x 10^2CFU/g에서 최대 효과(E_{max})를 보였다. 이사부코나졸이 80mg/kg/day을 초과할 때, 이사부코나졸을 하루에 여러 번에 걸쳐 복용하는 것이 같은 용량을 1일 1회 또는 2일에 1회 투여하는 것에 비해 신장 부담을 줄이는 데 더 효과적이었다. 이사부코나졸은 혈액 및 조직에서 유사한 반감기를 보이며 높은 조직 침투력을 보였다. 광범위한 치료 범위(최대 250mg/kg/day)에 걸쳐 유효성이 증가하였

다.

-. 기관 내 접종을 통해 *아스페르길루스 푸미가투스*에 감염된 영구적 호중구 감소증이 있는 토끼에서 각각 141.4 및 197.4 × 10^3ng·h/mL의 노출 수준에 상응하는 40 또는 60mg/kg/day 이사부코나졸에 해당하는 용량이 투여된 토끼는, 보리코나졸 투여군 또는 무투여 대조군과 비교하여 생존기간 연장, 폐 진균 부담 감소 및 폐 손상 감소를 보였다.

-. 침습성 폐 아스페르길루스증(IPA) 마우스 모델에서 각 분리주에서 용량 반응 관계가 관찰되었으며, 이사부코나졸 약물 농도가 높을수록 미생물학적 효과는 더 컸다. 이사부코나졸 MIC가 상승한 분리주에 대해 미생물학적 효과를 얻기 위해서는 더 높은 용량이 필요했다. *CYP51* 야생형군의 순 정체(net stasis) 상태와 연관된 총 약물 AUC/MIC는 415-1111이었다. F14403 및 F14532(*CYP51* 변이체) 분리주에 대해 이 평가변수는 361-367로 약간 낮았다. 순 정체 상태를 달성한 모든 분리주에서 정적 용량 중앙값 총 약물 AUC/MIC는 503이었다. 1 $\log_{10}$ 사멸 총 약물 AUC/MIC는 정적 용량 PD 목표에 비해 대략 두 배 높았으며, 중앙값은 1111이었다. AUC/MIC는 관찰된 결과의 강력한 예측 변수였다.

2) 털곰팡이

- In vitro

-. CLSI 방법을 이용했을 때(48시간 배양 및 100% 평가변수), 5개 속 털곰팡이에 대한 이사부코나졸의 MIC_{50} 및 MIC_{90}값은 각각 1-4 및 2-32mg/L였다.

-. *Rhizopus* spp., *Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizomucor* spp., *Cunninghamella* spp., *Syncephalastrum* spp.를 포함한 총 345개 털곰팡이 분리주에 대해 이사부코나졸 및 대조약의 *시험관 내* 활성을 사상균에 대한 CLSI 방법 또는 포자형성 곰팡이에 대한 EUCAST 방법에 따라 측정한 결과 모든 털곰팡이 분리주에 대해서는 24시간 후에 이사부코나졸의 MIC_{50}은 2mg/L였고 MIC_{90}은 8mg/L였으며, 범위는 <0.015 - >128mg/L였다.

-. *Rhizomucor* 및 *Mucor* spp., *Absidia* spp., *Rhizopus* spp., *Cunninghamella* spp.로 구성된 36개 접합균류의 임상 분리주에 대한 이사부코나졸 및 대조약의 *시험관 내* 활성을 포자형성 곰팡이에 대한 EUCAST 방법으로 시험하였을 때 이사부코나졸의 MIC는 *Rhizopus* spp.에 대해 1-8mg/L, *Rhizomucor* spp.에 대해 1->8mg/L, *Absidia* spp. 및 *Cunninghamella* spp.에 대해 2->8mg/L, *Mucor* spp.에 대해 4->8mg/L였다.

-. *Rhizopus*, *Mucor* 및 *Absidia*를 포함한 5개의 기회감염 접합균류 균주에 대한 이사부코나졸 및 암포테리신 B의 MIC 데이터를 CLSI 방법을 이용해 4일째에 80% 성장 억제에서 측정한 결과 이사부코나졸의 MIC 범위는 0.125-1mg/L, 암포테리신 B의 MIC는 0.5mg/L였다.

-. 300개의 기회감염 사상균 및 이형 진균 임상 분리주에 대한 이사부코나졸 및 대조약의 *시험관 내* 활성을 CLSI 방법을 이용해 측정시 사상균 분리주는 *Rhizopus arrhizus*, *Absidia corymbifera* 및 *Mucor circinelloides*를 포함했으며 이사부코나졸의 MIC 범위는 *R. arrhizus*에 대해 1-8mg/L, *M. circinelloides* 및 *R. arrhizus*에 대해 2-8mg/L였다.

-. *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Cunninghamella bertholletiae*, *Absidia corymbifera* 및 *Syncephalastrum* sp.의 임상 분리주에 대한 이사부코나졸의 *시험관 내* 활성을 CLSI 방법에 따라 측정한 결과 전체 접합균류에 대하여, 이사부코나졸의 MIC_{50}은 8mg/L(MIC 범위 0.5->8mg/L), MFC_{50}은 4mg/L(MFC 범위 1->8mg/L)였다.

-. *Absidia corymbifera*, *A. hyalopsora* IFO8084, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor circinelloides* IFO4554, *M. rouxianus* IFO5773, *M. ramosissimus* ATCC 28933, *Rhizomucor pusillus*, *R. oryzae* 및 *R. microsporus*를 포함한 전체 접합균류에 대해, 시험관 내 감수성을 CLSI 방법을 이용하여 측정시 이트라코나졸은 총체적으로 모든 종에 대해 가장 활성이 높은 아졸이었으며, 그 다음이 이사부코

나졸이었다(score 1/score 0 GM MIC: 1.2/4.4mg/L).

-. 병용시 활성 평가에서 털곰팡이 분리주에 대하여 이사부코나졸을 암포테리신 B와 함께 시험했을 때, FIC 지수 중앙값은 모두 대략 1이었으며(FIC 지수 범위: 1-1.12)로 상가적 또는 무관한 효과를 나타낸다. 이사부코나졸 및 미카펀진에서, FIC 지수 중앙값은 0.59(*C. bertholletiae*), 0.75(*L. corymbifera*), 1.06(*M. circinelloides*, *R. oryzae* 및 *R. microsporus*)이었다. *C. bertholletiae* 및 *L. corymibera*에 대한 값은 상승 효과를, *M. circinelloides*, *R. oryzae* 및 *R. microsporus*에 대한 값은 상가적 또는 무관한 효과를 나타낸다. ISA 및 MFC 병용 시 *Mucor circinelloides, Rhizopus microsporus* 및 *Rhizopus oryzae* 에 대해 무관한 상호작용을 보였다. *Lichtheimia corymbifera* 에 대해 나타난 상승 효과 유형은 약물 농도 의존적이었다. ISA 및 AMB 병용은 *R. microsporus*에서 길항적 상호작용을 나타냈다. *L. corymbifera, M. circinelloides* 및 *R. oryzae*와 관련하여, ISA 및 AMB 병용은 무관한 상호작용을 보였다. *C. bertholletiae*에 대한 ISA와 AMB의 통합 상호작용은 농도 의존적이었다.

- In vivo

-. *R. oryzae* 감염으로부터 마우스를 보호하는 데 있어 이사부코나졸의 *생체 내* 유효성을 평가하였을 때 21일 후 이사부코나졸, LAmB 및 위약 투여 마우스의 생존율은 각각 65%, 40% 및 15%였다. 이사부코나졸은 감염된 호중구 감소증 마우스에서 폐 및 뇌의 진균 부담을 위약군과 비교하여 약 1 로그만큼 감소시켰다. LAmB로 투여받은 동물에서도 폐 및 뇌의 진균 부담이 유사하게 감소하는 것으로 나타났다.

- 내성

-. *아스페르길루스 푸미가투스*의 *CYP*51A에서의 이사부코나졸 유도 트리아졸 내성 평가에서 이사부코나졸에 노출 후 선택된 16개의 이사부코나졸 내성 돌연변이체는 *CYP51A* 또는 *CYP51B* 유전자에 대해 점 돌연변이를 가지지 않았다. 돌연변이체는 *MDR*1-4 유전자의 발현 프로파일에 변화가 전혀 없거나 약간의 변화만 보였다. MIC 5배의 각 약물에서 5일간 배양 시 이트라코나졸 또는 보리코나졸과 비교하여 이사부코나졸에는 *아스페르길루스 푸미가투스* 집락이 전혀 없거나 약간만 존재하였다.

-. 모든 이사부코나졸 내성 돌연변이체는 시험한 아졸계(이트라코나졸 및 보리코나졸) 중 적어도 하나에 교차내성을 보였으나, 암포테리신 B에는 보이지 않았다.

-. 하이드로코르티손 투여로 면역억제된 마우스를 모 균주인 두 개의 야생형 *아스페르길루스 푸미가투스*의 분생자 및 각 모 균주로부터 유도된 이사부코나졸 내성 돌연변이체의 두 개의 선택된 균주를 정맥 내 감염시켜 10일 동안 사망률을 평가한 결과 야생형 및 이사부코나졸 내성 균주 간 사망률에 뚜렷한 차이는 없었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

시험종류		시험계	투여 경로	GLP	결과
중추신경계	마우스	0, 10, 30, 90mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향없음 ≥30mg/kg에서 pentobarbital 유도 수면 모델에서 CYP 억제에 기인한 수면 시간 연장 나타남
심혈관계	hERG	HEK293 cells 1, 3, 10, 30 uM(active)	in vitro	O	IC50 5.82 μM 로 hERG 전류 억제
	Na+, K+, Ca+	0, 1, 3, 10, 30 μM (active)	in vitro	X	IC50 hCav1.2: 6.57 μM IC50 hERG: 19.44 μM IC50 hKir2.1: >30 μM

					IC50 hKir3.1/hKir3.4: >30 μM IC50 Kir6.2/SUR2A: >30 μM IC50 hKv1.5: >30 μM IC50 hKv4.3/KChiP2.2: 35.24 μM IC50 hKvLQT1/hminK: 24.02 μM
	원숭이	0, 2.5, 7.5, 22.5	iv	O	주입 중 수축기 및 이완기 혈압의 용량 관련 감소를 나타냈으며, 22.5mg/kg 용량 수준에서 유의성을 나타냈다. 심박수 및 대퇴동맥 혈류량은 이사부코나조늄 주입에 의해 유의성 있게 변하지 않았다. ECG 매개변수에는 변화가 없었다.
호흡기계	원숭이	0, 2.5, 7.5, 22.5	iv	O	최대 용량까지 영향없음
신장	랫드	0, 10, 30, 90	po	O	최대 용량까지 영향없음
GI	마우스	0, 10, 30, 90	po	O	최대 용량까지 영향없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 단회 용량 정맥주사 bolus 투여 후, 이사부코나조니움은 활성 부분인 이사부코나졸(BAL4815)과 비활성 분해산물(BAL8728)로 빠르게 전환되었다.
- 랫드와 원숭이에 정맥주사 투여 후 이사부코나졸의 소실 반감기($t_{1/2}$)는 각각 5.07 및 9.84시간이었다. 이사부코나졸의 혈장 청소율은 낮았고 분포는 원숭이에서 광범위했다. 단회 용량 경구 투여 후 이사부코나조니움이 혈장에서 검출되지 않았으며, 이는 장관 및/또는 장, 간 및 혈장에서의 높은 처음 통과 대사에 의해 이사부코나조니움이 빠르게 전환됨을 제시한다.
- 이사부코나졸의 C_{max}는 경구 투여 후 2-3시간 시점에서 나타났으며 이사부코나졸의 상대 경구 생체이용률은 랫드 61.9%, 원숭이 86.9% 였다. 비활성 분해산물(BAL8728)은 원숭이 혈장에서 검출되지 않았고 비활성 분해산물의 검출 가능했던 수준은 제한된 측정점에서 랫드에서만 보고되었다.
- 원숭이에서, 음식물과 함께 이사부코나조니움을 경구 투여하면 이사부코나졸의 AUC는 19% 감소했고, C_{max}는 51% 감소했으며, t_{max}는 3.33시간에서 5.00시간으로 지연되었다.
- 랫드와 원숭이를 대상으로 한 반복 투여 경구 및 정맥주사 독성동태 시험에서 이사부코나졸의 AUC가 거의 용량 비례적이었고 약물 축적의 증거가 없었다. 이사부코나졸 AUC에서 성별 차이는 랫드(암컷 > 수컷)에서 관찰되었지만, 원숭이에서는 관찰되지 않았다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- **조직분포**: $^{14}C/^{3}H$표지 염화 이사부코나조니움을 정맥주사로 투여한 조직분포 시험에서 이사부코나졸 관련 방사능은 대개 혈장에서 발견되는 것보다 더 높은 수치로 모든 기관에 광범위하게 분포되었으며 조직 특이적 체류의 증거는 없었다. 랫드에 [시아노-^{14}C]황산염 이사부코나조니움의 경구 투여와 [피리디닐메틸-^{14}C]황산염 이사부코나조니움의 정맥주사 투여 후 조직 분포 평가 결과 이사부코나졸 관련 방사능에 의한 멜라닌 친화성은 확인되지 않았으나 비활성 분해산물(BAL8728) 관련 방사능에 의한 친화성은 존재했다. [시아노-^{14}C]이사부코나조니움의 반복 투여는 조직 내 방사능 축적을 초래하지 않았다. 최고 방사능은 간과 부신에서 일관되게 측정되었다.
- **단백결합**: *시험관 내* 혈장 단백 결합은 0.2-20μg/mL 범위로 거의 일정했다: 마우스 98.7%-99.1%, 랫드 97.3%-97.9%, 기니아피그 96.4%-97.2%, 토끼97.3%-98.0%, 사이노몰거스 원숭이 99.0%, 사람의 경우

99.2%-99.4%. 비결합 분획은 사람에서 가장 낮았다.

- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포**: 수태한 랫드에 [시아노-^{14}C]이사부코나조니움 또는 [피리디닐메틸-^{14}C]이사부코나조니움을 정맥주사로 투여한 후, 이사부코나졸과 비활성 분해산물(BAL8728)의 약물 유래 성분이 모두 태반 장벽을 통과했다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 이사부코나조니움은 *시험관 내* 랫드, 토끼, 원숭이 및 사람 혈장에서 $t_{1/2}$<2분을 나타내면서 활성 부분인 이사부코나졸로 정량적으로 전환되었다. 개 혈장에서 이사부코나조니움의 이사부코나졸로의 전환은 다른 시험 종에서 관찰된 것보다 적었고(5분 내 < 20%) 더 느렸다. 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 혈장에서 이사부코나조니움의 이사부코나졸로의 전환은 에스테르분해효소 억제제를 첨가했을 때 완전히 억제했다. 이사부코나조니움은 전구약물 부분의 비대칭 탄소원자에서 유도된 2개 부분입체 이성질체들의 1:1 라세미 혼합물이다. 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 혈장에서 두 부분입체 이성질체 모두 이사부코나졸로 빠르게($t_{1/2}$ < 2분) 전환되었으며, 두 부분입체 이성질체의 경우 약간의 전환율 차이(약 2배)를 보였다.
- 간 미세소체와 간세포를 이용한 *시험관 내* 대사 시험에서 이사부코나졸은 적은 범위 내에서 단일 산화 대사체로 대사된 뒤 결합되었다. *시험관 내* 대사 패턴은 사이노몰거스 원숭이와 사람이 유사했다.
- [시아노-^{14}C]이사부코나조니움 또는 [피리디닐메틸-^{14}C]이사부코나조니움의 정맥주사 또는 경구 투여 후 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 사람에서 채취한 혈장, 소변, 담즙 또는 대변 검체를 사용한 대사체 확인에서 총 77가지 대사체의 화학 구조를 추정했다. 혈장에서, 이사부코나졸은 사람을 포함한 모든 시험 종에서 [시아노-^{14}C]이사부코나조니움으로부터 유래된 주성분이었다. 랫드에서, M7(데스트리아졸 이사부코나졸의 카르복시산 형태)이 주성분이었다. M4(BAL8728에서 유래된 카르바모일기의 분해 대사체)는 사람을 비롯한 모든 시험 종에서[피리디닐메틸-^{14}C]이사부코나조니움으로부터 유래된 주성분이었다. BAL8728 또한 모든 종에서 미량성분으로 검출되었다.
- 독성학적 용량(30 또는 60mg/kg, 정맥주사)에서, 암컷 랫드의 경우 CYP3A 및 CYP2B 유도가 관찰되었고, 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이의 경우 CYP2B 유도가 관찰되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드에 [^{14}C/^{3}H]이사부코나조니움 또는 사이노몰거스 원숭이에 [시아노-^{14}C]이사부코나조니움 및 [피리디닐메틸-^{14}C]이사부코나조니움을 정맥주사 또는 경구 투여한 후 실시한 질량 균형 시험에서 이사부코나졸 관련 물질 방사능의 주요 소실 경로가 랫드의 경우 대변을 통한 배설이었고, 원숭이의 경우 소변과 대변을 통해 배설된 방사능이 거의 동일한 수준이었다. 랫드와 원숭이에서 BAL8728 관련 물질 방사능의 주요 소실 경로는 소변를 통한 배설이었다.
- 랫드의 경우, 이사부코나졸 및 BAL8728 관련 물질 방사능의 장간 순환이 관찰되었다.
- 수유 랫드에 [시아노-^{14}C]이사부코나조니움 및 [피리디닐메틸-^{14}C]이사부코나조니움을 정맥주사로 투여한 후, 이사부코나조니움 유래 성분 중에서도 특히 이사부코나졸 유래 성분이 모유에 배설되었다.

5.4.5. 약물 상호작용

- 마우스에서, 이사부코나졸과 Maalox 간의 잠재적 상호작용을 평가한 결과 영향은 없었다.
- CYP3A4 및 CYP3A5는 이사부코나졸의 사람 *시험관 내* 간 산화성 대사에서 주요 동종효소이다. 이사부코나졸의 *시험관 내* 산화성 대사는 주로 CYP3A에 의해 매개된다.
- 이사부코나졸은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A7, CYP4A11의 기질이 아니며 사람 P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아니다.

- 이사부코나졸은 *시험관 내* 사람 CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 및 CYP3A4를 가역적으로 억제하였으며, K_i값은 각각 2.86, 4.78, 5.40, 4.82, 0.622 내지 1.93μmol/L였다. BAL8728은 주요 CYP 동종효소 중 어느 것도 억제하지 않았다.
- 이사부코나졸은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4/5 활성을 각각 최대 2.77배, 13.4배, 2.63배, 3.43배 증가시켰고, CYP 활성을 유도함에 있어서 각각의 양성 대조군 대비 ≤ 10%(CYP1A2), 84.3%(CYP2B6), 37.4%(CYP2C8), 42.2%(CYP3A4/5)의 유효성을 보였다. 이사부코나졸은 *시험관 내*에서 사람 UGT1A1을 IC_{50}9.0μmol/L로, UGT1A9 및 UGT2B7을 각각 K_i11.7및 36.8μmol/L로 가역적으로 억제했다. 이사부코나졸은 *시험관 내* P-gp 매개 및 BCRP 매개 수송에 대해 각각 IC_{50}25.7및 92.0μmol/L을 보이는 억제제였다. OATP1B1(IC_{50}11.2μmol/L), OCT1(K_i1.74μmol/L), OCT2(K_i0.590μmol/L), MATE1(IC_{50}6.31μmol/L)도 억제하였다. 이사부코나졸은 시험된 최고 농도에서 OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE2-K를 억제하지 않았다(IC_{50} > 10μmol/L). 이사부코나조니움 및 BAL8728은 P-gp 또는 BCRP를 억제하지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 시험관내 활성, 분리주 이식 모델에서 이 약의 항진균 활성을 입증하였다. 털곰팡이종의 MIC는 아스페르길루스종 보다 높았다. 일부 털곰팡이종의 MIC는 ≥8mg/L으로 in vitro 자료 및 임상 혈중 농도(Ctrough 4mg/L)를 고려하였을 때 일부 털곰팡이종에 대해서 유효성에 영향이 있을 수 있다.
- 아스페르길루스종 감염 모델에서 유효성은 AUC/MIC와 상관성이 있는 것으로 나타났다.
- 이사부코나조니움은 활성성분, 이사부코나졸과 비활성 분할산물인 BAL8728에 대한 에스테라아제로 혈장에서 빠르고 완전히 가수분해되는 것으로 나타났다. 단회 용량 경구 투여 후 이사부코나조니움이 혈장에서 검출되지 않았으며, 이는 장관 및/또는 장, 간 및 혈장에서의 높은 처음 통과 대사에 의해 이사부코나조니움이 빠르게 전환됨을 나타낸다. 랫드 및 원숭이에 반복 투여 경구 및 iv 독성동태 시험에서 이사부코나졸의 AUC가 거의 용량 비례적이었고 약물 축적의 증거가 없었다. 안전성 약리시험에서 관찰된 소견으로는 사람에 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로 판단된다. 비임상 시험에서 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 주요 배설 경로는 랫드에서 대변, 원숭이에서는 소변과 대변이 거의 유사한 수준이었다. 태반 장벽을 통과하며 모유 배설이 되는 것으로 나타났다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 44건, 1상 40건, 2상 2건, 3상 2건
  - 단회투여, 반복투여, 경구 및 정맥투여로 약동학 평가 수행
  - 식이영향, 연령 및 성별, 간장애, 신장애 평가
  - 약물상호작용시험 25건, QT 평가 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 0104, 0103 study임.

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ 생물약제학시험</td></tr>
<tr><td colspan="5">1. [9766-CL-0010] 건강한 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557을 경구 정맥 투여후 BAL4815의 생체이용률 평가 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 남성</td><td>이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 400mg 해당량) 경구 또는 2시간 동안 iv 투여</td><td>- 생체이용률</td><td>-단회 경구 투여시 생체이용률 98%
-Tmax 경구 투여시 3.517hr, iv 2hr
-T1/2 경구 투여시 109.721hr, iv 114.968hr
-경구투여시와 정맥투여시 약동학은 유사
<table>
<tr><th>Parameter</th><th colspan="2">Number of Subjects</th><th>Geometric Least Squares Mean†</th><th>Ratio (%) Oral/Intravenous‡</th><th>90% CI of Ratio‡</th></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{inf} (ng•hr/mL)</td><td>Oral</td><td>14</td><td>178819.0</td><td rowspan="2">97.78</td><td rowspan="2">(94.35, 101.32)</td></tr>
<tr><td>Intravenous</td><td>14</td><td>182887.0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{last} (ng•hr/mL)</td><td>Oral</td><td>14</td><td>176290.1</td><td rowspan="2">98.23</td><td rowspan="2">(94.87, 101.71)</td></tr>
<tr><td>Intravenous</td><td>14</td><td>179461.2</td></tr>
<tr><td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td><td>Oral</td><td>14</td><td>3756.5</td><td rowspan="2">78.12</td><td rowspan="2">(72.21, 84.51)</td></tr>
<tr><td>Intravenous</td><td>14</td><td>4808.6</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="5">2. [9766-CL-0013] 건강한 남성 대상자에서 BAL4815 두 가지 제형에 대한 식이영향 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 남성</td><td>이사부코나조늄 염산염 캡슐 또는 액상 농축물로 400mg, 식전/식후</td><td>- 생체이용률</td><td>-액상 농축물 제형의 노출도는 공복 및 식후 상태에서 캡슐 제형 이사부코나졸 AUCinf의 각각 303%, 165%였으며 Cmax는 각각 579%, 363% 높았음.
-캡슐제형에서 이사부코나졸의 노출도는 식후 투여시 공복에 비하여 AUCinf 71%, Cmax 64% 증가.
-액상 농출물 제형에서는 식이영향 없었음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. [9766-CL-0015] 건강한 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557로 경구 투여된 BAL4815의 식이영향 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 남성</td><td>이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 400mg 해당량), 공복 또는 식후 투여</td><td>- 약동학</td><td>-이사부코나졸의 노출도는 AUCinf, AUClast, Cmax는 공복시 식후투여의 각각 1.1배, 1.1배, 0.92배였음.
-Tmax는 공복시 3hr, 식후 투여시 5hr이었음.
-T1/2는 공복시 113.35hr, 식후 투여시 111.26hr이었음.</td></tr>
</table>

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
§ 건강인 대상 약동학 및 초기 내약성 시험				

1. [9766-CL-0001] 건강 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557 경구 단회 용량 증량 투여히 BAL4815의 약동학 및 안전성 평가				
1상	건강한 남성	이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 100, 200, 400mg 해당량) 또는 위약 단회 경구 투여	- 약동학	1.약동학 -Tmax 2~3hr, Cmax는 용량 비례적으로 증가. AUCinf 용량 비례 초과하여 증가, T1/2 56~74hr -전구약물인 이사부코나조니움과 불활성 분해산물 BAL8728은 경구 투여후 대부분의 측정 시간에서 불검출 2.안전성 -TEAE: 결막염, 상복부 통증, 달리 명시되지 않은 설사, 구역, 독감 유사 질환, 현기증, 두통 및 인두염 -사망, SAE, 임상 실험실 검사, 활력 징후 또는 ECG 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상 없음.
2. [9766-CL-0002] 건강 남성 대상자에서 이사부코나졸의 전구약물인 이사부코나조니움 단회 증가 용량 정맥주사 투여 후 이사부코나졸의 약동학을 평가				
1상	건강한 남성	이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 40, 80, 160mg 해당량) 또는 위약 단회 iv(1시간) 투여, 식후투여	- 약동학 - 안전성	1.약동학 -Cmax 및 AUCinf는 용량 비례 초과하여 증가. Tmax 1hr, T1/2 82~93hr -전구약물인 이사부코나조니움과 불활성 분해산물 BAL8728은 iv 시작후 0.5~1hr에 최고치를 보였으며 2~4시간 이내 검출 불가 2.안전성 -가장 흔한 TEAE: 두통 -사망, SAE, 임상 실험실 검사, 활력 징후 또는 ECG 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상 없음.
3. [9766-CL-0003] 이사부코나졸의 전구약물인 이사부코나조니움 경구 및 정맥주사 투여 후 이사부코나졸의 약동학 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움을 이사부코나졸로서 200mg 부하용량 + 100mg 유지 용량(qd) 또는 100mg 부하용량 + 50mg 유지용량(qd) 경구(21일) 또는 iv(1시간)(14일)	- 약동학	1.약동학 -경구 및 iv 투여시 항정상태 14일째 도달 -마지막 투여후 T1/2 투여경로 및 용량 통합하여 82~106hr -항정상태에서 단회투여시 노출 대비 4~5배 이사부코나졸 축적 -경구 및 iv 단회 및 다회투여시 이사부코나졸은 거의 용량 비례적으로 증가 2.안전성 -32명 중 27명(84%)에서 총 53건의 TEAE 경험 -가장 흔한 TEAE: 두통, 비인두염 및 비염 -임상 실험실 검사, 활력 징후 및 ECG 매개변수에서 기타 임상적으로 유의한 이상 없음.
4. [9766-CL-0016] 건강한 남성에서 [14C]이사부코나조니움 황산염 경구 투여시 이사부코나졸의 약동학 평가를 위한 mass-balabce 공개 1상 시험				
1상	건강한 남성	[14C]이사부코나조니움 황산염 경구투여	- 약동학	1.약동학 -방사능의 평균 혈액 대 혈장 농도 비는 약물투여 후 264시간째까지 0.482 내지 0.665 -이사부코나졸은 혈장 내 순환 방사능 가운데 가장 주요한 성분임 -약물 관련 물질의 평균 전체 회수율은 투여량의 91.6%, 방사능 중 81.6%는 약물투여 후 312시간 이내에 회수 -방사능의 평균 46.1% 및 45.5%는 각각 대변 및 소변에서 회수 -이사부코나졸은 소변 방사능의 0.09%(투여량의 0.042%) 2.안전성 -7명 중 2명(28.6%)에서 11건의 TEAE 경험. 모두 경증

				-ADR:6명에서 보고(설사, 두통, 안면 부종, 홍반(얼굴, 목 및 몸통) 및 얼굴 소양증) -사망, SAE, 임상 실험실 검사, 활력 징후 또는 ECG 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상 없음.
5. [9766-CL-0050] 건강한 남성에서 [14C]이사부코나조니움 황산염 단회 iv 투여시 BAL8728 약동학 평가를 위한 mass-balabce 공개 1상 시험				
1상	건강한 남성	[14C]이사부코나조니움 황산염 iv	- 약동학	1.약동학 -평균 혈액 대 혈장 농도 비는 약물투여 후 24시간째까지 0.544 내지 0.841 -약물 관련 물질의 평균 전체 회수율은 투여량의 98.4%로, 방사능 중 93.7%는 약물투여 후 24시간 이내에 회수 -방사능의 평균 2.37% 및 96.0%는 각각 대변 및 소변에서 회수 2.안전성 -6명 중 1명(16.7%)는에서 2건의 TEAE 경험. 중등도 등통증 사례 한 건과 경증 지각이상 사례 한 건 -사망, SAE, 임상 실험실 검사, 활력 징후 또는 ECG 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상 없음.
§ 내인성 인자 약동학 시험				
6. [9766-CL-0041] 건강한 비고령자 및 고령자 남녀 성인에서 이사부코나졸의 약동학 평가를 위한 단회투여 공개, 평행 1상 시험				
1상	건강한 젊은 성인 및 고령의 남성 및 여성	이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 200mg 해당량) 경구 단회	- 약동학 - 안전성	1.약동학 -이사부코나졸의 AUC_{last} 및 AUC_{inf}은 고령 여성에서 젊은 여성보다 64% 높았으며, 고령 남성에서 젊은 남성간은 유사. -고령 여성은 고령 남성에 비하여 이사부코나졸 AUCinf 37% 높았으나, 젊은 남성과 여성 사이에는 유사 -Cmax는 연령 또는 성별 차이 없음 -평균 T1/2은 고령자에서 159시간, 젊은 성인에서 111시간으로 고령자에서 길었음.
7. [9766-CL-0008] 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 iv 또는 경구 투여후 약동학 평가				
1상	알콜성 간경화증에 의한 경증~중등증 간장애 환자, 건강 성인	이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 100mg 해당량) 경구 또는 iv(2시간) 단회	- 약동학 - 안전성	1.약동학 -간장애 정도와 상관없이 단백결합 >98% -iv 투여후 이사부코나졸 AUCinf는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 58.9%, 119.1% 높았음. Cmax는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 14.1%, 23.4% 낮았음. -경구 투여후 이사부코나졸 AUCinf는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 117.5%, 40.7% 높았음. Cmax는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 13.9%, 44.9% 낮았음. -두 가지 투여경로 모다 T1/2은 경증(경구 및 iv 각각 326시간 및 171시간) 또는 중등도 간장애(각각 229시간 및 331시간) 환자에서 건강한 성인(각각 124시간 및 111시간)에 비해 길었음.
8. [9766-CL-0014] 만성 B형 간염 및/또는 C형 간염에 의한 간경변으로 기인한 경증~중등증 간장애 환자 및 건강 성인에서 전구약물 BAL8557 경구 및 iv 투여후 BAL4815 약동학 평가				
1상	경증~중등증 간장애 환자 또는 건강 성	이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 100mg 해당량) 경구 또는 iv(2시간)	- 약동학 - 안전성	1.약동학 -간장애 정도와 상관없이 단백결합 >98% -iv 투여후 이사부코나졸 AUCinf는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 47.8%, 105.6% 높았음. Cmax는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 8%, 26.5% 낮았

	인			음. -경구 투여후 이사부코나졸 AUCinf는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 40.9%, 85.1% 높았음. Cmax는 경증 및 중등도 간장애 환자에서 건강 성인 보다 각각 37.3% 높았고, 21% 낮았음. -iv 투여후 이사부코나조니움의 혈장 농도는 모든 환자에서 빠르게 증가하였고 3시간째 검출 불가
9. [9766-CL-0018] 신기능 장애 환자에서 이사부코나졸 약동학 평가를 위한 공개, 2파트, 평행 1상 임상시험				
1상	건강, 경증, 중등증, 중증, ESRD 신장애 환자	이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 200mg 해당량) iv(1시간) 단회 투여	- 약동학 - 안전성	1.약동학 -신장애 정도와 상관없이 단백결합 >99% -경증~중증 신장애 환자에서의 AUCinf는 건강 성인과 유사. -ESRD 환자에서 혈액투석후 iv(1시간) 점적투여시 이사부코나졸의 AUC72는 건강 성인에 비하여 34% 낮았음. 투석과 동시에 약물 투여시에는 ESRD 환자의 AUC72는 1일에 비해 30~31% 높았으며 건강 성인과 유사 -iv 투여후 이사부코나졸 Cmax는 건강 성인 보다 경증 신장애 환자에서 4% 높았고, 중등도 및 중증, ESRD 환자에서 각각 7%, 14%, 21% 낮았음. -혈액투석 후 이사부코나조니움 투여는 이사부코나졸과 BAL8728의 AUC72는 각각 30% 높았고, 22% 낮았음. -T1/2는 ESRD 환자에서 건강 성인 보다 1.6배 길었고 이외 신장애 환자에서는 건강 성인과 유사
10. [9766-CL-0038] 건강한 중국인에서 이사부코나졸 안전성 및 약동학 평가를 위한 단회 및 다회 투여 공개 1상 임상시험				
1상	건강한 중국인	파트1: 이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 200mg 해당량) 경구↔iv 단회투여 파트2: 이사부코나조늄 황산염(이사부코나졸로서 200mg 해당량) 2일 동안 tid 투여후 10일 동안 qd 경구 또는 iv	- 약동학	1.약동학 -이사부코나조니움 단회 투여 후 이사부코나졸의 절대 생체이용률은 87%로 추정 -평균 종말 $t_{1/2}$ 단회 투여 후 약 96시간, 다회투여 후 106시간 -항정상태는 두 투여 경로 모두 제12일에 달성 -제12일에 평균 AUC_{tau}값은 파트1의 단회투여시 평균 AUC_{inf}값에 비해 약 20% 내지 27% 높았음. -중국인 남성은 여성에 비해 이사부코나졸 평균 C_{max}값이 4% 내지 45% 더 높았고, AUC_{inf}값이 31% 내지 43% 더 높았으며, 평균 AUC_{tau}값이 평균 17% 내지 48% 더 높았음. -BAL8728은 경구 투여 후 대부분의 분석시점에서 검출 불가. iv 투여 후 평균 BAL8728 AUC_{tau} 는 이에 상응하는 이사부코나졸 값의 < 1% 해당
§ 외인성 인자 약동학 시험				
11. [9766-CL-0005] 건강 남성 대상자에서 케토코나졸 또는 리팜피신과 전구약물 BAL8557 경구 투여후 BAL4815, 케토코나졸 또는 리팜피신 사이 약동학 상호작용 평가				
1상	건강 성인 남성	이사부코나조니움 황산염, 또는 케토코나졸 또는 리팜피신	- 약동학 - 상호작용	-케토코나졸과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여시 보다 AUCtau 61% 증가, Cmax 51% 증가, AUClast 136.5% 증가, Tmax 1hr 지연 -리팜피신과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여시 보다 AUCtau 90% 감소, Cmax 75% 감소, AUCinf 93%감소, Tmax 영향없음
12. [9766-CL-0006] 건강 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557 경구 투여후 BAL4815, 와파린 사이 약동학 상호작용 평가				
1상	건강 성인 남성	이사부코나조니움 황산염 또는 와파린	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 와파린의 노출도는 와파린 단독투여시 보다 S-와파린의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 13% 및 5% 증가, R-와

				파린의 AUC_{inf} 9% 증가, Cmax 유사 -PT와 INR은 이사부코나조니움 및 와파린의 병용투여로부터 영향없음.
13. [9766-CL-0007] 건강 남성 대상자에서 시클로스포린 또는 타크롤리무스와 전구약물 BAL8557 경구 투여후 BAL4815, 시클로스포린 또는 타크롤리무스 사이 약동학 상호작용 평가				
1상	건강 성인 남성	이사부코나조니움 황산염 또는 클로스포린 또는 타크롤리무스	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 시클로스포린의 노출도는 시클로스포린 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 10% 및 9% 증가 -이사부코나조니움과 병용시 타크롤리무스의 노출도는 타크롤리무스 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 79% 및 74% 증가
14. [9766-CL-0009] 건강 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557 경구 투여후 BAL4815, 케토코나졸, 인디나비르 또는 시클로스포린 사이 약동학 상호작용 평가				
1상	건강 성인 남성	이사부코나조니움 황산염 또는 케토코나졸, 인디나비르 또는 시클로스포린	- 약동학 - 상호작용	-케토코나졸과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여시 보다 AUCinf 17% 증가, Cmax 10% 증가 -이사부코나조니움과 병용시 시클로스포린의 노출도는 시클로스포린 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 26% 및 4% 증가 -이사부코나조니움과 병용시 인디나비르의 노출도는 인디나비르 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 36% 및 52% 감소
15. [9766-CL-0011] 건강 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557 경구 투여후 BAL4815, 오메프라졸 사이 약동학 상호작용 평가				
1상	건강 성인 남성	이사부코나조니움 황산염 또는 오메프라졸	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 오메프라졸의 노출도는 오메프라졸 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 11% 및 23% 감소 -오메프라졸과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{inf} 및 C_{max} 유사
16. [9766-CL-0012] 건강 남성 대상자에서 전구약물 BAL8557 경구 투여후 BAL4815, 시롤리무스 사이 약동학 상호작용 평가				
1상	건강 성인 남성	이사부코나조니움 황산염 또는 시롤리무스	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 시롤리무스의 노출도는 시롤리무스 단독투여시 보다 AUC_{last} 및 C_{max} 각각 263% 및 70% 증가 -시롤리무스와 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{inf} 1.4% 감소 및 C_{max} 1.2% 증가
17. [9766-CL-0020] 건강 성인에서 시롤리무스 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 시롤리무스	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 시롤리무스의 노출도는 시롤리무스 단독투여시 보다 AUC_{last} 및 C_{max} 각각 84% 및 65% 증가 -시롤리무스와 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{tau} 11% 증가, C_{max} 4% 증가
18. [9766-CL-0021] 건강 성인에서 타크롤리무스 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 타크롤리무스	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 타크롤리무스의 노출도는 타크롤리무스 단독투여시 보다 AUC_{last} 및 C_{max} 각각 125% 및 45% 증가 -타크롤리무스와 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{tau} 12% 증가, C_{max} 26% 증가
19. [9766-CL-0022] 건강 성인에서 시클로스포린 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 시클로스포린	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 시클로스포린의 노출도는 시클로스포린 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 29% 및 6% 증가 -시클로스포린과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{inf} 29% 증가, C_{max} 6% 증가
20. [9766-CL-0022] 건강 성인에서 미다졸람과 이사부코나졸 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 미다졸람	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 미다졸람의 노출도는 미다졸람 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 103% 및 72% 증가, 1’-하이드록시미다졸람의 AUC 및 C_{max}값은 미다졸람 단독 투여와 유사 -미다졸람과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 노출도 유사

21. [9766-CL-0024] 건강 성인에서 프레드니손과 이사부코나졸 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 프레드니손	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 프레드니손의 노출도는 프레드니손 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 8% 증가 및 4% 감소
22. [9766-CL-0025] 건강 성인에서 디곡신 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 디곡신	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 디곡신의 노출도는 디곡신 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 25% 및 33% 증가
23. [9766-CL-0027] 건강 성인에서 메타돈 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 메타돈	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 메타돈의 노출도는 메타돈 단독투여시 보다 R-메타돈의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 10% 감소, 4% 증가, S-메타돈의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 35% 감소, 1% 증가
24. [9766-CL-0030] 건강 성인에서 미코페놀레이트 모페틸 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 미코페놀레이트 모페틸	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 미코페놀산의 노출도는 미코페놀레이트 모페틸 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 35% 증가 및 11% 감소, 미코페놀산 phenolic glucuronide의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 24% 감소 및 32% 감소 -미코페놀레이트 모페틸과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 노출도 유사
25. [9766-CL-0031] 여성에서 에치닐 에스트라디올 및 노르에치스테론 함유 경구 피임약을 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 여성	이사부코나조니움 황산염 또는 에치닐 에스트라디올 및 노르에치스테론 함유 경구 피임약	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 에치닐 에스트라디올의 노출도는 경구 피임제 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 8% 증가 및 14% 증가, 노르에치스테론의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 16% 증가 및 6% 증가
26. [9766-CL-0033] 건강 성인에서 와파린 단회투여 약동학에 대한 이사부코나졸 다회투여의 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 와파린	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 와파린의 노출도는 와파린 단독투여시 보다 S-와파린의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 11% 증가 및 12% 감소, R-와파린의 AUC_{inf} 20% 증가, Cmax 7% 감소 -와파린과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{tau} 5% 증가, C_{max} 유사 -PT와 INR은 이사부코나조니움 및 와파린의 병용투여로부터 영향없음.
27. [9766-CL-0035] 건강 성인에서 이사부코나졸과 로피나비르/리토나비르(LPV/RTV)의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 로피나비르/리토나비르	- 약동학 - 상호작용	-LPV/RTV과 병용시 100mg 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{tau} 113% 증가, C_{max} 96% 증가 -LPV/RTV과 병용시 200mg 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여와 AUC_{tau} 96% 증가, C_{max} 74% 증가 -이사부코나조니움(200mg 이사부코나졸)과 병용시 LPV의 노출도는 LPV/RTV 단독투여시 보다 LPV의 AUC_{tau} 및 C_{max} 각각 27% 감소 및 23% 감소, RTV의 AUC_{tau} 및 C_{max} 각각 31% 감소 및 33% 감소
28. [9766-CL-0040] 건강 성인에서 이사부코나졸과 케토코나졸의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 케토코나졸	- 약동학 - 상호작용	-케토코나졸과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여시 보다 AUClast 273% 증가, Cmax 9% 증가, AUCinf 422% 증가 -이사부코나조니움과 병용시 케토코나졸의 노출도는 케토코나졸 단독투여시 보다 AUC_{tau} 및 C_{max} 각각 27% 증가 및 18% 증가

29. [9766-CL-0042] 건강 성인에서 이사부코나졸과 덱스트로메토판의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 덱스트로메토판	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 덱스트로메토판의 노출도는 덱스트로메토판 단독투여시 보다 덱스트로메토판의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 18% 증가 및 17% 증가, 덱스트로판의 AUC_{inf} 4% 증가, Cmax 2% 감소 -이사부코나졸의 노출도는 유사
30. [9766-CL-0043] 건강 성인에서 이사부코나졸과 아토르바스타틴의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 아토르바스타틴	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 아토르바스타틴의 노출도는 아토르바스타틴 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 37% 증가 및 3% 증가 -이사부코나졸의 노출도는 유사
31. [9766-CL-0044] 건강 성인에서 이사부코나졸과 부프로피온의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 부프로피온	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 부프로피온의 노출도는 부프로피온 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 42% 감소 및 31% 감소, 대사체 하이드록시부프로피온의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 87% 및 163% 증가
32. [9766-CL-0051] 건강 성인에서 이사부코나졸과 메트포르민의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 메트포르민	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 메트포르민의 노출도는 메트포르민 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 52% 감소 및 23% 감소 -이사부코나졸의 노출도는 유사
33. [9766-CL-0052] 건강 성인에서 이사부코나졸과 메토트렉세이트의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 메토트렉세이트	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 메토트렉세이트의 노출도는 메토트렉세이트 단독투여시 보다 메토트렉세이트의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 3% 감소 및 11% 감소, 7-하이드록실-MTX의 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 29% 증가 및 15% 증가 -이사부코나졸의 노출도는 유사
34. [9766-CL-0053] 건강 성인에서 이사부코나졸과 레파글리니드 및 카페인의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 레파글리니드 및 카페인	- 약동학 - 상호작용	-이사부코나조니움과 병용시 레파글리니드의 노출도는 레파글리니드 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 8% 감소 및 14% 감소 -이사부코나조니움과 병용시 카페인의 노출도는 카페인 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 4% 증가 및 0.6% 감소 -이사부코나졸의 노출도는 유사
35. [9766-CL-0054] 건강 성인에서 이사부코나졸과 에소메프라졸의 약물상호작용 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염, 또는 에소메프라졸	- 약동학 - 상호작용	-에소메프라졸과 병용시 이사부코나졸의 노출도는 이사부코나졸 단독투여시 보다 AUC_{inf} 및 C_{max} 각각 7.6% 증가 및 4.8% 증가
§ 건강인 PK/PD 연구				
36. [9766-CL-0004] 건강한 성인 지원자를 대상으로 QTc 간격에 대한 BAL8557의 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 목시플록사신 또는 위약	- QT - 안전성	-100mg 유지용량에서 베이스라인 보정 QTcI 간격이 단축된 것으로 나타났음. QTc 연장은 없었음. QTcI의 베이스라인 대비 최소 제곱 평균 변화를 기준으로 한 위약군 대비 time-matched 차이에 대한 양측 90% CI 상한이 모든 평가시점에서 < 10msec였고, 가장 큰 양의 치료 효과(90% CI)는 제4일 10시간째에 0.52msec(-3.68, 4.73). QTcB 및 QTcF의 베이스라인 대비 time-matched 변화의 경우에도 90% CI 상한이 모든 시점에서 < 10msec이었음. -남성 및 여성에서 차이 없었음. -150mg 유지용량에서 ddQTcI과 평균 혈장 농도 간에 통계적 유의성이 있는 음의 관계를 보였음(150mg eq. 이사부코나졸 iv; 기울기 -0.0017msec•mL/ng, P = 0.0317). 이사부코나졸 농도 증가는

				ddQTcI 감소와 연관 있었음. -전체 데이터베이스 고려시, 주요한 이상값 없었음. 500msec를 초과하는 QTcI, QTcB, QTcF 값은 관찰되지 않았음.
37. [9766-CL-0017] 건강 성인에서 이사부코나졸 다회투여시 심장 재분극에 미치는 영향 평가				
1상	건강 성인	이사부코나조니움 황산염 또는 목시플록사신	QTcF 간격	-200mg 또는 600mg 이사부코나졸은 QTcF를 연장하지 않았음. -QTcF > 450msec는 없었으며, 베이스라인 대비 >30msec 증가례 없었으나 600mg 군에서 40.6%에서 베이스라인 대비 > 30msec 감소를 보였음(200mg군에서는 18.9%, 위약군 2.6%였음). -200, 600mg 이사부코나졸은 2시간째 QTcF 간격에서 각각 -13.1msec, -24.56msec 단축 영향을 보였음.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 이사부코나조니움 황산염은 전구약물로 투여되나 활성형(이사부코나졸)으로 정량적으로 신속하게 변환되며 $t_{1/2}$는 <2분이다. 이사부코나조니움은 건강한 피험자에게 경구 투여 후 혈장 또는 소변에서 검출되지 않았다. 이사부코나조니움(염화물 염) 정맥주사 투여 후 혈장 내 손상되지 않은 이사부코나조니움에 대한 노출은 시험된 모든 투여량에서 일관되게 낮았다. 1시간 정맥주사 투여 후 이사부코나조니움 t_{max}는 0.75시간 이내였고, 이사부코나조니움 농도는 1.25시간 이내에 LLOQ 미만이었(40mg). 평균 이사부코나조니움 AUC_{last}는 < 1%, 평균 C_{max}는 그에 대응되는 이사부코나졸 노출의 < 15%였다.
- iv 투여후 전구약물과 불활성 대사체는 infusion 동안 검출되었으나 투여 종료후 신속시 감소하였다. 이사부코나조니움은 1시간 infusion 후 1.25시간까지 검출한계 미만이었으며 불활성 대사체는 8시간까지 검출되었다. AUC 기반으로 전구약물의 노출은 이사부코나졸의 1% 미만에 해당하였으며 불활성 대사체는 1.3%에 해당하였다.
- 사람에서 [시아노-^{14}C]이사부코나조니움 및 [피리디닐메틸-^{14}C]이사부코나조니움을 단회 투여시, 활성 부분과 불활성 분해산물(BAL8728) 이외에도 수많은 부차적인 대사체들이 규명되었다. 이사부코나졸을 제외하고, 각 AUC가 모약물의 > 10%인 대사체는 없었다. [시아노-^{14}C]이사부코나조니움 단회 경구 투여시 46%가 대변으로 회수되었고, 45.5%가 소변으로 회수되었다. 이사부코나졸 자체의 신배설은 1% 미만이었다. 불활성 대사체 BAL8728은 총 방사성 투여량 중 95%가 소변으로 회수되었다.
- 이사부코나졸의 절대생체이용률은 98%로 높았다.
- 공복 조건에서 경구 투여시 이사부코나졸의 Tmax는 단회 및 다회투여 후 2~3hr이었다. 이사부코나졸의 평균 반감기는 130시간이었다.
- 이사부코나졸은 항정상태에서 평균 분포용적은 450L로 광범위하게 분포된다. 혈장단백결합률은 >99%로 높았다.
- 건강 성인에서 이사부코나졸의 약동학은 600mg까지 용량비례적이었다.
- 이사부코나졸 400mg 경구 투여시 고지방 식이와 함께 투여시 공복 시보다 Cmax는 9% 감소, AUC는 9% 증가하여 식이영향은 없었다.
- 경구 또는 iv 투여시 14일 이내 항정상태에 도달하였다. 다회투여시 이사부코나조니움은 축적되지 않는 것으로 나타났다. 50 또는 100mg 유지용량으로 투여시 이사부코나졸의 AUC는 단회 투여 대비 4~5배 높았다. 항정상태에서의 이사부코나졸 Cmax는 단회 투여 대비 2~3배 높았다.
- 경구와 iv 투여시 약동학은 유사하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[성별, 연령, 체중, 인종]

- 연령 및 성별: 이사부코나조니움(이사부코나졸로 200mg) 단회 경구 투여시 이사부코나졸 AUC는 고령자(≥ 65세)와 젊은 성인(18세 ~ 45세) 간에 유사하였다. 젊은 여성과 남성 간, 고령 남성과 젊은 남성 간 AUC는 유사하였다. 고령 여성의 AUC는 고령 남성에 비하여 38% 높았고, 젊은 여성에 비해 47% 높았으나 임상적 의미있는 차이는 아니다. 연령 및 성별에 따른 임상적 의미있는 약동학 차이는 없다.
- 인종: 중국인과 코카시아인에서의 이사부코나졸의 약동학은 임상적 의미있는 차이는 없었다.

[간장애]

- 알코올로 인한 간장애 또는 B형 또는 C형 간염으로 인한 경증~중등증 간장애 환자와 정상 간기능 성인에서 경구 및 1시간 infusion iv 투여시 약동학을 평가하였다.
- B형 또는 C형 간염으로 인한 경증~중등증 간장애 환자에서 iv 투여시 총 이사부코나졸의 AUCinf는 정상 대비 경증 간장애에서 47.8% 증가, 중등증 간장애에서 105.6% 높았고, Cmax는 경증에서 8%, 중등증에서 26.5% 낮았다. 경구로 투여시 이사부코나졸의 AUCinf는 정상 대비 경증 간장애에서 40.9% 증가, 중등증 간장애에서 85.1% 높았고, Cmax는 경증에서 37.3% 높았고, 중등증에서 21% 낮았다. 간장애는 이사부코나졸의 혈장단백결합 정도에 영향을 미치지 않았다.
- 알코올로 인한 간경변 환자에서 iv 투여시 이사부코나졸의 AUCinf는 정상 대비 경증 간장애에서 58.9% 증가, 중등증 간장애에서 119.1% 높았고, Cmax는 경증에서 14%, 중등증에서 23.4% 낮았다. 경구로 투여시 이사부코나졸의 AUCinf는 정상 대비 경증 간장애에서 117.5% 증가, 중등증 간장애에서 40.7% 높았고, Cmax는 경증에서 14%, 중등증에서 45% 낮았다.
- 100mg의 이사부코나졸을 경증(Child-Pugh A) 간장애 32명의 환자와 중등도(Child-Pugh B) 간장애 32명의 환자에게 단회 투여한 후(Child-Pugh 등급별로 16명 iv 투여, 16명 경구 투여), AUC는 정상 간기능의 연령 및 체중이 일치하는 32명의 건강한 시험대상자와 비교해 Child-Pugh A군의 경우 64% 증가, Child-Pugh B군의 경우 84% 증가했다. C_{max}는 Child-Pugh A군에서 2% 더 낮았고 Child-Pugh B군에서 30% 더 낮았다. 전반적 경증~중등증 간장애 환자에서 약동학은 임상적 의미있는 차이를 보이지 않아 경증~중등증 간장애 환자에서 용량조절은 필요없을 것으로 사료된다.
- 중증 간장애 환자에서는 평가되지 않았다.

[신장애]

- 경증 신장애(CL_{cr}50-80mL/min/1.73m^2), 중등도 신장애(CL_{cr} 30-50mL/min/1.73m^2), 중증 신장애(CL_{cr} < 30mL/min/1.73m^2),ESRD(CL_{cr} < 15mL/min/1.73m^{2}및 혈액투석 필요), 또는 건강한 성인(CL_{cr} > 80mL/min/1.73m^2)을 대상으로 200mg 이사부코나졸 iv 단회 투여시, 경증~중증 신장애 환자에서의 Cmax 및 AUC72는 정상 신기능 대상자와 유사하였다. ESRD 환자에서 AUC72 및 Cmax는 정상 신기능 대상자 보다 각각 34%, 21% 낮았다. 이는 투석후 혈액희석 효과에 의한 것으로 예측된다. 이사부코나졸은 혈장 단백 결합이 높아 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 경증~ESRD 환자에서 임상적 의미있는 약동학 차이는 없다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

- 이사부코나졸 400mg 경구 투여시 고지방 식이와 함께 투여시 공복 시보다 Cmax는 9% 감소, AUC는 9% 증가하여 식이영향은 없었다.

[약물상호작용]

<이사부코나졸이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향>

Co-administered Drug and Dose	Isavuconazole로서 용량	Ratio for Pharmacokinetic Parameter of Co-administered Drug with/without Isavuconazonium (%) (90% CI)		Mechanism of Interaction
		C_{max}	AUC†	
Midazolam 3 mg sd po	200 mg eq. qd po	171.81 (143.91, 205.12)	202.99 (173.30, 237.78)	CYP3A inhibition
Sirolimus 2 mg sd po	200 mg eq. qd po	164.50 (141.25, 191.57)	207.61 (180.48, 238.82)	CYP3A inhibition
Tacrolimus 5 mg sd po	200 mg eq. qd po	141.69 (122.41, 164.01)	225.09 (190.73, 265.65)	CYP3A inhibition
Ciclosporin 300 mg sd po	200 mg eq. qd po	106.27 (95.26, 118.55)	128.66 (115.36, 143.50)	CYP3A inhibition
Atorvastatin 20 mg sd po	200 mg eq. qd po	103.23 (88.31, 120.67)	136.62 (128.50, 145.25)	CYP3A inhibition
EE 35 µg sd po (as Ortho-Novum 1/35)	200 mg eq. qd po	113.92 (103.07, 125.91)	108.22 (103.24, 113.43)	CYP3A inhibition
NE 1 mg sd po (as Ortho-Novum 1/35)		105.59 (93.26, 119.55)	116.17 (109.40, 123.36)	
LPV 400 mg bid po (as LPV/RTV 400/100)	200 mg eq. qd po	76.67 (61.99, 94.83)	73.40 (56.06, 96.09)	CYP3A inhibition
RTV 100 mg bid po (as LPV/RTV 400/100)		66.71 (45.63, 97.55)	68.80 (48.21, 98.17)	
Indinavir 800 mg sd po	400 mg eq. sd po	47.65 (38.38, 59.17)	64.02 (55.81, 73.43)	Mechanism unknown
Prednisolone (as prednisone) 20 mg sd po	200 mg eq. qd po	96.04 (90.04, 102.44)	107.63 (102.01, 113.56)	No interaction
R-methadone (as methadone) 10 mg sd po	200 mg eq. qd po	103.54 (96.57, 111.01)	89.74 (84.27, 95.57)	No interaction
S-methadone (as methadone) 10 mg sd po	200 mg eq. qd po	100.96 (94.76, 107.56)	65.06 (58.76, 72.04)	CYP2B6 induction
Omeprazole 40 mg sd po	200 mg eq. qd po	76.64 (56.37, 104.19)	88.72 (59.01, 133.39)	No interaction
S-warfarin (as warfarin) 20 mg sd po	200 mg eq. qd po	88.36 (82.90, 94.19)	110.65 (105.98, 115.52)	No interaction
R-warfarin (as warfarin) 20 mg sd po	200 mg eq. qd po	92.83 (87.29, 98.73)	120.17 (116.48, 123.98)	No interaction
Dextromethorphan 30 mg sd po	200 mg eq. qd po	117.32 (102.28, 134.56)	117.54 (101.97, 135.48)	CYP2D6 inhibition
Dextromethorphan metabolite dextrorphan		97.72 (93.10, 102.57)	103.78 (100.24, 107.46)	
Repaglinide 0.5 mg	200 mg eq. qd	85.80 (79.41, 92.71)	92.34 (85.53, 99.69)	No interaction

sd po	po			
Bupropion 100 mg sd po	200 mg eq. qd po	69.02 (61.78, 77.10)	57.87 (52.22, 64.14)	CYP2B6 induction
Bupropion metabolite hydroxybupropion		262.61 (245.75, 280.63)	186.88 (168.46, 207.33)	
Caffeine 200 mg sd po	200 mg eq. qd po	99.40 (92.63, 106.67)	103.94 (96.86, 111.53)	No interaction
MMF metabolite MPA (MMF 1 g sd po)	200 mg eq. qd po	88.55 (76.26, 102.82)	135.36 (126.70, 144.61)	UGT inhibition
MMF metabolite MPAG (MMF 1 g sd po)	200 mg eq. qd po	68.20 (60.72, 76.60)	75.76 (71.61, 80.14)	
Digoxin 0.5 mg sd po	200 mg eq. qd po	133.06 (119.01, 148.77)	125.21 (117.24, 133.74)	P-gp inhibition
Methotrexate 7.5 mg sd po	200 mg eq. qd po	89.41 (82.74, 96.62)	97.11 (90.13, 104.64)	No interaction
MTX metabolite 7 hydroxy MTX (MTX 7.5 mg sd po)		114.82 (104.12, 126.62)	129.43 (118.91, 140.88)	Mechanism unknown
Metformin 850 mg sd po	200 mg eq. qd po	123.27 (108.90, 139.54)	152.02 (137.79, 167.72)	OCT1, OCT2 and/or MATE1 inhibition

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 건강 성인 및 환자 대상 집단 약동학 모델에서 약동학 차이는 없었다.
- 이사부코나졸 노출-임상 결과 관계 집단 약동학 모델에서 AUC, Css, C7, C14, CLD 모두 사망률, 임상적 반응, 전반적 반응 등의 유효성 평가변수와 통계적 유의한 상관성은 없었다. MIC_{90}이 1 또는 2mg/L에 해당하는 경우 AUC/MIC 보다 노출이 높을 경우 노출-반응 상관성 없을 것으로 예상된다.
- 이사부코나졸 노출-안전성 관계 집단 약동학 모델에서 통계적 유의한 상관성 없었다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QTc 연장 평가에서 치료적 수준을 상회하는 용량(600mg) 및 임상용량(200mg)과 위약과 비교시 QTc 간격 연장에 영향은 없었다. 모든 측정 시점에서 QTcF 간격 단축을 보였다. 가장 큰 단축은 2시간에 발생하였다.(이사부코나졸 200mg: −13.10msec[90% CI: −17.07, −9.13], 600mg: −24.56msec)
- 아스페르길루스종에 대한 이사부코나졸의 유효성 연관 약력학 지표는 AUC/MIC이며 1상 시험 9건과 3상 시험 1건의 자료를 이용한 Monte Carlo 시뮬레이션 모델에서 추정된 약력학 목표치 AUC/MIC는 CLSI 방법을 기반으로 한 MIC 값 이용시 11.2~503, EUCAST 방법 기반시 11.4~33.4였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [9766-CL-0101] 단순 식도칸디다증 감염 환자에서 플루코나졸과 비교한 BAL8557의 3가지 요법에 대한 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 다기관, 이중맹검 2상 임상시험				
2상	단순 식도	이사부코나졸로서 또는 플루코나	EOT에서	1.1차 유효성 결과

	칸디다증 감염 성인 환자	졸	내시경 검사로 확인된 임상반응	-이사부코나졸 3가지 용량(200mg→50mg, 1, 7, 14, 21일째 400mg, 400mg→100mg) 및 플루코나졸에서의 EOT 시점에서 임상 성공률: 각각 94.7%, 97.5%, 94.7%, 94.6%
2. [9766-CL-0102] 항암화학치료를 받고 있는 AML 환자에서 예빵요법으로 BAL8557 경구 또는 iv 용량 증량 투여시 안전성 및 유효성 평가를 위한 공개, 다기관 2상 임상시험				
2상	호중구 감소증이 있는 AML 성인 환자	이사부코나졸 저용량 또는 고용량	미생물학적 반응	1.1차 유효성 결과 -저용량군(1일째 400/200/200mg → 2일째 200/200mg → 3일-28일까지 200mg 유지)에서 7일까지, 고용량군(1일째 800/400/400mg → 2일째 400/400mg → 3일-28일까지 400mg 유지)은 시험 전체 기간 동안 breakthrough 진균 감염 경험자는 없었으며 시험 기간 동안 기타 전신 항진균치료를 받은 환자는 없었음. 14일이후 저용량 군에서 25% 이하에서 의심되는 침습성 진균 감염을 보였음.
3. [9766-CL-0104] 침습성 아스페르길루스종 또는 이외 사상균에 의한 침습성 진균 감염의 일차 치료를 위한 BAL8557과 보리코나졸의 안전성 및 유효성 평가를 위한 활성대조, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험				
3상	아스페르길루스 종 또는 이외 사상균에 의해 침습성 진균 감염증 확진 또는 거의 확실 또는 가능성이 높은 성인 환자	이사부코나졸 또는 보리코나졸	1.1차 평가변수:42일까지 모든 원인에 의한 사망률(ITT)	1.ITT 군에서 비열등성 입증(두 군의 치료 차이의 95% CI 상한 10% 미만) 2.1차 유효성 평가 결과 -ITT군에서 42일까지 모든 원인에 의한 사망률은 이사부코나졸 18.6%, 보리코나졸 20.2%. 두 군의 보정된 치료차이 -1.0%는 95% CI 상한 5.683으로 비열증성 입증 <table><tr><th></th><th>ISA (n = 258)</th><th>VRC (n = 258)</th></tr><tr><td>All-cause Mortality</td><td>48 (18.6%)</td><td>52 (20.2%)</td></tr><tr><td>Adjusted Treatment Difference (ISA-VRC) (%) 95% CI (%)</td><td colspan="2">-1.0 (-7.759, 5.683)</td></tr><tr><td>Known Deaths</td><td>45 (17.4%)</td><td>50 (19.4%)</td></tr><tr><td>Unknown Survival Status†</td><td>3 (1.2%)</td><td>2 (0.8%)</td></tr></table>
4. [9766-CL-0103] 신장애 아스페르길루스 감염 환자 또는 희귀 곰팡이, 효모균 또는 이상성 진균에 의한 침습성 진균 감염증 환자에서 이사부코나졸을 평가하는 공개 임상시험				
3상	희귀 곰팡이균, 효모균, 또는 이상성진균에 의한 IFD가 확진되었거나 거의 확실하거나, 가능성이 높은 성인 환자(신장애 환자 포함)	이사부코나졸	1.1차 평가변수:42일에 DRC에서 평가한 전체 반응	1.전체 ITT 집단에서 1차 유효성 평가 결과 -42일까지 모든 원인에 의한 사망률 18.5%(재발 환자 22%, naive 환자 16.1%) -84일까지 모든 원인에 의한 사망률 24.7%(재발 환자 30.5%, naive 환자 20.7%) 2.털곰팡이증 환자 46명 중 DRC에서 평가한 입증된 또는 개연성 있는 털곰팡이증 환자 37명-mITT-털곰팡이:털곰팡이증에 대한 유효성 평가집단 -42일까지 모든 원인에 의한 사망률 37.8%(재발 환자 45.5%, naive 환자 33.3%, 불응 환자 40%) -84일까지 모든 원인에 의한 사망률 43.2%(재발 환자 45.5%, naive 환자 42.9%, 불응 환자 40%) 2.아스페르길루스증 환자 집단 -42일까지 모든 원인에 의한 사망률 12.5%(재발 환자 15%, naive 환자 0) -84일까지 모든 원인에 의한 사망률 25%(재발 환자 25%, naive 환자 25%)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<침습성 아스페르길루스증>

- 아스페르길루스 종 또는 기타 사상균에 의해 유발된 침습성 진균 질환의 1차 치료에서 안전성 및 유효성에 대하여 보리코나졸과 비교하는 다기관, 이중맹검, 1:1 무작위배정 3상 임상시험(9766-CL-0104)

1) 목적 : *아스페르길루스*종 또는 다른 사상균에 의한 IFD 환자에게 이사부코나졸을 사용하여 일차 치료한 후 제42일까지의 모든 원인 사망률을 보리코나졸과의 비열등성 비교

2) 가설 : 1차 유효성 평가변수(42일까지 모든 원인 사망률)에 대하여 단측검정 α 0.025, 검정력 80%, 비열등성 입증. 비열등성 한계 95% CI 상한 10% 미만(ITT 집단)

3) 대상환자

-. 시험자가 평가하기에 *아스페르길루스*종 또는 그 외 사상균에 의한 IFD가 확진되었거나(proven) 거의 확실하거나(probable) 가능성이 있는(possible) 성인

-. 527명 무작위 배정. ITT 집단 516명, mITT 집단(독립적 맹검 자료 검토 위원회(DRC)에 의해 침습성 진균 질환이 있을 개연성이 있거나 있을 것으로 입증된 환자) 272명

-. ITT 집단 : 시험군(258명) 및 위약군(258명) 1:1 배정

-. 추정 크레아티닌 청소율이 < 50mL/min인 환자 제외

-. 주요 선정 기준: 아스페르길루스 종 또는 기타 사상진균에 의한 입증된 또는 확실한 IFD 기준

4) 투여방법

-. 시험군(이사부코나졸, ISA) : (부하용량) 첫 2일(48 시간) 동안 이사부코나졸 200mg tid(8시간마다 2일 동안 iv 투여, infusion 시간 2hr) iv 투여 → (유지용량) 이후부터(3일째) 치료 종료(EOT) 시점까지 200mg qd iv(infusion 시간 1.5hr) 또는 po 투여(최대 84일까지)

-. 대조군(보리코나졸, VRC) : (부하용량) 첫 1일(24 시간)에 보리코나졸 6mg/kg bid(12 시간마다 1일 IV 투여, infusion 시간 2hr) iv 투여 → (유지용량) 이후부터(2일째) 치료 종료(EOT) 시점까지 보리코나졸 4mg/kg bid iv(infusion 시간 1.5hr) 또는 200mg bid 경구로 투여(최대 84일까지)

-. 투여기간 : 최대 84일

-. f/u : 치료 종료시점 + 4주

5) 시험 평가변수

-. 1차 평가변수 : 42일까지 모든 원인에 의한 사망률(ITT 집단)

* 제 42 일까지 생존 상태가 알려지지 않은 환자, 제 42 일 전에 마지막으로 생존 상태가 알려졌거나 누락된 환자 및 마지막 평가일이 제 42 일 이전인 환자는 사망으로 처리

-. 주요 2차 평가변수 : 84일까지 모든 원인에 의한 사망률

6) 분석집단

-. ITT : 1차 유효성 평가집단, 최소 1회 이상 투여받은 모든 무작위 배정 환자

-. mITT : ITT 중 DRC에 의해 확진(proven) 또는 확실한(probable) 있는 IFD 환자

-. myITT : mITT 중 DRC에 의해 세포학, 조직학, 배양 또는 GMc 근거 IFD 확진(proven) 또는 확실한(probable) 환자

7) 환자 참여 상태 및 중단

-. ITT 집단 516명(ISA 258명, VRC 258명) 중 치료 완료 238명(ISA 45.7%(118명), VRC 46.5%(120명), 치료 중단 278명(ISA 54.3%(140명), VRC 53.5%(138명)), f/u 기간 완료 325명(ISA 65.9%(170명), VRC 60.1%(155명)), f/u 기간 중단 191명(ISA 34.1%(88명), VRC 39.9%(103명)

-. 치료 중단 주요 사유: AE/병발 질환(ISA 12%(31명), VRC 20.5%(53명)), 유효성 부족(ISA 15.1%(39명), VRC 8.9%(21명)) 등

8) 시험결과

-. 분석군

· 무작위배정: ISA 263명, VRC 264명

· ITT: ISA 258명, VRC 258명

· mITT: ISA 143명, VRC 129명

· PPS-ITT: ISA 172명, VRC 175명

· PPS-mITT: ISA 108명, VRC 96명

· SAF: ISA 257명, VRC 259명

-. 환자 기저 특성

<ITT 집단 인구특성>

· 두 치료군에서 베이스라인 특성은 유사하였다. 전체 ITT 모집단에서 대다수(445명, 86.2%)는 원발성 기저 상태로 악성 종양이 있었고 대부분 혈액암(433명)이었다. 가장 흔한 혈액암은 AML (225명), 급성 림프성 백혈병(54명), 비호지킨 림프종(26명), 만성 림프성 백혈병(23명)이었다. AML 제외시 두 치료군의 원발성 기저질환은 서로 유사했다(AML: 이사부코나졸 38.4% vs 보리코나졸 48.8%).

· 연령 중앙값: ISA 54세(범위 17-82), VRC 53.5세(범위 18-87), >65세 ISA 21.7%, VRC 22.5%

· 성별: 남성 ISA 56.2%, VRC 63.2% 여성 ISA 43.8%, VRC 36.8%

· 인종: white ISA 81.8%, VRC 74.3%, black 또는 African American 0.4%, VRC 0.4%, asian ISA 17.4%, VRC 24.9% 등

· 지역: 북미 ISA 11.6%, VRC 10.9%, 서유럽+오스트리아 및 뉴질랜드 ISA 40.7%, VRC 41.5%, 기타 ISA 47.7%, VRC 47.7%

· eGFR(mL/min/1.73m2) ≥ 60 ISA 92.0%, VRC 86.8%

· 혈액암 ISA 81.8%, VRC 86.0%

<mITT 집단 인구특성>

· mITT 집단의 베이스라인 특성은 두 군에서 유사하였다.

· 연령 중앙값: ISA 52세(범위 18-81), VRC 54세(범위 18-77), >65세 ISA 23.8%, VRC 17.1%

· 성별: 남성 ISA 56.6%, VRC 65.1% 여성 ISA 43.4%, VRC 34.9%

· 인종: white ISA 80.4%, VRC 71.9%, black 또는 African American 0%, VRC 0.8%, asian ISA 18.9%, VRC 27.3% 등

· 지역: 북미 ISA 13.3%, VRC 17.8%, 서유럽+오스트리아 및 뉴질랜드 ISA 35%, VRC 32.6%, 기타 ISA 51.7%, VRC 49.6%

· eGFR(mL/min/1.73m2) ≥ 60 ISA 90.6%, VRC 86.3%

· 혈액암 ISA 78.3%, VRC 81.4%

<베이스라인에서 진균 배양에 대한 DRC 평가, mITT>

· 두 군 모두에서, IFD가 확진되었거나 거의 확실한 환자 대다수는 *아스페르길루스증* 종이 있는 것으로 보고되었다. 베이스라인에서 가장 흔한 병원균은 두 군 모두 *아스페르길루스 푸미가투스*(ISA 22.4%, VRC 16.3%), *아스페르길루스 플라부스*(ISA 7.0%, VRC 9.3%), *아스페르길루스 니거*(ISA 4.2%, VRC 1.6%), *아스페르길루스 테레우스*(ISA 2.8%, VRC 1.6%) 등이었다.

<베이스라인 DRC 평가 IFD 기관, mITT>

· LRTD only: ISA 81.1%, VRC 92.9%

· LRTD + 기타: ISA 8.4%, VRC 11.6%

· LRTD 이외: ISA 10.5%, VRC 5.4%

-. 약물 노출기간

· 총 치료 기간 및 iv 및 po 기간은 안전성 모집단, mITT, myITT 간에 서로 유사했으며 두 치료군 간에 유사했다. 모든 치료군 및 분석 모집단을 통틀어 치료 기간 중앙값은 총 45일 ~ 54.0일, iv 기

간 중앙값은 총 5.0일 ~ 6.0일, po 기간 중앙값은 총 53일 ~ 64일이었다.

① 유효성

· 1차 유효성 분석

-. (가설) ITT집단에서 42일까지 모든 원인 사망률에 대해 대조군과 비열등성 입증(95% CI 상한 10% 미만)

-. (결과)

: ITT 집단에서 이사부코나졸 18.6%, 보리코나졸 20.2%, 보정된 치료 차이 -1.0(95% CI -7.759, 5.683)로 비열등성을 입증하였다.

* 이사부코나졸 3명(1.2%), 보리코나졸 2명(0.8%)의 생존 여부 확인불가하여 사망으로 간주하여 분석.

Endpoints (ITT 집단)	**ISA (n = 258)**	**VRC (n = 258)**
All-cause Mortality†	48 (18.6%)	52 (20.2%)
Adjusted Difference (ISA-VRC) (95% CI) (%)	-1.0 (-7.759, 5.683) ‡	
Known Deaths	45 (17.4%)	50 (19.4%)
Unknown Survival Status	3 (1.2%)	2 (0.8%)
† A patient with unknown survival status by day 42 was treated as dead.		

: mITT 집단에서 42일까지 모든 원인 사망률은 이사부코나졸 19.6%, 보리코나졸 23.3%, 보정된 치료 차이 -2.6(95% CI -12.184, 6.916)로 비열등성을 입증하였다.

: mITT-FDA 집단에서 42일까지 모든 원인 사망률은 이사부코나졸 19.0%, 보리코나졸 21.9%, 보정된 치료 차이 -2.1(95% CI -11.422, 7.215)로 비열등성을 입증하였다.

* mITT-FDA: 2번의 연속 serum GM value ≥ 0.5 또는 최소 1회 serum GM ≥1.0

: PPS-ITT 집단에서 42일까지 모든 원인 사망률은 이사부코나졸 15.1%, 보리코나졸 17.7%, 보정된 치료 차이 -2.6(95% CI -10.283, 5.079)

: PPS-mITT 집단에서 42일까지 모든 원인 사망률은 이사부코나졸 14.8%, 보리코나졸 19.8%, 보정된 치료 차이 -5.1(95% CI -15.166, 5.024)

-. (층화분석) 지리, Allogeneic BMT, Uncontrolled Malignancy 층화 분석(ITT)

: 지리, Allogeneic BMT, Uncontrolled Malignancy 층화 분석 결과 42일까지 모든 원인에 의한 사망률은 두 군에서 유사하였다.

: 지리

북미 이사부코나졸 16.7%, 보리코나졸 17.9%, 보정된 치료 차이 -1.2(95% CI -24.459, 22.078)

서유럽, 오스트리아 및 뉴질랜드 이사부코나졸 12.4%, 보리코나졸 23.4%, 보정된 치료 차이 -11.0(95% CI -22.172, 0.205)

기타 이사부코나졸 24.4%, 보리코나졸 17.9%, 보정된 치료 차이 6.5(95% CI -4.522, 17.530)

: Allogeneic BMT

유 이사부코나졸 22.2%, 보리코나졸 17.6%, 보정된 치료 차이 4.6(95% CI -12.724, 21.874)

무 이사부코나졸 17.6%, 보리코나졸 20.8%, 보정된 치료 차이 -3.1(95% CI -11.241, 4.989)

: Uncontrolled Malignancy

유 이사부코나졸 21.4%, 보리코나졸 21.9%, 보정된 치료 차이 -0.5(95% CI -9.633, 8.557)

무 이사부코나졸 12.9%, 보리코나졸 15.5%, 보정된 치료 차이 -2.6(95% CI -14.952, 9.848)

· 2차 유효성 분석

-. 84일까지 모든 원인에 의한 사망률은 분석된 모든 집단에서 두 군에서 유사하였다.

: ITT 집단에서 이사부코나졸 29.1%, 보리코나졸 31.0%, 보정된 치료 차이 -1.4(95% CI -9.150, 6.340)

: mITT 집단에서 이사부코나졸 30.1%, 보리코나졸 37.2%, 보정된 치료 차이 -5.5(95% CI -16.059, 5.148)

: PPS-ITT 집단에서 이사부코나졸 25.0%, 보리코나졸 27.4%, 보정된 치료 차이 -2.8(95% CI -11.861, 6.234)

: PPS-mITT 집단에서 이사부코나졸 26.9%, 보리코나졸 32.3%, 보정된 치료 차이 -5.7(95% CI -17.735, 6.303)

-. 84일까지 모든 원인에 의한 사망률 층화분석(ITT)

: 지리, Allogeneic BMT, Uncontrolled Malignancy 층화 분석 결과 84일까지 모든 원인에 의한 사망률은 두 군에서 유사하였다.

: 지리

북미 이사부코나졸 26.7%, 보리코나졸 42.9%, 보정된 치료 차이 -16.2(95% CI -44.290, 11.909)

서유럽, 오스트리아 및 뉴질랜드 이사부코나졸 21.9%, 보리코나졸 31.8%, 보정된 치료 차이 -9.9(95% CI -22.720, 2.978)

기타 이사부코나졸 35.8%, 보리코나졸 27.6%, 보정된 치료 차이 8.1(95% CI -4.316, 20.576)

: Allogeneic BMT

유 이사부코나졸 31.5%, 보리코나졸 29.4%, 보정된 치료 차이 2.1(95% CI -17.609, 21.748)

무 이사부코나졸 28.4%, 보리코나졸 31.4%, 보정된 치료 차이 -3.0(95% CI -12.326, 6.387)

: Uncontrolled Malignancy

유 이사부코나졸 34.7%, 보리코나졸 32.1%, 보정된 치료 차이 2.6(95% CI -7.737, 12.930)

무 이사부코나졸 17.6%, 보리코나졸 28.2%, 보정된 치료 차이 -10.5(95% CI -25.137, 4.093)

-. DRC에 의한 반응 평가

(치료 종료 시점 반응 평가 결과)

· 치료 종료 시점에서 전반적 반응(mITT)

: ITT 집단에서의 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 두 군에서 유사하였다.

: success 이사부코나졸 35%, 보리코나졸 36.4%, 보정된 치료 차이 1.6(95% CI -9.336, 12.572)

complete 이사부코나졸 11.9%, 보리코나졸 10.1%

partial 이사부코나졸 23.1%, 보리코나졸 26.4%

: failure 이사부코나졸 65%, 보리코나졸 63.6%

stable 이사부코나졸 29.4%, 보리코나졸 25.6%

progression 이사부코나졸 35.7%, 보리코나졸 38.0%

· 치료 종료 시점에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응(mITT)

: ITT 집단에서의 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 의한 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 두 군에서 유사하였다.

: 임상적 반응 65%(85/137), 보리코나졸 60.3%(73/121), 보정된 치료 차이 0.4(95% CI -10.640, 11.531)

: 진균학적 반응 37.8%(54/143), 보리코나졸 41.1%(53/129), 보정된 치료 차이 3.8(95% CI -7.429, 15.087)

: 영상학적 반응 29.1%(41/141), 보리코나졸 33.1%(42/127), 보정된 치료 차이 5.7(95% CI -4.936, 16.268)

· 치료 종료 시점에서 층화분석에 따른 전반적 반응(mITT)

: 지리

북미 이사부코나졸 26.3%, 보리코나졸 39.1%, 보정된 치료 차이 12.8(95% CI -20.796, 46.425)

서유럽, 오스트리아 및 뉴질랜드 이사부코나졸 38%, 보리코나졸 21.4%, 보정된 치료 차이 -16.6(95% CI -37.267, 4.125)

기타 이사부코나졸 35.1%, 보리코나졸 45.3%, 보정된 치료 차이 10.2(95% CI -7.742, 28.097)

: Allogeneic BMT

유 이사부코나졸 24.2%, 보리코나졸 25.9%, 보정된 치료 차이 1.7(95% CI -24.138, 27.505)

무 이사부코나졸 38.2%, 보리코나졸 39.2%, 보정된 치료 차이 1.0(95% CI -13.096, 15.64)

: Uncontrolled Malignancy

유 이사부코나졸 36%, 보리코나졸 33.7%, 보정된 치료 차이 -2.2(95% CI -17.444, 12.950)

무 이사부코나졸 33.3%, 보리코나졸 42.5%, 보정된 치료 차이 9.2(95% CI -13.054, 31.387)

(42일 시점 반응 평가 결과)

· 42일 시점에서 전반적 반응(mITT)

: mITT 집단에서의 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 두 군에서 유사하였다.

: success 이사부코나졸 35.7%, 보리코나졸 35.7%, 보정된 치료 차이 -0.5(95% CI -11.277, 10.329)

complete 이사부코나졸 4.9%, 보리코나졸 5.4%

partial 이사부코나졸 30.8%, 보리코나졸 30.2%

: failure 이사부코나졸 64.3%, 보리코나졸 64.3%

stable 이사부코나졸 25.2%, 보리코나졸 21.7%

progression 이사부코나졸 12.6%, 보리코나졸 14.7%

death 이사부코나졸 17.5%, 보리코나졸 20.2%

missing 이사부코나졸 9.1%, 보리코나졸 7.8%

· 42일 시점에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응(mITT)

: mITT 집단에서의 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 의한 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 두 군에서 유사하였다.

: 임상적 반응 64%(89/139), 보리코나졸 57.5%(69/120), 보정된 치료 차이 -5.8(95% CI -17.368, 5.802)

: 진균학적 반응 39.9%(57/143), 보리코나졸 39.5%(51/129), 보정된 치료 차이 -0.7(95% CI -11.917, 10.586)

: 영상학적 반응 28.4%(40/141), 보리코나졸 34.4%(44/128), 보정된 치료 차이 5.3(95% CI -5.338, 16.0.32)

(84일 시점 반응 평가 결과)

· 84일 시점에서 전반적 반응(mITT)

: success 이사부코나졸 25.2%, 보리코나졸 32.6%, 보정된 치료 차이 8.2(95% CI -1.993, 18.379)

complete 이사부코나졸 9.8%, 보리코나졸 10.1%

partial 이사부코나졸 15.4%, 보리코나졸 22.5%

: failure 이사부코나졸 74.8%, 보리코나졸 67.4%

stable 이사부코나졸 21%, 보리코나졸 10.9%

progression 이사부코나졸 3.5%, 보리코나졸 6.2%

death 이사부코나졸 30.1%, 보리코나졸 34.1%

missing 이사부코나졸 20.3%, 보리코나졸 16.3%

· 84일 시점에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응(mITT)

: 임상적 반응 46.1%(65/141), 보리코나졸 44.4%(55/124), 보정된 치료 차이 0.3(95% CI -11.116, 11.758)

: 진균학적 반응 28%(40/143), 보리코나졸 36.4%(47/129), 보정된 치료 차이 9.1(95% CI -1.624, 19.830)

: 영상학적 반응 22%(31/141), 보리코나졸 29.7%(38/128), 보정된 치료 차이 9.0(95% CI -1.231, 19.186)

-. 시험약물 첫 용량 투여 후 어떤 이유에서든 Potentially Mould Active Systemic 항진균 치료 사용

· ITT 집단

: EOT 이사부코나졸 1.2%, 보리코나졸 0.4%

: 42일까지 이사부코나졸 29.5%, 보리코나졸 22.1%

: 84일까지 이사부코나졸 35.7%, 보리코나졸 29.8%

· mITT 집단

: EOT 이사부코나졸 2.1%, 보리코나졸 0.8%

: 42일까지 이사부코나졸 28.7%, 보리코나졸 24.8%

: 84일까지 이사부코나졸 38.5%, 보리코나졸 34.1%

-. MIC value

· CLSI에 따른 fungal isolate에 대한 MIC value(ITT)

Organism Genus species (No. isolates)	MIC	AmB	CAS†	ISA	VRC	POSA
Aspergillus spp. (99)	MIC Range	0.5, 32	0.25, 2	0.12, 32	0.12, 32	0.12, 2
	MIC_{50}	1	0.25	1	1	0.5
	MIC_{90}	4	0.5	4	2	1
Aspergillus flavus (22)	MIC Range	0.5, 4	0.25, 1	0.25, 4	0.5, 16	0.12, 1
	MIC_{50}	1	0.25	1	2	0.5
	MIC_{90}	4	0.25	4	2	1
Aspergillus fumigatus (62)	MIC Range	0.5, 8	0.25, 2	0.12, 32	0.12, 32	0.12, 2
	MIC_{50}	1	0.25	1	1	0.25
	MIC_{90}	4	0.5	2	2	0.5
Aspergillus niger (7)	MIC Range	0.5, 4	0.25, 0.25	2, 4	2, 4	0.5, 1
Aspergillus terreus (7)	MIC Range	1, 8	0.25, 2	0.25, 4	0.25, 16	0.12, 0.5
Aspergillus westerdijkiae (1)	MIC Range	32, 32	2, 2	2, 2	32, 32	1, 1

· EUCAST에 따른 fungal isolate에 대한 MIC value(ITT)

Organism Genus species (No. isolates)	MIC	AmB	CAS†	ISA	VRC	POSA
Aspergillus spp. (99)	MIC Range	0.5, 32	0.12, 1	0.12, 32	0.25, 32	0.25, 1
	MIC_{50}	4	0.12	1	1	0.5
	MIC_{90}	4	0.25	2	4	1
Aspergillus flavus (22)	MIC Range	0.5, 4	0.12, 0.5	0.25, 2	1, 4	0.25, 1
	MIC_{50}	4	0.12	2	1	0.5
	MIC_{90}	4	0.25	2	2	1
Aspergillus fumigatus (62)	MIC Range	2, 4	0.12, 1	0.12, 32	0.25, 32	0.25, 1
	MIC_{50}	4	0.25	1	0.5	0.5
	MIC_{90}	4	0.25	2	2	0.5
Aspergillus niger (7)	MIC Range	1, 2	0.12, 0.25	1, 8	0.5, 4	0.5, 1
Aspergillus terreus (7)	MIC Range	0.5, 8	0.12, 1	0.25, 2	0.5, 32	0.25, 1
Aspergillus westerdijkiae (1)	MIC Range	32, 32	1, 1	4, 4	32, 32	1, 1

② 안전성

-. 투여 후 발생한 이상반응 발생률은 이사부코나졸 96.1%, 보리코나졸 98.5%로 두 군에서 유사하였다.

-. 가장 빈번한 투여 후 발생한 이상반응은 오심, 구토, 열, 설사 및 저칼륨혈증으로 두 치료군에서 유사하였다.

-. 투여 후 발생한 중대한 이상반응 발생률은 이사부코나졸 52.1%, 보리코나졸 57.5%으로 두 군에서 유사하였다.

-. 약물 관련 투여 후 발생한 이상반응 발생률은 이사부코나졸 42.4%, 보리코나졸 59.8%으로 보리코나졸 군에서 높았다.

-. 시험약의 영구 중단으로 이어지는 투여 후 발생한 이상반응 발생률은 이사부코나졸 14.4%, 보리코나졸 22.8%으로 보리코나졸 군에서 높았다.

-. 시험약의 영구 중단으로 이어지는 투여 후 발생한 약물이상반응 발생률은 이사부코나졸 8.2%, 보리코나졸 13.5%으로 보리코나졸 군에서 높았다.

-. 피부 및 피하조직 질환, 안구 이상 및 간담도 이상도 보리코나졸 치료군에 비해 이사부코나졸 치료군에서 유의미하게 더 적었다.

-. SOC 별 약물 관련 TEAE

: 보리코나졸에서 높게 나타난 SOC 별 TEAE(이사부코나졸 vs. 보리코나졸) - 간담도 장애(1.9% vs. 10.0%), investigations(9.7% vs. 18.1%), 눈 장애(3.1% vs. 10.8%) 및 정신질환(2.3% vs. 11.2%)

: 이사부코나졸에서 높게 나타난 SOC 별 TEAE(이사부코나졸 vs. 보리코나졸) - 호흡기, 흉부 및 종

격 장애 SOC(6.2% vs. 1.9%)

-. 가장 흔한 약물 관련 TEAE(이사부코나졸 vs. 보리코나졸)은 오심, 구토, GGT 상승, AST 상승, 혈중 ALP 상승, 시각 손상, ALT 상승, 환각, 저칼륨혈증, 발진 등이었다; 전체 TEAE(1.9% vs. 10.0%), 오심(7.4% vs. 8.1%), 구토(5.1% vs. 8.5%), GGT 상승(2.3% vs. 5.4%), AST 상승(1.9% vs. 4.2%), 혈중 ALP 상승(1.9% vs. 4.2%), 혈중 ALP 상승(1.9% vs. 4.2%), 시각 손상(0.4% vs. 5.8%), ALT 상승(1.6% vs. 4.2%), 환각(0.4% vs. 4.2%), 저칼륨혈증(2.7% vs. 1.9%), 발진(1.9% vs. 2.7%)이었다.

-. 사망

: 시험약의 최초 투여부터 마지막 투여 후 28일까지에서의 환자 사망 비율은 이사부코나졸과 보리코나졸 치료군 간 각각 유사하였다(24.1%(62/257) vs. 27.0%(70/259)).

: 이사부코나졸 또는 보리코나졸 치료군에서 각각 환자 중 ≥ 2%에서 발생했던 사망을 초래한 TEAE는 패혈 쇼크(3.1% vs 1.5%), 패혈증(2.7% vs 1.9%), 호흡부전(2.3% vs 2.3%), 급성 골수성 백혈병(1.2% vs 2.7%) 및 다기관 기능 부전(0.4% vs 2.3%)이었다.

-. 중대한 TEAE

: 중대한 TEAE는 발열성 호중구 감소증(5.4% vs. 1.9%), 패혈 쇼크(5.4% vs. 3.9%) 및 호흡곤란(1.9% vs. 0.4%)을 제외하면 치료군 간에 유사하였으며 이런 패턴은 종종 이사부코나졸 치료군 환자들이 더욱 자주 경험했고, 환각과 환시와 같은 패턴은 보리코나졸 치료군 환자들이 더욱 자주 경험(환자 0명 vs. 환자 3명)하였다.

-. 약물 중단을 초래한 TEAE

: 시험약의 영구적인 중단을 초래한 TEAE는 적어도 1개의 사례가 있었으며, 보리코나졸 치료군 환자보다 이사부코나졸 치료군 환자에서 사례가 더 적었다(14.4% vs. 22.8%).

: 두 군 중 하나에서 ≥ 1%의 환자에서 보고된 시험약 중단을 초래한 가장 일반적인 TEAE는 호흡부전(0.8%, 환자 2명 vs. 1.5%, 환자 4명), 패혈증(0.4%, 환자 1명 vs. 1.2%, 환자 3명), 급성 골수성 백혈병(환자 0명 vs. 1.5%, 환자 4명), 발진(환자 0명 vs. 1.5%, 환자 4명), 세균패혈증(환자 0명 vs. 1.2%, 환자 3명) 및 환시(환자 0명 vs. 1.2%, 환자 3명)이었다.

-. 관심대상 이상반응

· 췌장염 : 이전 수행한 임상시험에서 췌장염 및 재발성 췌장염 사례 1건이 있었다.

· 정신질환 : 이사부코나졸(28.4%)과 보리코나졸 환자(30.5%)에서 유사하였다. 가장 빈번히 보고된 TEAE는 불면증(8.9% vs. 9.3%), 불안(7.8% vs. 6.6%) 및 혼돈 상태(6.2% vs. 7.7%). 환각(2.3% vs. 4.2%), 환시(1.2% vs. 4.2%)이었다.

· 아나필락시스 및 중증 피부이상반응 : 두 치료군간 <2%으로 유사하였으며 이사부코나졸은 2 및 3상 시험 전체에서 0.9%(5/547)에서 발생하였다.

· 주입/주사 부위 반응 : 주입/주사 부위 반응은 이사부코나졸에서 높았다(4.3% vs. 1.5%). 이사부코나졸에서 중증 1명, 보리코나졸에서 중등증 1명이 있었으며 이외 경증이었다.

· 안구 독성 : 이사부코나졸에서 낮았다(8.2% vs. 16.6%)

· Torsades de Pointes : 이사부코나졸에서 약간 낮았다(5.8% vs. 7.3%). 의식불명(환자 3명 vs. 환자 0명), 실신(환자 7명 vs. 환자 2명)은 이사부코나졸에서 많았다. 보리코나졸 보다 QT 연장(환자 2명 vs. 환자 8명)과 심장정지(환자 1명 vs. 환자 6명)를 경험했던 이사부코나졸에서 적었다.

· 실험실 수치 이상 : 전반적으로 유사하였으나 칼슘(37.3%, 38/102명 및 50.5%, 48/95명) 감소, AST(39.1%, 79/202명 및 49.0%, 101/206명), ALT(36.8%, 64/174명 및 43.6%, 82/188명), GGT(61.5%, 48/78명 및 71.0%, 66/93명) 및 ALP(36.0%, 62/172명 및 47.3%, 79/167명) 증가가 보리코나졸에서 높았다.

· QTcF 연장 : >450msec은 이사부코나졸에서 적었다(이사부코나졸 7/250명, 2.8% vs. 보리코나졸 17/252명, 6.7%). <360msec은 이사부코나졸에서 많았다(이사부코나졸 27/250명, 10.8% vs. 보리코나졸 19/252

명, 7.5%).

<침습성 털곰팡이증>

- **아스페르길루스증 및 신장애가 있는 환자나 희귀 곰팡이, 효모 또는 이형성 진균에 의해 유발된 침습성 진균 질환이 있는 환자의 치료에서 이사부코나졸을 평가하는 공개라벨 시험(9766-CL-0103)**

1) 목적 : 희귀 몰드균, 효모, 또는 이상진균으로 인한 IFD 환자나 신장장애가 있는 환자의 침습성 아스페르길루스증 치료에서 isavuconazole의 안전성과 효능 확인

2) 가설 : 별도 가설 검증 없음

3) 대상환자

-. IFD 가 아스페르길루스 종, 희귀 곰팡이, 효모 또는 기타 이형성 진균(즉, 아스페르길루스 푸미가투스 또는 칸디다 종 이외의 진균성 병원균)에 의해 유발된 것으로 입증되었거나 유발되었을 개연성이 있거나 가능성이 있는 환자. mITT 털곰팡이 집단 총 37명

-. 주요 선정 기준: 침습성 아스페르길루스 입증 또는 거의 확실한 신장애 환자 또는 희귀 곰팡이, 효모 또는 기타 이상진균으로 인해 IFD로 확진 또는 culture positive probable IFD

4) 투여방법

-. (부하용량) 처음 2일 동안(48시간) IV 이사부코나졸 200mg q8h [± 2 시간]) 투여 → (유지용량) 제 3 일에서 EOT 까지 이사부코나졸 200mg qd [± 2 시간])을 투여. 최대 180일까지 투여

-. 경구로 시작하거나 iv에서 이미 경구로 전환한 환자는 필요시 iv로 전환 가능

-. 경구는 식사와 상관없이 투여

-. 투여기간 : 최대 180일

-. f/u : 치료 종료시점 + 4주/8주

5) 시험 평가변수

-. 1차 평가변수 : 42일에 평가하는 하위집단(예, 병원체 종류)의 전반적 치료 결과(임상, 진균학적, 방사선학적 반응

* DRC가 치료 성공으로 판정하더라도 42일전 사망한 경우 및 84일전 사망한 경우 실패로 처리

6) 분석집단

-. ITT : 최소 1회 이상 투여받은 모든 무작위 배정 환자(146명, 신장애가 있는 경우(RI) 59명, 신장애가 없는 경우(NRI) 90명)

-. mITT : ITT 중 DRC에 의해 확진(proven) 또는 확실한(probable) 있는 IFD 환자. pathogen 유형에 따라 분류. 대부분 유효성은 *Aspergillus*와 Mucorales로 분류(140명)

-. mITT-Mucorales(털곰팡이) : 신청품목의 분석 대상. DRC가 Mucorales로만 분류한 환자. 치료 상태에 따라 분석(37명, RI 11명/NRI 26명, 1차 치료 21명/이전 치료 불응 11명, 이전 치료 불내성 5명)

-. SAF : 안전성 분석군(146명)

7) 환자 참여 상태 및 중단

-. ITT 집단 146명 중 치료 완료 72명, 치료 중단 69명

-. mITT-*Mucorales* 집단 37명 중 치료 완료 11명, 치료 중단 24명

-. mITT-*Aspergillus* 집단 24명 중 치료 완료 9명, 치료 중단 14명

8) 시험결과

8.1) mITT-Mucorales 집단

① 환자 특성

-. 환자 기저 특성

· 연령 중앙값 50세(범위 22-79), 남성 81.1%, 백인 67.6%, 북미 지역 43.2%, 기저 혈액암 환자 59.5%,

동종이형골수이식/조혈모세포이식 35.1%, eGFR(mL/min/1.73m2) ≥ 60 70.3%

· 기저질환은 AML(27%)로 가장 많았고, 이외 ALL(8.1%), 당뇨(8.1%), CLL(5.4%) 등이었다.

· pathogen은 mucormycetes NOS가 35.1%로 가장 많았고, Mucor NOS, Rhizopus oryzae가 각각 18.9%, Rhizomucor spp.가 13.5%, Absidia corymbifera와 Rhizopus NOS가 각 5.4% 등이었다.

· 베이스라인 IFD 기관은 LRTD만인 경우 27%, LRTD와 기타 기관인 경우 32.4%, LRTD 이외 기관인 경우가 40.5%에 해당하였다.

-. 약물 노출기간은 총 치료기간 중앙값이 94일(범위 1-882일), iv 투여기간 중앙값은 9.5일(범위 0.5-77일), po 투여기간 중앙값은 136.8일(범위 1.5-882일)이었다.

② 유효성

· 1차 유효성 분석

-. (결과) 털곰팡이증 환자에서 이사부코나졸 투여시 모든 원인에 의한 사망률 42일째 37.8%, 84일째 43.2%

* 모든 원인에 의한 사망률 : 이사부코나졸이 1차 요법인 경우 42일째 33.3%, 84일째 42.9%, 이전 치료에 불응인 경우 42일째 45.5%, 84일째 45.5%, 불내성인 경우 42일째 40%, 84일째 40%

Outcome	Primary Therapy (n = 21)	Refractory (n = 11)	Intolerant (n = 5)	Total (n = 37)
All-cause Mortality Through Day 42†	7 (33.3%)	5 (45.5%)	2 (40.0%)	14 (37.8%)
Deaths	7 (33.3%)	4 (36.4%)	2 (40.0%)	13 (35.1%)
Unknown Survival Status	0	1 (9.1%)	0	1 (2.7%)
All-cause Mortality Through Day 84†	9 (42.9%)	5 (45.5%)	2 (40.0%)	16 (43.2%)
Deaths	9 (42.9%)	4 (36.4%)	2 (40.0%)	15 (40.5%)
Unknown Survival Status	0	1 (9.1%)	0	1 (2.7%)

· 치료 종료시점에서 DRC에 의한 반응 평가

-. 전반적 반응 결과

: mITT-Mucorales 집단에서의 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 각각 31.4%, 14.3%, 17.1%였고, 1차 치료인 경우 각 31.6%, 15.8%, 15.8%, 이전 치료에 불응인 경우 각 36.4%, 18.2%, 18.2%, 이전 치료에 불내성인 경우 각 20%, 0, 20%였다.

-. 임상적, 미생물학적, 방사선학적 반응 결과

: mITT-Mucorales 집단에서의 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 각 45.2%, 34.3%, 18.2%였고, 1차 치료인 경우 각 55.6%, 31.6%, 16.7%, 이전 치료에 불응인 경우 각 22.2%, 36.4%, 20%, 이전 치료에 불내성인 경우 각 50%, 40%, 20%였다.

· 42일 및 84일째에서 DRC에 의한 반응 평가

-. 전반적 반응 결과

: mITT-Mucorales 집단에서의 42일째에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 각각 10.8%, 0, 10.8%였고, 1차 치료인 경우 각 14.3%, 0, 14.3%, 이전 치료에 불응인 경우 각 9.1%, 0, 9.1%, 이전 치료에 불내성인 경우 각 0 이었다.

: mITT-Mucorales 집단에서의 84일째에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 각각 18.9%, 5.4%, 13.5%였고, 1차 치료인 경우 각 9.5%, 4.8%, 4.8%, 이전 치료에 불응인 경우 각 36.4%, 9.1%, 27.3%, 이전 치료에 불내성인 경우 각 20%, 0, 20%였다.

-. 임상적, 미생물학적, 방사선학적 반응 결과

: mITT-Mucorales 집단에서의 42일째에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 각 45.5%, 2.7%, 2.7%였다.

: mITT-Mucorales 집단에서의 84일째에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 각 36.4%, 18.9%, 11.1%였다.

· 시험약물 첫 용량 투여 후 어떤 이유에서든 Potentially Mould Active Systemic 항진균 치료 사용

: mITT-Mucorales 집단에서 42일 동안 전신 항진균 치료는 16.2%에서 받았으며 암포테리신 B(리

포좀화 포함), 포사코나졸, 보리코나졸이었다.

: mITT-Mucorales 집단에서 84일 동안 전신 항진균 치료는 16.2%에서 받았으며 암포테리신 B(리포좀화 포함), 포사코나졸, 보리코나졸이었다.

: mITT-Mucorales 집단에서 치료 종료시점에서 5.4%에서 받았으며 보리코나졸이었다.

· MIC value

Organism Genus (No. isolates)		AmB	CAS	ISA	POSA	VRC
CLSI Standard						
Mucor circinelloides (1)	MIC Range (μg/mL)	0.5	128	32	32	16
Actinomucor elegans (1)	MIC Range (μg/mL)	0.5	128	0.25	0.25	8
Lichtheimia (Absidia) corymbifera (3)	MIC Range (μg/mL)	0.5, 1	32, 128	8, 16	0.5, 1	32, 64
Rhizomucor pusillus (5)	MIC Range (μg/mL)	0.25, 8	64	8, 32	0.5, 1	32, 64
Rhizopus azygosporus (1)	MIC Range (μg/mL)	1	0.12	1	1	4
Rhizopus microsporus (1)	MIC Range (μg/mL)	4	128	16	32	32
Rhizopus oryzae (10)	MIC Range (μg/mL)	0.5, 4	32, 128	0.5, 32	0.25, 32	4, 32
	MIC50	0.5	128	2	1	16
	MIC90	2	128	32	32	32
EUCAST Standard						
Mucor circinelloides (1)	MIC Range (μg/mL)	2	64	32	32	16
Actinomucor elegans (1)	MIC Range (μg/mL)	2	128	4	0.5	32
Lichtheimia (Absidia) corymbifera (3)	MIC Range (μg/mL)	0.25, 2	32, 128	8, 16	0.5, 1	32, 64
Rhizomucor pusillus (5)	MIC Range (μg/mL)	0.25, 1	32, 64	4, 32	1	32
Rhizopus azygosporus (1)	MIC Range (μg/mL)	2	1	0.5	1	2
Rhizopus microsporus (1)	MIC Range (μg/mL)	2	128	4	8	16
Rhizopus oryzae (10)	MIC Range (μg/mL)	0.25, 4	32, 128	0.25, 32	0.5, 32	16, 32
	MIC50	2	128	4	2	32
	MIC90	4	128	32	32	32

8.2) mITT-*Aspergillus* 집단

① 환자 특성

-. 환자 기저 특성

· 연령 중앙값 60.5세(범위 18-92), 남성 62.5%, 백인 87.5%, 북미 지역 50%, 기저 혈액암 환자 58.5%, 동종이형골수이식/조혈모세포이식 37.5%, eGFR(mL/min/1.73m2) ≥ 60 16.7%

· 기저질환은 AML(20.8%)로 가장 많았고, 이외 CLL(12.5%), ALL(8.3%) 등이었다.

· pathogen은 *Aspergillus fumigantus*가 41.7%로 가장 많았고, *Aspergillus flavus* 20.8%, *Aspergillus* NOS 12.5%, *Aspergillus niger, Aspergillus terreus, Aspergillus versicolor* 각 4.2%였다.

· 베이스라인 IFD 기관은 LRTD만인 경우 62.5%, LRTD와 기타 기관인 경우 25%, LRTD 이외 기관인 경우가 12.5%에 해당하였다.

-. 약물 노출기간은 총 치료기간 중앙값이 67일(범위 4-343일), iv 투여기간 중앙값은 9.5일(범위 2.5-35일), po 투여기간 중앙값은 77.5일(범위 4-321일)이었다.

② 유효성

· 1차 유효성 분석

-. (결과) *Aspergillus* 환자에서 이사부코나졸 투여시 모든 원인에 의한 사망률 42일째 15%, 84일째 25%

* 모든 원인에 의한 사망률 : 신장애 환자 42일째 15%, 84일째 25%, 비신장애 경우 42일째 0%, 84일째 25%

Outcome	RI (n = 20)	NRI (n = 4)	Total (n = 24)
All-cause Mortality Through Day 42†	3 (15.0%)	0	3 (12.5%)
Deaths	3 (15.0%)	0	3 (12.5%)
All-cause Mortality Through Day 84†	5 (25.0%)	1 (25.0%)	6 (25.0%)
Deaths	5 (25.0%)	1 (25.0%)	6 (25.0%)

· 치료 종료시점에서 DRC에 의한 반응 평가

-. 전반적 반응 결과

: mITT-*Aspergillus* 집단에서의 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 각각 34.8%, 17.4%, 17.4%였다.

-. 임상적, 미생물학적, 방사선학적 반응 결과

: mITT-*Aspergillus* 집단에서의 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 각 56.5%, 39.1%, 21.7%였다.

· 42일 및 84일째에서 DRC에 의한 반응 평가

-. 전반적 반응 결과

: mITT-*Aspergillus* 집단에서의 42일째에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 각각 29.2%, 8.3%, 20.8%였다.

: mITT-*Aspergillus* 집단에서의 84일째에서 DRC 평가에 의한 전반적 반응, complete, partial 반응은 각각 29.2%, 16.7%, 12.5%였다.

-. 임상적, 미생물학적, 방사선학적 반응 결과

: mITT-*Aspergillus* 집단에서의 42일째에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 각 58.3%, 33.3%, 29.2%였다.

: mITT-*Aspergillus* 집단에서의 84일째에서 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 각 41.7%, 33.3%, 20.8%였다.

· Potentially Mould Active Systemic Antifungal Therapy

: mITT-*Aspergillus* 집단에서 42일 동안 전신 항진균 치료는 12.5%에서 받았다.

: mITT-*Aspergillus* 집단에서 84일 동안 전신 항진균 치료는 16.7%에서 받았다.

· MIC value

Organism Genus (No. isolates)		**AmB**	**CAS**	**ISA**	**POSA**	**VRC**
CLSI Standard						
Aspergillus spp. (26)	MIC Range (μg/mL)	0.5, 4	0.25, 1	0.25, 8	0.03, 32	0.03, 8
	MIC50	1	0.5	1	0.5	1
	MIC90	4	0.5	8	1	4
Aspergillus flavus (8)	MIC Range (μg/mL)	1, 4	0.25, 1	0.5, 2	0.25, 2	0.06, 4
Aspergillus fumigatus (13)	MIC Range (μg/mL)	0.5, 4	0.25, 1	0.25, 2	0.06, 1	0.25, 4
	MIC50	1	0.5	1	0.5	1
	MIC90	4	0.5	1	0.5	2
Aspergillus niger (5)	MIC Range (μg/mL)	0.5, 1	0.25, 0.5	0.25, 8	0.03, 32	0.03, 8
EUCAST Standard						
Aspergillus spp. (26)	MIC Range (μg/mL)	1, 4	0.12, 0.25	0.12, 32	0.06, 1	0.25, 32
	MIC50	4	0.25	1	0.5	2
	MIC90	4	0.25	4	1	8
Aspergillus flavus (8)	MIC Range (μg/mL)	2, 4	0.12, 0.25	0.25, 32	0.5, 1	1, 8
Aspergillus fumigatus (13)	MIC Range (μg/mL)	1, 4	0.12, 0.25	0.12, 2	0.25, 1	0.5, 32
	MIC50	4	0.25	0.5	0.5	1
	MIC90	4	0.25	2	1	8
Aspergillus niger (5)	MIC Range (μg/mL)	1, 2	0.12, 0.25	0.12, 4	0.06, 1	0.25, 8

② 안전성

-. 안전성 분석은 전체 ITT 집단으로 분석하였다.

-. 전체 환자의 ≥ 20%에서 발생한 PT 별 TEAE : 구토(전체 24.7%: RI 환자의 27.1% 및 NRI 환자의 23.0%)와 구역(전체 23.3%: RI 환자의 32.2% 및 NRI 환자의 17.2%)이었으며 설사는 환자의 18.5%에서 보고(RI 환자의 27.1% 및 NRI 환자의 12.6%)되었다.

-. 약물 관련 TEAE는 41.1%에서 보고되었고 전체 환자의 ≥ 2%에서 발생한 가장 흔한 시험약 관련 TEAE는 구역(7.5%; RI 환자의 11.9% 및 NRI 환자의 4.6%)과 구토(6.2%; RI 환자의 5.1% 및 NRI 환

자의 6.9%)였다.

-. 시험약의 마지막 투여 후 28일까지 환자 사망 비율은 28.8%(RI 환자의 33.9% 및 NRI 환자의 25.3%)였으며 모든 환자 사망의 비율은 32.2%(RI 환자의 40.7% 및 NRI 환자의 26.4%)였다.

-. RI 환자와 NRI 환자의 ≥ 2%에서 발생한 PT 별로 사망으로 이어진 가장 흔한 TEAE 는 패혈성 쇼크(각각 환자 6.8%와 0%), 악성 신생물 진행(각각 환자 0%와 2.3%) 및 폐렴(각각 환자 0%와 2.3%).

-. 중대한 TEAE는 61%에서 보고되었는데 환자의 ≥ 3%에서 발생한 가장 흔한 중대한 TEAE는 급성 신부전(전체 5.5%: RI 환자의 10.2% 및 NRI 환자의 2.3%), 폐렴(전체 4.8%: RI 환자의 1.7% 및 NRI 환자의 6.9%), 패혈성 쇼크(전체 4.1%: RI 환자의 10.2% 및 NRI 환자 0 명), 호흡부전(전체 3.4%: RI 환자의 6.8% 및 NRI 환자의 1.1%) 및 복통(전체 3.4%: RI 환자의 3.4% 및 NRI 환자의 3.4%)이었다.

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

- -

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- -

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

- 신장애별 침습성 아스페르길루스증에 대한 0104 시험 및 0103 시험 분석
  -. 0104시험에서 GFR < 50mL/min은 제외되었고 0103시험에서 GFR < 60mL/min 포함되어 통합 분석하였다.
  -. 두 시험 모두 42일 및 84일째 모든 원인에 의한 사망률, DRC에 의한 반응 평가가 수행됨에 따라 통합 분석하였다.
  -. 신기능에 따른 분석 대상 환자
  : mITT 집단에서 침습성 아스페르길루스증이 있는 신장애가 없는 경우(NRI) 112명, 신장애가 있는 경우(RI) 31명, 신기능 상태가 알려지지 않은 경우 7명
  -. 신기능에 따른 42일 및 84일까지 모든 원인에 의한 사망률(통합 mITT 아스페르길루스증 환자)
  : 42일까지 모든 원인에 의한 사망률은 NRI에서 18.8%(21/112), RI에서 12.9%(4/31)
  : 84일까지 모든 원인에 의한 사망률은 NRI에서 28.6%(32/112), RI에서 25.8%(8/31)
  -. 신기능에 따른 DRC 평가에 의한 치료 종료 시점에서 전반적 반응 결과(통합 mITT 아스페르길루스증 환자)
  : 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 따른 전반적 반응, complete, partial 반응은 NRI에서 각각 36%, 9.9%, 26.1%였고, RI에서 각 32.3%, 16.1%, 16.1%였다.
  -. 신기능에 따른 DRC 평가에 의한 치료 종료 시점에서 임상적, 미생물학적, 방사선학적 반응 성공률
  : 치료 종료 시점에서 DRC 평가에 따른 임상적, 진균학적, 영상학적 반응은 NRI에서 각각 60.4%, 39.6%, 32.4%였고, RI에서 각 58.1%, 35.5%, 16.1%였다.
- 털곰팡이증에 대한 문헌 검토와의 비교 분석
  -. 0103 시험에서 얻은 이사부코나졸의 털곰팡이증 치료 유효성 데이터 해석을 위한, 암포테리신 B 사망률 및/또는 임상 유효성 데이터를 보고한 관련 문헌 검토를 추가로 수행하였다.
  : L-amb 평가한 관찰 시험(Roden 2005, Chamilos 2008, Skiada 2011, Shoham 2010, Xhaard 2012)과 중재 시험(Ambizygo, Lanternier 2015)의 자료 포함
  : 모든 원인에 의한 사망률은 0103 시험에서 12주차의 모든 원인에 의한 사망률(ACM)은 43%(모든 환자)로 문헌에 보고된 L-AmB로 치료받은 다양한 기저질환이 있는 환자에 대한 ACM 31%~61% 범위에 해당했다.
  : 임상반응은 문헌에서 전반적 성공률은 32~42%였으며 0103시험에서의 성공률은 32%로 0103시험의 성공률은 문헌에서의 범위내였다.

-. Fungiscope 기록부에 있는 amB로 치료받은 환자와 0103 시험에서 이사부코나졸로 치료받은 환자 간의 베이스라인 위험요소를 통제하여 비교 분석
: 환자 matched-control analysis에서 42일까지 모든 원인에 의한 사망률은 두 군에서 유사하였다.

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

- -

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

<침습성 아스페르길루스증>

- 침습성 아스페르길루스증 치료에 대해 국내 허가받은 품목은 보리코나졸(주사, 정제), (리포좀)암포테리신주사, 이트라코나졸(주사, 정제), 포사코나졸(정제, 현탁액, 주사), 미카펀진(주사)이 있다.
- 신청한 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 보리코나졸 대비 비열등성 입증의 3상 임상시험(CL-0104)을 제출하였다. 제출한 핵심임상시험에서의 1차 평가변수는 42일째 모든 원인에 의한 사망률로 평가변수는 타당하며 현재 침습성 아스페르길루스증에 대한 1차 치료는 진료지침, 허가사항 등 고려시 보리코나졸로 대조군 설정은 타당하다. 치료하지 않을 경우, 보리코나졸의 치료 효과 고려시 대조군인 보리코나졸과의 비열등성(마진 10%) 입증은 인정 가능하다.
- 제출한 임상시험에서 아스페르길루스종 또는 기타 사상균에 의한 침습성 진균증 환자를 대상으로 하여 42일까지 모든 원인에 의한 사망률을 1차 평가변수로 하여 보리코나졸 대비 비열등성을 입증하였고 침습성 아스페르길루스증에 의한 집단에 대한 분석을 수행하여 대조군과 유사한 유효성은 확인하였다. 침습성 아스페르길루스증 집단(mITT)에서 42일째 모든 원인에 의한 사망률은 이사부코나졸에서 18.7%(23/123), 보리코나졸에서 22.2%(24/108)(차이 -2.7%, 95%CI -12.891, 7.542)였으며, 84일째 모든 원인에 의한 사망률은 이사부코나졸에서 28.5%(35/123), 보리코나졸에서 36.1%(39/108)(차이 -5.7%, 95%CI -17.062, 5.577)이었다. 2차 평가변수인 DRC에 의한 전체 반응 평가에서도 전체 집단 및 침습성 아스페르길루스증 집단(mITT)에서 두 군에서 유사한 반응을 보였다. mITT에서 42일째 전체 반응 이사부코나졸 35.8% vs. 보리코나졸 38%(차이 0.5, 95%CI -11.442, 12.502), 치료 종료시점에서 전체 반응 이사부코나졸 35.0% vs. 보리코나졸 38.9%(차이 4.0, 95%CI -7.973, 15.875)이었다.
- 0104시험에서는 보리코나졸을 대조군으로 하여 신장애 환자는 제외되었으나 추가적으로 0103시험에서 신장애가 있는 침습성 아스페르길루스증 환자가 일부 포함(24명)되었고 0104시험과 0103시험을 통합하여 분석한 결과 총 침습성 아스페르길루스증은 147명이었으며, 이중 신장애 환자는 31명, 비-신장애 환자는 112명이었음. 42일째 모든 원인에 의한 사망률은 신장애가 있는 경우 12.9%, 비-신장애 환자는 18.8%, 84일째 모든 원인에 의한 사망률은 신장애가 있는 경우 25.8%, 비-신장애 환자는 28.6%였으로 신장애 유무에 상관없이 유사하였으며 전반적 반응 평가도 유사하였다. 따라서 신장애 환자에서 용량 조절없이 적용 가능한 임상적 이익이 있을 것으로 사료된다.
- 용법용량은 아스페르길루스종에 대한 MIC를 고려하여 치료 효과를 기대할 수 있는 용법용량으로 타당하게 설정되었다.

<침습성 털곰팡이증>

- 침습성 털곰팡이증 치료에 대해 국내 허가받은 품목은 (리포좀)암포테리신B 주사가 있다.
- 신청한 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 아스페르길루스증 및 신장애가 있는 환자나 희귀 곰팡이, 효모 또는 이형성 진균에 의해 유발된 침습성 진균 질환이 있는 환자를 대상으로 비비교 임상시험을 수행하였으며 42일까지 모든 원인에 의한 사망률을 1차 평가변수로 하여 평가하였다. 이는 대상 환자군을 여러 진균 감염 환자를 대상으로 하여 일관된 대조약 투여 설정이 불가능한 시험설계로 신청 질환의 희귀성을 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 사료된다.

- 유효성 측면에서 신청 효능효과는 하위분석으로 유효성을 확인하였으며 기존 문헌에서의 암포테리신 B에 의한 사망률과의 문헌 비교 분석을 수행하였으며 문헌에서의 암포테리신 B과 유사한 정도의 유효성을 보였다.
- 38명 중 10명이 이전 암포테리신 B를 투여받은 적이 있으며 이전 치료에 불내성이었던 5명 중 3명은 이전 치료가 암포테리신 B였음. 암포테리신 불응성이었던 사람 중 60%가 완전, 부분 또는 안정적 반응을 보였고 불내성이었던 3명 중 2명은 3개월 이상 stable한 상태를 보였다. 0103 시험에서 전반적 반응은 외부 대조와 비교한 암포테리신 B와 유사하였다.
- 문헌 등의 털곰팡이증에서 사망률을 고려하였을 때 털곰팡이증은 치료하지 않은 경우 또는 치료가 지연되는 경우 사망률이 높으며 희귀한 질환으로 이사부코나졸은 이러한 집단에 임상적 이익이 있을 것으로 사료된다.
- 침습성 털곰팡이증에 사용되는 국내 허가받은 암포테리신 B와 비교하여 신장애 환자에서도 투여 가능할 것으로 보이나, 정상 신기능의 경우 암포테리신 B의 대체의약품이 있으며, 임상시험에서 평가된 털곰팡이종은 대부분 *Rhizopus oryzae* 및 Mucormycetes으로 일부 종에서만 평가되었으며, 이 약의 용법용량과 혈중 농도 및 이사부코나졸의 MIC에 대한 감수성을 고려하였을 때 일부 털곰팡이종에서 유효성을 기대하기 어려울 수 있다. 따라서 현 치료제인 암포테리신 B의 적용이 부적절한 환자에서의 사용은 적합할 것으로 사료된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 3상 임상시험에서 대조군 제외 침습성 아스페르길루스증과 기타 사상균이나 희귀 곰팡이, 효모 또는 이형 진균이 있는 환자 403명이 이사부코나졸 200mg 을 최소 1회 이상 투여받았다. 288명(71.5%)은 최소 21일 동안, 269명(66.7%)은 최소 28일 동안, 144명(35.7%)은 최소 84일 동안, 52명(12.9%)은 최소 180일 동안 이사부코나졸을 투여받았다. 최소 180일 동안 이사부코나졸을 투여받은 52명 중 37명은 180일에서 185일 동안 이사부코나졸을 투여받았다.
- 안전성 평가는 활성 대조군 시험인 0104 기반으로 하였다.
  -. TEAE를 최소 1건 이상 경험한 환자의 비율이 전반적으로 높았다(이사부코나졸 96.1%, 보리코나졸 98.5%). 이는 유의성 있는 기저질환과 다수의 병용약물로 인해 이 모집단에서 예상된 것이었으며 두 치료군에서 가장 흔한 5가지 TEAE는 구역, 구토, 설사, 발열 및 저칼륨혈증이었다.
  -. 이사부코나졸에서 보리코나졸 보다 시험약 관련 이상반응(42.4% 대 59.8%), 시험약 영구 중단으로 이어지는 이상반응(14.4% 대 22.8%) 및 시험약 영구 중단으로 이어지는 시험약 관련 이상반응(8.2% 대 13.5%)의 발생률이 낮았다.
  -. SOC별 분석시, 보리코나졸로 치료받은 환자에 비해 이사부코나졸로 치료받은 환자에서 유의성 있게($P \leq 0.05$) 낮은 비율로 간담도 이상, 눈 장애, 피부 및 피하조직 질환 SOC에 해당하는 이상반응이 발생했다. 치료 차이를 유도하는 이상반응은 각각 담즙울체, 황달, 고빌리루빈혈증 및 간기능 이상, 시력손상, 눈부심, 시력감소 및 망막 출혈, 발진, 홍반, 피부 병변 및 약물발진이었다.
  -. ≥ 5%에서 발생한 시험약 관련 이상반응(선호용어별)은 구역(이사부코나졸 7.4% 및 보리코나졸 8.1%), 구토(5.1% 및 8.5%), GGT 증가(2.3% 및 5.4%) 및 시력손상(0.4% 및 5.8%)이었다.
  -. 시험약 첫 투여부터 시험약 마지막 투여 후 28일까지 발생한 사망 비율은 이사부코나졸과 보리코나졸 간에 유사했다(각각 257명 중 62명, 24.1% 대 259명 중 70명, 27.0%). 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 사망으로 이어지는 TEAE는 이사부코나졸 에서 7명, 보리코나졸에서 6명이었으며 사망으로 이어지는 시험약 관련 TEAE의 패턴은 치료군 간에 유사했다. 두 명 이상의 환자에서 발생한 사망으로 이어지는 시험약 관련 TEAE는 심장 정지(이사부코나졸 0명, 보리코나졸 2명) 및 진균 감염(이사부코나졸 2명, 보리코나졸 0명)이었다.
  -. 중대한 이상반응 발생 비율과 종류는 두 군 간에 유사했으나 발열성 호중구 감소증(이사부코나졸

5.4% vs. 보리코나졸 1.9%), 패혈성 쇼크(5.4% vs. 3.9%) 및 호흡곤란(1.9% vs. 0.4%)의 경우에 이사부코나졸에서 빈도가 높았고, 환각 및 환시는 보리코나졸에서 빈도가 높았다(이사부코나졸 0명 vs. 보리코나졸 3명). ≥ 3%의 환자에서 발생하는 중대한 TEAE는 호흡부전(이사부코나졸 5.4% 대 보리코나졸 4.6%), 패혈성 쇼크(5.4% 대 3.9%), 발열성 호중구 감소증(5.4% 대 1.9%), 발열(3.1% 대 3.9%), 패혈증(2.7% 대 3.1%), 급성 신부전(2.3% 대 3.1%), 폐렴(1.9% 대 3.9%) 및 급성 골수성 백혈병(1.2% 대 3.1%)이었다.

-. 이사부코나졸 또는 보리코나졸의 ≥ 1.0%에서 보고된 시험약 중단으로 이어지는 가장 흔한 TEAE는 호흡부전(각각 환자 2명, 0.8% 대 환자 4명 1.5%), 패혈증(1명, 0.4% 대 3명, 1.2%), 급성 골수성 백혈병(0명 대 4명, 1.5%), 발진(0명 대 4명, 1.5%), 세균성 패혈증(0명 대 3명, 1.2%) 및 환시(0명 대 3명, 1.2%)였다. 이사부코나졸에서 보리코나졸에 비해 정신질환(0.8% 대 2.3%) 및 간담도 이상(0.4% 대 2.3%) SOC에 해당하는 시험약 중단으로 이어지는 TEAE가 더 적게 발생했다.

-. 이사부코나졸에서 가장 흔한 치료관련 AE는 간수치 상승 화학 검사(7.9%), 구역(7.4%). 구토(5.5%), 호흡곤란(3.2%), 복통(2.7%), 설사(2.7%), 주사 부위 반응(2.2%), 두통(2.0%), 저칼륨혈증(1.7%) 및 발진(1.7%)이었다.

-. 관심대상 이상반응은 기존 알려진 아졸 분류 효과를 기반으로 했으며, 급성 췌장염, 정신질환, 잠재적 안구 독성, 아나필락시스 및 중증 피부 이상반응(SCAR), 주입/주사 부위 반응, Torsades de Pointes와 연관성이 있는 이상반응이 포함되었다.

- 이사부코나졸은 간 트랜스아미나제 상승을 유도하는 아졸계 항진균제이며, 중증 피부 이상반응(SCAR)이 중요한 분류 효과 위험으로 간주된다. 추가적인 분류로 아나필락시스, QT 연장/Torsades de Pointes, 시야장애, 정신질환 및 급성췌장염이 포함되며, 이는 시판된 다른 아졸계 항진균제(보리코나졸, 포사코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸)와 함께 보고되었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 3상 임상시험(0104)에서는 침습성 아스페르길루스증에서 현재 침습성 아스페르길루스증의 1차 치료제인 보리코나졸과 비열등성을 보였다. 침습성 털곰팡이증을 포함한 3상 임상시험(0103)에서 이사부코나졸의 단일군으로 평가되었으나 침습성 털곰팡이증에 대한 기존 치료제인 암포테리신 B와의 문헌상 비교시 유사한 유효성을 보였다. 암포테리신 B는 주사제이며 신독성 유발 가능성이 있으나, 신청품목인 이사부코나졸은 경구 또는 iv 투여로 가능하며 신장애 환자에서 투여 가능한 임상적 이익이 있다.
- 침습성 털곰팡이증에 사용되는 국내 허가받은 암포테리신 B와 비교하여 신장애 환자에서도 투여 가능할 것으로 보이나, 정상 신기능의 경우 암포테리신 B의 대체의약품이 있으며, 임상시험에서 평가된 털곰팡이종은 대부분 *Rhizopus oryzae* 및 Mucormycetes으로 일부 종에서만 평가되었으며, 이사부코나졸의 MIC에 대한 감수성을 고려하였을 때 일부 털곰팡이에 대해서는 유효성 예측이 어려울 수 있다.
- 이사부코나졸에 대한 중요한 규명된 위해성은 간기능 이상/간염, 주입 관련 반응, 중증 피부 이상반응 및 QT 단축으로 인한 부정맥이다.
- 간기능 이상/간염은 임상시험에서 보고되었으나 간효소 상승으로 인한 시험약 중단은 드물었다. 간독성은 다른 트리아졸에서 알려져 있다. 임상적으로 필요시, 간효소 모니터링이 고려되어야 한다.
- 다른 트리아졸과 마찬가지로, 주입 관련 반응은 이사부코나졸을 사용할 때 보고되었으며, 3상 시험에서 이사부코나졸의 정맥내 점적 투여 중에 저혈압, 호흡곤란, 현기증, 지각이상, 감각저하, 구역 및 두통이 보고되었다. 이러한 반응이 일어나는 경우 주입을 중지해야 한다.
- 아졸계 항진균제로 치료 중 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부 이상반응이 보고됨에 따라 신청 품목도 치료 중 중증 피부 이상반응이 발생할 경우 이사부코나졸을 중단해야 하는 주의가 필요

하다.

- 건강 성인 대상의 QTc 간격 영향 평가에서 이사부코나졸은 QTc 간격을 단축시킨 것으로 나타났다. 가족성 짧은 QT 증후군이 있는 환자에서 이사부코나졸 금기, QT 간격을 감소하는 것으로 알려진 다른 약물을 복용 경우 주의가 필요하다.
- 이사부코나졸은 CYP3A4 및 CYP3A5 기질 및 억제제로 CYP3A4/5 유도제 및 강력한 억제제는 과소 노출 또는 현저한 노출 증가의 위해성으로 인해 금기가 필요하다.

6.6. 가교자료

- 가교면제(별표6 I의 2호)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 국내 침습성 아스페르길루스증 질환 관련 국내 허가받은 약물은 보리코나졸(주사, 정제), (리포좀)암포테리신주사, 이트라코나졸(주사, 정제), 포사코나졸(정제, 현탁액, 주사), 미카펀진(주사)이 있다.
- 신청 효능효과 중 침습성 아스페르길루스증과 관련하여, 제출한 임상시험은 보리코나졸 대비 비열등성 입증의 3상 임상시험을 제출하였으며 제출한 임상시험에서 아스페르길루스종 및 기타 사상균에 의한 침습성 진균증 환자를 대상으로 하여 42일까지 모든 원인에 의한 사망률을 1차 평가변수로 하여 비열등성을 입증하였다. 제출한 임상시험에서 하위분석으로 아스페르길루스증에 의한 집단에 대한 분석이 수행하여 대조군과 유사한 유효성은 확인하였고 이는 비열등성을 만족하였다. 가교 면제 대상이긴 하나 한국인에서의 체외 감수성 결과에서 이 약의 한국인 분리균주에서의 감수성은 전세계적인 이 약의 CLSI endpoint 내였다. 건강 중국인에서 서양인 보다 15-50% 높은 노출도를 보였으나 popPK에서 인종간 차이는 영향이 없을 것으로 보인다.
- 침습성 털곰팡이증에 대하여 국내 허가품목은 암포테리신B(주사)가 있다.
- 신청 효능효과 중 침습성 털곰팡이증과 관련하여, 털곰팡이증은 치료 지연시 사망률이 상당히 높으며 희귀한 질환이다. 제출한 임상시험은 아스페르길루스증 및 신장애가 있는 환자나 희귀 곰팡이, 효모 또는 이형성 진균에 의해 유발된 침습성 진균 질환이 있는 환자를 대상으로 비비교 임상시험을 수행하였으며 42일까지 모든 원인에 의한 사망률을 1차 평가변수로 하여 평가하였음. 이는 대상 환자군을 여러 진균 감염 환자를 대상으로 하여 일관된 대조약 투여 설정이 불가능하였으며 이는 대상 환자의 특성과 신청 질환의 희귀성을 고려하여 인정 가능한 설계이다. 유효성 측면에서 신청 질환은 하위분석으로 유효성을 확인하였으며 기존 문헌에서의 암포테리신 B에 의한 사망률 등을 고려하였을 때 유사한 정도의 유효성을 보였다. 침습성 털곰팡이증 치료에 대하여 정상 신기능의 경우 국내 허가받은 의약품으로 암포테리신 B가 있으며, 임상시험에서 평가된 털곰팡이종은 일부 종에서만 평가되었으며 신청 용법용량에서 이사부코나졸의 혈중농도와 이사부코나졸의 털곰팡이종에 대한 감수성 정도를 고려하였을 때 MIC가 높은 일부 털곰팡이종에 대해서는 유효성을 예측하기 어려움. 따라서 이사부코나졸은 털곰팡이종 치료에 대하여 암포테리신 B에 부적절한 환자에서 이 약 적용이 필요하다.
- 안전성 측면에서 시험군약과 대조약의 전반적 안전성 프로파일은 유사하였다. 피부 및 피하조직 질환, 안구이상, 간담도계 이상은 이사부코나졸에서 발생률이 낮았으나 호흡기, 흉부 및 종격 장애에 있어서는 이사부코나졸에서 높았다. 2% 이상 사망을 초래한 TEAE와 관련하여 패혈 쇼크, 패혈증은 이사부코나졸에서 높았으며 호흡부전은 유사, 다기관 기능 부전 등은 보리코나졸에서 높았다. 중대한 TEAE 중 발열성 호중구 감소증, 패혈 쇼크, 호흡곤란은 이사부코나졸에서 높았으며 환각, 환시는 보리코나졸에서 높았다. QTcF 연장은 보리코나졸에서 높게 나타났으나 이사부코나졸에서는 QTc 간격 단축례가 있었다. 간 기능 이상은 임상시험에서 보고되었고 간효소 상승으로 인한 이 약 투여

중단은 드물게 필요한 사례가 보고되어 임상적으로 필요한 경우 간효소 모니터링이 필요하며, 주사제의 경우 주입관련 반응이 보고됨에 따라 해당 반응이 나타날 경우 투여 중단이 필요하다. 또한 아졸계 항진균제로 치료하는 중 중증 피부 반응이 보고됨에 따라 이 약 치료 중 중증 피부반응이 발생하는 경우 투여 중단이 필요하다.

- 신청품목은 경구 제형과 iv 제형에서의 유사한 약동학을 보였고 경구 제형의 높은 생체이용률을 고려하였을 때 상호 전환 투여 가능하다.
- 용법용량 설정과 관련하여, *Aspergillus* species에 대한 이사부코나졸의 MIC, 아스페르길루스종에 대한 사부코나졸의 유효성 관련 약력학 지표는 AUC/MIC, 이사부코나졸의 반감기 및 항정상태 도달 등을 고려하여 Aspergillus species의 MIC를 상회하는 농도로 항정상태에 신속히 도달하게 하는 것으로 설정하여 타당하며, 1시간 infusion 시간은 주사부위에서의 국소 내성 위험을 최소화하는데 권장된다.
- 주요 아스페르길루스종에 대해 CLSI 방법과 EUCAST 방법을 사용하여 약력학 파라미터를 평가하였을 때 이사부코나졸의 약력학 지표는 다른 아졸계와 마찬가지로 AUC/MIC였으며 아스페르길루스 분리부에서 MIC 값은 두 가지 방법에서 최대 각각 2, 4mg/L였다. 이는 대부분의 아스페르길루종에 대한 MIC_{90} 범위 내에 해당하였으며, CLSI 조건에서 AUC/MIC는 11.2~503, EUCAST 조건에서 11.4~33.4였다. Monte Carlo 시뮬레이션을 통해 농도-시간 프로파일을 항정상태까지 시뮬레이션하였을 때 48시간 동안 8시간마다 제안된 임상 용량인 200mg 투여 후 200mg을 1일 1회 투여할 때 90% 이상의 환자가 AUC/MIC 표적을 달성한 CLSI MIC 값의 범위는 0.06~4mg/L였으며 이때 평균 AUC_{24}가 97.9μg×hr/mL이고 평균 트러프 농도가 3.9μg/mL이었음. EUCAST MIC 값의 범위는 2~4mg/L였음. 따라서 설정한 용법용량에서 아스페르길루스증에 대한 유효성은 확보할 수 있다.
- 내성과 관련하여 3상 임상시험에서 18개 분리주 중 15개가 이사부코나졸의 MIC를 8mg/L 이상 증가시켰고 트리아졸계 내성 기전을 확인하는 분석이 수행되었다. 다른 아졸계와 교차 내성 우려 있다.
- 이사부코나졸은 간 트랜스아미나제 상승을 유도하는 아졸계 항진균제이며, 중증 피부 이상반응(SCAR)이 중요한 분류 효과 위험으로 간주된다. 추가적인 분류로 아나필락시스, QT 연장/Torsades de Pointes, 시야장애, 정신질환 및 급성췌장염이 포함되며, 이는 시판된 다른 아졸계 항진균제(보리코나졸, 포사코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸)와 함께 보고되었다.
- 신청 질환은 생명을 위협하는 질환으로 별표6 I의 2호에 따라 가교자료 제출 면제 신청하였으며 인정 가능함하다. 한국의 임상분리 병원 균주에 대한 2012~2018년 동안의 체외감수성시험자료를 제출하였으며 한국인에서의 분리주에서 감수성은 CLSI enpoint 내로 확인되었다. RMP에서 내성 평가를 지속적으로 수행하도록 설정하여 한국인에서의 감수성은 지속적으로 평가될 예정이다.
- 주사제 사용은 0.9% sodium chloride infusion solution (saline) 또는 5% glucose infusion solution으로 희석하며 이에 대한 compatibility 제출하였다. 희석후 미립자가 잔존할 수 있어 in-line filter로 제거하여 투여할 필요가 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목1	기허가품목1	신청품목
제품명	브이펜드주사200밀리그람(보리코나졸), 한국화이자제약㈜	1.훈기존주사50밀리그람(주사용암포테리신비), (유)한국비엠에스제약	크레셈바주, 캡슐(이사부코나졸) 한국화이자

		2.암비솜주(리포좀암포테리신비), 길리어드사이언스코리아	
효능효과	브이펜드는 다음과 같은 진균 감염에 대한 치료에 사용된다. - 침습성 Aspergillus 감염에 대한 치료 임상시험에서 얻은 분리균주의 대부분은 Aspergillus fumigatus이었다. 균배양을 통해 A. fumigatus 이외의 다른 Aspergillus 균주에 대한 질환인 것으로 확인된 예도 소수 있었다. - 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염: 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 - 식도 칸디다증 - Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii의 무성생식형)과 Fusarium 속(Fusarium solani 포함)에 의한 중증 진균감염 중 다른 치료법에 대해 내약성이 나쁘거나 불응성인 환자에 대한 치료 급성백혈병(급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 골수형성이상증후군), 림프종 치료실패 또는 만성골수성백혈병으로 인한 조혈모세포이식환자에서의 침습성 진균 감염증의 예방	1.훈기존 이 약은 진행성인 치명적 진균감염 환자에게만 투여해야한다. 이 약은 강력한 작용 때문에, 피부 또는 혈청 반응검사에서 양성 반응을 보이기는 하나 일반적이고 불명확한 진균감염증에는 투여하지 않는다. - 효모균증 - 북아메리카 분아균증 - 모닐리아증, 콕시디오이데스증 및 히스토플라즈마증의 전신확산상태 - 모균, 리조푸스, 압시디아, Entomophthora 및 Basidiobolus에 의한 모(조)균증 - 스포로트리코시스(Sporothrix schenckii) - 아스페르길루스증(Aspergillus fumigatus) 이 약은 아메리카 점막피부 리슈마니아증의 치료에 사용될 수 있으나 1차 치료제는 아니다. 2.암비솜주 이 약에 감수성이 있는 다음의 전신성 진균감염 : 크립토콕쿠스증, 북아메리카 분아균증, 산재성 칸디다증, 콕시디오이데스진균증, 아스페르길루스증, 모균증 및 일부 아메리카 점막피부 리슈마니아증 · 호중구 감소 환자의 불명열(Fever of unknown origin : 항생물질을 투여한 지 96시간 후에도 호전되지 않는 원인불명의 지속성 열병) · 면역기능이 있는 성인 및 소아의 내장 리슈마니아증의 1차 치료 · 면역결핍환자(HIV양성환자 등)에서 내장 리슈마니아증의 1차 치료	1. 만 18세 이상 성인에서의 침습성 아스페르길루스증 치료 2. 만 18세 이상 성인에서의 암포테리신 B 투여가 적합하지 않은 침습성 털곰팡이증 치료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2020-1-29
제품명	크레셈바주200mg(이사부코나조늄황산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.1
주성분 및 함량	1바이알 중, 이사부코나조늄황산염(이사부코나조늄으로서 200mg) 372.6밀리그램		
효능·효과	1. 만 18세 이상 성인에서의 침습성 아스페르길루스증 치료 2. 만 18세 이상 성인에서의 암포테리신 B 투여가 적합하지 않은 침습성 털곰팡이증 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간기능 이상 또는 간염	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 3. 일반적 주의 제품 라벨 2. 이상사례
주입 관련 반응	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 용법용량 제품 라벨 3. 일반적 주의 제품 라벨 2. 이상사례 제품 라벨 10. 적용상의 주의
SCAR	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 3. 일반적 주의 제품 라벨 2. 이상사례
QT 단축으로 인한 부정맥	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동:	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 1. 다음환자에 투여하지 말 것 제품 라벨 3. 일반적 주의 제품 라벨 2. 이상사례

	없음	
2. 중요한 잠재적 위해성		
기형 발생	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 임신 추적관찰 설문지 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 제품 라벨 11. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 자료
모유를 통해 이사부코나졸에 노출된 소아에 미치는 영향	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 제품 라벨 11. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 자료
내성 균주의 발생	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 유럽의 전초 국립 표준 실험실에서 정례적인 정량적 감수성 검사를 통해 아스페르길루스 및 기타 흔한 진균 병원균의 내성 모니터링 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 섹션 용법용량 전문가를 위한 정보 1) 약력학적 특성
허가사항 외 사용	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 효능효과 제품 라벨 용법용량
3. 중요한 부족정보		
만 18세 미만 환자에서의 사용	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 합의된 소아 임상시험 계획 수행 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 효능효과 제품 라벨 용법용량제품 라벨 11. 전문가를위한 정보 1)약력학적 특성
중증 간장애 환자에서의 사용	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 없음	정례적인 위해정보교환: 제품 라벨 용법용량 제품 라벨 3. 일반적 주의 제품 라벨 11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 특성
아시아인 환자에서 IA에서의 유효성	이상약물반응 보고 및 실마리정보 감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 유효성 부족에 관한 보고서에서 인종 평가 및 문헌 검토 추가 약물감시 활동: 없음	확인 가능한 데이터 없음.
털곰팡이 종에 감염된 환자에서 이	이상약물반응 보고 및 실마리정보	정례적인 위해정보교환:

사부코나졸 치료의 임상 유효성 및 안전성	감지 이외의 정례적인 약물감시 활동: 없음 추가 약물감시 활동: 털곰팡이 종 치료에 대한 유효성 자료를 수집하기 위한 기록부 시험	제품 라벨 3. 일반적 주의 제품 라벨 11. 전문가를위한 정보 1) 약력학적 특성

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**