# 의약품 품목허가 보고서

| | | | |
|---|---|---|---|
| 접수일자 | 2016-08-05 | 접수번호 | 20160200386 |
| 신청구분 | 의약품의 품목허가·신고·심사규정」제2조 제8호 자료제출의약품 | | |
| 신 청 인 (회사명) | (주)대웅제약 | | |
| 제 품 명 | 시타빅구강부착정(아시클로버) | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 아시클로버 | | |
| 제조/수입 품목 | □ 제조 ■ 수입 | 전문/일반 | ■ 전문 □ 일반 |
| 제형/함량 | 이 약 1정 (115.00밀리그램) 중 아시클로버 50밀리그램 | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 재발성 구순포진 | |
| | 용법용량 | 잇몸에 1정 부착<br>성인 : 50mg의 첩부정을 윗부분의 잇몸(송곳니)에 부착<br><br>전구증상이나 신호 발생 후 1시간 이내에 사용하는 것이 권고된다. 이 제품은 음식이나 음료과 함께 사용할 수 있다.<br><br><투여방법><br>제품 투여나 처리시 주의할 점<br>첩부정은 첫 전구증상이나 신호가 왔을 때 바로 사용하여야 한다. 정제를 포장 블리스터에서 뺀 이후에 마른 손가락으로 투여한다. 정제는 위쪽 앞니(송곳니) 잇몸에 부착하며, 부착을 고정시키기 위해 입술바깥쪽에서 30초간 가볍게 누른다. 편의를 위해 정제의 둥근 부분이 안으로 들어가게 하며, 반대로 부착하여도 가능하다. 또한 잇몸 아닌 입술 안쪽을 찌를 경우에도 가능하다. 투여 전 입이 마를 경우, 물을 먼저 섭취하므로써 구강점막을 촉촉하게 하여 정제의 부착을 용이하게 한다.<br>첩부정이 부착되면 서서히 방출한다.<br>부착된 경우 일반적인 음식과 음료 섭취이 가능하다. 정제를 빨아 먹거나 씹거나 삼켜서는 안되다.<br>정제 부착을 방해하는 요소는 피해야만 한다. :<br>- 부착된 정제를 만지거나 누르는 행위<br>- 껌을 씹는 행위<br>- 투여한 날 이를 닦는 행위<br>만일 처음 6시간 이내에 약을 삼키는 경우, 물을 마시고 새로운 정제를 부착하여야 한다. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 만일 처음 6시간 이내에 약이 부착되지 않거나 떨어질 경우, 떨어진 정제를 즉시 재부착할 수 있다. 약이 잘 붙지 않을 경우 새로운 정제를 부착해야 한다.<br>만일 처음 6시간 이내에 두 번의 시도에도 약을 삼키거나 떨어질 경우, 새로운 정제를 다시 부착해서는 안된다.<br>이 외의 상황에서는 한번의 재발성 구순포진 에피소드 발생시 1정을 초과해서 투여해서는 안된다. | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2018-08-02 | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | -미국 13.4.12 허가(Sitavig)<br>-영국 13.2.25 허가(Sitavig) | | |
| 허가부서 | | 의약품심사조정과 | 허가담당자 | 조성화, 도원임, 오정원 |
| 심사부서 | | 종양약품과 | 심사담당자 | (안유) 박소라, 김소희, 한의식<br>(기시) 김동환, 윤경은, 한의식 |
| GMP* 평가부서 | | 의약품품질과 | GMP 담당자 | 신동한, 최희정, 정명훈 |

* 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

| |
|---|
| 면역기능이 정상인 성인에서 재발성 구순포진 치료 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 성인 : 이 약 1정을 위쪽 잇몸에 부착한다.<br><br>이 약은 전조증상 시작 후 1시간 이내 및 병변 발생 전 부착한다.<br><br>이 약을 적용한 상태에서 음식이나 음료 섭취가 가능하다.<br><br><투여방법><br>이 약을 블리스터에서 꺼낸 후 마른 손가락으로 부착한다. 이 약은 위쪽 앞니(송곳니) 잇몸에 부착하며, 부착을 고정시키기 위해 입술바깥쪽에서 30초간 가볍게 누른다. 편의를 위해 이 약의 둥근 면을 위쪽 잇몸에 부착하며 반대 면도 부착할 수 있다. 잇몸 대신 입술 안쪽에 부착할 수 있다. 이 약은 증상이 나타나는 구강부위와 동일한 면에 부착해야 한다. 투여 전 입이 마를 경우, 물을 먼저 섭취하므로써 구강점막을 촉촉하게 하여 이 약의 부착을 용이하게 한다.<br><br>이 약은 부착되어 서서히 방출된다.<br>이 약은 빨아 먹거나 씹거나 삼켜서는 안 된다.<br>이 약의 부착을 방해하는 다음의 행위는 피해야만 한다. :<br>- 부착된 정제를 만지거나 누르는 행위<br>- 껌을 씹는 행위<br>- 투여한 날 이를 닦는 행위<br><br>만일 처음 6시간 이내에 이 약을 삼키는 경우, 물을 마시고 새로운 정제를 부착하여야 한다. |

만일 처음 6시간 이내에 약이 부착되지 않거나 떨어질 경우, 떨어진 정제를 즉시 재부착할 수 있다. 약이 잘 붙지 않을 경우 새로운 정제를 부착해야 한다.

만일 처음 6시간 이내에 두 번의 시도에도 약을 삼키거나 떨어질 경우, 새로운 정제를 다시 부착해서는 안 된다.

만일 처음 6시간 이후 약을 삼키거나 떨어질 경우, 새로운 정제를 다시 부착하지 않는다.

이 외의 상황에서는 한 번의 재발성 구순포진 에피소드 발생시 1정을 초과해서 투여해서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약 및 이 약의 성분 및 발라시클로비르에 과민증 또는 병력이 있는 환자
 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 이상반응
안전성 자료는 775명 환자 중 378명의 이 약을 투여한 환자의 임상자료에 근거한다. 기관계별 약물이상반응 및 빈도는 아래와 같다(매우 흔하게(1≥1/10); 흔하게(≥1/100~＜1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000~1＜100); 드물게(≥1/10.000~＜1,000); 매우 드물게(＜1/10,000), 알려지지 않은(정량이 불가능한 경우)).
가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 일반적인 장애와 부착부위 상태 관련사항이다.

| 기관계의 약물이상반응 | 빈도 |
|---|---|
| 시험기간 동안의 약물이상반응 | |
| 신경기관 장애 | |
| 두통 | 흔하게 |
| 어지러움 | 흔하지 않게 |
| 일반적인 장애와 부착부위 상태 | |
| 부착 부위 통증 | 흔하게 |
| 부착 부위 자극 | 흔하지 않게 |
| 위장관 장애 | |
| 메스꺼움 | 흔하지 않게 |
| 아프타성 구내염 | 흔하지 않게 |

| | |
|---|---|
| 잇몸 통증 | 흔하지 않게 |
| 피부 장애<br>홍반 | <br>흔하지 않게 |

국소 의심 관련 약물이상반응은 흔하지 않고(<1%) 비강인두염, 부착 부위 통증, 부착 부위 자극, 아프타성 구내염, 잇몸 통증 등을 포함한다. 이상반응 발생으로 인한 약물 사용 중단 사례는 없었다.

3. 일반적 주의

1) 이 약을 삼켰을 경우 물 마시는 것을 권장한다.
2) 이 약은 면역저하환자에 대한 투여 경험이 없다. 이 약은 아시클로비르 내성의 위험성 증가를 배제할 수 없으므로 면역이 저하된 환자에서는 사용하지 않는다.

4. 상호작용

1) 이 약과 다른 약물과의 상호작용은 평가되지 않았다. 아시클로비르는 주로 활성 세뇨분비관을 통해 미변화체로 배설된다. 이 약(첩부정) 투여 후 아시클로비르의 혈장 농도는 낮지만, 병용투여시 이 약과 동일하게 세뇨분비관과 경쟁적인 약물에 의해 아시클로비르의 혈장 농도가 높아질 수 있다. 그러나 이 약(첩부정) 투여로 인한 아시클로비르의 용량은 낮고 전신 노출이 적기 때문에 전신 약물상호작용 가능성은 낮다.

5. 수태능, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능 : 이 약의 여성 수태능에 대하여 평가된 바 없다. 남성 20명에 대하여 아시클로비르를 경구로 최대 6개월 동안 1일 1g까지 투여했을 때 정자 개체수, 운동성, 형태에서 임상적으로 유의적인 영향은 없었다.
2) 임부 : 이 약은 임부를 대상으로 평가된 바 없다. 이 약은 첩부정으로 아시클로비르의 전신노출은 적으나, 아시클로비르의 동물실험결과 최기형성이 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 투여한다.
3) 수유부 : 몇몇의 임상자료에서 아시클로비르는 전신 흡수시 모유로 이행하는 것으로 나타났다. 이 약은 첩부정으로 아시클로비르의 전신 노출은 적으나 수유부에서 평가된 바 없다. 이 약은 수유부에 투여시 주의해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

7. 과량투여

이 약 투여로 인한 아시클로비르의 흡수와 전신 노출은 아주 적다. 따라서 과량투여로 인한 위험 가능성은 적다.

| |
|---|
| 8. 보관 및 취급상의 주의사항<br>1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.<br>2) 습기를 피하여 보관한다.<br>3) 다른 용기에 바꿔 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다. |

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 |

**1.3 원료의약품등록(DMF) 사항**

○ 아시클로버

* 주성분 제조처: Olon S.p.A.

- 주소 : Via della Vittoria 89, Cassino d'Alberi, 26837 Mulazzano (LO), Italy
- DMF 등록번호 : 20180208-33-A-330-16

**1.4 허가조건** (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 다목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임

- 재심사 기간 : 2018.08.02. ~ 2024.08.01.(6년)
- 재심사 신청기간 : 2024.08.02. ~ 2024.11.01.(3개월)

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

**1.5 개량신약 지정 여부** (해당하는 경우)

○ 해당 없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과** (해당하는 경우)

○ 해당 없음

**1.7 사전검토** (해당하는 경우)

○ 해당 없음

## 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2016-08-05 | | | | 2016-07-04 |
| 보완요청 일자 | | 2016-11-24 | 2016-11-24 | (1차) 2017-05-22<br>(2차) 2018-05-09 | |
| 보완접수 일자 | | 2017-08-08 | 2017-08-08 | (1차) 2018-04-04<br>(2차) 2018-05-23 | |
| 최종처리 일자 | 2018-08-02 | | | | 2018-02-13 |

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약청고시 제2016-58호, 2016.06.30)
-제2조제8호 [별표 1] 4.새로운 투여경로, 5.새로운 용법용량

| 자료 번호 | 기원 | 물리화학적 성질 | 안정성 | | | | 독성 | | | | | | | | | 약리 | | | 임상 | | 외국현황 | 국내현황 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 원료 | | 완제 | | | | | | | 기타독성 | | | | | | | | | | |
| | | | 장기/가속 | 가혹 | 장기/가속 | 가혹 | 단회 | 반복 | 유전 | 생식 | 발암 | 국소 | 의존성 | 항원성 | 면역 | 효력 | 일반약리 | ADME | 임상 | 가교 | | |
| 자료 범위(제형) 주7) | ○ | - | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | △ | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | × | ○ | ○ |
| 자료 범위(용법) | ○ | - | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | × | △ | ○ | × | ○ | ○ |
| 제출 여부 | ○ | - | | | | | × | × | × | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ |

○ 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

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 재발성 구순포진에 대한 아시클로버의 구강첩부정으로 새로운 투여경로(경구 또는 점막외외용→점막내외용) 및 새로운 용법용량의 자료제출의약품임.
- 아시클로버는 현재 정제, 크림, 안연고, 주사제가 허가되어 있으며 구순포진에 대한 효능효과 있음.
- 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 면역 기능 정상인 재발성 구순염 환자 대상 위약 대조 3상 임상시험이 제출되었음. 1차 유효성 평가변수인 일차 수포성 병변의 치료 시간에 대해 대조군 대비 유의한 감소를 보였으며 안전성과 관련하여, 아시클로버는 기존 오랜 시간 사용된 약물로 안전성에 대한 특별한 우려사항 없으며 3상 임상시험에서 제형 특성에 따른 부착부위 관련 AE를 제외하고 새로운 AE는 관찰되지 않아 안전성 및 유효성을 입증하였음.
- 비임상시험과 관련하여 첩부정에 따른 국소독성시험 자료 제출하였으며 유의한 영향 없었음.

## [약어 및 정의]

- 해당 없음

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 629, 기타 화학요법제
- 약리작용 기전 : 항바이러스제, 주성분 : 아시클로버
- 신청약물은 아시클로버의 구강첩부정임.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 새로운 투여경로 및 용법용량의 자료제출의약품임.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 구순포진은 Herpes Simplex Virus(HSV)에 의한 가장 흔한 재발성 감염 질환임. HSV에 감염된 환자의 약 1/3이 재발성 구순포진을 경험함.
- 현재 피부 및 점막 조직의 단순포진 바이러스 감염증 치료 및 예방에 대하여 아시클로비르 제제 등 허가되어 있음.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 아시클로버는 기존 오랜 시간 사용된 약물임. 신청품목은 구강첩부정으로 제형 특성에 따라 부착부위 관련 이상반응으로 흔하지 않은(<1%) 부착부위 통증, 부착부위 자극 등이 3상 임상시험에서 관찰되었음.

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

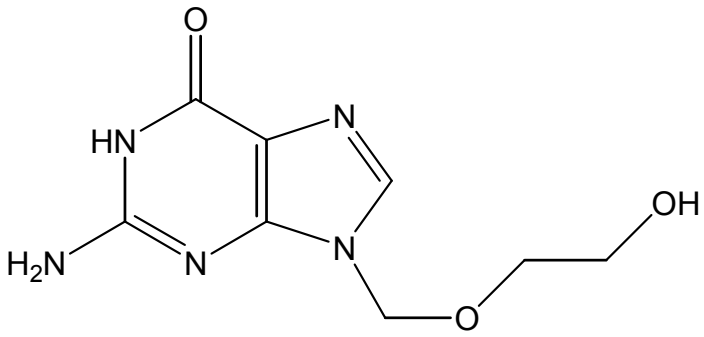
- 2014년 신청 이력 있음.

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭: 아시클로버
- 일반명: 2-Amino-1,9-dihydro-9-((2-hydroxyethoxy) methyl)-6H-purin-6-one [*59277-89-3*]
- 분자식: $C_8H_{11}N_5O_3$




- 구조식:

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- DMF 기검토되었음. (DMF 등록번호 : 20180208-33-A-330-16)

.

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| □ 성상 □ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비중 □ 기타 )<br>순도시험 ( □ 유연물질 □ 기타 ) □ 건조감량/수분<br>□ 특수시험 □ 기타시험 □ 함량시험 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 제제시험<br>■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험<br>□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br>□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험<br>□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 ■ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 기검토되었음. (DMF 등록번호 : 20180208-33-A-330-16)
  - 장기보존시험 25℃/60% 60개월 적합
  - 가속시험 40℃/75% 6개월 적합

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | Alu/Alu blister | 적합 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | Alu/Alu blister | 적합 |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

| 기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 36개월 |
|---|

- 미국 및 영국 허가(Sitavig)

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

**[원료의약품]**

• DMF 기검토되었음.

**[완제의약품]**

• 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 제출된 안정성시험자료에서 최소 3배치의 장기보존시험 결과 36개월간 기준내 적합하므로 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨

## 4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제2조 8호 별표1 4.새로운 투여경로 및 5.새로운 용법용량에 해당하여 국소독성자료 제출함. 신청품목은 점막내외용이며 동 성분에 대하여 점막외 외용 사용례 있음.

### 4.1. 독성시험자료 개요

- GLP, 국소독성시험수행(study # 20100225THP)
- 햄스터에서의 국소독성시험자료 제출. 햄스터 뺨 파우치에 아시클로버 LauriadTM 50 mg(군당 10마리) 구강 부착정의 자극 점수 0으로 영향 없음. 이외 임상증상, 육안적 평가, 장기 또는 조직적 징후 없음.

### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4.2. 배 · 태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당 없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 새로운 용법용량, 새로운 투여경로의 자료제출의약품으로 현재 허가품목은 정제와 크림으로 경구 또는 점막외외용 요법을 구강첩부정으로 점막내외용으로 국소독성시험 자료 제출하였으며 영향없음.

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 영국 허가 당시 자료제출증명서 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건
- 핵심 임상시험은 BA2005/21/02 study임.

| 단계 | 대상환자 | 투여약물/투여용량/투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| **§ 생물약제학시험** | | | | |
| 1. [P040069,BA2004-21-01 PK] 건강한 사람들에 대한 Acyclovir Lauriad 첩부정(50mg, 100mg) 단회투여와 Acyclovir 정(200mg) 구강 단회투여의 내성 및 약물동태 비교시험 | | | | |
| 1상 | -건강한 성인<br>-12명 | -단회, 3-way 교차<br>-시험군:시험약(50mg 첩부정, 100mg 첩부정)<br>-대조군:경구정제 200mg(조비락스정)<br>-투여방법<br>:첩부정-잇몸 바깥쪽에 부착<br>:경구정제-경구투여 | -약동학<br>-타액,입술의 약물동태<br>-내약성<br>-국소내성<br>-부착시간결정 | 1.약동학<br>1)아시클로버 혈중 농도<br>-아시클로버 HSV1에 대한 IC50는 0.0225ug/mL임.<br>-$AUC_{0-t}/IC_{50}$ 값은 각각 8.1, 23.1, 66.0ug/mL (50mg 첩부정, 100mg 첩부정, 200mg 경구제)<br>-200mg 정제 투여 후 약 14시간 동안 혈중 농도는 HSV1 $IC_{50}$(0.0225ug/mL) 이상임. 50mg 첩부정은 투여 후 혈중 농도는 $IC_{50}$ 보다 약간 낮았고 100mg 첩부정은 8-24시간 동안 $IC_{50}$ 이상이었음.<br>-첩부정은 혈중 농도가 낮음.<br>2) 아시클로버 타액 중 농도<br>- 타액농도가 $IC_{50}$를 초과하는 시간이 첩부정 50mg과 100mg 의 경우 각각 24hr와 36hr인 반면, 200mg 경구제의 경우 투여 3-4hr 후에 $IC_{50}$ 이하로 낮아짐<br>- $AUC_{0-t}/IC_{50}$ 값은 첩부정이 경구제보다 높음<br>- 정제는 투여후 급속히 타액 중 농도가 증가하다 사라짐. Cmax는 0.112 ug/mL로 3hr 동안 $IC_{50}$ 보다 높음<br>-첩부정은 Cmax는 각각 387ug/mL(50mg), 484ug/mL(100mg)이고 각각 7hr, 11hr째 도달함.<br>-타액 농도는 50mg은 4-18hr 사이에서, 100mg 은 24hr까지 높게 유지됨.<br>-평균 타액 농도는 $IC_{50}$ 이상임. 50mg은 32hr 동안, 100mg 은 40hr 동안 $IC_{50}$ 이상임.<br>3) 입술 농도<br>-아시클로버의 입술 농도는 최소 투여 3시간 이후부터 24시간까지도 매우 높은 농도를 보였음. 200mg 경구제는 측정이 불가<br>-첩부정 50mg은 3시간째 2407ug/mL이었고 6시간째 최대 도달함. 이후 감소하였으나 18시간까지 안정적으로 남아있음.<br>-200mg 정제 투여시 보다 첩부정 투여시 4-70배 입술점막에서 높은 농도 보임. 첩부정 100mg은 6시간째 최대 농도 도달함. 24시간까지 안정적으로 남아있음.<br>-첩부정 입술점막에서 3-24시간에서 IC50 보다 107000배 높았음.<br>2.부착시간<br>-100mg 첩부정(10~24hr, 평균 18hr)이 50mg 첩부정(6~18hr, 평균 14hr)보다 더 길게 유지<br>3. 안전성<br>-SAE 없으며 안전하고 내약성 좋음.<br>-약물과 관련된 TEAE로 50mg 첩부정에서 경미한 국소염증을, 100mg 첩부정에서 경미한 국소염증, 중등도 두통이 있었음. |
| **§ 유효성 및 안전성** | | | | |
| 3. [BA2005/21/02] 면역적격자에서 재발성 구순염 치료에서의 위약 대비 50mg Acyclovir Lauriad 첩부정의 무작위, 이중맹검, 단회투여, 1시간 이내 투여 다기관에서의 안전성 유효성 시험 | | | | |

<table>
<tr>
<td>3상</td>
<td>-재발성 구순염 병력이 있는 성인<br>-재발성:12개월간 최소 4번의 에피소드<br>-ITT군 775명</td>
<td>-시험군:시험약 50mg 첩부<br>-대조군:위약 첩부<br>-하루 1정을 전구 증상 발생 후 1시간 이내 위치 확인 후 위쪽 송곳니 잇몸에 가볍게 눌러 부착하고, 부착 후 사라질 때까지 입안에서 유지함.<br>-전구 증상 발생 후 1시간 이내 부착.</td>
<td>1차 유효성 평가변수<br>:일차 수포성 병변의 치료시간(TTH)</td>
<td>1.1차 유효성 평가변수<br>: 일차 수포성 병변의 치료시간(TTH)(mITT 집단)<br>2. 1차 유효성 평가 결과<br>:일차 소포성 병변의 치료시간(TTH) 중앙값은 시험군 7.00day vs. 대조군 7.32day로 시험군에서 유의하게 단축되었음.(log rank test 0.015), 평균값 시험군 7.05±0.18 days vs. 위약 7.62±0.18 days<br>*투여금기인 전신 또는 국소 항바이러스제 투여 환자를 제외한 mITT 분석 결과 TTH 중앙값은 시험군 7.00 day(6.63;7.31), 대조군 7.30 day(6.95; 7.77)(log rank test 0.0438)로 시험군에서 유의하게 단축되었음.<br><br>3. 부착시간<br>:시험약의 6hr 이내 부착은 11.5%였으며 6-12hr 44.4%, 12hr 이상 44.1%였음<br>4. 타액 중 viral load
<table>
<tr><th></th><th>시험약<br>(n=50/376)</th><th>위약<br>(n=58/395)</th></tr>
<tr><td>타액 중 HSV1(/mL)<br>mean<br>median</td><td><br>78494.2<br>9.8</td><td><br>379884<br>6.5</td></tr>
<tr><td>타액 중 아시클로버<br>mean<br>median</td><td>(n=29)<br>78924.3<br>31.8</td><td>(n=46)<br>8.2<br>0.0</td></tr>
</table>
5. 안전성<br>-TEAE에 의한 투여 중단 없음.<br>-위약군에서 SAE 1건 발생<br>-약물 관련 TEAE는 시험군 7.1%에서 위약군 7.8% 보고됨.<br>-두 군에서 안전성 차이 없음.<br>-가장 흔한 AE는 두통, 부착부위 통증임.<br>-국소내성으로 불편함, 통증, 자극, 홍반, 지각이상이 시험군에서 9명, 위약군에서 6명 나타났음.</td>
</tr>
</table>

### 6.3. 생물약제학시험

- 구강첩부정의 PK/PD 평가에서, 타액에서의 아시클로버 농도는 IC50 이상으로 유의적으로 높고 지속시간이 길었음(30분 이내 Cmax 도달, 400ug/mL 이상 노출, 24시간 이상 지속). 입술 점막에서의 아시클로버 농도는 IC50 값(0.0225ug/ml) 이상으로 빠르고 (3시간 내), 매우 높고 (>2000ug/ml), 오랜 지속시간(>24시간)을 나타냄. 50mg 첩부정은 HSV1 IC50 이상 농도를 충분한 시간 유지가능함.

### 6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

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

- 해당 없음

### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당 없음

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 면역적격자에서 재발성 구순염 치료에서의 위약 대비 50mg Acyclovir Lauriad 첩부정의 무작위, 이중맹검, 단회투여, 다기관, 3상 임상시험 1편 제출하였음.

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 면역적격자에서 재발성 구순염 치료에서의 위약 대비 50mg Acyclovir Lauriad 첩부정의 무작위, 이중맹검, 단회투여, 다기관, 3상 임상시험 1편 제출하였음.
- 신청 질환은 '재발성 구순포진 치료'로 임상시험의 대상군 설정은 신청 질환에 대하여 타당함.
- 투여방법과 관련하여 전구 증상 발생하자마자 1시간 이내 투여 설정은 타당함. 용량 설정과 관련하여 1상 PK/PD 평가 결과 50mg 첩부정 투여시 30분 이내 빠르게 흡수되고 타액에서 IC50 이상의 농도로 오랜시간 유지됨에 따라 50mg을 설정하였음.
- 1차 유효성 평가는 mITT 집단에서 치료까지의 시간(TTH, 수포)임.
- 1차 유효성 평가는 mITT 집단에서 치료까지의 시간(TTH, 수포)으로 시험군에서 중앙값 7.0일, 위약군에서 7.32일로 시험군에서 유의한 차이를 보이며 치료까지 시간 개선을 보였음. mITT 집단 중 시험 중 투여금기인 전신 또는 국소 항바이러스제 투여 환자를 제외한 mITT 집단에서의 TTH도 시험군에서 개선됨을 보였음(TTH 중앙값 시험군 7.00days(6.63;7.31), 대조군 7.30days(6.95; 7.77).
- 중단형 병변 에피소드(구진 이후 진행되지 않음)도 시험군에서 34.9%, 위약군에서 28.1%로 시험군에서 유의적으로 증가(p=0.042)하는 등 2차 평가변수에 대해서도 시험약에서 유효성을 보였음.

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

- 해당 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 위약 대조 3상 임상시험을 제출하였으며 1차 유효성 평가는 mITT 집단에서 치료까지의 시간(TTH, 수포)으로 시험군에서 중앙값 7.0일, 위약군에서 7.32일로 시험군에서 유의한 차이를 보이며 치료까지 시간 개선을 보였음.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 아시클로버는 오랜 시간 사용되어 왔으므로 안전성 우려는 없음.
- 실시한 1상 및 3상 임상시험에서 특별한 AE는 보고되지 않았으며 다만, 첩부정의 제형 특성에 따라 약물 치료관련 이상반응으로 부착부위 통증(불편함, 통증, 자극, 홍반, 지각이상)이 보고되었음.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

### 6.6. 가교자료

- 해당없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 위약 대조 3상 임상시험을 제출하였으며 1차 유효성 평가는 mITT 집단에서 치료까지의 시간(TTH, 수포)으로 시험군에서 중앙값 7.0일, 위약군에서 7.32일로 시험군에서 유의한 차이를 보이며 치료까지 시간 개선을 보였음.
- 아시클로버는 기존 오랜 시간 사용된 약물로 안전성에 대한 특별한 우려사항 없으며 3상 임상시험에서 제형 특성에 따른 부착부위 관련 AE를 제외하고 새로운 AE는 없었음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 비교표 참조

- 미국 및 영국 허가(Sitavig)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 : 비교표 참조

| | 기허가품목 | **신청품목** |
|---|---|---|
| 제품명 | 동아조비락스정 | **시타빅첩부정** |
| 주성분 | 아시클로버 | 아시클로버 |
| 제형 | 정제 | 첩부정 |
| 성상 | 연한 청색의 방패모양의 정제<br>핑크색의 방패모양의 정제<br>청색의 장방형의 정제 | 둥근면과 평평한 면이 있는 흰색 내지 연한 노란색의 정제 |
| 효능<br>효과 | 1. 초발성 및 재발성 생식기포진을 포함한 피부 및 점막조직의 단순포진 바이러스 감염증의 치료 및 예방<br>2. 대상포진 바이러스 감염증의 치료, 특히 급성시의 통증에 효과가 있다. 반면 포진후 신경통에 대한 효과는 아직 증명되지 않았다.<br>3. 2세 이상 소아의 수두 치료 | 면역기능이 정상인 성인에서 재발성 구순포진 치료 |