의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024. 9. 30.</td><td>접수번호</td><td>20240177539</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품(자료제출)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">파마사이언스코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">피엠에스간시클로버주500밀리그램</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">간시클로버(해당없음, 희귀의약품)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제 / 1바이알(10밀리리터) 중 간시클로버 500mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026. 6.</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>제조원</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">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이근아 사무관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
약효동등성과
첨단의약품품질심사2과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전정희 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장
(동등성) 한초연 심사원, 윤나영 연구관, 도원임 과장
(기시) 이찬미 심사전문관, 고용석 과장
(RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 강영아 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>이혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

- 면역장애환자의 중증 CMV(Cytomegalovirus) 감염 질환의 치료
- 장기이식 후 약물유도성 면역억제환자의 CMV질환 예방
- 비면역장애환자나 신생아 또는 선천적인 CMV 감염에 대하여는 그 안전성과 유효성이 입증되지 않았다.

○ 용법·용량

전문의료인의 감독 하에 희석하여 정맥내 주입한다.
환자의 체중과 치료상의 적응증에 따라 적절한 투여용량을 계산후 바이알(농도 간시클로비르 50mg/ml)에서 취해, 1시간동안 정맥내 주입할 수 있도록 적당한 주사액(일반적으로 100ml)에 혼합한다. 주입용액의 농도는 10mg/ml이 넘지 않도록 한다.

1. CMV질환의 치료
신기능 정상 환자
・초기치료(유도)요법: 체중 kg당 5mg을 14~21일간 매 12시간마다 1시간에 걸쳐 정맥내 정속 주입한다 (10mg/kg/day).
・장기치료(유지)요법: 재발위험성이 있는 면역장애환자등에게는 유지요법을 실시할 수 있다. 1일 체중 kg당 6mg을 1주 5일간 또는 1일 체중 kg당 5mg을 1주 7일간 정맥내 정속 주입한다.
・질병진행시의 치료: 후천성면역결핍증(AIDS)환자에 있어서는 계속적인 유지요법이 이루어져야 하지만, 유지요법 중에도 망막염이 진행될 수 있다. 유지요법도중 또는 치료중단후 CMV질환 증상이 진행한 환자에 있어서는 초기치료요법으로 재치료할 수 있다.

2. CMV질환의 예방
신기능 정상 환자
・유도요법: 체중 kg당 5mg을 7~14일간 매12시간마다 주사(10mg/kg/day).
・유지요법: 1일 체중 kg당 6mg을 1주 5일간 또는 1일 체중kg당 5mg을 매주 7일간 주사.
신장애 환자
신기능부전환자는 다음표와 같이 크레아티닌청소율에 따라 용량을 조절하여야 한다.
크레아티닌청소율은 다음 공식에 따라 혈청 크레아티닌 청소율에 의해 산출된다.

$$\text{남성} = \frac{(140-\text{나이})\times\text{체중(kg)}}{72\times[0.011\times\text{혈청크레아티닌}(\mu\text{mol/l})]}$$

$$\text{여성} = 0.85 \times \text{남성의 크레아티닌청소율}$$

크레아티닌 청소율 (ml/min)	유도요법 용량	유지요법 용량
≥70	매 12시간마다 5.0mg/kg	5.0mg/kg/day
50 - 69	매 12시간마다 2.5mg/kg	2.5mg/kg/day
25 - 49	2.5mg/kg/day	1.25mg/kg/day
10 - 24	1.25mg/kg/day	0.625mg/kg/day
<10	혈액투석후 주 3회 1.25mg/kg	혈액투석후 주 3회 0.625mg/kg

투석을 받고 있는 환자에게는 주 3회 1.25mg/kg를 투여하여야 한다. 투석을 실시하는 날은 투석이 끝난 후 곧바로 약물을 투여해야 한다.
신장애환자에서 용량조절이 권장되므로 혈청 크레아티닌 또는 산출된 크레아티닌 청소율을 주의깊게 모니터하여야 한다.

임상실험실적 모니터링과 용량감소
간시클로비르를 투여한 환자에서 과립구감소증(호중구감소증), 빈혈, 혈소판감소증 및 백혈구감소증이 관찰되었다.
정기적인 임상 및 혈액학적 평가가 권장된다. 백혈구, 혈소판 수치 측정은 처음 14일 동안 매2일마다 실시하여야 한다. 간시클로비르나 다른 뉴클레오사이드 유도체에 대한 골수 민감성이 있었거나 치료개시시의 백혈구수가 1000/㎕ 이하인 환자에서는 매일 측정해야 한다. 유지요법기간 중에는 매주 그리고 혈구 수가 감소하면 더 자주 측정하도록 권장된다.
호중구감소증은 치료 첫 번째, 두 번째 주에 가장 많이 발생하였다.
중증의 호중구감소증(<500㎕)이 발생한 경우에는 약물 투여를 중지하여야 한다. 호중구감소증 정도가 덜 심각한 경우나 기타 혈구감소증에는 총 1일용량 감소가 고려되어야 한다. 보통은 약물 치료를 종료하거나 용량을 감소시키고 3-7일 후에는 혈구수가 정상화된다. 골수 회복의 증거가 보이면, 백혈구의 수를 주의 깊게 관찰하면서 용량을 단계적으로 증량시켜 나가는 것이 바람직할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 혈액학적 주의사항 : 이 약은 절대 호중구수(ANC)가 500개/㎕이하이거나 혈소판수가 25,000개/㎕이하, 헤모글로빈 8g/dL미만일 경우 투여를 시작하지 않는다. 간시클로비르 정맥주사 치료환자에서 중증 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 범혈구감소증, 골수부전 및 재생불량성 빈혈이 관찰되었다. 이들 이상반응의 빈도 및 정도는 환자군에 따라 다양하게 나타난다. 따라서 이 약은 혈구감소증이 있는 환자나, 다른 약물이나 화학물질 또는 방사선에 의한 혈구감소증 기왕력이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 한다. 과립구 감소증은 대개 치료 첫주 또는 둘째주 동안에 나타나지만 어느 때라도 나타날 수도 있다. 혈구수는 투약 중단후 대개 3~7일 이내에 회복된다. Colony stimulating factor가 CMV망막염 치료를 위하여 간시클로비르 정맥주사를 투여받고 있는 환자들의 호중구 및 백혈구 수를 증가시키는 것으로 나타났다. 모든 환자, 특히 신장애 환자는 치료 중 혈소판수를 포함한 온혈구 계산치(complete blood counts)를 모니터링해야한다. 중증의 백혈구감소증, 호중구감소증, 빈혈 및 혈소판감소증이 발생한 환자의 경우 조혈성장인자 투여 및 이 약물의 투여 중단등이 고려될 수 있다.
2) 수태능 장애 : 동물실험자료에 의하면 간시클로비르는 정자생성을 억제하여 불임을 유발하는 것으로 나타났다. 이 효과는 저용량에서는 가역성이 있으나 고용량에서는 비가역적이었다. 임상 및 비임상 연구에 따르면, 권장량의 간시클로비르에 의해 일시적인 또는 영구적인 정자생성 억제를 유발 할 수 있

다. 동물실험자료에 의하면 암컷에서도 생식력 억제작용이 나타날 수 있음을 보여주었다.
3) 기형유발 : 간시클로비르는 변이원성 및 기형유발의 가능성이 있기 때문에 이 약으로 치료를 시작하기 전, 약물이 태아에 미칠 수 있는 위험 가능성을 환자에게 알려주어야 한다. 가임 여성은 약물투여 중 및 투여 후 최소 30일간 효과적인 피임을 하도록 한다. 남성의 경우 이 약 투여 중 및 투여후 최소한 90일 동안 피임을 해야한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 호중구수 500/mm^3 미만 환자
2) 이 약의 주성분 및 첨가제 또는 발간시클로비르, 아시클로비르, 발라시클로비르 과민증 환자
3) 임부 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 혈구감소증 환자 또는 타약물에 혈구감소증을 일으킨 병력이 있는 환자
2) 기지의 골수독성약물, 화학물질, 방사선 등에 노출된 병력이 있는 환자
3) 면역억제제 투여중인 환자 또는 혈소판감소(100,000/㎣미만)가 있는 환자(약물투여에 인한 심각한 혈소판 감소가 확인된 바 있다).
4) 신장애 환자(신장애 환자에 대한 투여항 참조)
5) 간장애 환자
6) 정신병, 사고이상 기왕력이 있는 환자 또는 이전에 약제에 의한 정신병 반응 또는 신경독성을 나타낸 적이 있는 환자
7) 고령자(고령자에 대한 투여항 참조)

4. 이상반응
성인 환자에서의 임상 연구 경험
임상시험들이 매우 다양한 상황 하에 수행되므로, 한 약물에 관한 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다. 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응 및 임상검사치 이상은 발열, 설사, 백혈구감소증, 구역, 빈혈, 무력증, 두통, 기침, 식욕감소, 호흡곤란, 복통, 패혈증, 발한, 혈중 크레아티닌 상승이었다.
간시클로비르 임상시험 중 발생한 특정 이상 반응을 연구 참여 환자군에 따라 아래에 요약하였다.

1) CMV 망막염 환자: CMV 망막염의 유지치료에 대한 간시클로비르 정맥주사와 캡슐의 제 3상, 무작위, 비교임상 시험 3건이 완료되었다. 이들 시험 도중 9%의 환자가 이상반응으로 인해 간시클로비르 정맥주사 또는 캡슐 투여를 중단하였다. 이들 비교임상 시험도중 나타났던 실험실 검사치 및 보고된 이상반응들이 아래에 요약되어 있다.
표. CMV 망막염의 유지요법으로 간시클로비르 정맥주사와 캡슐을 비교한 임상시험 중 피험자의 5% 이상에서 보고된 통합 특정 이상반응

이상반응	유지요법 연구	
	간시클로비르 IV (n=179)	간시클로비르 캡슐 (n=326)
발열	48%	38%
설사	44%	41%
백혈구 감소증	41%	29%
빈혈	25%	19%

총 카테터 관련 이상반응	22%	6%
카테터 감염	9%	4%
카테터 패혈증	8%	1%
기타 카테터 관련 이상반응	5%	1%
패혈증	15%	4%
식욕감소	14%	15%
구토	13%	13%
감염	13%	9%
발한	12%	11%
오한	10%	7%
말초신경병	9%	8%
혈소판 감소증	6%	6%
소양감	5%	6%

-망막박리 : CMV망막염 환자에서 간시클로비르 치료개시 전 및 후 모두에서 망막 박리가 관찰되었으나, 간시클로비르 치료와의 관련성은 알려져 있지 않다. 간시클로비르 정맥주사 투여군의 11% 및 캡슐 투여군의 8%에서 망막박리가 나타났다.

표. CMV 망막염 치료에 대한 임상시험에서의 특정 임상검사치 이상

임상검사치 이상	CMV 망막염 치료*	
	간시클로비르 IV‡ 5mg/Kg/day	간시클로비르 캡슐† 3,000mg/day
대상 환자수	175	320
호중구 감소증 : ANC/㎕		
< 500	25%	18%
500 ~ < 750	14%	17%
750 ~ < 1000	26%	19%
빈혈 : 헤모글로빈 g/dl		
< 6.5	5%	2%
6.5 ~ < 8.0	16%	10%
8.0 ~ < 9.5	26%	25%
혈청 크레아티닌 :		
≥ 2.5 mg/dL	2%	1%
≥ 1.5 - < 2.5	14%	12%

* Study ICM 1653, Study ICM 1774 및 Study AVI 034로부터의 자료

† 평균 치료기간 = 재유도 치료기간을 포함 91일

‡ 평균 치료기간 = 재유도 치료기간을 포함 103일

2) 이식 환자 : 이식 환자에서의 CMV질환예방을 위한 간시클로비르 정맥주사 3건의 비교 임상시험이 실시되었다. 이들 임상시험도중 보고된 임상검사 자료 및 이상반응이 아래표에 요약되어있다.
임상실험실 검사 : 아래 도표에는 관찰된 호중구 감소증 및 혈소판 감소증의 빈도가 나타나 있다.

비교임상시험 중 임상검사치 이상- 간시클로비르 IV, 위약 또는 대조약을 투여한 장기이식 환자				
	간시클로비르 IV			
	동종 심장이식*		동종골수이식†	
	간시클로비르 IV (n=76)	위약 (n=73)	간시클로비르 IV (n=57)	대조군 (n=55)
호중구 감소				

ANC＜500/㎕	4%	3%	12%	6%
ANC 500 ~ 1000/㎕	3%	8%	29%	17%
총 ANC≤1000/㎕	7%	11%	41%	23%
혈소판 감소증				
혈소판수＜25,000/㎕	3%	1%	32%	28%
혈소판수 25,000~50,000/㎕	5%	3%	25%	37%
총 혈소판수≤50,000/㎕	8%	4%	57%	65%
*Study ICM 1,496. 평균치료기간 = 28일				
†Study ICM 1,570 및 ICM 1,689 평균치료기간 = 45일				

아래 도표에는 이들 비교임상에서 관찰된 혈청 크레아티닌치의 증가 빈도가 나타나 있다.

비교임상 중 혈청 크레아티닌 레벨 – 간시클로비르 IV 또는 위약을 투여한 장기이식 환자						
	동종심장이식 ICM 1,496		동종골수이식 ICM 1,570		동종골수이식 ICM 1,689	
혈청 크레아티닌 레벨(mg/dL)	간시 클로비르 IV (n=76)	위약 (n=73)	간시 클로비르 IV (n=20)	대조군 (n=20)	간시 클로비르 IV (n=37)	위약 (n=35)
≥2.5	18%	4%	20%	0%	0%	0%
≥1.5~＜2.5	58%	69%	50%	35%	43%	44%

3) CMV 망막염과 이식 환자에 대한 임상시험에서의 기타 이상반응 : 후천성 면역 결핍증환자 또는 이식 환자에 대한 간시클로비르 정맥주사 또는 캡슐 임상시험에서 약물이상반응은 아래와 같다. 다음 이상반응은 3명 이상에서 발현된 것들이다.

-혈액 및 림프계 : 범혈구 감소증, 골수부전

-심장 : 부정맥

-귀 및 미로계: 귀 통증, 난청, 이명

-눈: 눈 통증, 결막염, 황반부종, 시력이상, 초자체 이상

-위장관계 : 구역, 복통, 고창, 삼킴곤란, 복부팽만, 췌장염, 위장관 천공, 입안건조, 구강 궤양, 변비, 소화불량, 트림

-전신 및 투여부위 상태: 피로, 부종, 다발성 장기부전, 무력증, 흉통, 주사부위 염증, 권태감, 통증

-면역계: 과민반응

-감염: 구강칸디다증을 포함한 칸디다 감염, 상기도감염, 인플루엔자, 요로감염, 연조직염

-검사 : 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 간기능 이상, 크레아티닌 청소율 감소, SGOT 증가, SGPT 증가

-대사 및 영양이상: 체중감소

-근골격계 및 연결조직: 등통증, 근육경련, 관절통, 다리 경련, 근육통, 근무력증

-신경계 : 두통, 감각이상, 감각저하, 미각장애, 진전, 현기증, 불면증, 발작, 기면

-정신계: 우울, 착란, 불안, 초조, 정신병장애, 비정상적 사고, 비정상 꿈

-신장 및 비뇨기계 : 신부전, 신기능 이상, 빈뇨, 혈뇨

-호흡기계, 흉부 및 종격동 : 기침증가, 호흡곤란

-피부 및 피하조직 : 탈모, 피부건조, 피부염, 두드러기, 발진

-혈관계: 정맥염, 저혈압, 고혈압, 혈관확장

4) 간시클로비르 정맥주사, 캡슐의 시판후 조사에서 보고된 이상반응 : 다음 이상반응은 간시클로비르 정맥주사 및 캡슐 허가후에 확인된 것들이다. 이들은 크기를 알 수 없는 환자군에서 자발적으로 보고된

것이므로, 발생율을 추정하거나 약물노출과의 인과관계를 설정하는 것이 불가능하다.
-혈액 및 림프계 이상: 무과립구증, 과립백혈구감소증, 용혈성 빈혈
-심장 이상: 심정지, 심전도 이상, Torsades de Pointes, 심실성 빈맥
-선천성, 가족성 및 유전성 이상: 선천성 기형
-내분비 이상: ADH 분비 이상
-눈 이상: 백내장, 안건조
-위장관계 이상: 장궤양
-간담도계 이상: 담석증, 담즙정체, 간부전, 간염
-면역계 이상: 알레르기 반응, 아나필락시스, 맥관염
-검사: 혈중 트리글리세리드치 상승
-대사 및 영양이상: 산혈증, 고칼슘혈증, 저 나트륨혈증
-근골격계 및 연결조직 이상: 관절염, 횡문근 융해증
-신경계 이상: 이상감각, 언어장애, 추체외로 이상, 안면마비, 기억상실, 후각상실, 척수증, 뇌혈관사고, 동안신경 마비, 언어상실증, 뇌병증, 두개내압항진
-정신계 이상: 환각, 자극과민성
-신장 및 비뇨기계 이상: 용혈성 요독증 증후군, 신세관 이상
-생식기계 및 유방 이상: 고환위축, 불임
-호흡기, 흉부 및 종격동 이상: 기관지연축, 폐 섬유증
-피부 및 피하조직 이상: 스티븐-존슨 증후군, 박탈성 피부염
-혈관 이상: 말초 허혈

5. 일반적 주의

1) 간시클로비르의 임상시험에서 최대 단회 투여용량은 1시간에 걸친 6mg/kg의 정맥내 주입이다. 더 높은 용량에서는 독성이 증가되었다. 보다 빠르게 정맥내 주입시에도 독성의 증가가 나타날 수 있다. 이 약의 정맥주사는 적절한 수분공급과 함께 실시해야 한다.
2) 이 약의 pH가 높기 때문에(pH 11), 정맥주사용 수액제로 더 희석하더라도 정맥점적주사 부위에 정맥염 및/또는 통증이 나타날 수 있다.
3) 이 약의 정맥 주사용액을 정맥내 주입 시에는 신속한 희석과 분포를 위하여 혈류가 정상인 정맥에만 투여해야 한다.
4) 간시클로비르는 신장을 통해 배설되기 때문에 신기능이 정상인 경우에 배설이 정상적으로 이루어진다. 신기능 장애 시에는 용량을 조절하여야 한다. 이러한 용량 조절은 크레아티닌 청소율 실측치나 예상 크레아티닌 청소율에 의해 이루어져야 한다.
5) 심각한 이상반응이 보고된 바 있으므로, 싸이토메갈로 바이러스 감염증으로 확정진단된 환자 혹은 임상적으로 싸이토메갈로 바이러스 감염증이 강하게 의심되는 환자에 있어서는 치료상 효과가 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 그리고, 확정진단에 사용되는 검사에는 다음의 것이 있는데 이 약 투여에 해당된다고 할 수 있는 경우에는 다음과 같은 검사에 의해 확정진단을 실시하도록 권장한다.
① 안과학적 검사에 의해 싸이토메갈로 바이러스 망막염의 확인
② 조직배양법에 의해 싸이토메갈로 바이러스의 확인
③ 형광 항체법에 의해 싸이토메갈로 바이러스 특이항원의 확인
④ DNA probe를 이용한 유전자진단 검사
⑤ 생검검체 중의 싸이토메갈로 바이러스 봉입체 확인 등의 조직학적 검사
⑥ 혈청학적 검사에 의해 싸이토메갈로 바이러스 항체 상승확인

또한, 특히 약물 투여시에는 사용상의 주의, 용법·용량을 잘 지키도록 한다.
6) 중증의 CMV 감염증 외에는 간시클로비르에 대한 유효성, 안전성은 평가되지 않았으므로, 선천적 또는 신생아의 CMV 질환, 비면역장해환자의 감염 등에는 사용하지 않는 것이 좋다.
7) 호중구 감소, 혈소판 감소등의 심각한 이상반응이 나타나는 일이 있으므로, 투여 개시후 14일간은 매 2일마다 백혈구등 혈액학적 검사를 실시한다. 또, 유지투여에 있어서도 1주일마다 백혈구등의 혈액학적 검사를 실시한다.
8) 환자를 위한 정보
① 모든 환자들에게 간시클로비르의 주요 독성은 과립구 감소증(호중구 감소증), 빈혈 및 혈소판 감소증이며, 투약중단을 포함하는 용량조절이 요구될 수도 있음을 알려주어야 한다. 치료도중 혈구수의 면밀한 관찰의 중요성을 강조해야 한다.
환자들에게는 간시클로비르가 동물실험에서 정자 생성 감소를 초래했으며 사람에게서 불임을 초래할 수도 있음을 알려주어야 한다. 가임여성에게는 간시클로비르가 동물실험에서 기형을 초래했음을 알려주어야 하며, 임신중에 사용해서는 안된다. 가임 여성은 약물투여 중 및 투여 후 최소 30일간 효과적인 피임을 해야 한다. 남성의 경우에는 이 약 치료도중 및 치료후 최소 90일 동안 피임기구를 사용하도록 알려주어야 한다.
환자들은 간시클로비르가 동물실험에서 종양을 유발하였음을 알아야 하며, 사람에 대한 정보는 없으나, 간시클로비르가 발암물질로 작용할 가능성이 있음을 고려해야 한다.
② 후천성 면역 결핍증 및 CMV망막염 환자 : 간시클로비르는 CMV망막염 특효약은 아니며, 면역기능 장해환자는 치료도중 또는 치료후 계속하여 망막염이 진행될 수도 있다. 환자들은 이 약으로 치료를 받는 동안 최소 4~6주마다 안과학적 검사를 받도록 해야 한다. 후천성 면역 결핍증 환자는 지도부딘을 복용중일 수도 있다. 환자들 중 일부는 간시클로비르와 지도부딘 병용치료를 감내하지 못할 수도 있으며 중증 과립구 감소증(호중구 감소증)이 초래될 수도 있다. 어떤 후천성 면역 결핍증 환자들은 디다노신을 복용중일 수도 있으며, 간시클로비르와 디다노신의 병용치료에 의해 디다노신 농도가 심각하게 증가될 수도 있다.
③ 장기 이식환자 : 장기 이식환자에게는, 임상시험에서 간시클로비르 정맥주사를 투여했던 이식환자, 특히 싸이클로스포린 및 암포테리신 B와 같은 신독성이 있는 약물들을 병용투여했던 이식환자에서 신기능 장애 발생빈도가 높다는 것을 알려주어야 한다. 대부분의 경우 가역성인 이 독성에 대한 특이적인 작용기전은 알려져 있지 않으나, 임상시험에서 간시클로비르 정맥주사 투여군에서의 신기능장애 발생율이 위약투여군보다 더 높았다는 사실은 간시클로비르 정맥주사에 의한 신기능 장애 가능성을 시사해 준다.
9) 이 약을 투여받는 환자에서 발작, 어지러움, 운동실조, 착란, 혼수 등이 유발 될 수 있으므로 운전 및 기계 조작 등 주의를 요하는 작업에 영향이 있을 수 있다(4. 이상반응항 참조).

6. 상호작용

1) 이미페넴실라스타틴 : 간시클로비르와 이미페넴-실라스타틴 병용투여 환자에서 전신발작이 보고된 바 있고 이 두 약의 약력학적 상호작용은 배제될 수 없다. 병용투여에 따른 이점이 이 위험성을 상회할 경우에만 병용투여한다.
2) 지도부딘 : 지도부딘과 간시클로비르 모두 병용투여 시 잠재적으로 호중구감소증, 빈혈, 약력학적 상호작용을 유발할 수 있다. 일부 환자는 두 약물의 전체 용량 병용 투여를 견디지 못할 수 있다.
3) 디다노신 : 디다노신을 정맥용 간시클로비르와 병용 투여 하였을 경우, 혈중농도가 일관되게 상승되는 것으로 나타났다. 5 및 10mg/kg/day의 간시클로비르를 정맥 투여시 디다노신의 AUC는 38%에서 67%까지 상승하였고, 이는 이들 약물의 병용투여시 약동학적 상호작용이 있음을 보여준다. 간시클로비르의 농도에 대해서는 유의한 영향이 없었다. 그러나, 두 약물을 병용했을 경우 디다노신 독성(예, 췌장염)의

우려가 있으므로 이에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
4) 프로베네시드 :경구용 간시클로비르와 병용시 프로베네시드는 간시클로비르 신장 청소율을 통계학적으로 유의하게 감소시켰으며(20%) 이로 인해 간시클로비르 약물노출이 통계학적으로 유의하게 증가되었다(40%). 이러한 변화는 신세뇨관 배설에 대한 두 약물의 경쟁과 관련된 상호작용 메커니즘과 일치한다. 따라서, 프로베네시드와 이 약 병용 시 간시클로비르 독성에 대해 환자를 주의 깊게 모니터하여야 한다.
5) 마이코페놀레이트 모페틸 : 권장 용량의 경구 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)과 간시클로비르 정맥주사의 병용투여시험 결과 및 MMF와 간시클로비르의 약물동태에 대한 신기능 장애의 영향을 고려해 볼때, 이 두 약물의 병용투여는 (신세뇨관 배설에 경쟁 가능성이 있음) MPAG 및 간시클로비르 농도의 상승을 유발할 것으로 기대된다. 마이코페놀렌산(MPA) 약물동태의 유의한 변화는 예상되지 않으므로 MMF의 용량조절은 필요치 않다. MMF 및 간시클로비르를 병용투여 받는 신장애 환자의 경우 간시클로비르의 권장용량을 준수하고 면밀한 환자 모니터링을 실시해야 한다.
6) 잠재적 약물상호작용 : 간시클로비르가 골수억제 또는 신장애와 연관이 있는 것으로 알려진 다음의 약물과 병용 시 독성이 증가될 수 있다.
:뉴클레오사이드 유사체(지도부딘, 디다노신, 스타부딘), 면역억제제(사이클로스포린, 타크롤리무스, 미코페놀레이트 모페틸), 항암화학요법제(독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 수산화요소)와 감염치료제(트리메토프림/설폰아마이드, 답손, 암포테리신 B, 플루사이토신, 펜타미딘)
이러한 약물들은 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 병용투여 되어야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 간시클로비르 정맥투여 후 토끼 및 마우스에서 배자독성이, 또한 토끼에서 최기형성이 나타났다. 간시클로비르 60mg/kg/일 및 108mg/kg/일(AUC에 의한 비교시 인체 노출량의 2배)를 각각 투여한 토끼 및 마우스의 최소 85%에서 태자흡수가 나타났다. 토끼에서 관찰된 효과에는 태자 발육지연, 배자치사, 최기형성 및/또는 모체 독성 등도 포함되어 있으며, 형성부전기관(신장 및 췌장), 수두증 및 하악단소증 등의 기형이 발생되었다. 마우스에서는 모체/태자 독성과 배자 치사가 관찰되었다.
짝짓기 전, 임신중 및 수유기중의 암컷 마우스에 매일 간시클로비르 90mg/kg/을 정맥투여시 월령 수컷 새끼에서 위 비선부에서의 병리학적 변화는 물론 고환 및 정낭 발육부전이 나타났다. AUC에 의해 평가한 마우스에서의 약물노출량은 사람 AUC의 약1.7배였다.
간시클로비르는 사람 권장용량에서 기형유발 또는 배자 독성을 나타낼 수도 있다.
동물 시험에서 간시클로비르는 생식독성 및 기형유발과 관련성이 있었다. 임신여성에서 간시클로비르 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 그러나 간시클로비르는 태반을 통해 쉽게 확산되므로 모체에 대한 이점이 태아에 대한 위험성을 상회할 경우에만 투여토록 한다.
가임 여성은 약물투여 중 및 투여 후 최소 30일간 효과적인 피임을 하도록 한다. 남성의 경우, 여성 파트너가 임신의 위험이 없다는 확신이 없다면 이 약 투여 중 및 투여 후 최소 90일간 피임을 하도록 한다.
2) 수유부 : 출생전후 발달에 대한 간시클로비르의 영향은 연구되지 않았다. 그러나 간시클로비르가 모유로 분비되어 수유중인 영아에서 중대한 이상반응을 유발할 가능성을 배제할 수 없다. 수유부를 대상으로 한 임상시험 자료는 없으나 동물시험에서 간시클로비르가 수유 중인 랫트의 모유로 이행되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유부에 이 약 투여시 가능한 이점을 고려하여 약물 투여 중단이나 수유중단을 결정해야 한다. 이 약의 최종 투여후 수유재개시까지의 안전한 최소간격은 알려져 있지 않다.
3) 생식력 장애 : 암컷 마우스에 간시클로비르 90mg/kg/일(AUC에 의한 비교시 5mg/kg투여후의 인체 노출량의 약 1.7배) 투여에 의해 짝짓기 형태의 감소, 수정률 감소 및 배자 치사율 증가를 야기시켰다. 간시클로비르를 0.2~10mg/kg 경구 또는 정맥투여시 수컷 마우스에서 번식력의 감소가 또한 마우스 및 개

에서 정자 생성 감소가 나타났다. 각 동물 종에서 독성을 나타내는 최저용량에서의 전신 약물 노출량(AUC)은 인체 권장 정맥내 투여량의 0.03~0.1배였다.
임상시험에서 신장 이식 환자의 CMV 예방을 위해 200일까지 1일 1회 발간시클로비르 900mg을 투여 받은 환자군과 투여 받지 않은 대조군을 비교하였다. 정자생성은 발간시클로비르 투여 기간 동안 억제되었다. 치료 중단 약 6개월 후 추적조사에서 환자군의 평균 정자수는 대조군과 비슷하였다.

8. 소아에 대한 투여

1) 신생아와 영아에서 혈구감소증이 발생할 확률이 더 높으며, 이들 연령대에서 혈구 수를 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 소아 환자의 경우 간 기능 이상, 신장 기능, 위장관을 통한 수분 손실에 대한 모니터링 또한 권장된다.
2) 선천적 또는 신생아 CMV감염 치료를 포함하여, 소아에서의 간시클로비르의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 장기간 투여시의 발암성 및 생식독성 때문에 소아에게 이 약을 투여시에는 매우 주의하여야 한다. 소아에의 투여는 조심스러운 평가후, 치료상의 이점이 위험성을 상회할 경우에만 투여해야 한다.
3) 중증 CMV 감염증때문에 간시클로비르 정맥주사를 투여했던 120례의 면역기능 장해 임상 참여 소아환자에서 보고된 이상반응들은 성인에서의 이상반응들과 유사하였다. 과립구 감소증(17%)및 혈소판 감소증(10%)이 가장 흔히 보고된 이상반응이었다.
4) 16례의 생명 또는 시력을 위협하는 CMV감염 소아환자(8개월~15세)를 대상으로 간시클로비르 정맥주사액에 대한 공개 약물동력학 시험을 실시하였다. 1례 이상의 소아에서 나타난 이상반응은 다음과 같다 : 저칼륨혈증(4/16, 25%), 비정상 신기능(3/16, 19%), 패혈증(3/16, 19%), 혈소판 감소증(3/16, 19%), 백혈구 감소증(2/16, 13%), 응고장해(2/16, 13%), 고혈압(2/16, 13%), 폐렴(2/16, 13%), 면역계 장해(2/16, 13%).
5) 12세 이하의 CMV망막염 환자에 대한 간시클로비르 정맥주사 치료 경험은 매우 제한되어 있다. 소아 2례(9세 및 5세)를 각각 23개월 및 9개월 치료시 망막염의 개선 또는 안정화를 보였다. 이들 소아환자는 2.5mg/kg 1일 3회의 유도요법 치료를 받은 후 주5~7일 동안 매일 6~6.5mg/kg 1회투여의 유지치료를 받았다. 1일1회의 유지 치료중 망막염이 진행되어 이들 소아는 5mg/kg 1일 2회 용법으로 치료하였다. 유사한 유도요법 치료를 받은 다른 2례의 소아환자(2.5세 및 4세)의 경우에는 단지 부분적인 치료반응을 보이거나 반응을 보이지 않았다. T-세포 기능장해를 보이는 6세의 소아는 2-5mg/kg/24시간 용량으로 간시클로비르 정맥주사를 연속 점적 주입하는 3개월 동안 망막염이 안정화 되었다. 과립구 감소증 때문에 연속점적 주입을 중단하였다.
6) 위약대조 비교임상을 실시한 72례의 골수이식 환자중 11례는 3~10세의 소아환자들이었다(5례 : 간시클로비르 정맥주사 투여군, 6례 : 위약 투여군). 이들 소아환자 중 간시클로비르 정맥주사 투여군 5례는 5mg/kg 1일 2회 용량을 7일까지 투여하였다. 4례는 5mg/kg을 1일 1회씩 이식수술후 100일까지 투여하였다. 결과는 성인이식환자에서와 유사하였다. 위약 투여군 소아환자 6례 중 2례에서 CMV폐렴이 발생하였으나 간시클로비르 정맥주사 투여군 5례에서는 한 건도 발생되지 않았다. 소아 환자에서의 이상반응 양상은 성인에서 관찰된 것과 유사하였다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 간시클로비르의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 65세 이상의 고령자에서의 연구는 진행되지 않았다. 연령이 증가함에 따라 신청소율이 감소되므로 고령자에서는 신기능을 고려하여 투여되어야 한다. 이 약 투여 전 또는 투여 중에 신기능을 평가하는 등 특별한 주의가 필요하다.

10. 신장애 환자

1) 신장애 환자는 신 청소율 감소로 인해 간시클로비르의 반감기 및 혈장/혈청 농도가 증가될 수도 있으므로 이 약 사용시 주의해야 한다.
2) 혈액 투석에 의해 간시클로비르의 혈장 농도가 약 50%까지 감소된 바 있다.

11. 간장애 환자

간장애 환자에서 간시클로비르의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

12. 임상검사치에의 영향

1) 이 약을 투여중인 환자에서 호중구 감소, 빈혈 및 혈소판 감소 등이 흔히 나타나기 때문에(이상반응 항 참조), 이들 약제를 투여중인 환자들, 특히 과거에 간시클로비르나 다른 뉴클레오시드 동족체에 의해 백혈구 감소가 나타났던 환자들이나 치료 시작시 호중구 수가 1,000개/㎕이하인 환자들은 전혈구수 및 혈소판수를 자주 검사하는 것이 좋다.
2) 신장애 환자의 경우 용량을 조절해야 하며, 또한 간시클로비르를 정맥주사 투여 중인 신장이식 환자에서 혈청 크레아티닌 증가가 관찰된 바 있으므로 혈청크레아니틴치 또는 크레아티닌 청소율을 주의하여 관찰해야 한다.

13. 과량투여시의 처치

1) 17례의 환자(성인 13례, 2세이하 소아 사례)에서 간시클로비르 정맥주사의 과량투여가 보고되었다. 5례에서는 다음 용량의 과량 투여 후에도 이상반응이 나타나지 않았다 : 3일간 11mg/kg, 7회투여(성인), 3,500mg 단회투여(성인), 500mg(72.5mg/kg) 단회 투여후 48시간 복막투석(4개월령 소아), 약 60mg/kg 단회 투여후 교환수혈(18개월령 소아), 31mg대신 500mg 2회투여(21개월령 소아)
2) 간시클로비르 정맥주사를 연속 2일간 3,000mg/day 용량으로 투여한 후천성 면역 결핍증 및 CMV장염 병발 성인 환자 1례에서는 비가역성 범혈구감소증이 발현되었다. 이 환자는 단기간의 투석을 요하는 신부전 및 위장관 증상의 악화도 나타났다. 범혈구감소증은 수개월 후 사망시까지 지속되었다. 과량투여에 의해 보고된 기타 이상반응들은 다음과 같다 : 지속성 골수 억제(성인 1례에서 6,000mg 단회 투여후 호중구 감소증 및 혈소판 감소증), 가역성 호중구 감소증 또는 과립구 감소증(4일간 8mg/kg/일 내지 25mg/kg 단회 용량 범위로 과량투여한 성인 4례), 간염(10mg/kg/일 투여 성인 1례, 체중 2kg 유아에 40mg/kg 단회투여), 신독성(성인 1례에서 500mg 단회투여후 일과성의 혈뇨 악화, 성인 1례에서 5,000~7,000mg 단회투여후 크레아티닌치 증가 <5.2mg/dl>), 발작(발작질환이 알려져 있는 성인 1례에서 9mg/kg을 3일간 투여). 간시클로비르 정맥주사 0.4ml(0.1ml 대신)을 초자체내에 투여한 성인 환자 1례에서는 일시적인 시력상실 및 주사액 용적과 관련된 안내압 증가에 이어 중심 망막동맥 폐색이 나타났다.
3) 간시클로비르를 과량투여하였던 5례 중 2례에서 비가역성 호중구감소증이 보고된 바 있다. 신장이 없는 환자에 있어서 간시클로비르가 혈액 투석 뿐 만 아니라 관류에 의해서도 투석될 수 있음이 발견된 바 있으므로, 과량투여시 투석 및 수화(hydration)가 이 약의 혈장 중 농도를 보다 빨리 낮추는데 효과적일 가능성이 있다. 간시클로비르를 500mg/kg의 고용량으로 단회 투여한 동물실험에서 나타난 독성은 구토, 타액분비 항진, 식욕부진, 혈액성 설사, 무활동, 혈구감소증, 간기능검사치 및 BUN 이상, 고환 위축 및 치사이다.
4) 간시클로비르 정맥주사 과량투여로 인한 몇몇 치명적 결과가 임상시험과 시판 후 조사로부터 얻어졌다. 일부 과량투여 사례에서는 이상반응이 보고되지 않았다. 대부분의 환자는 다음 이상반응 중 한 가지 이상을 경험하였다.
- 혈액학적독성 : 범혈구감소증을 포함한 골수억제, 수질형성부전, 백혈구감소증, 호중구감소증, 과립구감소증
- 간독성 : 간염, 간기능장애

- 신독성 : 기존 신장애 환자에서 혈뇨의 악화, 급성신부전, 크레아티닌상승
- 위장관계 독성 : 복통, 설사, 구토
- 신경독성 : 전신 떨림, 발작
이 약을 과량 투여한 환자의 혈청 농도를 낮추는데 혈액투석과 수분공급이 유용할 수 있다.

14. 적용상의 주의
조제하는 동안과 조제 후 바이알의 외부 표면 및 작업대를 닦아낼 때에는 일회용 장갑을 착용하는 것이 권장된다.
배합금기
이 약을 다른 정맥투여용 의약품과 혼합하지 않는다.

1) 간시클로비르 정맥주사액 조제법
투명 10ml 용적 유리바이알 1개에는 간시클로비르 500mg이 함유되어 있다. 바이알 내용물은 다음과 같은 방법으로 조제하여 투여한다.

1. 바이알 내용물
a. 바이알을 흔들어 섞는다.
b. 바이알의 이물 혼입이나 변색여부를 육안으로 확인한다. 이물 혼입이나 변색이 관찰될 경우 그 바이알은 버린다.

2. 정맥주입액
환자의 체중에 따라 바이알로부터 적당한 용적(간시클로비르 농도 50mg/ml)을 취하여, 1시간에 걸쳐 정맥내 주입할 수 있도록 아래 정맥주사용 용액중의 하나(일반적으로 100ml)에 혼합한다. 10mg/ml이상의 주입농도는 권장되지 않는다. 화학적 및 물리학적으로 간시클로비르 정맥 주사와 배합 가능한 것으로 알려진 정맥주사용 용액은 다음과 같다 : 0.9% 염화나트륨 주사액, 5% 포도당 주사액, 링거액, 링거-락테이트액

2) 취급 및 폐기
이 약의 취급 및 정맥 주사액의 조제 시에는 주의해야 한다. 이 약의 파손에 의한 노출을 피하기 위해 폴리에칠렌 장갑과 안전유리를 사용하는 것이 좋다. 이 약은 알카리성(pH 11)이다. 이 약은 피부 또는 점막과의 직접 접촉은 피해야 한다. 접촉시에는 비누와 물로, 그리고 눈과 접촉시에는 깨끗한 물로 완전히 세척해야 한다. 간시클로비르에는 몇가지 항종양제의 특성(예 : 발암성, 변이원성)이 있으므로, 항암제에 대한 지침에 따른 취급 및 폐기를 고려해야 한다.
의약품을 주변 환경으로 배출하는 것은 최소화되어야한다. 의약품을 폐수나 가정폐기물로 버려서는 안된다. 주사기 및 기타 의료용 예리물의 사용 및 폐기 시 아래의 사항을 반드시 시켜야한다.
-주사침과 주사기를 절대 재사용하지 않는다.
-사용한 모든 주사침과 주사기는 전용폐기용기(sharps container)에 넣는다.
-국내 규정에 따라 모든 용기와 투여시스템을 폐기한다.

15. 저장상의 주의사항
정맥내 주입액은 희석 후 냉장보관(2-8℃)하여 24시간 이내에 사용해야하며 얼리지 않는다.

16. 기타

1) 발암성・변이원성: 마우스에 간시클로비르 20, 1,000mg/kg/일(AUC에 의한 비교시 사람 권장 정맥투여용량 5mg/kg 투여후 노출량의 각각 0.1 및 1.4배) 경구투여시 발암성이 나타났다. 1,000mg/kg/일 투여시 수컷 표피선, 암컷 및 수컷의 전위(비선성 점막), 암컷의 생식조직 (난소, 자궁, 유선, 음핵선 및 질) 및 간에서 종양 발생 빈도가 유의성 있게 증가되었다. 20mg/kg/일 투여시에는 수컷 표피선 및 하더선, 암컷 및 수컷의 전위, 암컷의 간에서 종양발생 빈도가 경미하게 증가되었다. 마우스에 간시클로비르 1mg/kg/일 투여시(AUC에 의한 비교시 사람 용량의 0.01배)에는 발암성이 관찰되지 않았다. 간에서의 조직구 육종을 제외하면 간시클로비르 유발 종양은 주로 상피 또는 맥관에서 발생되었다. 비록 마우스의 표피선, 음핵선, 전위 및 하더선이 인체에는 존재하지 않지만, 간시클로비르는 인체에서의 발암가능 물질로 간주되어야 한다.
간시클로비르는 각각 50~500 및 250~2,000㎍/ml의 농도에서 마우스 임파종 세포의 변이원성 및 시험관내 사람 임파구의 DNA 상해를 증가시켰다. 마우스 소핵시험에서, 간시클로비르는 150 및 500mg/kg(정맥주사)(AUC에 의한 비교시 인체 노출량의 2.8~10배) 용량에서는 염색체이상 유발을 나타냈으나, 50mg/kg용량(AUC에 의한 비교시 인체 노출량과 비슷)에서는 그렇지 않았다. 간시클로비르는 Ames 살모넬라 시험(농도 500~5,000㎍/ml)에서 변이원성을 나타내지 않았다.
2) 참고사항 : 발암성, 변이원성, 임신장해 및 임신항에서의 모든 용량 비교는 유지치료 기간 중의 용량인 5mg/kg을 단회 정맥 투여후의 사람 AUC에 근거하여 이루어졌다. 5mg/kg 단회 정맥점적 주사시와 비교하여, 인체 노출량은 정맥주사 초기치료(유도) 요법(5mg/kg 1일 2회)의 경우에는 2배가 되며, 캡슐에 의한 유지치료 요법(1,000mg 1일 3회) 시에는 약 1/2이 된다. 따라서 종간 교차 비교시 이 약의 정맥주사에 의한 정맥 초기 치료(유도) 요법시에는 2로 나누어 줘야 하며, 경구용 캡슐에 의한 유지치료 요법시에는 2배를 해주어야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(15-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	Pharmascience Inc.	캐나다	100, boul. de l' Industrie Candiac, QC, J5R 1J1 Canada
수입 (수입자)	파마사이언스코리아㈜	대한민국	서울특별시 서초구 서초중앙로 52 7층 (서초동, 영진빌딩)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토(접수번호: 20240134308)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2024.9.30.	2024.9.30.	2024.9.30.	2024.9.30.	2024.9.30.
보완요청 일자	2024.12.16.	2024.12.10.	2024.12.12.	2024.12.13.	2025.11.11.
보완접수 일자	2026.4.8.	2026.4.8.	2026.4.8.	2026.4.8.	2026.5.12.
최종처리 일자	2026.6.	2026.5.18.	2026.6.9.	2026.6.17.	2026.5.18.

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 현재 국내 동결건조분말주사제로 허가되어있는 간시클로비르 주사제를 용액주사제로 제형 변경하여 품목허가 받고자 하는 것으로,「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표 1] II. 자료제출의약품 중, 7. 동일투여경로의 새로운 제형 의약품에 해당됨.
- 신청품목의 효능·효과, 용법·용량은 기허가 품목 바이알의 재구성 과정을 제외하고는 기허가 품목과 동일하고, 주성분의 종류와 분량 및 환자에게 투여되는 최종 농도가 기허가 품목과 동일하며, 첨가제의 종류가 동일하므로 대조약과의 이화학적동등성자료를 제출하였으며, 품목허가에 적합함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 629, 기타의 화학요법제
- 약리작용 기전: 간시클로비르는 2'-deoxyguanosine의 합성 유사체로, 세포 배양 및 생체 내에서 인간 Cytomegalovirus(CMV)의 복제를 억제함.
- 기타 약물의 간단한 설명: 면역장애환자의 중증 CMV 감염 질환의 치료 및 장기이식 후 약물유도성 면역억제 환자의 CMV 질환 예방에 사용

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 이미 허가된 간시클로비르 동결건조 바이알 주사제를 용액 주사제(바이알)로 변경하여 동일투여경로의 새로운 제형으로 개발되었음.
- 국내에서 동일 주성분의 주사제로 허가된 품목은 "싸이메빈정주(간시클로버), ㈜종근당, 2002.10.7. 허가(공고대조약)"으로, 기허가 품목 바이알의 재구성 과정을 제외하고는 효능효과 및 용법용량이 동일하고, 주성분의 종류와 분량 및 환자에게 투여되는 최종 농도 및 첨가제가 기허가 품목과 동일함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 거대세포바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 질환

- 인간 거대세포바이러스 질환은 인간 헤르페스 바이러스 5형(Human Herpesvirus 5, HHV-5)에 의해 발생하는 질환으로, 정상 면역을 가진 사람에서는 대부분 증상이 없거나 경미한 증상만을 일으키지만 장기 이식으로 인한 면역 억제 환자의 경우 심각한 질병으로 이환될 수 있음.
- CMV 감염은 이식 후 초기 수개월 내에 가장 흔히 발생하며, 적절한 예방요법이 시행되지 않을 경우 대개 이식 후 3개월 이내에 발현됨. 발생 빈도는 공여자(donor)와 수혜자(recipient)의 혈청학적 상태에 따라 크게 달라지며, 고형장기이식의 경우 CMV 양성 공여자와 음성 수혜자(D+/R-) 조합에서 가장 높은 위험도를 보임.
- CMV 감염의 주요 임상증상은 발열, 골수 억제와 같은 전신 증상부터 폐렴, 위장관염, 간염 등 장기 침범 질환까지 다양하며, 중증으로 진행 시 생명을 위협할 수 있음. 또한 바이러스 자체의 직접적인 영향 외에도 면역

조절 효과를 통해 급성 거부반응 증가, 이식편 기능 저하 등 이식 예후 전반에 부정적인 영향을 미침.

- CMV 예방

- 이식 환자에서 CMV 질환을 예방하기 위한 관리 전략은 크게 예방적 항바이러스제 투여와 선제적 치료요법으로 구분됨.
- 예방적 항바이러스제 투여: 이식 직후 또는 특정 시점부터 일정 기간(대개 3-6개월) 동안 고위험군 환자에게 CMV 감염 여부와 관계없이 항바이러스제를 투여하는 방식으로, 이는 바이러스 증식을 선제적으로 차단하여 CMV 감염 및 관련 합병증을 예방하는 데 그 목적이 있음. 일반적으로 ganciclovir 및 valganciclovir 투여가 추천되며, letermovir 투여 또한 가능함.
- 선제적 치료요법: 모든 환자에게 예방적으로 약물을 투여하지 않고, 정기적인 바이러스 모니터링(CMV PCR 등)을 통해 바이러스 수치가 특정 임계치 이상으로 상승한 경우에만 항바이러스제를 투여하는 방법임. 모니터링 중 바이러스 또는 항원이 검출될 경우, 해소 시까지 최소 2주 이상의 ganciclovir 또는 valganciclovir 투여를 유지함.

- CMV 치료

- 일차 치료: 일반적으로 CMV 질환의 1차 치료제로 ganciclovir (혹은 valganciclovir)가 사용됨.
- 이차 치료: Ganciclovir에 내성을 보일 경우 2차 약제로 foscarnet, cidofovir, maribavir 투여를 고려할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

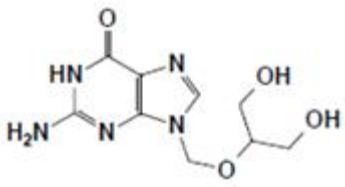
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(이화학적동등성시험 자료)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
간시클로버	Ganciclovir	$C_9H_{13}N_5O_4$ (255.24g/mol)	

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 (미생물한도, 엔도톡신) ■ 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)

배합목적	원료명
용해보조제, pH 조절제	수산화나트륨
pH 조절제	염산
용제	주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 사용기한: 재시험기간 제조일로부터 60개월 / 보관조건: 기밀용기, 25 ℃이하 보관

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차: LDPE 백 2차: Aluminium/PE composite bag 3차: Fiber drum	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함.
- Primary 안정성시험 배치(실생산 크기) 2개에 대해 장기 36개월 제출했으며, 1개 배치에 대해 장기 36개월, 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였음. 추가로 실생산 2개 배치에 대해 장기 6개월, 가속 6개월 안정성시험 자료 제출하였음.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ± 2℃ / 60 ± 5% RH	유리 바이알/고무마개/	기준 내 적합
가속시험	40 ± 2℃ /75% ± 5% RH	알루미늄 씰	기준 내 적합
가혹시험	ICH Q1B 광안정성 조건	Open	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 1~30°C 보관, 제조일로부터 24개월
- FDA: 15~30°C 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 안정성시험 자료로 종합적으로 검토했을 때 장기조건에서 간시클로버 다이머가 신청 사용기간 동안 증가하는 경향 있으나 장기조건에서 36개월까지 기준 적합하며, 가속 6개월 3배치에서 모두 기준 초과하지 않으므로 신청 사용기간 24개월 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청품목은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시)」제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품 중 7. 동일투여경로의 새로운 제형 의약품에 해당하며, 이화학적 동등성시험자료를 임상시험성적에 관한 자료로 갈음하여 제출하였음.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당사항 없음

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국- Ganciclovir sodium(500mg base/vial), PHARMASCIENCE INC, 허가일자 2017.08.12.
- 캐나다- Cytovene(ganciclovir for injection (as ganciclovir sodium) 500mg/vial), Cheplapharma Arzneimittel GmbH, 허가일자 1995.12.31.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 용액용동결건조분말주사제
  - 싸이메빈정주(간시클로버), ㈜종근당, 허가일자 2002.10.07.
  - 가비르정주500밀리그램(간시클로버), 제이텍바이오팜, 허가일자 2015.07.23.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	파마사이언스코리아(주)	**허가일**	2026.6.
제품명	피엠에스간시클로버주	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	
주성분 및 함량	- 1 바이알 (10 밀리리터) 중 간시클로버 500mg		
효능·효과	- 면역장애환자의 중증 CMV(Cytomegalovirus) 감염 질환의 치료 - 장기이식 후 약물유도성 면역억제환자의 CMV질환 예방 - 비면역장애환자나 신생아 또는 선천적인 CMV 감염에 대하여는 그 안전성과 유효성이 입증되지 않았다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 조혈 세포 감소증 및 관련 감염 및 출혈 · 과민반응 · 수태능 장애 · 기형 유발	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 사용성적조사: 시판일로부터 2년 이내 모든 투약 환자에 대한 안전성 조사	· 첨부문서 · 환자용사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
없음	-	-

* 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)