

조플루자정40밀리그램(발록사비르마르복실)((주)한국로슈)

가. 약제 정보

구 분	내 용						
심의 대상 구분	결정신청						
주성분 함량	baloxavir marboxil 40mg						
제형 및 성상	흰색 또는 미황색의 타원형 필름코팅정						
효능·효과	성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작한다.)						
용법·용량	증상이 나타난 지 48시간 이내에 이 약을 단회 경구투여한다. 성인 및 만 12세 이상 청소년: 체중에 따라 아래 표에 따라 투여한다.						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>체중 (kg)</th> <th>권장 경구 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 kg ~ <80 kg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 80 kg</td> <td>80 mg</td> </tr> </tbody> </table>	체중 (kg)	권장 경구 용량	40 kg ~ <80 kg	40 mg	≥ 80 kg	80 mg
	체중 (kg)	권장 경구 용량					
	40 kg ~ <80 kg	40 mg					
≥ 80 kg	80 mg						
의약품 분류	629, 기타의 화학요법제						
품목허가일	2019년 11월 22일						

나. 주요내용

(1) 대상 질환의 특성

- 인플루엔자 바이러스(Influenza virus A·B) 감염에 의한 급성 호흡기 질환.
- 주요 증상으로 고열(38~40℃), 마른기침, 인후통 등 호흡기 증상과 두통 근육통, 피로감, 쇠약감, 식욕부진 등 전신증상을 보이며, 그 외에도 콧물, 코막힘, 안구통, 구토, 복통 등이 동반될 수 있음.
- 대부분 경증으로 자연 치유되지만 노인, 영유아, 만성질환자, 임신부 등은 합병증 발생 또는 기저질환의 악화로 입원치료를 받을 수 있고 일부는 사망에 이를 수 있음.

(2) 약제 특성

- 신청품은 인플루엔자 바이러스 m-RNA 합성에 필요한 “cap-snatching” endonuclease를 억제하여 바이러스의 복제를 방지하는 CAP-엔도뉴클리아제 억제제로, 새로운 기전의 항바이러스제임¹⁾²⁾.
 - 기존에 인플루엔자 바이러스 감염증으로 허가받은 약제는 oseltamivir, zanamivir, peramivir가 있으며 모두 neuraminidase 억제제로 바이러스의 neuraminidase를 억제하여 바이러스 방출을 차단함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾에 새로운 기전으로 처음 개발된 약제로 언급되어 있음. 임상진료지침⁶⁾에서 급성의 단순 인플루엔자 환자에 사용하도록 추천함.

1) Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, 15e, 2018

2) Principles of Pharmacology for Respiratory Care. 3rd, 2019

3) Review of Medical Microbiology & Immunology: A Guide to Clinical Infectious Diseases, 15e, 2018

4) Principles of Pharmacology for Respiratory Care. 3rd, 2019

5) Harrison's principles of internal medicine, 20e, 2018

6) Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians, CDC(Centers for Disease Control and Prevention), 2019

(4) 임상시험 결과

- [CAPSTONE-1]⁷⁾ 12~64세 인플루엔자 환자(n=1064⁸⁾)를 대상으로 이중맹검, 위약 대조, oseltamivir 대조, 무작위배정, 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표로 증상 완화 시간(time to alleviation of symptom; TTAS)을 평가한 결과,
 - mTTAS(median TTAS)는 baloxavir 투여군은 53.7시간, oseltamivir 투여군은 53.8시간, 위약군은 80.2시간으로 위약군 대비 유의하게 개선됨(p<0.001).
 - Virologic 지표 평가 결과, 바이러스 검출 기간(duration of infectious virus detection)의 중앙값은 baloxavir 투여군이 oseltamivir 투여군 대비 48시간 감소함(p<0.001).
 - 안전성 평가 결과 처방과 연관된 부작용 발생 비율은 baloxavir 투여군에서 4.4%, oseltamivir 투여군에서 8.4%, 위약군에서 3.9%로 oseltamivir 투여군 대비 유의하게 감소하였음(p=0.009).

- [CAPSTONE-2]⁹⁾ 12세 이상 인플루엔자 합병증의 고위험군인 인플루엔자 환자(n=1163)를 대상으로 이중맹검, 위약 대조, oseltamivir 대조, 무작위배정, 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표로 증상 개선 시간(time to improvement of influenza symptoms; TTIS)을 평가한 결과,
 - mTTIS(median TTIS)는 baloxavir 투여군은 73.2시간, oseltamivir 투여군은 81.0시간, 위약군은 102.3시간으로 위약군 대비 유의하게 개선되었고(p<0.0001), oseltamivir 투여군 대비 개선은 통계적으로 유의하지 않았음.
 - 2차 평가지표 중 바이러스 검출의 지속 중단 시간(time to sustained cessation of infectious virus detection)의 중앙값은 baloxavir 투여군에서 위약군 및 oseltamivir 투여군 대비 96시간 감소하였음.
 - 안전성 평가 결과 부작용은 baloxavir 투여군 25%, 위약군 30%, oseltamivir 투여군 28% 환자에서 보고되었고, 가장 흔한 부작용은 기관지염, 부비강염, 설사, 메스꺼움이었음.

7) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med. 2018;379(10):913-923.

8) 성인(20~64세)은 baloxavir군(376명), oseltamivir군(377명), placebo군(193명) 2:2:1로 배정, 청소년(12~19세)은 baloxavir군(80명), placebo군(38명) 2:1로 무작위 배정함.

9) Michael G. Ison et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza(CAPSTONE-2):a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet infect dis. 2020.

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁰⁾¹¹⁾에서는 oseltamivir와 비교하여 조플루자정의 유효성, 안전성은 동등하거나 일부 나을 것으로 추정되며, 1회 경구 투여하는 복용편이성이 우수한 치료제로 복용순응도를 증가시킬 수 있는 장점이 있다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 oseltamivir 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(2020년 5월 13일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[629] baloxavir marboxil 경구제 (품명: 조플루자정40밀리그램)	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>○ 체중이 40kg 이상의 만 12세 이상 소아 및 성인 중 다음과 같은 환자에게 인플루엔자 초기증상(기침, 두통, 인후통 등 2개 이상의 증상 및 고열)이 발생한지 48시간 이내에 투여 시 요양급여를 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 인플루엔자 감염이 확인된 환자</p> <p>1) 신속항원검사 또는 중합효소연쇄반응법으로 인플루엔자 양성 확인된 경우</p> <p>나. 인플루엔자주의보 발표 시에는 다음과 같은 환자</p> <p>1) 만 65세 이상</p> <p>2) 대사장애(Metabolic disorders)</p> <p>3) 심장질환(Cardiac disease)</p> <p>4) 폐질환(Pulmonary disease)</p> <p>5) 신기능장애(Renal dysfunction)</p> <p>6) 간질환</p> <p>7) 혈액질환</p> <p>8) 신경계질환 및 신경발달 장애</p> <p>9) 장기간 아스피린 치료를 받고 있는 만 19세 이하 환자 등</p>

10) 대한항균요법학회()

11) 대한감염학회()

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본¹²⁾ 약가집에 수재되어 있음.

- 제외국 평가결과
 - 검색되지 않음.

12) 일본의 허가함량은 10, 20mg으로 함량이 달라 외국조정평균가 산출에서 제외 됨.