

펜시비어크림(펜시클로버)(한국콜마(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1그램 중 펜시클로버 10밀리그램
제형 및 성상	흰색의 크림제
효능·효과	단순포진 바이러스 감염증(입술포진)
용법·용량	1. 성인(16세 이상) 1) 이 약은 취침 시간을 제외하고 약 2시간 간격으로 환부에 바른다. 2) 치료는 4일간 계속하여야 하며 감염 후 증상이 나타나는 즉시 치료를 시작하는 것이 바람직하다. 2. 소아(16세 미만) 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
의약품 분류	269 (기타의 외피용약)
품목허가일	2019년 12월 30일

(1) 대상 질환의 특성

○ 단순포진 바이러스 감염증¹⁾²⁾³⁾

- (정의) 단순포진(Herpes simplex)이란 헤르페스 바이러스(human herpes viruses)에 속하는 단순포진 바이러스가 피부와 점막에 감염을 일으키는 질환으로 주로 수포(물집)가 발생하는 병임. 단순포진 바이러스에는 1형과 2형이 있는데, 단순포진 1형 바이러스 감염은 감기에 걸리거나 몸이 피곤한 경우 입가에 물집이 생기는 경우로 흔하게 발견할 수 있음.
- (원인) 단순헤르페스 바이러스(HSV-1, HSV-2; Herpesvirus hominis)는 세포막(envelope)을 가진 150nm 정도의 비교적 큰 DNA 바이러스로서, 점막 표면, 중추신경계와 내장기관을 침범하여 다양한 감염증을 유발함. 주로 단순포진 바이러스에 감염되어 체액이나 병변에서 바이러스가 배출되고 있는 사람과 육체적인 접촉을 한 경우 감염됨. 단순포진 바이러스는 일단 감염이 되면 병변이 소실된 후에도 바이러스는 소실되지 않고 신경조직인 후근 신경절에 잠복하게 되며, 스트레스나 염증과 같은 유발 요인이 발생하면 재발하여 증상을 일으키게 됨.
- (발병기전) 점막 표면이나 벗겨진 피부에 HSV가 노출되면 바이러스가 체내로 들어오고 표피와 진피세포 내에서 복제가 시작됨. 초기 HSV 감염은 대개 무증상이나, 증상 유무와 관계없이 감각 혹은 자율신경 말단에 감염을 일으킬 만한 정도의 충분한 바이러스 복제가 일어남. 감염 초기에 신경절과 인접한 신경조직에서 복제된 바이러스는 이후 말초 감각 신경을 거쳐 다른 점막 표면으로 퍼지게 됨.
- (치료) 점막 피부 및 내장의 HSV 감염은 항바이러스제 치료로 개선할 수 있음. HSV 감염의 치료로 승인된 모든 항바이러스제는 바이러스의 DNA 중합효소(DNA polymerase)를 억제하는데, 점막 피부 감염의 경우 acyclovir 및 famciclovir(*penciclovir의 전구약물), valacyclovir가 주된 치료법임.

1) 질병관리본부 국가건강정보포털(<http://health.cdc.go.kr>) >건강/질병 정보: 단순 포진

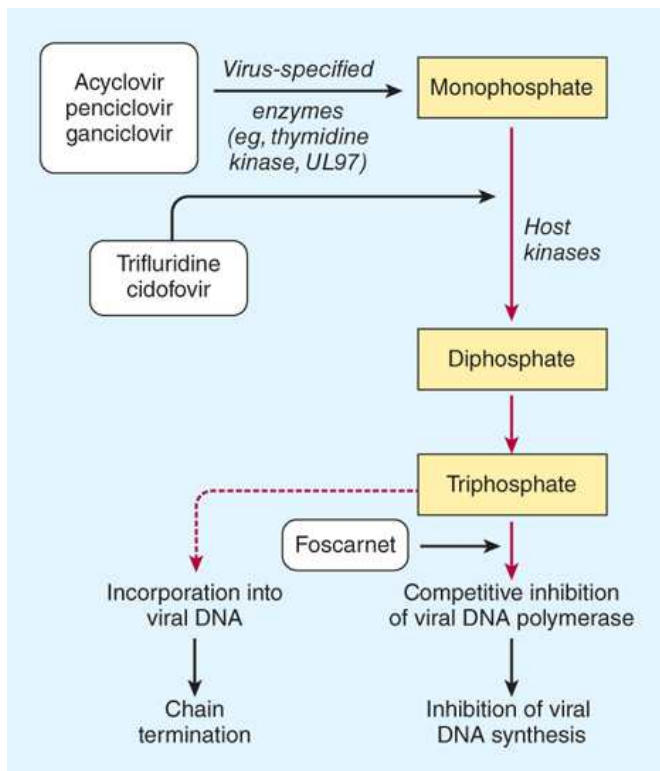
2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 187: Herpes Simplex Virus Infections

3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. >Chapter 62: Antiviral Agents (Nonretroviral)

(2) 약제 특성

- 신청품은 ‘단순포진 바이러스 감염증(입술포진)’에 허가된 항바이러스제로, 바이러스의 복제에 필요한 DNA 중합효소(DNA polymerase)를 억제하는 viral DNA polymerase inhibitor임⁴⁾⁵⁾.
- (작용기전) 신청품(penciclovir)은 바이러스의 thymidine kinase 및 숙주세포의 효소에 의해 triphosphate penciclovir로 전환된 후, 바이러스 복제에 필요한 DNA 중합효소의 경쟁적 대체제로써 바이러스 복제를 억제함.
- (기존 약제와의 비교) 신청품과 acyclovir는 화학 구조 및 작용기전 등이 유사하나, acyclovir가 DNA chain terminator로써 DNA 복제를 불가역적으로 차단하여 바이러스의 성장 및 복제를 억제하는 반면, penciclovir는 DNA의 연장을 불가역적으로 차단하지는 못 하는 차이점이 있음.

(그림) 항바이러스제(헤르페스 바이러스)의 작용기전⁶⁾



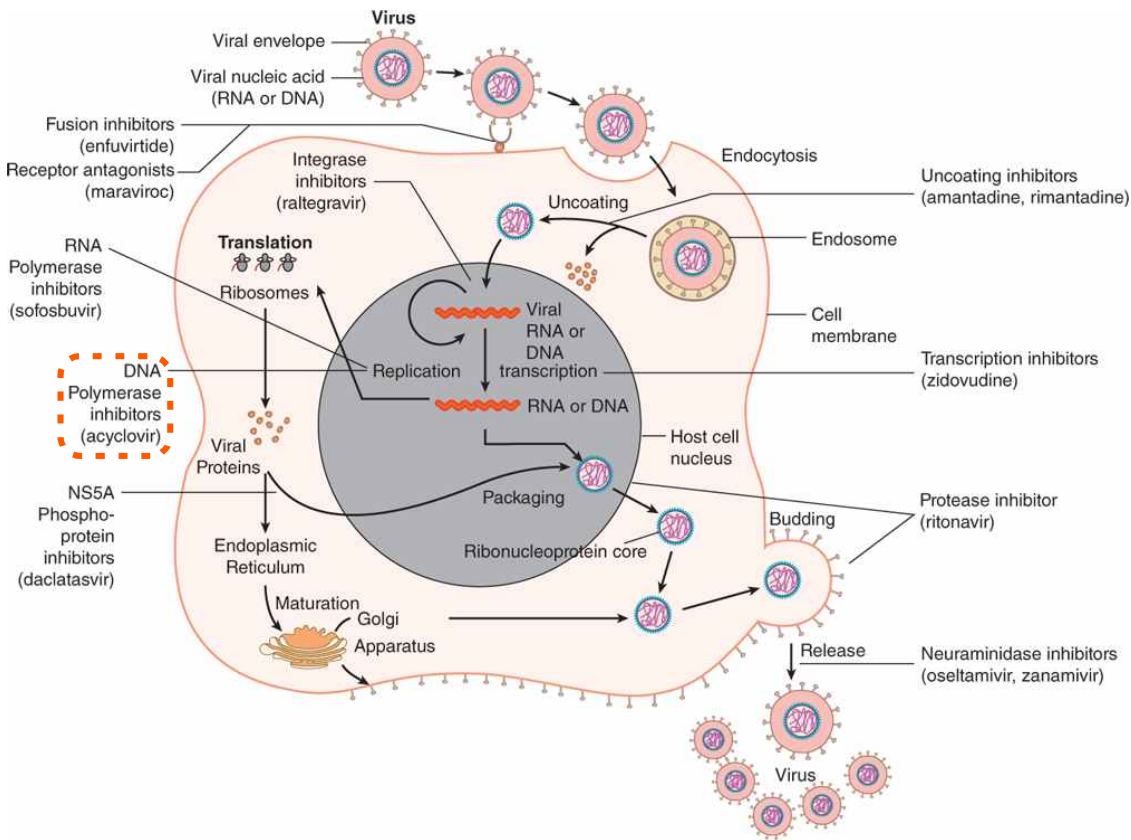
Source: Bertram G. Katzung, Marieke Kruidering-Hall, Anthony J. Trevor
Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, Twelfth Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved

4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. >Chapter 62: Antiviral Agents (Nonretroviral)

5) Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 4e, 2020. >Chapter 1: Anti-Infective Therapy

6) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 49: Antiviral Agents

(그림) 항바이러스 작용의 전체 개요(general scheme)⁷⁾



Source: Kenneth J. Ryan;
Sherris Medical Microbiology, Seventh Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾에서 헤르페스 바이러스 감염증에 대한 치료제로 언급되고 있음.
- 단순포진 바이러스 감염증(입술포진)에 대한 임상진료지침은 확인되지 않음.

7) Sherris Medical Microbiology, 7e, 2018. >Chapter 8: Antiviral Agents and Resistance

8) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e, 2018. >Chapter 187: Herpes Simplex Virus Infections

9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. >Chapter 62: Antiviral Agents (Nonretroviral)

10) Sherris Medical Microbiology, 7e, 2018. >Chapter 8: Antiviral Agents and Resistance

11) Infectious Diseases: A Clinical Short Course, 4e, 2020. >Chapter 1: Anti-Infective Therapy

12) Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 12e, 2019. >Chapter 49: Antiviral Agents

(4) 임상 시험 결과

- [Spotswood L, et al]¹³⁾ 1년에 적어도 3회 이상 입술포진(단순포진 바이러스 감염증)이 나타나는 면역 정상(immunocompetent)인 18세 이상 성인 남녀(n=1,329)¹⁴⁾를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과¹⁵⁾, 1차 평가지표인 병변 치료(lesion healing)까지 걸린 시간의 중간값은 대조군(n=666) 5.5일 대비 신청품군(n=663)에서 4.8일로 0.7일(HR=1.33; 95% CI, 1.18-1.49; $p<0.001$) 유의하게 감소하였음.
 - 2차 평가지표인 통증 완화(pain resolution)까지 걸린 시간의 중간값 역시 대조군 4.1일 대비 신청품군에서 3.5일로 0.6일(HR=1.22; 95% CI, 1.09-1.36; $p<0.001$) 유의하게 감소하였으며, 부작용 발생은 두 군에서 유사하였음.
- [G. Wayne Raborn, et al]¹⁶⁾ 1년에 적어도 3회 이상 입술포진(단순포진 바이러스 감염증)이 나타나는 건강한(good general health) 18세 이상 성인 남녀(n=2,561)¹⁷⁾를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 신청품의 3상 임상시험 결과¹⁸⁾¹⁹⁾, 1차 평가지표인 병변 치료(lesion healing)까지 걸린 시간의 중간값은 대조군(n=1,289) 5.4일 대비 신청품군(n=1,272)에서 4.6일로 31%(HR=1.31; 95% CI, 1.20-1.42; $p=0.001$) 유의하게 빨랐음.
 - 2차 평가지표인 통증 완화(pain resolution)까지 걸린 시간의 중간값 역시 대조군 4.2일 대비 신청품군에서 3.5일로 28%(HR=1.28; 95% CI, 1.17-1.39; $p=0.001$) 유의하게 빨랐으며, 부작용 발생은 두 군에서 유사하였음. 가장 흔한 부작용은 약물 도포 부위의 국소 자극, 감각없음, 감각 저하 등이 있었음.

13) Penciclovir Cream for the Treatment of Herpes Simplex Labialis. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group. Spotswood L, et al. JAMA. 1997 May 7;277(17):1374-9.

14) 총 2,209명의 환자가 모집되었으나 그 중 636명의 환자는 증상이 나타나지 않아 약물치료를 시작하지 않았으며, 약물치료를 시작한 1,573명 중 1,329명이 전형적인 입술포진으로 develop되었음.

15) 환자들은 첫 번째 입술포진 증상이나 징후가 나타난 후 1시간 이내에 약을 도포하도록 교육받았으며, 신청품의 용법·용량에 따라 4일 연속으로 매일 2시간에 한 번씩 약물을 환부에 도포함.

16) Effective Treatment of Herpes Simplex Labialis With Penciclovir Cream: Combined Results of Two Trials. G. Wayne Raborn, et al. J Am Dent Assoc. 2002 Mar;133(3):303-9.

17) 총 4,573명(유럽 2,364명/미국 2,209명)의 환자가 모집되었으나 그 중 1,516명의 환자는 증상이 나타나지 않아 약물치료를 시작하지 않았으며, 약물치료를 시작한 3,057명 중 2,561명이 전형적인 입술포진으로 develop되었음.

18) 환자들은 첫 번째 입술포진 증상이나 징후가 나타난 후 1시간 이내에 약을 도포하도록 교육받았으며, 증상이 나타난 첫날에는 적어도 6번 이상, 그 이후부터는 신청품의 용법·용량에 따라 4일 연속으로 매일 2시간에 한 번씩 약물을 병변부위에 도포함.

19) 해당 임상시험은 미국과 유럽에서 각각 수행한 신청품의 3상 임상시험 2건의 결과를 합쳐 분석하였음(Combined Results of Two Trials).

- [L Lin, et al]²⁰⁾ 단순포진 바이러스 감염증(입술포진/생식기포진)으로 진단된 18-65세 성인 남녀(n=225)²¹⁾를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 3% acyclovir 대조 신청품의 3상 임상시험 결과²²⁾, 1차 평가지표인 병변 치료(lesion healing)까지 걸린 시간의 중간값은 대조군(n=111) 5일 대비 신청품군(n=114)에서 6일로 통계적으로 유의한 차이가 없었음(HR=0.88; 95% CI, 0.67-1.16; $p=0.035$).
- 2차 평가지표인 통증 완화(pain resolution)까지 걸린 시간의 중간값 역시 대조군 3일 대비 신청품군에서 3일로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(HR=0.95; 95% CI, 0.73-1.24; $p=0.70$), 부작용 발생은 두 군에서 유사하였음.

(5) 학회의견

- 관련학회²³⁾에 따르면, 단순포진 바이러스 감염증의 치료시 외용제의 투여는 면역이 정상인 대상자에서 경증의 재발성 감염 상황에서 경구치료의 대안으로 고려하며, 신청품은 대체약제(acyclovir)와 임상적 유용성 및 안전성, 치료적 위치 등이 동등할 것으로 판단된다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 ‘단순포진 바이러스 감염증(입술포진)’에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 acyclovir(외용제) 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

20) Topical Application of Penciclovir Cream for the Treatment of Herpes Simplex Facialis/Labialis: A Randomized, Double-Blind, Multicentre, Aciclovir-Controlled Trial. L Lin, et al. J Dermatolog Treat. 2002 Jun;13(2):67-72.

21) 해당 임상시험의 대상 환자군에는 단순포진 바이러스 감염으로 인한 입술포진 및 생식기 포진(herpes simplex facialis/labialis)이 모두 포함되었으며, 제시된 임상시험의 결과는 두 증상을 나누어 분석하지 않았으므로 해석에 유의할 필요가 있음.

22) 환자들은 병변이 발생한지 24시간 이내에 약을 도포함.

23) 대한감염학회(), 대한피부과학회()

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준 소위원회, 2020년 6월 12일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[269] Penciclovir 외용제 (품명: 펜시비어크림)	허가사항 범위(단순포진 바이러스 감염증(입술포진)) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일 등 3개 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - CADTH (2007년 4월): not be listed
 - 신청품은 입술포진에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선(statistically significant improvements)을 보였으나, 해당 효과 차이의 임상적 유의성(clinical significance)은 불확실함.
 - 신청품은 허가된 활성 대조군과 직접 비교한 무작위배정 임상시험(RCT)이 부재하며, 신청품이 대체 약제 대비 치료적 이익을 제공할 것이라는 근거가 부족함.