의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.1.21.	접수번호	20220014742
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국다케다제약(주)		
제 품 명		리브텐시티정200밀리그램(마리바비르)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		마리바비르(미분화)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정, 이 약 1정 (515.0 mg) 중 마리바비르(미분화) 200.0 mg		
신청 사항	효능효과	간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료		
	용법용량	용량 이 약 400 밀리그램을 (200 밀리그램 2 정) 1 일 2 회 복용하는 것이 권장된다. (1 일 800 밀리그램) 용법 이 약은 경구용으로만 투여되며, 식사 유무와 관계없이 복용할 수 있다. 속방정으로 통째로 복용하거나, 분쇄하여 복용하거나, 분쇄한 정제를 비위관 또는 구강위관을 통해 투여할 수 있다. 용량 조절 이 약의 효과를 감소시킬 가능성이 있으므로, 강력한 사이토크롬 P450 3A(CYP3A) 유도제인 리팜피신, 리파부틴, 세인트존스워트 같은 약물과 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 만약 이 약이 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 함께 복용된다면, 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다. 투여를 놓친 경우 환자가 이 약의 투여를 놓친 경우 기억하는 즉시 복용하도록 한다. 만약 다음 복용시점까지 기억하지 못하였을 경우, 놓친 용량을 건너 뛰고 기존의 복용 일정으로 돌아간다. 환자는 다음 용량을 두 배로 복용하거나, 처방 용량을 초과하여 복용해서는 안된다. 특수 집단		

		- 신장애 : 경증, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않는다. 혈액 투석 중인 환자를 포함한 말기 신부전환자(ESRD)에 대하여 연구된 바가 없다. - 간장애 : 경증(Child-Pugh Class A), 중등증 (Child-Pugh Class B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. - 고령자 : 65 세 이상의 고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다. - 소아 : 18 세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 이에 대한 자료는 없다.
최종 허가 사항	허가일자	2022.12.27.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		미국허가 (2021.11.23.), 유럽허가(2022.11.09.)

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정, 강석연, 권오상
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원, 백주현, 김영림, 박윤주 (기시) 허민회, 강나루, 손경훈 (위해성) 김보라, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	홍진규, 정명훈, 강영아

* 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

간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료

○ 용법·용량

용량

이 약 400mg을 (200mg 2정) 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. (1일 800mg)

용법

이 약은 경구용으로만 투여되며, 식사 유무와 관계없이 복용할 수 있다. 속방정으로 통째로 복용하거나, 분쇄하여 복용하거나, 분쇄한 정제를 비위관 또는 구강위관을 통해 투여할 수 있다.

용량 조절

이 약의 효과를 감소시킬 가능성이 있으므로, 강력한 사이토크롬 P450 3A(CYP3A) 유도제인 리팜피신, 리파부틴, 세인트존스워트 같은 약물과 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 만약 이 약이 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 함께 복용된다면, 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다.

이 약을 카바마제핀과 병용투여 할 때에는 이 약 800mg(200mg 4정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 페니토인 또는 페노바르비탈과 병용투여 할 때에는 이 약 1200mg(200mg 6정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다.

투여를 놓친 경우

환자가 이 약의 투여를 놓친 경우 기억하는 즉시 복용하도록 한다. 만약 다음 복용시점까지 기억하지 못하였을 경우, 놓친 용량을 건너뛰고 기존의 복용 일정으로 돌아간다. 환자는 다음 용량을 두 배로 복용하거나, 처방 용량을 초과하여 복용해서는 안된다.

특수 집단

- 신장애 : 경증, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않는다. 혈액 투석 중인 환자를 포함한 말기 신부전환자(ESRD)에 대하여 연구된 바가 없다.
- 간장애 : 경증(Child-Pugh Class A), 중등증 (Child-Pugh Class B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

- 고령자 : 65세 이상의 고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다.
- 소아 : 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 이에 대한 자료는 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약을 간시클로버 또는 발간시클로버와 병용투여하지 말 것.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중추신경계 침범을 동반한 거대세포바이러스 질병

: 이 약은 거대세포바이러스 환자의 중추신경계 감염에 대하여 연구되지 않았다. 비임상시험 자료에 따르면, 이 약은 사람의 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있을 것으로 보이나, 사람 혈장에서의 농도에 비하여 중추신경계 통과 정도는 낮을 것으로 예측된다. (9. 4) 비임상시험 자료 참조) 그러므로, 이 약의 거대세포바이러스 환자의 중추신경계 감염 (예: 뇌수막염) 치료에 대한 효과를 기대할 수 없다.

2) 약물 상호작용에 의한 치료 효과 감소 또는 이상반응의 위험성

: 이 약을 일부 의약품과 병용 투여할 경우, 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물 상호작용을 초래할 수 있으며, 이 중 일부는 다음과 같은 결과에 이를 수 있다.

・ 병용 약물에 대한 더 큰 노출에 따른 임상적으로 유의할 수 있는 이상반응 발생

・ 이 약의 치료 효과 감소

권장 투여량을 비롯하여 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물 상호작용의 예방 및 관리에 대해서는 표 2를 참고한다(사용상의 주의사항 1. 및 5. 항목 참고).

3) 면역억제제와의 사용

: 이 약은 좁은 치료 범위를 가지는 사이토크롬 P450 3A/P-gp의 기질인 면역억제제(타크로리무스, 사이클로스포린, 시롤리무스, 에베로리무스)의 약물 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약으로 치료하는 기간 동안, 특히 이 약 치료 개시 후와 치료 중단 후에 면역억제제 약물 농도를 자주 모니터링하고, 필요시 용량을 조절해야 한다.

4) 나트륨 함량

: 이 약은 1정당 1mmol(23mg) 미만의 나트륨을 포함하며, 기본적으로 무나트륨(Sodium-Free) 의약품이다.

5) 망막염 등 거대세포바이러스(CMV) 침습적 질환이 있는 환자에서 이 약의 사용경험이 없음

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

: 이 약의 안전성은 '303-시험'을 통하여 평가되었는데, 이 시험에는 352명의 시험대상자가 무작위 배정되어 내성/불응성 거대세포바이러스(CMV) 감염 진단 후 8주 동안 이 약(N = 234명) 또는 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어의 단독요법 또는 병용요법으로 구성된 연구자 배정 치료(Investigator Assigned Treatment, IAT) (N = 117명)를 받았다. 제20주까지의 치료 및 추적 관찰기간 동안 이상 반응을 수집하였다.

이 약에 대한 노출 평균(SD)은 48.6(13.82)일이었다. 이 약으로 치료받은 환자는 최대 60일간 치료를 받았다. 이 약 투여군에서 최소 10% 이상의 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 이상 반응은 미각교란(46%), 오심(21%), 설사(19%), 구토(14%) 및 피로(12%)였다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 설사(2%)와 > 1%에서 발생한 오심, 체중감소, 피로, 면역억제제 농도 증가 및 구토였다.

임상시험-배정치료(Study-assigned treatment)관련된 것으로 간주된 치료 유발 중대한 이상반응(Treatmentemergent serious adverse events) 은 이 약 치료군에서 IAT 치료군 보다 덜 발생하였다(각 5.1%, 14.7%). 이 약 군에서 중대한 약물이상반응인 호중구감소증 혹은 열성 호중구감소증을 경험한 환자는 없었다. 반면 간시클로버/발간시클로버 치료를 받은 환자 중, 4%에서 중대한 약물이상반응인 호중구감소증이 있었고, 7%에서 중대한 약물이상반응인 열성 호중구감소증이 있었다. 추가적으로 이 약 군 환자의 1%와 포스카네트군 환자의 11%가 중대하고 관련성 있는 신장애(급성 신장 손상 및 신기능 장애)를 경험했다.

2) 이상반응 표

: 임상시험에서 이 약을 복용한 시험대상자에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이상반응은 신체 기관 대분류 및 빈도에 따라 다음 표 1에 수록되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000) 또는 매우 드물게 (<1/10,000).

표 1. 이 약 사용시 확인된 이상반응

신체 기관계 대분류	**빈도**	**이상반응**
신경계 장애	매우 흔함	미각 교란[a]
	흔함	두통
위장관계 장애	매우 흔함	설사, 오심, 구토
	흔함	상복부 통증
일반 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔함	피로
	흔함	식욕 감소
검사치 이상	흔함	면역억제제 농도 증가[b], 체중 감소

[a.] 미각 교란은 다음과 같이 대표 용어를 포함한다 : 미각소실, 미각이상, 미각감퇴 및 미각장애

[b.] 면역억제제 농도 증가는 다음과 같이 보고된 대표 용어를 포함한다 : 면역억제제 농도 증가 및 약물 농도 증가.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

- 미각 교란 : 미각 교란(미각 소실, 미각 이상, 미각 감퇴 및 미각 장애 포함)은 이 약으로 치료받은 환자의 46%에서 발생했다. 이는 드물게(0.9%) 이 약 중단을 초래하였으며, 대부분의 환자에서 치료 도중 해소되거나(37%), 치료중단 후 중앙값 7일(Kaplan-Meier 추정, 95% CI : 4-8일) 이내에 해소되었다.

- 면역억제제 농도 증가 : 이 약을 투여 받은 9%의 시험대상자에서 면역억제제 농도 증가가 나타났다. 이 약은 CYP3A 및 P-gp 기질이면서 좁은 치료 범위를 가진 면역억제제(타크로리무스, 사이클로스포린, 시롤리무스 및 에베로리무스)의 농도를 높일 가능성이 있다. 이 약으로 치료하는 동안 특히 이 약 투여 개시 후 및 중단 후에 면역억제제의 농도를 자주 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절해야 한다 (사용상의 주의사항 2., 5., 및 9. 2) 참조).

4) 의심되는 이상 반응의 보고
: 의약품 허가 후 의심되는 이상반응의 보고는 중요하며, 이를 통하여 의약품의 유익성/위해성 균형을 지속적으로 모니터링하는 것이 가능하다. 의료 전문가는 모든 의심되는 이상 반응을 국가 보고 체계를 통하여 보고해야 한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 거대세포바이러스(CMV) 중추신경계 감염 환자에서 연구되지 않았다. 비임상 시험 결과에 따르면, 이 약은 사람의 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있을 것으로 보이나, 사람 혈장에서의 농도에 비하여 중추신경계 통과 정도는 낮을 것으로 예측된다. 따라서 이 약은 CMV 중추신경계 감염환자에서 치료 효과를 기대할 수 없으며(예. 뇌수막염), CMV 눈 감염환자에서 치료효과가 기대되지 않는다.(예, CMV망막염)

2) CMV 바이러스 혈증 치료 후 추적관찰기간에 바이러스 혈증 재발 관찰 : CMV가 검출되지 않은 것으로 확인된 이 약 투여군 131명 중 65명에서(약 50%), 연구자 배정치료(IAT) 투여군 28명 중 11명에서(약 39%) 바이러스 혈증 재발을 경험하였다. 이 약 투여군의 재발 건 대부분(65명 중 58명, 약 89%) 및 모든 IAT 투여군 재발 건(11중 11명, 100%)은 투약 중단 후 4주 이내에 발생하였으며, 그 중간값은 CMV 불검출을 달성한 날로부터 이 약 투여군은 15일(범위: 7-71일)이었으며, IAT 투여군은 15일(범위 7-29일)이었다.

3) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 이 약은 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않을 것으로 예상된다.

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 의약품의 영향
: 이 약(주성분: 마리바비르)은 주로 CYP3A에 의해 대사되고, CYP3A를 유도하거나 억제하는 의약품은 마리바비르의 청소율에 영향을 미칠 것으로 예상된다 (사용상의 주의사항 9. 2) 참조).

리팜피신, 리파부틴 및 세인트존스워트와 같은 강력한 CYP3A 유도제와의 병용 투여는 마리바비르의 혈장 농도를 감소시켜 효과 저하를 초래할 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A 유도 가능성이 낮은 대체 항균요법 또는 항결핵요법을 고려해야 한다 (사용상의 주의사항 9. 2) 참조).

카르바마제핀, 페노바비탈 및 페니토인 (강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제)과 병용하는 경우 마리바비르의 농도를 감소시킬 수 있으므로, 표2.에 따라 이 약의 용량을 증가시켜야 한다 (용법용량 또는 사용상의 주의사항 9. 2) 참조).

이 약과 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와의 병용 투여에 대하여 평가한 적은 없으나, 마리바비르의 농도를 감소시킬 것으로 예상된다. 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와의 병용 투여를 피할 수 없다면, 이 약의 용량을 1일 2회 최대 1200mg까지 증가시키는 것을 고려해야 한다 (용법용량 또는 사용상의 주의사항 9. 2) 참조).

CYP3A를 억제하는 의약품과 이 약과의 병용 투여는 마리바비르의 혈장 농도를 증가시키는 결과를 초래할 수 있다 (사용상의 주의사항 9. 2) 참조). 그러나, 마리바비르를 CYP3A 억제제와 병용 투여할 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 기타 의약품에 대한 이 약의 영향
: 이 약을 발간시클로버/간시클로버와 병용 투여하는 것은 금기이다. 이 약은 간시클로버와 발간시클로버의 활성화/인산화에 필요한 사람 CMV UL97 세린/트레오닌 키나제를 억제함으로써 간시클로버와 발간시클로버의 항바이러스 효과를 억제 시킬 수 있다 (사용상의 주의사항 1. 및 9. 1) 참조).

시험관 내 (in vitro) 및 임상에서의 약물 상호 작용 결과 (표 2. 및 사용상의 주의사항 9.2) 참조) 를 바탕으로 했을 때, 치료 농도의 이 약을 아래의 의약품의 경우를 제외한 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 및 3A4의 기질, UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, P-gp; 담즙산염 유출 펌프(BSEP); 다제 및 독소 압출 단백질(MATE) 1/2K, 유기 음이온 수송체(OAT) 1 및3, 유기 양이온 수송체(OCT) 1 및 2, 그리고 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP) 1B1 및 1B3 과 병용 투여하는 경우 임상적으로 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

이 약과 병용 투여했을 때, 타크로리무스의 혈장 농도를 증가시켰다 (표 2. 참조). 면역억제제인 타크로리무스, 사이클로스포린, 에베로리무스 또는 시롤리무스를 이 약과 병용 투여 시, 이 약으로 치료하는 기간 동안, 특히 이 약 투여 개시 후와 중단 후에 면역억제제의 약물 농도를 자주 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절한다 (사용상의 주의사항 2. 및 9. 2) 참조).

이 약을 민감한 유방암저항단백질(BCRP) 기질인 로수바스타틴과 병용할 경우 로수바스타틴의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다. 로수바스타틴은 근병증과 횡문근융해증의 발생과 관련이 있다 (사용상의 주의사항 2. 및 표 2. 참조).

3) 일반 정보

이 약 치료를 위해 병용의약품의 용량 조절이 이루어진 경우, 이 약 치료가 완료된 후 용량을 다시 조절해야 한다. 확인되었거나 임상적으로 유의할 가능성이 있는 의약품 상호작용을 표2.에 제시하였으며, 이는 이 약으로 수행된 연구 결과 또는 이 약과의 상호작용이 발생할 수 있다고 예상되는 의약품을 바탕으로 한다 (사용상의 주의사항 2. 및 9. 2) 참조).

표 2. 다른 의약품과의 상호작용 및 용량 권장량

치료 영역별 의약품	**기하평균 비에 대한 효과(90 % CI) (가능한 작용 기전)**	**마리바비르와 병용 투여에 관한 권장사항**
위산 억제제		
제산제(수산화 알루미늄 및 수산화 마그네슘 경구 현탁액) (20 mL 단 회 투여, 마리바비르 100 mg 단 회 투여)	↔ 마리바비르 AUC 0.89 (0.83, 0.96) C_{max} 0.84 (0.75, 0.94)	용량 조절할 필요 없음.
파모티딘	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↔ 마리바비르	용량 조절할 필요 없음.
오메프라졸	↔ 마리바비르 ↑ 혈장 오메프라졸/5-하이드록시오메프라졸 농도 비 1.71 (1.51, 1.92) (CYP2C19 억제)	용량 조절할 필요 없음.
판토프라졸	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↔ 마리바비르	용량 조절할 필요 없음.
항부정맥제		
디곡신 (0.5 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1 일 2 회)	↔ 디곡신 AUC 1.21 (1.10, 1.32) C_{max} 1.25 (1.13, 1.38) (P-gp 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항생제		
에리스로마이신	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 마리바비르 (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항경련제		
카르바마제핀	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	카르바마제핀과 병용 투여 시 마리바비르 용량을 800 mg 1 일 2 회로 조절하는 것이 권장된다.
페노바비탈	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	페노바비탈과 병용 투여 시 마리바비르 용량을 1200 mg 1 일 2 회로 조절하는 것이 권장된다.
페니토인	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	페니토인과 병용 투여 시 마리바비르 용량을 1200 mg 1 일 2 회로 조절하는 것이 권장된다.

소염제		
설파살라진	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 설파살라진 (BCRP 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항진균제		
케토코나졸 (400 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 단 회 투여)	↑ 마리바비르 AUC 1.53 (1.44, 1.63) C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
보리코나졸 (200 mg 1 일 2 회, 마리바비르 400 mg 1 일 2 회)	예상됨: ↑ 마리바비르 (CYP3A 억제) ↔ 보리코나졸 AUC 0.93 (0.83, 1.05) C_{max} 1.00 (0.87, 1.15) (CYP2C19 억제)	용량 조절할 필요 없음.
혈압강하제		
딜티아젬	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 마리바비르 (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항균제		
리파부틴	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	마리바비르의 유효성을 감소시킬 가능성으로 인해 리파부틴과 마리바비르의 병용 투여는 권장되지 않는다.
리팜핀 (600 mg 1 일 1 회, 마리바비르 400 mg 1 일 2 회)	↓ 마리바비르 AUC 0.40 (0.36, 0.44) C_{max} 0.61 (0.52, 0.72) C_{trough} 0.18 (0.14, 0.25) (CYP3A 및 CYP1A2 유도)	마리바비르의 유효성을 감소시킬 가능성으로 인해 리팜핀과 마리바비르의 병용 투여는 권장되지 않는다.
진해제		
덱스트로메토르판 (30 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1 일 2 회)	↔ 덱스트로메토르판 AUC 0.97 (0.94, 1.00) C_{max} 0.94 (0.88, 1.01) (CYP2D6 억제)	용량 조절할 필요 없음.
중추신경흥분제		
생약 제품		
세인트존스워트(Hypericum perforatum)	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	마리바비르의 유효성을 감소시킬 가능성으로 인해 세인트존스워트와 마리바비르의 병용 투여는 권장되지 않는다.
HMG-CoA 환원제 억제제		
아토르바스타틴 플루바스타틴 심바스타틴	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ HMG-CoA 환원제 억제제 (BCRP 억제)	용량 조절할 필요 없음.
로수바스타틴 [a]	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 로수바스타틴 (BCRP 억제)	로수바스타틴 관련 사건, 특히근병증과 횡문근융해증의 발생에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.
면역억제제		
사이클로스포린 [a] 에베로리무스 [a] 시롤리무스 [a]	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 사이클로스포린, 에베로리무스, 시롤리무스 (CYP3A/P-gp 억제)	사이클로스포린, 에베로리무스 및 시롤리무스 농도를 빈번히, 특히 이 약 투여 개시 후 및 중단 후에 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절해야 한다.
타크로리무스 [a]	↑ 타크로리무스 AUC 1.51 (1.39, 1.65) C_{max} 1.38 (1.20, 1.57) C_{trough} 1.57 (1.41, 1.74) (CYP3A/P-gp 억제)	타크로리무스 농도를 빈번히, 특히 이 약 투여 개시 후 및 중단 후에 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절해야 한다.
경구용 항혈전제		

와파린 (10 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1 일 2 회)	↔ S-와파린 AUC 1.01 (0.95, 1.07) (CYP2C9 억제)	용량 조절할 필요 없음.
경구용 피임제		
전신 작용 경구 피임용 스테로이드	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↔ 경구 피임용 스테로이드 (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
진정제		
미다졸람 (0.025 mg/kg IV 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1 일 2 회)	↔ 미다졸람 미다졸람 청소율 1.13 (1.01, 1.24) (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.

↑ = 증가, ↓ = 감소, ↔ = 변화 없음

CI = 신뢰구간(Confidence Interval); SD = 단 회 투여(Single Dose); QD = 1일 1회(Once Daily); BID = 1일2회(Twice Daily)

* 단 회 투여의 경우 AUC0-∞, 1일 2회 매일의 경우 AUC0-12.

주: 표는 광범위하지는 않으나 임상적으로 관련된 상호작용의 예시를 제시한다.

[a] 각 처방 정보를 참조할 것

4) 소아 집단

상호작용에 대한 연구는 성인에 대해서만 수행되었다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식 독성을 보였다 (사용상 주의사항 9. 4) 참조). 임신 중이거나 피임하지 않은 가임 여성에서 이 약 사용은 권장되지 않는다.

2) 수유

이 약 또는 대사체가 사람의 모유로 배설되는지 알려져 있지 않다. 모유 수유가 필요한 소아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료받는 동안에는 수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

이 약의 사람에서 수태능에 대한 연구는 수행되지 않았다. 랫트의 수태능 및 배태자 발달에 대한 복합 연구에서 생식능력이나 생식활동에 대한 영향은 관찰되지 않았으나, 100mg/kg/day (사람에 대한 권장 용량(RHD)에서 사람에 대한 노출의 1배 미만으로 추정) 이상의 농도에서 정자의 직선 속도 감소가 관찰되었다. 랫트와 원숭이를 대상으로 한 비임상 연구에서 수컷과 암컷의 생식기관에 어떠한 영향도 미치지 않았다 (사용상 주의사항 9. 4) 참조).

7. 과량투여시의 처치

303시험에서, 이 약으로 치료받은 시험대상자 1명에서 제 13일째 추가로 1회 용량이 더

투여된 우발적 과량 투여가 발생하였으나 (1일 총량 1200mg) 어떠한 이상반응도 보고되지 않았다.

202 시험에서, 평균 약 90일 동안 40명의 시험 대상자가 800mg 1일 2회 용량에 노출되었고 40명의 시험대상자가 1200mg 1일 2회 용량에 노출되었다. 203 시험에서는 최대 177일 동안 40 명의 시험대상자가 800mg 1일 2회 용량에 노출되었고 39명의 시험대상자가 1200mg 1일 2회 용량에 노출되었다. 303 시험에서 최대 92일 동안 마리바비르 400mg 1일 2회 투여 받은 군과 비교했을 때, 어느 시험의 안전성 프로파일에서도 주목할 만한 차이는 없었다.

마리바비르에 대하여 알려진 특별한 해독제는 없다. 과량 투여가 발생할 경우, 환자의 이상반응을 모니터링하고 적절한 증상 치료를 시행하는 것이 바람직하다. 마리바비르는 혈장 단백질 결합이 높기 때문에 투석으로 마리바비르의 혈장 농도가 유의하게 낮아질 가능성은 낮다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 실온(1~30° C) 보관

9. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

① 작용 기전

: 마리바비르의 항바이러스 활성은 HCMV 효소 UL97의 단백질 키나제 활성에 대한 경쟁적 억제에 의해 매개되며 단백질의 인산화를 억제하는데, 이는 낮은 농도의 마리바비르에서 달성되는 효과이다.

② 항바이러스 활성

: 마리바비르는 세포 독성이 없는 마이크로몰 미만 농도에서 세포배양 모델에서의 수율 감소, DNA 혼성화, 플라크 감소 시험(Plaque reduction assay)에서 시험관 내(in vitro) HCMV 복제를 선택적으로 억제하였으며. EC50은 평균 0.11 μM, EC50의 범위는 0.03 ~ 0.31 μM 을 나타냈다.

③ 복합 항바이러스 활성

: 마리바비르를 다른 항 바이러스 화합물과 병용하여 시험관 내 (in vitro) 시험했을 때, 레테모비르, 포스카네트, 시도포비어와 GW275175X (벤지미다졸 CMV 터미나제 억제제)와 있을 때 야생형과 돌연변이 HCMV에 대해 추가적인 상호작용을 보였고, 간시클로버가 있을 때는 강력한 길항 작용을 보였으며, 리파마이신의 기전적 표적 (mTOR 억제제, 시

롤리무스)과 있을 때는 강력한 상승작용을 보였다.

④ 바이러스 내성
- 세포 배양 : 마리바비르는 특정 돌연변이가 있을 때 간시클로버/발간시클로버, 포스카네트 및/또는 시도포비어에 대한 내성을 보이는 UL54 암호화 DNA 중합효소에 영향을 미치지 않았다. 마리바비르에 내성을 보이는 돌연변이인 L337M, F342Y, V353A, L397R, T409M, H411L/N/Y 및 C480F가 UL유전자 상에서 확인되었다. 이들 돌연변이는 EC50에 있어 3.5 ~ >200배 범위에 해당하는 내성을 유도했다. pUL27 유전자 변종(R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC 및 301-311del)은 마리바비르에 대한 경미한 내성(EC50 5배 미만 증가)만을 보였다.
- 임상시험 : 279명의 HSCT 또는 SOT 수혜자에서 마리바비르를 평가한 제2상 임상시험인 202와 203에서 초기에 바이러스 혈증 제거를 달성하고 이후 마리바비르 치료를 받는 동안 CMV 감염 재발을 경험한 29명의 환자 중 23명의 치료 후 pUL97 유전자형 자료에서 17명이 T409M 또는 H411Y 돌연변이를 보였고, 6명이 C480F 돌연변이를 보였다. 14일이 넘는 마리바리르 요법에 반응하지 않았던 25명 중 9명에서 T409M 또는 H411Y 돌연변이가 있었고, 5명에서 C480F 돌연변이가 있었다. 202시험에서 39명과 203시험에서 43명에 대해 pUL27 유전자형 분석을 추가로 실시하였다. 베이스라인에서 검출되지 않았던 내성 관련 유일한 아미노산 치환은 G344D 였다. pUL27 및 pUL97 재조합에 대한 표현형 분석에서 야생형 균주와 비교했을 때 pUL97 돌연변이인 T409M, H411Y및 C480F가 마리바비르 EC50를 각각 78배, 15배 및 224배 증가시켰다. pUL27돌연변이인 G344D는 마리바리르에 대한 내성을 유도하지 않았다.
제3상 시험인 303시험에서, 214명 중 42명의 환자(19.6%)에서 마리바비르에 내성을 보이는, 치료 이후 pUL27 돌연변이인 C480F, F342Y, H411N, H411Y, T409M, F342Y+H411Y, F342Y+T409M+H411N, H411L+C480F, H411Y+C480F, H409M+C480F, T409M+H411L+H411Y, T409M+H411Y 가 확인되었다.

⑤ 교차 내성
마리바비르는 간시클로버 임상적 치료 실패와 관련된 pUL97 유전자에 임상적으로 유의한 돌연변이가 있는 환자를 포함하여 간시클로버, 아시클로버, 시도포비어 및 BDCRB에 내성인 HCMV 균주에 대해 활성을 가진다. pUL97에서 마리바리르와 간시클로버/발간시클로버에 대한 교차 내성의 임상적 증거가 있다 : F342Y - 마리바비르 및 간시클로버에 대한 EC50에서 각각 4.5배 및 6.0배 증가; C480F - 마리바비르 및 간시클로버에 대한 EC50에서 각각 224배 및 2.3배 증가. 303시험의 시험대상자에서 마리바비르 치료 전에 나타난 유일한 교차 내성 돌연변이인 F342Y의 출현률은 낮았다. (베이스라인 pUL97유전자형 분석을 한 시험대상자 309명 중 3명)

⑥ 약력학적 효과
- 심장 전기 생리학 : 마리바비르의 QTc 간격에 미치는 영향에 대하여 52명의 시험대상자를 대상으로 한 무작위배정, 단회 투여, 위약 및 활성 대조 (목시플록사신 400mg 경구

투여) 4개 기간 교차 심층 QT 시험을 통해 최대 1200mg 용량까지 평가하였다. 마리바비르는 1200mg 투여 시, 임상적으로 유의할 정도로 QTc를 연장시키지 않으며, 최대 혈장 농도는 이식 환자에게 400mg을 1일 2회 투여했을 때 정상상태에서의 최대 농도의 약 2배였다.

2) 약동학적 특성

마리바비르의 약리학적 활성은 모약물에 의한 것이다. 건강한 시험대상자와 이식 환자에 마리바비르를 경구 투여한 후 약동학적 특성을 규명하였다. 마리바비르 노출은 대략 용량에 비례하여 증가했다. 건강한 시험대상자에게 마리바비르 경구 용량 400mg 1일 2회 투여 후 정상상태에서 $AUC_{0-\tau}$, C_{max} 및 C_{trough} 값의 기하평균은 각각 101 μg*h/mL, 16.4 μg/mL 및 2.89 μg/mL였다.

이식 수혜자에서 마리바비르 400mg 1일 2회 경구 투여 후 집단 약동학 분석에 따른 정상상태에서의 노출은 아래 표 3.에 제시되어 있다. 정상 상태에 2일 만에 도달했고, AUC에 대한 축적비는 1.47, Cmax에 대한 축적비는 1.37 이었다.

표 3. 집단 약동학 분석에 따른 마리바비르의 약동학적 특성

파라미터 GM (% CV)	AUC_{0-} μg*h/mL	C_{max} μg/mL	C_{trough} μg/mL
마리바비르 400 mg 1 일 2 회	128 (50.7%)	17.2 (39.3%)	4.90 (89.7%)

GM: 기하평균(Geometric mean), % CV: 기하학적 변동계수(Geometric coefficient of variation)

① 흡수

: 마리바비르는 빠르게 흡수되어 투여 후 1.0 ~ 3.0 시간에 최대 혈장 농도에 도달했다. 마리바비르에 대한 노출은 정제를 분쇄하거나, 분쇄한 정제를 비위관 (nasogastric) / 구강위관 (Orogastric) 으로 투여하거나, 양성자 펌프 억제제 (PPI), 히스타민 H2 수용체 길항제 (H2 차단제) 또는 제산제와 병용 투여해도 영향을 받지 않는다.

마리바비르 PK 파라미터의 시험대상자 내 변동성 (<22%) 과 시험대상자 간 변동성 (<37%)은 낮음 내지 중등도 이다.

- 음식 영향 : 건강한 시험대상자에서, 적당한 양의 고지방식과 함께 마리바비르 400 mg을 단 회 경구투여 했을 때, 전체적인 노출(AUC)에 대해 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았으며, 마리바비르의 Cmax를 28% 감소시켰다. 마리바비르는 임상시험에서 행해진 것처럼 식사 유무와 상관없이 경구로 복용할 수 있다.

② 분포

집단 약동한 분석을 바탕으로 정상상태에서 평균 겉보기 분포용적은 27.3L 가 될 것으로 추정된다. 시험관내 (In-vitro) 시험에서 마리바비르의 사람 혈장 단백질에 대한 결합은 0.05 – 200 μg/mL 농도 범위에서 98.0% 였다. 마리바비르의 체외 단백질 결합(98.5% –

99.0%)은 시험관 내 자료와 일치했고, 건강한 시험대상자, 간장애 (중등도) 혹은 신장애 (경미하거나, 중등도 또는 중증의) 환자, 사람면역결핍바이러스 (HIV) 환자 또는 이식 환자 간에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다.

마리바비르는 혈액-망막 장벽을 통과할 수 있으나, 비임상 분포시험에서 도출된 결과로 볼 때 사람의 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못할 것으로 예상된다.

③ 생체전환
마리바비르는 주로 CYP3A4(주 대사 경로, 대사되는 분률은 최소 35%일 것으로 추정)를 통한 간대사로 제거되며, CYP1A2(대사되는 분률은 25% 미만으로 추정)가 이차적으로 기여한다. 마리바비르의 주 대사체는 이소프로필 부분의 N-탈알킬화로 생성되며 약리학적으로 불활성인 것으로 간주된다. 혈장에서 이 주 대사체에 대한 대사율은 0.15-0.20였다.

시험관 내(In-vitro) 연구에서 마리바비르의 대사는 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A10 또는 UGT2B15에 의해 매개되지 않는다.

④ 배설
이식 환자에서 마리바비르의 평균 말단 반감기와 경구 클리어런스는 각각 4.32 시간과 2.85 L/h이다. [14C]-마리바비르 단회 용량을 경구 투여한 후 약 61%와 14%가 주로 주요 대사체와 비활성 대사체로 각각 소변과 대변에서 회수되었다. 미변화 마리바비르의 소변을 통한 배설은 매우 적다.

⑤ 특수집단
- 신장애 : 경증/중등도(CLcr : 30 ~ 60 mL/min) 또는 중증 (CLcr : 30 mL/min 미만)의 신장애는 마리바비르 400mg 단회 투여 후의 전체 PK 파라미터에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 경증/중등도 또는 중증의 신장애가 있는 시험대상자와 정상적인 신기능을 가신 시험대상자 간의 마리바비르 PK파라미터 차이는 9% 미만이었다.

- 간기능 장애 : 중등도의 간장애(Child-Pugh Class B, 점수 7~9)는 마리바비르 200mg 단회 투여 후 총 마리바비르 또는 비결합 마리바비르의 PK파라미터에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 중등도의 간장애가 있는 시험대상자의 경우 건강한 시험대상자 대조군과 비교했을 때 AUC 및 Cmax가 각각 26% 및 35% 더 높았다.

- 연령, 성별, 인종 민족성 및 체중 : 연령(18-79세), 성별, 인종(코카서스인, 흑인, 아시아인 또는 기타), 민족성(히스패닉/라틴계 또는 히스패닉/라틴계 이외) 및 체중(36 ~141kg)은 집단 PK 분석을 바탕으로 했을 때 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

- 이식 유형 : 이식유형 (HSCT, SOT), SOT 유형(간, 폐, 신장 또는 심장)간 또는 위장관

이식편대숙주 질환(GvHD)의 존재는 마리바비르의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.

3) 임상시험 정보

① 임상 유효성 및 안전성

: 이 약에 대하여 3상, 다기관, 무작위배정, 공개, 활성 대조 우월성 시험 (SHP620-303 시험)에서 1개 이상의 항 CMV제제에 대한 내성 유무와 상관없이 CMV 감염이 있고 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 치료에 대해 불응성인 CMV 감염이 있는 352명의 HSCT 및 SOT 수혜자를 대상으로 연구자 배정 치료군(IAT)과 비교하여 평가하였다.

이식 유형(HSCT, SOT)과 바이러스 부하 스크리닝에 따라 환자를 층화한 후 2:1의 할당비로 무작위 배정하여 이 약 400mg 1일 2회 또는 IAT (간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어)를 8주의 치료기 동안 투여하고, 12주의 추적관찰기 동안 관찰했다.

표 4. 303 시험에서 시험 집단의 인구통계학 및 베이스라인 질병 특성 요약

특성 [a]	**IAT (N=117)**	**리브덴시티정 400 mg 1 일 2 회 (N=235)**
연령 (세)[b]		
중앙값	54	57
최소, 최대	19, 77	19, 79
성별, n (%)		
남성	65 (56)	148 (63)
여성	52 (44)	87 (37)
민족성, n (%)		
히스패닉 또는 라틴계	7 (6)	14 (6)
히스패닉 또는 라틴계 이외	95 (81)	198 (84)
보고되지 않음	12 (10)	19 (8)
알려지지 않음	3 (3)	4 (2)
인종, n (%)		
백인	87 (74)	179 (76)
아시아인	7 (6)	9 (4)
흑인 또는 아프리카계 아메리카인	18 (15)	29 (12)
기타	5 (4)	16 (7)
정보 누락	0	2 (1)
IAT 치료		
포스카네트	47 (41)	n/a
간시클로버/발간시클로버	56 (48)	n/a
시도포비어	6 (5)	n/a
포스카네트+ 간시클로버/발간시클로버	7 (6)	n/a
이식 유형, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT[c]	69 (59)	142 (60)

신장[f]	32 (46)	74 (52)
폐[f]	22 (32)	40 (28)
심장[f]	9 (13)	14 (10)
다기관[c, f]	5 (7)	5 (4)
간[f]	1 (1)	6 (4)
췌장[f]	0	2 (1)
소장[f]	0	1 (1)
중앙 검사실에서 보고한 CMV DNA 수치 범주, n (%)[d]		
높음	7 (6)	14 (6)
중간	25 (21)	68 (29)
낮음	85 (73)	153 (65)
베이스라인 유증상 CMV 감염[e]		
아니오	109 (93)	214 (91)
네[e]	8 (7)	21 (9)
CMV 증후군(SOT 에 한함), n (%)[e, f, g]	7 (88)	10 (48)
조직 침습성 질병, n (%)[e, f, g]	1 (13)	12 (57)

CMV=거대세포바이러스(cytomegalovirus), DNA=데옥시리보핵신(deoxyribonucleic acid), HSCT=조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplant), IAT=연구자 배정 치료군(investigator assigned anti-CMV treatment), max=최대(maximum), min=최소(minimum), N=환자 수(number of patients), SD=표준편차(standard deviation), SOT=고형장기이식(solid organ transplant).

[a] 베이스라인은 시험에서 배정된 치료의 첫번째 용량 투여전 또는 투여 당일 또는 시험에서 배정된 치료를 받지 않은 환자의 경우 무작위 배정일에 나온 마지막 값으로 정의되었다.

[b] 연령은 출생일과 정보에 기반한 동의일 간의 차이를 계산하여 연수까지로 절단함.

[c] 가장 최근의 이식.

[d] 바이러스 부하는 분석을 위해 중앙 검사실에서 나온 베이스라인 혈장 CMV DNA qPCR 결과에 따라 높음(≥91,000 IU/mL), 중간(≥ 9,100 및 < 91,000 IU/mL), 낮음(< 9,100 IU/mL)으로 정의했다.

[e] 평가변수 판정 위원회(Endpoint Adjudication Committee, EAC)에서 확정.

[f] 백분율은 범주 내 환자 수를 기준으로 함.

[g] 환자들에서 CMV 증후군과 조직 침습성 질병이 있을 수 있음.

1차 유효성 평가변수는 제8주에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거(혈장 CMV DNA 농도가 정량한계미만 [< LLOQ; 즉 < 137 IU/mL]에 해당) 달성이었다. 핵심 2차 평가변수는 제 8주에 CMV 바이러스혈증 제거 및 CMV 증상 관리와 이러한 치료 효과를 제 16주까지 유지하는 것이었다.

1차 평가변수의 경우, 이 약이 IAT에 비해 우월했다 (각각 56% vs. 24%, p<0.001). 핵심 2차 평가변수의 경우, CMV 바이러스혈증 제거와 CMV 감염 증상 관리 두 가지 모두의 달성률이 이 약 군과 IAT군에서 각각 19%, 10%였다 (p=0.013) (표 4. 참고)

표 5. 시험 303의 1차 및 핵심 2차 유효성 평가변수 분석(무작위 배정 세트)

	IAT **(N=117)** **n (%)**	**리브텐시티정** **400 mg 1일 2회** **(N=235)**

		n (%)
1 차 평가변수: 제 8 주에서 CMV 바이러스혈증 제거 반응		
전체		
반응자	28 (24)	131 (56)
보정된 반응자 비율 차이(95% CI)[a]		32.8 (22.8, 42.7)
p 값: 보정 [a]		< 0.001
핵심 2 차 평가변수: 제 8 주에서 CMV 바이러스혈증 제거와 CMV 증상 관리 [b] 달성 및 제 16 주까지 유지 [b]		
전체		
반응자	12 (10)	44 (19)
보정된 반응자 비율 차이 95% CI)[a]		9.45 (2.0, 16.9)
p 값: 보정 [a]		0.013

CI=신뢰구간(confidence interval); CMV=거대세포바이러스(cytomegalovirus); HSCT=조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplant); IAT=연구자 배정 치료군(investigator-assigned anti-CMV treatment); N=환자 수(number of patients); SOT=고형 장기 이식(solid organ transplant).

[a] 코크란-맨텔-핸젤(Cochran-Mantel-Haenszel)의 가중 평균 접근법을 사용하여 이식 유형 및 베이스라인 혈장 CMV DNA 농도에 대해 보정한 후 보정된 비율 차이(마리바비르-IAT), 상응하는 95% CI 및 p값을 도출하였다.

[b] CMV 감염 증상 관리는, 베이스라인에 유증상인 환자에 대해서는 조직 침습성 질병이나 CMV 증후군의 해소나 개선, 또는 베이스라인에 무증상인 환자에 대해서는 새로운 증상이 없음으로 정의되었다.

표 6. 시험 303의 1차 유효성 평가에 대한 치료 실패 분석

제8주에서 결과	**리브텐시티정 400 mg 1일2회 (N=235) N (%)**	**IAT (N=117) n (%)**
반응자 (확인된 DNA 농도 < LLOQ)[a]	**131 (56)**	**28 (24)**
비-반응자 :	**104 (44)**	**89 (76)**
바이러스 치료 실패한 경우:	**80 (34)**	**42 (36)**
· CMV DNA < LLOQ 달성 실패	48 (20)	35 (30)
· CMV DNA 돌파[b]	32 (14)	7 (6)
투여/시험 중단:	**21 (9)**	**44 (38)**
· 이상반응	8 (3)	26 (22)
· 사망	10 (4)	3 (3)
· 동의 철회	1 (<1)	9 (8)
· 기타 사유[c]	2 (1)	6 (5)
기타 사유가 있으나 시험을 완료한 경우[d]:	**3 (1)**	**3 (3)**

CMV = 거대세포바이러스, IAT = 연구자 배정 치료군,

비율(%) 은 무작위 배정된 각 시험대상자 수에 근거 함.

[a] 8주차에 CMV DNA 농도가<LLOQ 달성 (최소 5일 간격으로 연속된 2 샘플의 DNA 농도가 <LLOQ 달성 [ie, <137 IU/mL]

[b] CMV DNA 돌파 : CMV DNA 농도가 <LLOQ 를 달성하였으나, 최종적으로 검출되기 시작함.

[c] 기타 사유 : 이상반응, 사망, 효과 없음, 동의철회 및 미준수를 제외한 기타 사유

[d] 배정된 임상 시험을 완료하였으나 비반응자인 시험대상자 포함

치료 효과는 핵심 하위군에 걸쳐 일관되었으며 시험결과의 일반화 가능성을 뒷받침한다 (표 5. 참고)

표 7. 시험 303에서 하위군별 반응자 백분률

	IAT (N=117)		리브덴시티정 400 mg 1일 2회 (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
이식 유형				
SOT	18/69	26	79/142	56
HSCT	10/48	21	52/93	56
베이스라인 CMV DNA 바이러스 부하				
낮음	21/85	25	95/153	62
중간/높음	7/32	22	36/82	44
기타 항 CMV 제제에 대한 유전자형 내성				
예	14/69	20	76/121	63
아니오	11/34	32	42/96	44
연령군				
18 ~ 44 세	8/32	25	28/55	51
45 ~ 64 세	19/69	28	71/126	56
≥ 65 세	1/16	6	32/54	59

CMV = 거대세포바이러스(cytomegalovirus), DNA = 데옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid), HSCT = 조혈모세포이식 (hematopoietic stem cell transplant), SOT =고형장기이식 (solid organ transplant)

② 재발

: 제8주 이후 항 CMV 치료를 요하는 재발은 IAT 환자 10/28 (35.7%)에 비해 이 약 환자군에서 31/131 (26.0%) 에서 보고되었다. CMV 바이러스혈증 제거 후 재발까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 군에서 21일(범위: 13 ~ 80)이고, IAT 군에서 22일(범위: 14~36) 이었다.

4) 비임상시험 정보

① 일반정보

랫트와 원숭이에서 재생성 빈혈과 위장관의 점막세포 과다증식이 확인되었으며, 이는 탈수와 함께 연변 내지 물변, 전해질 변화(원숭이에 한함)의 임상적 소견이 함께 관찰되었다. 원숭이의 경우 무독성 용량(NOAEL)이 확립되지 않았으나 < 100 mg/kg/day 이며 이는 사람에 대한 권장 용량(RHD) 에서의 약 0.25에 해당한다. 랫트에서 NOAEL은 25mg/kg/day 이며, 이는 RHD에서의 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.05 및 0.1배에 해당한다.

이 약은 시험관 내(In vitro) 에서 광독성을 나타내지 않았으며, 따라서 사람에게 광독성 발생 가능성은 없을 것으로 간주된다.

전신 자동방사선촬영 자료를 통하여, 이 약이 유의할 수준으로 사람의 혈액 뇌 장벽을 통과하지 않을 것임이 입증된다.

② 발암성
랫트의 경우, RHD에서의 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.2 및 0.36배에 해당하는 최대 100mg/kg/day 까지 발암성 가능성이 확인되지 않았다. 수컷 마우스의 경우 150mg/kg/day에서 여러 조직에 걸친 혈관종, 혈관육종 및 복합 혈관종/혈관육종 발생률의 불분명한 상승이 있었으나, 이는 암컷 마우스에 13주 투여 후에 신생물 증식 효과가 없고 유전독성 결과가 음성이며 인간에서 투여 기간과의 차이를 감안할 때, 사람에 대한 위험성 해석 측면에 있어 관련성이 명확하지 않다. 그 다음으로 낮은 용량인 75mg/kg/day에서는 발암성 소견이 없었는데, 이는 RHD 에서 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.35 및 0.25배에 해당한다.

③ 돌연변이원성
마리바비르는 세균 돌연변이 시험에서 돌연변이원성이 아니었으며 골수 소핵시험에서 염색체 이상유발성을 나타내지 않았다. 마우스 림프종 시험에서, 마리바비르는 대사 활성이 없는 경우 돌연변이 가능성을 보였으며, 대사 활성이 있는 경우에는 결과가 불분명했다. 전체적으로, 증거들은 마리바비르가 유전 독성 가능성을 보이지 않는다는 방향으로 기울어 있음을 보여준다.

④ 생식
- 생식능 : 랫트에서의 생식능 및 배태자 발달 복합 시험에서, 마리바비르는 생식능에 영향을 미치지 않았다. 그러나 수컷 랫트의 정자 직선 속도 감소가 100mg/kg/day 이상인 농도 (이는 RHD에서 사람 노출량보다 낮은 것으로 추정)에서 관찰되었다. 랫트의 출생 전후 발달 시험에서 최대 400 mg/kg/day 까지 자손의 생식능과 교배 능력, 그리고 임신 유지 및 살아있는 자손 출산 능력은 마리바비르에 의해 영향을 받지 않았다.

⑤ 발달
생식능 및 배태자 발달 복합 시험에서, 마리바비르는 최기형성을 나타내지 않았으며 최대 400mg/kg/day 까지 배태자 성장 또는 발달에 영향을 미치지 않았다. 살아 있는 태아의 감소와 조기 유산 증가 및 착상 후 소실이 100mg/kg/day 이상(이는 RHD에서 사람 노출량의 약 절반에 해당)의 모체 독성 용량에서 암컷에서만 관찰되었다. 출산 전후 발달 독성시험에서, 마리바비르 150mg/kg/day 이상의 용량에서 모체의 돌봄 소홀로 인해 새끼의 생존이 감소되었고 발달 과정 지연(귓바퀴 분리, 눈뜨기 및 포피 분리)과 관련된 체중 증가 감소가 있었다. 50 mg/kg/day (RHD) 에서의 사람 노출보다 낮은 것으로 추정)에서 관찰된 효과는 없었다.

마리바비르는 토끼에서 최대 100mg/kg/day 용량 (RHD에서 사람 노출의 약 0.45배)까지 최기형성을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온 (1 - 30°) 보관 / 제조일로부터 30개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사대상 의약품에 해당(4년)

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2제1항제2호 <붙임2 참조>

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	2021.1.21.	2021.1.21.	2021.1.21.	2021.1.21.	-
보완요청 일자	2022.03.31.(1차) 2022.10.19.(2차)	2022.03.31.(1차) 2022.10.19.(2차)	2022.03.31.(1차) 2022.10.19.(2차)	2022.04.06.	-
보완접수 일자	2022.08.01.(1차) 2022.10.25.(2차)	2022.08.01.(1차) 2022.10.25.(2차)	2022.08.01.(1차) 2022.10.25.(2차)	2022.10.05.	-
최종처리 일자	2022.12.27.	2022.11.04.	2022.12.12.	2022.12.26.	-

[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(식약처고시) 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: 광독성

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]

- 신청 품목은 ‘간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료’에 대하여, 희귀의약품으로서 품목허가 신청하였음.
- 국내 희귀의약품 지정되었음.(지정 통지일 : 2021.9.1.)

연번	대상질환
303	간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료

- 희귀지정은 ‘간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료’로 이는 pivotal 임상시험에서 유효성 평가변수인 CMV 감염의 치료 반응(즉, 바이러스학적 성공)으로 평가됨. 따라서 감염 및 질환의 치료에 해당하는 것이며 희귀지정시와 동일한 것임.
- NCCN 가이드라인(Ver.1, 2021)에 따르면 CMV 감염증 및 감염의 예방에 사용되는 의약품은 간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카네트 및 레테르모비르 등이 추천되며 현재 국내에서 품목허가됨.
- 국내 CMV 질환 관련 국내 허가받은 약물은 간시클로비르(CMV 질환 감염 위험이 있는 장기이식환자의 CM 질환 예방), 발간시클로비르(CMV 질환 감염 위험이 있는 성인 및 소아 고형 장기 이식환자(CMV 양성인 자로부터 장기를 이식받는 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환 예방), 포스카네트(조혈모세포이식 환자의 CMV 혈증 치료), 레테르모비르(동종 조혈모세포 이식수술을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+]의 성인 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염의 예방)가 있음.
- **핵심임상시험자료로 앞서 진행한 치료에 불응성 및/또는 내성이 있는 감염이 있는 이식 수여자를 포함하여 CMV 감염이 있는 이식 수여자에서 8~24주간 마리바비르의 유효성과 안전성을 비교**, 평가하도록 설계된 3상 임상시험(Study 303)의 결과를 제출하였으며, 1차 유효성 평가변수인 치료 8주차 CMV 바이러스의 불검출 환자 비율에서 대조군 대비 우월함을 입증하였음.
- 제출한 3상 임상시험자료에서 IAT(investigator-assigned anti-CMV treatment)와 비교하여 통계적으로 우월한 CMV 바이러스 혈증 청소율을 나타내었으나, 마리바비르군에서 IAT군 대비 재발이 더 많이 발생함. 이는 약물의 효과 유지가 되지 않는다는 의미가 아니라 질병의 특성상 재발이 빈번한 질환이고, CMV 감염질환에서 바이러스혈증 제거 유지보다 높은 바이러스 혈증의 제거 효과가 더 중요할 수 있는 임상적 특성을 종합적으로 고려할 필요가 있음. 아울러, 여러 하위군 분석 결과 대부분의 하위군에서 마리바비르에 대한 우호적이 경향이 확인되었음. 특히, CMV 바이러스 혈증 재발이 항상 임상적으로 의미가 있지는 않고, 치료가 필요한 CMV 질환으로 재발하는 경우는 IAT군에서 더 높았음(35.7% vs 26.0%). 또한 일차 유효성 평가변수인 8주 치료 후 CMV 바이러스 혈증 제거에서 마리바비르군이 55.7%를 달성하여 IAT군(23.9%)에 비해 우월한 유효성을 입증하였고, 기존 치료제에 비해 우수한 안전성 및 내약성 프로파일을 가진 것이 확인됨. 따라서, 마리바비르군에서 재발이 더 빈번한 것이 신청 품목의 유익함에 반대되는 근거로 볼 수는 없을 것으로 사료됨. 추가적으로, 재발과 관련된 임상결과를 사용상의 주의사항에 4. 일반적 주의에 포함시켜 보완제출하였음.
- 비임상시험자료에서 NOAEL/LOAEL 용량에서 노출 정도는 RHD(400 mg BID) 용량에서 사람 노출 대비 훨씬 낮은 농도였고, 심각한 독성(사망, 빈사상태 등)이 나타났지만, 임상시험에서 표적기관 관련 독성이 심각하게 나타나지 않았으므로 마리바비르의 임상적 유익성은 비임상에서 관찰된 위험성에도 불구하고 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 이 약은 간시클로버/발간시클로버에서 나타나는 혈구수 감소(골수 억제), 포스카네트 및 시도포비어에서 나타나는 신독성 등의 발생비율이 경감되어 안전성 측면에서 상대적 유익성이 있을 것으로 사료됨.
- 수행한 임상시험에서 DNA 검사는 Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® [CAP/CTM]로 LLOQ <137IU/mL(약 150카피/mL)임.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리브텐시티정(마리바비르), SHP620, TAK-620
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 벤지미다졸 리보시드, 사람 거대세포바이러스(HCMV) 복제 억제제
- 효능효과: 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료
- 용법용량: 이 약 400 밀리그램을 (200 밀리그램 2 정) 1 일 2 회 복용하는 것이 권장된다. (1 일 800 밀리그램) 이 약은 경구용으로만 투여되며, 식사 유무와 관계없이 복용할 수 있다. 속방정으로 통째로 복용하거나, 분쇄하여 복용하거나, 분쇄한 정제를 비위관 또는 구강위관을 통해 투여할 수 있다. (중략)
  - 신장애 : 경증, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않는다. 혈액 투석 중인 환자를 포함한 말기신부전환자(ESRD)에 대하여 연구된 바가 없다.
  - 간장애 : 경증(Child-Pugh Class A), 중등증 (Child-Pugh Class B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
  - 고령자 : 65 세 이상의 고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다.
  - 소아 : 18 세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 이에 대한 자료는 없다.
- 약리작용 기전: UL97 키나제 억제제
- 기타 약물의 간단한 설명 및 특장점: 마리바비르는 HCMV에 대한 새로운 작용 기전을 가진다. CMV DNA 중합효소를 억제하는 방식으로 현재 활용되는 항CMV 치료 제제와는 달리, 마리바비르는 아데노신 삼인산염(ATP) 결합 부위에서 UL97 부호화 키나제를 표적화하며 DNA 복제, 이입 및 핵 분리 등의 과정에서 필요한 인산기전이효소를 무효화하여, 바이러스 DNA 중합효소 돌연변이에 대한 마리바비르의 취약성을 줄이고 바이러스 DNA 중합효소 돌연변이가 있는 균주에 대한 활성을 지원한다. 마리바비르는 UL97 키나제의 활성을 직접적으로 억제하며, 고유의 작용 기전으로 기존 요법에 내성이 있는 HCMV를 치료할 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 마리바비르는 강력하고 선택적이며 경구로 이용할 수 있는 벤지미다졸(벤지미다졸) 리보시드 항바이러스제로서 사람 CMV(HCMV)에 대한 새로운 작용 기전을 사용한다. 현재 활용되는 항CMV 치료 제제는 모두 CMV DNA 중합효소를 억제하지만, 이와 달리 마리바비르는 아데노신 삼인산염(ATP) 결합 부위에서 UL97 부호화 키나제에 부착하고, DNA 복제, 이입 및 핵 분리 등의 과정에서 필요한 인산기전이효소를 무효화하여, 바이러스 DNA 중합효소 돌연변이에 대한 마리바비르의 취약성을 줄이고 바이러스 DNA 중합효소 돌연변이가 있는 균주에 대한 활성을 지원한다. 이 항바이러스 표적은 적절히 파악되어 있으며, 이는 UL97이 활성 삼인산염 형태의 전환 과정에서 간시클로비르를 초기에 인산화하는 동일한 키나제이기 때문이다. 간시클로비르는 DNA 중합효소의 활성 억제제가 되려면 UL97 키나제에 의해 인산화되어야 하지만, 마리바비르는 이와 달리 UL97 키나제를 직접적으로 억제한다. 시험관 내 시험과 임상시험에서, 간시클로비르, 포스카르네트 또는 시도포비어, 또는 이들 약물의 병용에 내성이 있는 사람 CMV 균주는 마리바비르에 민감성을 유지했다(시험관 내 EC50 0.06~0.32 μM).
- 국내・외 개발현황에 관한 자료 : 미국허가(2021.11.23.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

거대세포바이러스는 흔히 인간을 감염시키는 **베타 헤르페스바이러스**이다. 조혈모세포이식 (HSCT) 또는 고형장기이식 (SOT)을 받은 환자 등 면역손상 환자에서, CMV 감염은 **중대한 이식 후 합병증**이며 종종 상당한 수준의 이환율 및 장기 생존율 감소와 관련이 있다. **이식 후 CMV 감염 관리는 CMV 균혈증을 검출 불가능한 레벨로 감소시켜 면역억제 기간 동안 질병 진행 및 합병증 발생을 예방하는 것에 초점을 맞춘다.** 현재의 표준요법은 사용 가능한 항-CMV 제제(예: 간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카르네, 시도포비르)의 경험적 사용과 관련이 있다. 이러한 제제가 일반적으로 이전에 치료받은 적이 없는 환자에서 CMV 바이러스 부하량을 감소시키지만, 사용 기간은 각각의 독성 프로파일로 인해 제한되며, 특히 간시클로비르/발간시클로비르에 의해 골수 억제 및 포스카르네와 시도포비르에 의해 신독성이 발생된다. 이러한 독성은 골수가 제거되었거나 유의하게 억제된 이식 환자(HSCT 환자), 장기 거부를 예방하기 위해 진행 중 면역억제제를 투여받는 이식 환자(SOT 환자), 이식대숙주병(GVHD)이 발생하는 이식 환자(HSCT 환자에서), 또는 신장이나 다른 장기에 잠재적 독성이 있는 기타 요법의 사용이 필요할 수 있는 시험대상자(SOT 및 HSCT 환자)에서 특히 우려사항이 된다. 또한 이러한 제제에서 공통적인 작용기전 (즉, 유전자 자리(locus) UL 54에서 바이러스 DNA 중합효소 활성 억제)을 통해 내성 및 교차 저항성 발생에 취약하게 된다. 기존 제제의 약물 내성 및 중증의 치료 제한 독성의 결합은 이 모집단의 현재 치료 옵션 대비 현저한 유익성이 있는 요법에 대한 충족되지 않은 요구를 강조한다.

현재 이용할 수 있는 항CMV 제제에 대한 항바이러스 내성의 발생은 이식편 소실, 그리고 일부 이식 환자에서는 사망으로 이어질 수 있다. (Limaye et al., 2000)에 설명된 바와 같이, 3개월의 경구 간시클로비르를 투여받은 공여자 양성/수여자 음성 신장, 간 및 췌장 수여자의 7%에서 간시클로비르 내성이 발생했다. 간시클로비르 내성 질환은 CMV 질환의 20%를 차지했고, 늦게 발생했으며(이식 후 10개월의 중앙값), 더 높은 강도의 면역억제와 관련이 있었고, 임상적으로 중대한 우려사항으로 간주되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 승인된 임상시험계획

승인번호	승인일자	제목
31468	2017.10.10.	조혈모세포 이식 수혜자들에서 거대세포바이러스(CMV) 감염의 치료에 대해 발간시클로버와 비교한 마리바비어의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 활성대조 임상시험 (SHP620-302_Amendment 1_02Mar2017)

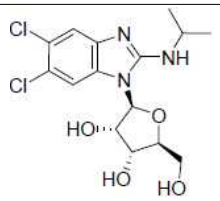
- 희귀의약품 지정: 2021.9.1.(식약처공고 제2021-414호, 접수번호 20210137651)

연번	성분명 및 제형	대상질환
303	마리바비르(경구제)	간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명 (INN)	분자식	구조식
마리바비르	Maribavir	$C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$ (MW 376.24)	

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 (결정형, 입자도, 미생물한도) ■ 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)

- 해당 없음

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 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	이중 LDPE bag + HDPE container	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

• 가혹시험(온도, 습도, 광, 산, 염기, 산화, 환원): 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병/HDPE 마개/PP	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1 - 30℃) 보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	마우스 (CD-1)	PO	-	250, 500, 1000	Yes	M9567M-SHP620 (VP1224)
		IV	-	(M) 25, 37.5, 43.75, 50 (F) 37.5, 43.75, 50, 62.5	Yes	M9569M-SHP620 (VP1227)
	랫트 (SD)	PO	-	1000, 1500, 2000	Yes	M9566M-SHP620 (VP1221)
		IV	-	(M) 75, 100, 150, 175, 200 (F) 50, 75, 87.5, 100	Yes	M9570M-SHP620 (VP1229)
반복투여 독성시험	마우스 (CD-1)	PO	14일 dose ranging	Week 1: 0, 250, 350, 500 Week 2: 0, 500, 700, 1000	No	M9583M-SHP620 (VP 1597)
		PO	**13주** 12주 회복	0, 50, **150,** 300, 500	Yes	M9582M-SHP620 (BB 1596)
	랫트 (SD)	PO	28일 dose ranging	0, 100, **200**, 400	No	R9554M-SHP620 (VP 1205)
		PO	30일 17일 회복	0, **100,** 200, 400	Yes	R9568M-SHP620 (VP 1225)
	랫트 (Han Wistar)	PO	**26주** 4주 회복	0, **25,** 100, 400	Yes	R9549M-SHP620 (VP 1196)
	원숭이 (cynomolgus)	PO	28일 39일 회복	0, 10, 30, 90 BID (0, 20, 60, **180** per day)	No	P9537M-SHP620 (VP 1178)
		PO	30일 14일 회복	0, 10, 30, 90 BID (0, 20, 60, **180** per day)	Yes	P9559M-SHP620 (VP 1211)
		PO	26주 4주 회복	weeks 1~3: 0, 25, 50, 100 BID (0, **50**, 100, 200 per day) weeks 4~26: 0, 50, 100, 200 BID (0, **100**, 200, 400 per day)	Yes	P9539M-SHP620 (VP 1182)
		PO	**52주** 4 또는 8주 회복	0, 50, 100, 200 BID (0, **100,** 200, 400 per day) 고용량군은 10~13주에 미투여, 14주에	Yes	P9538M-SHP620 (VP 1181)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
					용량감량(150mg BID, 300mg/kg/day)		
유전독성시험	복귀돌연변이	*Salmonella typhimurium*	*in vitro*		(S9 ±) 6.5, 20.5,65, 205.5, 650 ug/plate	Yes	V9578M-SHP620 (VP1503)
	염색체이상	Mouse lymphoma L5178Y cells	*in vitro*	4h ±S9	(-S9) 10~200 ug/mL (+S9) 20~200 ug/mL	Yes	V9571M-SHP620 (VP1230)
				3h -S9	1차: 50~500 ug/mL 2차: 50~200 ug/mL	Yes	V9572M-SHP620 (VP1271)
				24h -S9 3h +S9	(-S9) 5~150 ug/mL (+S9) 5~200 ug/mL	Yes	V9535M-SHP620 (VP1170)
	소핵	랫트 (Han Wistar)	*in vivo* PO	단회	0, 400, 800, 1200	Yes	R9556M-SHP620 (VP1208)
생식·발생독성시험	수태능 Seg Ⅰ	랫드 (SD)	PO 용량증량	Days 6 to 17 of gestation (12 days)	0, 100, 200, 400	No	R9561M-SHP620 (VP1213)
		랫트 (Han Wistar)	PO	M: 교미전 29일~10주 F: 교미전 15일~임신 17일까지	0, **100**, 200, 400	Yes	R9558M-SHP620 (VP1210)
	배태자발생 Seg Ⅱ	토끼 (NZW)	PO 용량증량	10일	0, 100, 200, 400	No	L9560M-SHP620 (VP1212)
		토끼 (NZW)	PO	임신 8~20일	0, 100, 200, 400	No	L9540M-SHP620 (VP1186)
		토끼 (NZW)	PO	임신 8~20일	0, 25, 50, **100**	Yes	L9541M-SHP620 (VP1187)
	출생전후발달 Seg Ⅲ	랫트 (Han Wistar)	PO	임신7일~출생21일	0, 50, 150, 400	Yes	R9555M-SHP620 (VP1206)
	Juvenile	랫드 (SD)	PO 용량증량	PND 7-34	0, 50, **100,** 200	No	R10949M-SHP620
		랫드 (SD)	PO	PND 7-34	0, 25, 50, **100**	Yes	R11007M-SHP620
		랫드 (SD)	PO	PND 7-34	0,17, **25**(initial) 50, 75, 80, 120, 150, 200, 225, **300**	Yes	R11521M-SHP620
면역독성시험	항원성	랫드 (SD)	PO	7일	10, 30, 100	Yes	M9525HP620 (BB1697)
	기타면역독성	-					
발암성 시험		마우스 (CD-1)	PO	104주	0, 25, **75**, 150	Yes	M9526M-SHP620 (BB1710)
		랫트 (Han Wistar)	PO	104주	0, 10, 30, **100**	Yes	M9581M-SHP620 (BB1570)
의존성 시험		-					
국소독성시험 (국소내성시험)		랫트 (Han Wistar)	피부(semi-occlusively)	단회	2000	Yes	R9557M-SHP620 (VP1209)
		기니피그 (Albino Dunkin-Hartley)	피부내 및 피부	단회 1, 7, 21일	intradermal 1%W/V topical 25, 50%W/W	Yes	G9527M-SHP620 (VP1115)
		토끼 (NZW)	Semi-occluded	4시간	0.5g	Yes	L9543M-SHP620 (VP1189)
		토끼 (NZW)	눈	단회	10mg, 0.1mL(57mg)	Yes	L9542-SHP620 (VP1188
광독성		BALB/c 3T3 mouse	*in vitro*	90분	용량탐색: 0.03, 0.100, 0.32, 1.00, 3.17, 10.02, 31.65, 100	Yes	V8722M-SHP620

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
	fibroblasts			결정용량: 1.78, 3.16, 5.62, 10.0, 17.8, 31.6, 56.2, 100		
불순물						
유전독성	The Derek Nexus System (Derek KB 2014 1.0 and Derek KB 2015 2.0) Leadscope Model Applier (Versions 2.0.3 and 2.0.4)	in silico	-	-	No	N10427M-SHP620
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	-	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 μg per plate Mutagenicity assay: 33.3, 100, 333, 1000, 3333, 5000 μg per plate	Yes	V8723M-SHP620
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	-		Yes	V8724M-SHP620
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	-	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 μg per plate Mutagenicity assay: 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg per plate	Yes	V8365M-SHP620
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	-		Yes	V8364M-SHP620
	Salmonella typhimurium, E. coli WP2 uvrA	in vitro	-		Yes	V8370M-SHP620

* **Bold(Black) NOAEL**, Bold(Blue) LOAEL

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 수컷 및 암컷 마우스에서 ≥500 mg/kg의 **경구 마리바비르 용량 이후 사망이 관찰되었다.** 독성의 임상 징후에는 ≥500 mg/kg 용량의 모든 마우스에서 관찰된 **활동 감소**가 포함되었다. 또한, 1000 mg/kg 용량의 마우스 하위군에서 탈진, 경련, 발성, 헐떡임 및 운동실조가 관찰되었다(탈진은 500 mg/kg의 2마리 랫트에서도 관찰됨). 랫트에서, ≥1500 mg/kg의 경구 마리바비르 용량은 투여 후 모든 랫트의 사망으로 이어졌고 1000 mg/kg의 1마리 수컷의 사망이 있었다. 사망 전 확인된 독성의 임상 징후에는 대부분 동물의 타액분비 및 활동 감소, 그리고 탈진이 포함되었다.
- 마리바비르의 **정맥 내 투**여는 마우스 및 랫트에서 **내약성이 우수하지 않았다**. 사망은 마우스에서 투여일에 모든 용량군에서 관찰되었고, 랫트에서는 투여 24~48시간 후 ≥87.5 mg/kg 용량에서 관찰되었다. 사망 전 관찰된 독성의 임상 징후에는 간대성 경련, 운동실조, 헐떡임 및/또는 가쁜 호흡, 탈진 및 활동 감소가 포함되었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 사망은 마우스에 대한 13주 시험의 ≥300 mg/kg/day(수컷 19마리 및 암컷 18마리), 랫트에 대한 만성 26주 시험의 400 mg/kg/day(수컷 1마리 및 암컷 4마리)에서 관찰되었고, 원숭이에 대한 52주 시험에서 400/300 mg/kg/day의 수컷 2마리와 200 mg/kg/day의 수컷 1마리가 사망 시점에 안락사되었다.
- **모든 종**의 주요 독성학적 소견은 **가역적 재생성 빈혈**과 **마우스 및 랫트 대장 및 소장**, 그리고 **원숭이 대장의 점막 세포 과형성의 조직학적 변화**였으며, 이는 묽은 변 내지 물변, 전해질 변화 및 탈수의 임상적 관찰사항과 관련이 있었다. 이러한 소견은 **가역적이었거나 투여 중단 후 회복** 진행이 나타났다. 위장관 생애 효과는 **사람 위장관 관련 이상사례에 해당**했다. 원숭이에서는 NOAEL이 확립되지 않았으며, 따라서 시험된 최저 용량인 <100 mg/kg/day로 간주되었다. 마우스 및 랫트에서, NOAEL은 각각 150 mg/kg/day 및 25 mg/kg/day로 간주되었다. **NOAEL/LOAEL의 총 노출은 일반적으로 유효 사람 노출 대비 치료 용량 이하의 배수**였지만, 사람 및 전임상 종의 혈장 단백질 결합의 유의한 차이로 인해, 원숭이에서는 비결합 유리 분획 대비 약간의 폭이 존재한다(약 2배의 비결합 AUC; Table 1 참조). 또한, **주요 독성은 치료 중단 시 가역적이었고 임상적 모니터링이 가능하다.**

- **(마우스)** 14일 및 13주 시험에서, ≥300 mg/kg/day 용량의 사망 및 생존 동물에서 관찰된 위장관 영향 관련 임상 징후에는 소량 대변, 불규칙/가청/가쁜 호흡, 투명한 구강 분비물, 거친 털 및 머리 떨림이 포함되었고, 고용량에서는 과소활동도 관찰되었다. 13주 투여 후, 혈액학적 변화에는 ≥300 mg/kg/day 용량의 가역적이고 경미하게 더 높은 혈소판 및 절대 망상적혈구 수가 포함되었으며, 300 mg/kg/day 암컷에서는 약간의 비장 조혈 중증도 증가와 관련된 비장 무게의 상대적 증가도 확인되었다. 500 mg/kg/day에서 관찰된 위장관 병변은 회복 기간 후 해소되었고 수컷 및 암컷의 맹장 및/또는 결장의 최소 내지 뚜렷한 미란/궤양, 점막 과형성, 부종 및/또는 염증, 그리고 1마리 수컷 비선위의 최소 미란/궤양 및 1마리 암컷 십이지장의 약한 미만성 점막 과형성 및 선위 위장의 최소 미란/궤양을 특징으로 했다. ≤300 mg/kg/day 용량에서 위장관 영향은 확인되지 않았다.

Table 3 제13주 M9582M-SHP620(BB 1596)의 독성동태적 요약

Sex	Male			Female		
Maribavir Dose (mg/kg/day)	50	150[a]	300	50	150[a]	300
Analyte	Maribavir					
C_{max} (µg/mL)	7.45	19.7[a]	26.7	6.93	19.9[a]	28.9
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	34.1	99.2[a]	279	27.9	105[a]	407
Analyte	VP 44469					
C_{max} (µg/mL)	4.79	11.6[a]	19.0	2.79	6.94[a]	9.66
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	35.0	143[a]	230	13.8	39.4[a]	145

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum concentration; h=hour
[a] No-observed-effect level exposures

- **(랫트)** 모든 용량(25~400 mg/kg/day)에서 투여 기간 동안 관찰된 타액분비 및 대변 변화(묽은 변/점액성 변)의 용량 관련 임상 징후는 30일 및 26주 시험 전반에서 대체로 유사했으나 28일 시험에서, 대변 변화는 400 mg/kg/day에서만 관찰되었다. 임상 징후는 일반적으로 투여 후 회복 기간 동안 해소되었다. 일반적으로, 모든 시험에서 ≥100 mg/kg/day 용량의 임상 병리학 매개변수의 변화는 미미했고 시간 경과에 따라 증가하지 않았으며 가역적이었기 때문에, 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다. 이는 주로 26주 시험에서 적혈구 매개변수 감소의 적혈구 혈액학적 변화였다. 조직병리학적 소견에는 수컷 및 암컷 랫트의 대장 및 소장의 점막 과형성이 포함되었다. 30일 시험에서, 이는 ≥100 mg/kg/day 용량에서 맹장(매우 미미함 내지 미미함) 및 결장(매우 미미함)의 점막 과형성과 십이지장 융모 과형성이 관찰되면서 확인되었다. 26주 투여 후, 400 mg/kg/day 수컷 및 암컷 소장의 모든 부분(십이지장, 회장 및 공장)에서 가역적인 최소 내지 미미한/경증 점막 과형성이 관찰되었다. 대장과 관련하여, ≥100 mg/kg/day 암컷 및 ≥25 mg/kg/day 수컷의 맹장, ≥100 mg/kg/day 수컷 및 암컷의 결장, 그리고 400 mg/kg/day 수컷 및 암컷의 직장에서 최소 내지 중등도 점막 과형성이 관찰되었다. 이들 병변은 일부 회복을 보였으나 회복 기간 종료 시 완전히 해소되지는 않았다. 가역적 간세포 세포질 변화가 ≥100 mg/kg/day 용량의 수컷 및 400 mg/kg/day 암컷의 간에서 관찰되었으며, 이는 400 mg/kg/day의 암컷 간 무게 증가와 관련이 있었다. 간 효소 활성 분석에서 마리바비르는 수컷 및 암컷에서 CYP1A 및 CYP2B 활성, 그리고 암컷에서 CYP3A 활성에 대한 약한 내지 중간 수준의 유도제로 나타났기 때문에 이러한 소견은 대사 효소의 유도를 반영했을 가능성이

크다.

Table 5 제30일 **R9568M-SHP620(VP 1225)**의 독성동태적 요약

Sex	Males			Females		
Maribavir Dose (mg/kg/day)	**100[a]**	**200**	**400**	**100[a]**	**200**	**400**
C_{max} (µg/mL)	3.62[a]	8.05	9.73	7.50[a]	17.01	21.55
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	54.3[a]	103.5	156.6	106.3[a]	200.2	348.5

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum concentration; h=hour

Note: Plasma samples were collected 0 (prior to dose), 2, 5, and 8 hours postdose. The plasma $AUC_{0\text{-}24}$ was calculated from the average concentration at each time, using the linear trapezoid method. The predose sample was used for the time 0 sample, as well as for the 24-hour sample postdose.

[a] Lowest-observed-adverse-effect level exposures

Table 6 제170일 **R9549M-SHP620(VP 1196)**의 독성동태적 요약

Sex	Males			Females		
Maribavir Dose (mg/kg/day)	**25[a]**	**100**	**400**	**25[a]**	**100**	**400**
Analyte	**Maribavir**					
C_{max} (µg/mL)	1.28[a]	4.49	13.64	4.39[a]	7.62	25.07
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	12.98[a]	57.10	170.54	26.75[a]	152.67	331.39
Analyte	**VP 44469**					
C_{max} (µg/mL)	0.048[a]	0.33	1.16	0.24[a]	1.20	6.20
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	ND	2.00	18.97	2.98[a]	19.28	107.31

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum concentration; ND=not determined due to insufficient number of quantifiable samples; h=hour

[a] No-observed-adverse-effect level exposures

- **(원숭이)** 28일 및 30일 시험에서 최대 180 mg/kg/day(시험된 가장 높은 용량) BID 용량으로 투여한 마리바비르는 부작용을 생성하지 않았으며, ≥60 mg/kg/day 용량에서 적혈구 매개변수의 가역적이고 경미한 변화만이 관찰되었다. 26주 시험에서, 전신 노출은 25, 50 또는 100 mg/kg BID 투여 후 예상된 것보다 더 낮았기 때문에, 3주 투여 후 제4주부터 용량이 배가되었으며, 남은 시험 기간 동안 50, 100 또는 200 mg/kg BID로 투여되었다(100, 200 또는 400 mg/kg/day의 총 용량). 52주 시험에서. 마리바비르는 50, 100 또는 200 mg/kg BID 용량으로 투여되었다(100, 200 또는 400 mg/kg/day의 총 용량). 26주 및 52주 시험 모두에서, 물변/묽은 변, 쇠약 상태, 탈수, 활동 감소 및 여윈 신체 상태의 용량 제한적 임상 징후는 ≥100 mg/kg/day 용량의 일부 동물에서 일반적으로 최대 2주의 임시적 투여 휴지기로 이어졌다. 52주 시험에서, 400 mg/kg/day의 가장 높은 용량에서, 투여 10주 후 4주 동안 투여가 일시 중지되었고, 그 후 더 낮은 용량인 300 mg/kg/day로 재개되었다. 그러나 지속적인 설사와 중증의 탈수로 인해, 300 mg/kg/day의 투여는 8개월 후 중단되었다. 52주 시험에서 400/300 mg/kg/day 수컷 2마리가 시험 동안 빈사 상태로 인해 희생되었고, 설사 및 체중 감소의 위장관 영향과 관련이 있었다. 26주 및 52주 시험 동안 미미한 가역적 혈액학적, 임상 화학 및 소변검사 변동이 관찰되었고, ≥100 mg/kg/day 용량의 망상적혈구 수 증가 및 소변 나트륨 감소와 상관관계가 있는 적혈구 매개변수(적혈구 수, 헤모글로빈 및 적혈구용적률)의 감소가 주요했으며, 빈번한 설사 및 탈수, 그에 따른 위장관 불균형으로 인한 체중 감소 및 영양 상태 변화에 부차적인 것으로 간주되었다. 현미경적 변화는 위장관으로 제한되었으며 중증도는 용량 의존적으로 증가했다. 26주 시험에서, 이는 ≥50/100 mg/kg/day 용량의 맹장 및 결장, ≥100/200 mg/kg/day 용량의 직장에서 관찰된 미미한 내지 경증의 점막 과형성으로 제시되었으며, 52주 시험에서 모든 용량의 맹장, 결장 및 직장의 미미한 상피 과형성으로 나타났다. 대부분의 소견은 회복 기간 종료 시 해소되었거나 해소 중이었다.

Table 9 제26주 **P9539M-SHP620(VP 1182)**의 독성동태적 요약

Sex-combined Exposure	Maribavir			VP 44469		
Maribavir Dose (mg/kg/day)[a]	**50/100[b]**	**100/200**	**200/400**	**50/100[b]**	**100/200**	**200/400**
C_{max} (µg/mL)	2.97[b]	6.92	11.56	0.54[b]	1.06	1.67
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	41.07[b]	88.86	125.63	6.78[b]	13.06	18.25

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum concentration; h=hour

[a] Doses for the first 3 weeks were 50, 100, or 200 mg/kg/day, and for the remainder of the study were 100, 200, or 400 mg/kg/day.

[b] Lowest-observed-adverse-effect level exposures.

Table 10 제52주 **P9538M-SHP620(VP 1181)**의 독성동태적 요약

Sex-combined Exposure	Maribavir			VP 44469		
Maribavir Dose (mg/kg/day)	**100[a]**	**200**	**400/300[b]**	**100[a]**	**200**	**400/300[b]**
C_{max} (µg/mL)	4.52[a]	9.34	7.92[c]	0.66[a]	1.41	1.39[c]
$AUC_{0\text{-}24}$ (h·µg/mL)	64.99[a]	108.37	95.03[c]	9.41[a]	18.14	17.52[c]

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}=maximum concentration; h=hour

[a] Lowest-observed-adverse-effect level exposures.

[b] During Week 10, dosing at 400 mg/kg/day was suspended for 4 weeks and resumed at 300 mg/kg/day.

[c] Due to tolerability issues, dosing at 300 mg/kg/day was terminated after 8 months. Toxicokinetic data was collected from this group during Week 36.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 결과 음성, 포유류 세포 염색체이상시험 양성 및 소핵시험 음성
  - 염색체 이상시험에서 중증 독성 나타냄: S9 없는 상태에서 상대적 현탁액증식 감소하는 용량의존적 세포독성, 돌연변이 빈도의 소폭 증가하였으나 증가량이 허용기준 미달하여 불분명하였으며, S9 있는 상태에서 돌연변이 빈도 증가를 보였으나, 2배 미만이었고, 분명한 용량 반응 또는 세포독성 관련성이 나타났기 때문에 돌연변이 유발성이 있는 것으로 간주되지 않았다.
  - 3건의 후속 연구 결과에서 약한 돌연변이 유발 가능성을 확인하였고, S9 혼합물이 있는 상태의 결과는 불분명하였다.
  - 전체적으로 유전독성 시험의 데이터는 생체 내 포유류 유전독성에 대한 **유의한 유전독성 가능성이 없다**는 것을 보여준다. Ames 분석은 마리바비르가 적절히 인정되고 밸리데이션된 분석 시스템의 유전자 돌연변이 평가변수에 대해서 음성이라는 증거를 제시한다. **마우스 림프종** L5178Y 티미딘 키나제 유전자 자리 분석의 결과는 **약한 영향**과 일치하는 증거를 제시하며, 이는 주로 작은 집락 돌연변이 빈도의 증가로 이루어지는 반응에 기반했을 때, 점 돌연변이보다는 염색체이상유발성 및 염색체 손상 영향을 반영한다. 추가로, **S9가 없을 때의 독성 농도의 3배**를 초과하는 농도에서, **S9가 있을 때 세포독성 또는 돌연변이유발성이 없다**는 사실은 마리바비르가 간 균질액에 의해 대사되고 있다는 것을 보여주며, 따라서 대사 활성화를 일으키는 세포에서 또는 생체 내에서 유전독성을 보일 것으로 예상되지 않는다. 랫트 골수 소핵 분석은 생체 내에서 그러한 영향을 감지하는 적절한 평가변수이다. **치사량과 가까운 매우 높은 용량에서 음성으로 나타난 생체 내 랫트 골수 소핵 영향은 관찰된 마우스 림프종 반응이 생체 내 포유류 유전독성에 대한 유의한 관련성이 없다**는 것을 보여준다.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫트에서 통합 수태능 및 배태자 발달 독성시험 수행하였다.
- 랫트에서 정자 직선속도 감소를 나타냈으나, 수컷 수태능에 대한 영향은 없었다.
- 임신한 랫트의 ≥100 mg/kg/day 모체 독성 용량 수준에서 생존 가능한 태자 수의 감소와 초기 재흡수 및 착상 후 소실의 증가가 관찰되었으며, 태자 기형의 증거는 없었다. 자궁 내 배태자 생존은 모든 용량에서 손상되었고 평균 착상 전후 소실은 13.7%~18.1% 및 6.7%~9.0%였으며, 각각 6.8% 및 3.7%였던 대조군 값과 대비를 이루었다.
- 모체독성 NOAEL 100mg/kg, Cmax 9.57 ug/mL, AUC0-24 126.74 h・ug/mL

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫트에서 통합 수태능 및 배태자 발달 독성시험 수행하였고, 임신한 랫트의 ≥100 mg/kg/day 모체 독성 용량 수준에서 생존 가능한 태자 수의 감소와 초기 재흡수 및 착상 후 소실의 증가가 관찰되었으며, 태자 기형의 증거는 없었다. 자궁 내 배태자 생존은 모든 용량에서 손상되었고 평균 착상 전후 소실은 13.7%~18.1% 및 6.7%~9.0%였으며, 각각 6.8% 및 3.7%였던 대조군 값과 대비를 이루었다.
- 토끼에 대한 확증적 배태자 발달 독성 시험에서, 100 mg/kg/day의 용량 수준까지 배태자 성장 또는 발달에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- GD 제8일 및 GD 제20일에 측정된 마리바비르의 전신 노출은 Cmax 측정에 따라 25~50 mg/kg/day에서 용량 비례적 방식으로 증가했으나, 50~100 mg/kg/day에서는 용량 비례를 초과하여 증가했다.
- NOAEL 100 mg/kg, Cmax 23.05 ug/mL, AUC0-24 114.16 h・ug/mL

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 임신한 랫트 또는 토끼에서 마리바비르를 투여했을 때 모든 용량 수준에서 기형 발생은 관찰되지 않았다.
- PND 제12일에만 제한적 독성동태적 평가가 수행되었으며, PND 제12일 투여 30분 후 마리바비르의 혈청 농도는 50, 150 및 400 mg/kg/day 용량에서 각각 4.7, 6.1 및 17 μg/mL이었다.
- 150mg/kg 이상의 용량에서 F1 생존율 감소 및 분만 후 첫 8일동안 한배새끼 소실 발생률이 증가하였다. 400mg/kg에서 수유중 체중 증가량 감소가 F1 새끼에서 관찰되었다. ≥150 mg/kg/day 용량에서 F1 세대의 발달 단계 지연이 관찰되었고 400 mg/kg/day 수컷에서 사춘기 지연이 관찰되었다.
- F0 및 F1 세대의 NOAEL은 50 mg/kg/day였고 F2 세대에서는 400 mg/kg/day였다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기(PND 7~34일) 랫트에서, 성체 동물에서 이미 관찰되지 않은 새로운 약물 관련 소견은 없었다. 확증적 시험의 NOAEL은 투여된 가장 높은 용량으로 간주되었다.
- 대조군과 비교 시 (중증) 체중감소, 망상적혈구 증가, 평균 적혈구 용적 및 헤모글로빈 분포 폭 증가가 관찰되었지만, 망상적혈구 증가의 구체적인 원인은 불분명했다.
- 노출은 연령 의존적 방식으로 감소했으며, PND 제7일 AUC0-t 값은 PND 제34일과 비교하여 6.9~12배, Cmax 값은 2.6~5.6배 더 높았다. 마리바비르의 전신 노출은 두 검체 채취일에 50~200 mg/kg/day 수컷 및 암컷에서 용량 비례 미만으로 증가했고, PND 제7일에 성별 간에 유사했으나, PND 제34일에는 수컷에서 암컷에 비해 약간 더 낮았다(2배 미만). 반복 투여 후 축적은 관찰되지 않았다.
- 다른 발육기 반복독성 및 TK 연구에서 전신 노출은 시험 동안 용량 증가에 따라 비례 미만으로 증가했고, PND 제34일에 PND 제7일과 비교하여 유사했거나 더 낮았으며, 두 성별에서 유사했다. 이러한 결과에 기반했을 때, 마리바비르의 NOAEL은 각각 수컷 및 암컷에서 시험된 가장 높은 용량 수준이었다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 마우스, 랫트 104주 투여 후 발암성 없음
- 마우스 NOAEL 75 mg/kg, Cmax (M) 8.75 ug/mL (F) 10.1 ug/mL, AUC0-24 (M) 90.0 h・ug/mL, (F) 63.5 h・ug/mL
- 랫트 NOAEL 100 mg/kg, Cmax (M) 4.88 ug/mL (F) 10..2 ug/mL, AUC0-24 (M) 50.1 h・ug/mL, (F) 92.6 h・ug/mL

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- **피부독성**: 마리바비르는 랫트에서 피부 자극이 있는 것으로 볼 수 없었고, 기니피그에서 피부민감제로 간주되지 않았다. 또한 토끼에서도 피부 자극이 나타나지 않았다.
- **안구독성**: 토끼에서 10 mg에서 **약간의 안구자극성**이 있고, 57 mg에서 **부식성**이 있는 것으로 간주되었다.
- **면역독성**: 랫트의 면역계에 부정적인 영향을 주지 않았으며, 이는 최대 100 mg/kg/day의 용량에서 비장 내 T-의존적 항원 및 양 적혈구에 대한 면역글로불린 항체 반응의 변화가 나타나지 않은 것으로 입증된다. 아울러 면역독성 생성여부에 대해서는 최대 26주 및 52주의 랫트 및 원숭이 시험을 각각 검토한 결과 면역조절을 시사하는 영향은 드러나지 않았다.
- **불순물**: 마리바비르 공정의 모든 실제 및 잠재적 불순물은 문헌 데이터 및 가상 환경 스크리닝 소프트웨어(Derek Nexus and Leadscope를 사용하여 잠재적 돌연변이유발성에 대해서 ICH M7(R1)에

따라 평가되었다(Module 2.6.7, Table 34 참조). 가상 환경 평가에 따른 잠재적 돌연변이유발성이 있는 화합물이 세균 역돌연변이(Ames) 시험을 사용하여 추가로 평가되었으며, 모든 결과는 음성이었다.

- **광독성**: 잠재적 광독성에 대한 후속 평가로 배아 알비노 Swiss 마우스 섬유아세포 세포주(BALB/c 3T3)에 대한 GLP 준수 뉴트럴 레드 흡수 시험에서 평가되었으며, 세포독성이나 광독성을 보이지 않았다.

<TK 자료 요약>

Table 22 독성학 시험 NOAEL/LOAEL 대비 유효 노출에 대한 마리바비르의 노출 배수

Study Number	Study Description[a]	NOAEL/ LOAEL Dose (mg/kg/day)	Total Concentration		Free Unbound Concentration[b]		Total Concentration		Free Unbound Concentration	
			C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·μg/mL)	Margin[c] C_{max}	Margin[c] $AUC_{0\text{-}24}$	Margin C_{max}	Margin $AUC_{0\text{-}24}$
Mouse										
M9582M-SHP620 (BB 1596)	13-week mouse (M)	150	19.7	99.2	3.01	15.18	1.15	0.39	8.76	2.96
	13-week mouse (F)		19.9	105	3.04	16.07	1.16	0.41	8.85	3.14
M9526M-SHP620 (BB 1710)	2-year carcinogenicity mouse (M)	75[d]	8.75	90	1.34	13.77	0.51	0.35	3.89	2.69
	2-year carcinogenicity mouse (F)		10.1	63.5	1.55	9.72	0.59	0.25	4.49	1.90
Rat										
R9554M-SHP620 (VP 1205)	28-day rat (M)	200	7.49	97.82	0.89	11.64	0.44	0.38	2.59	2.27
	28-day rat (F)		15.24	204.3	1.81	24.31	0.89	0.80	5.27	4.75
R9568M-SHP620 (VP 1225)	30-day rat (M)	100[e]	3.62	54.3[f]	0.43	6.46	0.21	0.21	1.25	1.26
	30-day rat (F)		7.5	106.3[f]	0.89	12.65	0.44	0.42	2.59	2.47
R9549M-SHP620 (VP 1196)	26-week rat (M)	25	1.28	12.98	0.15	1.54	0.07	0.05	0.44	0.30
	26-week rat (F)		4.39	26.75	0.52	3.18	0.26	0.10	1.52	0.62
R9558M-SHP620 (VP 1210)	Fertility & embryofetal development rat (F)	100	9.57	126.74	1.14	15.08	0.56	0.50	3.31	2.95
R10949M-SHP620	Juvenile rat DRF (Day 7)	100	22.15	386	2.64	45.93	1.29	1.51	7.66	8.97
	Juvenile rat DRF (Day 34)		6.3	46.35	0.75	5.52	0.37	0.18	2.18	1.08
R11007M-SHP620	Juvenile rat definitive 1 (Day 7)	100	23.6	389	2.81	46.29	1.37	1.52	8.16	9.04
	Juvenile rat definitive 1 (Day 34)		5.23	68.1	0.62	8.10	0.30	0.27	1.81	1.58
R11521M-SHP620	Juvenile rat definitive 2 (Day 7)[g]	25	10.95	182	1.30	21.66	0.64	0.71	3.79	4.23
	Juvenile rat definitive 2 (Day 34)[g]	300/225	11.7	96.95	1.39	11.54	0.68	0.38	4.05	2.25
R9581M-SHP620 (VP 1570)	2-year carcinogenicity rat (M)	100[d]	4.88	50.1	0.58	5.96	0.28	0.20	1.69	1.16
	2-year carcinogenicity rat (F)		10.2	92.6	1.21	11.02	0.59	0.36	3.53	2.15

Study Number	Study Description[a]	NOAEL/ LOAEL Dose (mg/kg/day)	Total Concentration		Free Unbound Concentration[b]		Total Concentration		Free Unbound Concentration	
			C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·μg/mL)	Margin[c] C_{max}	Margin[c] $AUC_{0\text{-}24}$	Margin C_{max}	Margin $AUC_{0\text{-}24}$
Rabbit										
L9541M-SHP620 (VP 1187)	Embryofetal development - rabbit (F)	100	23.05	114.16	2.38	11.78	1.34	0.45	6.92	2.30
Monkey										
P9537M-SHP620 (VP 1178)	28-day DRF monkey	180	12.2	100.6[h]	1.96	16.20	0.71	0.39	5.71	3.16
P9559M-SHP620 (VP 1211)	30-day monkey	180	6.65	58.4[i]	1.07	9.40	0.39	0.23	3.11	1.84
P9539M-SHP620 (VP 1182)	26-week monkey	50/100[e,j]	2.97	41.07	0.48	6.61	0.17	0.16	1.39	1.29
P9538M-SHP620 (VP 1181)	52-week monkey	100[e]	4.52	64.99	0.73	10.46	0.26	0.25	2.12	2.04

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from 0 hours to 24 hours; $AUC_{0\text{-}8}$=area under the concentration-time curve from 0 hours to 8 hours; $AUC_{0\text{-}\tau(ss)}$=area under the curve of a dosing interval at steady state; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; $C_{max(ss)}$=maximum concentration at steady state; CMV=cytomegalovirus; DRF=dose range-finding; F=female; h=hour; LOAEL=lowest-observed-adverse-effect level; M=male; NOAEL=no-observed-adverse-effect level; PK=pharmacokinetics

[a] Unless otherwise specified, sex-combined exposures are used for exposure multiple calculation.

[b] Plasma protein binding of maribavir is 84.7%, 88.1%, 89.68%, 83.9%, and 98% (free fractions of 15.3%, 11.9%, 10.32%, 16.1% and 2%) in mouse, rat, rabbit, monkey, and human plasma, respectively (V9054M-SHP620 [VP 1233]; rabbit from V9071M-SHP620 [VP 1585]).

[c] Margins are calculated based on steady-state exposure of maribavir in CMV patients following 400 mg BID doses based on the final population PK report where $C_{max(ss)}$=17.2 μg/mL and $AUC_{0\text{-}\tau(ss)}$=128 h·μg/mL. Estimated $AUC_{0\text{-}24}$ was calculated as 2×$AUC_{0\text{-}\tau(ss)}$=256 h·μg/mL.

[d] Doses and exposures where no carcinogenicity findings were observed.

[e] NOAELs were not determined in these studies; the indicated dose and exposure represent the LOAELs.

[f] Plasma samples were collected 0 (prior to dose), 2, 5, and 8 hours postdose. The plasma $AUC_{0\text{-}24}$ was calculated from the average concentration at each time, using the linear trapezoid method. The predose sample was used for the time 0 sample, as well as for the 24-hour sample postdose.

[g] Maribavir doses were titrated in the study to keep constant exposure throughout the study. On Day 7, the high dose was 25 mg/kg/day for both males and females. On Day 34, the doses were 300 mg/kg/day for males and 225 mg/kg/day for females.

[h] Study P9537M-SHP620 (VP 1178): $AUC_{0\text{-}8}$=50.3 h·μg/mL, dosed as 90 mg/kg BID, therefore estimated $AUC_{0\text{-}24}$ is calculated as 2×$AUC_{0\text{-}8}$=100.6 h·μg/mL.

[i] Study P9559M-SHP620 (VP 1211): $AUC_{0\text{-}8}$=29.2 h·μg/mL, dosed as 90 mg/kg BID, therefore estimated $AUC_{0\text{-}24}$ is calculated as 2×$AUC_{0\text{-}8}$=58.4 h·μg/mL.

[j] Study P9539M-SHP620 (VP 1182): for the first 3 weeks, maribavir dose was 50 mg/kg/day and for the remainder of the study the dose was 100 mg/kg/day.

Note: Exposure multiples were prepared relative to total ($C_{max,\ total}$; AUC_{total}) and free unbound ($C_{max,free}$; AUC_{free}) exposures of maribavir.

Table 23 독성학 시험 NOAEL/LOAEL 대비 VP 44469의 노출 배수

Study Number	Study Description[a]	NOAEL/ LOAEL Dose (mg/kg/day)	Total Concentration		Free Unbound Concentration[b]		Total Concentration		Free Unbound Concentration	
			C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (h·μg/mL)	Margin[c] C_{max}	Margin[c] $AUC_{0\text{-}24}$	Margin C_{max}	Margin $AUC_{0\text{-}24}$
Mouse										
M9582M-SHP620 (BB 1596)	13-week mouse (M)	150	11.6	143	2.77	34.18	7.48	5.46	17.89	13.04
	13-week mouse (F)		6.94	39.4	1.66	9.42	4.48	1.50	10.70	3.59
M9526M-SHP620 (BB 1710)	2-year carcinogenicity mouse (M)	75[d]	5.12	67.9	1.22	16.23	3.30	2.59	7.89	6.19
	2-year carcinogenicity mouse (F)		4.18	24.3	1.00	5.81	2.70	0.93	6.45	2.22
Rat										
R9549M-SHP620 (VP 1196)	26-week rat (M)	25	0.048	NA	0.01	NA	0.03	NA	0.09	NA
	26-week rat (F)		0.24	2.98	0.07	0.85	0.15	0.11	0.44	0.33
R9581M-SHP620 (VP 1570)	2-year carcinogenicity rat (M)	100[d]	0.343	2.38[e]	0.10	0.68	0.22	0.09	0.63	0.26
	2-year carcinogenicity rat (F)		0.917	10[e]	0.26	2.86	0.59	0.38	1.69	1.09
Monkey										
P9537M-SHP620 (VP 1178)	28-day DRF monkey	180	1.3	11.8[f]	0.28	2.56	0.84	0.45	1.82	0.98
P9539M-SHP620 (VP 1182)	26-week monkey	50/100[g,h]	0.54	6.8	0.12	1.48	0.35	0.26	0.76	0.56
P9538M-SHP620 (VP 1181)	52-week monkey	100[g]	0.658	9.41	0.14	2.04	0.42	0.36	0.92	0.78

$AUC_{0\text{-}24}$=area under the concentration-time curve from 0 hours to 24 hours; $AUC_{0\text{-}8}$=area under the concentration-time curve from 0 hours to 8 hours; $AUC_{0\text{-}\tau(ss)}$=area under the curve of a dosing interval at steady state; BID=twice daily; C_{max}=maximum concentration; $C_{max(ss)}$=maximum concentration at steady state; DRF=dose range finding; F=female; h=hour; LOAEL=lowest-observed-adverse-effect level; M=male; NA=not available; NOAEL=no-observed-adverse-effect level

[a] Unless otherwise specified, sex-combined exposures are used for exposure multiple calculation.

[b] Plasma protein binding of VP 44469 is 76.1%, 71.4%, 78.3%, and 90% (free fractions of 23.9%, 28.6%, 21.7%, and 10%) in mouse, rat, monkey, and human plasma, respectively (V9071M-SHP620 [VP 1585]; Clinical Study CMAB1002).

[c] Margins are calculated based on steady-state exposure of maribavir in healthy subjects following 400 mg BID doses where Day 3 $C_{max(ss)}$=1.55 μg/mL and $AUC_{0\text{-}\tau(ss)}$=13.1 h·μg/mL. Estimated $AUC_{0\text{-}24}$ was calculated as 2×$AUC_{0\text{-}\tau(ss)}$=26.2 h·μg/mL (Clinical Study 1263-110).

[d] Doses and exposures where no carcinogenicity findings were observed.

[e] Study R9581M-SHP620 (VP 1570): $AUC_{0\text{-}last}$ values are reported because $AUC_{0\text{-}24}$ values were not determined due to very low exposures.

[f] Study P9537M-SHP620 (VP 1178): $AUC_{0\text{-}8}$=5.9 h·μg/mL, dosed as 90 mg/kg BID, therefore estimated $AUC_{0\text{-}24}$ is calculated as 2×$AUC_{0\text{-}8}$=11.8 h·μg/mL

[g] NOAELs were not determined in these studies; the indicated dose and exposure represent the LOAELs.

[h] Study P9539M-SHP620 (VP 1182): for the first 3 weeks, maribavir dose was 50 mg/kg/day and for the remainder of the study the dose was 100 mg/kg/day.

Note: Exposure multiples were prepared relative to total ($C_{max,\ total}$; AUC_{total}) and free unbound ($C_{max,free}$; AUC_{free}) exposures of VP 44469.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 마리바비르는 반복투여독성시험에서 마우스에서 최대 13주, 랫트에서 최대 26주, 원숭이에서 최대 52주 동안 투여되었으며, 모든 종에서 **가역적 재생성 빈혈**이 나타났고, 마우스와 랫트의 **대장 및 소장**과 원숭이 **대장의 점막 세포가 과형성되는 조직학적 변화**를 나타냄. 모든 종에서 **NOAEL 및 LOAEL의 총 노출은 사람에서 권장용량 노출 대비 1 이하였음.** 원숭이의 경우 무독성용량이 확립되지 않았으며, <100mg/kg/day로 추정되며, RHD 투여 시 노출의 약 0.25배에 해당함. 랫트에서 NOAEL은 25mg/kg/day로 RHD에서의 남성 및 여성 노출량의 각각 0.05 및 0.1배에 해당함.
- 마리바비르는 세균 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 가능성에 대해 **음성**이었고, 포유류 세포 **염색체 이상 시험에서 대사활성이 없는 경우 돌연 변이 가능성을 보였으나,** 생체 내 소핵 시험에서 음성으로 **유의한 유적독성 가능성은 낮음.**
- 마리바비르는 랫트의 경우 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.2 및 0.36배의 노출에 해당하는 100mg/kg/day까지 발암성 가능성이 확인되지 않음. 사람노출의 각 0.35 및 0.25배에 해당하는 **75mg/kg/day에서는 발암성 소견이 없었음.**
- 마리바비르는 랫트의 수태능과 출생전후 발달시험에서 영향이 없었고, 토끼의 배/태자 발생과 최기형성은 나타나지 않았음. 그러나 **토끼의 출생 전/출생 후 발달 독성시험에서 150mg/kg 이상 용량에서 F1 생존율 감소 및 발달과정 지연과 관련된 체중 증가 감소가 나타남. 가임여성 및 임부에 대한 사용상 주의사항에 생식독성 발생 가능성을 명시하였음.**
- 전반적인 독성자료는 RHD의 노출도 보다 낮은 용량에서도 다소 심각한 독성을 나타내었지만 임상시험에서 표적기관 관련 독성이 심각하게 나타나지 않았으므로 마리바비르의 임상적 유익성은 비임상에서 관찰된 위험성에도 불구하고 인정 가능할 것으로 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

(1) 일차 효력시험

1) 작용 기전

마리바비르는 HCMV에 대한 새로운 작용 기전을 가진다. **HCMV 실험실 균주 AD169에 감염된 사람 폐 섬유아세포(MRC-5)**에 대한 **시험관 내** 연구에서, 모두 CMV DNA 중합효소를 억제하는 방식으로 현재 활용되는 항CMV 치료 제제와는 달리, **마리바비르는 아데노신 삼인산염(ATP) 결합 부위에서 UL97 부호화 키나제를 표적화하며 DNA 복제, 이입 및 핵 분리 등의 과정에서 필요한 인산기전이효소를 무효화**하여 바이러스 DNA 중합효소 돌연변이에 대한 마리바비르의 취약성을 줄이고 바이러스 DNA 중합효소 돌연변이가 있는 균주에 대한 활성을 지원한다. 이 항바이러스 표적은 적절히 파악되어 있으며, 이는 UL97이 활성 삼인산염 형태의 전환 과정에서 GCV를 초기에 인산화하는 동일한 키나제이기 때문이다. GCV는 DNA 중합효소의 활성 억제제가 되려면 UL97 키나제에 의해 인산화되어야 하지만, **마리바비르는 이와 달리 UL97 키나제의 활성을 직접적으로 억제**한다. 이러한 고유의 작용 기전으로 마리바비르는 기존 요법에 내성이 있는 HCMV를 치료할 수 있다.

2) 시험관 내 항바이러스 활성

CMV 실험실 균주 AD169 또는 Towne에 감염된 낮은 계대의 사람 세포주(사람 배아 폐 섬유아세포 세포주, 국소 유도 사람 배아 폐[HEL] 섬유아세포 내 MRC-5, 사람 포피 섬유아세포[MRHF], 또는 혈소판 유래 성장 인자 알파 수용체를 발현하는 망막 색소 상피 세포[ARPEp]), 또는 낮은 계대의 임상 CMV 분리주에서 DNA 혼성화, 플라크 감소 및 수율 감소 분석을 사용하여 마리바비르의 시험관 내 항CMV 활성을 조사하는 일련의 시험이 수행되었다. 일부 시험에서는 간시클로비르 및 FOS가 대조약으로 사용되었다. 대사체인 VP 44469의 항바이러스 활성도 수율 감소 분석에서 조사되었다. 이 분석에는 유리 마리바비르의 ~98%에 충분하게 결합할 것으로 추정되는 소태아혈청(2%~4%)이 포함되었다.

① 마리바비르의 항HCMV 활성

마리바비르의 평가는 항바이러스 제제의 특성으로 인해 복잡하다. UL97 키나제 기능이 부족하거나 억제되는 경우 숙주 키나제에 의해 일정 정도까지 대체될 수 있다. 따라서, 활용된 분석의 다른 평가 변수와 다른 세포 배양 조건은 동일한 CMV 균주에서 마리바비르의 겉보기 억제 역가에 100배 넘게 영향을 줄 수 있다.

CMV 실험실 균주 AD169 또는 Towne를 사용한 시험에서, 마리바비르는 **DNA 혼성화 및 수율 감소 분석**의 GCV보다 각각 **최대 29배 및 6배 더 강력**했다. 이러한 데이터는 각각 DNA 혼성화, 플라크 감소 및 수율 감소 분석에서 마리바비르가 GCV(동일 분석에서 0.53, 6.3 및 0.3 μM의 평균 EC_{50})보다 약 4~12배 더 강력한 0.12, 0.54 및 0.06 μM의 평균 50% 유효 농도(EC_{50}) 값으로 HCMV 복제를 선택적으로 억제한다는 것을 입증한 Biron et al.(2002)의 출판 데이터와 일치한다. **임상 분리주에 대해서, 마리바비르는 플라크 감소 분석에서 GCV보다 약 13배 더 큰 활성을 나타냈다.** 이러한 결과는 GCV가 마리바비르보다보다 약 10배 가량 덜 강력한 것으로 확인되었음을 입증한 Biron et al.(2002) 의 출판 데이터와 유사했다.

전체적으로, 마리바비르는 **0.11 μM의 평균 EC_{50} 비세포독성 농도로 MRC-5, HEL 및 사람 포피 섬유아세포에 대한 수율 감소, DNA 혼성화 및 플라크 감소 분석에서 시험관 내 HCMV 복제를 강력하게 그리고 선택적으로 억제**했으며(0.03~0.31 μM EC_{50} 범위), 이는 **GCV보다 약 17배** 더 높은 항CMV 활성(1.87 μM의 평균 EC_{50})이었고 **FOS**(42 μM의 평균 EC_{50})**보다 최소 200배** 더 높은 항바이러스 활성(1회 분석에서 수행됨)에 해당했다. 이러한 EC_{50} 값은 400 mg 1일 2회(BID) 용량의 투여 후 임상 비결합 최대 농도(C_{max}) 값(0.344 μg/mL, 0.91 μM)과 동일한 마이크로몰 이하 범위에 있었다(Clinical Study 1263-108). ARPEp 세포 내 EC_{50} 값은 내피 유래 섬유아세포 세포주, HEL/MRC-5 세포의 값과 유사했다.

베이스라인 마리바비르 EC_{50} 값은 HMCV에서 알려진 4개의 당단백 B 유전자형 전반에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

또한, 마리바비르의 시험관 내 활성은 GCV 내성을 제공하는 M460V, H520Q, A594V 및 L595S, 2-브

로모-5,6-디클로로-1-β-d-리보푸라노실-1H-벤지미다졸(BDCRB]) 내성을 제공하는 UL89 유전자(D344E 및 A355V) 또는 CDV 및 아시클로버(acyclovir) 내성을 제공하는 HCMV DNA 중합효소 유전자(G987A, M844T, L802M 및 K513D) 등 **UL97 유전자에 돌연변이를 보유한 HCMV의 약물 내성 균주에 대해서 평가**되었다. 2개 DNA 중합효소 돌연변이 균주(K513D 및 G987A)를 제외하고, **모든 재조합체 AD169 균주는 마리바비르에 취약한 상태로 유지**되었다. 또한, 마리바비르는 **레테르모비르(letermovir) 내성을 부여하는 UL56 유전자(V236M)에 돌연변이가 있는 HCMV 균주에 대해서도 활성**이었으며, 야생형 및 UL56 돌연변이 바이러스 모두에서 0.12 μM의 EC_{50} 값으로, ARPEp 세포(계대 ≤45)에서 각각 2.2 μM 및 103 μM의 EC_{50} 값을 가지는 레테르모비르와 대비되었다.

② VP 44469의 항HCMV 활성

마리바비르의 N-탈알킬화 대사체인 VP 44469는 마리바비르에 비해 **훨씬 약한 항CMV 활성**을 보였고, EC50 값은 HCMV 야생형 균주 T2211에서 100배 넘게, 그리고 HCMV 돌연변이 균주 T2890에서 약 12배 더 높았다.

③ 항바이러스 특이성

마리바비르의 시험관 내 특이성 및 선택성은 사람 세포/세포주에서 조사되었다. 이들 시험에서 **마리바비르는 HCMV에 대해서 매우 선택적**인 것으로 나타났다. 알려진 Epstein-Barr 바이러스 복제의 억제를 제외하고, 마리바비르는 소 바이러스성 설사 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 림프구성 맥락수막염 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 1, 우두 바이러스, 타카리브 바이러스, 로타바이러스, 중증 급성 호흡기 증후군 관련 코로나바이러스, B형 간염 바이러스, HIV, 수두 대상포진 바이러스 및 시미안 바이러스 40 등 검사된 모든 바이러스에 대해서 비활성이었다(HCMV에 대한 값보다 최소 450배 더 높은 EC50 값).

④ 병용 항바이러스 활성

유의한 비율의 치료 시험대상자에서 단일 약물 요법으로 CMV 감염의 완전한 청소를 달성할 수 없다는 사실을 고려하면, CMV 감염에 대한 약물의 병용 시험에 관심이 제기된다. 마리바비르는 야생형 및 대표 돌연변이 CMV 균주에 대해서 다른 항바이러스 화합물인 아시클로버, 레테르모비르, GW275175X, CDV, GCV, FOS 및 라파마이신(rapamycin)(mTOR) 억제제 시롤리무스(sirolimus)의 기전 표적과 병용하여 시험되었으며, 이때 개별 EC_{50} 값의 어느 한쪽의 약물 농도가 사용되었다. 95% 신뢰의 상승작용 크기에 기반했을 때, **마리바비르는 GCV와의 강한 길항작용 및 mTOR 억제제 시롤리무스와의 강한 상승작용**을 보였으며, 이는 잠재적으로 유용할 수 있는 치료 조합으로 제시되었다. 그 외 약물 쌍에서는 중간 수준 또는 강한 상승작용이나 길항작용은 감지되지 않았으며, 상호작용은 주로 첨가적인 것으로 가장 잘 설명된다.

HIV 및 HCMV에 대한 동시적 항바이러스 요법은 다수의 환자에서 필요할 수 있으므로, 항HMCV 활성 및 HIV 복제 활성 모두에 대한 마리바비르와 알려진 HIV 억제제의 항바이러스 작용이 CMV 또는 HIV-1(균주 IIIB) 급성 감염 상태의 사람 세포주에서 단독 및 병용으로 평가되었다. **라미부딘(Lamivudine)(3TC), ddI(디데옥시이노신 디다노신) 및 ddC(디데옥시시티딘)는 마리바비르의 항HCMV 활성에 영향을 주지 않았으나,** 아지도티미딘(AZT) 및 2개의 HIV 단백분해효소 억제제 인디나비르(indinavir) 및 141W94는 마리바비르의 항HCMV 효과에 대해서 약간이지만 유의한 강화작용을 도출했으며, HCMV의 약한 억제제(78 μM의 EC50)인 1592U89는 마리바비르에 대해서 미미하지만 통계적으로 유의한 상승작용을 보였다(V9506M-SHP620 [VP 1131]). 어느 약물의 병용에서도 **길항작용이 관찰되지 않았기 때문에,** 항HIV 화합물과 병용하여 마리바비르를 투여할 때 **HCMV의 억제에 대한 부정적인 영향은 예상되지 않으며,** 일부 병용에서는 상승작용 효과가 있을 수 있다.

마리바비르는 HIV-1 복제의 억제제가 아니었고, 마리바비르는 141W94, 인디나비르, AZT, ddI, ddC, 네비라핀(nevirapine), 3TC 또는 1592U89의 활성을 길항화하거나 상승작용을 보이지 않았다.

3) 세포독성

바이러스는 효율적인 복제를 위해 숙주 세포 조직에 의존하기 때문에, 세포독성 분석은 세포 배양 시

험에서 관찰된 항바이러스 활성이 표적화된 바이러스 억제로 인한 것인지 아니면 바이러스 복제가 매우 의존적인 세포 기능의 비선택적 억제로 인한 것인지 판단하는 데 유용하다. 신속하게 분열하는 세포(골수 전구세포 또는 사람 T- 또는 B-세포 백혈병 세포주)에 대한 시험관 내 데이터에서 마리바비르 및 VP 44469 단독, 또는 AZT와 병용하는 마리바비르는 **시험관 내 HCMV 복제를 억제하는 농도에서 세포독성이 없는** 것으로 나타났다. 이러한 데이터는 마리바비르가 GCV보다 사람 골수 전구세포에 대한 독성이 유의하게 더 낮다는 것을 입증한 Biron et al.(2002)의 출판 데이터와 일치한다.

4) 내성 평가

내성 HCMV로 인한 감염은 특히 면역손상 상태의 숙주에서 떠오르는 문제이다. 따라서, 치료 결과에 대한 선재성 및 치료 후 발생, 내성 변이체의 기여를 이해하고 임상적 사용을 파악하기 위해서는 임상 및 시험관 내 병용 시험 모두의 데이터에 대한 평가가 중요하다.

현재 표준 치료에는 **GCV/VGCV, FOS 및 CDV** 등 이용할 수 있는 항CMV 제제의 경험적 사용이 포함된다. 이들 제제에 대한 거대세포바이러스 내성은 적절히 문서화되어 있으며 각각 **UL97 및 UL54 유전자에 의해서 부호화되는 UL97 키나제 또는 DNA 중합효소의 변화로 매개**된다. **UL97 돌연변이는 GCV에 대한 내성을 제공할 수 있으며, UL54 돌연변이는 GCV/VGCV, CDV 및 FOS에 대한 내성을 부여**할 수 있다(Chou, 2020a). 중요한 사실은 마리바비르가 유전자 UL54에서 부호화된 바이러스 중합효소에 영향을 주지 않는다는 것이다. 그러나, **주로 HCMV UL97에서 발생하는 특정 아미노산 치환 및 UL27 유전자 산물의 보상 돌연변이는 마리바비르에 대한 내성을 제공한다**(Module 2.6.2, Table 9 참조).

틀이동 및 종결 돌연변이(R233S, W362R, A406V 및 코돈 415 종결의 결합, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC 및 301-311del)를 포함하는 UL27의 유전자 변이체는 경미한 마리바비르 내성(EC50의 <5배 변화)을 제공하는 것으로 나타났다. UL27의 돌연변이는 UL97 활성의 상실에 대한 적응성 유전적 변화로 여겨지며, 바이러스 감염 주기의 초기에 세포 단백질 Tip60의 하향 조절 및/또는 UL27의 핵소체 국소화에서 UL27의 제안된 기능과 관련되어 있을 가능성이 있다. 따라서, UL27의 상실은 UL97 기능의 상실을 보상할 수 있다. 제2상 시험에서, 베이스라인에서 감지되지 않은 UL27의 유일한 내성 관련 아미노산 치환은 G344D였으나, 이 돌연변이에 대한 표현형 분석에서 마리바비르에 대한 내성을 제공하지 않는 것으로 나타났다.

시험관 내에서, 대부분의 UL97 돌연변이는 알려진 GCV 돌연변이인 F342Y, V353A, L397R, T409M, H411L/N/Y의 UL97 키나제 상류 ATP 결합 부위 인근에 위치한다. 추가적인 아미노산 변화(L337M, F342S 및 V356G)는 ATP 결합 P-고리에 또는 인근에 위치하며, D456N, V466G, C480R, P521L 및 Y617del과 같은 아미노산 치환 또는 결실은 ATP 결합 고리의 원위 부위에서 발견된다. 이러한 아미노산 치환은 광범위한(~3.5배 내지 >200배) 수준의 마리바비르 내성을 제공한다. 출판된 보고서에서 이전 임상시험의 3개 기본 마리바비르 돌연변이, 즉 T409M, H411Y 및 C480F가 확인되었고, 더 최근에는 F342Y도 마리바비르 내성의 임상 증례에서 관련이 있었다. 제2상 시험의 데이터에서 돌연변이 T409M, H411Y 및 C480F는 야생형 균주와 비교하여 마리바비르 EC_{50}의 78배, 15배 및 224배 증가를 각각 제공하는 것으로 나타났다(Module 2.7.2 참조).

시험관 내 돌연변이의 추가 영향을 평가하는 데 이용할 수 있는 데이터는 제한적이다. 그러나, UL27 및 UL97에서 2개 저등급 내성 돌연변이의 결합(L337M 또는 V353A와 R233S)은 7~27배의 증가 효과가 있었으며, 임상 분리주에서 흔히 관찰되는 GCV 내성의 수치와 유사한 베이스라인 대비 마리바비르 내성 수치로 이어졌다. 추가로, UL97 돌연변이 H411L/Y 및 V353A의 결합에서는 마리바비르 내성이 >150배 증가가 제시되었으나(25 μM 및 18 μM의 EC_{50} 값), GCV 내성은 없었으며, F342Y 및 H411Y의 결합은 F342Y 단독에서 제공하는 GCV 내성에 대한 유의한 영향 없이 마리바비르 EC_{50}의 약 56배 증가(6.4 μM)가 도출되었다.

시험관 내에서 마리바비르 농도와 특정 UL97 또는 UL27 돌연변이 간에 분명한 관련성은 확립되지 않았다. 그러나, 개별적으로 더 낮은 내성을 제공하는 돌연변이의 결합보다, 고수준의 내성을 제공하는

UL97 C480F 등 단일 돌연변이에서 더 높은 치료적 마리바비르 농도에 대한 초기 노출을 선택할 수 있다. 제2상 시험에서 마리바비르 농도와 내성 프로파일 간 직접적 관련성은 확립되지 않았으나, 적은 수, 약물 노출의 다양한 기간 및 시험의 각기 다른 환자 바이러스 수치로 인해 확정적 결론을 도출하기는 어렵다.

시험관 내 시험 및 임상시험 모두에서, GCV, FOS 또는 CDV에 내성이 있거나 이들 약물의 병용에 내성이 있는 HCMV 균주는 마리바비르에 민감성을 유지했다(시험관 내 EC_{50} 0.06~0.32 μM). 또한, **마리바비르는 아시클로버 및 BDCRB 내성 HCMV 균주, 그리고 1개의 레테르모비르 내성 HCMV 균주에 대해서도 활성인 것으로 나타났다**(EC_{50} 0.12 μM). 추가로, 중간 내지 고수준의 마리바비르 내성(시험관 내 EC50의 9~200배 증가)을 제공하는 흔한 UL97 돌연변이 V353A, L397R, T409M 및 H411L/N/Y는 GCV 교차 내성을 제공하지 않는다. 또한, **GCV/VGCV의 인산화에 필요한 중요 UL97 키나제 영역의 돌연변이는 마리바비르의 항바이러스 작용 기전에 대해서 부정적인 영향을 줄 것으로 예상되지 않는데, 이 UL97 키나제 영역은 UL97 키나제 마리바비르 결합 영역과 중첩되지 않기 때문이다.** 그러나, 전반적인 키나제 기능에 심각한 손상이나 결실을 가져오지만 아마도 관련된 중증의 성장 결함으로 인해 **임상 분리주에서는 아직 관찰되지 않은 UL97 돌연변이에서 GCV-마리바비르 교차 내성이 예상**된다. GCV 요법 후 임상 검체에서 잠재적 예외(V466G 및 P521L)가 감지되는 것으로 보고된다. 이상 세포병변 영향과 중증의 성장 결함을 보여주는 돌연변이 D456N, C480R 및 Y617del도 시험관 내에서 마리바비르 및 GCV에 대한 교차 내성을 제공하는 것으로 나타났다. 시험관 내에서 시클로프로파비르(cyclopropavir)로 증식 후 관찰된 더욱 특별한 UL97 돌연변이, F342S 및 V356G는 UL97 자기인산화 능력 및 세포 배양 시 정상적인 세포 변성 영향을 유지하면서 훨씬 약한 성장 악화와 중간 내지 고수준의 GCV, 시클로프로파비르 및 마리바비르 내성을 보였다. F342Y는 F342S와 동일한 코돈에서 발생하며 시험관 내에서 F342S보다 더 우수한 성장 적합성을 보이지만 생체 내에서 더 낮은 수준의 마리바비르 내성을 제공한다. 또한, 마리바비르 요법 후 심층적 염기서열분석으로 검출된 새로운 UL97 돌연변이 C480F는 고등급 마리바비르 내성 및 저등급 GCV 교차 내성의 표현형을 가진다. UL97 돌연변이 F342Y 및 C480F에서 발생하는 UL97의 마리바비르 및 GCV/VGCV 교차 내성에 대한 임상적 증거가 존재한다. 제2상 시험에서, F342Y는 마리바비르 및 GCV에 각각 EC50의 4.5배 및 6.0배 증가를 제공했으며, C480F는 마리바비르 및 GCV에 각각 EC50의 224배 및 2.3배 증가를 제공했다. 마리바비르 치료 전 시험대상자에서 제3상 시험에 존재했던 유일한 교차 내성 돌연변이인 F342Y의 유병률은 낮았다(베이스라인 UL97 유전자형 검사를 받은 시험대상자 309명 중 3명)(Module 2.7.2 참조).

전체적인 제3상 임상시험 데이터에서 마리바비르 치료 후 확인된 대부분의 베이스라인 후 돌연변이는 문헌에서 이미 문서화되고 CMV 치료를 위한 마리바비르의 이전 시험에서 규명되어 확립된 돌연변이인 T409M, H411Y, C480F 및 F342Y로 나타났다. 또한, 시판 중인 다른 항HCMV 약물의 치료 시 시험대상자는 마리바비르 내성 아미노산 치환의 발생에 취약해지지 않았다(Module 2.7.2 참조).

(2) 이차 효력시험

마리바비르는 시험관 내 및 생체 내 광범위 약리학적 선별검사에서 CNS, 자율신경계, CV, 위장관계, 그리고 대사 및 미생물학적 활성의 약리학적 프로파일과 관련하여 매우 낮은 탈표적 가능성을 보였고(Module 2.6.3, Table 3 참조), 경동맥 폐쇄에 대한 혈압 반응 또는 미주신경 자극에 대한 심박수 반응으로 평가했을 때 자율 기능에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 이는 마취된 개에서 마리바비르가 아드레날린성 또는 콜린성 시스템에 영향을 주지 않았다는 것을 시사한다. 기니아피그 회장의 데이터에서 마리바비르는 10 μM의 고용량에서 항콜린성 및 항히스타민성 영향을 유도할 수 있는 것으로 나타났다.

* <u>in-vivo 효력시험</u>에 관한 자료는 미제출하였는데, 2편의 동물모델 연구에서 CMV 감염의 동물 모델은 **항바이러스 활성의 비일관성 때문에 한계**가 있었기 때문에 마리바비르를 이용한 특정 생체 내 효력 시험은 의뢰자에 의해 실시되지 않았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
중추신경계	동물시험 육안관찰	마우스(CD-1) ♂, 군당 4수	PO	250, 500, 1000	250 mg/kg에서, 마리바비르는 과소활동, 저체온증, 안검경련 및 호흡수의 가변적 변화를 초래했다; 500 mg/kg에서, 운동실조, 떨림, 설사 및 근긴장도 감소가 관찰되었고, 반면에 1000 mg/kg에서 사망 전에 헐떡임과 청색증이 나타났다. 무영향 용량은 확립되지 않았다.	No	M9517M-SHP620 [VP 1168]
호흡기계	동물시험	비글견	IV	0, 3, 10, 30	호흡수(p=0.002), 호흡량(p<0.001)의 일시적인 증가	No	D9520M-SHP620 [VP 1504]
순환기계	in vivo (Telemetry)	비글견	IV	0, 3, 10, 30	심박수 증가 (p=0.02) 사후비교시 차이없음 자율신경기능 영향 없음	No	D9520M-SHP620 [VP 1504]
	in vitro (HERG assay)	HEK293 세포	in vitro	28.7, 188.6, 568.5, 1254 ug/mL	영향 없음	Yes	V9523M-SHP620 [VP 1521]

* 약리시험에 관한 자료 중 안전성약리시험 core battery 시험자료는 GLP를 준수하여야 하나, 동 품목은 희귀의약품으로 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」 제28조제1항에 따라 약리작용에 관한 자료는 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

시험관 내에서 사람 상피 결장직장 선암종(Caco-2) 세포를 사용하여 마리바비르의 장 투과성 및 운반체 매개 수송이 조사되었다. 마리바비르는 **높은 겉보기 투과성**을 나타냈고, 높은 흡수 가능성을 보였으며, 마리바비르의 유의한 유출도 관찰되었다.

마리바비르의 약동학은 마우스 및 원숭이에서 적절한 분석법 및 대조군을 사용하여 단회 경구 및 IV 투여 후 조사되었다. 데이터에서 **종 특이적 차이가 나타났다.** 경구 투여 후, 마리바비르는 마우스에서 신속하게, 랫트에서는 중간 수준으로 흡수되었지만 **원숭이에서는 설치류보다 더 느리게 흡수되었다.** 피크 혈장 농도는 일반적으로 마우스에서 약 0.6시간, 그리고 원숭이에서 1.38~2.3시간에 확보되었으나, 랫트에서는 100 mg/kg의 1시간에 비해 10 mg/kg에서 6.5시간을 보이며 상대적으로 지연되었으며, 측정 가능한 약물 농도는 100 mg/kg에서 투여 후 24시간의 마지막 시점에 아직 혈장에 존재했다. 마리바비르의 **경구 생체이용률은 종 전반에서 중간 내지 높은 수준이었고 마우스에서 69%, 랫트에서 92%~98%, 원숭이에서 42%~112%**였다. 10 mg/kg의 낮은 경구 용량에서 전신 노출은 원숭이(5.7~14.29 h•㎍/mL)와 마우스(5.72 h•m㎍/mL)에서 가장 높았으며 랫트(3.29 to 5.16 h•㎍/mL)에서 가장 낮았다.

단회 IV 투여 후, **분포 용적**은 시험된 모든 종에서 **총체수분(0.7 L/kg)을 초과하는 수준으로 높았다**(마우스에서 2.0 L/kg, 랫트에서 ≥1.6 L/kg 및 원숭이에서 ≥9.4 L/kg). 마우스에서, 청소율은 중간 수준이었

고(1.2 L/kg/h), **랫트에서는 신속한 초기 청소**(1.8 L/kg/h), 이후 **장간 재순환을 시사하는 마리바비르의 지속적인 전신 농도가 관찰**되었으며, 이는 **담도 배설이 마리바비르의 주요 청소 경로**라는 것과 일치한다. **원숭이에서 청소율은 약 0.8 L/kg/h였고, 이는 담도 재순환**의 증거였으며, 랫트에서의 데이터와 일치했다.

발육기 랫트에서(R11505M-SHP620), 단회 경구 투여 후 수유일(PND) 제7일부터 PND 제28일까지 마리바비르의 노출에서 두드러진 **성별 차이(>1.5x)는 없었다.** 그러나 PND 제35일에, **Cmax 및 AUC_{0-72}으로 측정한 암컷 랫트의 노출은 수컷 노출보다 약 1.8배 및 1.9배만큼 각각 더 높았다.** 평균 Cmax 및 AUC 값은 PND 제7일부터 PND 제35일까지 수컷 및 암컷 발육기 랫트에서 **연령 의존적 방식으로 감소**했으며, 이러한 추세는 반복 경구 투여 후에도 관찰되었다. 이와 같은 노출의 감소는 출생부터 성숙까지 발육기 랫트의 약물 대사 효소 및 수송체의 개체발생에 기인했을 가능성이 컸다(de Zwart et al., 2008).

독성 시험에서 **반복 경구 투여 후 마리바비르 및 VP 44469**의 혈장 독성동태학이 평가되었으며 데이터는 Module 2.6.7, Table 4 및 Table 5에 각각 제시되어 있다. 반복 경구 투여 후, **마우스**에서 마리바비르의 전신 노출은 전체적으로 **수컷이 암컷에 비해 더 높았으나, 랫트**에서의 노출은 **수컷보다 암컷이 더 높았으며(약 2배) 원숭이의 경우 두 성별 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다**. 모든 종에서 평균 마리바비르 C_{max} 및 AUC_{0-t}의 용량 관련 증가가 나타났지만, **용량 비례성은 다양**했으며, 고용량에서 용량 비례 미만, 그리고 발육기 랫트에서 용량 비례를 초과하는 추세가 있었다. 고정 용량에서, 랫트의 전신 노출은 용량 의존적 방식으로 감소했으며, AUC_{0-t} 및 C_{max} 모두 PND 제7일이 PND 제34일에 비해 각각 더 높았다. 또한, 랫트 및 원숭이에서, 그리고 고용량 마우스에서 **반복 경구 투여 후 축적의 일부 증거가 관찰**되었다. 마우스, 랫트 및 원숭이에서, 혈장 농도는 모든 시험의 모든 검체 채취 사례에서 마리바비르가 VP 44469보다 더 높았다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 태반, 태아, 유즙 이행 여부 관련 시험 실시하지 않음

(1) 단백 결합 및 혈액 세포 내 분포

시험관 내에서, 마리바비르는 **마우스, 랫트, 토끼 및 원숭이의 혈장 단백질에 중간 수준으로, 각각 84.7%~93.8%, 82.7%~88.3%, 89.7% 및 83.9%~91.7%로 결합**했으며, **사람에서 높은 수준으로 98%로 결합**했다. VP 44469의 단백 결합은 마리바비르보다 약하지만, 예외적으로 토끼 혈장에서는 유사하게 결합했다(마우스, 랫트, 토끼 및 원숭이에서 각각 76.1%, 71.4%, 90.9% 및 78.3%). 모든 종에서 마리바비르 또는 VP 44469 농도의 증가에 따른 단백 결합의 약한 감소가 관찰되었다. 사람 신부전 또는 간장애 시험의 생체 외 검체에서(Clinical Study 1263-101 및 1263-103), 마리바비르는 **모든 농도의 사람 혈장 내에서 높은 단백 결합을 보였으며, 단백 결합의 범위는 일반적으로 혈장 농도로부터 독립적**이었다. 마리바비르는 또한 **사람 간 마이크로좀에 중간 수준의 결합을 보였으며 27%로 추정**되었다.

결합 친화력 시험에서, α-1-산 당단백(AAG)의 결합 친화력은 사람 혈청 알부민(HSA)에 비해 다소 더 높았으나, 혈청 알부민은 사람 혈장에서 더 높은 농도로 존재하기 때문에, 다수의 결합 마리바비르에 대한 설명이 된다. 사람 적혈구 및 CEM 세포에서(급성 림프구성 백혈병 소아에서 유래한 림프구성 세포주), 결과에 따르면 **마리바비르는 세포질 단백질 및 사람 혈장 단백질에 강하게 그리고 가역적으로 결합하는 것으로 나타났다**. 마리바비르는 HSA에 중간 수준으로 결합했으나, 사람 혈장 내 마리바비르의 비결합 분획 백분율은 관찰된 HSA 결합에 비해 훨씬 더 낮았으며, 이는 다른 단백질(예: 지단백)도 마리바비르의 혈장 단백 결합에 기여할 수 있다는 것을 시사한다. HSA 및 AAG의 추가적인 결합 시험에서, 마리바비르는 치료 농도에서 HSA에 중간 수준으로 결합했고, AAG에 그보다 낮은 정도로 결합했다. 따라서 AAG는 혈장 내 마리바비르 결합에서 중요한 단백질로 간주되지 않는다.

공유 결합 시험의 데이터에서 마리바비르는 니코닌아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트(NADPH) 의존적 과정을 통해 생물활성을 띄는 것으로 나타난다. 반응성 대사체는 간 미세소체 단백질에 공유 결합되며, 사람 간 마이크로좀의 결합은 다른 비임상 종(마우스, 랫트, 원숭이 및 사람에서 각각 87.1, 53.9,

79.6 및 43.6 pmol-equiv/mg protein)과 비교하여 가장 낮았고, 따라서 안전성 우려사항으로 간주되지 않는다.

혈액 대 혈장 분배 시험에서, 마리바비르는 랫트 및 원숭이의 적혈구에 일부 분배를 보였으나, 그 범위는 양성 대조군인 클로르탈리돈(chlorthalidone)보다 더 낮았다(랫트 및 원숭이에서 각각 4.2 및 7.4, 사람에서 1.4의 평균 적혈구:혈장 비율). 다른 시점의 분배 비율을 비교했을 때 마리바비르는 배양 10분 이내에 신속하게 분배된 것으로 나타났으며, 농도 또는 시간 의존성은 분명하지 않았다.

(2) 조직 분포

시험관 내에서, 마리바비르는 원숭이 뇌 조직에 중간 수준으로 결합했다. 오일 스핀 방법 시험의 데이터는 활성 수송체가 사람 간세포 내 마리바비르의 분포에 기여한다는 것을 보여준다.

확증적 정량적 전신 자가방사선(QWBA) 랫트 시험에서, 약물 관련 방사성 물질(DRM)은 알비노 및 착색 동물 모두에서 조직 내에 광범위하게 분포했다. 최대 조직 농도는 일반적으로 알비노 및 착색 랫트에서 각각 투여 후 4 및 0.5시간에 관찰되었고, 투여 후 24시간까지 전체적으로 정량 하한 미만이었다. 투여 후 72시간까지, 눈, 포도막 및 착색 피부를 제외하고 방사능은 검출할 수 없었다. 가장 높은 농도는 신장 피질, 신장 및 간에서 관찰되었다. 주목할 만한 농도(**>1000 ng** 동량 14C-maribavir/g)가 있었던 그 외 조직은 일반적으로 **신장 속질 > 부신 > 포도막(착색) > 눈외 눈물샘 > 하르더샘 > 췌장 > 안구내 눈물샘 > 소장 > 대장 > 심근 > 식도 > 침샘 > 착색 피부(착색) > 뇌하수체**의 순서였다. **소변 및 혈액**에서도 높은 농도가 관찰되었다. 착색 랫트에서, 포도막 내 방사능 농도는 알비노 랫트에서 관찰된 수치의 약 6배였고, 마지막 시점까지 측정 가능했으며, DRM이 투여 후 504시간 넘게 유지된다는 것을 보여주었다. 착색 피부에서도 방사능은 투여 후 72시간까지 존재했다. 그러나, 착색 조직에서 방사능을 측정할 수 있었지만, 마리바비르는 BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포에 대한 GLP 준수 뉴트럴 레드 흡수 시험에서 영향을 유도하지 않았기 때문에, 사람에 대한 잠재적 광독성이 있을 것으로 간주되지 않는다(Section 5.7.3 참조).

QWBA 시험에서, 마리바비르는 측정 가능한 정도로 혈액 뇌 장벽을 교차하지 않는 것으로 나타났다. 28일 반복 투여 독성 시험의 최대 180 mg/kg/day 용량에서 제한된 수의 원숭이(n=2)를 평가하는 동안 뇌척수액, 유리체액 및 뇌에서 마리바비르가 낮은 농도로 관찰되었다. 그러나, 일반적인 마리바비르는 사람에서 유의한 정도로 **혈액 뇌 장벽을 교차할 것으로 예상되지 않는다.**

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

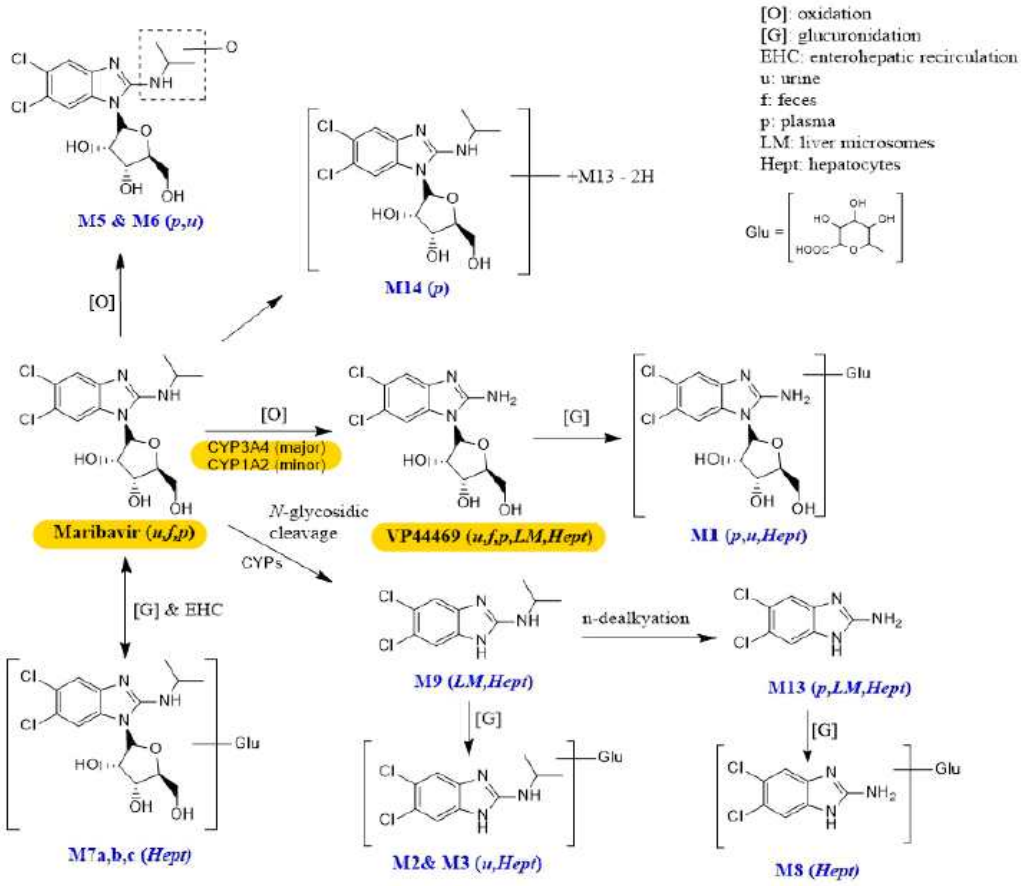
마리바비르는 내인성 청소율(CLint) 및 시험관 내 범CYP 억제제 1-아미노벤조트리아졸(ABT)에 의한 백분율 억제 관점에서 모두 종 의존적 대사를 나타냈다. 랫트, 원숭이 및 사람의 통합 간 마이크로좀 및 일차 간세포에서, **일차 대사 경로**는 VP 44469(M4)를 생성하는 **이소프로필기의 N-탈알킬화 이후 M1을 생성하는 글루크론산화**, 3개의 이성질체 글루쿠로니드 접합(M7a, M7b 및 M7c)을 생성하는 마리바비르의 **직접 글루크론산화**, M9를 생성하는 **N-글리코시드 결합 절단**, 그리고 마이크로좀 및 간세포에서 M13, 그리고 간세포에서만 각 글루글루쿠로니드 M2/M3 및 M14를 형성하는 **N-탈알킬화 및 N-글리코시드 결합 가수분해**로 측정되었다. 모든 경로는 조사된 종 전반에서 대표되었으며 모든 사람 대사체는 랫트 및/또는 원숭이에서도 감지되었다. **글루크론산화는 랫트 및 원숭이 간세포에서 일차 대사 경로**였으나, **사람 간세포에서는 글루크론산화가 거의 나타나지 않았고, N-탈알킬화는 주요 대사 경로로 보였다.** M7(모약물 + 글루쿠로니드)을 제외한 모든 대사체의 형성은 ABT 및 티에닐산(TA)의 추가로 거의 완전하게 억제되었으며, 이들 대사체의 형성도 ABT 및 TA에 의해서 다소 부정적인 영향을 받았다.

VP 44469 형성을 담당하는 효소는 **주로 CYP3A4 및 CYP1A2였으며, CYP2D6도 약간의 기여**가 있었다(재조합체 CYP[rCYP]만 해당). 마리바비르의 VP 44469, M9 및 M13 전환은 케토코나졸(CYP3A4 억제제) 및 CYP3A4 중화 항체에 의해서 억제되었기 때문에(>80%), 이는 마리바비르의 산화 대사가 **주로 CYP3A에 의해서**, 그리고 **미미한 정도로 CYP1A2**에 의해서 촉매된다는 것을 나타낸다. 마리바비르의 사람 간 미세소체 CLint는 20 μL/min/mg 미세소체 단백질이었다. 다수의 우리딘 5'-이인산-글루쿠론산전이효소

(UGT), 즉 UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, 그리고 아마도 UGT1A9가 사람에서 1개의 주요한 글루쿠로니드 대사체(M7b)와 2개의 미미한 글루쿠로니드 대사체(M7a 및 M7c)를 형성하는 마리바비르의 글루크론산화에 관여되었지만, 각각의 CLint 값은 너무 낮아서 정량화할 수 없었다. M7b는 UGT1A1, UGT1A3 및 UGT2B7에 의해서 촉매되었고 그보다 낮은 정도로 UGT1A9에 의해서 촉매되었다. M7a는 주로 UGT2B7에 의해서 형성되었으며 UGT1A1, UGT1A3 및 UGT1A9에서도 일부 기여가 있었고, M7c는 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 및 UGT2B7에 의해서 형성되었다.

시험관 내 사람 간 마이크로좀에서 관찰된 마리바비르의 주요 대사체는 생체 내에서도 관찰되었다. 마우스, 랫트 및 원숭이의 생체 내 시험에서 마리바비르는 전신 흡수 후 주로 간에서 대사되는 것으로 나타났으며, 산화, N-탈알킬화, N-글리코시드 결합 가수분해 및 글루크론산화를 통해서 주로 CYP3A 촉매 산화 대사에 의해 생체내변환된다. VP 44469(이소프로필기의 N-탈알킬화)는 마우스(M9085M-SHP620 [VP 1618]), 랫트 (R10949O-SHP620), 원숭이(V8538M-SHP620) 및 사람(N12009M-TAK-620)에서 대사체로 나타났다. VP 44469의 안전성은 마우스, 랫트 및 원숭이 반복 투여 독성학 시험의 전신 노출에 기반하여 평가되었고, Cmax 및 AUC에서 독성학 시험의 무독성량(NOAEL)/최저 독성량(LOAEL) 대비 VP 44469의 노출 배수는 이 대사체의 범위가 충분하다는 것을 뒷받침한다.

Figure 2 사람에서 제안되는 마리바비르의 생체 내 변환 경로



The following metabolites are also known as: VP44469=M333; M7a,b,c=M551a,b,c; M1=M509; M2/M3=M419; M9=M243; M8=M337; M13=M201

Sources: V8010M-SHP620; V8573M-SHP620; N12009M-TAK-620; Clinical Study 1263-106

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

생체 내 시험에서 주요 소실 경로는 마우스, 랫트 및 원숭이에서 **담도 배설 및 대사**로 나타난다.

마우스에서, 마리바비르는 광범위하게 대사되었고, 흡수된 마리바비르 및 그 대사체의 배설은 수컷에서 주로 담도 및/또는 장 대변 배설, 그리고 약 25%는 소변을 통해서, 암컷 배설에서는 이들 경로가 각각

약 50%를 차지했다. 소변 및 대변에서 회수된 방사능은 대부분 모약물 및 대사체 VP 44469와 관련되어 있었다. **랫트**에서, 경구 또는 IV 투여 후 주요 소실 경로는 담도 배설이었고, 투여한 약물의 **89%를 초과하는 수치가 대변에서 무변 상태로 회수**되었으며, **장간 재순환이 관찰**되었다. 소변 및 담즙의 총 백분율 회수는 투여된 방사능의 약 85%가 흡수된 것으로 나타났다. **원숭이**에서 DRM 소실의 **주요 경로는 담즙**을 통해서였고 84%에 해당했다. 14C-마리바비르의 IV 투여 후, **주요 소실 경로는 직접 글루크론산화**였으며, VP 44469를 형성하는 N-탈알킬화는 비교적 미미한 경로였다. **위장관 내강으로 담도 배설 후, 마리바비르 글루쿠로니드는 이어서 모약물로 전환되고 재흡수되었으며, 분명한 장간 재순환**으로 이어졌다. **사람**에서, 경구 투여한 마리바비르는 **주로 간 대사**를 통해, 다음으로 대사체의 소변 및 대변 배설로 소실된다(Module 2.7.2 참조).

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용

약물 상호작용 시험은 해당 시점의 가이드 FDA 2006에 따라 수행되었다. 다양한 CYP 효소 및 수송체의 억제, CYP 효소의 유도 및 수송체의 유도를 통해서 병용 약물에 대한 마리바비르의 잠재적 영향을 평가하는 비임상 시험관 내 약물-약물 상호작용 시험 패널이 수행되었다. 또한, 마리바비르가 다양한 수송체의 기질인지에 대한 정보가 다루어졌다. 이 데이터에 기반한 생체 내 예측은 Module 2.6.4, Table 22 ~ Table 27에 제시되어 있다. 적용 가능한 추정 위험 계산에 기반했을 때, 마리바비르는 **OATP의 기질과 임상적으로 유의미한 약물-약물 상호작용을 야기할 것으로 예상되지 않는다.** 컷오프 값이 초과됨에 따라, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, OAT3, MATE1, P-gp 및 BCRP에 대한 추가적인 조사가 필요했다.

시험관 내 시험에서, 마리바비르는 **CYP3A4의 기질**, 그리고 그보다 낮은 정도로 **CYP1A2와 UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, 그리고 아마도 UGT1A9, P-당단백 (P-gp), 유기 양이온 수송체(OCT)1 및 유방암 내성 단백질(BCRP)의 기질**이지만, 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3 또는 담즙산염 배출 펌프(BSEP)의 기질은 아닌 것으로 나타났다. 또한, 마리바비르는 **CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, 수송체 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT2B7, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT3, 다약제 및 독소 배출 수송체(MATE)1 및 BSEP의 약한 시험관 내 억제제**이고, **중간 수준의 BCRP 억제제**이지만, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4(미다졸람 및 테스토스테론)의 억제제나 수송체 OCT2, OAT1, 또는 MATE2K, UGT1A4 또는 UGT1A6의 억제제가 아니다.

100 μM 농도까지, 마리바비르는 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6의 시간 의존적 억제제일 가능성이 낮지만, **CYP3A의 약한 시간 의존적 억제제**일 가능성이 크다. 그러나, 생리학 기반 약동학적(PBPK) 모델링 예측에 따르면, 케토코나졸, 리토나비어(ritonavir), 에리스로마이신(erythromycin) 및 딜티아젬(diltiazem)과 같은 CYP3A4 억제제의 병용투여 후 마리바비르에 대한 전신 노출의 증가는 2배 미만에서 안전성 우려사항에 해당하지 않으며, 마리바비르는 **용량 조절 없이 CYP3A 억제제와 함께 투여할 수 있다**. VP 44469에 의한 CYP3A4 기질 테스토스테론의 일부 억제가 시험관 내에서 관찰되었으나, 50% 억제 농도(IC50)는 30 μM이었다. 시험관 내에서, 마리바비르는 CYP1A2 또는 CYP2B6의 유도제가 아니지만 마리바비르는 CYP3A4의 유도제이다. PBPK 모델링에서 CYP3A 유도제는 마리바비르 노출을 유의하게 감소시키는 것으로 예측되었으며, 따라서 항바이러스 유효성을 보장하기 위해(표지자로서 12시간 시점의 BID 최저치 농도 사용), CYP3A 유도제와 마리바비르의 병용투여 시 마리바비르의 용량 증가가 필요하다.

PBPK 모델링 및 시뮬레이션에서 마리바비르는 생체 내에서 중간 수준의 BCRP 억제제로 나타났으며, 가해 약물로서 마리바비르의 임상적으로 유의한 억제 또는 유도 효과는 CYP 동종효소 또는 수송체 기질인 CYP1A2(카페인), CYP2C9(S-와파린), CYP2C19(보리코나졸), CYP2D6(덱스트로메토르판), CYP3A(미다졸람) 또는 P-gp(디곡신)를 사용한 약물-약물 상호작용 사람 임상시험에서 관찰되지 않았다. 제1상 시험에서 혈청 빌리루빈 농도의 유의한 변화가 없었고 제2상 및 제3상 시험에서 약물 유도 고빌리루빈혈증이 없었으며, 이에 따라 마리바비르의 병용투여에서 임상적으로 유의한 UGT1A1 억제는 없는 것으로 나타났다.

VP 44469에서 기전 기반 억제는 관찰되지 않았다. 임상적으로 관련된 용량에 기반하여, VP 44469가 CYP 억제 약물 상호작용을 유발할 가능성은 낮을 것으로 간주된다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 마리바비르는 **ATP 결합 부위에서 UL97 부호화 키나제를 표적화하며 DNA 복제, 이입 및 핵 분리 등의 과정에서 필요한 인산기전이효소를 무효화**하여 CMV DNA 중합효소 억제 활성을 나타냄. 마리바비르는 세포 독성이 없는 마이크로몰 미만 농도에서 **세포배양 모델에서의 수율 감소, DNA 혼성화,** 플라크 감소 시험(Plaque reduction assay)에서 **시험관 내(in vitro) HCMV 복제를 선택적으로 억제**하였으며. **EC50은 평균 0.11 μM,** EC50의 범위는 0.03 ~ 0.31 μM 을 나타냄. 마리바비르는 HCMV에 매우 선택적이었으며, 간시클로비르와 강한 길항작용 및 시롤리무스와 강한 상승작용을 보였음.
- 안전성 약리 연구 결과 core battery 기관 계통에 관련된 영향을 미치지 않았음.
- 마리바비르의 약리학적 활성은 모약물에 의한 것으로, 건강한 시험대상자와 이식환자에서 약동학적 평가 결과, 유사한 노출을 보였음. 반복투여 시, 정상상태에 2일만에 도달하였고, AUC와 Cmax에 대한 축적비는 각각 1.47 및 1.37 이었음. 경구생체이용률은 중간 내지 높은 수준이었음.
- 사람에서 단백결합율은 높은 수준(98%)이며, 혈액-뇌 장벽을 투과할 것으로 예상되지 않음.
- 일차 대사경로는 이소프로필기의 N-탈알킬화 이후 M1을 생성하는 글루크론산화, 직접 글루크론산화, N-글리코시드 결합 절단, N-탈알킬화 및 N-글리코시드 결합 가수분해로 추정되며, **사람에서는 N-탈알킬화가 주요 대사경로로 추정됨.** VP 44469 형성을 담당하는 효소는 **주로 CYP3A4 및 CYP1A2였으며, CYP2D6도 약간 기여함.**
- 주로 담도 배설 및 대사로 배설되며, 동물시험에서 **장간 재순환이 관찰됨. 사람**에서 경구투여 후 **주로 간대사**와 대사체의 소변 및 대변 배설로 소실됨.
- 마리바비르는 CYP3A의 약한 시간 의존적 억제제로, PBPK 시뮬레이션 자료에서 CYP3A4 억제제인 케토코나졸, 리토나비어, 에리스로마이신, 딜티아젬 등과 병용투여 시 마리바비르 전신노출이 2배 미만으로 증가하므로 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 판단함. 그러나, **CYP3A 유도제(카바마제핀, 페노바비탈 및 페니토인)는 마리바비르 노출을 유의하게 감소**시키는 것으로 예측되어 항바이러스 유효성을 보장하기 위해 투여 12시간 후 Ctrough 농도를 근거로 **마리바비르 용량 증가가 필요**한 것으로 판단하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서(ToC) 제출: 미국, 2021.12.21.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 23건 (치료제 1상 17건, 2상 2건, 3상 1건, 예방요법 3건)
  - 1상시험으로 단회투여, 반복투여
  - 간장애, 신장애 영향 평가
  - 약물상호작용시험 6건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 study 303이고 기타 임상시험은 202 시험, 203 시험임.

단계	시험번호	시험목적	대상자	명수 (enrolled/completed)

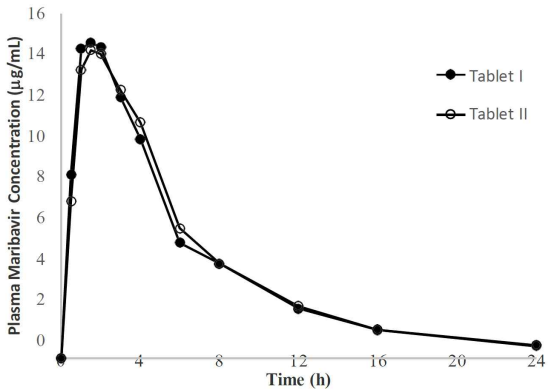
단계	시험번호	시험목적	대상자	명수 (enrolled/completed)
생물약제학 – BA (5.3.1.2)				
1상	1263-109	분쇄된 마리바비르 정제 대 온전한 마리바비르 정제의 상대 BA 및 온전한 마리바비르 정제에 미치는 제산제의 영향	건강한 성인	15
1상	TAK-620-1019[a]	Part 1: 2가지 200 mg 소아용 분말 제제 대비 마리바비르 200 mg 정제의 BA; Part 2: Part 1 및 음식물 영향 시험에서 50, 100 및 200 mg 분말 제제의 용량 비례성	건강한 성인	Part 1: 18 Part 2: 20 (Part 2는 실시되지 않았음)
1상	1263-104	2가지 마리바비르 정제 제제(100 및 200 mg)의 상대 BA 및 마리바비르 200 mg 정제의 BA에 미치는 음식물의 영향	건강한 성인	30
임상약리학 – PK 및 PD (5.3.3, 5.3.4)				
1상	CMAB1001	단회 증량 마리바비르 용량의 내약성 및 PK	건강한 성인 남성	13
1상	1263-106	[^{14}C]-마리바비르 및 대사체 프로파일링 시험	건강한 성인	6
1상	CMAB1002	단회 증량 용량의 내약성 및 PK; 마리바비르 400 mg PK에 미치는 음식물의 영향	성인 HIV 감염 남성	17
1상	CMAA1003	다회 용량 증량 마리바비르 BID 또는 TID의 내약성, 항- CMV 활성 및 PK	무증상성 CMV 박리 있는 성인 HIV-감염 남성	78 (주요군 28명, 위성군 50명)
1상	CMAA1004[b]	마리바비르의 안구 투과	CMV 망막염 있는 성인 HIV-감염 남성	8
내인성 요인 PK				
1상	1263-101	신장애 시험대상자에서 마리바비르의 PK	신장애	31 (12명 정상, 10명 경증/ 중등증, 9명 중증)
1상	1263-103	간장애 시험대상자에서 마리바비르의 PK	간장애	20 (10명 정상, 10명 중등증)
외인성 요인 PK				
1상	1263-100	CYP450 효소 활성에 미치는 마리바비르 반복 투여의 영향	건강한 성인	20
1상	1263-102	마리바비르의 PK에 미치는 케토코나졸의 영향	건강한 성인	20
1상	1263-105	타크로리무스의 PK에 미치는 마리바비르의 영향	타크로리무스 복용중인 신장이식환자	25
1상	1263-107	보리코나졸의 기질 CYP450 2C19의 PK에 미치는 마리바비르의 영향	건강한 성인	23
1상	1263-110	마리바비르의 PK에 미치는 리팜핀의 영향	건강한 성인	15
1상	SHP620-115	디곡신 및 덱스트로메토르판의 PK에 미치는 마리바비르의 영향	건강한 성인	18
PK/PD				

단계	시험번호	시험목적	대상자	명수 (enrolled/completed)
1상	1263-108	ECG 파라미터에 미치는 마리바비르의 영향	건강한 성인	52
안전성 유효성: [pivotal] CMV 감염 (5.3.5.1)				
3상	**SHP620-303**	**CMV 감염 치료에 대한 마리바비르의 유효성 및 안전성**	간시클로비르/발간시클로비르, 포스카르네트, 또는 시도포비어에 R/R인 CMV 감염이 있는 ≥12세의 SCT 또는 SOT 수여자	350 (234명 마리바미르 116명 IAT)
2상	SHP620-203	마리바비르의 안전성 및 항- CMV 활성	CMV 감염이 있고 CMV 기관 질환이 없는 ≥18세의 SCT 또는 SOT 수여자	159
안전성 유효성: CMV 감염 (5.3.5.2)				
2상	SHP620-202	마리바비르 안전성 및 항- CMV 활성	간시클로비르/발간시클로비르 또는 포스카르네트에 R/R인 CMV 감염이 있는 ≥12세의 SCT 또는 SOT 수여자	120
안전성 및 예방적 유효성: CMV 감염 (5.3.5.4)				
2상	1263-200	마리바비르의 안전성, 내약성 및 예방적 항-CMV 활성 (유효성)	SCT의 성인 혈청검사양성 수여자	110
3상	1263-300	CMV 질환 예방에 대한 마리바비르의 유효성 및 안전성	동종 SCT의 성인 수여자	674
3상	1263-301	CMV 질환 예방에 대한 마리바비르의 유효성 및 안전성	정위 간 이식의 성인 수여자	303
안전성 유효성: 미각평가 (5.3.5.4)				
	SHP620-118	건강한 성인 판정위원 (panelists)을 대상으로 한 마리바비르의 공개라벨 관능 평가	건강한 성인	10

6.3. 생물약제학시험

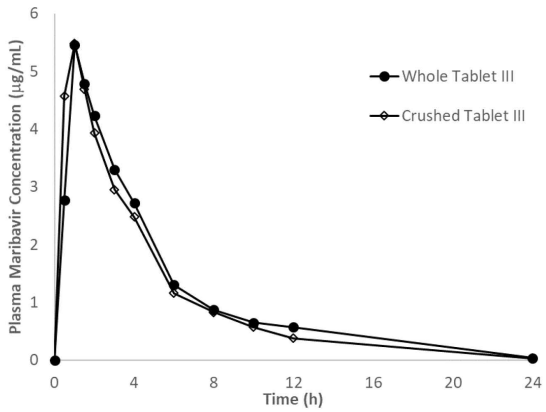
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
BA & BE study					
[Study 1263-104] 경구용 정제 상대생체이용률 및 식이영향 평가 Open-label, single-dose, randomized, three-way crossover study in healthy adult subjects to evaluate the relative bioavailability of old maribavir tablets (formula code 41263TAB302) and new maribavir tablets (formula code 41263TAB304) and the effect of food on the bioavailability of the new maribavir tablet (Protocol 1263-104)					

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-104</td><td>single dose, randomized study

정제I 및 정제II</td><td>건강</td><td>30</td><td>
Mean (SD) Maribavir Pharmacokinetic Parameters and Ratio of Geometric Means (90% CI) for Old and New Tablets Given Under Fasting Conditions
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Unit</th><th>Old Tablet Fasting</th><th>New Tablet Fasting</th><th>Ratio of Geometric Means (90% CI)</th></tr>
<tr><td>T_{max}</td><td>(h)</td><td>1.64 (0.9)</td><td>1.57 (0.68)</td><td>Not different</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>(µg/mL)</td><td>17.2 (5.1)</td><td>16.7 (5.4)</td><td>0.964 (0.877, 1.059)</td></tr>
<tr><td>Kel</td><td>(1/h)</td><td>0.1461 (0.0358)</td><td>0.1478 (0.0402)</td><td>1.004 (0.934, 1.078)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>(h)</td><td>5.07 (1.45)</td><td>5.04 (1.42)</td><td>0.996 (0.927, 1.070)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}</td><td>(µg*h/mL)</td><td>98.9 (40.1)</td><td>100.7 (36.4)</td><td>1.038 (0.968, 1.114)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$</td><td>(µg*h/mL)</td><td>104.3 (46.6)</td><td>106.1 (42.0)</td><td>1.040 (0.968, 1.118)</td></tr>
<tr><td>V_z/F</td><td>(L)</td><td>30.7 (9.1)</td><td>29.3 (7.5)</td><td>0.958 (0.873, 1.051)</td></tr>
<tr><td>CL/F</td><td>(L/h)</td><td>4.54 (1.88)</td><td>4.30 (1.47)</td><td>0.961 (0.894, 1.033)</td></tr>
</table>
Figure 5 400 mg 마리바비르 정제 I 또는 400 mg 마리바비르 정제 II의 단회 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도의 선형 도표(Study 1263-104)


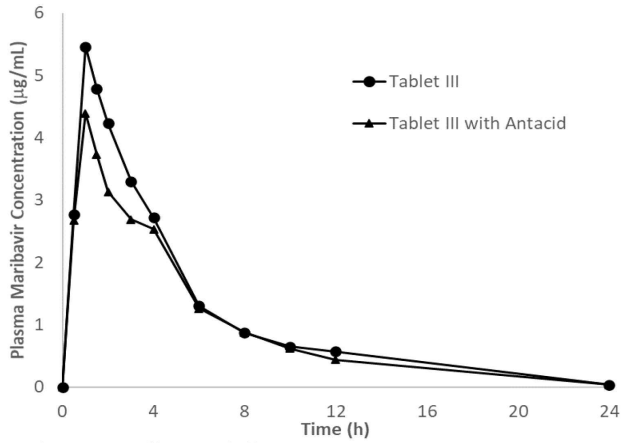
Source: Study 1263-104 CSR, Table 10.2.1.1 and Table 10.2.1.2

정제I과 정제II는 생물학적으로 동등하였음.(기하평균비의 90% CI 0.80~1.25 이내임)
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-109] 으깬 마리바비르 정제와 온전한 마리바비르 정제의 상대생체이용률 및 온전한 마리바비르 정제의 생체이용률에 대한 제산제의 영향 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-109</td><td>분쇄된 정제와 정상 정제의 생체이용률 비교, 제산제의 영향 평가

정제III</td><td>건강</td><td>15</td><td>
* 분쇄된 정제의 생체이용률 비교
Figure 6 100 mg 마리바비르 온전한 정제 III 또는 으깬 정제 III의 단회 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도의 선형 도표(Study 1263-109)


Source: Study 1263-109 CSR, Table 10.2.1.1 and Table 10.2.1.2

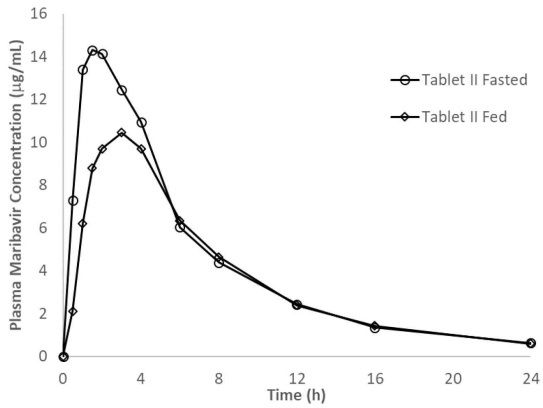
Table 9 100 mg 마리바비르 으깬 정제 III 또는 온전한 정제 III의 단회 경구 투여 후 마리바비르의 약동학적 매개변수에 대한 통계적 분석(Study 1263-109)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Crushed Tablet III (N=15)</th><th>Whole Tablet III (N=15)</th><th>Crushed Tablet III/Whole Tablet III[a] (90% CI) (N=15)</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (µg*h/mL)[b]</td><td>21.4</td><td>22.1</td><td>0.971 (0.903, 1.043)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (µg*h/mL)[b]</td><td>23.4</td><td>24.3</td><td>0.960 (0.892, 1.033)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)[b]</td><td>5.45</td><td>5.54</td><td>0.983 (0.876, 1.102)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[c]</td><td>1.0 (0.5, 1.5)</td><td>1.0 (0.5, 2.0)</td><td>N/A[d]</td></tr>
</table>
분쇄된 정제는 정상 정제와 생물학적으로 동등하였음.
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>* 제산제의 영향
Figure 9 100 mg 마리바비르 온전한 정제 III 또는 온전한 정제 III와 제산제의 단회 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도의 선형 도표(Study 1263-109)


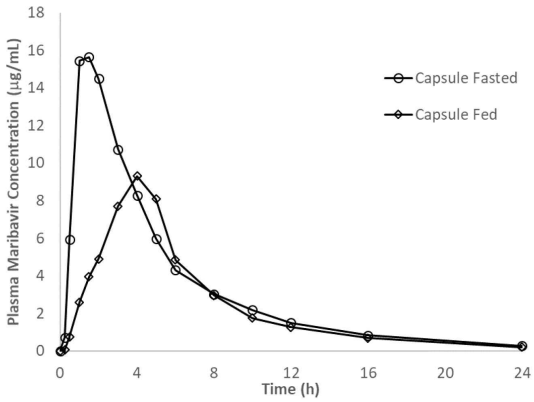
Source: Study 1263-109 CSR, Table 10.2.1.2 and Table 10.2.1.3
Table 13 마리바비르 온전한 정제 III와 제산제 병용투여 또는 마리바비르 온전한 정제 III 단독 투여 후 마리바비르의 매개변수에 대한 기술 통계(Study 1263-109)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Whole Tablet III + Antacid (N=15)</th><th>Whole Tablet III (N=15)</th><th>Whole Tablet III + Antacid/ Whole Tablet III[a] (90% CI) (N=15)</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (µg*h/mL)[b]</td><td>19.4</td><td>22.1</td><td>0.880 (0.818, 0.945)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (µg*h/mL)[b]</td><td>21.7</td><td>24.3</td><td>0.891 (0.828, 0.958)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)[b]</td><td>4.64</td><td>5.54</td><td>0.837 (0.747, 0.939)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[c]</td><td>1.5 (0.5, 4.0)</td><td>1.0 (0.5, 2.0)</td><td>N/A[d]</td></tr>
</table>
제산제 동시투여 시, Cmax는 16% 감소하였고, 생물학적으로 동등하지 않았으나(90% CI 하한값 0.75) 임상적으로 유의한 차이로 간주되지 않았음. AUCinf는 약 11% 감소하였으나 생물학적으로 동등하였음.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study TAK-620-1019] 마리바비르 정제 제형(정제 IV)에 대한 마리바비르의 소아용 경구-현탁액용-분말 실험적 제형 두가지의 약물동태와 맛을 비교 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>TAK-620-1019</td><td>제1상, 공개, 무작위배정, 교차, 생체이용률, 용량 비례성 및 음식물 영향 시험

정제IV</td><td>건강</td><td>18</td><td>Table 10 200 mg 마리바비르 정제 IV의 단회 투여에 대한 마리바비르의 약동학적 매개변수에 대한 기술 통계(Study TAK-620-1019)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Maribavir 200 mg (N=18)</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (µg*h/mL)[a]</td><td>55.6 (50.09)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (µg*h/mL)[a]</td><td>58.6 (52.05)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)[a]</td><td>11.2 (31.41)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[b]</td><td>1.00 (0.50, 2.00)</td></tr>
<tr><td>$T_{1/2}$ (h)[a]</td><td>4.27 (44.19)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)[a]</td><td>4.21 (47.29)</td></tr>
</table>
소아용 현탁제제 결과는 미포함</td></tr>
<tr><td colspan="6">음식물영향</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-104] 경구용 정제 상대생체이용률 및 식이영향 평가
Open-label, single-dose, randomized, three-way crossover study in healthy adult subjects to evaluate the relative bioavailability of old maribavir tablets (formula code 41263TAB302) and new maribavir tablets (formula code 41263TAB304) and the effect of food on the bioavailability of the new maribavir tablet (Protocol 1263-104)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-104</td><td>single dose, randomized study

정제II</td><td>건강</td><td>30</td><td>Mean (SD) Maribavir Pharmacokinetic Parameters and Ratio of Geometric Means (90% CI) for the New Tablet Given Under Fasting and Fed Conditions
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Unit</th><th>New Tablet Fasting</th><th>New Tablet With Food</th><th>Ratio of Geometric Means (90% CI)</th></tr>
<tr><td>T_{max}</td><td>(h)</td><td>1.57 (0.68)</td><td>2.47 (0.87)</td><td>Different</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>(µg/mL)</td><td>16.7 (5.4)</td><td>11.7 (2.4)</td><td>0.722 (0.656, 0.793)</td></tr>
<tr><td>Kel</td><td>(1/h)</td><td>0.1478 (0.0402)</td><td>0.1424 (0.0356)</td><td>0.969 (0.902, 1.041)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>(h)</td><td>5.04 (1.42)</td><td>5.19 (1.38)</td><td>1.032 (0.961, 1.109)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}</td><td>(µg*h/mL)</td><td>100.7 (36.4)</td><td>86.3 (29.1)</td><td>0.860 (0.802, 0.922)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$</td><td>(µg*h/mL)</td><td>106.1 (42.0)</td><td>91.5 (33.9)</td><td>0.864 (0.804, 0.929)</td></tr>
<tr><td>V_z/F</td><td>(L)</td><td>29.3 (7.5)</td><td>34.8 (8.8)</td><td>1.194 (1.089, 1.310)</td></tr>
<tr><td>CL/F</td><td>(L/h)</td><td>4.30 (1.47)</td><td>5.00 (1.9)</td><td>1.157 (1.076, 1.243)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Figure 7 식후 및 공복 조건하에서 400 mg 마리바비르 정제 II의 단회 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도의 선형 도표(Study 1263-104)


Source: Study 1263-104 CSR, Table 10.2.1.2 and Table 10.2.1.3
정제II를 식후(중간 고지방 조식) 및 공복 조건하에서 비교하였을 때, 음식물과 함께 투여된 경우 Tmax 중앙값은 1.5시간에서 2시간까지 연장되었고, Cmax가 28% 감소되었음. 음식물로 인해 AUC0-t 및 AUC0-inf가 14% 감소하였으나 생물학적으로 동등하였음
Cmax의 중간 정도 감소 및 AUC에 대한 영향 없음을 근거로 마리바비르 투여에 대한 음식물 섭취 시기의 조절은 필요하지 않다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study CMAB1002] HIV 감염 성인에서 용량증량, 식이영향 상대생체이용률 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CMAB1002</td><td>단회 투여, 이중 눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 용량 증량 시험

마리마비르 캡슐</td><td>HIV 감염 환자</td><td>17
공복
13
식후
10</td><td>
Figure 8 식후 및 공복 조건하에서 400 mg 마리바비르 캡슐의 단회 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도의 선형 도표(Study CMAB1002)


Source: Study CMAB1002 CSR, Table 10.2.1.2 and Table 10.2.1.5
Table 12 식후 및 공복 조건하에서 400 mg 마리바비르 캡슐의 단회 경구 투여 후 약동학적 매개변수의 통계적 분석(Study CMAB1002)
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Maribavir 400 mg Fed (N=10)</th><th>Maribavir 400 mg Fasted (N=13)</th><th>Maribavir 400 mg Fed/Fasted[a] (90% CI) (N=13)</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}\tau}$ (µg*h/mL)[b]</td><td>52.01</td><td>69.99</td><td>0.734 (0.588, 0.917)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg*h/mL)[b]</td><td>53.09</td><td>71.85</td><td>0.729 (0.579, 0.918)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)[b]</td><td>11.41</td><td>16.11</td><td>0.715, (0.609, 0.840)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[c]</td><td>3.5 (1.5, 5.0)</td><td>1.5 (1.0, 2.0)</td><td>N/A[d]</td></tr>
</table>
표준 고지방 조식의 섭취 후 마리바비르 투여는 약 2시간까지 혈장 총 마리바비르 Tmax를 지연시켰고, 혈장 마리바비르 AUC0-∞ 및 Cmax를 각각 27% 및 28%까지 감소시켰다.
</td></tr>
</table>

1) 흡수
- in-vitro에서 높은 투과성 보임(Caco-2 세포실험에서 A-B P_{app} 5.9×10^{-6}cm/s)
- 400mg ^{14}C-표지 질량 균형 시험에서 소변으로 회수된 총 방사능 비율은 61.2%였고, 대변에서 5.7%만 회수되어 흡수된 경구 용량의 분획은 94%로 추정
- 경구용액 투여 시 Tmax 1.5시간(중앙값), 캡슐, 정제 1, 2, 3, 4에서 1.0~1.5시간으로 일관됨

2) in-vitro/in-vivo correlation
- 낮은 용해도와 높은 투과성을 가지므로 BCS class 2로 구분
- 정제 1, 2, 3은 시험관내 용출에서 비교적 빠르게 용해됨(0.1 N HCl, 30분에 최소 80%). 용액 및 고형 제제에 대한 Tmax 유사성을 근거로 위장관내에서 마리바비르의 용출은 경구투여 후 속도 제한적으로 보이지 않으며, 이로 인해 IVIVC 입증을 위한 시도는 없었음.

3) 용량비례성
- 건강한 성인 남성에서 50~1600mg 단회투여 후 로그 변환된 AUC0-∞ 또는 Cmax와 용량 간 관계의 기울기는 1에 가까워 용량비례성이 있음으로 판단

4) intra-subject 및 inter-subject variability
- AUC0-∞ 및 Cmax에 대한 변동계수(%CVs)를 근거로 한 시험대상자 간 변동성은 상대적으로 낮았고(11.8-21.1%) 시험대상자 내 변동성은 대체로 중간 정도(18.3-36.2%)였다.

5) 상대생체이용률
- 초기 캡슐제형은 100mg IR 정제(정제 1)로 대체됨
- 고함량 제제 개발(200 mg IR 정제 2)
- 정제 2와 유사한 조성으로 100mg IR 정제 개발(정제 3)
- 정제 3을 개량하여 정제 4(200mg IR) 개발 ☞ biobatch
- 비교용출시험 자료: 그룹별 비교는 0.1 N 염산에서 정제 II, III 및 IV의 용출 프로파일이 동등했음을 나타냈다. 하지만, pH 6.8 용액에서 정제 II와 IV 간 그리고 pH 4.5 용액에서 정제 III와 IV 간 비동등성 사례가 관찰되었다.

- Dose Normalized PK parameter를 근거로 한 상대생체이용률 비교자료

Table A13 캡슐, 정제 I,정제 II, 정제 III 또는 정제 IV 제형을 통해 400 mg을 경구 단회 투여한 후 마리바비르 노출량의 기술 통계

Parameter	N	Mean	Median	SD	CV(%)	Min	Max	Geo. Mean
				Capsule				
AUC_{0-t} (μg*h/mL)[a]	10	95.5	87.4	26.1	27.4	59.7	149.2	92.4
$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)[a]	10	97.8	88.8	28.6	29.2	60.0	159.2	94.3
C_{max} (μg/mL)[a]	10	16.7	15.8	5.7	34.3	10.4	27.3	15.9
				Tablet I				
AUC_{0-t} (μg*h/mL)[b]	25	92.8	94.5	30.7	33.0	39.4	165.4	87.9
$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)[b]	25	98.2	99.3	35.3	35.9	39.6	178.8	92.2
C_{max} (μg/mL)[b]	25	16.4	16.0	3.8	22.9	10.5	23.0	16.0
				Tablet II				
AUC_{0-t} (μg*h/mL)[c]	29	100.7	89.7	36.4	36.1	58.1	183.4	95.0
$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)[c]	29	106.1	93.4	42.0	39.6	59.3	217.1	99.0
C_{max} (μg/mL)[c]	29	16.7	15.6	5.4	32.2	8.5	30.1	15.9
				Tablet III				
DN AUC_{0-t} (μg*h/mL)[d]	15	94.7	89.2	40.0	42.3	50.0	211.6	88.3
DN $AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)[d]	15	104.0	97.6	42.7	41.0	57.6	226.0	97.3
DN C_{max} (μg/mL)[d]	15	23.3	22.4	7.7	33.0	13.4	39.3	22.2
				Tablet IV				
DN AUC_{0-t} (μg*h/mL)[e]	18	111.3	95.8	55.7	50.1	36.4	263.3	100.2
DN $AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)[e]	18	117.1	100.7	61.0	52.1	39.6	289.6	105.1
DN C_{max} (μg/mL)[e]	18	22.4	21.0	7.0	31.4	14.1	35.6	21.4

Table A14 다른 제형을 통해 마리바비르 400 mg을 경구 단회 투여한 후 마리바비르의 약동학적 매개변수

Parameter (Unit)	N	Tablet I GLSM	N	Capsule GLSM	Geometric Mean Ratio (Tablet I/Capsule)	90% CI for GLSM Ratio
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg*h/mL)[a]	25	87.85	10	92.42	0.95	(0.774, 1.167)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg*h/mL)[a]	25	92.17	10	94.34	0.98	(0.784, 1.218)
C_{max} (μg/mL)[a]	25	16.00	10	15.86	1.01	(0.852, 1.195)
T_{max} (h)[a,b]	25	1.50 (1.00, 4.00)	10	1.75 (1.00, 3.00)	NA	NA
	N	Tablet III GLSM	N	Tablet II GLSM	Geometric Mean Ratio (Tablet III/Tablet II)	90% CI for GLSM Ratio
DN $AUC_{0\text{-}t}$ (μg*h/mL)[c]	15	88.32	29	94.96	0.93	(0.756, 1.144)
DN $AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg*h/mL)[c]	15	97.32	29	99.05	0.98	(0.794, 1.216)
DN C_{max} (μg/mL)[c]	15	22.18	29	15.88	1.40	(1.181, 1.651)
T_{max} (h)[c,d]	15	1.00 (0.50, 2.00)	29	1.50 (1.00, 4.00)	NA	NA
	N	Tablet IV GLSM	N	Tablet II GLSM	Geometric Mean Ratio (Tablet IV/Tablet II)	90% CI for GLSM Ratio
DN $AUC_{0\text{-}t}$ (μg*h/mL)[e]	18	100.23	29	94.96	1.06	(0.869, 1.283)
DN $AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg*h/mL)[e]	18	105.08	29	99.05	1.06	(0.868, 1.297)
DN C_{max} (μg/mL)[e]	18	21.39	29	15.88	1.35	(1.150, 1.578)
T_{max} (h)[e,f]	18	1.00 (0.50, 2.00)	29	1.50 (1.00, 4.00)	NA	NA
	N	Tablet IV GLSM	N	Tablet III GLSM	Geometric Mean Ratio (Tablet IV/Tablet III)	90% CI for GLSM Ratio
DN $AUC_{0\text{-}t}$ (μg*h/mL)[g]	18	100.23	15	88.32	1.13	(0.904, 1.424)
DN $AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg*h/mL)[g]	18	105.08	15	97.32	1.08	(0.854, 1.365)
DN C_{max} (μg/mL)[g]	18	21.39	15	22.18	0.96	(0.802, 1.160)
T_{max} (h)[g,h]	18	1.00 (0.50, 2.00)	15	1.00 (0.50, 2.00)	NA	NA

$AUC_{0\text{-}t}$=area under the plasma concentration-versus-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0\text{-}\infty}$=area under the plasma concentration-versus-time curve from time 0 to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum measured plasma concentration; DN=dose-normalized; GLSM=geometric least square mean; T_{max}=time to C_{max}

[a] $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max} and T_{max} for capsule were from Study CMAB1001 400 mg dose group, and $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, and T_{max} for Tablet I were calculated based on Study 1263-102, treatment with maribavir alone, male subjects only and Study 1263-104, Treatment B, male subjects only.

[b] The p-value from Wilcoxon rank sum test was 0.158.

[c] $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, and T_{max} for Tablet II were from Study 1263-104 Treatment B and T_{max} and dose-normalized $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, and C_{max} for Tablet III were calculated based on Study 1263-109 Treatment B.

[d] The p-value from Wilcoxon rank sum test was 0.006.

[e] $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, and T_{max} for Tablet II were from Study 1263-104 Treatment B and T_{max} and dose-normalized $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, and C_{max} for Tablet IV were calculated based on Study TAK-620-1019 Treatment B.

[f] The p-value from Wilcoxon rank sum test was 0.096.

[g] Dose-normalized $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, and T_{max} for Tablet III were calculated based on Study 1263-109 Treatment B, and T_{max} and dose-normalized $AUC_{0\text{-}t}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, and C_{max} for Tablet IV were calculated based on TAK-620-1019 Treatment B.

[h] The p-value from Wilcoxon rank sum test was 0.029.

Note: An analysis of variance with treatment as fixed effect was used to fit to ln-transformed pharmacokinetic parameters and estimate all treatment differences and corresponding two-sided 90% CIs. The difference and 90% CI of the difference were back-transformed and expressed as geometric least square mean ratios and 90% CI of the ratios.

Source: Maribavir PK Post Hoc Analysis, Table 2.2, Table 1.3, Table 1.4, and Table 1.5

5) 비위관 투여 관련- 분쇄된 정제 영향 및 비위관에서 회수율

- 분쇄된 정제와 온전한 정제의 생물학적동등성 입증됨(Study 1263-109)
- 비위관 유형과 상관없이 분쇄된 정제의 회수율은 약 96.5%(M3 3.2.P.2.6 참조)

6) 음식물 영향

- 중간 고지방 식사 또는 고지방 식사와 함께 단회 투여 시 Cmax가 크게 감소하였고 AUC도 감소하지만, 2상 및 3상시험의 누적 안전성 및 유효성 자료를 근거로 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않음

7) 제산제의 영향

- 단독투여 대비 제산제 병용투여의 AUC0-∞ 비율에 대한 90% CI는 영향 없음 기준 이내임

<결론>

생물약제학 평가에서 입수된 결론은 다음과 같다:

- 임상시험에서 사용된 마리바비르 캡슐 및 정제는 일관된 시험관 내 용출을 나타냈다.
- 위장관에서 마리바비르의 용출은 경구 투여 후 속도 제한적으로 보이지 않으며, 이는 마리바비르의 생체 내 성능과 시험관 내 용출 시험 간 상관관계의 입증을 배제한다.
- 밸리데이션된 생체시료분석법은 마리바비르와 이의 대사체인 VP 46669의 결정에 대해 민감하고, 선택적이며, 정확하고, 재현이 가능했다. 분석물의 안정성은 검체 처리 및 장기 보관 동안 증명되었다.
- 마리바비르의 시판 제안 제형은 음각을 제외하면 중추적 제3상 시험(Study SHP620-303)에서 사용된 동일한 제형인 정제 IV에 상응한다. 제조 현장 변경 및 공정 제조 최적화를 포함하는 중추적 시험에 사용된 정제 IV와 시판 예정 제품 간에 추가적인 변경사항이 도입되었고, 이들의 유사성이 입증되었다.
- 마리바비르에 대한 노출(관찰된 최대 혈장 약물 농도[Cmax] 및 0부터 무한대까지 혈장 농도-시간 곡선하면적[AUC0-∞])은 용량 50 mg ~ 1600 mg 범위에서 단회 경구 투여 후 거의 용량 비례적으로 증가했다.
- 약동학적 매개변수는 100 mg 캡슐과 정제 I 간 비슷했으며, 여러 시험의 비교를 근거로 한 정제 II, 정제 III 및 정제 IV에서 비슷했다. 정제 I와 정제 II는 생물학적으로 동등했다.

- 마리바비르 노출량은 다양한 단계의 임상개발에 사용된 다른 제형들에서 여러 제형에 걸쳐 비슷한 것으로 나타났고, 이로 인해 고체 상태, 부형제 및 제형 조성 또는 제형의 변화에 민감하지 않다고 간주되었다(Section 3.5). 이로 인해, 예를 들어 음식물 영향, 용량 비례성 등 캡슐, 정제 I, II 및 III 제형에서 도출된 약동학적 결과는 정제 IV에 대해 추정될 수 있다.
- 정제 II 제형을 사용한 음식물 영향 확증시험에서 약간 고지방 식사는 마리바비르의 AUC에 대해 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았으나, Cmax는 28%까지 감소했고 이와 함께 Tmax의 0.5시간 증가를 나타냈다. 100 mg 캡슐 제형을 사용한 탐색적 음식물 영향 시험에서 고지방 식사는 AUC 및 Cmax를 각각 27% 및 28%까지 감소시켰고, 동시에 Tmax의 2시간 증가를 나타냈다. 음식에 의한 약간 내지 중등도의 마리바비르 노출량 감소는 축적된 유효성 및 안전성 자료를 근거로 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. 마리바비르는 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다.
- 마리바비르 의약품은 온전한 정제, 으깬 정제 또는 으깬 정제를 비위(NG, nasogastric)관을 통해 직접 복용할 수 있다. 마리바비르의 생체이용률은 정제를 으깨진 상태에 영향을 받지 않으며, 으깬 정제는 약물 손실이 무시될 수 있는 NG 튜브를 사용하여 투여될 수 있다.
- 마리바비르와 알루미늄 및 마그네슘 함유 제산제의 병용투여는 마리바비르 약물동태에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다.

Table 1 Nasogastric Feeding Tube Administration Assessment

Dispersion method	Tube supplier	Tube material of construction	Tube diameter (mm)	Tube length (cm)	Tube volume [a] (mL)	Water for dispersing (mL)	Water for rinsing (mL)	Recovery (%)
Crushing	Bard	Polyvinyl chloride	6.0	122	34.5	30	45	96.5
	Bard	Polyvinyl chloride	6.0	122	34.5	30	30	97.6
	Covidien	Polyvinyl chloride	6.0	122	34.5	30	45	96.3
	Covidien	Polyvinyl chloride	3.3	91	7.8	30	45	96.3
	Covidien	Polyurethane	4.0	109	13.7	30	45	95.9
Dispersion in syringe	Bard	Polyvinyl chloride	6.0	122	34.5	30	30	99.6
	Bard	Polyvinyl chloride	6.0	122	34.5	30	15	97.3
	Covidien	Polyvinyl chloride	6.0	122	34.5	30	30	100.0
	Covidien	Polyvinyl chloride	3.3	91	7.8	30	30	98.5
	Covidien	Polyurethane	4.0	109	13.7	30	30	99.7

[a] Theoretical; calculated as the volume of a cylinder, $V = \pi r^2 l$

<검토의견>
개발된 정제 4개 제형간 노출은 유사하였음. 제출된 자료에서 정제 1과 정제 2는 생물학적동등성이 입증되었고, 나머지 제형 간 비교용출시험 수행하였음. pivotal 3상 사용된 제형은 정제 4로 정제 3과 일부 pH 용액에서 비동등했으나 영향 없음으로 판단하였음. 100-800mg 범위에서 PK의 선형성이 있음을 인정할 때, 핵심 및 보조 임상시험의 PK 결과를 용량 보정한 PK 평가변수 결과와 비교하면 모든 제형에서 대부분 생물학적으로 동등하였음.
정제 2에 대해 정상 정제와 분쇄정제 간 생물학적동등성 입증하였고, 비위관 적용 후 회수율 자료를 제출하였으며, 높은 비율로 회수되었음.

6.4. 임상약리시험

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

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">약동학/약력학시험</td></tr>
<tr><td colspan="6">[STUDY CMAB1001] 건강한 성인에서 용량증량, 내약성 및 PK 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CMAB1001</td><td>단회 투여, 이중 눈가림, 무작위배정, 위약대조, 용량 증량, 내약성 및 PK 시험

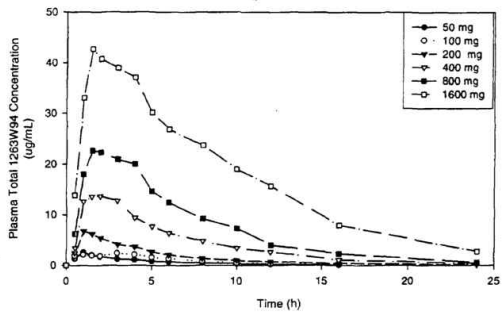
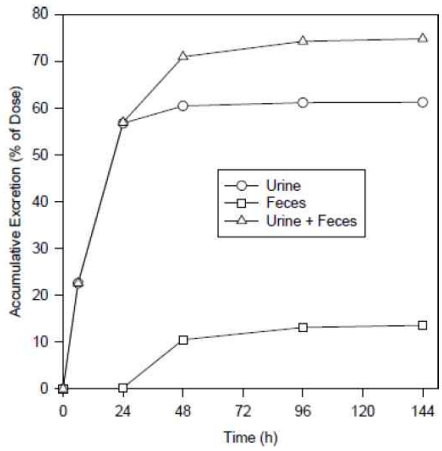
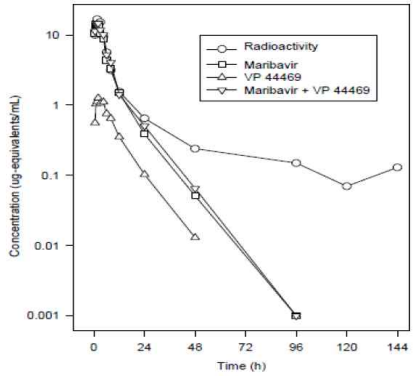
마리마비르 캡슐</td><td>건강</td><td>13
12명
완료</td><td>
• 마리바비르 단회 경구 투여 후, 노출(AUC0-∞ 및 Cmax)은 건강한 시험대상자에서 최대 1600 mg까지 대략적으로 용량에 비례하게 증가했다.
• 1.0 ~ 2.3시간의 Tmax 중앙값에 반영되었듯이, 마리바비르의 경구 흡수는 빨랐다. 소실반감기(t1/2) 3.0~4.8시간, 청소율(CL/F) 4.1~6.7L/hr(용량 비의존적)
• 마리바비르의 소변을 통한 회수는 최소였다(용량의 ≤2%).
• 마리바비르에 대한 VP 44469의 MW-보정 AUC0-∞ 비로 정의된 대사체 VP 44469의 대사 비율은 0.15 ~ 0.20이었다.
• 마리바비르에 대한 t1/2은 3.0 ~ 4.8시간이었고, VP 44469에 대한 t1/2은 마리바비르의 t1/2보다 약 1.5배 더 컸다.
• 혈장 단백질 결합은 200 및 800 mg에서 각각 마리바비르에 대해 98.7% 및 98.6%였고 VP 44469에 대해 89.7% 및 92.4%였다.
Figure 1 50, 100, 200, 400, 800 및 1600 mg 마리바비르의 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도-시간 데이터의 선형 플롯 – Study CMAB1001


Table 4 건강한 시험대상자에서 단회투여 마리바비르 및 VP 44469 약동학 파라미터 – Study CMAB1001
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="6">Maribavir Dose (mg)</th></tr>
<tr><th>50 (N=10)</th><th>100 (N=10)</th><th>200 (N=10)</th><th>400 (N=10)</th><th>800 (N=10)</th><th>1600 (N=10)</th></tr>
<tr><td>Maribavir</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC0-t
(µg*h/mL)</td><td>10.31
(32.51)</td><td>15.92
(28.36)</td><td>33.27
(47.14)</td><td>95.45
(27.35)</td><td>171.83
(30.86)</td><td>413.43
(33.47)</td></tr>
<tr><td>AUC0-∞
(µg*h/mL)</td><td>10.77
(31.76)</td><td>16.31
(27.49)</td><td>34.16
(49.42)</td><td>97.80
(29.23)</td><td>183.05
(37.74)</td><td>436.75
(37.42)</td></tr>
<tr><td>Cmax
(µg/mL)</td><td>2.66
(20.92)</td><td>3.32
(36.82)</td><td>7.45
(38.82)</td><td>16.68
(34.29)</td><td>26.39
(25.95)</td><td>48.81
(16.14)</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)</td><td>1.00
(0.50, 1.50)</td><td>2.26
(0.50, 5.00)</td><td>1.26
(1.00, 4.00)</td><td>1.75
(1.00, 3.00)</td><td>1.50
(1.02, 4.20)</td><td>2.00
(1.00, 3.00)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>3.28
(18.61)</td><td>3.01
(15.44)</td><td>3.64
(29.98)</td><td>3.91
(20.04)</td><td>4.04
(25.24)</td><td>4.80
(31.95)</td></tr>
<tr><td>CL/F
(L/hr)[a]</td><td>5.02
(27.90)</td><td>6.46
(20.70)</td><td>6.69
(30.40)</td><td>4.39
(27.21)</td><td>4.84
(31.10)</td><td>4.12
(35.69)</td></tr>
<tr><td>Fe (%)</td><td>0.59
(21.63)</td><td>0.67
(54.73)</td><td>0.78
(41.46)</td><td>0.68
(24.00)</td><td>1.50
(27.22)</td><td>1.56
(27.58)</td></tr>
<tr><td>CLr (L/h)[a]</td><td>0.029
(32.43)</td><td>0.043
(57.21)</td><td>0.055
(57.40)</td><td>0.031
(37.21)</td><td>0.072
(31.43)</td><td>0.066
(40.11)</td></tr>
<tr><td>VP 44469</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC0-t
(µg*h/mL)</td><td>1.27
(29.20)</td><td>2.34
(19.42)</td><td>5.30
(16.94)</td><td>14.27
(26.49)</td><td>23.05
(24.40)</td><td>51.29
(15.48)</td></tr>
<tr><td>AUC0-∞
(µg*h/mL)</td><td>1.85
(33.95)</td><td>2.90
(13.16)</td><td>6.02
(18.06)</td><td>16.23
(31.79)</td><td>27.49
(20.54)</td><td>60.01
(22.05)</td></tr>
<tr><td>Cmax
(µg/mL)</td><td>0.19
(24.21)</td><td>0.32
(25.21)</td><td>0.65
(35.29)</td><td>1.37
(35.14)</td><td>2.11
(27.83)</td><td>3.64
(15.57)</td></tr>
<tr><td>Tmax (h)</td><td>1.50
(1.00, 4.00)</td><td>3.00
(1.00, 6.00)</td><td>2.01
(1.02, 5.00)</td><td>3.00
(1.02, 5.00)</td><td>3.00
(2.00, 5.00)</td><td>4.00
(3.00, 12.00)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (h)</td><td>6.31
(46.37)</td><td>4.96
(13.84)</td><td>5.23
(27.58)</td><td>5.95
(20.51)</td><td>6.65
(50.75)</td><td>7.18
(42.81)</td></tr>
<tr><td>Fe (%)</td><td>28.45
(23.01)</td><td>31.94
(22.84)</td><td>32.54
(33.89)</td><td>29.49
(17.99)</td><td>42.20
(17.87)</td><td>35.56
(19.52)</td></tr>
<tr><td>CLr (L/h)[a]</td><td>9.14
(37.19)</td><td>11.72
(25.50)</td><td>11.57
(27.85)</td><td>8.58
(26.04)</td><td>14.24
(24.36)</td><td>11.45
(29.44)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study CMAB1002] HIV-1 감염 대상자에 대한 용량증량, 안전성, 내약성 및 PK 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CMAB1002</td><td>단회투여,
이중눈가림,</td><td>HIV-1
감염자</td><td>17
14명</td><td>• 마리바비르에 대한 노출은 HIV 환자에서 100 ~ 1600 mg 용량 범위에 걸쳐 대략적으로 용량에 비례하게 증가되었</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>무작위배정, 위약대조, 용량증량, 안전성, 내약성 및 PK, 음식물영향</td><td>(CD4+ 림프구 수가 <150 cells/mm^3)</td><td>완료</td><td>다. 용량증가와 함께 평균 CL/F는 감소했고, t1/2는 증가하였으며, Vz/F는 일관성 있는 추세가 관찰되지 않았다.
• 신장 청소는 마리바비르 소실의 부 경로이다.
• 혈장내 평균 미결합 분획은 마리바비르에 대해 약 1.5%였고 VP 44469에 대해 8.5% ~ 10.0%였다.
• 고지방 식사는 AUC0-∞ 및 Tmax를 각각 27% 및 28% 감소시켰고, Tmax를 2시간 연장시켰다.
Table 5 HIVS 환자에서 단회투여 마리바비르 및 VP 44469 약동학 파라미터 – Study CMAB1002
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Unit</th><th colspan="4">Maribavir Dose (mg)</th></tr>
<tr><th>100 (N=12)</th><th>400 (N=13[a])</th><th>800 (N=12)</th><th>1600 (N=12)</th></tr>
<tr><td>Maribavir</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}</td><td>(µg*h/mL)</td><td>15.25 (56.49)</td><td>79.72 (56.2)</td><td>143.01 (42.45)</td><td>315.34 (42.86)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$</td><td>(µg*h/mL)</td><td>16 (60.06)</td><td>82.11 (57.05)</td><td>148.36 (47.32)</td><td>334.05 (47.71)</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>(µg/mL)</td><td>3.39 (29.04)</td><td>17.64 (47.06)</td><td>26.97 (30.77)</td><td>48.48 (26.85)</td></tr>
<tr><td>T_{max}</td><td>(h)</td><td>1.5 (1.0, 4.0)</td><td>1.5 (1.0, 2.0)</td><td>1.75 (1.0, 3.0)</td><td>3.0 (1.0, 6.0)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>(h)</td><td>3.94 (54.1)</td><td>4.28 (33.79)</td><td>4.13 (40.5)</td><td>4.81 (39.52)</td></tr>
<tr><td>CL/F</td><td>(L/h)</td><td>7.61 (37.27)</td><td>6.38 (59.87)</td><td>6.40 (41.18)</td><td>5.73 (40.02)</td></tr>
<tr><td>V_z/F</td><td>(L)</td><td>36.9 (35.27)</td><td>34.5 (33.66)</td><td>33.6 (22.18)</td><td>35 (19.27)</td></tr>
<tr><td>Fe</td><td>(%)</td><td>0.564 (63.36)[b]</td><td>0.647 (44.16)</td><td>0.771 (64.63)[c]</td><td>1.48 (28.45)[b]</td></tr>
<tr><td>VP 44469</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}</td><td>(µg*h/mL)</td><td>3.31 (60.54)</td><td>23.94 (44.29)</td><td>34.87 (21.01)</td><td>73.66 (29.5)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$</td><td>(µg*h/mL)</td><td>4.52 (53.94)</td><td>27.58 (42.03)</td><td>42.29 (22.66)</td><td>100.76 (44.1)</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>(µg/mL)</td><td>0.46 (43.39)</td><td>2.44 (43.41)</td><td>3.17 (25.22)</td><td>5.81 (40.55)</td></tr>
<tr><td>T_{max}</td><td>(h)</td><td>3.0 (1.0, 6.0)</td><td>3.0 (2.0, 12.0)</td><td>4.0 (2.0, 10.0)</td><td>5.0 (2.0, 8.0)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>(h)</td><td>5.45 (64.14)</td><td>6.72 (45.9)</td><td>8.58 (51.95)</td><td>10.7 (81.63)</td></tr>
<tr><td>Fe</td><td>(%)</td><td>20.325 (42.21)[b]</td><td>22.346 (37.27)</td><td>20.987 (20.34)[c]</td><td>30.169 (32.82)[b]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study CMAB1003] 무증상성 CMV 박리가 있는 HIV-1 감염 남성 시험대상자에서 용량증량, 항정상태 PK, 항 CMV 활성 및 안전성 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CMAB1003</td><td>용량증량, 항정상태 PK, 항 CMV 활성 및 안전성 평가를 위한 반복투여, 무작위배정, 평행군 시험</td><td>HIV-1 감염자 (CD4+ 림프구 수가 <150 cells/mm^3)</td><td>78
69명 완료</td><td>• 최대 2400 mg까지 1일 다회 투여 후, AUC0-24,ss로 측정한 항정상태 노출은 대략적으로 용량에 비례하게 증가했다.
• 마리바비르의 약동학은 시간 의존적이었다. BID 또는 TID 반복투여 후 실질적인 축적은 없었다(Rac 범위 1.20 ~ 1.52).
• 신장 청소는 마리바비르 소실의 부 경로이다.
• 무증상성 CMV 박리가 있는 HIV-감염 남성 환자에서 관찰된 마리바비르 PK 노출은 건강한 시험대상자에서 관찰된 것과 유사했다.
Table 6 단회투여(Day 1) 및 반복투여(Day 28) 마리바비르 약동학 파라미터 – Study CMAA1003
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Unit</th><th colspan="6">Maribavir Dose (mg)</th></tr>
<tr><th>100 (N=11)</th><th>200 (N=12)</th><th>400 (N=10)</th><th>600 (N=7)</th><th>900 (N=12)</th><th>1200 (N=10)</th></tr>
<tr><td>Day 1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t}[a]</td><td>(µg*h/mL)</td><td>12.79 (43.42)</td><td>28.79 (58.2)</td><td>55.49 (33.91)</td><td>122.01 (26.14)</td><td>154.82 (33.75)</td><td>206.05 (49.01)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$</td><td>(µg*h/mL)</td><td>18.24 (50.83)</td><td>36.18 (61.55)</td><td>85.25 (51.28)</td><td>164.66 (55.22)</td><td>196.78 (48.93)</td><td>309.86 (65.31)</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>(µg/mL)</td><td>3.783 (40.64)</td><td>8.154 (51.65)</td><td>18.102 (40.11)</td><td>30.551 (31.43)</td><td>35.366 (22.10)</td><td>34.005 (44.06)</td></tr>
<tr><td>T_{max}</td><td>(h)</td><td>1.5 (0.5, 3.0)</td><td>1.75 (1.0, 3.0)</td><td>1.5 (1.0, 4.0)</td><td>2.0 (1.0, 2.0)</td><td>1.5 (1.0, 3.0)</td><td>2.5 (1.0, 3.0)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>(h)</td><td>5.07 (35.56)</td><td>4.55 (34.95)</td><td>5.86 (46.13)</td><td>5.23 (62.39)</td><td>5.04 (27.95)</td><td>6.39 (43.21)</td></tr>
<tr><td>CL/F</td><td>(L/h)</td><td>7.4 (66.21)</td><td>8.57 (73.69)</td><td>5.97 (55.63)</td><td>4.35 (38.78)</td><td>5.33 (35.78)</td><td>6.51 (97.08)</td></tr>
<tr><td>Fe</td><td>(%)</td><td>1.43 (42.41)</td><td>1.21 (48.42)</td><td>1.49 (61.44)</td><td>2.98 (80.02)</td><td>1.90 (41.68)</td><td>2.47 (70.49)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Day 28</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\tau}$[a]</td><td>(μg*h/mL)</td><td>17.2
(43.38)</td><td>26.73
(51.38)</td><td>77.42
(28.31)</td><td>126.76
(26.7)</td><td>229.92
(44.85)</td><td>249.0
(50.74)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$</td><td>(μg*h/mL)</td><td>26.43
(58.23)</td><td>34.28
(58.55)</td><td>121.12
(42.13)</td><td>222.93
(75.55)</td><td>302.05
(56.82)[c]</td><td>285.72
(32.35)</td></tr>
<tr><td>C_{max}</td><td>(μg/mL)</td><td>4.371
(40.23)</td><td>6.999
(39.14)</td><td>19.189
(27.21)</td><td>33.499
(41.30)</td><td>43.532
(37.85)</td><td>43.905
(38.410)</td></tr>
<tr><td>T_{max}</td><td>(h)</td><td>2.0
(1.0,
3.0)</td><td>1.75
(1.0,
3.0)</td><td>1.5
(1.0, 2.0)</td><td>1.5
(1.0, 3.0)</td><td>1.5
(0.5, 3.0)</td><td>1.5
(1.0, 4.0)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$</td><td>(h)</td><td>5.67
(54.01)</td><td>3.78
(33.86)</td><td>5.37
(22.76)</td><td>6.10
(51.67)</td><td>4.73
(31.25)</td><td>5.83
(39.14)[c]</td></tr>
<tr><td>CL/F</td><td>(L/h)</td><td>7.34
(65.6)</td><td>9.81
(66.45)</td><td>5.63
(33.25)</td><td>4.01
(63.94)</td><td>4.81
(51.13)</td><td>5.96
(53.05)</td></tr>
<tr><td>Day 28
$AUC_{0-\tau}$/
Day 1
$AUC_{0-\infty}$</td><td>Ratio</td><td>1.015
(26.46)[d]</td><td>0.970
(37.30)</td><td>1.099
(40.0)</td><td>1.117
(33.8)[e]</td><td>1.057
(49.08)</td><td>1.129
(83)</td></tr>
<tr><td>Rac[b]</td><td>Rac</td><td>1.407
(28.86)</td><td>1.198
(41.36)[f]</td><td>1.523
(32.41)</td><td>1.240
(30.84)[g]</td><td>1.493
(44.94)[g]</td><td>1.465
(62.81)</td></tr>
<tr><td>Fe</td><td>(%)</td><td>1.75
(83.79)</td><td>0.93
(48.43)[c]</td><td>1.98
(112.38)[d]</td><td>4.24
(110.71)</td><td>2.97
(58.56) [h]</td><td>2.67
(67.9)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study CMAA1004] HIV 감염 남성에서 유리체강내 분포</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>CMAA1004</td><td>반복투여, 공개라벨, 평행군 시험</td><td>HIV 감염 남성</td><td>8</td><td>• 800mg TID 및 1200mg BID 투여 후 혈장농도는 이식수술 동안에 10.9~124.9 ug/mL이었고, 유리체액 농도는 0.42~6.26 ug/mL이었으며, 이는 마리바비르가 혈액-망막장벽을 통과할 수 있다는 것을 시사한다. 유리체액 대 혈장 농도값의 비는 0.03~0.28이며, HIV 환자에서 혈장내 유리 분획보다 더 크다(~0.015 [1.5%])
Table 7 마리바비르 투여 Day 8에 수술 중 혈장 및 유리체액 마리바비르 농도와 비율 – Study CMAA1004
<table>
<tr><th colspan="4">800 mg TID</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>N</th><th>Mean (SD)</th><th>Minimum, maximum</th></tr>
<tr><td>Plasma (μg/mL)</td><td>4</td><td>13.00 (2.04)</td><td>10.87, 15.71</td></tr>
<tr><td>Vitreous humor (μg/mL)</td><td>4</td><td>1.66 (1.10)</td><td>0.420, 3.05</td></tr>
<tr><td>Ratio (vitreous humor/plasma)</td><td>4</td><td>0.14 (0.11)</td><td>0.03, 0.28</td></tr>
<tr><th colspan="4">1200 mg BID</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>N</th><th>Mean (SD)</th><th>Minimum, maximum</th></tr>
<tr><td>Plasma (μg/mL)</td><td>3</td><td>69.85 (47.88)</td><td>37.65, 124.87</td></tr>
<tr><td>Vitreous humor (μg/mL)</td><td>3</td><td>2.94 (2.87)</td><td>1.28, 6.26</td></tr>
<tr><td>Ratio (vitreous humor/plasma)</td><td>3</td><td>0.04 (0.01)</td><td>0.03, 0.05</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-106] mass balance 및 대사체 프로파일링, 비위관을 통한 장내 투여 시 PK</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-106</td><td>14C-표지 마리바비르 mass balance 및 대사체 프로파일링, 비위관을 통해 마리바비르 장내 투여 후 PK</td><td>건강</td><td>6</td><td>- 총방사능의 누적 소변 및 대변을 통한 배설
Figure 4 총 방사능의 누적 소변 및 대변을 통한 배설(투여량의 %) – Study 1263-106


• 구연산 용액으로 400 mg 경구 용량의 14C-마리바비르 투여 후, 마리바비르와 VP 44469는 투여 후 0시간부터 24시간까지 혈장내 순환 방사능의 전부를 차지했고 0시간부터 무</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Figure 5 400 mg 용액의 [14C]-마리바비르 투여 후 평균 혈장 총 방사능, 마리바비르, VP 44469 및 마리바비르 + VP 44469 농도(마리바비르-등가 농도, μg/mL)의 로그-선형 플롯 – Study 1263-106


한대까지 방사능의 79%를 차지했다.
• 7일 시험기간 동안 배설물로부터 총 방사능 회수율은 약 75%(범위 59% ~ 88%)였으며, 투여량의 61%(범위 52% ~ 70%)가 소변에서 회수되었고 투여량의 14%(범위 6% ~ 23%)는 대변에서 회수되었다.
• 6가지 대사체(M1, M2, M3, M4, M5 및 M6)가 소변에서 확인되었다. 소변 및 대변에서 주요 대사체는 VP 44469 (M4)였고, 이는 투여량의 각각 34.0% 및 7.2%를 차지했다. 마리바비르는 소변 및 대변에서 각각 1.8% 및 5.7%에 불과했다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-104] 정제 I 대비 마리바비르 정제 II의 상대 생체이용률과 음식물 영향</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-104</td><td>정제 I 대비
마리바비르 정제 II의
상대 생체이용률과
음식물 영향
성별 영향
공개라벨, 단회투여,
무작위배정,
3원교차시험</td><td>건강</td><td>29
M 15,
F 14</td><td>• 정제 I 및 II는 생물학적으로 동등하였다.
• 음식물(약간 고지방 식사)는 Cmax를 28% 감소시켰다.
• AUCt 및 AUCinf는 14% 감소하였으나, 생물학적으로 동등하였다(90% CI 0.80~1.25 이내임)
• 여성이 남성보다 Cmax 및 AUCinf 각각 21%, 17% 더 높았다. 체중으로 보정된 Cmax, AUCinf 및 청소율(CL/F)는 남녀간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 이는 성별 영향에 대한 증거가 없음을 시사한다.
Table 9 남성 및 여성 시험대상자에서 공복 조건 하에 정제 II를 통한 400 mg 마리바비르 단회 경구 투여 후 마리바비르의 약동학 파라미터의 평균 (%CV) – (Study 1263-104)
<table>
<tr><th>Gender</th><th>N</th><th>T_{max} (h)</th><th>$t_{1/2}$ (h)</th><th>C_{max} (μg/mL)</th><th>Norm. C_{max}[a] (μg/mL)</th><th>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</th><th>Norm. $AUC_{0-\infty}$[a] (μg*h/mL)</th><th>CL/F (L/h)</th><th>CL/F (mL/h/kg)</th></tr>
<tr><td>Male</td><td>15</td><td>[redacted]
(49.5)</td><td>4.98
(28.4)</td><td>15.1
(30.8)</td><td>17.4
(29.8)</td><td>97.9
(35.7)</td><td>113.8
(37.8)</td><td>4.57
(33.2)</td><td>57.1
(36.0)</td></tr>
<tr><td>Female</td><td>14</td><td>[redacted]
(37.1)</td><td>5.11
(28.8)</td><td>18.3
(31.4)</td><td>18.1
(28.8)</td><td>114.9
(42.0)</td><td>115.0
(46.0)</td><td>4.01
(35.0)</td><td>58.1
(35.9)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-109] 제산제의 영향</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-109</td><td>분쇄된 정제의
상대생체이용률 및
제산제의 영향</td><td>건강</td><td>15</td><td>- 분쇄된 정제와 온전한 정제는 생물학적으로 동등하였다.
- 제산제와의 병용투여가 마리바비르 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
[생물약제학시험 참고]</td></tr>
<tr><td colspan="6">용량설정 및 PK(/PD)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study SHP620-202] 내성/불응성 CMV 치료의 제2상 용량범위설정</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>SHP620- 202</td><td>12세의
줄기세포이식(SCT)</td><td>SCT
또는</td><td>120
PK</td><td><u>약동학적 평가</u>
Tmax는 1.52~3.48시간으로 빠르게 Cmax에 도달했고, Day</td></tr>
</table>

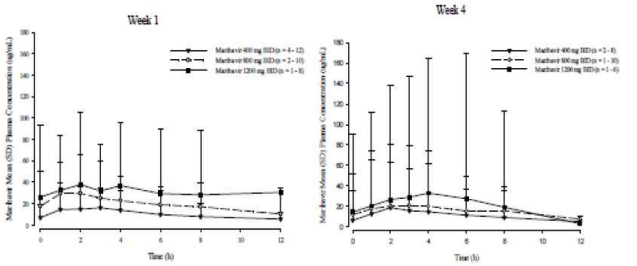
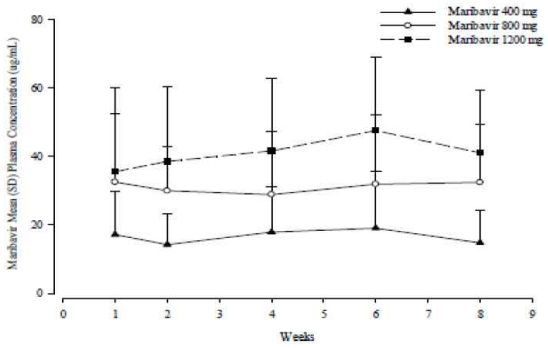
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>또는
고형장기이식(SOT) 수여자를 대상으로 기존 치료제에 내성 또는 불응성인 CMV 감염 치료를 위한 마리바비르의 제2상, 다기관, 무작위배정, 용량범위설정, 평행군 시험</td><td>SOT 이식 환자</td><td>27명 완료</td><td>8(Week 1)까지 항정상태 농도에 도달하는 것으로 보였다. 마리바비르 평균 Cmax 및 AUC0-t 는 Week 1 및 Week 4 모두에서 용량 비례적 수준보다 더 적게 증가했다. 400 mg BID에서 1200 mg BID로 용량이 3배 증가함에 따라, Cmax 및 AUC0-t 는 각각 2.4배 및 2.6배(Week 1)와 2.0배 및 2.3배(Week 4) 증가했다. 평균 t1/2은 4.32 ~ 7.77시간이었다.
Figure 7 Week 1 및 Week 4에 3가지 모든 치료에 대해 완전한 PK 프로파일이 있는 SCT 또는 SOT 환자에서 평균 마리바비르 혈장 농도-시간 데이터의 플롯 – Study 202


Table 26 400, 800, 또는 1200 mg BID 투여 후 마리바비르 약동학 파라미터의 요약 – Study 202
<table>
<tr><th colspan="4">Week 1</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>400 mg BID
N = 12</th><th>800 mg BID
N = 10</th><th>1200 mg BID
N = 8</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (µg*h/mL)</td><td>100 (50.2)</td><td>179 (38.9)</td><td>264 (55.7)</td></tr>
<tr><td>T_{last} (h)</td><td>8.00 (4.00-12.7)</td><td>7.99 (2.92-12.0)</td><td>8 (7.87-12.0)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>18.5 (39.9)</td><td>35.1 (34.2)</td><td>45.1 (47.1)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>2.98 (0.92-11.8)</td><td>1.54 (0.00-7.98)</td><td>2.98 (0.00-6.00)</td></tr>
<tr><td>C_{trough} (µg/mL)</td><td>5.54 (40.3)[a]</td><td>9.79 (89.1)[b]</td><td>30.5[c]</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>5.56 (69.2)[d]</td><td>6.08 (57.8)[e]</td><td>7.77 (46.2)[f]</td></tr>
<tr><th colspan="4">Week 4</th></tr>
<tr><th>Parameter</th><th>400 mg BID
N = 8</th><th>800 mg BID
N = 10</th><th>1200 mg BID
N = 6</th></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (µg h*/mL)</td><td>90.9 (70.8)</td><td>139 (44.1)</td><td>207 (78.1)</td></tr>
<tr><td>T_{last} (h)</td><td>7.90 (1.08-12.0)</td><td>8.00 (5.92-12.0)</td><td>8.00 (7.75-12.0)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>17.8 (46.9)</td><td>25.0 (38.8)</td><td>35.6 (72.4)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.52 (1.02-3.17)</td><td>3.01 (1.00-8.00)</td><td>3.48 (1.75-4.05)</td></tr>
<tr><td>C_{trough} (µg/mL)</td><td>5.33 (16.4)[b]</td><td>7.64[c]</td><td>3.07[c]</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>4.32 (28.9)[g]</td><td>6.34 (22.3)[g]</td><td>5.33 (47.8)[f]</td></tr>
</table>
<u>유효성 및 안전성 요약</u>
3개 마리바비르 치료군은 모두 CMV 바이러스혈증을 제거하는 데 효과가 있었고, 바이러스혈증 제거 또는 CMV 재발률의 마리바비르 용량 강도 차이에 대한 명확한 증거는 없었다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Table 27 유효성 평가변수에 대한 분석 – Study 202
<table>
<tr><th></th><th>Maribavir 400 mg BID N=40</th><th>Maribavir 800 mg BID N=40</th><th>Maribavir 1200 mg BID N=40</th><th>Maribavir All Doses N=120</th></tr>
<tr><td colspan="5">Confirmed Undetectable Plasma CMV DNA Within 6 W eks (Primary E1 point)</td></tr>
<tr><td>Subjects with missing data[a], n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (5.0)</td><td>2 (1.7)</td></tr>
<tr><td>Subjects with confirmed undetectable plasma CMV DNA, n (%)</td><td>28 (70.0)</td><td>25 (62.5)</td><td>27 (67.5)</td><td>80 (66.7)</td></tr>
<tr><td>Subjects censored, discontinued, n (%)[b]</td><td>4 (10.0)</td><td>3 (7.5)</td><td>5 (13.2)</td><td>12 (10.2)</td></tr>
<tr><td>Subjects censored, ongoing, n (%)[b]</td><td>8 (20.0)</td><td>12 (30.0)</td><td>6 (15.8)</td><td>26 (22.0)</td></tr>
<tr><td>Treatment effect estimate by group</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Estimated rate[c]</td><td>0.70</td><td>0.63</td><td>0.68</td><td>0.67</td></tr>
<tr><td>95% confidence interval[d]</td><td>(0.53, 0.83)</td><td>(0.46, 0.77)</td><td>(0.51, 0.81)</td><td>(0.57, 0.75)</td></tr>
<tr><td colspan="5">CMV Recurrence at Any Time During Study (Secondary Endpoint)</td></tr>
<tr><td>Number of Subjects with CMV recurrence, n</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Yes[e]</td><td>7</td><td>11</td><td>12</td><td>30</td></tr>
<tr><td>No[f]</td><td>22</td><td>14</td><td>17</td><td>53</td></tr>
<tr><td>Treatment effect estimate by group</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Estimated rate[g]</td><td>0.24</td><td>0.41</td><td>0.40</td><td>0.35</td></tr>
<tr><td>95% CI for estimated rate[h]</td><td>(0.10, 0.44)</td><td>(0.22, 0.61)</td><td>(0.23, 0.59)</td><td>(0.25, 0.46)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Time to First Confirmed Undetectable Plasma CMV DNA within 6 Weeks (Secondary Endpoint)</td></tr>
<tr><td>Median observed event time (days)[i]</td><td>15.5</td><td>15.0</td><td>20.0</td><td>16.0</td></tr>
<tr><td>Kaplan-Meier estimate (days)[j]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1st quartile</td><td>14.0</td><td>15.0</td><td>14.0</td><td>14.0</td></tr>
<tr><td>Median (95% confidence interval)</td><td>24.0 (15.0, 31.0)</td><td>28.0 (15.0, 36.0)</td><td>22.0 (15.0, 28.0)</td><td>22.0 (21.0, 29.0)</td></tr>
<tr><td>3rd quartile</td><td>36.0</td><td>NE</td><td>30.0</td><td>38.0</td></tr>
</table>
안전성 프로파일은 용량별로 유사하였고, TEAE, SAE 및 투여중단 비율은 대략적으로 등가였다. AESI인 미각이상 및 면역억제제 노출 증가는 1200mg BID에서 더 높았다. AESI의 대다수는 경증 내지 중등증이었다.
Table 28 이상사례의 요약 - Study 202
<table>
<tr><th></th><th>Maribavir 400 mg BID N=40</th><th>Maribavir 800 mg BID N=40</th><th>Maribavir 1200 mg BID N=40</th><th>Maribavir All Doses N=120</th></tr>
<tr><td>N (%) of subjects with ≥1 TEAE[a]</td><td>40 (100.0)</td><td>40 (100.0)</td><td>40 (100.0)</td><td>120 (100.0)</td></tr>
<tr><td>N (%) of subjects with SAEs</td><td>29 (72.5)</td><td>30 (75.0)</td><td>26 (65.0)</td><td>85 (70.8)</td></tr>
<tr><td>N (%) of subjects who had an AE with an outcome of death</td><td>10 (25.0)</td><td>12 (30.0)</td><td>10 (25.0)</td><td>32 (26.7)</td></tr>
<tr><td>N (%) of subjects who discontinued study drug due to AEs</td><td>11 (27.5)</td><td>17 (42.5)</td><td>13 (32.5)</td><td>41 (34.2)</td></tr>
<tr><td>N (%) of subjects with AEs causing interruptions of study drug</td><td>6 (15.0)</td><td>5 (12.5)</td><td>9 (22.5)</td><td>20 (16.7)</td></tr>
<tr><td>N (%) of subjects with selected AESI</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Dysgeusia</td><td>24 (60.0)</td><td>25 (62.5)</td><td>29 (72.5)</td><td>78 (65.0)</td></tr>
<tr><td>Nausea</td><td>15 (37.5)</td><td>12 (30.0)</td><td>14 (35.0)</td><td>41 (34.2)</td></tr>
<tr><td>Vomiting</td><td>11 (27.5)</td><td>13 (32.5)</td><td>11 (27.5)</td><td>35 (29.2)</td></tr>
<tr><td>Diarrhea</td><td>5 (12.5)</td><td>13 (32.5)</td><td>10 (25.0)</td><td>28 (23.3)</td></tr>
<tr><td>Immunosuppressant drug level increased</td><td>4 (10.0)</td><td>2 (5.0)</td><td>6 (15.0)</td><td>12 (10.0)</td></tr>
</table>
결론적으로, 400 mg BID 에서 1200 mg BID로의 용량 증가에 따른 마리바비르 노출의 증가에도 불구하고, 미각이상 및 면역억제제 약물 수준 증가의 발생률이 1200 mg BID에서 보다 낮은 두 용량에 비해 더 높았던 것을 제외하고, 바이러스혈증 제거, CMV 재발률 또는 안전성 프로파일의 마리바비르 용량 강도 차이에 대한 일관된 증거는 없었다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study SHP620-203] 야생형 CMV 치료의 제2상 용량범위설정</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>SHP620- 203</td><td>다기관, 무작위배정, 용량범위설정, 평행군 시험</td><td>CMV 장기 질환이 없는 SCT 또는 SOT 수여자</td><td>161 PK 47명 완료</td><td><u>약동학적 평가</u>
400mg BID에서 1200mg BID로 용량 3배 증가 시 2.1~2.8배 증가함</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					Figure 8 Week 1, 2, 4, 6 및 8에 투여 약 2시간 후에 얻은 평균 마리바비르 단회 PK 시점 혈장 농도 – Study 203



유효성 및 안전성 요약

400, 800 및 1200 mg BID 용량에서 마리바비르는 CMV 바이러스혈증을 제거하는 데 있어 발간시클로비르와 유사한 유효성을 가졌지만, 마리바비르의 용량이 높을수록 CMV 재발률이 더 낮은 추세가 있었다. 시험약 치료 후 6주 이내에 검출불가 혈장 CMV DNA 가 확인된 시험대상자 비율의 마리바비르 용량 차이에 대한 명확한 증거는 없었다.

Table 29 유효성 평가변수에 대한 분석(ITT-S 모집단) – Study 203

	Maribavir 400 mg BID (N=40)	Maribavir 800 mg BID (N=40)	Maribavir 1200 mg BID (N=39)	Maribavir All Doses (N=119)	Valganciclovir 900 mg BID (N=40)
Confirmed Undetectable Plasma CMV DNA Within 6 Weeks (Primary Endpoint)					
Subjects with missing data,[a] n (%)	1 (2.5)	0	1 (2.6)	2 (1.7)	1 (2.5)
Subjects with confirmed undetectable CMV DNA n (%)	31 (77.5)	33 (82.5)	28 (71.8)	92 (77.3)	26 (65.0)
Treatment effect estimate by group					
Estimated rate[b]	0.79	0.83	0.74	0.79	0.67
95% CI	(0.64, 0.91)	(0.67, 0.93)	(0.57, 0.87)	(0.70, 0.86)	(0.50, 0.81)
Treatment comparison with control[c]					
Odds ratio	2.13	2.97	1.48	2.12	
95% CI for the odds ratio	(0.72, 6.30)	(0.94, 9.35)	(0.53, 4.16)	(0.91, 4.96)	
p-value	0.1712	0.0633	0.4528	0.0822	
CMV Recurrence at Any Time During Study (Secondary Endpoint)					
Subjects achieving confirmed undetectable CMV DNA (central lab) [d]	33	34	31	98	28
Subjects with CMV recurrence (central lab) n (%)					
Yes[e]	10 (25.0)	8 (20.0)	4 (10.3)	22 (18.5)	5 (12.5)
No[f]	23 (57.5)	26 (65.0)	26 (66.7)	75 (63.0)	23 (57.5)
Treatment effect estimate by group					
Estimated rate[g]	0.30	0.24	0.13	0.22	0.18
95% CI	(0.16, 0.49)	(0.11, 0.41)	(0.04, 0.30)	(0.15, 0.32)	(0.06, 0.37)
Treatment comparison with control[c]					
Odds ratio	1.9	1.3	0.6	1.3	
95% CI for the odds ratio	(0.52, 6.80)	(0.33, 4.77)	(0.14, 2.77)	(0.41, 3.86)	
p-value	0.3349	0.7346	0.5301	0.6843	

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

Time to First Confirmed Undetectable Plasma CMV DNA within 6 Weeks – Secondary Endpoint

Subjects with missing data, n (%)[h]	1 (2.5)	0	1 (2.6)	2 (1.7)	1 (2.5)
Subjects with event, n (%)[i]	31 (79.5)	33 (82.5)	28 (73.7)	92 (78.6)	26 (66.7)
Subjects censored, discontinued, n (%)[i]	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (5.3)	4 (3.4)	2 (5.1)
Subjects censored, ongoing, n (%)[i]	7 (17.9)	6 (15.0)	8 (21.1)	21 (17.9)	11 (28.2)
Median observed event time (days)[j]	15.0	22.0	15.0	15.0	8.5
Kaplan-Meier estimate (days)[k]					
1st quartile	9.0	14.0	9.0	9.0	8.0
Median (95%CI)	15.0 (15.0, 22.0)	22.0 (16.0, 29.0)	21.0 (14.0, 22.0)	21.0 (15.0, 22.0)	17.0 (8.0, 25.0)
3rd quartile	25.0	29.0	29.0	29.0	30.0
Treatment comparison with control					
Cox model analysis[l]					
Hazard ratio	1.01	1.44	1.14	1.17	
95% CI	(0.58, 1.75)	(0.83, 2.49)	(0.65, 1.99)	(0.75, 1.83)	
p-value	0.9687	0.1967	0.6516	0.4979	

Study 203은 발간시클로비르로 치료받은 환자에 비해 마리바비르로 치료받은 환자에서 치료 제한 이상사례(AE)의 발생률이 더 낮다는 것을 입증해 보였다. 마리바비르에 대한 노출기간 중앙값(400 mg BID, 800 mg BID 및 1200 mg BID 군에서 각각 45.5, 43.5 및 44일)은 발간시클로비르(30일)보다 더 길었다.

발간시클로비르 군에 비해 마리바비르 군에서 더 높은 비율의 TEAE, 치료 후 발생한 SAE, 시험약 중단을 초래한 TEAE는 마리바비르 군에서 이러한 이상사례를 관찰한 기간이 더 길었기 때문일 수 있다. 사망한 시험대상자 비율은 모든 치료군에 걸쳐 유사했다. 이러한 데이터 역시 시험한 마리바비르 용량 사이에서 용량 의존적 독성의 부족을 시사한다. 3개 마리바비르 치료군 사이에서, 미각이상의 발생률은 보다 높은 두 용량에 비해 400 mg BID에서 가장 높았고, 반면에 면역억제제 약물 수준 증가의 발생률은 보다 낮은 두 용량에 비해 1200 mg BID에서 더 높았다.

Table 30 이상사례의 요약 - Study 203

	Maribavir 400 mg BID (N=40)	Maribavir 800 mg BID (N=40)	Maribavir 1200 mg BID (N=39)	Maribavir All Doses (N=119)	Valganciclovir 900 mg BID (N=40)
N (%) of subjects with ≥1 TEAE[a]	39 (97.5)	38 (95.0)	39 (100.0)	116 (97.5)	33 (82.5)
N (%) of subjects with SAEs	18 (45.0)	20 (50.0)	21 (53.8)	59 (49.6)	15 (37.5)
N (%) of subjects who had an AE with an outcome of death	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (7.7)	6 (5.0)	3 (7.5)
N (%) of subjects who discontinued study drug due to AEs	12 (30.0)	5 (12.5)	10 (25.6)	27 (22.7)	5 (12.5)
N (%) of subjects with AEs causing interruptions of study drug	3 (7.5)	1 (2.5)	6 (15.4)	10 (8.4)	2 (5.0)
N (%) of subjects with selected AESI					
Dysgeusia	18 (45.0)	16 (40.0)	14 (35.9)	48 (40.3)	1 (2.5)
Nausea	9 (22.5)	7 (17.5)	11 (28.2)	27 (22.7)	6 (15.0)
Diarrhea	7 (17.5)	7 (17.5)	10 (25.6)	24 (20.2)	4 (10.0)
Vomiting	4 (10.0)	8 (20.0)	12 (30.8)	24 (20.2)	4 (10.0)
Immunosuppressant drug level increased	2 (5.0)	2 (5.0)	6 (15.4)	10 (8.4)	0

결론적으로, 400 mg BID에서 1200 mg BID로의 용량 증가에 따른 마리바비르 노출의 증가에도 불구하고, 검출불가 혈장 CMV DNA가 확인된 시험대상자 비율의 마리바비르 용량 차이에 대한 명확한 증거는 없었다. ≥400 mg BID 용량에서, 마리바비르는 CMV 바이러스혈증을 제거하는 데 있어 발간

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					시클로비르와 유사한 유효성을 가졌다. 면역억제제 약물 수준 증가의 발생률이 400 및 800 mg BID에 비해 1200 mg BID에서 더 높았던 것을 제외하고, 이 시험에서 평가한 마리바비르 용량 사이에서 용량 의존적 독성의 부족이 있었다.
[Study SHP620-303] 불응성/내성 CMV 치료의 제3상 시험					
3상	SHP620-303	IAT와 비교해 마리바비르 치료의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 실시된 제3상, 다기관, 무작위배정, 공개라벨, 활성대조 시험	불응성/내성 CMV 감염 환자	352	PK 및 PK/PD 평가 8주 동안 마리바비르 치료 또는 마리바비르 구제 치료를 받은 성인에서 400 mg 마리바비르 BID 경구 투여 후, 투여 2 ~ 4시간 후 혈장 PK 농도는 모든 방문에 걸쳐 유사했고 평균값은 16.4 ~ 21.1 μg/mL였다. 8주 동안 마리바비르 400 mg BID 경구 반복투여 후, 마리바비르의 기하평균 Ctrough는 마리바비르 군(원래 치료로서 마리바비르를 투여받은 시험대상자)에서 Week 1, 4 및 8에 각각 5.86, 5.17 및 4.69 μg/mL로 추정되었다. 마리바비르 구제군에 속한 시험대상자에 대하여, 마리바비르의 상응하는 기하평균 Ctrough는 각각 6.26, 4.36 및 3.55 μg/mL로 추정되었다. 혈장 마리바비르 Cmin 노출의 높은 시험대상자간 변동성은 모든 방문에 걸쳐 관찰되었고 두 치료군 모두 %CV 값이 97.2% ~ 197.9%였다. 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수에 대한 로지스틱 회귀분석 후, 통계 유의수준(p-값 <0.05)에서 평균 이들 유효성 평가변수 간에 음의 관계(1보다 작은 오즈비)가 확인되었다; 그러나 음의 관계는 임상적으로 타당하지 않다. 오즈비가 모두 1에 가까웠기 때문에, Ctrough과 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수 간에 관찰된 관계는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이식 종류 및 베이스라인 CMV DNA 바이러스 부하 통계 인자에 대해 보정한 후 로지스틱 회귀분석을 반복했을 때 유사한 결과가 관찰되었다. 이러한 결과는 모집단 PK에서 얻은 마리바비르 노출을 이용해 Study 303의 노출-유효성 분석에서 얻은 결과와 일치한다(Section 2.3.1.2). 유효성 및 안전성 요약 Study 303에서, 마리바비르는 현재 가용한 항-CMV 치료에 불응인 환자를 포함해 이식 후 환자에서 임상적으로 유의미하고 IAT에 비해 더 우수한 CMV 바이러스혈증 제거를 입증해 보였다. 마리바비르는 1차 평가변수를 충족했으며, 8주에 확인된 CMV 제거가 있는 환자의 비율이 56%였고 이에 비해 IAT는 24%였다(p<0.001). 마리바비르는 Week 12, 16 및 20에 CMV 바이러스혈증 제거 및 CMV 감염 증상 조절에서 IAT보다 유익함을 입증하는 2차 평가변수도 충족하였다. 마리바비르 400 mg BID는 치료 제한 독성에 대하여 IAT보다 전반적으로 유리한 안전성 프로파일을 보였고, 완료율이 마리바비르 군에서 IAT 군의 2배 이상 더 높았다(각각 77.9% 및 31.6%). 가장 빈번하게 보고된 원인인 AE에 기인한 치료 중단은 IAT 군에서 마리바비르 치료군보다 5배 더 높았다(각각 30.8% 및 6.4%). 유효성 부족(IAT: 13.7%; 마리바비르: 8.9%) 및 기타 중단 원인의 치료 중단(IAT: 13.7%; 마리바비르: 1.7%) 역시 IAT 군에서 더 빈번했다. IAT의

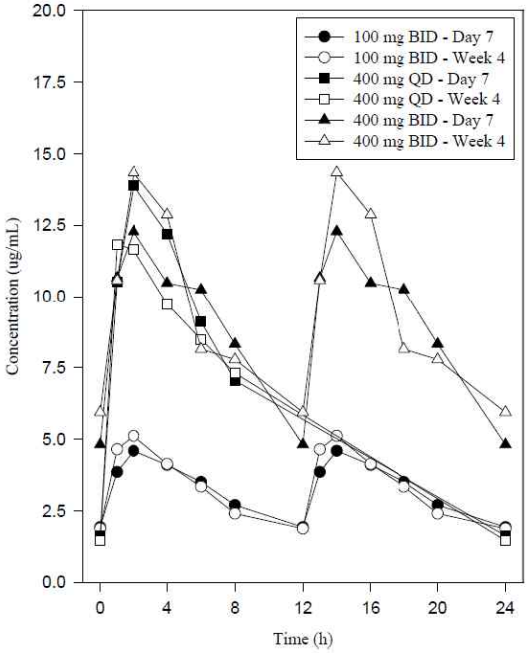
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.9%에 비해 마리바비르로 치료받은 시험대상자의 3.0%에서 사망이 치료 중단으로 이어졌으며, 이 차이는 IAT 군에서 관찰된 AE에 기인한 조기 치료 중단보다는 마리바비르 군의 보다 긴 치료기간 때문인 것으로 예상할 수 있다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-200] 제2상 용량범위설정, CMV 예방</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>1263-200</td><td>안전성, 내약성 및 예방적 항-CMV 활성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 용량범위설정 시험</td><td>CMV-혈청검사양성 동종 SCT 수여자</td><td>111 PK 34명 완료</td><td>약동학적 평가
Figure 9 Day 7 및 Week 4에 마리바비르(100 mg BID, 400 mg QD 또는 400 mg BID) 경구 투여 후 평균 혈장 마리바비르 농도-시간 프로파일– Study 1263-200


Table 31 마리바비르 약동학 파라미터의 요약– Study 1263-200
<table>
<tr><td>Day 7</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Parameter</td><td>100 mg BID N=17</td><td>400 mg QD N=11</td><td>400 mg BID N=10</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\tau}$ (μg*h/mL)</td><td>38.11 (57.3)[a]</td><td>129.9 (54.8)</td><td>113.2 (37.6)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>5.6 (41.8)</td><td>16.0 (42.9)</td><td>17.0 (36.3)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>3.0 (1.0, 6.0)</td><td>2.0 (1.0, 4.0)</td><td>3.0 (1.0, 6.0)</td></tr>
<tr><td>C_{trough} (μg/mL)</td><td>1.9 (89.8)</td><td>1.4 (100.7)</td><td>5.1 (78.2)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>7.37 (80.5)</td><td>6.82 (28.2)</td><td>5.83 (72.5)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>3.65 (65.0)</td><td>3.71 (42.9)</td><td>4.05 (38.9)</td></tr>
<tr><td>fu (%)</td><td>0.95 (26.5)</td><td>0.88 (24.9)[a]</td><td>0.92 (28.5)[b]</td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Parameter</td><td>100 mg BID N= 12</td><td>400 mg QD N=9</td><td>400 mg BID N=3</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\tau}$ (μg*h/mL)</td><td>40.97 (37.8)</td><td>116.5 (42.5)</td><td>107.7 (20.9)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>6.0 (33.3)</td><td>17.7 (33.7)</td><td>19.3 (12.8)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>2.0 (1.0, 6.0)</td><td>2.0 (1.0, 6.0)</td><td>2.0 (1.0, 4.0)</td></tr>
<tr><td>C_{trough} (μg/mL)</td><td>1.92 (63.6)</td><td>1.4 (110.6)</td><td>5.9 (67.4)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>7.40 (66.2)</td><td>6.62 (52.7)</td><td>6.75 (64.4)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>3.22 (84.5)</td><td>3.89 (32.4)</td><td>3.82 (20.1)</td></tr>
<tr><td>fu (%)</td><td>1.03 (31.6)</td><td>1.00 (14.8)</td><td>1.28 (28.4)</td></tr>
</table>
<u>나이의 영향</u>: 없음
<u>성별의 영향</u>: 평균 미결합 분획은 성별 간에 유사했고, 반면에 평균 체중-보정 Cmax 및 AUC0-t는 남성 환자에 비해 여성 환자에서 각각 10% 및 15% 더 높았다.
<u>GI 이식편대숙주병의 영향</u>: 3명의 환자만 GI GvHD 진단 3일 이내의 평가 가능한 PK 프로파일을 가지고 있었으므로 데이터는 제한적이나, 이들 시험대상자에서 전신 노출은 GI GvHD 없는 시험대상자에서 관찰된 것과 유사해 보였다.
<u>유효성 및 안전성 요약</u>
마리바비르 100 mg BID, 400 mg QD 및 400 mg BID로 CMV 예방은 SCT 환자에서 위약(즉, 선제 치료만)을 투여받은 환자에 비해 CMV 재활성 비율을 감소시켰다. 어떤 마리바비</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					르 군에서도 CMV 질환 증례가 없었지만, 위약군에서 3 증례가 있었다. 최대 12주 동안 100 mg BID, 400 mg QD 및 400 mg BID 용량의 마리바비르 투여는 이 환자 모집단에서 유리한 안전성 및 내약성 프로파일을 보였다. 마리바비르와 관련 있는 것으로 보이는 가장 주목할 만한 AE는 미각 장애, 오심 및 설사였고, 대부분 중증도가 경증 내지 중등증이었다. . 요약하면, • SCT 환자와 건강한 시험대상자에서 마리바비르의 약동학은 유사하다. • 탐색적 분석에 기반하여, 나이 또는 GI GvHD의 존재는 마리바비르 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. • SCT 환자에서 항-CMV 활성과 유리한 안전성 및 내약성 프로파일은 마리바비르의 추가 임상 개발을 뒷받침한다.

• ADME 특성

Table 1 마리바비르의 ADME 성질에 대한 요약

Pharmacokinetics in Transplant Patients	
Steady-state exposure[a,b]	Maribavir: C_{max}: 17.2 (39.3%) µg/mL $AUC_{0-\tau}$: 128 (50.7%) µg*h/mL C_{trough}: 4.90 (89.7%) µg/mL
Pharmacokinetics in Healthy Subjects	
Steady-state exposure[a,b]	Maribavir: C_{max}: 16.4 (28.6%) µg/mL $AUC_{0-\tau}$: 101 (37.0%) µg*h/mL C_{trough}: 2.89 (71.7%) µg/mL VP 44469[c]: C_{max}: 1.55 (22.4%) µg/mL $AUC_{0-\tau}$: 13.1 (16.9%) µg*h/mL C_{trough}: 0.66 (19.4%) µg/mL
Dose proportionality	Approximately dose-proportional following a single dose from 50 to 1600 mg and multiple doses up to 2400 mg per day
Accumulation ratio	AUC: 1.24-1.49 based on NCA C_{max}: 1.37; AUC: 1.47 based on popPK analysis
Time to steady-state	2 days
Time dependence	No
Absorption	
Median T_{max}	1.0 to 3.0 h
Effect of food (relative to fasting)[d]	AUC: 0.864 (0.804, 0.929) C_{max}: 0.722 (0.656, 0.793)
Distribution	
Mean apparent steady-state volume of distribution	27.3 L
% In vitro bound to human plasma proteins	Maribavir: 98.0% mean across the concentration range of 0.05-200 µg/mL VP 44469: 89.7% and 92.4% following single doses of 200 mg and 800 mg, respectively
In vitro blood-to plasma ratio	1.37 across the concentration range of 0.005-10 µg/mL
Metabolism	
Metabolic pathways	CYP3A4 (primary, fm = 0.35) and CYP1A2
Drug-related components in plasma	88% unchanged parent drug and 12% VP 44469 during the first 24 hours
Metabolic ratio for VP 44469[e]	0.15 - 0.20
Elimination	
Route of elimination	Hepatic metabolism
Mean terminal $t_{1/2}$ in Transplant Patients	4.32 h
Mean terminal $t_{1/2}$ in healthy subjects	3.87 h
Oral clearance CL/F in Transplant Patients	3.77 L/h
Oral clearance CL/F in healthy subjects	2.85 L/h
% of dose excreted in feces[f]	14%
% of unchanged drug excreted in feces[f]	5.7%
% of dose excreted in urine[f]	61%
% of unchanged drug excreted in urine[f]	<2%

약력학적 특성

- 마리바비르는 가장 강력한 벤지미다졸 리보시드 항바이러스제 중 하나이며, 거대세포바이러스(CMV) 데옥시리보핵산(DNA) 조립과 감염된 세포의 핵에서 바이러스 캡시드 탈출을 억제한다.
- 마리바비르와 그 주요 대사체의 시험관내(in vitro) 항-CMV 활성 및 혈장 노출의 큰 차이에 기반하여, 마리바비르 약리효과는 모약물에 기인한다.
- 100 mg의 마리바비르 용량에서 그리고 이식 환자에서 마리바비르 400 mg BID 투여 후 항정상태 최대 관찰혈장약물농도(Cmax, ss)의 약 2배를 제공하는 1200 mg 의 초과치료 용량에서, 마리바비르는 임상적으로 관련 있는 정도까지 QT 간격을 연장시키지 않는다.

약동학적 특성

흡수

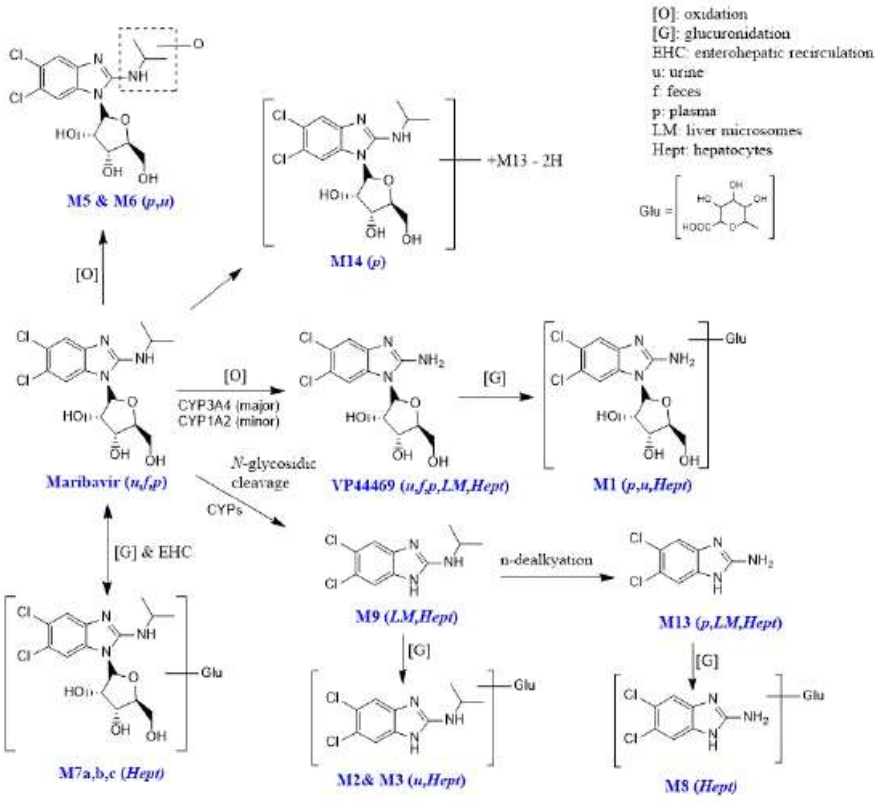
- 마리바비르는 용액, 캡슐 및 정제 제제로 경구 투여 후 빠르게 흡수되었고, 관찰된 최고혈장농도는 투여 후 1~3시간이었다.
- 물질수지시험에서 미변화 약물로서 소변에서 회수된 총 방사능의 분획과 대변에서 회수된 방사능 분획에 기반하여, 흡수된 총 마리바비르 용량의 최소 및 최대 분획은 각각 61% 및 94%로 추정된다.
- 중간 수준의 고지방 식사와 함께 투여했을 때, 마리바비르 혈장농도-시간곡선하면적(AUC)은 변화가 없었고 반면에 최대혈장약물농도(Cmax)는 28% 감소되었다. 음식물 섭취 시 Cmax의 약간 내지 중간 정도 감소는 축적된 유효성 및 안전성 데이터에 기반하여 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않기 때문에, 마리바비르는 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있다.
- 마리바비르의 생체이용률은 정제의 분쇄 상태에 영향을 받지 않았고, 분쇄된 정제는 NG 튜브로 투여할 수 있으며 약물 손실은 무시해도 될 정도이다.
- 마리바비르와 제산제, 히스타민 H2 수용제 길항제(H2 차단제) 또는 양성자 펌프 억제제(PPI)의 병용투여는 마리바비르 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으며, 따라서 마리바비르는 용량 조절이나 시간차 투여 없이 산저하제(ARA)와 병용 투여할 수 있다.
  - o 제산제와 병용 투여했을 때, 마리바비르 AUC는 변화가 없었고 반면에 Cmax 는 ~16% 감소한다.
  - o 최종 집단 약동학(popPK) 분석에 기반하여, 제산제, H2 차단제 및 PPI의 동시 사용은 흡수속도상수(Ka)의 공변량인 것으로 확인되지 않았고, 제산제, H2 차단제 또는 PPI를 투여받은 시험대상자 대 이러한 약제를 투여받지 않은 시험대상자 간에 마리바비르 PK 노출(AUC, Cmax 및 투여간격 종료 시 혈장 농도[Ctrough])의 뚜렷한 차이는 없다.
- 마리바비르에 대한 혈장 노출은 50~1600 mg 단회투여 또는 일일 300~2400 mg 반복투여 후 대략적으로 용량에 비례하게 증가했다.
- PK 파라미터의 시험대상자내 변동성(<22%) 및 시험대상자간 변동성(<37%)은 낮은 내지 중간 정도이다.

분포

- 마리바비르는 혈장 단백질에 매우 잘 결합하고(시험관내 98.0% 및 생체외(ex vivo) 98.5% ~ 99.0%), 결합은 치료 용량(<50 μg/mL)에서 마리바비르 혈장 농도에 비의존적인 것으로 보이고, >100 μg/mL 농도에서 약간 감소하였으며, 모집단(건강한 시험대상자, 신장애 또는 간장애 시험대상자, 인간면역결핍 바이러스 (HIV) 환자 또는 이식 환자)에 비의존적인 것 같다. 주요 대사체 VP 44469의 혈장 단백질 결합은 89.7 ~ 92.4%였다.
- 400 mg BID 투여 후 겉보기 분포용적(Vd/F)은 최종 popPK 분석을 바탕으로 27.3 L로 추정된다.
- 마리바비르는 혈액-망막 장벽을 통과할 수 있으며, 유리체액(vitreous humor) 대 혈장 마리바비르 농도의 비는 CMV 망막염이 있는 HIV 감염 남성의 데이터에 기반하여, 혈장내 유리 분획보다 더 큰 0.03 ~ 0.28 범위이다. 마리바비르는 비임상 분포 데이터에 기반하여, 인간에서 혈액-뇌 장벽을 가로지를 것으로 예상되지 않는다.

대사

Figure 24 인간에서 마리바비르 대사에 관여한 효소를 보여주는 대사 도표



- 마리바비르는 주로 시토크롬 P450 (CYP)3A4 (일차 대사 경로[fm이 적어도 35%가 될 것으로 예상됨])와 CYP1A2 (fm이 25% 이하로 예상됨)의 이차 기여를 통해 간 대사로 소실된다. 시험관내에서, 마리바비르는 P-당단백질(P-gp), 유기 이온 수송체(OCT)1, 유방암 내성 단백질(BCRP), 유리딘 이인산-글루쿠론산전이효소 (UGT)1A1, UGT1A3, UGT2B7 및 아마도 UGT1A9의 기질이다. 시험관내 데이터를 사용하여 추정한 내재적 청소율에 기반하여, 마리바비르의 전체 청소율에 대한 글루쿠론화 기여도는 낮다.
- 마리바비르 대사 경로에는 VP 44469 (M4)를 형성하는 이소프로필 모이어티(moiety)의 N-탈알킬화와 그 후 M1을 생성하는 글루쿠로나이드 포합; 리보오스를 잃는 가수분해와 그 후 두 대사체 M2와 M3를 형성하는 글루쿠론화 또는 M13을 형성하는 N-탈알킬화; 및 두 추가 대사체 M5와 M6을 형성하는 이소프로필아민 모이어티의 산화가 포함되었다.
- 물질수지시험에서, 마리바비르 및 VP 44469 농도는 약물 투여 후 처음 24시간 동안 혈장에서 관찰된 방사능의 전체를 차지한다(마리바비르: 88%, VP 44469: 12%). VP 44469 대 마리바비르의 분자량(MW)-보정 0시간부터 무한대까지 혈장농도-시간곡선하면적(AUC0-∞) 비로 정의된 대사체 VP 44469의 대사 비율은 50~1600 mg 용량 범위에 걸쳐 단회투여 후 0.15~0.20 범위였다.
- 소변 및 대변에서 확인된 주요 대사체는 VP 44469였으며, 각각 용량의 34.0% 및 7.2%를 차지했다. 미변화 약물은 소변 및 대변에서 각각 용량의 1.8% 및 5.7%를 차지했다. M1, M2, M3, M5 및 M6은 소변에서 소수(minor) 대사체인 것으로 확인되었고, 대변에서는 VP 44469 외에 다른 대사체가 확인되지 않았다.

<u>소실</u>

- 14C-마리바비르의 단회 경구 투여 후, 75% (범위 59% ~ 88%)의 약물 관련 물질이 회수되었다; 소변에서 61% (범위 52% ~ 70%) 및 대변에서 14% (범위 6% ~ 23%). 마리바비르의 신장 청소율은 무시해도 될 정도이다(<2%).
- 경구 청소율은 최종 popPK 분석에 기반하여, 건강한 시험대상자에서 3.77 L/h인 것으로 추정되고 이식 환자에서 2.85 L/h인 것으로 추정된다.

- 400 mg BID 투여 후, 마리바비르의 최종 반감기(t1/2)는 비구획 분석에 기반하여, 건강한 시험대상자에서 3.87 h인 것으로 추정되었고 이식 환자에서 4.32 h인 것으로 추정되었다.
- CMV 감염이 있는 이식 환자에서 400 mg BID 투여 후, 항정상태는 투여 2일 이내에 도달되었다. 축적은 BID 투여 시 낮았고, 관찰된 누적 비율은 비구획 분석에 기반하여, AUC에 대해 1.24 ~1.49였으며, 예상되는 누적 비율은 최종 popPK 분석에 기반하여, AUC 및 Cmax에 대하여 각각 1.47 및 1.37이었다. 마리바비르 PK는 시간에 비의존적이었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">내인성 인자</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-101] 신장애 영향 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-101</td><td>신장애 영향 평가</td><td>건강, 신장애</td><td>31</td><td>• 정상 신기능(크레아티닌 청소율(CLcr) >80 mL/min), 경증(CLcr 50~80 mL/min), 중등증(CLcr 30~50 mL/min), 중증(CLcr < 30 mL/min)
• 혈장내 평균 미결합 분획
- 건강인: 1.1±0.2
- 경증/중등증 신장애: 1.2±0.5
- 중증 신장애: 1.5±0.6
- 신기능(CLcr)과 PK 파라미터간 관계는 단순선형회귀모델을 사용하여 평가할 때, 기울기는 0에 가까웠고, 이를 근거로 신장애 정도가 약동학에 영향을 미치지 않았다고 판단. 미결합분획은 제외
• 신기능과 마리바비르 및 대사체의 약동학 평가변수를 분산분석(ANOVA) 분석한 결과, 유의한 차이가 없었음.
Table 10 경증/중등증, 또는 중증 신장애 시험대상자 대 건강한 대조 시험대상자에서 마리바비르 및 VP 44469의 약동학 파라미터에 대한 통계분석 – Study 1263-101
Maribavir
<table>
<tr><th></th><th>Mild/Moderate Renal Impairment[a] N=10</th><th>Healthy Control[a] N=12</th><th>Mild/Moderate Renal Impairment/Healthy Control[b] (90% CI) N=10</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>138.3</td><td>127.6</td><td>1.084 (0.806, 1.458)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty,u}$ (μg*h/mL)</td><td>1.62</td><td>1.45</td><td>1.111 (0.817, 1.510)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>20.98</td><td>21.88</td><td>0.959 (0.767, 1.200)</td></tr>
<tr><td>$C_{max,u}$ (μg/mL)</td><td>0.246</td><td>0.236</td><td>1.043 (0.764, 1.425)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.8 (1.0, 4.0)</td><td>1.5 (1.0, 3.0)</td><td>NA</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Severe Renal Impairment[a] N = 8</th><th>Healthy Control[a] N =12</th><th>Severe Renal Impairment/Healthy Control[b] (90% CI) N =8</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>122.6</td><td>127.6</td><td>0.961 (0.701, 1.318)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty,u}$ (μg*h/mL)</td><td>1.74</td><td>1.45</td><td>1.197 (0.872, 1.643)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>20.34</td><td>21.88</td><td>0.930 (0.732, 1.180)</td></tr>
<tr><td>$C_{max,u}$ (μg/mL)</td><td>0.289</td><td>0.236</td><td>1.226 (0.888, 1.691)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.8 (1.0, 3.0)</td><td>1.5 (1.0, 3.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>VP 44469</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><th></th><th>Mild/Moderate Renal Impairment[a] N = 10</th><th>Healthy Control[a] N = 12</th><th>Mild/Moderate Renal Impairment/Healthy Control[b] (90% CI) N = 10</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>41.0</td><td>21.8</td><td>1.883 (1.511, 2.346)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>2.38</td><td>1.75</td><td>1.365 (1.091, 1.707)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>5.0 (2.0, 6.0)</td><td>3.0 (1.5, 6.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><th></th><th>Severe Renal Impairment[a] N = 8</th><th>Healthy Control[a] (90% CI) N = 12</th><th>Severe Renal Impairment/Healthy Control[b] (90% CI) N = 8</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>45.4</td><td>21.8</td><td>2.084 (1.649, 2.635)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>2.37</td><td>1.75</td><td>1.355 (1.067, 1.720)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>4.5 (2.0, 8.0)</td><td>3.0 (1.5, 6.0)</td><td>NA</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-103] 간장애 영향 평가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-103</td><td>간장애 영향 평가</td><td>건강, 간장애</td><td>20</td><td>
• 중등증 간장애(Child-Pugh 등급 B)
• 혈장내 평균 미결합 분획
- 건강인: 1.5±0.4
- 중등증 간장애: 1.3±0.4
- 중등증 간장애 시험대상자에서 마리바비르 총 및 미결합 노출(AUC, AUCu, Cmax 및 Cmax,u) 및 VP 44469 노출(AUC 및 Cmax)의 크지 않은 증가는 이식 환자에서 최대 1200 mg BID까지 넓은 치료 범위와 노출-유효성 관계의 부족 때문에, 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다
• 간기능과 마리바비르 및 대사체의 약동학 평가변수를 분석한 결과, 유의한 차이가 없었음.
Table 11 중등증 간장애 시험대상자 대 건강한 대조 시험대상자에서 마리바비르 및 VP 44469의 약동학 파라미터에 대한 통계분석 – Study 1263-103
<table>
<tr><td>Maribavir</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><th></th><th>Moderate Hepatic Impairment[a] N =10</th><th>Healthy Control[a] Geometric Means N =10</th><th>Moderate Hepatic Impairment/Healthy Control [b] (90% CI) N =10</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>78.6</td><td>62.3</td><td>1.261 (0.889, 1.787)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty,u}$ (μg*h/mL)</td><td>0.946</td><td>0.918</td><td>1.030 (0.727, 1.460)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>12.72</td><td>9.45</td><td>1.346 (1.091, 1.660)</td></tr>
<tr><td>$C_{max,u}$ (μg/mL)</td><td>0.153</td><td>0.139</td><td>1.101 (0.892, 1.360)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.25 (0.5, 2.0)</td><td>1.0 (1.0, 5.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>VP 44469</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><th></th><th>Moderate Hepatic Impairment[a] N = 10</th><th>Healthy Control[a] N =10</th><th>Moderate Hepatic Impairment[b] (90% CI) N = 8</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>12.49</td><td>9.54</td><td>1.309 (1.007, 1.702)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>1.011</td><td>0.851</td><td>1.190 (0.836, 1.693)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>2.0 (1.0, 5.0)</td><td>2.0 (1.0, 5.0)</td><td>NA</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

특수 모집단

- 모집단 PK 분석에 기반하여, 나이(18-79세), 성별, 인종(백인, 흑인, 아시아인 또는 기타), 민족(히스패닉계/ 라틴계, 또는 비-히스패닉계/라틴계) 또는 체중(36 ~ 141 kg)과 관련된 마리바비르 PK에 미치는 임상적으로 관련된 영향은 확인되지 않았다. 항정상태 노출 AUC 및 Cmax 는 건강한 시험대상자에 비해 이식 환자에서 각각 27% 및 5% 더 높았으며, 이는 간기능/신기능 저하와 병용약물 때문일 가능성

이 높다. 이러한 차이는 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않는다. 이식 종류(예, 조혈모세포이식[HSCT] vs. 고형장기이식[SOT] 또는 SOT 종류 간: 간, 폐, 신장 또는 심장) 또는 위장(GI) 이식편대숙주병(GvHD)의 존재는 마리바비르의 PK에 영향을 미치지 않는다.

- o 환자의 체중에 기반한 용량 조절은 필요하지 않다. 최종 popPK 분석을 바탕으로, 항정상태 AUC 및 Cmax는 정상 체중 환자와 비교해 저체중 환자에서 각각 25% 및 31% 더 높았고, 반면에 과체중 및 비만 환자는 정상 체중 환자와 유사한 노출을 보였다.
- o 고령 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 최종 popPK 분석에서 65세 이상 환자에서 노출은 65세 미만 환자에 비해 불과 7% 더 높은 노출은 보였다.
- o 최종 popPK 분석에서 성별이 어떤 PK 파라미터에 대해서도 유의한 공변량이 아니었기 때문에, 성별에 기반한 용량 조절은 필요하지 않다. 체중 차이 때문일 가능성이 높은, CMV 감염이 있는 남성과 여성 이식 환자 간에 노출 차이(19-25%)는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다.
- o 인종(백인, 흑인, 아시아인 또는 기타) 또는 민족(히스패닉계/라틴계 vs 비-히스패닉계/라틴계)에 기반한 용량 조절은 필요하지 않다. 인종 또는 민족은 최종 popPK 분석에서 어떤 PK 파라미터에 대해서도 유의한 공변량이 아니었다. 노출은 백인, 흑인 및 아시아인 사이 및 히스패닉계/ 라틴계와 비-히스패닉계/라틴계 간에 유사하다.

- 간장애(경증 또는 중등증) 또는 신장애(경증, 중등증 또는 중증) 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 투석 환자를 포함하여, 중증 간장애 또는 말기 신장애(크레아티닌 청소율[CLcr] 10 mL/min 미만) 환자에서 마리바비르의 PK 는 알려져 있지 않다.
  - o 마리바비르 PK에 미치는 임상적으로 유의한 경증/중등증(CLcr 30 ~ 80 mL/min) 또는 중증(CLcr 30 mL/min 미만) 신장애의 영향은 관찰되지 않았다. 건강한 대조 시험대상자와 비교해, 경증, 중등증 또는 중증 신장애 시험대상자에서 노출 차이는 8.4%보다 더 크지 않았다. 신장애 시험대상자에서 VP 44469 AUC 값이 정상 신기능 시험대상자에 비해 약 2배였지만 이러한 VP 44469 노출 증가는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았고, 마리바비르가 제3상 용량의 최대 3배까지의 용량에서 유사한 안전성 프로파일을 보였기 때문에 안전성 우려는 제기되지 않는다.
  - o 중등증 간장애 시험대상자에서 마리바비르 노출(AUC 26% 및 Cmax 35%) 및 VP 44469 노출(AUC 31% 및 Cmax 19%)의 크지 않은 증가는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다.
- 마리바비르는 CMV와 HIV 동시감염이 있는 이식 환자에서 사용할 수 있다.
  - o 표적 환자 모집단에서 HIV 동시감염은 드물 것으로 예상된다.
  - o HIV 동시감염 환자가 2/제3상 시험에서 제외되긴 했지만, HIV 감염은 제1상 시험의 데이터에 기반하여, 마리바비르 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 보이지 않는다.
  - o 마리바비르와 HIV 약물 간의 잠재적 약물상호작용은 최적 투여를 위해 고려되어야 한다. 마리바비르는 용량 조절 없이 대부분의 HIV 약물과 함께 투여할 수 있다. 에파비렌즈(efavirenz) 및 에트라비린(etravirine)과 같은 강한 및 중간 정도의 CYP3A 유도제인 HIV 약물과의 병용투여는 PBPK 모델링에 기반한 마리바비르의 유효성 감소 가능성 때문에 권장되지 않는다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
외인성 인자					
[Study 1263-102] DDI: 케토코나졸					
1상	1263-102	공개라벨, 무작위 순서, 2원 교차시험	건강	20	마리바비르와 단회 용량의 CYP3A4/5 및 Pg-p 억제제 (케토코나졸)의 병용투여시 마리바비르의 $AUC_{0-\infty}$가 53% 증가하고, C_{max}는 10% 증가했다. 경구 청소율은 케토코나졸 병용투여 시 35% 더 낮았다.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Table 12 케토코나졸 병용투여 후 마리바비르 및 VP 44469의 약동학 파라미터에 대한 통계분석 – Study 1263-102
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Maribavir 400 mg + Ketoconazole[a] N=19</th><th>Maribavir 400 mg[a] N=19</th><th>Maribavir + Ketoconazole/ Maribavir (90% CI)[b] N=19</th></tr>
<tr><td>Maribavir</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>183</td><td>119</td><td>1.533 (1.444, 1.628)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>21.3</td><td>19.4</td><td>1.097 (1.013, 1.188)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.5 (1.0, 4.0)</td><td>1.5 (1.0, 4.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>6.59</td><td>5.48</td><td>1.202 (1.131, 1.278)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>2.2</td><td>3.4</td><td>0.652 (0.614, 0.693)</td></tr>
<tr><td>CLr (L/h)[c]</td><td>0.023</td><td>0.055</td><td>1.627 1.363, 1.944)</td></tr>
<tr><td>VP 44469</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (μg*h/mL)</td><td>19.7</td><td>17.1</td><td>1.153 (1.083, 1.228)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>0.9</td><td>1.6</td><td>0.598 (0.546, 0.656)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>4.0 (2.0, 12.0)</td><td>2.0 (1.0, 4.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>10.73</td><td>6.62</td><td>1.620 (1.429, 1.836)</td></tr>
<tr><td>CLr (L/h)[c]</td><td>5.963</td><td>6.601</td><td>0.912 (0.682, 1.219)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-110] DDI: 리팜피신</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-110</td><td>공개라벨,
약물상호작용시험</td><td>건강</td><td>15</td><td>
리팜핀(CYP3A의 강한 유도제이자 CYP1A2의 중간 정도 유도제) 병용투여는 Cmax, AUC 및 Ctrough 를 각각 39%, 58% 및 82% 감소시켰으며, (생물학적 비동등) 따라서 마리바비르 유효성 감소 가능성 때문에 권장되지 않는다. CYP3A 유도 가능성이 더 낮은 항균 또는 항결핵 대체 치료제(예, 피라진아미드, 에티오나미드)를 고려해야 한다.
Table 13 리팜핀 병용투여 후 마리바비르 및 VP 44469의 약동학 파라미터에 대한 통계분석 – Study 1263-110
<table>
<tr><td>Maribavir</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Maribavir + Rifampin[a] N =14</td><td>Maribavir[a] N =14</td><td>Maribavir + Rifampin /Maribavir[b] (90% CI) N =14</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (μg*h/mL)</td><td>34.5</td><td>86.6</td><td>0.398 (0.361, 0.440)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>9.88</td><td>16.2</td><td>0.612 (0.523, 0.717)</td></tr>
<tr><td>C_{trough} (μg/mL)</td><td>0.41</td><td>2.24</td><td>0.183 (0.135, 0.247)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.0 (1.0, 3.0)</td><td>1.3 (1.0, 4.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>2.67</td><td>3.79</td><td>0.704 (0.603, 0.822)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)[c]</td><td>11.6</td><td>4.62</td><td>2.505 (2.269, 2.766)</td></tr>
<tr><td>VP 44469</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>Maribavir + Rifampin[a] N =14</td><td>Maribavir[a] N =14</td><td>Maribavir + Rifampin /Maribavir[b] (90% CI) N =14</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (μg*h/mL)</td><td>12.9</td><td>12.9</td><td>1.004 (0.964, 1.046)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>2.13</td><td>1.51</td><td>1.412 (1.309, 1.522)</td></tr>
<tr><td>C_{trough} (μg/mL)</td><td>0.40</td><td>0.65</td><td>0.612 (0.535, 0.700)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.8 (1.0, 3.0)</td><td>2.0 (1.5, 4.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>4.66</td><td>7.23</td><td>0.644 (0.526, 0.788)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-109] 제산제의 영향</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-109</td><td>제산제의 영향</td><td>건강</td><td>15</td><td>
- 제산제와의 병용투여가 마리바비르 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
[생물약제학시험 참고]
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-100] DDI: 프로브/칵테일 (카페인, 와파린 [+ 비타민 K], 오메프라졸, 덱스트로메토르판, 미다졸람)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-100</td><td>무작위배정,
이중눈가림,
위약대조,
다중프로브
약물상호작용 시험</td><td>건강</td><td>20</td><td>
• 400 mg 단회 또는 400 mg BID 투여 후 마리바비르 및 VP 44469의 PK는 건강한 시험대상자를 대상으로 한 이전 제1상 시험들에서 관찰된 결과와 일치했다.
• 마리바비르 치료는 CYP1A2, CYP2C9 또는 CYP3A의 대사 효소 활성을 변화시키지 않았다.
• 마리바비르 병용투여는 덱스트로메토르판/덱스트로판 요중
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>농도비를 약간(18%) 증가시켰지만, CYP2D6 활성에 미치는 마리바비르의 영향은 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다. 이 관계는 아래에 요약되어 있는 Study SHP620-115에서 혈장 기질을 사용해 추가로 평가되었다.
• 오메프라졸/5-하이드록시오메프라졸 혈장 농도비의 증가는 마리바비르 병용투여가 CYP2C19 활성을 잠재적으로 감소시켰음을 시사한다. 마리바비르의 CYP2C19 억제 가능성은 이 시험에서는 평가에 한계가 있기 때문에 추가 평가가 필요하다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-107] DDI: 보리코나졸</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-107</td><td>무작위배정,
이중눈가림,
위약대조 시험</td><td>건강</td><td>23</td><td>• 400 mg BID 다회 용량의 마리바비르 병용투여는 보리코나졸 또는 보리코나졸-N-산화물의 PK에 영향을 미치지 않았다.
• 마리바비르는 CYP2C19의 기질인 약물의 PK에 영향을 미칠 가능성이 없다.
Table 20 마리바비르 병용투여 후 보리코나졸 및 보리코나졸-N-산화물의 약동학 파라미터에 대한 통계분석의 요약 – Study 1263-107
<table>
<tr><th></th><th>Voriconazole + Maribavir[a] N=19</th><th>Voriconazole[a] N=19</th><th>Voriconazole + Maribavir/Voriconazole[b] (90% CI) N=19</th></tr>
<tr><td>Voriconazole</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (μg*h/mL)[c]</td><td>15.71</td><td>16.84</td><td>0.933 (0.830, 1.048)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)[d]</td><td>2.70</td><td>2.71</td><td>0.996 (0.865, 1.147)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>2.0 (1.0, 4.0)</td><td>1.5 (1.0, 3.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Voriconazole-N-Oxide</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} (μg*h/mL)[c]</td><td>43.44</td><td>41.70</td><td>1.042 (0.992, 1.095)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)[d]</td><td>4.37</td><td>4.35</td><td>1.005 (0.932, 1.084)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>3.0 (0, 12.0)</td><td>4.0 (1.5, 10.0)</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Voriconazole-N-Oxide/ Voriconazole</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AUC_{0-t} ratio</td><td>2.77</td><td>2.48</td><td>1.117 (1.019, 1.225)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study SHP620-115] DDI: 디곡신 및 덱스트로메토르판</td></tr>
<tr><td>건강</td><td>SHP620-115</td><td>반복투여, 단일기관,
공개라벨, 2-치료기
고정순서 시험</td><td>건강</td><td>18</td><td>남성 11명, 여성 7명/CYP2D6 extensive metabolizer 13명, intermediate metabolizer 5명
• 마리바비르 400 mg BID 병용투여는 디곡신, 덱스트로메토르판 또는 덱스트로판의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
• 마리바비르는 P-gp 또는 CYP2D6의 기질인 약물의 PK에 영향을 미칠 가능성이 없다.
Table 21 마리바비르 병용투여 후 디곡신의 PK 파라미터에 대한 통계분석 – Study SHP620-115
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Digoxin + Maribavir[a] (N=17)</th><th>Digoxin[a] (N=18)</th><th>Digoxin + Maribavir/Digoxin[b] (90% CI)</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)</td><td>38.1</td><td>31.6</td><td>1.206 (1.099, 1.324)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>2.42</td><td>1.94</td><td>1.248 (1.130, 1.378)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.0 (0.5, 2.0)</td><td>1.0 (0.5, 1.5)</td><td>NA</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Table 22 치료별 덱스트로메토르판의 약동학 파라미터 및 덱스트로메토르판/덱스트로판(모약물 vs 대사체) 비율에 대한 요약 (약동학 분석군) – Study SHP620-115
<table><tr><th></th><th>Dextromethorphan + Maribavir [a] N=18</th><th>Dextromethorphan [a] N=17</th><th>Dextromethorphan /Dextrorphan[b] (90% CI) N=17</th></tr><tr><td>Dextromethorphan</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>6.77</td><td>7.06</td><td>0.882 (0.696, 1.118)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1.14</td><td>1.14</td><td>0.944 (0.778, 1.144)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>3.0 (2.0-5.0)</td><td>3.0 (1.5-5.0)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Dextrorphan</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>2110</td><td>2200</td><td>0.973 (0.949, 0.998)</td></tr><tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)</td><td>2150</td><td>2270</td><td>0.971 (0.943, 0.999)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>401</td><td>433</td><td>0.943 (0.883, 1.007)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>2.0 (1.0-4.0)</td><td>2.0 (1.5-3.0)</td><td>NA</td></tr><tr><td>Dextromethorphan/Dextrorphan</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>AUC_{0-t} ratio</td><td>0.003</td><td>0.003</td><td>0.905 (0.721, 1.138)</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="6">[Study 1263-105] DDI: 타크로리무스</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1263-105</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험</td><td>신장 이식 수여자</td><td>25</td><td>• 400 mg BID 투여 후 마리바비르의 PK는 건강한 시험대상자 및 HIV-감염 환자를 대상으로 한 이전 제1상 시험들에서 관찰된 결과와 일치했다.
• 마리바비르 400 mg BID 병용투여는 Cmax, AUC 및 Ctrough의 각각 38%, 51% 및 57% 증가와 함께 타크로리무스에 대한 노출을 증가시킨다. 이 상호작용은 CYP3A4 활성과 P-gp-매개 약물 수송체의 억제 때문일 가능성이 높다. 마리바비르 병용투여 동안과 마리바비르 중단 후, 타크로리무스 전혈 농도를 자주 모니터링해야 한다.
Table 23 마리바비르 병용투여 있는 및 없는 타크로리무스의 약동학 파라미터에 대한 통계분석 – Study 1263-105
<table><tr><th>Parameter</th><th>Tacrolimus + Maribavir[a] N=16</th><th>Tacrolimus[a] N=20</th><th>Tacrolimus + Maribavir/Tacrolimus[b] (90% CI)</th></tr><tr><td>AUC_{0-t} (ng*h/mL)</td><td>166</td><td>110</td><td>1.511 (1.386, 1.648)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>26.1</td><td>19.0</td><td>1.376 (1.202, 1.574)</td></tr><tr><td>C_{trough} (ng/mL)</td><td>8.82</td><td>5.64</td><td>1.566 (1.409, 1.740)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>2.0 (1.0, 3.0)</td><td>1.5 (0.5, 3.0)</td><td>NA</td></tr></table>Table 24 안정한 신장 이식 환자에서 다회 용량 마리바비르 약동학 파라미터 – Study 1263-105
<table><tr><th>Parameter</th><th>Maribavir 400 mg BID on Day 7 (N=20)</th></tr><tr><td>$AUC_{(0-t)}$ (µg*h/mL)</td><td>117 (34.9)</td></tr><tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>20.4 (33.6)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)</td><td>1.5 (0, 4.0)</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>4.61 (23.9)</td></tr><tr><td>CL/F (L/h)</td><td>3.81 (32.3)</td></tr></table></td></tr>
</table>

약물상호작용

- 마리바비르는 간시클로비르의 활성화/인산화에 필요한 UL97 세린/트레오닌 키나제에 미치는 마리바비르의 억제 효과 때문에 간시클로비르의 항바이러스 효과를 길항할 수도 있으므로, 발간시클로비르(valganciclovir)/간시클로비르 (ganciclovir)와의 병용은 금지된다. 마리바비르는 임상적으로 유의한 PK 또는 PD 기반 약물상호작용이 예상되지 않는 레테르모비르(letermovir), 포스카르네트 (foscarnet) 및 시도포비어(cidofovir)를 포함한 다른 항-CMV 약물과 함께 투여할 수 있다.
- PK 기반 약물상호작용(DDI) 위험은 낮으며, 마리바비르의 용량 조절은 마리바비르를 강한 또는 중간 정도의 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때에만 필요하다. 선택된 면역억제제와 로수바스타틴(rosuvastatin)을 제외하고, 마리바비르와의 병용투여는 표적 환자 모집단에서 흔하게 사용되는 광범위한 다른 약물과의 사용 또는 결과에 영향을 미치지 않는다.

마리바비르 PK에 미치는 다른 약물의 영향

o 시험관내 시험에 기반하여, 마리바비르의 대사는 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A10 또는 UGT2B15에 의해 매개되지 않는다. 마리바비르의 수송은 OATP1B1, OATP1B3 또는 BSEP에 의해 매개되지 않는다.

o 강한 또는 중간 정도의 CYP3A 유도제는 마리바비르에 대한 혈장 노출을 유의하게 감소시킬 수 있다. 리팜핀(rifampin) (강한 CYP3A 유도제이자 중간 정도의 CYP1A2 유도제)과의 병용투여는 Cmax, AUC 및 관찰된 Ctrough를 각각 39%, 60% 및 82% 감소시켰고, 따라서 마리바비르 Ctrough의 감소 정도에 기반한 마리바비르 유효성 감소 가능성 때문에 권장되지 않는다. CYP3A 유도 가능성이 보다 낮은 대체 항균성 또는 항결핵 요법(예, 피라진아미드 (pyrazinamide), 에티오나미드 (ethionamide))을 고려해야 한다. 마리바비르를 다른 강한 또는 중간 정도의 CYP3A 유도제와 병용투여할 때, 생리학 기반 약동학(PBPK) 모델링을 바탕으로 용량 증가가 권장된다 (카르바마제핀(carbamazepine)과 페노바비탈(phenobarbital) 800 mg 1일 2회[BID], 페니토인 (phenytoin) 1200 mg BID).

o 강한 CYP3A4 억제제는 마리바비르에 대한 혈장 노출을 증가시킬 수 있다. 케토코나졸(ketoconazole) (강한 CYP3A 및 P-gp 억제제)과의 병용투여는 Cmax 및 AUC를 각각 10% 및 53%를 증가시켰다. 예상되는 마리바비르 노출의 3배 미만 증가, 용량 제한 독성의 부족 및 넓은 치료 범위(therapeutic window)를 바탕으로, 마리바비르는 용량 조절 없이 강한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸(itraconazole), 포사코나졸(posaconazole), 보리코나졸(voriconazole), 클래리트로마이신(clarithromycin))와 병용 투여할 수 있다.

다른 약물의 PK에 미치는 마리바비르의 영향

o 시험관내에서, 마리바비르는 CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A4 또는 UGT1A6의 억제제가 아니고, CYP1A2 또는 CYP2B6의 유도제가 아니다; 마리바비르는 OCT2, OAT1 또는 다약제 및 독소 배출 수송체(MATE)2K의 억제제가 아니고, VP 44469는 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 또는 MATE2K의 억제제가 아니다(Section 3.8.2). 시험관내에서, 마리바비르는 CYP3A의 약한 시간-의존적 억제제이자 CYP3A4 유도제이다. 마리바비르는 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT2B7, P-당단백질(P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT3, MATE1, BCRP 및 담즙염 배출펌프(BSEP)의 약한 억제제이다 (Section 3.8.2). 그러나 다양한 CYP 동위효소 또는 수송체의 기질과의 약물상호작용 시험에서 마리바비르의 임상적으로 유의한 억제 또는 유도 효과는 관찰되지 않았다: CYP1A2 (카페인), CYP2C9 (S-와파린), CYP2C19 (보리코나졸), CYP2D6 (덱스트로메토르판), CYP3A4/5 (미다졸람) 또는 P-gp (디곡신)(Section 3.8.4). 추정되는 R 값에 기반하여, 마리바비르는 OATPs, OAT3, MATE1의 기질과 임상적으로 유의한 DDI를 초래할 것으로 예상되지 않는다.

o 400 mg BID 마리바비르와 면역억제제 타크로리무스(tacrolimus) 그리고 CYP3A4 및 P-gp 기질의 병용투여는 타크로리무스 전혈 Cmax, AUC 및 Ctrough를 각각 38%, 51% 및 57% 증가시켰다. 사이클로스포린(cyclosporine), 에베로리무스(everolimus) 및 시롤리무스 (sirolimus)를 포함한 다른 면역억제제로 임상 DDI 시험이 실시되지는 않았지만, 마리바비르 치료 전 및 동안에 그리고 추적관찰 기간에 이들 면역억제제의 혈중 농도를 모니터링하였다. 마리바비르 치료군에서 234명의 환자 가운데, 면역억제제(9.7%)를 병용 투여한 216명의 환자 중 21명만 마리바비르 치료기 동안 면역억제제 약물 수준 증가의 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)를 경험했다; 이들 21명의 환자 중 19명(90.5%)은 타크로리무스 치료를 받고 있었다. 이러한 면역억제제 약물 수준 증가 TEAE는 각각 13명, 6명 및 2명의 환자에서 경증, 중등증 및 중증인 것으로 보고되었고, 모든 중등증 및 중증 TEAE는 타크로리무스 사용과 연관이 있었다. 가용한 PK 및 안전성 데이터에 기반하여, 다른 면역억제제에 미치는 마리바비르 병용투여의 영향은 타크로리무스에 대해 관찰된 것에 비해 더 낮을 것으로 예상된다. 면역억제제 타크로리무스, 사이클로스포린, 에베로리무스 또는 시롤리무스를 마리바비르와 병용 투여할 때에는, 마리바비르 치료 동안 및 중단 후에 전혈 농도를 자주 모니터링해야 한다.

o PBPK 모델링 결과에 기반하여, 400 mg BID 마리바비르와 민감한 BCRP 기질 로수바스타틴의 병용투여는 로수바스타틴 AUC를 2.15 ~ 2.94배 증가시키고, Cmax를 3.40 ~ 4.97배 증가시킬 것으로 예상된다. 그러나 제2상 및 제3상 시험에서, 마리바비르를 로수바스타틴 또는 CMV 감염이 있는 이식

환자에서 흔하게 사용되는 다른 스타틴(statin)과 병용 투여했을 때 근골격 장애 위험의 증가는 없었다. 로수바스타틴을 복용하고 있는 환자에게 마리바비르 투여를 시작할 때에는, 근육병증 및 횡문근융해증에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

용량조절

용량조절의 무영향 한계는 유효성 한계에 기반한 하한(400mg BID 투여 시 Ctrough 농도의 80%)과 안전성에 기반한 상한(1200mg BID 투여시 항정상태 AUCtau 및 Cmax, 379 ug・h/mL과 36.7 ug/mL)으로 정해졌다.

Table 55 용량조절 고려시 무영향 하한 및 상한의 정의

Parameter	400 mg BID [a]	Lower No Effect Boundary (80% of 400 mg BID Exposure)	Upper No Effect Boundary Exposure [b]	Upper No Effect Boundary Exposure Ratio [c]
C_{max} (µg/mL)	17.2	NA	36.7	2.1
$AUC_{0-\tau}$ (µg*h/mL)	128	102	379	3.0
C_{trough} (µg/mL)	4.90	3.92	NA	NA

$AUC_{0-\tau}$=area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; C_{trough}=plasma concentration at the end of a dosing interval; NA=not applicable

[a] Based on the post hoc geometric mean estimates for all transplant patients with CMV infections (n=485) at 400 mg BID from final popPK analysis.

[b] Based on the post hoc geometric mean estimates for transplant patients with CMV infections in Phase 2 studies (n=232) at 1200 mg BID from final popPK analysis.

[c] Ratio of steady-state exposure at 1200 mg BID to steady-state exposure at 400 mg BID in transplant patients with CMV infections.

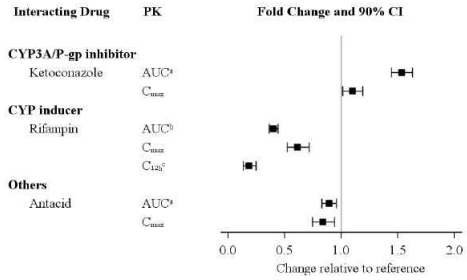
Source: Final Population PK report, Table 5-9, Table 5-10

- 마리바비르의 약동학에 미치는 다른 화합물의 영향

Table 58 마리바비르의 약동학에 미치는 병용투여 약물의 영향에 대한 요약 – Study 1263-102, 1263-110, 1263-109

Coadministered Drug			Maribavir Dose and Frequency	N	Geometric Mean Ratio (90% CI) with/without Coadministered Drugs				
Therapeutic Class	DDI mechanism	Drug Name	Dose and Frequency		AUC	C_{max}	C_{trough}	Data Source	Maribavir Dose Recommendation
Antifungals	CYP3A/ P-gp inhibitor	Ketoconazole	400 mg SD	400 mg SD	19	1.533 (1.444, 1.628)[a]	1.097 (1.013, 1.188)	NA	1263-102 Table 10.2.8.3	No dose adjustment
Antimycobacterials	CYP inducer	Rifampin	600 mg QD	400 mg BID	14	0.398 (0.361, 0.440)[b]	0.612 (0.523, 0.717)	0.183 (0.135, 0.247)	1263-110 Table 10.2.5.4, Table 10.A.5	Coadministration is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of maribavir
Antacids	Chelation, alter GI pH or motility	Aluminum hydroxide and magnesium hydroxide antacid	20 mL SD	100 mg SD	15	0.891 (0.828, 0.958)[a]	0.837 (0.747, 0.939)	NA	1263-109 Table 10.2.5.4	No dose adjustment

Figure 27 마리바비르의 약동학에 미치는 병용투여 약물의 영향 – Study 1263-102, 1263-110, 1263-109



CYP3A/P-gp 억제제

강한 CYP3A/P-gp 억제제 **케토코나졸**은 건강한 시험대상자를 대상으로 한 마리바비르 제1상 임상 약물상호작용 시험에서 평가하였다. 단회 400 mg 케토코나졸 병용투여 후 마리바비르의 Cmax 및 AUC에 대한 90% CI가 0.80 ~ 1.25 범위를 벗어났지만, 마리바비르 평균 AUC0-∞ (53%) 및 Cmax (10%)의 증가는 Section 3.8.1에 정의된 이론적 근거를 바탕으로 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. 마리바비르의 항정상태 노출에 미치는 케토코나졸 반복투여의 영향은 PBPK 모델을 사용해 추정하였고, 400 mg BID 마리바비르를 **케토코나졸(400 mg QD)** 투여 1시간 후에 투여했을 때 마리바비르의 AUC0-t, Cmax, 및 Ctrough의 예상되는 기하평균비는 각각 **1.46, 1.29 및 1.75**였다. 이러한 증가는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다.

마리바비르 노출에 미치는 다른 강한 CYP3A4 억제제(리토나비르) 또는 중간 정도의 CYP3A 억제제(에

리트로마이신 및 딜티아젬)의 영향은 마리바비르의 물리화학적 성질, 이전 시험관내 DDI 데이터, 초기 안전성 및 내약성 시험과 케토코나졸 및 리팜핀 DDI 시험에서 얻은 마리바비르의 임상적 PK 데이터에 기반하여 개발되고 최적화된 PBPK 모델에서 평가하였다.

마리바비르(400 mg BID, 5회 용량)를 리토나비르(100 mg BID) 투여 Day 2부터 리토나비르 투여 1시간 후에 투여했을 때 PBPK 모델로 예측한 마리바비르의 기하평균 Cmax 및 AUC 비율은 각각 **1.36 및 1.61**이었다.

딜티아젬(오후 5시부터 5일간 60 mg TID) 반복투여 Day 3(오전 10시)에 병용 투여했을 때 모델로 예측한 마리바비르(400 mg BID, 5회 용량)의 기하평균 Cmax 및 AUC 비율은 각각 **1.06 및 1.09**였다.

에리트로마이신(오전 9시부터 5일간 500 mg TID) 병용투여 Day 2(오전 10시)에 병용 투여했을 때 모델로 예측한 마리바비르(400 mg BID, 5회 용량)의 기하평균 Cmax 및 AUC 비율은 각각 **1.26 및 1.43**이었다.

CYP3A 억제제는 CL/F의 공변량으로서 최종 popPK 모델에 포함되었다. PopPK 분석에 포함된 485명의 CMV 환자 가운데, 22%는 PK 검체채취 기간 동안 케토코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신 등을 포함하여 강한 CYP3A 억제제를 병용 복용했고, 이들 환자는 30% 더 낮은 CL/F를 보였다. 중간 정도 및 약한 CYP3A 억제제는 마리바비르의 PK에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았다.

요약하면, 케토코나졸, 리토나비르, 에리트로마이신 및 딜티아젬과 같은 강한 또는 중간 정도의 CYP3A4 억제제는 병용 투여되었을 때 마리바비르 노출을 증가시킬 수 있다; 그러나 마리바비르 노출 증가의 정도는 모두 3배보다 적었고, Section 3.6.3에 정의된 무영향 상한 이내였다. 마리바비르는 용량 조절 없이 표적 환자 모집단에 흔히 사용되는 강한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 클래리트로마이신)와 병용 투여할 수 있다. 마리바비르는 용량 조절 없이 중간 정도 및 강한 CYP3A 억제제(예, 아타자나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 코비시스타트 및 엘비테그라비르)인 HIV 약물과 병용 투여할 수 있다.

<u>CYP1A2 억제제</u>

전체 마리바비르 대사에 대한 CYP1A2의 기여도는 CYP3A 다음인 것으로 간주되고, 추정되는 fm 은 25% 이하이다. 강한 CYP3A4 억제제가 마리바비르의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 정도까지 증가시키지 않았다는 소견에 기반하여, 마리바비르의 PK에 미치는 CYP1A2 억제제의 영향은 낮고 무영향 상한 이내일 것으로 예상된다. 마리바비르를 CYP1A22 억제제와 병용 투여할 때 용량 조절은 필요하지 않다.

<u>CYP 유도제</u>

리팜핀은 알려져 있는 CYP3A의 강한 유도제이자 CYP1A2의 중간 정도 유도제이다. 임상 DDI 시험 Study 1263-110의 결과는 **리팜핀 600 mg QD 병용투여**가 마리바비르의 AUC0-τ, Cmax 및 Ctrough를 **60%, 39% 및 82% 감소**시켰음을 입증해 보였다; 이 감소는 CYP3A4가 주요 대사 효소라는 시험관내 소견과 일치한다. 마리바비르 노출에 미치는 리팜핀의 영향은 CYP 유도제의 최악의 경우를 나타낸다. 마리바비르 노출에 미치는 리팜핀 및 다른 강한 및 중간 정도의 CYP3A 유도제 (**페노바비탈, 페노토인, 카르바마제핀 및 에파비렌즈)의 영향은 확립된 PBPK 모델에서 평가하였다**. 리팜핀, 페노바비탈, 페노토인, 카르바마제핀 및 에파비렌즈와의 DDI에 대한 가능성 있는 결과를 예측하기 위해 모델을 전향적으로 사용한 결과, 마리바비르에 대한 평균 **AUC0-t 비는 각각 0.37, 0.61, 0.58, 0.71 및 0.58**이었고 평균 **Cmax 비는 각각 0.56, 0.73, 0.69, 0.77 및 0.75**이었으며 평균 **Ctrough 비는 각각 0.10, 0.37, 0.36, 0.54 및 0.27**이었다(Table 44). CYP3A4 유도제와 마리바비르 간에 DDI 정도는 리팜핀 > 에파비렌즈 > 페노바비탈 = 페노토인 > 카르바마제핀이었다.

강한 CYP3A 유도제는 CL/F의 공변량으로서 최종 popPK 모델에 포함되었다. 강한 CYP 3A 유도제(아바시미베, 카르바마제핀, 페노토인, 리팜핀, 리파부틴 및 세인트존스워트 (St. John’s wort))는 Study 202 및 303에서 금지된 병용약물로 지정되었다. 최종 집단 PK 분석에서 485명의 CMV 환자 가운데,

1%만 PK 검체채취 기간 동안 강한 CYP3A 유도제(카르바마제핀 및 페노토인)를 병용 복용하였다(Table 36). 강한 CYP3A 유도제를 복용한 환자는 2.24배 더 높은 CL/F를 보였다(Table 37). 마리바비르의 PK에 미치는 중간 정도 또는 약한 CYP3A 유도제의 영향은 제한적인 가용한 데이터 때문에 최종 집단 PK 분석에서 평가할 수 없었다(Table 36).

전체적으로, CYP3A4 유도제는 마리바비르 노출을 감소시킨다; 그러므로 강한 또는 중간 정도의 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때에는 마리바비르 용량 증가가 필요할 수도 있다. 카르바마제핀 또는 페노바비탈과 병용 투여할 때에는, 800 mg BID로의 마리바비르 용량 증가가 권장된다. 페노토인과 병용 투여할 때에는, 1200 mg BID로의 마리바비르 용량 증가가 권장된다(Table 44). 리팜핀과 병용 투여할 때, 마리바비르 Ctrough의 유의한 감소는 1200 mg BID로의 마리바비르 용량 증가로 극복할 수 없다. 그러므로, 리팜핀과의 병용투여는 마리바비르의 유효성 감소 가능성을 피하기 위해 권장되지 않는다. CYP3A 유도 가능성이 보다 낮은 대체 항균성 또는 항결핵 요법(예, 피라진아미드, 에티오나미드)을 고려해야 한다.

HIV 약물 가운데, 선택된 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NNRTI)는 중간 정도의 CYP3A 유도제(에파비렌즈 및 에트라비린) 또는 약한 유도제(네비라핀)로 보고되었다. PBPK 모델링을 바탕으로, 에파비렌즈 병용투여에 기인한 마리바비르 노출에 미치는 영향 정도는 마리바비르 용량을 800 또는 1200 mg BID로 조절함으로써 극복할 수 없었다(Section 2.4.1). 그러므로 에파비렌즈 또는 에트라비린을 함유하는 HIV 약물과 마리바비르의 병용투여는 마리바비르의 유효성 감소 가능성 때문에 권장되지 않는다. CYP3A4 기질의 노출을 임상적으로 유의하게 감소시키는 것으로 알려진 다른 HIV 약물 또는 네비라핀과 마리바비르를 병용 투여할 때에는, 1200 mg 1일 2회로의 용량 증가를 고려해야 한다.

Table 44 마리바비르 400 mg BID 단독투여와 강한 또는 중간 정도의 CYP3A 유도제와 마리바비르 400, 800, 1200 및 1600 mg BID 병용투여를 비교하는 예측된 마리바비르 노출에 대한 요약

CYP3A Inducer and Dosing Regimen	DDI Mechanism	Maribavir Exposure Ratio (with vs without Inducer) [a] AUC	C_{max}	C_{trough}	C_{trough} and AUC ≥ Lower No Effect Boundary and AUC and C_{max} ≤ Upper No Effect Boundary [b]
Maribavir 400 mg BID with Inducer vs. 400 mg BID without Inducer					
Rifampin 600 mg QD	Strong	0.37	0.56	0.09	No
Carbamazepine 400 mg QD	Strong	0.71	0.77	0.54	No
Phenytoin 300 mg QD	Strong	0.58	0.69	0.36	No
Phenobarbital 100 mg QD	Moderate	0.61	0.73	0.37	No
Efavirenz 600 mg QD	Moderate	0.58	0.75	0.27	No
Maribavir 800 mg BID with Inducer vs. 400 mg BID without Inducer					
Rifampin 600 mg QD	Strong	0.77	1.15	0.25	No
Carbamazepine 400 mg QD	Strong	1.37	1.52	1.06	Yes
Phenytoin 300 mg QD	Strong	1.14	1.37	0.74	No
Phenobarbital 100 mg QD	Moderate	1.23	1.45	0.85	Yes
Efavirenz 600 mg QD	Moderate	1.14	1.48	0.60	No
Maribavir 1200 mg BID with Inducer vs. 400 mg BID without Inducer					
Rifampin 600 mg QD	Strong	1.15	1.72	0.38	No
Carbamazepine 400 mg QD	Strong	2.06	2.29	1.59	No
Phenytoin 300 mg QD	Strong	1.71	2.06	1.12	Yes
Phenobarbital 100 mg QD	Moderate	1.84	2.18	1.28	No
Efavirenz 600 mg QD	Moderate	1.71	2.23	0.90	No

	Ctrough	Ctrough Ratio	판정기준
마리바비르 400mg BID			
+ 리팜피신 600mg QD	0.09	0.04	
+ 카바마제핀 400mg QD	0.54	0.53	
+ 페니토인 300mg QD	0.36	0.30	
+ 페노바비탈 100mg QD	0.37	0.31	
+ 에파비렌즈 600mg QD	0.27	0.21	
마리바비르 800mg BID			
+ 리팜피신 600mg QD	0.25	0.10	
+ 카바마제핀 400mg QD	1.06	1.06	Yes
+ 페니토인 300mg QD	0.74	0.59	
+ 페노바비탈 100mg QD	0.85	0.62	
+ 에파비렌즈 600mg QD	0.60	0.41	
마리바비르 1200mg BID			
+ 리팜피신 600mg QD	0.38	0.14	
+ 카바마제핀 400mg QD	1.59	1.58	
+ 페니토인 300mg QD	1.12	0.90	Yes
+ 페노바비탈 100mg QD	1.28	0.94	Yes
+ 에파비렌즈 600mg QD	0.90	0.62	

페노바비탈 병용시 용량조절 근거자료(simulation)

Table 14. Predicted PK parameters for maribavir 800 mg BID in the presence of phenobarbital 100 mg QD compared with PK parameters for maribavir 400 mg BID.

	Maribavir 400 mg BID			Maribavir 800 mg BID + 100 mg QD Phenobarbital			Ratio		
	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (mg/L*h)	C_{max} (mg/L)	C_{12h} (mg/L)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (mg/L*h)	C_{max} (mg/L)	C_{12h} (mg/L)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$	C_{max}	C_{12h}
PREDICTED									
Mean	99.72	14.66	3.12	122.40	21.32	2.66	1.23	1.45	0.85
Median	93.26	14.23	2.40	110.83	20.88	1.70	1.19	1.47	0.71
Geometric Mean	92.65	14.09	2.29	111.33	20.42	1.43	1.20	1.45	0.62
90% CI around geometric mean (lower limit)	88.54	13.63	2.27	105.75	19.72	1.41	1.19	1.45	0.62
90% CI around geometric mean (upper limit)	96.96	14.57	2.31	117.20	21.14	1.45	1.21	1.45	0.63
5th percentile	47.52	9.12	0.50	55.49	12.35	0.14	1.17	1.35	0.28
95th percentile	169.70	21.94	7.30	224.54	32.93	8.33	1.32	1.50	1.14
SD	38.6	4.1	2.26	53.9	6.24	2.7	1.40	1.52	1.19
% CV	38	28	72	44	29	101	1.16	1.04	1.40

Table 16. Predicted PK parameters for marvibavir 1200 mg BID in the presence of phenobarbital 100 mg QD compared with PK parameters for maribavir 400 mg BID.

	Maribavir 400 mg BID			Maribavir 1200 mg BID + 100 mg QD Phenobarbital			Ratio		
	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (mg/L*h)	C_{max} (mg/L)	C_{12h} (mg/L)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (mg/L*h)	C_{max} (mg/L)	C_{12h} (mg/L)	$AUC_{(0\text{-}12h)}$	C_{max}	C_{12h}
PREDICTED									
Mean	99.72	14.66	3.12	183.60	31.98	3.99	1.84	2.18	1.28
Median	93.26	14.23	2.40	166.24	31.31	2.55	1.78	2.20	1.06
Geometric Mean	92.65	14.09	2.29	166.99	30.63	2.15	1.80	2.17	0.94
90% CI around geometric mean (lower limit)	88.54	13.63	2.27	158.62	29.58	2.11	1.79	2.17	0.93
90% CI around geometric mean (upper limit)	96.96	14.57	2.31	175.80	31.71	2.18	1.81	2.18	0.94
5th percentile	47.52	9.12	0.50	83.24	18.53	0.21	1.75	2.03	0.42
95th percentile	169.70	21.94	7.30	336.81	49.40	12.50	1.98	2.25	1.71
SD	38.6	4.1	2.26	80.9	9.36	4.04	2.10	2.28	1.79
% CV	38	28	72	44	29	101	1.16	1.04	1.40

☞ 페노바비탈의 경우, Ctrough ratio의 geometric mean 값이 0.80 이상인 마리바비르 1200mg BID와 병용투여가 적절하므로 신청사항 수정제출

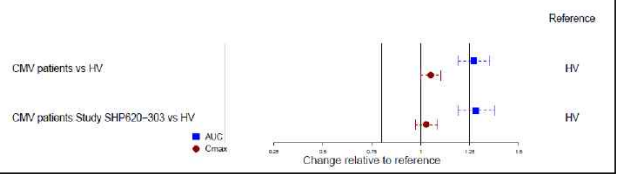
6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 건강한 자원자, 간장애 시험대상자, 신장애 시험대상자, 안정한 신장 이식 환자 및 경구 투여 후 CMV 감염이 있는 조혈 SCT 또는 SOT 환자에서 마리바비르의 PK는 1차 소실, 1차 흡수 및 흡수 지연시간이 있는 2구획 배치 모델로 충분히 설명되었다. 최종 PK 모델은 1차 흡수 및 소실과 흡수 지연시간(lag-time)이 있는 2구획 배치 모델이었다. 모델에는 CL/F에 미치는 CYP3A 억제제 및 유도제 영향, 흡수속도상수(Ka) 에 미치는 용량 영향 및 CL/F에 미치는 CMV 있는 환자의 영향이 포함되었다. 또한, CL/F, Vc/F, 말초구획 겉보기 용적(Vp/F) 및 중심구획과 말초구획 간의 구획간 청소율(Q/F)은 모두 상대성장 스칼라(scalar)에 체중 고정으로 증가했다.
- 1차 흡수속도상수는 용량 증가와 함께 감소되었고, 400, 800 및 1200 mg 투여 후 각각 1.29, 0.336 및 0.153 hr-1 인 것으로 추정되었다.
- 강한 CYP3A 억제제와 함께 마리바비르 투여(CMV 감염이 있는 이식 환자의 22%에서 사용)는 마리바비르 PK에 유의한 영향을 미쳤고 청소율이 30% 더 낮은 것으로 밝혀졌다. 이는 Study 1263-102에서 케토코나졸이 마리바비르 AUC0-∞ 및 Cmax를 각각 53% 및 10% 증가시켰다는 소견과 일치한다.
- 강한 CYP3A 유도제와 함께 마리바비르 투여(CMV 있는 이식 환자의 1%에서 사용)는 마리바비르 PK에 유의한 영향을 미쳤고 청소율이 2.24배 더 높은 것으로 밝혀졌다. 이는 Study 1263-110에서 리팜핀이 마리바비르 혈장 농도를 유의하게 감소시켰고 그 결과 AUC가 60% 감소했고 청소율이 2.5배 증가했다는 소견과 일치한다.
- 청소율은 모든 다른 시험대상자에 비해 CMV 감염이 있는 이식 환자에서 24% 더 낮았다. 결과적으로, 항정상태 AUC0-t 는 건강한 시험대상자에 비해 CMV 감염이 있는 이식 환자에서 27% 더 높았지만 Cmax는 유사했다.

Table 38 마리바비르 400 mg BID 투여 후 항정상태 마리바비르 PK 파라미터에 대한 요약 – 전체 및 건강 상태별

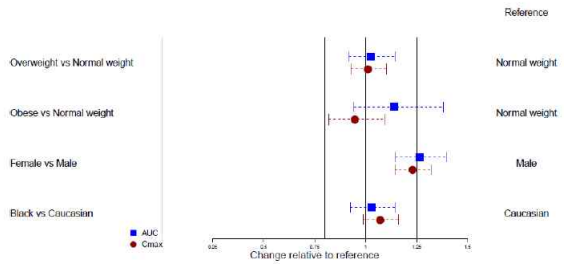
Population	N	Geometric mean (%CV)			
		$AUC_{0-\tau,ss}$ (μg*h/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)
All Subjects	667	121 (48.7)	17.2 (37.2)	4.33 (89.7)	10.9 (27.9)
Healthy subjects	133	101 (37.0)	16.4 (28.6)	2.89 (71.7)	9.04 (28.7)
Transplant Patients with CMV Infections	485	128 (50.7)	17.2 (39.3)	4.90 (89.7)	11.8 (22.0)
Studies 202 and 203	232	126 (49.7)	17.7 (39.4)	4.67 (85.7)	11.7 (28.0)
Study 303	253	129 (51.6)	16.9 (39.1)	5.13 (93.0)	12.0 (14.7)

Figure 10 CMV 감염이 있는 이식 환자와 건강한 자원자 간에 항정상태 AUC_{0-t} 및 C_{max}의 비교에 대한 기하평균비 및 95% CI



- 체중은 공변량으로서 모델에 포함되었다(CL/F 및 Q/F에 대해 고정 상대성장계수 0.75, Vc/F 및 Vp/F에 대해 1). 개별 노출 추정치는 AUC0-τ 및 항정상태 Cmax가 정상체중(18.5≤BMI<25 kg/m2) 환자에 비해 저체중(BMI<18.5 kg/m2)환자에서 각각 24% 및 31% 더 높았지만 과체중(25≤BMI<30 kg/m2) 환자, 비만(BMI≥30 kg/m2) 환자 및 정상체중 환자에서 유사했음을 보여주었다.

Figure 11 체중, 성별 및 인종에 대해 건강한 자원자에서 항정상태 AUC_{0-t} 및 C_{max}의 비교를 위한 기하평균비 및 95% CI



- 나이, 나이 범주, 성별, 인종, 민종, 시험, 설사, 구토, 질병 특성(이식 종류, 베이스라인 혈장 CMV DNA, CMV 범주[무증상성 CMV 감염, CMV 장기 질환 및 증상성 CMV 감염]), 간장애, CMV 돌연변이의 존재, 항림프구 항체의 베이스라인 사용, 감염을 한정하는 에피소드, CMV 예방의 이전 사용, GI 이식편대숙주병, 중간 정도 및 약한 CYP3A 억제제, H2 차단제, PPI 제산제가 마리바비르 PK에 영향을 미쳤다는 증거는 없었다. 중간 정도(0명) 및 약한(1명) CYP3A 유도제가 미치는 영향을 평가하기에는 이를 복용한 시험대상자의 수가 충분하지 않았다.

Figure 12 체중, 성별, 나이 및 인종에 대해 CMV 감염이 있는 이식 환자에서 $AUC_{0-\tau}$ 및 항정상태 C_{max}의 비교를 위한 기하평균비 및 95% CI

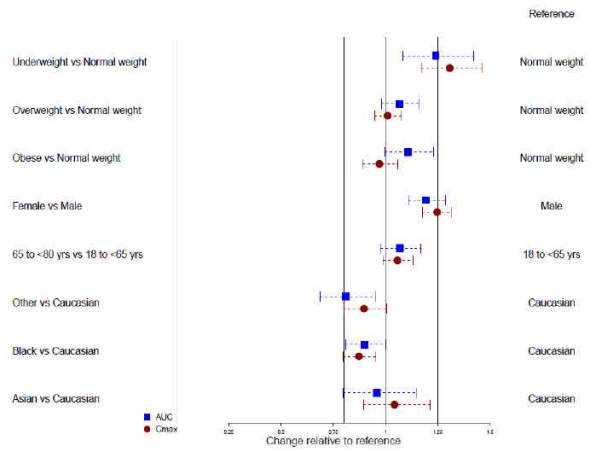


Figure 13 PPI, H2 차단제 및 이식 종류에 대해 CMV 감염이 있는 이식 환자에서 $AUC_{0-\tau}$ 및 항정상태 C_{max}의 비교를 위한 기하평균비 및 95% CI

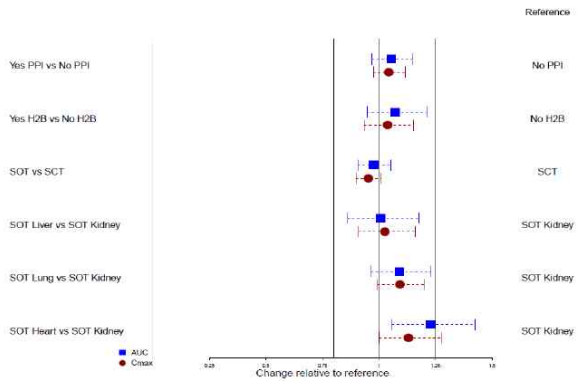
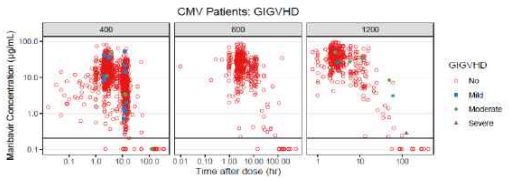


Figure 14 GI GvHD 있는 또는 없는 CMV 감염이 있는 이식 환자에서 400, 800 또는 1200 mg BID 투여 후 관찰된 마리바비르 농도 대 시간(X 및 Y축 로그 눈금)



6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

약동학/약력학

- CMV 치료에 대한 제2상 용량범위설정 시험의 결과를 바탕으로, 마리바비르는 넓은 치료 범위를 가지고 있다; 400 mg BID, 800 mg BID 및 1200 mg BID 용량은 유사한 항바이러스 활성을 입증해 보였고, 다양한 항바이러스 평가변수에 대해 유의한 용량 또는 노출 반응 관계가 없었다(Section 3.6). 빈번하게 발생하는 TEAE (예, 오심, 구토 또는 설사)와 마리바비르 용량의 관계에 대해 일관성 있는 증거가 없었다. 시험한 3개 용량 수준에 걸쳐 유사한 안전성 프로파일이 관찰되었다. 면역억제제 약물 수준 증가 TEAE의 발생률은 용량과 관련 있는 것으로 보였고, 최고 발생률은 보다 낮은 두 용량군(5-10%)과 비교해 1200 mg BID 용량군에서 관찰되었다(~15%); 이들 TEAE의 대다수는 중증도가 경증 내지 중증등이었다. 용량과 관련된 미각이상 발생률 증가가 있는 것 같았다.
- Study SHP620-303의 데이터에 기반을 둔 노출-유효성 분석은 마리바비르 노출 (항정상태 혈장농도-시간곡선하면적[AUCss], Cmax, ss 또는 투여간격 종료 시점에 항정상태 혈장 농도[Ctrough,ss])과 1차 및 주요 2차 평가변수 간에 임상적으로 유의미한 관계가 없음을 지적하였다.
- TEAE 또는 특별 관심 대상의 이상사례(AESI)와 마리바비르 노출(0시간부터 이상사례일 24시간까지 혈장농도-시간곡선하면적 [AUCday], 0시간부터 이상사례일 24시간까지 최대 농도[Cmaxday], 각 시험일에 평균 농도[Cavg], AUCss 또는 Cmax, ss) 간에 관찰된 임상적으로 유의미한 노출-안전성 관계는 없었다.
- 미각 장애(미각이상)는 마리바비르 치료와 관련된 가장 빈번하게 관찰된 AE이며 중증도가 대부분 경증 또는 중등증이었다. 미각이상 발생(투여 시 1시간 이내) 및 미각이상 지속기간(단회투여 시험에서 투여 후 약 8시간 이내 및 반복투여 시험에서 마지막 투여 후 1일 이내에 해소됨)은 마리바비르보다 VP 44469에 대한 전신 노출과 더 많은 관련이 있는 것 같다.

[노출-반응 분석]

① 노출-유효성 분석

<2상 임상시험>

2건의 제2상 CMV 치료 시험(202 및 203)에서 노출-유효성 관계는 popPK/PD 접근법을 사용해 평가하였다. 이들 시험에서 SCT 및 SOT 환자의 개별 노출 파라미터(항정상태 Ctrough, Cmax 및 AUC0-t)는

popPK 모델을 사용하여 추정하였다. 이러한 개별 노출 데이터는 다음의 유효성 평가변수에 대한 잠재적 노출-반응 관계를 탐구하기 위하여 PK/PD 분석에 사용되었다: **1) Week 1 및 2에 바이러스 부하의 베이스라인 대비 변화; 2) 검출불가 혈장 CMV DNA의 확률 및 발생까지의 시간; 및 3) 재발의 확률 및 발생까지의 시간.** 베이스라인 대비 변화 및 확률 대 노출 관계는 선형 또는 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 분석하였다. 사건 발생까지의 시간 분석은 Kaplan-Meier 플롯을 사용하여 수행하였다.

1) Week 1 및 2에서 바이러스 부하

Study 202 및 203에서 Week 1 및 2에 통계적으로 유의한 노출-반응 관계(기울기 = 0)가 관찰되지 않았는데, 이는 현행 용량에서 달성된 마리바비르의 보다 낮은 및 보다 높은 AUC0-t, Cmax 또는 Ctrough 값이 유사한 영향과 관련이 있음을 시사한다.

2) 검출불가 혈장 CMV DNA의 확률 및 발생까지의 시간

Figure 15 Study 202(상단 패널) 및 Study 203(하단 패널)에서 검출불가 혈장 CMV DNA의 확률 대 마리바비르의 $AUC_{0\text{-}t}$

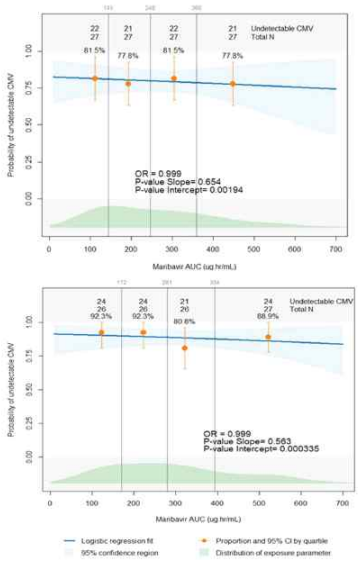
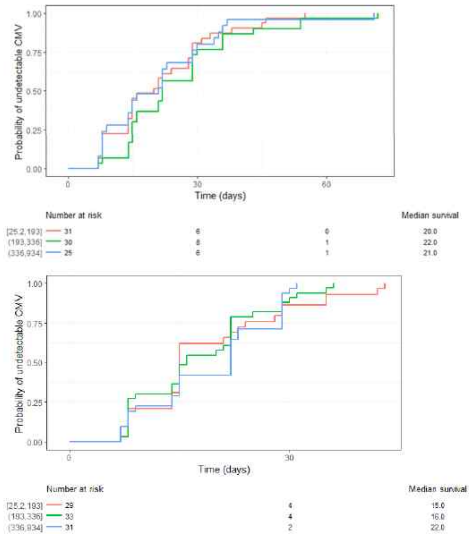


Figure 16 Study 202(상단 패널) 및 Study 203(하단 패널)에서 $AUC_{0\text{-}t}$의 삼분위별 검출불가 혈장 CMV DNA 발생까지의 시간



3) 재발의 확률 및 발생까지의 시간

Figure 17 Study 202(상단 패널) 및 Study 203(하단 패널)에서 재발의 확률 대 마리바비르의 $AUC_{0\text{-}t}$

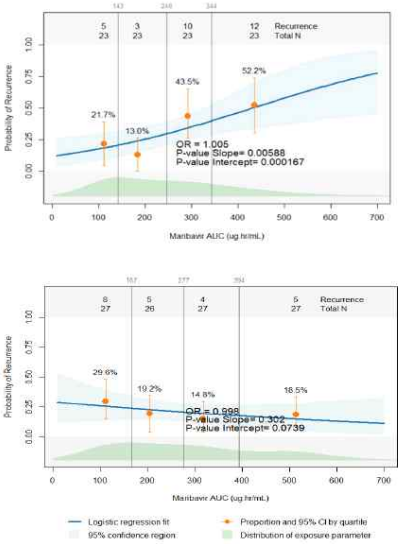
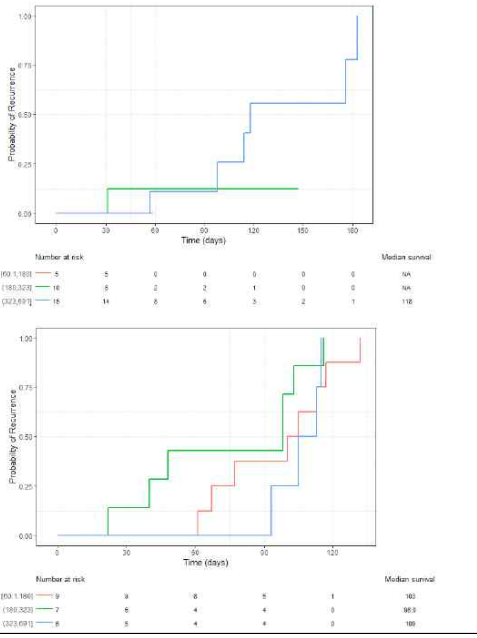


Figure 18 Study 202(상단 패널) 및 Study 203(하단 패널)에서 $AUC_{0\text{-}t}$의 삼분위별 발생까지의 시간



결론적으로, 평가된 유효성 평가변수에 대해 관찰된 통계적으로 유의한 노출-반응 관계는 없었으며,

이는 400, 800 및 1200 mg BID 임상 용량에서 달성된 마리바비르의 보다 낮은 및 보다 높은 노출(AUC0-t, Cmax 또는 Ctrough)이 유사한 영향과 관련이 있음을 시사한다. 마리바비르 400 mg BID 용법은 800 및 1200 mg BID 용법과 유사한 유효성을 가져올 것으로 예상된다.

<3상 임상시험>

다음의 1차 및 주요 2차 유효성 평가변수(2진법 평가변수)에 대하여, 노출-반응 분석은 로지스틱 회귀 모델을 사용하여 수행하였다:

- 1차 평가변수: 시험 Week 8 종료 시점에 확인된 혈장 CMV DNA 제거
- 주요 2차 평가변수: 시험 Week 8에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거 및 CMV 감염 증상 조절과 그 후 시험 Week 16까지 유지의 달성

1) Week 8에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거 (1차 평가변수)

Figure 19 로지스틱 회귀: AUC_{ss}의 함수로서 Week 8에 확인된 혈장 CMV DNA의 CMV 제거의 확률 – Study 303

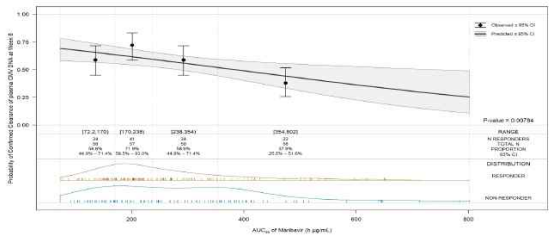


Table 39 Week 8에 확인된 혈장 CMV DNA의 제거에 대한 로지스틱 회귀 파라미터 – Study 303

Parameters	Estimate	SE	OR	95% CI OR	p-value
Intercept	0.674	0.513	-	-	0.189
AUC_{ss} of maribavir – increment of 10 µg*h/mL	-0.0254	0.0114	0.975	(0.953, 0.997)	0.0267
TE CMV mutation conferring resistance to maribavir [N=44]	-4.60	1.03	0.0101	(0.00133, 0.0766)	<0.001
CD4+CD69+ cell count at baseline					
≥ 0.5 - <2 [N=42]	1.92	0.648	6.85	(1.92, 24.4)	0.00298
≥2 [N=12]	1.27	0.887	3.57	(0.628, 20.3)	0.151
Not reported [N=151]	0.718	0.484	2.05	(0.7194, 5.30)	0.138

2) WEEK 8 에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거 및 증상 조절 그리고 WEEK 16까지 유지 (주요 2차 평가변수)

Figure 20 로지스틱 회귀: AUC_{ss}의 함수로서 Week 8에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거 및 증상 조절 그 후 Week 16까지 유지의 확률 – Study 303

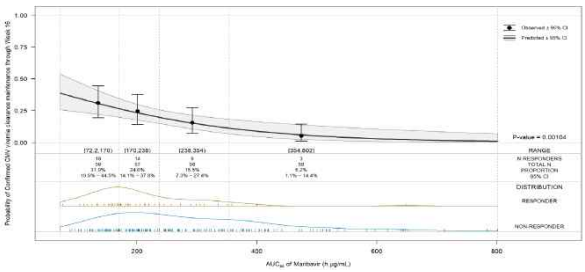


Table 40 Week 8에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거 및 증상 조절 그 후 Week 16까지 유지에 대한 로지스틱 회귀 파라미터 – 주요 2차 평가변수 – Study 303

Parameters	Estimate	SE	OR	95% CI OR	p-value
Intercept	0.222	0.767	-	-	0.772
AUC_{ss} of maribavir – increment of 10 µg*h/mL	-0.0695	0.0184	0.933	(0.900, 0.967)	<0.001
CD8+CD69+ cell count at baseline					
≥0.5 - <2 [N=28]	0.232	0.899	1.26	(0.216, 7.34)	0.797
≥2 [N=29]	2.54	0.841	12.7	(2.44, 66.0)	0.00253
Not reported [N=151]	0.687	0.727	1.99	(0.478, 8.26)	0.345
CMV DNA level at baseline					
Intermediate/High [N=80]	-1.26	0.499	0.282	(0.106, 0.752)	0.0114
Solid Organ Transplant (SOT) [N=140]	-0.945	0.404	0.389	(0.176, 0.857)	0.0192

요약하면, 마리바비르 노출과 1차 및 주요 2차 평가변수 간에 통계적으로 유의한 음의 관계가 관찰되었다. 이러한 뚜렷한 음의 관계는 신중하게 해석되어야 한다. 4번째 사분위에서 낮은 비율의 반응자가 1차 유효성 평가변수에 대해 음의 노출-반응 관계를 유도했고, 주요 2차 유효성 평가변수에 대한 반응자의 수가 적었다. OR이 1에 가깝다는 점을 고려하여, 마리바비르 노출과 유효성 반응의 확률 간에 이러한 관계는 임상적으로 유의하거나 유의미하지 않은 것으로 간주된다.

② 노출-안전성 분석

회귀 분석을 바탕으로, 마리바비르 Cavg와 미각 장애의 확률 간에 음의 노출-반응 관계가 관찰되었고, 반면에 마리바비르 Cmax, ss와 피로의 확률 및 마리바비르 AUCss와 SAE의 확률 간에는 양의 노출-반응 관계가 관찰되었다(p-값 <0.05). 그러나 오즈비가 모두 1에 가까웠기 때문에(OR; 범위 0.936 ~ 1.09), 이러한 TEAE/SAE와 마리바비르 노출 간에 겉보기 연관성이 임상적으로 유의하거나 유의미한 것으로 간주되지 않는다. 빈도, 중증도 또는 특별 관심에 기반하여, 오심, 설사, 구토, 호중구감소증, 바이러스 감염, 빈혈, 신장애, 면역억제제 약물 농도 수준 증가 또는 혈소판감소증을 포함한 기타 AE 중 마리바비르 노출과 유의한 관계가 있는 것은 없었다.

- QT 시험

400mg BID 투여 후 $C_{ss,max}$의 약 2배 노출을 제공하는 1200mg 초과치료 용량까지 모든 시점에서 ddQTcIb에 대한 단측 90% CI의 상한이 10 msec 보다 낮았기 때문에 **심장재분극에 유의한 영향을 미치지 않음**을 입증하였다. 또한 ddQTcIb 또는 ddQTcF와 혈장 농도의 관계에 대한 PK/PD 분석에 기반하여 마리바비르 및 대사체 농도 증가 시 QTc 간격 증가는 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

Table 2. 마리바비르의 유효성을 뒷받침하는 임상시험

Study No.	Study Design	Treatments Administered	Study Population	No. of Subjects Enrolled/treated
Pivotal Phase 3 Study				
SHP620-303	Phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled CMV infection must have been refractory and possibly resistant to at least 1 of available anti-CMV agents (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet or cidofovir)[a] Randomization: 2:1 ratio to maribavir or active control Randomization was stratified by transplant type (HSCT or SOT) and screening whole blood or plasma CMV DNA concentration (viral load high, intermediate, low) Treatment duration was 8 weeks Post-treatment follow-up was 12 weeks	Maribavir 400 mg BID or investigator-assigned anti-CMV treatment	Subjects ≥12 years of age who had received either HSCT or SOT. Had documented CMV infection that was refractory and possibly resistant to ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir (Table 3)	Total enrolled: 352 Maribavir 400 mg: 234 IAT: 116
Supportive Phase 2 Studies				
SHP620-202	Phase 2, multicenter, randomized, dose-ranging parallel-group Subjects were randomized in a 1:1:1 ratio Randomization was stratified by transplant type (SCT or SOT) Treatment duration was up to 24 weeks Post-treatment follow-up duration was 12 weeks At Weeks 3 and 6, minimum virologic responses were required for treatment to continue[b]	Maribavir 400 mg BID, 800 mg BID, 1200 mg BID	Subjects ≥12 years of age who had received either SCT or SOT. Had documented CMV infection that was refractory and possibly resistant to prior CMV treatment (Table 3)	Total enrolled: 120 Maribavir 400 mg: 40 Maribavir 800 mg: 40 Maribavir 1200 mg: 40
SHP620-203	Phase 2, multicenter, randomized, dose-ranging parallel-group Subjects were randomized in a 1:1:1:1 ratio Randomization was stratified by transplant type (SCT or SOT) Treatment duration was up to 12 weeks Post-treatment follow-up duration was 12 weeks At Weeks 3 and 6, minimum virologic responses were required for treatment to continue[b]	Maribavir 400 mg BID, 800 mg BID, 1200 mg BID or Valganciclovir	Subjects ≥18 years of age who had received either SCT or SOT. Had a CMV infection that was not known to be resistant to ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, or cidofovir based on genotypic evidence (Table 3)	Total enrolled:161 Maribavir 400 mg: 40 Maribavir 800 mg: 40 Maribavir 1200 mg: 39 Valganciclovir: 40

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">§ pivotal 시험(Study 303) 2016.12.22.~2020.8.17.(데이터마감일)</td></tr>
<tr><td colspan="5">A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir. ☛ 신청 적응증과 일치함</td></tr>
<tr><td>3상
(94개 시험기관)</td><td>앞서 진행한 치료에 불응성 및/또는 내성이 있는 감염이 있는 이식 수여자를 포함하여 CMV 감염이 있는 이식 수여자 351명
IAT(대조군) 117명,
Maribavir(시험군) 235명</td><td>마리바비르 400mg BID
IAT(간시클로버, 발간시클로버, 포스카르넷, 시도포비어 중 1 또는 2개 투여)
8주간 투여(3주간 IAT 투여 후 마리바비르 투여군으로 전환 평가하여 8주까지 투여)</td><td><u>1차 유효성</u>
8주이후 기저대비 혈장중 CMV viremia clearance (COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® CMV Test)
: viremia CL는 CMV DNA 농도가 LLOQ(<137 IU/mL) 미만으로 정의
<u>2차 유효성</u>
8주차 CMV viremia clearance와 함께 증상조절 및 8주 이후까지 치료효과의 유지

<u>안전성</u>
AE, SAE, 혈청화학, 활력징후, 신체검사등</td><td><u>1차유효성평가</u>
• 불응성인(내성여부 상관없이) 치료시작 8주 이후 확정된 CMV viremia clearance 가 달성된 비율이 IAT와 비교할 때 우월하였음. IAT 치료대상자보다 마리바비르 치료대상자에서 2배 이상의 치료효과가 나타났음. (마리바비르 치료시 55.7%, IAT 치료시 23.9%)
Table 22. Primary Efficacy Endpoint Analysis: Confirmed CMV Viremia Clearance at Week 8 by Treatment Group (Randomized Set)
<table><tr><th>CMV Viremia Clearance Response</th><th>IAT (N=117) n (%)</th><th>Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)</th></tr><tr><td>Overall</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Responders</td><td>28 (23.9)</td><td>131 (55.7)</td></tr><tr><td>Nonresponders</td><td>89 (76.1)</td><td>104 (44.3)</td></tr><tr><td>Unadjusted difference in proportion of responders (95% CI)[a]</td><td></td><td>31.8 (21.81, 41.82)</td></tr><tr><td>Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)[b]</td><td></td><td>32.8 (22.80, 42.74)</td></tr><tr><td>p-value: adjusted[b]</td><td></td><td><0.001</td></tr><tr><td>p-value: Homogeneity across strata[c]</td><td></td><td>0.598</td></tr></table>• CMH test 적용하여 층화요인(이식의 종류(SOT vs HSCT), CMV DNA 바이러스로드 그룹화(저/중고))으로 보정 후에도 치료군간 반응자 비율의 차이는 마리바비르에 우호적으로 높은 통계적 유의성을 보임(32.8%; 95% CI: 22.80, 42.74, p<0.001).
• 민감도분석 수행
• 하위군 분석

<u>2차유효성평가</u>
• 8주차 CMV viremia clearance와 함께 증상조절 및 16주까지 치료효과의 유지에 대해 18.7%의 대상자가 치료효과 유지되는 것을 확인하였다.(IAT군, 10.3%) 군간 반응자의 비율에서 치료효과의 차이(95% CI)는 9.5(2.02,16.88; p=0.013)이었다.
Table 28. Analysis of Key Secondary Endpoint of Achieving Confirmed CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Followed by Maintenance through Week 16 by Treatment Group (Randomized Set)
<table><tr><th>CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Response</th><th>IAT (N=117) n (%)</th><th>Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)</th></tr><tr><td>Overall</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Responders</td><td>12 (10.3)</td><td>44 (18.7)</td></tr><tr><td>Nonresponders</td><td>105 (89.7)</td><td>191 (81.3)</td></tr><tr><td>Unadjusted difference in proportion of responders (95% CI)[a]</td><td></td><td>8.5 (1.04, 15.89)</td></tr><tr><td>Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)[b]</td><td></td><td>9.5 (2.02, 16.88)</td></tr><tr><td>p-value: Adjusted[b]</td><td></td><td>0.013</td></tr><tr><td>p-value: Homogeneity across strata[c]</td><td></td><td>0.312</td></tr></table>• (관심 시점 이전에 대체(비연구) 항 CMV 요법을 시작한 피험자는 무반응자로 계산) 연구 9주차에서 12주차 및 20주차까지 CMV 바이러스혈증 제거 및 CMV 감염 증상 조절 유지, 연구지정치료를 받은지 8주 후 확인된 CMV 바이러스혈</td></tr>
<tr><td colspan="4"><주요 선정/제외기준>
선정기준
2. 조혈모세포이식 또는 고형장기이식을 받은 자
3. 전혈 또는 혈장에서 CMV 감염 이력이 문서화된 환자로 스크리닝 값이 1일 이상 간격으로 연속 2회 측정 시 전혈에서 2730 IU/mL 이상이거나 혈장에서 910 IU/mL 이상인 환자. (CMV DNA qPCR 정량 또는 이와 동등한 정량이 가능한 지역 또는 중앙 검사실 결과) <이하생략>
4. 대상자는 현재의 CMV 감염을 가지고 있어야 하며, 4개의 항 CMV 치료제의 가장 최근 투여에서 불응성임. 불응성(refractory)은 IV 간시클로버, 경구 발간시클로버, IV 포스카르넷, 또는 IV 시도포비어의 14일 또는 그 이상 치료기간에도 불구하고 1 log 10 이상 감소 달성 실패가 문서화된 것으로 정의함. 내성과 관련된 간시클로버/발간시클로버, 포스카르넷 및/또는 시도포피어에 대한 1개 이상의 CMV 유전적 변</td><td></td></tr>
</table>

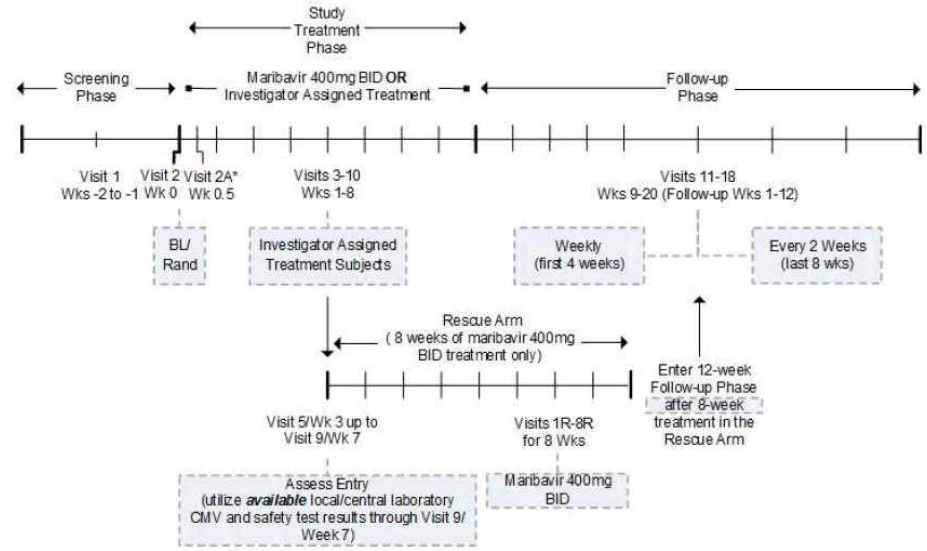
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
이 기준을 충족함. 제외기준 1. 이전 항 CMV 치료에 부적절한 부착(?)으로 인해 불응성 또는 내성을 고려해야 하는 CMV 감염 2. 연구 치료 시작 시점에 CMV 외의 다른 상황으로 간시클로버, 발간시클로버, 포스카르넷 또는 시도포비어 투여가 요구되지 **않는** 사람(예를 들어, HSV 동시감염) 또는 마리바비르 동시투여가 필요하지 **않은** 사람. (NOTE: 연구치료로서 항바이러스제(간시클로버, 발간시클로버 또는 포스카넷)을 지속하지 않는 대상자, 연구약을 처음 투여받기 전에 중단해야한다. 만약 현재 시도포비어로 치료중이고, 다른 항 CMV 치료에 승인된 환자는 무작위배정(visit 2, day 0 해당) 최소 14일 이전에 중단해야한다. 3. 연구치료 시작 시점에 레플루노마이드, 레테르모비르 또는 아르테수네이트를 투여받지 않아야 한다. 레플루로마이드 투여받고 있는 대상자는 무작위배정(visit 2, day 0 해당) 최소 14일 이전에 중단해야한다. 레테르모비르는 연구치료 투약 전 최소 3일전에 중단해야 한다. 아르테수네이트를 투여받고 있는 대상자는 연구치료 투약 전에 중단해야 한다. 6. CMV 질환이 중추신경계를 포함한 침습(CMV retinitis 포함)이 없어야 한다. 7. HIV 양성인 사람. 3개월 이내 HIV 음성이어야 함 11. 이전에 마리바비르를 투여받은 사람 12. 이전에 항CMV 치료(임상시험약)를 받거나 백신투여한 사람 14. 비멜라노마 피부암을 제외한 활성 악성종양이 있는 대상자는 제외함. 조혈모세포이식을 받은 대상자와 악성종양의 재발 또는 진행을 경험한 대상자(연구자 판단). 15. 만성 C형간염 환자				증 제거 달성, 연구배정치료 8주후 확인된 CMV 바이러스 혈증 제거 및 CMV 감염증상 조절 달성 • CMV 바이러스 혈증 재발 • 모든 원인 사망률: 구조치료 또는 대체항CMV 치료의 사용에 관계없이 분석되었음. <u>약물동태학</u> • 8주동안 마리바비르 400mg을 BID 경구투여한 후 2~4시간의 혈장PK 농도는 모든 방문에 걸쳐 비슷했으며, 평균값의 범위는 16.4~21.1 ug/mL이었다. 1주, 4주 및 8주의 기하평균 Cmin은 각각 5.86, 5.17 및 4.69 ug/mL로 추정되었다. 구조요법 대상자에서 1주, 4주 및 8주에는 각각 6.26, 4.36 및 3.55 ug/mL이었다. 기하평균 %CV(변동계수) 값은 97.2~197.9%으로 혈장 마리바비르 Cmin 노출의 높은 피험자간 변동성이 관찰되었다. 1차 및 2차 유효성 종말점의 로지스틱 회귀분석에 따라 평균 Cmin과 이러한 유효성 종점 사이의 음의 관계가 통계적 유의수준($p<0.05$)에서 확인되었다. 그러나 부정적인 관계가 임상적으로 의미있지는 않았다. 이식 유형 및 기준선 CMV DNA 바이러스 부하의 계층화 요인을 조정한 후 로지스틱 회귀분석을 반복하였을 때에도 유사한 결과가 관찰되었다. 결론적으로 Cmin과 CMV 바이러스혈증반응 사이에 임상적으로 의미있는 관계는 확인되지 않았다. <u>안전성</u> • 전체 임상 개발 프로그램에 걸쳐 마리바비르는 우수한 안전성 및 내약성 프로파일을 갖고 있는 것으로 나타났다. 1200 mg BID까지 용량과 24주까지 기간에서 임상적으로 유의한 호중구감소증 또는 신독성과 관련이 없었다. o AESI 분류로서 호중구감소증은 간시클로버/발간시클로버 치료군 시험대상자의 39.3%에 비해 마리바비르 치료군 시험대상자의 10.3%에서 보고되었다. o 신장장애 TEAE는 포스카네트 치료군 시험대상자(31.9%)와 비교하여 마리바비르 치료군 시험대상자(15.8%)에서 약 절반 정도 비율로 보고되었다. 이 차이는 포스카네트 치료군 시험대상자

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				의 27.7%와 비교하여 마리바비르 치료군 시험대상자의 2.1%에서 신장 장애 관련 TEAE와 관련이 있는 것으로 나타났다. • 마리바비르 치료군 시험대상자는 주로 이상미각의 TEAE로 인하여 치료 관련 TEAE 비율(시험자에 따라)이 높았다(마리바비르: 60.3%; IAT: 49.1%). SAE 및 중증 TEAE는 마리바비르 치료군의 치료 노출 기간이 더 길었음에도 불구하고 마리바비르 치료군보다 IAT 치료군에서 더 빈번하게 발생하였다. • 치료군 간에 TEAE 발생률의 최대 차이는 이상미각의 AESI 분류에 대한 것이었다: 마리바비르: 46.2%; IAT: 4.3%. • 이러한 이상미각은 마리바비르 투여중단을 거의 초래하지 않았다(0.9%). 이상미각을 경험한 대부분의 시험대상자의 경우, 시험대상자가 치료 중이거나(37%) 치료 중단 후 중앙값 7일(범위: 2 ~ 15일) 이내에 사건이 소실되었다.

<시험설계>

- 다기관, 무작위배정, **공개, 활성 대조** 중추적 시험
- HSCT 및 SOT 수여자이며 간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카르네트, 시도포비어에 불응성인 CMV 감염(하나 이상의 항CMV 제제에 확인된 내성이 있는 CMV 감염 포함)이 있는 환자에서 IAT 대비 마리바비르 치료의 유효성을 평가
- 일차목적: **이전 항CMV 치료에 불응성**(내성은 있거나 없음)인 **이식 수여자에서 제8주의 종료 시점에 CMV 바이러스혈증 청소를 달성**하는 데 대한 IAT 대비 마리바비르의 유효성을 비교
- 공개시험으로 편향 완화하기 위한 여러 방법 적용됨. ① 고정된 시점에서 일차 유효성 분석 실시, ② 민감성 분석 수행: 일차 유효성 평가변수를 임상적으로 유의미한 하위군(HSCT 대 SOT, 베이스라인 CMV 내성 관련 아미노산 치환(RAS) 존재여부, 조직 침습적 질환/CMV 증후군 평가, 다양한 바이러스 수치 수준별 결과 평가) 분석함
- IAT 요법 실패 시 구제요법 포함됨
- 층화요인: 이식유형(HSCT 또는 SOT), 정량적 CMV DNA 농도(높은/중간/낮은 수치)

Figure 1. Study 303의 시험 설계



BID=twice daily; BL=baseline; CMV=cytomegalovirus; R=rescue; RAND=randomized; wks=weeks

*Visit 2A/A(R) was only required for subjects who were taking tacrolimus, cyclosporine, everolimus, or sirolimus at Visit 2/2R.

<유효성>

• 1차 유효성 평가변수: 시작 후 고정된 시점(8주) 치료 단계 후에서의 CMV 바이러스혈증 청소

- CMV 바이러스 혈증은 이식수여자의 CMV 질환발생 및 사망을 예측하는 것으로 나타났으며, CMV 약물 개발 및 국제 CMV 치료 지침에 포함됨
- CMV 바이러스혈증에 대한 예방 또는 선제적 요법은 CMV 질환을 예방하며, 바이러스혈증의 억제는 CMV 질환의 임상적 해소와 관련되고, HSCT 수여자의 CMV 예방요법은 사망률 감소와 관련됨.

Table 8. 치료군별 제8주의 CMV 바이러스혈증 청소 확인 반응(무작위배정군) – Study 303

CMV Viremia Clearance Response	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)
Overall		
Responders	28 (23.9)	131 (55.7)
Nonresponders	89 (76.1)	104 (44.3)
Unadjusted difference in proportion of responders (95% CI)[a]		31.8 (21.81, 41.82)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)[b]		32.8 (22.80, 42.74)
p-value: adjusted[b]		<0.001
p-value: Homogeneity across strata[c]		0.598

• 일차 평가변수의 주요 민감도 분석

- 시험 중단 시점에 CMV 바이러스혈증 청소 확인 기준을 충족한 시험대상자를 반응자로 포함한 분석
- 시험 배정 치료 시작 72시간, 7, 14, 21 또는 28일 내에 조기 치료 중단을 제외한 분석
- 치료 단계 중 어떤 시점에든 CMV 바이러스혈증 청소가 확인된 시험대상자를 반응자로 포함한 분석
- IAT군에서 대체 항CMV 치료의 시작 후 CMV DNA 수준을 포함한 분석
- 무작위배정에 사용된 층화 인자에 기반한 분석
- 시험 치료를 8주간 투여한 시험대상자 세부군 분석
- 베이스라인 중앙 실험실 CMV DNA가 >LLOQ인 시험대상자를 포함한 분석
- 베이스라인 중앙 실험실 CMV DNA가≥ 910 IU/mL인 시험대상자를 포함한 분석

Table 9. 일차 유효성 평가변수의 민감성 분석(무작위배정군) – **Study 303**

Description of Sensitivity Analysis CMV Viremia Clearance Response	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)
Analysis that includes subjects who met the criteria of confirmed CMV viremia clearance at the time of study discontinuation as a responder[a,b]		
N	117	235
Responders	39 (33.3)	137 (58.3)
Nonresponders	78 (66.7)	98 (41.7)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		26.1 (15.61, 36.67)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Analysis including subjects with confirmed CMV viremia clearance at any time during the treatment phase as a responder[a,b,d]		
N	117	235
Responders	61 (52.1)	174 (74.0)
Nonresponders	56 (47.9)	61 (26.0)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		23.6 (13.18, 33.93)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Analysis including CMV DNA levels after start of alternative anti-CMV treatment in the IAT group[a]		
N	117	235
Responders	41 (35.0)	131 (55.7)
Nonresponders	76 (65.0)	104 (44.3)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		21.7 (11.02, 32.48)
p-value: adjusted[a]		<0.001
Analysis of subset of subjects who received 8 weeks of study treatment		
N	37	183
Responders	22 (59.5)	129 (70.5)
Nonresponders	15 (40.5)	54 (29.5)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		10.2 (-7.01, 27.41)
p-value: adjusted[c]		0.245
Analyses excluding early discontinuations[a,b,e]		
Subjects on treatment **72 hours** after initiating treatment, n	116	233
Responders	28 (24.1)	131 (56.2)
Nonresponders	88 (75.9)	102 (43.8)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		33.1 (23.08, 43.12)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Subjects on treatment **7 days** after initiating treatment, n	113	232
Responders	28 (24.8)	131 (56.5)
Nonresponders	85 (75.2)	101 (43.5)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		32.6 (22.47, 42.79)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Subjects on treatment **14 days** after treatment initiation, n	98	224
Responders	28 (28.6)	131 (58.5)
Nonresponders	70 (71.4)	93 (41.5)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		30.8 (19.87, 41.81)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Subjects on treatment **21 days** after treatment initiation, n	80	217
Responders	27 (33.8)	131 (60.4)
Nonresponders	53 (66.3)	86 (39.6)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		27.5 (15.34, 39.75)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Subjects on treatment **28 days** after treatment initiation, n	65	214
Responders	25 (38.5)	131 (61.2)
Nonresponders	40 (61.5)	83 (38.8)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		23.4 (9.90, 36.94)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Analysis based on stratification factors used for randomization		
N	117	235
Responders	28 (23.9)	131 (55.7)
Nonresponders	89 (76.1)	104 (44.3)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		31.8 (21.86, 41.76)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Analysis including subjects with baseline central lab CMV DNA >LLOQ		
N	109	225
Responders	27 (24.8)	124 (55.1)
Nonresponders	82 (75.2)	101 (44.9)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		31.2 (20.85, 41.54)
p-value: adjusted[c]		<0.001
Analysis including subjects with baseline central lab CMV DNA ≥910 IU/mL		
N	88	182
Responders	22 (25.0)	94 (51.6)
Nonresponders	66 (75.0)	88 (48.4)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)		27.4 (15.86, 38.98)
p-value: adjusted[c]		<0.001

: 다변량 회귀분석의 결과는 일차 분석의 결과를 뒷받침하며, **IAT 대비 마리바비르의 전체 치료 유익성이 통계적으로 매우 유의함을 입증**하였다($p<0.001$). 마리바비르는 베이스라인 내성이 있는 시험대상자에서 IAT에 비해 상당히 우월하였으며(보정된 교차비: 7.97, 95% CI: 3.850, 16.493) 베이스라인 내성이 없는 시험대상자에서 우월성의 경향을 입증하였다(보정된 교차비: 1.72, 95% CI: 0.745, 3.986). IAT군에서 베이스라인 내성이 없는 시험대상자의 수가 제한적임에 주의해야 한다(N=34).

: 최종 모델은 다음 공변량 또는 상호작용을 동반한 공변량을 유의성 수준 0.05로 식별하였다: 고정변수인 치료, 이식 유형(HSCT 대 SOT), 베이스라인 바이러스 수치(중간/높음 대 낮음)에 추가로 베이스라인 내성 상태(예, 아니요), 등록 지역(북아메리카, 유럽/아시아), 치료와 베이스라인 내성 상태 간의 상호작용, 이식 유형과 등록 지역 간의 상호작용

- 주요 2차 평가변수: 복합평가변수로 바이러스혈증 청소 및 조직 침습적 질환/CMV 증후군 증상의 개선을 포함하며, 20주 추적관찰기간 종료시점까지 치료 중단 후 관찰된 반응 평가

Table 10. 치료군별 CMV 바이러스혈증 청소 확인 및 CMV 감염 증상 조절 도달 후 제16주까지 유지의 주요 이차 평가변수 분석(무작위배정군) – **Study 303**

CMV Viremia Clearance and CMV Infection Symptom Control Response	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)
Overall		
Responders	12 (10.3)	44 (18.7)
Nonresponders	105 (89.7)	191 (81.3)
Unadjusted difference in proportion of responders (95% CI)[a]		8.5 (1.04, 15.89)
Adjusted difference in proportion of responders (95% CI)[b]		9.5 (2.02, 16.88)
p-value: Adjusted[b]		0.013
p-value: Homogeneity across strata[c]		0.312

- 주요 이차 평가변수의 민감성 분석: 중단 시점에 CMV 바이러스혈증 청소 및 CMV 감염 증상 조절을 달성한 시험대상자를 반응자로 포함하는 분석 결과, 결과에 영향을 미치지 않았다. 마리바비르 치료 시험대상자는 IAT에 비하여 제8주의 CMV 바이러스혈증 청소 및 CMV 감염 증상 조절과 제16주까지의 유지를 더 높은 비율로 달성하였다(보정 차이: 9.0%, 95% CI: 1.43, 16.57). IAT군의 시험대상자를 제8주 전에 대체적인 항CMV 치료를 투여했느냐와 무관하게 반응자로 포함한 결과 주요 이차 평가변수에서의 10.3%에서 본 민감성 분석의 12.8%로 IAT군의 반응자 수가 증가하였다. 그럼에도 불구하고 마리바비르군의 반응자 비율은 대체적인 항CMV 치료의 사용에 대하여 이러한 보정이 이루어지지 않았을 경우에도 IAT군의 반응자 비율보다 수치적으로 높게 유지되었다(18.7% 대 12.8%).
- 시간 경과에 따른 EAC 확인한 CMV 증상조절: 제8주 시점에 EAC는 증상성 CMV에 대하여 마리바비르 치료 시험대상자 16/21명(76.2%)에서 해소 또는 개선, 마리바비르 치료 시험대상자 5/21명(23.8%)의 경우 변화 없음, 모든 마리바비르 치료 시험대상자에서 증상 악화 없음으로 확인하였다. IAT군의 경우 EAC는 제8주에 조직 침습적 질환/CMV 증상의 해소 또는 개선을 시험대상자 5/8명(62.5%), 변화 없음을 1/8명(12.5%), 악화를 2/8명(25.0%)에서 확인하였다. 베이스라인 시점에 증상성 CMV 감염이 있었던 제8주의 모든 일차 평가변수 반응자는 제8주에 CMV 증상이 해소 또는 개선되었으며, 이는 바이러스혈증이 CMV 질환의 유효한 생체표지자임을 추가로 확인하였다. 바이러스혈증 청소가 달성되었을 시, CMV 증상은 개선 또는 해소되었다. 베이스라인 후에 EAC는 **21명의 시험대상자에서 새로 발생한 증상성 CMV 감염 22건**을 확인하였으며(마리바비르: 14명[6.0%]; IAT: 7명[6.0%]), 새로운 증상성 CMV 감염 발생은 치료기간(12주) 이후 발생하였다.

Table 11. 증상성 CMV 감염의 베이스라인 후 신규 발생 요약(무작위배정군) – Study 3030

	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)
EAC-confirmed new onset CMV disease postbaseline	7 (6.0%)[a]	14 (6.0%)
Week 8	5 (4.3%)	7 (3.0%)
Week 12	1 (0.9%)	5 (2.1%)
Week 16	2 (1.7%)	1 (0.4%)
Week 20	0 (0.0%)	1 (0.4%)

• 기타 관심대상 이차평가변수: 사전 명시되었고, 통계적으로 분석됨
- 시험에서 배정한 치료를 8주간 투여한 후 CMV 바이러스혈증 청소 확인의 달성 및 제12, 16, 20주까지의 유지
- 시험에서 배정된 치료를 8주간 투여한 후 CMV 바이러스혈증 청소 확인 및 CMV 감염 증상 조절 및 시간에 걸친 효과 유지(즉, 제12, 16, 20주)
- 제8주 종료 시점, 제12주 및 제20주까지 CMV 바이러스혈증 청소 및 CMV 감염 증상 조절의 유지(시험에서 배정한 치료가 규정된 8주 요법 종료 전에 중단되었는지 여부와 무관함)

<결과>

: 8주에 CMV 바이러스혈증 청소 및 CMV 감염증상 조절을 달성하고, 12주 및 20주의 비치료기간까지 유지된 반응자 비율은 마리바비르군에서 약 2배 더 높았고, 추적관찰 기간과 무관하였다.
- 8주에 CMV 감염증상 조절: 마리바비르군 131/235명(55.7%), IAT군 28/117명
- 12주까지 반응 지속: 마리바비르군 53/235명(22.6%), IAT군 12/117명(10.3%), 반응자 비율 보정 차이(95% CI)는 13.5(5.84, 21.17)
- 20주까지 반응 지속: 마리바비르군 43/235명(18.3%), IAT군 11/117명(9.4%), 반응자 비율 보정 차이(95% CI)는 9.8(2.58, 17.06)
- 치료 효과 최대 소실은 8주 치료완료 후 12주 방문 사이 비치료 기간에 발생: 마리바비르군 55.7%에서 22.6%, IAT군 23.9%에서 10.3%로 감소
- 12주부터 20주까지 치료효과 소실은 미미함: 마리바비르군 22.6%에서 18.3%, IAT군 10.3%에서 9.4%로 감소)

- <u>CMV 바이러스 혈증의 재발</u>: 중앙 전문 실험실에서 평가하였을 때 바이러스혈증 청소 확인 달성 후 최소 5일 간격으로 2개 연속 혈장 검체에서 혈장 CMV DNA 농도가 ≥LLOQ인 것으로 정의

• 시험 기간별 CMV 바이러스혈증의 재발

• 치료 시 및 비치료 시의 CMV 바이러스혈증의 재발

• 실험실 정의에 의한 재발(즉, CMV DNA에만 기초함), 특히 제8주 전의 재발은 통상적인 바이러스 수치 기복으로 인해 임상적으로 유의미하지 않을 수 있다. 따라서 재발은 제8주에 CMV 바이러스혈증 청소가 있으며(즉, 일차 유효성 평가의 요건을 충족한 자) 제8주 이후에 대체 치료를 투여한 시험대상자에서 평가되었다. 본 분석은 추가적인 항CMV 치료의 필요성과 바이러스혈증 재발을 결합하므로 임상적으로 유의한 재발을 나타낸다

<결과>

: 시험 첫 8주중 바이러스혈증 재발: 마리바비르군 33/184명(17.9%), IAT군 8/65명(12.3%)

- 항상 임상적으로 유의하지는 않았으며, 환자는 다수의 의사가 중요하지 않다고 간주하는 바이러스 수치의 일시적인 기복을 경험할 수 있음.

: 추적관찰 중 재발: 마리바비르군 71/184명(38.6%), IAT군 14/54명(21.5%)

: 대체 항CMV 치료가 필요한 추적관찰 중 재발: 마리바비르군 34/131명(26.0%), IAT군 10/28명(35.7%)

• 일차 평가변수 하위군 분석

- 이식 유형(SOT, HSCT, 신장 이식)
- CMV DNA 바이러스 수치(높음/중간, 낮음)
- EAC가 판정한 베이스라인 시점의 증상 상태(증상 또는 무증상)
- 중앙 실험실 결과에 따라 간시클로비르/포스카르네트/시도포비어에 대한 내성과 관련된 RAS의 존재(예, 아니요)
- 연령군
  - ≥만 18~<만 45세
  - ≥만 45~<만 65세
  - ≥만 65세
- 등록 지역(북아메리카, 유럽, 아시아)
- 성별(남성, 여성)
- 이전 항림프세포 사용(예, 아니요)
- 마리바비르 대 개별 IAT 유형

Figure 5. 치료군별 제8주의 CMV 바이러스혈증 청소 확인 반응의 하위군 분석 숲 도표(무작위배정군) – Study 303

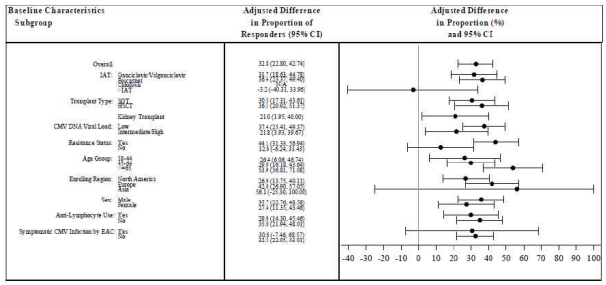
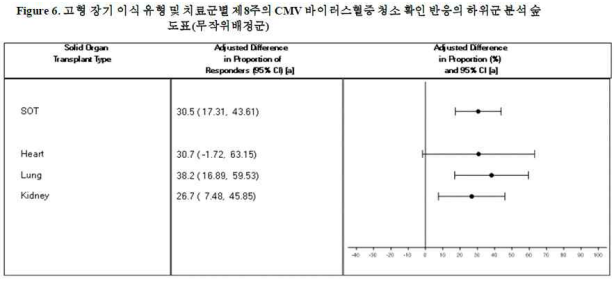
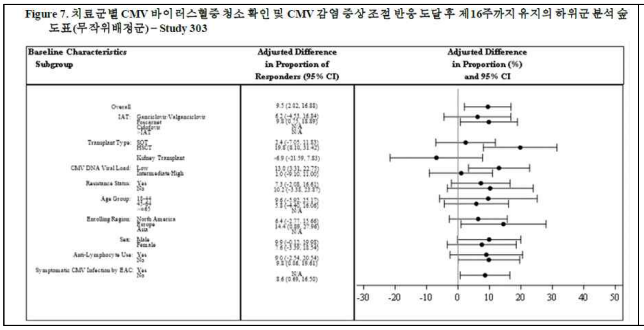


Figure 6. 고형 장기 이식 유형 및 치료군별 제8주의 CMV 바이러스혈증 청소 확인 반응의 하위군 분석 숲 도표(무작위배정군)





<안전성>

① 이상사례

전체적으로, 마리바비르는 현재 이용 가능한 항 CMV 요법(간시클로비르/발간시클로비르, 포스카넷 및 시도포비르)보다 치료 제한 독성이 낮고 안전성 프로파일은 더 유리하여 CMV 관련 이환율이 유의한 시험대상자군에서 치료 기간이 늘어났다. 마리바비르군 시험대상자는 IAT군 시험대상자보다 시험 할당 치료에 약 50% 더 노출되었다: 평균(SD) 노출은 시험 할당 치료에 최초 노출과 최종 노출 사이의 일수에 기초하여 마리바비르군이 52.5(11.81)일이고 IAT군이 36.0(18.06)일이었다. 시험 할당 치료에 실제로 노출된 일수에 기초한 노출은 IAT보다 마리바비르에서 50% 더 길었다: 평균(SD) 노출은 마리바비르군이 48.6(13.82)일이고 IAT군이 31.2(16.91)일이었다. 이 노출의 차이는 두 치료군에서 AE 발생률을 비교하여 판단해야 한다. 노출 기간의 차이에도 불구하고 사망, SAE 및 중증 TEAE 발생률은 치료군 간에 비슷하였다.

마리바비르군 시험대상자의 거의 절반은 마리바비르 치료 동안 미각장애(이상미각)을 경험하였다. 그러나 이 사건으로 인해 치료를 중단한 마리바비르군 시험대상자는 1.0% 미만이었다. 따라서 이상미각은 치료 제한 독성이 아니다. 미각장애 사건은 중대하지 않고 강도 면에서 1등급 또는 2등급이었으며 치료 중에 또는 치료 중단 후 7일(범위: 2 ~ 15일)의 중앙값 이내에 소실되었다.

데이터 요약

- 이식후 분석군에서 예상된 바와 같이 두 치료군에서 **시험대상자의 대부분**은 치료 관찰 기간 동안 적어도 1건의 TEAE를 보고하였다**(마리바비르: 97.4%; IAT: 91.4%).**
- 마리바비르군과 IAT군에서 치료 관찰 기간 동안 **치료후 발생한 SAE를 보고한 시험대상자 비율은 비슷하였다(마리바비르: 38.5%; IAT: 37.1%). 관련 SAE의 발생률은 IAT군 시험대상자에 비해 마리바비르군 시험대상자에서 더 낮았다(마리바비르: 5.1%; IAT: 14.7%).** 마리바비르군과 IAT군에서 치료 관찰 기간 동안 치료후 발생한 **치명적 SAE를 보고한 시험대상자 비율은 비슷**하였다**(마리바비르: 6.8%; IAT:5.2%).** 치명적 SAE는 각 치료군에서 1명에 대해 치료와 관련이 있다고 보고되었다(각각 0.4% 및 0.95%).
- **TEAE로 인한 치료 중단은** 시험 할당 치료의 중단을 초래한 모든 TEAE(IAT: 31.9%; 마리바비르: 13.2%) 및 시험 할당 치료의 중단을 초래한 관련 TEAE(IAT:23.3%; 마리바비르: 4.7%)의 경우 **마리바비르군보다 IAT군에서 더 빈번하게 발생**하였다. 시험 할당 치료의 중단을 초래한 치료후 발생한 SAE에 대해서 비슷한 패턴이 관찰되었다(SAE의 경우 IAT: 14.7%, 마리바비르: 8.5% 및 관련 SAE의 경우 IAT: 7.8%; 마리바비르 2.1%).
- **치료 관련 TEAE(시험자에 따라)는 IAT군 시험대상자보다 마리바비르군 시험대상자에서 더 높은 비율로 발생하였다(마리바비르: 60.3%; IAT: 49.1%).** 치료 관련 TEAE에서 관찰된 이 차이는 **이상미각 TEAE 보고에 의해 크게 유도된 것**인데 이 사건은 마리바비르군에서 더 유병률이 높았으며 **대부분 경도였고 중례의 대부분은 조기 치료 중단을 초래하지 않았다.**
- AESI 분류로서 **호중구감소증**의 발생률은 IAT로서 **간시클로비르/발간시클로비르를 투여받은 시험대상자(39.3%)보다 마리바비르군 시험대상자(10.3%)에서 더 낮았다.**

- 신장애와 관련된 선택된 TEAE 발생률은 IAT로서 **포스카넷을 투여받은 시험대상자(15/47명[31.9%])보다 마리바비르군 시험대상자(37/234명[15.8%])에서 더 낮았는데** 특히 치료 관련 신장애의 경우 그러하였다(마리바비르: 5/234명[2.1%]; 포스카넷: 13/47명[27.7%]). 어느 치료군에서도 신장애 사건에 대해 치명적 결과는 없었다.
- 이 시험의 각 시험일에서 빈도, 중증도 또는 특별 관심 및 마리바비르 AUC, 최대 관찰 혈장 약물 농도(Cmax) 또는 평균 노출(Cavg)에 기초하여 **TEAE간에 임상적으로 관련된 노출-안전성 관계는 관찰되지 않았다.**
- 전체 시험 관찰 기간 동안 AE의 프로파일은 일반적으로 치료 관찰 기간과 비슷하였다. 그러나 전체 시험 기간 동안 AE 프로파일은 추적조사 기간 동안 기저질환의 진행 가능성에 의해 영향을 받았음을 주목해야 한다.

Table 14 치료군(안전성 분석군)별 치료 관찰 기간 동안 전체적인 치료 후 발생한 이상 사례(Study 303)

Category	IAT (N=116) n (%) m	Maribavir 400 mg BID (N=234) n (%) m	IAT Type: Ganciclovir/ Valganciclovir (N=56)	Foscarnet (N=47)	Cidofovir (N=6)	>1 IAT (N=7)
Any TEAE	106 (91.4) 712	228 (97.4) 1648	51 (91.1) 273	43 (91.5) 371	5 (83.3) 26	7 (100.0) 42
Any treatment-related TEAE	57 (49.1) 176	141 (60.3) 270	23 (41.1) 49	29 (61.7) 116	2 (33.3) 6	3 (42.9) 5
Any TESAE	43 (37.1) 61	90 (38.5) 154	21 (37.5) 27	20 (42.6) 31	2 (33.3) 3	0 0
Any treatment-related TESAE	17 (14.7) 19	12 (5.1) 16	7 (12.5) 7	9 (19.1) 10	1 (16.7) 2	0 0
Any severe TEAE	44 (37.9) 86	75 (32.1) 140	22 (39.3) 53	19 (40.4) 28	2 (33.3) 4	1 (14.3) 1
Any treatment-related severe TEAE	24 (20.7) 36	9 (3.8) 17	15 (26.8) 25	8 (17.0) 10	1 (16.7) 1	0 0
Any TEAE leading to discontinuation of study-assigned treatment	37 (31.9) 51	31 (13.2) 39	18 (32.1) 28	17 (36.2) 20	2 (33.3) 3	0 0
Any treatment-related TEAE leading to discontinuation of study-assigned treatment	27 (23.3) 41	11 (4.7) 17	15 (26.8) 25	11 (23.4) 14	1 (16.7) 2	0 0
Any TESAE leading to discontinuation of study-assigned treatment	17 (14.7) 17	20 (8.5) 24	6 (10.7) 6	10 (21.3) 10	1 (16.7) 1	0 0
Any treatment-related TESAE leading to discontinuation of study-assigned treatment	9 (7.8) 9	5 (2.1) 8	3 (5.4) 3	6 (12.8) 6	0 0	0 0
Any TEAE leading to study discontinuation	9 (7.8) 10	17 (7.3) 18	4 (7.1) 5	5 (10.6) 5	0 0	0 0
Any treatment-related TEAE leading to study discontinuation	2 (1.7) 3	3 (1.3) 3	2 (3.6) 3	0 0	0 0	0 0
Any TESAE leading to death	6 (5.2) 6	16 (6.8) 16	2 (3.6) 2	4 (8.5) 4	0 0	0 0
Any treatment-related TESAE leading to death	1 (0.9) 1	1 (0.4) 1	1 (1.8) 1	0 0	0 0	0 0
Any TEAE of special interest	74 (63.8) 172	187 (79.9) 488	39 (69.6) 78	29 (61.7) 79	2 (33.3) 6	4 (57.1) 9
Any treatment-related TEAE of special interest	34 (29.3) 53	127 (54.3) 192	20 (35.7) 27	12 (25.5) 22	1 (16.7) 3	1 (14.3) 1

AESI=adverse event of special interest; BID=twice daily; IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects; n=number of subjects experiencing the event; m=number of events; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment-emergent serious adverse event
Percentages were based on the number of subjects in the safety set within each column. A continuing non-AESI that changed in severity was collected as 1 event at the highest level of severity; an AESI that changed in severity was collected as 1 event at each severity level. The AESI class listed in the study protocol was identified by mapping of the MedDRA preferred terms defined by the sponsor medical lead (see Study 303 CSR, Table 10).
Intravenous ganciclovir and oral valganciclovir were combined, as the change between the 2 was allowed.
Subjects were counted once per category per treatment.
The on-treatment observation period started at the time of study-assigned treatment initiation through 7 days after the last dose of study-assigned treatment or through 21 days if cidofovir was used, or until the maribavir rescue treatment initiation or until the nonstudy CMV treatment initiation, whichever was earlier.
TEAEs were defined as any adverse event occurring during the on-treatment observation period.
Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.
Source: Study 303 CSR, Table 14.3.1.1.1

② 흔한 이상사례

IAT에 비해 마리바비르 치료 시험대상자에서 노출 기간이 더 길었음에도 불구하고 두 치료군 모두에서 10% 이상의 빈도를 갖는 TEAE의 비조정 발생률은 마리바비르군과 IAT군 간에 비슷하였다. 마리바비르군에서 관찰된 TEAE 프로파일은 보조 2상 시험에서 관찰된 것과 일치하였으며 마리바비르군 시험대상자에서 **가장 빈번하게 보고된 TEAE는 이상미각**이었다.

Table 17 Frequently Occurring (in at Least 5% of Subjects in the Maribavir or IAT Group) Treatment-Emergent Adverse Events During the On-treatment Observation Period by Preferred Term, Treatment Group, and Selected IAT Type (Safety Set) (Study 303)

Category	IAT (N=116) n (%) m	Maribavir 400 mg BID (N=234) n (%) m	IAT Type: Ganciclovir/ Valganciclovir (N=56) n (%) m	Foscarnet (N=47) n (%) m
Any TEAE	106 (91.4) 712	228 (97.4) 1648	51 (91.1) 273	43 (91.5) 371
Dysgeusia	4 (3.4) 4	87 (37.2) 92	2 (3.6) 2	0 0
Nausea	25 (21.6) 28	50 (21.4) 60	8 (14.3) 9	14 (29.8) 16
Diarrhoea	24 (20.7) 31	44 (18.8) 54	13 (23.2) 13	9 (19.1) 13
Vomiting	19 (16.4) 20	33 (14.1) 48	7 (12.5) 7	8 (17.0) 9
Anaemia	14 (12.1) 15	29 (12.4) 32	4 (7.1) 5	9 (19.1) 9
Fatigue	10 (8.6) 10	28 (12.0) 29	7 (12.5) 7	3 (6.4) 3
Pyrexia	17 (14.7) 20	24 (10.3) 28	6 (10.7) 7	9 (19.1) 11
CMV viraemia	6 (5.2) 6	24 (10.3) 26	4 (7.1) 4	1 (2.1) 1
Neutropenia	26 (22.4) 39	22 (9.4) 51	19 (33.9) 23	7 (14.9) 16
Immunosuppressant drug level increased	1 (0.9) 1	21 (9.0) 22	1 (1.8) 1	0 0
Taste disorder	1 (0.9) 1	21 (9.0) 21	0 0	1 (2.1) 1
Acute kidney injury	11 (9.5) 13	20 (8.5) 22	1 (1.8) 1	10 (21.3) 12
Headache	15 (12.9) 16	19 (8.1) 21	6 (10.7) 6	8 (17.0) 9
Abdominal pain	3 (2.6) 3	18 (7.7) 21	2 (3.6) 2	1 (2.1) 1
Decreased appetite	9 (7.8) 9	18 (7.7) 20	4 (7.1) 4	4 (8.5) 4
Dizziness	5 (4.3) 5	17 (7.3) 20	1 (1.8) 1	2 (4.3) 2
Oedema peripheral	9 (7.8) 11	17 (7.3) 18	3 (5.4) 4	5 (10.6) 6
Blood creatinine increased	5 (4.3) 5	13 (5.6) 14	1 (1.8) 1	3 (6.4) 3
Dyspnoea	8 (6.9) 8	13 (5.6) 14	5 (8.9) 5	3 (6.4) 3
Arthralgia	3 (2.6) 3	13 (5.6) 13	1 (1.8) 1	2 (4.3) 2
Cough	7 (6.0) 7	13 (5.6) 13	3 (5.4) 3	3 (6.4) 3
CMV infection reactivation	3 (2.6) 3	12 (5.1) 13	3 (5.4) 3	0 0
Thrombocytopenia	7 (6.0) 8	11 (4.7) 11	5 (8.9) 6	2 (4.3) 2
Hypomagnesaemia	10 (8.6) 10	9 (3.8) 10	2 (3.6) 2	7 (14.9) 7
Constipation	7 (6.0) 8	9 (3.8) 9	4 (7.1) 4	2 (4.3) 3
Hypertension	8 (6.9) 9	9 (3.8) 9	1 (1.8) 1	6 (12.8) 7
Hypokalaemia	11 (9.5) 11	8 (3.4) 10	1 (1.8) 1	9 (19.1) 9
Abdominal pain upper	6 (5.2) 7	8 (3.4) 8	5 (8.9) 6	0 0
Leukopenia	8 (6.9) 9	7 (3.0) 7	7 (12.5) 8	1 (2.1) 1
Pain in extremity	6 (5.2) 6	5 (2.1) 5	5 (8.9) 5	1 (2.1) 1

기관계분류 및 기본용어별 치료 관련 TEAE

대조약으로 사용된 IAT의 안전성 프로파일은 잘 문서화되어 있다. 간시클로비르/발간시클로비르는 혈액독성, 특히 호중구감소증과 관련이 있다고 알려져 있는 반면 포스카넷은 신장독성이 있으며 전해질 불균형(저칼슘혈증, 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증과 관련이 있다고 알려져 있다.

마리바비르군에서 이상미각(단일 기본용어로서)은 시험 할당 치료와 관련이 있다고 판단되고 가장 빈번하게 보고된 TEAE이다(IAT군에서 1명[0.9%]에 비해 84명[35.9%]). 이상미각은 미각 장애(이상미각) AESI의 일부로 포함되어 있다. 면역억제제 약물 수준 증가는 마리바비르군 시험대상자 14명(6.0%)에서 치료와 관련이 있다고 판단되었으며 IAT군에서는 보고되지 않았다.

Table 18 Treatment-Emergent Adverse Events Considered Related to Study-assigned Treatment by the Investigator During the On-treatment Observation Period by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group – Events Occurring in at Least 5% of Subjects in Either Treatment Group or for Either IAT Type (Safety Set) (Study 303)

System Organ Class Preferred Term	IAT (N=116) n (%) m	Maribavir 400 mg BID (N=234) n (%) m	IAT Type Ganciclovir/ Valganciclovir (N=56) n (%) m	IAT Type Foscarnet (N=47) n (%) m
Any related TEAE	57 (49.1) 176	141 (60.3) 270	23 (41.1) 49	29 (61.7) 116
Blood and lymphatic system disorders	25 (21.6) 48	7 (3.0) 15	17 (30.4) 35	8 (17.0) 13
Anaemia	9 (7.8) 10	3 (1.3) 3	3 (5.4) 4	6 (12.8) 6
Febrile neutropenia	4 (3.4) 4	0 0	4 (7.1) 4	0 0
Leukopenia	5 (4.3) 5	0 0	4 (7.1) 4	1 (2.1) 1
Neutropenia	16 (13.8) 22	4 (1.7) 11	14 (25.0) 18	2 (4.3) 4
Thrombocytopenia	6 (5.2) 7	0 0	4 (7.1) 5	2 (4.3) 2
Gastrointestinal disorders	15 (12.9) 26	37 (15.8) 69	2 (3.6) 2	11 (23.4) 20
Diarrhoea	6 (5.2) 7	9 (3.8) 9	1 (1.8) 1	4 (8.5) 5
Nausea	11 (9.5) 11	20 (8.5) 22	1 (1.8) 1	8 (17.0) 8
Vomiting	5 (4.3) 5	18 (7.7) 23	0 0	4 (8.5) 4
General disorders and administration site conditions	9 (7.8) 11	7 (3.0) 7	0 0	9 (19.1) 11
Oedema peripheral	4 (3.4) 5	0 0	0 0	4 (8.5) 5
Investigations	9 (7.8) 14	20 (8.5) 22	2 (3.6) 4	6 (12.8) 7
Immunosuppressant drug level increased	0 0	14 (6.0) 14	0 0	0 0
Metabolism and nutrition disorders	11 (9.5) 25	6 (2.6) 8	2 (3.6) 3	8 (17.0) 21
Hypocalcaemia	5 (4.3) 5	0 0	1 (1.8) 1	4 (8.5) 4
Hypokalaemia	5 (4.3) 5	1 (0.4) 3	0 0	4 (8.5) 4
Hypomagnesaemia	5 (4.3) 5	0 0	1 (1.8) 1	4 (8.5) 4
Nervous system disorders	9 (7.8) 12	104 (44.4) 115	1 (1.8) 1	8 (17.0) 11
Dysgeusia	1 (0.9) 1	84 (35.9) 89	1 (1.8) 1	0 0
Headache	4 (3.4) 4	2 (0.9) 2	0 0	4 (8.5) 4
Taste disorder	1 (0.9) 1	20 (8.5) 20	0 0	1 (2.1) 1
Renal and urinary disorders	15 (12.9) 22	4 (1.7) 6	0 0	13 (27.7) 19
Acute kidney injury	9 (7.8) 11	4 (1.7) 5	0 0	9 (19.1) 11
Renal impairment	3 (2.6) 5	0 0	0 0	3 (6.4) 5

BID=twice daily; IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=number of subjects; n=number of subjects experiencing the event; m=number of events; TEAE=treatment-emergent adverse event

Percentages were based on the number of subjects in the safety set within each column.

Intravenous ganciclovir and oral valganciclovir were combined as the change between the 2 was allowed.

Subjects were counted once per system organ class and once per preferred term per treatment. If a subject had more than 1 TEAE of the same preferred term, the most related was counted.

The on-treatment observation period started at the time of study-assigned treatment initiation through 7 days after the last dose of study-assigned treatment or through 21 days if cidofovir was used, or until the maribavir rescue treatment initiation or until the nonstudy CMV treatment initiation, whichever was earlier. Treatment emergent adverse events were defined as any adverse event occurring during the on-treatment observation period.

Adverse Events were coded using MedDRA, Version 23.0.

Source: Study 303 CSR, Table 14.3.1.5.1

중증도별 TEAE

치료 관찰 기간 동안, 중증의 TEAE는 마리바비르군에서 75명(32.1%) 및 IAT군에서 44명(37.9%)에서 보고되었다. 중증 TEAE의 발생률은 IAT로 간시클로비르/발간시클로비르(39.3%) 또는 포스카넷(40.4%)을 투여받은 시험대상자에 대하여 비슷하였다.

중증 TEAE는 이식후 분석군에 대하여 예상된 바와 같이 감염의 기관계분류(SOC)(마리바비르: 12.8%; IAT: 9.5%)에서 가장 빈번하게 발생하였다. 거대세포바이러스 바이러스혈증/CMV 감염(즉 시험 대상 질환)은 가장 빈번하게 보고된 중증 감염이었다. 일반적으로 이러한 TEAE를 보고한 시험대상자 비율은 두 치료군 모두에서 낮았다(CMV 바이러스혈증의 경우 각 치료군 시험대상자의 2.6%, CMV 감염의 경우 각 치료군 시험대상자의 0.9%).

마리바비르군 시험대상자는 IAT에 비해 혈액 및 림프계 장애와 관련된 중증 TEAE 발생률이 낮았다(각각 7.3% vs 18.1%). 간시클로비르/발간시클로비르에 대하여 알려진 혈액 독성은 이러한 치료군간 차이를 유도하였다(간시클로비르/발간시클로비르: 26.8% vs 전체 IAT: 18.1%). 간시클로비르/발간시클로비르군 시험대상자와 비교하여 마리바비르군 시험대상자가 보고한 중증 호중구감소증 비율은 더 낮았는데(1.7% vs 19.6%), 여기에는 중증 열성 호중구감소증(0.4% vs 5.4%), 중증 혈소판감소증(2.1% vs 7.1%); 중증 빈혈(2.1% vs 3.6%); 및 중증 백혈구감소증(0.4%vs 5.4%)이 포함되었다.

마리바비르군 시험대상자는 IAT에 비해 중증 신장 및 뇨 장애의 발생률이 낮았다(각각 0.9% vs 4.3%). 포스카넷의 알려진 신장 독성은 치료군 간의 이러한 차이를 많이 설명하였다. 신장 및 뇨 장애 SOC에서 중증 TEAE의 발생률은 포스카넷군 시험대상자의 경우 8.5%(N=4)였고 시도포비르군 시험대상자의 경우 16.7%(N=1)였다.

③ 사망

총 40건의 시험대상자 사망이 이 시험에서 보고되었다. 여기에는 치료 제1주(즉, 충분한 치료 과정을 받기 전)에 사망한 마리바비르군 시험대상자 2명 및 시험 할당 치료의 첫 번째 투여 후 20주가 지나서(즉, 20주 시험 관찰 기간 후) 사망한 시험대상자 4명(각 치료군에서 2명)이 포함되었다. 이렇게 최근에 발생한 4건의 사망이 수집된 이유는 이 사건들이 시험대상자가 시험 참여를 끝냈을 때 진행 중이던 SAE와 관련이 있었기 때문이다.

④ 중대한 이상사례

마리바비르군과 IAT군에서 마리바비르에 대한 노출 기간이 IAT보다 약 50% 더 길었다는 사실에도 불구하고 치료후 발생한 SAE를 보고한 시험대상자 비율은 비슷하였다(각각 38.5% 및 37.1%). 두 치료군 모두에서 대부분의 치료후 발생한 SAE는 1명에서만 보고되었다. 2명 이상의 시험대상자가 보고한 중대한 이상사례는 Table 29에 나타나 있다. 이식후 분석군에 대하여 예상되는 것처럼 두 치료군 모두에서 감염 SOC의 SAE가 가장 흔하게 발생하였다(마리바비르: 22.6%; IAT: 14.7%). IAT군에 비해 마리바비르군에서 보고된 감염 비율이 더 높다는 것은 이러한 사건이 마리바비르군에서 50% 더 오래 수집되었다는 사실을 반영한다. 치료 개시 후 28일 이내(즉, 치료 기간의 처음 절반)에 발생한 감염 SOC의 SAE 발생률은 마리바비르군과 IAT군 간에 비슷하였다(각각 26명[11.1%] 및 11명[9.5%])(Study 303 CSR, Auxiliary Table 14.4.1.1a). 감염에 대한 추가 분석은 AESI Study 303 CSR, Section 12.3.1.3.2에 제공되어 있다.

치료 관찰 기간 동안, 혈액 및 림프계 장애 SOC의 SAE는 IAT군 시험대상자의 6.0%에 비해 마리바비르군 시험대상자의 3.8%에서 보고되었으며 모두 간시클로비르/발간시클로비르를 투여받은 시험대상자였다(즉, 12.5%). 신장 및 뇨 장애 SOC의 중대한 이상사례는 IAT군 시험대상자의 5.2%에 비해 마리바비르군 시험대상자의 3.8%에서 보고되었으며 모두 포스카넷을 투여받은 시험대상자였다(즉, 12.8%).

시험 할당 **치료와 관련이 있다고 판단된 치료후 발생한 SAE**는 IAT군에 비해 마리바비르군에서 덜 빈번하게 발생하였다(각각 5.1% 및 14.7%). 간시클로비르/발간시클로비르군 시험대상자에 대해서만 치료와 관련이 있다고 보고된 호중구감소증 및 열성 호중구감소증(각각 3.6% 및 7.1%)은 치료 관련 SAE를 보고한 시험대상자 비율에서 마리바비르군과 IAT군 사이의 차이에 대한 주요 원인이었다.

Table 29 Treatment-Emergent Serious Adverse Events During the On-treatment Observation Period Reported for 2 or More Subjects in Either Treatment Group (Maribavir or IAT) by System Organ Class, Preferred Term, Treatment Group, and Selected IAT Type (Safety Set) (Study 303)

System Organ Class Preferred Term	IAT (N=116) n (%) m	Maribavir 400 mg BID (N=234) n (%) m	IAT Type Ganciclovir/ Valganciclovir (N=56) n (%) m	IAT Type Foscarnet (N=47) n (%) m
Any TESAE	43 (37.1) 61	90 (38.5) 154	21 (37.5) 27	20 (42.6) 31
Blood and lymphatic system disorders	7 (6.0) 7	9 (3.8) 11	7 (12.5) 7	0 0
Anaemia	0 0	3 (1.3) 3	0 0	0 0
Febrile neutropenia	4 (3.4) 4	2 (0.9) 2	4 (7.1) 4	0 0
Neutropenia	3 (2.6) 3	0 0	3 (5.4) 3	0 0
Thrombocytopenia	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Gastrointestinal disorders	6 (5.2) 7	13 (5.6) 15	2 (3.6) 2	3 (6.4) 4
Abdominal pain	0 0	3 (1.3) 3	0 0	0 0
Diarrhoea	0 0	4 (1.7) 4	0 0	0 0
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9) 1	3 (1.3) 3	0 0	1 (2.1) 1
Nausea	2 (1.7) 2	2 (0.9) 2	0 0	2 (4.3) 2
Vomiting	2 (1.7) 2	1 (0.4) 1	0 0	1 (2.1) 1
General disorders and administration site conditions	3 (2.6) 3	12 (5.1) 12	0 0	3 (6.4) 3
General physical health deterioration	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Pyrexia	2 (1.7) 2	3 (1.3) 3	0 0	2 (4.3) 2
Immune system disorders	0 0	5 (2.1) 6	0 0	0 0
GVHD in GI tract	0 0	2 (0.9) 3	0 0	0 0
Infections and infestations	17 (14.7) 20	53 (22.6) 60	12 (21.4) 14	4 (8.5) 5
Bacteraemia	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	1 (1.8) 1	0 0
CMV chorioretinitis	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	1 (1.8) 1	0 0
CMV infection	4 (3.4) 4	6 (2.6) 6	3 (5.4) 3	0 0
CMV infection reactivation	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
CMV syndrome	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
CMV viraemia	3 (2.6) 3	7 (3.0) 7	3 (5.4) 3	0 0
Encephalitis CMV	1 (0.9) 1	3 (1.3) 3	0 0	1 (2.1) 1
Escherichia sepsis	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Herpes zoster	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Pneumonia	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	0 0	1 (2.1) 1
Pneumonia cytomegaloviral	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	1 (1.8) 1	0 0
Septic shock	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Staphylococcal bacteraemia	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Investigations	1 (0.9) 1	6 (2.6) 6	0 0	1 (2.1) 1
Weight decreased	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.7) 2	4 (1.7) 4	0 0	1 (2.1) 1
Failure to thrive	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Hypokalaemia	2 (1.7) 2	0 0	0 0	1 (2.1) 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2.6) 3	4 (1.7) 4	1 (1.8) 1	2 (4.3) 2
Leukemia recurrent	2 (1.7) 2	1 (0.4) 1	1 (1.8) 1	1 (2.1) 1
Psychiatric disorders	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	0 0	1 (2.1) 1
Mental status changes	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0
Renal and urinary disorders	6 (5.2) 6	9 (3.8) 9	0 0	6 (12.8) 6
Acute kidney injury	4 (3.4) 4	8 (3.4) 8	0 0	4 (8.5) 4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (4.3) 5	11 (4.7) 13	2 (3.6) 2	3 (6.4) 3
Dyspnoea	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	1 (1.8) 1	0 0
Hypoxia	1 (0.9) 1	2 (0.9) 2	0 0	1 (2.1) 1
Respiratory failure	1 (0.9) 1	3 (1.3) 3	0 0	1 (2.1) 1
Vascular disorders	1 (0.9) 1	3 (1.3) 3	0 0	1 (2.1) 1
Deep vein thrombosis	0 0	2 (0.9) 2	0 0	0 0

⑤ 기타 유의한 이상사례

치료 중단을 초래한 이상사례

치료 관찰 기간 동안, 시험 할당 치료의 중단을 초래한 TEAE는 마리바비르군(13.2%)보다 IAT군(31.9%)에서 더 많은 시험대상자가 보고하였다. IAT 유형별 TEAE로 인한 치료 중단은 간시클로비르/발간시클로비르의 경우 32.1%, 포스카넷의 경우 36.2% 및 시도포비르의 경우 33.3%였다(Study 303 CSR, Table 14.3.1.9.1).

마리바비르군에서 혈액 및 림프계 장애 SOC의 TEAE에 대하여 치료를 중단한 시험대상자는 없었으나 IAT군에서는 13명(11.2%)이 혈액 독성으로 인하여 치료를 중단하였다. 이러한 혈액학적 TEAE는 모두 간시클로비르/발간시클로비르를 투여받은 시험대상자에서 발생하였으며(즉 간시클로비르/발간시클로비르 투여 시험대상자의 23.2%) 모두 치료와 관련이 있다고 판단되었다(Study 303 CSR, Table 14.3.1.11.1). 호중구감소증은 간시클로비르/발간시클로비르 투여 시험대상자 11명(19.6%)에서 치료 중단을 초래하였다.

마리바비르군에서 신장 및 뇨 장애 SOC의 TEAE에 대하여 치료를 중단한 시험대상자는 없었으나 IAT군에서는 11명(9.5%)이 신장 사건으로 인하여 치료를 중단하였다. IAT군에서 1명 이상의 치료 중단을 초래한 신장 TEAE에는 급성 신장 손상(포스카넷군 6명), 신장 장애(포스카넷군 2명) 및 신부전(포스카넷군 1명 및 시도포비르군 1명)이 포함되었다. 포스카넷(9명) 또는 시도포비르(1명) 치료와 관련이 있다고 판단된 신장 및 뇨 장애 SOC의 TEAE는 10명(8.6%)이 보고하였다.

마리바비르군에서 감염은 치료 중단을 초래한 가장 흔한 유형의 TEAE였으며 이 SOC에서 TEAE의 발생은 마리바비르군과 IAT군 간에 비교 동등하였다(각각 7.3% 및 6.9%). 거대세포바이러스 감염(마리바비르: 7명[3.0%], IAT: 1명[0.9%])은 마리바비르 중단을 초래한 가장 빈번하게 보고된 감염 유형이었다. 감염 SOC 내에서 치료 중단을 초래한 치료 관련 TEAE를 보고한 시험대상자 비율은 치료군 간에 균형을 이루었다(마리바비르: 3명[1.3%], IAT: 2명[1.7%])(Study 303 CSR, Table 14.3.1.11.1).

특히, 마리바비르에서 치료 중 단연 가장 빈번하게 보고된 TEAE인 이상미각은 마리바비르와 관련이 있다고 판단되었는데 마리바비르군 시험대상자 2명(0.9%)에 대해서만 치료 중단을 초래하였다.

⑥ 특별 관심대상 이상사례

- 호중구감소증
- 조직 침습성 CMV 질병/증후군
- 침습성 진균 또는 세균 또는 바이러스 감염
- GVHD
- 이식편 거부

1) 미각장애

AESI 분류로서 미각장애(이상미각)는 치료 관찰 기간 동안 IAT군보다 마리바비르군 시험대상자에서 더 빈번하게 발생하였다(마리바비르: 108명[46.2%], IAT: 5명[4.3%]). 치료 중단을 초래한 미각장애(이상미각) AESI 범주 내 기본용어는 마리바비르군 시험대상자 2명(0.9%)이 보고하였으며 IAT군에서는 보고가 없었다(Study 303 CSR, Table 14.3.1.9.1).

사건 분석까지 시간은 마리바비르 치료 동안 또는 치료 중단 직후에 이상미각이 소실됨을 나타냈다. 마리바비르 치료 동안 이상미각(또는 비슷한 용어)을 보고한 시험대상자 119명의 경우 44명(37.0%)은 치료 동안 사건이 소실되었으며 치료 중 이상미각이 관찰된 기간 중앙값은 43일(범위: 7 ~ 59일)이었다. 치료 중 이상미각의 소실까지 시간의 카플란-마이어 추정치는 58일이었다. 마리바비르 치료 마지막 투여 당시 진행중이던 이상미각(또는 유사 용어)을 보고한 시험대상자의 경우, 이상미각이 관찰된 기간 중앙값은 6일이었으며 치료후 이상미각 소실까지 시간의 카플란-마이어 추정치는 중앙값이 7일이었다(95% CI: 4 ~ 8일) (Study 303 CSR, Table 14.3.1.24).

2) 빈번하게 발생하는 위장질환(구역, 구토, 설사)

AESI 분류로 구역, 구토, 설사는 치료 관찰 기간 동안 마리바비르군과 IAT군의 시험대상자에서 비슷한 비율로 발생했는데(마리바비르: 78명[33.3%], IAT: 44명[37.9%]) 노출기간은 마리바비르군이 더 길었다. 이 AESI 분류의 TEAE는 마리바비르군 시험대상자의 12.8% 및 IAT군 시험대상자의 11.2%에서 치료와 관련이 있다고 판단되었으며 각 치료군 시험대상자의 2.6%에서 SAE로 보고되었다. 대부분의 시험대상자는 중증도 1등급 또는 2등급인 구역, 구토 및 설사의 AESI 분류 TEAE를 보고하였는데 마리바비르군 시험대상자의 2.1% 및 IAT군 시험대상자의 3.4%는 3등급 TEAE의 구역, 구토 및/또는 설사를 보고하였다. 마리바비르군 시험대상자 1명(0.4%)은 4등급 사건(설사)를 보고하였는데 보고된 중증도는 최대였다. IAT군의 시험대상자의 경우 모든 IAT 유형에서 이 AESI 분류에 매핑되는 TEAE가 적어도 1건 발생하였다: 간시클로비르/발간시클로비르(33.9%), 포스카넷(40.4%) 및 > 1 IAT(57.1%). 이 AESI 분류를 구성하는 TEAE 기본용어의 발생률은 다음과 같이 마리바비르군과 IAT군 사이에 거의 비슷하였다:

- 구역: 마리바비르: 50명(21.4%), IAT: 25명(21.6%)
- 설사: 마리바비르: 44명(18.8%), IAT: 24명(20.7%)
- 구토: 마리바비르: 33명(14.1%), IAT: 19명(16.4%)

3) 면역억제제 약물 수준 증가

치료 관찰 기간 동안 면역억제제 약물 농도 수준이 증가한 시험대상자의 비율은 IAT를 투여받은 시험대상자에 비해 마리바비르를 투여받은 시험대상자에서 더 높았으며 이는 마리바비르의 알려진 PK 영향과 일치하였다(마리바비르: 21명[9.0%], IAT: 1명[0.9%]). 면역억제제의 약물 수준 증가는 14명(6.0%)에서 마리바비르와 관련이 있다고 판단되었으며 마리바비르군 시험대상자 1명(0.4%)의 경우 치료 후 발생한 SAE로 보고되었다.

4) 발진

의학적 개념으로서 발진은 IAT군(2.6%)보다 마리바비르군(7.3%)에서 더 빈번하게 보고되었다(Study 303 CSR, Table 47). 발진은 마리바비르군 시험대상자 3명을 제외하고 모두 경도였고 의학적 개념의 발진에서 대부분의 TEAE는 시험자에 의해 마리바비르 치료와 관련이 없다고 판단되었다(Study 303 CSR, Listing 16.2.7.1). 시험 동안 발진 SAE는 보고되지 않았다(Study 303 CSR, Table 14.3.1.6.1).

5) 호중구 감소증

AESI 분류로 호중구감소증는 치료 관찰 기간 동안 IAT군보다 마리바비르군 시험대상자에서 덜 흔하게 발생하였다(마리바비르: 24명[10.3%], IAT: 30명[25.9 %]) (Study 303 CSR, Section 12.3.1.3.2). 치료 관련 호중구감소증(AESI 분류로서)은 마리바비르군 시험대상자의 1.7%에 대하여 보고되었다. 이와 대조로, IAT 유형별로 AESI 분류로서 호중구감소증은 간시클로비르/발간시클로비르군 시험대상자 22명(39.3%)(32.1%는 치료와 관련이 있다고 판단됨) 및 포스카넷군 시험대상자 8명(17.0%)(4.3%는 치료와 관련이 있다고 판단됨)에서 발생하였다. 호중구감소증(AESI 분류로서)은 간시클로비르/발간시클로비르군 시험대상자 7명(12.5%)(2명[3.6%]에 대하여 관련이 있다고 판단됨)에 비해 마리바비르군 시험대상자 2명(0.9%)(치료와 관련이 있다고 판단된 시험대상자 없음)에서 치료후 발생한 SAE로 보고되었다(Study 303 CSR, Table 14.3.1.17.1 및 Table 14.3.1.18.1).

6) 조직 침습성 CMV 질환/증후군

치료 관찰 기간 동안 조직 침습성 CMV 질병/증후군의 AESI 분류는 각 치료군 시험대상자의 3.4%에서 보고되었다(마리바비르: 8명; IAT: 4명). 그러나 노출 기간은 마리바비르군이 더 길었다. 치료 관찰 기간 동안 보고된 조직 침습성 CMV 질병/증후군 기본용어에는 다음이 포함되었다.

- CMV 증후군: 마리바비르: 3명(1.3%) (2명[0.9%]의 경우 SAE); IAT: 1명(0.9%)
- CMV 맥락망막염: 마리바비르: 2명(0.9%)(SAE), IAT: 1명(0.9%)(SAE)
- CMV 대장염: 마리바비르: 1명(0.4%)(SAE), IAT: 1명(0.9%)
- CMV 점막피부 궤양: 마리바비르: 1명(0.4%)(SAE), IAT: 0명
- CMV GI 감염: 마리바비르: 1명(0.4%), IAT: 0명
- CMV 대장염: 마리바비르: 0명, IAT: 1명(0.9%)

조직 침습성 CMV 질병/증후군은 마리바비르군 시험대상자 1명(CMV 증후군)에 대하여 치료와 관련이 있다고 판단되었다.

7) 침습성 진균 또는 세균 또는 바이러스 감염증

치료 관찰 기간 동안 침습성 진균 또는 세균 또는 바이러스 감염의 AESI 분류에 매핑되는 TEAE를 보고한 시험대상자 비율은 IAT군보다 마리바비르군이 더 높았다(마리바비르: 55명[23.5%], IAT: 22명[19.0%]) (Study 303 CSR, Section 12.3.1.3.2). 이 차이는 IAT에 비해 마리바비르에 대한 노출 기간이 더 긴 것과 관련이 있어 보인다. 치료후 발생한 SAE로 보고된 감염에는 마리바비르군에서 23명(9.8%) 및 IAT군에서 6명(5.2%)이 포함되었다. 그러나 마리바비르군에서 치료와 관련이 있다고 판단된 감염(TEAE 또는 SAE)은 없었던 반면 IAT군에는 1명(바이러스성 뇌염)에서 관련이 있다고 판단되었다. IAT군의 경우, 이 AESI 분류 내에서 TEAE를 보고한 시험대상자는 간시클로비르/발간시클로비르(12.5%) 또는 포스카넷(29.8%)을 투여받았다. 1명은 1가지 이상의 IAT를 투여받았다. IAT군보다 마리바비르군에서 더 많이 보고된 감염은 다음의 기본용어를 포함하였다.

- 폐렴(8명 vs 2명)
- BK 바이러스 감염(4명 vs 5명)
- 장내 구균 감염 및 대상포진(0명 vs 5명)
- 포도상구균 균혈증(2명 vs 4명)
- 뇌염성 CMV, 장내 구균 균혈증 및 엡스타인-바 바이러스 감염 재활성(1명 vs 3명)
- 바이러스성 방광염(0명 vs 3명)
- 아스페르길루스 감염 및 엡스타인-바 바이러스혈증(1명 vs 2명)
- 엡스타인-바 바이러스 감염, 대장균 패혈증, 인간 폴리오미바이러스 감염, 폐포자충 폐렴, 패혈성 쇼크, 포도상구균 감염, 수두 대상포진 바이러스 감염(0명 vs 2명)
- 기관지폐 아스페르길루스증, 클로스트리디움 디피실리 대장염, 클로스트리디움 디피실라 감염, 클레브시엘라 방광염, 엔테로박터 감염, 에스케리키아 균혈증, 대상포진 수막뇌염, 엔테로바이러스 수막염, 파보바이러스 B19 감염, 크립토콕쿠스 폐렴, 혈우병 폐렴, 마이코플라즈마 폐렴, 의사 균혈증, 의사 패혈

증, 폐결핵, 스테노트로포모나스 감염, 전신 칸디다 및 결핵(0명 vs 1명)

8) 이식편대숙주병

베이스라인에서 급성 GVHD를 보고한 시험대상자의 비율은 IAT군과 비교하여 마리바비르군에서 더 높았다(6.8% vs 9.8%; Study 303 CSR, Table 15). 이는 시험 동안 치료군 간에 급성 GVHD의 발생률의 차이에 기여했을 수 있다. 치료 관찰 기간 동안 새로운 또는 악화된 GVHD의 TEAE는 마리바비르군에서 21명(9.0%) 및 IAT군에서 5명(4.3%)이 보고하였다. 치료 관찰 기간 동안 치료후 발생한 GVHD를 보고한 마리바비르군 시험대상자의 1/3(7/21명) 및 IAT군의 1/5(1/5명)은 베이스라인에서 급성 GVHD를 보고하였다.

시험 할당 치료와 관련이 있다고 판단된 GVHD는 마리바비르군에서 2명(0.9%)(기본용어 GVHD 및 장내 급성 GVHD)이 보고하였고 IAT군에서는 보고가 없었다. 시험 할당 치료와 관련이 있다고 판단된 장내 급성 GVHD의 TEAE를 보고한 마리바비르군 시험대상자는 베이스라인에서 3등급 GVHD를 보고하였다.

9) 이식편 거부

AESI 분류로서 이식편 거부는 치료 관찰 기간 동안 마리바비르군과 IAT군에서 비슷한 비율로 발생하였다(각각 3.4% 및 2.6%). 이식 거부(이식 유형은 명시되지 않음)는 마리바비르군 시험대상자 6명(1명은 SAE) 및 포스카넷군 시험대상자 2명에서 발생하였다. 폐이식 거부는 마리바비르군 시험대상자 1명 및 포스카넷군 시험대상자 1명에서 발생하였다. 이식 결함(HSCT)은 마리바비르군 시험대상자 1명에서 발생하였다. 이러한 TEAE 중에서 시험 할당 치료와 관련이 있다고 판단된 사건은 없었다.

10) 안전성 평가변수의 노출-반응 분석

총 231명 대상으로 분석 결과, Study 303의 데이터에 기초한 노출-유효성 분석은 **미각장애 발생률과 마리바비르 노출 간의 부정적인 유의한 관계($p<0.05$)를 나타낸 반면 피로 및 SAE 발생률과 마리바비르 노출 간에는 긍정적인 유의한 관계가 관찰되었다.** 그러나 이렇게 명백한 노출-안전성 관계는 **임상적으로 유의하거나 의미있다고 판단되지 않는데** 모든 오즈비 값이 1에 매우 가까웠기 때문이다(범위 0.936 ~ 1.09). 구역, 설사, 구토, 호중구감소증, 바이러스 감염, 빈혈, 신장 장애, 면역억제제 약물 농도 수준 증가 또는 혈소판감소증을 포함하여, 빈도, 중증도 또는 특별 관심에 기초한 다른 AE 중에서 마리바비르 노출과 유의한 관계가 있는 사건은 없었다.

⑦ 임상실험실 평가

- 일반적으로 임상 문제의 추세는 임상 실험실 평가에서 IAT와 비교하여 마리바비르에서 확인되지 않았다. Study 303의 결과는 2상 보조 시험 결과와 일치하였다.
- IAT 유형별로 시간의 경과에 따른 크레아티닌의 변화를 검토한 결과 시험 처음 4주 동안 마리바비르 및 간시클로비르/발간시클로비르와 비교하여 포스카넷에서 증가 폭이 더 컸다.
- 간시클로비르/발간시클로비르군 시험대상자에서는 호중구 감소가 나타났지만, 마리바비르군에서는 호중구 증가를 나타냈다.
- 간기능(알라닌아미노기전달효소[ALT], 아스파르트아미노기전달효소[AST], 알칼리성 인산가수분해효소, 감마 글루타밀전달효소[GGT] 및 빌리루빈), 지질 대사(콜레스테롤 및 트리글리세라이드), 알부민, 포도당 및 크레아틴 키나아제를 평가하기 위한 실험실 매개변수 및 소변검사 매개변수에 대하여 IAT에 비해 마리바비르에서 임상적 문제의 추세는 확인되지 않았다.

⑧ 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 관측

- 치료군간 차이는 임상적으로 관련이 있다고 판단되지 않았다.
- 심전도: 마리바비르가 QTc 간격에 영향을 미치지 않음

⑨ 특수집단

<내인성 요인>

- 흔하게 보고된 TEAE는 연령, 성별 또는 인종과 무관하게 비슷하였다.
- 최종 분석군 PK 분석에 기초하여, 이식 유형(HSCT vs. SOT) 또는 SOT 유형간(간, 폐, 신장 또는 심장)

또는 GI GVHD의 존재는 마리바비르의 PK에 영향을 미치지 않는다.

- 증후성 CMV 감염이 있는 시험대상자의 경우 95.2%(2021명)가 적어도 1건의 TEAE를 보고하였다. 증후성 감염이 없는 시험대상자의 경우 97.7%(208/213명)가 적어도 1건의 TEAE를 보고하였다. 두 하위군 모두에서, 이상미각은 가장 흔하게 발생한 TEAE였다(증후성 감염이 있는 시험대상자의 42.9% 및 증후성 감염이 없는 시험대상자의 36.6%).
- 베이스라인 CMV 돌연변이 저항성 유무에 따라 이상반응 발생은 유사하였다. (베이스라인 CMV 돌연변이 저항성이 있는 시험대상자의 43.8% 및 베이스라인 CMV 돌연변이 저항성이 없는 시험대상자의 27.1%).
- 신장 기능이 정상(크레아티닌 청소율 >80 mL/분), 경도/중등도 신장 장애 및 중증 신장 장애 시험대상자에 대하여 총 또는 비결합 혈장 마리바비르 농도에 기초한 평균 PK 매개변수 추정치는 비슷하였다. 경도, 중등도 또는 중증 신장 장애는 마리바비르의 PK에 영향을 미치지 않는다.
- 중등도 간 장애 시험대상자에서 AUC0-∞ 및 Cmax는 중등도 간 장애 시험대상자에서 마리바비르에 대하여 각각 26% 및 35% 더 높았으나, 노출의 중간 정도 증가는 임상적으로 유의한 것으로 판단되지 않으므로 경도 또는 중등도 간 장애 환자에 대해서는 용량 조정이 필요없다. 마리바비를는 중증 간장애 환자에서는 시험되지 않았다.

<외인성 요인>

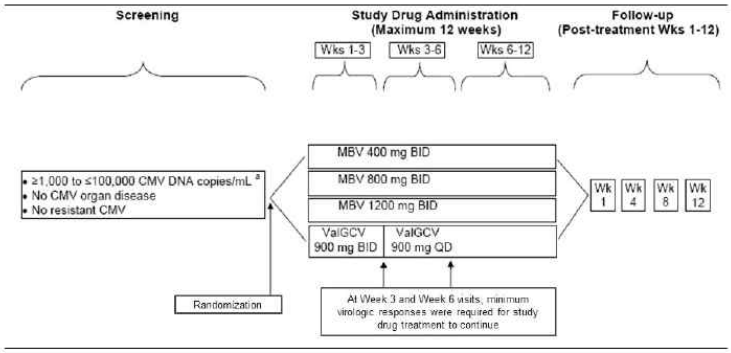
- 미각이상 TEAE는 유럽보다 북아메리카 시험기관에서 더 높은 빈도로 발생하였다.

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

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 항CMV 활성 시험(Study SHP620-203) 2012.5.14.~2014.7.25.**(데이터마감일)**				
마리바비르의 안전성 및 항-CMV 활성 A phase 2, Randomized, Dose-ranging Study to Assess the Safety and Anti-cytomegalovirus (CMV) Activity of Maribavir Versus Valganciclovir for Treatment of CMV Infection in Transplant Recipients Who Do Not have CMV Organ Disease				
2상 (38개 시험기관)	CMV 감염이 있고 CMV 기관 질환이 없는 ≥18세의 SCT 또는 SOT 수여자 159명	MBV 400, 800 또는 1200 mg BID; 1-3주 동안 발간시클로비르 900 mg BID, 그 이후 900 mg QD; 경구 정제	1차 유효성 3주 또는 6주 이내 확인된 검출 불가능한 혈장 CMV DNA (<200 copies/mL) (이후 12주까지 치료 지속) 2차 유효성 특정 방문시점의 검출 불가능한 혈장 CMV DNA, 시험참여 기간 중 CMV 재발	1차유효성평가 ● 6주 이내에 발간시클로비르군에 비해 마리바비르군에서 CMV 바이러스 검출 불가능한 환자 비율이 2.1배 더 높았다.(OR 2.12(95% CI: 0.91,4.96)(p=0.0822)) Table 23. 6주 이내 CMV 바이러스혈증 청소 확인(중앙 실험실)(ITT-S 모집단) – Study 203 Maribavir 400 mg BID (N=40) / Maribavir 800 mg BID (N=40) / Maribavir 1200 mg BID (N=39) / Maribavir All Doses (N=119) / Valganciclovir 900 mg BID (N=40) Week 6 Subjects with missing data[a], n (%): 1 (2.5) / 0 / 1 (2.6) / 2 (1.7) / 1 (2.5) Subjects with undetectable plasma CMV DNA, n (%) Yes: 31 (77.5) / 33 (82.5) / 28 (71.8) / 92 (77.3) / 26 (65.0) No: 8 (20.0) / 7 (17.5) / 10 (25.6) / 25 (21.0) / 13 (32.5) Treatment effect estimate by group Estimated rate[b]: 0.79 / 0.83 / 0.74 / 0.79 / 0.67 95% CI: (0.64, 0.91) / (0.67, / (0.57, 0.87) / (0.70, 0.86) / (0.50, Treatment comparison with control[c] Odds ratio: 2.13 (0.72, 6.30) / 2.97 (0.94, 9.35) / 1.48 (0.53, 4.16) / 2.12 (0.91, 4.96) 95% CI for the odds ratio p-value: 0.1712 / 0.0633 / 0.4528 2차유효성평가

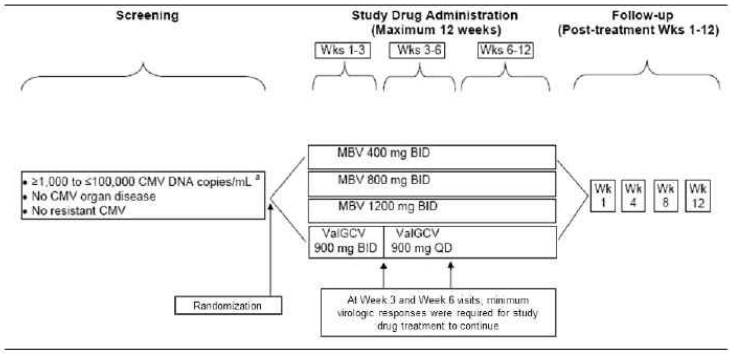
<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>안전성
AE, SAE, 혈청화학, 활력징후, 신체검사등</td><td>• 400mg 마리바비르 투여 후 6주시점에서 CMV 바이러스혈증 청소 확인된 시험대상자 비율은 발간시클로비르군과 유사했고, 이 경향은 8~12주까지 지속되었다.
Table 24. 특정 방문에서 CMV 바이러스혈증 청소 확인(중앙 실험실)(ITT-S 모집단) – Study 203
<table><tr><th></th><th>Maribavir 400 mg BID (N=40)</th><th>Maribavir 800 mg BID (N=40)</th><th>Maribavir 1200 mg BID (N=39)</th><th>Valganciclovir 900 mg BID (N=40)</th></tr><tr><td>Week 6</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes (observed)</td><td>23</td><td>23</td><td>22</td><td>17</td></tr><tr><td>LOCF</td><td>11</td><td>10</td><td>10</td><td>15</td></tr><tr><td>No (observed)</td><td>2</td><td>4</td><td>0</td><td>2</td></tr><tr><td>LOCF</td><td>4</td><td>3</td><td>7</td><td>6</td></tr><tr><td>Estimated rate[a]</td><td>0.85</td><td>0.83</td><td>0.82</td><td>0.80</td></tr><tr><td>95% CI for estimated rate</td><td>(0.70, 0.94)</td><td>(0.67, 0.93)</td><td>(0.66, 0.92)</td><td>(0.64, 0.91)</td></tr></table>
• CMV 재발한 시험대상자 비율은 발간시클로비르군에 비하여 더 높았다: 추정값(95% CI), 0.22(0.15, 0.32) 대 0.18(0.06, 0.37); OR, 1.3(p=0.6843).

안전성
Study 203의 경우 마리바비르 400 mg BID 치료군에서 TEAE를 보고한 시험대상자 비율(97.5%)은 발간시클로비르 치료군(82.5%)보다 높았다. 이러한 비율은 3가지 마리바비르 투여군에서 비슷하였다. 이 결과는 발간시클로비르 치료군에 비해 마리바비르 치료군에서 시험 약물에 대한 노출 연장과 이상미각의 보다 빈번한 발생에 기인한 것으로 보인다. 각각의 마리바비르 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 TEAE인 이상미각은 마리바비르 400 mg BID 시험대상자의 45% 및 발간시클로비르 시험대상자의 2.5%에서 발생하였다. 이상미각과 마리바비르 투여간에는 명백한 연관성이 없었다.</td></tr>
<tr><td colspan="4">〈시험설계〉
Figure 4. Study 203의 시험 설계
</td></tr>
<tr><td colspan="5">§ 항CMV 활성 시험(Study SHP620-202) 2012.7.17.~2014.12.5.(데이터마감일)</td></tr>
<tr><td colspan="5">마리바비르 안전성 및 항- CMV 활성
A Phase 2, Randomized Study to Assess the Safety and Anti-cytomegalovirus (CMV) Activity of Different Dose of Maribavir for Treatment of CMV Infections that are Resistant or Refractory to Treatment with Ganciclovir/Valganciclovir or Foscarnet in Transplant Recipients</td></tr>
<tr><td>2상 (38개 시험기관)</td><td>간시클로비르/발간시클로비르 또는 포스카르네트 치료에 대한 내성이 있거나 없으며</td><td>MBV 400, 800 또는 1200 mg BID; 경구 정제
대조군 없음</td><td>1차 유효성
6주 내 검출 불가능한 혈장 CMV DNA (<200 copies/mL) 확인된 시험대상자 비율 (이후 24주까지</td><td>유효성평가
• 전체적으로 시험대상자의 70%가 12주 및 24주에 검출 불가능한 혈장 CMV DNA를 나타냄
• 3가지 용량 중 400mg 코호트에서 6주 시점에 확인된 검출 불가능한 CMV DNA 비율이 더 높았음.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>불응성인 CMV 감염의 치료</td><td></td><td>치료 지속)

2차 유효성
특정 방문시점의 검출 불가능한 혈장 CMV DNA, 시험참여 기간 중 CMV 재발

안전성
AE, SAE, 혈청화학, 활력징후, 신체검사등</td><td>Table 16. 6주 이내 CMV 바이러스혈증 청소 확인(ITT-S 모집단) – Study 202
<table><tr><th></th><th>Maribavir 400 mg BID N=40</th><th>Maribavir 800 mg BID N=40</th><th>Maribavir 1200 mg BID N=40</th><th>Maribavir All Doses N=120</th></tr><tr><td>Subjects with missing data[a], n (%)</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (5.0)</td><td>2 (1.7)</td></tr><tr><td>Subjects with confirmed undetectable plasma CMV DNA, n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>28 (70.0)</td><td>25 (62.5)</td><td>27 (67.5)</td><td>80 (66.7)</td></tr><tr><td>No</td><td>12 (30.0)</td><td>15 (37.5)</td><td>11 (27.5)</td><td>38 (31.7)</td></tr><tr><td>Treatment effect estimate by group</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Estimated rate[b]</td><td>0.70</td><td>0.63</td><td>0.68</td><td>0.67</td></tr><tr><td>95% confidence interval[c]</td><td>(0.53, 0.83)</td><td>(0.46, 0.77)</td><td>(0.51, 0.81)</td><td>(0.57, 0.75)</td></tr></table>
• 제1주부터 제24주까지, 검출 불가능한 혈장 CMV DNA를 나타낸 시험대상자의 비율은 마리바비르 용량군 간에 전반적으로 유사했다. 이는 추적관찰 기간(치료 후 제1~12주)에 걸쳐서도 동일했다.
• CMV 바이러스혈증 청소 확인을 달성한 시험대상자 중 30명이 시험 중 CMV 재발을 나타냈다. 400 mg BID 마리바비르군(추정 비율[95% CI]: 0.24[0.10, 0.44])은 800 mg BID(0.41[0.22, 0.61]) 및 1200 mg BID(0.40[0.23, 0.59])군에 비하여 수치적으로 더 적은 비율의 시험대상자가 CMV 재발을 나타냈다.

안전성
Study 202에서 마리바비르의 AE 프로파일은 400, 800 및 1200 mg BID 투여군에서 일반적으로 비슷하였다. TEAE의 대부분은 모든 3개 치료군에서 경도 또는 중등도였다. 가장 빈번하게 발생한 TEAE는 이상미각(미각장해)이었다. 그 밖에 빈번하게 발생한 TEAE에는 구역, 구토 및 설사의 위장(GI) 질환이 포함되었다(모든 마리바비르 시험대상자의 각각 34.2%, 29.2% 및 23.3%).</td></tr>
<tr><td colspan="4">〈시험설계〉
Figure 4. Study 203의 시험 설계

</td></tr>
</table>

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

- 인구통계학적 특성 : 시험 전반의 인구통계 특성은 유사했다. 시험대상자의 평균 연령은 시험 전반에서 약 만 52~55세였다. 각 시험 시험대상자의 대부분은 남성(53%~68%)이었으며 백인(80%~93%)이었다.

Table 26. 유효성을 뒷받침하는 시험 전반의 인구통계 특성

Characteristic	Study 303		Study 202	Study 203	
	IAT (N=117)	Maribavir 400 mg BID (N=235)	Maribavir 400 BID (N=40)	Maribavir 400 BID (N=40)	Valganciclovir 900 mg BID (N=40)
Age (years) n	117	235	40	40	40
Mean (SD)	51.5 (12.80)	53.8 (13.39)	52.1 (14.25)	53.0 (14.18)	54.5 (12.36)
Median	54.0	57.0	54.5	56.5	58.5
Min, Max	19, 77	19, 79	18, 74	29, 76	28, 76
Sex, n (%)					
Male	65 (55.6)	148 (63.0)	21 (52.5)	22 (55.0)	27 (67.5)
Female	52 (44.4)	87 (37.0)	19 (47.5)	18 (45.0)	13 (32.5)
Race, n (%)					
White	87 (74.4)	179 (76.2)	32 (80.0)	37 (92.5)	32 (80.0)
Black or African American	18 (15.4)	29 (12.3)	6 (15.0)	1 (2.5)	0
Asian	7 (6.0)	9 (3.8)	2 (5.0)	1 (2.5)	4 (10.0)
Other	5 (4.3)	16 (6.8)[a]	0	0	1 (2.5)

- 베이스라인 CMV 질환 특성 : Study 3건에 참여하는 시험대상자는 이식 수여자의 넓은 스펙트럼을 대변하였다. Study 303 및 203에서 시험 등록시 시험대상자를 이식 유형(HSCT 또는 SOT)별로 층화하였기 때문에, 각 시험에서 SCT 및 SOT를 받은 시험대상자의 비율은 균형을 이루었다. Study 303과 202의 시험대상자 중 40%를 넘는 수가 최소 1개의 이전 치료(간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카르네트, 시도포비어)에 내성이 있었다. 반면 Study 203에서 간시클로비르/발간시클로비르, 포스카르네트, 시도포비어에 내성인 시험대상자는 참여에 적합하지 않았다.

Table 27. 유효성을 뒷받침하는 시험 전반의 선택된 베이스라인 CMV 질환 특성

	Study 303		Study 202	Study 203	
Characteristic	IAT (N=117)	Maribavir 400 mg BID (N=235)	Maribavir 400 BID (N=40)	Maribavir 400 BID (N=40)	Valganciclovir 900 mg BID (N=40)
Transplant type, n (%)					
Stem Cell[a]	48 (41.0)	93 (39.6)	16 (40.0)	20 (50.0)	21 (52.5)
Myeloablative	16 (33.3)	47 (51.1)	8 (50.0)	5 (25.0)	6 (28.6)
Nonmyeloablative	12 (25.0)	17 (18.5)	4 (25.0)	10 (50.0)	11 (52.4)
Reduced intensity[b]	17 (35.4)	28 (30.4)	6 (37.5	5 (23.8)	4 (19.0)
Solid Organ	69 (59.0)	142 (60.4)	24 (60.0)	20 (50.0)	19 (47.5)
Kidney	32 (46.4)	74 (52.1)	9 (37.5)	14 (70.0)	10 (52.6)
Lung	22 (31.9)	40 (28.2)	6 (25.0)	0	2 (10.5)
Pancreas	0	2 (1.4)	5 (20.8)	0	0
Heart	9 (13.0)	14 (9.9)	2 (8.3)	0	1 (5.3)
Liver	1 (1.4)	6 (4.2)	5 (20.8)	6 (30.0)	7 (36.8)
Intestine	0	1 (0.7)	3 (12.5)	0	0
Multiple	5 (7.2)	5 (3.5)	2 (8.3)	0	0
Other	0	0	0	0	0
CMV genetic mutations associated with resistance to prior treatment, n (%)[c]					
Yes (resistant)	69 (59.5)[a]	121 (51.7)[d]	22 (55.0)[d]	NA	NA
No (not resistant) mutation	34 (29.3)	96 (41.0)	18 (45.0)	NA	NA

- 시험 전반의 유효성 결과 비교

2건의 제2상 용량 범위 확인 보충 시험에는 불응성/내성 CMV 감염/질환이 있는 시험대상자(Study 202) 또는 조직 침습적 질환 또는 유전형 내성이 없는 CMV 감염 시험대상자(Study 203)로 마리바비르 치료를 받은 239명이 포함되었다. 두 제2상 시험 모두의 결과는 CMV 감염이 있는 넓은 범위의 이식 환자, 즉 CMV 감염 내성이 있거나 없는 또는 간시클로비르/발간시클로비르 또는 포스카르네트의 이전 치료에 불응성이었던 환자들에서 CMV 바이러스혈증을 소실시키는데 ≥400 mg BID(400, 800, 1200 mg BID) 용량인 마리바비르의 유효성을 증명하였다. Study 202는 단일군 시험이었고, Study 203의 결과는 CMV 바이러스혈증 청소와 관련하여 마리바비르 및 발간시클로비르 사이에 유사했다. 이러한 긍정적인 결과는 개발 프로그램을 중추적 제3상 시험으로 진행하는 데 영향을 미쳤다.

제2상 Study 203은 기타 항CMV 약물에 유전형적으로 내성인 CMV 감염이 없는 SCT 또는 SOT 수여자의 CMV 감염 치료에 대하여 마리바비르를 평가하였다. Study 203이 알려진 CMV 장기 질환 또는 내성 돌연변이가 있는 시험대상자를 제외했으므로, 본 시험 모집단은 Study 202 또는 303의 시험 모집단에 비하여 더 이른 CMV 감염 경과에 있는 환자를 대변한다.

용량 범위 확인 제2상 시험은 안전성 및 유효성의 최상의 조합에 대하여 400 mg BID의 마리바비르가 최적의 용량임을 확인하였다(Section 4.1). 면역억제 약물 수준 증가의 치료 후 발생 AE는 Study 202 및 Study 203에서 시험한 최고 용량에서 가장 빈번했다. 질병에 특유한 이러한 AE의 용량 의존적 증가 및 400 mg BID를 초과하는 마리바비르 용량의 추가적인 유효성 유익성이 없으므로, 400 mg BID 용량은 제3상 Study 303으로 진행하기 위해 타당한 선택이다.

Study 303에서 선택한 8주 요법 기간은 또한 부분적으로 Study 202에서의 관찰의 영향을 받았으며, 여기에서 대부분의 시험대상자는 6주 요법 이내에 반응을 나타냈으며 일부 시험대상자는 반응에 더 긴 치료가 필요했다(Study 202 CSR, Section 9.2.3.1). 제2상 시험의 시험대상자 39/80명은 >8주간 400 mg BID 용량으로 마리바비르를 투여받았다(Study 202 CSR, Table 11.3.1.1; Study 203 CSR, Table 11.3.1.1).

2건의 제2상 시험이 전반적으로 일치하며 Study 303의 설계에 영향을 미쳤고 유효성 결과를 뒷받침하지만, 제2상 시험 및 Study 303의 설계에서 일부 차이로 인해 시험들의 데이터를 취합하는 것은 적절하지 않았다. 여기에는 환자 모집단(Study 203은 증상성 CMV 또는 기타 요법에 대한 베이스라

인 내성이 있는 시험대상자를 포함하지 않음), 투여 기간(Study 202의 요법 기간은 요법에 대한 반응에 따라 다양하며 최대 24주간 지속되었으나 Study 203의 치료 기간은 12주, Study 303의 치료 기간은 8주로 고정되었음), 유효성 평가변수 평가의 시점(두 제2상 시험 모두 평가변수 평가의 다양한 시점을 채택하여 요법 6주 내 대비 Study 303에서 사용한 요법 개시로부터의 고정된 시점으로 달랐음). 이식 후 CMV 감염 및/또는 질환에서 마리바비르의 치료 효과가 일관적임을 입증하기 위하여, CMV 바이러스혈증 청소 확인에 대한 시험 3건의 결과를 병렬식 비교로 제시하였다(Table 28).

이 결과는 시험 전반에서 마리바비르 결과의 내부적 일관성 및 2건의 비교 시험에서 대조 대비 유익성의 방향적 일관성을 입증한다. 마리바비르의 방향적 기능은 모든 3건의 시험에서 제시된 모든 하위군에서 일관적이었다. 예상된 바와 같이, 제2상 시험에서 마리바비르 반응의 점추정치는 Study 303에서보다 높았다(제2상 시험의 6주 이내보다 Study 303의 8주 요법 후라는 더 보수적인 평가변수로 인함). 그러나 점추정치는 높은 및 낮은 위험의 바이러스 수치 범주, 그리고 이식 유형 및 이전의 항림프세포 사용에서 방향적으로 일치했다. 이러한 결과는 시험들 전반에서 관찰된 효과의 완건성을 입증하며, 또한 대조약에 비하여 관찰된 마리바비르의 유익성을 뒷받침한다.

Table 28. Study 303, 202, 전반의 하위군별 CMV 바이러스혈증 청소 확인 반응

	Study 303		Study 202			Study 203			
	Maribavir 400 mg BID N=235 n/m (%)	IAT N=117 n/m (%)	Maribavir 400 mg BID N=40 n/m (%)	Maribavir 800 mg BID N=40 n/m (%)	Maribavir 1200 mg BID N=40 n/m (%)	Maribavir 400 mg BID N=40 n/m (%)	Maribavir 800 mg BID N=40 n/m (%)	Maribavir 1200 mg BID N=39 n/m (%)	Valganciclovir 900 mg BID N=40 n/m (%)
CMV DNA Viral Load									
Low									
<10,000 copies/mL	NA	NA	19/23 (82.6)	18/21 (85.7)	18/23 (78.3)	24/26 (92.3)	21/24 (87.5)	23/28 (82.1)	20/27 (74.1)
<9100 IU/mL	95/153 (62.1)	21/85 (24.7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Intermediate/ high									
≥10,000 copies/mL	NA	NA	8/16 (50.0)	7/19 (36.8)	8/16 (50.0)	7/14 (50.0)	12/16 (75.0)	5/11 (45.5)	6/13 (46.2)
≥9100 IU/mL	36/82 (43.9)	7/32 (21.9)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Transplant Type									
HSCT	52/93 (55.9)	10/48 (20.8)	11/16 (68.8)	11/16 (68.8)	11/15 (73.3)	16/20 (80.0)	16/21 (76.2)	14/20 (70.0)	10/21 (47.6)
SOT	79/142 (55.6)	18/69 (26.1)	17/24 (70.8)	14/24 (58.3)	16/25 (64.0)	15/20 (75.0)	17/19 (89.5)	14/19 (73.7)	16/19 (84.2)
Prior Antilymphocyte use[a]									
Yes	53/100 (53.0%)	12/49 (24.5%)	9/15 (60.0)	10/22 (45.5)	11/16 (68.8)	16/24 (66.7)	21/28 (75.0)	8/16 (50.0)	14/26 (53.9)
No	78/135 (57.8%)	16/68 (23.5%)	19/25 (76.0)	15/18 (83.3)	16/24 (66.7)	15/16 (93.8)	12/12 (100.0)	20/23 (87.0)	12/14 (85.7)

<투여 권장사항과 관련된 임상 정보의 분석>

성인 이식 수여자에서 CMV 감염 및 질병의 치료를 위한 마리바비르의 권장 치료 용량은 400 mg BID이다. 경증-중등증의 간손상이 있는 환자 및 경증-중증의 신장 손상이 있는 환자에서 이식 유형, 연령, 성별, 인종/민족과 무관하게 용량 조절은 필요하지 않다(Module 2.7.2, Section 3.7). 마리바비르는 음식과 함께 또는 음식 없이 투여할 수 있다.

본 용량 권장사항은 2건의 제2상 용량 범위 확인 시험인 202와 203의 유효성 및 안전성 데이터로 주로 뒷받침되며, 중추적 제3상 Study 303으로 확인된다. 임상약리학 데이터(노출-반응, 약물-약물 상호작용, 특정 모집단 분석) 및 임상 바이러스학 데이터는 용량 권장사항을 추가로 뒷받침한다.

① 400 mg BID의 용량 권장사항을 뒷받침하는 임상 유효성 및 안전성 데이터

마리바비르는 기존에 이식 환자에서 CMV 질환을 예방하기 위한 제제로 개발되었다. 제SCT 수여자(Study 1263-300) 및 간 이식 수여자(Study 1263-301)에서의 제3상 CMV 예방 요법은 100 mg BID 용량의 마리바비르가 CMV 질환을 예방하기 위한 충분한 활성을 보이지 않았음을 나타내며, 이는 CMV 감염이 있는 이식 수혜자를 대상으로 CMV 질환의 치료를 위한 제2상 용량 범위 확인 시험에서 더 높은 용량의 마리바비르(400~1200 mg BID)를 평가하는 것이 필요함을 시사하였다(Module 2.7.2, Section 2.1.8.1 and Section 2.1.8.2). 플라크 감소 분석에서 임상적 CMV 분리주의 평균 생체 외 반수 억제 농도(IC50) 수치는 혈장 대비 생체 외 단백질 결합을 고려하여 투여 간격 종료 시점에 마리바비르의 ≥6 μg/mL 혈장 농도(Ctrough)를 제2상 CMV 치료 시험의 최초 표적 농도로 제시하였다. 제2상 예방 요

법 Study 1263-200의 약동학(PK) 데이터에 기반하여, SCT 수여자에서 마리바비르 400 mg BID로 치료한 후 목표한 항정상태 Ctrough 수준 6 μg/mL를 달성했으며, 이는 400 mg BID가 최소 유효 용량에 가까울 가능성이 높음을 시사한다. 항CMV 활성, 안전성, 내약성의 용량-반응 관계를 평가하기 위해, 3가지의 마리바비르 용량(400, 800, 1200 mg BID)을 제2상 용량 범위 확인 CMV 치료 Study 202와 203에 선정하였다.

2건의 CMV 치료 용량 범위 확인

제2상 시험(Study 202 및 Study 203)에서 마리바비르의 약동학, 유효성, 안전성 프로파일은 마리바비르의 400 mg BID 용량 요법을 뒷받침한다. Study 202 및 Study 203의 결과에 기반하여, 마리바비르는 넓은 치료 범위를 가진다. 400 mg BID, 800 mg BID, 1200 mg BID는 유사한 항바이러스 활성을 나타냈다. 시험한 3가지 용량 수준에서 유사한 안전성 프로파일이 관찰되었다.

이러한 시험들의 결과는 아래에 기술하였다.

- 마리바비르 400 mg BID 용량은 Study 202와 203에서 이전 항바이러스 요법에 내성이 있고/있거나 불응성인 CMV 감염의 치료에 유효한 것으로 확인되었다. - Study 202에서 400 mg BID를 초과한 용량은 더 이상 유효하지 않았다. 반응자(치료 6주 내에 혈장 CMV DNA가 검출 불가능함)의 비율은 3개 용량군인 400 mg군(70.0%), 800 mg(62.5%), 1200 mg(67.5%)군 간에 유사했다.
  - Study 203에서 반응자의 비율은 용량군인 400 mg군(77.5%), 800 mg군(82.5%), 1200 mg군(71.8%) 간에 유사했다.
  - Study 203의 무증상성 야생형 CMV 감염이 있는 시험대상자의 경우 마리바비르군 간에 CMV 재발이 있는 시험대상자의 비율이 용량 의존적으로 감소하는 것으로 나타났다(400 mg BID, 800 mg BID, 1200 mg BID에서 각각 0.30, 0.24, 0.13; Study 203 CSR, Table 24). 그러나 반대의 경향이 Study 202 내 내성/불응성 CMV 감염 시험대상자에서 나타났으며, 재발 비율은 용량 증량과 역관계에 있는 것으로 나타났다(각각 0.24, 0.41, 0.40; Study 202 CSR, Table 24). 일반적으로 용량과 재발 비율 사이에 관계는 없는 것으로 나타난다.
- 2건의 제2상 시험 모두에서 가장 흔한 치료 후 발생 AE에는 미각이상, 오심, 구토, 설사, 면역억제제 농도 수치 상승이 포함되었다. - 미각이상의 빈도(미각 장애)는 Study 202에서 용량 의존성의 일부 근거를 나타냈다(마리바비르 400 mg BID, 800 mg BID, 1200 mg BID군에서 각각 60%, 62.5%, 72.5%).
- 면역억제 약물 수준 증가의 치료 후 발생 AE는 시험한 최고 용량에서 가장 빈번했다. Study 202에서 1200 mg BID용량군의 시험대상자 15.0%, 400 mg BID 용량군의 시험대상자 10%, 800 mg BID 용량군의 시험대상자 5%가 이러한 사례를 보고했다. Study 203에서 마리바비르 1200 mg군 시험대상자의 15.4%(n=6)가 면역억제제 수치 상승을 경험했으며, 이에 비하여 마리바비르 400 및 800 mg BID 용량군에서는 5%(n=2)였다.

질병에 특유한 이러한 AE가 용량 의존적으로 증가하고 400 mg BID를 초과하는 마리바비르 용량의 추가적인 유효성 유익성이 없으므로, 400 mg BID 용량은 제3상 시험으로 진행하기 위해 타당한 선택이었다. 이를 최적 용량을 선택하는 것은 중추적 제3상 Study 303에서 나타난 긍정적인 유효성 결과 및 안전성 프로파일로 확인된다.

② 400 mg BID의 용량 권장사항을 뒷받침하는 임상약리학 증거

2건의 제2상 시험(202 및 203)에서 노출-유효성 관계는 모집단 PK/약력학 접근법을 사용하여 평가하였다(Module 2.7.2, Section 2.3.1.1). 400~1200 mg BID 용량 범위에 걸친 뚜렷한 용량-유효성 관계의 부재와 일치하게, 제1주와 제2주에 베이스라인 대비 바이러스 수치의 변화, 검출 불가능한 혈장 CMV DNA까지의 시간 및 확률, 재발까지의 시간 및 확률이라는 유효성 평가변수에서 통계적으로 유의한 노출-반응 관계는 관찰되지 않았다. 400, 800, 1200 mg BID의 임상 농도에서 달성된 마리바비르의 더 낮거나 더 높은 항정상태 노출(투여 간격 중 농도-시간 곡선하면적[AUCinf], 관찰된 최대 혈장 약물 농도[Cmax] 또는 Ctrough)은 유사한 영향과 관련이 있었다. 마리바비르 400 mg BID 요법은 800 mg 및 1200 mg BID 요법과 유사한 유효성을 나타낼 것으로 예상되며, 제2상 시험에서 1200 mg BID까지

용량 제한 독성이 없었으며, 400 mg BID의 유효성 및 안전성은 중추적 제3상 Study 303에서 추가 평가하도록 선정되었다.

Study 303에 대한 노출-유효성 분석을 수행하여 일차와 이차 유효성 평가 사이의 관계 및 마리바비르의 모집단 PK 모델 추정 노출을 평가하였다. 본 분석에 기반하여, 이러한 유효성 평가변수들과 마리바비르 항정상태 곡선하면적(AUCss) 사이에 음의 상관관계가 관찰되었다. 그러나 로지스틱 회귀의 교차비(0.975 및 0.933)가 1에 가까웠기 때문에 이러한 관계는 임상적으로 유의하거나 유의미하다고 간주되지 않는다.

마리바비르의 경우 인간 CMV에 대한 평균 EC50은 0.11 μM 또는 0.041 μg/mL였다(Module 2.7.2, Section 4.2.3). 이식 환자에서 마리바비르의 혈장 내 비결합 분획을 고려할 때(약 1%), 이 EC50 수치는 CMV치료를 위한 표적 유효 농도로써 마리바비르 Ctrough ≥4.1 μg/mL를 제시하였다. 최종 모집단 PK 분석의 사후 추정치에 기반할 때, CMV 감염이 있는 이식 환자에서 400 mg BID를 투여한 후기하 평균 항정상태 Ctrough는 4.9 μg/mL였다(Module 2.7.2, Section 2.2.2). 이 Ctrough 수치가 제시한 표적 최소 유효 농도와 매우 가깝다는 사실은 400 mg BID를 CMV 치료의 제안된 치료 용량으로 선정하는 것을 추가로 뒷받침한다.

전체적으로 이러한 결과는 Study 303 및 2건의 제2상 시험에서 입증된 유효성 및 긍정적인 안전성과 내약성 프로파일과 함께 400 mg BID 요법의 선정을 뒷받침하였다.

<유효성 및/또는 내약성 효과의 지속성>

거대세포바이러스는 잠복 바이러스이며, 혈액 내 거대세포바이러스의 존재는 면역억제의 수준과 유효한 항바이러스 약물의 존재와 직접적으로 연관된다. CMV 감염의 성공적인 조절에는 잠복 바이러스를 억제하기 위한 적절한 면역 기능이 필요하며, 그 결과 면역억제된 이식 수여자에서 반응을 유지하는 데 난관이 발생한다. 바이러스는 유효한 항바이러스 요법의 사용으로 조절되며 면역억제가 여전히 진행 중에 해당 항바이러스 요법이 조기에 중단될 경우 반등한다. 면역계가 회복될 때까지, 환자는 감염/지속적인 재활성화의 위험을 지닌다. 취약한 이식 환자에서 CMV 감염의 이상적인 항바이러스 치료제는 교차저항에 안정적이며 환자가 높은 수준의 면역억제로 인해 CMV 재활성화의 위험이 높은 기간 동안 사용하도록 충분히 안전한 치료제여야 한다.

중추적 Study 303의 8주 치료 기간은 이 취약한 면역억제 환자 모집단에서 더 긴 기간의 바이러스 억제에 대한 수요를 고려한 것이다. 8주가 넘는 기간의 마리바비르 요법에 대한 안전성 경험이 있음에도 불구하고(더 높은 용량에서), 현재 제제의 알려진 독성을 고려할 때 8주의 요법 기간은 지속적인 바이러스 억제의 증거를 제공하기에 충분히 길다고 간주되었으며, 더욱 혈액독성이 있고 신독성이 있는 항CMV 대조약을 사용한 활성 대조 시험의 수행을 가능하게 할 만큼 충분히 짧다고 간주되었다.

Study 303에서 제8주에 CMV 바이러스혈증 청소 및 CMV 감염 증상 조절을 달성하였으며 효과가 제12주 및 제20주(비치료 기간)까지 유지된 반응자의 비율은 IAT 치료 시험대상자보다 마리바비르 치료 시험대상자에서 약 2배 더 높았으며, 추적관찰 기간과는 무관하였다. 두 치료군 모두에서 제8주의 시험 배정 치료 완료와 제12주 방문 시점 사이에 각각 마리바비르의 경우 반응률이 치료를 받지 않을 시 55.7%에서 22.6%으로, IAT군은 23.9%에서 10.3%로 감소했다. 이후 제12주부터 제20주까지 반응률이 최소한도로 감소했다. 이러한 데이터는 현재의 치료 패러다임이 지속적인 면역억제가 있는 시험대상자에서 시간에 따라 치료 효과가 손실될 위험을 최소화하기 위해 수정될 필요가 있음을 시사한다.

제2상 시험에서 검출 불가능한 혈장 CMV DNA를 보인 시험대상자 비율은 추적관찰 기간에 걸쳐 확인되었으나, 시험의 설계가 시간에 따른 유효성의 지속에 대한 결론 도출을 방해한다. Study 202에서 400 mg BID 코호트의 경우 검출 불가능한 혈장 CMV DNA를 보이는 시험대상자 비율은 매주 증가하여 제6주에 고원부를 이루었다. 분 분석에서 6주를 초과한 지속적인 요법이 반응률의 유지하는 원인인지는 명확하지 않았다(Study 202 CSR, Section 9.2.3.1). Study 203에서 제3주부터 제12주까지 검출 불가능한 혈장 CMV DNA를 나타내는 시험대상자 비율은 마리바비르 및 발간시클로비르군에서 유사

했다(Study 203 CSR, Section 9.2.2.2).

Study 203에서 추적관찰 기간(치료 후 제1주~제12주)에 걸쳐, 마리바비르군의 시험대상자 중 수치적으로 더 큰 비율이 발간시클로비르군에 비하여 검출 불가능한 혈장 CMV DNA를 나타냈다. 그러나 이러한 데이터는 추적관찰 기간 중 시험대상자의 항바이러스 요법 투여로 인해 해석이 어렵다.

마리바비르 유효성의 지속성은 제8주에 요법을 완료하였거나 제8주 이전에 치료를 중단하고(그러나 제8주의 일차 평가변수 평가 전에 대체 항CMV 요법은 투여하지 않음) 일차 평가변수에 따라 바이러스혈증 청소를 달성한 시험대상자에서 치료를 필요로 하는 재발의 분석으로 더욱 뒷받침된다. 다수의 시험대상자가 두 치료군 모두에서 요법의 중단 후 재발을 경험하였으나, 대체 치료를 필요로 한 시험대상자의 비율은 IAT 치료 시험대상자보다 마리바비르 치료 시험대상자가 낮았다. 본 분석은 추가적인 항CMV 치료의 필요성과 바이러스혈증 재발을 결합하므로 임상적으로 유의한 재발을 나타낸다. 임상적으로 관련된 재발은 마리바비르군 시험대상자의 34/131명(26.0%)에서 발생했고, IAT군 시험대상자의 10/28(35.7%)에서 발생했다. 마리바비르군에서 항CMV 치료를 필요로 하는 재발까지의 관찰된 시간 범위는 약 2주에서 약 11.5주까지였으며(중앙값 20.5일, 범위: 13.0~80.0일) IAT군에서는 2주~약 5주였다(중앙값 22.0일, 범위: 14.0~36.0일).

- 안전성 결과 비교

1) 시험분석군 인구학적 특성

Study 303에서 시험대상자의 연령 중앙값은 55세였으며 폭넓은 연령대가 포함되었다(19-79세). 시험대상자의 대부분은 백인이고 남성이었다. 2상 시험에서 시험대상자의 인구학적 특성은 Study 303에서 관찰된 것과 비슷하였으며 각각의 2상 시험 내에서 인구학적 특성은 치료군 간에 비슷하였다.

3건의 CMV 치료 시험에 참여한 시험대상자는 광범위한 이식 수혜자를 대표하였다(Table 9). 각 시험에서 시험대상자는 시험 진입에서 이식 유형(HSCT 또는 SOC) 별로 층화되었는데 이는 치료군에 걸쳐 이식 유형별 시험대상자의 비율 균형을 이루었다.

SOT 수혜자에서 신장 이식은 모든 3건의 시험에서 가장 흔한 장기 이식이었다. 폐 이식은 Study 303 및 202에서 다음으로 가장 흔한 장기 이식인 반면 간 이식은 Study 203에서 다음으로 가장 흔한 장기 이식이었다.

Study 303 및 Study 202에서 시험대상자의 40% 이상이 적어도 1가지의 흔하게 사용된 항 CMV 약물, 즉 간시클로비르/발간시클로비르 또는 포스카넷에 저항성을 보였다. 반대로, Study 203에서는 간시클로비르/발간시클로비르, 포스카넷 또는 시도포비르에 내성이 있는 환자는 시험에 참여할 자격이 없었다.

각 시험에서 이식 및 CMV 병력, 일반 병력 또는 병용약물의 사용에 관하여 치료군 간에 유의한 불균형은 없었다.

Table 8 Selected Demographic Characteristics for Subjects in the Three CMV Treatment Studies (Studies 303, 202, and 203)

Demographic Characteristic	Study 303[a]		Study 202[a]	Study 203[b]	
	Maribavir 400 mg (N=235)	IAT (N=117)	Maribavir All Doses[c] (N=120)	Maribavir All Doses[c] (N=119)	Val (N=40)
Age (yrs), Median	57.0	54.0	55.0	58.0	58.5
Minimum, maximum	19, 79	19, 77	18, 74	18, 76	28, 76
Sex, n (%)					
Female	87 (37.0)	52 (44.4)	51 (42.5)	48 (40.3)	13 (32.5)
Male	148 (63.0)	65 (55.6)	69 (57.5)	71 (59.7)	27 (67.5)
Race, n (%)					
White	179 (76.2)	87 (74.4)	95 (79.2)	113 (95.0)	32 (80.0)
Black	29 (12.3)	18 (15.4)	18 (15.0)	3 (2.5)	3 (7.5)
Asian	9 (3.8)	7 (6.0)	4 (3.3)	3 (2.5)	4 (10.0)
Native Hawaiinn or Pacific Islander	0	0	1 (0.8)	0	0
Other	16 (6.8)	5 (4.3)	2 (1.7)	0	1 (2.5)
Missing	2 (0.9)	0	0	0	0

2) 주요 안전성 소견

Study 303의 치료 중 관찰 기간 동안 주요 안전성 데이터는 다음과 같다.

- 두 치료군에서 대부분의 시험대상자가 최소 1건의 TEAE가 있었으며(마리바비르: 97.4%, IAT: 91.4%)(Module 2.7.4, Table 14), 이는 해당 환자 모집단의 의학적 복잡성을 반영한다.
  - o 마리바비르 치료 시험대상자는 노출 기간이 더 길었음에도, 두 치료군에서 ≥10% 빈도로 발생한 TEAE인 구역(각각 21.4% 및 21.6%), 설사(18.8% 및 20.7%), 구토(각각 14.1% 및 16.4%), 빈혈(각각 12.4% 및 12.1%) 및 발열(각각 10.3% 및 14.7%)의 미보정 발생률은 마리바비르 및 IAT군 간에 유사했다.
  - o 또한, 참고해야 할 사항으로서 GI TEAE의 전체 발생률은 마리바비르(50.4%) 및 간시클로비르/발간시클로비르(48.2%)에서 유사했다. 중증 TEAE가 가장 빈번하게 발생한 기관계 분류(SOC)는 감염(마리바비르: 12.8%, IAT: 9.5%)이었으며, 이는 이식 후 모집단에서 예상된 바와 같다.
  - o 거대세포바이러스 바이러스혈증/CMV 감염(즉, 시험 대상 질환)은 가장 빈번하게 보고된 중증 감염이었다. 전체적으로, 이들 TEAE가 발생한 시험대상자의 비율은 두 치료군에서 낮았다(CMV 바이러스혈증의 경우 각 치료군 시험대상자의 2.6%, CMV 감염의 경우 각 치료군 시험대상자의 0.9%).
  - o 마리바비르 치료 시험대상자는 혈액 및 림프계 장애와 관련된 중증 TEAE의 발생률이 IAT 치료에 비해 더 낮았다(각각 7.3% 대 18.1%). 치료군 간의 이러한 차이는 간시클로비르/발간시클로비르의 알려진 혈액학적 독성에서 유도되었다(간시클로비르/발간시클로비르: 26.8% 대 전체 IAT: 18.1%).
  - o 마리바비르 치료 시험대상자는 간시클로비르/발간시클로비르 치료 시험대상자에 비해 중증 발열성 호중구 감소증(0.4% 대 5.4%), 중증 혈소판 감소증(2.1% 대 7.1%), 중증 빈혈(2.1% 대 3.6%) 및 중증 백혈구 감소증(0.4% 대 5.4%) 등의 중증 호중구 감소증(1.7% 대 19.6%)의 비율이 더 낮았다.
- 치료 후 발생 SAE가 있었던 시험대상자의 백분율은 마리바비르의 노출 기간이 IAT의 노출 기간보다 50% 더 길었음에도 불구하고 마리바비르군이 38.5%, 그리고 IAT군이 37.1%로 나타났다.
  - o 두 치료군에서, 대부분의 치료 후 발생 SAE는 1명의 시험대상자에서만 보고되었다. 이식 후 모집단에서 예상되는 바와 같이, 두 치료군의 시험대상자에서 가장 흔하게 보고된 사례는 감염 기관계 분류(SOC)였다(마리바비르: 22.6%, IAT: 14.7%). 혈액 및 림프계 장애 SOC의 중대한 이상사례는 마리바비르 치료 시험대상자의 3.8%에서 보고된 반면, IAT군 시험대상자에서는 6.0%에서 보고되었으며, 모두 간시클로비르/발간시클로비르를 투여받은 시험대상자였다.
  - o 시험 배정 치료와 관련된 것으로 간주된 치료 후 발생 SAE의 빈도는 IAT군보다 마리바비르군이 더 낮았다(각각 5.1% 및 14.7%). 간시클로비르/발간시클로비르 치료 시험대상자에서만 치료와 관련된 것으로 보고된 호중구 감소증 및 발열성 호중구 감소증(각각 3.6% 및 7.1%)은 치료 관련 SAE가 발생한 시험대상자의 비율에서 마리바비르 및 IAT 치료군 간의 차이에 주로 기여한 요인이었다(Study 303 CSR, Section 12.3.1.2).
- TEAE로 인한 시험 배정 치료 중단의 비율은 IAT군(31.9%)이 마리바비르군(13.2%)보다 두 배 넘게 높았다. 이러한 중단 비율은 간시클로비르/발간시클로비르(32.1%), 포스카르네트(36.2%) 및 시도포비어(33.3%)의 개별 IAT 제제와 관계없이 일관되었다.
  - o 마리바비르군에서는 혈액 및 림프계 장애 SOC의 TEAE로 인해 치료를 중단한 시험대상자가 없었으나, IAT군에서는 13명(11.2%)의 시험대상자가 혈액학적 독성으로 인해 치료를 중단했다. 이 혈액학적 TEAE는 모두 간시클로비르/발간시클로비르를 투여받은 시험대상자에서 발생했으며(즉, 간시클로비르/발간시클로비르 치료 시험대상자의 23.2%), 모두 치료와 관련된 것으로 간주되었다.
  - o 마리바비르군에서는 신장 및 비뇨기과 질환 SOC의 TEAE로 인해 치료를 중단한 시험대상자가 없었으나, IAT군에서는 11명(9.5%)의 시험대상자가 신장 사례로 인해 치료를 중단했다. IAT군에서 1명을 초과하는 시험대상자에서 치료 중단으로 이어진 신장 TEAE에는 신장 손상(포스카르네트 6명), 신부전(포스카르네트 1명 및 시도포비어 1명), 그리고 신장애(포스카르네트 2명)가 포함되었다.
  - o 마리바비르군에서, 감염은 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 유형의 TEAE였고 이 SOC의 TEAE 발

생률은 마리바비르 및 IAT군에서 유사했다(각각 7.3% 및 6.9%). 거대세포바이러스 감염(마리바비르: 7명[3.0%], IAT: 1명[0.9%])은 마리바비르의 중단으로 이어진 가장 흔하게 보고된 감염 유형이었다. 감염 SOC 내에서, 치료 중단으로 이어진 치료 관련 TEAE가 발생한 시험대상자의 백분율은 치료군 간에 균형을 이루었다(마리바비르: 3명[1.3%], IAT: 2명[1.7%]).

- 마리바비르 치료 시험대상자는 치료 관련 TEAE(시험자에 따름)의 비율이 더 높았으며(마리바비르: 60.3%, IAT: 49.1%), 이는 주로 미각부전 TEAE에 기인했다(아래 참조). 마리바비르군에서 치료의 노출이 더 길었지만 임상적 우려사항이 보다 큰 관련 사례(예: SAE 및 중증 TEAE)는 마리바비르군보다 IAT군에서 더 빈번하게 발생했다.
- 치료군 간 TEAE 발생률에서 최대 차이는 미각장애(미각부전)의 AESI 분류였으며, 마리바비르 46.2%, IAT 4.3%였다(Module 2.7.4, Section 2.1.7.1). 이 미각부전 사례는 거의 마리바비르의 중단으로 이어지지 않았다(0.9%). 미각장애(미각부전)를 경험한 대부분의 시험대상자에서, 사례는 시험대상자가 요법을 유지하는 동안(37%) 또는 치료 중단 후 7일 중앙값 이내에 해소되었다(Kaplan-Meier 추정, 95% CI: 4~8일).
- 치료 단계 동안 이식대숙주병(GVHD)의 미보정 발생률은 마리바비르군이 9.0%(21명), 그리고 IAT군이 4.3%(5명)였다(Module 2.7.4, Section 2.1.7.8).
- 치료 중 관찰 기간 동안 침습성 진균, 세균 또는 바이러스 감염의 미보정 발생률은 마리바비르군이 IAT군보다 수치적으로 더 높았다(Module 2.7.4, Section 2.1.7.7). o 모든 TEAE: 마리바비르(55명[23.5%]), IAT(22명[19.0%]),
  - o 치료 후 발생 SAE: 마리바비르: 23명(9.8%), IAT 6명(5.2%)
  - o 마리바비르군에서 보고된 감염(TEAE 또는 SAE)은 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았으며, IAT군의 1건 사례(바이러스 뇌염)는 치료와 관련된 것으로 간주되었다.
- 마리바비르는 골수 억제 또는 신독성을 야기하지 않는 것으로 보인다.
  - o AESI 분류로서 호중구 감소증은 마리바비르 치료 시험대상자의 10.3%에서 보고되었으며 간시클로비르/발간시클로비르 치료 시험대상자의 39.3%와 대조를 이루었다(Module 2.7.4, Section 2.1.2.1).
  - o 신장애 TEAE는 마리바비르 치료 시험대상자(15.8%)에서 포스카르네트 치료 시험대상자(31.9%)에 비해 약 절반의 비율로 보고되었다(Module 2.7.4, Section 2.1.2.1). 차이는 관련된 신장애 TEAE에서 더욱 뚜렷했으며 마리바비르 치료 시험대상자에서 2.1%, 포스카르네트 치료 시험대상자에서 27.7%였다.

시험 동안 총 40명의 시험대상자가 사망했다(Module 2.7.4, Section 2.1.4). 이 중에서,

- 38/350명(10.9%)의 시험대상자가 전체 시험 관찰 기간(즉, 치료 중 또는 치료 후 추적관찰 동안)에 발생한 치명적인 SAE를 경험했으며, 마리바비르군에서 26명(11.1)%, 그리고 IAT군에서 12명(10.3%)이었다. 사망으로 이어진 SAE 기본용어는 대부분 각각 1명의 시험대상자에서 보고되었다. 사망으로 이어진 가장 흔한 SAE는 호흡부전 또는 기저 질환의 재발이나 진행에 기인했다.
  - o 22/350명(6.3%)의 시험대상자는 치료 중 관찰 기간 동안 발생한 치명적인 치료 후 발생 SAE를 겪었으며, 마리바비르군에서 16명(6.8%), 그리고 IAT군에서 6명(5.2%)이었다. 치료군 내에서 또는 치료군 간에 치명적인 치료 후 발생 SAE의 일관된 패턴은 없었다. o 치료 중 관찰 기간 동안 모든 유형의 CMV 감염으로 인한 치명적인 치료 후 발생 SAE는마리바비르 치료 시험대상자 2명(0.9%)(CMV 대장염 및 CMV 증후군) 및 IAT군 시험대상자 1명(0.9%)(CMV 뇌염)에서 보고되었다.
  - o 16/350명(4.6%)의 시험대상자는 마지막 투여 후 >7일(즉, 추적관찰 기간 동안)에 발생한 치명적인 SAE가 있었으며, 마리바비르군에서 10명(4.3%), 그리고 IAT군에서 6명(5.2%)이었다. 이러한 치료 후 치명적 SAE(Study 303 CSR, Table 43)는 시험 대상 모집단의 질병 진행과 일치한다. 치료 후 기간에 모든 유형의 CMV 감염으로 인한 치명적 SAE는 마리바비르 치료 시험대상자 2명(0.9%)(2명 모두 CMV 뇌염) 및 IAT군 시험대상자 2명(1.7%)(CMV 폐렴 및 CMV 소장결장염)에서 보고되었다.

- IAT에서 실패한 후 구조 요법으로서 마리바비르를 투여받은 1/22명(4.5%)의 시험대상자는 마리바비르 구조 기간에 치명적인 치료 후 발생 SAE를 경험했다.
- 1명의 시험대상자는 마리바비르 치료 투여 후 사망했으나 AE는 첫 투여 전에 발생했다. 해당 치명적 사례는 치료 후 발생의 정의에 부합하지 않았기 때문에 이 시험대상자는 TEAE 표에 포함되어 있지 않다.

상술한 바와 같이, **사망률은 마리바비르 및 IAT군 모두에서 낮았다.** 전체적으로, 이 시험에서 40건의 사망이 보고되었고 모든 원인에 의한 사망률은 마리바비르군이 11.5%, IAT군이 11.1%였다. 마리바비르에서 사망률 유익성이 관찰되지 않은 잠재적 이유에는 짧은 시험 기간, 시험자의 IAT 투여 최적화 및 구조군의 선정이 포함된다.

Study 303은 마리바비르가 현재 치료 옵션에서 흔한 2개의 주요 치료 제한 독성을 방지한다는 것을 보여주었다. **간시클로비르/발간시클로비르 CMV의 치료는 빈번하게 골수억제(즉, 호중구 감소증)를 초래했다.** 이는 그 자체로 우려사항일 뿐만 아니라, 사망률도 높이는 것으로 관찰되었다. 골수 이식(BMT) 후 간시클로비르 치료 수여자와 관련된 호중구 감소증은 더욱 높은 치사율의 독립적인 위험 요인이다(Salzberger et al., 1997). **포스카르네트 또는 시도포비어의 CMV 치료는 전체 생존률 악화와 관련된 신장 독성을 빈번하게 야기한다**. 추가로, 급성 신장 손상 및 장기간 신기능 장애는 BMT 이후 흔한 문제이며, 사망률 악화와 높은 관련성이 있다(Kemmner et al., 2017).

3) 보조적 안전성 소견

2건의 제2상 용량 탐색 시험의 안전성 데이터는 Study 303의 안전성 결론과 일치하며 이를 뒷받침한다. Study 202에서는 Study 303과 유사한 모집단을 등록했다. Study 203에서는 160명의 시험대상자(CMV 장기 질환이 없고 불응성이 아닌 CMV 감염 HSCT 및 SOT 수여자)가 등록되었고 최대 12주 동안 마리바비르 400, 800, 1200 mg BID 또는 발간시클로비르를 투여받도록 무작위배정되었다. Study 202 및 203의 치료 기간은 시험약 시작 후 3주 및 6주의 바이러스 수치 목표 달성을 근거로 예측되었다.

마리바비르는 용량 의존적 독성을 보이지 않았다. 미각부전(미각장애)의 발생률은 Study 202에서 용량에 따라 증가하는 것으로 보였으나(마리바비르 400 mg BID, 800 mg BID 및 1200 mg BID군에서 각각 60.0%, 62.5% 및 72.5%), Study 203에서는 약한 역의 추세가 있었다(각각 45.0%, 40.0% 및 38.9%).

Study 202에서, 마리바비르의 AE 프로파일은 400, 800 및 1200 mg BID 용량군에서 전체적으로 유사했다. 대부분 TEAE의 중증도는 3개 군 모두에서 경증 또는 중등도였다. 가장 빈번하게 발생한 TEAE는 미각부전(미각장애)이었다. 그 외 빈번하게 발생한 TEAE에는 구역, 구토 및 설사의 GI 장애가 포함되었다(모든 마리바비르 시험대상자에서 각각 34.2%, 29.2% 및 23.3%).

Study 203에서, TEAE가 발생한 마리바비르 400 mg BID군(97.5%)의 시험대상자 비율은 발간시클로비르군(82.5%)보다 높았으며, 이 비율은 3개 마리바비르 용량군 전반에서 유사했다. 이 소견은 더욱 긴 시험약 노출 기간과 발간시클로비르군에 비해 마리바비르군에서 더 빈번하게 발생한 미각부전에 기인했을 가능성이 크다.

마리바비르의 안전성 프로파일은 제2상 시험에서 시험된 용량 범위 전반에서 대략적으로 유사했으나, 고용량에서는 신장 SAE의 발생률이 더 높았으며, 그 중 일부는 타크롤리무스 수치 상승에 의해 야기되었다. 알려진 바에 따르면, 면역억제제 수치에 대한 마리바비르의 영향은 용량에 영향을 받으며, 따라서 면역억제제 약물 수치가 신중하게 모니터링되고 감량되지 않은 시험대상자의 고용량에서 신부전의 위험성은 이 고용량에서 더욱 큰 유효성의 증거가 없다면 정당화될 수 없었다.

제1상 시험에서, 마리바비르는 QTc 간격 또는 그 외 심전도(ECG) 간격에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 정밀 QT 시험, Study 1263-108의 데이와 제2 및 3상 임상시험의 데이터에 기반했을 때 심박수, 혈압 또는 활력 징후에 영향을 주지 않는다.

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

- 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 마리바비르의 유효성 유익성은 다른 제제에 내성을 보이는 CMV 균주에 활성을 유지할 수 있는 새로운 작용 기전으로 강화된다. 마리바비르는 경구 생체이용률이 높기 때문에 경구 제형으로 이용할 수 있으며, 편리한 투여 수단을 제공하고 고도로 취약한 이 환자 모집단에서 효과적인 외래 치료를 지원한다.
- 3건의 유효성 시험은 모두 마리바비르의 유효성을 입증했으나, 모집단, 치료 요법, 평가변수 및 기타 시험 설계 특징이 달랐기 때문에, 그 결과를 직접적으로 비교할 수는 없다. 결과적으로, 데이터는 통합되지 않았다. Study 202는 핵심 Study 303과 유사한 모집단(불응성/내성)을 등록했으나, 대조약 군이 포함되지 않았고 투여 기간이 다양했기 때문에, 핵심 시험 결과와 직접적인 비교는 이루어질 수 없었다. 이와 대조적으로, Study 203에는 대조약으로 발간시클로비르가 포함되었지만 CMV 장기 질환 또는 내성 돌연변이가 알려진 시험대상자는 제외되었으며, 따라서 이들 시험대상자는 Study 202 또는 303의 시험 모집단보다 CMV 감염 과정에서 더 이른 단계에 있을 것으로 예상되었다. 시험 모집단 및 설계의 차이로 인해, 모든 3건의 시험은 광범위한 환자 전반에서 마리바비르의 강력한 유효성 결과를 입증한다.
- 마리바비르의 항CMV 효과는 핵심 Study 303과 보조적 Study 202 및 203에서 입증되었다. 핵심 Study 303에서, 마리바비르는 일차 및 주요 이차 평가변수를 모두 달성했으며, 제8주 CMV 바이러스혈증 제거, 제16주까지 CMV 바이러스혈증 제거의 유지 및 CMV 감염 증상 조절에서 IAT 대비 우월성을 입증했다. 이 유익한 효과는 주요 하위군 전반에서 관찰되었으며 일차 결과의 완건성 및 일반화를 입증한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 마리바비르는 내약성이 우수한 항바이러스제이며 긍정적인 안전성 프로파일과 넓은 치료 범위를 보인다. 23건의 완료된 임상시험에서, 핵심 시험의 마리바비르 치료 시험대상자 234명을 포함하는 총 1,555명의 시험대상자가 광범위한 용량(일일 50 mg~2400 mg)으로, 그리고 광범위한 치료 기간(최대 24주) 동안 마리바비르에 노출되었다. 마리바비르와 관련된 가장 흔한 AE는 미각부전이었고 이는 거의 치료 중단으로 이어지지 않았으며 일반적으로 요법 동안 또는 첫 투여 후 일주일 이내에 해소되었다. 최대 1200 mg BID의 마리바비르 용량 및 최대 24주 기간은 임상적으로 유의한 호중구 감소증 또는 신독성과 관련되어 있지 않았다. Study 303은 상당한 이환 및 사망이 있는 시험대상자 모집단에서 현재 이용할 수 있는 항CMV 요법과 비교했을 때 마리바비르의 안전성 이익이 있음을 입증했다. Study 303의 이러한 안전성 소견은 제2상 보조적 시험에서 입증된 안전성 프로파일에 의해 뒷받침된다.
- 내성/불응성 CMV 감염이 있는 이식 수여자에 대한 현재까지 최대 규모의 핵심 CMV 치료 시험의 데이터는 베이스라인 연령, 성별, 인종, 지역, 이식 유형, 내성(내성 있음 또는 없음), 증상성 감염 유무, 그리고 신장애 또는 간장애 상태에 따른 시험대상자 하위군 전반에서 마리바비르 AE 프로파일이 일치했다는 것을 보여준다. 이 결과는 다른 제1상 및 제2상 시험의 데이터와 함께, 대상 환자 모집단에 대한 마리바비르 안전성 프로파일의 일반화를 뒷받침한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- **질병 및 치료적 맥락**

이식 이후, CMV 감염은 공여자 조직으로부터 CMV 비리온의 전파 또는 이식 수여자의 잠복성 CMV 감염 재활성화에 따른 결과일 수 있다. CMV 감염의 위험성은 공여자 및 수여자의 CMV 혈청 상태, 이식된 장기 유형, 숙주 면역억제의 순 상태 및 바이러스 요인과 같은 다수 요인의 영향을 받는다. CMV 감염 및 질환

의 유럽 추정치에 따르면 SOT 수여자에서, CMV 감염은 최대 46.5%에서, 그리고 CMV 질환은 최대 16.0%에서 발생하는 것으로 나타난다. HSCT 이후, CMV 감염의 발생률은 수여자의 최대 53.8%에서, 그리고 CMV 질환은 이식 수여자의 최대 4.8%에서 관찰되었다.

CMV 감염은 이식 수여자에서 이환 및 사망의 위험을 높인다. 직접 및 간접적으로, CMV 감염은 SOT 수여자의 이환 및 사망에서 주요한 바이러스성 원인이다(Biron, 2006). 이식편 소실은 SOT 수여자의 CMV 질환에서 알려진 유의하고 간접적인 영향이며 CMV 질환이 있는 SOT 수여자의 7.9%에서 발생할 수 있다(Hakimi et al., 2017). 동종 HSCT 수여자에서, CMV 감염 환자는 전체적인 사망 위험성이 약 2배 더 높다(Giménez et al., 2019).

CMV 감염의 직접적 영향에는 CMV 복제, 파종 및 특정 장기의 조직 침습에 따른 결과로 발생하여 폐렴, 위장관 질환, 간염, 뇌염 및 망막염 등을 유발하는 임상적 발현이 포함된다. HSCT 수여자에서 치료하지 않은 CMV 폐렴은 사망률이 >50%에 이른다(Boeckh et al., 1996; Konoplev et al., 2001). 조직 침습성 CMV 장기 질환 또는 CMV 증후군으로 발현하는 직접적 영향에 더하여, CMV 감염은 몇 가지 잠재적이고 간접적인 영향을 준다. 이는 이식의 유도 및 유지에 사용되는 요법의 면역억제 또는 림프구 고갈 효과와 결합하여(Falagas et al., 1996; George et al., 1997; Hambach et al., 2002; Nichols et al., 2002), 바이러스 자체의 전반적인 면역억제 영향으로 인한 다른 침습성 세균 및 진균 감염의 이환 및 사망에 기여한다(Freeman, 2009).

CMV 감염의 그 외 중요한 간접적 영향은 심혈관 사례(위험비: 4.7, 95% CI: 1.8~12.5)(Aguilera et al., 2018), BK 바이러스의 재활성화(Blazquez-Navarro et al., 2018) 및 추정 사구체여과율(eGFR) 악화(Lollinga et al., 2017)로 구성된다. 또한 거대세포바이러스는 면역 능력 손상의 결과로, 그리고 혈청양성 공여자의 동종이식 조직 세포 내에 있는 잠복 바이러스로 인해 이식 장기를 침습하는 경향이 있다. CMV 감염은 전염증성 사이토카인 생성의 촉진을 통해 이식 조직의 염증에 추가로 기여하며, 이식편 기능 및 생존에 부정적으로 영향을 준다(Streblow et al., 2007). 동물 및 사람 시험에서도 CMV 감염은 SOT의 모든 유형에서 급성 및 만성 이식 실패 모두의 가속화에 기여하며(Shah et al., 2015 ; Stern et al., 2014), CMV 복제와 폐, 심장, 간 또는 신장 이식 후 이식 거부의 더 높은 위험성 간의 관련성이 보고되었다(위험비: 각각 5.83, 2.60, 2.21, 1.58). CMV 감염의 상대적 위험성 차이는 장기 유형 간에 분명했지만(신장 최저치, 폐 최고치), 무증상성 및 증상성 CMV 감염 환자 간에 유의한 차이는 발견되지 않았다. 주목할 만한 점으로서, 낮은 수치의 CMV 복제도 SOT 환자에서 급성 및 만성 동종이식 거부와 같은 합병증으로 이어질 수 있는 것으로 확인되었다(Fishman and Rubin, 1998).

CMV의 경제적 결과도 유의한 문제이다. CMV 감염의 경제적 영향을 평가하는 모집단 기반 시험에서 의료 자원 활용의 높은 비율과 이식 후 환경의 CMV 관리에 기인하는 의료 비용 증가가 관찰되었다(Hakimi et al., 2017; Robin et al., 2017).

• 이용할 수 있는 요법 및 충족되지 않은 의학적 요구

이식 후 CMV 감염의 관리는 면역억제 기간 동안 검출할 수 없는 수준으로 CMV 바이러스혈증을 낮춤으로써 질병 진행 및 합병증 발생을 예방하는 데 집중한다. 현재 표준 치료에는 간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카르네트 및 시도포비어 등 이용할 수 있는 항CMV 제제의 경험적 사용이 포함된다. 일반적인 용량으로 투여했을 때, 이 제제는 이전에 치료받지 않은 환자에서 CMV 바이러스 수치를 전체적으로 낮춘다. 그러나, 이식 수여자가 면역억제 상태이고 CMV 바이러스혈증에 취약한 기간과 상대적으로, 총 노출 및 사용 기간은 각 독성 프로파일에 의해서, 주로 간시클로비르/발간시클로비르에서 야기되는 골수 억제와 포스카르네트 및 시도포비어에서 야기되는 신장 독성에 의해서 제한된다(Boeckh et al., 2003 ; Ljungman et al., 2001 ; Reusser et al., 2002 ; Salzberger et al., 1997) . 이러한 독성은 골수가 제거되었거나 유의하게 억제된 이식 환자(HSCT 환자), 장기 거부를 예방하기 위해 진행 중 면역억제제를 투여받는 이식 환자(SOT 환자) 또는 GVHD 환자(HSCT 환자에서), 또는 신장이나 다른 장기에 잠재적 독성이 있는 기타 요법의 사용이 필요할 수 있는 환자(SOT 및 HSCT 환자)에서 특히 우려사항이 된다. 구체적으로, 발간시클로비르/간시클로비르는 전체 생존률의 악화와 관련된 중증 호중구 감소증(9~22%)을 포함하는 유의한 골수억제와 관련이 있

다(Salzberger et al., 1997). 포스카르네트/시도포비어는 유의한(최대 60%) 신장 독성(Avery et al., 2016) 및 잠재적으로 생명 위협적인 전해질 불균형과 관련되어 있다. 내약성이 보다 우수한 항CMV 제제인 레테르모비르가 CMV 혈청양성인 동종 조혈 줄기세포 이식 수여자에서 CMV 감염의 예방을 위해 최근 승인되었지만, 이는 CMV 감염 또는 질환의 치료제가 아니다.

또한, 기존의 CMV 치료 제제와 공유되는 작용 기전(즉, 유전자 자리 UL 54에서 바이러스 DNA 중합효소 활성을 억제함)으로 인해 교차 내성의 발생에 취약해진다. 간시클로비르 내성은 3개월 경구 간시클로비르로 예방적으로 치료받은 7% D+/R- 신장, 간 및 췌장 수여자에서 발생했다(Limaye et al., 2000). 간시클로비르 내성 CMV 감염은 CMV 질환의 20%를 차지했고, 늦게 발생했으며(이식 후 10개월의 중앙값), 더 높은 강도의 면역억제와 관련이 있었고, 중대한 임상적 우려사항으로 간주되었다(Avery, 2007).

일부의 경우, 기존 항CMV 제제에 대한 내성의 발생은 극복하거나 감소시킬 수 있고(용량 증량[예: 발간시클로비르/간시클로비르], 면역억제 감소, 병용 또는 이용할 수 있는 항바이러스 약물의 전환), 독성이 개선될 수 있지만(혈독성에 대적하는 성장 인자 투여 또는 신장 독성을 최소화하도록 용량 감량), 일부 환자는 치료 옵션을 소진하여 궁극적으로 이식편이 소실되거나 CMV 감염 또는 질환의 결과로 사망한다(Razonable, 2010 ; Zafrani L. et al., 2009). 또한, 독성이 있는 환경에서 또는 현재 항CMV 제제의 유효성이 부족한 상태에서 CMV 감염의 치료 전략으로서 면역억제 감소의 반대 급부는 장기 거부의 위험성이며, 이는 환자에게 파괴적인 결과가 될 수 있다.

따라서, 이식 후 내성 또는 불응성 CMV 감염 환자에서 새로운 작용 기전 및 긍정적인 안전성 프로파일을 가지는 항바이러스제에 대해서 상당 수준의 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다. 이상적인 제제라면 고용량의 면역억제 기간 동안 발생하는 CMV 바이러스혈증의 치료를 뒷받침할 수 있도록 충분히 안전하고 기존의 항CMV 요법을 무효화할 수 있는 내성 돌연변이가 있는 CMV 감염 환자에서 효과적이어야 할 것이다. 현재 이용할 수 있는 제제의 이식 후 CMV 감염 관리는 치료별 독성(예: 신장 독성 및 호중구 감소증) 및 일부 모집단의 내성 및 불응성 CMV 발생에 따른 어려움을 제기한다. 최대 8.4% (95% CI: 3.8~12.9%)의 SOT(Khurana et al., 2019) 및 5.0%의 HSCT 수여자(Vejražková et al., 2015)가 치료 내성을 경험하며, 최대 25.5%의 SOT 수여자에서 불응성 CMV가 발생하여(Aparicio et al., 2019), CMV 감염의 효과적인 치료 능력이 더욱 복잡해진다. 내성 또는 불응성 CMV 바이러스혈증 또는 질환의 성공적인 치료 옵션은 제한적이다(Avery et al., 2016).

• 대상 적응증 및 임상 진료상의 예상 배치

CMV 바이러스혈증은 연속 과정 중 이른 부분으로 관찰되고 증상성 CMV 질환은 스펙트럼의 반대쪽 끝에 위치하는 것으로 간주되기 때문에 CMV 바이러스혈증은 이식 수여자에서 CMV 질환의 발생을 강력하게 예측한다. 이와 대조적으로, CMV 바이러스혈증의 감소는 이환 및 사망을 모두 줄이는 것으로 관찰되었으며, 예방을 통해 CMV 바이러스혈증을 감소시켰을 때 모든 원인의 사망에 대한 보호가 관찰되었다(Marty et al., 2017). 이식

수여자에서 예방의 사용과 CMV 감염에 대한 선행적 치료의 증가는 이 모집단에서 CMV 질환의 급격한 감소로 이어졌다. CMV 치료 가이드라인은 예방 또는 선행적 치료를 통한 중앙의 바이러스혈증 관리로 발전했다(Kotton et al., 2018). 약물 개발 가이드라인은 CMV 질환에서 완전하게 밸리데이션된 대리 평가변수로서 CMV 바이러스 수치를 사용하여 확립되었다(Green et al., 2016). CMV에 기인할 수 있는 확증적 증상이 명백해지기 전에 선행적 항바이러스 요법을 시작하는 바이러스혈증의 예방 연장 및 조기 검출은 임상 진료에서 CMV 질환의 비율을 낮추는 결과로 이어졌다(Natori et al., 2018). CMV 질환의 낮은 발생률은 베이스라인 증상성(EAC 확인) 환자 21명(8.9) 및 베이스라인 무증상성 CMV 감염 환자 214명(91.1)을 등록한 신청인의 핵심 303 시험 경험과 일치했다. 환자는 이전에 사용된 치료 중 최소 하나에 불응성 및/또는 내성을 보였다. 제8주 EAC의 확인에 따르면 마리바비르 치료 시험대상자 16/21명(76.2%)에서 증상성 CMV의 해소 또는 개선이 있었고, 마리바비르 치료 시험대상자 5/21명(23.8%)에서는 변화가 없었으며, 모든 마리바비르 치료 시험대상자에서 증상의 악화는 없었다. IAT군의 경우, EAC의 확인에 따라 시험대상자 5/8명(62.5%)에서 제8주 조직 침습성 질환/CMV 증후군의 해소 또는 개선이 있었고, 시험대상자 1/8명(12.5%)에서는 변화

가 없었으며, 시험대상자 2/8명(25.0%)에서는 악화가 있었다(Study 303 CSR, Auxiliary Table 14.4.1.2a). 제8주에 베이스라인에서 증상성 CMV 감염이 있었던 모든 일차 평가변수 반응자는 제8주 CMV 증상의 해소 또는 개선이 있었고, 바이러스혈증이 CMV 질환의 유효한 생체표지자임이 추가적으로 확인되었다. 바이러스혈증 제거를 달성했을 때, CMV 증상은 개선되었거나 해소되었다(Study 303 CSR, Listing 16.2.6.2 and Listing 16.2.6.3).

또한, 이식 후 환경의 CMV 감염 및 질환은 감염이 발생한 대상이 HSCT 또는 SOT 수여자인지, SOT의 다양한 유형 간에, 환자가 다양한 유형의 IAT에 재발을 나타내는지 또는 서로 다른 CMV DNA 수치가 있는지 여부와 관계없이 마리바비르에 유사한 방식으로 반응한다. 이는 흔히 선택하는 IAT 제제에서, 그리고 이식 유형(SOT 대 HSCT), 증상성 CMV 감염 환자 및 다른 항CMV 제제에 대한 유전자형 내성이 있는 환자와 없는 환자의 주요 하위모집단 전반에서, CMV 바이러스혈증 제거의 IAT 대비 마리바비르의 유익성이 일치했던 핵심 시험으로 뒷받침되었다. 이 유익한 효과는 베이스라인 바이러스 수치와 관계없이 달성되었다.

따라서, 신청인은 현재까지 이용할 수 있는 임상적 및 기전적 증거가 마리바비르의 제안된 MAA 적응증을 뒷받침한다고 간주한다.

- **유익성**

다른 제제에 대한 내성에도 불구하고 유효성 유지로 이어진 새롭고 적절히 특성이 규명된 작용 기전

마리바비르는 경구로 이용할 수 있는 유효한 항바이러스제이며, 긍정적인 안전성 프로파일을 보인다.

마리바비르는 UL54에서 DNA 중합효소를 억제하는 방식으로만 작용이 매개되는 다른 제제와 비교했을 때 새로운 작용 기전으로 다른 유전자 자리(UL97)에서 CMV를 표적화한다. 또한, 이들 제제에서 공유되는 작용 기전(즉, 유전자 자리 UL54에 의해서 부호화된 바이러스 DNA 중합효소 활성의 억제)으로 인해 교차 내성의 발생에 취약해지며(Avery, 2007 ; Limaye et al., 2000), 이는 이식편 소실로, 그리고 일부 이식 환자에서는 사망으로 이어질 수 있다.

핵심 시험에서, 마리바비르는 내성/불응성 모집단에서 그리고 주요 하위군 전반에서 일관된 CMV 바이러스혈증 제거를 나타냈으며, 일차 결과의 완건성을 입증했다. 전체적으로, 마리바비르 치료 시험대상자의 55.7%가 제8주 CMV 바이러스혈증 제거 확인을 달성했으며, IAT 치료 시험대상자의 23.9%와 대비를 이루었다(층화 요인 전반에서 Cochran-Mantel-Haenszel 가중치를 사용하여 조정된 차이: 32.8%, 95% CI: 22.80, 42.74, $p<0.001$; Module 2.7.3, Section 2.1.3.3.1). 새로운 MOA에서 제공하는 구체적인 이익은 베이스라인에서 IAT 내성 돌연변이의 유전자형 증거가 있는 환자에서 마리바비르 및 IAT 간 치료 차이(44.1(31.3, 56.94) $p<0.001$)로 제시된다.

시험의 주요 이차 평가변수는 바이러스혈증 제거 및 조직 침습성 질환/CMV 증후군의 증상 개선이 모두 통합된 복합 평가변수이다. CMV는 잠복 바이러스이고 혈액 내 존재 상태는 면역억제의 정도와 효과적인 항바이러스 약물의 존재와 직접적으로 관련되어 있지만, 마리바비르는 제16주까지 CMV 바이러스혈증 제거 및 CMV 감염 증상 조절에서 마리바비르 치료 시험대상자 44/235명(18.7%), 그리고 IAT군 시험대상자 12/117명(10.3%)으로 IAT 대비 우월성을 달성했다. 치료군 간 반응자 비율의 조정된 차이(95% CI)는 9.5(2.02, 16.88), $p=0.013$이었다.

고용량 면역억제 기간 동안 치료 유지를 촉진하는 치료 제한 독성이 없고 긍정적인 안전성 프로파일

광범위 안전성 데이터베이스의 마리바비르 유익성. 현재까지, 마리바비르는 23건의 완료된 임상시험에서 1,500명을 초과하는 시험대상자에서 최대 1200 mg BID 용량으로(제3상 용량의 3배) 최대 24주까지(제3상 기간의 3배) 시험되었다(Module 2.7.4, Section 1.1.1).

구체적으로, CMV 감염이 있는 495명의 이식 수여자가 최대 24주 동안 400 mg~1200 mg BID의 마리바비르로 치료받았다. 데이터는 약물의 넓은 치료 범위를 입증한다.

이용할 수 있는 항CMV 제제는 호중구 감소증 및 신장 독성과 같은 치료 제한 독성의 발생으로 잠재적 유효성이 상당히 제한되는 반면, 마리바비르는 치료 제한 호중구 감소증 또는 신장 사례와 관련되어 있지 않기 때문에, CMV 파종의 위험성이 가장 큰 고수준 면역억제 기간 동안 안전하게 사용할 수 있다.

최대 1200 mg BID 용량 및 최대 24주 치료 기간은 임상적으로 유의한 호중구 감소증, 신독성 또는 안전성

프로파일의 주목할 만한 변화와 관련되어 있지 않았다.

Study 303에서는 제2상 시험에서 관찰된 유망한 안전성 이익이 확인되었다. 구체적으로, 마리바비르는 기존 항CMV 제제에서 흔하게 보고되는 호중구 감소증 및 신독성의 치료 제한 독성과 관련하여 전체적으로 더욱 긍정적인 안전성 프로파일을 입증했다. 의학적으로 복잡한 이 모집단에는 배경 AE의 비율이 존재하지만, 마리바비르는 모두 이식 수여자에서 사망률 증가와 관련된 골수 억제나 신독성을 유발하지 않는 것으로 보인다(Salzberger et al., 1997):

- 호중구 감소증은 마리바비르 치료 시험대상자의 9.4%에서 보고되었으나, 이에 비해 간시클로비르/발간시클로비르 치료 시험대상자에서는 33.9%에서 보고되었다.
- 신장애 TEAE는 마리바비르 치료 시험대상자(15.8%)에서 포스카르네트 치료 시험대상자(31.9%)에 비해 약 절반의 비율로 보고되었다. 이러한 차이는 관련 TEAE에서 더욱 분명했으며, 마리바비르에서 2.1%, 포스카르네트에서 27.7%였다.

치료 중단의 영향

거대세포바이러스는 잠복 바이러스이며, 혈액 내 존재는 면역억제의 정도와 유효한 항바이러스제의 유무와 직접적으로 관련된다. 치료와 관계없이, CMV 재발은 면역억제 상태의 이식 환자 모집단에서 불가피하다. 잠복 바이러스는 면역억제 상태의 이식 수여자에서 반응을 유지하는 데 어려움을 제기하며, CMV 감염을 성공적으로 조절하려면 이를 억제할 수 있는 충분한 면역 기능이 요구된다. 바이러스는 유효한 항바이러스 요법의 사용을 통해 조절되며 면역억제가 아직 진행 중인 동안 해당 항바이러스 요법을 조기 중단하는 경우 반동한다. 환자는 면역계가 회복될 때까지 감염/지속적 재활성화의 위험에 놓인다. 핵심 시험에서, 치료 중단 후 첫 달에 반응 비율의 급격한 감소가 있었고(제8~12주), 각 치료군에서 절반이 넘게 하락했으며, 그 후 제20주까지 감소는 최소 수준이었다. 이러한 데이터에서 제시되는 바에 따라, 보다 큰 치료 유효성은 항CMV 치료 중단 이후 바이러스혈증 제거 시험대상자 비율의 증가로 이어지며, 바이러스가 있는 면역계의 불능으로 인해 항바이러스제를 중단하는 경우 상당한 환자 하위군이 바이러스 수치의 재출현을 경험할 것으로 인정된다. 환자는 현저한 면역억제 기간 내내 바이러스 복제를 억제하는 더 장기간의 치료가 필요할 수 있다. 따라서, 더 장기간 동안 안전하게 투여할 수 있는 약물은 특히, 내성에 대한 장벽이 더 높은 경우 추가적인 유효성 유익성과 관련되어 있을 수 있다.

외래 치료를 지원하는 우수한 경구 생체이용률의 편리한 투여

마리바비르는 내성/불응성 CMV 감염의 치료에 흔히 사용되는 정맥 내 제제인 포스카르네트, 시도포비어 및 간시클로비르보다 편리한 경구 투여 경로 및 요법을 제공하며, 따라서 고도로 취약한 이 환자 모집단에서 효과적인 외래 치료를 지원한다.

성인 이식 수여자의 CMV 감염 및 질환 치료를 위한 마리바비르의 권장 치료 용량은 400 mg BID이다. 포스카르네트 및 시도포비어와는 달리, 경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 또한, 이식 유형, 연령, 성별, 인종, 또는 체중, 경증 또는 중등도 간장애와 관계없이 투여 조절은 불필요하다.

• 위해성

위해성은 234명의 시험대상자가 마리바비르 400 mg BID에 노출된 Study 303 안전성 데이터베이스에 기반하여 평가되었다. 이 시험의 결론은 제2상 시험에 의해서 뒷받침되었다. 종합적으로, CMV 감염이 있는 495명의 이식 수여자가 최대 24주까지 400 mg~1200 mg BID의 마리바비르로 치료받았다. 이러한 더 높은 용량과 더 장기간에 걸친 안전성 프로파일은 핵심 시험에서 평가된 8주 기간과 유사했다. 마리바비르 400 mg BID는 전체적인 AE 프로파일에 기반했을 때 내약성이 우수했으며, 마리바비르 치료 시험대상자는 치료를 유지할 수 있었던 비율이 IAT군에 비해 더 높았다. 보다 장기간의 TEAE 수집을 설명하기 위해 AE의 발생률에 대한 보정은 이루어지지 않았지만, 이러한 차이는 미보정 TEAE 발생률을 비교할 때 감안해야 한다.

면역억제제 약물의 병용투여

마리바비르는 치료 범위가 좁고 시토크롬 P450 (CYP)3A 및/또는 P-gp 기질에 해당하는 면역억제제 약물(타크롤리무스, 사이클로스포린, 시롤리무스 및 에베롤리무스 등)의 약물 농도를 증가시킬 가능성이 있다. Study 303에서, 시험 면역억제제 약물 수치의 증가는 마리바비르 치료 시험대상자의 14명(6.0%)에서 치료와

관련된 것으로 간주되었으며, IAT군의 0명 시험대상자와 대비되었다. 안정적 신장 이식 수여자에서 타크롤리무스의 PK에 대한 다회 투여 마리바비르(400 mg BID)의 영향을 평가하는 제1상 약물 상호작용 시험이 수행되었다(Study 1263-105). 이 시험의 결과는 마리바비르의 병용투여 시 타크롤리무스에 대한 혈장 농도가 증가한 것으로 나타났으며, 이는 CYP3A4 활성 및 P-gp 매개 약물 수송의 억제에 기인했을 가능성이 크다(Pescovitz et al., 2009).

면역억제제 타크롤리무스, 사이클로스포린, 에베롤리무스 또는 시롤리무스를 마리바비르와 병용투여할 때, 특히 마리바비르의 시작 및 중단 시점에 전혈 농도를 빈번하게 모니터링해야 한다. 상기 이유로, 면역억제제 약물 수치 증가는 EU RMP에서 중요하게 규명된 위험성으로 간주된다(Module 1.8.2).

임상적으로 유의한 약물 상호작용

마리바비르 투여는 간시클로비르의 활성화/인산화에 필요한 사람 CMV UL97 세린/트레오닌 키나제에 대한 마리바비르의 억제 효과로 인해 간시클로비르의 항바이러스 효과를 길항화할 수 있으며, 이 때문에 발간시클로비르/간시클로비르에서 금기된다.

리팜핀, 리파부틴(rifabutin) 및 세인트존스워트 등 강한 CYP3A 유도제의 병용 투여는 안전성 영향 없이 유효성의 감소를 초래할 수 있는 마리바비르 혈장 농도의 유의한 감소가 발생할 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A 유도 가능성이 더 낮은 대안적 항균 또는 항결핵 요법을 고려해야 한다.

민감한 BCRP 기질인 로수바스타틴과 마리바비르의 병용투여 시 로수바스타틴 농도가 증가할 것으로 예상된다(Module 2.7.2). 그러나, 제2상 및 제3상 시험의 CMV 감염이 있는 이식 환자에서 로수바스타틴 또는 흔하게 사용되는 다른 스타틴과 함께 마리바비르를 병용투여했을 때 관찰된 근골격 장애의 위험성은 증가하지 않았다. 로수바스타틴을 복용하는 환자에서 마리바비르 치료를 시작할 때, 근육병 및 횡문근변성의 발생을 면밀하게 모니터링해야 한다.

미각장애

Study 303에서 미각장애(보고된 기본용어 미각소실, 미각부전, 미각저하 및 미각이상으로 구성됨)는 마리바비르 치료 환자의 44%에서 발생했다. 이들 사례는 거의 마리바비르의 중단으로 이어지지 않았으며(0.9%), 대부분의 환자에서 환자가 요법을 유지하는 동안(37%) 또는 치료 중단 후 7일 중앙값 이내에(Kaplan-Meier 추정, 95% CI: 4~8일) 해소되었다.

CNS CMV 감염/질환

마리바비르는 CMV CNS 감염 환자에서 시험되지 않았으며, 비임상 데이터에 기반했을 때 사람의 혈액-뇌 장벽을 교차하지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 마리바비르는 CMV CNS 감염(예: 수막뇌염)의 치료에 효과적일 것으로 예상되지 않는다.

항바이러스 내성

항바이러스 내성은 승인된 모든 항CMV 약물과 거의 모든 유효한 항바이러스제에 대해서 입증되었다. Study 303에서, 시험대상자의 42/214명(19.6%)에서 마리바비르에 대한 내성을 제공하는 pUL97의 치료 후 발생 돌연변이가 확인되었다. 요법 중 불량한 임상적 반응이 나타나거나 지속적인 바이러스혈증을 경험하는 환자에서는 바이러스 내성 가능성을 고려해야 한다. 단독 또는 결합 형태로 임상시험에서 관찰된 특정 UL97 돌연변이는 C480F, F342Y, H411N, H411Y, H411L, T409M이다. 이 특정한 UL97 부위에서 지속적/재발성 바이러스혈증이 있는 환자의 검체에 대한 유전자형 확인으로 최선의 조치 과정을 추가로 유도할 수 있다. 한 가지 약물에 대한 내성은 CMV 항바이러스제를 포함하는 작용 기전이 유사한 다른 약물에 대한 교체 내성을 제공할 수 있다. 마리바비르는 간시클로비르를 활성 형태로 초기에 인산화하는 UL97 부호화 키나제를 표적화한다. 다수의 간시클로비르 내성 경로에는 UL97이 포함되며, 이는 간시클로비르의 활성화를 저해한다. 따라서, 마리바비르 및 간시클로비르는 작용 기전이 다름에도 불구하고, 일부 UL97 돌연변이, 즉 C480F 및 F342Y는 두 약물에 내성을 제공한다 마리바비르 미경험 환자, 구체적으로 베이스라인 UL97 유전자형이 확인된 3/309명의 환자에서는 F342Y만이 관찰되었다.

- **유익성 및 위해성 결론**

이식 후 CMV 감염의 관리는 보다 강력한 면역억제 기간 동안 검출할 수 없는 수준으로 CMV 바이러스혈증

을 낮춤으로써 질병 진행 및 합병증 발생을 예방하는 데 집중한다. 현재 표준 치료에는 간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카르네트 및 시도포비어 등 이용할 수 있는 항CMV 제제의 경험적 사용이 포함된다. 일반적인 용량으로 투여했을 때, 이 제제는 이전에 치료받지 않은 환자에서 CMV 바이러스 수치를 전체적으로 낮춘다. 그러나, 이식 수여자가 더 큰 면역억제 수준에 있고 CMV 바이러스혈증에 취약한 기간과 상대적으로, 사용 기간은 각 독성 프로파일에 의해서, 주로 간시클로비르/발간시클로비르에서 야기되는 골수 억제와 포스카르네트 및 시도포비어에서 야기되는 신장 독성에 의해서 제한된다(Boeckh et al., 2003 ; Ljungman et al., 2001 ; Reusser et al., 2002 ; Salzberger et al., 1997) .

마리바비르의 새로운 작용 기전, 개선된 안전성 프로파일(현재 이용할 수 있는 제제의 치료 제한 독성이 없음), 경구 생체이용률, 신장애 또는 간장애로 인한 용량 조절 불필요, 그리고 다양한 이식 수여자에 대한 다양한 용량 및 투여 기간의 광범위한 임상시험 경험은 현재 이용할 수 있는 제제보다 우월한 고유한 이익과 환자에게 유익성을 제공할 가능성을 뒷받침한다.

Study 303에서, 마리바비르 400 mg BID는 전체적인 AE 프로파일에 기반했을 때 내약성이 우수했으며, 마리바비르 치료 시험대상자는 치료를 유지할 수 있었던 비율이 IAT군에 비해 더 높았다. 결과적으로, 마리바비르 노출의 평균 기간은 IAT군보다 약 50% 더 길었다(57일 대 34일). 이식 모집단에서 마리바비르의 사용을 제한하는 안전성 실마리정보는 확인되지 않았으며, 특정 제제와의 병용투여에서 규명된 위험성은 치료 약물 모니터링으로 쉽게 관리할 수 있다. 예상되는 바와 같이, 투여 중지 후 재발은 매우 소수의 시험대상자에서 관찰되었다. 현재 제제에 비해 안전성 프로파일이 개선된 새롭고 효과적인 항바이러스제의 이용 가능성을 고려했을 때, 해당 소견은 더욱 장기간의 요법이 이로울 수 있음을 시사한다.

마리바비르 내성의 유병률은 마리바비르 미경험 환자에서 낮게 확인되었다. 항바이러스제에서 예상할 수 있는 바와 같이, 바이러스혈증 제거에 실패한 마리바비르 치료 환자에서 마리바비르에 대한 내성이 관찰되었다. 이용할 수 있는 기존 항CMV 제제에 대한 내성의 유병률은 높으며, 광범위한 사용 및 교차 내성 가능성에 기인한다. 마리바비르의 CMV 바이러스혈증 제거 능력은 특히 치료 옵션을 소진한 환자에서 이식 후 CMV 감염의 치료에 대한 매우 가치 있는 제안을 제공한다.

마리바비르의 유효성 및 안전성 프로파일은 Study 303, 203 및 202 전반에서, HSCT 대 SOT를 포함하는 서로 다른 유형의 이식에서, 그리고 서로 다른 유형의 SOT 간에 일치했다. 또한, 마리바비르의 프로파일은 치료 미경험 모집단에서 또는 치료 불응성 CMV가 있는 시험대상자에서와 관계없이 일치했으며, 이는 질병 과정 및 마리바비르의 바이러스 표적인 바이러스 pUL97 유전자가 일치한다는 점을 고려했을 때 예상된 것이었다.

종합하자면, 이러한 결론은 제안된 MAA 적응증을 정당화한다.

요약하여, 마리바비르는 이식 수여자의 CMV 감염을 관리하는 이식 의료전문가에게 강력한 치료 옵션을 제시한다. 새로운 작용 기전, 긍정적인 안전성 및 내약성 프로파일, 넓은 치료 범위, 알려진 치료 제한 독성의 부재 및 편리한 경구 투여를 지원하는 이 약물은 항CMV 치료제에 추가할 수 있는 중요한 약물이다. 마리바비르와 관련된 위험성은 적절히 인지되어 있고 완화되며 SmPC에 특성이 규명되어 있다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음: 동 규정 제7조제6호가목 및 별첨 1에 따라 가교자료 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험자료로 앞서 진행한 치료에 불응성 및/또는 내성이 있는 감염이 있는 이식 수여자를 포함하여 CMV 감염이 있는 이식 수여자에서 8~24주간 마리바비르의 유효성과 안전성을 비교, 평가하도록 설계된 3상 임상시험(Study 303)의 결과를 제출하였으며, 1차 유효성 평가변수인 치료 8주차 CMV 바이러스의 불검출 환자 비율에서 대조군 대비 우월함을 입증하였음.
- 제출한 3상 임상시험자료에서 IAT(investigator-assigned anti-CMV treatment)와 비교하여 통계적으로

우월한 CMV 바이러스 혈증 청소율을 나타내었으나, 마리바비르군에서 IAT군 대비 재발이 더 많이 발생함. 이는 약물의 효과 유지가 되지 않는다는 의미가 아니라 질병의 특성상 재발이 빈번한 질환이고, CMV 감염질환에서 바이러스혈증 제거 유지보다 높은 바이러스 혈증의 제거 효과가 더 중요할 수 있는 임상적 특성을 종합적으로 고려할 필요가 있음. 아울러, 여러 하위군 분석 결과 대부분의 하위군에서 마리바비르에 대한 우호적이 경향이 확인되었음. 특히, CMV 바이러스 혈증 재발이 항상 임상적으로 의미가 있지는 않고, 치료가 필요한 CMV 질환으로 재발하는 경우는 IAT군에서 더 높았음(35.7% vs 26.0%). 또한 일차 유효성 평가변수인 8주 치료 후 CMV 바이러스 혈증 제거에서 마리바비르군이 55.7%를 달성하여 IAT군(23.9%)에 비해 우월한 유효성을 입증하였고, 기존 치료제에 비해 우수한 안전성 및 내약성 프로파일을 가진 것이 확인됨. 따라서, 마리바비르군에서 재발이 더 빈번한 것이 신청 품목의 유익함에 반대되는 근거로 볼 수는 없을 것으로 사료됨. 추가적으로, 재발과 관련된 임상결과를 사용상의 주의사항에 4. 일반적 주의에 포함시켜 보완제출하였음.

- 비임상시험자료에서 NOAEL/LOAEL 용량에서 노출 정도는 RHD(400 mg BID) 용량에서 사람 노출 대비 훨씬 낮은 농도였고, 심각한 독성(사망, 빈사상태 등)이 나타났지만, 임상시험에서 표적기관 관련 독성이 심각하게 나타나지 않았으므로 마리바비르의 임상적 유익성은 비임상에서 관찰된 위험성에도 불구하고 인정 가능할 것으로 사료됨.

  망막염 등 CMV 침습적 질환 발생과 관련 사용경험이 없으며, 바이러스혈증 재발(recurrence)에 대한 경고 문구 추가함.
- 이 약은 간시클로버/발간시클로버에서 나타나는 혈구수 감소(골수 억제), 포스카네트 및 시도포비어에서 나타나는 신독성 등의 발생비율이 경감되어 안전성 측면에서 상대적 유익성이 있을 것으로 사료됨.
- 수행한 임상시험에서 DNA 검사는 Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® [CAP/CTM]로 LLOQ <137IU/mL(약 150카피/mL)임.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가 (2021.11.23.), 유럽허가(2022.11.09.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	성분명	제품명/회사명(허가일자)	효능·효과
1	간시클로버	싸이메빈정/(주)종근당 (2002.10.7.)	- 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.
2	발간시클로버	발싸이트정450mg, 발싸이트액제용분말 /(주)한국로슈 (2004.4.17./2008.10.6.)	AIDS 성인 환자의 CMV망막염 치료 CMV 질환 감염위험이 있는 성인 및 소아 고형장기이식환자(CMV 양성인 자로부터 장기를 이식받는 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환의 예방
3	포스카네트 나트륨수화물	포스카비어주/클리니젠코리아(유) (2014.11.7.)	조혈모세포이식 환자의 거대세포바이러스 혈증(CMV Viraemia)의 치료 <효능효과와 관련한 사용상 주의사항> 1. 선천성, 신생아의 거대세포바이러스 질환에 대한 효능효과는 확립되지 않았다. 2. 이 약은 거대세포바이러스 비감염자에게 감염 예방 목적으로 사용해서는 안된다.
4	레테르모비르	프레미비스주, 프레비미스정240,480밀리그램/한국엠에스디(주) (2018.12.26.)	동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	**허가일**	2022.12.27.
제품명	리브텐시티정200밀리그램 (마리바비르)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.3, 2022.10.24.
주성분 및 함량	이 약 1정(515.0 mg) 중 마리바비르(미분화)(별규) 200.0 mg		
효능·효과	간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 중 1 개 이상에 내성이 있거나 불응성인 성인 환자에서 이식 후 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질병의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 면역 억제제 약물 농도 증가	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	해당없음	해당없음
3. 중요한 부족정보		
- 임부 또는 수유부에서의 사용 - 중증의 간장애 환자에서의 사용 - 복막 투석 또는 혈액 투석을 포함한 말기 신장병(ESRD)환자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용 설명서

끝.