의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.03.08	**접수번호**	20180041081
신청구분		신약, 희귀		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(유)		
제 품 명		프레비미스주(레테르모비르)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레테르모비르 (수90-27-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		프레비미스주 : 이 약 1mL 중, 레테르모비르 20mg		
신청 사항	**효능효과**	동종이형 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방		
	용법용량	이 약은 경구 투여 제형(240 mg 및 480 mg) 또한 사용할 수 있다. 이 약 정제와 정맥주사 제형은 의사의 결정에 따라 서로 교차해서 투여할 수 있으며, 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약의 정맥주사제는 히드록시프로필 베타덱스 성분을 함유하고 있으므로 경구 투여가 불가능한 경우에만 사용한다. 환자가 경구 투여가 가능해질 경우 바로 정제로 교차하여 투여한다. 1. 성인 권장 용량 이 약의 권장 용량은 1일 1회 480 mg이다. 동종 조혈모세포이식(allogeneic HSCT)을 받은 이후에 이 약의 투여를 시작해야 한다. 이 약은 이식 당일 및 이식 후 28일 이내에 시작할 수 있다. 이 약은 생착 전이나 후에 시작할 수 있다. 이식 후 100일까지 이 약을 계속 투여한다. 이 약은 사이클로스포린과 병용투여하는 경우 용량이 조절되어야 한다. 2. 성인에서의 용량 조절 이 약을 사이클로스포린과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 240 mg으로 감량하여야 한다[사용상의 주의사항, 4. 상호작용 항 참조]. 이 약의 투여를 시작한 이후에 사이클로스포린을 투여하는 경우, 이 약의 다음 용량은 1일 1회 240 mg으로 감량하여야 한다.		

		이 약의 투여를 시작한 이후에 사이클로스포린의 투여를 중단한 경우, 이 약의 다음 용량은 1일 1회 480 mg으로 증량하여야 한다. 사이클로스포린의 농도가 높아서 사이클로스포린의 투여를 일시적으로 중단한 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 3. 신장애 환자 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 이상의 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 투석 환자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다.([4. 간장애 환자 항 및 사용상의 주의사항 8. 신장애 환자에 대한 투여 항 참조]. 이 약을 투여한 중등증 또는 중증 신장애 환자들(CrCl 50 mL/min 미만)에서 정맥 내 수송체(intravenous vehicle)인 히드록시프로필베타덱스의 축적이 발생할 수 있다. 이 환자들에 대해 혈청 크레아티닌 농도를 면밀하게 모니터링 해야 한다. 4. 간장애 환자 경증(Child-Pugh Class A)에서 중등증(Child-Pugh Class B)의 간장애에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다. 중등증 또는 중증의 신장애를 동반한 중등증의 간장애 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조]. 5. 투여방법 조제 및 투여 방법은 두 용량 모두 동일하다. 이 약은 투여 전에 희석이 필요하다[사용상의 주의사항, 11. 적용상의 주의 참조]. 정맥 내 주입(IV infusion)으로만 투여해야 한다. 일시적 정맥주사(IV push 또는 bolus)로 투여해서는 안된다. 희석 후, 약 60분 동안 말초 또는 중심 정맥 카테터를 통해 정맥 내 주입으로 이 약을 투여한다. IV bag의 전체 용량을 투여한다.

		6. 복용을 잊었을 경우 환자가 이 약의 복용을 잊었을 경우, 이 사실을 기억한 즉시 복용하도록 설명한다. 다음 복용 시점까지 이 사실을 기억하지 못했을 경우, 누락한 용량은 생략하고 원래의 복용 스케줄에 따라 복용하도록 한다. 환자들이 다음 복용량을 2배로 늘리거나 처방된 용량 이상을 복용하지 않도록 안내한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2018.12.26		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 2017.11.8. EMA 2018.1.8.		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 도원임, 오정원
심사부서		종양약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 박소라, 김미조 (기시) 김동환, 김지예, 김미조 (위해성)박소라, 김미조, 정희금, 조창희
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 박은혜, 최희정

* 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

동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방

○ 용법·용량

이 약은 경구 투여 제형(240 mg 및 480 mg) 또한 사용할 수 있다. 이 약 정제와 정맥주사 제형은 의사의 결정에 따라 서로 교차해서 투여할 수 있으며, 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약의 정맥주사제는 히드록시프로필 베타덱스 성분을 함유하고 있으므로 경구 투여가 불가능한 경우에만 사용한다. 환자가 경구 투여가 가능해질 경우 바로 정제로 교차하여 투여한다. 1. 성인 권장용량 이 약의 권장 용량은 1일 1회 480 mg이다. 동종 조혈모세포이식(allogeneic HSCT)을 받은 이후에 이 약의 투여를 시작해야 한다. 이 약은 이식 당일 및 이식 후 28일 이내에 시작할 수 있다. 이 약은 생착 전이나 후에 시작할 수 있다. 이식 후 100일까지 이 약을 계속 투여한다. 이 약은 사이클로스포린과 병용투여하는 경우 용량이 조절되어야 한다. 2. 성인에서의 용량 조절 이 약을 사이클로스포린과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 240 mg으로 감량하여야 한다[사용상의 주의사항, 4. 상호작용 항 참조]. 이 약의 투여를 시작한 이후에 사이클로스포린을 투여하는 경우, 이 약의 다음 용량은 1일 1회 240 mg으로 감량하여야 한다. 이 약의 투여를 시작한 이후에 사이클로스포린의 투여를 중단한 경우, 이 약의 다음 용량은 1일 1회 480 mg으로 증량하여야 한다. 사이클로스포린의 농도가 높아서 사이클로스포린의 투여를 일시적으로 중단한 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 신장애 환자

크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 이상의 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 투석 환자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다.([4. 간장애 환자 항 및 사용상의 주의사항 8. 신장애 환자에 대한 투여 항 참조].

이 약을 투여한 중등증 또는 중증 신장애 환자들(CrCl 50 mL/min 미만)에서 정맥 내 수송체(intravenous vehicle)인 히드록시프로필베타덱스의 축적이 발생할 수 있다. 이 환자들에 대해 혈청 크레아티닌 농도를 면밀하게 모니터링해야 한다.

4. 간장애 환자

경증(Child-Pugh Class A)에서 중등증(Child-Pugh Class B)의 간장애에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다.

중등증 또는 중증의 신장애를 동반한 중등증의 간장애 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 9. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조].

5. 투여방법

조제 및 투여 방법은 두 용량 모두 동일하다.

이 약은 투여 전에 희석이 필요하다[사용상의 주의사항, 11. 적용상의 주의 참조].

정맥 내 주입(IV infusion)으로만 투여해야 한다. 일시적 정맥주사(IV push 또는 bolus)로 투여해서는 안된다.

희석 후, 약 60분 동안 말초 또는 중심 정맥 카테터를 통해 정맥 내 주입으로 이 약을 투여한다. IV bag의 전체 용량을 투여한다.

6. 복용을 잊었을 경우

환자가 이 약의 복용을 잊었을 경우, 이 사실을 기억한 즉시 복용하도록 설명한다. 다음 복용 시점까지 이 사실을 기억하지 못했을 경우, 누락한 용량은 생략하고 원래의 복용 스케줄에 따라 복용하도록 한다. 환자들이 다음 복용량을 2배로 늘리거나 처방된 용량 이상을 복용하지 않도록 안내한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약은 레테르모비르 또는 이 약의 성분에 과민한 환자에는 투여하지 않는다.

2) 피모짓(pimozide): 이 약과 병용투여할 경우, 레테르모비르에 의한 시토크롬 P450 (CYP3A) 억제로 인해 피모짓의 농도가 증가하여 QT 간격 연장과 Torsades de Pointes를 유발할 수 있다[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 및 4. 상호작용,

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 참조].
3) 맥각 알칼로이드: 이 약과 병용투여할 경우, 레테르모비르에 의한 CYP3A의 억제로 인해 알칼로이드(에르고타민[ergotamine] 및 디히드로에르고타민[dihydro-ergotamine])의 농도가 증가하여 중독증을 유발할 수 있다[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 및 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 참조].
4) 사이클로스포린과 병용시: 아토르바스타틴, 심바스타틴, 피타바스타틴 또는 로수바스타틴의 병용(이들 약물의 농도가 현저히 증가하여 근육병증이나 횡문근융해증을 유발할 수 있다.), 다비가트란의 병용(다비가트란의 혈중 농도가 감소하여 다비가트란의 유효성이 감소될 수 있다.).[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 및 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 참조].
2. 이상반응
1) 임상시험에서의 경험
성인
동종 조혈모세포이식(allogenetic HSCT)을 받은 성인 CMV-혈청양성[R+] 환자
이 약의 안전성은 제3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약-대조 임상시험(P001)에서 평가되었는데, 565명의 대상자들을 무작위배정하여 이식 후 14주까지 이 약(N=373) 또는 위약(N=192)을 투여하고 이식 후 24주까지 안전성을 추적 관찰하였다. 이상반응은 이 약 투여 중 또는 투여 완료/중단 시점에서 2주 이내 평가되었다.
약물 관련성과 상관없이 심장 관련 이상반응 발생률은 위약(6%) 보다 이 약(13%)에서 더 높았다. 가장 흔한 심장 관련 이상반응은 빈맥(이 약 4%, 위약 2%) 및 심방세동(이 약 3%, 위약 1%)이었다. 한 가지 이상 심장 관련 이상반응을 경험한 환자 대부분은 경증 또는 중등증이었다.
이 약에서 10% 이상 발생하였고 위약보다 2% 이상 더 높은 빈도로 보고된 가장 흔한 이상반응 오심, 설사, 구토, 말초부종, 기침, 두통, 피로, 복통이었으며 표1과 같다.
표 1: P001에서 환자의 ≥10%에서 발생하였고 위약보다 2% 더 높은 빈도로 보고된 이상반응

이상반응	이 약 (N=373)	위약 (N=192)
오심	27%	23%
설사	26%	24%
구토	19%	14%
말초부종	14%	9%
기침	14%	10%
두통	14%	9%
피로	13%	11%
복통	12%	9%

전반적으로 이상반응으로 인한 투여중단은 두 군에서 유사하였다(이 약 13%, 위약 12%). 이 약 투여 중단을 유도한 가장 흔한 이상반응은 오심이었다(이 약 2%, 위약 1%). 이 약 투여 중단을 유도한 이상반응 중 중등증의 호흡곤란과 관련있는 과민성 반응이 이 약 경구투여에서 주사제로 교체후 이 약 정맥주사 시작후 한 명에서 보고되었다.
임상검사치 이상
전반적으로, 임상검사치(예, 혈액학, 화학, 신장 및 간 기능)에서 임상적으로 유의한 변화 가능성이 있는 대상자의 비율은 이 약 및 위약 투여군에서 유사하였다. 이 약과 위약 투여군 간에 생착률이나 생착시기에는 차이가 없었다.
P001에 참여한 남성에서 고환 독성의 생물표지자(biomarker)를 평가하였다. 남성 성호르몬(혈청 inhibin B, 황체형성호르몬[LH]), 난포자극호르몬[FSH] 및 테스토스테론)의 기저치로부터의 변화는 이 약 및 위약 투여군에서 유사하였다.

3. 일반적 주의

1) 거대세포바이러스(CMV) DNA 모니터링

이 약의 안전성 및 유효성은 예방요법 시작 전 CMV DNA 검사 결과 음성인 환자에서 평가되었다. CMV DNA 는 이식 후 14일까지 매주, 이후 24주까지 격주로 모니터링되었다. 이 약의 예방요법 완료 후 CMV 재활성화에 대한 모니터링을 권장한다.

2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험

이 약과 특정 의약품을 병용투여 시 알려진 또는 잠재적으로 유의한 약물상호작용이 발생할 수 있으며, 그 중 일부는 다음과 같은 결과를 초래할 수 있다.

• 병용 약물이나 이 약의 노출이 증가하여 임상적으로 유의한 이상반응이 발생할 수 있다.

• 병용 약물의 혈장 농도가 현저히 감소하여 병용 약물의 치료 효과가 감소할 수 있다.

용량에 대한 권고사항을 포함하여, 이러한 알려진 또는 잠재적으로 유의한 약물상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 조치에 관하여 표 2를 참조한다[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항, 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 및 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항 참조].

이 약은 병용투여 시 CYP3A 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로, 좁은 치료범위를 가진 CYP3A 기질인 약물(예, 알펜타닐, 펜타닐 및 퀴니딘)과 주의하여 사용해야 한다. 병용투여된 CYP3A 기질의 면밀한 모니터링 및/또는 용량 조절이 권장된다[표 2, 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 및 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항 참조].

4. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

레테르모비르는 유기 음이온-수송 폴리펩타이드 1B1/3 (organic anion-transporting polypeptide, OATP1B1/3) 수송체의 기질이다. 이 약과 OATP1B1/3 수송체를 억제하는 약물을 함께 투여하게 되면 레테르모비르의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 만약 이 약을 사이클로스포린(강력한 OATP1B1/3 억제제)과 병용투여할 경우, 이 약의 권장 용량은 1일 1회 240 mg이다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조].

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

이 약과 미다졸람을 병용투여 시 미다졸람의 혈장 농도가 증가하게 되며, 이는 레테르모비르가 중등도의 CYP3A 억제제임을 나타낸다. 이 약을 CYP3A 기질인 약물과 병용투여 시, 병용투여된 CYP3A 기질의 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 증가할 수 있다[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항, 표 2 참조].

레테르모비르는 OATP1B1/3 수송체의 억제제이다. 이 약과 OATP1B1/3 수송체의 기질을 병용투여할 경우 병용투여된 OATP1B1/3 기질의 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 증가할 수 있다(표 2 참조).

3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용

이 약의 투여로 인해 병용 약물의 용량을 조절하는 경우, 이 약의 투여를 완료한 후에 약물 용량을 재조절해야한다.

이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, CYP3A 기질에 대한 상호작용은 강력한 CYP3A 억제제와 유사할 수 있다. CYP3A 기질과 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여에 관한 제품 정보를 참조한다.

이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, CYP3A와 OATP1B1/3 모두의 기질에 대한 상호작용은 이 약을 단독으로 투여하는 경우와 다를 수 있다. 병용 약물 및 사이클로스포린에 대한 제품 정보를 참조한다.

표 2에 확인되었거나 가능성이 있는 임상적으로 유의한 약물상호작용의 목록이 기재되어 있다. 기재

된 약물상호작용은 이 약에 대해 실시된 임상시험에 근거하거나 또는 이 약과 발생할 수 있는 약물상호작용을 예상한 것이다[3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 참조].

표 2. 잠재적으로 유의한 약물상호작용: 약물상호작용 연구 또는 예상되는 상호작용에 근거하여 용량 조절이 권장될 수 있음*

병용약물 분류 및/또는 제거 경로: 약물명	농도에 미치는 영향†	임상적 의견
항부정맥제		
아미오다론	↑아미오다론	이 약을 아미오다론과 병용투여했을 때, 아미오다론의 혈장 농도가 증가한다. 병용투여 시, 아미오다론과 관련된 이상사례에 대한 면밀한 임상 모니터링이 권장된다. 아미오다론 농도를 자주 모니터링한다.
당뇨병약		
글리부리드 (glyburide) 레파글리니드	↑글리부리드	이 약은 글리부리드, 레파글리니드의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 포도당 농도를 자주 모니터링하는 것이 권장된다§. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 글리부리드의 용량조절이 필요할 수 있다. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 레파글리니드의 투여는 권장되지 않는다.
항진균제		
보리코나졸‡	↓보리코나졸	이 약을 보리코나졸과 병용투여했을 때, 보리코나졸의 혈장 농도가 감소한다. 병용투여 필요 시, 보리코나졸의 효과 감소에 대한 면밀한 모니터링이 권장된다§.
HMG-CoA 환원효소 억제제		
아토르바스타틴‡	↑아토르바스타틴	이 약을 아토르바스타틴과 병용투여했을 때, 아토르바스타틴의 농도가 증가한다. 근육병증과 같은 스타틴 관련 이상사례를 면밀하게 모니터링해야 한다. 이 약과 병용투여 시, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다§. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 아토르바스타틴의 투여는 금기이다.
피타바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴	↑피타바스타틴 ↑심바스타틴	이 약과 피타바스타틴, 심바스타틴 또는 로수바스타틴의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 피타바스타틴, 심바스타틴 또는 로수바스타틴의 투여는 금기이다[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].
기타 HMG-CoA 환원효소 억제제 예: 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴	↑HMG-CoA 환원효소 억제제 농도	이 약은 스타틴 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 근육병증과 같은 스타틴 관련 이상사례를 면밀하게 모니터링해야 한다. 이 약과 병용투여 시, 용량 조절이 필요할 수 있다§. 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시, 로바스타틴의 투여는 권장되지 않는다.
면역억제제		
사이클로스포린‡	↑사이클로스포린	이 약을 사이클로스포린과 병용투여했을 때, 레테르모비

	↑레테르모비르	르와 사이클로스포린 농도가 모두 증가한다. 이 약을 사이클로스포린(OATP1B1/3 억제제)과 병용투여 시, 이 약의 용량은 1일 1회 240 mg으로 감량하여야 한다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조]. 이 약 투여 중 또는 이 약의 투여 중단후 사이클로스포린의 전혈 농도를 자주 모니터링해야 하고 이에 따라 사이클로스포린의 용량을 조절한다§.
시롤리무스‡	↑시롤리무스	이 약을 시롤리무스와 병용투여했을 때, 시롤리무스의 농도가 증가한다. 이 약 투여 중 또는 이 약의 투여 중단후 시롤리무스의 전혈 농도를 자주 모니터링해야 하고 이에 따라 시롤리무스의 용량을 조절한다§.
타크로리무스‡	↑타크로리무스	이 약을 타크로리무스와 병용투여했을 때, 타크로리무스의 혈장 농도가 증가한다. 이 약 투여 중 또는 이 약의 투여 중단후 타크로리무스의 전혈 농도를 자주 모니터링해야 하고 이에 따라 타크로리무스의 용량을 조절한다§.
프로톤 펌프 억제제		
오메프라졸 판토프라졸	↓오메프라졸 ↓판토프라졸	이 약을 프로톤 펌프 억제제(Proton pump inhibitors, PPI)와 병용투여했을 때, PPI의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 이 약과 병용투여 시, 임상 모니터링과 용량 조절이 필요할 수 있다§.
CYP2C8 기질¶		
예: 로시글리타존	↑CYP2C8 기질의 농도	이 약은 CYP2C8 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 로시글리타존과 병용투여 시, 포도당 농도를 자주 모니터링하는 것이 권장된다§.
CYP2C9/19 기질		
예: 페니토인#, 와파린#	↓CYP2C9/19 기질의 농도	이 약은 CYP2C9/19 기질의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 페니토인을 이 약과 병용투여 시, 페니토인 농도를 자주 모니터링해야 한다§. 와파린을 이 약과 병용투여 시, INR을 자주 모니터링해야 한다§.
CYP3A 기질Þ		
예: 알펜타닐, 펜타닐, 미다졸람‡, 퀴니딘	↑CYP3A 기질의 농도	이 약은 CYP3A 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 CYP3A 기질과 병용투여 시, CYP3A 기질과 중등도의 CYP3A 억제제의 병용투여에 관한 제품 정보를 참조한다§. 병용투여 시, 이러한 약물과 관련된 이상반응을 자주 모니터링할 것이 권장된다. CYP3A 기질의 용량 조절이 필요할 수 있다§ [3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항 참조].
* 이 표가 모든 정보를 포함하는 것은 아니다. † ↓ =감소, ↑=증가		

‡ 이러한 상호작용은 연구되었다.
§ 각각의 제품 정보를 참조한다.
¶ 생리학에 기반한 약동학적 모델링에 근거함.
# 이 약과 페니토인 또는 와파린과의 병용투여는 연구된 바 없다.
Þ 미다졸람에 대한 in vivo 연구를 근거로 함. 각각의 처방 정보를 참조한다.

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

이 약을 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp) 억제제와 병용투여했을 때, 임상적으로 유의한 약물상호작용은 기대되지 않는다.

임상시험에서 이 약과 병용투여한 후, P-gp 기질인 디곡신 및 OAT3기질인 아시클로버의 혈장 농도에 임상적으로 유의한 변화는 없었다.

임상시험들에서 레테르모비르와 다음 열거된 약물 간의 상호작용이 연구되었다: 미코페놀레이트 모페틸, 플루코나졸, 포사코나졸 및 경구 피임약(에티닐 에스트라디올, 레보노르게스트렐). 이 약을 이러한 약물들과 병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약이 임신 결과에 위험을 초래하는지 여부를 확인하기 위하여 사람에서 실시된 적절한 연구 자료는 없다. 랫드 및 토끼에서 배태자 독성이 관찰되었다. 이 때 모체에서의 독성 전신 노출도는 사람에 대한 권장용량(RHD)에서의 노출도의 약 11배(랫드) 및 2배(토끼)였다. 랫드에서는 이 노출도에서 태자 기형이 관찰되었다. 랫드에서의 출생전후 발생시험(경구투여)에서 사람에 대한 권장용량(RHD)에서의 노출도의 약 2배에 해당하는 모체 노출도에서 총한배새끼 소실이 관찰되었다. 안전역을 계산하기 위해, 사람에 대한 권장용량(RHD)에서의 AUC는 480 mg IV를 투여한 HSCT를 받은 환자에서의 평균 AUC로 정의된다.

해당 집단에 대한 주요 선천적 장애 및 유산의 기저 위험은 알려져 있지 않다. 인간에 대한 잠재적인 위험 또한 알려진 바 없다.

2) 수유부

레테르모비르가 사람의 모유로 분비되는지, 모유 생성에 영향을 주는지, 또는 모유 수유 중인 유아에게 영향이 있는지는 알려져 있지 않다.

수유 중인 랫드에게 투여했을 때, 레테르모비르는 모유로 분비되었다.

수유부의 이 약에 대한 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유 중인 유아에게 미칠 잠재적인 부정적 영향과 함께 모유 수유가 발달 및 건강에 미치는 유익성을 고려하여야 한다.

3) 수태능

사람에서의 수태능 영향에 대한 자료는 없다. 랫드에서의 수태능 시험에서 암컷 랫드의 수태능에는 영향이 없었으나 수컷 랫드에서 사람에 대한 권장용량에서의 노출도의 약 3배 이상 노출도에서 고환 독성에 따른 수태능 감소가 관찰되었다. 원숭이에서는 이러한 영향이 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

동종 조혈모세포이식을 받은 환자들을 대상으로 실시된 제3상 임상시험에서 만 65세 이상 고령자는 56명(15%)이 포함되었다. 이 임상시험에서 만 65세 이상의 고령자와 젊은 환자에서 전반적인 안전성은 유사하였다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 이상의 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 투석 환

자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다 [용법·용량, 3. 신장애 환자 항 및 4. 간장애 환자 항, 사용상의 주의사항, 9. 간장애 환자에 대한 투여항 참조].

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증(Child-Pugh Class A)에서 중등증(Child-Pugh Class B) 간장애에 대한 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자들에게 권장되지 않는다[용법·용량, 4. 간장애 환자 항 참조].

이 약은 중등증의 간장애와 중등증 또는 중증의 신장애를 함께 가진 환자들에게 권장되지 않는다[용법·용량, 4. 간장애 환자 항 참조].

10. 과량투여시의 처치

사람에서 이 약을 과량투여한 경험은 없다. 제1상 임상시험에서 86명의 건강한 성인들은 이 약 720 mg/일부터 1440 mg/일까지의 용량을 최대 14일간 투여받았다. 이상반응 양상은 치료용량(480 mg/일)에서 관찰된 것과 유사하였다. 이 약의 과량투여 시 특정한 해독제는 없다. 과량투여한 경우, 이상반응 및 적절한 증상 치료를 위해 환자를 모니터링하는 것이 권장된다.

투석으로 이 약을 체순환으로부터 유의하게 제거할 수 있는지 여부는 알려진 바 없다.

11. 적용상의 주의

이 약 바이알은 1회용으로, 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.

1) 조제

• 이 약을 정맥(IV) 투여 전에 희석해야 한다.

• 희석하기 전에 바이알 내용물의 변색 및 이물 여부를 확인한다. 이 약은 무색투명한 용액이다. 만약 용액이 변색되었거나 육안으로 입자가 확인될 경우에는 바이알을 사용해서는 안 된다.

• 이 약 바이알을 흔들지 않는다.

• 이 약 단회 투여용 바이알 1개를 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당이 들어있는 250 mL 프리필드 IV bag에 넣은 후 bag을 부드럽게 혼합한다. 흔들어서는 안 된다.

• 희석된 용액은 투명하고 무색에서 노란색을 띠는데, 이 범위 내에서의 색 차이는 제품의 품질에 영향을 미치지 않는다. 투여하기 전, 용액 및 용기가 검사 가능할 때마다 희석된 용액의 불용성 이물 및 변색 여부를 육안으로 확인한다. 변색 또는 육안으로 입자가 확인될 경우 폐기해야 한다.

2) 희석된 용액의 보관

• 희석된 용액은 실온에서 24시간까지 또는 2°C ~ 8°C의 냉장 조건 하에서 48시간까지 보관할 수 있다.

• 이 시간은 정맥 내 주입하는 동안 IV bag에 희석된 용액을 보관하는 시간을 포함한다.

3) 배합 가능한 희석액 및 약물, 정맥 투여에 사용되는 기타 소재

배합 가능한 희석액

이 약은 0.9% 염화나트륨 및 5% 포도당만으로 희석할 수 있다.

배합 가능한 약물

이 약과 다른 주사제들간의 물리적 배합 가능성 여부를 평가하기 위한 연구가 수행되었다. 육안 검사 및 혼탁도, 불용성미립자 측정을 통해 배합 가능성을 평가하였다. 배합 가능한 약물의 목록은 아래와 같다.

이 약은 아래에 기재된 약물 이외의 다른 약물 및 희석액과 혼합한 용액을 동일한 정맥 라인(또는 삽입관)을 통해 병용투여해서는 안 된다.

각 의약품의 허가사항에 따라, 다음의 배합 가능한 약물들과 이 약을 모두 0.9% 염화나트륨으로 조제하고 Y형 튜브만을 통해 투여 시, 병용투여할 수 있다.

• 암피실린나트륨	• 플루코나졸
• 암피실린나트륨/설박탐나트륨	• 푸로세미드
• 항흉선세포글로불린	• 사람 인슐린
• 카스포펀진	• 황산마그네슘
• 답토마이신	• 메토트렉세이트
• 구연산펜타닐	• 미카펀진(Micafungin)

각 의약품의 허가사항에 따라, 다음의 배합 가능한 약물들과 이 약을 모두 5% 포도당으로 조제하고 Y형 튜브만을 통해 투여 시, 병용투여할 수 있다.

• 암포테리신 B(지질복합체)*	• 히드로코르티손숙시네이트나트륨
• 아니둘라펀진(Anidulafungin)	• 황산모르핀
• 세파졸린나트륨	• 노르에피네프린바이타르트레이트
• 세프타롤린	• 판토프라졸나트륨
• 세프트리악손나트륨	• 염화칼륨
• 도리페넴	• 인산칼륨
• 파모티딘	• 타크로리무스
• 엽산	• 테라반신(Telavancin)
• 간시클로버나트륨	• 타이제사이클린(Tigecycline)

*암포테리신 B(지질복합체)는 이 약과 배합 가능하다. 그러나, 암포테리신 B(리포좀형)은 배합 금기이다[11. 적용상의 주의 4) 배합 금기의 희석액 및 약물, 정맥 투여에 사용되는 기타 소재 항 참조].

배합 가능한 IV Bag 및 주입 세트 소재

이 약은 다음의 IV bag 및 주입 세트 소재들과 배합 가능하다. 아래에 열거되지 않은 어떠한 IV bag 또는 주입 세트 소재를 사용해서는 안 된다.

IV Bag 소재

폴리염화비닐(PVC) 및 에틸렌비닐아세테이트(EVA), 폴리올레핀 (폴리프로필렌 및 폴리에틸린)

주입 세트 소재

PVC, 폴리에틸렌(PE), 폴리부타디엔(PBD), 실리콘 고무(SR), 스티렌-부타디엔 공중합물(SBC), 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합물(SBS), 폴리스티렌(PS)

가소제

디에틸헥실-프탈레이트(DEHP), 트리 (2-에틸헥실) 트리메릴테이트(TOTM), 부틸벤질프탈레이트(BBP)

카테터

방사선비투과 폴리우레탄

4) 금기의 희석액 및 약물, 정맥 투여에 사용되는 기타 소재

배합 금기 약물

이 약은 다음 약물들과 물리적으로 배합 금기이다: 염산아미오다론, 암포테리신 B(리포좀형), 아즈트레오남, 세페핌염산염수화물, 시프로플록사신, 사이클로스포린, 딜티아젬염산염, 필그라스팀, 겐타마이신황산염, 레보플록사신, 리네졸리드, 로라제팜, 미다졸람염산염, 미코페놀레이트모페틸염산염, 온단세트론, 팔로노세트론(palonosetron).

배합 금기 IV Bag 및 주입 세트 소재

이 약은 폴리우레탄-함유 IV 투여 세트 튜브와 배합 금기이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 이 약은 사용 전까지 원래의 포장 용기에 보관할 것

13. 전문가를 위한 정보

가. 임상약리학

1) 약리작용

이 약은 CMV에 작용하는 항바이러스제이다[13. 전문가를 위한 정보, 가. 임상약리학, 2) 약력학적 정보, (2) 미생물학 항 참조].

2) 약력학적 정보

(1) 심장 전기생리학

건강한 성인을 대상으로 실시된 무작위배정, 단회 투여, 위약 및 활성 대조(목시플록사신 400 mg 경구 투여), 4-기간 교차 투여, QT 심층평가 연구에서 레테르모비르를 960 mg 용량까지 IV로 투여했을 때 QTc 간격에 미치는 효과를 평가하였다. 레테르모비르 960 mg을 IV로 투여 시 혈장농도는 480 mg IV 투여 시보다 약 2배 높으나, QTc를 임상적으로 의미있는 수준까지 연장시키지 않는다.

(2) 미생물학

① 작용기전

레테르모비르는 바이러스 복제에 필요한 CMV DNA terminase 복합체를 억제한다. 생화학적 특성과 전자현미경 관찰 소견에 의하면, 레테르모비르는 적절한 단위 길이의 유전체(genome) 형성에 영향을 주고 바이러스 입자(virion)의 성숙을 방해하는 것으로 입증되었다.

② 항바이러스 활성

감염의 세포배양 모델에서 다양한 실험실 및 임상 CMV 균주들에 작용하는 레테르모비르의 평균 EC_{50}은 2.1 ± 0.7 nM (범위 0.7 ~ 6.1 nM, n=74)이었다.

③ 내성

세포배양

CMV 유전자 UL56과 UL89는 CMV DNA terminase의 subunit들을 인코딩한다. 세포배양을 통해 레테르모비르에 대해 낮은 감수성을 가지는 CMV 변이형을 선별하였다. 유전자 UL56의 돌연변이 지도에 따르면 231번 및 369번 사이의 아미노산 잔기에서 발생하였다(V231A, V231L, V236L, V236M, E237D, L241P, T244K, T244R, L257I, F261C, F261L, F261S, Y321C, C325F, C325R, C325Y, M329T, R369G, R369M, R369S). 이 돌연변이들에 대한 EC_{50}값은 야생형 표준 바이러스의 결과값보다 13 ~ 5,870배 더 높았다. UL89의 레테르모비르 내성 돌연변이 지도는 알려져 있지 않다.

임상시험

조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자 131명에게 레테르모비르 60, 120, 240 mg/day 또는 위약을 84일까지 투여하여 평가한 제2b상 임상시험에서, 레테르모비르를 투여한 환자들 중 예방 실패를 경험하였으며 분석에 필요한 검체를 제공할 수 있는 12명에 대해 검체를 채취하여 UL56의 특정 영역(아미노산 231번 ~ 369번)의 DNA 서열 분석을 실시하였다. 1명의 환자(60 mg/day 투여)에서 레테르모비르 내성을 가진 유전자형 변이(genotypic variant, GV) (V236M)가 확인되었다.

제3상 임상시험(P001)에서 FAS 인구집단 중 예방 실패를 경험하였으며 분석에 필요한 검체를 제공할 수 있는 22명의 레테르모비르 투여군 환자들로부터 검체를 채취하여 L56 및 UL89의 코딩 영역 전체의 DNA 서열 분석을 실시하였다. 환자 1명이 레테르모비르 내성 유전자형 변이(V236M)를 가지고 있었다.

④ 교차 내성

이 약물 계열 외의 다른 약물들에 대해서 교차 내성을 가지지 않는다. 레테르모비르는 CMV DNA 중합효소(polymerase) 억제제(간시클로버, 시도포비르[cidofovir], 포스카르넷[foscarnet])에 대한

내성을 유발하는 치환을 가진 바이러스 집단에 대해 완전한 활성을 나타낸다. 이 DNA polymerase 억제제들은 레테르모비르에 내성을 유발하는 치환을 가진 바이러스 집단에 대해 완전한 활성을 나타낸다.

(3) 약리유전학

임상시험에 참여한 299명의 환자들을 대상으로 OATP1B1유전자 SLCO1B1 (rs4149056, rs2306283, rs4149032) 및 UGT1A1 (rs4148323 및 프로모터 TA 반복 변이)의 유전자 변이가 레테르모비르의 약동학에 미치는 영향을 평가하였다. 이러한 변이들은 레테르모비르의 노출에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.

3) 약동학적 정보

(1) 서론

건강한 성인 및 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자들에게 레테르모비르를 경구 및 IV로 투여한 후 레테르모비르의 약동학적 특성을 확인하였다.

건강한 성인에서 레테르모비르 240 mg 및 480 mg을 경구 또는 IV로 단회 및 반복 투여했을 때 레테르모비르의 노출이 용량-비례성을 상회하는 양상으로 증가하였다. 레테르모비르는 빠르게 흡수되어 최고혈장농도 도달시간(T_{max})의 중앙값은 45분 ~ 2.25 시간이었고, 이후 이상성(biphasic) 양상으로 감소하였다. 이 약 480 mg을 1일 1회 경구 투여했을 때 항정상태의 AUC 및 C_{max} 수치의 기하평균은 각각 71,500 ng·hr/mL 및 13,000 ng/mL이었다. 레테르모비르의 청소율(CL)은 9 ~ 10일째에 항정상태에 도달하였으며 AUC 및 C_{max}의 약물축적비는 각각 1.22 및 1.03이었다.

HSCT를 받은 환자의 경우, 제3상 임상시험 데이터를 활용한 집단약동학 분석을 통해 레테르모비르의 AUC를 추정하였다(표 3 참조). 치료 요법들 간 약물 노출의 차이는 임상적으로 의미있지 않으며, P001에서 관찰된 노출 범위에서 유효성은 일관적이었다.

표 3: HSCT를 받은 환자들에서 레테르모비르의 AUC(ng·hr/mL) 결과

치료 요법	중앙값 (90% 예측구간)*
480 mg 경구, 사이클로스포린 병용투여하지 않음	34,400 (16,900, 73,700)
480 mg IV, 사이클로스포린 병용투여하지 않음	100,000 (65,300, 148,000)
240 mg 경구, 사이클로스포린 병용투여	60,800 (28,700, 122,000)
240 mg IV, 사이클로스포린 병용투여	70,300 (46,200, 106,000)
* 중앙값과 90 % 예측구간은 개체-간 변동성을 가진 제3상 임상시험 데이터를 활용한 집단약동학 모델의 시뮬레이션에 근거함.	

(2) 흡수

집단약동학 분석에 따르면 건강한 성인에서 레테르모비르의 절대 생체이용률은 240 mg ~ 480 mg의 용량 범위에서 약 94%로 추정되었다. 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자의 경우, 사이클로스포린과 병용하지 않고 이 약 480 mg을 1일 1회 경구 투여 시 레테르모비르의 생체이용률은 약 35%로 추정되었다. 생체이용률의 개체-간 변동성(편차)은 약 37%로 추정되었다.

① 사이클로스포린의 영향

조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자에서 사이클로스포린을 병용투여할 경우 레테르모비르의 혈장 농도가 증가하였다. 사이클로스포린과 병용하여 이 약 240 mg을 1일 1회 경구 투여 시 레테르모비르의 생체이용률은 약 85%로 추정되었다. 만약 이 약을 사이클로스포린과 병용투여할 경우, 이 약의 권장 투여량은 1일 1회 240 mg이다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조].

② 음식의 영향

공복 상태와 비교하여, 표준 고지방 및 고열량 식사와 함께 이 약 480 mg을 단회 경구 투여할 때 전체 노출(AUC)에는 영향을 미치지 않았으나, 레테르모비르의 최고 농도(C_{max})는 약 30% 증가하였다. 이 약은 식사와 상관 없이 경구 투여할 수 있다[용법·용량 참조].

(3) 분포
집단약동학 분석에 따르면, 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자들에게 IV 투여 시 평균 항정상태 분포용적은 45.5 L로 추정된다.
In vitro에서 레테르모비르의 사람 혈장단백 결합률이 매우 높다(0.2~50mg/L 농도 범위에서 98.7%). 레테르모비르의 혈액-혈장 분배계수는 0.56이고, in vitro에서 평가된 농도(0.1 ~ 10 mg/L)에 의존적이지 않았다.
비임상 분포 연구들에서 레테르모비르는 여러 장기와 조직에 분포했으며, 위장관, 담도, 간에서 농도가 가장 높고 뇌에서는 농도가 낮았다.
(4) 소실
건강한 성인에게 이 약 480 mg을 IV로 투여했을 때 레테르모비르의 겉보기 최종 소실 반감기 평균은 약 12시간이다.
① 대사
혈장 중 약물 관련 성분의 대부분은 변하지 않은 모약물(96.6%)이다. 혈장에서 검출된 주요 대사체는 없었다. 레테르모비르는 UGT1A1/1A3에 의한 글루쿠론산화를 통해 부분적으로 소실된다.
② 배설
집단약동학 분석에 따르면, 조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자들에게 레테르모비르 480mg을 IV 투여한 후 항정상태의 청소율(CL)은 4.84 L/hr로 추정된다. CL의 개체-간 변동성(편차)은 24.6%로 추정된다.
방사성-표지된 레테르모비르를 경구 투여했을 때, 방사능의 93.3%가 대변에서 회수되었다. 약물의 대부분이 변하지 않은 모약물 형태로 대변을 통해 배설되며, 미량(투여량의 6%)만이 아실-글루쿠로나이드 대사산물로 배설된다. 레테르모비르는 뇨를 통해 거의 배설되지 않는다(투여량의 <2%).
(5) 특정 환자군
① 신장애 환자
레테르모비르의 AUC는 건강한 성인과 비교하여 중등증(eGFR 30 ~ 59 mL/min/1.73m^2) 및 중증(eGFR 30 mL/min/1.73m^2 미만)의 신장애를 가진 환자에서 각각 1.9배 및 1.4배 더 높았다. 신장애로 인한 이러한 레테르모비르의 노출 변화는 임상적으로 유의하지 않다. 투석 환자를 포함한 크레아티닌 청소율(CLcr)이 10mL/min 미만의 말기 신질환 환자에서 이 약은 평가된 바 없다.
② 간장애 환자
레테르모비르의 AUC는 건강한 성인과 비교하여 중등증(Child-Pugh Class B [CP-B], 7-9점) 및 중증(Child-Pugh Class C [CP-C], 10-15점)의 간장애를 가진 환자에서 각각 약 1.6배 및 3.8배 더 높았다. 중등증의 간장애로 인한 레테르모비르의 노출 변화는 임상적으로 유의하지 않다.
중증의 간장애 또는 중등증의 간장애와 중등도 또는 중증의 신장애를 함께 가진 환자의 경우, 레테르모비르의 노출이 임상적으로 유의하게 증가할 것으로 예상된다.
③ 소아
만 18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.
④ 고령자
집단약동학 분석에 따르면, 연령은 레테르모비르의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.
⑤ 성별
집단약동학 분석에 따르면, 레테르모비르의 약동학은 남녀 간에 차이가 없다.
⑥ 체중
집단약동학 분석에 따르면, 체중 100kg까지 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

⑦ 인종

집단약동학 분석에 따르면, 백인과 아시아인에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

4) 약물상호작용 연구

건강한 성인들을 대상으로 이 약 및 이 약과 병용투여될 가능성이 높거나 약동학적 상호작용의 지표로 흔히 사용되는 약물들에 대하여 약물상호작용 연구가 수행되었다(표 4 및 표 5 참조).

In vitro 연구 결과, 레테르모비르가 CYP3A, CYP2D6, OATP1B1/3, P-gp, UGT1A1 및 UGT1A3의 기질인 것으로 확인되었다. OATP1B1/3 수송체를 억제하는 약물은 레테르모비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 만약 이 약을 사이클로스포린(강력한 OATP1B1/3 억제제)과 병용투여할 경우, 이 약의 권장 용량은 1일 1회 240 mg이다[용법·용량, 2. 성인에서의 용량 조절 항 참조]. P-gp 억제로 인한 레테르모비르 혈장 농도의 변화가 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다. UGTs의 억제가 레테르모비르의 혈장 농도에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

레테르모비르는 in vitro에서CYP3A의 시간-의존적인 억제제이자 유도제이다. 이 약과 미다졸람을 병용투여 시 미다졸람의 노출이 증가하게 되며, 이는 CYP3A에 대한 레테르모비르의 순효과가 중등도 억제임을 나타낸다(표 5 참조). 이 결과들에 근거하여, 이 약을 CYP3A 기질과 병용투여 시 CYP3A 기질의 혈장 농도가 증가할 수 있다([1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항, 3. 일반적 주의, 2) 약물상호작용으로 인한 이상반응 또는 치료 효과의 감소 위험 항, 4. 상호작용, 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 항 및 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항] 및 표 2 참조). 레테르모비르는 in vitro에서 CYP2C8의 가역적인 억제제이다. 생리학에 기반한 약동학적 모델링에서 이 약과 함께 투여할 때 CYP2C8 기질의 혈장 농도가 증가할 것으로 예상된다[4. 상호작용, 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항의 표 2 참조]. 이 약을 병용투여 시 보리코나졸의 노출이 감소했는데, 이는 보리코나졸 소실 경로인 CYP2C9 및 CYP2C19를 유도하였기 때문일 것으로 추측된다. 이 약을 CYP2C9 및 CYP2C19 기질과 병용투여할 경우 CYP2C9 및 CYP2C19 기질의 혈장 농도가 감소할 수 있다[4. 상호작용, 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항의 표 2 참조]. 레테르모비르는 in vitro에서 CYP2B6의 유도제이며, 임상적 의미는 불분명하다.

레테르모비르는 in vitro에서 유출 수송체인 P-gp, 유방암 내성단백질(breast cancer resistance protein, BCRP), 담즙산염 배출펌프(bile salt export pump, BSEP), 다제 내성-관련 단백질 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), OAT3, 및 간 흡수 수송체 OATP1B1/3를 억제하였다. 이 약을 OATP1B1/3 수송체의 기질(예, CYP3A, OATP1B1/3의 기질이며, BCRP의 기질일 가능성이 있는 아토르바스타틴)과 병용투여할 경우 OATP1B1/3 기질의 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 증가할 수 있다[4. 상호작용, 3) 확인된 및 기타 잠재적 약물상호작용 항의 표 2 참조]. 임상 시험에서 P-gp 기질인 디곡신과 OAT3 기질인 아시클로버는 이 약과 병용투여했을 때 혈장 농도가 임상적으로 유의하게 변하지 않았다(표 5 참조). 레테르모비르가 BCRP, BSEP, 및 MRP2 기질에 미치는 영향은 임상시험을 통해 평가되지 않았으므로, 임상적 의미가 불분명하다.

표 4: 약물 상호작용: 다른 약물과 병용투여 시 레테르모비르의 약동학적 변화

병용투여 약물	병용투여한 약물 요법	레테르모비르 요법	N	다른 약물을 병용투여하거나/ 병용투여하지 않았을 때 레테르모비르 PK의 기하평균비 [90% CI] (영향 없음=1.00)	
				AUC	C_{max}
항진균제					
플루코나졸	400 mg 단회투	480 mg 단회투	14	1.11	1.06

	여 PO	여 PO		(1.01, 1.23)	(0.93, 1.21)
면역억제제					
사이클로스포린	200 mg 단회투여 PO	240 mg 1일 1회 PO	12	2.11 (1.97, 2.26)	1.48 (1.33, 1.65)
미코페놀레이트 모페틸	1 g 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	14	1.18 (1.04, 1.32)	1.11 (0.92, 1.34)
타크로리무스	5 mg 단회투여 PO	80 mg 1일 2회 PO	14	1.02 (0.97, 1.07)	0.92 (0.84, 1.00)
약어: PO=경구					

표 5: 약물 상호작용: 레테르모비르와 병용 투여한 경우 병용 투여한 약물의 약동학적 변화

병용투여 약물	병용투여한 약물 요법	레테르모비르 요법	N	레테르모비르를 병용투여하거나/병용투여하지 않았을 때 병용투여한 약물 PK의 기하평균비 [90% CI] (영향 없음=1.00)	
				AUC	C_{max}
CYP3A 기질					
미다졸람	1 mg 단회투여 IV	240 mg 1일 1회 PO	16	1.47 (1.37, 1.58)	1.05 (0.94, 1.17)
	2 mg 단회투여 PO	240 mg 1일 1회 PO	16	2.25 (2.04, 2.48)	1.72 (1.55, 1.92)
P-gp 기질					
디곡신	0.5 mg 단회투여 PO	240 mg 1일 2회 PO	22	0.88 (0.80, 0.96)	0.75 (0.63, 0.89)
면역억제제					
사이클로스포린	50 mg 단회투여 PO	240 mg 1일 1회 PO	14	1.66 (1.51, 1.82)	1.08 (0.97, 1.19)
미코페놀레이트 모페틸	1 g 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	14	1.08 (0.97, 1.20)	0.96 (0.82, 1.12)
타크로리무스	5 mg 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	13	2.42 (2.04, 2.88)	1.57 (1.32, 1.86)
시롤리무스	2 mg 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	13	3.40 (3.01, 3.85)	2.76 (2.48, 3.06)
항진균제 및 항바이러스제					
아시클로버	400 mg 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	13	1.02 (0.87, 1.2)	0.82 (0.71, 0.93)
플루코나졸	400 mg 단회투여 PO	480 mg 단회투여 PO	14	1.03 (0.99, 1.08)	0.95 (0.92, 0.99)
포사코나졸	300 mg 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	13	0.98 (0.82, 1.17)	1.11 (0.95, 1.29)
보리코나졸	200 mg 1일 2회 PO	480 mg 1일 1회 PO	12	0.56 (0.51, 0.62)	0.61 (0.53, 0.71)
HMG-CoA 환원효소 억제제					
아토르바스타틴	20 mg 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	14	3.29 (2.84, 3.82)	2.17 (1.76, 2.67)
경구피임제					
에티닐 에스트라디올 (EE) /레보노게스트렐	0.03 mg EE 단회투여 PO	480 mg 1일 1회 PO	22	1.42 (1.32, 1.52)	0.89 (0.83, 0.96)

(LNG)	0.15 mg LNG 단회투여 PO		22	1.36 (1.30, 1.43)	0.95 (0.86, 1.04)
약어: PO=경구					

나. 임상시험 정보

1) 동종 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자

CMV 재활성화 위험이 높은 이식 환자에서 CMV 감염 또는 질병의 예방 전략으로 이 약의 예방 효과를 평가하기 위해, 동종 HSCT를 받은 성인 CMV-혈청양성[R+] 환자를 대상으로 실시된 다기관, 이중맹검, 위약-대조 제3상 임상시험(P001)에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 대상자들은 2:1로 무작위배정되어, 이 약 480 mg을 1일 1회(사이클로스포린과 병용투여 시 240 mg으로 용량 조절) 또는 위약을 투여받았다. 무작위배정은 시험기관 및 시험 등록 당시의 CMV 재활성화 위험 수준에 따라 층화되었다. HSCT 후(이식수술 후 0-28일) 시험약 투여를 시작하고 이식수술 후 14주까지 지속하였다. 시험약은 경구 또는 정맥으로 투여하였으며, 투여 경로와 상관 없이 투여량은 동일하였다. 이식수술 후 24주까지 1차 유효성 평가변수에 대하여 대상자들을 모니터링하고 이식수술 후 48주까지 추적 관찰을 지속하였다. 대상자들은 이식 후 14주까지 매주, 이후 이식후 24주까지 격주로 CMV DNA를 모니터링 받았으며, 임상적으로 유의한 CMV DNA 바이러스혈증으로 고려될 경우 CMV 표준 선제요법을 시작하였다. 565명 중 70명은 이 약 투여 시작전 CMV DNA 바이러스혈증이 발견되어 유효성 분석에서 제외되었다.

유효성 분석 집단(495명) 중 325명(1회 이상 IV 투여한 대상자 91명 포함)이 이 약을, 170명(1회 이상 IV 투여한 대상자 41명 포함)이 위약을 투여받았다. 시험약 투여 시작까지의 시간 중앙값은 이식 후 8일이었다. 베이스라인에서 34%의 대상자들이 생착되었다. 연령 중앙값은 55세(18 ~ 76세)였고, 57%가 남성, 84%가 백인, 9%가 아시아인, 2%가 흑인 또는 아프리카인, 7%가 히스패닉 또는 라틴계였다. 베이스라인에서 대상자의 48%가 골수소멸성 양생법(myeloablative regimen)을, 51%가 사이클로스포린을, 43%가 타크로리무스를 투여하고 있었다. 이식수술의 가장 흔한 일차 원인은 급성골수성백혈병(38%), 골수모세포성증후군(16%) 및 림프종(12%)이었다.

베이스라인에서 대상자의 30%가 다음 기준 중 하나 이상에 해당되는 경우로 정의된 재활성화 고위험군에 해당되었다: 3개의 사람백혈구항원(Human Leukocyte Antigen, HLA)-유전자자리(HLA-A, -B 또는 -DR) 중 하나에서 하나 이상의 불일치를 가진 HLA-친족(형제자매) 공여자; 홑배수동종 공여자; 4개의 HLA 유전자자리(HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1) 중 하나에서 하나 이상의 불일치를 가진 비친족 공여자; 줄기세포에서 얻은 제대혈을 사용; ex vivo T-세포 제거 이식편 사용; 전신 코르티코스테로이드 투여가 필요한 Grade 2 또는 그 이상의 이식편-대-숙주 질환(Graft-Versus-Host Disease, GVHD).

유효성

임상적으로 유의한 거대세포바이러스(CMV) 감염

P001의 1차 유효성 평가변수는 이식 후 24주까지 임상적으로 유의한 CMV 감염의 발생률이었다. 임상적으로 유의한 CMV 감염은 CMV 말단장기질환(end-organ disease)이 발생한 경우 또는 입증된 CMV 바이러스혈증(Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan® assay 사용, LLoQ 137 IU/m, 이는 약 150 copies/mL 에 해당)과 대상자의 임상적 상태에 근거하여 항-CMV 선제요법(PET)를 시작한 경우로 정의되었다(치료 중 선제요법(PET) 시작에 대한 CMV DNA threshold는 고위험 및 저위험군에서 각각 >150copies/mL, >300copies/mL이었으며, 14주부터 24주까지는 고위험 및 저위험군에서 모두 >300copies/mL이었다.). 이식 후 24주 이전에 임상시험을 중단했거나 또는 이식 후 24주에 평가변수 데이터가 결측된 대상자를 실패(failure)로 간주하는 Non-Completer=Failure (NC=F) 접근법이 사용되었다.

표 6에서 확인할 수 있듯이, 1차 평가변수 분석에서 이 약의 유효성이 위약보다 우수한 것으로 입증되었다. 추정된 치료 차이는 -23.5%로 통계적으로 유의하였다(단측 P값 <0.0001).

표 6: P001에서 HSCT를 받은 대상자들의 유효성 결과(NC=F법, FAS 집단)

파라미터	이 약 (N=325) n (%)	위 약 (N=170) n (%)
1차 평가변수	122 (37.5)	103 (60.6)
(예방에 실패한 시험대상자의 비율)		
실패 사유*		
24주까지 임상적으로 유의한 CMV 감염†	57 (17.5)	71 (41.8)
입증된 CMV 바이러스혈증에 근거한 PET 시작	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV 말단장기질환	5 (1.5)	3 (1.8)
24주 이전에 임상시험 중단	56 (17.2)	27 (15.9)
24주 방문 내 평가변수 결측	9 (2.8)	5 (2.9)
계층-보정 치료 차이 (이 약-위약)‡		
차이(95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
P값	<0.0001	

* 실패 범주는 서로 중복되지 않으며 나열된 순서에 따른다.

† 임상적으로 유의한 CMV 감염이란 CMV 말단장기질환이 발생한 경우 또는 입증된 CMV 바이러스혈증과 임상적 상태에 근거하여 PET를 시작한 경우로 정의되었다.

‡ 각 계층(고위험, 저위험)마다 치료군 당 표본 크기의 조화 평균에 따라 가중치를 둔 층화-보정 Mantel-Haenszel법으로 반응 백분율의 치료 차이에 대한 95% CI와 p값을 계산하였다. 단측 p값 ≤0.0249일 때 통계적 유의성이 있다고 판단하였다.

참고: FAS=Full analysis set; FAS는 시험약을 1회 이상 투여받았고 베이스라인에서 CMV DNA가 검출되지 않은 모든 무작위배정된 대상자들이 포함된다. 결측치 처리 방법: Non-Completer=Failure (NC=F)법. NC=F법에 따를 때, 실패는 임상적으로 유의한 CMV 감염이 발생하거나 24주 이전에 임상시험을 중단하거나 24주 방문 내 평가변수 데이터가 결측된 모든 대상자들로 정의되었다.

N = 각 투여군의 대상자 수

n (%) = 각 하위범주에 해당하는 대상자 수(백분율)

이 약 투여군에서 이식 후 14주와 24주 사이에 발생한 임상적으로 유의한 CMV 감염과 관련된 요인들에는 베이스라인에서 CMV 재활성화의 높은 위험, GVHD 및 무작위배정 이후 어느 시점에서든 스테로이드 사용이 포함되었다.

그림 1: P001: HSCT를 받은 대상자들에서 이식 후 24시간까지 임상적으로 유의한 CMV 감염 발생까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 그래프(FAS 집단)

유효성 결과는 CMV 재활성화에 대한 저위험군과 고위험군, 전처치 요법 및 병용 면역억제 요법을 포함하는 여러 하위군들에 있어서 일관되게 나타났다.

사망률

모든 원인으로 인한 사망에 대한 K-M 발생률은 이 약 및 위약 투여군에서 이식 후 24주에 각각 12.1%, 17.2%(명목 양측 층화 로그-순위 p값=0.0401), 그리고 이식 후 48주에 각각 23.8%와 27.6%였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 레테르모비르
등록번호 : 수90-27-ND
제조소명칭 및 소재지 : MSD International GmbH T/A MSD Ireland(Ballydine)
Kilsheelan Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약, 희귀의약품. 2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사기간 : 2018.12.26.~2024.12.25.(6년) - 재심사신청기간 : 2024.12.26.~2025.03.25. 3. '신약 등의 재심사 기준'(식품의약품안전처고시 제2017-95호(2017.11.21.))을 준수할 것 4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-8981, 2018.12.26.)을 시정사항을 반영하여 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

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	2018.03.13				2018.03.08
보완요청 일자		2018.05.18	2018.05.18	2018.05.18	2018.05.28. 2018.11.26
보완접수 일자		2018.10.11	2018.10.11	2018.10.10	2018.09.03 2018.12.03.
최종처리 일자	2018.12.27				2018.12.06

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2017-44호, 2017.4.11.)

-제2조제5호 희귀의약품

-제2조제7호 [별표 1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4							5						6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×	○	○		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 '동종이형 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방'에 대하여 신약, 희귀의약품으로서 품목허가 신청하였다.
- 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 자로

부터 장기를 이식받는 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환 예방), 포스카네트(조혈모세포이식 환자의 CMV 혈증 치료)가 있다.

- 신청 질환은 '동종 조혈모세포 이식수술을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+]의 성인 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방'으로 CMV 혈청양성(R+)인 성인 환자에서 1차 유효성 평가변수의 정의인 감염 예방(CMV 말단-장기 질환이 발현되거나 확진된 CMV 바이러스혈증과 시험대상자의 임상적 상태에 근거하여 항-CMV 선제요법(PET) 치료를 시작한 대상자 비율)에 대하여 대조군 대비 우월함을 입증하였으며 전반적인 안전성은 대조군과 유사하였다.
- 신청품목은 기존 치료제에 비하여 골수독성이 개선되어 기저 상태에서 혈액학적 조건에 상관없이 투여 가능한 개선을 보였으며 이식후 CMV 감염 위험이 높은 환자에서 CMV 감염 예방에서 위약 대비 우월함을 보임에 따라 해당 질환의 환자집단에서 임상적 유익성이 있을 것으로 사료된다.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전

바이러스 terminase 복합체 저해제로서 유전체 바이러스 디옥시리보핵산(DNA)의 분열(cleavage)과 패키징(packaging)에서 핵심 역할을 한다. Letermovir는 복제된 바이러스 DNA가 비어 있는 캡시드(capsid)내로 결합되어 들어가는 것을 억제함으로써 감염성 CMV 비리온(virion)의 생성을 억제하는, 비-뉴클레오시드 저분자 저해제이다.

- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특장점

Letermovir (MK-8228)는 새로 개발된 강력하고 특이적인 사람 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 저해제이다. Letermovir는 새로 합성된 CMV DNA를 개별 바이러스 게놈으로 분해하고 빈 바이러스 캡시드 안에 가두는 역할을 하는 바이러스 DNA 터미나제를 저해함으로써 감염성 CMV의 형성을 억제한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 헤르페스 바이러스과(科)에 속하는 이중나선 데옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA) 바이러스로서, 전 세계에 분포한다. CMV는 직접 접촉을 통해 효율적으로 전파된다. 보통은 어릴 때 CMV에 노출되는데 일반적으로는 감염이 완전히 치유되고 임상적으로 무해한 양상을 보인다. 다른 포진 바이러스와 유사하게 급성 감염은 일반적으로 잠복(휴면기) 감염으로 이어진다. 면역계가 온전한 사람은 CMV 감염 재활성화가 흔하지 않고 보통은 증상이 없다. 하지만 잠복해 있던 바이러스가 면역억제 상태에서 재활성화되면 다양한 임상적 후유증을 초래할 수 있다. 동종이형 조혈모세포이식수술(allogeneic hematopoietic stem cell transplant, HSCT)을 받은 환자는 면역력이 저하되어 있어서, 주로 잠복성 CMV 감염의 재활성화로 인해 활동성 CMV 감염의 위험이 높아진다. HSCT를 받은 환자 집단에서는 활동성

CMV 감염 때문에 이환율과 사망률이 유의하게 높을 수 있다.

- HSCT를 받은 성인 환자의 약 65-80%는 이전 CMV 감염의 증거가 있으므로(R+) CMV 재활성화와 이식수술 후 질환의 위험이 높다. 선제적 치료를 실시하지 않으면, HSCT를 받은 이식수술 전 CMV 혈청양성 환자(R+) 중 약 80%에서 CMV 감염이 발생하고 20-35%가 CMV 질환으로 진행한다. 현존하는 항-CMV 제제들은 골수억제와 신장독성 등 유의한 독성을 일으키므로 HSCT 환자의 예방 치료제로 사용하는 데 큰 한계가 있다. 동종이형 HSCT를 받은 환자의 CMV 감염 예방을 위해 효과적이고 내약성이 우수한 항-CMV 제제의 개발이 시급하게 요구된다.
- Letermovir (MK-8228)는 새로 개발된 강력하고 특이적인 사람 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 저해제로 새로 합성된 CMV DNA를 개별 바이러스 게놈으로 분해하고 빈 바이러스 캡시드 안에 가두는 역할을 하는 바이러스 DNA 터미나제를 저해함으로써 감염성 CMV의 형성을 억제한다. 사람의 몸에는 이와 동등한 생체 반응이 일어나지 않는다. 따라서 기전 기반 독성의 가능성이 거의 없다. Letermovir의 작용 기전은 CMV DNA 폴리머라제를 억제하는 현재 승인되어 있는 항-CMV 제제들과 뚜렷하게 구분되고 바이러스 복제 과정에서 다른 단계에 작용한다. Letermovir와 현재 승인되어 있는 항-CMV 제제들 간에 알려진 교차내성은 없다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HSCT를 받은 성인 환자의 65-80%는 이전 CMV 감염의 증거가 있고(R+) CMV 재활성화와 이식수술 후 CMV 질환의 위험이 높다. 예방 조치를 실시하지 않으면, 동종이형 HSCT를 받은 CMV 혈청양성 환자(R+) 중 80%에서 CMV 감염이 발생하고 20-35%가 CMV 질환으로 진행한다.
- 현재 HSCT를 받은 환자의 CMV 질환 예방을 위한 전략은 두 가지가 있다: 1) 항바이러스제를 이용한 예방, 2) 선제적 치료(PET), 즉 바이러스 복제를 적극적으로 감시하면서 CMV 바이러스혈증이 감지되면 항-CMV 제제를 이용한 치료 개시
- 현재 국내 허가받은 항 CMV 약제로는 간시클로비르와 발간시클로비르가 있다. 2차 선택 약제로 포스카네트가 있다. 항-CMV 제제의 독성이 우려된다는 점에서 일반적으로 PET가 예방치료보다 선호되며 현재 전 세계 HSCT 이식수술 센터 대다수에서, 특히 이식수술 후 첫 100일 동안, 더 권장하는 CMV 질환 예방 전략이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- HSCT를 받은 환자들에서 letermovir는 내약성이 우수하고 위약과 대체로 유사한 안전성 프로파일을 나타내며, 골수독성, 신장독성, 간독성의 증거는 없었다.
- HSCT를 받은 환자는 letermovir를 예방 목적으로 면역억제제(예: cyclosporine, tacrolimus)나 감염치료제(예: acyclovir, posaconazole, voriconazole, fluconazole) 등 다른 의약품과 함께 투여 받을 것으로 예상됨에 따라 DDI에 대하여 사용상 주의사항에 반영하였다.
- 크레아티닌 청소율 <10 mL/min 이거나 투석 중인 HSCT 환자에서 letermovir의 안전성은 평가되지 않았다.
- Letermovir 정맥주사 제형에는 히드록시프로필 베타덱스(사이클로덱스트린)가 부형제로 함유되어 있는데, 중증 신장애 환자에서는 이 물질이 축적될 수 있다. 수행한 임상시험에서 정맥주사 제형은 내약성이 대체로 우수했고 HSCT를 받은 환자에게 신장 독성을 유발한다는 증거가 없었다. P001에서 확보된 이 상황에서의 사용 정보가 부족하므로 중등증 내지 중증 신장애를 앓는 환자에게는 정맥주사 제형을 투여할 때 신장 기능을 모니터링하는 것이 권장된다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

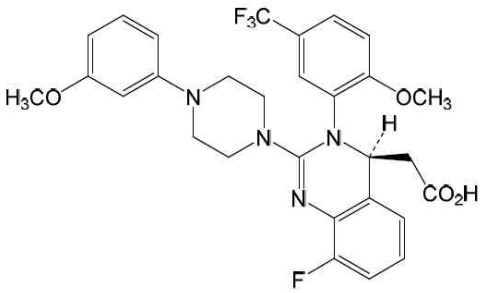
- 국내 임상시험계획승인 받았음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 레테르모비르
- 일반명 : Letermovir
- 분자식 : $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ (mw 572.55)
- 구조식



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(광학활성,엔도톡신,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)

- 히드록시프로필베타덱스(hydroxypropyl betadex, HPCD)의 화학 구조는 시클로덱스트린(cyclodextrin) 분자 당 평균 4.1 ~ 5.1개의 히드록시프로필기(hydroxypropyl group)로 치환된 베타-시클로덱스트린(β-cyclodextrin) 분자임. 히드록시프로필베타덱스(hydroxypropyl betadex)(MW= ~1,410)는 투명한 무색의 용액을 형성하고 600 mg/mL 보다 높은 농도까지 용해됨. 수산화나트륨(Sodium hydroxide)은 letermovir 주사 제제 제조 중 원료의약품(DS)의 용출을 돕고 pH 조절을 위해 사용됨. 염화나트륨(Sodium chloride)은 letermovir주사 제제의 긴장성(tonicity)을 조절하기 위해 사용됨.
  - 히드록시프로필베타덱스(가용(화)제)
  - 염화나트륨(등장화제)
  - 수산화나트륨(pH조절제)
  - 주사용수(용제)

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

- DMF 신청사항

- 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 재시험기간: 제조일로부터 36개월

로트번호	제조일자	제조소	배치크기 (kg)	배치사용	제조방법
BXR2PF8	2004.7.	Bayer HC	0.134	Non-clinical, Safety	Route 1
BXR2PT6	2004.8.	Bayer HC	0.020	Non-clinical	Route 1
BXR2UAZ	2004.11.	Bayer HC	0.444	Non-clinical, Safety	Route 1
40474353	2009.9.	Arevipharma	7.0	Non-clinical	Route 2
40474374	2009.9.	Arevipharma	6.4	Non-clinical, Safety	Route 2
40474387	2009.9.	Arevipharma	4.4	Clinical	Route 2
40474464	2009.10.	Arevipharma	7.7	Clinical, Safety	Route 2
40479190	2010.10.	Arevipharma	7.0	Clinical	Route 2
40479248	2010.10.	Arevipharma	7.1	Clinical	Route 2
40488693	2013.6.	Arevipharma	36.0	Clinical	Route 2
40488694	2013.6.	Arevipharma	41.4	Clinical	Route 2
40488695	2013.6.	Arevipharma	42.3	Clinical	Route 2
40488750	2013.6.	Arevipharma	53.4	Clinical, Safety	Route 2
B010	2014.2.	Rahway	8.1	Non-clinical	Route 2
B011	2014.4.	Rahway	7.0	Non-clinical	Route 2
B012	2014.5.	Rahway	35.4	Non-clinical	Route 3
B013	2014.6.	Rahway	52.1	Non-clinical	Route 3
B014	2014.6.	Rahway	52.7	Clinical, Safety	Route 3
B015	2017.7.	Rahway	40.7	Clinical	Route 3
B016	2014.8.	Rahway	45.2	Clinical	Route 3
B017	2014.8.	Rahway	41.9	Clinical	Route 3
B018	2014.9.	Rahway	37.6	Clinical	Route 3
B019	2014.9.	Rahway	36.4	Clinical, Safety	Route 3
B020	2014.9.	Rahway	43.3	Clinical	Route 3
B021	2014.9.	Rahway	44.4	Clinical, Safety	Route 3
B022	2015.9.	MSD	11.4	Clinical	Route 3
B023	2015.10.	MSD	95.6	Clinical	Route 3
B024	2015.10.	MSD	105.7	Clinical	Route 3
0000648584	2016.12.	MSD	90.7	Clinical/Commercial	Route 3
0000650846	2016.12.	MSD	120.1	Clinical/Commercial	Route 3
0000655084	2016.12.	MSD	111.4	Clinical/Commercial	Route 3
0000657812	2017.1.	MSD	117.6	Clinical/Commercial	Route 3

- 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차 : 이중 PE 2차 : 드럼	적합(0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 개월)
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 1, 2, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/차광(대조)	빛에 불안정

*기타 가혹시험

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 24개월 간 장기보존시험에서 변화 변동 없이 안정하므로 외삽하여 신청한 재시험기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 밀봉용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알	적합(0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 개월)
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/차광 대조	*빛에 민감하지 않음

*광안정성 시험결과 함량, 불순물 등에는 이상이 없으나 색상이 약간 어두원지는 특성이 있어 원래의 포장 용기에 보관 필요

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 24개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료됨.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 기밀용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관, 사용기간 : 36개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항

PREVYMIS [letermovir] Registrations

Country	Approval Date
Austria	8-Jan-2018
Belgium	8-Jan-2018
Bulgaria	8-Jan-2018
Canada	1-Nov-2017
Croatia	8-Jan-2018
Cyprus	8-Jan-2018
Czech Republic	8-Jan-2018
Denmark	8-Jan-2018
Estonia	8-Jan-2018
Finland	8-Jan-2018
France	8-Jan-2018
Germany	8-Jan-2018
Greece	8-Jan-2018
Hungary	8-Jan-2018
Iceland	8-Jan-2018
Ireland	8-Jan-2018
Italy	8-Jan-2018
Latvia	8-Jan-2018
Liechtenstein	8-Jan-2018
Lithuania	8-Jan-2018
Luxembourg	8-Jan-2018
Malta	8-Jan-2018
Netherlands	8-Jan-2018
Norway	8-Jan-2018
Poland	8-Jan-2018
Portugal	8-Jan-2018
Romania	8-Jan-2018
Slovakia	8-Jan-2018
Slovenia	8-Jan-2018
Spain	8-Jan-2018
Sweden	8-Jan-2018
United Kingdom	8-Jan-2018
United States	8-Nov-2017

1) FDA

- ODD 지정(11.12.12) : prevention of human cytomegalovirus (HCMV) viremia and disease in at risk populations
- 허가(17.11.8.) : prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection and disease in adult CMVseropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT).

2)EMA

- ODD 지정(11.4.1.5) : Prevention of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell-mediated immunity deemed at risk
- 허가18.1.8.) : prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) reactivation and disease in adult CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT).

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 24개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 36개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		마우스	po, iv	단회	po : 2000 / iv : 30, 200	O
		랫드	po, iv	단회	po : 2000 / iv : 30, 200	O
반복투여 독성시험		마우스	po	13주	0, 40, 100, 250, NOAEL 100	O
		랫드	po	4주	0, 20, 60, 180 NOAEL M 60, F≥180	O
				13주+4주 회복	0, 20, 60, 180 NOAEL M 60, F≥180	O
				26주+ 4주 회복	0, 17, 50, 150 NOAEL ≥150	O
			iv bolus	28일+2주 회복	0, 10, 30, 100 NOAEL M 30, F≥100	O
		원숭이	po	14일	25, 75, 125, 150, 250, 500 NOAEL 250	O
				4주	0, 10, 30, 100 NOAEL ≥100	O
				13주+4주 회복	0, 30, 100, 300/250 NOAEL ≥100	O
				39주+6주 회복	0, 25, 100, 250/200 NOAEL 100	O
			iv bolus	28일+2주 회복	0, 10, 30, 100 NOAEL ≥100(전신), 30(국소)	O
유전독성 시험	복귀 돌연변이		*in vitro*		16-5000ug/plate ±S9	O
	염색체 이상		*in vitro*		5-60ug/mL(-S9), 30-180ug/mL(+S9)	O
	소핵	마우스	ip		0, 12, 24, 48	O
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드(M/F)	po		0, 15, 60, 240 NOAEL M 60, F≥240	O
		랫드(M)	po		0, 30, 60, 180 NOAEL 60	O
		원숭이	po	13주	0, 60, 120, 240 NOAEL ≥240	O
	Seg II	랫드	po		0, 10, 50, 250 NOAEL 50	O
	Seg II	토끼	po		0, 25, 75, 225 NOAEL 75	O
	Seg III	랫드	po		0, 10, 45, 180 NOAEL 45(F0), ≥180(F1)	O
	juvenile	랫드	po	2주	0, 60, 180 NOAEL ≥180	O
안점막		bovine corneas	in vitro		0.75mL(20% letermovir soln)	O
피부자극		EpiDerm tissue	in vitro		100mg	O
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼	iv, sc, im, ia		5mg/mL	O
		토끼	iv, sc, im, ia		2.5, 5mg/mL	O
국소림프절		마우스	topical		5, 10, 25%(w/v)	O
광독성		랫드	po		0, 100, 500	O

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 일부시험에서 phosphate염이 붙지 않은 LY3009104를 이용하여 시험하였다.
  - 발암성시험(랫드, 마우스)
  - 국소독성시험(토끼피부자극시험, 소각막 안자극시험)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 2000 mg/kg을 경구 투여한 랫트와 200 mg/kg을 IV 투여한 랫트 및 마우스에서 사망이 발생하였

고 2000 mg/kg 경구 투여 및 30 mg/kg 이상 용량이 IV 투여된 마우스와 랫트 모두에서 급성 독성이 관찰되었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 마우스에 letermovir를 최대 250 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 3.5배)까지 13주 동안 경구 투여한 결과, 관찰된 내약성은 양호하였다. 사망 전에 관찰된 주요 변화는 수컷의 체중증가 감소 (대조군에 비해 최대 -23%)로서 이 동물들의 전반적 건강 상태에는 영향이 없었다. 경미한 AST, ALT 및 빌리루빈의 상승이 동반된 간세포 공포형성이 250 mg/kg/day 용량군에서 발생하였으나 미세현미경적 검사에서 간 염증, 변성 또는 괴사에 대한 증거가 발견되지 않았다. NOAEL 100 mg/kg/day(HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 2배 -4배).
- 랫드에 최대 시험용량인 150 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 6배 – 7.5배)까지 26주 동안 경구 투여가 실시되었으며 관찰된 내약성은 양호하였다. 13주 간의 반복투여 독성시험에서는 고용량인 180 mg/kg/day에서 체중증가에 letermovir가 영향을 미치고 표적 장기 (고환)에 대한 독성에 관한 증거가 발견되어 고용량은 150 mg/kg/day으로 선정하였다. 사망 전의 주요 변화는 먹이 섭취의 감소 (대조군에 비해 최대 -6%)와 체중 증가의 감소 (대조군에 비해 최대 -11%)로 수컷에서 관찰되었고 전반적 건강 상태에는 영향을 미치지 않았다. 생식력 시험을 포함한 대부분의 독성시험의 60 mg/kg/day을 초과한 용량에서 수컷의 생식기관 독성이 관찰되었다. 수컷 생식력 시험의 경우, 대략 15주 동안 180 mg/kg/day가 투여된 후에 관찰되었던 수컷 생식기관의 변화는 Inhibin B 혈장농도의 감소, 정자 품질 저하 및 letermovir-유발성인 생식 독성의 영향을 받은 수컷과 교미했던 암컷의 생식력 지표 하락 등과 연관성을 가지는 것으로 밝혀졌으며 15주 간의 휴약기 이후에도 비가역적이었다. 최대 250/200 mg/kg/day 용량 (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 2배)이 39주 동안 투여된 사이노몰거스 원숭이에서 수컷 생식기관의 변화나 Inhibin B를 포함한 어떠한 수컷 성호르몬의 변화도 발생하지 않았다. NOAEL 암컷 ≥150 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출의 약 7.5배), 수컷 60 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 1배)
- 랫드에 대한 IV 투여 시험에서 얻어진 letermovir 독성 프로파일은 경구 투여의 프로파일과 일치하였다. 4주 동안 시험 최고 용량인 100 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 7.5배)를 IV 투여한 결과, 내약성은 양호하였다. 100 mg/kg/day 용량에서 수컷 생식기관 독성이 관찰되었다. NOAEL 암컷 ≥100 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 7배), 수컷 30 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 1배). 랫드 iv 제형으로 14일 투여한 탐색적 시험에서 대조군과 letermovir-투여군의 신장에서는 하이드록시프로필 베타덱스 투여에 기인한 근위세뇨관 세포의 공포형성이 가변적인 동시에 최소 수준 – 경증의 강도로 관찰되었고 발생률과 중증도는 두 군에서 유사하였다. 랫드 대상 iv 제형으로 28일 bolus 투여한 독성시험에서 하이드록시프로필 베타덱스 1500 mg/kg/day에 해당하는 용량을 투여하였으며 대조군과 letermovir 투여군의 폐와 신장에서는 하이드록시프로필 베타덱스 투여에 기인한 사후 변화가 관찰되었고 그 발생률과 중증도는 전반적으로 대조군에 비해 letermovir-투여군에서 유의하게 증가하지는 않았다. 신장에서 나타난 변화는 세뇨관 상피의 세포질 공포형성으로서 주로 피질과 외부 수질을 침범하였고 전반적으로 육안 상 흐릿한 외양을 보였다. 폐의 변화는 폐포 공기층에 거품성 세포질을 가진 대식세포가 축적되는 것으로서 육안 소견 상으로 관찰된 흐릿한 영역 또는 초점과 전반적으로 일치하였다.

- 원숭이에 최대 100 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 1배 미만)까지 letermovir를 경구투여한 결과, 내약성이 양호하였다. 39주 동안 원숭이에 고용량인 250 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비할 때 수컷과 암컷에서 각각 약 5배-7배)를 투여한 후의 내약성은 양호하지 않았고 이는 체중 소실과 불량한 전신 건강상태 징후로 입증되었으며 이로 인해 최고용량을 200 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 1-2배)로 낮추었다. 용량수준 200 mg/kg/day는 전반적으로 내약성이 호전되어, 주요 사망전 변화는 암컷에서 관찰된 체중증가의 감소였다 (대조군에 비해 -55%). 250/200 mg/kg/day를 초과하는 용량인 300 및 500 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 11배 이상)을 원숭이에 단기간 투여하여 독성을 평가한 결과, 구토와 비정상 대변을 포함한 위장 독성의 징후와 병적 상태(morbidity)와 관련된 것으로 밝혀졌다. 조직형태학적인 이상 변화가 확인되지 않았다. NOAEL 100 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 1배 미만).
- 정맥투여 원숭이 시험에서 얻어진 letermovir 독성 프로파일은 경구 투여 시험과 일치하였다. 최고 시험용량인 100 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 4배)까지 4주 동안 투여된 letermovir의 내약성은 양호하였다. 원숭이에서는 고용량인 100 mg/kg/day에 이르기까지 명백한 전신 독성의 징후는 나타나지 않았다; 100 mg/kg/day 투여군의 주사부위에서 투여-관련한 미세현미경적 소견 만 관찰되었고 근육병/근염 및 봉와직염이 이에 포함되었다. IV 투여 원숭이 독성 시험에서 전신 독성에 대한 NOAEL 100 mg/kg/day(HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 4배).

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 in vivo 골수 소핵시험에서 모두 음성이었다.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 생식력 및 초기 배아발달 시험에서, 시험 최고 용량인 240 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 5배)에 이르기까지 암컷 생식력에 대한 영향은 없었다. 수컷 생식력 시험에서 고환 독성이 보고되었고 모든 용량수준에서 letermovir에 관련된 것으로 판단되었다. 이후 반복실시된 수컷 랫드의 생식력 시험에서는 정자 질의 저하를 포함한 수컷 생식기관에 독성을 유발한 용량 (180 mg/kg/day 이상 용량, HSCT를 받은 환자에서의 노출대비 약 3배) 수준에서 수컷 생식력에 대한 영향이 관찰되었고 이러한 영향은 독성으로 인한 이차 발생일 가능성이 높았다. 60 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 1배) 이하의 용량에서는 수컷 생식기관의 독성이나 수컷 생식력 변화는 발생하지 않았다. NOAEL 암컷 ≥240mg/kg, 수컷 60mg/kg

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드와 토끼에 대한 배-태자 독성시험에서, 모체 독성 (체중 소실, 질 분비물, 병적인 상태 (토끼만 해당))이 유발되었던 용량은 랫드 250 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 11배), 토끼 225 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 2배)였으며 이 용량에서는 빈번한 자연적 기형 (추가 요추 생성/골반 이동)과 빈번한 골격 변형 (갈비뼈 추가 생성)을 포함한 발달 독성이 관찰되었다. 랫드와 토끼에 대한 배-태자 독성시험의 경우, 발달 중인 수컷에 대해서는 생식기

관에 대한 letermovir-관련 효과는 발견되지 않았다. 모체 및 발달 독성 모두에 대한 NOAEL 랫트 50 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 2.5배), 토끼 75 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 0.5배).

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 토끼 대상 태내 발달 및 생후 발달 시험에서는 시험 최고 용량인 180 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 2배)에 이르기까지 F_1 세대의 발달에 대한 letermovir의 이상 효과는 관찰되지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- Letermovir의 임상적 IV 제형인 하이드록시프로필 베타덱스 (20% 하이드록시프로필 베타덱스 용액)의 국소 내성은 28일 간의 랫드와 원숭이에 대한 IV 투여 시험과 토끼에 대한 IV 투여 국소 내약성 시험에서 평가하였다. 이들 시험에서는 letermovir 최고 농도 (20 mg/mL)에 이르기까지 해당 제형에 대한 주요한 국소 불내약성의 증거는 발견되지 않았으며 letermovir 20 mg/mL를 함유한 제형이 투여된 원숭이의 주사 부위에 대한 미세현미경적 소견으로서, 근육병/근염 및 봉와직염과 같은 국소적 변화만이 관찰되었다. 토끼에 대한 국소 내약성 시험에서는 투여 경로에 대한 잠재적 오용 (IA, IM, SC)도 평가하였으며 IA 및 SC 주사 부위에서는 어떠한 국소적 변화도 발생하지 않았다. IM 주사 부위에서는 조직형태학적 변화가 관찰되었고 IM 투여 후 4일 이내에 재생의 증거가 발견되었다.
- in vivo 광독성 시험에서 광독성 영향은 없었으며, 안구 및 피부자극 시험, 국소 림프절 분석, 용혈 시험에서 우려할 만한 변화는 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회 및 반복투여독성시험으로서 랫드와 마우스에 대한 경구 및 IV투여 급성 독성시험, 반복투여 경구 독성시험(마우스, 랫드, 원숭이에서 각각 최대 13주, 26주, 39주), 랫드와 원숭이에 대한 4주간의 IV 투여 독성시험이 수행되었다.
- 마우스에서 13주 반복 경구 투여시 내약성은 양호하였다. 랫드 대상 26주 경구 반복투여시 내약성은 양호하였다. 13주 반복투여 독성시헝에서 고용량 180mg/kg/day에서 표적장기(고환)에 대한 독성이 발견되어 이후 고용량을 150mg/kg으로 감량하여 진행하였다. 수컷에서의 생식기관 독성이 있었으나 이는 원숭이 대상 39주 반복투여 독성시험, 마우스 대상 13주 반복투여 독성시험에서 나타나지 않았다. 랫드 및 토끼 대상 배태자 발생시험, 랫드에 대한 태내 발생 및 생후 발 달 시험, 2주간의 발육기 독성시험에서도 수컷의 생식기관에 영향 없었다. 사람을 대상으로 한 임상시험에서 황체형성 호르몬, 여포자극 호르몬, 테스토스테론 및 Inhibin B를 포함하는 고환 독성의 표지자들을 평가한 결과 약물 유발성 변화는 없었다. 원숭이 대상 39주 반복 경구 투여시 최대 100mg/kg/day까지 내약성은 양호하였고, 고용량 250mg/kg에서는 체중 소실 및 불량한 전신 건강상태 징후를 보였다. 300, 500mg/kg 단기 투여시 구토와 비정상적 대변을 포함한 위장 독성 징후를 보였으나 사람 대상 임상시험에서 위장관 이상반응률은 위약군과 유사하였다.
- 랫드 및 원숭이 대상 iv 투여시 독성 프로파일은 경구 투여의 프로파일과 일치하는 것으로 나타났

다. 전신 독성 징후는 없었으며, 원숭이 고용량군에서 주사부위에서 투여 관련 근육병/근염 및 봉와직염을 포함한 미세현미경적 소견이 있었다. 랫드에 하이드록시프로필 베타덱스 1500 mg/kg/day 용량으로 투여했을 때 신독성 관련 소견이 있었다.

- 랫드 대상 수태능 및 초기배 발생시험에서 암컷 생식력은 영향이 없었으며 수컷 생식력에 대한 영향을 보였다. 랫드 및 토끼의 배태자 독성시험에서 모체 독성(체중 소실, 질 분비물, 병적인 상태(토끼만 해당))이 유발되었던 용량은 랫드에서 250 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 11배)이고 토끼에서 225 mg/kg/day (HSCT를 받은 환자에서의 노출 대비 약 2배)였으며 이 용량에서는 빈번한 자연적 기형 (추가 요추 생성/골반 이동)과 빈번한 골격 변형(갈비뼈 추가 생성)을 포함한 발생 독성이 관찰되었다. 랫드 대상 출생전후 발생시험에서 최고 용량에서 F1에 대한 영향은 없었다. 생식발생독성시험 결과 태아의 잠재적 위험의 가능성을 배제할 수 없다.
- 유전독성시험(in vitro, in vivo)에서 모두 음성이었다.
- 발암성의 경우 임상 투여기간이 6개월 미만이고 유전독성 가능성이나 증식성 신호에 대한 증거가 없어 수행하지 않았다.
- 광독성 시험, 안구 및 피부자극 시험, 국소 림프절 분석, 용혈 시험에서 우려할 만한 변화는 없었다.
- 임상적 iv 제형에 사용되는 하이드록시프로필 베타덱스(20% 하이드록시프로필 베타덱스 용액)의 국소 내성은 28일 간의 랫드와 원숭이에 대한 IV 투여 시험과 토끼에 대한 IV 투여 국소 내약성 시험에서 평가한 결과 주요한 국소 불내약성 증거는 없었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로서 세포배양 모델, 임상적 CMV 분리주 및 이종이식 마우스 모델에서 이 약의 항-CMV 활성을 입증하였다. 기허가된 항-CMV 약물(GCV, FOS, CDV)에 대한 내성을 가진 바이러스 계통(strain)에 대해서도 활성을 보인다. Letermovir는 사람 CMV에 대해 특이성을 가지며 HSV, EBV, VZV, HHV6, HIV, HBV, HCV, 인플루엔자 바이러스 및 아데노바이러스에 대한 억제 활성은 가지지 않는다.
- 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었다.
- Letermovir의 경구 생체이용률은 랫드에서 55%, 원숭이 14%였다. 랫드 및 원숭이에 iv 투여시 약동학은 비선형적 양상을 보이며 용량 비례를 초과하는 증가를 보였으며, 랫드 및 원숭이에서 이 약의 청소율은 중간 정도, 중등도의 분포용적을 보였으며 CLp는 용량 증가에 따라 감소하여 제거 경로의 포화와 일치하였다. 랫드 및 원숭이에 경구 투여시 용량 비례를 초과하는 증가를 보였다. [14C] Letermovir 경구 투여시 방사능활성 최고 분포는 위장관, 담관 및 간에서 나타났고 혈액-뇌 관문을 쉽게 통과하지 못하는 것으로 나타났다. 임신한 랫드의 태자 조직에서 Letermovir가 관찰되어 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 수유 중인 랫드의 유즙으로 배설되었다. 비임상 시험종 및 사람 모두에서 혈장 단백질에 광범위하게 결합하였다(비결합 비율 비임상종 0.7-4.1%, 사람 1.3%). 랫드 및 원숭이에서 일차적은 제거 경로는 담즙/대변 경로였다. In vivo 대사와 letermovir 제거 과정에서 포합반응의 역할은 불분명하다. 포합반응이 in vitro 대사에서 우세한 대사 경로였으나 경로는 단순하지 않다. 랫드와 원숭이의 혈장에서 letermovir는 주요한 순환 성분이었다. 랫드의 경우,

산화성 대사체(M5)는 총 혈장 AUC의 약 25%를 차지하였다. 사람 혈장의 경우, letermovir는 순환하는 주요 약물-관련 성분이었고 M5는 관찰되지 않았다.

• 생체외 대사 및 운반체 상호작용을 평가하였다.

5.2. 효력시험

• In vitro

-. CMV에 대한 실험실적 및 임상적 분리주를 이용한 항바이러스 분석에서 letermovir의 항바이러스 유효성을 표준 화합물인 GCV와 비교한 결과 감염증에 대한 한 세포-배양 모델에서 letermovir의 EC50와 EC90 값은 비슷한 유효성에 해당하는 GCV의 값에 비해 적어도 각각 450배와 2000배 더 낮았다. Letermovir의 항바이러스 활성은 매우 가파른 용량-반응 곡선의 특징을 보였다. 74종의 CMV 분리주에 대한 letermovir의 EC은 0.14 – 6.1 nM 범위를 보인 반면, GCV의 EC은 0.6 – 55.0 μM 범위를 보였다. 서로 다른 5종의 임상적 CMV 분리주로 감염된 MRC-5 배아 폐 섬유아세포에서도 letermovir와 GCV의 항바이러스 활성을 평가하였다. letermovir IC50은 8.88 – 18.0 nM 범위, GCV의 IC50은 4.25 -12.1 μM 범위를 보였다.

-. 감염증에 대한 세포-배양 모델에서 letermovir의 유효성은 막대한 MOI(감염 다중도, 세포에 대비한 투입 바이러스 양의 비) 증가 (약 333배)에도 불구하고 중간 정도의 변화만을 보였다 (EC50 약 3.2배 증가). 동일한 실험 조건에서 GCV의 EC50은 최대 약 6배 증가하였다.

-. 사람의 임상적 CMV 분리주 패널 및 기 승인된 약물에 대한 내성이 있는 여러가지 실험실적 바이러스주에 대한 letermovir 활성을 감염증에 대한 세포-배양 모델에서 GCV, FOS, CDV에 대한 내성이 있는 실험실적 바이러스주를 포함한 모든 바이러스가 letermovir에 감수성을 보였고 50% 억제농도는 낮은 나노몰(nM) 단위를 보였다.

-. CMV 이외 다른 바이러스에서는 활성 보이지 않았다.

-. CMV DNA 복제를 표적으로 하는 기허가된 여러 CMV 항바이러스 약물과 letermovir와의 병용투여에 따른 억제 평가에서 GCV, CDV, FOS 또는 아시클로비르와 병용시 부가 효과가 관찰되었으며 길항작용은 보이지 않았다.

• in vivo

-. 유전자조작된 마우스 이종이식모델(CMV 바이러스주)에서 9일간 1일 1회 경구 투여시 ED50은 3.4 mg/kg/day이고 ED90은 7.9 mg/kg/day였다. 대조군인 VGCV의 경우 ED50은 16 mg/kg/day 이었다. 9일 간 letermovir 30 mg/kg/day를 QD로 투여한 마우스에서 콜라겐 이식체 내의 Davis DMV의 역가는 위약군에 비해 거의 2 log10 만큼 감소하였다. 9일 간 VGCV 100 mg/kg/day가 QD로 투여된 마우스에서의 역가는 위약군에 비해 1log10 CMV 역가 만큼 감소하였다.

• 내성

-. Letermovir 약물 내성에 관련된 CMV 돌연변이 확인 시험에서 모든 돌연변이는 letermovir에 대한 내성이 있었고 자연형의 부모세대 바이러스의 EC50과 비교할 때 돌연변이에 대한 EC50은 13배 – 5,870배 더 높았다. 모든 분리주는 CMV DNA 터미나제 복합체의 거대 아단위를 인코딩하는 바이러스 유전자인 UL56 내에 돌연변이를 가졌다. UL56의 다른 영역이나 UL51, UL89, UL104 유전자에서는 내성-유발 돌연변이가 발견되지 않았다. 선정된 UL56 돌연변이는 letermovir에 대한 감수성을 낮추지만 간시클로버, 시도포비어, 포스카르네트를 포함하는 CMV DNA 폴리머라제 저해

제에 대한 감수성에는 영향을 미치지 않았다.

-. Letermovir에 내성이 있는 돌연변이 CMV 분리주를 in vitro에서 생성하여 시험하였을 때 UL51, UL89, 또는 UL104 유전자에서는 내성-관련 돌연변이가 발견되지 않았다.

-. Letermovir 감수성에 미치는 영향이 측정된 UL56 유전자형에 더하여, UL56과 UL89 모두에 발생한 추가적인 유전자형 변이를 확인하기 위해 공공 데이터베이스에 등록된 CMV DNA 서열(NCBI DNA 서열 데이터베이스에 입력된 데이터 중 고유의 CMV 유전체 서열 187개를 확인)을 사용하였다. NCBI 데이터베이스에 입력된 데이터에서는 기존에 UL56 letermovir-내성인 유전자형 변이로 규명되었던 변이는 없었다.

• 세포독성

-. 세포내 세포독성 평가에서 MRC-5 배아 폐섬유아세포의 경우 Letermovir 최고 농도(100uM) 까지 세포독성 없었고 다른 세포주(단핵구, T-림프구, 대식세포 등)의 경우 CC50은 27~30uM를 초과하는 범위를 보였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 개요

시험종류		시험계	투여경로	Study No.	GLP	결과
중추신경계	랫드	0, 5, 15, 45mg/kg	po	05-7833 05-7834	O	최대 용량까지 영향없음
심혈관계	hERG	CHO cells 8.9, 29, 86 uM	in vitro	16-4701	O	IC50 67 μM (약 38,360 μg/L), IC20 27μM (약 15,500 μg/L)로 hERG 전류 억제
		HEK293 cells 0, 1, 10, 100 uM	in vitro	03-5594	X	IC50 68 μM (약 38,900 μg/L)
	Anesthetized Dog	0, 5, 15, 45mg/kg	십이지장내경로투여	06-5561	O	최대 용량까지 영향없음
	Conscious Dog	0, 1, 3, 10mg/kg	po	03-5593	X	최대 용량까지 영향없음
호흡기계	비글견	0, 5, 15, 45mg/kg	십이지장내경로투여	06-5561	O	최대 용량까지 영향없음
신장	랫드	0, 5, 15, 45mg/kg 0, 5, 15, 45mg/kg 0, 3, 10, 30mg/kg	po	05-7835 05-7836 05-7839	O	나트륨의 신장 배설은 letermovir에 의해 경미하게 용량-의존적으로 증가(15 mg/kg 용량군에서만 통계적으로 유의하였음)(시험동물내 변동성으로 결론) 혈구수, 혈액응고, 헤마토크릿, 총헤모글로빈 등 영향 없음. 혈당 영향 없음
GI	랫드	0, 5, 15, 45mg/kg	po	05-7837	O	letermovir는 위내용물 배출 정도를 감소시키고 위내용물을 보다 액상으로 만들어 주는 것으로 나타났고 이는 둘 다 용량-의존적이었음.
	기니픽	10^{-7}, 10^{-6} g/mL	in vitro	05-7838	O	회장 수축력에 영향 없음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드와 원숭이에 대한 비임상 시험에서 letermovir에서는 중등도의 혈장 청소율과 분포용적이 관찰되었고 반감기는 짧았다. 랫드와 원숭이에 대한 IV 및 경구 투여 후에 letermovir의 약물동태학을 분석한 결과, 시험된 모든 용량 수준(0.1 – 10 mg/kg)에서 비-선형적 약동학이 관찰되었다.
- Letermovir 1 mg/kg을 랫드에 단회 경구투여 후, letermovir는 0.5 hr에 평균 Cmax에 빨리 도달하였다. 원숭이에서는 1.82 ± 1.74 hr에 평균 Cmax에 도달하였다. 랫드에서 letermovir의 경구 절대 생체이용률은, 경구 투여량이 1 mg/kg이고 IV 투여량이 0.3 mg/kg인 경우에 55%였으며 원숭이에서는 경구 1mg/kg, iv 0.1mg/kg에서 14.2±1.4%였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- **조직분포:** 랫드 조직의 분포 시험에서 [14C]letermovir IV 및 경구투여된 letermovir는 일차적으로 위장관, 담관, 간으로 분포하였다. 뇌와 척수와 같은 중추신경계에서는 측정가능한 수준 미만으로 나타나 Letermovir는 혈액-뇌 관문을 쉽게 통과하지 못하는 것으로 나타났다. 다양한 조직에서 방사능 활성 수준은 성별이나 랫드의 계통과는 관련 없이, IV 투여 후 5분과 경구 투여 후 2시간에 최고값을 보였다. 간과 위장관을 제외하면 모든 조직으로부터 72시간 후에 [14C] 관련 방사능활성의 제거가 완료되었다. letermovir와 관련 방사능활성은 멜라닌에 결합하지 않는 것으로 나타났다.
- **단백결합**: Letermovir는 비임상 시험종(마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이)과 사람의 혈장 단백질에 광범위하게 결합하였다(비결합 비율 비임상종 0.7-4.1%, 사람 1.3%). 중등도~중증 신장애 환자의 혈장에서 단백결합과 건강한 대상자에서의 단백결합을 비교한 결과 혈장 중 미결합 비율은 건강 대상자에서 0.945%, 중등도 신장애 1.05%, 중증 신장애 1.19%로 유사하게 나타났다. 중등도 및 중증 간장애 환자와 건강한 성인에서의 단백결합을 비교한 결과 건강한 대상자에서 미결합 백분율은 0.95~0.99%, 간장애 환자 1.09~1.42%로 유사하게 나타났다.
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** Letermovir는 임신한 랫드의 태자 조직에서 관찰되어 letermovir가 태반을 통과할 수 있음을 보여주었다. Letermovir는 수유 중인 랫드에서 유즙 내로 배설되었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 랫드에 [14C]letermovir iv 및 경구 투여시 [14C]letermovir 관련 방사능 활성은 투여 첫 24시간 내에 담즙에서 거의 회수되었고(92.1% IV; 77.6% P.O.) 소변 (투여량의 0.2%, IV 및 P.O.)과 대변 (2.2% IV; 15.3% P.O.)에서는 더 적은 양이 회수되었다. BDC 랫드에 IV 투여한 후, 담즙에서 회수된 방사능활성은 비슷한 양의 미변화 약물 (방사능활성 투여량의 15.7%), 산화성 대사체 (M1, 21.7%), acyl-glucuronide (M7, 21.3%)로 구성되어 있었다. 나머지 방사능활성(약 34%)은 생물변환 경로가 알려지지 않은 여러 대사체가 차지하였다. 대사체 M1은 letermovir의 3-methoxyphenyl 분획이 산화를 거쳐 생성된 것이다. 랫드에 경구투여한 후에 관찰된 담즙 중의 방사능활성은 주로 M7과 약간의 letermovir 및 M1으로 구성되어 있었다. 투여 경로와는 무관하게, letermovir는 랫드 혈장에서 순환하는 약물-관련 방사능활성의 대부분을 차지하였다. 산화성 대사체 (M5)도 혈장 내 방사능활성의 순환 성분 중 하나로서, 총 혈장 AUC의 약 25%에 해당하였다. 이 대사체는 사람의 혈

장에서는 검출되지 않았다.

- [14C] letermovir를 사람에게 투여시, 방사능활성은 투여 336시간 내에 회수되었다 (투여량의 94.7%). 방사능활성 대부분은 대변(투여량의 93.3%)에서, 미량은 소변(투여량의 1.4%)에서 회수되었다. 대변에서 회수된 방사능활성 중, 약 70%는 모약물이었고 acyl-glucuronide (M7, 투여량의 약 6%)과 알려지지 않은 4종의 대사체 (각각 약 4%)가 나머지를 구성하였다.
- in vitro 대사 연구에서 Letermovir는 전체 시험종에 걸쳐 간 마이크로솜 또는 plated 간세포와의 배양 후에 낮은 대사 전환율을 보였다. 간 마이크로솜과 간세포에서 관찰된 대사 프로파일은 시험종 사이에서 유사하였으며 사람에서 존재할 것으로 추정되는 모든 대사체가 안전성 약리학 시험종인 마우스, 랫드, 토끼, 사이노몰거스 원숭이에서 얻은 간 시험체(preparations)에서 관찰되었다. 간 세포의 경우, letermovir의 포합반응은 사람을 포함한 모든 시험 종에서 주요한 대사 경로로서 acyl-glucuronide M7, M8, M9를 생성하였다. 추가 대사체인 acyl-glucuronide M10은 재조합 UGT 동종형과의 배양 시에 관찰되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- [14C] letermovir를 랫드에 iv 및 경구 투여시 정상 랫드에서 7일 후에 측정한 누적 방사능활성의 회수율은 IV 투여 시에 93.8%, 경구 투여 시에 92.4%로 높았다. 방사능활성은 거의 대변에서만 회수되었고 소변에서는 무시할 만한 양만이 관찰되었다. BDC 랫드의 경우, 총 방사능활성 회수는 IV 투여 (95.9%)와 경구 투여 (98.5%)시에 24시간 내에 완료되었다. 방사능활성 대부분은 담즙(92.1% IV, 77.6% 경구)과 대변 (2.7% IV, 20.1% 경구; 위장관에서의 회수를 포함)으로 회수되었고 소변으로는 <0.3%가 회수되었다. 원숭이에서는 방사능활성 누적 회수율은 92%에 달했다. 방사능활성 다수는 대변 (86.9%)에서 회수되었고 소량만이 소변 (4.06%)에서 회수되었다. 사람에서는 투여된 방사능활성의 대부분은 대변 (93.3%)에서, 소량은 소변 (1.4%)에서 회수되었다.
- 출산한 랫드에 단회 경구 투여시 수유 중인 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 관찰되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 세포배양 모델, 임상적 CMV 분리주 및 이종이식 마우스 모델에서 이 약의 항-CMV 활성을 입증하였다. 안전성 약리시험에서 관찰된 소견으로는 사람에 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로 판단된다. 비임상 시험에서 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 주요 배설 경로는 담즙 및/또는 대변이었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험자료는 GCP를 준수하였다.
- 임상시험에 대한 자료제출증명서 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 32건, 1상 29건, 2상 2건, 3상 1건

- 1상 시험으로 단회투여, 반복투여, 경구 및 정맥투여
- 간장애, 신장애, 인종 영향, QTc 평가
- 약물상호작용시험

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 001 study임.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여방법	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [P008] 건강한 남성 지원자 12명을 대상으로 5 mg 및 20 mg 정제 단회 경구투여와 20 mg 용액 0.2% 간 비교하여 BAY 73-6327의 안전성, 내약성, 약물동태학을 조사하고 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여하여 음식이 BAY 73-6327 20 mg 정제에 미치는 영향을 평가하기 위한 단회 경구투여한 상대 생체이용률 임상시험				
1상	건강한 성인	• 20 mg PEG 용액(공복 투여), • 5 mg FFP2 정제(공복 투여), • 20 mg FFP2 정제(공복 투여), • 20mg FFP2 정제(식후 투여)	- 상대생체이용률 - 식이영향 - 안전성과 내약성	공복 상태에서 투여한 BAY 73-6327 20 mg을 정제와 용액 간 비교 시 AUC/D는 생동성기준에 포함되었으나, Cmax/D는 생동기준을 벗어났음. 20 mg 정제를 공복 투여와 식후 투여 간 비교했을 때도 AUC/D가 생동성기준에 포함되었으나, Cmax/D는 공복에서 낮았음. 공복에서 5mg 정제 투여와 공복에서 20mg 정제 및 용액 투여를 비교하면 AUC/D와 Cmax/D 모두 5mg 정제 투여 시 낮았음. 용량을 높이면 용량비례성을 상회하는 노출이 나타남.
2. [P017] 레테르모비르 경구 투여와 비교하는 iv 투여의 상대적 노출도 및 생체이용률 평가 및 iv 단회 용량 증량 투여에 대한 안전성, 내약성 및 약동학 평가 단일기관 1상 임상시험				
1상	건강한 성인	iv 또는 정제	- 생체이용률 - 안전성과 내약성	정제의 생체이용률은 30 mg 용량에서 76%였음. 30~480 mg 용량 범위에서 용량비례보다 높은 노출 나타났음. 아르기닌 인산염 letermovir 30분 iv infusion의 MTD는 240mg이었음. (480mg에서 infusion site thrombosis 발생)
3. [P029] 건강한 지원자를 대상으로 식후 투여와 공복 투여 간 비교한 MK-8228 (Letermovir)의 상대 생체이용률 임상시험				
1상	건강한 성인	480 mg 정제 식후 또는 공복 투여	- 식이영향 - 안전성과 내약성	480mg 정제의 식후 투여시 Cmax는 공복 투여시의 1.3배, AUC는 0.99배였음.
4. [P014] AIC090027 고형 경구제형의 상대 생체이용률을 평가하기 위한 무작위배정, 단일기관 임상시험				
1상	건강한 성인	20~240 mg 2가지 종료 정제	- 상대생체이용률 - 안전성과 내약성	60 mg 정제와 20 mg 정제 간 Cmax를 제외하고 나머지 용량에서 모두 Cmax 및 AUC는 0.91~0.99로 동등성 범위내였음.
5. [P028] 건강한 지원자를 대상으로 MK-8228 480 mg 정제 1정과 MK-8228 240 mg 정제 2정의 상대 생체이용률을 평가하기 위한 임상시험				
1상	건강한 성인	480 mg 정제 또는 240 mg 정제	- 상대생체이용률 - 안전성과 내약성	480mg 정제와 240mg 정제 2정 복용 시 Cmax 및 AUC의 비는 1.07~1.10으로 유사하였음.

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여방법	평가항목	결과

§ 건강인 대상 약동학 및 초기 내약성 시험				
1. [007] 건강한 남성 지원자를 대상으로 단회 경구투여한 BAY 73-6327의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기 위한 무작위배정, 단일 눈가림, 위약 대조, 군간 비교, 용량증량 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** •PEG 용액 제형 5~80 mg 또는 정제 80~120mg	- 약동학 - 안전성	-5~80mg 범위에서 용량 증가할수록 용량비례 보다 높은 노출 나타남. -80mg 용량에서 정제와 용액 사이에 노출은 유사했음.
2. [011] 건강한 남성 지원자를 대상으로 단회 경구투여한 임상시험용 항-HCMV 제제 AIC001의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기 위한 용량증량 임상시험				
1상	건강한 남성 48명	**[투여용량]** 120~320 mg 정제	- 약동학 - 안전성	-120~240mg 범위에서 용량 증가할수록 용량비례성보다 높은 노출 나타남. 280 mg과 320 mg 투여 시에는 240 mg 투여 시에 비해 노출 더 증가하지 않았음. -용량 범위 120-320 mg에서 용량 비례성을 약동학 보이지 않았음. -MTD는 결정될 수 없었음.
3. [021] AIC090027 단회 경구투여 및 용량증량 다회 경구투여의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기 위한 무작위배정, 단일기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험과 AIC090027 다회 경구투여의 질량 균형 및 대사체 프로파일을 조사하기 위한 공개라벨, 단일기관 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** **•파트1:** 240 mg 또는 위약 정제 단회 공복경구투여 **•파트2:** 120, 180, 240 mg 또는 위약 정제 공복 경구 반복투여 **•파트3:** 80mg BID 경구투여 다회	- 약동학 - 질량균형 - 대사체 - 안전성	**파트1:** 건강한 여성 지원자에게 AIC090027 240 mg을 단회 경구투여했을 때 AIC090027 혈장 PK 파라미터 -Cmax 7340ng/mL -Tmax 2hr -AUClast 34070ng*h/mL -AUCinf 34240ng*h/mL -T1/2 9.555hr -CL/F 7.623L/h -Vp/F 103.3L **파트2:** 최고 용량 240 mg 1일 2회로도 MTD에 도달하지 못했음. 전반적으로 모든 용량 수준에서 남성보다 여성에서 약동학 노출이 더 큰 경향이 있었으나, 체중에 대해 보정 후 줄어들었음. 용량 비례성 보이지 않았음. **파트3:** 주된 소실 경로는 대변(93.3%)으로, 대부분 모약물이었고, 총 방사성활성의 6.0%(AIC090027 모약물의 8.5%)가 대사체 1-O-acyl-β-D-glucuronide임.
4. [009] 건강한 남성 지원자를 대상으로 BAY 73-6327의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기 위한 다회 투여, 용량증량 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** •40 mg QD, 40 mg BID, 80 mg BID 시험약 또는 위약 다회투여 또는 Midazolam	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-단독으로 경구투여한 BAY 73-6327의 혈장 PK 파라미터는 40 mg 1일 2회와 80 mg 1일 2회 투여의 축적비 RA4는 1.38(40 mg 1일 2회)과 1.56(80 mg 1일 2회) 이었음. -Midazolam과의 병용시 40 mg 1일 2회와 병용투여 시 정상상태 midazolam 노출 1.77배로 증가, 80 mg 1일 2회와 병용투여 시 정상상태 midazolam 노출 2.03배로 증가 -경구 생체이용률은 증가하지만 전신 청소율에는 변화 없음.
5. [018] 레테르모비르의 용량 증량 다회 경구 투여 및 다회 iv 투여시 안전성, 내약성, 약동학 평가, P-gp 기질인 디곡신 단회 경구 투여시 항정상태에서 디곡신의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 3파트 단일기관 시험				
1상	**파트A:** 건강한	**[투여용량]** •240mg 또는	- 약동학 - 상호작용	-경구 다회 투여시 용량비례보다 높은 노출 나타남. 360mg BID에서 RA 1.9였으나 360mg QD에서는 축적 나타나지 않았음.

	성인	360mg 다회 경구 투여 또는 120, 240mg IV infusion 또는 위약 단회 또는 반복 투여 또는 디곡신	- 안전성	경구 다회 투여시 MTD 확인되지 않았음. -단회와 7일 반복투여 비교시, RA(AUC)는 120mg에서 1.33, 240mg에서 1.23였음. -letermovi과 디곡신을 병용투여시 디곡신의 Cmax는 단독투여시의 0.75배, AUClast 0.88배임.
6. [026] 건강한 여성 지원자를 대상으로 고용량 MK-8228의 다회 경구투여 후와 MK-8228 Cyclodextrin 제형의 다회 정맥투여 후 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기 위한 단일기관, 2파트, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** •720mg 시험약 또는 위약 또는 480mg letermovir hydroxypropyl betadex formulation IV infusion 60분	- 약동학 - 안전성	-건강한 지원자에게 14일 동안 MK-8228 720 mg 또는 위약 정제를 투여했을 때 축적비 추정시 RA=1.5 -건강한 여성 지원자에게 7일 동안 MK-8228 Cyclodextrin 480 mg 또는 위약을 60분 정맥 점적주입으로 1일 1회 투여했을 때 축적비 추정시 RA=1.22
7. [005] 용량증량하며 단회 정맥투여하거나(A) 다회 정맥투여한(B) letermovir의 안전성, 내약성, 약물동태학을 조사하기 위한 단일기관, 2파트 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** • 120~960mg letermovir hydroxypropyl betadex formulation 또는 위약) IV infusion 60min 단회 또는 반복 투여	- 약동학 - 안전성	-단회 투여시 약동학은 용량 비례성보다 높은 노출을 보였으며, 용량 증가할수록 청소율은 감소하였음. -MTD에 도달하지 못했음. -7일간 반복 투여 후 RA=1.22, 소실반감기는 매일 반복투여 시 증가하였음.
§ 내인성 인자 약동학 시험				
8. [015] AIC090027 60 mg 다회 투여시 1일 1회 다회 경구투여의 약물동태학, 안전성, 내약성을 중등증 내지 중증 간장애를 동반한 지원자와 건강한 지원자 간 비교하여 평가하기 위한 공개라벨, 단일기관, 비-무작위배정 임상시험				
1상	건강 성인 또는 중 등 증 또는 중증 간장애 환자	**[투여용량]** •60mg 또는 30mg 경구 반복투여	- 약동학 - 안전성	-건강인 대비 중등증 및 중증 간장애에서 AUC 1.37배 및 2.34배로 상승 -건강인 대비 중등증 및 중증 간장애에서 unbound AUC 1.57배 및 3.29배로 상승
9. [006] Letermovir 120 mg 1일 1회 다회 경구투여의 약물동태학, 안전성, 내약성을 중등증 내지 중증 신장애를 동반한 남녀 지원자와 건강한 남녀 지원자 간 비교하여 평가하기 위한 공개라벨, 단일기관, 비-무작위배정 임상시험				
1상	건 강 한 성인 또는 중등증 또는 중증 신장애	**[투여용량]** •120mg QD 8일간 경구 반복투여	- 약동학 - 안전성	-건강인 대비 중등증 및 중증 신장애에서 AUC 1.92배 및 1.42배로 상승 -건강인 대비 중등증 및 중증 간장애에서 unbound AUC 2.15배 및 1.51배로 상승
10. [027] 건강한 일본인 여성 지원자를 대상으로 MK-8228의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기 위한 단회 투여 임상시험				

1상	건강한 일본인 여성	**[투여용량]** •240~960mg 시험약 또는 위약 단회 경구 또는 iv infusion 투여	- 약동학 - 안전성	-정맥투여와 경구투여 모두 노출량(AUC0-∞)이 건강한 일본인 여성에서 비-일본인 여성에 비해 약 1.5-2.5배 더 높았음. 반감기는 유사했음.
11. [032] 건강한 일본인 여성 지원자를 대상으로 MK-8228을 다회투여한 MK-8228과 Cyclosporin A 간 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 일본인 여성	**[투여용량]** •240 또는 480mg 시험약 또는 위약 또는 사이클로스포린 A	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-일본인 여성에서 비일본인 여성에 비해 높은 노출(AUC 1.92배) -일본인 여성에서 cyclosporin A와 병용시 letermovir 노출 증가(AUC 2.11배)
§ 외인성 인자 약동학 시험				
12. [016] 미다졸람 단회 경구 및 iv 투여시 약동학에 대한 AIC090027 240mg 1일 1회 투여시 영향을 평가하기 위한 공개, 단일기관 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** 미다졸람 iv 또는 경구 또는 letermovir	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-AIC090027은 1mg midazoalm IV 투여와 병용시 AUC 1.46배로 증가시킴. -AIC090027은 2mg midazoalm 경구 투여와 병용시 AUC 2.25배로 증가시킴.
13. [010] 건강한 남성 지원자를 대상으로 BAY 73-6327 80 mg의 안전성과 내약성 및 BAY 73-6327과 ciclosporin 간 상호작용을 조사하기 위한 다회투여 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** CsA 또는 BAY 73-6327	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-BAY 73-6327이 CsA의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 CsA의 AUC 1.73배로 증가. -CsA가 BAY 73-6327의 정상상태 PK에 미치는 영향: 병용투여시 시험약의 AUC 1.9배로 증가. -CsA가 BAY 73-6327의 정상상태 PK에 미치는 영향: CsA 50mg 및 200mg 병용투여시 시험약의 AUC 2.3, 3.4배로 증가하여 BAY 73-6327 노출에 대한 CsA의 영향은 용량 비례성보다 적었음.
14. [003] 건강한 성인 여성 지원자를 대상으로 Letermovir 다회 경구투여가 Cyclosporine과 Tacrolimus의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 두 파트, 한 방향 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** •CsA 또는 tacrolimus 또는 Letermovir	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-시험약이 CsA의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 CsA의 AUC 1.5-1.7배로 증가. -시험약이 tacrolimus의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 tacrolimus의 AUC 2.1-2.5배로 증가.
15. [013] AIC001 80mg 경구 투여와 tacrolimus 5 mg의 단회 경구투여의 상호작용 평가를 위한 공개, 단일기관 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** •tacrolimus 또는 Letermovir	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-시험약이 tacrolimus의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 tacrolimus의 AUC 1.78배로 증가. -tacrolimus가 시험약의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 시험약의 AUC 증가하지 않았음.
16. [036] 건강한 성인 여성 지원자를 대상으로 Letermovir 다회 경구투여가 Sirolimus의 단회투여 약물동태학에 미치는 영향을 평가하기 위한 한 방향 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** sirolimus 2mg 또는 시험약 480mg	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	시험약이 sirolimus의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 sirolimus의 AUC 3.4배로 증가.
17. [022] 건강한 여성 지원자를 대상으로 MK-8228 (letermovir)과 mycophenolate mofetil의 활성 대사체인 mycophenolic acid 간 약물동태학적 상호작용을 규명하기 위한 공개라벨, 고정 순서 임상시험				

1상	건강한 성인	**[투여용량]** MMF 또는 시험약 480mg	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-시험약이 MPA의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 MPA의 약동학 노출 증가하지 않았음. -MPA이 시험약의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 시험약의 약동학 노출 증가하지 않았음. -임상적 용량인 480 mg QD 경구투여 시 시험약의 약동학은 시간 선형적이었음.
18. [034] 건강한 여성 지원자를 대상으로 한 Letermovir와 Acyclovir 간 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** acyclovir 또는 시험약 480mg	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	시험약이 acyclovir의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 acyclovir의 약동학 노출 변동 없었음.
19. [025] 건강한 여성 지원자를 대상으로 Voriconazole의 약물동태학에 MK-8228 (letermovir)이 미치는 영향을 평가하기 위한 공개라벨, 고정순서 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** voriconazole 400mg 또는 시험약	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	시험약이 voriconazole의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 voriconazole의 AUC 0.56배로 감소.
20. [033] 건강한 여성 지원자를 대상으로 한 MK-8228 (Letermovir)과 Posaconazole 간 약물동태학적 약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** posaconazole 또는 시험약	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	시험약이 posaconazole의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 posaconazole의 약동학 노출에 영향 없었음.
21. [023] 건강한 여성 지원자를 대상으로 한 Letermovir와 Atorvastatin 간 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** atorvastatin 또는 시험약	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	시험약이 atorvastatin의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 atorvastatin의 AUC 3.3배로 증가.
22. [035] 건강한 성인 비가임 여성을 대상으로 다회 경구투여한 Letermovir가 경구 피임약(Ethinyl Estradiol 및 Levonorgesterel)의 단회투여 약물동태학에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** 0.03mg ethinyl estradiol/0.15mg levonorgestrel 또는 시험약	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-시험약이 Ethinyl Estradiol 의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 ethinyl estradiol의 AUC 1.4배로 증가. -시험약이 Levonorgestrel 의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 levonorgestrel의 AUC 1.3배로 증가.
23. [037] 건강한 여성 지원자를 대상으로 한 Letermovir (MK-8228)와 Fluconazole 간 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** fluconazole 또는 시험약	- 약동학 - 상호작용 - 안전성	-시험약이 fluconazole 의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 fluconazole의 노출에 영향 없었음. -fluconazole이 시험약의 PK에 미치는 영향: 병용투여시 시험약의 노출에 영향 없었음.
§ 건강인 PK/PD 연구				
24. [004] 건강한 성인 지원자를 대상으로 QTc 간격에 대한 MK-8228 (letermovir)의 영향을 평가하기 위한 단회투여 임상시험				
1상	건강한 성인	**[투여용량]** letermovir hydroxypropyl betadex formulation 480 또는 960mg 단회 정맥투여 또는 위약	- PK/PD relationship - 안전성	-치료적 수준을 상회하는 용량(960mg)과 예상되는 임상적 용량(480mg) 투여와 위약을 비교한 차이 실제평균에 대한 90% CI 상한이 모든 시점에 10 msec보다 작았으므로, QTc 간격을 통계적으로 유의하게 연장시키지 않았음. -positive control인 moxifloxacin의 투여시 QTc 연장이 통계적으로 유의했음.

		또는 moxifloxacin		

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

- 경구 5-720mg, 정맥주사 30-960mg 단회 투여 및 경구 40mg QD - 720mg BID, 정맥주사 120mg - 480mg 반복투여 시 약동학은 용량 비례를 상회하는 비선형성을 보였으며 MTD 확인되지 않았다.
- 경구 투여 후 빠른 흡수(Tmax 0.75~2.25 h)를 보였으며 절대 생체이용률 (약76% [P017], 약 94% [04LVRJ])로 높았고, 반감기는 약 12시간이었으며, 9-10일에 항정상태에 도달하였다.
- 주된 소실 경로는 대변(93.3%)으로, 대부분 모약물이었고, 총 방사성활성의 6.0%(AIC090027 모약물의 8.5%)가 대사체 1-O-acyl-β-D-glucuronide이었다.
- 식이영향은 없는 것으로 나타났다.
- 480mg QD 경구투여 시 항성상태 노출 AUC, Cmax의 기하평균은 각각 71,500 ng.hr/mL와 13,000 ng/mL. 축적비는 AUC와 Cmax 각각 약 1.22와 1.03이었다.
- 480 mg QD 정맥투여 후 항성상태 AUCτ,ss와 Ceoi의 평균은 각각 123,000 ng.h/mL와 28,400 ng/mL이었다.
- 건강한 성인에 비해 환자에서 경구 투여시 Cmax 3배, AUC 2배 높았으며, iv 투여시에는 유사하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[성별, 연령, 체중, 인종]

- 연령: 공변량 분석에 따르면 영향 없는 것으로 나타났다.
- 성별: 건강인 대상 다회투여 후 남성에 비해 여성에서 대체로 높은 노출 보였으나 체중 보정후 차이가 작아졌음(27%). 공변량 분석에 따르면 영향 없는 것으로 나타났다.
- 인종: 일본인 여성 대상 임상시험에서 비-일본인보다 높은 노출 관찰되었으나, 집단약동학분석에 의하면 이러한 노출 증가의 가장 큰 원인은 체중 차이였고 인종의 영향은 임상적 유사성 한계안에 들었으므로 임상적 의미는 없다.
- 체중: 체중은 유의한 공변량으로 선택되었으나, 임상적 유사성 한계안에 들었으므로 임상적 의미는 없다.

[간장애]

- 중등증 간장애 환자에서는 임상적으로 의미있는 노출 변화가 관찰되지 않았다. 그러나 중등증 간장애와 중등증 내지 중증 신장애 모두 존재하는 환자는 간 기능과 신장 기능 모두 정상인 환자에 비해 letermovir의 노출량이 3배를 넘을 예상되어 시험약 투여는 권장되지 않는다.
- 중등증 내지 중증 간장애 환자에서는 unbound letermovir 노출량이 각각 1.8배와 5.4배 증가했다.

[신장애]

- 중증 신장애(eGFR 10 - 30 mL/min/1.73m2) 환자에서 임상적으로 의미있는 노출 증가가 나타나지 않았다. 투석 환자를 포함하는 신질환 말기 환자들(CrCl 10 mL/min 미만)에 대한 자료는 없다.
- 중등증 내지 중증 신장애 환자에서는 unbound letermovir AUC가 약 1.4배로 증가했으나 이는 유사성 한계 사이에 포함되어 임상적으로 유의하지 않다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

• 식이영향 없다. 식후 투여시 Cmax 1.3배, AUC 유사하였다.

[약물상호작용]

<시험약이 다른 약물에 미치는 영향>

	시험약	병용투여 약물	다른 약물의 노출 비(Ratio) (90% CI)	
			AUC	C_{max}
P009	40mg 또는 80mg 1일 2회, 7일 경구투여	CYP3A midazolam 2mg 또는 1mg 단회 경구 및 정맥투여	40mg: 1.77 80mg: 2.03	
P018	240mg 1일 2회, 7일 경구투여	P-gp Digoxin 0.5mg 단회경구투여	0.87.6 (0.80-0.96)	0.75 (0.63-0.89)
P016	240mg 1일 1회, 6일 경구투여	CYP3A midazolam 1mg 단회 정맥투여 또는 2mg 단회 경구투여	정맥:1.47 (1.36-1.58) 경구:2.25 (2.04-2.49)	정맥:1.05 (0.94-1.17) 경구:1.72 (1.55-1.92)
P010	80mg 1일 2회, 7일 경구투여	CYP3A4 cyclosporin 50mg 또는 200mg 단회경구투여	50mg:1.73 (1.58-1.90)	50mg:1.38 (1.24-1.52)
P003	240mg 1일 1회, 11일 경구투여	CYP3A4 cyclosporin 50mg 단회경구투여	1.66 (1.51-1.82)	1.08 (0.97-1.19)
P003	480mg 1일 1회, 16일 경구투여	CYP3A4 tacrolimus 5mg 단회경구투여	2.42 (2.04-2.88)	1.57 (1.32-1.86)
P013	80mg 1일 2회, 11일 경구투여	CYP3A4 tacrolimus 5mg 단회경구투여	1.02 (0.97-1.07)	0.92 (0.84-1.00)
P036	480mg 1일 1회, 16일 경구투여	CYP3A4, P-gp sirolimus 2mg 단회경구투여	3.40 (3.01-3.85)	2.76 (2.48-3.06)
P022	480mg 1일 1회, 16일 경구투여	MMF 1g 단회경구투여	1.08 (0.97-1.20)	0.96 (0.82-1.12)
P034	480mg 1일 1회, 8일 경구투여	OAT3 acyclovir 400mg 단회투여	1.02 (0.87-1.20)	0.86 (0.71-0.93)
P025	480mg 1일 1회, 8일 경구투여	CYP2C9/19 voriconazole 200mg 1일2회 반복투여	0.56 (0.51-0.62)	0.61 (0.53-0.71)
P033	480mg 1일 1회, 14일 경구투여	P-gp posaconazole 300mg 단회투여	0.98 (0.82-1.16)	1.11 (0.95-1.29)
P023	480mg 1일 1회, 10일 경구투여	OATP1B atorvastatin 20mg 단회투여	3.29 (2.84-3.82)	2.17 (1.76-2.67)
P035	480mg 1일 1회, 12일 경구투여	EE 0.03mg/LNG 0.15mg 단회 투여	EE:1.42 (1.32-1.52) LNG:1.36 (1.30-1.43)	EE:0.89 (0.83-0.96) LNG:0.95 (0.86-1.04)
P037	480mg 단회 투여	fluconazole 400mg 단회투여	1.03 (0.99-1.08)	0.95 (0.92-0.99)
PBPK	480mg 경구 또는 정맥 투여, 10일	CYP2C8 repaglinide 1mg 단회투여	경구:2.34 (2.21-2.48) 정맥:3.64 (3.41-3.89)	경구:1.57 (1.52-1.61) 정맥:1.78 (1.73-1.83)
PBP<	480mg 경구 또는 정맥	CYP2C8	경구:1.40	경구:1.04

	투여, 10일	rosiglitazone 4mg 단회투여	(1.36-1.45) 정맥:1.55 (1.49-1.60)	(1.03-1.04) 정맥:1.05 (1.04-1.06)

<병용약물이 시험약에 미치는 영향>

	시험약	병용투여 약물	시험약 노출 비(Ratio) (90% CI)	
			AUC	C_{max}
P010	40mg 1일 2회, 7일 경구투여	OATP1B cyclosporin 50mg 또는 200mg 단회경구투여	50mg:2.30(1.99-2.67) 200mg:3.37(2.92-3.89)	50mg:2.10(1.88-2.35) 200mg:2.67(2.39-2.98)
P032	240mg 1일 1회, 8일 경구투여	OATP1B cyclosporin 200mg 단회경구투여	2.11(1.97-2.26)	1.48(1.33-1.65)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- Letermovir Population PK Phase 1 Modeling : PK 비선형성을 조사하고 지정된 내인적 인자(OATP1B1/1B3 및 uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase [UGT]의 유전자 다형 등)가 letermovir노출에 미치는 영향을 평가하기 위해 건강한 지원자 280명을 대상으로 한 제1상 임상시험 12건의 데이터를 취합하여 개발하였으며, 공변량 분석 결과, 통계적으로 유의한 공변량은 청소율에서 체중, 분포용적에서 체중과 아시아인종(-28.1%)이었다.
- Letermovir Population PK Analysis Phase 3 : HSCT 환자에서의 letermovir PK를 규명하고 지정된 내인적 및 외인적 인자가 letermovir PK에 미치는 영향을 평가하기 위해 제1상 임상시험 3건(건강한 지원자 36명), 제2b상 임상시험 1건(환자 13명), 제3상 임상시험 1건(환자 350명)의 데이터를 취합하여 개발하였으며 HSCT를 받은 환자에게 경구투여 후 letermovir 노출량은 건강한 지원자에게 투여 시보다 작았고 HSCT를 받은 환자들에서 절대 생체이용률은 letermovir 단독투여 시 약 35%로 추정되었다. Letermovir와 CsA 병용투여 시에는 letermovir 노출량이 증가하여, HSCT를 받은 환자들에서 절대 생체이용률이 약 85%로 추정되었다.
- letermovir (MK-8228)와 CYP2C8 기질 사이 상효작용 예측: CYP2C8기질과의 약물 상호작용을 예측하고 집단 간에 letermovir PK의 차이 원인을 조사하기 위해 생리학 기반 약물동태학(physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) 모델을 개발하였으며 시뮬레이션 결과, 시험약은 rosiglitazone의 AUC를 1.5배, repaglinide의 AUC를 2.4~3.6배 증가시킬 수 있다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 약물유전학 분석: OATP1B1과 UGT1A1 변이가 노출량을 통계적으로 유의하게 변화시키는 것으로 확인되었으나, 노출에 대한 영향 크기가 임상적 유사성 한계 안에 들었으므로 유전자 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 여겨지지 않는다.
- QTc 연장 평가에서 치료적 수준을 상회하는 용량(960mg) 및 임상용량(480mg)와 위약과 비교시 QTc 간격을 통계적으로 유의하게 연장시키지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여방법	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [P019] 선제적 치료 전략에 따라 HCMV 바이러스혈증 양성 환자에게 14일 동안 투여한 AIC-001의 안전성, 내약성, 항바이러스 활성을 평가하기 위한 2a 상, 무작위배정, 대조, 다기관, 공개라벨, 용량범위 탐색, 개념 증거 임상시험				
2a 상	골수이식, 신장이식수술 또는 신장/췌장이식수술 받은 CMV 바이러스 혈증 양성 성인 환자	-40mg bid 또는 80mg qd, 14일 투여 또는 관찰군(지역별 표준치료)	15일째 기저 대비 CMV DNA 감소	1.관찰군에서는 4, 8, 11, 15일에 통계적 유의한 감소 보였고, 시험군에서는 15일에 통계적 유의한 감소 보였으나 4, 8, 11일에는 유의한 수준은 아니었음. 2.14일 동안 투여받은 17명 중 13명에서 1일에 혈장 CMV DNA가 검출되었고, 이 13명 중 10명이 15일에 혈장 CMV DNA 감소 보였음. 최대 감소 2.6log10 3.시험 중 CMV 질환 발생자 없음. 4.안전성 -사망례 없음. -가장 흔한 AE:요로감염, 고혈압, 비인두염, 부종 -가장 흔한 ADR:위소장염, 비인두염, 호흡곤란, 혈중크레아티닌 상승, 소화불량 등임. -대부분 혈액학적, 실험실 수치는 정상 범위내였음. -활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적 의미있는 변화 없었음.
2. [P020] 12주 동안 투여한 항 HCMV 바이러스제 신약의 안전성, 내약성, 항바이러스 활성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험				
2상	동종이형사람혈액전구세포 이식수술을 받은 CMV 혈청양성인 성인 환자	-시험약 60, 120, 240mg 또는 위약 qd, 12주(84일)	-84일 투여기간 동안 CMV 예방실패 발생률 -84일 투여기간 동안 CMV 예방실패 발현까지 시간	1.예방 실패 정의 -연속된 두 시점에 두 CMV 혈액 검체의 지역 실험실 결과가 양성이고 이로 인해 시험약 영구중단하고 다른 CMV 항바이러스 치료 개시 -또는 지역 실험실 결과 양성이었던 두 시점 중 CMV 혈액 검체가 중앙 실험실 분석에서 양성으로 확증 2.84일 투여기간 동안 CMV 예방 실패 발생률 -예방 실패 발생률은 시험약 용량이 높을수록 감소하는 경향이 있었음. -84일 투여기간 동안 CMV 말단 장기 질환 발생한 환자는 없었음. 다만, 120mg 투여군에서 1명이 발열 및 호중구감소증과 전신 CMV 복제 때문에 37일에 CMV 증상이 나타났음. 3.안전성 -가장 흔한 TEAE:설사, 오심, 구토, 감염 등임 -대부분 TEAEs는 경증~중등증이었으며 중증 TEAE는 시험약 23.5%, 위약 30.3%였음. -시험약 영구중단을 초래한 TEAE는 시험약 25.5%, 위약 57.6%였으며 감염 및 기생충 감염이 가장 흔한 원인이었음. -CMV 감염 발생 비율은 시험약 17.3%, 위약 33.3%로 시험약 투여군에서 낮았음. -SAE는 시험약 30.6%, 위약 36.4%였으며 영구

				중단으로 이어진 SAE는 시험약 6.1%, 위약 15.2%였음. -4명이 사망으로 이어진 SAE 발생했으며 60mg군에서 소장의 급성 이식편대숙주질환, 1명 AML, 240mg군에서 1명은 폐렴, 위약군 1명에서 박테리아성 폐렴이었음. -실험실 수치 이상은 치료군간 유의한 차이 없었음. -심전도 평가에서 240mg까지 영향 없었음.
3. [P001] 조혈모세포이식수술을 받았고 CMV 혈청양성인 성인 환자를 대상으로 임상적으로 유의한 사람 거대세포바이러스(CMV) 감염의 예방 측면에서 MK-8228 (Letermovir)의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 위약 대조 임상시험				
3상	HSCT 이식 후 CMV 혈청양성인 성인 환자	레테모비르 240mg(CsA 병용시), 480mg(CsA 없을 때) 또는 위약, qd, 이식수술후 14주(약 100일) 시험약은 경구 또는 iv 투여(경구 투여가 불가능할 경우) iv 투여는 7일 연속 초과하지 않음.	1차 평가변수(FAS)-임상적 유의한 CMV 감염	1.가설 :위약 대비 우월성 입증, 평가집단 FAS 2.1차 유효성 결과 -1차 평가변수:이식후 24주째 임상적 유의한 CMV 감염 발생률 -임상적 유의한 CMV 감염 정의(다음 중 하나) :CMV 바이러스혈증에 의한 PET 시작 :CMV 말단 장기 질환 -이식후 24주까지 임상적 유의한 CMV 감염 발생률은 시험군 37.5%, 위약 60%로 치료 차이 추정치 -23.5%(95% CI -32.5%, -14.6%)(p<0.0001)로 시험군에서 통계적 유의한 감소를 보이며 우월성 입증하였음. 3.2차 유효성 결과 -이식후 14주 이내 임상적 유의한 CMV 감염 발생률은 시험군에서 19.1%, 위약군 50%로 시험군에서 낮았음. -이식후 24주 이내 CMV 말단 장기 질환 발생율은 시험군 2%, 위약 2.4% -이식후 14주 이내 CMV 바이러스혈증에 대한 PET 시작 비율 시험군 18.8%, 위약 49.4% -이식후 24주 이내 CMV 바이러스혈증에 대한 PET 시작 비율 시험군 36.6%, 위약 59.4% 4.안전성 결과 -전반적인 안전성 프로파일은 위약군과 시험군 유사하였음. -시험약 영구중단을 초래한 AE로 시험군 19.3%, 위약 51%였으며 이는 CMV 감염에 의한 영향이 큼. 가장 흔한 영구중단을 초래한 AE로는 GVHD, 오심, 구토, 설사, 발열, 발진 등이었음. -ADR은 두 군에서 유사하였으며 가장 흔한 ADR은 오심, 구토, 설사 등이었음 -SAE는 두 군에서 유사하였으며 약물 관련 SAE는 총 6건으로 시험군에서 혈소판감소증, 범혈구감소증, 생착지연 각 1건씩, 위약군에서 급성 신장 손상 등 3건이 있었음. -약물 관련 심장 장애 AE 사례는 없었음. -정맥투여시 약물 관련 투여부위 이상 1.4%(경증)

				-고환독성평가에서 임상적 의미있는 영향 없었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 동종 조혈모세포 이식수술을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성의 성인 환자를 대상으로 임상적으로 유의한 사람 거대세포바이러스(CMV) 감염 예방에 대한 MK-8228 (Letermovir)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 위약 대조 임상시험(#P001)

1) 목적 : 이식-후 제24주(약 6개월)까지 MK-8228 또는 위약을 투여하여 임상적으로 유의한 CMV 감염의 예방에 대한 letermovir의 유효성 평가

2) 가설 : 이식-후 제24주(약 6개월)까지 CMV 말단-장기 질환이 발현되거나 확진된 CMV 바이러스혈증과 시험대상자의 임상적 상태에 근거하여 항-CMV 선제요법(PET) 치료를 시작한 시험대상자의 비율로 평가했을 때, letermovir은 임상적으로 유의한 CMV 감염의 예방에 대해 위약보다 우수 단측검정, $p \leq 0.0249$(1회 중간 무용성 분석 수행)

3) 대상환자

-. 동종 조혈모세포 이식수술을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성의 성인 환자

-. 시험군(376명) 및 위약군(194명) 2:1 배정

-. 임상시험계획 승인 당시 주요 선정제외기준

4) 투여방법

-. 이식 당일 또는 최소한 이식후 28일 이전 치료 시작. 이식후 14주(약 100일) 투여 지속

-. 시험군 : Letermovir 경구 또는 iv 모두 가능, 경구 및 iv는 전환 가능(단, iv는 4주를 초과하지 않음. 4주 초과하는 경우 risk/benefit 고려하여 연구자가 결정), 480mg 1일 1회, CsA와 병용 시 240mg 1일 1회

-. 대조군 : 위약

5) 시험 평가변수

-. 1차 평가변수 : 이식후 24주(약 6개월)까지 임상적으로 유의한 CMV 감염 발생 대상자 비율

* 임상적으로 유의한 CMV 감염 정의

- CMV 말단-장기 질환이 발현됨, 또는
- 확진된 CMV 바이러스혈증(중앙 검사실에서 측정)과 대상자의 임상적 상태에 근거하여 항-CMV 선제요법(pre-emptive therapy, PET) 시작함

선제요법 시작 viral load 기준(Fred-Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)), 중앙랩	
이식후 14주까지	High risk: viral DNA ≥150 copies/mL / Low risk: viral DNA >300 copies/mL
이식후 14주 이후	High risk: viral DNA >300 copies/mL / Low risk: viral DNA >300 copies/mL

-. 2차 평가변수 : 이식후 14주(약 100일)까지 임상적으로 유의한 CMV 감염 발생 대상자 비율, 이식후 제24주까지 임상적으로 유의한 CMV 감염 발현까지 시간

6) 시험결과

-. 등록환자 :

	Letermovir		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	373		192		565	
CMV DNA on Day 1(when study therapy is initiated)						
Detected	48	(12.9)	22	(11.5)	70	(12.4)
Not detected	325	(87.1)	170	(88.5)	495	(87.6)
Primary Reason for Transplant[1]						
Acute lymphocytic leukaemia	35	(9.4)	17	(8.9)	52	(9.2)
Acute myeloid leukaemia	142	(38.1)	72	(37.5)	214	(37.9)
Aplastic anaemia	9	(2.4)	11	(5.7)	20	(3.5)
Chronic lymphocytic leukaemia	10	(2.7)	4	(2.1)	14	(2.5)
Chronic myeloid leukaemia	17	(4.6)	6	(3.1)	23	(4.1)
Lymphoma	47	(12.6)	28	(14.6)	75	(13.3)
Myelodysplastic syndrome	63	(16.9)	22	(11.5)	85	(15.0)
Myelofibrosis	9	(2.4)	6	(3.1)	15	(2.7)
Plasma cell myeloma	14	(3.8)	10	(5.2)	24	(4.2)
Other	27	(7.2)	16	(8.3)	43	(7.6)
Donor CMV Serostatus						
Positive	229	(61.4)	114	(59.4)	343	(60.7)
Negative	139	(37.3)	78	(40.6)	217	(38.4)
Unknown	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(0.9)

: 대상자 시험 참여 상태

	Letermovir		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	376		194		570	
Status for Trial Segment Through 24 Weeks Post-transplant						
Randomized but not treated	3	(0.8)	2	(1.0)	5	(0.9)
Completed Week 24 Post-transplant	295	(78.5)	136	(70.1)	431	(75.6)
Discontinued Through Week 24 Post-transplant	78	(20.7)	56	(28.9)	134	(23.5)
Adverse Event	6	(1.6)	3	(1.5)	9	(1.6)
Death	37	(9.8)	28	(14.4)	65	(11.4)
Lost To Follow-Up	2	(0.5)	4	(2.1)	6	(1.1)
Non-Compliance With Study Drug	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Physician Decision	9	(2.4)	5	(2.6)	14	(2.5)
Withdrawal By Subject	23	(6.1)	16	(8.2)	39	(6.8)
Status for Next Trial Segment Beyond 24 Weeks Post-transplant						
Entered 24 weeks post-transplant follow-up	295	(78.5)	136	(70.1)	431	(75.6)
Continuing in Study	44	(11.7)	20	(10.3)	64	(11.2)
Discontinued between Weeks 24 and 48 Post-transplant	49	(13.0)	16	(8.2)	65	(11.4)
Completed 48 weeks Post-transplant	202	(53.7)	100	(51.5)	302	(53.0)

Note: Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
Note: The letermovir dose is 480 mg once daily with a dose adjustment to 240 mg once daily when administered in combination with cyclosporin A.
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.

① 유효성

· 1차 유효성 분석 - FAS군에서 시험군 37.5% vs. 위약 60.6% 95%CI 23.5%(-32.5%, -14.6%)(단측, p<0.0001)

Analysis of Proportion of Subjects with Clinically Significant CMV Infection Through Week 24 Post-Transplant (NC=F Approach, FAS Population)

Parameter	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (N=170) n (%)
Failures[7]	**122 (37.5)**	**103 (60.6)**
Clinically significant CMV infection by Week 24[8]	57 (17.5)	71 (41.8)
Initiation of PET based on documented CMV viremia	52 (16.0)	68 (40.0)
CMV end-organ disease	5 (1.5)	3 (1.8)
Discontinued from study before Week 24	56 (17.2)	27 (15.9)
Missing outcome in Week 24 visit window	9 (2.8)	5 (2.9)
Stratum-adjusted treatment difference (Letermovir-Placebo)[9]		
Difference (95% CI)	-23.5 (-32.5, -14.6)	
p-value	<0.0001	

Note: Approach to handling missing values: Non-Completer=Failure (NC=F) approach. With NC=F approach, failure was defined as all subjects who developed clinically significant CMV infection or prematurely discontinued from the study or had a missing outcome through Week 24 post-transplant visit window.

· 2차 유효성 분석

: 이식후 14주 이내 임상적 유의한 CMV 감염 발생률 - 시험군에서 19.1%, 위약군 50%로 시험군에서 낮았다.

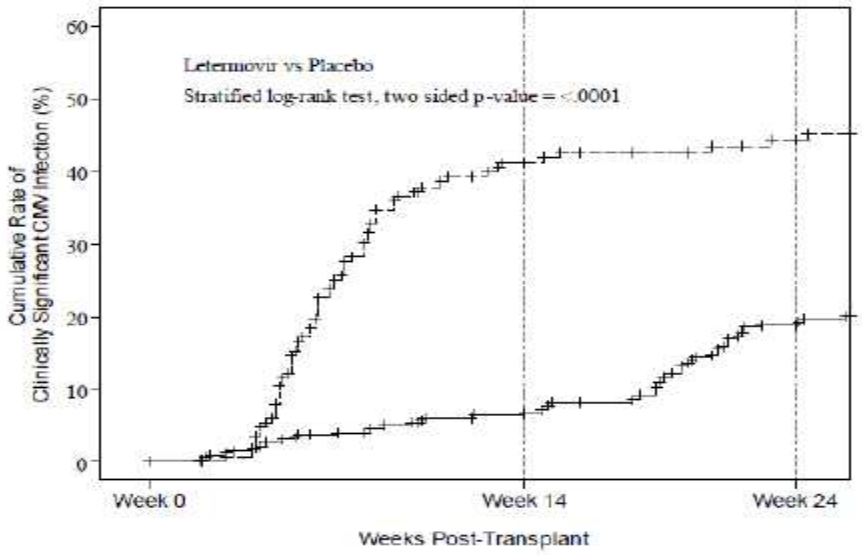
: 이식후 24주 이내 CMV 말단 장기 질환 발생율 - 시험군 2%, 위약 2.4%(DAO 분석)

: 이식후 14주 이내 CMV 바이러스혈증에 대한 PET 시작 비율 - 시험군 18.8%, 위약 49.4%

: 이식후 24주 이내 CMV 바이러스혈증에 대한 PET 시작 비율 - 시험군 36.6%, 위약 59.4%

· 이식후 24주까지 임상적 유의한 CMV 감염 발현까지 시간

: 24주까지 K-M 사건 발생률은 시험군에서 18.9%, 위약 44.3%로 시험군에서 낮았다. 이식후 24주까지 두 군에서 분리되었으나, 시험약 투여가 종료한 후인 이식후 14주-24주 사이 임상적 유의한 CMV 감염 발생률 증가가 나타났다. 이와 관련하여 기저 위험계층에 대해 보정 실시한 로지스틱 회귀모델을 이용한 인자 분석 결과 이식 후 제14주 이후에 임상적으로 유의한 CMV 감염의 발생을 유발할 수 있는 변수는 무작위배정 후의 GVHD 발현, 모든 스테로이드 병용투여, 베이스라인의 고위험 계층인 것으로 밝혀졌다.



· 이식후 24주까지 CMV 말단 장기 질환 발현까지 시간

: Letermovir치료군의 제24주 K-M 사건 발생률 (95%CI)은 1.8%[0.2%, 3.4%]로서 위약군(2.1% [0%, 4.4%])과 유사하였다. 이식 후 제24주까지 CMV 말단장기 질환 발현까지의 시간 분포는 두 군 사이에서 실질적 차이를 보이지 않았다.

· 이식후 24주까지 CMV 바이러스혈정에 의한 PET 치료 개시까지 시간

: 이식 후 제24주까지의 K-M사건 발생률 (95% CI)은 위약군(42.4% [34.7%, 50.2%])보다 letermovir군(17.2% [12.8%, 21.6%])에서 더 낮았다. CMV 바이러스혈증으로 인한 PET 개시까지의 시간이 갖는 분포 양상은 letermovir군과 위약군 간에 현저한 차이를 보였고 명목 양측 p값 <0.0001이었다.

· CMV 말단 장기 질환은 24주까지 10명이 보고되었고 5명은 14주 기간, 5명은 14-24주 기간에 발생하였다. 이 중 8명 (letermovir 5명, 위약군 3명)은 CMV 말단장기 질환이 있는 것으로, 2명은 그렇지 않은 것으로 확인되었다. CAC에 의해 확인된 모든 CMV 말단장기 질환 증례는 CMV-관련 위장관계 질환이었다. 2명 (간염 1명, 폐렴 1명, 모두 위약군)은 CMV 말단장기 질환으로 판

정되지 않았으나 유효성 분석에서는 계획서-지정 PET개시 기준에 해당하였다.

· 계획서-권장 바이러스양 역치를 토대로 한 PET 개시(FAS 집단, NC=F 전략)

: PET 개시를 위한 바이러스양 역치에 대한 지침이 위험 수준에 따라 계획서에서 제공되었다(중앙 실험실에서 측정한 CMV DNA copies/mL). 이식 후 제14주까지의 PET 개시를 위한 바이러스양 역치는 고위험 시험대상자에 대해 ≥150 copies/mL, 저위험 시험대상자에 대해 >300 copies/mL로 확인되었다. 이식 후 제14주 이후에는 고위험과 저위험 시험대상자 모두에 대해, PET 개시를 위한 바이러스양 역치가 >300 copies/mL로 확인되었다. 이식 후 제24주 이내에 PET를 개시한 시험대상자 비율은 위약군 (50.6%)보다 letermovir군 (30.2%)에서 더 낮았다.

· 사망률

: 이식 후 제14주까지, 원인 불문 모든 사망률은 letermovir군에서 5.2%, 위약군에서 7.1%였다. 원인 불문 모든 사망률에서 관찰된 두 치료군 간 차이는 이식 후 제24주까지의 기간에 더 컸다 (letermovir군 9.8%, 위약군 15.9%).

: 이식 후 제14주와 제24주까지 ASaT 집단에서도 유사하였다. DBL에 이르는 기간 동안, ASaT 집단의 letermovir군에서 보고된 원인 불문 모든 사망률은 18.8%로, 위약군 (22.9%)보다 낮았다.

: letermovir군의 이식 후 제24주까지의 원인 불문 모든 사망률에 관한 K-M 사건 발생률 (10.2%)은 위약군 (15.9%)보다 낮았다. 이식 후 제24주까지 원인 불문 모든 사망까지의 시간 분포는 letermovir군과 위약군에서 상당히 차이를 보여, 명목 양측 로그-순위 p=0.0327이었다.

· 비재발성 사망

: FAS집단의 경우, 이식 후 제14주까지 관찰된 비재발성 사망률은 letermovir군에서 4.0%, 위약군에서 5.3%였다. 이식 후 제24주까지의 비재발성 사망률에서는 두 치료군 간에 더 큰 차이가 관찰되었다 (letermovir군 6.5%, 위약군 10.6%).

: DBL 시점(시험대상자 중 약 90%가 시험을 완료하였거나 조기 중단한 시점)까지 기간을 연장하여 FAS집단을 분석한 결과, 비재발성 사망률은 letermovir군에서 11.4%, 위약군에서 15.9%로 관찰되었다.

· CMV 관련 사망

: FAS 집단에 대해 K-M 그래프를 이용하여, letermovir군과 위약군의 이식 후 제24주까지의 CMV-관련 사망 발생까지의 시간 분포 분석에서 이 집단에서 이식 후 제24주까지의 CMV-관련 사망의 K-M 사건 발생률은 위약군 (9.1%)보다 letermovir군 (0.7%)에서 더 낮았다. CMV-관련 사망은 letermovir군보다 위약군에서 더 이른 시점에 발생하는 경향이 있었다. DBL까지의 CMV-관련 사망에 대한 letermovir군의 K-M 사건 발생률은 3.3%로, 위약군 (16.3%)보다 낮았다. DBL에 이르는 기간 중, CMV-관련 사망까지의 시간 분포는 두 군 간에 상당한 차이를 보였다.

· CMV 감염 제외한 기회 감염 발생률

: FAS 집단에서 세균성 및 진균성 기회감염을 경험한 시험대상자 비율은 이식 후 제14주와 제24주까지 기간 모두에서 letermovir군과 위약군이 유사하였다.

: 이식 후 제14주와 제24주까지 FAS집단에서 급성 및/또는 만성 GVHD 에피소드를 처음 경험한 시험대상자 비율은 위약군보다 letermovir군에서 더 낮았다. Letermovir군과 위약군에서 급성 GVHD 가 발현된 시험대상자 비율을 비교하면 이식 후 제14주(각각 38.8%와 41.8%)와 제24주 (각각 48.9%와54.7%) 모두에서 letermovir군이 더 낮았다. 이식 후 제14주 이내에 만성 GVHD 가

발현된 시험대상자 비율은 letermovir군과 위약군 모두에서 0.6%였다. 이식 후 제24주 이내에 만성 GVHD 가 발현된 시험대상자 비율은 letermovir군 (7.7%)과 위약군 (10.0%)에서 유사하였다.

: 이식 후 제14주와 이식 후 제24주까지 급성 GVHD가 가장 빈번하게 보고되었던 부위는 두 기간 모두에서 피부였고 위장관이 뒤를 이었다. 이식 후 제14주와 이식 후 제24주 이내에 발현된 만성 GVHD 중 다수는 기타 부위 (피부, 위장관, 간을 제외한 다른 부위)였고 피부가 뒤를 이었다.

· CMV DNA PCR 분석에는 Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan(CAP/CTM)®가 사용되었다.(정량 하한치(LLoQ) 137 IU/mL로서 약 150 copies/mL)

· 위험군 층화기준

: 고위험 범주 - 무작위배정 시점에 다음 기준 중 1개 이상에 해당하는 시험대상자; 3개의 HLA-유전자 자리 (HLA-A, -B, -DR) 중 1개에, 적어도 1개의 부적합이 존재하는, 사람 백혈구 항원 (HLA)-관련(형제자매) 공여자

- 홑배수동종관계(haploidentical) 공여자
- 4개의 HLA-유전자 자리 (HLA-A, -B, -C, -DRB1)중 1개에, 적어도 1개의 부접합이 존재하는 친족 외의 공여자
- 줄기세포 기원으로 제대혈을 사용한 경우
- ex vivo T-세포-고갈성 이식편을 사용한 경우 (alemtuzumab [Campath™]을 ex vivo에서 사용한 경우도 포함)
- 전신 코르티코스테로이드 (1 mg/kg/day 이상 용량의 프레드니손 또는 동등 용량 이상의 다른 코르티코스테로이드 투여로 정의됨) 사용을 요하는 Grade 2 이상의 GVHD

: 저위험 범주 - 고위험 정의에 해당하지 않는 모든 시험대상자

· PET 시작의 CMV DNA 기준은 Fred-Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)의 표준지침에 따르며, CMV 질환 진단 기준은 Ljungman(2002)에 해당한다. 이는 2017년 Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum에서 업데이트되었으며 업데이트된 기준은 proven, probable, possible 카테고리가 있고, 해당 임상시험에서는 최신 기준의 proven에 해당하는 것으로 유효성 평가 기준인 임상적 유의한 CMV 감염 기준은 인정 가능하다.

② 안전성

· 554명(시험약 367명, 위약 187명)에서 경구 제형을 투여받았다.

· 경구 치료 기간 중앙값 시험약 78일(1-109일), 위약 54일(1-112일)

· 투여방법은 경구 투여가 불가능할 경우 iv 투여가 허용되었으며 전환 가능하였다. 경구와 iv 투여 용량은 240mg 또는 480mg으로 동일하였다. iv 투여는 최대 4주를 초과하지 않으며, 4주 초과하는 경우 risk/benefit을 고려하여 시험자가 판단하여 투여 허용하였다.

· iv 투여경험이 있는 환자는 총 99명이었으며, iv 투여기간 중앙값은 12일(범위 1-47일), 2주 이하 55명, 2-4주 36명, 4-6주 6명, 6-8주 2명, 8주 이상 투여받은 환자는 없었다.

· 분석 집단에서 시험약 평균 노출기간 55.2일이었다.

· 제1일의 CMV DNA에 대해서는 대부분 시험대상자 (87.6%)가 음성이었다. 제1일 (베이스라인)에 시험대상자 다수 (62.3%)는 생착이 이루어지지 않았으며 시험대상자 중 63.4%는 이식으로부터 2주 이내에 무작위배정되었다(이식 후 무작위배정까지의 시간 중앙값, 9일).

· 대부분 시험대상자는 면역억제성 치료를 받고 있었으며 가장 흔한 면역억제 요법은 사이클로스포린 A(51.9%) 타크롤리무스(42.3%)이었다.
· 다수에서 공여자의 CMV 혈청상태는 양성이었고(D+, 60.7%), 가장 흔한 공여자 유형은 비친족성-일치(matched-unrelated)상태였다(대상자의 38.6%). 제대혈 이식을 받은 시험대상자는 4.1%에 해당하였다. 가장 빈번하게 보고된 conditioning 치료는 골수파괴성이었다(50.1%).
· 두 군 사이에 유일하게 관찰된 주목할 만한 불균형은 AE로 인해 시험약을 영구 중단한 시험대상자의 비율로 위약군보다 letermovir군에서 더 낮았다(letermovir 군 19.3% vs. 위약군 51.0%; 차이값 -31.7% [95% CI: -39.7% ~ -23.6%]). 이는 주로 위약군에서 CMV 감염으로 인한 영구중단 발생률로 인한 것이었다.
· 최소 1건의 SAE를 보고한 시험대상자 비율은 letermovir군에서 44.2%, 위약군에서 46.9%였다. SAE로 인해 시험약을 영구 중단한 시험대상자 비율은 letermovir군에서 9.4%, 위약군에서 14.1%였다. 약물-관련된 SAE를 보고한 시험대상자는 총 6명으로 letermovir군에서 3명 (0.8%), 위약군에서 3명 (1.6%)이었다. 이식 후 제24주까지 SAE를 경험한 시험대상자 비율은 증가하여 letermovir군은 44.42%에서 51.7%로, 위약군은 46.9%에서 56.8%로 증가하였다. 사망 환자의 비율은, 이식 후 제24주까지 letermovir군은 10.2%에서 16.4%로, 위약군은 8.9%에서 19.8%로 증가하였다. 시험대상자들은 치료기간 종료로부터 이식 후 제24주까지는 시험약을 투여하지 않았기 때문에 치료기간과 비교할 때 약물-관련 AE나 약물-관련 SAE, AE, 약물-관련 AE, SAE 또는 약물-관련 SAE로 인한 시험약 영구 중단에 대한 추가 보고는 없었다.
· 이식후 24주까지 AE는 치료기간의 AE와 유사하였다.
· 이상반응으로 시험약 투여를 영구중단한 시험대상자의 비율은 위약 군(51.0%)에 비해 letermovir 군(19.3%)에서 더 낮았다. 이는 위약군에서 CMV 감염 때문에 영구중단한 시험대상자의 비율이 더 높았기 때문으로 해석된다(letermovir군 6.2%, 위약 군 39.1%[치료 차이 -32.9%, 95% CI: -40.3%, -25.8%]). 시험약 영구중단을 초래한 기타 이상반응(letermovir vs. 위약)은 오심(1.6% vs. 1.0%), GVHD (0.8% vs. 1.0%), AML 재발(1.1% vs. 0.5%)이었다.
· 이식후 24주 이내 가장 흔히 보고된 AE는 이식편대숙주질환(graft-versus-host disease, GVHD), 구역, 구토, 설사, 발열 및 발진이었고 이는 시험군과 위약군 유사하였다.(letermovir vs. 위약): GVHD(44.5% vs. 49.5%), 설사(28.2% vs. 27.1%), 오심(27.3% vs. 26.0%), 발열(23.1% vs. 26.0%), CMV 감염(16.6% vs. 46.9%), 발진(23.1% vs. 25.0%), 구토(19.8% vs. 16.7%).
· 치료 기간 동안 및/또는 이식수술 후 제24주까지 위약 군에 비해 letermovir군에서 발생률이 더 높았던 이상반응은 7가지였으며 이들 이상반응의 SOC는 심장 장애와 귀 및 미로 장애였고 시야 혼탁, 근육통, 호흡곤란, 고칼륨혈증, 혈중 칼륨 상승이었다.
· 약물 관련 AE는 구역, 구토, 설사 등이며 시험군(16.9%)과 위약군(12%) 유사하였다. 심장 장애 SOC에 속하는 약물 관련 이상반응의 발생률은 letermovir군 10.5%, 위약군 5.2%이었고 가장 흔히 보고된 약물 관련 이상반응(letermovir vs. 위약)은 오심(7.2% vs. 3.6%), 설사(2.4% vs. 1.0%), 구토(1.9% vs. 1.0%)였다.
· 약물 관련 SAE는 총 6건으로 시험군 3건(혈소판감소증, 범혈구감소증, 생착지연), 위약 3건(보웬병, 정신상태 변화, 급성 신장 손상), 이식후 24주까지 대상자의 17.5%가 사망 경과 있는 AE 경험하였고 시험군 16.4%, 위약 19.8%이었다.

사망 경과가 있는 AE로는 GVHD, 재발성 AML, 패혈증, 패혈성 쇼크이었으며 약물 관련성은 아니었다.

- 약물 관련 AE의 발생률은 letermovir군 16.9%, 위약군 12.0%로서 서로 유사하였으나 약물-관련 위장 SOC AE에서는 letermovir군의 발생률이 더 높았다(letermovir군 10.5% vs. 위약군 5.2%). 가장 흔히 보고된 약물 관련 AE (letermovir vs. 위약)는 오심(7.2% vs. 3.6%), 설사(2.4% vs. 1.0%), 구토(1.9% vs. 1.0%)이었다. 3건의 위장 SOC AE로서 시험약 중단을 초래한 AE 발생률은 치료군 간에 유사하였다(설사: letermovir군 0.3%, 위약군 0.5%; 오심: 각각 1.6%, 1.0%; 구토: 각각 0.8%, 0.0%). SAE 발생률은 두 치료군에서 유사하였다.
- 시험약과 위약의 2:1 배정에 따른 숫적 불균형을 고려한 AE 분석에서 심장이상이 시험약 13.7%(51명), 위약 9.9%(19명)으로 나타났다. 이전 심장 병력이 있는 시험대상자만 고려했을 경우 발생률이 letermovir군 21.4%, 위약 군 10.2%였다. 과거 이식 조건에 대한 심장독성 항신생물 약물 사용이 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 전반적인 심장이상은 <5%로 낮았으며 시험약에서 약물 관련 심장이상 AE는 없었고 대부분 경증 또는 중등증이었으며 시험치료 영구중단을 초래하지 않고 대부분 시험약 투여 중 해소되거나 해소 양상을 보였다. 비임상시험 및 1상에서 QT 영향은 없었다.
- 골수독성은 두 군에서 유사하였다. 혈액학적 이상 및 신장 이상에 관하여 보고된 AE 발생률과 혈액학적 임상 실험실 검사결과 및 신기능 검사결과의 변화 양상은 두 치료군에서 서로 유사하였다. 골수독성 연구를 위해 사용한 또 다른 척도는, 생착 이전에 시험약을 투여한 시험대상자들에서 생착 발생률과 생착까지의 시간이었는데 이러한 시험대상자들 대다수는 두 치료군 모두에서 생착에 성공하였으며(letermovir군 95.4%, 위약군 91.3%) 생착까지의 시간 중앙값은 letermovir군과 위약군에서 유사하였다(각각 19일 vs. 18일).
- Letermovir iv 제형은 부형제인 하이드록시프로필 베타덱스를 함유하고 있으며 이 성분은 중증 신장애가 있는 환자에 장기간 노출 시에 축적될 수 있다. 시험약을 iv 경로로 투여한 시험대상자 비율과 투여기간 중앙값은 두 군에서 유사하였다. 시험약 iv 제형을 투여한 시험대상자에서 AE 발생률은 신장 이상을 포함하여 두 군에서 서로 유사하였다. 시험약 iv 제형을 투여한 시험대상자에서 신기능 관련하여 letermovir iv 제형의 신장 안전성 프로파일은 위약, letermovir 경구 제형과도 유사하였다. iv 투여에 따른 국소 내약성 우려는 없는 것으로 나타났다(약물 관련 주입 부위 AE : 시험군 2명(1.4%)-경증 홍반 및 경증 염증) 정맥투여 기간만 고려했을 때 연속 7회 이상 시험약을 정맥투여 받은 시험대상자에게 발생한 이상반응은 시험군 87.5%, 위약군 88.9%로 유사하였다. 정맥투여 기간만 고려했을 때 연속 7회 이상 시험약을 정맥투여 받았고 심장 장애 SOC 이상반응이 발생한 시험대상자의 비율은 letermovir군 11명(15.3%)으로 위약 군 0명(0.0%)에 비해 더 높았으며 신장 및 요로 장애 이상반응은 시험군 15.3%, 위약 11.1%로 유사했다.
- 간담도 이상에 관해 보고된 AE 측면에서 두 치료군은 유사하였다. 간 장애가 동반된 시험대상자(letermovir군 7명, 위약군 5명)에서 letermovir의 안전성 프로파일은 ASaT 집단과 대체로 유사하였다.
- 비임상시험(랫드 특이적)에서 나타난 고환 독성을 평가한 결과, 시험약을 투여받은 환자에서 남성 성호르몬에 임상적 의미있는 영향을 주지 않았다.
- 위장 장애 이상반응(예: 오심, 구토, 복통, 설사)과 심혈관계 장애 이상반응(예: 심방세동, 심방조동, 빈맥) 등 지정된 임상적 관심대상 이상반응(ECI) 측면에서 노출-반응 평가에서 노출량에 따른

의존성은 없었다.

· Letermovir의 안전성 프로파일에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 내인적 인자 (예: 연령, 성별, 인종, 민족성, 체중 등 인구학적 요인)나 외인적 인자 (예: 지리적 위치나 면역억제 요법에 의한 비-DDI 하위군 분석)는 없다.

· 제1상에 참여한 건강한 일본인 시험대상자에서 letermovir 노출량이 증가하였으나 아시아인 하위 집단에서 안전성 프로파일 분석 결과 아시아인에서 특이적 사항 없었다.

③ 내성

· Letermovir를 투여 받고 예상 요법 실패 및 샘플 분석 가능한 FAS GAP 시험대상자 22명에 대하여 UL56, UL59 coding region에서 시퀴싱 분석하였다. 분석 가능한 22명 중 1명(5%)은 기존에 규명된 V236M letermovir 내성 변이가 UL56에 존재했다. 제1일에 바이러스혈증이 있었고 letermovir를 투여 받은 ARaT GAP 시험대상자들 중에서는 1명에서 예방치료 실패 시점에 UL56 C325W GV가 감지되었다.

· 비임상시험에서 수행한 교차내성 평가에서 포스카네트, 간시클로비르의 CMV DNA 폴리머라제 억제제의 내성 유발 치환체에서 시험약은 활성을 보였다.

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

• -

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• -

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

• -

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

• -

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 동종 조혈모세포 이식수술 후 CMV 질환과 관련하여 현재 국내에서 허가받은 약물은 다음과 같음.

성분명	허가 효능효과
간시클로버	- 후천성면역결핍증(AIDS)환자를 포함한 면역장애환자의 생명 또는 시력을 위협하는 중증 CMV(Cytomegalovirus) 감염 질환의 치료 - CMV 질환 감염 위험이 있는 장기이식환자의 CMV질환 예방 - 비면역장애환자나 신생아 또는 선천적인 CMV 감염에 대하여는 그 안전성과 유효성이 입증되지 않았다.
발간시클로버	- AIDS 성인 환자의 CMV망막염 치료 - CMV 질환 감염위험이 있는 성인 및 소아 고형장기 이식환자(CMV 양성인 자로부터 장기를 이식받는 CMV 음성 환자)에서 CMV 질환의 예방

포스카네트	조혈모세포이식 환자의 거대세포바이러스 혈증(CMV viraemia)의 치료

- 신청 품목은 신청 질환에 대하여 희귀의약품으로 지정되었다.
- 신청 효능효과 및 용법용량은 '동종 조혈모세포 이식수술을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+]의 성인 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방'으로 CMV 혈청양성(R+)인 성인 환자에서 임상적 유의한 CMV 감염 예방에 대하여 위약 대비 우월성을 평가하는 3상 시험(#P001)에서 CsA와 병용하지 않을 경우 480mg qd, CsA와 병용시 240mg qd 요법으로 이식후 14일간 투여시 1차 평가변수인 이식후 24주째 임상적 유의한 CMV 감염 예방(선제 요법 시작 또는 CMV 말단 장기 질환인 경우 실패)에 있어서 시험군은 위약 대비 우월성 입증하였다($p<0.0001$).
- 해당 임상시험에서 PET 시작의 CMV DNA 기준은 Fred-Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC)의 표준지침에 따르며, CMV 질환 진단 기준은 Ljungman(2002)에 해한다. 이는 2017년 Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum에서 업데이트 되었으며 업데이트된 기준은 proven, probable, possible 카테고리가 있고, 해당 임상시험에서는 최신 기준의 proven에 해당하는 것으로 유효성 평가 기준인 임상적 유의한 CMV 감염 기준은 인정 가능하다.
- 해당 핵심임상시험에서 1차 평가변수인 임상적 유의한 CMV 감염은 전체요법을 시작한 바이러스혈증 또는 CMV 말단 장기 질환으로 정의되었다. 바이러스혈증으로 진단시 초기에 선제요법으로 치료를 시작하여 CMV 말단 장기 질환 발생률은 전반적으로 낮았으며 모두 GI 감염이었다. 따라서 1차 평가변수는 바이러스혈증 예방에 기반한다고 볼 수 있다. 이식후 24주에 all-cause mortality는 감소되었으며 또한 임상적 의미있는 CMV 감염 onset까지 시간은 시험군에서 길었다.
- 신청품목은 골수독성이 개선되어 기저 상태에서 혈액학적 조건에 상관없이 투여 가능한 개선을 보였으며, 임상적 유의한 CMV 감염 예방을 보여 임상적으로 의미있는 이익이 있을 것으로 사료된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3상 임상시험에서 554명(시험약 367명, 위약 187명)에서 경구 제형 투여받았다.
- 경구 치료 기간 중앙값 시험약 78일(1-109일), 위약 54일(1-112일)이었다.
- 투여방법은 경구 투여가 불가능할 경우 iv 투여가 허용되었으며 전환 가능하였다. 경구와 iv 투여 용량은 240mg 또는 480mg으로 동일하였다. iv 투여는 최대 4주를 초과하지 않으며, 4주 초과하는 경우 risk/benefit을 고려하여 시험자가 판단하여 투여 허용하였다.
- iv 투여경험이 있는 환자는 총 99명이었으며, iv 투여기간 중앙값은 12일(범위 1-47일)이었으며, 2주 이하 55명, 2-4주 36명, 4-6주 6명, 6-8주 2명, 8주 이상 없었디.
- 3상 임상시험에서 제1일의 CMV DNA에 대해서는 대부분 시험대상자 (87.6%)가 음성이었다. 제1일 (베이스라인)에 시험대상자 다수 (62.3%)는 생착이 이루어지지 않았으며 시험대상자 중 63.4%는 이식으로부터 2주 이내에 무작위배정되었다 (이식 후 무작위배정까지의 시간 중앙값, 9일).
- 가장 빈번하게 보고된 conditioning 치료는 골수파괴성이었다 (50.1%).
- 두 군 사이에 유일하게 관찰된 주목할 만한 불균형은 AE로 인해 시험약을 영구 중단한 시험대상자의 비율이었으며 위약군보다 letermovir군에서 더 낮았다 (letermovir 군 19.3% vs. 위약군 51.0%; 차이값 -31.7% [95% CI: -39.7% ~ -23.6%]). 이는 주로 위약군에서 CMV 감염으로 인

한 영구중단 발생률로 인한 것이다.

- 약물-관련된 SAE를 보고한 시험대상자는 총 6명으로서 letermovir군에서 3명 (0.8%), 위약군에서 3명 (1.6%)이었다. 이식 후 제24주까지 SAE를 경험한 시험대상자 비율은 증가하였는데 letermovir 군은 44.42%에서 51.7%로, 위약군은 46.9%에서 56.8%로 증가하였다. 사망 환자의 비율을 보면, 이식 후 제24주까지 letermovir군은 10.2%에서 16.4%로, 위약군은 8.9%에서 19.8%로 증가하였다. 시험대상자들은 치료기간 종료로부터 이식 후 제24주까지는 시험약을 투여하지 않았기 때문에 치료기간과 비교할 때 약물-관련 AE나 약물-관련 SAE, AE, 약물-관련 AE, SAE 또는 약물-관련 SAE로 인한 시험약 영구 중단에 대한 추가 보고는 없었다.
- 이식후 24주까지 AE는 치료기간의 AE와 유사하였다.
- 이상반응 때문에 시험약 투여를 영구중단한 시험대상자의 비율은 위약 군(51.0%)에 비해 letermovir군(19.3%)에서 더 낮았다. 이는 위약군에서 CMV 감염 때문에 영구중단한 시험대상자의 비율이 더 높았기 때문이다.
- 치료 기간 동안 및/또는 이식수술 후 제24주까지 위약 군에 비해 letermovir군에서 발생률이 더 높았던 이상반응은 심장 장애 SOC와 귀 및 미로 장애 SOC였고 권장용어는 시야혼탁, 근육통, 호흡곤란, 고칼륨혈증, 혈중 칼륨 상승이었다.
- 약물 관련 AE는 구역, 구토, 설사 등이며 시험군(16.9%)과 위약군(12%) 유사하였다. 심장 장애 SOC에 속하는 약물 관련 이상반응의 발생률은 letermovir군 10.5%, 위약군 5.2%였다. 가장 흔히 보고된 약물 관련 이상반응(letermovir vs. 위약)은 오심(7.2% vs. 3.6%), 설사(2.4% vs. 1.0%), 구토(1.9% vs. 1.0%)이었다.
- 약물 관련 SAE는 총 6건으로 시험군 3건(혈소판감소증, 범혈구감소증, 생착지연), 위약 3건(보웬병, 정신상태 변화, 급성 신장 손상)이었고, 이식후 24주까지 대상자의 17.5%가 사망 경과가 있는 AE를 경험한 비율은 시험군 16.4%, 위약 19.8%이었다.
  사망 경과가 있는 AE는 GVHD, 재발성 AML, 패혈증, 패혈성 쇼크였으며 모두 약물 관련성은 아니었다.
- 약물 관련 AE의 발생률은 letermovir군 16.9%, 위약군 12.0%로 서로 유사하였다. 약물-관련 위장 SOC AE에서는 letermovir군의 발생률이 더 높았다.
- 시험약과 위약의 2:1 배정에 따른 숫적 불균형을 고려한 AE 분석에서 심장이상이 시험약 13.7%(51명), 위약 9.9%(19명)으로 나타났다. 이전 심장 병력이 있는 시험대상자만 따지면 발생률이 letermovir군 21.4%, 위약 군 10.2%였다. 과거 이식 조건에 대한 심장독성 항신생물 약물 사용이 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 전반적인 심장이상은 <5%로 낮았으며 시험약에서 약물 관련 심장이상 AE는 없었고 대부분 경증 또는 중등증이었으며 시험치료 영구중단을 초래하지 않고 대부분 시험약 투여 중 해소되거나 해소 양상을 보였다. 비임상 시험, 1상에서 QT 영향은 없었다.
- 골수독성은 두 군에서 유사하였다. 혈액학적 이상 및 신장 이상에 관하여 보고된 AE 발생률과 혈액학적 임상 실험실 검사결과 및 신 기능 검사결과의 변화 양상은 두 치료군에서 서로 유사하였다. 골수독성 연구를 위해 사용한 척도로 생착 이전에 시험약을 투여한 시험대상자들에서 생착 발생률과 생착까지의 시간이었는데 이러한 시험대상자들 대다수는 두 치료군 모두에서 생착에 성공하였다 (letermovir군 95.4%, 위약군 91.3%). 생착까지의 시간 중앙값은 letermovir군과 위약군에서 유사하였다 (각각 19일 vs. 18일).

- Letermovir IV 제형은 부형제인 하이드록시프로필 베타덱스를 함유하며 이 성분은 중증 신 장애가 있는 환자에 장기간 노출 시에 축적될 수 있다. 시험약을 IV 경로로 투여한 시험대상자 비율과 투여기간 중앙값은 두 군에서 유사하였다. 시험약 IV 제형을 투여한 시험대상자에서 AE 발생률 (신장 이상 [SOC 또는 PT수준] AE를 포함)은 두 군에서 서로 유사하였다. 시험약 IV 제형을 투여한 시험대상자에서 신 기능 관련하여 letermovir IV 제형의 신장 안전성 프로파일은 위약, letermovir 경구 제형과도 유사하였다. 국소 내약성 우려는 없는 것으로 나타났다.
- 간담도 이상에 관해 보고된 AE 측면에서 두 치료군은 유사하였다. 간 장애가 동반된 시험대상자 (letermovir군 7명, 위약군 5명)에서 letermovir의 안전성 프로파일은 ASaT 집단과 대체로 유사하였다.
- 비임상시험(랫드 특이적)에서 나타난 고환 독성을 평가한 결과, 시험약을 투여받은 환자에서 남성 성호르몬에 임상적 의미있는 영향을 주지 않았다.
- 위장 장애 이상반응(예: 오심, 구토, 복통, 설사)과 심혈관계 장애 이상반응(예: 심방세동, 심방조동, 빈맥) 등 지정된 임상적 관심대상 이상반응(ECI) 측면에서 노출-반응 평가에서 노출 의존성은 없었다.
- Letermovir의 안전성 프로파일에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 내인적 인자 (예: 연령, 성별, 인종, 민족성, 체중 등 인구학적 요인)나 외인적 인자 (예: 지리적 위치나 면역억제 요법에 의한 비-DDI 하위군 분석)는 없다.
- 제1상에 참여한 건강한 일본인 시험대상자에서 letermovir 노출량이 증가하였으나 아시아인 하위집단에서 안전성 프로파일 분석 결과 아시아인에서 특이적 사항 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 핵심임상시험인 제3상 임상시험(P001)에서 임상적으로 유의한 CMV 감염 예방 측면에서 letermovir가 위약보다 우수한 것으로 입증되었다. 이식수술 후 제24주 이내에 임상적으로 유의한 CMV 감염이 발생한 시험대상자의 비율이 letermovir군(37.5%)에서 위약 군의 60.6%에 비해 더 낮았다(치료 차이: -23.5%; 단측 p값 <0.0001). 이식수술 후 제48주까지 원인 불문 모든 사망의 누적 발생률은 letermovir군에서 위약 군에 비해 더 낮았다(23.8% vs. 27.6%; 명목 양측 p값 =0.2117, 층화된 로그순위 검정).
- Letermovir는 동종이형 HSCT를 받은 환자들[R+]에서 내약성이 대체로 우수하고 위약과 대체로 비슷한 바람직한 안전성 프로파일을 나타내며, 골수독성, 신장독성, 간독성의 증거는 없었다.
- 비임상 연구에서는 랫드에서 고환 독성이 관찰되었지만 원숭이와 마우스에서는 나타나지 않았으므로, 랫드의 고환 소견이 이 동물종에 특이적인 것으로 시사된다. 제3상 임상시험(P001)에서는 고환 독성 지표의 변화가 letermovir군과 위약 군 간 유사한 것으로 나타났다.
- HSCT를 받은 환자는 letermovir를 예방 목적으로 면역억제제(예: cyclosporine, tacrolimus)나 감염치료제(예: acyclovir, posaconazole, voriconazole, fluconazole) 등 다른 의약품과 함께 투여 받을 것으로 예상됨에 따라 의미 있는 대사경로 상호작용과 HSCT를 받은 환자들에게 DDI의 가능성을 고려하여 DDI에 대한 주의가 필요하다.
- Letermovir 정맥주사 제형에는 히드록시프로필 베타덱스(사이클로덱스트린)가 부형제로 함유되어 있는데, 중증 신장애 환자에서는 이 물질이 축적될 수 있다. 임상시험에서 확보된 이 상황에서의 사용 정보가 부족하므로 중등증 내지 중증 신장애를 앓는 환자에게는 정맥주사 제형을 투여할 때 신

장 기능을 모니터링하는 것이 권장된다.

6.6. 가교자료

- 신청품목은 신약, 희귀의약품으로 신청하여 가교자료가 제출되어야 하며 이에 대하여 '위해성 관리 계획'을 통해 유효성 결과와 핵심임상시험에서의 유효성 평가변수의 비교평가를 하도록 설정하였다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 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)가 있다.
- 신청 질환은 '동종 조혈모세포 이식수술을 받은 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+]의 성인 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방'으로 제출한 핵심임상시험에서 CMV 혈청양성(R+)인 성인 환자에서 1차 유효성 평가변수의 정의인 감염 예방(CMV 말단-장기 질환이 발현되거나 확진된 CMV 바이러스혈증과 시험대상자의 임상적 상태에 근거하여 항-CMV 선제요법(PET) 치료를 시작한 대상자 비율)에 대하여 대조군 대비 우월함을 입증하였으며 전반적인 안전성은 대조군과 유사하였다.
- 해당 핵심임상시험에서 1차 평가변수인 임상적 유의한 CMV 감염은 전체요법을 시작한 바이러스 혈증 또는 CMV 말단 장기 질환으로 정의되었다. 바이러스혈증으로 진단시 초기에 선제요법으로 치료를 시작하여 CMV 말단 장기 질환 발생률은 전반적으로 낮았으며 모두 GI 감염이었다. 따라서 1차 평가변수는 바이러스혈증 예방에 기반한다고 볼 수 있다. 이식후 24주에 all-cause mortality는 감소되었으며 임상적 의미있는 CMV 감염 onset까지 시간은 시험군에서 길었다. 따라서 본 신청약물은 이식후 CMV 감염 위험이 높은 환자에서 CMV 감염 예방에 임상적 유익성이 있을 것으로 사료된다.
- 또한 위약군에서 영구중단 발생률이 높았으며, 시험군에서 노출기간이 길었는데 이는 주로 위약군에서 CMV 감염으로 인한 영구중단 발생률로 인한 것이다.
- 안전성 측면에서, 전반적으로 시험약은 위약과 유사한 안전성 프로파일을 보였으며, 심장이상이 시험군에서 높게 나타났으나 이전 병력에서 높게 발생하였고, 전반적 심장이식의 <5%, 약물 관련 심장이상 AE 사례는 없었으며, QTc 연장 평가한 1상 임상시험에서 영향이 없었음을 고려하였을 때 임상적 우려는 없을 것으로 사료된다. 골수독성은 시험군과 위약군에서 유사하였다. 간시클로비르 등이 골수독성이 우려됨을 고려하였을 때 신청 약물은 임상적 유익성이 있을 것으로 사료된다.
- 신청품목은 골수독성이 개선되어 기저 상태에서 혈액학적 조건에 상관없이 투여 가능한 개선을 보여 임상적 유익성이 있을 것으로 사료된다.
- 사이클로스포린과 병용유무, 제형별(iv, po) 투여시에 따라 이 약의 약동학에 차이가 있었으나, 노출-반응 분석에서 이 약의 노출도에 따른 의존성은 없었으며, 노출-안전성 분석에서도 이 약의 노출도에 따른 의존성은 없었다. 또한 사이클로스포린 병용상태, 제형에 따른 노출도는 이 약의 내약성 범위에 해당하여 신청 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- -

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	**허가일**	2018-12-26
제품명	프레비미스주(레테르모비르)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver2.1
주성분 및 함량	프레비미스주 : 이 약 1mL 중, 레테르모비르 20mg		
효능·효과	동종이형 조혈모세포 이식수술(HSCT)을 받은 성인 거대세포바이러스(CMV)-혈청양성[R+] 환자에서 거대세포바이러스(CMV) 감염 및 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 다음 약물과의 약물상호작용 · 사이클로스포린(OATP1B1/3 저해제) · 치료계수가 좁은 CYP3A 기질 · 아토르바스타틴과 기타 HMG-CoA 환원효소 저해제 · 레파글리니드 및 로시글리타존(CYP2C8기질) · 보리코나졸(및 기타 CYP2C9 및/또는 CYP2C19 기질)	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 시판 후 조사(사용성적조사, 6년, 1,800례) · **전례조사방식**(시판 후 2년 동안 전수 조사) · 정제와 주사제 통합하여 1,800례 수집	- 첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-

3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
- 중등도 간장애와 중등도/중증 신장애가 모두 있는 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 - 신이식을 수행하는 환자에 대해 계획된 추가적인 안전성 및 유효성 연구 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
- 중증 신장애 환자	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
- 소아 환자(18세 미만)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)
- 임부 및 수유부	- 일반적인 의약품 감시활동 · Letermovir에 노출된 동안 임신 결과 보고 등의 임신 보고를 모니터링하고 평가 · Letermovir에 노출되 후에 발생한 선천적 기형에 대한 보고를 모니터링하고 평가 · 수유 중 Letermovir에 노출된 영아에 대한 보고를 모니터링하고 평가 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)

*** 한국인에서의 안전성 및 유효성 결과 비교 평가**

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**