

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.3.7.	접수번호	20190039460 20190048309					
신청구분	신약							
신청인 (회사명)	(주)한국로슈							
제품명	조플루자정20밀리그램(발록사비르마르복실) 조플루자정40밀리그램(발록사비르마르복실)							
주성분명 (원료의약품등록 번호)	발록사비르마르복실(수188-4-ND)							
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반					
제형/함량	20밀리그램 : 1정 (127mg) 중, 발록사비르마르복실(별규) 20mg 40밀리그램 : 1정 (251.9mg) 중, 발록사비르마르복실(별규) 40mg							
신청사항	효능효과	<p>1. 증상이 나타난 지 48시간이 지나지 않은 12세 이상 환자의 인플루엔자 치료</p> <p>2. 인플루엔자 합병증을 일으킬 위험이 높은, 증상이 나타난 지 48시간이 지나지 않은 12세 이상 환자의 인플루엔자 치료</p> <p>→ 성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작한다.)</p>						
	용법용량	<p>증상이 나타난 지 48시간 이내에 이 약을 단회 투여한다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 성인 및 청소년 (12세 이상): 체중에 따라 아래 표에 따라 투여한다.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">체중 (kg)</th> <th style="text-align: center;">권장 경구 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">40 kg ~ < 80 kg</td> <td style="text-align: center;">40 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">≥ 80 kg</td> <td style="text-align: center;">80 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>용량 조절: 이 약의 감량은 권장되지 않는다. 소아: 12세 미만의 소아 환자에게 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 고령자: 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 장애 환자: 신기능 장애 환자에게 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 신기능 장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 간기능 장애 환자: 경증 (Child-Pugh class A) ~ 중등도 (Child-Pugh class B) 간기능 장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간기능 장애 환자에게 이 약은 연구되지 않았다. → 증상이 나타난 지 48시간 이내에 이 약을 단회 <u>경구</u>투여한다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 다원자가 양이온을 함유한 완하제, 제산제 또는 철, 아연, 셀레늄, 칼슘,</p>		체중 (kg)	권장 경구 용량	40 kg ~ < 80 kg	40 mg	≥ 80 kg
체중 (kg)	권장 경구 용량							
40 kg ~ < 80 kg	40 mg							
≥ 80 kg	80 mg							

	<p>마그네슘을 함유한 경구 보조제는 이 약과 함께 복용하면 안 된다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).</p> <p>성인 및 만 12세 이상 청소년: 체중에 따라 아래 표에 따라 투여한다.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>체중 (kg)</td> <td>권장 경구 용량</td> </tr> <tr> <td>40 kg ~ < 80 kg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 80 kg</td> <td>80 mg</td> </tr> </table> <p>간기능 장애 환자: 경증 (Child-Pugh class A) ~ 중등도 (Child-Pugh class B) 간기능 장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간기능 장애 환자에게 이 약은 평가되지 않았다.</p>			체중 (kg)	권장 경구 용량	40 kg ~ < 80 kg	40 mg	≥ 80 kg	80 mg
체중 (kg)	권장 경구 용량								
40 kg ~ < 80 kg	40 mg								
≥ 80 kg	80 mg								
최종 허가 사항	허가일자	2019.11.22							
	효능·효과	붙임 참조							
	용법·용량	붙임 참조							
	사용상의 주의사항	붙임 참조							
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조							
	허가조건	붙임 참조							
국외 허가현황	<p>○ FDA(허가일:18.10.24, 회사명:Genentech)</p> <p>○ 일본(허가일:18.2월, 회사명:Shionogi & Co., Ltd.)</p>								
허가부서	융복합혁신제품지원단	허가담당자	엄숙현, 도원임, 오정원						
심사부서	중양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 박소라, 정명아, 박창원 (기시) 강나루, 송영미, 김영립 (위해성) 박소라, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희						
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	정인석, 이기철, 최희정, 이수정						

* 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

성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작한다.)

○ 용법·용량

증상이 나타난 지 48시간 이내에 이 약을 단회 경구투여한다.

이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

다원자가 양이온을 함유한 완하제, 제산제 또는 철, 아연, 셀레늄, 칼슘, 마그네슘을 함유한 경구 보조제는 이 약과 함께 복용하면 안 된다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

성인 및 만 12세 이상 청소년:

체중에 따라 아래 표에 따라 투여한다.

체중 (kg)	권장 경구 용량
40 kg ~ <80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg

간기능 장애 환자:

경증 (Child-Pugh class A) ~ 중등도 (Child-Pugh class B) 간기능 장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간기능 장애 환자에게 이 약은 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 인플루엔자 예방접종을 대신할 수 없다. 이 약의 사용과 매년의 인플루엔자 예방접종 간에는 어떤 상관관계도 없다.

2) 인플루엔자 A, B 이외 감염 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해 효소결핍증(Laplactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

1) 이 약의 전체적인 안전성은 17개 임상시험에서 이 약을 투여 받은 2109명의 시험대상자에 대한 자료에 근거한다. 총 1640명의 환자가 이 약을 투여 받은 성인 및 청소년에 대한 3개의 위약 대조 임상시험(1518T0821, 1601T0831, 1602T0832 연구)을 통합한 자료에서 이상 약물 반응이 발견되지 않았다. 이는 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년, 인플루엔자와 관련된 합병증을 일으킬 위험이 높은 환자(예: 고령자, 만성 심장 또는 호흡기

질환 환자)를 포함한다. 1334명(81.3%)은 18세 이상~64세 이하 성인, 209명(12.7%)은 65세 이상 성인, 97명(5.9%)은 청소년(12세 이상~18세 미만)이었다. 이 중 1440명은 이 약 40mg 및 80mg 을 투여 받았고 각각 100 명의 환자가 10mg 또는 20mg 을 투여 받았다. 고 위험 환자에서의 안전성은 기타질환이 없는 건강한 성인 및 청소년에서의 안전성과 유사하였다.

2) 다양한 조건에서 임상시험이 수행 되었으므로, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 투약 시 발생하는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 전체적인 안전성은 3개의 위약 대조 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 1,334(81%) 명의 18세에서 64세의 환자와 209(13%)명의 65세 이상 환자, 97(6%) 명의 청소년(12세 -17세)을 포함한 총 1,640명의 시험대상자에 대한 자료에 근거한다. 이 연구는 910명의 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년 환자와 730명의 인플루엔자 합병증을 일으킬 위험이 있는 환자를 포함하고 있으며, 이 중 1,440명의 환자가 권장 용량을 투여 받았다.

아래 표는 세 건의 임상에서 권장 용량을 투여 받은 성인과 청소년 시험대상자에서 인과관계와 무관하게 최소한 1% 이상 관찰된 흔한 이상반응을 나타낸다.

표1. 급성 인플루엔자 감염시 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 관찰된 이상반응의 발생률

이상반응	이 약 (N = 1,440)	위약 (N = 1,136)
설사	3%	4%
기관지염	3%	4%
오심	2%	3%
부비강염	2%	3%
두통	1%	1%

3)시판 후 조사

아래 이상반응은 이 약의 시판 후 조사에서 발견된 사항이다. 이 이상반응은 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 이 약 노출과의 관계나 빈도에 대해서 판단하는 것은 불가능 하다.

전신 반응: 열감, 눈꺼풀 및 혀의 부종, 발음 곤란, 혈관부종, 아나필락시스 반응, 아나필락시스 속, 아나필락시스양 반응

피부 및 피하조직 장애: 발진, 두드러기, 다형홍반

위장관계 장애: 구토, 헝기, 혈변, 대장염

정신신경계: 섬망, 이상 행동, 환각

4. 일반적 주의

1) 처방의는 이 약의 사용을 결정 할 때 인플루엔자 약물 감수성 양상 및 치료 효과에 대한 가용한 정보를 고려해야 한다(13.전문가를 위한 정보 (1)약리작용 및 (3)임상시험 정보항 참조).

2) 중증 세균 감염은 인플루엔자 유사 증상으로 시작될 수 있으며 인플루엔자와 동반할 수 있으며 또는 인플루엔자가 진행되는 동안 합병증으로 발생할 수 있다. 이 약은 이런 합병증을 예방할 수 없다. 처방의는 이차 세균 감염에 적절히 조치를 취하고 치료해야 한다.

3) 항인플루엔자 바이러스 약물의 경우, 인과관계는 불명확하지만 투약 후에 이상행동 등의

정신신경증세를 발생한 사례가 보고되고 있다. 소아·청소년에 대해서는 이상행동에 의한 추락 등 만일의 사고를 방지하기 위해 예방적인 대응으로서 본제에 의한 치료가 개시된 후에는 ①이상행동 발생의 염려가 있을 경우, ②자택에서 요양을 할 경우에는 적어도 2일 간은 소아·청소년이 혼자가 되지 않도록 환자·가족에게 설명할 것. 또한, 인플루엔자 뇌증 등에 있어서도 같은 증세가 나타난다는 보고가 있으므로, 상기와 같은 설명을 하여야 한다.

4) 증상발현으로부터 48시간 경과 후 투여를 시작한 환자에 대한 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

5) 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

5. 상호작용

1) 다원자가 양이온을 함유한 약물은 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있어 이 약의 치료 효과가 감소될 수 있다. 다원자가 양이온을 함유한 완하제, 제산제 또는 철, 아연, 셀레늄, 칼슘, 마그네슘을 함유한 경구 보조제는 이 약과 함께 복용하면 안 된다.

2) 이 약 또는 활성대사체(발록사비르)에 대한 다른 약물의 영향:

① P-gp의 억제제인 이트라코나졸은 발록사비르의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 을 각각 1.33배, 1.23배 증가시켰으며 이는 임상적으로 의미있는 변화는 아니었다.

② UGT 효소의 억제제인 프로베네시드는 발록사비르의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 을 각각 21%, 25% 감소시켰으며 이는 임상적으로 의미있는 변화는 아니었다.

3) 다른 약물에 대한 이 약 또는 활성대사체(발록사비르)의 영향:

① 임상적으로 관련 있는 농도의 in vitro 연구에서 이 약, 활성대사체(발록사비르)는 다음의 CYP 또는 UGT 계열의 동질 효소를 억제하지 않았다: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15). 임상적으로 관련 있는 농도의 in vitro 연구에서 이 약 및 발록사비르는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4에 대한 의미있는 유도를 야기하지 않았다. 임상적으로 관련 있는 농도의 in vitro 수송체 연구에서 이 약 및 발록사비르는 유출 수송체(P-gp)를 억제하였다. 이 약은 아니지만 발록사비르는 BCRP를 억제하였다.

② 약한 in vitro 억제 가능성에도 불구하고 in vitro 수송체 연구에 근거했을 때 발록사비르와 이 수송체의 기질인 약물간 관련있는 약동학적 상호작용이 없기 때문에 발록사비르는 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K의 in vitro 억제제로 예상되지 않는다.

③ 이 약의 단회 용량 40mg은 CYP3A4의 기질인 미다졸람의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약 또는 발록사비르가 CYP3A의 기질인 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것임을 시사한다.

④ 이 약의 단회 용량 80mg은 P-gp의 기질인 디곡신의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약 또는 발록사비르가 P-gp의 기질인 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것임을 시사한다.

⑤ 이 약의 단회 용량 80mg은 BCRP의 기질인 로수바스타틴의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 를 각각 18%, 17% 감소시켰으며 이는 임상적으로 의미있는 변화는 아니었다. 이 약 또는 발록사

비르는 BCRP의 기질인 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것이라 예상된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약을 사용한 동물 연구에서 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- 2) 임부에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 임부에 대한 이 약의 잠재적인 위험은 알려지지 않았다. 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않으면 이 약은 임신 중에 투여하지 않는다.
- 3) 이 약은 랫드 또는 토끼에서 기형을 야기하지 않았다. 임신한 토끼에게 이 약의 고용량으로 투여했을 때 유산을 야기한 모체 독성 및 기형은 아니지만 작은 골격계 이상 발생률이 증가하였다(전문가를 위한 정보 4.독성시험 정보항 참조).
- 4) 분만 중 이 약의 안전한 사용은 확립되지 않았다.
- 5) 이 약 및 활성 대사체가 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 1mg/kg 투여했을 때 이 약 또는 대사체가 수유기 랫드의 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약의 수유부에 대한 이익과 유아에 대한 잠재적 위험을 고려해서 수유를 중단할지 또는 이 약을 투여할지 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

만 12세 이상 체중이 40kg 이상인 청소년 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 기타 질환이 없는 만 12세~17세(체중 $\geq 40\text{kg}$) 환자 117명(이 약 76명, 위약 41명)과 인플루엔자 관련 합병증 위험이 높은 만 12세~17세(체중 $\geq 40\text{kg}$) 환자 38명(이 약 21명, 위약 17명)에서 평가되었다. 만 12세 이상 청소년 환자에서 보고된 이상반응은 성인에서와 유사하였다. 만 12세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

인플루엔자 관련 합병증 위험이 높은 환자 대상 임상시험에서 대상자의 약 29%가 만 65세 이상 환자였다. 고령자에서의 안전성 프로파일은 오심을 제외하고 전체 집단과 유사하였다. 오심의 경우 만 65세 이상 고령자에서 6%로 만18~<65세 환자(1%)에서 보다 높았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

중증 간기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 임상시험에서 과량투여된 사례가 보고되지 않았다.
- 2) 이 약에 대해 알려진 특별한 해독제는 없다. 과량투여 시 환자의 징후 및 증상에 근거하여 표준 치료를 시작해야 한다. 이 약은 혈청 단백 결합률이 높기 때문에 투석으로 의미 있게 제거될 가능성은 낮다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용

1) 이 약은 전구약물로 가수분해를 통해 항인플루엔자 활성을 발휘하는 활성 대사물 발록사비르로 전환된다. 발록사비르는 바이러스 RNA 중합효소 복합체의 산성중합효소(PA) 소단위 내 인플루엔자 바이러스 특이 효소인 캡(cap) 의존성 엔도뉴클레아제(CEN)에 작용하여 인플루엔자 바이러스 게놈의 전사를 억제함으로써 인플루엔자 바이러스의 복제를 억제한다. 효소 억제 분석에서 발록사비르의 50% 억제 농도(IC₅₀)는 인플루엔자 A 바이러스의 경우 1.4 ~ 3.1 nmol/L, 인플루엔자 B 바이러스의 경우 4.5 ~ 8.9 nmol/L였다.

2) In vitro 및 In vivo 비임상시험에서 발록사비르는 인플루엔자 A와 B 바이러스에 대해 강력한 항바이러스 활성을 보였다. 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 실험실 균주 및 임상 분리주에 대한 발록사비르의 항바이러스 활성을 MDCK 세포 배양 분석에서 확인하였다. 발록사비르의 50% 유효 농도(EC₅₀) 중앙값은 아형 A/H1N1 균주에 대해 0.73 nmol/L(n=31; 범위: 0.20 ~ 1.85 nmol/L), 아형 A/H3N2 균주에 대해 0.83 nmol/L(n=33; 범위: 0.35 ~ 2.63 nmol/L), B형 균주에 대해 5.97 nmol/L(n=30; 범위: 2.67 ~ 14.23 nmol/L)이었다. MDCK 세포 기반 바이러스 역가 환원 분석에서, 발록사비르의 90% 유효 농도(EC₉₀) 값은 아형 A/H1N1 및 A/H3N2 바이러스에 대해 0.46 ~ 0.98 nmol/L, 조류 아형 A/H5N1 및 A/H7N9 바이러스에 대해 0.80 ~ 3.16 nmol/L, B형 바이러스에 대해 2.21 ~ 6.48 nmol/L 범위 내였다. 세포배양 연구에서의 항바이러스 활성과 사람에서의 임상적 반응 사이에서의 관계는 평가되지 않았다.

3) 내성

세포 배양: 발록사비르 농도를 점진적으로 증가시키며 단계적 세포 배양을 통해 발록사비르에 감수성이 저하된 인플루엔자 A 바이러스를 분리 하였다. 인플루엔자 A 바이러스의 감수성 저하는 바이러스 RNA 중합효소 복합체의 산성중합효소(PA)단백질의 I38T (A/H1N1과 A/H3N2)과 E199G (A/H3N2) 아미노산 치환에 의해 나타났다.

임상 시험: 세포 배양에서 억제 투여와 관련하여 발록사비르의 감수성을 저하시키는 인플루엔자 A와 B 바이러스의 아미노산 치환이 임상시험에서도 관찰되었다(표 1). 임상 1, 2, 3 에서 발록사비르 감수성을 저하시키는 전체 억제투여 관련 아미노산 치환 비율은 각각 2.7% (5/182), 11% (39/370) 및 5.5%(16/290) 이었다.

표1. 발록사비르 감수성 저하와 관련된 억제 투여로 인한 산성중합효소(PA)의 아미노산 치환

인플루엔자 타입/아형	A/H1N1	A/H3N2	B
아미노산 치환	E23K/R, I38F/N/T	E23G/K, A37T, I38M/T, E199G	I38T

치료 이전에 얻은 호흡기 검체에서 확인된 바이러스 중 발록사비르에 감수성 저하를 보이는 억제 투여 관련 치환체는 임상시험에서 관찰된 바 없다. 처방의는 이 약 투여 여부를 결정 할 때, 인플루엔자 바이러스의 약물 감수성 양상 및 치료 효과와 관련한 현재 가능한 정보를 고려하여야 한다.

교차 내성

약물간 다른 바이러스 단백질을 표적으로 하기 때문에, 발록사비르와 뉴라미니다아제 억제제 혹은 발록사비르와 M2 양성자 펌프 억제제(아만타딘 계열)사이의 교차 내성은 예상되지 않는다. 발록사비르는 뉴라미니다아제 H275Y 치환을 보이는 A/H1N1과 A/H5N1 바이러스,

뉴라미니다아제 E119V와 R292K 치환을 보이는 A/H3N2 바이러스, 뉴라미니다아제 R292K 치환을 보이는 A/H7N9 바이러스, R152K와 D198E 치환을 보유한 B형 바이러스를 포함한 뉴라미니다아제 억제제에 내성을 가진 바이러스에 유효하다.

뉴라미니다아제 억제제인 오셀타미비르 역시 발록사비르에 저하된 감수성을 보이는 E23K 혹은 I38F/T PA 치환체를 가진 A/H1N1 바이러스, E23G/K, A37T, I38M/T 혹은 E199G PA 치환체를 가진 A/H3N2 바이러스 및 I38T PA치환체를 가진 B형 바이러스에 활성이 있다. 인플루엔자 바이러스는 발록사비르 감수성을 저하시키는 인플루엔자 바이러스의 PA 아미노산 치환체를 가질 수도 있고 동시에 뉴라미니다아제 억제제 혹은 M2 양성자 펌프 억제제의 내성 관련 치환체를 가질 수도 있다. 임상적으로 유의한 형질학적 교차내성은 밝혀진 바 없다.

(2) 약동학적 정보

- 1) 흡수: 이 약은 전구약물로 경구투여 시 활성대사체인 발록사비르로 전환된다. 이 약 80 mg의 단회 경구 투여 후 발록사비르의 최고 혈장 농도 도달까지의 시간(T_{max})은 공복 상태에서 약 4시간이었다. 이 약의 절대 생체이용률은 확립되지 않았다. 공복 및 식후(지방 150 kcal를 포함하여 약 400 ~ 500 kcal) 상태의 건강한 자원자에게 이 약을 투여하여 수행한 음식-영향 시험에서 발록사비르의 C_{max} 와 AUC가 식후 조건에서 각각 48%와 36% 감소한 것으로 나타났다. T_{max} 는 식후에도 변하지 않았다. 이 약을 음식과 함께 또는 공복에 투여한 인플루엔자 환자 대상의 임상시험에서, 임상적으로 연관된 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
- 2) 분포: In vitro 시험에서, 인간 혈청 단백질(주로 알부민)에 대한 발록사비르의 결합률은 92.9% ~ 93.9%였다. 이 약 80 mg의 단회 경구 투여 후 발록사비르의 겔보기 분포 용적은 백인 시험대상자에서 약 1180L, 일본인 시험대상자에서 647L였다.
- 3) 대사 및 배설: In vitro 시험에서, 이 약에서 발록사비르로의 전환에는 주로 위장관 내강, 장 상피 및 간의 아릴아세트아미드 디아세틸라제가 기여하며, 발록사비르는 주로 UGT1A3, 그리고 부차적으로 CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 확인되었다. 이 약과 발록사비르는 인체에서 주로 대변을 통해 배설되었다.
- 4) 소실: 이 약의 단회 경구 투여 후 발록사비르의 겔보기 말단 소실 반감기($t_{1/2,2}$)는 백인 시험대상자에서 79.1시간, 일본인 시험대상자에서 93.9시간이었다.
- 5) 이 약의 단회 경구 투여 후, 발록사비르는 40 mg ~ 80 mg 용량 범위 내 공복 상태에서 선형 약동학을 보였다.
- 6) 소아: 만 12세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 약동학은 확립되지 않았다.
- 7) 고령자: 만 65세 이상 환자로부터 수집된 약동학 자료에서 발록사비르에 대한 약물 노출은 \geq 만 12 ~ 64세 환자의 경우와 유사한 것으로 나타났다.
- 8) 신장애 환자: 이 약 또는 발록사비르의 약동학에 대한 신장애의 영향은 평가되지 않았다. 신장애는 이 약 또는 발록사비르의 소실을 변화시키지 않을 것으로 예상된다. 신장 배설은 이 약 또는 발록사비르의 주요 소실 경로는 아니다. 집단 약동학 분석에서 크레아티닌 청소율(CrCl) 50mL/min 이상인 환자에서 신기능은 발록사비르의 약동학에 임상적 의미있는 영향을 미치지 않았다. 중증 신장애 환자에서 이 약 또는 이 약의 활성대사체(발록사비르)에 대한 약동학은 평가되지 않았다.

9) 간장애 환자: 중등도 간장애(Child-Pugh class B) 환자에서 건강한 대조군 대비 발록사비르의 C_{max} 및 AUC 기하평균비(90% 신뢰구간)는 각각 0.80(0.50 ~ 1.28) 및 1.12(0.78 ~ 1.61)이었다. 간 기능이 정상인 대조군 대비 중등도 간장애(Child-Pugh class B) 환자에서 임상적으로 의미있는 발록사비르의 약동학적 차이가 관찰되지 않았으므로, 경증 또는 중등도 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서의 약동학은 평가되지 않았다.

10) 체중: 집단 약동학 분석에 기초하여, 체중은 유의한 공변량인 것으로 확인되었다. 성인에게 제안된 용량은 체중 40 kg ~ <80 kg 시험대상자의 경우 40 mg, ≥ 80 kg인 시험대상자의 경우 80 mg이다.

11) 성별: 집단 약동학 분석에서, 발록사비르의 약동학에 대한 임상적으로 의미있는 성별의 영향은 확인되지 않았다.

12) 인종: 집단 약동학 분석에서 인종은 체중과 발록사비르의 CL/F에 대한 공변량인 것으로 확인되었으나 권장용량으로 투여 시 임상적 의미있는 영향은 아니었다.

(3) 임상시험 정보

1) 시험1(1601T0831시험): 시험1은 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년 환자(연령 ≥ 만 12세 ~ ≤ 64세, 체중 ≥ 40kg)를 대상으로 위약 또는 오셀타미비르와 비교한 이 약의 단회 경구 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 및 활성 대조 임상시험이다.

총 1436명의 환자가 2016~2017년 북반구 인플루엔자 시즌에 무작위 배정되어 투여를 받았다. 환자들은 체중(각각 <80kg 또는 ≥ 80kg)에 따라 이 약 40 mg 또는 80 mg, 위약 또는 5일간 오셀타미비르 75 mg 1일 2회(연령이 >20세인 경우) 투여에 무작위 배정되었다. 환자는 액와 체온 38°C 이상이고 최소 한 가지 이상의 중등도 내지 중증의 호흡기 증상(기침, 인후통, 또는 코막힘) 및 최소 한 가지 이상의 중등도 내지 중증의 전신 증상(두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 또는 피로)이 있었으며 인플루엔자 증상 발현 48시간 이내 치료받았다. 무작위 배정된 환자의 연령 중앙값은 34세(범위 만 12~64세)였고 만 20세 이하는 11%였으며 78%가 아시아인이었고, 남성은 54%, 여성은 46%였다. 유효성 분석은 무작위 배정된 1436명 중 RT-PCR로 인플루엔자 바이러스 감염 확진된 환자 1062명을 대상으로 수행되었다(이 약 투여군 455명, 위약 투여군 230명, 오셀타미비르 투여군 377명). 유효성 분석군에서 A/H3 아형은 90%, B형은 9%, A/H1N1 아형은 2%였다. 1차 유효성 평가변수는 7가지 증상(기침, 인후통, 코막힘, 두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증 또는 피로) 해소까지의 시간이었다. 1차 유효성 평가 결과 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표2 참조).

표 2. 기타 질환이 없는 건강한 환자에서 증상 해소까지의 시간(이 약 vs 위약)

증상 해소까지의 시간 (중간값[시간])			
이 약40/80 mg (95% CI) N=455	위약 (95% CI) N=230	이 약과 위약 간의 차이 (차이에 대한 95% CI)	P-value
53.7 (49.5, 58.5)	80.2 (72.6, 87.1)	-26.5 (-35.8, -17.8)	< 0.0001

CI: 신뢰구간

만 20세 이상 환자에서 이 약 투여군을 오셀타미비르군과 비교했을 때는 증상 해소까지의 시간에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 53.5시간 vs 53.8시간) (표 3 참조).

표 3. 기타 질환이 없는 건강한 환자(≥ 만 20세)에서 증상 해소까지의 시간(이 약 vs 오셀타미비르)

증상 해소까지의 시간 (중간값[시간])			
이 약 40/80 mg (95% CI) N=375	오셀타미비르 (95% CI) N=377	이 약과 오셀타미비르 간의 차 이 (차이에 대한 95% CI)	P-value
53.5 (48.0, 58.5)	53.8 (50.2, 56.4)	-0.3 (-6.6, 6.6)	0.7560

CI: 신뢰구간

2) 시험2(1602T0832 시험): 시험2는 인플루엔자 관련 합병증(예: 천식 또는 만성 폐질환, 내분비장애, 심장 질환, 연령 ≥ 만 65세, 대사장애, 병적 비만) 위험이 높은 인플루엔자 바이러스 감염 성인 및 청소년 시험대상자(연령 ≥ 만 12 세, 체중 ≥ 40kg)를 대상으로 위약 또는 오셀타미비르 대비 이 약 단회 경구 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 설계된 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 및 활성 대조 임상시험이다.

총 2182명의 환자가 체중에 따라 이 약 40 mg 또는 80 mg(체중 40 ~ <80 kg 환자의 경우 40 mg, 체중 ≥ 80 kg 환자의 경우 80 mg 투여) 경구 단회 투여, 오셀타미비르 75 mg 5일간 1일 2회 투여, 또는 위약 투여에 무작위 배정되었다. 환자는 액와 체온 38°C 이상이고 최소 한 가지 이상의 중등도 내지 중증의 호흡기 증상(기침, 인후통, 또는 코막힘) 및 최소 한 가지 이상의 중등도 내지 중증의 전신 증상(두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 또는 피로)가 있었으며 인플루엔자 증상 발현 48시간 이내 치료받았다. 무작위 배정된 환자의 연령 중앙값은 52세(범위 만 12~93세)였고 만 18세 이하는 3%였으며 28%가 아시아인이었고, 남성은 43%, 여성은 57%였다. 유효성 분석은 무작위 배정된 2182명 중 RT-PCR로 인플루엔자 바이러스 감염 확진된 환자 1158명을 대상으로 수행되었다(이 약 투여군 385명, 위약 투여군 385명, 오셀타미비르 투여군 388명). 유효성 분석군에서 A/H3 아형은 50%, B형은 43%, A/H1N1 아형은 7%였다. 1차 유효성 평가변수는 7가지 증상(기침, 인후통, 코막힘, 두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증 또는 피로) 개선(새로운 증상의 해소, 인플루엔자 바이러스 감염으로 악화된 기존 증상의 개선)까지의 시간이었다. 1차 유효성 평가 결과 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표4 참조).

표 4. 인플루엔자 증상 개선까지의 시간(이 약 vs 위약)

인플루엔자 증상 개선까지의 시간 (중간값[시간])			
이 약 40/80 mg (95% CI) N=385	위약 (95% CI) N=385	이 약과 위약 간의 차이 (차이에 대한 95% CI)	P-value
73.2 (67.5, 85.1)	102.3 (92.7, 113.1)	-29.1 (-42.8, -14.6)	< 0.0001

CI: 신뢰구간

이 약을 오셀타미비르군과 비교했을 때, 증상 개선까지의 시간에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 73.2시간 vs 81.0시간) (표 5 참조).

표 5. 인플루엔자 증상 개선까지의 시간(이 약 vs 오셀타미비르)

인플루엔자 증상 개선까지의 시간 (중간값[시간])			
이 약 40/80 mg (95% CI) N=385	오셀타미비르 (95% CI) N=388	이 약과 오셀타미비르 간의 차 이 (차이에 대한 95% CI)	P-value
73.2 (67.5, 85.1)	81.0 (69.4, 91.5)	-7.7 (-22.7, 7.9)	0.8347

CI: 신뢰구간

(4) 독성시험 정보

- 1) 발암성: 이 약에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.
- 2) 유전 독성: 이 약 및 그 활성대사체인 발록사비르는 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 배양한 포유류 세포를 이용한 소핵 시험에서 음성이었으며, 이 약은 in vivo 설치류 소핵 시험에서 음성이었다.
- 3) 수태능 장애: 이 약은 AUC_{0-24hr} 기준 인체 노출량의 5배에 해당하는 최대 1000 mg/kg/day 용량으로 수컷 및 암컷 랫드에 경구로 투여했을 때 수태능에 영향을 미치지 않았다.
- 4) 생식 독성: 이 약은 랫드나 토끼에서 기형을 유발하지 않았다. 임신 제6일부터 17일까지 매일 투여한 랫드 대상의 발록사비르 마르복실에 대한 경구 배태아 발생 시험에서 AUC_{0-24hr} 기준 인체 노출량의 5배에 해당하는 시험한 최고 용량인 1000 mg/kg/day까지 모체 또는 태아 독성에 대한 징후가 나타나지 않았다.

토끼에서, 1000 mg/kg/day 용량 수준은 모체 독성을 유발하여 19마리 중 2마리에서 유산을 초래했으며, 골격 변이(경추 늑골)가 있는 태아 발생률을 증가시켰으나 기형은 유발하지 않았다. 이러한 사소한 골격 변이는 인접 경추 돌기 성장 중 재흡수된다. 토끼에서 100 mg/kg/day 용량(AUC_{0-24hr} 기준 인체 노출량의 7배와 동등)에서 유해한 영향을 보이지 않았다.

랫드 대상 출생 전후 시험에서 모체 AUC_{0-24hr} 기준 인체 노출량의 5배에 해당하는 시험한 최고 용량인 1000 mg/kg/day까지 어미와 새끼에서 약물과 관련한 유해 소견이 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 발록사비르마르복실

등록번호 : 수188-4-ND

제조소명칭 및 소재지 :

. Shionogi Pharma Co.Ltd., Tokushima Plant, 224-20, Hiraishiebisuno, Kawauchi cho, Tokushima, Tokushima 771-0132, Japan

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

2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임.

- 재심사 기간 : 2019.11.22. ~ 2025.11.21.(6년)

- 재심사 신청기간 : 2025.11.22. ~ 2026.02.21.

3. 「신약 등의 재심사 기준」 (식품의약품안전처고시)을 준수할 것.

4. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단-9539, 2019.11.22.) 받은 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	2019.03.07.	2019.03.07.	2019.03.07.	2019.03.07.	2019.02.27.
보완요청 일자	2019.05.23.	2019.05.17.	2019.05.22.	2019.06.14.	2019.05.17.
보완접수 일자	2019.10.14.	2019.10.14.	2019.10.14.	2019.08.14.	2019.08.14.
최종처리 일자	2019.11.22.	2019.11.04.	2019.11.20.	2019.08.27.	2019.11.22.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

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

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 인플루엔자 치료제의 새로운 작용기전의 신물질로서 ‘12세 이상 환자의 인플루엔자 치료’에 대하여 신약 품목 허가 신청하였음.

- 주성분인 발록사비르 마르복실은 전구약물로서 가수분해되어 활성형인 발록사비르로 전환됨.
- 인플루엔자 감염 치료에 대한 국내 기허가품목으로 오셀타미비르, 페라미비르, 자나미비르가 있음.
- 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 다른 면에서 정상인 인플루엔자 바이러스 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0831)에서 1차 유효성 평가변수인 7가지 인플루엔자 증상 해소까지 시간에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 오셀타미비르와는 유사한 수준을 보였으며 인플루엔자 합병증이 높은 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0832)에서 1차 유효성 평가변수인 7가지 증상 개선까지 시간에 대하여 대비 우월성을 입증하였으며, 오셀타미비르와는 유사한 수준을 보임으로써 신청 약물의 인플루엔자 치료(A형 및 B형)에 대한 안전성 및 유효성은 타당하게 입증되었음.
- 용법용량 설정은 2상 용량 탐색 시험에서 여러 용량에서의 발록사비르의 TTAS, viral shedding에 최적의 용량으로 40mg이 설정되었으며 체중 기반 투여시 아시아인과 비아시아인에서의 노출도가 유사한 수준에 도달할 것으로 예측됨에 따라 80kg 기준 체중 기반 용량 설정을 하였으며 이는 집단 약동학, 3상 임상시험 결과 등을 고려하였을 때 타당함.
- 비임상시험 및 임상시험에서 이 약의 감수성을 감소시키는 치환체로 I38이 있었으며 해당 치환체가 있을 경우 유효성 감소와 연관이 있었음.
- 전반적으로 안전성 프로파일은 내약성이 좋았으며, 고위험 환자에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. 두 편의 핵심임상시험(0831, 0832)에서 조플루자정 투여군에서 5% 이상에서 보고된 이상반응은 없었으며 어느 군에서든 2% 이상에서 보고된 AE로는 기관지염, 부비동염, 오심, 설사 등이었음.
- 비임상시험자료는 신청약물이 단회 투여됨을 고려하였을 때 허가에 적합하게 수행되었음. 생식발생 독성시험에서 임신한 토끼에 고용량 투여시 유산을 야기한 모체 독성 및 작은 골격계 이상 발생률이 증가하였음.
- 식이영향과 관련하여 이 약의 식이영향 약동학 평가 결과, 핵심임상시험에서 식이에 상관없이 투여하여 식전, 식간, 식후의 유효성 결과를고려하였을 때 식사와 상관없이 투여 가능할 것으로 사료됨. 원숭이 대상 비임상시험에서 금속이온(마그네슘과 알루미늄 혼합물, 칼슘, 철 또는 금속 이온의 혼합물과 함께 투여시 단독투여시 보다 발록사비르의 노출도는 감소하였으며 이 약의 구조식을 고려하였을 때 금속이온에 결합하여 킬레이트를 형성하여 용해도와 투과도가 감소할 수 있으므로 이러한 금속이온과의 투여는 피할 필요가 있음.
- 한국인에서 약동학 및 안전성, 민족적 감수성 영향, 외적 요인, 약동학 및 약력학 상관성을 전반적으로 검토한 결과 신청 약물은 단회 경구투여되며, 약동학-약력학 상관성의 규명, 인종간 약동학의 유사성, 좋은 내약성, 인종 및 지역간 외적 요인이 미치는 영향이 적은 점을 고려하였을 때 한국인에서의 안전성 및 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 사료되며 한국인에서 용량 조절없이 투여하는 것은 타당할 것으로 사료됨.
- 위해성 관리계획과 관련하여 항인플루엔자 치료제의 잠재적 위해성으로 ‘정신신경계 이상’ 설정이 필요하며 위해성 완화 조치로 첨부문서, 일반적 감시 및 시판후조사계획을 설정하였음.
- 40mg 제형은 20mg 제형과 비교용출시험으로 동등성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 해당사항없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전 : cap 의존성 엔도뉴클레아제(CEN) 억제제
- 기타 약물의 간단한 설명 : 발록사비르 마르복실은 전구약물로 가수분해 되어 활성형인 발록사비르로 전환됨.
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 새로운 기전의 인플루엔자 치료제로 단회투여함

1.2. 기원 및 개발경위

- 발록사비르 마르복실은 전구약물로 가수분해되어 활성형인 발록사비르로 전환된다.
- 활성형인 발록사비르는 인플루엔자 바이러스의 복제에 필요한 캡-의존성 엔도뉴클레아제 활성을 선택적으로 억제하고, 비임상 약리학 유효성 시험에서 바이러스 복제에 대해 억제 효과를 보였다.
- 발록사비르 마르복실에 대한 임상 개발 프로그램은 11건의 제1상 임상시험, 2건의 급성 비복합성 인플루엔자 성인 환자에서 pivotal 임상시험(청소년 포함 1건), 1건의 급성 비복합성 인플루엔자 소아 환자에서 임상시험으로 구성된다. pivotal 임상시험은 이중-눈가림, 위약-대조, 및 양성대조약(오셀타미비르), 청소년과 성인에서의 제3상 임상시험 (T0831)과 이중-눈가림, 위약-대조, 성인에서 제 2상 시험 (T0821)이 포함된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 인플루엔자는 온대 기후에서 거의 매년 겨울에, 열대 기후에서 1 년 내내 다양한 중증도로 발생하는 A 형 및 B 형 인플루엔자 바이러스 감염에 의해 초래되는 급성 열병이다. 어떤 감염은 증상이 없을 수도 있지만, 인플루엔자에 의해 초래되는 병은 갑작스런 고열, 오한, 탈진, 피로, 인후염/인두염, 두통, 근육통, 마른 기침, 비염, 경부 림프절병, 및 결막염으로 규명된다. 결막염, 비염, 및 위장관 증상은 성인보다 소아 및 청소년에서 더 흔하다. 일반적으로, 노출 후 48 시간에 증상적 질환이 발생하고, 치료되지 않은 개인에서 감염 후 4 일째 또는 5 일째에 방출된 바이러스의 피크가 일어나고, 감염된 바이러스는 1 일에서 7 일 동안 분리될 수 있다.
- 중증 질환으로 이어지는 인플루엔자 감염의 합병증에는 호흡기 부전 및 사망으로 이어질 수 있는 원발성 바이러스 폐렴, 질환의 이환율 및 사망률의 상당부분을 차지하는 세균성 중복감염, 천식이나 만성 폐질환과 같은 기저 질환의 보상기전상실이 포함된다. 인플루엔자는 무증상성 감염에서 치사성 감염까지 호흡기 질환의 넓은 스펙트럼의 중증도를 유발할 수 있다. 인플루엔자 감염은 숙주 및 질환 인자로 정의될 수 있다. 숙주 인자에 는 합병증 또는 중증 질환의 위험을 증가시키는 기저의 병발질환의 존재 유무가 포함된다.
- 인플루엔자 감염 중증도는 양성의 자가-제한 질환의 외래 환자를 의미하는 급성 단순 또는 입원이 요구되는 “중증” 또는 복합 감염으로 정의될 수 있다. 중증 감염은 종종 인플루엔자 바이러스가 폐로 직접 침투하는 폐렴 인플루엔자의 발생, 이차성 세균 감염 또는 기저의 만성적 의학 상태의 보상기전상실을 반영한다.
- 인플루엔자 예방을 위한 주요 공중 보건 관리 조치는 예방접종이고, 현재 미국 및 여러 선진국에서 6 개월 이상 연령의 모든 개인에게 권장되고 있다.
- 항바이러스 약제로는 M2 억제제로 아만타딘 및 리만타딘이 있으며 국내 허가받은 뉴라미다제 억제제로 자나미비르, 오셀타미비르 및 페라미비르가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청 품목은 인플루엔자에 대하여 단회용량 투여로만 임상시험을 수행하여 장기 투여에 대한 평가는 수행되지 않았다. 인플루엔자의 장기간 치료 도는 다른 적응증에는 사용되지 않는다.
- 임상시험 전반적으로 발록사비르 마르복실의 내약성은 좋았다.
- 기존 인플루엔자 치료제에서 정신신경계 이상이 보고되었으며 이는 신청 약물에서도 잠재적 위해성으로 고려된다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

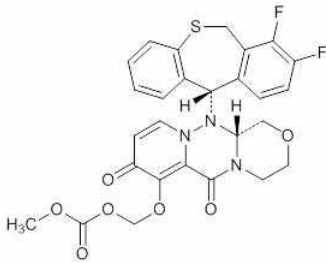
- 국내 임상시험계획 승인 이력 있음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 발록사비르마르복실
- 일반명 : Baloxavir Marboxil
- 분자식 : $C_{27}H_{23}F_2N_3O_7S$ (M.W. 571.55)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- | | | |
|---|------------------|--|
| ■ 성상 | ■ 확인시험 | 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 | ■ 잔류용매시험 | <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) |
| ■ 건조감량/강열감량/수분 | ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 | |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 | ■ 기타시험(입자도) | ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다 | | |

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- | | | |
|---|-----------|---|
| ■ 성상 | ■ 확인시험 | 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) | ■ 건조감량/수분 | |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 함량시험 | <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

제제시험

- 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
- 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
- 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
- 알코올수시험 □ 엔도독신/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

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30°C/65% RH	Double LDPE bags	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		유의적인 변화 없고, 기준 내 적합함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	Al 블리스터	기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		유의적인 변화 없고, 기준 내 적합함
광안정성	전체 1.2 million lux·hr UV 200 watts hrs/m ² 이상	노출/차광 대조	안정함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온(1 ~ 30°C)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복투여독성	랫드	po	2주	0, 20, 200, 2000	○
			4주	0, 20, 200, 2000	○
	원숭이	po	2주	0, 20, 60, 200	○
			2주	0, 3, 10	○
			4주	0, 1, 10, 100	○
유전독성	복귀	Salmonella	in vitro	~5000ug/plate (-S9)	○

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	
시험	돌연변이	<i>typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>		~313ug/plate (+S9)	○	
				~78.1ug/plate (-S9, S-033447) ~313ug/plate (+S9, S-033447)		
	염색체 이상	Human lymphoblast cell line	<i>in vitro</i>	~120ug/mL (-S9, 3 또는 24hr) ~72ug/mL (+S9, 3hr)	○	
				~160ug/mL (-S9, 3 또는 24hr, S-033447) ~160ug/mL (+S9, 3hr, S-033447)	○	
소핵	랫드	po	2일	0, 500, 1000, 2000	○	
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드(M/F)	po		0, 20, 200, <u>1000</u>	○
	Seg II	랫드	po	GD6-GD17	0, 20, 200, <u>1000</u>	○
		토끼	po	GD7-GD19	0, 30, <u>100</u> , 1000	○
	Seg III	랫드	po	GD6-LD20	0, 20, 200, <u>1000</u>	○
juvenile	랫드	po	40일	0, 20, 200, <u>1000</u>	○	
광독성	마우스	po, ip	단회	0, <u>1000</u> (po), 10, 30, <u>100</u> (ip)	○	
PT/APTT 연장에 대한 Vit K 영향	랫드	po	2주	S-033188/Vitamin K: 0/0, 2000/0, 2000/0.3	○	
출발물질, 유연물질 유전독성	Bacteria/ <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>in vitro</i>		(16가지 물질) ~5000 μ g/plate	○	

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 및 원숭이 대상 2주 반복투여독성시험에서 급성 독성 평가한 결과 랫드에서 최대 2000mg/kg까지 경구 투여시 사망, 빈사상태 및 어떤 급성 독성 증상을 시사하는 임상징후는 관찰되지 않았다. 원숭이에서 최대 200mg/kg까지 경구 투여시 사망 및 빈사상태가 유발되지 않았으며 첫 번째 용량 투여 후 급성 독성을 시사하는 어떠한 징후도 보이지 않았다. 원숭이 대상 심혈관 시험에서 200, 400mg/kg 용량으로 경구투여 시 모든 용량에서 단회 경구 투여 후 무른 변과 설사가 관찰되었으며, 400 mg/kg에서 구토가 발생했지만 사망 및 빈사상태는 관찰되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫드 대상 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 20, 200, 또는 2000 mg/kg/day 용량으로 2주간 1일 1회 경구로 투여했다. 사망례는 없었다. 소변 분석에서, 200 mg/kg/day 이상 용량군의 수컷에서 케톤체(ketone body) 증가가 관찰되었고, 2000 mg/kg/day군의 암컷에서 비중 및 단백질 증가가 관찰되었다. 혈액 화학 및 조직병리에서는 관련된 변화가 검출되지 않았다. 눈 검사에서 발록사비르 마르복실과 관련한 변화는 없었다. 2000 mg/kg/day의 수컷과 암컷에서 혈액학 검사에서, 적혈구 매개변수(적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 헤마토크리트) 감소가 관찰되었으나 경증(대조군 대비 최대에서 약 5%)이었으며 망상적혈구 수의 변화는 없었다. PT 및 APTT의 연장(대조군 대비 PT 약 1.3 ~ 2.4배, APTT 약 1.2 ~ 1.6배)이 200 mg/kg/day 이상의 수컷과 암컷에서 관찰되었다. 비타민 K 병용의 영향을 평가한 추가 시험에서 발록사비르 마르복실과 비타민 K1을 동시에 투여한 군에서는 PT 또는 APTT가 연장되지 않았다. 비공복 상태에서는 공복 상태 대비 PT와 APTT 연장이 단축되었다. 이러한 결과는 비타민 K 보충하에서는 발록사비르 마르복실 투여 후 PT 및 APTT 연장이 발생하지 않았음을 나타낸다. 따라서 인체에서 발록사비르 마르복실로 유도되는 PT 및 APTT 연장은 우려 정도가 낮다. 혈액

학 및 혈액 화학 검사에서, 염증 관찰 소견(섬유소원[Fbg], 총 단백질[T.Pro] 및 PLT 증가, 알부민/글로불린 비[A/G 비] 감소)이 모든 용량의 수컷과 암컷에서 관찰되었으나 염증과 관련한 조직병리학적 변화는 어떤 조직/기관에서도 관찰되지 않았다. 200 mg/kg/day 이상의 암컷에서 약간의 아밀라아제 증가가 관찰되었으며, 이는 췌장을 포함한 관련 조직에서 어떤 조직병리학적 변화도 동반하지 않았다. 200 mg/kg/day 이상의 수컷과 암컷에서 간 무게 증가, 간세포 비대, 갑상선 소포 상피 증식, 뇌하수체 내 호염기성 세포 비대가 관찰되었다. 랫드의 갑상선 및 뇌하수체에서의 변화는 랫드의 특이적인 변화이며 사람에서는 발생할 가능성이 거의 없는 것으로 판단된다. 간세포 비대와 ALT 상승이 관찰되었으나, 이러한 변화는 약물 대사 효소의 유도과 관련된 적응적 변화로 인해 발생하는 것으로 잘 알려져 있으므로 이러한 변화는 유해하지 않은 것으로 판단되었다. 모든 용량군에서 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 정량 하한 미만(<0.00500ug/mL)이었다. NOAEL 2000mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서 임상용량에서의 노출도의 2배 이상)

- 랫드 대상 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 20, 200, 또는 2000 mg/kg/day 용량으로 4주간 1일 1회 경구로 투여했다. 연구 기간 전반에서 사망은 발생하지 않았다. 눈 검사 및 소변 분석에서는 발록사비르 마르복실과 관련한 변화가 보이지 않았다. PT 및 APTT의 연장(대조군 대비 PT 약 1.2 ~ 1.8배, APTT 약 1.2 ~1.4배)이 200 mg/kg/day 이상의 수컷과 암컷에서 관찰되었다. 혈액학 및 혈액 화학 검사에서, 염증 관찰 소견(Fbg, T.Pro 및 PLT 증가, A/G 비 감소)이 200 mg/kg/day 이상의 수컷과 암컷에서 관찰되었으나 조직/기관에서도 염증과 관련한 조직병리학적 변화는 없었다. 200 mg/kg/day 이상의 암컷에서 약간의 AMY 증가가 관찰되었으며, 이는 췌장을 포함한 관련 조직에서 어떤 조직병리학적 변화도 동반하지 않았다. 200 mg/kg/day 이상의 수컷과 암컷에서, 간 무게 증가, 갑상선 소포 상피 증식, 갑상선 콜로이드 감소, 뇌하수체 내 호염기성 세포 비대가 관찰되었다. 2000 mg/kg/day의 수컷과 암컷에서 간세포 비대가 관찰되었다. 이는 랫드 대상 2주 반복 투여 경구 독성 시험에서와 같이 간에서의 변화는 부차적인 것이거나 CYP2B,CYP3A 및 UGT의 활성 증가와 관련된 보상적 변화였다. 모든 용량의 수컷과 암컷에서 간세포의 미미한 또는 경도의 지방 변화가 관찰되었다. 대조군에서도 유사한 변화가 관찰되었으며, 변성 및 괴사와 같은 퇴행성 변화는 동반되지 않았다. 2000 mg/kg/day의 암컷에서 총 콜레스테롤(T.Cho)의 증가가 관찰되었다. 발록사비르 마르복실은 T3/T4의 제거를 증가시켜 T3/T4의 혈장 농도를 감소시키며, 그로 인해 콜레스테롤의 대사를 억제할 수 있는 것으로 나타났다. 혈액학, 혈액 화학, 조직병리에서 관찰된 변화의 빈도와 중증도는 2주 랫드 반복 투여 경구 독성 시험에서의 변화와 유사했다. 연장 반복 투여 중 변화의 정도가 악화되지 않았다. NOAEL 2000mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서 임상용량에서의 노출도의 2배 이상)
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 20, 60, 또는 200 mg/kg/day 용량으로 2주간 1일 1회 경구로 투여했다. 연구 기간 전반에서 사망은 발생하지 않았다. 4 ~ 14일에 200 mg/kg/day의 수컷과 암컷에서 구토가 때로 발생했다. 7일과 14일의 혈액 화학 검사에서, 20 mg/kg/day의 수컷 3마리 중 1마리와 암컷 3마리 중 1마리에서 ALT, GLDH, LAP, GGT의 상승(베이스라인 값의 약 1.5 ~ 10배)이 관찰되었다. 7일과 14일 사이에서 변화 정도는 실질적인 차이가 없었다. 7일에 20 mg/kg/day의 암컷 3마리 중 1마리에서 GLDH 상승(베이스라인 값의 약 5배)이 관찰되었다. 60 mg/kg/day 이상 용량의 수컷과 암컷 모두에서 AST, ALT, LAP, GGT, GLDH, 총 담즙산(TBA) 상승(베이스라인 값의 약 2 ~ 40 배)이 관찰되었다. 알칼린 포스파타아제(ALP), T.Bil, 직접 빌리루빈(D.Bil), 인지질, T.Cho, 트리글리세라이드의 상승이 200 mg/kg/day의 일부 동물에서 관찰되었다. 연장 반복 투여(제7 ~ 14일) 중 변화의 정도가 악화되지 않았다. 효소의 상승 수준은 회복기 제1주부터 회복되거나 회복 경향을 보였다. 회복기 종료 시, 수컷과 암컷의 LAP 값과 암컷의 ALP, GGT, D.Bil 값은 회복 경향을 보였으며 다른 검사 매개변수는 회복되었다. 또한 조직병리검사서 동물의 간 또는 담낭에는 변화가 없었다. NOAEL < 20 mg/kg/day
- 원숭이 대상 보충 시험에서 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 3 또는 10 mg/kg/day 용량으로 2주간 1

일 1회 경구투여하였다. 전체 시험 기간에서 사망은 발생하지 않았다. 임상 관찰, 체중 및 사료 섭취에서 변화가 감지되지 않았다. 7일과 14일에서의 혈액 화학 검사에서 10 mg/kg/day의 어떤 수컷 또는 암컷 동물에서도 변화가 감지되지 않았다. 3 mg/kg/day 투여군의 암컷 1마리(성별 당 3마리)는 해당 베이스라인 값 대비 AST, ALT 및 GLDH의 2~30배 증가를 보였다. 이전 시험에서 20 mg/kg/day 이상 용량에서도 유사한 변화가 보고되어 이러한 변화가 발록사비르 마르복실로 인해 유발되었음을 배제할 수 없으나 1마리에서만 관찰되었고 용량의존적이지 않아 우발적 가능성도 있다. NOAEL 10mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서 임상 권장용량에서의 노출도의 2.5배 이상)

- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 1, 10, 또는 100 mg/kg/day 용량으로 4주간 1일 1회 경구로 투여했다. 연구 기간 전반에서 사망은 발생하지 않았다. 7, 14, 21, 27일의 혈액 화학 검사에서 AST, ALT, GLDH, LAP, GGT 상승이 100 mg/kg/day의 모든 수컷과 암컷 5마리 중 3마리에서 관찰되었다. 효소 상승 수치는 회복기 제1주부터 회복 경향을 보였으며 회복기 종료 시점에는 회복되었다. 제21일 10 mg/kg/day의 수컷 3마리 중 1마리에서 ALT 및 GLDH의 상승이 관찰되었으나 27일에는 이러한 상승이 사라졌다. 발록사비르 마르복실과 관련이 있는 임상 관찰, 체중, 사료 섭취, 눈 검사, ECG, 소변 분석, 혈액학, 기관 무게, 육안 병리 및 조직 병리에서의 변화는 감지되지 않았다. 모든 용량군에서 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 정량한계 미만($< 0.00500 \mu\text{g/mL}$)이었다. NOAEL 10 mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서의 임상 권장용량 투여시 노출도의 1.8배 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 발록사비르 마르복실은 박테리아 복귀돌연변이 시험에서 음성, 염색체이상시험에서 음성, in vivo 랫드 소핵시험에는 음성이었다. 활성 성분인 발록사비르에 대한 염색체이상시험에서 염색체 이상 유발성은 없었다.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드의 수태능 및 초기배 발생시험에서, 발록사비르 마르복실 0(대조군), 20, 200 또는 1000 mg/kg/day을 암컷 및 수컷에 경구투여하였으며 수컷의 체중, 사료 섭취, 육안 병리, 생식기관 무게, 고환 내 정자 수, 암컷의 체중, 육안 병리, 생식기관 무게, 발정 주기에서 발록사비르 마르복실과 관련이 있는 변화는 관찰되지 않았다. 또한 모든 군에서 교미 지수, 수태능 지수, 교미 간격, 황체 수, 착상 및 생존 배아, 착상 전후 소실물에서도 발록사비르 마르복실과 관련이 있는 변화가 확인되지 않았다. NOAEL 1000mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 임상적으로 계획된 인체 용량에서의 값 대비 약 4.2배 해당)

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- 임신한 랫드 대상으로 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 20, 200, 또는 1000 mg/kg/day 용량으로 G6부터 G17까지 1일 1회 경구로 투여했다. 육안 병리, 황체 수, 착상 수 및 착상 전 소실물에서 발록사비르 마르복실과 관련한 변화는 관찰되지 않았다. 생존 태아 수, 착상 후 소실물, 성별 비, 태아 체중 및 태반 무게에서 발록사비르 마르복실과 관련이 있는 변화가 확인되지 않았다. 또한 생존 태아의 외관, 태반, 내장 및 골격 형태에서도 발록사비르 마르복실과 관련이 있는 변화가 없었다. NOAEL 1000 mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 임상적으로 계획된 인체 용량에서의 값 대비 약 4.2배 해당)
- 임신한 토끼 대상으로 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 30, 100 또는 1000 mg/kg/day 용량으로 G7부터 G19까지 1일 1회 경구로 투여했다. 시험 전반적으로 기형유발성이 관찰되지는 않았지만, 1000 mg/kg/day에서 모체의 사료 섭취 감소를 동반한 체중 증가 감소와 유산이 관찰되었고 태아에서 추

가 경추 늑골 발생률이 증가했다. NOAEL 100 mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서의 임상 권장용량 투여시 노출도의 약 5.4배 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 임신한 랫드 대상으로 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 20, 200 또는 1000 mg/kg/day 용량으로 G6부터 수유일(L) 20일까지 1일 1회 경구로 투여했다. F0 모체의 임상 관찰, 체중, 사료 섭취, 임신 기간, 임신 지수, 분만 지수, 육안 병리, 착상 수에서 발록사비르 마르복실과 관련된 변화는 감지되지 않았다. 이유 전 F1 새끼에서 생존력, 외관 형태, 성별 비, 임상 관찰, 기능 및 신체적 발달, 육안 병리에서 발록사비르 마르복실과 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 이유 후 F1 새끼의 이유 지수, 생존력, 임상 관찰, 체중, 사료 섭취, 행동 기능, 학습 검사, 생식기 발달, 발정 주기, 교미, 수태능, 육안 병리, 황체 수, 착상, 생존 배아, 착상 전 소실률, 착상 후 소실률에서 발록사비르 마르복실과 관련된 변화는 없었다. 일부 F1 동물에서 한쪽 안구에서의 진한 빨간색 변색과 비대와 동물에서 안구의 혼탁, 팽창 및 거친 소견이 관찰되었으나 임상 관찰에서 관찰된 출혈의 발생률이 낮았으며(200 및 1000 mg/kg/day에서 각각 1.1%와 2.4%), 다른 군의 다른 어떤 F1 새끼에 대한 눈 검사에서도 이상이 없었고 출혈은 안구에 이상이 있었던 모든 F1 새끼에서 관찰되었으며, 어린 랫드 대상 반복 투여 독성 시험에서 이 시험의 200 및 1000 mg/kg 군 F1 새끼 대비 노출 수준이 현저히 높다고 추정되는 어떤 동물에서도 안구 또는 안구내 출혈에서 발록사비르 마르복실과 관련이 있는 이상이 관찰되지 않아 F1에서 나타난 전방 출혈에 기인한 임상 소견과 병리소견은 약물 관련이 있다고 간주되지 않았다. NOAEL 1000 mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서의 임상 권장용량 투여시 노출도의 약 4.2배 해당)

4.2.4.4. 어린 동물 (신약만 해당)

- 랫드 대상으로 발록사비르 마르복실을 0(대조군), 20, 200, 또는 1000 mg/kg/day 용량으로 10일령부터 49일령까지 QD 경구로 투여했다. 연구기간 전반에서 사망례 없었다. 일부 검사에서 발록사비르 마르복실과 관련된 변화가 확인되었으나 이러한 변화는 중증도가 경증이거나 임상 또는 조직병리학적 소견을 동반하지 않았다. NOAEL 1000 mg/kg/day(S-033447의 AUC0-24hr은 사람에서의 임상 권장용량 투여시 노출도의 약 1.7배 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (랫드에서 프로트롬빈 시간 및 활성 부분 트롬보플라스틴 시간 연장에 대한 비타민 K의 영향) S-03188/비타민 K1 비율 0/0 mg/kg 군, 2000/0 mg/kg/day 군, 2000/0.3 mg/kg/day 군으로 1일 1회 경구 투여하였다. 2000/0 mg/kg/day 군의 공복 및 비공복 랫드에서 PT 및 APTT 연장이 관찰되었다. 2000/0 mg/kg/day 군의 비공복 랫드에서 PT 및 APTT의 연장은 2000/0 mg/kg/day 군의 공복 랫드의 경우보다 더 짧았다. 2000/0.3 mg/kg/day 군의 공복 랫드에서 PT 및 APTT 연장은 관찰되지 않았다. 발록사비르 마르복실 투여 후 관찰된 PT 및 APTT 연장은 비타민 K 섭취 부족에 기인한 것으로 확인되었다.
- (광독성) 탐색적 in vitro 광독성 시험에서 발록사비르 마르복실은 광용혈 지수에 대해 양성이었으나, S-033447은 광용혈 지수 및 메트헤모글로빈 형성 모두에 대해 음성이었다. in vivo 마우스 경구(0(부형제) 또는 1000 mg/kg) 및 복강내피부투여(10, 30, 또는 100 mg/kg) 확증적 광독성시험에서 모두 광독성을 나타내는 피부 반응은 발생하지 않았다.

- 16가지 불순물(EEID-MA, BA-ODPC-MAA, BA-ODPC-ME, S199BC, A199AL, S199AP, S199AU, S199BH, S199BK, OPCA, S199AR, S199BJ, S199BL, S199BM, S199BN, TFBA)에 대한 박테리아 복귀 돌연변이 시험에서 모두 음성이었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 발록사비르 마르복실은 임상 투여기간인 단회투여를 고려하여 반복투여독성시험은 랫드 및 원숭이에서 각각 2주, 4주 경구투여로 수행되었다. 발록사비르 마르복실의 안전성 평가에서 가장 중요한 독성학적 특성은 원숭이의 혈장에서 AST, ALT, GLDH, LAP, GGT 수치 상승과 같은 간담도 기능 장애를 시사하는 혈액화학 매개변수였다. 원숭이의 혈장에서 ALT, AST, GGT, GLDH, LAP의 현저한 증가가 2주 반복 투여 독성 시험의 20 mg/kg/day 이상, 4주 반복 투여 독성 시험의 100 mg/kg/day에서 관찰되었다. 또한 ALP, TBA, D.Bil, T.Bil, T.Cho, TG의 증가는 2주 반복 투여 독성 시험의 200 mg/kg/day 용량을 투여한 일부 동물에서도 관찰되었다. 투여 기간 연장(2주에서 4주로)은 이러한 혈액 화학 매개변수의 상승 정도를 악화시키지 않았으며, 간담도 장애를 시사하는 다른 소견을 유발하지 않았다. 이러한 변화는 약물의 투여 중지 후 잘 회복되었다. 원숭이 대상의 4주 반복 투여 독성 시험에서, 100 mg/kg/day에서 관찰된 것들을 제외하고 주목할 만한 변화가 관찰되지 않았으며, NOAEL은 10 mg/kg/day이었으며 NOAEL 10mg/kg/day에서 S-033447의 노출(Cmax 및 AUC0-24hr)은 계획된 임상 용량(40 mg/day) 값의 각각 1.9배와 1.8배였다. 조직병리 검사에서, 간담도 기능 장애와 관련된 의미있는 변화는 확인되지 않았다.
- 랫드 또는 토끼에서의 생식 및 발생 독성 시험에서 발록사비르 마르복실의 기형유발 증거는 없는 것으로 확인되었으며, 토끼의 경우 1000 mg/kg/day에서 추가 경추 늑골 발생률이 높은 것으로 확인되었다. 랫드 대상의 출생 전후 발달 시험에서, 모체 또는 새끼에 대한 발록사비르 마르복실의 독성은 없는 것으로 나타났다. 어린 랫드 대상의 40일 반복 투여 독성 시험에서 랫드 대상 2주 및 4주 반복투여독성시험과 비교시 새로운 독성 소견은 없었다.
- 발록사비르 마르복실과 S-033447에 대한 생체 외/생체 내 유전독성 평가에서 유전독성 가능성은 확인되지 않았다.
- 광독성 시험에서 광독성은 없는 것으로 나타났다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 발록사비르 마르복실은 전구약물로 가수분해되어 활성형인 발록사비르(S-033447)로 전환된다.
- S-033447은 인플루엔자 바이러스 특이적 효소인 캡 의존성 엔도뉴클레아제(CEN) 활성을 억제하여 인플루엔자 바이러스 게놈의 전사를 억제했다. 인플루엔자에 대한 효력 평가는 in vitro 및 인플루엔자 모델 in vivo에서 수행되어 확인되었다.
- 안전성약리시험이 수행되었다. 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었다.
- 발록사비르 마르복실의 생체이용률은 랫드와 원숭이에서 약 10%(랫드에서 9.77% ~ 14.7%, 원숭이에서 10.4% ~ 11.5%)이었다. [¹⁴C] 발록사비르 마르복실의 단회 경구 투여 후 랫드 및 원숭이 혈장에서는 활성형 S-033447이 방사능 대부분을 차지하였고(랫드에서 약 90%, 원숭이에서 약 80%), 혈장에서 발록사비르 마르복실의 농도는 거의 모든 검체 채취 시점에서 정량 하한 미만(BLQ)이었다. 비공복 상태에서 치료 용량(바이러스 감염 마우스에 0.5 ~ 50 mg/kg, 랫드에 0.3 ~ 10 mg/kg, 원숭이에 0.3 ~ 3 mg/kg)으로 발록사비르 마르복실을 단회 경구 투여한 후, 혈장 내 S-033447의 최대 농도(Cmax)와 0시간부터 무한대까지 농도-시간 곡선하 면적(AUC0-inf) 값은 마우스에 대한 15 ~ 50 mg/kg을 제외하고 용량 비례적으로 증가했다. 반복 투여 경구 독성 시험에서, 비공복 상태의 랫드

(20 ~ 2000 mg/kg/day), 토끼(30 ~ 1000 mg/kg/day), 원숭이(1 ~ 200 mg/kg/day)에 발록사비르 마르복실을 투여한 후 혈장 내 S-033447의 Cmax와 AUC0-24hr 값은 발록사비르 마르복실의 용량 비례적 관계보다 낮게 증가했다. 비공복 상태에서 색소침착 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg을 단회 경구 투여한 후, 조직 대부분에서 방사능 농도가 투여 후 1~2시간 사이에 Cmax에 도달했다. 방사능의 최고 농도는 장 점막에서 검출되었고, 그 다음은 간이었다. 모든 조직에서 방사능 농도가 투여 후 336시간까지 BLQ로 감소했다. 임신한 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실의 단회 경구 투여 후, 방사능이 모체의 태반을 통해 태아에게로 분포되었다. 태아 조직에서 방사능 농도는 혈액, 뼈 및 피부를 제외하고 해당 모체 조직 농도의 약 50% 이하였다. [¹⁴C] 발록사비르 마르복실을 랫드와 원숭이에 단회 경구 투여한 후, 방사능은 주로 담즙을 통해 대변으로 배설되었다.

5.2. 효력시험

<in vitro>

- S-033447의 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 CEN 활성 억제 효과
 - 인플루엔자 A 바이러스에 대한 IC50 값은 1.4 ~ 3.1 nmol/L, 인플루엔자 B 바이러스의 경우 4.5 ~ 8.9 nmol/L로 B 바이러스 보다 A 바이러스에서 IC50는 더 낮았다.
- 인플루엔자 A 바이러스 게놈의 생체 외 전사에 대한 S-033447 및 발록사비르 마르복실의 억제 효과
 - S-033447의 IC50은 CEN 활성의 경우 2.5 nmol/L, CEN/RdRp 활성의 경우 1.6 nmol/L, RdRp 활성의 경우는 40 nmol/L 이상이었다. 발록사비르 마르복실의 IC50은 CEN 활성의 경우 530 nmol/L, CEN/RdRp 활성의 경우 340 nmol/L(S-033447 수치의 약 200배), RdRp 활성의 경우는 5000 nmol/L 이상이었다.
- 인플루엔자 A 바이러스에 감염된 세포 내 바이러스 게놈 전사에 미치는 억제 효과
 - S-033447의 EC90은 5.27 nmol/L로, 파비피라비르 보다 낮았다(약 332000 nmol/L).
- 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 실험실 균주에서 바이러스 수율에 미치는 S-033447의 억제 효과
 - 인플루엔자 A 바이러스 감염 후 24시간 또는 인플루엔자 B 바이러스 감염 후 30시간 시점에 배양 상청액으로 방출된 바이러스 역가(50% 조직 배양물 감염 용량[TCID50])를 측정된 결과 S-033447의 EC90 값은 A형 바이러스의 경우 0.46 ~ 0.98 nmol/L였으며 B형 바이러스의 경우 2.21 ~ 3.40 nmol/L였다.
- 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 임상 분리주에서 바이러스 수율에 미치는 S-033447의 억제 효과
 - 2006년부터 2013년까지 일본에서 임상적으로 분리된 인플루엔자 A 바이러스 균주 5개와 B 바이러스 균주 2개로 감염시킨 MDCK 세포에서 S-033447의 EC90 평가한 결과 S-033447의 EC90 값은 A형 바이러스의 경우 0.63 ~ 0.95 nmol/L였으며 B형 바이러스의 경우 6.10 ~ 6.48 nmol/L였다. S-033447이 두 바이러스 유형 간 EC90 에 차이가 있었으나 파비피라비르에 비해 낮았다.
- 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 실험실 균주에서 플라크 형성에 미치는 S-033447의 억제 효과
 - 인플루엔자 바이러스 실험실 균주 6개(A형 바이러스 균주 4개 및 B형 바이러스 균주 2개)로 감염시킨 MDCK 세포에 대하여 S-033447의 EC50(배양 3일 후 플라크의 수를 50% 감소시키는 농도)를 평가한 결과 플라크 형성에 대한 S-033447의 EC50 값은 A형 바이러스의 경우 0.35 ~ 0.76 nmol/L였으며 B형 바이러스의 경우 4.33 ~ 4.85 nmol/L였다. S-033447이 두 바이러스 유형 간 플라크 형성을 억제하는 효능에서 차이를 보이긴 했으나, 파비피라비르에 비해 낮았다.
- 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 임상 분리주에서 플라크 형성에 대한 S-033447의 억제 영향
 - 2006년부터 2014년까지 일본에서 임상적으로 분리된 인플루엔자 A 바이러스 균주 22개와 인플루엔자 B 바이러스 균주 11개로 감염시킨 MDCK 세포에 대하여 S-033447의 EC50(배양 3일 후 플라크의 수를 50% 감소시키는 농도)를 평가한 결과 S-033447의 EC50 값은 A형 바이러스의 경우 0.20 ~ 1.55 nmol/L였으며 B형 바이러스의 경우 3.33 ~ 11.26 nmol/L였다. S-033447이 두 바이러스 유형 간

플라크 형성을 억제하는 효능에서 차이를 보이긴 했으나, 파비피라비르에 비해 낮았다.

- 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 백신 균주에서 플라크 형성에 미치는 S-033447의 억제 효과
 - 2004년 이후 WHO에서 권고한 인플루엔자 바이러스 백신 균주 12개(A형 바이러스 균주 6개 및 B형 바이러스 균주 6개)로 감염시킨 MDCK 세포에 대하여 S-033447의 EC50(배양 3일 후 플라크의 수를 50% 감소시키는 농도)를 평가한 결과 S-033447의 EC50 값은 A형 바이러스의 경우 0.74 ~ 1.87 nmol/L였으며 B형 바이러스의 경우 9.24 ~ 13.00 nmol/L였다. S-033447이 두 바이러스 유형 간 플라크 형성을 억제하는 효능에서 차이를 보이긴 했으나, 파비피라비르에 비해 낮았다.
- 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스(A/H5N1)의 바이러스 수율에 미치는 S-033447의 억제 효과
 - 인간에서 분리된 고병원성 조류 인플루엔자 A/H5N1 바이러스(A/Hong Kong/483/97) 또는 역유전학에 의해 생성된 NA/H274Y를 지닌 재조합 바이러스(A/Hong Kong/483/97-NA/H274Y)에 대한 S-033447의 억제 효과 평가에서 A/Hong Kong/483/97 균주의 바이러스 수율에 대한 S-033447의 EC90은 1.64 nmol/L로, 오셀타미비르산(11.16 nmol/L)에서보다 낮았다. NA 억제제에 내성을 지닌 A/Hong Kong/483/97-NA/H274Y의 바이러스 수율에 대한 S-033447의 EC90은 3.16 nmol/L로, 그 야생형인 A/Hong Kong/483/97에 대한 값과 유사했다.
- 조류 인플루엔자 바이러스(A/H7N9)에 대한 S-033447의 억제 효과
 - A/Anhui/1/2013 균주의 바이러스 수율에 대한 S-033447의 EC90은 0.80 nmol/L로, 오셀타미비르에서보다 낮았다. NA 억제제에 내성을 지닌 A/Anhui/1/2013-NA/R292K의 바이러스 수율에 대한 S-033447의 EC90은 1.12 nmol/L로, 야생형인 A/Anhui/1/2013 균주에 대한 값과 유사했다.
- 동물 유래 인플루엔자 바이러스의 여러 아형에 대한 S-033447의 억제 효과
 - 동물(돼지, 닭 및 오리)에서 분리된 5가지 유형의 인플루엔자 A 바이러스에 대한 S-033447의 EC90 값은 0.73 ~ 1.20 nmol/L이었다.
- 뉴라미니다아제 억제제 내성 인플루엔자 A 및 B 바이러스에 대한 S-033447의 억제 효과
 - S-033447은 NA/H274Y를 지닌 실험실 균주(A/WSN/33-NA/H274Y)와 그 야생형(A/WSN/33)에 대해 거의 유사한 수준으로 바이러스 수율 및 플라크 형성을 억제했다. S-033447은 NA/H274Y를 지닌 임상 분리주(A/Osaka/180/2009) 및 이와 같은 계절에 분리된 그 야생형(A/Osaka/129/2009)에 대해 거의 유사한 수준으로 바이러스 수율을 억제했다. S-033447은 NA/H274Y를 지닌 임상 분리주(A/Nagasaki/07N020/2008, A/Kyoto/10K124/2011 및 A/Nagasaki/13N059/2014) 및 이와 같은 계절에 분리된 그 야생형(A/Hokkaido/07H002/2008, A/Kyoto/10K118/2011 및 A/Nagasaki/13N019/2014)에 대해 거의 유사한 수준으로 플라크 형성을 억제했다. ISIRV에서 얻은 8개 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 패널(A형 바이러스 균주 6개와 B형 바이러스 균주 2개 - NA 억제제 내성 바이러스와 그 야생형 toe 바이러스로 이루어진 4쌍)에 대한 S-033447의 플라크 형성 억제 효과가 조사되었다. 플라크 형성에 대한 S-033447의 EC50 값은 A형 바이러스의 경우 0.46 ~ 1.17 nmol/L였으며 B 바이러스의 경우 4.88 ~ 6.80 nmol/L였다. S-033447은 야생형 바이러스 및 NA 억제제 내성 바이러스, NA/H274Y를 가지는 인플루엔자 A/H1N1 바이러스, NA/E119V를 가지는 인플루엔자 A/H3N2 바이러스 및 NA/D198E를 가지는 인플루엔자 B 바이러스에 대해 거의 유사한 수준으로 플라크 형성을 억제했다.

<in vivo>

- 인플루엔자 감염(A/WSN/33(H1N1)) 마우스 모델에서 1일 동안 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg/day(각각 0.5, 1.5, 5, 15 또는 50 mg/kg BID) 발록사비르 마르복실이 경구로 투여되었고 첫 투여 후 24시간 시점에서 폐의 바이러스 역가를 측정된 결과 발록사비르 마르복실을 0.5 ~ 50 mg/kg BID로 경구 투여 받은 군에서 폐의 바이러스 역가는 용량 의존적으로 감소했다. 발록사비르 마르복실 1.5 mg/kg BID 이상은 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 및 50 mg/kg BID에 비해 폐의 바이러스 역가를 유의하게 감소시켰다. 발록사비르 마르복실 1.5 mg/kg BID 군에서 폐의 바이러스 역가는 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군과는 0.99 log₁₀TCID₅₀/mL의 차이를 보였고 부형제 대조군과는 1.53 log₁₀TCID₅₀/mL의

차이를 보였다. 발록사비르 마르복실 15 mg/kg BID 이상은 폐에서 바이러스 역가를 부형제 대조군에 비해 3 log₁₀TCID₅₀/mL 이상 감소시켰고, 오셀타미비르 인산염 5 및 50 mg/kg BID에 비해 2 log₁₀TCID₅₀/mL 이상 감소시켰다.

- 인플루엔자 A/H3N2 및 B 감염 마우스 모델에서 1일 동안 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg/day(각각 0.5, 1.5, 5, 15 또는 50 mg/kg BID) 발록사비르 마르복실이 경구로 투여되었고 첫 투여 후 24시간 시점에서 폐의 바이러스 역가가 측정된 결과, A/Hong Kong/8/68 균주에 감염된 모델에서, 발록사비르 마르복실을 0.5 ~ 50 mg/kg BID로 경구 투여받은 군의 폐의 바이러스 역가는 용량 의존적으로 감소했다. 발록사비르 마르복실 0.5 mg/kg BID 이상은 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 및 50 mg/kg BID에 비해 폐의 바이러스 역가를 유의하게 감소시켰다. 발록사비르 마르복실 1.5 mg/kg BID 군에서 폐의 바이러스 역가는 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군보다 1.55 log₁₀TCID₅₀/mL 낮았고 부형제 대조군보다는 1.92 log₁₀TCID₅₀/mL 낮았다. B/Hong Kong/5/72 균주에 감염된 모델에서, 발록사비르 마르복실을 0.5 ~ 50 mg/kg BID로 경구 투여받은 군의 폐의 바이러스 역가는 용량 의존적으로 감소했다. 발록사비르 마르복실 5 mg/kg BID 이상은 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 및 50 mg/kg BID에 비해 폐의 바이러스 역가를 유의하게 감소시켰다. 발록사비르 마르복실 15 mg/kg BID 군에서 폐의 바이러스 역가는 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군보다 0.97 log₁₀TCID₅₀/mL 낮았고 부형제 대조군보다는 1.33 log₁₀TCID₅₀/mL 낮았다.
- 뉴라미니다아제 억제제 내성(NA/H274Y) 인플루엔자 바이러스 감염 마우스 모델에서 1일 동안 1, 3, 10, 30 또는 100 mg/kg/day(각각 0.5, 1.5, 5, 15 또는 50 mg/kg BID) 발록사비르 마르복실이 경구로 투여되었고 첫 투여 후 24시간 시점에서 폐의 바이러스 역가가 측정되었다. 발록사비르 마르복실을 0.5 ~ 50 mg/kg BID로 경구 투여받은 군에서 폐의 바이러스 역가는 용량 의존적으로 감소했다. 발록사비르 마르복실 0.5 mg/kg BID 이상은 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID에 비해 폐의 바이러스 역가를 유의하게 감소시켰다. 발록사비르 마르복실은 폐의 바이러스 역가 감소에 있어 야생형 A/WSN/33 균주를 사용한 이전 시험에서와 유사했다.
- 인플루엔자 A 바이러스 감염 마우스 모델에서 발록사비르 마르복실을 1 또는 10 mg/kg/day(각각 0.5 또는 5 mg/kg BID)로 1일 또는 3일 동안 경구로 투여되었고 첫 투여 후 3일 동안 시간 경과에 따른 폐의 바이러스 역가가 측정되었다. 모든 발록사비르 마르복실 0.5 및 5 mg/kg BID 군은 오셀타미비르 인산염군보다 폐에서 유의하게 낮은 바이러스 역가를 유지했다. 투여 48시간 후 바이러스 역가가 정량 하한 미만(BLQ)보다 낮았던 마우스의 수는 발록사비르 마르복실을 0.5 및 5 mg/kg BID로 1일 동안 경구 투여받은 군에서 부형제 대조군 및 오셀타미비르 인산염군 보다 더 많았다.
- 인플루엔자 A 바이러스 (A/WSN/33 균주) 감염 모델에서, 발록사비르 마르복실 3 mg/kg/day(1.5 mg/kg BID)를 1일 동안 경구 투여받은 군은 오셀타미비르 인산염 10 mg/kg/day(5 mg/kg BID)를 1일 동안 경구 투여받은 군보다 폐의 바이러스 역가가 0.99 log₁₀TCID₅₀/mL 더 낮았다. 인플루엔자 B 바이러스 (B/Hong Kong/5/72 균주) 감염 모델에서, 발록사비르 마르복실 30 mg/kg/day(15 mg/kg BID)를 1일 동안 경구 투여받은 군은 오셀타미비르 인산염 10 mg/kg/day(5 mg/kg BID)를 1일 동안 경구 투여받은 군보다 폐의 바이러스 역가가 0.97 log₁₀TCID₅₀/mL 더 낮았다. 감염 마우스 모델에서, 발록사비르 마르복실 BID 투여 후의 C_τ는 C_{12hr}과 동등했다. 15 mg/kg BID로 투여한 후 S-033447의 C_{12hr}은 6.85 ng/mL였다.
- 인간 혈청이 S-033447에 의한 바이러스 계놈 전사 억제에 미치는 효과
 - S-033447의 EC₉₀은 0%의 인간 혈청 농도에서 5.27 nmol/L, 12.5% 농도에서 6.59 nmol/L, 25% 농도에서 6.98 nmol/L, 50% 농도에서 10.8 nmol/L였다.
- 인플루엔자 A 바이러스 감염 마우스 모델에 0.1, 1 또는 10 mg/kg/day(각각 0.05, 0.5 또는 5 mg/kg BID) 용량의 발록사비르 마르복실을 1일 동안 경구 투여하여, 접종 후 21일 동안 생존율을 측정하고 대조군의 값과 비교한 결과 3.1 log₁₀TCID₅₀을 접종한 지 21일 후 생존율은 발록사비르 마르복실 0.5

mg/kg BID 군, 발록사비르 마르복실 5 mg/kg BID 군 및 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군에서 각각 100%, 100% 및 90%였다. 4.6 log₁₀TCID₅₀을 접종한 지 21일 후 생존율은 발록사비르 마르복실 군의 경우 0.5 및 5 mg/kg BID 모두에서 100%였던 반면, 오셀타미비르 인산염군의 경우 5 mg/kg BID에서 20%, 50 mg/kg BID에서 80%였다.

- 인플루엔자 B 바이러스 감염 마우스 모델에 1, 10 또는 100 mg/kg/day (각각 0.5, 5 또는 50 mg/kg BID) 용량의 발록사비르 마르복실을 1일 동안 경구 투여하여, 접종 후 14일 동안 생존율을 측정하고 대조군의 값과 비교한 결과 5.5 log₁₀TCID₅₀을 접종한 지 14일 후 생존율은 발록사비르 마르복실 5 및 50 mg/kg BID 군과 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군에서 100%였다. 6.3 log₁₀TCID₅₀을 접종한 지 14일 후 생존율은 발록사비르 마르복실군의 경우 5 및 50 mg/kg BID 모두에서 100%였던 반면, 오셀타미비르 인산염군의 경우 5 mg/kg BID에서 20%, 50 mg/kg BID에서 70%였다.
- A/PR/8/34 균주를 접종 후 24, 48, 72 또는 96시간부터 마우스에 3 또는 30 mg/kg/day(각각 1.5 또는 15 mg/kg BID) 용량의 발록사비르 마르복실을 5일 동안 경구 투여하여, 접종 후 28일 동안 생존율과 체중 변화 %를 측정하고 대조군의 값과 비교한 결과 접종 후 24시간 또는 48시간부터 약물 투여가 시작된 경우, 생존율은 발록사비르 마르복실(1.5 및 15 mg/kg BID) 군 및 오셀타미비르 BID 군에서 부형제 대조군에 비해 개선되었다. 접종 후 24시간부터 약물 투여가 시작되었을 때 생존율은 발록사비르 마르복실 1.5 mg/kg BID 군, 발록사비르 마르복실 15 mg/kg BID 군 및 오셀타미비르 인산염 BID 군에서 각각 100%, 100% 및 90%였고, 접종 후 48 시간에 약물 투여가 시작되었을 때 생존율은 각각 100%, 100% 및 70%였다. 접종 후 72시간 또는 96시간부터 약물 투여가 시작된 경우에는 오셀타미비르 인산염 BID 군에서의 생존율이 부형제 대조군에 비해 개선되지 않아, 두 군 모두에서 10%의 생존율을 보였다. 반면에 발록사비르 마르복실군에서의 생존율은 1.5 및 15 mg/kg BID에서 오셀타미비르 인산염 BID 군과 부형제 대조군에 비해 개선되었다. 발록사비르 마르복실군에서의 생존율은 접종 후 72시간부터 약물 투여가 시작되었을 경우 100%였고, 접종 후 96시간부터 약물 투여가 시작된 경우에는 1.5 mg/kg BID에서 50%, 15 mg/kg BID에서 70%이었다. A/PR/8/34 균주를 비강 내 접종했다. 접종 72시간 후부터 마우스에 3 또는 30 mg/kg/day(각각 1.5 또는 15 mg/kg BID) 발록사비르 마르복실을 5일 동안 경구로 투여하고 첫 투여 후 시간 경과에 따른 폐의 바이러스 역가를 측정하여 대조약과 비교한 결과 발록사비르 마르복실 1.5 및 15 mg/kg BID 군에서는 첫 투여 후 1일 및 3일에 폐의 바이러스 역가가 용량 의존적으로 감소되었다.
- 마우스에서 인플루엔자 A 바이러스 (A/PR/8/34) 균주를 비강 내 접종하고 접종 후 96시간부터 마우스에 1, 3, 30 또는 100 mg/kg/day(각각 0.5, 1.5, 15 또는 50 mg/kg BID) 용량의 발록사비르 마르복실을 단독 또는 임상적으로 상응하는 용량의 2배인 20 mg/kg/day(10 mg/kg BID) 또는 10배인 100 mg/kg/day(50 mg/kg BID) 오셀타미비르 인산염과 병용하여 5일 동안 경구 투여한 후, 접종 후 28일 동안 생존율과 체중 감소 %를 측정하고 발록사비르 마르복실 단독군 또는 오셀타미비르 인산염 단독군의 값과 비교했다. ≥ 15 mg/kg BID의 발록사비르 마르복실을 경구 투여받은 군에서 생존율이 100%였기 때문에, 이들 군에서는 발록사비르 마르복실과 오셀타미비르 인산염을 병용했을 때의 효과는 평가할 수 없었다. 발록사비르 마르복실 0.5 및 1.5 mg/kg BID 군은 각각 40% 및 70%의 생존율을 보였고 오셀타미비르 인산염 10 및 50 mg/kg BID 군은 각각 10% 및 40%의 생존율을 보였다. 발록사비르 마르복실 0.5 mg/kg BID와 오셀타미비르 인산염 10 및 50 mg/kg BID를 병용하여 경구 투여받은 군에서 생존율은 각각 70% 및 90%로 발록사비르 마르복실 단독 또는 오셀타미비르 인산염 단독에 비해 개선된 사망률을 보였다. 발록사비르 마르복실 1.5 mg/kg BID를 오셀타미비르 인산염 10 또는 50 mg/kg BID와 병용하여 경구 투여받은 군에서 생존율은 모두 100%로, 발록사비르 마르복실 단독 또는 오셀타미비르 인산염 단독에 비해 생존율이 개선되었음을 보여주었다.
- 페럿에서 인플루엔자 A 바이러스 (A/Kadoma/3/2006) 균주를 비강 내 접종하고 접종 24시간 후부터 페럿에 20 또는 60 mg/kg/day(각각 10 또는 30 mg/kg BID) 발록사비르 마르복실을 1일 동안 경구로

투여하고, 첫 투여 후 2일 동안 시간 경과에 따른 세비액의 바이러스 역가와 체온 변화를 측정하여 치료적 효과를 평가했다. 발록사비르 마르복실 두 용량군 모두 부형제 대조군과 오셀타미비르 인산염 군에 비해 첫 투여 후 2일 동안 세비액의 바이러스 역가에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다.

- 면역이 약화된 마우스에서 A/PR/8/34 균주를 비강 내 접종하고 접종 5일 후 마우스에 발록사비르 마르복실을 3, 30 또는 100 mg/kg/day(각각 1.5, 15 또는 50 mg/kg BID) 5일 동안 경구 투여하고, 첫 투여 후 5일 동안의 폐의 바이러스 역가와 체중 감소 %를 측정하였다. 발록사비르 마르복실 1.5, 15 및 50 mg/kg BID 군에서 첫 투여 후 24시간 시점의 폐의 바이러스 역가는 용량 의존적으로 감소했으며 그 후 용량 의존적으로 급격히 정량 하한($1.5 \log_{10}$ TCID₅₀/mL)에 도달했다. 발록사비르 마르복실 1.5, 15 및 50 mg/kg BID 군은 부형제 대조군과 5 및 오셀타미비르 인산염 50 mg/kg BID 군보다 유의하게 낮은 폐의 바이러스 역가를 유지했다.
- 고병원성 조류 인플루엔자 바이러스(A/H5N1)인 A/Hong Kong/483/97 감염시킨 마우스 모델에서 균 접종 즉시 마우스에 1, 10 또는 100 mg/kg/day(각각 0.5, 5 또는 50 mg/kg BID) 용량의 발록사비르 마르복실을 1일 또는 5일 동안 경구 투여하여, 접종 후 14일 동안 생존율을 측정하고 첫 투여 후 1, 3 및 5일 시점에 폐의 바이러스 역가를 측정 후 대조군의 값과 비교했다. 발록사비르 마르복실을 5 또는 50 mg/kg BID로 1일 또는 5일 동안 경구 (반복) 투여받는 군은 접종 후 14일 시점에서 100% 생존율을 보였다. 발록사비르 마르복실 5 및 50 mg/kg BID 군에서의 생존율은 부형제 대조군과 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군에서의 생존율에 비해 개선되어, 생존 시간에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다.
- 조류 인플루엔자 A(H7N9) 바이러스(A/Anhui/1/2013)를 접종한 마우스 모델에서 균 접종 즉시 1, 10 또는 100 mg/kg/day (각각 0.5, 5 또는 50 mg/kg BID) 용량의 발록사비르 마르복실을 1일 또는 5일 동안 경구 투여하여, 접종 후 28일 동안 생존율을 측정하고 첫 투여 후 1, 3 및 5일 시점에 폐의 바이러스 역가를 측정 후 대조군과 비교했다. 발록사비르 마르복실을 5 또는 50 mg/kg BID로 1일 또는 5일 동안 경구 (반복) 투여받는 군은 접종 후 28일 시점에서 100% 생존율을 보였다. 발록사비르 마르복실 5 및 50 mg/kg BID 군에서의 생존율은 부형제 대조군과 오셀타미비르 인산염 5 mg/kg BID 군에서의 생존율에 비해 개선되어, 생존 시간에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 발록사비르 마르복실을 5 또는 50 mg/kg BID로 1일 또는 5일 동안 경구 (반복) 투여받는 군은 부형제 대조군과 오셀타미비르 5 mg/kg BID 군보다 첫 투여 후 1, 3 및 5일 시점에서 폐의 바이러스 역가가 유의하게 감소했다.

<병용약물 효과>

- 뉴라미니다아제 억제제와 S-033447 병용이 인플루엔자 A바이러스의 세포병변 효과에 미치는 억제 효과
 - 인플루엔자 A 바이러스 균주(A/PR/8/34)로 감염시킨 MDCK 세포에 대하여 S-033447의 EC₅₀을 측정하여, S-033447 및 NA 억제제를 해당 EC₅₀ 비에 가까운 비율로 혼합했을 때 얻어진 병용 지수(CI)를 평가하였다. 각 NA 억제제와 병용했을 때 S-033447의 CI 값은 0.49 ~ 0.59였고, 어떤 NA 억제제에서도 0.8을 초과하지 않았다. 병용 효과는 $CI \leq 0.8$ 의 경우 상승적 효과, $0.8 < CI < 1.2$ 의 경우 상가적 효과, $CI \geq 1.2$ 의 경우 길항 효과로 분류되었다.

<내성>

- 뉴라미니다아제 억제제 내성 인플루엔자 A 및 B 바이러스에 대한 S-033447의 억제 효과
 - S-033447은 NA/H274Y를 지닌 실험실 균주(A/WSN/33-NA/H274Y)와 그 야생형(A/WSN/33)에 대해 거의 유사한 수준으로 바이러스 수율 및 플라크 형성을 억제했다. S-033447은 NA/H274Y를 지닌 임상 분리주(A/Osaka/180/2009) 및 이와 같은 계열에 분리된 그 야생형(A/Osaka/129/2009)에 대해 거의 유사한 수준으로 바이러스 수율을 억제했다. 또한, S-033447은 NA/H274Y를 지닌 임상 분리주(A/Nagasaki/07N020/2008, A/Kyoto/10K124/2011 및 A/Nagasaki/13N059/2014) 및 이와 같은 계열에 분

리된 그 야생형(A/Hokkaido/07H002/2008, A/Kyoto/10K118/2011 및 A/Nagasaki/13N019/2014)에 대해 거의 유사한 수준으로 플라크 형성을 억제했다. ISIRV에서 얻은 8개 인플루엔자 A 및 B 바이러스의 패널(A형 바이러스 균주 6개와 B형 바이러스 균주 2개 - NA 억제제 내성 바이러스와 그 야생형 toe 바이러스로 이루어진 4쌍)에 대한 S-033447의 플라크 형성 억제 효과가 조사되었다. 플라크 형성에 대한 S-033447의 EC50 값은 A형 바이러스의 경우 0.46 ~ 1.17 nmol/L였으며 B 바이러스의 경우 4.88 ~ 6.80 nmol/L였다. S-033447은 야생형 바이러스 및 NA 억제제 내성 바이러스, NA/H274Y를 가지는 인플루엔자 A/H1N1 바이러스, NA/E119V를 가지는 인플루엔자 A/H3N2 바이러스 및 NA/D198E를 가지는 인플루엔자 B 바이러스에 대해 거의 유사한 수준으로 플라크 형성을 억제했다.

- S-033447 내성 인플루엔자 A/H1N1 바이러스의 분리
 - A/WSN/33(H1N1) 균주로 감염시킨 MDBK 세포에 대하여 S-033447와 함께 계대배양하여 평가한 결과 감수성이 감소된 모든 인플루엔자 바이러스들은 PA/I38T를 지녔다. PA의 위치 38에서 이소류신은 인플루엔자 A 및 B 바이러스 간 고도로 보존되며 CEN의 활성 부위에 가까이 위치하기 때문에 PA 아미노산 위치 38에서의 치환이 S-033447에 대한 감수성의 감소와 연관이 있음을 시사한다.
 - 인플루엔자 바이러스 증폭 없이 Sanger 염기서열 분석을 수행하여 PA 유전자를 분석한 결과, 검체 번호 P8-6에서 PA/I38I/T를 지닌 변종이 검출되었고 이외의 모든 변종은 PA/I38T를 지녔다. 새로운 아미노산의 치환은 검출되지 않았다. .
- S-033447 내성 인플루엔자 A 바이러스(H1N1)의 복제 능력
 - PA/I38T를 지닌 바이러스의 역가는 야생형 인플루엔자 바이러스 또는 NA/H274Y를 지닌 인플루엔자 바이러스보다 낮았다.
- S-033447 내성 유전자로 이입된 바이러스의 S-033447에 대한 감수성
 - S-033447 내성 바이러스 분리 분석에서 분리된 PA/I38T를 지닌 인플루엔자 바이러스 (A/WSN/33-P9-6-1) 또는 역유전학으로 생성된 PA/I38T를 지닌 재조합 인플루엔자 바이러스 (rgA/WSN/33-PA/I38T)로 감염시킨 MDBK 세포에 대하여 S-033447의 EC90를 측정한 결과 S-033447의 EC90 값은 A/WSN/33-P9-6-1의 경우 29.52 nmol/mL였으며, rgA/WSN/33-PA/I38T의 경우 15.55 nmol/mL였다. 약물 감수성은 야생형 바이러스에 비해 각각 35.9 및 33.0배 감소했다.
- S-033447 내성 인플루엔자 A/H3N2 바이러스의 분리
 - S-033447에 대한 인플루엔자 A(H3N2) 바이러스의 감수성 감소에 기여하는 PA 아미노산 치환을 확인하기 위해 A/Victoria/3/75 (H3N2) 균주로 감염시킨 MDCK 세포를 S-033447와 함께 계대배양하였다. 0.1 nmol/L에서 배양을 시작한 3개의 검체 중 검체 1개에서 2 ~ 4번째 계대배양 후와 다른 검체 1개에서 5번째 계대배양 후 PA/K362K/R이 나타났다. 0.5 nmol/L에서 배양을 시작한 3개의 검체 중 검체 1개에서 4번째 계대배양 후 PA/I38I/T가 나타났으며, 12.5 nmol/L에서 배양을 시작한 3개 중 검체 1개에서 1번째 계대배양 후 PA/E199G가 나타났다. 아미노산 치환이 있는 각 검체에서 S-033447에 대한 바이러스의 감수성 변화를 바이러스의 증폭 없이 조사하였을 때 각 변종의 감수성은 부모 바이러스에 비해 감소했는데, PA/K362K/R의 경우 1.0 ~ 1.1배, PA/I38I/T의 경우 34.9배, PA/E199G의 경우 3.2배 감소했다. PA/K362K/R 또는 PA/E199G를 가지는 분리된 바이러스는 PA/I38T를 가지는 바이러스보다 약물 감수성에서 실질적으로 더 적은 변화를 보였다. PA/I38T를 가지는 분리된 이러한 5개의 바이러스에서 S-033447에 대한 감수성의 변화가 예비적으로 평가되었다. 각 변종의 감수성은 부모 바이러스에 비해 31.8 ~ 105.6배 감소했으며 분리 전 바이러스에 비해 0.9 ~ 3.0배 감소했다. PA/I38T를 가지는 바이러스는 분리 전과 후에 S-033447에 대한 감수성에서 실질적인 변화가 없었다. 또한, 역유전학으로 생성된 재조합 rgA/Victoria/3/75-PA/I38T(H3N2) 바이러스를 사용하여 플라크의 수를 바탕으로 약물 감수성을 조사한 연구에서 S-033447에 대한 56.59배 감수성 감소가 입증되었다. .

<이차 약력학>

- 세포독성
 - MDBK, MDCK, RPMI2650 또는 A549 세포에 대하여 S-033477의 평균 CC50 값은 17.30 ~ 47.52 $\mu\text{mol/L}$ 범위였다.
 - BJ 세포, HEK-293 세포, HepG2 세포, HK2 세포, HUVEC 세포, Jurkat 세포, MRC-5 세포, SH-SY5Y 세포 및 SK-N-SH 세포의 인간 조직 유래 세포주에 대하여 S-033447의 IC50 값은 증식 단계에 있는 위의 각 세포주에서 2.2 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$ 였으며, 비증식 단계에 있는 세포주에서는 3.0 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 를 초과하였다.
- 세포병변 효과 억제와 세포독성 간의 선택성
 - 바이러스 복제로 유발된 세포병변 효과에 대한 S-033447의 억제와 S-033447의 세포독성을 같은 분석 조건하에서 측정하여 S-033447의 유효 농도와 세포독성 농도 간의 마진을 평가한 결과 인플루엔자 A 및 B 바이러스에 대한 S-033447의 SI 값은 ≥ 500 으로, 리바비린에서 보다 높았다.
- 인간 세포에서의 미토콘드리아 독성 평가에서 발록사비르 마르복실 및 S-033447은 HepG2 세포에서 미토콘드리아 기능에 대해 특이 독성을 가지지 않음이 확인되었다.
- 66개의 다양한 수용체, 이온 채널, 수송체 또는 효소 대상 결합에 대해 S-033447의 억제율은 모든 결합에 있어 50% 미만이었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

시험종류		시험계	투여 경로	GLP	결과
중추신경계	랫드	0, 200, 600, 2000mg/kg	po	O	일반적 행동에서 약물 관련 임상적 징후 없었다. 600 mg/kg 이상에서 일시적인 약간의 체온 감소를 유도했으며 2000 mg/kg에서는 배뇨량이 약간 감소했다.
심혈관계	hERG	HEK293 cells 1, 3, 10 $\mu\text{mol/L}$ 0.56, 2.06, 8.44 $\mu\text{mol/L}$ (active)	in vitro	O	발록사비르 마르복실은 1 $\mu\text{mol/L}$ 에서 0.46%, 3 $\mu\text{mol/L}$ 에서 -0.94%, 10 $\mu\text{mol/L}$ 에서 2.18%로 hERG 전류를 억제하였다. 발록사비르 마르복실의 IC50은 10 $\mu\text{mol/L}$ (5.72 $\mu\text{g/mL}$)를 초과하는 것으로 추정된다. S-033447은 0.56 $\mu\text{mol/L}$ 에서 0.24%, 2.06 $\mu\text{mol/L}$ 에서 2.72%, 8.44 $\mu\text{mol/L}$ 에서 26.0%로 hERG 전류를 억제했다. S-033447의 IC50은 15.11 $\mu\text{mol/L}$ (7.31 $\mu\text{g/mL}$)로 추정되었다.
	원숭이	0, 200, 400mg/kg	po	O	모든 용량에서 혈압, 심박수 및 심전도에 영향 없었다.
호흡기계	랫드	0, 200, 600, 2000mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향 없었다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫드 대상 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1mg/kg 경구 투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 검체 채취 시점에 정량하한 미만이었다. 혈장에서 방사능의 T_{max} 0.813 시간으로 빠르게 C_{max}(20.6 ng eq./mL)에 도달했다가 이후 감소하여 t_{1/2,z}는 6.42시간이었다. S-033447도 T_{max} 1.06시간으로 빠르게 C_{max}(16.6 ng eq./mL)에 도달했다가 이후 감소되어 t_{1/2,z}는 4.93시간이었다. S-033447이 혈장 내 방사능의 약 90%를 차지하는 것으로 나타났다.

- 원숭이 대상 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 3mg/kg 경구 투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 검체 채취 시점에 정량하한 미만이었다. 원숭이에서 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실의 흡수는 랫드와 비교하여 더 느렸으며, S-033447이 혈장 내 방사능의 약 80%에 해당했다.
- 랫드 대상 발록사비르 마르복실 0.3mg/kg 또는 1mg/kg 해당량인 0.254 mg/kg 또는 0.846 mg/kg의 S-033447을 단회 정맥투여 시 S-033447의 AUC_{0-24hr} 및 AUC_{0-inf}는 용량 비례적으로 증가하였으며 t_{1/2,z}, 총 제거율(CL_{tot}), 항정 상태 분포 용적(Vd_{ss})이 거의 일관적이었다.
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실 0.3mg/kg 또는 1mg/kg 해당량인 0.254 mg/kg 또는 0.846 mg/kg의 S-033447을 단회 정맥투여 시 혈장에서 S-033447의 AUC_{0-24hr} 및 AUC_{0-inf}는 0.846 mg/kg까지 용량 비례적으로 증가했으며, 두 용량 모두에서 t_{1/2,z}, CL_{tot}, Vd_{ss}가 거의 일관적이었다.
- 랫드 대상 발록사비르 마르복실 0.3, 1, 3, 또는 10 mg/kg 단회 경구 투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 검체 채취 시점에 BLQ(< 0.500 ng/mL)였다. 혈장에서 S-033447의 C_{max}, AUC_{0-24hr}, AUC_{0-inf} 값은 발록사비르 마르복실 10 mg/kg까지 거의 용량 비례적으로 증가했다. 발록사비르 마르복실 각 용량의 경구 투여 후 S-033447의 AUC_{0-24hr} 대 S-033447 0.254 mg/kg의 정맥 내 투여 후 AUC_{0-24hr}의 비율로 계산한 BA 값은 9.77% ~ 14.7%였다.
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실 0.3, 1, 3, 또는 10 mg/kg 단회 경구 투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 검체 채취 시점에 BLQ(< 0.500 ng/mL)였다. 혈장에서 S-033447의 C_{max}, AUC_{0-24hr}, AUC_{0-inf} 값은 발록사비르 마르복실 3 mg/kg까지 용량 비례적으로 증가했다. 발록사비르 마르복실 각 용량의 경구 투여 후 S-033447의 AUC_{0-24hr} 대 S-033447 0.254 mg/kg의 정맥 내 투여 후 AUC_{0-24hr}의 비율로 계산한 BA 값은 10.4% ~ 11.5%였다.
- 랫드 대상 발록사비르 마르복실 1mg/kg 단회 경구 투여하여 식이영향을 평가 시 비공복 상태에서 발록사비르 마르복실의 단회 경구 투여 후 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 값은 공복 상태에 비해 약 50%와 82%까지 감소했으며 비공복 상태에서의 T_{max}는 공복 상태에서의 값보다 길었다.
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실 1mg/kg 단회 경구 투여하여 식이영향을 평가 시 비공복 상태에서 발록사비르 마르복실의 단회 경구 투여 후 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 값은 공복 상태에 비해 약 18%와 21%까지 감소했으며 비공복 상태에서의 T_{max}는 공복 상태에서의 값보다 길었다.
- 랫드 대상 발록사비르 마르복실 1mg/kg 또는 S-033447 0.846 mg/kg(발록사비르 마르복실 1mg/kg에 해당)을 단회 경구 투여 시 발록사비르 마르복실 1 mg/kg 단회 경구 투여 후 S-033447의 C_{max}와 AUC_{0-24hr}는 0.846 mg/kg의 S-033447 단회 경구 투여 후 값의 각각 20.5배와 15.3배였다.
- 어린 랫드 대상 발록사비르 마르복실 3, 10, 또는 30 mg/kg 단회 경구 투여 시 10일령 랫드에서 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 값은 모든 용량에서 20일 및 30일령 랫드의 경우보다 C_{max} 값은 20일령 랫드의 3~5배, 30일령 랫드의 6~8배였으며, AUC_{0-inf} 값은 각각 7~8배와 16~24배였다. 랫드에서 t_{1/2,z}가 연령 증가에 따라 감소하는 것으로 관찰되어, 10일령에서의 값은 20일 및 30일령 랫드 값의 2~3배였다. 발록사비르 마르복실은 10일령 랫드의 혈장에서만 검출되었다. 3, 10, 또는 30 mg/kg의 발록사비르 마르복실을 경구로 투여한 후 발록사비르 마르복실의 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 값은 각각 4.82 ~ 14.8 ng/mL 및 2.91 ~ 17.6 ng·hr/mL였다. 이는 S-033447 C_{max}(688 ~ 4570 ng/mL)의 0.75% 미만, AUC_{0-24hr}(9420 ~ 48100 ng·hr/mL)의 0.04% 미만이었다.
- 어린 랫드 대상 S-033447 0.254 mg/kg 단회 정맥 투여 시 10일령 랫드에서 S-033447의 AUC_{0-inf}는 20일령 및 30일령 랫드의 경우보다 20일령 및 30일령 랫드 값의 각각 4배와 10배였다. 10일령 랫드의 t_{1/2,z} 및 Vd_{ss} 값은 20일령 및 30일령 랫드 값의 각각 2~3배와 0.36~0.53배였다. 10일령 랫드에서 발록사비르 마르복실의 단회 경구 투여 후 S-033447의 AUC_{0-inf} 대 단회 정맥 내 투여 후 값의 비율로 계산한 BA는 20일령 및 30일령 랫드 값의 약 2배였다.
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실 1 mg/kg을 다양한 금속 이온(마그네슘과 알루미늄 혼합물, 칼슘, 철 또는 금속 이온의 혼합물과 함께 또는 단독으로 단회 경구 투여 시 모든 금속 이온과 동시 투여

후 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 값은 발록사비르 마르복실의 단독 투여 후 값의 각각 48% ~ 63% 및 49% ~ 63%로 감소했다.

- 인플루엔자 감염 마우스 모델에 0.5, 1.5, 5, 15 또는 50mg/kg의 발록사비르 마르복실을 단회 경구 투여 시 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 는 0.5 ~ 15mg/kg에서 용량 비례적으로 증가했으며 15 ~ 50 mg/kg에서는 용량 비례 보다 낮게 증가했다. 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 50mg/kg(0.512 ng/mL)에서 투여 후 2시간 혈장 검체의 경우를 제외하고 모든 검체에서 BLQ(< 0.500ng/mL) 였다.
- 페럿 대상 10 또는 30 mg/kg의 발록사비르 마르복실을 단회 경구 투여 시 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 는 용량 비례 보다 높게 증가했다.
- 랫드 대상 발록사비르 마르복실 20, 200, 또는 2000 mg/kg/day를 2주간 1일 1회 경구 투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 군에서 모든 검체 채취 시점에 BLQ(< 0.00500 μ g/mL)였다. S-033447의 C_{max} 와 AUC_{0-24hr} 값은 용량 비례 보다 낮게 증가했다. 2000 mg/kg/day로 반복 투여한 후 동물로부터 채취한 간 미세소체에서 S-033447의 글루쿠론산화 및 산화 대사에 관여하는 UGT 효소와 CYP 효소 활성이 증가했다.
- 랫드 대상 발록사비르 마르복실 20, 200, 또는 2000 mg/kg/day를 4주간 1일 1회 경구 투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 군에서 거의 모든 검체 채취 시점에 BLQ(< 0.00500 μ g/mL)였다. S-033447의 C_{max} 와 AUC_{0-24hr} 는 발록사비르 마르복실의 용량 비례 보다 낮게 증가했다. 제14일에 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 는 제1일 값의 약 1/2~1/5까지 감소했으나, 제28일 값과는 유사했다.
- 임신한 토끼 대상 발록사비르 마르복실 30, 100, 또는 1000 mg/kg/day로 1일 1회 13일간 반복투여 시 발록사비르 마르복실의 혈장 농도는 모든 군의 어미에서 모든 검체 채취 시점에 BLQ(< 0.00500 μ g/mL) 였다. S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 는 임신 제7일과 19일에 발록사비르 마르복실의 용량 비례 보다 낮게 증가했다. 임신 제19일에서의 이들 매개변수는 임신 제7일의 경우와 비교하여 비슷하거나 더 낮았다.
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실 20, 60, 또는 200 mg/kg/day 2주 1일 1회 경구 투여 및 3 또는 10 mg/kg/day로 2주 1일 1회 경구투여 시 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 는 용량 비례 보다 거의 낮게 증가했다. 반복 투여 후 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 의 증가는 반복 투여 중 노출 축적으로 유발되었으며, 노출 수준은 제7일과 14일 사이에 항정 상태에 도달하는 것으로 간주되었다.
- 원숭이 대상 발록사비르 마르복실 1, 10, 또는 100 mg/kg/day 4주 1일 1회 경구 투여 시 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-24hr} 는 용량 비례 보다 낮게 증가했다. 4주간 반복 경구 투여 후 S-033447의 혈장 농도와 발록사비르 마르복실의 용량 간의 관계는 2주간 반복 투여 후 관찰된 것과 일치했다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- **조직분포:** 색소침착 랫드 대상 [14 C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg 경구 투여 시 대부분의 조직에서 방사능 농도는 혈장에서와 마찬가지로 투여 후 1시간 또는 2시간에 C_{max} 에 도달했으며, 방사능이 전신으로 광범위하게 분포했다. 방사능의 최고 농도는 장점막(3350 ng eq./g)에서 검출되었고, 그 다음은 간(879 ng eq./g), 위점막(197 ng eq./g), 포도막(맥락막, 170 ng eq./g), 신장피질(144 ng eq./g)이었다. 대뇌, 소뇌 및 척수와 같은 중추신경계 조직에서 방사능의 농도는 모든 검체 채취 시점에서 BLQ(< 8.51 ng eq./g)였다. 모든 조직에서 방사능 농도는 시간 경과에 따라 감소했으며 대부분의 조직에서 투여 후 24시간에 BLQ까지 감소했다. 포도막 및 멜라닌이 포함된 색소침착 피부에서 방사능의 농도는 투여 후 2~8시간에 21.1 ~ 170 ng eq./g에 도달했으며, 투여 후 24시간에 BLQ까지 감소했다.
- **단백결합:** 시험관 내 혈장 단백질 결합은 50~1000 μ g/mL 범위에서 랫드에서 91.9% ~ 92.1%, 원숭이에서 85.0% ~ 89.5%, 인간에서 92.9% ~ 93.9%였으며, 어떤 종에서도 농도 의존적 변화는 관찰되지 않았다. 인간 혈청 알부민(HSA)에 대한 [14 C]-S-033447의 단백질 결합비는 91.2% ~ 92.1%로, α 1-산성 당

단백질(52.2% ~ 59.3%) 및 γ -글로불린(23.6% ~ 38.1%)보다 높았다.

- **혈액세포 분포:** 생체의 연구로 수행된 50 ~ 1000 ng/mL 범위에서 [¹⁴C]-S-033447의 혈액 세포로의 분포 비는 랫드에서 57.1% ~ 59.6%, 원숭이에서 50.4% ~ 52.9%, 인간에서 48.5% ~ 54.4%로 계산되었으며, 어떤 종에서도 농도 의존적 변화는 관찰되지 않았다. 랫드 및 원숭이 대상 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 또는 3 mg/kg를 단회 경구 투여 시 혈액 세포에서 방사능의 생체 내 분포 비는 랫드에서 34.2% ~ 49.5%(투여 후 15분~24시간), 원숭이에서 38.4% ~ 52.3%(투여 후 15분~48시간)였다.
- **임신한 동물에서 분포:** 임신한 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg 단회 경구 투여 시 태아 조직에서 방사능이 검출되었다. 태아 조직에서의 방사능 농도는 혈액, 뼈 및 피부를 제외하고 해당 모체 조직 농도의 약 50% 이하였다. 이는 발록사비르 마르복실 관련 화합물이 태반을 통해 태아에게로 분포되지만, 태아 조직에 대한 방사능 분포는 모체 조직에 대한 것보다 낮은 경향이 있음을 시사한다. 태아의 뼈에서 방사능 농도는 투여 후 48시간에 C_{max}(327 ng eq./g)에 도달했다. 뼈를 제외한 모든 태아 조직에서의 방사능 농도는 투여 후 24시간에 BLQ까지 감소했다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- [¹⁴C] 발록사비르 마르복실을 10 μ mol/L의 인간 혈청과 함께 배양하고, [¹⁴C] 발록사비르 마르복실을 인간 간 S9 및 장 S9 100 μ mol/L과 함께 1시간 동안 배양했을 때, 발록사비르 마르복실의 71.6%, 100%, 81.8%가 각각 S-033447로 전환되었다. 반면, 랫드 및 원숭이 장 S9와 함께 배양한 후 전환 비는 각각 51.1% 및 43.0%였다.
- 동결보존된 간세포와 함께 배양하였을 때 발록사비르 마르복실은 인체에서 S-033447로 가수분해된 후 산화 및 글루쿠론산화와 같은 추가적인 대사 반응을 거치는 것으로 확인되었다.
- 인간 간 미세소체에서 CYP 효소에 대한 발록사비르 마르복실과 S-033447의 억제 영향 평가에서 발록사비르 마르복실은 CYP2B6, CYP2C8 및 CYP3A4(기질: 테스토스테론 및 미다졸람)를 농도 의존적 방식으로 억제했으며, IC₅₀ 값은 CYP2B6의 경우 46.0 μ mol/L, CYP2C8의 경우 63.2 μ mol/L, CYP3A4(기질: 테스토스테론)의 경우 50.2 μ mol/L, 그리고 CYP3A4(기질: 미다졸람)의 경우 23.2 μ mol/L였다. 다른 CYP 효소에 대한 IC₅₀ 값은 > 100 μ mol/L였다. 어떤 CYP 효소에서도 발록사비르 마르복실에 의한 시간 의존적 억제는 관찰되지 않았다. S-033447은 농도 의존적으로 CYP2B6과 CYP3A4(기질: 미다졸람)를 억제했으며, IC₅₀ 값은 CYP2B6의 경우 29.3 μ mol/L, CYP3A4(기질: 미다졸람)의 경우 43.2 μ mol/L였다. 다른 CYP 효소에 대한 IC₅₀ 값은 > 100 μ mol/L였다. 어떤 CYP 효소에서도 S-033447에 의한 시간 의존적 억제는 관찰되지 않았다.
- 동결보존된 인간 간세포에서 CYP 효소에 대한 발록사비르 마르복실과 S-033447의 생체외 유도효과를 평가하였을 때 발록사비르 마르복실이 시험된 농도 범위에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도할 가능성이 없음을 나타냈고 결과에서 S-033447은 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4에 대한 유도 가능성이 있는 것으로 나타났다.
- 인간 간 미세소체에서 UGT 효소에 대한 발록사비르 마르복실과 S-033447의 억제 효과 평가에서 발록사비르 마르복실은 농도 의존적으로 UGT2B15를 억제했으며, IC₅₀은 94 μ mol/L였다. UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7에 대한 발록사비르 마르복실의 IC₅₀ 값은 100 μ mol/L를 초과했다. S-033447의 IC₅₀ 값은 모든 UGT 효소에 대해 30 μ mol/L를 초과했다.
- 랫드 대상 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 5 mg/kg 단회 경구 투여 시 혈장에서 투여 후 1시간과 4시간에 주요 방사능 구성성분은 S-033447이었다(혈장 방사능의 약 80% ~ 90%). 혈장에서의 다른 대사물은 S-033447 글루쿠로나이드와 S-033447 설폭시드 1종으로 이루어졌으며, 각 대사물의 양은 S-033447의 약 10% 이하로 추정되었다. 소변에서 S-033447, S-033447 글루쿠로나이드, S-033447 설폭시드 2종이 검출되었으며, 각 구성성분의 소변 배설 비는 매우 낮았다. 담즙에서는 S-033447, S-033447 글루쿠로나이드, S-033447 설폭시드 2종, S-033447 피롤의 글루쿠로나이드가 검출되었다. 대변의 경우, 대부분

의 방사능이 S-033447에 기인했으며(투여된 방사능의 약 70%), S-033447피롤과 S-033447 설폭시드 2종이 검출되었다.

- 원숭이 대상 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 3 mg/kg 단회 경구 투여 시 혈장에서 투여 후 2, 6, 24시간에 주요 방사능 구성성분은 S-033447이었다(혈장 방사능의 약 60% ~ 80%). 혈장에서의 대사물은 S-033447 글루쿠로나이드와 S-033447 설폭시드 2종으로 이루어졌으며, 각 대사물의 양은 S-033447의 약 1/3 이하로 추정되었다. 소변에서는 발록사비르 마르복실, S-033447, S-033447 글루쿠로나이드 및 S-033447 설폭시드 2종이 검출되었다. 각 구성성분의 소변 배설 비는 매우 낮았다. 담즙에서는 S-033447, S-033447 글루쿠로나이드, S-033447 설폭시드 2종, S-033447 피롤의 글루쿠로나이드가 검출되었다. S-033447 글루쿠로나이드가 가장 두드러진 구성성분으로(투여된 방사능의 약 5%) S-033447의 4배였다. 대변에서는 S-033447이 주로 검출되었으며(투여된 방사능의 약 60%), 발록사비르 마르복실, S-033447피롤, S-033447 설폭시드 2종, S-033447 옥사이드 2종이 검출되었다.
- 랫드에서 간 약물 대사 효소 유도를 평가한 결과 발록사비르 마르복실 반복 투여가 CYP2B와 CYP3A를 유도하는 것으로 나타났고, CYP1A와 CYP2C를 유도하지 않는 것으로 나타났으며 UGT를 유도하는 것으로 나타났다.
- 발록사비르 마르복실 가수분해에 기여하는 대사 효소를 확인한 결과 세린 에스테라제 계열이 주로 기여하였으며, 이 중 카르복실에스테라제(CES) 및 AADAC가 관여하는 것으로 나타났다.
- S-033447 글루쿠로나이드의 형성에는 주로 UGT1A3이 촉매작용을 한 것으로 나타났으며 S-033447 설폭시드 산화대사물 형성은 CYP3A4에 의해 매개되는 것으로 확인되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg을 단회 경구 투여 시 투여 후 168시간까지 소변과 대변에서 방사능의 누적 배설비는 투여한 방사능의 각각 0.4%와 96.6%였다. 투여 후 168시간까지 방사능의 총 회수율은 투여된 방사능의 97.1%으로 주요 배설 경로는 대변 배설이었다. 담관 삼관 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg을 단회 경구 투여 시 투여 후 48시간까지 소변, 대변 및 담즙에서 방사능의 누적 배설비는 투여한 방사능의 각각 0.6%, 55.7% 및 18.5%였다. 투여 후 48시간까지 방사능의 총 회수율(위장관 내용물 포함)은 투여된 방사능의 95.2%으로 주로 담즙을 통해 대변으로 배설됨을 나타냈다.
- 원숭이에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 3 mg/kg을 단회 경구 투여 시 투여 후 168시간까지 소변과 대변에서 방사능의 누적 배설비는 투여한 방사능의 각각 1.0%와 94.4%였다. 투여 후 최대 168시간까지 방사능의 총회수율(우리 세척액 포함)은 투여한 방사능의 96.5%으로 주요 배설 경로는 대변 배설이었다. 담관 삼관 원숭이에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 3 mg/kg을 단회 경구 투여 시 투여 후 72시간까지 소변, 대변 및 담즙에서 방사능의 누적 배설비는 투여한 방사능의 각각 1.2%, 89.5% 및 8.5%였다. 투여 후 72시간까지 방사능의 총 회수율(위장관 내용물 및 우리 세척액 포함)은 투여된 방사능의 99.6%였다.
- 담관 삼관 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg을 단회 경구 투여 시 공여자 랫드의 담즙을 통한 수혜자 랫드 위장관에서의 재흡수 비는 투여된 방사능의 1.4%인 것으로 추정되었다. 장관순환의 비는 투여된 방사능의 0.9%로 추정되었다. 이는 수혜자 랫드에서 회수된 방사능의 4.2%에 해당한다(투여된 방사능의 21.2%).
- 수유 중인 랫드에 [¹⁴C] 발록사비르 마르복실 1 mg/kg을 단회 경구 투여 시 방사능의 혈장 농도는 투여 후 1시간에 C_{max}(34.9 ng eq./g)에 도달했으며 투여 후 24시간까지 검출 하한 미만으로 감소했다. 유즙에서 방사능 농도는 투여 후 2시간에 C_{max}(124 ng eq./g)에 도달했으며 투여 후 24시간까지 검출 하한 미만으로 감소했다. 유즙 대 혈장의 방사능 농도 비는 약 7시간에서 최대 8시간까지 일관적이었다.

5.4.5. 약물 상호작용

- 인체 수송체에 대한 기질 평가에서 발록사비르 마르복실과 S-033447은 모두 P-gp의 기질이지만 BCRP의 기질은 아닌 것으로 확인되었다. S-033447이 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아닌 것으로 확인되었다.
- 발록사비르 마르복실과 S-033447은 [³H] 디곡신의 P-gp 매개 수송에 대한 억제 효과를 보였으며(IC₅₀ 값은 각각 8.75 및 > 20.9 μmol/L), [³H] 에스트론 설페이트(estrone sulfate)의 BCRP 매개 수송에 대한 억제 영향을 보였다(IC₅₀>78.1 및 7.10 μmol/L). S-033447은 최고 농도에서 OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2에 대한 50% 미만의 억제 효과를 보였으며, IC₅₀ 값은 > 20.4 μmol/L였다.
- S-033447은 모든 농도에서 BSEP를 억제하지 않았으며 IC₅₀은 > 78.0 μmol/L였다.
- S-033447의 단백 결합을 통해 DDI가 유발될 가능성은 거의 없는 것으로 확인되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 연구에서 인플루엔자 A 및 B에서의 CEN 활성에 대한 S-033447의 저해 효과가 확인되었다 (각각 IC₅₀ 1.4~3.1nmol/L, 4.5~8.9nmol/L). CEN 및 바이러스 복제에 미치는 S-033447의 억제 효과는 인플루엔자 A/H1N1 바이러스와 인플루엔자 A/H3N2 바이러스 간 유사했으며, 인플루엔자 B 바이러스보다는 인플루엔자 A 바이러스에서 더 강력했다. 다양한 인플루엔자 감염 모델 in vivo 연구에서 인플루엔자 바이러스 감염 관련 사망률 개선, 체온 증가 억제, 폐의 바이러스 역가 등이 확인되었다.
- A/H1N1 virus에 대하여 오셀타미비르, 페라미비르, 자나미비르와 병용시 antagonistic 영향 없었다.
- S-033447에 대한 인플루엔자 A/H1N1 바이러스의 감수성에 미치는 PA/I38T의 영향을 조사하는 임상 시험에서 약 30 ~ 40배 감수성의 감소 및 바이러스 복제 가능성의 감소가 나타났다. 인플루엔자 A/H3N2 바이러스를 사용한 S-033447 내성 바이러스 분리 분석에서도 PA/I38T가 검출되었으나, 인플루엔자 B 바이러스를 사용한 S-033447내성 바이러스 분리 분석에서는 검출되지 않았다. 역유전학으로 생성된 재조합 바이러스를 사용하여 플라크의 수에 근거하여 약물의 감수성을 조사한 시험에서 A/WSN/33(H1N1), A/Victoria/3/75(H3N2) 및 B/Maryland/1/59에 PA/I38T이 포함될 경우 S-033447에 대한 감수성이 각각 27.24, 56.59 및 5.76배 감소하는 것으로 나타났다. A/H3N2 virus에 대해서 E199G의 단일 아미노산 치환체는 이 약의 EC₅₀를 3배 증가시켰다.
- 알려진 neuraminidase inhibitor 치환 strain에서 이 약의 세포배양에서 활성은 감소되지 않았다. 발록사비르에 대해 감수성이 감소된 치환체가 harboring된 인플루엔자 바이러스에서 오셀타미비르의 감수성은 유지되었다.
- 안전성약리시험 결과 랫드 대상 중추신경계 및 호흡기계 시험에서 NOEL에 최소 5배 안전력이 있는 용량, 원숭이 대상 심혈관계 시험에서 NOAEL에 13배 안전력이 있는 용량까지 영향이 없었다.
- 발록사비르 마르복실은 전구약물로 가수분해 되어 활성형인 발록사비르로 되며 가수분해의 주 효소는 AADAC로 확인되었다. 발록사비르 마르복실은 가수분해되어 S-033447로 전환되며 나아가 S-033447 설폭시드, S-033447 글루쿠로나이드 및 S-033447 피롤로 대사되었다. 랫드 및 원숭이에 단회 경구 투여 시 주요 배설 경로는 담즙을 통한 대변이었다. 발록사비르 마르복실과 S-033447은 각 CYP 효소의 기질인 병용 약물의 PK에 영향을 줄 가능성이 거의 없는 것으로 나타났다. 생체 외 평가에서 발록사비르 마르복실은 P-gp의 기질이었으나 BCRP의 기질은 아니었으며 S-033447은 P-gp의 기질이었으나 BCRP, OATP1B1, OATP1B3의 기질은 아니었다. S-033447이 OATP1B1, OCT1, MATE1 및 MATE2-K를 통한 억제 효과를 보였으나 이들 수송체의 기질인 병용 약물의 PK에 영향을 줄 가능성이 거의 없다. 시험관 내 혈장 단백 결합은 랫드에서 91.9% ~ 92.1%, 원숭이에서 85.0% ~ 89.5%, 인간에서 92.9% ~ 93.9%였으며, 어떤 종에서도 농도 의존적 변화는 관찰되지 않았다. 인간

혈청 알부민(HSA)에 대한 [¹⁴C]-S-033447의 단백 결합비는 91.2% ~ 92.1%이었다. S-033447과 그 대사물은 모체의 태반을 통해 태아에게로 분포되는 것으로 나타났다. 방사능에 대한 조직분포는 장점막에서 가장 높았고, 그 다음은 간, 위점막, 포도막, 신장피질이었다. 대뇌, 소뇌 및 척수와 같은 중추신경계 조직에서 방사능의 농도는 모든 검체 채취 지점에서 BLQ(< 8.51 ng eq./g)였다. 그러나 태아 조직에서의 방사능 농도는 혈액, 뼈 및 피부를 제외하고 해당 모체 조직의 50% 미만이었으며, 뼈를 제외한 모든 태아 조직에서 방사능 농도는 투여 후 24시간에 BLQ로 감소되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 15건, 1상 11건, 2상 1건, 3상 2건, 소아 3상 1건
 - 단회투여, 경구 및 정맥투여로 약동학 평가 수행
 - 식이영향, 간장애 평가
 - 약물상호작용시험 5건, QT 평가 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 0831, 0832 study임.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [1510T0811] 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188에 대한 제 1상, 무작위배정, 위약 대조, 단회 투여 및 반복 투여 시험				
1상	건강한 성인/일본	6~80mg 단회(공복) 또는 40mg 단회 공복, 식간, 식후	- 약동학	1. 약동학 -S-033188 :6, 20, and 40 mg (식사 중)에서 모든 대상자에서 BQL(<0.1 ng/mL)이었음. 다른 용량에선 일부 시점에서 검출 확인됨. 80 mg 투여 후 1.5 시간에 0.363 ng/mL가 최고 농도였음. :검출 2 시간 이내에 혈장에서 빠르게 제거됨. -S-033447 :Tmax 중앙값은 모든 용량에서 2-3.5 시간 :반감기 기하평균은 49.9~90.9 시간 :Cmax, AUC는 보통에서 중등증의 변이를 보임.(기하평균 CV% 11.8%~35.7%) :S-033447은 6-80 mg 용량 범위에서 AUCs, Cmax이 거의 용량 비례적으로 증가함. -S-033447의 식이영향(40 mg) :S-033447의 공복, 식후, 식사 중의 C24 기하평균은 각각 57.6, 30.6, 33.9 ng/mL :공복시와 비교하여 식후의 S-033188(S-033447)의 Cmax, AUC72, AUClast, AUCinf는 각각 67%, 49%, 42%, 41% 감소 :공복시와 비교하여 식사 중의 S-033188(S-033447)의 Cmax, AUC72, AUClast, AUCinf는 각각 57%, 44%, 36%, 34%, 감소 2. 안전성 :사망, serious TEAEs, 시험 중단을 일으킨 TEAEs는 없었음. :단회 용량증량시 6 mg 투여시 1명 외에는 이상반응을 나타내지 않았으며 임상시험용의약품과 관련 있는 것으로 판정됨. :모든 TEAE는 경증이었으며 치료없이 회복됨.

				<p>:발생한 AE 종류는 6 mg 투여군에서 두통, 식후 투여군에서 S-033188 투여군은 ALT 증가, 비인두염, 위약에서는 비정상간수치, 식사 중 투여군은 bilirubin증가, 동성부정맥이었음</p> <p>:노출과 AE 발생 간 명백한 관계는 나타나지 않았음.</p>
2. [1622T081F] 건강한 성인에서 S-033188 10mg와 20mg 정제의 생물학적 동등성과, 음식이 약물동태학에 미치는 영향을 평가하는 제 1상 시험				
1상	건강한 성인	S-033188 10mg 또는 20mg 정제	- 생체이용률	<p>1.약동학</p> <p>-S-033188은 모든 대상자에서 투여 1시간 이후 모든 시간에서 BLQ(<0.1 ng/mL)</p> <p>-20mg 1개 정제와 10mg 2개 정제 투여시의 S-033447의 Tmax와 반감기는 각각 4시간, 약 98시간으로 유사하였으며 AUClast는 두 군에서 유사, Cmax는 10 mg 2개 정제 투여시 24% 감소.</p> <p>-S-033188 40 mg(20 mg x 2T) 단회 공복투여와 식후투여의 S-033447의 Tmax는 4시간으로 동일하였고 반감기는 각각 93.9, 97.5 시간이었음. S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf 48%, 36%, 36%씩 감소하였음.</p> <p>-S-033188 10 mg 단회 공복투여와 식후투여의 S-033447의 Tmax는 각각 3.5, 2.5 시간으로 식후 투여시가 빠르고 반감기는 각각 108, 112 시간으로 식후 투여시 증가하였으며 S-033188 10 mg 단회 식후투여는 공복투여시와 비교하여 S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf 18%, 31%, 30%씩 감소하였음.</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망, serious TEAEs는 발생하지 않았으며, 중도탈락을 일으킨 TEAEs는 BE part에서 2명(influenza, 장염)에서 발생하였고 임상시험용의약품과는 관련성이 없는 것으로 평가됨.</p> <p>-대부분의 TEAEs는 경증이었고 장염은 중등도로 평가되었으며 모든 TEAEs는 회복됨.</p> <p>-BE part에서 2/50 명 3 건이 ADR로 판정됨.(두통, ALT 증가)</p> <p>-2명 이상에서 발생한 이상반응은 BE, FE part 모두에서 비인두염이었음.</p> <p>-실험실 수치 이상, 활력징후, ECG에서 명백한 경향성은 보이지 않았음.</p>
3. [1510T0813] 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188 20mg 정제와 현탁액의 상대 생체이용률과 약물동태학에 대한 음식의 영향을 평가하는 제 1상 시험				
1상	건강한 성인	20mg 정제 또는 현탁액	- 약동학	<p>1.약동학</p> <p>-S-033188은 모든 대상자에서 투여 1시간 이후 모든 시간에서 BLQ(<0.1 ng/mL)</p> <p>-Tmax 중앙값은 각 용량에 대하여 각각 5시간, 4시간, 반감기의 기하평균은 각 용량에 대하여 105시간, 113시간이었음.</p> <p>-S-033188 20 mg 정제의 용액에 대한 S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf의 기하평균비(90% CI)는 각각 1.0212 (0.8884 -1.1739), 0.9899 (0.9248 - 1.0595), 0.9819 (0.9163 t- 1.0520)로 동등성을 만족함.</p> <p>-식이영향 평가</p> <p>:단회 공복투여와 비교하여 식후 투여시 S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf는 각각 47%, 37%, 37%씩 감소하였으며, 식사 1시간 전 투여시와 비교하여 S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf는 각각 48%, 40%, 39%씩 감소하였음.</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망, serious TEAEs, 중도탈락을 일으킨 TEAEs는 보고되지 않았음.</p> <p>-대부분의 TEAEs는 경증이었고 회복되었거나 회복되는 중이고 tonsillitis는 중등도, LDH 상승은 회복되지 않았음.</p> <p>-FE part에서만 5/15 명 8 건이 ADR로 판정됨.</p> <p>-2 명 이상에서 발생한 이상반응은 ALT 증가, 호산구수 증가, WBC 증가였음.</p>
4. [1532T0817] 건강한 성인 남성 시험대상자에서 경구 투여 후 [¹⁴ C]-S-033188의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 연구하는 제 1상 시험				

1상	건강한 성인 남성	[¹⁴ C]-S-033188 40mg 단회 경구성	<p>1. Mass Balance: -95%가 432시간 샘플링 기간 동안 배설되었고 그 중 24 시간 이내에 5%가 배설됨. -대부분(80%) 대변으로 배설됨. 대변으로 배설되는 양 중 12%만 첫 48 시간 안에 배설됨. 나머지는 48-432 시간 사이에 배설됨. 따라서 대변으로 배설되는 대부분이 담즙배설되는 것으로 생각됨.</p> <p>2. 약동학 -[14C]-S-033188 40 mg 투여시 빠르게 활성대사체로 전환되어 투여 1시간부터 대사체인 S-033447가 나타나기 시작하여 Tmax 중앙값은 3.51 시간임. 추정 반감기는 93.7 시간, Fe_u408은 3.28%였음. -AUC₇₂에 근거할 때 대사체인 S-033447가 85%를 차지하여 대부분의 체내약물이 S-033447로 존재함을 의미함. 72 시간 후, 총 방사선농도는 LLOQ로 떨어져 프로파일의 끝이 반감기가 실제 반감기를 대변하지 못함. -총 방사선 농도의 혈액-혈장의 기하평균비로 방사선은 혈장에 주로 분포하였음.</p> <p>3. 안전성 -[14C]-S-033188 40 mg 투여는 안전하고 내약성이 있었음. -2/6 명 6 건의 TEAE가 발생하였고(1사람이 두통 4 episodes) 그 중 1건(실사)는 시험약과 관계있는 것으로 판정됨.</p>
----	-----------	---	---

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
1. [1611T081B] 경도 또는 중등도 간장애가 있는 환자 및 이에 대응되는 건강한 대조군 시험대상자에서 S-033188의 약물동태학과 안전성을 평가하는 2파트, 공개, 순차적인 임상시험				
1상	중등도 간장애 환자	baloxavir marboxil 40 mg 단회 경구성	- 약동학	<p>1. 약동학 <S-033447> -Tmax는 각각 중등증 간장애 환자와 정상 간기능 성인에서 각각 2.5, 3.0 시간으로 중등증 간장애 환자가 약간 짧게 나타났고 제거반감기는 중등증 간장애가 97.7 시간, 정상 간기능 80.4 시간으로 중등증 간장애 환자가 길게 나타남. -중등증 간장애 환자와 정상 간기능 환자의 노출의 비는 C_{max}, AUC_t, AUC_{inf} 각각 0.7991 (0.4980-1.2824), 1.1000 (0.7650-1.5819), 1.1188 (0.7780-1.6088)으로 중등증 간장애 환자에서는 C_{max}가 20% 정도 감소하였고 AUC_{last}, AUC_{inf}는 유사하였음.</p> <p>2. 안전성 -모든 이상반응이 경증으로 분류되었고 치료없이 회복됨. -모든 TEAE가 임상시험용 의약품과 관련있는 것으로 평가됨. -사망, serious AE, 시험중단을 일으킨 AE는 없었음. -lab, 활력징후, 심전도에서 임상적으로 유의한 결과는 없었음.</p>
2. [1519T0814] 건강한 성인 시험대상자에서 미다졸람의 약물동태학에 대한 S-033188의 영향을 평가하는 임상시험				
1상	건강한 성인	baloxavir marboxil 40 mg 또는 미다졸람	- 약동학	<p>1. 약동학 -미다졸람 단독투여시 미다졸람의 약동학은 S-033188과 병용시의 C_{max} 1.0014, AUC_{inf} 0.9906, AUC_{last} 0.9933으로 유사 -S-033188 40 mg 단회 단독투여시와 미다졸람과 병용투여시 S-033447의 AUC_{inf}, C_{max}의 기하평균은 각각 2530 ng·hr/mL (63.2%), 58.8 ng/mL (58.7%)로 건강한 일본인 대상자에서 S-033188 단독투여시의 AUC, C_{max}와 비교하여 낮았으며 Tmax, 반감기는 유사했음.</p> <p>2. 안전성 -임상시험용 의약품과 관계있는 것으로 판정된 이상반응 없었음. -모든 이상반응은 경증이었음고 발생한 날 치료없이 회복함.</p>

				-사망, SAEs, 시험중단을 일으킨 AE는 보고되지 않았음. -ECG, V/S, 신체검진에서 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
3. [1520T0815] 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188의 약물동태학에 대한 이트라코나졸의 영향을 평가하는 임상 시험				
1상	건강한 성인	baloxavir marboxil 40 mg 또는 이트라코나졸	- 약동학	1.약동학 -S-033188 단독투여시에 대한 S-033188+이트라코나졸 병용시의 S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf는 각각 33%, 22% 23%씩 증가하였음. 2.안전성 -가장 흔한 TEAE는 어지러움으로 2 명 3 건 발생하였고 나머지 이상반응은 각 1 명씩에서 보고됨. -모든 이상반응은 경증이었고 치료없이 회복됨. -lab, 활력징후 혹은 ECG에서 임상적 유의성 없었음.
4. [1612T081C] 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188의 약물동태학에 대한 프로베네시드의 영향을 평가하는 임상 시험				
1상	건강한 성인	baloxavir marboxil 40 mg 또는 프로베네시드	- 약동학	1.약동학 -S-033188은 대부분의 대상자에서 검출되지 않았음. -S-033188 단독투여시에 대한 프로베네시드와 병용시의 S-033447는 Cmax, AUClast, AUCinf는 각각 21%, 24% 25%씩 감소하였음. 2.안전성 -모든 TEAEs는 치료 없이 회복됨. -사망, SAEs, 시험중단을 일으킨 AE는 발생하지 않았음. -임상실험실검사, 활력징후, ECG에서 임상적 유의성은 없었음.
5. [1613T081D] 건강한 성인 시험대상자에서 디곡신 및 로수바스타틴의 약물동태학에 대한 영향을 평가하는 임상 시험				
1상	건강한 남성	baloxavir marboxil 80 mg 또는 디곡신 또는 로수바스타틴	- 약동학	1.약동학 -디곡신 단독투여시에 대한 S-033188와 병용시 디곡신의 Cmax는 유사하였고, AUClast, AUCinf는 각각 16% 14%씩 감소함. -로수바스타틴 단독 투여시와 S-033188과 병용투여시의 로수바스타틴 평균혈장농도는 유사하게 나타났으며 흡수기에는 모두 변이가 크게 나타남. -로수바스타틴 단독투여시에 대한 S-033188와 병용시의 로수바스타틴의 Cmax, AUClast, AUCinf는 각각 18% 15%, 17%씩 감소하였음. 2.안전성 -모든 TEAEs는 경증으로 판정되었으며 치료없이 회복됨. -사망, SAEs, 시험중단을 일으킨 AEs는 발생하지 않았음. -임상실험실검사, 활력징후, ECG에서 임상적으로 유의한 결과는 없었음.
6. [1606T0818] 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188의 약물동태학에 미치는 오셀타미비르의 영향과 오셀타미비르의 약물동태학에 미치는 S-033188의 영향을 평가하는 임상 시험				
1상	건강한 성인	baloxavir marboxil 40 mg 또는 오셀타미비르 인산염 75mg	- 약동학	1.약동학 -S-033188은 대부분의 points에서 BQL을 나타냄. -S-033188 단독투여시와 오셀타미비르 인산염과 병용투여시의 Tmax는 4.0 시간으로 동일하였고 반감기는 각각 96.5, 94.6 시간으로 단독 투여시 약 2 시간 길었음. S-033447의 Cmax, AUClast, AUCinf는 유사하였음. -오셀타미비르의 Tmax 중앙값은 오셀타미비르 단독투여 및 S-033188와 병용투여시 D1 0.5 시간, D5 2.0 시간으로 동일하게 나타남. -오셀타미비르 단독투여에 대한 S-033188와 병용시의 D1의 오셀타미비르의 Cmax는 0.97, AUctau 1.22배임. D5의 오셀타미비르의 Cmax, AUctau는 각각 0.96, 1.07배임. 오셀타미비르 카복실레이트의 Cmax, AUctau의 비는 D1에서 각각 0.96, 0.96, D5에서 각각 0.96, 0.99임. 2.안전성 -ADR로 분류된 이상반응은 없었음. -사망, serious TEAEs, 시험 중단을 일으킨 TEAEs는 보고되지 않

				<p>있음.</p> <p>-가장 흔한 AE는 구역감, AST 증가임</p> <p>-임상실험실검사, 활력징후, ECGs에서 안전성 문제는 발생하지 않았음.</p>
<p>7. [1527T0816] 건강한 시험대상자에서 S-033188에 대한 제 1상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약- 및 양성-대조, 4-기간 교차투여, 정밀 평가(thorough) QT/QTc 임상시험</p>				
1상	건강한 성인	baloxavir marboxil 40 mg 또는 80mg 또는 목시플록사신	-QT/QTc	<p>-40 mg 및 80 mg S-033188에 대해 모든 시점에서 $\Delta \Delta$QTcF LS 평균 3 msec 이하(90% CI 상한 10msec 이하)</p> <p>-두 용량 모두에서 ΔQTcF > 60 msec 또는 QTcF > 480 msec 사례 없음.</p>

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

- 발록사비르 마르복실은 공복상태에서 단회 경구 투여 시 Tmax는 4시간이었고 절대생체이용률은 밝혀지지 않았다. 혈장 단백결합은 in vitro에서 92.9~93.9%였으며 단회 경구 투여시 혈액/혈장 비율은 48.5~54.4% 이었다. 건강한 성인에 80mg을 공복상태에서 단회 경구 투여하였을 때 Vd/F는 1180L이었다.
- 발록사비르 마르복실은 경구 투여 후 소장과 간에서 arylacetamide deacetylase(AADAC)에 의해 활성 대사체인 S-033447로 빠르게 전환된다. 발록사비르 마르복실은 모든 시점에서 매우 낮거나 정량한계 미만이었다. 발록사비르 oxidation 및 glucuronidation에 의해 대사된다. 발록사비르 글루쿠로니드는 UGT1A3에 의해, 발록사비르 설폭시드의 두 가지 종류는 CYP3A4에 의해 생성된다.
- 공복상태에서 발록사비르 마르복실 80mg 단회 경구 투여 시 t_{1/2,z}는 79.1시간이었고 [14C]-baloxavir marboxil 40mg을 공복상태에서 단회 경구 투여 시 방사성활성은 대변으로 80.1%, 소변으로 14.7% 배설되었다. 활성형인 발록사비르의 뇨 배설은 3.3%에 해당하였다. 이는 발록사비르의 배설에는 주로 담즙 배설이 관여하는 것을 의미한다. 혈장에서 발록사비르가 주로 검출된 반면 발록사비르 마르복실은 거의 검출되지 않았다. 혈장에서 검출된 대사체는 발록사비르 글루쿠로니드가 16.4%, 설폭시드가 1.5%에 해당하였다.
- 발록사비르 마르복실은 40-80mg 용량 범위에서 발록사비르의 노출은 용량 비례적으로 증가하였다.
- 건강한 성인과 인플루엔자 감염 성인 환자에서의 집단 약동학 분석 결과 약동학은 유사한 것으로 나타났다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[성별, 연령, 체중, 인종]

- 연령: 집단약동학 분석 결과 연령은 이 약의 약동학에 대한 공변량이 아니었다. 3상 임상시험에서 성인과 청소년에서 발록사비르의 AUC_{inf}, C_{max}는 두 집단에서 유사했다. 고령자(≥65세)에서 발록사비르의 약동학은 평가되지 않았으나 집단약동학 분석에서 65세 미만 성인에서 연령에 따른 약동학 차이는 없었다. 따라서 12세 이상 성인 및 청소년에서 용량 조절은 고려되지 않는다.
- 성별: 발록사비르 마르복실은 남성 보다 여성에서 약간 더 높은 노출을 보였으나 이는 체중 차이에 의한 영향으로 고려된다. 집단약동학 분석에서 성별은 Ka에 대한 공변량으로 나타났으나 CL/F 및 Vc/F에 대한 공변량은 아니므로 성별은 약물 노출도에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 따라서 성별에 따른 용량 조절은 고려되지 않는다.
- 인종: 일본인 대상 1상과 미국인 대상 1상 시험에서 일본인에서의 C_{max}, AUC_{inf} 및 C₂₄는 비일본인보다 더 높았다. 이는 일본인에서 체중(평균 62kg)이 비일본인(평균 80.4kg) 보다 낮기 때문으로 판단된다. 3상 임상시험에서 체중 기반 용량 투여시 아시아인과 비아시아인 사이 C_{max}, AUC_{inf} 및 C₂₄는 1상에서의 결과 보다 차이가 적었다. 아시아인에서는 약 1.5배 높았다. 집단약동학에서 체중은 CL/F, Vc/F, Q/F, 및 Vp/Fdp 대한 공변량으로 확인되었다. 인종이 약동학에 영향을 미치는 것으로

나타났으나, 체중 기반으로 투여시 적절한 노출에 도달할 것으로 예측된다.

[간장애]

- 정상 간기능 성인과 중등증 간장애 환자 대상으로 수행한 1상 시험에서 발록사비르의 C_{max} 및 AUC는 중등증 간장애 환자에서 각각 C_{max} 20% 감소, AUC_{last} 10% 증가, AUC_{inf} 12% 증가하는 것으로 나타났다. 경증 또는 중등증 간장애 환자에서의 용량 조절은 고려되지 않는다. 중증 간장애 환자에 대해서는 평가되지 않았다.

[신장애]

- 평가되지 않음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

- 식사와 함께 건강한 성인에 정제로 40mg 단회 투여시 공복 시 보다 발록사비르의 C_{max}는 48%, AUC는 36% 감소하였고, T_{max}는 영향 없었다. 발록사비르 마르복실에 대한 인플루엔자 감염 환자 대상 임상시험에서 식사 여부와 상관없이 투여하였을 때 유효성 측면에서 임상적 차이가 없었다.

[약물상호작용]

- *생체 내* 시험에서 발록사비르 마르복실은 CYP2B6, CYP2C8 및 CYP3A4를 억제하였고 S-033447은 CYP2B6 및 CYP3A4를 농도 의존적인 방식으로 억제하였다. 발록사비르 마르복실 또는 S-033447에 의한 시간 의존적인 억제는 어떤 CYP 효소에서도 관찰되지 않았다.
- *생체 외* 시험에서 발록사비르 마르복실은 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4를 유도할 가능성을 보이지 않았으나 S-033447은 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 mRNA 수치를 높였으며, 각 CYP 효소 활성화에는 증가가 없었다.
- *생체 외* 시험에서 발록사비르 마르복실은 P-gp 억제 가능성이 있었으나, BCRP 억제 가능성은 없었다. S-033447은 P-gp, BCRP, OATP1B1, OCT1, MATE1 및 MATE2-K에 의해 매개되는 수송을 억제할 가능성이 있었으나, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 및 BSEP로 매개되는 수송은 억제할 가능성이 없었다. *생체 외 시험*에서 발록사비르 마르복실 및 S-033447은 P-gp 기질이였다.
- 발록사비르 마르복실 단회 병용투여 시 미다졸람(CYP3A4 기질)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 프로베네시드(UGT 억제제)와 병용투여 시 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 각각 21% 및 25% 감소하였다.
- 발록사비르 마르복실은 디곡신(P-gp 기질)의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 발록사비르 마르복실 단회 병용투여 시 로수바스타틴(BCRP 기질)의 C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 각각 18% 및 17% 감소하였다.
- 이트라코나졸(P-gp 억제제)과 병용투여 시 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 각각 1.33 및 1.23배 증가하였다.
- 오셀타미비르 인산염과 병용투여 시, S-033447 및 오셀타미비르 활성형의 C_{max} 및 AUC는 영향을 받지 않았다.

6.4.4. 집단 약동학

- 집단 약동학 분석 결과 체중이 S-033447의 약동학에 대한 유의한 공변량으로 C₂₄, C_{max} 및 AUC_{0-inf}와 음의 상관관계를 갖는 것으로 나타났다. S-033447의 C₂₄, C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 체중에 따라 변화하지만, 발록사비르 마르복실 용량을 체중이 < 80 kg인 환자의 경우 40mg, 체중이 ≥ 80 kg인 환자의 경우 80 mg으로 조정하여 비슷한 S-033447 혈장 노출 수준을 달성할 수 있다고 여겨진다.
- 집단 약동학 분석에서 연령은 S-033447의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. ≥ 만 65세 고령 환자에서 약동학이 평가된 바 없다.

- 집단 약동학 분석에서 성별이 S-033447의 흡수속도 상수(Ka)에 대한 공변량이지만 다른 약동학 매개 변수에 대한 공변량은 아니었다. 건강한 성인의 Thorough QT/QTc 시험에서 S-033447 노출은 남성 시험대상자보다 여성 시험대상자에서 높았고 이는 체중에 따른 S-033447 혈장 노출 수준에 차이에 의한 것으로 사료된다.
- 집단 약동학 분석에서 인종이 S-033447의 약동학에 대한 유의미한 공변량이었으나 인종과 무관하게 발록사비르 마르복실 용량을 체중 기반으로 투여(체중이 < 80 kg인 환자의 경우 40 mg, ≥ 80 kg인 환자의 경우 80 mg)하여 유사한 S-033447 혈장 노출 수준을 달성할 수 있다고 여겨진다.
- 집단 약동학 분석에서 S-033447의 약동학은 건강한 성인과 인플루엔자 감염 성인 환자에서 유사하였다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QTc 연장 평가에서 치료적 수준을 상회하는 용량(80mg) 및 임상용량(40mg)에서 모든 시점에서 모든 시점에서 $\Delta \Delta QTcF$ LS 평균 3 msec 이하였으며 S-033447 기하 평균 Cmax에서 예측되는 평균 $\Delta \Delta QTcF$ 에 대한 90% 신뢰 구간 상한선은 < 10 msec이었다. QTcF에 미치는 농도 의존적 영향은 없었다.

• PK/PD 분석

<노출-반응>

- 성인 환자 대상 2상 시험 및 성인/청소년 환자 대상 3상 시험 자료를 사용한 선형모델과 Emax 모델로 증상 완화까지 시간과 바이러스 역가 변화에 대한 노출-반응 분석을 수행한 결과 폐에서 단백질 보정 S-033447 농도를 고려하여도 투여 후 24시간째 혈장 농도(제2일)가 생체 외 EC50(0.0967 ~ 0.904 ng/mL: 0.20 ~ 1.87 nmol/L[A형], 1.61 ~ 6.29 ng/mL: 3.33 ~ 13.00 nmol/L[B형]) 및 비임상 PK/PD 시험의 해당 표적 혈장 농도(6.85 ng/mL)를 초과하는 경우, 인간에서 바이러스 복제 억제 효과가 예상된다고 추정할 수 있다.
- S-033447의 C24(투여 후 20~28시간에서 관찰된 농도)가 노출-반응 분석에서 노출 지수로 사용되었다. 제2상 및 3상 시험에서 단회 투여만 시험되었기 때문에 C_{max} 및 AUC는 C₂₄와 상관관계가 높다. C24에 대한 증상 완화까지 시간 곡선을 바이러스 아형(모든 바이러스 아형, A형 또는 B형)별로 보았을 때 상관관계가 선형 회귀 분석에서 유의하진 하였으나 증상 완화까지 시간에서 명확한 노출-반응 관련성이 관찰되지 않았다. S-033447의 항바이러스 활성에 대한 생체 외 EC₅₀ 값을 제3상 시험의 C24와 비교하였을 때 제3상 시험의 C24는 생체 외 EC₅₀ 값보다 명확히 높았다. 이는 B형 바이러스에 대해서도 혈장 농도가 40mg(<80kg체중) 또는 80 mg(≥ 80 kg 체중) 단회 투여 후 24시간 넘게 유효 농도를 유지했음을 제시한다.
- S-033447의 C24와 바이러스 역가 변화(제2일) 간 상관관계를 Emax 모델을 사용하여 분석하였을 때 바이러스 역가의 감소폭이 C24 증가에 따라 커졌고 Emax 모델에서 최대 반응의 EC50를 보인 C24는 모든 바이러스 아형에서 6.27 ng/mL, A형에서 4.10 ng/mL, B형에서 20.2 ng/mL였다. B형의 경우, 시험대상자 수가 제한적이고 바이러스 역가 변화와 C24 간 관계에 명확한 안정기 (plateau)가 없기 때문에 EC50 추정치의 신뢰성이 낮다고 여겨진다.

<노출-안전성>

- C_{max} 및 AUC_{0-inf}가 집단 PK 모델에 기초하여 사후 베이지안 접근법으로 추정되었다. 이런 환자에 대한 C_{max} 및 AUC_{0-inf}는 제3상 시험 40 mg에서 집단 평균(C_{max}: 96.4 ng/mL, AUC: 6160 ng · hr/mL) 및 80 mg에서 집단 평균(C_{max}: 107 ng/mL, AUC: 8009 ng · hr/mL)과 유사하여, 이상사례는 S-033447에 대한 약물 노출과 상관성이 없을 것으로 보인다.
- 임상분리주에 대한 약물 감수성 평가
 - 2015~2016년 임상시험(0821)에서 베이스라인에서 분리한 임상분리주에서 EC₅₀ 값의 중앙값은 A/H1N1 바이러스의 경우 1.3 ~ 1.6 nmol/L, A/H3N2 바이러스의 경우 0.74 ~ 1.4 nmol/L, B형 바이러스의 경우 5.6 ~ 8.5 nmol/L였다. 각 투여군에서 reference 군주 대비 임상 분리주의 EC₅₀ 배수 변화값은

A/H1N1 바이러스에 대해 1.9 ~ 2.2였고, A/H3N2 바이러스에 대해 0.93 ~ 3.0, B형 바이러스에 대해 2.0 ~ 2.9였다. reference 균주 대비 EC₅₀ 배수 변화값이 > 10인 임상 분리주에서 A/H1N1pdm 바이러스에서 V36(16배; 참조 균주에서 A36) 및 A/H1N1pdm 바이러스에서 T545(15배; 참조 균주에서 I545), 각 환자 1명의 다형성 아미노산 2개가 베이스라인에서 검출되었다. 인플루엔자 바이러스 리소스 데이터베이스(2014년 8월 8일) 내 A/H1N1 바이러스의 PA 영역에서 V36 및 T545 빈도는 각각 0.03% 및 0.02%였다. 다형성 아미노산이 있는 바이러스에 대해 S-033447의 EC₅₀과 오셀타미비르의 IC₅₀이 역유전학 기법으로 생성된 재조합 바이러스를 사용해 측정되었다. 참조 균주 (rgA/WSN/33[A/H1N1]: PA 영역에서 A36 및 V545)에 대한 재조합 바이러스의 EC₅₀ 및 IC₅₀의 배수 변화값은 A36V에서 3.59 및 1.08이고 V545T에서 0.73 및 0.99였다.

- 2016~2017년 임상시험(0822, 0831)에서 0822에서 EC₅₀ 중앙값은 A/H1N1pdm 바이러스에 대해 17.955 nmol/L, A/H3N2에 대해 4.480 nmol/L, B형 바이러스에 대해 18.665 nmol/L였다. reference 균주 대비 임상 분리주의 EC₅₀ 배수 변화 중앙값은 A/H1N1pdm 바이러스에 대해 3.2, A/H3N2 바이러스에 대해 0.9, B형 바이러스에 대해 1.2였다. 참조 균주 대비 EC₅₀ 배수 변화값이 > 10배인 임상 분리주는 베이스라인 시 수집되지 않았다. 0831에서 EC₅₀ 중앙값은 A/H1N1pdm 바이러스의 경우 11.155 ~ 17.985 nmol/L, A/H3N2 바이러스의 경우 4.215 ~ 5.500 nmol/L, B형 바이러스의 경우 42.540 ~ 55.720 nmol/L였다. 참조 균주 대비 임상 분리주의 EC₅₀ 배수 변화값은 A/H1N1 바이러스에 대해 2.0 ~ 3.2 nmol/L, A/H3N2 바이러스에 대해 0.8 ~ 1.0 nmol/L, B형 바이러스에 대해 1.0 ~ 1.2였다.
- S-033188 1회 투여 후 약물 감수성 변화는 0821, 0822, 0831에서 베이스라인 시와 마지막 양성 염기 서열 분석 시점에서 바이러스 RNA를 수집하여 평가되었다. S-033188 1회 투여 후 약물 감수성 감소와 관련된 아미노산 치환은 인플루엔자 A 바이러스의 PA 영역 내 I38T, F 및 M이었고 감수성은 변화는 10배를 초과하였다. 이런 변이는 베이스라인 시 비인두/인두 면봉 채취 검체에서 확인되지 않았으며 2014년 8월 8일자 국립생명기술평가센터/인플루엔자 바이러스 리소스에서 전혀 또는 거의 나타나지 않았다. PA/I38T, F 및 M 아미노산 치환이 있는 재조합 인플루엔자 A 바이러스는 생체 외에서 복제력을 낮추었으며 오셀타미비르에 대한 약물 감수성에 변화가 없었다. 2015-2016년(0821) A/H1N1 바이러스에 대해 rgA/WSN/33의 야생형 균주 대비 PA/I38T, PA/I38F 및 PA/E23K의 단일 아미노산 치환이 있는 재조합 바이러스의 EC₅₀ 배수 변화는 각각 27.24, 10.61 및 4.74였으며, B형 바이러스에 대해 rgB/Maryland/1/59 대비 PA/R548G 치환이 있는 재조합 바이러스의 EC₅₀ 배수 변화는 0.88이었다. PB1 및 PB2 영역에서 검출된 단일 아미노산 치환이 있는 모든 바이러스의 배수 변화값은 0.58 ~ 0.90이었다. 오셀타미비르의 H1N1 바이러스에 대해 rgA/WSN/33의 모균주 대비 PA/I38T, PA/I38F 및 PA/E23K의 단일 치환이 있는 재조합 바이러스의 IC₅₀ 배수 변화는 각각 1.00, 1.13 및 1.07이었으며, B형 바이러스에 대해 rgB/Maryland/1/59 대비 PA/R548G 치환이 있는 재조합 바이러스의 IC₅₀ 배수 변화는 0.76이었다. 2016-2017년(0822)에서 A/H3N2 바이러스에 대해 rgA/Victoria/3/75 야생형 균주 대비 PA/I38T, PA/I38M, PA/A37T 및 PA/E199G의 단일 치환을 포함한 재조합 바이러스의 EC₅₀ 배수 변화는 각각 48.90 ~ 56.59, 13.77, 8.13 및 4.46이었으나, PA, PB1 및 PB2 영역에서 검출된 단일 아미노산 치환을 가진 다른 바이러스 중 S-033447에 대한 약물 감수성에 영향을 미치는 바이러스가 없었다. PA/S60P, PA/I201T, PA/E623K, PB1/G250E, PB2/D60G 또는 PB2/K197R과 함께 PA/I38T를 포함한 바이러스의 배수 변화값은 20.07~ 48.21이었다. 오셀타미비르에 대한 약물 감수성에 영향을 미친 치환이 없었다. 2016-2017년(0831)에서 A/H3N2 바이러스에 대해 rgA/Victoria/3/75의 모균주 대비 PA/E23K 및 PA/E23G의 단일 치환이 있는 재조합 바이러스의 EC₅₀ 배수 변화는 각각 5.5 및 2.39였으며, B형 바이러스에 대해 rgB/Maryland/1/59 대비 PA/I38T 치환이 있는 재조합 바이러스의 EC₅₀ 배수 변화는 5.76이었다. 1618T0822에서 검출되고 평가된 PA/A37T를 제외하고 PA 영역에서 검출된 단일 아미노산 치환을 가진 모든 다른 바이러스의 배수 변화값은 0.18~1.95였다. 또한, A/H3N2 바이러스에서 PA/I201T와 함께 PA/I38T를 포함한 바이러스의 배수 변화값이 33.92였다.

PA/I38T, F 및 M을 제외하고 배수 변화값이 > 10인 아미노산 치환이 1601T0831에서 검출되지 않았다. 반면 오셀타미비르에 대한 약물 감수성에 영향을 미친 치환이 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [1518T0821] 독감에 걸린, 다른 측면에서는 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188에 대한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제 2상 시험				
2상	정상인 인플루엔자 감염 성인 환자	10, 20, 40mg 또는 위약 단회 투여	-유효성: 7가지 증상 완화까지 시간	1.1차 유효성 평가 결과 -7가지 증상 완화까지 시간, 위약 대비 HR :10mg 54.2 시간 (95% CI: 47.7, 66.8), HR 0.758(95% CI: 0.571, 1.007) :20mg 51.0 시간 (95% CI: 44.5, 62.4), HR 0.810(95% CI: 0.608, 1.078) :40mg 49.5 시간 (95% CI: 44.5, 64.4), HR 0.817(95% CI: 0.614, 1.087) :위약 77.7 시간 (95% CI: 67.6, 88.7) :모든 용량군에서 위약 대비 통계적 유의한 차이는 없었음.
2. [1618T0822] 다른 측면에서는 건강한, 독감에 걸린 6개월 ~ < 12세 건강한 소아 환자에 단회 투여 후 S-033188의 안전성, 내약성, 약물동태학, 및 유효성을 평가하는 공개 임상시험				
3상	정상인 인플루엔자 감염 6개월 ~ < 12세 소아	체중에 따라 5, 10, 20, 40mg 단회 경구 투여	-유효성: 3가지 증상 완화까지 시간	1.1차 유효성 평가 결과 -3가지 증상(기침, 콧물/코막힘, 체온상승) 완화까지 시간 :44.6hr(95%CI 38.9, 62.5) 2.안전성 -3.7%에서 투약 관련 AE 보고(모두 1등급): 설사 2건, 부드러운 변 1건, ALT 상승 1건 -5% 이상에서 보고된 AE(7.5%):구토
3. [1601T0831] 다른 면에서는 건강한 독감 환자에서 5일 동안 위약 또는 오셀타미비르 75 mg 1일 2회투여와 비교시 S-033188 단회 투여에 대한 제 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림 임상시험				
3상	다른 면에서 정상인 인플루엔자 감염 성인/12세 이상 청소년 환자	조플루자정 40mg(40~80kg) 또는 80mg(≥80kg) 단회 또는 위약 또는 오셀타미비르 인산염 75mg bid	1.1차 유효성 평가 변수: 7가지 증상 완화까지 시간	1.가설 -위약 대비 우월성 평가(ITTI) 2.1차 유효성 평가 결과 -1차 유효성 평가변수(7가지 증상 완화까지 시간)에 대하여 조플루자정(n=455) 53.7hr(95% CI 49.5, 58.5), 위약(n=230) 80.2hr(95% CI 72.6, 87.1), p<0.0001(Wilcoxon) 3.1차 유효성 평가의 2차 분석(>20세에서 오셀타미비르와 비교) -조플루자정(n=375) 53.5hr(95% CI 48.0, 58.5), 오셀타미비르(n=377) 53.8hr(95% CI 50.2, 56.4), p<0.7560 (Wilcoxon) 4.안전성 -사망례 없음 -투여 관련 AE:조플루자정 37건, 위약 19건, 오셀타미비르 53건 보고 -모든 군에서 5% 이상 보고된 AE 없음 -대부분 1등급 또는 2등급 -3등급 이상으로는 조플루자정에서 7건, 위약 7건, 오셀타미비르 1건임. -간기능 이상은 조플루자정 11건, 위약 7건, 오셀타미비르 18건 보고로 세 군에서 유사. 중재없이 해결되거나 해결중임.
4. [1602T0832] 인플루엔자 합병증 고위험인 인플루엔자 감염 환자에서 5일 동안 위약 또는 오셀타미비르 75 mg 1일 2회 투여와 비교시 S-033188 단회 투여에 대한 제 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림 임상시험				

3상	인플루엔자 합병증 고 위험인 인플루엔자 감염 성인 /12세 이상 청소년 환자	조플루자정 40mg(40-80kg) 또는 80mg(≥80kg) 단회 또는 위약 또는 오셀타미비르 인산염 75mg bid	1.1차 유효성 평가 변수:7가지 증상 완화까지 시간	1.가설-위약 대비 우월성 평가(ITTT) 2.1차 유효성 평가 결과 -1차 유효성 평가변수(7가지 증상 완화까지 시간)에 대하여 조플루자정(n=385) 73.2hr(95% CI 67.2, 85.1), 위약(n=385) 102.3hr(95% CI 92.7, 113.1), p<0.0001(Wilcoxon) 3.1차 유효성 평가의 2차 분석(오셀타미비르와 비교) -조플루자정(n=385) 73.2hr(95% CI 67.2, 85.1), 오셀타미비르(n=388) 81.0hr(95% CI 69.4, 91.5), p<0.8347(Wilcoxon) 4.안전성 -2건 사망례 보고(1건 오셀타미비르군에서 폐렴에 의한 치료 관련 사망, 1건 조플루자정군에서 급성심근경색에 의한 치료 관련 아닌 사망) -SAE는 세 군에서 유사(조플루자정 0.7%, 위약 1.2%, 오셀타미비르 1.1%) -치료 관련 SAE는 조플루자정에서 없었고, 위약군 2건, 오셀타미비르 2건 보고. -사망을 제외한 약물 관련 SAE:위약군에서 저혈압 1건 및 오심 1건, 오셀타미비르군에서 간기능 이상 1건, 간수치 상승 1건 보고 -대부분 AE는 1 또는 2등급 -2%이상에서 보고된 가장 흔한 AE:기관지염, 설사, 오심 등이었으며 위약이나 오셀타미비르군 보다 조플루자정에서 더 낮았음.
----	--	--	-------------------------------	--

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<중상이 나타난 지 48시간이 지나지 않은 12세 이상 환자의 인플루엔자 치료>

- 다른 면에서는 건강한 독감 환자에서 5일 동안 위약 또는 오셀타미비르 75 mg 1일 2회투여와 비교시 S-033188 단회 투여에 대한 제 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림 임상시험(1601T0831)

1) 목적 : 합병증이 없는 인플루엔자 바이러스 감염 환자를 대상으로 증상 완화까지 걸리는 시간을 측정하여 baloxavir marboxil 단일 경구 투여의 유효성을 위약과 비교 평가

2) 가설 : 1차 유효성 평가변수(7가지 증상 완화까지 시간)에 대하여 ITT 감염 집단(ITTT)에서 위약 대비 우월성 입증

3) 대상환자

- 주요 선정기준: 12세 이상, 등록 시 인플루엔자 증상 발현 48시간 이내 액와 체온 38°C의 발열이 있고, 다음의 중등도 내지 중증 강도의 전신 증상(두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 및 피로)의 한 가지 이상 있고 인플루엔자로 인한 중등도 내지 중증 강도의 한 가지 이상의 호흡기 증상(기침, 인후통, 코막힘)이 있는 경우 등록.
- 무작위 배정 : 1436명(조플루자정 612명, 오셀타미비르 514명, 위약 310명)
- ITTI 집단 : 1차 유효성 평가집단, 1064명(조플루자정 456명 및 오셀타미비르 377명, 위약 231명)

4) 투여방법

- 20세 이상 64세 이하 : 조플루자정 단회 투여(40~80kg 40mg, >80kg 80mg), 오셀타미비르 5일간 75 mg 1일 2회, 또는 위약에 2:2:1의 비율로 무작위배정
- 12세 이상 19세 이하 : 조플루자정 단회 투여, 또는 위약에 2:1의 비율로 무작위배정
- 증상 발현 후 48시간 이내 투여, 식사 상관없이 투여

5) 시험 평가변수

- 1차 평가변수 : 7가지* 증상 완화까지 시간
* 7가지 증상: 기침, 인후통, 두통, 코막힘, 열남 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 피로)
- 주요 2차 평가변수 : 1)매 시점에서 양성 인플루엔자 바이러스 역가를 보이는 환자 비율 및

RT-PCR에 의해 확인된 양성 인플루엔자 바이러스 RNA가 있는 환자 비율, 2)매 시점에서 기저 대비 바이러스 역가 및 바이러스 RNA 변화, 3)기저 대비 보정한 바이러스 역가 및 바이러스 RNA 양의 곡선하면적, 4)바이러스 역가 및 RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중지까지 시간, 5)매 시점에서 증상이 완화된 환자 비율, 6)4가지 전신 증상 완화까지 시간, 7)3가지 호흡기 증상 완화까지 시간, 8)개별 증상 완화까지 시간, 9)발열 해소까지 시간, 10)정상 체온 보고 환자 비율 등

6) 분석집단

- ITTI : 1차 유효성 평가집단, 최소 1회 이상 투여받은 모든 무작위 배정 환자 중 중앙 실험실이 비인두 도찰물에서 인플루엔자 확진 환자(RT-PCR)

7) 환자 참여 상태 및 중단

- 무작위 배정 1436명 중 1366명 시험 완료(조플루자정 578명, 위약 290명, 오셀타미비르 498명 완료)

8) 시험결과

① 환자 기저 특성(ITT)

- 연령 중앙값 조플루자정 32세(범위 12, 64), 위약 33세(범위 12, 64), 오셀타미비르 35세(범위 20, 64)
- 체중 중앙값 조플루자정 62.7kg(범위 40.1, 111.1), 위약 66.2kg(범위 40.6, 136.9), 오셀타미비르 65.5kg(범위 42, 137.5)
- 지역: 일본/아시아 비율 조플루자정 75.2%, 위약 75.8%, 오셀타미비르 80.4%
- 인종: 아시아인 비율 조플루자정 76.5%, 위약 77.1%, 오셀타미비르 80.9%
- flu 유형: A/H1N1 조플루자정 1.5%, 위약 3.0%, 오셀타미비르 0.5%
A/H3 조플루자정 86.2%, 위약 84.8%, 오셀타미비르 88.1%
B 조플루자정 8.3%, 위약 8.7%, 오셀타미비르 9.0%
- 백신화: O 조플루자정 23.7%, 위약 23.8%, 오셀타미비르 26.0%
X 조플루자정 76.3%, 위약 76.2%, 오셀타미비르 74.0%

② 유효성

· 1차 유효성 분석

- (가설) ITT 감염 집단(ITTI)에서 7가지* 증상 완화까지 시간(TTAS)에 대하여 조플루자정의 위약 대비 우월성 입증(Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test 사용)

* 7가지 증상: 기침, 인후통, 두통, 코막힘, 열남 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 피로

- (결과) 조플루자정(n=455) 53.7hr(95% CI 49.5, 58.5), 위약(n=230) 80.2hr(95% CI 72.6, 87.1)

두 군 차이 -26.5hr(95% CI -35.8, -17.8), $p < 0.0001$ 으로 통계적 유의한 개선 보임.

* 20세 이상에서 오셀타미비르와 비교: 조플루자정(n=375) 53.5hr(95% CI 48.0, 58.5), 오셀타미비르(n=377) 53.8hr(95% CI 50.2, 56.4), 두 군 차이 -0.3hr(95% CI -6.6, 6.6), $p = 0.7560$ 로 통계적 유의한 차이 없음.

- (층화분석-flu subtype) 인플루엔자 아형 별 TTAS - A/H3에서는 조플루자정이 위약 대비 개선 또는 오셀타미비르와 유사하였음. A/H1N1에서는 조플루자정이 위약 대비 개선 또는 오셀타미비르 대비 개선을 보였음. B형에 대해서는 위약 및 오셀타미비르 보다 TTAS가 지연되었음.

· 전체집단

A/H3: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=392) 52.2시간(47.0, 56.8), 위약(n=195) 79.5시간(69.5, 86.8), p value < 0.0001

A/H1N1pdm: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=7) 43.7시간(22.0, 109.1), 위약(n=7) 141.0시간(82.1, -), p value 0.4212

B: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=38) 93.0시간(53.4, 135.4), 위약(n=20) 77.1시간(46.8, 189.0), p value

0.8568

- 20세 이상
 - A/H3: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=320) 52.1시간(46.1, 56.0), 오셀타미비르(n=332) 51.8시간(48.1, 54.7), p value 0.6651
 - A/H1N1pdm: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=7) 43.7시간(22.0, 109.1), 위약(n=2) 65.9시간(23.0, 108.8), p value 1.0000
 - B: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=33) 111.8시간(56.0, 136.6), 위약(n=34) 87.6시간(57.1, 112.4), p value 0.4698
- (층화분석-기저시점에서 증상점수) 기저시점 점수 ≤ 11 , ≥ 12 모두에서 TTAS가 위약 보다 짧았음.
 - 전체집단
 - 기저시점 점수 ≤ 11 : TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=144) 43.6시간(39.2, 49.1), 위약(n=72) 62.7시간(52.5, 73.9), p value 0.0078
 - 기저시점 점수 ≥ 12 : TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=311) 61.6시간(54.1, 68.2), 위약(n=158) 88.7시간(80.6, 94.5), p value < 0.0001
 - 20세 이상
 - 기저시점 점수 ≤ 11 : TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=115) 43.6시간(40.0, 46.3), 오셀타미비르(n=119) 44.4시간(35.2, 50.7), p value 0.7367
 - 기저시점 점수 ≥ 12 : TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=260) 60.1시간(54.0, 67.7), 오셀타미비르(n=258) 58.0시간(53.7, 68.3), p value 0.8817
- (층화분석-지역) 아시아에서 이외 지역에 비하여 전반적으로 모든 군에서 TTAS가 짧았으나 대조군과의 차이는 아시아와 이외 지역에서 유사하였음.
 - 전체집단
 - 일본/아시아: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=342) 46.4시간(43.8, 52.1), 위약(n=174) 77.7시간(68.8, 86.5), p value < 0.0001
 - 이외: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=113) 87.3시간(72.9, 96.8), 위약(n=56) 117.9시간(80.2, 148.5), p value 0.1373
 - 20세 이상
 - 일본/아시아: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=293) 46.8시간(43.8, 53.4), 오셀타미비르(n=303) 51.1시간(47.2, 54.6), p value 0.4961
 - 이외: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=82) 80.0시간(66.2, 94.0), 오셀타미비르(n=74) 85.4시간(57.1, 104.4), p value 0.5087
- (층화분석-체중) 80kg 기준 체중에 상관없이 TTAS에 있어 위약 대비 개선을 보였음.
 - 전체집단
 - < 80 kg: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=376) 51.3시간(46.4, 55.3), 위약(n=189) 79.3시간(69.5, 87.1), p value < 0.0001
 - ≥ 80 kg: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=79) 66.8시간(53.5, 82.6), 위약(n=41) 85.4시간(69.0, 148.5), p value 0.0019
 - 20세 이상
 - < 80 kg: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=305) 52.1시간(46.0, 55.3), 오셀타미비르(n=306) 53.8시간(49.5, 56.4), p value 0.5950
 - ≥ 80 kg: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=70) 61.6시간(49.3, 80.0), 오셀타미비르(n=71) 54.7시간(43.6, 75.4), p value 0.6536
- (층화분석-식사) 식사 시간에 상관없이(식전 > 4 hr 또는 식후 > 4 hr, 식전 2-4hr 또는 식후 2-4hr,

식전 <2hr 또는 식후 <2hr) 이 약은 위약 대비 일관된 개선, 오셀타미비르와 유사함을 보였음.

- (층화분석-치료시작 시점) flu onset부터 24시간 이내 치료 시작하는 경우 TTAS는 위약 대비 더 큰 개선을 보였으나, 0~24시간, 24~48시간 두 그룹 모두 위약 대비 개선되었음. 오셀타미비르와는 유사하였음.

- 전체집단

0-24hr: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=238) 49.3시간(44.0, 53.1), 위약(n=120) 82.1시간(69.5, 92.9), p value < 0.0001

24-48hr: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=217) 66.2시간(54.4, 74.7), 위약(n=110) 79.4시간(69.0, 91.1), p value 0.0080

- 20세 이상

0-24hr: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=195) 48.7시간(43.9, 53.1), 오셀타미비르(n=204) 53.8시간(48.4, 62.5), p value 0.0612

24-48hr: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=180) 64.8시간(54.0, 74.2), 오셀타미비르(n=173) 53.9시간(48.1, 61.4), p value 0.1632

- (층화분석-연령) 18세 미만, 18세 이상 그룹 상관없이 위약 대비 TTAS에서 개선을 보였음. 20세 이상에서 오셀타미비르와 비교시 유사하였음.

< 18세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=63) 54.1시간(43.5, 80.7), 위약(n=27) 92.7시간(64.1, 118.0), p value 0.0055

≥ 18세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=392) 53.7시간(49.1, 57.5), 위약(n=203) 79.4시간(69.5, 86.8), 오셀타미비르(n=377) 53.8시간(50.2, 56.4), 위약 대비 p value <0.0001, 오셀타미비르 대비 p value 0.7179

- 2차 유효성 분석

- 발열 해소까지 소요 시간

: 조플루자정 24.5hr, 위약 42hr, 두 군 차 -17.5hr(95% CI -21.1, -11.9), p <0.0001

: 조플루자정 24.4hr, 오셀타미비르 24hr, 두 군 차 0.5hr(95% CI -2.8, 3.4), p=0.9225

- 바이러스 역가에 의한 바이러스 배출 중단까지 소요 시간

: 조플루자정 24hr, 위약 96hr, 두 군 차 -72hr(95% CI -72.0, -48.0), p <0.0001

: 조플루자정 24hr, 오셀타미비르 72hr, 두 군 차 -48hr(95% CI -72.0, -24.0), p <0.0001

: (A/H3 type)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=377) 24.0시간(24.0, 48.0), 위약(n=184) 96.0시간(-, -), p value < 0.0001

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=308) 24.0시간(-, -), 오셀타미비르(n=316) 72.0시간(72.0, 96.0), p value < 0.0001

: (B type)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=35) 72.0시간(72.0, 96.0), 위약(n=15) 120.0시간(48.0, 168.0), p value 0.0091

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=30) 84.0시간(72.0, 96.0), 오셀타미비르(n=32) 96.0시간(72.0, 120.0), p value 0.1009

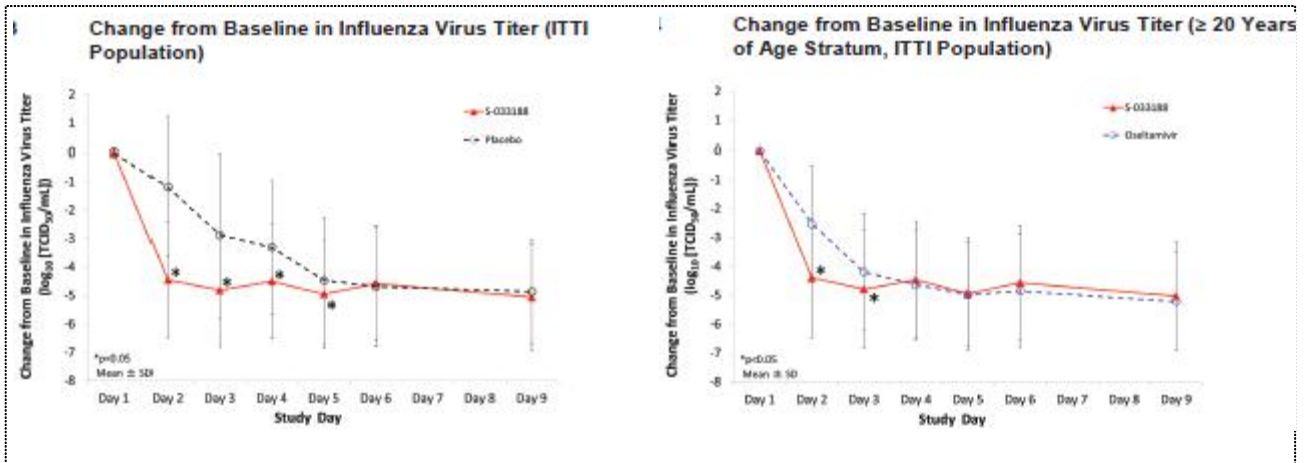
- RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중단까지 시간

: 조플루자정 216hr, 위약 240hr, 두 군 차 -24hr(95% CI -120.0, 0), p=0.0020

: 조플루자정 216hr, 오셀타미비르 240hr, 두 군 차 -24hr(95% CI -48.0, 24.0), p=0.0102

: (A/H3 type)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=393) 216.0시간(216.0, 240.0), 위약(n=195) 264.0시간(240.0,



루엔자 바이러스 RNA를 가진 환자의 비율(log₁₀ 바이러스 copies/mL)은 5일째(87.4% 대 93.9%, p = 0.0095)와 9일째(61.5% 대 72.4%, p = 0.0049)에 조플루자정이 위약군 보다 통계학적으로 유의하게 더 낮았음. 오셀타미비르와 비교 시 5일째에는 조플루자정에서 낮았으나 2, 3, 4, 6, 9일째에는 유의한 차이 없었음.

- 기저 대비 바이러스 역가 변화: 2~5일까지 기저 대비 평균 바이러스 역가 변화는 조플루자정에서 위약 대비 유의하게 높았음. 오셀타미비르와 비교 시 2, 3일째 조플루자정에서 유의하게 높았음.

- 4가지 전신 증상 해소까지 시간: 조플루자정은 위약 대비 유의한 개선을 보였으나 오셀타미비르와 유사하였음.

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=455) 33.80시간(31.0, 38.3), 위약(n=230) 53.5시간(45.9, 57.3), p value < 0.0001

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=375) 36.7시간(32.0, 40.1), 오셀타미비르(n=377) 37.4시간(31.5, 42.4), p value 0.4194

- 3가지 호흡기 증상 해소까지 시간: 조플루자정은 위약 대비 통계적 유의한 개선을 보였으나 오셀타미비르 보다는 통계적 유의한 수준은 아니나 길었음.

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=455) 46.0시간(43.4, 50.6), 위약(n=230) 69.1시간(63.9, 78.1), p value < 0.0001

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=375) 46.0시간(42.7, 52.0), 오셀타미비르(n=377) 44.6시간(40.6, 49.5), p value 0.4856

- 개별 증상별 해소까지 시간

: (기침)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=308) 38.3시간(30.3, 43.5), 위약(n=171) 61.4시간(44.8, 69.5),
p value 0.0001

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=250) 38.2시간(30.3, 43.4), 오셀타미비르(n=262) 31.4시간(28.6,
36.8), p value 0.6623

: (인후통)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=249) 31.5시간(27.3, 39.2), 위약(n=119) 40.5시간(31.8, 48.3),
p value 0.0298

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=211) 32.1시간(27.6, 39.8), 오셀타미비르(n=198) 30.4시간(25.0,
43.9), p value 0.8184

: (두통)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=296) 26.1시간(22.9, 29.8), 위약(n=153) 37.9시간(25.8, 42.2),
p value 0.0297

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=246) 26.9시간(24.5, 30.8), 오셀타미비르(n=239) 25.6시간(21.9,
30.4), p value 0.9989

: (코막힘)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=277) 31.8시간(29.9, 38.7), 위약(n=153) 52.5시간(41.5, 62.7),
p value 0.0027

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=217) 33.0시간(30.5, 40.4), 오셀타미비르(n=230) 31.3시간(26.8,
39.8), p value 0.3706

: (열 또는 오한)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=408) 20.9시간(20.0, 21.9), 위약(n=214) 25.8시간(21.7, 31.5),
p value 0.0003

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=337) 21.0시간(20.0, 22.0), 오셀타미비르(n=341) 21.2시간(20.3,
22.0), p value 0.9973

: (근육 또는 관절통)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=353) 23.2시간(21.4, 26.3), 위약(n=169) 31.3시간(25.5, 39.2),
p value 0.0094

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=300) 23.3시간(21.6, 26.7), 오셀타미비르(n=291) 24.0시간(21.6,
27.1), p value 0.6760

: (피로)

전체집단: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=361) 25.3시간(22.0, 29.2), 위약(n=188) 40.5시간(31.2, 46.8),
p value 0.0007

≥20세: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=293) 28.9시간(23.2, 30.5), 오셀타미비르(n=308) 26.6시간(23.0,
30.8), p value 0.4241

③ 약동학

- (체중) C24는 40~80kg 44.2ng/mL, ≥80kg 57.7ng/mL, 전체 47.4ng/mL로 체중 기반으로 투여 시 체중
별 유사한 C24를 보였음.

- (식사) C24는 공복상태 49.8ng/mL, 식간 50.6ng/mL, 식후 43.5ng/mL로 공복시 보다 식후 투여시
7.2~10.8% 낮았음.

- (연령) C24는 12~19세 45.5ng/mL, 20~64세 47.8ng/mL로 두 연령 집단에서 유사하였음.

- (지역) C24는 일본/아시아 56.9ng/mL, 이외 37.4ng/mL로 일본/아시아 지역 보다 이외 지역에서 34% 낮았음.
- (인종) C24는 아시아 56.8ng/mL, 백인 37.4ng/mL, 기타 34.5ng/mL로 아시아인 보다 백인 및 기타 인종에서 각 34%, 39% 낮았음.

④ 안전성

- 투여기간: 조플루자정은 단회 투여로 노출기간은 1일, 오셀타미비르의 노출기간 중앙값은 5일(범위 2, 7), 평균 5.2일이었음.
- 조플루자정군에서 전반적인 내약성 좋았으며 체중 기반 투여 시 안전성 우려 등 없었음.
- AE 발생률은 조플루자정 20.7%(126명에서 172건), 위약 24.6%(76명에서 118건), 오셀타미비르 24.8%(127명에서 179건)으로 세 군에서 유사하였음.
- 치료 관련 AE 요약
 - : 치료 관련 AE 발생률은 조플루자정 4.4%(27명에서 37건), 위약 3.9%(12명에서 19건), 오셀타미비르 8.4%(43명에서 53건)
 - : 치료 관련 사망, 치료 관련 SAE는 모든 군에서 없었음.
- 약물 관련성이 없는 SAE가 조플루자정군에서 2명에서 보고되었음(바이러스성 수막염, 서혜부 탈장)
- 투여 철회를 유도한 AE는 총 9건으로 조플루자정에서 기관지염 2건, 폐렴 1건, 위약에서 오심, 관절통, 등통증, 턱통증 각 1건, 오셀타미비르군에서 오심 및 폐렴 각 1건씩이었음. 대부분 1 또는 2등급이었음. 조플루자정에서 보고된 투여 철회를 유도한 AE는 약물 관련성 없음.
- 2% 이상에서 보고된 치료 관련 AE는 모든 군에서 없었음.
- 어느 군에서든 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 AE: 기관지염, 부비강염, 설사 및 오심이었으며 조플루자정에서는 위약 보다 발생률이 같거나 이하였음.
- 간 관련 AE(조플루자 vs. 위약 vs. 오셀타미비르): 간 관련 AE는 세 군에서 유사하였음. 간기능 이상(1.5% vs. 1.9% vs. 2.5%), ALT 상승(1.0% vs. 1.3% vs. 1.4%), AST 상승(0.3% vs. 0 vs. 0.6%), GLT 상승(0.3% vs. 0 vs. 0.4%), 빌리루빈 상승(0 vs. 0.3% vs. 0.2%)
- 신경정신학적 AE(조플루자 vs. 위약 vs. 오셀타미비르): 세 군에서 유사하였음. 조플루자정 2.6%, 위약 2.9%, 오셀타미비르 1.6%. 불면(0 vs. 0 vs. 0.2%), 악몽(0 vs. 0.6% vs. 0), 이상행동(0 vs. 0.3% vs. 0), 다행감(0 vs. 0 vs. 0.2%), 두통(0.8% vs. 1.0% vs. 0.8%), 어지러움(0.5% vs. 1.3% vs. 0.2%) 등
- 전반적으로 임상실험실수치 이상은 세 군에서 유사하였으며 임상적 의미있는 변화는 없었음.
- 아세트아미노펜 사용은 세 군에서 유사하였음.
- 병용약물 사용은 세 군에서 유사하였음. 다빈도 병용약물은 아세트아미노펜, 타이레놀, 이부프로펜, 비타민 등임

<인플루엔자 합병증을 일으킬 위험이 높은, 증상이 나타난 지 48시간이 지나지 않은 12세 이상 환자의 인플루엔자 치료>

- 인플루엔자 합병증 고위험인 인플루엔자 감염 환자에서 5일 동안 위약 또는 오셀타미비르 75 mg 1일 2회 투여와 비교시 S-033188 단회 투여에 대한 제 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림 임상시험 (1602T0832)
 - 1) 목적 : 인플루엔자 합병증 고위험인 인플루엔자 바이러스 감염 환자를 대상으로 증상 개선까지 걸리는 시간을 측정하여 baloxavir marboxil 단일 경구 투여의 유효성을 위약과 비교 평가
 - 2) 가설 : 1차 유효성 평가변수(7가지 증상 개선까지 시간)에 대하여 ITT 감염 집단(ITT)에서 위약 대비 우월성 입증. 위약 대비 우월성 입증한 경우 오셀타미비르군간 비교 실시, 양측 검정, α 0.05

3) 대상환자

- 주요 선정기준: 1)12세 이상, 인플루엔자 합병증 발생 위험이 높은 등록 시 인플루엔자 증상 발현 48 시간 이내 액와 체온 38℃의 발열이 있고, 다음의 중등도 내지 중증 강도의 전신 증상(두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 및 피로)의 한 가지 이상 있고 인플루엔자로 인한 중등도 내지 중증 강도의 한 가지 이상의 호흡기 증상(기침, 인후통, 코막힘)이 있는 경우, 2)CDC 정의에 따라 인플루엔자 합병증 발생 고위험이 있는 경우
 - * 인플루엔자 증상 발현: 환자의 평소 체온에 비해 처음 1℃ 이상 체온 상승 또는 전신 증상 또는 호흡기 증상 중 한 가지 이상 발생
- 무작위 배정 : 1436명(조플루자정 612명, 오셀타미비르 514명, 위약 310명)
- ITTI 집단 : 1차 유효성 평가집단, 1064명(조플루자정 456명 및 오셀타미비르 377명, 위약 231명)

4) 투여방법

- 조플루자정 단회 투여(40~80kg 40mg, >80kg 80mg, 20mg 정제로 투여 또는 위약 또는 오셀타미비르 5일간 75 mg 1일 2회 투여군으로 1:1:1 비율로 무작위배정
 - : 조플루자정 - 1일에 조플루자정 단회 투여+1~5일 오셀타미비르 위약 bid
 - : 위약 - 1일에 조플루자정 위약 단회 투여+1~5일 오셀타미비르 위약 bid
 - : 오셀타미비르 - 1~5일 오셀타미비르 bid 투여+1일 조플루자정 위약 단회
- 증상 발현 후 48시간 이내 투여, 식사 상관없이 투여

5) 시험 평가변수

- 1차 평가변수 : 인플루엔자 증상 개선까지 시간(TTIS)(Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test 사용)
 - * 인플루엔자 증상 개선 정의: 1)기저시점에서 악화된 것으로 환자가 판단한 기존 증상이 기저시점에서의 중증도부터 최소 1 score 개선, 2)기저시점에서 악화되지 않은 것으로 환자가 판단한 기존 증상이 기저시점의 중증도를 유지, 3)기저시점에서 새로운 증상이 해소(증상 점수가 없거나 경도)
 - ** 7가지 증상: 기침, 인후통, 두통, 코막힘, 열남 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 피로)
- 주요 2차 평가변수 : 1)매 시점에서 양성 인플루엔자 바이러스 역가를 보이는 환자 비율 및 RT-PCR에 의해 확인된 양성 인플루엔자 바이러스 RNA가 있는 환자 비율, 2)매 시점에서 기저 대비 바이러스 역가 및 바이러스 RNA 변화, 3)기저 대비 보정된 바이러스 역가 및 바이러스 RNA 양의 곡선하면적, 4)바이러스 역가 및 RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중지까지 시간, 5)매 시점에서 증상이 완화된 환자 비율, 6)4가지 전신 증상 완화까지 시간, 7)3가지 호흡기 증상 완화까지 시간, 8)개별 증상 완화까지 시간, 9)발열 해소까지 시간, 10)정상 체온 보고 환자 비율 등

6) 분석집단

- ITTI : 1차 유효성 평가집단, 최소 1회 이상 투여받은 모든 무작위 배정 환자 중 중앙 실험실이 비인두 도찰물에서 인플루엔자 확진 환자(RT-PCR)

7) 환자 참여 상태 및 중단

- 무작위 배정 2184명 중 2075명 시험 완료(조플루자정 697/730명, 위약 695/729명, 오셀타미비르 683/725명 완료)
- ITTI 집단(1차 유효성 평가 집단): 조플루자정 342명, 위약 343명, 오셀타미비르 336명

8) 시험결과

- ① 환자 기저 특성(ITTI)
 - 연령 중앙값 조플루자정 55세(범위 12, 84), 위약 53세(범위 12, 86), 오셀타미비르 53세(범위 12, 89)
 - 체중 중앙값 조플루자정 73.85kg(범위 40.1, 158.2), 위약 73kg(범위 40.2, 165.6), 오셀타미비르 74.60kg

(범위 40.2, 167.4)

- 지역: 아시아 비올 조플루자정 41%, 위약 39.1%, 오셀타미비르 39.1%
: 북미/유럽 비올 조플루자정 54.6%, 위약 56%, 오셀타미비르 56.6%
- 인종: 아시아인 비올 조플루자정 43%, 위약 40.7%, 오셀타미비르 41.9%
: 백인 비올 조플루자정 45.9%, 위약 50.3%, 오셀타미비르 48.3%
- flu 유형: A/H1N1 조플루자정 7.2%, 위약 4.4%, 오셀타미비르 9%
A/H3 조플루자정 46.9%, 위약 47.9%, 오셀타미비르 48.8%
B 조플루자정 43%, 위약 43.5%, 오셀타미비르 38.3%
- 백신화: O 조플루자정 23.5%, 위약 25.6%, 오셀타미비르 26.7%
X 조플루자정 76.5%, 위약 74.4%, 오셀타미비르 74.3%
- 기존 증상 상태 : 기존 증상 및 악화 정도는 세 군에서 유사하였음
- 고위험 인자 : 고위험 인자는 세 군에서 유사. 주요 고위험 인자는 천식 또는 만성 폐질환, 내분비 장애, 65세 이상, 심장질환, 대사성 장애 등임

① 유효성

- 1차 유효성 분석
 - (가설) ITT 감염 집단(ITT)에서 7가지* 증상 개선까지 시간(TTIS)에 대하여 조플루자정의 위약 대비 우월성 입증(Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test 사용)
* 7가지 증상: 기침, 인후통, 두통, 코막힘, 열남 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 피로)
 - (결과) 조플루자정(n=385) 73.2hr(95% CI 67.2, 85.1), 위약(n=385) 102.3hr(95% CI 92.7, 113.1), 오셀타미비르(n=388) 81.0hr(95% CI 69.4, 91.5)
위약과 차이 -29.1hr(95% CI -42.8, -14.6), p value <0.0001으로 통계적 유의한 개선 보임.
오셀타미비르와 차이 -7.7hr(95% CI -22.7, 7.9), p value 0.8347으로 통계적 유의한 차이 없음.
 - (백신화 상태) 백신화된 경우 조플루자정은 위약 대비 TTIS는 단축되었으나 통계적 유의한 수준은 아님. 백신화가 되지 않은 경우에는 위약 대비 유의한 단축을 보였음.
백신화 유: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=91) 65.4시간(52.6, 85.1), 위약(n=99) 92.7시간(76.1, 110.6), 오셀타미비르(n=104) 90.0시간(70.4, 103.7), 위약과 차이 -27.3hr(95% CI -49.9, -0.2), p value 0.1042, 오셀타미비르와 차이 -24.6hr(95% CI -43.0, 2.6), p value 0.4069
백신화 무: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=294) 76.9시간(68.4, 90.2), 위약(n=286) 103.1시간(93.2, 117.3), 오셀타미비르(n=284) 77.0시간(66.8, 94.8), 위약과 차이 -26.2hr(95% CI -45.8, -11.5), p value 0.0018, 오셀타미비르와 차이 -0.1hr(95% CI -22.5, 18.2), p value 0.8998
 - (층화분석-flu subtype) 인플루엔자 아형 별 TTIS
A/H1N1: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=28) 67.0시간(58.3, 101.4), 위약(n=17) 192.1시간(61.3, -), 오셀타미비르(n=35) 56.9시간(32.2, 72.5), 위약과 차이 -125.1hr(p value 0.1079)로 위약 보다 단축되었으나 오셀타미비르와 차이 10.1hr(p value 0.0697)로 오셀타미비르 보다 지연되었음.
A/H3: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=180) 75.4시간(62.4, 91.6), 위약(n=185) 100.4시간(88.4, 113.4), 오셀타미비르(n=190) 68.2시간(53.9, 81.0), 위약과 차이 -25.0hr(p value 0.0141)로 위약 보다 단축되었으나 오셀타미비르와 차이 7.2hr(p value 0.1433)로 오셀타미비르 보다 지연되었음.
B: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=166) 74.6시간(67.4, 90.2), 위약(n=167) 100.6시간(82.8, 115.8), 오셀타미비르(n=148) 101.6시간(90.5, 114.9), 위약과 차이 -26.0hr(p value 0.0138)로 위약 보다 단축되었으며 오셀타미비르와 차이 -27.1hr(p value 0.0251)로 오셀타미비르 보다 단축되었음.
 - (층화분석-기저시점에서 증상점수)
≤14: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=188) 64.4시간(53.4, 68.6), 위약(n=187) 78.4시간(67.6, 93.2), 오

셀타미비르(n=200) 56.8시간(48.8, 67.7), 위약과 차이 -14.0hr, p value 0.0048, 오셀타미비르와 차이 7.6hr, p value 0.9329

≥15: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=197) 101.4시간(86.0, 115.9), 위약(n=198) 125.0시간(106.7, 138.8), 오셀타미비르(n=188) 104.6시간(91.2, 118.6), 위약과 차이 -23.6hr, p value 0.0039, 오셀타미비르와 차이 -3.2hr, p value 0.8328

- (층화분석-지역) 아시아 지역에서 TTIS는 조플루자정 64.4hr, 위약 80hr, 오셀타미비르 51hr으로 조플루자정은 위약 대비 15.6hr 단축(p=0.0234)되었으나, 오셀타미비르 대비 13.4hr 지연을 보였음. 북미/유럽 지역에서 TTIS는 조플루자정 91.8hr, 위약 116.2hr, 오셀타미비르 101.4hr으로 조플루자정은 위약 대비 24.4hr 단축(p=0.0013), 오셀타미비르 대비 9.6hr 단축을 보였음.

- (층화분석-기존 및 악화된 증상) 기존 및 악화된 증상의 유무 상관없이 조플루자정은 위약 대비 유의한 단축을 보였으며, 오셀타미비르 대비 유의한 차이는 없었음.

기존 및 악화된 증상 유: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=70) 73.2시간(56.8, 98.3), 위약(n=76) 102.3시간(77.9, 142.7), 오셀타미비르(n=69) 81.0시간(61.3, 104.6), 위약과 차이 -19.1hr, p value 0.0118, 오셀타미비르와 차이 -7.7hr, p value 0.6060

기존 및 악화된 증상 무: TTAS 중앙값(95% CI) 시험군(n=315) 73.7시간(65.2, 87.7), 위약(n=309) 102.1시간(91.8, 113.1), 오셀타미비르(n=319) 82.2시간(68.2, 94.8), 위약과 차이 -28.4hr, p value 0.0010, 오셀타미비르와 차이 -8.4hr, p value 0.9950

- (층화분석-고위험 인자) 비교분석 가능한 고위험 인자로 천식 또는 만성 폐질환, 내분비 장애, 심장질환, 65세 이상, 대사성 장애, 병적 비만이 있었으며, 천식 또는 만성 폐질환에 대하여 조플루자정은 위약 대비 유의한 35.6hr의 TTIS 단축을 보였고, 오셀타미비르 대비 TTIS는 15.9hr 단축되었으나 유의한 수준은 아님. 내분비 장애, 심장질환 및 65세 이상 고령에 대하여 조플루자정은 위약 또는 오셀타미비르 대비 각각 위약 대비 27.5hr, 25.1hr, 17.8hr TTIS의 단축, 오셀타미비르 대비 각각 17.9hr, 36.5hr, 8.2hr TTIS 단축을 보였으나 유의한 수준은 아님. 대사성 장애에 대하여 조플루자정은 위약 대비 0.6hr의 단축을 보였으나, 오셀타미비르 대비 11.1hr 지연되었음.

- (층화분석-65세 이상 및 기타 고위험 인자) 65세 이상이고 기타 고위험 인자가 있는 경우 TTIS 중앙값은 조플루자정 67.9hr, 위약 78.4hr, 오셀타미비르 91.2hr으로 조플루자정에서 단축되었음. 고위험 인자로 65세 이상만 해당하는 경우 TTIS 중앙값은 조플루자정 77.4hr, 위약 113.2hr, 오셀타미비르 54.0hr으로 조플루자정에서 위약 대비 단축되었으나 오셀타미비르 대비 지연되었음.

- (층화분석-체중) <80kg 경우 TTIS 중앙값은 조플루자정(n=238) 77.4hr, 위약(n=231) 94.3hr, 오셀타미비르(n=233) 73.4hr으로 조플루자정에서 단축되었음. ≥80kg인 경우 TTIS 중앙값은 조플루자정(n=147) 68.3hr, 위약(n=154) 117.6hr, 오셀타미비르(n=155) 95.7hr으로 조플루자정에서 위약 대비 단축되었음.

- (층화분석-식사) 식사 시간에 상관없이 이 약은 위약 대비 일관된 개선을 보였음.

- (층화분석-연령) 18세 미만에서는 위약 대비 3.2hr 단축되었으나 오셀타미비르 대비 114.9hr 지연되었음. 18~64세 사이에서는 위약 대비 32.3hr 단축, 오셀타미비르 대비 11.9hr 단축되었음. 65~74세 사이에서는 위약 대비 6.1hr 단축, 오셀타미비르 대비 6.1hr 지연되었음. 75세 이상에서는 위약 대비 50.7hr 단축, 오셀타미비르 대비 14.6hr 단축되었음.

· 2차 유효성 분석

- 발열 해소까지 소요 시간

: 조플루자정 30.8hr, 위약 50.7hr, 두 군 차 -19.8hr(95% CI -28.8, -12.5), p <0.0001

: 조플루자정 30.8hr, 오셀타미비르 34.3hr, 두 군 차 -3.5hr(95% CI -9.1, 2.7), p=0.2425

- 바이러스 역가에 의한 바이러스 배출 중단까지 소요 시간
 - : 조플루자정 48hr, 위약 96hr, 두 군 차 -48hr(95% CI -48.0, -48.0), $p < 0.0001$
 - : 조플루자정 48hr, 오셀타미비르 96hr, 두 군 차 -48hr(95% CI -48.0, -24.0), $p < 0.0001$
 - : (flu subtype) TTIS 중앙값은 A/H1N1 경우 조플루자정(n=28) 24.0hr, 위약(n=17) 72.0hr, 오셀타미비르(n=33) 72.0hr로 위약과의 차이 -48hr($p = 0.0027$), 오셀타미비르와의 차이 -48.0hr($p < 0.001$) A/H3인 경우 조플루자정(n=169) 24.0hr, 위약(n=169) 96.0hr, 오셀타미비르(n=177) 72.0hr로 위약과의 차이 -72.0hr($p < 0.0001$), 오셀타미비르와의 차이 -48.0hr($p < 0.0001$), B인 경우 조플루자정(n=151) 72.0hr, 위약(n=158) 96.0hr, 오셀타미비르(n=138) 96.0hr로 위약과의 차이 -24.0hr($p < 0.0001$), 오셀타미비르와의 차이 -24.0hr($p < 0.0001$)
- RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중단까지 시간
 - : 조플루자정 216hr, 위약 240hr, 두 군 차 -24hr(95% CI -96.0, 0), $p = 0.0006$
 - : 조플루자정 216hr, 오셀타미비르 216hr, 두 군 차 0hr(95% CI -48.0, 24.0), $p = 0.2370$
 - : (flu subtype) TTIS 중앙값은 A/H1N1 경우 조플루자정(n=28) 192.0hr, 위약(n=17) 240.0hr, 오셀타미비르(n=35) 312.0hr로 위약과의 차이 -48hr($p = 0.2657$), 오셀타미비르와의 차이 -120.0hr($p = 0.3201$) A/H3인 경우 조플루자정(n=181) 216.0hr, 위약(n=185) 264.0hr, 오셀타미비르(n=187) 216.0hr로 위약과의 차이 -48.0hr($p = 0.0008$), 오셀타미비르와의 차이 0($p = 0.4927$), B인 경우 조플루자정(n=165) 240.0hr, 위약(n=167) 240.0hr, 오셀타미비르(n=147) 240.0hr로 위약과의 차이 0($p = 0.3503$), 오셀타미비르와의 차이 0($p = 0.3503$)
- 각 시점에서 양성 바이러스 역가를 가진 환자 비율: 2~6일 사이 위약 대비 유의하게 낮았음. 2~4일 오셀타미비르 대비 유의하게 낮았음. 조플루자정에서 2일째 58.6%, 3일째 31.7%, 4일째 18.5%, 5일째 16%, 6일째 4.3%, 9일째 2.8%였고, 위약에서는 2일째 86.9%, 3일째 72.7%, 4일째 50%, 5일째 30.7%, 6일째 16%, 9일째 5.3%, 오셀타미비르에서는 2일째 86.9%, 3일째 60%, 4일째 33.1%, 5일째 20.4%, 6일째 11.4%, 9일째 0.9%였음.
A/H3 유형에서는 전체 집단과 유사한 양상을 보였음. B 유형에서는 전반적으로 양성 환자 비율이 높았음.
- RT-PCR에 의해 양성 인플루엔자 바이러스 RNA를 가진 환자 비율: RT-PCR로 측정된 양성 인플루엔자 바이러스 RNA를 가진 환자의 비율(log₁₀ 바이러스 copies/mL)은 2~6일까지 위약 또는 오셀타미비르와 조플루자정은 유의한 차이가 없었음.
- 기저 대비 바이러스 역가 변화: 2~3일까지 기저 대비 평균 바이러스 역가 변화는 조플루자정에서 위약 또는 오셀타미비르 대비 유의하게 높았음. 오셀타미비르와 비교 시 2, 3일째 조플루자정에서 유의하게 높았음.
- 증상 해소까지 시간: 조플루자정 77hr, 위약 102.8hr, 오셀타미비르 85.6hr으로 조플루자정은 위약 대비 25.8hr 통계적 유의한 단축을 보였고, 오셀타미비르 대비 8.6hr 단축되었으나 유의한 수준은 아님.
- 4가지 전신 증상 해소까지 시간: 조플루자정 51.7hr, 위약 66.8hr, 오셀타미비르 49.4hr으로 조플루자정은 위약 대비 15.1hr 통계적 유의한 단축을 보였고, 오셀타미비르 대비 2.3hr 지연되었음.
- 3가지 호흡기 증상 해소까지 시간: 조플루자정 63.6hr, 위약 87.8hr, 오셀타미비르 62.1hr으로 조플루자정은 위약 대비 24.1hr 통계적 유의한 단축을 보였고, 오셀타미비르 대비 1.5hr 지연되었음.
- 개별 증상별 해소까지 시간
 - : (기침) 조플루자정(n=314) 47.3hr, 위약(n=312) 70.4hr, 오셀타미비르(n=317) 47.5hr. 위약과의 차이 -23.1hr($p = 0.0009$), 오셀타미비르와의 차이 -0.2hr($p = 0.4074$)

- : (인후통) 조플루자정(n=249) 40.2hr, 위약(n=243) 46.5hr, 오셀타미비르(n=226) 39.3hr. 위약과의 차이 -6.3hr(p 0.2496), 오셀타미비르와의 차이 0.9hr(p 0.2963)
 - : (두통) 조플루자정(n=251) 33.4hr, 위약(n=258) 43.9hr, 오셀타미비르(n=266) 31.3hr. 위약과의 차이 -10.6hr(p 0.0390), 오셀타미비르와의 차이 2.0hr(p 0.7877)
 - : (코막힘) 조플루자정(n=240) 45.6hr, 위약(n=267) 57.7hr, 오셀타미비르(n=257) 44.0hr. 위약과의 차이 -12.1hr(p 0.0017), 오셀타미비르와의 차이 1.5hr(p 0.8119)
 - : (열 또는 오한) 조플루자정(n=348) 28.3hr, 위약(n=347) 31.9hr, 오셀타미비르(n=347) 29.1hr. 위약과의 차이 -3.6hr(p 0.0070), 오셀타미비르와의 차이 -0.7hr(p 0.9191)
 - : (근육 또는 관절통) 조플루자정(n=311) 37.2hr, 위약(n=302) 44.9hr, 오셀타미비르(n=312) 33.2hr. 위약과의 차이 -7.7hr(p 0.0232), 오셀타미비르와의 차이 4.0hr(p 0.5436)
 - : (피로) 조플루자정(n=332) 41.3hr, 위약(n=330) 48.8hr, 오셀타미비르(n=325) 43.2hr. 위약과의 차이 -7.5hr(p 0.0207), 오셀타미비르와의 차이 -1.9hr(p 0.3710)
- 인플루엔자 관련 합병증 발생률은 조플루자정에서 2.8%로 낮았음. 위약 10.4%, 오셀타미비르 4.6%

③ 약동학

- (체중) C24는 40-80kg 35.9ng/mL, ≥80kg 52.1ng/mL, 전체 42.2ng/mL로 ≥80kg에서 <80kg 보다 45% 낮았음.
- (식사) C24는 공복상태 41.6ng/mL, 식간 50.5ng/mL, 식후 38.8ng/mL로 유사하였음.
- (연령) C24는 12~18세 40.2ng/mL, 18~64세 40.8ng/mL, 65~74세 46.5ng/mL, ≥75세 45.3ng/mL로 연령 집단에서 유사하였음.
- (지역) C24는 아시아 60.7ng/mL, 북미/유럽 38.9ng/mL, 남반구 30ng/mL로 아시아 지역 보다 북미/유럽 지역에서 34%, 남반구에서 51% 더 낮았음.
- (인종) C24는 아시아 57.2ng/mL, 비아시아 38.2ng/mL로 아시아인 보다 비아시아인에서 33% 낮았음.
- (바이러스 유형) C24는 A형 45.6ng/mL, B형 51.2ng/mL, 전체 48.2ng/mL로 유사하였음.
- (고위험 인자) C24는 고위험 인자에 따라 유사하였으나 대사성 장애가 있는 경우에 없는 경우 보다 C24는 24% 높았음.

④ 안전성

- 조플루자정군에서 전반적인 내약성 좋았으며 체중 기반 투여 시 안전성 우려 등 없었음.
- AE 발생률은 조플루자정 25.1%, 위약 29.7%, 오셀타미비르 28%로 조플루자정에서 약간 낮았음.
- 치료 관련 AE 발생률은 조플루자정 5.6%, 위약 8.3%, 오셀타미비르 7.9%
- 사망례는 2건 있었으나 약물 관련성은 아니었음. 1건 오셀타미비르군에서 폐렴 SAE로 인한 사망, 1건 조플루자정에서 급성 심근경색 SAE로 인한 사망
- 약물 관련성이 없는 SAE는 세 군에서 유사하였음. 조플루자정 0.7%, 위약 1.2%, 오셀타미비르 1.1%. 1명 이상에서 발생한 SAE는 담석증으로 이는 조플루자정에서 2건이 있었으나 약물 관련성으로 간주되지 않았음.
- 시험약 중단을 초래한 AE는 세 군에서 유사하였음. 조플루자정 0.7%, 위약 0.7%, 오셀타미비르 0.6%
- 어느 군에서든 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 AE: 기관지염, 부비동염, 설사 및 오심이었으며 조플루자정에서는 위약 보다 발생률이 같거나 이하였음.
- 어느 군에서든 5% 이상 보고된 AE는 없었음.
- 간 관련 AE: 간 관련 AE는 세 군에서 유사하였음. 조플루자정 2.1%, 위약 1.8%, 오셀타미비르 2.5%
- 신경정신병적 AE: 세 군에서 유사하였음. 조플루자정 2.2%, 위약 2.6%, 오셀타미비르 3.7%. 불안(조플

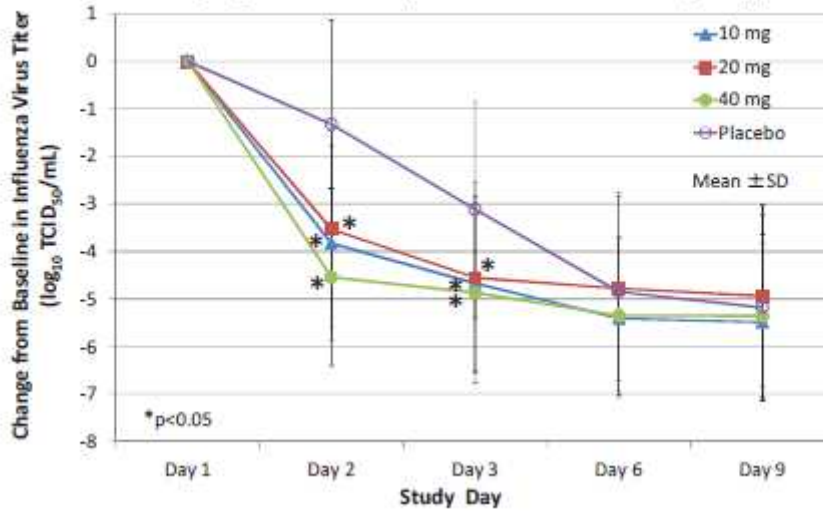
루자정 vs. 위약 vs. 오셀타미비르) 0.1% vs. 0 vs. 0.1%, 섬망 0 vs. 0.1% vs. 0, 우울 0 vs. 0.1% vs. 0.1%, 불면 0 vs. 0.1% vs. 0.1% 등. 두통 0.8% vs. 1.0% vs. 1.2%, 어지러움 0.5% vs. 0.8% vs. 1.0% 등

- 전반적으로 임상실험실수치 이상은 세 군에서 유사하였으며 임상적 의미있는 변화는 없었음.
- 아세트아미노펜 병용 비율: 조플루자정에서 빈도 낮았음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- [1518T0821] 독감에 걸린, 다른 측면에서는 건강한 성인 시험대상자에서 S-033188에 대한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제 2상 시험 - 일본, 2015.12-2016.4
- 시험설계 : 정상인 인플루엔자 A 또는 B 감염 성인 환자 대상 3개 용량(10, 20, 40mg)과 위약 대조 2상 임상시험
- 대상 환자 : 정상인 인플루엔자 A 또는 B 감염 성인 환자
- 투여용량 : 발록사비르 마르복실 10, 20, 40mg 또는 위약 단회 경구 투여
- 1차 유효성 평가 결과
 - 7가지 증상 완화까지 시간, 위약 대비 HR
 - : 10mg 54.2 시간 (95% CI: 47.7, 66.8), HR 0.758(95% CI: 0.571, 1.007)
 - : 20mg 51.0 시간 (95% CI: 44.5, 62.4), HR 0.810(95% CI: 0.608, 1.078)
 - : 40mg 49.5 시간 (95% CI: 44.5, 64.4), HR 0.817(95% CI: 0.614, 1.087)
 - : 위약 77.7 시간 (95% CI: 67.6, 88.7)
 - 모든 용량군에서 위약 대비 통계적 유의한 차이는 없었음.
- 2차 유효성 평가 결과
 - 베이스라인으로부터 복합 증상 점수 변화
 - : 베이스라인으로부터 복합 증상 점수의 보정된 평균 변화는 투여 36시간 후 위약군에서 보다 10 및 40mg 군에서 유의하게 더 컸다.(10mg p 0.0085, 40mg 0.0321)
 - 개별 증상 완화까지 시간
 - : Cox 비례 위험 모델 사용한 분석에서 40mg군에서 코막힘, 근육 또는 관절통, 피로, 열, 오한 및 두통의 개별 증상에서 위약 대비 유의한 감소를 보였다.
 - 발열 해소까지 시간
 - : 10mg에서 33.4 시간, 20mg에서 31.6 시간, 40mg 에서 28.9 시간 vs 위약에서 45.3 시간이었다. 위약군 대비 각 용량에서 HR은 10mg 0.538, 20mg 0.546, 40mg 0.554였다.
 - 정상 체온을 보인 환자 비율
 - : 약물 투여 24시간 후 40mg에서, 36시간 후 3가지 용량 모두에서 위약 대비 유의하게 높았다. 24시간 후 40mg 62.6%, 위약 41%, 36시간 후 10mg 71.1%, 20mg 72.7%, 40mg 74.5%, 위약 53%였다.
 - 바이러스 역가를 보이는 환자의 비율
 - : 2일에 20mg 72%, 40mg 51%, 위약 93.9%
 - : 3일에 10mg 41.8%, 20mg 37.1%, 40mg 29%, 위약 81.5%
 - : 9일에 40mg과 위약군 1명을 제외하고 바이러스는 검출되지 않았다.
 - 바이러스 역가의 베이스라인으로부터 변화
 - : 2일에 3개 용량 모두에서 위약 대비 유의한 차이를 보였다. 40mg에서 약물 투여 1일 후인 2일에 위약에 비해 바이러스 역가의 3 로그 감소를 보였다.

Figure 11-4 Change from Baseline in Influenza Virus Titer (\log_{10} TCID₅₀/mL) at Each Time Point (ITT) (Mean \pm SD)



- 바이러스 양의 베이스라인으로부터 변화
 - : 베이스라인으로부터 바이러스 양의 변화는 2일에 위약 보다 3가지 용량군 모두에서 유의하게 컸다. 바이러스 아형 별로, type A/H1N1pdm 바이러스 변화에 대해 유의하게 더 큰 감소가 나타났다. type A/H3N2 바이러스 변화에서 수치상 더 큰 감소가 나타났다. type B 바이러스에 대해서는 위약군과 3가지 용량군 간에 변화의 차이가 확인되지 않았다.

· 인플루엔자 아형별 TTAS

- : A/H1N1 10mg 52.9시간, 20mg 47.1시간, 40mg 48.2시간, 위약 70.6시간
- : A/H3N2 10mg 66시간, 20mg 65.8시간, 40mg 45.4시간, 위약 100시간
- : B 10mg 63.3시간, 20mg 65.4시간, 40mg 63.3시간, 위약 83.1시간

· 식이상태에 따른 TTAS

- : 식전 >4시간 또는 식후 >4 시간째 투여 10mg 55.9시간, 20mg 51.8시간, 40mg 53.5시간, 위약 81.3시간
- : 식전 2-4시간 또는 식후 2-4 시간째 투여 10mg 51.3시간, 20mg 51.0시간, 40mg 45.7시간, 위약 69.0시간
- : 식전 <2시간 또는 식후 <4 시간째 투여 10mg 55.4시간, 20mg 48.7시간, 40mg 52.5시간, 위약 79.0시간

- 약동학

- S-033447의 C24 평균은 10mg 14.3ng/mL, 20mg 29.1ng/mL, 40mg 58.2ng/mL로 10~40mg 범위에서 용량 비례적이었다.
- 음식 섭취 4시간 이상 전후 투여시에 비해 2-4시간 또는 <2시간 투여시 C24는 감소하였으나 임상적 의미있는 없다.
- 베이스라인으로부터 바이러스 역가 변화를 제외한 나머지 유효성 평가항목에서 S-033447의 C24와 유효성 평가항목 사이 상관성은 확인되지 않았다.

- 안전성

- 사망, SAE, 또는 중도탈락으로 이어진 TEAE는 보고되지 않았다. 간기능 관련 TEAE를 포함한 TEAE 발생률은 3개 용량군에서 위약군과 유사하였다. 5% 이상에서 보고된 용량 의존적 TEAE는 없었다. 대부분 TEAE는 경증이었다. 3개 용량군에서 2% 이상에서 보고된 TEAE 중 위약 보다 높은 빈도로 나타난 TEAE는 계절성 알러지, 두통, 현훈, 구내염, 위염, AST 상승, 백혈구수 감소, 혈중 빌리루빈 상승, 간기능 검사 이상이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• -

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 다른 면에서 정상인 인플루엔자 감염 환자 대상 임상시험에서 약물동태학
 - 체중 기반으로 투여시 체중 또는 인종에 관계없이 평균 C₂₄는 인플루엔자 바이러스 B에 대해 효과적인 혈중 농도를 유지할 수 있는 것으로 나타났음.
 - 사후 Bayesian 접근법을 사용하여 개별 환자에 대한 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf}이 추정하였을 때 체중 < 60 kg 및 60 kg ~ < 80 kg의 비아시아 환자에 대한 2가지 변수의 평균은 체중 < 60 kg인 아시아 환자에 대한 평균보다 더 낮았지만, 제 2상 시험(시험 T0821)에서 모든 변수의 25번째 백분위는 10mg (AUC_{0-inf} 2105 ng•hr/mL, C_{max}: 27.8 ng/mL)에서 그 평균보다 더 높았으며, 인종이나 체중에 관계없이 A형(통계적으로) 및 B형(수치상으로) 모두에 대해 효과적인 용량으로 나타났음.
- 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상 임상시험에서 약물동태학
 - AUC_{0-inf}, C₂₄ 및 C_{max} 측면의 베이저안 사후 모델 추정 총 약물 노출은 대체로 아시아인 대비 비아시아인에서 약 35% 낮았으며, 각 체중 범주 내에서 인종별로 평가 시 비아시아인에서 약 45%~50% 더 낮았음. 최저 약물 노출은 체중 < 60kg 및 60kg ~ < 80kg인 비아시아인에서 관찰되었으나 AUC_{0-inf} 및 C₂₄ 모두의 25번째 백분위수는 제2상 OwH 시험(T0821)의 10mg에서의 평균 (AUC_{0-inf}: 2105ng•hr/mL 및 C₂₄: 15.1ng/mL)보다 높았음.
- 고위험 환자(#0832, HR)와 다른 면에서 정상인(#0831, QwH) 인플루엔자 감염 환자에서의 약동학 비교
 - 체중 및 인종별 평균 약물 노출은 AUC_{0-inf}, C₂₄ 및 C_{max} 측면에서 HR 및 OwH 환자 간 유사했음.
 - OwH 시험(T0831)에서 2/3가 넘는 환자가 아시아인이었으나 HR 시험(T0832)에서는 환자의 1/3만이 아시아인이었고 대다수가 북미 또는 유럽 출신이었음. 그러나 AUC_{0-inf} 및 C_{max} 측면에서 일관적이고 수치적으로 유사한 인종 차이가 OwH와 HR 모집단 모두에서 관찰되었음. 인종 및 체중별 AUC_{0-inf} 측면에서의 전체적 노출은 OwH(T0831) 및 HR(T0832) 시험 모두에서 평균적으로 비아시아인의 경우가 약 45%~50% 더 낮았으며 C_{max}는 조금 더 낮은 감소를 보였음.
 - 두 시험에서 체중 보정 용량이 사용되어 80mg 용량을 투여받은 환자 비율이 상대적으로 비아시아인에서 높았으므로 전체 약물 노출은 평균적으로 비아시아인에서 35% 낮게 나타났으며 이는 QwH와 HR 집단 모두에서 유사한 양상이었음.
- 고위험 환자(#0832, HR)와 다른 면에서 정상인(#0831, 0821 QwH) 인플루엔자 감염 환자에서의 약력학 비교
 - OwH(T0831) 또는 HR(T0832) 시험에서 C₂₄와 일차 평가변수 사이에서의 분명한 관계는 입증되지 않았으나 C₂₄ 증가에 따라 신속한 인플루엔자 증상 완화 경향은 나타났음. HR 모집단에서 TTIS는 대체로 노출이 높은 군(40 ~ < 60 및 ≥ 60 ng/mL)이 노출이 낮은 환자들보다 더 짧은 것으로 나타났음.
- 0831시험에 참여한 청소년과 성인에서의 집단 약동학 분석 결과 연령은 유의한 공변량이 아니었음. 사후 Bayesian 접근법을 사용하여 3상 시험(T0831) 중 개별 환자에 대한 S-033447의 C_{max}와 AUC를 추정하였을 때 12세 미만 청소년과 18세 이상 성인에서의 약동학은 유사하였음.
- 다른 면에서 정상인 인플루엔자 감염 환자에서 통합 안전성 분석 자료
 - 안전성 프로파일은 두 모집단 간 유사하였으며 새로운 안전성 이슈는 없었음.
 - 기저 상태 특성상 모든 투여군 전반에서 통합 OwH 모집단 대비 HR 모집단에서 AE 발생률이 약간 더 높게 관찰되었음.
 - 치료 관련 AE 발생률은 HR 모집단과 통합 OwH 모집단 간 일치했음.
 - HR과 OwH 시험 모두에서 SAE의 발생률은 전반적으로 낮았으며 SAE 발생률은 모든 투여군에서 OwH 모집단과 비교하여 HR 모집단에서 약간 높았음.

- 간기능 검사치의 비정상적 변화 및 간장애 관련 AE의 발생률은 낮았고 투여군 간 및 HR과 OwH 모집단 간 대체로 유사했음.
- 신경정신병적 장애와 관련된 AE의 발생률은 낮았고 투여군 간 및 HR과 OwH 모집단 간 대체로 유사했음.

• 내성 관련

- (내성) A/H1N1 및 A/H3N2 strain을 사용한 세포배양에서 발록사비르의 감수성이 감소된 바이러스가 선택되었음. B형에서는 선택되지 않았음. 감소된 감수성을 보인 A/H1N1 및 A/H3N2 모두에서 I38T 단일 아미노산 치환체는 발록사비르의 EC50를 35배 증가시켰음. A/H3N2 virus에 대해서 E199G의 단일 아미노산 치환체는 이 약의 EC50를 3배 증가시켰음.
- (교차내성) 알려진 neuraminidase inhibitor 치환 strain에서 이 약의 세포배양에서 활성은 감소되지 않았음. 발록사비르에 대해 감수성이 감소된 치환체가 있는 인플루엔자 바이러스에서 오셀타미비르의 감수성은 유지되었음. 아다만탄에 대한 교차내성은 평가되지 않았으나 두 약물의 타겟하는 바이러스 단백질이 달라 교차내성이 예상되지는 않음.
- 기저 다형성(polymorphism) - T0821, T0822, T0831에서 관련 치환체와 발록사비르에 대한 기저 감수성 분석에 1명(0821시험)에서 1개 A36V(A/H1N1) 치환체가 확인됨. 이는 발록사비르 EC50를 3.6배 증가시킴. 그러나 이 환자는 임상적으로 치료 효과가 감소되지는 않았음. 치료 반응이 감소된 PA에서 기저 다형성(5명 이상에서 관찰된) 관련이 0821, 0831 통합 환자에서 평가되었고 명백히 치료 반응 감소와 관련된 다형성은 확인되지 않았음.
- 치료관련 내성: 0821, 0822, 0831 환자에서 PA gene에서 치환체에 의해 확인된 치료 관련 내성에 대해 평가됨.
- 세포배양에서 이 약의 감수성이 감소되거나 1명 이상에서 확인된 치료 관련 치환체 비율은 0821에서 2.7%, 0831에서 11.1%, 소아 0822에서 25.6%였음.
- 소아에서 관찰된 높은 비율은 뉴라미니다제 억제제에서와 같음. 1명 이상에서의 치료 관련 PA 치환체는 잠재적으로 내성 관련 치환체(RASs)로 확인되었고 subtype A/H1N1, E23K (n=1) and I38F (n=2); in subtype A/H3N2, E23G (n=1), E23K (n=1), A37T(n=2), I38M (n=6), I38T (n=50), S60P (n=1), and E623G/K (n=2); and in type B, I38T (n=1), A60V (n=1) 이었음.
- RAS 검출 중앙값은 5일, 3-11일 사이에 모두 검출되었음. Substitutions E23G/K, A37T, I38F/M/T 및 E199G는 발록사비르 감수성을 >2배 감소시켰음(EC50 2.4-57배 증가). E23G/K, A37T, I38F/M/T, 및 E199G는 50% 이상 환자에서 바이러스 리바운드와 관련 있었음. E23G/K, A37T, I38F/M/T, 및 E199G는 내성 관련 치환체로 보임.
- 바이러스학적 endpoint에 기반하여 치료효과는 A형 대비 B형에서 감소하였고 이는 0821과 0831 시험사이에서 일관되었음. 내성 분석은 0821, 0831, 단일군 소아 3상 시험(0822)에서 평가되었고 이 세 시험사이에서 치료관련 내성은 성인 및 청소년에서 2.7-11%, 소아에서 25.6% 나타났음.
- 베이스라인에서의 EC50의 90% 이상의 베이스라인 EC50를 가진 환자에서 더 낮은 베이스라인 EC50를 가진 환자 보다 2일까지 바이러스 역가의 전반적 감소가 더 컸음. 이러한 경향은 0821시험에서 A/H1N1를 제외한 나머지 감염에서 모든 시험에 걸쳐 유사했음. 0831시험에서 A/H3N2에 대한 통계적 유의한 차이가 있었음. 베이스라인에서 더 낮은 EC50는 치료받은 환자에서 바이러스 역가의 더 큰 감소를 기대할 수 있다는 것이 명확하지 않으나 베이스라인에서 EC50의 상승은 0831시험에서 더 높은 A/H3N2에서 RNA 역가와 바이러스와 관련이 있었음.
- 치료 관련 치환체
 - : 0821시험에서 182명, 0831시험에서 370명과 위약 95명이 대하여 기저 및 치료후 시퀀싱 평가
 - : 치료 관련 내성은 0821시험 샘플에서 3.8%, 0831에서 18.4%, 0822시험에서 29.5%에서 검출되었으며 위약에서 8.4%였음.

- RAS로 정의된 PA 치환체(RAS는 세포배양에서 2배 이상 감수성이 감소되는 것으로 정의)
 - : wild type 보다 EC50가 2배 이상 증가되는 경우 또는 발록사비르 세포배양에서 선택, 또는 1명 이상에서 치료 관련 확인되는 경우로
 - : subtype A/H1N1 : E23K (n=1), I38F (n=2)
 - : subtype A/H3N2 : E23G (n=1), E23K (n=1), A37T (n=2), I38M (n=6), I38T (n=50), S60P (n=1), E199G (n=1), E623G/K (n=2)
 - : type B - I38T (n=1), A60V (n=1)
 - : E23G (A/H3N2 fold change: 1.8-2.4), E23K (A/H1N1 fold change: 4.7; A/H3N2 fold change: 5.5), A37T (A/H3N2 fold change: 8.1), I38I/M/T(A/H1N1 fold change: 8.1-27.4; A/H3N2 fold change: 13.8-56.6; B fold change: 2.4-8.0), E199G (A/H3N2 fold change: 4.5)
 - : 리바운드는 I38T치환체 있는 환자에서만 관찰됨.
 - : 치료 관련 RAS 발생률 0821에서 2.7%, 0831에서 11.1%, 0822에서 25.6%였음. 세포 배양에서 2배 이상 감수성이 감소(E23G/K, A37T, I38F/M/T, E199G)하는 치료 관련 RAS 빈도는 0821에서 2.7%, 0831에서 10.8%, 0822에서 25.6%였음. I38F/M/T는 가장 흔한 치환체(59명)였고 다른 치환체는 3명 이하에서 있었음. B형에서는 1%(1/101명)에서만 있었음. A/H1N1에서는 4.2%(5/118), A/H3N2에서는 14.5%(60/414)이었음.
- (치료반응과 RAS 상관성) 0821, 0831 시험에서 A형 감염 환자에 대한 통합분석에서 치료 관련 RAS는 발록사비르 치료군에서 TTAS 증가와 관련 있었음. 치료 관련 RAS가 있는 환자에서 TTAS 중앙값 63.32시간, 없는 환자에서 49.63시간으로 두 집단 사이 통계적 유의한 차이 있었음. A형과 B형 통합에서 치료 관련 RAS는 감소된 반응/바이러스 리바운드 및 연장된 바이러스 웨딩과 명백한 상관성이 있었음. A형 환자 사이에서 5일째 바이러스 양성인 환자 비율은 RAS가 없는 환자와 위약군에 비하여 RAS 있는 경우 통계적으로 더 유의하게 높았음.
- (임상반응에 대한 RAS 영향) 신청사는 가장 흔한 치환체인 I38F/M/T 영향을 평가하였음. 0821 시험에서 I38F/M/T는 TTAS를 3배 연장시켰음(53.5hr vs. 157.2hr, 위약 77.7). 그러나 통계적 유의한 차이는 아니었음. 0821시험에 I38F/M/T가 있는 환자는 4명이었음. 0831에서 I38F/M/T는 36명이 있었으며 I38F/M/T이 없는 경우 보다 TTAS를 1.25배 연장되었음(63.1hr vs. 51hr, 위약 80.2hr)
- (바이러스학적 반응에 대한 RAS 영향) RAS가 있는 환자에서 바이러스 방출 중단까지 시간은 위약군 보다 연장되었고 RAS가 있는 경우 리바운드와 바이러스 방출 중단까지 시간과 상관성을 보였음.
- OwH 대상 2상 시험에서 PA/V36가 H1N1에서 3.59배 감수성을 감소시키는 것으로 확인됨. 치료 관련 변이 모니터링에서 PA/I38T, PA/I38F, 및 PA/E23K가 감수성을 H1N1에서 각각 27.24배, 10.61배, 4.74배 감소시키는 것으로 나타났음.
- OwH 대상 감수성 결과에서 I38T H3N2에서 감수성 13.77배 감소, I38M H1N1에서 감수성 13.15배 감소, B에서 8.04배 감소하였음.
- (HR 대상 3상 시험에서 PA/I38 내성 관련 치환체 발생 비율)
 - : 발록사비르 290명, 위약 77명 대상으로 치료 관련 아미노산 치환체를 평가하였음. 38 위치에서 치료 관련 변화를 보인 경우는 발록사비르에서 5.2%(15/290); A/H3 9.2%(13/141), A/H1N1 5.6%(1/18). B 1/131 (0.8%)였음.
 - : 201위치 - B형에서 D201D/G 1명, D201E/D and T62K/T 1명
 - : 397위치 - A/H3 E397K/E 1명, A/H1N1 E397E/G 1명
 - : 415위치 - B S415N 1명, S415S/G 1명 등
- (HR 대상 3상 시험에서 PA/I38 내성 관련 치환체와 임상 결과와의 상관성)
 - : 바이러스 발산 중지까지의 시간 중간값은 PA/I38X 치환체가 있는 발록사비르 투여군에서 168시

간(48.0-240.0), 치환체가 없는 투여군의 경우 48시간(48.0-96.0), 위약 투여군의 경우 96시간(96.0-120.0)이었음.

: 증상 개선까지의 시간의 중간값은 PA/I38X 치환체가 있는 발록사비르 투여군에서 그렇지 않은 투여군보다 작게 나왔는데(65.2시간 대비 76.8시간), 이 값들은 모두 위약 투여군에서 관찰된 값(102.3 시간)보다 짧았음.

- (소아 OwH 임상시험에서 내성 관련 치환체 발생 비율) rebound된 25명 분석

: 이 중 12명에서 I38T(I38T/I 3명 포함), I38M 3명(I38I/M 1명 포함), 1명 I38T + E623K

: 이 중 A/H3N2에서 3명에서 I38T 있었으며 이들은 viral titer rebound를 보였음.

- (성인 OwH 임상시험에서 PA/I38 내성 관련 치환체 발생 비율)

: 전체 PA/I38X 치환체 발생률은 9.7% (발록사비르 투여군 370명 중 36명)이었으며 모든 PA/I38X 치환체가 발견된 환자는 인플루엔자 A/H3N2 감염군이었음. 이 중 한명은 A/H3N2와 B에 동시 감염 되었으며 PA/I38T/I 치환이 발견 되었음. 위약 투여군에서 투여 전/후로 무작위로 선정된 95 명에게서는 PA/I38X가 관찰되지 않았음.

- (성인 OwH 대상 3상 임상시험에서 PA/I38 내성 관련 치환체와 임상 결과와의 상관성)

: 0831시험에서 바이러스 발산 중지까지의 시간 중간값은 PA/I38X 치환이 있는 발록사비르 투여군의 경우 192 시간(168.0-192.0)이며, 치환체가 없는 투여군의 경우 48시간, 위약투여군의 경우 96시간(96.0-120.0)이었음.

: 0831시험에서 증상 해소까지의 시간 중간값은 PA/I38T/M 치환이 있는 발록사비르 투여군이 그렇지 않은 투여군보다 길었지만(각각 63.1시간 대비 51.0시간), 투약군 모두에서 위약군(80.2 시간) 대비 시간이 짧았음.

- (성인 OwH 및 HR 대상 3상 임상시험에서 PA/I38 이외 치환체 발생률)

: OwH 대상 임상시험에서, 발록사비르 투여군 370명 중 E23E/G 1명, E23K 1명, A37T 1명(모두 H3N2 바이러스 감염 환자였음.)의 아미노산 치환체가 발생 되었으며, HR 대상 임상시험에서, 290 명의 발록사비르 투여군 중 H3 바이러스 감염자 1명에서 E23E/K 치환체가 발생하였음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

• -

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 인플루엔자 감염 치료에 대한 국내 기허가품목은 오셀타미비르, 페라미비르, 자나미비르 등이 있음.
- 신청 품목의 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험자료로서 다른 면에서 정상인 인플루엔자 바이러스 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0831) 및 인플루엔자 합병증이 높은 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0832)을 제출하였음.
- 다른 면에서 정상인 인플루엔자 바이러스 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0831)에서,
 - 1차 유효성 평가는 1차 유효성 평가변수인 7가지 증상 완화까지 시간에서 위약 대조 우월성 입증이며, 추가적으로 20세 이상에서 오셀타미비르와의 비교 평가를 수행하였음.
 - 주요 선정기준은 12세 이상, 등록 시 인플루엔자 증상 발현 48시간 이내 액와 체온 38°C의 발열이 있고, 다음의 중등도 내지 중증 강도의 전신 증상(두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 및 피로)의 한 가지 이상 있고 인플루엔자로 인한 중등도 내지 중증 강도의 한 가지 이상의 호흡기 증상(기침, 인후통, 코막힘)이 있는 경우임.

- 환자의 기저 상태는 세 군에서 유사하게 배정되었음.
- 대부분이 증상 시작 12-36시간에 등록됨. 증상시작부터 치료까지 시간은 치료군간 유사하였음.
- 제출한 임상시험에서 1차 평가변수에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 20세 이상에서 오셀타미비르와는 유사한 수준을 보였음; 조플루자정(n=455) 53.7hr(95% CI 49.5, 58.5), 위약(n=230) 80.2hr(95% CI 72.6, 87.1), 위약과의 차이 -26.5hr(95% CI -35.8, -17.8), $p < 0.0001$ 으로 통계적 유의한 개선 보임. 20세 이상에서 오셀타미비르와 비교: 조플루자정(n=375) 53.5hr(95% CI 48.0, 58.5), 오셀타미비르(n=377) 53.8hr(95% CI 50.2, 56.4), 오셀타미비르와의 차이 -0.3hr(95% CI -6.6, 6.6), $p = 0.7560$ 로 통계적 유의한 차이 없음.
- 인플루엔자 아형 별 TTAS는 A/H3에서는 조플루자정이 위약 대비 개선을 보였고 오셀타미비르와 유사하였음. A/H1N1에서는 조플루자정이 위약 대비 개선을 보였고 오셀타미비르 대비 개선을 보였음. B형에 대해서는 위약 및 오셀타미비르 보다 TTAS가 지연되었음.
- 지역에 따른 TTAS는 일본 46hr vs. 위약 79hr / US, 캐나다 87hr vs. 위약 118hr으로 일본과 US, 캐나다에서의 TTAS에는 차이가 있으나 각 지역에서 위약군과의 차이는 31hr으로 같아 지역 간 치료효과에 차이는 없을 것으로 사료됨.
- 체중 및 용량에 의한 TTAS는 유사하였음. 대부분 대부분(82%)는 <80kg으로 40mg으로 투여받음. 80kg 이상은 18%로 80mg 받음; 40mg 투여받은 집단에서 TTAS는 51hr vs. 위약 79hr, 80mg 투여받은 집단에서 TTAS는 67hr vs. 위약 85hr
- 식사 간격에 따른 TTAS 평가에서 식사 시간에 상관없이 이 약은 위약 대비 일관된 개선을 보였음.
- flu onset부터 24시간 이내 치료 시작하는 경우 TTAS는 위약 대비 더 큰 개선을 보였으나, 0~24시간, 24~48시간 두 그룹 모두 위약 대비 개선되었음. 오셀타미비르와는 유사하였음.
- 18세 미만, 18세 이상 그룹 상관없이 위약 대비 TTAS에서 개선을 보였음. 20세 이상에서 오셀타미비르와 비교시 유사하였음.
- 바이러스 역가에 의한 바이러스 배출 중단까지 소요 시간은 조플루자정 24hr, 위약 96hr, 오셀타미비르 72hr으로 이 약에서 위약 또는 오셀타미비르 보다 개선됨을 보였음.
- RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중단까지 시간은 조플루자정 216hr, 위약 240hr, 오셀타미비르 240hr으로 이 약에서 위약 보다 개선됨을 보였고 오셀타미비르와 유사하였음.
- 기저 대비 바이러스 역가 변화: 2~5일까지 기저 대비 평균 바이러스 역가 변화는 조플루자정에서 위약 대비 유의하게 높았음. 오셀타미비르와 비교 시 2, 3일째 조플루자정에서 유의하게 높았음.
- 인플루엔자 합병증이 높은 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0832)에서,
 - 1차 평가변수는 증상 개선까지 시간이며 일반적인 flu 치료제에서 평가변수인 TTAS에서 변형된 것으로 이는 현재까지 고위험 환자에서의 flu 치료제에 대한 평가변수가 없어 새로운 지표로 설정되었음.
 - 1차 유효성 평가는 1차 유효성 평가변수에서 위약 대조 우월성 입증이며, 추가적으로 오셀타미비르와의 비교 평가를 수행하였음.
 - 환자의 기저 상태, 고위험 인자 등은 세 군에서 모두 유사하게 배정되었음.
 - 주요 선정기준은 1)12세 이상, 인플루엔자 합병증 발생 위험이 높은 등록 시 인플루엔자 증상 발현 48시간 이내 액와 체온 38°C의 발열이 있고, 다음의 중등도 내지 중증 강도의 전신 증상(두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증, 및 피로)의 한 가지 이상 있고 인플루엔자로 인한 중등도 내지 중증 강도의 한 가지 이상의 호흡기 증상(기침, 인후통, 코막힘)이 있는 경우, 2)CDC 정의에 따라 인

플루엔자 합병증 발생 고위험이 있는 경우임.

- 제출한 임상시험에서 1차 평가변수에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 오셀타미비르와는 유사한 수준을 보였음; 조플루자정(n=385) 73.2hr(95% CI 67.2, 85.1), 위약(n=385) 102.3hr(95% CI 92.7, 113.1), 오셀타미비르(n=388) 81.0hr(95% CI 69.4, 91.5), 위약과 차이 -29.1hr(95% CI -42.8, -14.6), p value <0.0001으로 통계적 유의한 개선 보였고 오셀타미비르와 차이 -7.7hr(95% CI -22.7, 7.9), p value 0.8347으로 통계적 유의한 차이 없음.
- 백신화된 경우 조플루자정은 위약 대비 TTIS는 단축되었으나 통계적 유의한 수준은 아님. 백신화가 되지 않은 경우에는 위약 대비 유의한 단축을 보였음.
- 인플루엔자 아형 별 TTAS는 A/H1N1에서는 조플루자정이 위약 대비 개선을 보였고 오셀타미비르 보다 지연되었음. A/H3에서는 조플루자정이 위약 대비 개선을 보였고 보다 지연되었음. B형에 대해서는 위약 및 오셀타미비르 보다 단축되었음.
- 아시아 지역에서 TTIS는 조플루자정은 위약 대비 단축되었으나, 오셀타미비르 대비 지연을 보였음. 북미/유럽 지역에서 TTIS는 조플루자정은 위약 대비 단축, 오셀타미비르 대비 단축을 보였음.
- 기존 및 악화된 증상의 유무 상관없이 조플루자정은 위약 대비 유의한 단축을 보였으며, 오셀타미비르 대비 유의한 차이는 없었음.
- 비교분석 가능한 고위험 인자로 천식 또는 만성 폐질환, 내분비 장애, 심장질환, 65세 이상, 대사성 장애, 병적 비만이 있었으며, 천식 또는 만성 폐질환에 대하여 조플루자정은 위약 대비 유의한 TTIS 단축을 보였고, 오셀타미비르 대비 단축되었으나 유의한 수준은 아님. 내분비 장애, 심장질환 및 65세 이상 고령에 대하여 조플루자정은 위약 또는 오셀타미비르 대비 단축을 보였으나 유의한 수준은 아님. 대사성 장애에 대하여 조플루자정은 위약 대비 단축을 보였으나, 오셀타미비르 대비 지연되었음.
- 65세 이상이고 기타 고위험 인자가 있는 경우 TTIS 중앙값은 조플루자정에서 위약 또는 오셀타미비르 보다 단축되었음. 고위험 인자로 65세 이상만 해당하는 경우 TTIS 중앙값은 조플루자정에서 위약 대비 단축되었으나 오셀타미비르 대비 지연되었음.
- 0832시험은 일본과 미국/유럽 지역에서 고루 배정되어 수행되었음. 0832시험은 17~18 시즌에 수행되었으며 해당 기간에는 B형의 유행률이 전세계적으로 높았음. 이를 반영하여 본 시험에서는 B형 환자가 38.3~43.5% 포함되어 위약 대비 TTIS에서 통계적 유의한 감소를 보였음.
- 바이러스 역가에 의한 바이러스 배출 중단까지 소요 시간은 조플루자정에서 위약 또는 오셀타미비르 보다 단축되었음.
- RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중단까지 시간은 조플루자정에서 위약 보다 단축되었고 오셀타미비르와 유사하였음.
- 각 시점에서 양성 바이러스 역가를 가진 환자 비율은 2~6일 사이 위약 대비 유의하게 낮았음.
- 기저 대비 바이러스 역가 변화는 2~3일까지 기저 대비 평균 바이러스 역가 변화는 조플루자정에서 위약 또는 오셀타미비르 대비 유의하게 높았음. 오셀타미비르와 비교 시 2, 3일째 조플루자정에서 유의하게 높았음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 안전성 프로파일은 좋았으며, 고위험 환자에서 새로운 안전성 이슈는 없었음.
- 두 편의 핵심임상시험(0831, 0832)에서 조플루자정 투여군에서 5% 이상에서 보고된 이상반응은 없었으며 어느 군에서든 2% 이상에서 보고된 AE로는 기관지염, 부비동염, 오심, 설사 등이었음.

- 조플루자정과 관련된 간독성은 없었으며 신청 약물은 단회투여로 기저 간질환이 악화될 우려는 없을 것으로 사료됨.
- 신경정신학적 이상은 전반적으로 흔하지 않았음. 가장 흔한 AE로는 두통이었음.
- 청소년과 성인에서의 안전성 프로파일은 유사하였음.
- 아시아인과 백인에서의 안전성 프로파일은 유사하였음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 현재까지 허가된 인플루엔자 항바이러스 약물은 M2 차단제(아만타딘), NA(오셀타미비르, 자나미비르, 페라미비르)가 있으며 신청 약물은 캡-의존성 엔도뉴클레아제 활성을 억제하는 새로운 기전의 항인플루엔자 바이러스 약물이다. 따라서 다른 항인플루엔자 약물과의 교차 내성은 예상되지 않는다.
- 유효성 측면에서 급성 비복합 인플루엔자 환자 대상의 핵심임상시험에서 이 약은 단회 경구 투여로 위약 대비 증상 완화 시간에 대해 유의한 우월성을 보였다. 두 편의 임상시험에서 B 유형에서 유효성에 차이를 보였으나 항인플루엔자 치료제의 사용은 매년 circulation 인플루엔자 strain에서 차이가 있기 때문에 복잡하고 각 시즌에 순환하는 strain을 정확히 예측하는 것은 어렵고 항인플루엔자 약물의 유효성도 strain 마다 다양 인플루엔자에 대한 사람의 반응은 동일한 strain 또는 유사한 strain에 대한 기존제하는 면역력에 의해 영향받을 수 있으므로 유효성은 매 시즌마다 다양하게 나타날 수 있다. B형에 대한 사용 제한은 인플루엔자 유형이 임상 현장에서 항상 가능한 것이 아니고 증상에 따라 보통 진단하므로 현실적으로 어려움을 고려하였을 때 B형도 효능효과로서 인정 가능할 것으로 사료된다.
- 안전성 측면에서 이 약은 위약과 유사한 비율과 중증도의 경증~중증도의 AE를 보이며 전반적 내약성이 좋았다. 전반적인 안전성 프로파일은 인플루엔자 질환의 전형적 증상과 유사했다.

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교자료

1) ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Factor	Ethnic sensitivity		Comment
	Less Likely	More Likely	
Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	용량비례성을 보임
Exposure response relationship (Pharmacodynamics)	Flat	Steep	넓은 노출 범위에서 apparent near-maximum drug response 을 보임
Therapeutic Dose Range	Wide	Narrow	치료 용량 범위(40, 80mg)내에서 우수한 안전성 및 내약성을 보임
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	주로 UGT1A3 에 의해 대사 되고 일부 CYP3A4 로 대사 됨. 분비(GI/biliary), 신장
Pro-drug Administration	Not administered as pro-drug	Administered as pro-drug	
Bioavailability	High-moderate	Low	사람에서의 절대생체이용률은 아직 확립되지 않았으나, rat 및 monkey 에서 10 - 15%로 확인됨
Protein Binding	Low-moderate	High	약 93%

Drug-Drug interaction	Low-medium	High	Victim(다양한 대사 및 제거 경로) 및 perpetrator (CYP450 또는 수송체 상호작용은 발견되지 않음)로서 가능성 적음
Drug-Food interaction	Not susceptible to dietary effects	Susceptible	
Drug-disease interaction	Low-medium	High	
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	
Inappropriate Use	Low	High	단회 경구 투여
Multiple-Co-medication	Low	High	병용투여 가능성이 있으나 병용투여 기간이 단회 투여로 한정되어 있음

2) 가교자료

- 건강한 한국인 남성 자원자에서 세 용량 수준 20 mg, 40 mg 및 80 mg으로 발록사비르 마르복실 단회 투여의 PK 및 안전성 평가를 위한 1상 임상시험(ML40799)
 - (시험설계) 20(A군), 40(B군), 80mg(C군), 80mg(\geq 80kg, D) 4군에 각 군당 8명, 8명, 8명, 6명 배정, 단회 경구투여
 - (대상자) 건강한 한국인 남성, 30명
 - A군, B군, C군에서의 체중은 각 69.94 ± 7.97 kg, 69.35 ± 6.08 kg, 65.26 ± 7.14 kg, D군에서는 91.50 ± 13.97 kg이었음.
 - (평가변수) 약동학(0(투여 전), 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 168, 264, 336시간 채혈), 안전성
 - 모체(S-033188) 및 대사체(S-033447)의 농도 LLOQ 0.5ng/mL
 - (약동학 평가 결과)
 - 체중이 80 kg 미만인 투여군 A, B, C에서 발록사비르 마르복실 경구 투여 후, 발록사비르 PK는 20 ~ 80 mg 용량 범위에서 선형으로 나타나며 C_{max} 및 AUC가 비례적으로 증가하였다. 이들 투여군 전반에서 CL/F 및 V_z/F 평균값이 유사하였다. CL/F 값은 7.34 ~ 8.05 L/h이고 V_z/F 값은 927 ~ 1030 L 범위였다. T_{max} 는 모든 용량군에서 중앙값 3.5~4hr이었으며 $T_{1/2}$ 는 평균 80.9~98.3hr이었음.
 - 80 mg 용량에서 C_{max} 및 AUC는 \geq 80kg 투여군(D)에서 < 80 kg 투여군(C) 대비 각각 약 28% 및 17% 낮았다.
 - 발록사비르 마르복실의 농도는 1명(#3008)을 제외하고 모두 LLOQ(0.5ng/mL) 미만으로 혈중에서 빠르게 제거됨이 확인되어 약동학 파라미터는 산출할 수 없었음.
 - (안전성 평가 결과)
 - 이상반응은 안전성 분석군 30명 중 6명에서 6건 발생하였음; 20mg군 37.50%(3/8 명)에서 3건, 80mg군 25.00%(2/8 명)에서 2건, 80mg(80kg 초과)군 16.67%(1/6 명)에서 1건
 - 중대한 이상반응, 특별 관심 이상반응은 없었음.
 - 이상반응으로는 20mg 군에서 ‘Catheter site bruise’, ‘Fatigue’, ‘Dyspepsia’ 각 12.50%(1/8 명)에서 1건씩, 80mg군에서 ‘Pharyngeal erythema’, ‘Hyperkeratosis’ 각 12.50%(1/8 명)에서 1건씩, 80mg(80kg 초과)군에서 ‘Headache’ 16.67%(1/6 명)에서 1건이 있었음.
 - ADR은 총 2명에서 2건 발생하였으며 20mg군 12.50%(1/8 명)에서 1건(Dyspepsia), 80mg(80kg 초과)군 16.67%(1/6 명)에서 1건(Headache)이 보고되었음. 이러한 ADR은 모두 경증이었으며 조치 없이 회복되었음.
 - 혈액학적, 혈액화학적 검사 결과 임상적 유의한 이상 없었음.

3) 일본인 및 비아시아인에서의 발록사비르 노출

- 일본인 및 비아시아인 대상 popPK 분석 결과
 - 1상 12편, 2상 1편, 3상 2편의 샘플을 이용하여 first-order absorption, 3-compartment model NONMEM 분석
 - 3상 HR 환자 대상 임상시험에서 발록사비르의 노출도는 3상 OwH 환자 대상 임상시험 결과에서와 유사하였음.
 - 아시아인과 비아시아인에서 발록사비르의 CL/F 및 Vc/F는 체중이 증가할수록 증가하였으나 비례적 보다는 낮았음.
 - 체중 보정 용량을 적용했을 경우(40~80kg 40mg, ≥80kg 80mg) 인종에 상관없이 고체중 환자에서 상대적 낮은 노출도는 해소되었음.
 - 체중은 발록사비르의 노출도에 유의하게 영향을 미치는 인자였음.
 - 여성에서 흡수율은 남성 보다 31.8% 느렸으나 두 성별에서 노출도 및 임상적 결과에서는 의미있는 차이는 없었음.
 - 인플루엔자 고위험 군에서 위험 인자에 따른 차이는 없었음.

4) 한국인과 일본인의 약동학 비교

① 가교시험 보고서

- 이 약 단회 경구투여 후 한국인에서의 발록사비르(S-033447)의 노출(C_{max} , AUC_{0-72h})은 일본인과 유사하거나 약간 낮았으나 통계적으로 유의하지 않은 수준임.
- 체중의 영향을 보정하였을 때, 인종간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.

② 가교 자료

- 한국인 및 일본인에서의 1상 임상시험 통합 분석 결과
 - 1상 임상시험에서 확인된 건강한 한국인의 발록사비르 노출을 살펴보면 일본인에 비해서 약간 낮은 것으로 나타났으나 통계적 유의한 수준은 아님.
- 한국인 대상 1상 임상시험에서의 약동학과 아시아인 OwH 및 HR 환자 대상 3상 시험에서의 발록사비르 약동학 비교에서 C_{max} , AUC_{0-inf} 및 C_{24} 는 시험 전반에서 유사한 것으로 나타났음.

5) 발록사비르 노출-유효성 반응 평가

- 발록사비르 노출이 임상 평가변수(TTAS)에 미치는 영향 및 선택된 공변량의 영향을 규명하기 위한 노출/증상 해소까지의 시간 모델을 개발하여 평가하였음.
 - OwH 시험 T0831 및 T0821과 HR 시험 T0832(ITTI 모집단)의 인플루엔자 환자 자료를 기반으로 함.
 - 위약 모델에 기초하여, 발록사비르 농도가 TTAS 분포에 미치는 영향을 기술하기 위해 치료 효과(발록사비르-TTAS) 모델에서, 시간 t에서의 증상 완화의 즉각적인 확률은 발록사비르의 농도에 비례적으로 증가함을 보였음. 저노출군(AUC_{0-inf} 가 최소~중간 범위(0.722~5.13 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)과 고노출군(AUC_{0-inf} 가 중간~최대 범위(5.13~16.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)으로 나누어 분석하였을 때 발록사비르의 저노출군에서도 위약군과 비교할 때 유의한 TTAS의 감소를 보였음($p < 0.0001$).

6) 한국인 환자에서의 노출-반응 예측

- 한국인 시험대상자에서 확립된 PK-유효성 관계(노출/TTAS 모델) 및 한국인 시험자에서의 약물 노출에 근거하여(시험 ML40799), 시뮬레이션을 통해 전형적인 한국인 환자에서 예상된 TTAS 및 3상 임상시험으로부터의 아시아인 환자의 TTAS와 비교하였을 때 아시아인 환자에서의 예측된 TTAS와 일치하는 결과를 보였음.

7) 0832시험(HR)에 참여한 한국인 환자에서의 유효성 및 안전성 자료

- 인플루엔자 고위험 환자 대상 3상 임상시험에 한국인 11명이 등록되어 평가되었음.
- 1차 유효성 평가변수인 증상 개선까지의 시간은 한국인에서 발록사비르군 5명에서 범위 1.42~344.4시간, 위약군 2명에서 범위 2.70~324.4시간, 오셀타미비르군 4명에서 범위 2.84~321.9시간으로 세 군에서 유사하였음.
- 주요 이차 평가변수인 발열 해소까지 시간은 한국인에서 발록사비르군 5명 중 4명에서 위약군 2명 보다 짧은 기간 내에 달성되었으며 오셀타미비르군과는 명백한 차이는 없었음.
- 바이러스 역가에 따른 바이러스 발산 중지까지 시간은 한국인에서 9명에서 평가 가능했으며 발록사비르군에서 위약군 보다 48시간 이상 짧았고 발록사비르군 3명 중 2명에서는 오셀타미비르군 보다 짧았음.
- 안전성 평가결과 전체 시험 안전성 모집단에서 2건의 사망이 보고되었는데 모두 약물 관련성은 아니었음. 발록사비르군에서 약 25%의 환자가 하나 이상의 AE를 경험하였고 위약군과 오셀타미비르군에서는 각각 30% 및 28%에서 하나 이상의 AE를 경험하였음. 어느 군에서든 비교적 흔한 AE(발생률 2% 이상)는 기관지염, 부비동염, 설사 및 메스꺼움이었으나, 발록사비르군에서 각 AE의 발생률은 위약군 및 오셀타미비르군의 발생률보다 낮거나 같았음. 한국인에서 모든 AE는 중대하지 않고 1~2등급이었으며 약물 관련성은 아니었음. 한국인의 수는 제한적이었으나 내약성은 전반적으로 전체 집단과 유사하였음.

6.6.2. 검토의견

- 가교자료로서 한국인에서 약동학 및 안전성 평가를 위한 1상 임상시험, 민족적 감수성 영향, 외적 요인, 약동학 및 약력학 상관성 평가자료를 제출하였음.
- 한국인 대상 1상 임상시험에서 20, 40, 80mg, 80mg($\geq 80\text{kg}$)을 단회 경구투여하여 약동학을 평가한 결과 한국인에서의 약동학은 일본인 대상자에서 관찰된 약동학 프로파일 유사한 수준이거나 약간 낮았으나 이는 비아시아인에서의 약동학 보다는 높은 수준으로 유효성에는 영향이 없을 것으로 사료됨.
- 발록사비르-노출 유효성 평가를 수행하기 위하여 노출/증상 해소까지 시간 모델 평가에서 AUCinf와 유효성과의 상관성이 규명되었음. AUCinf를 저노출군, 고노출군의 두 노출군으로 나누어 분석하였을 때 노출도가 높을수록 증상이 해소된 환자 비율이 높아졌음. 이러한 모델을 통하여 한국인에서의 노출-반응을 예측하였을 때 위약군 보다 발록사비르 투여군에서 증상해소까지 시간이 단축되는 것으로 예측되었으며, 이는 모델을 통한 아시아인에서의 예측정도와 일치하였음.
- 한국인 대상자가 제한적이긴 하였으나 인플루엔자 고위험 환자 대상 3상 임상시험(0832)에서 11명이 평가되었으며 증상해소까지의 시간(TTAS)은 발록사비르, 위약, 오셀타미비르 투여군에서 명백한 차이는 없으나 TTAS는 전체 집단의 범위내였고, 발열 해소까지 시간은 위약 및 오셀타미비르군 보다 단축되었음이 확인되었음.
- 한국인 대상 1상 임상시험 및 인플루엔자 고위험 환자 대상 3상 임상시험에서 포함된 한국인에서의 안전성 평가 결과 전반적 내약성 좋았으며 전체 집단에서의 안전성 프로파일과 유사하였으며 새로운 안전성 징후는 없었음.
- 인플루엔자에 대한 각 지역 및 국가별 진단, 치료법 등 의료행태는 전반적으로 유사하며, 인플루엔자 바이러스 유형 및 아형도 전세계적으로 순환되는 것과 일치함.
- 따라서, 신청 약물은 단회 경구투여되며, 약동학-약력학 상관성의 규명, 인종간 약동학의 유사성, 좋

은 내약성, 인종 및 지역간 외적 요인이 미치는 영향이 적은 점을 고려하였을 때 제출한 가교자료는 인정 가능하며 한국인에서의 안전성 및 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 인플루엔자 감염 치료에 대한 국내 허가제품은 오셀타미비르, 페라미비르, 자나미비르 등이 있음.
- 신청 품목의 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험자료로서 다른 면에서 정상인 인플루엔자 바이러스 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0831) 및 인플루엔자 합병증이 높은 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0832)을 제출하였음.
- 다른 면에서 정상인 인플루엔자 바이러스 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0831)에서,
 - 1차 평가변수는 7가지 증상 완화까지 시간으로 평가변수는 타당하며 일반적인 인플루엔자 치료제에 대한 임상시험에서 위약과의 비교 우월성 평가를 수행하므로 대조군 설정은 타당함. 유효성 평가집단은 기저시점에서 RT-PCR에 의한 확진자인 ITTI 집단을 대상으로 하였음. 신청사는 이와 함께 20세 이상에서는 오셀타미비르의 활성 대조군과의 비교도 평가하였음.
 - 유효성 평가변수, 선정기준은 인플루엔자 감염 치료제 평가를 위해 적절하게 설정되었으며 세 군에서 기저상태는 균형을 보였음.
 - 제출한 임상시험에서 1차 평가변수에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 20세 이상에서 오셀타미비르와는 유사한 수준을 보였음; 조플루자정(n=455) 53.7hr(95% CI 49.5, 58.5), 위약(n=230) 80.2hr(95% CI 72.6, 87.1), 위약과의 차이 -26.5hr(95% CI -35.8, -17.8), $p < 0.0001$ 으로 통계적 유의한 개선 보임. 20세 이상에서 오셀타미비르와 비교: 조플루자정(n=375) 53.5hr(95% CI 48.0, 58.5), 오셀타미비르(n=377) 53.8hr(95% CI 50.2, 56.4), 오셀타미비르와의 차이 -0.3hr(95% CI -6.6, 6.6), $p = 0.7560$ 로 통계적 유의한 차이 없음.
 - 지역에 따른 TTAS는 일본 46hr vs. 위약 79hr / US, 캐나다 87hr vs. 위약 118hr으로 일본과 US, 캐나다에서의 TTAS에는 차이가 있으나 각 지역에서 위약군과의 차이는 31hr으로 같아 지역간 치료효과에 차이는 없을 것으로 사료됨.
 - 체중 및 용량에 의한 TTAS는 유사하였으며 18세 연령 기준으로 보았을 때 연령 그룹에 상관없이 위약 대비 개선을 보였음.
 - flu onset부터 24시간 이내 치료 시작하는 경우 TTAS는 위약 대비 더 큰 개선을 보였으나, 0~24시간, 24~48시간 두 그룹 모두 위약 대비 개선되었음.
 - 신청 약물은 바이러스 역가 측면에 있어서 바이러스 배출 중단까지 소요 시간, 기저 대비 바이러스 역가 변화에 있어서 위약 대비 개선, 오셀타미비르 대비 개선을 보여 단회 투여로 바이러스 역가 변화에 유효할 것으로 사료됨.
- 인플루엔자 합병증이 높은 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0832)에서,
 - 1차 평가변수는 증상 개선까지 시간이며 일반적인 flu 치료제에서 평가변수인 TTAS에서 변형된 것으로 이는 현재까지 고위험 환자에서의 flu 치료제에 대한 평가변수가 없어 새로운 지표로 설정되었으며 이는 고위험 환자의 경우 기저질환에 의해 기저시점에서 flu와 유사한 증상이 있을 수 있어 이러한 경우 flu에 의해 악화될 수 있으므로 이러한 부분을 반영하여 변경한 평가변수를 적용하도록 설정하였음.

- 고위험 인자에 대한 정의는 CDC 기준에 따랐음.
- 제출한 임상시험에서 1차 평가변수에 대하여 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 오셀타미비르와는 유사한 수준을 보였음; 조플루자정(n=385) 73.2hr(95% CI 67.2, 85.1), 위약(n=385) 102.3hr(95% CI 92.7, 113.1), 오셀타미비르(n=388) 81.0hr(95% CI 69.4, 91.5), 위약과 차이 -29.1hr(95% CI -42.8, -14.6), p value <0.0001으로 통계적 유의한 개선 보였고 오셀타미비르와 차이 -7.7hr(95% CI -22.7, 7.9), p value 0.8347으로 통계적 유의한 차이 없음.
- 기존 및 악화된 증상의 유무 상관없이 조플루자정은 위약 대비 유의한 단축을 보였으며, 오셀타미비르 대비 유의한 차이는 없었음.
- 비교분석 가능한 고위험 인자로 천식 또는 만성 폐질환, 내분비 장애, 심장질환, 65세 이상, 대사성 장애, 병적 비만이 있었으며, 천식 또는 만성 폐질환에 대하여 조플루자정은 위약 대비 유의한 TTIS 단축을 보였고, 오셀타미비르 대비 단축되었으나 유의한 수준은 아님. 내분비 장애, 심장질환 및 65세 이상 고령에 대하여 조플루자정은 위약 또는 오셀타미비르 대비 단축을 보였으나 유의한 수준은 아님. 대사성 장애에 대하여 조플루자정은 위약 대비 단축을 보였으나, 오셀타미비르 대비 지연되었음.
- 0831시험과 유사하게 바이러스 역가에 의한 바이러스 배출 중단까지 소요 시간은 조플루자정에서 위약 또는 오셀타미비르 보다 단축되었으며 RT-PCR에 의한 바이러스 배출 중단까지 시간은 조플루자정에서 위약 보다 단축되었고 오셀타미비르와 유사하였음.
- 0832시험은 일본과 미국/유럽 지역에서 고루 배정되어 수행되었음. 0832시험은 17-18 시즌에 수행되었으며 해당 기간에는 B형의 유행률이 전세계적으로 높았음. 이를 반영하여 본 시험에서는 B형 환자가 38.3-43.5% 포함되어 위약 대비 TTIS에서 통계적 유의한 감소를 보였음.
- 인플루엔자 유형과 아형에 따른 TTAS 분석에서 0831시험에서 B형은 발록사비르 군에서 38명(8%), 위약에서 20명(9%)였고 TTAS는 발록사비르에서 93시간, 위약에서 77시간이었음. B형에서 위약군 보다 발록사비르군에서 지연되는 것으로 나타났음. 그러나 이는 B형의 대상자수가 적어 해석에 제한적이고 고위험 환자 대상 임상시험(0832)에서 B형에서 위약 보다 TTIS가 단축(74.6hr vs. 100.6hr)되어 유효성이 확인되었으며, 비임상시험에서 인플루엔자 감염 마우스에서 발록사비르는 오셀타미비르 대비 폐에서 바이러스 역가가 10배 더 낮았고 A형과 B형 모두에서 유효성을 갖기 위한 목표 용량으로 설정된 30mg/kg/day 용량에서 C12(12시간째 혈중 농도)는 6.85ng/mL이었으며 폐에서 A 및 B형 복제를 억제하기 위한 발록사비르 농도는 C12 6.85ng/mL이고 1상 임상시험에서 투여후 75시간째 혈중 농도는 40mg과 80mg 두 용량 모두에서 in vitro EC50를 초과하였고, US에서 수행된 PK 연구에서 80mg 투여후 72hr에 혈중 농도는 in vitro EC50를 초과한 점, 약동-약력학 평가에서 약동학 평가변수와 약력학적 상관성이 명확하게 나타나지 않았으나, 2일째 바이러스 역가와 C24 상관성 분석시 바이러스 역가 감소는 3가지 바이러스 strain 종류에 대해 C24 증가할수록 더 컸으며 두 개 핵심 임상시험에서 C24는 in vitro EC50 보다 더 높았던 점과 같이 비임상시험에서의 효력과 임상에서의 약동학 및 유효성을 전반적으로 고려하였을 때 임상 투여용량에서 A형과 B형 모두에서 사용 가능할 수 있을 것으로 사료됨.
- 따라서 다른 면에서 정상인 인플루엔자 바이러스 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0831) 및 인플루엔자 합병증이 높은 고위험 인플루엔자 감염 환자 대상의 무작위배정, 이중맹검, 위약 대비 우월성 입증 3상 임상시험(0832)에서 신청 약물의 인플루엔자 치료(A형 및 B형)에 대한 안전성 및 유효성은 타당하게 입증되었음.
- 용법용량 설정은 2상 용량 탐색 시험에서 여러 용량에서의 발록사비르의 TTAS, viral shedding에 최적의 용량으로 40mg이 설정되었으며 체중 기반 투여시 아시아인과 비아시아인에서의 노출도가 유

사한 수준에 도달할 것으로 예측됨에 따라 80kg 기준 체중 기반 용량 설정을 하였으며 이는 집단 약동학, 3상 임상시험 결과 등을 고려하였을 때 타당함.

- 성인과 12세 이상 청소년에서의 약동학은 체중 기반 투여시 유사하였음.
- 이 약은 40~80mg 범위에서 약물 노출도는 용량 의존적으로 증가하였음.
- 내성과 관련하여, 이 약의 감수성을 저해시키는(>10배) 치환체는 PA/I38X로 OwH 환자에서 9.7%, HR 환자에서 5.2%에서 발생하였으며 OwH 환자에서 해당 치환체가 있을 경우 없는 경우 보다 증상 개선까지의 시간이 연장되어 영향을 미치는 것으로 나타났음. 0832시험에서는 치환체가 있는 경우에서 없는 경우 보다 증상 개선까지의 시간이 짧았음. 감소된 감수성을 보인 A/H1N1 및 A/H3N2 모두에서 I38T 단일 아미노산 치환체는 발록사비르의 EC50를 35배 증가시켰음. A/H3N2 virus에 대해서 E199G의 단일 아미노산 치환체는 이 약의 EC50를 3배 증가시켰음. 0821, 0831 시험에서 A형 감염 환자에 대한 통합분석에서 치료 관련 RAS는 발록사비르 치료군에서 TTAS 증가와 관련 있었음. 알려진 neuraminidase inhibitor 치환 strain에서 이 약의 세포배양에서 활성은 감소되지 않았음. 발록사비르에 대해 감수성이 감소된 치환체가 있는 인플루엔자 바이러스에서 오셀타미비르의 감수성은 유지되었음. 항바이러스 제제 및 이 약의 임상시험 등에서 나타난 결과를 고려하여 위해성 관리계획으로 내성 모니터링을 지속적으로 수행하도록 설정하였음.
- 가교자료와 관련하여,
 - 한국인에서 약동학 및 안전성 평가를 위한 1상 임상시험, 민족적 감수성 영향, 외적 요인, 약동학 및 약력학 상관성 평가자료를 제출하였음.
 - 한국인 대상 1상 임상시험에서 20, 40, 80mg, 80mg(≥ 80 kg)을 단회 경구투여하여 약동학을 평가한 결과 한국인에서의 약동학은 일본인 대상자에서 관찰된 약동학 프로파일 유사한 수준이었음.
 - 발록사비르-노출 유효성 평가를 수행하기 위하여 노출/증상 해소까지 시간 모델을 개발하여 평가하였으며 그 결과 AUCinf와 유효성과의 상관성이 규명되었음. AUCinf를 저노출군, 고노출군의 두 노출군으로 나누어 분석하였을 때 노출도가 높을수록 증상이 해소된 환자 비율이 높아졌음. 이러한 모델을 통하여 한국인에서의 노출-반응을 예측하였을 때 위약군 보다 발록사비르 투여군에서 증상해소까지 시간이 단축되는 것으로 예측되었으며 이는 아시아인에서의 예측정도와 일치하였음.
 - 한국인 대상자가 제한적이긴 하였으나 인플루엔자 고위험 환자 대상 3상 임상시험(0832)에서 11명이 평가되었으며 증상해소까지의 시간(TTAS)은 발록사비르, 위약, 오셀타미비르 투여군에서 명백한 차이는 없으나 TTAS는 전체 집단의 범위내였고, 발열 해소까지 시간은 위약 및 오셀타미비르군 보다 단축되었음이 확인되었음.
 - 한국인 대상 1상 임상시험 및 인플루엔자 고위험 환자 대상 3상 임상시험에서 포함된 한국인에서의 안전성 평가 결과 전반적 내약성 좋았으며 전체 집단에서의 안전성 프로파일과 유사하였으며 새로운 안전성 징후는 없었음.
 - 인플루엔자에 대한 각 지역 및 국가별 진단, 치료법 등 의료행태는 전반적으로 유사하며, 인플루엔자 바이러스 유형 및 아형도 전세계적으로 순환되는 것과 일치함.
 - 따라서, 신청 약물은 단회 경구투여되며, 약동학-약력학 상관성의 규명, 인종간 약동학의 유사성, 좋은 내약성, 인종 및 지역간 외적 요인이 미치는 영향이 적은 점을 고려하였을 때 제출한 가교자료는 인정 가능하며 한국인에서의 안전성 및 유효성은 전체 집단과 유사할 것으로 사료됨.
 - 신청 품목은 12세 이상 소아에 해당하는 것으로 12세 이상 소아에서의 용법용량은 성인과 동일함. 이와 관련하여 한국인에서 12세 이상 소아에서의 약동학은 평가되지 않았으나 일본에서 수행한 1-12세 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었고 20kg 초과시 40mg(20kg 미만 2mg/kg)을 투여하였을 때 전반적 내약성은 좋았으므로 이를 고려하였을 때 한국인 12세 이상 40kg 이상 소아에서 40mg 투여시에도 내약성은 좋을 것으로 사료됨.

- 전반적으로 안전성 프로파일은 좋았으며, 고위험 환자에서 새로운 안전성 이슈는 없었음. OWH 대상 0821, 0831 시험에서 40 또는 80mg 투여군과 HR 대상 0832 시험에서 나타난 이상반응은 기저상태에 따라 HR에서 빈도가 더 높긴 했으나 유사한 양상을 보였음. 정신신경계 이상도 위약군과 유사한 수준이었음. 가장 흔한 AE로는 기관지염, 오심, 설사, 부비동염, 구토, ALT 상승 등이었음. 대부분 위약과 유사한 수준이었음. 대부분 1 또는 2등급이었으며 회복되거나 회복중이었음. 발록사비르군에서 1%이상에서 보고된 AE는 설사, 기관지염, 오심, 부비동염, 두통, ALT 상승이 있었음.
- 두 편의 핵심임상시험(0831, 0832)에서 조플루자정 투여군에서 5% 이상에서 보고된 이상반응은 없었으며 어느 군에서든 2% 이상에서 보고된 AE로는 기관지염, 부비동염, 오심, 설사 등이었음.
- 조플루자정과 관련된 간독성은 없었으며 신청 약물은 단회투여로 기저 간질환이 악화될 우려는 없을 것으로 사료됨.
- 신경정신학적 이상은 전반적으로 흔하지 않았음. 가장 흔한 AE로는 두통이었음.
- 청소년과 성인에서의 안전성 프로파일은 유사하였음.
- 아시아인과 백인에서의 안전성 프로파일은 유사하였음.
- 식이영향과 관련하여 식후 투여시 이 약의 노출도는 공복시 보다 약간 감소하였으나, 핵심임상시험에서 식이에 상관없이 투여하여 식전, 식간, 식후의 유효성 비교시 영향이 없었음. 따라서 식사와 상관없이 투여 가능할 것으로 사료됨. 원숭이 대상 비임상시험에서 금속이온(마그네슘과 알루미늄 혼합물, 칼슘, 철 또는 금속 이온의 혼합물과 함께 투여시 단독투여시 보다 S-033447의 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 값은 발록사비르 마르복실의 단독 투여 보다 감소하였으며 이 약은 구조식을 고려하였을 때 금속이온에 결합하여 킬레이트를 형성하여 용해도와 투과도가 감소할 수 있음을 고려하여 이러한 금속이온과의 투여는 피할 필요가 있음.
- 40mg 제형은 비교용출시험으로 20mg 제형과 동등성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 허가

8. 국내유사제품과의 비교점토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	기허가품목1 타미플루 캡슐, 현탁용분말 (오셀타미비르 인산염)	기허가품목1 페라미플루주 (페라미비르)	신청품목 조플루자정 (발록사미르 마르복실)						
효능 효과	<p>1. 생후 2주 이상 신생아(수태 후 연령이 36주 미만인 소아에게는 적용되지 않는다)를 포함한 소아 및 성인의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다.)</p> <p>2. 1세 이상의 인플루엔자 A 및 인플루엔자 B 바이러스 감염증의 예방(인플루엔자 바이러스 감염증에 대한 예방의 일차요법은 백신요법이므로 백신에 당해 유행주가 포함되어 있지 않은 경우 또는 백신의 효과를 기대할 수 없거나 백신 접종을 하지 못하는 경우에 한하여 사용하며 이 약은 예방접종을 대체할 수 없다.)</p>	<p>성인 및 2세 이상 소아의 A형 또는 B형 인플루엔자 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작해야 한다.)</p>	<p>1. 증상이 나타난 지 48시간이 지나지 않은 12세 이상 환자의 인플루엔자 치료</p> <p>2. 인플루엔자 합병증을 일으킬 위험이 높은, 증상이 나타난 지 48시간이 지나지 않은 12세 이상 환자의 인플루엔자 치료</p>						
용법 용량	<p>1. 치료</p> <p>1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 오셀타미비르로서 75 mg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다. 캡슐을 삼키기 어려운 성인 및 13세 이상의 청소년은 이 약 현탁용 분말을 이용하여 투약한다.</p> <p>2) 1세 이상 12세 이하의 소아 : 캡슐을 삼킬 수 있는 체중이 40 kg 을 초과하는 소아 환자는 이 약 현탁액 권장용량 대신 75mg 캡슐을 1일 2회 또는 30mg 캡슐과 45mg 캡슐을 1일 2회 복용할 수 있다. (표 생략)</p> <p>3) 2주 이상 1세 미만 소아: 2주에서 12개월 소아 환자에 대한 권장 용량은 이 약으로서 3mg/kg을 1일 2회, 5일간 경구투여 한다.</p> <p>2. 예방</p> <p>1) 성인 및 13세 이상의 청소년 : 감염된 사람과 가까운 접촉관계에</p>	<p>1. 성인 페라미비르로서 300mg를 15분 이상 단회 점적정주한다. 합병증 등에 의해 중증화 될 우려가 있는 환자에게는 600mg을 15분 이상 단회 점적정주할 수 있다.</p> <p>2. 2세 이상 소아 페라미비르로서 10mg/kg을 15분 이상 단회 점적정주한다. 최대 1회 투여량은 600mg이다.</p>	<p>증상이 나타난 지 48시간 이내에 이 약을 단회 투여한다. 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 성인 및 청소년 (12세 이상): 체중에 따라 아래 표에 따라 투여한다.</p> <table border="1" data-bbox="1054 1330 1430 1424"> <thead> <tr> <th>체중 (kg)</th> <th>권장 경구 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40 kg~< 80kg</td> <td>40 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 80 kg</td> <td>80 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>용량 조절: 이 약의 감량은 권장되지 않는다. 소아: 12세 미만의 소아 환자에게 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 고령자: 용량 조절은 권장되지 않는다. 신기능 장애 환자: 신기능 장애 환자에게 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 신기능 장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 간기능 장애 환자: 경증 (Child-Pugh class A) ~ 중등도 (Child-Pugh class B) 간기능 장애</p>	체중 (kg)	권장 경구 용량	40 kg~< 80kg	40 mg	≥ 80 kg	80 mg
체중 (kg)	권장 경구 용량								
40 kg~< 80kg	40 mg								
≥ 80 kg	80 mg								

<p>있는 경우, 오셀타미비르로서 75 mg을 1일 1회, 10일간 경구투여한다. 감염된 사람과 접촉한지 2일내에 투여를 시작한다.</p> <p>인플루엔자가 유행하는 동안 예방을 위한 권장용량은 75 mg을 1일 1회 투여하는 것이다. 이 약의 안전성 및 유효성은 6주까지 증명되어 있다. 이 약물을 복용하는 동안 예방효과가 지속된다.</p> <p>(이하 생략)</p>		<p>환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간기능 장애 환자에게 이 약은 연구되지 않았다.</p>
--	--	---

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국로슈(주)	허가일	2019-11-22
제품명	조플루자정20밀리그램(발록사비르마르복실) 조플루자정40밀리그램(발록사비르마르복실)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver2.1
주성분 및 함량	20밀리그램 : 1정 (127mg) 중, 발록사비르마르복실(별규) 20mg 40밀리그램 : 1정 (251.9mg) 중, 발록사비르마르복실(별규) 40mg		
효능·효과	성인 및 만 12세 이상 청소년의 인플루엔자 A형 또는 B형 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48시간 이내에 투여를 시작한다.)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	일반적 약물감시	첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
정신신경계 이상(섬망, 환각, 이상행동 등)	일반적 약물감시 시판후조사(사용성적조사/ 6년 / 3000례)	첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서의 사용	일반적 약물감시	첨부문서(안)