LIVTENCITY®
(maribavir) Tablet
200 mg

전문의약품

리브텐시티®정
200밀리그램 [마리바비르]

● 원료약품 및 분량
이 약 1정 (515.0 mg) 중
유효성분 : 마리바비르(미분화)(별규) ····················· 200.0 mg
첨가제(타르색소) : 청색 1호
기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨(A형), 스테아르산마그네슘, 오파드라이II파랑85F105081

● 성상 : 파란색의 타원형 필름코팅정

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

● 용법용량
[용량]
이 약 400 mg(200 mg 2정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다. (1일 800 mg)
[용법]
이 약은 경구용으로만 투여되며, 식사 유무와 관계없이 복용할 수 있다. 속방정으로 통째로 복용하거나, 분쇄하여 복용하거나, 분쇄한 정제를 비위관 또는 구강위관을 통해 투여할 수 있다.
[용량 조절]
이 약의 효과를 감소시킬 가능성이 있으므로, 강력한 사이토크롬 P450 3A(CYP3A) 유도제인 리팜피신, 리파부틴, 세인트존스워트 같은 약물과 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다. 만약 이 약이 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와 함께 복용된다면, 이 약의 용량 증가가 필요할 수 있다.
이 약을 카바마제핀과 병용투여 할 때에는 이 약 800 mg(200 mg 4정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 페니토인 또는 페노바비탈과 병용투여 할 때에는 이 약 1200 mg(200 mg 6정)을 1일 2회 복용하는 것이 권장된다.
[투여를 놓친 경우]
환자가 이 약의 투여를 놓친 경우 기억하는 즉시 복용하도록 한다. 만약 다음 복용시점까지 기억하지 못하였을 경우, 놓친 용량을 건너뛰고 기존의 복용 일정으로 돌아간다. 환자는 다음 용량을 두 배로 복용하거나, 처방 용량을 초과하여 복용해서는 안 된다.
[특수 집단]
- 신장애 : 경증, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않는다. 혈액 투석 중인 환자를 포함한 말기신부전환자(ESRD)에 대하여 연구된 바가 없다.
- 간장애 : 경증(Child-Pugh Class A), 중등증 (Child-Pugh Class B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 고령자 : 65세 이상의 고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다.
- 소아 : 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 이에 대한 자료는 없다.

● 사용상의 주의사항
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약을 간시클로버 또는 발간시클로버와 병용 투여하지 말 것.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 중추신경계 침범을 동반한 거대세포바이러스 질병
: 이 약은 거대세포바이러스 환자의 중추신경계 감염에 대하여 연구되지 않았다. 비임상시험 자료에 따르면, 이 약은 사람의 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있을 것으로 보이나, 사람 혈장에서의 농도에 비하여 중추신경계 통과 정도는 낮을 것으로 예측된다. (9. 4) 비임상시험 자료 참조) 그러므로, 이 약의 거대세포바이러스 환자의 중추신경계 감염 (예: 뇌수막염) 치료에 대한 효과를 기대할 수 없다.
2) 약물 상호작용에 의한 치료 효과 감소 또는 이상반응의 위험성
: 이 약을 일부 의약품과 병용 투여할 경우, 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물 상호작용을 초래할 수 있으며, 이 중 일부는 다음과 같은 결과에 이를 수 있다.
- · 병용 약물에 대한 더 큰 노출에 따른 임상적으로 유의할 수 있는 이상반응 발생
- · 이 약의 치료 효과 감소

권장 투여량을 비롯하여 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물 상호작용의 예방 및 관리에 대해서는 표2. 를 참고한다(사용상의 주의사항 1. 및 5. 항목 참고).
3) 면역억제제와의 사용
: 이 약은 좁은 치료 범위를 가지는 사이토크롬 P450 3A/P-gp의 기질인 면역억제제(타크로리무스, 사이클로스포린, 시롤리무스, 에베로리무스)의 약물 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약으로 치료하는 기간 동안, 특히 이 약 치료 개시 후와 치료 중단 후에 면역억제제 약물 농도를 자주 모니터링하고, 필요시 용량을 조절해야 한다.
4) 나트륨 함량
: 이 약은 1 정당 1mmol (23 mg) 미만의 나트륨을 포함하며, 기본적으로 무나트륨(Sodium-Free) 의약품이다.
5) 망막염 등 거대세포바이러스(CMV) 침습적 질환이 있는 환자에서 이 약의 사용경험이 없음

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
: 이 약의 안전성은 '303-시험'을 통하여 평가되었는데, 이 시험에는 352명의 시험대상자가 무작위 배정되어 내성/불응성 거대세포바이러스(CMV) 감염 진단 후 8주 동안 이 약 (N = 234명) 또는 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어의 단독요법 또는 병용요법으로 구성된 연구자 배정 치료 (Investigator Assigned Treatment, IAT) (N = 117명) 를 받았다. 제 20주 까지의 치료 및 추적 관찰기간 동안 이상 반응을 수집하였다. 이 약에 대한 노출 평균(SD)은 48.6 (13.82)일이었다. 이 약으로 치료받은 환자는 최대 60일간 치료를 받았다. 이 약 투여군에서 최소 10% 이상의 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 이상 반응은 미각교란(46%), 오심(21%), 설사(19%), 구토(14%) 및 피로(12%) 였다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 설사(2%)와 >1%에서 발생한 오심, 체중감소, 피로, 면역억제제 농도 증가 및 구토였다.
임상시험-배정치료(Study-assigned treatment)관련된 것으로 간주된 치료 유발 중대한 이상반응 (Treatment-emergent serious adverse events) 은 이 약 치료군에서 IAT 치료 군 보다 덜 발생하였다 (각 5.1%, 14.7%). 이 약 군에서 중대한 약물이상반응인 호중구감소증 혹은 열성 호중구감소증을 경험한 환자는 없었다. 반면 간시클로버/발간시클로버 치료를 받은 환자 중, 4% 에서 중대한 약물이상반응인 호중구감소증이 있었고, 7% 에서 중대한 약물이상반응인 열성 호중구감소증이 있었다. 추가적으로 이 약군 환자의 1% 와 포스카네트군 환자의 11% 가 중대하고 관련성 있는 신장애 (급성 신장 손상 및 신기능 장애)를 경험했다.
2) 이상반응 표
: 임상시험에서 이 약을 복용한 시험대상자에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이상반응은 신체 기관 대분류 및 빈도에 따라 다음 표 1.에 수록되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000) 또는 매우 드물게 (< 1/10,000).

표 1. 이 약 사용시 확인된 이상반응

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

a. 미각 교란은 다음과 같이 대표 용어를 포함한다 : 미각소실, 미각이상, 미각감퇴 및 미각장애
b. 면역억제제 농도 증가는 다음과 같이 보고된 대표 용어를 포함한다 : 면역억제제 농도 증가 및 약물 농도 증가.

3) 특정 이상반응에 대한 설명
- 미각 교란 : 미각 교란 (미각 소실, 미각 이상, 미각 감퇴 및 미각 장애 포함)은 이 약으로 치료받은 환자의 46% 에서 발생했다. 이는 드물게 (0.9%) 이 약 중단을 초래하였으며, 대부분의 환자에서 치료 도중 해소되거나 (37%), 치료중단 후 중앙값 7일(Kaplan-Meier 추정, 95% CI : 4-8일) 이내에 해소되었다.
- 면역억제제 농도 증가 : 이 약을 투여 받은 9%의 시험대상자에서 면역억제제 농도 증가가 나타났다. 이 약은 CYP3A 및 P-gp 기질이면서 좁은 치료 범위를 가진 면역억제제 (타크로리무스, 사이클로스포린, 시롤리무스 및 에베로리무스)의 농도를 높일 가능성이 있다. 이 약으로 치료하는 동안 특히 이 약 투여 개시 후 및 중단 후에 면역억제제의 농도를 자주 모니터링 하고 필요에 따라 용량을 조절해야 한다 (사용상의 주의사항 2., 5., 및 9.2) 참조).
4) 의심되는 이상 반응의 보고
: 의약품 허가 후 의심되는 이상반응의 보고는 중요하며, 이를 통하여 의약품의 유익성/위해성 균형을 지속적으로 모니터링하는 것이 가능하다. 의료 전문가는 모든 의심되는 이상 반응을 국가 보고 체계를 통하여 보고해야 한다.

4. 일반적 주의
1) 이 약은 거대세포바이러스 (CMV) 중추신경계 감염 환자에서 연구되지 않았다. 비임상시험 결과에 따르면, 이 약은 사람의 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있을 것으로 보이나, 사람 혈장에서의 농도에 비하여 중추신경계 통과 정도는 낮을 것으로 예측된다. 따라서 이 약은 CMV 중추신경계 감염환자에서 치료 효과를 기대할 수 없으며 (예. 뇌수막염), CMV 눈 감염환자에서 치료효과가 기대되지 않는다. (예, CMV망막염)
2) CMV 바이러스 혈증 치료 후 추적관찰기간에 바이러스 혈증 재발 관찰 : CMV가 검출되지 않은 것으로 확인된 이 약 투여군 131명 중 65명에서 (약 50%), 연구자 배정치료 (IAT) 투여군 28명 중 11명에서 (약 39%) 바이러스 혈증 재발을 경험하였다. 이 약 투여군의 재발 건 대부분(65명 중 58명, 약 89%) 및 모든 IAT 투여군 재발 건 (11중 11명, 100%)은 투약 중단 후 4주 이내에 발생하였으며, 그 중간값은 CMV 불검출을 달성한 날로부터 이 약 투여군은 15일 (범위: 7-71일) 이었으며, IAT 투여군도 15일 (범위 7-29일) 이었다.
3) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 이 약은 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않을 것으로 예상된다.

5. 상호작용
1) 이 약에 대한 다른 의약품의 영향
: 이 약 (주성분: 마리바비르)는 주로 CYP3A에 의해 대사되고, CYP3A를 유도하거나 억제하는 의약품은 마리바비르의 청소율에 영향을 미칠 것으로 예상된다 (사용상의 주의사항 9. 2) 참조).
리팜피신, 리파부틴 및 세인트존스워트와 같은 강력한 CYP3A 유도제와의 병용 투여는 마리바비르의 혈장 농도를 감소시켜 효과 저하를 초래할 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A 유도 가능성이 낮은 대체 항균요법 또는 항결핵요법을 고려해야 한다 (사용상의 주의사항 9.2) 참조).
카르바마제핀, 페노바비탈 및 페니토인 (강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제)과 병용하는 경우 마리바비르의 농도를 감소시킬 수 있으므로, 표2.에 따라 이 약의 용량을 증가시켜야 한다 (용법용량 또는 사용상의 주의사항 9.2) 참조).
이 약과 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와의 병용 투여에 대하여 평가한 적은 없으나, 마리바비르의 농도를 감소시킬 것으로 예상된다. 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제와의 병용 투여를 피할 수 없다면, 이 약의 용량을 1일 2회 최대 1200 mg 까지 증가시키는 것을 고려해야 한다 (용법용량 또는 사용상의 주의사항 9.2) 참조).
CYP3A를 억제하는 의약품과 이 약과의 병용 투여는 마리바비르의 혈장 농도를 증가시키는 결과를 초래할 수 있다 (사용상의 주의사항 9.2) 참조). 그러나, 마리바비르를 CYP3A 억제제와 병용 투여할 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
2) 기타 의약품에 대한 이 약의 영향
: 이 약을 발간시클로버/간시클로버와 병용 투여하는 것은 금기이다. 이 약은 간시클로버와 발간시클로버의 활성화/인산화에 필요한 사람CMV UL97 세린/트레오닌 키나제를 억제함으로써 간시클로버와 발간시클로버의 항바이러스 효과를 억제 시킬 수 있다 (사용상의 주의사항 1. 및 9.1) 참조).
시험관 내 (in vitro) 및 임상에서의 약물 상호 작용 결과 (표 2. 및 사용상의 주의사항 9.2) 참조) 를 바탕으로 했을 때, 치료 농도의 이 약을 아래의 의약품의 경우를 제외한 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 및 3A4의 기질, UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, P-gp; 담즙산염 유출 펌프(BSEP); 다제 및 독소 압출 단백질(MATE) 1/2K, 유기 음이온 수송체(OAT) 1 및 3, 유기 양이온 수송체(OCT) 1 및 2, 그리고 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP) 1B1 및 1B3 과 병용 투여하는 경우 임상적으로 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.
이 약과 병용 투여했을 때, 타크로리무스의 혈장 농도를 증가시켰다 (표 2. 참조). 면역 억제제인 타크로리무스, 사이클로스포린, 에베로리무스 또는 시롤리무스를 이 약과 병용 투여 시, 이 약으로 치료하는 기간 동안, 특히 이 약 투여 개시 후와 중단 후에 면역억제제의 약물 농도를 자주 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절한다 (사용상의 주의사항 2. 및 9.2) 참조).
이 약을 민감한 유방암저항단백질(BCRP) 기질인 로수바스타틴과 병용할 경우 로수바스타틴의 농도를 증가시킬 것으로 예상된다. 로수바스타틴은 근병증과 횡문근융해증의 발생과 관련이 있다 (사용상의 주의사항 2. 및 표2. 참조).
3) 일반 정보
: 이 약 치료를 위해 병용의약품의 용량 조절이 이루어진 경우, 이 약 치료가 완료된 후 용량을 다시 조절해야 한다. 확인되었거나 임상적으로 유의할 가능성이 있는 의약품 상호작용을 표2.에 제시하였으며, 이는 이 약으로 수행된 연구 결과 또는 이 약과의 상호작용이 발생할 수 있다고 예상되는 의약품을 바탕으로 한다 (사용상의 주의사항 2. 및 9.2) 참조).

표 2. 다른 의약품과의 상호작용 및 용량 권장량

치료 영역별 의약품	기하평균 비에 대한 효과(90 % CI) (가능한 작용 기전)	마리바비르와 병용 투여에 관한 권장사항
위산 억제제		
제산제(수산화 알루미늄 및 수산화 마그네슘 경구 현탁액) (20 mL 단 회 투여, 마리바비르 100 mg 단 회 투여)	↔ 마리바비르 AUC 0.89 (0.83, 0.96) C_{max} 0.84 (0.75, 0.94)	용량 조절할 필요 없음.
파모티딘	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↔ 마리바비르	용량 조절할 필요 없음.
오메프라졸	↔ 마리바비르 ↑ 혈장 오메프라졸/5-하이드록시오메프라졸 농도 비 1.71 (1.51, 1.92) (CYP2C19 억제)	용량 조절할 필요 없음.
판토프라졸	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↔ 마리바비르	용량 조절할 필요 없음.
항부정맥제		
디곡신 (0.5 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1일 2회)	↔ 디곡신 AUC 1.21 (1.10, 1.32) C_{max} 1.25 (1.13, 1.38) (P-gp 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항생제		
에리스로마이신	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 마리바비르 (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항경련제		
카르바마제핀	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	카르바마제핀과 병용 투여 시 마리바비르 용량을 800 mg 1일 2회로 조절하는 것이 권장된다.
페노바비탈	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	페노바비탈과 병용 투여 시 마리바비르 용량을 1200 mg 1일 2회로 조절하는 것이 권장된다.
페니토인	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	페니토인과 병용 투여 시 마리바비르 용량을 1200 mg 1일 2회로 조절하는 것이 권장된다.
소염제		
설파살라진	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 설파살라진 (BCRP 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항진균제		
케토코나졸 (400 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 단 회 투여)	↑ 마리바비르 AUC 1.53 (1.44, 1.63) C_{max} 1.10 (1.01, 1.19) (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
보리코나졸 (200 mg 1일 2회, 마리바비르 400 mg 1일 2회)	예상됨: ↑ 마리바비르 (CYP3A 억제) ↔ 보리코나졸 AUC 0.93 (0.83, 1.05) C_{max} 1.00 (0.87, 1.15) (CYP2C19 억제)	용량 조절할 필요 없음.
혈압강하제		
딜티아젬	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 마리바비르 (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
항균제		
리파부틴	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	마리바비르의 유효성을 감소시킬 가능성으로 인해 리파부틴과 마리바비르의 병용 투여는 권장되지 않는다.
리팜핀 (600 mg 1일 1회, 마리바비르 400 mg 1일 2회)	↓ 마리바비르 AUC 0.40 (0.36, 0.44) C_{max} 0.61 (0.52, 0.72) C_{trough} 0.18 (0.14, 0.25) (CYP3A 및 CYP1A2 유도)	마리바비르의 유효성을 감소시킬 가능성으로 인해 리팜핀과 마리바비르의 병용 투여는 권장되지 않는다.
진해제		
덱스트로메토르판 (30 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1일 2회)	↔ 덱스트로메토르판 AUC 0.97 (0.94, 1.00) C_{max} 0.94 (0.88, 1.01) (CYP2D6 억제)	용량 조절할 필요 없음.
중추신경흥분제		
생약 제품		
세인트존스워트(Hypericum perforatum)	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↓ 마리바비르 (CYP3A 유도)	마리바비르의 유효성을 감소시킬 가능성으로 인해 세인트존스워트와 마리바비르의 병용 투여는 권장되지 않는다.
HMG-CoA 환원제 억제제		
아토르바스타틴 플루바스타틴 심바스타틴	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ HMG-CoA 환원제 억제제 (BCRP 억제)	용량 조절할 필요 없음.
로수바스타틴[a]	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 로수바스타틴 (BCRP 억제)	로수바스타틴 관련 사건, 특히근병증과 횡문근융해증의 발생에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.
면역억제제		
사이클로스포린[a] 에베로리무스[a] 시롤리무스[a]	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↑ 사이클로스포린, 에베로리무스, 시롤리무스 (CYP3A/P-gp 억제)	사이클로스포린, 에베로리무스 및 시롤리무스 농도를 빈번히, 특히 이 약 투여 개시 후 및 중단 후에 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절해야 한다.
타크로리무스[a]	↑ 타크로리무스 AUC 1.51 (1.39, 1.65) C_{max} 1.38 (1.20, 1.57) C_{trough} 1.57 (1.41, 1.74) (CYP3A/P-gp 억제)	타크로리무스 농도를 빈번히, 특히 이 약 투여 개시 후 및 중단 후에 모니터링하고 필요에 따라 용량을 조절해야 한다.
경구용 항혈전제		
와파린 (10 mg 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1일 2회)	↔ S-와파린 AUC 1.01 (0.95, 1.07) (CYP2C9 억제)	용량 조절할 필요 없음.
경구용 피임제		
전신 작용 경구 피임용 스테로이드	상호작용 연구되지 않았음. 예상됨: ↔ 경구 피임용 스테로이드 (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.
진정제		
미다졸람 (0.025 mg/kg IV 단 회 투여, 마리바비르 400 mg 1일 2회)	↔ 미다졸람 미다졸람 청소율1.13 (1.01, 1.24) (CYP3A 억제)	용량 조절할 필요 없음.

↑ = 증가, ↓ = 감소, ↔ = 변화 없음
CI = 신뢰구간(Confidence Interval); SD = 단 회 투여(Single Dose); QD = 1일1회(Once Daily); BID = 1일2회(Twice Daily)
* 단 회 투여의 경우 AUC0-∞, 1일 2회 매일의 경우 AUC0-12.
주: 표는 광범위하지는 않으나 임상적으로 관련된 상호작용의 예시를 제시한다.
a 각 처방 정보를 참조할 것.

4) 소아 집단
: 상호작용에 대한 연구는 성인에 대해서만 수행되었다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부
: 임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식 독성을 보였다 (사용상 주의사항 9. 4) 참조). 임신 중이거나 피임하지 않은 가임 여성에서 이 약 사용은 권장되지 않는다.
2) 수유
: 이 약 또는 대사체가 사람의 모유로 배설되는지 알려져 있지 않다. 모유 수유가 필요한 소아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료받는 동안에는 수유를 중단해야 한다.
3) 수태능
이 약의 사람에서 수태능에 대한 연구는 수행되지 않았다. 랫트의 수태능 및 배태자 발달에 대한 복합 연구에서 생식능력이나 생식활동에 대한 영향은 관찰되지 않았으나, 100 mg/kg/day (사람에 대한 권장 용량(RHD)에서 사람에 대한 노출의 1배 미만으로 추정) 이상의 농도에서 정자의 직선 속도 감소가 관찰되었다. 랫트와 원숭이를 대상으로 한 비임상 연구에서 수컷과 암컷의 생식기관에 어떠한 영향도 미치지 않았다 (사용상 주의사항 9. 4) 참조).

7. 과량투여시의 처치
303시험에서, 이 약으로 치료받은 시험대상자 1명에서 제 13일째 추가로 1회 용량이 더 투여된 우발적 과량 투여가 발생하였으나 (1일 총량 1200 mg) 어떠한 이상반응도 보고되지 않았다.
202 시험에서, 평균 약 90일 동안 40명의 시험 대상자가 800 mg 1일 2회 용량에 노출되었고 40명의 시험대상자가 1200 mg 1일 2회 용량에 노출되었다. 203 시험에서는 최대 177일 동안 40 명의 시험대상자가 800 mg 1일 2회 용량에 노출되었고 39명의 시험대상자가 1200 mg 1일 2회 용량에 노출되었다. 303 시험에서 최대 92일 동안 마리바비르 400 mg 1일 2회 투여 받은 군과 비교했을 때, 어느 시험의 안전성 프로파일에서도 주목할 만한 차이는 없었다.
마리바비르에 대하여 알려진 특별한 해독제는 없다. 과량 투여가 발생할 경우, 환자의 이상반응을 모니터링하고 적절한 증상 치료를 시행하는 것이 바람직하다. 마리바비르는 혈장 단백질 결합이 높기 때문에 투석으로 마리바비르의 혈장 농도가 유의하게 낮아질 가능성은 낮다.

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

9. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 특징
① 작용 기전
: 마리바비르의 항바이러스 활성은 HCMV 효소 UL97의 단백질 키나제 활성에 대한 경쟁적 억제에 의해 매개되며 단백질의 인산화를 억제하는데, 이는 낮은 농도의 마리바비르에서 달성되는 효과이다.
② 항바이러스 활성
: 마리바비르는 세포 독성이 없는 마이크로몰 미만 농도에서 세포배양 모델에서의 수율 감소, DNA 혼성화, 플라크 감소 시험(Plaque reduction assay)에서 시험관 내(in vitro) HCMV 복제를 선택적으로 억제하였으며. EC50은 평균 0.11µM, EC50의 범위는 0.03 ~ 0.31 µM 을 나타냈다.
③ 복합 항바이러스 활성
: 마리바비르를 다른 항 바이러스 화합물과 병용하여 시험관 내 (in vitro) 시험했을 때, 레테모비르, 포스카네트, 시도포비어와 GW275175X (벤지미다졸 CMV 터미나제 억제제)와 있을 때 야생형과 돌연변이 HCMV에 대해 추가적인 상호작용을 보였고, 간시클로버가 있을 때는 강력한 길항 작용을 보였으며, 리파마이신의 기전적 표적 (mTOR 억제제, 시롤리무스)과 있을 때는 강력한 상승작용을 보였다.
④ 바이러스 내성
- 세포 배양 : 마리바비르는 특정 돌연변이가 있을 때 간시클로버/발간시클로버, 포스카네트 및/또는 시도포비어에 대한 내성을 보이는 UL54 암호화 DNA 중합효소에 영향을 미치지 않았다. 마리바비르에 내성을 보이는 돌연변이인 L337M, F342Y, V353A, L397R, T409M, H411L/N/Y 및 C480F가 UL유전자 상에서 확인되었다. 이들 돌연변이는 EC50에 있어 3.5 ~ >200배 범위에 해당하는 내성을 유도했다. pUL27 유전자 변종(R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC 및 301-311del)은 마리바비르에 대한 경미한 내성(EC50 5배 미만 증가)만을 보였다.
- 임상시험 : 279명의 HSCT 또는 SOT 수혜자에서 마리바비르를 평가한 제2상 임상시험인 202와 203에서 초기에 바이러스 혈증 제거를 달성하고 이후 마리바비르 치료를 받는 동안 CMV 감염 재발을 경험한 29명의 환자 중 23명의 치료 후 pUL97 유전자형 자료에서 17명이 T409M 또는 H411Y 돌연변이를 보였고, 6명이 C480F 돌연변이를 보였다. 14일이 넘는 마리바리르 요법에 반응하지 않았던 25명 중 9명에서 T409M 또는 H411Y 돌연변이가 있었고, 5명에서 C480F 돌연변이가 있었다. 202시험에서 39명과 203시험에서 43명에 대해 pUL27 유전자형 분석을 추가로 실시하였다. 베이스라인에서 검출되지 않았던 내성 관련 유일한 아미노산 치환은 G344D 였다. pUL27 및 pUL97 재조합에 대한 표현형 분석에서 야생형 균주와 비교했을 때 pUL97 돌연변이인 T409M, H411Y및 C480F가 마리바비르 EC50를 각각 78배, 15배 및 224배 증가시켰다. pUL27돌연변이인 G344D는 마리바리르에 대한 내성을 유도하지 않았다.
제3상 시험인 303시험에서, 214명 중 42명의 환자(19.6%)에서 마리바비르에 내성을 보이는, 치료 이후 pUL27 돌연변이인 C480F, F342Y, H411N, H411Y, T409M, F342Y+H411Y, F342Y+T409M+H411N, H411L+C480F, H411Y+C480F, H409M+C480F, T409M+H411L+H411Y, T409M+H411Y 가 확인되었다.
⑤ 교차 내성
마리바비르는 간시클로버 임상적 치료 실패와 관련된 pUL97 유전자에 임상적으로 유의한 돌연변이가 있는 환자를 포함하여 간시클로버, 아시클로버, 시도포비어 및 BDCRB에 내성 인 HCMV 균주에 대해 활성을 가진다. pUL97에서 마리바리르와 간시클로버/발간시클로버에 대한 교차 내성의 임상적 증거가 있다 : F342Y - 마리바비르 및 간시클로버에 대한 EC50에서 각각 4.5배 및 6.0배 증가; C480F - 마리바비르 및 간시클로버에 대한 EC50에서 각각 224배 및 2.3배 증가. 303시험의 시험대상자에서 마리바비르 치료 전에 나타난 유일한 교차 내성 돌연변이인 F342Y의 출현률은 낮았다. (베이스라인 pUL97유전자형 분석을 한 시험대상자 309명 중 3명)
⑥ 약력학적 효과
- 심장 전기 생리학 : 마리바비르의 QTc 간격에 미치는 영향에 대하여 52명의 시험대상자를 대상으로 한 무작위배정, 단 회 투여, 위약 및 활성 대조 (목시플록사신 400 mg 경구 투여) 4개 기간 교차 심층 QT 시험을 통해 최대 1200 mg 용량까지 평가하였다. 마리바비르는 1200 mg 투여 시, 임상적으로 유의할 정도로 QTc를 연장시키지 않으며, 최대 혈장 농도는 이식 환자에게 400 mg을 1일 2회 투여했을 때 정상상태에서의 최대 농도의 약 2배였다.
2) 약동학적 특성
마리바비르의 약리학적 활성은 모약물에 의한 것이다. 건강한 시험대상자와 이식 환자에 마리바비르를 경구 투여한 후 약동학적 특성을 규명하였다. 마리바비르 노출은 대략 용량에 비례하여 증가했다. 건강한 시험대상자에게 마리바비르 경구 용량 400 mg 1일 2회 투여 후 정상상태에서 AUC_{0-t}, C_{max} 및 C_{trough} 값의 기하평균은 각각 101 µg*h/mL, 16.4 µg/mL 및 2.89 µg/mL였다.
이식 수혜자에서 마리바비르 400 mg 1일 2회 경구 투여 후 집단 약동학 분석에 따른 정상상태에서의 노출은 아래 표 3.에 제시되어 있다. 정상 상태에 2일 만에 도달했고, AUC에 대한 축적비는 1.47, C_{max}에 대한 축적비는 1.37 이었다.

표 3. 집단 약동학 분석에 따른 마리바비르의 약동학적 특성

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

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

① 흡수
: 마리바비르는 빠르게 흡수되어 투여 후 1.0 ~ 3.0 시간에 최대 혈장 농도에 도달했다. 마리바비르에 대한 노출은 정제를 분쇄하거나, 분쇄한 정제를 비위관 (nasogastric) / 구강위관 (Orogastric) 으로 투여하거나, 양성자 펌프 억제제 (PPI), 히스타민 H2 수용체 길항제 (H2 차단제) 또는 제산제와 병용 투여해도 영향을 받지 않는다.
마리바비르 PK 파라미터의 시험대상자 내 변동성 (<22%) 과 시험대상자 간 변동성 (<37%)은 낮음 내지 중등도 이다.
- 음식 영향 : 건강한 시험대상자에서, 적당한 양의 고지방식과 함께 마리바비르 400 mg을 단 회 경구투여 했을 때, 전체적인 노출(AUC)에 대해 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않았으며, 마리바비르의 Cmax를 28% 감소시켰다. 마리바비르는 임상시험에서 행해진 것처럼 식사 유무와 상관없이 경구로 복용할 수 있다.
② 분포
집단 약동학 분석을 바탕으로 정상상태에서 평균 겉보기 분포용적은 27.3L 가 될 것으로 추정된다. 시험관내 (In-vitro) 시험에서 마리바비르의 사람 혈장 단백질에 대한 결합은 0.05 - 200 µg/mL 농도 범위에서 98.0% 였다. 마리바비르의 체외 단백질 결합(98.5% - 99.0%)은 시험관 내 자료와 일치했고, 건강한 시험대상자, 간장애 (중등도) 혹은 신장애 (경미하거나, 중등도 또는 중증의) 환자, 사람면역결핍바이러스 (HIV) 환자 또는 이식 환자 간에 뚜렷한 차이는 관찰되지 않았다.
마리바비르는 혈액-망막 장벽을 통과할 수 있으나, 비임상 분포시험에서 도출된 결과로 볼 때 사람의 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못할 것으로 예상된다.
③ 생체전환
마리바비르는 주로 CYP3A4(주 대사 경로, 대사되는 분률은 최소 35%일 것으로 추정)를 통한 간대사로 제거되며, CYP1A2(대사되는 분률은 25% 미만으로 추정)가 이차적으로 기여한다. 마리바비르의 주 대사체는 이소프로필 부분의 N-탈알킬화로 생성되며 약리학적으로 불활성인 것으로 간주된다. 혈장에서 이 주 대사체에 대한 대사율은 0.15-0.20 였다.
시험관 내(In-vitro) 연구에서 마리바비르의 대사는 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A10 또는 UGT2B15에 의해 매개되지 않는다.
④ 배설
이식 환자에서 마리바비르의 평균 말단 반감기와 경구 클리어런스는 각각 4.32 시간과 2.85 L/h이다. [14C]-마리바비르 단 회 용량을 경구 투여한 후 약 61%와 14%가 주로 주요 대사체와 비활성 대사체로 각각 소변과 대변에서 회수되었다. 미변화 마리바비르의 소변을 통한 배설은 매우 적다.
⑤ 특수집단
- 신장애 : 경증/중등도(CLcr : 30 ~ 60 mL/min) 또는 중증 (CLcr : 30 mL/min 미만)의 신장애는 마리바비르 400 mg 단회 투여 후의 전체 PK 파라미터에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 경증/중등도 또는 중증의 신장애가 있는 시험대상자와 정상적인 신기능을 가진 시험대상자 간의 마리바비르 PK파라미터 차이는 9% 미만이었다.
- 간기능 장애 : 중등도의 간장애(Child-Pugh Class B, 점수 7~9)는 마리바비르 200 mg 단회 투여 후 총 마리바비르 또는 비결합 마리바비르의 PK파라미터에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 중등도의 간장애가 있는 시험대상자의 경우 건강한 시험대상자 대조군과 비교했을 때 AUC 및 Cmax가 각각 26% 및 35% 더 높았다.
- 연령, 성별, 인종 민족성 및 체중 : 연령(18-79세), 성별, 인종(코카서스인, 흑인, 아시아인 또는 기타), 민족성(히스패닉/라틴계 또는 히스패닉/라틴계 이외) 및 체중(36 ~141kg)은 집단 PK 분석을 바탕으로 했을 때 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 이식 유형 : 이식유형 (HSCT, SOT), SOT 유형(간, 폐, 신장 또는 심장)간 또는 위장관 이식편대숙주 질환(GvHD)의 존재는 마리바비르의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.
3) 임상시험 정보
① 임상 유효성 및 안전성
: 이 약에 대하여 3상, 다기관, 무작위배정, 공개, 활성 대조 우월성 시험 (SHP620-303 시험)에서 1개 이상의 항 CMV제제에 대한 내성 유무와 상관없이 CMV 감염이 있고 간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어 치료에 대해 불응성인 CMV 감염이 있는 352명의 HSCT 및 SOT 수혜자를 대상으로 연구자 배정 치료군(IAT)과 비교하여 평가하였다.
이식 유형(HSCT, SOT)과 바이러스 부하 스크리닝에 따라 환자를 층화한 후 2:1의 할당비로 무작위 배정하여 이 약 400 mg 1일 2회 또는 IAT (간시클로버, 발간시클로버, 포스카네트 또는 시도포비어)를 8주의 치료기 동안 투여하고, 12주의 추적관찰기 동안 관찰했다.

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

특성[a]	IAT (N=117)	리브텐시티정 400 mg 1일 2회 (N=235)
연령 (세)[b]		
중앙값	54	57
최소, 최대	19, 77	19, 79
성별, n (%)		
남성	65 (56)	148 (63)
여성	52 (44)	87 (37)
민족성, n (%)		
히스패닉 또는 라틴계	7 (6)	14 (6)
히스패닉 또는 라틴계 이외	95 (81)	198 (84)
보고되지 않음	12 (10)	19 (8)
알려지지 않음	3 (3)	4 (2)
인종, n (%)		
백인	87 (74)	179 (76)
아시아인	7 (6)	9 (4)
흑인 또는 아프리카계 아메리카인	18 (15)	29 (12)
기타	5 (4)	16 (7)
정보 누락	0	2 (1)
IAT 치료		
포스카네트	47 (41)	n/a
간시클로버/발간시클로버	56 (48)	n/a
시도포비어	6 (5)	n/a
포스카네트+ 간시클로버/발간시클로버	7 (6)	n/a
이식 유형, n (%)		
HSCT	48 (41)	93 (40)
SOT[c]	69 (59)	142 (60)
신장[f]	32 (46)	74 (52)
폐[f]	22 (32)	40 (28)
심장[f]	9 (13)	14 (10)
다기관[f]	5 (7)	5 (4)
간[f]	1 (1)	6 (4)
췌장[f]	0	2 (1)
소장[f]	0	1 (1)
중앙 검사실에서 보고한 CMV DNA 수치 범주, n (%)[d]		
높음	7 (6)	14 (6)
중간	25 (21)	68 (29)
낮음	85 (73)	153 (65)
베이스라인 유증상 CMV 감염[e]		
아니오	109 (93)	214 (91)
네[e]	8 (7)	21 (9)
CMV 증후군(SOT에 한함), n (%)[e, f, g]	7 (88)	10 (48)
조직 침습성 질병, n (%)[e, f, g]	1 (13)	12 (57)

CMV=거대세포바이러스(cytomegalovirus), DNA= 데옥시리보핵신 (deoxyribonucleic acid), HSCT=조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplant), IAT=연구자 배정 치료군(investigator assigned anti-CMV treatment), max=최대(maximum), min=최소(minimum), N=환자 수(number of patients), SD=표준편차(standard deviation), SOT=고형장기이식(solid organ transplant).
a 베이스라인은 시험에서 배정된 치료의 첫 번째 용량 투여 전 또는 투여 당일 또는 시험에서 배정된 치료를 받지 않은 환자의 경우 무작위 배정일에 나온 마지막 값으로 정의되었다.
b 연령은 출생일과 정보에 기반한 동의일 간의 차이를 계산하여 연수까지로 절단함.
c 가장 최근의 이식.
d 바이러스 부하는 분석을 위해 중앙 검사실에서 나온 베이스라인 혈장 CMV DNA qPCR 결과에 따라 높음(≥91,000 IU/mL), 중간(≥ 9,100 및 < 91,000 IU/mL), 낮음(< 9,100 IU/mL)으로 정의했다.
e 평가변수 판정 위원회(Endpoint Adjudication Committee, EAC)에서 확정.
f 백분율은 범주 내 환자 수를 기준으로 함.
g 환자들에서 CMV 증후군과 조직 침습성 질병이 있을 수 있음.

1차 유효성 평가변수는 제8주에 확인된 CMV 바이러스혈증 제거 (혈장 CMV DNA 농도가 정량한계미만 [< LLOQ; 즉 < 137 IU/mL]에 해당) 달성이었다. 핵심 2차 평가변수는 제 8주에 CMV 바이러스혈증 제거 및 CMV 증상 관리와 이러한 치료 효과를 제 16주 까지 유지하는 것이었다.
1차 평가변수의 경우, 이 약이 IAT에 비해 우월했다 (각각 56% vs. 24%, p<0.001). 핵심 2차 평가변수의 경우, CMV 바이러스혈증 제거와 CMV 감염 증상 관리 두 가지 모두의 달성률이 이 약 군과 IAT군에서 각각 19%, 10% 였다 (p=0.013) (표 4. 참고)

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

	IAT (N=117) n (%)	리브텐시티정 400 mg 1일 2회 (N=235) n (%)
1차 평가변수: 제8주에서 CMV 바이러스혈증 제거 반응		
전체		
반응자	28 (24)	131 (56)
보정된 반응자 비율 차이(95% CI)[a]		32.8 (22.8, 42.7)
p 값: 보정[a]		< 0.001
핵심 2차 평가변수: 제8주에서 CMV 바이러스혈증 제거와 CMV 증상 관리[b] 달성 및 제16주까지 유지[b]		
전체		
반응자	12 (10)	44 (19)
보정된 반응자 비율 차이(95% CI)[a]		9.45 (2.0, 16.9)
p 값: 보정[a]		0.013

CI=신뢰구간(confidence interval); CMV=거대세포바이러스(cytomegalovirus); HSCT=조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplant); IAT=연구자 배정 치료군(investigator-assigned anti-CMV treatment); N=환자 수(number of patients); SOT=고형 장기이식(solid organ transplant).
a 코크란-맨텔-핸젤(Cochran-Mantel-Haenszel)의 가중 평균 접근법을 사용하여 이식 유형 및 베이스라인 혈장 CMV DNA 농도에 대해 보정한 후 보정된 비율 차이(마리바비르-IAT), 상응하는 95% CI 및 p값을 도출하였다.
b CMV 감염 증상 관리는, 베이스라인에 유증상인 환자에 대해서는 조직 침습성 질병이나 CMV 증후군의 해소나 개선, 또는 베이스라인에 무증상인 환자에 대해서는 새로운 증상이 없음으로 정의되었다.

표 6. 시험 303의 1차 유효성 평가에 대한 치료 실패 분석

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

CMV = 거대세포바이러스, IAT = 연구자 배정 치료군,
비율(%) 은 무작위 배정된 각 시험대상자 수에 근거 함.
a 8주차에 CMV DNA 농도가<LLOQ 달성 (최소 5일 간격으로 연속된 2 샘플의 DNA 농도가 <LLOQ 달성 [ie, <137 IU/mL]
b CMV DNA 돌파 : CMV DNA 농도가 <LLOQ 를 달성하였으나, 최종적으로 검출되기 시작함.
c 기타 사유 : 이상반응, 사망, 효과 없음, 동의철회 및 미준수를 제외한 기타 사유
d 배정된 임상 시험을 완료하였으나 비반응자인 시험대상자 포함.

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

표 7. 시험 303에서 하위군별 반응자 백분율

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

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

② 재발
: 제8주 이후 항 CMV 치료를 요하는 재발은 IAT 환자 10/28 (35.7%)에 비해 이 약 환자군에서 31/131 (26.0%) 에서 보고되었다. CMV 바이러스혈증 제거 후 재발까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약 군에서 21일(범위: 13 ~ 80)이고, IAT 군에서 22일(범위: 14~36) 이었다.

4) 비임상시험 정보
① 일반정보
랫트와 원숭이에서 재생성 빈혈과 위장관의 점막세포 과다증식이 확인되었으며, 이는 탈수와 함께 연변 내지 물변, 전해질 변화(원숭이에 한함)의 임상적 소견이 함께 관찰되었다. 원숭이의 경우 무독성 용량(NOAEL)이 확립되지 않았으나 < 100 mg/kg/day 이며 이는 사람에 대한 권장 용량(RHD) 에서의 약 0.25에 해당한다. 랫트에서 NOAEL은 25 mg/kg/day 이며, 이는 RHD에서의 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.05 및 0.1배에 해당한다.
이 약은 시험관 내(In vitro) 에서 광독성을 나타내지 않았으며, 따라서 사람에게 광독성 발생 가능성은 없을 것으로 간주된다.
전신 자동방사선촬영 자료를 통하여, 이 약이 유의할 수준으로 사람의 혈액 뇌 장벽을 통과하지 않을 것임이 입증된다.
② 발암성
랫트의 경우, RHD에서의 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.2 및 0.36배에 해당하는 최대 100 mg/kg/day까지 발암성 가능성이 확인되지 않았다. 수컷 마우스의 경우 150 mg/kg/day에서 여러 조직에 걸친 혈관종, 혈관육종 및 복합 혈관종/혈관육종 발생률의 불분명한 상승이 있었으나, 이는 암컷 마우스에 13주 투여 후에 신생물 증식 효과가 없고 유전독성 결과가 음성이며 인간에서 투여 기간과의 차이를 감안할 때, 사람에 대한 위험성 해석 측면에 있어 관련성이 명확하지 않다. 그 다음으로 낮은 용량인 75 mg/kg/day에서는 발암성 소견이 없었는데, 이는 RHD에서 남성 및 여성에 대한 사람 노출량의 각각 0.35 및 0.25배에 해당한다.
③ 돌연변이원성
마리바비르는 세균 돌연변이 시험에서 돌연변이원성이 아니었으며 골수 소핵시험에서 염색체 이상유발성을 나타내지 않았다. 마우스 림프종 시험에서, 마리바비르는 대사 활성이 없는 경우 돌연변이 가능성을 보였으며, 대사 활성이 있는 경우에는 결과가 불분명했다. 전체적으로, 증거들은 마리바비르가 유전 독성 가능성을 보이지 않는다는 방향으로 기울어 있음을 보여준다.
④ 생식
- 생식능 : 랫트에서의 생식능 및 배태자 발달 복합 시험에서, 마리바비르는 생식능에 영향을 미치지 않았다. 그러나 수컷 랫트의 정자 직선 속도 감소가 100 mg/kg/day 이상인 농도 (이는 RHD에서 사람 노출량보다 낮은 것으로 추정)에서 관찰되었다. 랫트의 출생 전후 발달 시험에서 최대 400 mg/kg/day 까지 자손의 생식능과 교배 능력, 그리고 임신 유지 및 살아있는 자손 출산 능력은 마리바비르에 의해 영향을 받지 않았다.
⑤ 발달
생식능 및 배태자 발달 복합 시험에서, 마리바비르는 최기형성을 나타내지 않았으며 최대 400 mg/kg/day 까지 배태자 성장 또는 발달에 영향을 미치지 않았다. 살아 있는 태아의 감소와 조기 유산 증가 및 착상 후 소실이 100 mg/kg/day 이상(이는 RHD에서 사람 노출량의 약 절반에 해당)의 모체 독성 용량에서 암컷에서만 관찰되었다. 출산 전후 발달 독성시험에서, 마리바비르 150 mg/kg/day 이상의 용량에서 모체의 돌봄 소홀로 인해 새끼의 생존이 감소되었고 발달 과정 지연(귓바퀴 분리, 눈뜨기 및 포피 분리)과 관련된 체중 증가 감소가 있었다. 50 mg/kg/day (RHD) 에서의 사람 노출보다 낮은 것으로 추정)에서 관찰된 효과는 없었다.
마리바비르는 토끼에서 최대 100 mg/kg/day 용량 (RHD에서 사람 노출의 약 0.45배)까지 최기형성을 나타내지 않았다.

- **포장단위 :** 56정/병
- **저장방법 :** 기밀용기, 실온(1-30℃)보관
- **제조번호/사용기한 :** 제조자 표시사항 참조

● 제조자
전공정위탁제조 : Catalent CTS, LLC, 10245 Hickman Mills Drive, Kansas City, MO 64137, USA
일부공정위탁제조 : Takeda Ireland Limited, Bray Business Park Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Ireland

● 수입자
한국다케다제약㈜, 서울특별시 송파구 올림픽로 300 37층 (신천동, 롯데월드타워)

● 원산지 : 미국

- 어린이의 손이 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.
- 사용기한이 경과되었거나, 변질, 부패, 오염이 되었거나 손상된 의약품은 구입처 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
- 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오
- 이 첨부 문서 작성일자 2023년 2월 28일 이후에 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품 통합정보시스템 (http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
- 소비자상담 또는 제품문의 전화 : 080-908-0971
- 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (전화 : 1644-6223 또는 14-3330)