# 조플루자®정 40, 20 밀리그램(발록사비르 마르복실)

전문의약품

**원료약품 및 그 분량**
조플루자정 40 밀리그램: 1 정(251.9 mg) 중
유효성분: 발록사비르 마르복실(별규).....40 mg
동물유래성분: 유당수화물 (기원동물: 소, 사용부위: 우유)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이흰색 03A48081, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 포비돈

조플루자정 20 밀리그램: 1 정(127 mg) 중
유효성분: 발록사비르 마르복실(별규).....20 mg
동물유래성분: 유당수화물 (기원동물: 소, 사용부위: 우유)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이흰색 03A48081, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 포비돈

**성상**
흰색 또는 미황색의 타원형 필름코팅정

**효능·효과**
1. 인플루엔자 감염증의 치료
성인 및 만 1 세 이상 소아에서의 인플루엔자 A 형 또는 B 형 바이러스 감염증의 치료(인플루엔자 감염의 초기증상 발현 48 시간 이내에 투여를 시작한다.)
2. 노출 후 인플루엔자 감염증의 예방
성인 및 만 1 세 이상 소아의 인플루엔자 A 형 또는 B 형 바이러스 감염증의 노출 후 예방요법 (인플루엔자 바이러스 감염증에 대한 예방의 일차 요법은 백신요법이며 이 약은 예방접종을 대체할 수 없다.)

**용법·용량**
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).

이 약은 아래 용법, 용량에 따라 투여한다.
1. 인플루엔자 A 형 또는 B 형 바이러스 감염증의 치료: 증상이 나타난 지 48 시간 이내에 이 약을 단회 경구투여한다.
1) 성인 및 만 12 세 이상 소아:
체중에 따른 이 약의 권장 용량은 아래 표 1 과 같다.
표 1. 성인 및 만 12 세 이상 소아에서의 체중에 따른 이 약의 용량

| 체중 (kg) | 권장 경구 용량 |
|---|---|
| 40 kg 이상 ~ 80 kg 미만 | 40 mg |
| 80 kg 이상 | 80 mg |

2) 만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아:
체중에 따른 이 약의 권장 용량은 아래 표 2 와 같다.
표 2. 만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아에서의 체중에 따른 이 약의 용량

| 체중(kg) | 권장 경구 용량 |
|---|---|
| 10~20kg 미만 | 10mg |
| 20kg 이상~40kg 미만 | 20mg |
| 40kg 이상 | 40mg |

2. 노출 후 인플루엔자 A 형 또는 B 형 바이러스 감염증의 예방: 증상이 있는 사람과 밀접한 접촉 후 이 약을 단회 경구투여한다.
1) 성인 및 만 12 세 이상 소아:
체중에 따른 이 약의 권장 용량은 아래 표 3 과 같다.
표 3. 성인 및 만 12 세 이상 소아에서의 체중에 따른 이 약의 용량

| 체중 (kg) | 권장 경구 용량 |
|---|---|
| 40 kg 이상 ~ 80 kg 미만 | 40 mg |
| 80 kg 이상 | 80 mg |

2) 만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아:
체중에 따른 이 약의 권장 용량은 아래 표 4 와 같다.
표 4. 만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아에서의 체중에 따른 이 약의 용량

| 체중 (kg) | 권장 경구 용량 |
|---|---|
| 20kg 이상~40kg 미만 | 20mg |
| 40kg 이상 | 40mg |

간기능 장애 환자:

경증 (Child-Pugh class A) 및 중등도 (Child-Pugh class B) 간기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간기능 장애 환자에서 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 과민반응환자(3. 이상반응의 3)시판후 조사 항 참조).
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스불내성(galactoseintolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapplactasedeficiency) 또는 포도당-갈락토오스흡수장애(glucose-galactosemalabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**3. 이상반응**

1) 이 약의 전체적인 안전성은 19 개 임상시험에서 이 약을 투여받은 2598 명의 시험대상자에 대한 자료에 근거한다. 시험대상자 중 성인 및 청소년은 2272 명, 만 12 세 미만 소아는 326 명이었다.

① 인플루엔자 감염증의 치료

총 1640 명의 환자가 이 약을 투여받은 성인 및 청소년에 대한 3 개의 위약 대조 임상시험(1518T0821, 1601T0831, 1602T0832 연구)을 통합한 자료에서 약물이상반응이 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. 1334 명(81.3%)은 18 세 이상~64 세 이하 성인, 209 명(12.7%)은 65 세 이상 성인, 97 명(5.9%)은 청소년(12 세 이상~18 세 미만)이었다. 이 중 1440 명은 이 약 40mg 및 80mg 을 투여 받았고 각각 100 명의 환자가 10mg 또는 20mg 을 투여 받았다. 고위험 환자에서의 안전성은 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년에서의 안전성과 유사하였다.
이 약 권장 용량을 투여 받은 총 115 명의 만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아 환자에 대한 1 개의 활성 대조, 이중 눈가림 연구(CP40563)에서 약물이상반응은 발견되지 않았다. 인플루엔자 합병증 발생 위험이 높은 만 1 세 이상 만 12 세 미만 환자에 대한 안전성 데이터는 제한적이다

② 노출 후 인플루엔자 감염증의 예방

이 약 권장 용량을 투여 받은 총 374 명의 성인 및 소아 환자에 대한 위약 대조 임상시험(1719T0834)에서 약물이상반응은 관찰되지 않았다(13.전문가를 위한 정보의 (3)임상시험정보의 '인플루엔자 감염증의 예방' 항 참조)
2) 다양한 조건에서 임상시험이 수행되었으므로, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 투약 시 발생하는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

① 인플루엔자 감염증의 치료

이 약의 전체적인 안전성은 3 개의 위약대조 임상시험에서, 이 약을 투여받은 1,334(81%)명의 18 세에서 64 세의 환자와 209(13%)명의 65 세 이상 환자, 97(6%)명의 청소년(12 세 -17 세)을 포함한 총 1,640 명의 시험대상자에 대한 자료에 근거한다. 이 연구는 910 명의 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년 환자와 730 명의 인플루엔자 합병증을 일으킬 위험이 있는 환자를 포함하고 있으며, 이 중 1,440 명의 환자가 권장 용량을 투여 받았다.
아래 표는 세 건의 임상에서 권장 용량을 투여받은 성인과 청소년 시험대상자에서 인과관계와 무관하게 최소한 1% 이상 관찰된 흔한 이상반응을 나타낸다.

표 5. 급성 인플루엔자 감염 시 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 관찰된 이상반응의 발생률

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

② 노출 후 인플루엔자 감염증의 예방

위약 대조 임상에서 이 약의 안전성은 총 374 명의 조플루자를 투여받은 시험대상자의 데이터를 통해 평가되었으며, 그 중 303 명이 성인 및 12 세 이상의 청소년이었고 이 중 8 명(3%)이 65 세 이상의 고령자, 12 명(4%)이 12 세에서 17 세 사이의 청소년이었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염이었으며, 이 약 투여군에서 6%, 위약 투여군에서 7%가 보고되었다.

표 6. T0834 임상에서 5% 이상 관찰된 이상반응의 발생률

| | 이 약(N=374)<br>N (%) | 위약(N=375)<br>N (%) |
|---|---|---|
| 이상반응 발생 시험 대상자 | 83(22.2) | 77(20.5) |
| 비인두염 | 26(6.4) | 25(6.7) |

표 7. T0834 임상에서 12 세 이상 시험 대상자에 있어 5% 이상 관찰된 이상반응의 발생률

| | 이 약(N=303)<br>N (%) | 위약(N=304)<br>N (%) |
|---|---|---|
| 이상반응 발생 시험 대상자 | 65(21.5) | 59(19.4) |
| 비인두염 | 15(5.9) | 19(6.3) |

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: 얼굴, 눈꺼풀 및 혀의 부종, 발음 곤란, 혈관부종, 아나필락시스 반응, 아나필락시스 쇽, 아나필락시스양 반응
피부 및 피하조직 장애: 발진, 두드러기, 다형홍반
위장관계 장애: 구토, 혈리, 혈변, 대장염
정신신경계: 섬망, 이상행동, 환각

**4. 일반적 주의**

1) 처방의는 이 약의 사용을 결정할 때 인플루엔자 약물 감수성 양상 및 치료효과에 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 2 일간은 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) 증상 발현으로부터 48 시간 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 치료효과가 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 약과 약독화 생백신 또는 불활화 백신을 함께 사용했을 때의 영향은 평가된 바 없다. 약독화 생백신과 항바이러스 약물의 병용은 백신의 효과를 감소시킬 수 있다.
3) 발록사비르 마르복실 또는 활성대사체(발록사비르)에 대한 다른 약물의 영향:
① P-gp 의 억제제인 이트라코나졸은 발록사비르의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-inf}$ 을 각각 1.33 배, 1.23 배 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.
4) 다른 약물에 대한 발록사비르 마르복실 또는 활성대사체(발록사비르)의 영향:
① 임상적으로 관련있는 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, CYP3A4 에 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 BCRP 를 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, MATE2K 의 in vitro 억제제로 예상되지 않는다.
③ 발록사비르 마르복실 단회 용량 40mg 은 CYP3A4 의 기질인 미다졸람의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이는 발록사비르 마르복실 또는 발록사비르가 CYP3A 의 기질인 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것임을 시사한다.
④ 발록사비르 마르복실의 단회 용량 80mg 은 P-gp 의 기질인 디곡신의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이는 발록사비르 마르복실 또는 발록사비르가 P-gp 의 기질인 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것임을 시사한다.
⑤ 발록사비르 마르복실의 단회 용량 80mg 은 BCRP 의 기질인 로수바스타틴의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0-inf}$ 를 각각 18%, 17% 감소시켰으며 이는 임상적으로 의미있는 변화는 아니었다. 발록사비르 마르복실 또는 발록사비르는 BCRP 의 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(13. 전문가를 위한 정보의 '(4)독성시험 정보' 중 '3)수태능 장애' 항 참조).
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 야기하기 않았다. 임신한 토끼에게 이 약의 고용량으로 투여했을 때 유산을 야기한 모체 독성 및 기형은 아니지만 작은 골격계 이상 발생률이 증가하였다. 랫드에서는 이와 같은 영향이 발견되지 않았다 (13.전문가를 위한 정보의 '(4)독성시험 정보' 항 참조).
4) 분만 중 이 약의 안전한 사용은 확립되지 않았다.
5) 발록사비르 마르복실 및 활성 대사체 발록사비르가 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 1mg/kg 투여했을 때 발록사비르 마르복실 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 12 세 이상 체중이 40kg 이상인 청소년 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 기타 질환이 없는 만 12 세~17 세(체중≥40kg) 환자 117 명(이 약 76 명, 위약 41 명)과 인플루엔자 관련 합병증 위험이 높은 만 12~17 세(체중≥40kg) 환자 38 명(이 약 21 명, 위약 17 명)에서 평가되었다.
또한 만 12 세 이상 청소년에 대한 인플루엔자 감염증의 예방 효과는 1 건의 임상시험(1719T0834)에서 평가되었다. 만 12 세 이상 청소년 환자에서 보고된 이상반응은 성인에서와 유사하였다.
만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 2 건의 임상시험(CP40563, 1719T0834)에서 확립되었다. 소아에서의 안전성 및 유효성은 성인에서 관찰된 결과와 일치하였다 (13.전문가를 위한 정보의 '(2)약동학적 정보' 중 '6)특정 집단에서의 약동학'의 '소아' 항 참조).
만 1 세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 만 1 세 이상 환자의 투여는 '용법용량'을 참조한다.

**8. 고령자에 대한 투여**

인플루엔자 관련 합병증 위험이 높은 환자 대상 임상시험에서 대상자의 약 29%가 만 65 세 이상 환자였다. 고령자에서의 안전성 프로파일은 오심을 제외하고 전체 집단과 유사하였다. 오심의 경우 만 65 세 이상 고령자에서 6%로 만 18~<65 세 환자(1%)에서 보다 높았다(사용상의 주의사항 3. 이상반응 및 13. 전문가를 위한 정보의 '(2)약동학적 정보' 중 '6)특정 집단에서의 약동학'의 '②고령자' 항 참조).

**9. 신장애 환자에 대한 투여**

신기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다 (13. 전문가를 위한 정보의 '(2)약동학적 정보' 중 '6)특정 집단에서의 약동학'의 '③신장애 환자' 항 참조).

**10. 간장애 환자에 대한 투여**

중증 간기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보의 '(2)약동학적 정보' 중 '6)특정 집단에서의 약동학'의 '④간장애 환자' 항 참조).

**11. 과량투여시의 처치**
1) 임상 및 시판 후 연구에서 이 약의 과량투여 사례가 보고되었으나, 대부분의 사례에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 일부 제한된 사례에서 이상반응이 관찰되었으나 과량투여에 의한 증상이라고 결정하기에는 정보가 부족하였다.
2) 이 약에 대해 알려진 특별한 해독제는 없다. 과량투여 시 환자의 징후 및 증상에 근거하여 표준 치료를 시작해야 한다. 발록사비르는 혈청 단백 결합률이 높기 때문에 투석으로 의미있게 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($IC_{50}$)는 인플루엔자 A 바이러스의 경우 1.4 ~ 3.1 nmol/L, 인플루엔자 B 바이러스의 경우 4.5 ~ 8.9 nmol/L 였다.
2) In vitro 및 In vivo 비임상시험에서 발록사비르는 인플루엔자 A 와 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($EC_{50}$) 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), B 형 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($EC_{90}$) 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, B 형 바이러스에 대해 2.21 ~ 6.48 nmol/L 범위 내였다. 세포 배양 연구에서의 항바이러스 활성과 사람에서의 임상적 반응 사이에서의 관계는 평가되지 않았다.
권장 용량보다 2 배로 예상되는 용량에 노출되었을 때, 이 약은 QT 간격을 연장시키지 않았다.

3) 내성
세포 배양: 발록사비르 농도를 점진적으로 증가시키며 단계적 세포 배양을 통해 발록사비르에 감수성이 저하된 인플루엔자 A 바이러스를 분리하였다. 인플루엔자 A 바이러스의 감수성 저하는 바이러스 RNA 중합효소 복합체의 산성중합효소(PA)단백질의 I38T (A/H1N1 과 A/H3N2)과 E199G (A/H3N2) 아미노산 치환에 의해 나타났다.
임상 시험: 세포 배양에서 약제 투여와 관련하여 발록사비르의 감수성을 저하시키는 인플루엔자 A 와 B 바이러스의 아미노산 치환이 임상시험에서도 관찰되었다(표 1). 임상 1, 2, 3 (1518T0821, 1601T0831, 1602T0832 연구)에서 발록사비르 감수성을 저하시키는 전체 약제투여 관련 아미노산 치환 비율은 각각 2.7% (5/182), 11% (39/370) 및 5.5%(16/290) 이었다.

표 8. 발록사비르 감수성 저하와 관련된 약제 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 |

소아를 대상으로 진행한 3 상 임상 시험(CP40563)에서 PA/I38X 치환은 19.3%(11/57) 관찰되었다. 이 약 투여군에서 관찰된 PA/I38X 치환은 노출 후 예방요법 임상시험(1719T0834)에서 2.7%(10/374)이었다.
치료 이전에 얻은 호흡기 검체에서 확인된 바이러스 중 발록사비르에 감수성 저하를 보이는 약제 투여 관련 치환체는 임상시험에서 관찰된 바 없다. 처방의는 이 약 투여 여부를 결정할 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/H1N1 과 A/H5N1 바이러스, 뉴라미니다아제 E119V 와 R292K 치환을 보이는 A/H3N2 바이러스, 뉴라미니다아제 R292K 치환을 보이는 A/H7N9 바이러스, R152K 와 D198E 치환을 보유한 B 형 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 PA 치환체를 가진 B 형 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.
4)면역원성
면역 반응: 발록사비르 마르복실과 인플루엔자 백신간의 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 자연감염된 실험실 인플루엔자에 대한 연구에서 이 약은 감염에 대한 정상적 항체 반응에 지장을 주지 않았다.

(2) 약동학적 정보
1) 흡수: 이 약은 전구약물로 경구투여 시 활성대사체인 발록사비르로 전환된다. 이 약 80 mg 의 단회 경구 투여 후 발록사비르의 최고 혈장 농도 도달까지의 시간($T_{max}$)은 공복 상태에서 약 4 시간이었다. 이 약의 절대 생체이용률은 확립되지 않았다. 공복 및 식후(지방 150 kcal 를 포함하여 약 400 ~ 500 kcal) 상태의 건강한 자원자에게 이 약을 투여하여 수행한 음식-영향 시험에서 발록사비르의 $C_{max}$ 와 AUC 가 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 mg 의 단회 경구 투여 후 발록사비르의 겉보기 분포 용적은 백인 시험대상자에서 약 1180L, 일본인 시험대상자에서 647L 였다.
3) 대사 및 배설: In vitro 시험에서, 발록사비르 마르복실에서 발록사비르로의 전환에는 주로 위장관 내강, 장 상피 및 간의 아릴아세트아미드 디아세틸라제가 기여하며, 발록사비르는 주로 UGT1A3, 그리고 부차적으로 CYP3A4 에 의해 대사되는 것으로 확인되었다. $^{14}C$ 표지된 이 약 40 mg 을 투여한 인체 MS 연구결과를 확인해 보았을 때, 혈장 AUC 에서 확인된 총 방사능의 82.2%가 발록사비르로서 검출되었다. 발록사비르 글루크로나이드(총 방사능에서 혈장 AUC 의 16.4%)와 황산화 발록사비르(12aR, 5R, 11S) (총 방사능에서 혈장 AUC 의 1.5%)도 혈장내에서 검출 되었고, 이는 발록사비르 마르복실이 에스터 가수분해를 통해 발록사비르로 대사되는 과정에서, 황산화 혹은 글루크로나이드 형태로도 전환되는 것을 보여준다. 발록사비르 마르복실과 발록사비르는 인체에서 주로 대변을 통해 배설되었다. $^{14}C$ 표지된 발록사비르 마르복실 40 mg 을 투여 하였을 때, 대변으로 배설되는 방사능은 총 방사능의 80.1%였고, 14.7%가 소변으로 배설 되었다. 투여량의 3.3%가 발록사비르 형태로 소변으로 배설 되었다.
4) 소실: 발록사비르 마르복실의 단회 경구 투여 후 발록사비르의 겉보기 말단 소실 반감기($t_{1/2,z}$)는 백인 시험대상자에서 79.1 시간, 일본인 시험대상자에서 93.9 시간이었다.

5) 이 약의 단회 경구 투여 후, 발록사비르는 40 mg ~ 80 mg 용량 범위 내 공복 상태에서 선형 약동학을 보였다.
6) 특정 집단에서의 약동학
① 소아:
12 세 미만의 일본인 소아환자(105 명)를 대상으로 체중에 따라 10~40mg 을 단회 경구투여하였을 때, 집단약동학 분석을 통해 얻어진 약동학 파라미터 추정치는 다국가 임상시험(CP40563)의 노출과 유사하였다.

표 9. 만 1 세 이상 12 세 미만 일본인 소아 환자에서 발록사비르의 약동학적 지표

| | 발록사비르마르복실 용량: 10mg | 발록사비르마르복실 용량: 20mg | 발록사비르마르복실 용량: 40mg |
|---|---|---|---|
| AUCinf(ng.h/mL) | 3630 (1420–8030) | 5120 (1260–10600) | 7190 (5290–10500) |
| Cmax(ng/mL) | 58.8 (27.6–109) | 77.3 (26.8–141) | 98.3 (59.2–163) |

평균(최소값–최대값)
10mg, 20mg 및 40mg 정제로 시험한 자료
② 고령자: 만 65 세 이상 환자로부터 수집된 약동학 자료에서 발록사비르에 대한 약물 노출은 만 12 세 이상 만 64 세 이하 환자의 경우와 유사한 것으로 나타났다.
③ 신장애 환자: 발록사비르 마르복실 또는 발록사비르의 약동학에 대한 신장애의 영향은 평가되지 않았다. 신장애는 발록사비르 마르복실 또는 발록사비르의 소실을 변화시키지 않을 것으로 예상된다. 신장 배설은 발록사비르 마르복실 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.
④ 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.
⑤ 체중: 집단 약동학 분석에 기초하여, 체중은 유의한 공변량인 것으로 확인되었다. 따라서 성인과 소아 모두에서 체중에 따라 용량을 조절해야 한다. 성인과 청소년에서의 용량은 체중 40 kg 이상 80 kg 미만 시험대상자의 경우 40 mg, 80 kg 이상인 시험대상자의 경우 80 mg 이다. 만 1 세 이상 만 12 세 미만 소아에서의 치료요법의 용량은 체중 10kg 이상 20kg 미만인 경우 10mg, 체중 20kg 이상 40 kg 미만인 경우 20mg, 체중 40 kg 이상인 경우 40 mg 이다 ('용법용량' 참조).
⑥ 성별: 집단 약동학 분석에서, 발록사비르의 약동학에 대한 임상적으로 의미있는 성별의 영향은 확인되지 않았다.
⑦ 인종: 집단 약동학 분석에서 인종은 체중과 함께 발록사비르의 CL/F 에 대한 공변량인 것으로 확인되었으나 권장용량으로 투여 시 임상적으로 의미있는 영향은 아니었다.
⑧ 연령: 만 1 세에서 만 64 세를 대상으로 한 발록사비르 마르복실 임상 연구로부터의 혈장 발록사비르 농도를 이용한 집단 약동학 분석에서 나이는 유의한 공변량이 아닌 것으로 확인되었다.
⑨ 인플루엔자 관련 합병증 발생 위험이 높은 환자:
664 명의 고위험 환자와 1131 명의 기타 질환이 없는 건강한 환자를 포함한 집단 약동학 분석에서 발록사비르의 약동학을 평가했다. 고위험 인자는 소아 및 성인 환자에서 발록사비르의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

(3) 임상시험 정보
1) 인플루엔자 감염증의 치료
① 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년 환자
– 1601T0831 시험
이 시험은 기타 질환이 없는 건강한 성인 및 청소년 환자(연령 만 12 세 이상 64 세 이하, 체중 40kg 이상)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 1436 명의 환자가 2016~2017 년 북반구 인플루엔자 시즌에 무작위 배정되어 투여를 받았다. 환자들은 체중(각각 80kg 미만 또는 80kg 이상)에 따라 이 약 40 mg 또는 80 mg, 위약 또는 5 일간 오셀타미비르 75 mg 1 일 2 회(연령이 20 세 초과인 경우) 투여에 무작위 배정되었다. 환자는 액와 체온 38℃ 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 48 시간 이내 치료받았다. 무작위 배정된 환자의 연령 중앙값은 34 세(범위 만 12~64 세)였고 만 20 세 이하는 11%였으며 78%가 아시아인이었고, 남성은 54%, 여성은 46%였다. 유효성 분석은 무작위 배정된 1436 명 중 RT-PCR 로 인플루엔자 바이러스 감염 확진된 환자 1062 명을 대상으로 수행되었다(이 약 투여군 455 명, 위약 투여군 230 명, 오셀타미비르 투여군 377 명). 유효성 분석군에서 A/H3 아형은 90%, B 형은 9%, A/H1N1 아형은 2%였다. 1 차 유효성 평가변수는 7 가지 증상(기침, 인후통, 코막힘, 두통, 발열 또는 오한, 근육 또는 관절통증 또는 피로) 해소까지의 시간이었다. 1 차 유효성 평가 결과 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 10 참조).

표 10. 기타 질환이 없는 건강한 환자에서 증상 해소까지의 시간(이 약 vs 위약)

| 증상 해소까지의 시간 (중앙값[시간]) | | | |
|---|---|---|---|
| 이 약 40/80 mg<br>(95% CI)<br>N=455 | 위약<br>(95% CI)<br>N=230 | 이 약과 위약 간의 차이<br>(차이에 대한 95% CI) | P-value |
| 53.7<br>(49.5, 58.5) | 80.2<br>(72.6, 87.1) | −26.5<br>(−35.8, −17.8) | < 0.0001 |

CI: 신뢰구간

만 20 세 이상 환자에서 이 약 투여군을 오셀타미비르군과 비교했을 때는 증상 해소까지의 시간에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 53.5 시간 vs 53.8 시간) (표 11 참조).

표 11. 기타 질환이 없는 건강한 환자(≥ 만 20 세)에서 증상 해소까지의 시간(이 약 vs 오셀타미비르)

| 증상 해소까지의 시간 (중앙값[시간]) | | | |
|---|---|---|---|
| 이 약 40/80 mg<br>(95% CI)<br>N=375 | 오셀타미비르<br>(95% CI)<br>N=377 | 이 약과 오셀타미비르 간의 차이<br>(차이에 대한 95% CI) | P-value |
| 53.5 | 53.8 | −0.3 | 0.7560 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (48.0, 58.5) | (50.2, 56.4) | (−6.6, 6.6) | |

CI: 신뢰구간

2 차 유효성 평가 변수는 발열 완화 시간 및 바이러스의 방출 중단 까지의 시간(배양 기반 평가, 바이러스 역가로 확인)이다.

발열 완화
이 시험에서 이 약 투여군이 위약 투여군보다 발열이 더 빨리 완화되었다. 발열 완화까지 걸리는 시간은 이 약 투여군이 24.5 시간(95% CI: 22.6, 26.6), 위약 투여군이 42.0 시간(95% CI: 37.4, 44.6)이었다. 이 약 투여군과 오셀타미비르 투여군에서의 차이는 관찰되지 않았다.

항바이러스 효과
이 약을 투여한 환자에서 위약 대비 더 빠른 바이러스 역가 감소를 보였다. 바이러스 역가로 확인한 바이러스 방출 중단까지의 시간 중앙값은 이 약 투여군이 24.0 시간(95% CI: 24.0, 48.0), 위약군이 96.0 시간(95% CI: 96.0, 96.0), 오셀타미비르군이 72.0 시간(95% CI: 72.0, 96.0) 이었다.

② 기타 질환이 없는 건강한 만 1 세 이상 만 12 세 미만의 소아 환자
– CP40563 시험:
이 시험은 인플루엔자 유사 증상을 보이는 기타 질환이 없는 건강한 소아 환자(만 1 이상 12 세 미만)를 대상으로 오셀타미비르 대비 이 약 단회 경구 투여의 안전성, 유효성 및 약동학을 평가하기 위해 설계된 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 활성 대조 임상시험이다.
총 173 명의 환자가 발록사비르 마르복실 경구 단회 투여군(체중에 따라 20kg 미만 환자의 경우 2mg/kg, 20kg 이상 환자의 경우 40mg 투여) 또는 오셀타미비르(체중에 따른 용량) 5 일간 경구 투여군에 2:1 의 비율로 무작위 배정되었다. 인플루엔자 관련 합병증 발생 위험이 높은 환자(14% (25 명/173 명))는 연구에 포함되었다. 이 연구에서 우세한 인플루엔자 바이러스는 A/H3 아형이었다. 1 차 목표는 발록사비르 마르복실 단회 투여와 5 일 동안 매일 2 회 투여한 오셀타미비르의 안전성을 비교하는 것이었다(사용상의 주의사항 3. 이상반응 ① 인플루엔자 감염증의 치료 참조). 2 차 목표는 인플루엔자 징후와 증상(기침과 코 증상, 정상적인 건강과 활동으로 회복되는 데 걸리는 시간, 발열 기간)을 완화하는 데 걸리는 시간을 포함하여, 유효성 평가 시점에서 발록사비르 마르복실과 오셀타미비르의 효능을 비교하는 것이었다.
인플루엔자 징후와 증상을 완화하는 시간은 두 치료 그룹 간에 비교 가능했다(표 12 참조).

표 12. 인플루엔자 징후와 증상을 완화하기까지의 시간

| 인플루엔자 징후와 증상을 완화하기까지의 시간 (중앙값[시간]) | |
|---|---|
| 이 약<br>(95% CI)<br>N=80 | 오셀타미비르<br>(95% CI)<br>N=43 |
| 138.1<br>(116.6, 163.2) | 150.0<br>(115.0, 165.7) |

CI: 신뢰구간

발열 지속시간
이 약 투여군의 발열 지속시간은 41.2 시간(95% CI: 24.5, 45,7)이고 오셀타미비르 투여군은 46.8 시간(95% CI: 30.0, 53.5)이었다.

항바이러스 효과
이 약으로 치료받은 환자에서 더 빠른 바이러스 역가 감소를 보였다. 바이러스 역가로 확인한 바이러스 방출 중단까지의 시간 중앙값은 이 약 투여군이 24.2 시간(95% CI: 23.5, 24.6, N=67), 오셀타미비르군이 75.8 시간(95% CI: 68.9, 97.8, N=37)이었다.

③ 고위험군 환자
– 1602T0832 시험
이 시험은 인플루엔자에 감염된 성인 및 만 12 세 이상 청소년, 및 인플루엔자 관련 합병증(예: 천식 또는 만성 폐질환, 내분비장애, 심장 질환, 연령 만 65 세 이상, 대사장애, 병적 비만) 위험이 높은 인플루엔자 바이러스 감염 성인 및 청소년 시험대상자(연령 만 12 세 이상, 체중 40kg 이상)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 2182 명의 환자가 체중에 따라 이 약 40 mg 또는 80 mg(체중 40 이상 80 kg 미만인 환자의 경우 40 mg, 체중 80 kg 이상인 환자의 경우 80 mg 투여) 경구 단회 투여, 오셀타미비르 75 mg 5 일간 1 일 2 회 투여, 또는 위약 투여에 무작위 배정되었다. 환자는 액와 체온 38℃ 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 48 시간 이내 치료받았다. 무작위 배정된 환자의 연령 중앙값은 52 세(범위 만 12~93 세)였고 만 18 세 이하는 3%였으며 28%가 아시아인이었고, 남성은 43%, 여성은 57%였다. 유효성 분석은 무작위 배정된 2182 명 중 RT-PCR 로 인플루엔자 바이러스 감염 확진된 환자 1158 명을 대상으로 수행되었다(이 약 투여군 385 명, 위약 투여군 385 명, 오셀타미비르 투여군 388 명). 유효성 분석군에서 A/H3 아형은 50%, B 형은 43%, A/H1N1 아형은 7%였다. 1 차 유효성 평가변수는 7 가지 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. 1 차 유효성 평가 결과 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 13 참조).

표 13. 인플루엔자 증상 개선까지의 시간(이 약 vs 위약)

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

CI: 신뢰구간

이 약을 오셀타미비르군과 비교했을 때, 증상 개선까지의 시간에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(각각 73.2 시간 vs 81.0 시간) (표 14 참조).

표 14. 인플루엔자 증상 개선까지의 시간(이 약 vs 오셀타미비르)

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

CI: 신뢰구간

바이러스 아형
A/H3 아형 바이러스(우세종)에 감염된 환자에서 이 약 투여군은 위약군에 비해 인플루엔자 증상 개선까지의 시간 중앙값이 짧았고, 오셀타미비르군에 비해서는 짧지 않았다(표 14 참조). B 아형 바이러스에 감염된 환자의 하위 그룹에서, 이 약 투여군은 위약군과 오셀타미비르군에 비해 인플루엔자 증상의 개선까지의 시간 중앙값이 더 짧았다(표 15 참조).

표 15. 바이러스 아형에 따라 인플루엔자 증상 개선까지의 시간

| 인플루엔자 증상 개선까지의 시간 (중앙값[시간]) [95% CI] | | | |
|---|---|---|---|
| 바이러스 | 이 약 | 위약 | 오셀타미비르 |
| A/H3 | 75.4<br>[62.4, 91.6]<br>N= 180 | 100.4<br>[88.4, 113.4]<br>N= 185 | 68.2<br>[53.9, 81.0]<br>N= 190 |
| B | 74.6<br>[67.4, 90.2)<br>N= 166 | 100.6<br>[82.8, 115.8]<br>N= 167 | 101.6<br>[90.5, 114.9]<br>N= 148 |

발열 완화
약물 투여 연구에서, 발열 환자의 비율은 이 약 투여군에서 위약군 보다 더 빠르게 감소했다. 발열 완화까지의 평균 시간은 이 약 투여군에서 30.8 시간(95% CI: 28.2, 35.4)이었고 위약군에서 50.7 시간(95% CI: 44.6, 58.8)이었다. 이 약 투여군과 오셀타미비르군 사이에서 명확한 차이는 관찰되지 않았다.

인플루엔자 관련 합병증의 발생
인플루엔자 관련 합병증(사망, 입원, 부비동염, 중이염, 기관지염, 폐렴)의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 2.8%(11/388 명)이었고, 위약군에서 10.4%(40/386 명), 오셀타미비르군에서는 4.6 %(18/389 명)이었다. 위약군에 비해 이 약 투여군에서 인플루엔자 관련 합병증의 전체 발생률이 낮은 것은 기관지염(각각 1.8%, 6.0%) 및 부비동염(각각 0.3%, 2.1%)의 낮은 발생률에 대부분 기인한다.
인플루엔자 감염에 따른 이차 감염으로 전신 항생제를 필요로 하는 환자의 비율은 이 약 투여군에서 3.4%로 위약군 7.5%에 비해 낮았으며, 이들 두 그룹 간의 차이는 통계적으로 유의하였다(p=0.0112). 이 약 투여군에서 전신 항생제를 필요로 하는 환자의 비율은 오셀타미비르군에서의 비율(3.9%)과 유사하였다.

항바이러스 효과
이 약을 투여받은 인플루엔자 합병증 위험이 높은 환자는 바이러스 역가가 급격히 감소하고, 바이러스 방출 중단 까지의 시간이 유의하게 단축되는 것으로 나타났다. 바이러스 역가로 확인한 바이러스 방출 중단까지의 시간 중앙값은 이 약 투여군에서 48 시간 대비 위약군 및 오셀타미비르군에서 96 시간이었다.

2) 노출 후 인플루엔자 감염증의 예방
- 1719T0834 시험
이 시험은 위약대조, 다기관, 이중맹검, 무작위 배정, 3 상 임상 시험으로 인플루엔자 감염 환자의 동거인을 대상으로 이 약의 단회 경구 투여가 위약 대비 인플루엔자 감염 예방에 미치는 효과를 평가하기 위해 디자인되었다. 인플루엔자 감염 지표 환자들은 증상이 발현된지 48 시간 이하이어야 하며, 시험 대상자는 지표 환자와의 거주 시간이 48 시간을 초과 하여야 한다.
총 749 명의 환자를 대상으로 시험 첫 날 무작위로 이 약을 체중과 나이에 따라 단회 투여 또는 위약을 투여하였다. 만 12 세 이상의 환자의 경우 체중에 따라 40mg 또는 80mg 을 투여하였다(체중 40kg 이상 80 kg 미만 환자의 경우 40 mg, 체중 80 kg 이상 환자의 경우 80 mg 투여). 만 12 세 미만 환자의 경우 체중에 따라 투여하였다. 이 시험에 참여한 감염 지표 환자(인플루엔자 감염 환자와 동거인)에서 관찰된 인플루엔자 바이러스 종은 A/H3NX(48.4~48.8%), A/H1N1pdm (47.1~48.0%), B(0.5~0.8%) 순으로 우세하였다.
일차 유효성 평가변수는 접촉 대상자 중 1 일부터 10 일 사이 인플루엔자 바이러스에 감염되어 발열과 최소 하나 이상의 호흡기 증상을 보이는 환자의 비율이다. 인플루엔자 바이러스 감염 여부는 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 통해 확인되며, 발열은 액와 체온 37.5°C 이상, 호흡기 증상은 대상자가 일상에서 평가하였을 때 중등도 내지 중증의 기침 혹은 콧물, 코막힘으로 정의된다.
그 결과, 위약군 13.6%, 이 약 투여군 1.9%로 통계적으로 유의한 인플루엔자 확진 비율 감소를 보였다 (표 16 참조).

표 16. 인플루엔자 바이러스에 감염된, 발열 그리고 하나 이상의 호흡기 증상을 보이는 대상자의 비율 (이 약 vs 위약)

| 인플루엔자 바이러스에 감염되어 발열 그리고 하나 이상의 호흡기 증상을 보이는 대상자 비율 (%) | | | |
|---|---|---|---|
| 이 약 (95% CI)<br>N=374 | 위약 (95% CI)<br>N=375 | Adjusted Risk Ratio<br>(95% CI) | P-value |
| 1.9<br>(0.8, 3.8) | 13.6<br>(10.3, 17.5) | 0.14<br>(0.06, 0.30) | < 0.0001 |

대상 연령별 노출 후 인플루엔자 예방
연령별 1 차 평가변수의 하위그룹 분석 결과, 1 일부터 10 일까지 증상이 있는 인플루엔자 감염(RT-PCR 양성) 피험자의 비율은 발록사비르 마르복실 투여군이 위약 투여군보다 만 12 세 미만의 환자(각각 4.2%, 15.5%, 조정된 위험비: 0.27[95% CI: 0.08, 0.90]) 및 만 12 세 이상의 환자(각각 1.3%, 13.2%, 조정된 위험비: 0.10 [95% CI: 0.04, 0.28])에서 낮았다.

(4) 독성시험 정보
1) 발암성: 이 약에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.
2) 유전 독성: 발록사비르 마르복실 전구체 및 그 활성대사체인 발록사비르는 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 배양한 포유류 세포를 이용한 소핵 시험에서 음성이었으며, 발록사비르 마르복실은 in vivo 설치류 소핵 시험에서 음성이었다.
3) 수태능 장애: 발록사비르 마르복실은 $AUC_{0-24hr}$ 기준 인체 노출량의 5 배에 해당하는 최대 1000 mg/kg/day 용량으로 수컷 및 암컷 랫드에 경구로 투여했을 때 수태능에 영향을 미치지 않았다.
4) 생식 독성: 발록사비르 마르복실은 랫드나 토끼에서 기형을 유발하지 않았다. 임신 제 6 일부터 17 일까지 매일 투여한 랫드 대상의 발록사비르 마르복실에 대한 경구 배태아 발생 시험에서 $AUC_{0-24hr}$ 기준 인체 노출량의 5 배에 해당하는 시험한 최고 용량인 1000 mg/kg/day 까지 모체 또는 태아 독성에 대한 징후가 나타나지 않았다.
토끼에서, 1000 mg/kg/day 용량($AUC_{0-24hr}$ 기준 인체 노출량의 14 배와 동등) 수준은 모체 독성을 유발하여 19 마리 중 2 마리에서 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 6 배와 동등)에서 유해한 영향을 보이지 않았다.
랫드 대상 출생 전후 시험에서 모체 $AUC_{0-24hr}$ 기준 인체 노출량의 5 배에 해당하는 시험한 최고 용량인 1000 mg/kg/day 까지 어미와 새끼에서 약물과 관련한 유해 소견이 나타나지 않았다.

**저장방법**
기밀용기, 실온(1~30°C) 보관

**포장단위**
조플루자정 40 밀리그램: 1 정/상자(1 정/PTP X 1), 2 정/상자(2 정/PTP X 1)
조플루자정 20 밀리그램: 2 정/상자(2 정/PTP X 1), 4 정/상자(4 정/PTP X 1)

**기타**
※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용하며, 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청하실 수 있습니다.
※ 이 문서 작성일자(2023 년 10 월 19 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

| 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.<br>유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오. |
|---|

최초 작성 연월일: 2019 년 11 월 22 일, 최종 개정 연월일: 2023 년 10 월 19 일

**제조원: 조플루자정 40 밀리그램**
**전공정위탁제조(제조의뢰자)**
Genentech, Inc.
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
**일부공정위탁제조(제조자)**
Shionogi Pharma Co., Ltd.
2-5-1, Mishima, Settsu, Osaka 566-0022, Japan
**일부공정위탁제조(제조자, 포장)**
Sharp Packaging Services, LLC
22-23 Carland Rd, Conshohocken, PA 19428, USA
**전공정위탁제조(제조자)**
F.Hoffmann-La Roche Ltd
Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
**수입자**
주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)
**판매자**
에이치케이이노엔주식회사
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 2 로 239(Tel. 080-700-8802)

**제조원: 조플루자정 20 밀리그램**
**전공정위탁제조(제조의뢰자)**
Genentech, Inc.
1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
**일부공정위탁제조(제조자)**
Shionogi Pharma Co., Ltd.
2-5-1, Mishima, Settsu, Osaka 566-0022, Japan
**일부공정위탁제조(제조자, 포장)**
Sharp Packaging Services, LLC
22-23 Carland Rd, Conshohocken, PA 19428, USA
**수입·판매자**
주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)