의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.08.22.	접수번호	20180195686
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(유)		
제 품 명		델스트리고정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		도라비린(수90-29-ND), 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염(수90-30-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정 (약 1599 mg) 중 도라비린(별규) 100.0mg, 라미부딘(EP) 300.0mg, 테노포비르디소프록실푸마르산염(테노포비르디소프록실로서 245.0 mg)(별규) 300.0mg		
신청 사항	효능효과	이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA <50 copies/mL) 이 약의 각 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료. 이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 항레트로바이러스 요법에 필요한 성분을 모두 포함한다.		
	용법용량	1. 권장 용량 이 약은 도라비린 100 mg, 라미부딘 300 mg, 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg의 복합제이다. 성인은 1일 1회 이 약 1정을 식사와 관계없이 경구로 복용한다 2. 신장애 이 약은 고정된 용량의 복합제로 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용량을 조절할 수 없기 때문에, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min보다 저하된 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다. (4. 일반적 주의 및 8. 신장애 환자에 대한 투여 참고) 3. 리파부틴과의 병용투여 이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 리파부틴을 병용하는 기간 동안 이 약 투여 약 12시간 후에 도라비린100mg 1정을 추가로 투여해야 한다(5. 상호작용 및 14. 약동학적 정보 참고).		
최종 허가 사항	허가일자	2020.01.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2018.8.30. EMA 허가 : 2018.11.22.		
허가부서		융복합혁신제품지원단	허가담당자	엄숙현, 도원임, 오정원
심사부서		종양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김미지, 정명아, 박창원 (기시) 구민지, 송영미, 김영림 (위해성) 김미지, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 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

이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA <50 copies/mL) 이 약의 각 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료. 이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 항레트로바이러스 요법에 필요한 성분을 모두 포함한다.

○ 용법·용량

1. 권장 용량 이 약은 도라비린 100 mg, 라미부딘 300 mg, 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg의 복합제이다. 성인은 1일 1회 이 약 1정을 식사와 관계없이 경구로 복용한다 2. 신장애 이 약은 고정된 용량의 복합제로 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용량을 조절할 수 없기 때문에, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min보다 저하된 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다. (4. 일반적 주의 및 8. 신장애 환자에 대한 투여 참고) 3. 리파부틴과의 병용투여 이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 리파부틴을 병용하는 기간 동안 이 약 투여 약 12시간 후에 도라비린100mg 1정을 추가로 투여해야 한다(5. 상호작용 및 14. 약동학적 정보 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에서 B형 간염의 중증 급성 악화 모든 HIV-1 감염 환자는 항레트로바이러스 제제 투여를 시작하기 전에 HBV 유무를 검사해야 한다. HIV-1과 HBV에 동시감염되고, 이 약의 구성성분인 라미부딘이나 테노포비르디소프록실푸마르산염을 영구 중단한 환자들로부터 B형 간염의 중증 급성악화(예: 비대상성 간질환 및 간부전)가 보고된 바 있다. HIV-1과 HBV에 동시감염된 환자는 이 약 투여 중단 후 최소 몇 달 동안 추적관찰을 위한 임상적 및 실험실적 검사를 모두 실시하며 간기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 치료 후 간염 급성악화가 비대상성 간질환이나 간부전으로 진행될 수 있으므로 필요하다면 특히 진행성 간질환이나 간의 경화가 있는 환자에게 B형 간염 치료를 시작할 수 있다(4. 일반적 주의 참고). 2) 젖산 산증 뉴클레오시드 유사체의 사용에 의하여 일반적으로 간비대증 및 간지방증과 연관이 있는 젖산산증이 보고되었다. 초기 증상(증후성 고젖산혈증)은 오심・구토・복통과 같은 소화기계 증상, 비특이적인 병감(권태), 식욕 상실, 체중감소, 호흡기계 증상(빠른 및/또는 깊은 호흡) 또는 신경계 증상(운동쇠약 포함)을 포함한다. 젖산 산증은 사망률이 높고 췌장염, 간부전, 신부전과 관련이 있다. 젖산 산증은 일반적으로 투약 몇 달 후에 발 생한다. 증후성 고젖산 혈증, 대사성/젖산 산증, 진행성 간비대증, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승을 보이는 경우 뉴클 레오시드 유사체의 투여를 중단해야 한다.

간비대증, 간염 또는 간질환에 대해 다른 위험인자(특정 약물 또는 알코올 포함)가 알려져 있거나, 간 지방증인 환자(특히 비만여성)들은 뉴클레오시드 유사체 투여시 반드시 주의를 기울여야 한다. 알파인터페론과 리바비린을 병용투여 받고 있는 C형 간염 바이러스에도 감염된 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다.
위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 도라비린의 혈장 농도가 유의하게 감소할 수 있고 이 약의 효과가 감소하므로 이 약과 강력한 Cytochrome P450 (CYP) 3A 효소 유도제를 병용해서는 안 된다(5. 상호작용 및 14. 약동학적 정보 참고). 그러한 약제로는 다음이 포함된다(이에 국한되지 않음):
• 항전간제 (카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페니토인)
• 안드로겐 수용체 저해제 (엔잘루타마이드)
• 항결핵제 (리팜핀, 리파펜틴)
• 세포독성제 (미토테인)
• 세인트존스워트(St. John’s wort; Hypericum perforatum)
2) 과거에 라미부딘에 과민성 반응을 일으켰던 환자
3. 이상반응
1) 다음의 약물 이상 반응은 다른 항에 기재되어 있다.:
• HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에서 B형 간염의 중증 급성 악화 (1. 경고 및 4. 일반적 주의 참고)
• 신기능 장애의 발생 또는 악화(4. 일반적 주의 참고)
• 골소실 및 무기질화 결함 (4. 일반적 주의 참고)
• 면역 재구성 증후군(4. 일반적 주의 참고)
2) 임상 시험에서의 경험
임상 시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상 시험에서 관찰된 약물이상반응 발생 확률은 다른 약물의 임상 시험에서의 약물이상반응 발생 확률과 직접 비교될 수 없으며 실제 로 나타나는 발생 확률을 반영하지 못할 수도 있다.
항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자에서 약물이상반응
항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에서 이 약의 안전성은 제3상, 무작위배정, 다국가, 다기 관, 이중 맹검, 활성약 대조 임상시험의 96주 데이터 분석을 토대로 평가되었다. 총 747명의 환자가 기저 요법으로 다른 항레트로바이러스 치료제와 병용하여 도라비린을 단일 약제로 투여(n=383)받거나, 이 약 고정용량을 투여(n=364) 받았으며 총 747명의 환자가 대조군으로 배정되었다.
임상시험 DRIVE-AHEAD(Protocol 021)에서는 성인 환자 728명이 이 약(도라비린/라미부딘/테노포비르디소프록실푸마르산염, DOR/3TC/TDF) (n=364) 또는 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르데옥시푸마레이트(EFV/FTC/TDF) (n=364)을 1일 1회 투여 받았다. 96주까지 이 약(DOR/3TC/TDF) 투여군 시험대상자 3%와 EFV/FTC/TDF 투여군 시험대상자 7%에서 시험약 영구중단을 초래한 이상사례가 발생했다.
표 1은 DRIVE-AHEAD의 모든 치료군에서 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 약물이상반응을 정리한 것이다.
표1. DRIVE-AHEAD의 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자에서 모든 치료군 시험대상자의 5%† 이상에서 보고된 약물이상반응* (모든 등급)(96주)

	이 약 1일 1회 N=364	EFV/FTC/TDF 1일 1회 N=364
어지러움	7%	32%

오심	5%	7%
이상한 꿈	5%	10%
두통	4%	5%
불면증	4%	5%
설사	4%	6%
졸림	3%	7%
발진 ∓	2%	12%
* 이상반응의 빈도는 연구자가 시행한 약물에 기인한 모든 이상사례에 근거함 † 이 약 치료군의 2 % 이상에서 2 등급 이상 (중등증 또는 중증)의 이상반응이 발생하지 않음. ∓ 발진: 발진, 홍반성발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성발진 포함		

이 약과 관련된 대부분(66%)의 약물이상반응은 1등급(경증)이었다.

신경정신계 이상사례

표 2는 임상시험 DRIVE-AHEAD에서 48주까지 신경정신계 이상사례가 발생한 시험대상자들을 분석한 결과이다. 1개 이상의 신경정신계 이상사례를 보고한 환자의 비율은 이 약 투여군과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 24%, 57%였다.

사전 지정된 3가지 범주인 어지러움, 수면장애 및 수면교란, 감각 신경 중추 변화에서 48 주까지 신경정신계 이상사례가 보고된 시험대상자의 비율은 EFV/FTC/TDF 투여군에 비해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮았다.

표 2. DRIVE-AHEAD - 신경정신계 이상사례가 발생한 시험대상자 분석(48주)

	이 약 1일 1회 N=364	EFV/FTC/TDF 1일 1회 N=364	치료간 차이 이 약 - EFV/FTC/TDF 추정치 (95% CI)†
수면장애 및 수면 교란∓	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)
어지러움	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)
감각 신경 중추 변화§	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)
* 모든 인과관계와 모든 등급의 사례가 분석에 포함됨. † 95 % CI는 Miettinen과 Nurminen의 방법을 사용하여 계산됨. 어지러움 (p <0.001), 수면장애 및 수면교란 (p <0.001), 감각신경 중추변화 (p = 0.033). ∓이상한 꿈, 저수면증, 초기 불면, 불면, 악몽, 수면장애, 몽유병을 포함하여 MedDRA 선호 용어에 따라 사전 정의됨. §의식 상태 변화, 기면, 졸림, 실신을 포함하여 MedDRA 선호 용어에 따라 사전 정의됨.			

사전 정의된 범주의 우울증과 자살/자해의 신경정신계 이상사례는 이 약 및 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 4% 및 7%의 환자에서 보고되었다.

DRIVE-AHEAD에서 48주간의 치료를 통해 신경정신계 이상사례를 보고한 대다수의 환자는 경증부터 중등증이었고 (이 약과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 97% [83/86명] 및 96% [198/207명]), 대다수의 환자는 치료 첫 4주 동안 이러한 증상을 보고했다 (이 약 투여군에서 72% [62/86명], EFV/FTC/TDF 투여군에서 86% [177/207명]).

신경정신계 이상사례는 이 약과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 1% (2/364명)와 1% (5/364명)의 시험대상자 치료 중단을 초래했다. 4주째 신경정신계 이상사례를 보고 한 시험대상자의 비율은 이 약 투여군에서 17% (62/364명), EFV/FTC/TDF 투여군에서 49% (177/364명)였다. 48주째 신경정신계 이상사례의 빈도는 이 약 투여군에서 12% (44/364명), EFV/FTC/TDF 투여군에서 22% (81/364명)였다. 96 주째 신경정신계 이상사례의 빈도는 델스트리고정 투여군에서 13 % (47/364), EFV/FTC/TDF 투여군에서 23 % (82/364)였다.

실험실적 이상

표 3은 임상시험 DRIVE-AHEAD에서 이 약 (DOR/3TC/TDF) 또는 EFV/FTC/TDF를 투여 받은 시험대상자 중 지정된 실험실적 이상(기저 대비 악화)이 발생한 시험대상자의 백분율을 정리한 것이다.

표 3. 이전 항레트로바이러스 치료를 받은 적 없는 성인 환자를 대상으로 한 DRIVE-AHEAD에서 보고된 실험실적 이상(96주)

실험실적 파라미터 선호용어 (Unit)/Limit	이 약 1일 1회 N=364	EFV/FTC/TDF 1일 1회 N=364
혈액화학		
총 빌리루빈		
1.1 - <1.6 x ULN	5%	0%
1.6 - <2.6 x ULN	2%	0%
≥2.6 x ULN	1%	<1%
크레아티닌 (mg/dL)		
>1.3 - 1.8 x ULN or Increase of >0.3 mg/dL above baseline	3%	2%
>1.8 x ULN or Increase of ≥1.5 x above baseline	3%	2%
아스파라긴산 아미노전이효소 (IU/L)		
2.5 - <5.0 x ULN	3%	3%
≥5.0 x ULN	1%	4%
알라닌 아미노 전이효소(IU/L)		
2.5 - <5.0 x ULN	4%	4%
≥5.0 x ULN	1%	3%
알칼리성 포스파타제(IU/L)		
2.5 - <5.0 x ULN	<1%	1%
≥5.0 x ULN	0%	<1%
리파제		
1.5 - <3.0 x ULN	6%	4%
≥3.0 x ULN	2%	3%
크레아틴 키나제(IU/L)		
6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%
≥10.0 x ULN	4%	6%
공복 콜레스테롤(mg/dL)		
≥300 mg/dL	1%	<1%
공복 LDL 콜레스테롤 (mg/dL)		
≥190 mg/dL	<1%	2%
공복 중성지방 (mg/dL)		
>500 mg/dL	1%	3%
환자는 가장 높은 독성 등급에서 파라미터당 한 번만 계산됨. 주어진 실험실적 파라미터에 대해 기저값과 하나 이상의 치료값을 가진 환자만 포함됨. ULN = Upper limit of normal range		

지질 수치의 기저 대비 변화

표 4는 임상시험 DRIVE-AHEAD에서 48주차에 관찰된 LDL콜레스테롤, 비HDL콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL콜레스테롤의 기저 대비 변화를 정리한 것이다. 96주차에 기저 대비 변화는 48주와 비슷했

다.

LDL-콜레스테롤과 비-HDL-콜레스테롤 비교는 사전 지정된 분석이었고 표 4에 요약되어 있다. 차이가 통계적으로 유의함에 따라, 두 파라미터에서 모두 이 약의 우월성이 입증되었다. 이러한 결과들의 임상적인 유효성은 아직 밝혀지지 않았다.

표 4. 이전 항레트로바이러스 치료를 받은 적 없는 성인 환자를 대상으로 한 DRIVE-AHEAD에서 공복 지질의 기저 대비 변화 평균(48주)

실험실적 파라미터 선호용어	이 약 1일 1회 N=320		EFV/FTC/TDF 1일 1회 N=307		차이 추정치 (이 약 - EFV/FTC/TDF)
	기저수치	변화	기저수치	변화	차이 추정치 (95% CI)
LDL-콜레스테롤 (mg/dL)*	91.7	-2.1	91.3	8.3	-10.2 (-13.8, -6.7)
비 HDL 콜레스테롤 (mg/dL)*	114.7	-4.1	115.3	12.7	-16.9 (-20.8, -13.0)
총 콜레스테롤(mg/dL)†	156.8	-2.2	156.8	21.1	-
중성지방 (mg/dL)†	118.7	-12.0	122.6	21.6	-
HDL-콜레스테롤 (mg/dL)†	42.1	1.8	41.6	8.4	-

이전부터 지질강하제를 사용 중이던 시험대상자는 이 분석에서 제외되었다(이 약 n=15 , EFV/FTC/TDF n=10).
기저 시점 이후에 지질강하제 투약을 시작한 시험대상자는 가장 마지막의 치료 중 공복 수치(지질강하제 시작 직전)를 대신 사용하였다(이 약 n=3 , EFV/FTC/TDF n=8).
* 치료 차이에 대한 사전 지정된 가설 검정의 P값은 <0.0001이었다.
† 가설 검정이 사전 지정되지 않음.

바이러스 수치가 억제된 성인에서의 이상반응

바이러스 수치가 억제된 성인에서 델스트리고정의 안전성은 무작위배정, 국제, 다기관, 공개 라벨 시험인 DRIVE-SHIFT 시험 (Protocol 024)의 670 명 시험대상자의 48 주간 데이터를 기반으로했으며, 이 임상 시험에서 바이러스 수치가 억제된 시험대상자는 기존의 치료 요법인 2 개의NRTIs와 프로테아제 억제제 (PI) + 리토나비르 또는 코비시스타트, 또는 엘비테그라비르 + 코비시스타트, 또는 비뉴클레오시드역전사효소 억제제 (NNRTI)와의 병용 요법에서 델스트리고정으로 치료 요법을 변경(switch)하였다. 전반적으로, 바이러스 수치가 억제된 성인 환자에서의 안전성 프로파일은 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자와 유사하였다.

실험실적 이상

혈청 ALT와 AST의 상승: DRIVE-SHIFT 시험에서, 즉각적 치료요법 변경군(immediate switch group)의 경우 델스트리고정 투여 48 주 동안 1.25 X ULN 이상의 ALT 및 AST 상승을 각각 22 % 및 16 %에서 경험했다. 이러한 ALT 및 AST 상승의 경우, 치료요법 변경과 관련된 개시 시간의 명백한 패턴은 관찰되지 않았다. 시험대상자의 1 %에서 델스트리고정 투여 48 주 동안 5 X ULN 보다 큰 ALT 또는 AST 상승이 있었다. ALT 및 AST 상승은 일반적으로 무증상이며 빌리루빈 상승과 관련이 없었다. 대조적으로, 지연된 치료요법 변경군(delayed switch group)의 경우 기존 요법 투여 24 주 동안 1.25 X ULN 이상의 ALT 및 AST 상승을 각각 4 % 및 4 %에서 경험하였다.

지질 수치의 기저 대비 변화

표 5에서 24주차에 관찰된 PI+리토나비르 기반의 기존 요법 투여군의 LDL콜레스테롤, 비HDL콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL콜레스테롤의 기저 대비 변화를 볼 수 있다. LDL콜레스테롤과 비HDL콜레스테롤 비교는 사전 지정된 분석이었고 차이는 통계적으로 유의하며 두 파라미터에서 모두 델스트리고정으로 즉각적 치료요법 변경의 우월성이 입증되었다. 이러한 결과들의 임상적인 유효성은 아직 밝혀지지 않았다.

표 5. DRIVE-SHIFT에서 기존요법으로 PI+리토나비르를 투여받았던 바이러스 수치가 억제된 성인 환자를 대상으로 한 기저대비 공복 지질 수치의 평균 변화 (24주)

실험실적 파라미터 선호용어	델스트리고정 (Week 0-24) 1일 1회 N=244		PI+리토나비르 (Week 0-24) 1일 1회 N=124		차이 추정치
	기저수치	변화	기저수치	변화	차이(95% CI)
LDL콜레스테롤(mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
비HDL콜레스테롤(mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
총 콜레스테롤(mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
중성지방 (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
HDL콜레스테롤(mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
이전부터 지질강하제를 사용 중이던 시험대상자는 이 분석에서 제외되었다(델스트리고정 투여군 n=26 및 PI+리토나비르 투여군 n=13). 기저 시점 이후에 지질강하제 투약을 시작한 시험대상자는 가장 마지막의 치료 중 공복 수치 (지질강하제 시작 직전)를 대신 사용하였다(델스트리고정 투여군 n=4 및 PI+리토나비르 투여군 n=2). * 치료 차이에 대한 사전 지정된 가설 검정의 P값은 P <0. 0001이었다. † 가설 검정이 사전 지정되지 않음.					

3) 시판 후 경험

라미부딘 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함하는 처방을 투여받은 환자에서 시판 후 사용 중 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 시판 후 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 빈도를 정확하게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다.

- 라미부딘:

전신: 체지방의 재분포/축적

내분비 및 대사계: 고혈당증

일반적 증상: 쇠약

혈액 및 림프계: 빈혈(순수 적혈구 무형성증 및 치료에 따른 중증의 빈혈 진행을 포함)

간 및 췌장: 젖산산증 및 간지방증, 치료 후 B형 간염 악화

과민반응: 아나필락시스, 두드러기

근골격계: 근육쇠약, CPK 증가, 횡문근 융해

피부: 탈모증, 소양증(가려움증)

- 테노포비르디소프록실푸마르산염:

면역계 장애: 알레르기 반응(혈관부종 포함)

대사 및 영양 장애: 유산산증, 저칼륨혈증, 저인산혈증

호흡계, 흉부 및 종격 장애: 호흡곤란

위장 장애: 췌장염, 아밀라아제 증가, 복통

간담낭 장애: 간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)

피부 및 피하 조직 장애: 발진

근골격계 및 결합 조직 장애: 횡문근 융해, 골연화증(골 통증으로 나타나며, 골절을 유발할 수 있음), 근육쇠약, 근병증

신장 및 비뇨기 장애: 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근위 신세뇨관병증, 간질

성 신장염(급성인 경우 포함), 신성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨
일반 장애 및 투약 부위 병태: 무력증
상기 신체기관 하에 나열된 다음의 이상반응은 근위 신세뇨관병증의 결과로 발생할 수 있다: 횡문근 융해, 골연화증, 저칼륨혈증, 근육쇠약, 근병증, 저인산혈증
4. 일반적 주의
1) 신 기능 장애의 발현 또는 악화
이 약의 구성성분인 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용 시 급성 신부전과 판코니 증후군(중증 저인산혈증을 동반하는 신세뇨관 손상)을 포함하는 신장애가 보고되었다.
신장독성이 있는 제제(예, 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 고용량 또는 다회요법)를 현재 투여 중이거나 최근에 투여했다면 이 약의 투여는 피해야 한다(5. 상호작용 참고). 테노포비르디소프록실푸마르산염을 안정적으로 투여 중이고 신기능 장애 위험인자가 존재하는 HIV-1 감염 환자들에서 NSAID 고용량 요법 또는 다회요법 후 급성 신부전 발생 사례가 보고되었다. 이 중 일부 환자는 입원 및 신대체 요법이 필요했다. 신기능 장애 위험이 높은 환자에게는 필요 시 NSAID 대체제 사용을 고려해야 한다.
지속되거나 점점 악화되는 골 통증, 사지 통증, 골절, 근육 통증 또는 근육 쇠약은 근위 신세뇨관 병증의 증상일 수 있으며 고위험 환자의 신장 기능을 신속하게 평가해야 한다.
모든 환자를 대상으로 이 약 투여 시작 전 또는 투여 초기 및 투여 기간 동안 임상적으로 적절한 일정으로 혈중 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백수치를 측정해야 한다. 만성 신질환 환자의 경우에는 혈청 인 수치도 측정한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나 판코니 증후군의 증세가 보이는 환자에서는 이 약의 투여를 중단한다.
이 약의 구성성분인 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염은 주로 신장을 통해 배설된다. 고정된 용량의 복합제로는 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용법을 조절할 수 없기 때문에, 환자의 크레아티닌 청소율이 50 mL/min보다 감소하면 이 약의 투여를 중단해야 한다(8. 간장애 환자에 대한 투여 참고).
2) 약물 상호 작용으로 인한 이상반응의 위험 또는 바이러스 반응의 소실
이 약과 특정 약물의 병용 사용은 알려져 있거나 잠재적으로 의미있는 약물 상호작용을 일으킬 수 있으며 그 중 일부는 다음을 유발할 수 있다.(용법용량, 2. 다음 환자에는 사용하지 말 것, 및 5. 상호작용 참고)
- 이 약의 치료 효과 감소 및 내성 유발 가능성
- 이 약 성분의 과다 노출에 따른 임상적으로 유의한 이상반응 가능성

복용 권장 사항을 포함하여, 발생 가능하고 알려진 유의한 약물 상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 정보들을 표 6에 나타내었다. 이 약의 치료 전과 치료 중 약물 상호 작용 가능성, 치료 중 병용 약물 검토 및 이상반응 모니터링을 고려해야 한다.
3) 골 소실 및 무기질화 결함
골밀도
HIV-1 감염 성인 환자를 대상으로 한 임상시험들에서 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여는 약간의 골밀도 (bone mineral density, BMD) 감소 및 골 대사의 생화학적 지표 증가와 연관성을 보이며 대조군에 비해 골전환 (turnover)이 더 활발히 일어나는 것으로 보여 졌다. 혈청 부갑상선 호르몬 수치와 1,25 비타민 D 수치도 역시 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여군에서 더 높았다.
테노포비르디소프록실푸마르산염과 관련된 BMD와 생화학 지표의 변화가 장기적 뼈 건강과 향후 골절 위험에 어떤 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 병적 골절의 병력이 있거나 골다공증 또는 골 소실의 기타 위험 인자가 있는 HIV-1 감염 성인 환자에게는 BMD 평가를 고려해야 한다. 칼슘 및 비타민 D 보

충제의 영향은 연구되지 않았지만, 이러한 보조제가 모든 환자들에게 유익할 수 있다. 골격계 이상이 의심되면, 적절한 진찰을 받도록 해야 한다.

무기질화 결함

골 통증이나 사지 통증을 동반하며 골절의 원인이 될 수도 있는, 근위 신세뇨관 병증을 동반한 골연화증 증례가 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용 시 보고되었다(3. 이상반응 참고). 근위 신세뇨관 병증 증례들에서 관절통과 근육 통증 또는 근육쇠약 역시 보고되었다. 테노포비르디소프록실푸마르산염 포함된 약물 투여 중에 신기능 장애 위험이 높은 환자에서 골 증상 또는 근육 증상이 지속되거나 점점 악화되는 경우 저인산혈증과 근위 신세뇨관 병증의 이차적인 골연화증을 고려해야 한다(4. 일반적 주의 참고).

4) 다른 약제와 병용투여

이 약은 도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염을 함유하는 고정된 용량의 복합제이다. 이 약을 라미부딘을 함유하는 다른 약물 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염이나 테노포비르 알라페나미드나 아데포비르디피복실을 함유하는 다른 약물과 병용투여해서는 안 된다. 용량 조절이 필요한 상황(예: 리파부틴)이 아니라면 이 약을 도라비린과 함께 투여해서는 안 된다(용법용량 및 5. 상호작용 참고).

5) 면역 재구성 증후군

복합 항레트로바이러스제 요법으로 치료를 받는 환자들로부터 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 복합 항레트로바이러스제 요법의 초기에 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(미코박테리움 아비움 (Mycobacterium avium) 감염, 거대세포바이러스 감염, 사람 폐포자충폐렴(Pneumocystis jirovecii pneumonia [PCP]), 결핵 등)에 염증 반응을 나타낼 수 있으며 이는 더 정밀한 평가와 치료를 요할 수 있다.

면역 재구성이 일어나는 상황에서 자가면역 장애(그레이브스병, 다발근육염, 길랭-바레 증후군, 자가 면역성 간염 등) 역시 발생할 수 있는 것으로 보고되었다. 하지만 발현 시점이 다양하며 치료 시작 후 수 개월 후에 발병하기도 한다.

6) 만성 B형 및 C형 간염 환자

만성 B형 또는 C형 간염 환자에 대하여 항레트로바이러스제를 병용투여할 경우 심각한, 잠재적으로 치명적인 간 이상반응의 위험이 증가한다. B형 또는 C형 간염 환자에게 항바이러스제를 병용투여할 경우에 투여 약물들의 관련 정보를 참조해야 한다.

7) 미토콘드리아 기능 장애

뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체는 in vitro와 in vivo 상에서 미토콘드리아 기능에 다양한 정도로 영향을 미칠 수 있다. 자궁 내 또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 장애가 나타났다는 보고가 있었다. 보고된 주요 이상반응은 혈액 장애(빈혈, 중성구감소증) 및 대사 장애(고젖산혈증, 고지질 분해 효소혈증)이며 이들 반응은 종종 일과성이었다. 후기 발병 신경학적 장애(근육 긴장 항진증, 경련, 이상 행동)도 드물게 보고되었다. 이러한 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려진 바 없다. HIV-음성일지라도 자궁 내에서 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사를 받아야 하며 관련 증상 또는 징후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성 여부에 대해 철저히 검사 받도록 해야 한다.

8) 골 괴사

비록 병인은 다인성(코티코스테로이드 사용, 알코올 소비, 중증 면역억제, 더 높은 체질량지수를 포함하여)으로 여겨지고 있으나, 골 괴사의 사례는 진행성 HIV-1 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용 요법)에 장기간 노출된 환자에게서 주로 보고되었다. 관절통, 관절경직을 경험하거나 움직이기 어렵다면, 의료 상담을 받도록 권고하여야 한다.

9) 기회감염

이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여중인 환자에서 기회감염이나 HIV-1 감염에 의한 다른 합병

증이 나타날 수 있으므로 HIV-1 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사의 세심한 관찰이 요구된다.

5. 상호작용

1) 다른 항레트로바이러스 치료제와의 병용

이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 성분을 모두 포함하고 있으므로 이 약을 HIV-1 감염 치료 목적의 다른 항레트로바이러스제와 함께 사용하는 것은 권장되지 않는다. 다른 항레트로바이러스제와의 약물 상호작용 가능성에 관한 정보는 제공되지 않는다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약을 CYP3A유도제와 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 감소하여 도라비린의 치료 효과가 줄어들 수 있다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 14. 약동학적 정보 참고). 이 약을 CYP3A 저해제인 약물과 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

표 6은 이 약과 다른 약물의 유의한 약물 상호작용을 정리한 것이다. 기재된 상호작용은 이 약 또는 이 약의 구성 성분 단일제로서 진행된 시험에 근거한다.

표 6. 이 약의 약물 상호작용

병용투여 약물 계열: 약물명	농도에의 영향	임상적 의의
안드로겐 수용체		
엔잘루타마이드	↓ 도라비린	엔잘루타마이드와 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
항전간제		
카르바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	↓ 도라비린	이들 항전간제와의 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
항결핵제		
리팜핀† 리파펜틴	↓ 도라비린	리팜핀, 리파펜틴과의 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
리파부틴†	↓ 도라비린	이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 도라비린100mg 1정을 이 약 투여 후 약 12시간 후에 투여해야 한다. (용법용량 참고)
세포독성제		
미토테인	↓ 도라비린	미토테인과 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
C형 간염 항바이러스제		
레디파스비르/소포스부비르 소포스부비르/벨파타스비르	↑테노포비르	테노포비르디소프록실푸마르산염 관련 이상반응에 대해 모니터링해야 한다.
식물추출물		
세인트존스워트(St. John’s wort)	↓ 도라비린	세인트존스워트 (St. John’s wort)와 병용은 금기이다.

		이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
다른 약물		
소르비톨	↓ 라미부딘	라미부딘 및 소르비톨을 단회 병용투여한 결과 소르비톨 용량 의존적으로 라미부딘 노출량이 감소하였다. 가능한 라미부딘과 소르비톨 함유 의약품의 병용 투여는 피해야 한다.
↑ = 증가, ↓ = 감소 *이 표에 모든 정보가 다 포함되어 있지는 않다. †이 약과 해당 약물과의 상호작용이 임상시험을 통해 평가되었다. 제시된 모든 기타 약물-약물 상호작용은 알려진 대사 및 소실 경로를 토대로 예상되는 것이다.		

라미부딘과 테노포비르가 사구체 여과와 세뇨관 능동분비의 복합 작용을 통해 주로 신장으로 배설되기 때문에, 이 약을 신장 기능을 저하시키거나 세뇨관 능동분비에서 경쟁적인 다른 약물과 병용투여하면 라미부딘, 테노포비르 및/또는 기타 신장 배설 약물의 혈청 농도가 높아질 수 있다. 세뇨관 능동여과를 통해 소실되는 약물의 예로는 아시클로버, 시도포비르, 간시클로버, 발라시클로버, 발간시클로버, 아미노글리코사이드류(예: 겐타마이신), 고용량 또는 다회투여 NSAID등 이 있다(이에 국한되지 않음). (4. 일반적 주의 및 14. 약동학적 정보 참고)

다음의 약물과 병용했을 때 임상적으로 유의미한 이 약의 농도 변화는 없었다: 돌루테그라비르, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 리토나비르, 케토코나졸, 수산화알루미늄/수산화마그네슘/시메티콘 함유 제산제, 판토프라졸, 메타돈 (14. 약동학적 정보 참고)

타크롤리무스 또는 엔테카비르와 병용했을 때 임상적으로 유의미한 테노포비르의 농도 변화는 없었다 (14. 약동학적 정보 참고)

3) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

도라비린과 병용투여 했을 때, 다음의 약물의 임상적으로 유의미한 농도 변화는 없었다: 돌루테그라비르, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 아토르바스타틴, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐을 함유하는 경구피임약, 메트포르민, 메타돈, 미다졸람

건강한 지원자 대상 임상시험들에서는 테노포비르디소프록실푸마르산염과 다음 약물들 사이에 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 엔테카비르, 메타돈, 경구 피임약, 소포스부비르, 또는 타크로리무스.

라미부딘은 CYP 효소에 의해 유의하게 대사되지도 이 효소 시스템을 억제 또는 유도하지도 않는다. 따라서 이 경로를 통한 임상적으로 유의한 약물 상호작용의 발생 가능성은 적다(14. 약동학적 정보 참고).

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)

이 약에 노출된 임신한 환자의 모체-태아 결과를 모니터링하기 위해, 국제 항레트로바이러스 임신 등록(International Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)이 구축되어 있다.

위험 요약

이 약의 중대한 선천성 결손 혹은 유산에 대한 위험은 알려져 있지 않다. APR에 선천성 결손 및 유산의 위험을 적절 히 평가하기 위한 전향적 연구 데이터가 충분하지 않다. 도라비린은 임산부를 대상으로 평가된 적이 없으나, 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염은 APR에 보고된 소수의 사례를 통해 임신 중 사용이 평가되었다.

APR의 유효한 데이터에서 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 전반적 선천성 결손 발생률은

Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (메트로폴리탄 아틀란타 선천성 결함 모니터링 프로그램, MACDP)의 미국 참조집단에서 집계된 자연 선천성 결손 발생률 2.7%와 차이가 없었다 (데이터 참조). APR에 유산 발생률은 보고되지 않았다. 미국의 일반 집단에서 임상적으로 확인된 유산의 비율은 15-20%로 추정된다. 외부 비교군으로 MACDP을 사용하는 것은 APR의 방법론적 한계이다. MACDP 집단은 질병 특이적이지 않으며, 제한된 지역의 개인 및 영아를 평가하고, 20주 이전에 발생한 출생에 대한 영향을 포함하지 않는다.

동물의 생식독성 연구들에서, 기관 형성 시기에 임신한 토끼에게 라미부딘을 경구 투여했을 때 권장 임상 용량과 비슷한 전신 노출(AUC)에서 태자치사를 일으켰으나, 랫트에서는 권장 임상 용량의 35배의 혈중 농도 (Cmax)를 기관 형성 시기에 경구투여시켜도 발달에 미치는 영향이 없었다.

도라비린과 테노포비르디소프록실푸마르산염을 각각 권장 인체 용량(recommended human dose, RHD)의 8배(도라비린) 및 14배(테노포비르디소프록실푸마르산염) 이상 투여했을 때 발달에 미치는 영향은 없었다 (데이터 참고).

데이터

인체데이터

• 도라비린: 임부를 대상으로 적절하고 잘 통제된 임상시험은 수행되지 않았다.

• 라미부딘: 라미부딘 포함 처방에 노출된 추적자료를 포함한 전향적 보고 증례 1만 2000건 이상(임신 초기에 5400건 이상, 임신 중기에 5500건 이상, 임신 후기에 1800건 이상)이 APR에 보고되었다. 라미부딘 포함 처방에 대해서 5,008건의 정상 출산 중 151건(3.0%, 95% CI:2.6% to 3.5%)(임신 초기 노출); 7,356건의 정상 출산 중 210건(2.9%, 95% CI: 2.5% to 3.3%)(임신 중/후기 노출)의 선천성 결손이 발생하였다. 미국 참조 집단의 임부들을 살펴보면 자연 선천성 결손 발생률이 2.7%였다. APR에서 관찰된 전반적 선천성 결손과 라미부딘 간에 상관관계는 없었다.

• 테노포비르디소프록실푸마르산염: 테노포비르디소프록실 포함 처방에 노출된 추적자료를 포함한 전향적 보고 증례 5.500건 이상(임신 초기 3900건 이상, 임신 중기 1000건 이상, 임신 후기 500건 이상)이 APR에 보고되었다. 테노포비르디소프록실푸마르산염 포함 요법에 대해서 3,535건의 정상 출산 중 82건 (2.3%, 95% CI: 1.9% to 2.9%)(임신 초기 노출); 1,570건의 정상 출산 중 35건(2.2%, 95% CI: 1.6% to 3.1%) (임신 중/후기 노출)의 선천성 결손이 발생하였다. 미국 참조집단의 임부들을 살펴보면 자연 선천성 결손 발생률이 2.7%였다. APR에서 관찰된 전반적 선천성 결손과 테노포비르 간에 상관관계는 없었다.

동물 데이터

• 도라비린: 도라비린은 임신한 토끼의 임신 7~20일에 300 mg/kg/day까지 경구 투여되었고, 랫트에 임신 6~20일에 450 mg/kg/day까지 투여되었으며 랫트의 임신 6일~수유/산후 20일까지 투여되었다. 랫트와 토끼에게 권장 인체 용량(recommended human dose, RHD)의 약 9배(랫트) 또는 8배(토끼)까지 투여했을 때, 배・태자 발달 (랫트, 토끼) 또는 산전/후 발달(랫트) 측면에서 해로운 영향을 미치지 않는 것이 확인되었다. 배태자 연구들에서 도라비린이 태반을 통해 태아로 이동하였고 태아 혈장 농도가 임신 20일째 모체 혈장 농도의 40% (토끼) 및 52% (랫트)까지인 것을 확인하였다.

• 라미부딘: 라미부딘을 임신한 랫트(90, 600, 4000 mg/kg/day) 및 토끼 (90, 300, 1000 mg/kg/day 및 15, 40, 90 mg /kg /day)에게 기관형성시기(임신 7~16일[랫트] 및 임신 8~20일[토끼])에 경구 투여하였다. 랫트 및 토끼에서 1일 권장 임상 용량의 약 35배의 혈중 농도(Cmax)를 투여했을 때 태아의 기형발생의 증거는 보여지지 않았다. 토끼에게 투여했을 때 사람에게 보여지는 노출량과 비슷한 수준에서 초기 태아 치사의 증거가 보여졌지만, 랫트에서는 사람 노출량의 35배에 해당하는 혈장 농도(Cmax)에서도 이러한 영향이 보여지지 않았다. 임신한 랫트를 대상으로 한 연구에서 라미부딘이 태반을 통해 태아로 이동하는 것이 확인되었다. 수태능/산전 및 산후 발달 연구에서 랫트에게 라미부딘을 경구로 180, 900, 4000mg/kg/day 투여하였다(교미전부터 산후 20일까지). 라미부딘의 모태 투여로 인해 수태능 및 생식능력

을 포함한 새끼의 발달에 영향을 미치지 않았다.
• 테노포비르디소프록실푸마르산염: 체표면적 기준으로 사람 용량의 최고 14-19배에 해당하는 용량을 랫트와 토끼에게 투여한 생식독성 연구들에서 테노포비르디소프록실푸마르산염은 태자에게 아무 위해도 없었다.
2)수유부
위험 요약
제한적인 공개된 데이터에 의하면 라미부딘과 테노포비르는 사람 모유에 존재한다. 도라비린이 사람 모유에 존재하는지는 알려지지 않았으나, 도라비린은 랫트의 유즙에 존재한다(아래 데이터 참고).
이 약 또는 이 약의 각 성분이 모유 생산에 영향을 주는지, 모유 수유중인 영아에게 영향을 주는지는 알려져 있지 않다. HIV-1 감염 (HIV 음성 유아에서), 바이러스 저항성 발달 (HIV-1 양성 유아에서), 모유 수유 영아에서 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여받는 산모에게는 모유수유를 하지 않도록 지도해야 한다.
데이터
• 도라비린: 도라비린은 임신 6일부터 수유 14일까지 랫트에게 경구투여했을 때(450 mg/kg/day) 랫트 유즙으로 분비되었고, 수유 14일에 투여 후 2시간째에 유즙 내 약물 농도가 관찰된 모체 혈장 농도의 약 1.5배였다.
7. 소아 환자에 대한 투여
이 약의 18세 미만 소아 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. (14. 약동학적 정보 참고)
8. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에는 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았고 고령자에서 젊은 성인 환자와 다른 반응이 나타난다는 증거는 없었다. 일반적으로 간장, 신장 또는 심장 기능 저하와 수반되는 질병 또는 다른 약물 치료의 빈도가 높다는 것을 고려하여 고령자에 이 약 투여시 주의해야 한다(14. 약동학적 정보 참고)
9. 신장애 환자에 대한 투여
이 약은 고정 용량 복합제이고 이 약의 구성성분인 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용법 용량을 조절할 수 없기 때문에, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min보다 저하된 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다(4. 일반적 주의 및 14. 약동학적 정보 참고).
10. 간장애 환자에 대한 투여
경증(Child-Pugh Class A) 또는 중등증(Child-Pugh Class B) 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자를 대상으로 이 약은 연구되지 않았다(14. 약동학적 정보 참고).
11. 과량 투여시의 처치
환자에서 이 약의 과량 투여에 대한 데이터는 없으며, 이 약의 과량투여 시 구체적으로 정해진 치료법은 없다. 과량투여가 발생하면 환자를 모니터링하고 필요한 대로 표준 보조치료를 실시해야 한다.
• 도라비린: 도라비린 과량투여 시 구체적으로 정해진 치료법은 없다.
• 라미부딘: 혈액투석(4시간), 연속 보행 복막투석, 자동 복막투석을 통한 라미부딘의 제거량이 매우 적었기 때문에, 라미부딘 과량투여 시 연속 혈액투석을 실시하는 것이 임상적으로 유익한 지 알 수 없다
• 테노포비르디소프록실푸마르산염: 치료 용량인 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg을 초과한 용량의 임상 경험은 제한적이다. 한 연구에서 8명의 대상자에게 테노포비르디소프록실푸마르산염 600 mg을 28일 동안 경구투여하였고 심각한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 과량투여의 효과는 알려져 있지 않다.
테노포비르디소프록실푸마르산염은 추출계수가 약 54%로 혈액투석을 통해 효과적으로 제거된다. 테노포

비르디소프록실푸마르산염 300 mg 단회투여 후 4시간 동안 혈액투석을 실시했을 때 투여된 테노포비르 용량의 약 10%가 제거되었다.
12. 보관 및 취급 상의 주의사항
이 약은 원래의 병에 보관해야 한다. 습기로부터 보호를 위해 병을 꼭 닫아둔다. 방습제를 제거하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

◯ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 도라비린

등록번호 : 수90-29-ND

제조소명칭 및 소재지 : MSD International GmbH (Ballydine), Kilsheelan, Clonmel Co.Tipperary, 아일랜드

주성분 2 : 테노포비르디소프록실푸마르산염

등록번호 : 수6410-1-ND(4)

제조소명칭 및 소재지 : Plot No. 21, Jawaharlal Nehru Pharma City, Parawada, Visakhapatnam-531 021, Andhra Pradesh, 인도

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 : 2020.01.29. ~ 2025.11.21.(6년잔여) - 재심사 신청기간 : 2025.11.22. ~ 2026.2.21. 3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.

4. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단(의약품)-3781, 2020.01.29.) 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	2018.08.22.			2018.08.22.	2018.08.09.* 2019.10.30.**
보완요청 일자		2019.01.17.(1차) 2019.09.23.(2차)	2019.01.17.(1차) 2019.09.23.(2차)	2019.04.05.	2019.01.09.*
보완접수 일자		2019.06.07.(1차) 2019.10.02(2차)	2019.06.07.(1차) 2019.10.02(2차)	2020.01.10.	2019.08.09.*
최종처리 일자	2020.01.29.				2019.11.22.* 2020.01.21.**

* 도라비린,

** 테노포비르디소프록실푸마르산염

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처 고시)

[별표1] I. 신약 2. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2															3				4							5				6		7	8		
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○		

- 동 규정 제7조제6호가목 및 별첨 1에 따라 가교자료 제출 면제
- 비임상시험성적에 관한 자료: 신물질 도라비린에 대한 비임상시험성적에 관한 자료 제출함. TDF(테노포비르 디소프록실 푸마르산염) 및 3TC(라미부딘)에 대해서는 기허가사항에서 정보 제공되므로 추가로 실시한 비임상시험은 없으며, nonclinical overview를 제출함.

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

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]

- DOR/3TC/TDF정은 신물질인 도라비린을 함유하는 고정용량 복합제(NNRTI+2NRTI)로 FDA에서 2018.8.30. 허가되었고, EMA에서는 심사 중에 있음

  * 국내 유사제제: 키벡사정(아바카비르/라미부딘), 트루바다정(엠트리시타빈/TDF), 컴플레라정(릴피비린/FTC/TDF)

- 독성

  - DOR은 신약 허가에 필요한 독성자료 제출
  - 고정용량복합제의 독성시험은 다음과 같은 사유로 면제
    · 세 성분의 독성 프로파일이 상이하므로(독성 표적기관이 서로 다르고, 임상시험에서 유의한 중복 독성이 보고되지 않음) 병용투여에 따른 독성학적 상호작용이 예상되지 않음
    · 고정용량복합제에 대한 임상시험에서 보고된 이상반응 비교시 AE, ADR, SAE 발생률 등이 대조군과 비교하여 매우 낮았는데, 대조군은 유사기전 약물인 에파비렌즈/FTC/TDF 고정용량복합제임
    · 각 성분의 대사 경로가 상이하고 서로의 대사효소에 영향을 미치지 않으며, 도라비린은 다른 두 성분과 주요 배설경로가 다름

- 약리(DOR)

  - 효력: WT HIV-1 복제 억제 EC_{50} 12nM, 내성 프로파일은 EFV 보다 우수함
  - 안전성약리: 심혈관계, 중추신경계, 호흡계 영향 없음
  - ADME

	DOR	3TC	TDF
흡수			
Tmax(h)	2	NA	1
생체이용률(%)	64%	86%	25%
고지방 음식의 AUC 효과(공복 대비)	1.10(1.01-1.20)	0.93(0.84-1.03)	1.27(1.17-1.37)
분포			
단백결합 비율(%)	76%	<36%	<0.7%
대사			
주요 경로	CYP3A	minor	No CYP 대사
배설			
T1/2(h)	15	5-7	17
CL/F(mL/min)	106	398.5	1043.7
주요 배설경로	대사	신장(Renal)	신장(Renal)
소변 배설되는 비율(%)	6	71	70-80
대변 배설되는 비율(%)	minor	NA	NA

● 임상시험성적에 관한 자료 * 피펠트로정과 동일

- 생물약제학시험: BA 64%, 식이영향 없음, 요거트 병용 가능, 고정용량복합제 구성성분들 간 DDI 없음
- 임상약리
  · PK는 용량 비례적으로 증가하나, 150 mg 부터는 plateau,
  · 1200 mg까지 내약성 있음. 신배설 적음
  · CYP3A4의 유의한 억제제/유도제는 아니나, CYP3A4의 기질임(강력한 CYP3A4 유도제*와 병용 금기)
  * 리팜핀, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페니토인, 제절초 등
  · 특수환자군: 중증 신장애 환자 및 중등증 간장애 환자에서 도라비린에 대한 영향 없음
  · 25~200 mg까지 항바이러스 효과 확인, QTc 연장 우려 없음
- 유효성 및 안전성: 2가지 NRTI와 병용하거나 DOR/3TC/TDF의 형태로 투여하는 DOR의 유효성과 안전성은 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 환자 총 855명에게 최소 48주 동안 DOR 100 mg을 투여한 2상 임상시험 1편(P007)과 3상 임상시험 2편(P018, P021)에서 평가되었음
  · 항레트로바이러스 치료(ART) 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에게 DOR/TDF/3TC 투여시 EFV/TDF/FTC 군 대비 비열등성 입증
  · 2/3상 임상시험에서 B/F/TAF 성분에 대한 치료시작 이후 내성이 발생한 시험대상자는 없었음
  · DOR과 DOR/3TC/TDF의 유효성은 연령, 성별, 지역, 인종/민족성, 스크리닝/베이스라인의 HIV-1 RNA 수치, 베이스라인 CD4+ T 세포 수, 만성 B형 간염과 만성 C형 간염 상태, 바이러스 아형에 따른 하위집단에서 일관되게 관찰됨
  · DOR과 DOR/3TC/TDF 계획서에 정의된 바이러스학적 실패(PDVF; protocol defined virologic failure) 발생률은 시험군 및 대조군 모두 낮게 관찰됨
  · DOR과 DOR/3TC/TDF은 DRV+R 및 EFV/3TC/TDF와 비교시 내약성은 수용가능함
  - P021에서는 제48주까지 사전지정된 3가지 범주의 신경정신계 이상반응 어지러움(8.8% vs. 37.1% [-28.3; p<0.001]), 수면장애와 수면 방해(12.1% vs. 25.5% [-13.5; p<0.001]), 감각 변화(4.4% vs. 8.2% [-3.8; p= 0.033])가 보고된 시험대상자의 비율이 EFV/FTC/TDF 군에 비해 DOR/3TC/TDF 군에서 통계적으로 유의하게 더 낮았음
  - P018과 P021에서 사전 지정된 비교 변수인 LDL-콜레스테롤과 비-HDL-콜레스테롤의 측면에서는 두 파라미터 모두 제48주에 DOR의 통계적으로 유의한 우월성을 입증하는 베이스라인 대비 변화 평균의 차이가 있었음
  - P007과 P021을 취합한 통합 분석에서는 제48주까지 이상반응 때문에 영구중단한 시험대상자의 비율이 통합 EFV/FTC/TDF 군(6.1%)에 비해 통합 DOR+DOR/3TC/TDF 군(2.8%)에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다(치료 차이 -3.4%, p값 0.012).

유효성	naive					
	P021 (DRIVE-AHEAD)		P018 (DRIVE-FORWARD)		기허가 참고	
	DOR/TDF/3TC (고정용량 복합제)	EFV/TDF/FTC	DOR+2NRTI (도라비린 단일제)	DRV/rtv+2NRTI	EFV+FTC/TDF (에파비렌즈 단일제)	RPV+FTC/TDF (릴피비린 단일제)
명수	364명	364명	383명	383명	546명	550명
HIV-1 RNA <40 copies/mL (48주)	83.8%	79.7%	83.3%	79.1%		
	4.08%(-1.49~9.66)		4.17%(-1.40~9.74)			
HIV-1 RNA <50 copies/mL (48주)	84.3%	80.8%	83.8%	79.9%	81%	83%
	3.54%(-1.95~9.03)		3.91%(-1.59~9.41)			

안전성		DOR/TDF/3TC or DOR+2NRTI	EFV+FTC/TDF	RPV+FTC/TDF
grade 2-4 TEAE	오심	0%	2%	1%
	두통	0%	2%	2%
	어지럼증	0%	7%	1%
	우울장애	0%	2%	1%
	불면증	0%	2%	2%
	비정상적인 꿈	0%	3%	1%
	발진	0%	5%	1%

- 유익성/위해성 평가
  - DOR과 3TC, TDF 고정용량복합제로서, DOR은 EFV의 알려진 안전성 우려사항(사용을 제한하는 신경정신계 이상반응과 이상지질혈증)을 유발할 것으로 예상되지 않음
  - 위해성: 48주 이후의 데이터 부재, 임부/수유부 임상 데이터 부재, 고령자 데이터 부족

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 델스트리고정, 한국엠에스디
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전 : NNRTI(신약) + 2NRTI, 3제 복합제
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특장점 :

1.2. 기원 및 개발경위

- 도라비린(DOR)은 사람 HIV-1 감염 치료를 위해 1일 1회 투여하는 경구 제제로 개발 중인 새로운 비-뉴클레오시드 역전사효소 저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)이며, 단일제 및 복합제(도라비린/라미부딘/테노포비르(TDF))의 두 가지 제형으로 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HIV/후천성 면역결핍 증후군(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)은 유의한 이환과 사망을 동반한다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 보고에 따르면 2016년에 전 세계의 HIV-1 감염자 수는 3670만 명으로 추정된다[1]. 그 중에서 성인과 소아 감염자 약 180만 명이 새로 감염된 경우이며 이 해에 100만 명 가량이 AIDS 관련 질병으로 사망한 것으로 집계되었다. 성인과 소아 HIV 감염자 약 210만 명은 서구와 중부유럽 및 북미에 살고 있으며, 약 7만 3000명이 신규 감염자이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- B형 간염의 중증 악화, 젖산산증(간비대증, 간지방증과 관련)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

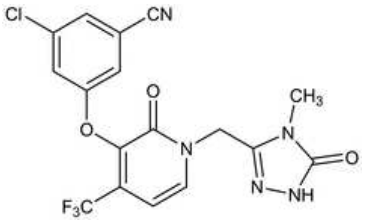
- 해당없음

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

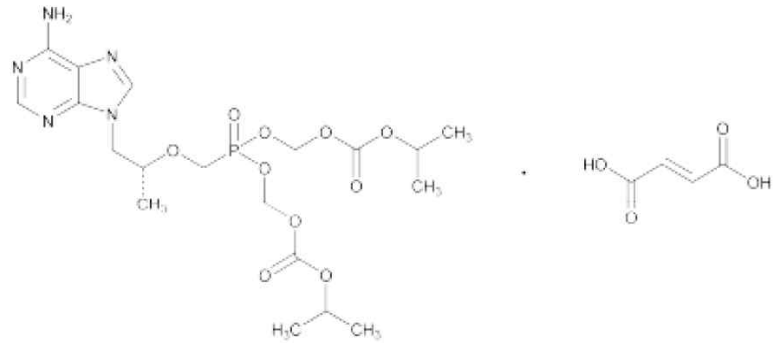
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

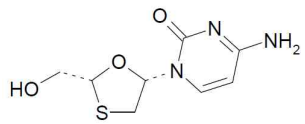
- 명칭 : 도라비린
- DMF 등록번호 : 수90-29-ND
- 분자식: $C_{17}H_{11}ClF_3O_3$ (425.75)
- 구조식



- 명칭 : 테노포비르디소프록실푸마르산염
- DMF 등록번호 : 수6410-1-ND(4)
- 분자식: $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ (635.51)
- 구조식



- 명칭 : 라미부딘
- 일반명 : 라미부딘(Lamivudine)
- 분자식 : $C_8H_{11}N_3O_3S$ (229.26)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 도라비린

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험(광학순도,입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

- 테노포비르디소프록실푸마르산염

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(광학순도,입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

- 라미부딘

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(광학순도,입자도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 도라비린
  - DMF 신청사항: [redacted], 재시험기간: [redacted]
  - 안정성시험 결과 : [redacted]

- 테노포비르디소프록실푸마르산염
  - DMF 신청사항: [redacted] 재시험기간-[redacted]
  - 안정성시험 결과 : [redacted]

[redacted]

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험 뱃치 정보

[redacted]

[redacted]

- 완제의약품 가속시험 및 장기보존시험 결과 제출 요약

제조번호	WL00062061	WL00062066	WL00062070
제조소	MSD International GmbH (아일랜드)	MSD International GmbH (아일랜드)	MSD International GmbH (아일랜드)
제조일자	Bulk: 2014.5.1. Pack: 2015.7.22.	Bulk: 2014.5.1. Pack: 2015.7.22.	Bulk: 2014.5.1. Pack: 2015.7.42.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
포장용기	100cc HDPE Bbottle, 30 count	100cc HDPE Bbottle, 30 count	100cc HDPE Bbottle, 30 count
시험기간	가속시험: 6개월 장기보존시험: 24개월 (30, 36개월 예정)	가속시험: 6개월 장기보존시험: 24개월 (30, 36개월 예정)	가속시험: 6개월 장기보존시험: 24개월 (30, 36개월 예정)
보관조건	가속시험: 40 ℃ / 75 % RH 장기보존: 30 ℃ / 65 % RH	가속시험: 40 ℃ / 75 % RH 장기보존: 30 ℃ / 65 % RH	가속시험: 40 ℃ / 75 % RH 장기보존: 30 ℃ / 65 % RH

- 완제의약품 광안정성 자료 제출: -25° C/습도(< 35%RH), 가시광선 최소 1.2백만 룩스 시간 및 자외선 200 Watt Hours/m 조사에 보관. 결과는 대조 검체와 비교 시 물리화학적 특성에서 유의한 변화 없이 신청한 기준에 적합. 대사체를 제외하고 ICH 보고 역치 0.1% 이상의 분해산물은 관찰되지 않음
- 개봉 후 안정성시험 자료 제출: 100 cc HDPE병에 대하여 환자의 30회에 걸친 사용 시뮬레이션 결과 델스트리고정은 30℃/75%RH에 보관 시 2개월의 사용 중 기간 후 안정한 것으로 판단됨

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 보관 조건 30° C/65% RH에서 24개월 및 가속 조건 40° C/75% RH에서 6개월까지 허가용 용기 및 포장에서 포장 시 제품의 만족할 만한 안정성을 보여줌. 유의한 변화는 관찰되지 않음. 제시된 자료에 근거하여, 최초 사용기한을 36개월로 신청. 사용기한은 추가 자료의 사용 가능성에 근거하여 연장될 예정이며, 허가 후 안정성 시험계획 및 이행서약이 제출됨
- 장기 24개월(30℃/75%)과 가혹시험조건(40℃/75%) 6개월 시험 기초자료가 제출됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요(CTD 2.4 및 2.6)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험		마우스	경구	4주	0, 30, 100, 300, 450	Yes	TT #12-6010
		마우스	경구	3개월	0, 3, 30, 150, 300, 450	Yes	TT #12-6013
		랫드	경구	7일	1.5, 15, 175, 225(bid) 30, 175, 225(qd)	Yes	TT #12-0019
		랫드	경구	2주	0, 5, 75, 450	Yes	TT #10-6029
		랫드	경구	3개월	0, 3, 30, 450	Yes	TT #10-6040
		랫드	경구	6개월	0, 3, 30, 450	Yes	TT #10-6019
		비글견	경구	14일	10	Yes	TT #10-6030
		비글견	경구	3개월	0, 1, 10, 1000	Yes	TT #10-6039
		비글견	경구	9개월	0, 1, 10, 1000	Yes	TT #11-6018
유전독성시험	복귀돌연변이	in vitro			30-5000 μg/plate	Yes	TT10-8099, TT10-8113
	염색체 이상	in vitro			75~500 μM	Yes	TT11-8666
	소핵	랫드	경구	2주	5, 75, 450	Yes	TT10-8725
생식발생독성시험	Seg Ⅰ	랫드	경구	♂ ~6주 ♀ -14~GD7	0, 5, 30, 450	Yes	TT13-7300
	Seg Ⅱ	랫드	경구	GD6~20	0, 5, 45, 450	Yes	TT11-7040
	Seg Ⅱ	토끼	경구	GD7~20	0, 2, 15, 300	Yes	TT11-7050
	Seg Ⅱ	랫드	경구	GD6~20	0, 5, 45, 450	Yes	TT15-7010
	Seg Ⅲ	랫드	경구	PND14~55	0, 10, 45, 300	Yes	TT15-7140
발암성시험		랫드	경구	2년	0, 3, 30, 450	Yes	TT13-6029
		마우스	경구	6개월	0, 10, 60, 300	Yes	TT13-6005
국소독성시험 (국소내성시험)		in vitro		1, 4, 24hr 노출	100mg	Yes	TT13-7858
		in vitro		불투명도 (4시간)	20%w/v 현탁액 750 μL	Yes	TT13-7857
면역독성 시험	항원성 (피부민감성)	마우스	국소	3일	5, 10, 25% w/v	Yes	TT13-7859
광독성시험		랫드	경구	3일	0, 30, 450	Yes	TT11-9011

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- ICH M3(R2)에 따라 면제

- 반복투여 최대 투여용량: 마우스 450 mg/kg/day, 랫드 750 mg/kg/day, 개 1000 mg/kg/day
- 배태자 독성시험의 예비시험으로 단회투여 독성동태시험 수행

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- NOAEL(mg/kg/day): 마우스 350(3개월), 랫드 ≥ 450(6개월), 비글견 1,000(9개월)

- 임상상용량(100mg) 투여 시 노출의 > 5.5배(마우스), 7.5배(랫드), 18배(비글견)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 유전독성 음성

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 수태능 및 초기배 발생시험: NOAEL 450 mg/kg/day(임상노출의 약 7.5배)
- 배태자 발생시험: NOAEL 랫드 450 mg/kg/day(임상노출의 약 7.5배), 토끼 300 mg/kg/day(임상노출의 약 8.5배)
- 출생 전후 발생 및 모체기능시험: F1 NOAEL 450 mg/kg/day(임상노출의 약 7.5배)
- 발육기독성(PND14~55): NOAEL 300 mg/kg/day(임상노출의 약 9배)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 마우스 및 랫드에서 종양형성 또는 발암 가능성은 관찰되지 않음
  - NOAEL 마우스 300 mg/kg/day(임상노출의 약 6배), 랫드 450 mg/kg/day(임상노출의 약 7.5배)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 국소내성: 안구자극 및 피부자극시험 음성(비자극성 물질)
- 면역독성
  - 반복투여독성시험에서 자가면역 또는 염증성 이상효과, 림프조직 이상징후는 관찰되지 않음
  - 마우스에 대한 국소 림프절분석(LLNA) 수행 결과, 피부 증감제로 작용하지 않음
- 광독성: 광독성 소견은 관찰되지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 도라비린: 동 규정 별표1에 따른 독성시험자료를 모두 제출
  - 반복독성: 6개월 랫드 및 9개월 비글견 반복독성시험자료 제출, NOAEL 인체 노출의 7.5배 및 18배
  - 유전독성 및 발암성 음성: NOAEL 인체 노출의 6배
  - 생식발생독성: NOAEL 수태능/발생/모체기능시험 및 발육기 독성시험에서 각각 인체 노출의 7.5배 및 9배
  - 기타: 안자극, 피부자극, 광독성 음성
- 고정용량복합제의 독성시험은 다음과 같은 사유로 면제
  - 세 성분의 독성 프로파일이 상이하므로(독성 표적기관이 서로 다르고, 임상시험에서 유의한 중복독성이 보고되지 않음) 병용투여에 따른 독성학적 상호작용이 예상되지 않음
  - 고정용량복합제에 대한 임상시험에서 보고된 이상반응 비교시 AE, ADR, SAE 발생률 등이 대조군과 비교하여 매우 낮았는데, 대조군은 유사기전 약물인 에파비렌즈/FTC/TDF 고정용량복합제임
  - 각 성분의 대사 경로가 상이하고 서로의 대사효소에 영향을 미치지 않으며, 도라비린은 다른 두 성분과 주요 배설경로가 다름

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 개요

- 도라비린(DOR)은 HIV-1 치료를 위해 1일 1회 투여하는 경구제제로 개발 중인 비-뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTI; non-nuleoside reverse transcriptase inhibitor)로, 단일제 및 라미부딘(3TC), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF)와의 고정용량 복합제의 두 가지 제형으로 개발
  - 자연형 HIV-1의 복제 저해: EC_{50} 12 nM
  - K103N, Y181C, G190A 치환 등 흔한 변이형에도 활성: EC_{50} 각각 21, 31, 55 nM
  - 다양한 내성 바이러스 균주에 대한 항바이러스 활성: 전반적 in vitro 내성 프로파일은 에파비렌즈(EFV)보다 우수하며, E138K/M184I 또는 E138K/M184V 치환이 있는 릴피비린(RPV) 내성 균주에서도 활성을 보임
  - in vitro 병용요법 연구에서 FDA 승인을 받은 HIV 치료제 18종 중 어느 것과도 길항작용을 보이지 않음
- 안전성약리시험(GLP)
  - in vitro

시험 유형	시험계	결과	시험번호
hERG channel current	In vitro (CHO cells)	기능적인 hERG 전류 voltage-clamp 분석에서, MK-1439는 최소한의 hERG 전류 억제(IC_{50} 값: 88 μM, IC_{20} 값: 19 μM)를 나타내었다.	TT10-4716

  - in vivo

종 및 계통	투여경로	용량(mg/kg)	결과	시험번호
개(비글) Telemetry study	경구 (gavage)	0.5, 2, 10 (단회 투여)	NOEL ≥ 10 mg/kg	TT10-5606
랫드(Wistar HAN) FOB study	경구	5, 75, 450 (2주 반복 투여)	NOEL 450 mg/kg	TT10-6029

5.2. 효력시험자료

1) 분자 메커니즘

- X-ray crystal 구조에서 NNRTI 결합 포켓에 결합하며, WT RT(IC_{50} < 15nM)와 NNRTI 내성 돌연변이(K103N 및 Y181C 함유; IC_{50} < 50nM)하는 RT에 의해 매개되는 RNA-dependent DNA 중합 억제

2) 항바이러스 효과

- off target 활성
  - 5-HT_{2B} 수용체를 제외한 다른 효소나 수용체의 억제를 나타나지 않음(IC_{50} < 1.57 μM)
  - 심장 이온 채널 분석에서 칼륨, 나트륨 또는 L-type 칼슘 채널에 영향이 관찰되지 않음. hERG 채널에서도 최소한의 작용만을 보였고, 마취된/의식이 있는 개에서 혈장 농도 14 μM까지 QTc 간격을 포함한 심혈관기능에 영향을 미치지 않음

- 항바이러스 활성
  - 자연형 HIV-1의 복제 저해: EC_{95} 11 nM * EFV 및 인디나비어 EC_{95} 각각 4.4 및 5.0nM
  - K103N, Y181C, K103N/Y181C 돌연변이: EC_{95} 각각 13, 16, 31 nM
  - 10가지의 다른 바이러스 계통에 대한 항바이러스 활성 평가시 WT 바이러스에 대한 효력은 10.0 ~ 0.6 nM 범위였고, 도라비린에 대해 2.5배 이상 내성인 바이러스는 관찰되지 않음

Table 4-1

The Fold-Change of Inhibitory Potency NNRTIs Versus Different HIV-1 Clades*

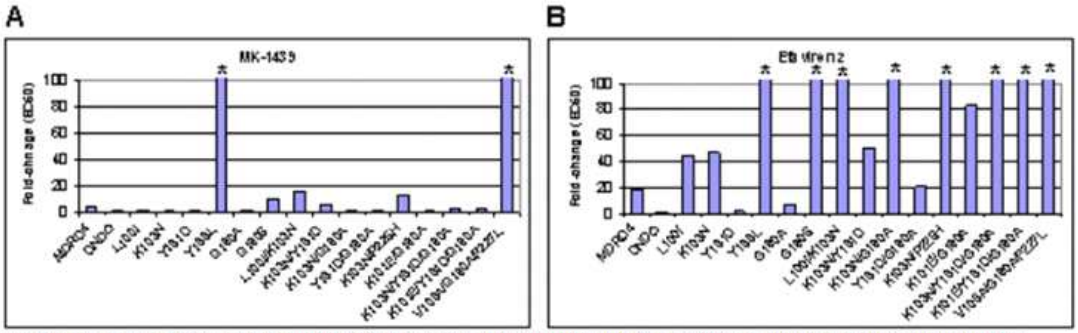
Clade	EFV	ETR	RPV	MK-1439
Clade A (n=5)	0.81±0.34	0.76±0.36	0.84±0.45	0.84±0.33
Clade A1 (n=13)	0.70±0.16	0.73±0.36	0.73±0.32	0.68±0.19
Clade AE (n=5)	0.75±0.27	072±0.28	0.71±0.27	0.79±0.44
Clade_AG (n=18)	0.75±0.21	0.66±0.15	0.68±0.17	0.92±0.40
Clade B (n=7)	1.02±0.52	0.79±0.22	0.75±0.20	0.99±0.42
Clade_BF (n=4)	1.02±0.39	1.02±0.37	0.92±0.32	1.44±0.73
Clade C (n=22)	0.89±0.27	0.77±0.19	0.72±0.19	1.07±0.36
Clade D (n=9)	0.91±0.16	0.74±0.12	0.71±0.15	0.94±0.29
Clade G (n=8)	0.74±0.16	0.62±0.15	0.61±0.15	0.93±0.27
Clade H (n=2)	0.29±0.01	0.18±0.08	0.17±0.07	0.30±0.01

* A drug sensitive strain was employed as the control to obtain the fold-changes.
EFV = efavirenz
ETR = etravirine
RPV = rilpivirine

- 선택적인 NNRTI 돌연변이 작용
  - K103N, Y181C, V106A, G190A, P236L, K101E와 같은 NNRTI 결합 부위 돌연변이에서 NNRTIdp 대한 내성 확인 시험을 실시하였고, 15개 내성 돌연변이 바이러스 중 2개(Y188L, V106A/G190A/F227L)에서 100배 이상의 효력 변화가 관찰됨

Figure 4-1

The Effect of RT Mutations in HIV-1 Infected Cells on the Fold-Change EC_{50} of MK-1439 Inhibitory Potency in a Single Cycle Infection Assay#



CNDO is a drug-sensitive reference standard that is used to determine the fold changes in drug susceptibility of patient samples.
MDRC4 is a multi-drug resistant virus control that is used to evaluate and monitor assay performance.
HEK293 cells were employed for panel A and B experiments and Hela cells were used for panel C and D experiments.
*Indicates EC50 not reached at the highest concentration tested.

- 세포독성
  - 정지 및 활동성 CD4+ T 세포, PBMCs, 단핵구, 대식세포, MT4, SupT1과 같은 증식성 혈질전환 세포주, HL60 세포주에 대한 세포독성 측정시 모든 세포에서 CC50 > 100 μM

- 내성
  - F227C, V108I, F227L, H221Y, V106A, V108I 돌연변이가 관찰됨
  - subtype A: V106A(또는 M) 돌연변이에 이은 F227L 치환
  - subtype C: V106A(또는 M), F227L(또는 C) 치환
  - subtype B: V106A, F227L, L234I 치환
    * 3TC 및 TDF : M184V, K65R 돌연변이

- 사람 DNA polymerase α, β, ɣ에 대한 활성
  - 기전적으로 유사한 효소에 대한 off-target 활성 가능성을 사람 DNA polymerase α, β, ɣ에 대한 억제작용으로 평가하였을 때, 모두 IC_{50} > 100 μM로 높은 선택성을 보임

3) 병용 시험

- FDA에서 승인된 18종의 항레트로바이러스제에 대한 병용시험에서 β-galactosidase reporter 유전자 또는 바이러스 유도에 의한 세포변성 작용을 측정하여 항바이러스 활성 평가시 길항작용은 관찰되지 않음
  - NNRTI: EFV, nevirapine, delavirdine, ETR, RPV
  - NRTI: TDF, 3TC, abacavir, zidovudine, stavudine, zalcitabine, didanosine, emtricitabine
  - PI: 다루나비어, 인디나비어
  - 침입억제제: maraviroc, enfuvirtide
  - 통합효소 억제제: raltegravir

5.3. 안전성약리시험

- CNS 음성(랫드 NOEL 450 mg/kg)
- 호흡기계 음성(개 NOEL ≥ 10 mg/kg)
- 심혈관계 음성
  - hERG assay IC_{50} 88 μM, 비글견을 이용한 텔레메트리시험 NOEL ≥ 10 mg/kg

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험(CTD 4.2.2)

5.4.1. 흡수

- 마우스, 랫드, 토끼, 비글견에서 PK 파라미터 평가

Table 4-4

Pharmacokinetic Parameters of MK-1439 in Mice, Rats, Rabbits and Dogs

INTRAVENOUS:					
Species	Dose (mg/kg)	CL_p (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Mouse	1	6.1	0.99	6.33	2.7
Rat	2	2.6 ± 1.6	1.4 ± 0.8	37.3 ± 17.2	6.4 ± 1.5
Rabbit	1	4.0 ± 0.5	2.7 ± 0.4	10.0 ± 1.3	9.0 ± 0.5
Dog	1	0.4 ± 0.4	0.89 ± 0.05	88.9 ± 8.74	21.7 ± 2.1

ORAL:						
Species	Dose (mg/kg)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μM•hr)	C_{24hr} (μM)	F (%)
Mouse	5	2.1	1.0	12.5	0.004	39
Rat	5	4.1 ± 1.1	3.3 ± 1.2	43.9 ± 16.9	0.2 ± 0.1	46 ± 18
Rabbit	5	1.8 ± 0.5	3.5 ± 2.8	20.5 ± 8.7	0.2 ± 0.1	41 ± 13
Dog	5	5.7 ± 1.5	0.8 ± 0.3	205 ± 47.3	3.0 ± 0.8	47 ± 14

5.4.2. 분포

- 혈장단백결합
  - 비결합 비율: 랫드 0.32, 개 0.26, 마우스, 토끼 및 사람에서 0.24
  - 혈액-혈장 농도 비율: 랫드, 토끼, 개 및 사람 1, 마우스 0.7

5.4.3. 대사

- 주요 대사 경로: 산화, CYP3A4/5
  - 마우스, 토끼, 개에서 산화 대사에 의해 생성된 M9이 주요 대사물질임
  - 사람에서 방사능 표지한 도라비린 투여시 주요 방사선 성분은 모체와 M9

5.4.4. 배설

- 방사능 표지한 도라비린 투여 후 72시간 후 회수율 90% 이상
  - 개에서는 반감기가 길어 낮은 회수율(~74%)을 보임

Table 4-5

Recovery of a Radioactive Dose of MK-1439 in Orally Dosed Mice, Rats, Rabbits and Dogs

Species	Dose Recovery (%)			
	Bile	Urine[a]	Feces	Total
CD-1 mouse[b]	N/A	55.0	35.3	90.3
Wistar-Hanover Rat[c]	56.7	23.8	13	93.4
Dutch-Belted Rabbit[b]	N/A	31.8	60.7	92.5
Beagle Dog[c]	14.3	30.1	29.3	73.6

All studies conducted in male animals, except for studies in rabbits, which were conducted in females.
[a] Includes amounts recovered from cages.
[b] Administered as a solution of [^{14}C]MK-1439 in PEG-400
[c] Administered as a solution of [^{3}H]MK-1439 in PEG400
N/A: Not available, studies were conducted in intact animals.

5.4.5. 상호작용

- CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4의 가역적 저해제가 아니고, 3A4의 시간 의존성 억제제 아님
  - CYP 유도 또는 억제를 통한 약물상호작용 가능성 낮음
- P-gp 및 OATP1B1 기질 아님

5.5. 약리자료에 대한 심사자 의견

- 효력 및 상호작용
  - DOR, 3TC, TDF 모두 HIV-1 활성은 시험관 내에서 길항작용의 증거 없이 높은 상승작용을 갖는 것으로 확인됨
- 안전성약리: DOR, 3TC, TDF 모두 음성
- ADME 요약

	DOR	3TC	TDF
흡수			
Tmax(h)	2	NA	1
생체이용률(%)	64%	86%	25%
고지방 음식의 AUC 효과 (공복 대비)	1.10(1.01-1.20)	0.93(0.84-1.03)	1.27(1.17-1.37)
분포			
단백결합 비율(%)	76%	<36%	<0.7%
대사			
주요 경로	CYP3A	minor	No CYP 대사
배설			
T1/2(h)	15	5-7	17
CL/F(mL/min)	106	398.5	1043.7
주요 배설경로	대사	신장(Renal)	신장(Renal)
소변 배설되는 비율(%)	6	71	70-80
대변 배설되는 비율(%)	minor	NA	NA

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• TOC: 제출(유럽, 현재 허가 없음), 미제출(미국, 2018.08.30.)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료(총 39건)

- 단일성분(MK-1439): 1상 32건, 2상 1건, 3상 1건
- 복합제(MK-1439A): 1상 4건, 3상 1건

[MK-1439 (도라비린 단일성분)]

[MK-1439A (도라비린 100mg/TDF 300mg/3TC 300mg 복합제)]

단계	시험번호	시험목적	대상자	
생물약제학 - BA (5.3.1)				
1상	MK-1439A-P029-00	음식물 영향(A: fed, B: fasted)	건강	14
1상	MK-1439-P014-00	50/150/150 복합제 vs 100/300/300 복합제 vs 100/300/300 각각	건강	24
1상	MK-1439-P015-00	100/300/300 복합제 vs 100/300/300 각각	건강	24
1상	MK-1439A-P026-00	BA(100/300/300 복합제)	건강	24
안전성 유효성 HIV-1 감염 (5.3.5)				
3상	MK-1439A-P021 (DRIVE-AHEAD)	DRO/3TC/TDF FDC (100/300/300) qd vs EFV/FTC/TDF (600/200/300) qd 96주 투여	HIV-1 감염, 초치료	도라비린: 364 에파비렌즈: 363

6.3. 생물약제학시험

- MK-1439(도라비린 단일제)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">음식물영향</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P037-01] 건강한 지원자를 대상으로 Doravirine의 생체이용률을 공복 투여와 식후 투여 간 비교</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-P037-01</td><td>공개라벨, 단회투여, 무작위배정, 2가지 기간, 2가지 치료, 2가지 순서 교차 임상시험이었다.

한 기간에는 공복 상태에서 DOR 100 mg 정제(PMF OCT)를 투여했다.

다른 한 기간에는 고지방 식사 후 DOR 100 mg 정제(PMF OCT)를 투여했다.

두 기간 사이에 7일의 체외배출기를 두었다.</td><td>건강</td><td>14명</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th>AUC_{0-inf}</th><th>C_{max}</th><th>C_{24}</th></tr>
<tr><td>comparison</td><td>N</td><td colspan="3">GMR(90% CI)</td></tr>
<tr><td>Fed/Fasted</td><td>1</td><td>1.16 (1.06, 1.26)</td><td>1.03 (0.89, 1.19)</td><td>1.36 (1.19, 1.55)</td></tr>
</table>
음식은 DOR의 AUC0-inf와 C24를 각각 16%와 36% 증가시켰고 이번에도 Cmax의 뚜렷한 변화는 없었다(3% 증가). FMI인 FCT와 OCT 간 생물학적 동등성에 근거할 때 이 결과를 DOR의 FMI FCT에도 적용 가능할 것으로 여겨진다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">BE study</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-PN039] 건강한 지원자를 대상으로 Doravirine 코팅정과 비-코팅정의 생물학적 동등성을 확인하기 위한 상대 생체이용률 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-PN039</td><td>한 기간에는 DOR 100 mg 비-코팅정(PMF OCT)을 투여했다.

다른 한 기간에는 DOR 100 mg 코팅정(FMI OCT)을 투여했다.

두 기간 사이에 7일의 체외배출기를 두었다.</td><td>건강</td><td>24명</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th>AUC_{0-inf}</th><th>C_{max}</th><th>C_{24}</th></tr>
<tr><td>comparison</td><td>N</td><td colspan="3">GMR(90% CI)</td></tr>
<tr><td>coated tablet/ uncoated tablet</td><td>2</td><td>1.03 (0.99, 1.08)</td><td>1.10 (1.01, 1.20)</td><td>1.05 (1.00, 1.11)</td></tr>
</table>
-DOR 100mg FMI 정제의 절대 경구 생체이용률은 64%이다.
-용량 비례성에 못 미치는 DOR의 PK는 미세용량 정맥투여 데이터를 토대로 100mg 용량의 절대 생체이용률을 추정하는 데 걸림돌이 되지 않는다.
-FCT와 PMF OCT의 생물학적 동등성이 확립되었다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">BA study</td></tr>
<tr><td colspan="6">[redacted]</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					[redacted]

• MK-1439A(도라비린/3TC/TDF 고정용량복합제)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
음식물영향					
[MK-1439A-P029-00] 건강한 지원자를 대상으로 Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate의 생체이용률을 공복 투여와 식후 투여 간 비교					
1상	MK-1439-P029-00	한 기간에는 공복 상태에서 DOR/3TC/TDF FMI를 투여했다. 다른 한 기간에는 고지방 식사 후 DOR/3TC/TDF FMI를 투여했다. 두 기간 사이에 7일의 체외배출기를 두었다.	건강	14명	표 2.7.1: 18 식후 투여와 공복 투여 간 비교한 Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate FMI 의 상대 생체이용률 AUC0-inf / Cmax / C24 Comparison / Compound (Dose [mg]) / N / GMR (90% CI) / GMR(90% CI) / GMR (90% CI) Fed/Fasted / DOR (100 mg) / 14 / 1.10 (1.01, 1.20) / 0.95 (0.80, 1.12) / 1.26 (1.13, 1.41) Fed/Fasted / 3TC (300 mg) / 14 / 0.93 (0.84, 1.03) / 0.81 (0.65, 1.01) / NC† Fed/Fasted / TDF* (300 mg) / 14 / 1.27 (1.17, 1.37) / 0.88 (0.74, 1.04) / NC† † NC = not calculated; * PK parameters represent plasma tenofovir concentrations DOR/3TC/TDF를 식후에 투여했을 때 DOR의 AUC0-inf와 C24가 각각 10%와 26% 증가하고 Cmax에는 유의한 영향이 없었다(5% 감소). 식후 투여 시 C24가 증가한 것은 경미한 Tmax 지연 때문일 것으로 짐작된다. 3TC의 경우는 AUC0-inf와 Cmax가 각각 7%와 19% 감소한 반면, tenofovir의 경우는 AUC0-inf가 27% 증가하고 Cmax가 12% 감소했다.
BA study					
[redacted]					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>[redacted]</td><td></td><td></td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-026-00] 건강한 지원자에게 공복 상태에서 투여한 Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate의 상대 생체이용률</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-026-00</td><td>한 기간에는 DOR/3TC/TDF FMI 정제를 투여하였다. 다른 한 기간에는 각 단일성분 정제로서 DOR (PMF OCT), VIREAD®을 병용투여했다. 두 기간 사이에 7일의 체외 배출기를 두었다.
(tenofovir disoproxil fumarate 245mg, EPIVIR 300mg)</td><td>건강</td><td>24명</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>AUC_{0-inf}</th><th>C_{max}</th><th>C_{24}</th></tr>
<tr><th>comparison</th><th>dose(mg)</th><th>N</th><th colspan="3">GMR(90% CI)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">FDC (DOR/3TC/TDF)/각 성분 병용투여</td><td>DOR 100mg</td><td>24</td><td>1.01 (0.94, 1.08)</td><td>0.99 (0.91, 1.09)</td><td>1.02 (0.94, 1.12)</td></tr>
<tr><td>3TC 300mg</td><td>24</td><td>1.04 (1.00, 1.09)</td><td>1.00 (0.91, 1.09)</td><td>NC</td></tr>
<tr><td>TDF 245mg</td><td>24</td><td>0.98 (0.93, 1.03)</td><td>0.87 (0.78, 0.97)</td><td>NC</td></tr>
</table>
1. MK-1439A FDC정제 단독투여 또는 MK-1439를 라미부딘 300 mg정, 테노포비어 디소프록실 245 mg정과 병용투여한 후에 관찰된 MK-1439의 혈장 AUC와 C는 서로 유사하였다.
2. MK-1439A FDC정제 단독투여 또는 라미부딘을 MK-1439 100 mg정, 테노포비어 디소프록실 245 mg정과 병용투여한 후에 관찰된 라미부딘의 혈장 AUC와 C는 서로 유사하였다.
3. MK-1439A FDC정제 단독투여 또는 테노포비어를 MK-1439 100 mg정, 라미부딘 300 mg정과 병용투여한 후에 관찰된 테노포비어의 혈장 AUC와 C는 전반적으로 서로 유사하였다.
</td></tr>
</table>

· 제형 개발(DOR, DOR/3TC/TDF)

DOR은 생물약제학 분류 시스템(Biopharmaceutics Classification System, BCS) Class II 물질(저용해도/고투과도)로서, 무정형 고형 분산체 기반 정제 제형으로 제조된다. DOR의 2가지 주요 제형인 **목적부합(fit-for-purpose, FFP) 경구용 압착정제(oral compressed tablet, OCT)**와 **시판 전 제형(pre-market formulation, PMF) OCT** 모두 [redacted] 둘 다 임상개발 프로그램에서 사용되었다. FFP OCT와 PMF OCT 사이의 차이는 최소한도였고 DOR의 생체이용률에 영향을 줄 것으로 예상되지 않았다.

FMI는 필름코팅을 제외한 나머지 모든 부분이 제3상 임상시험(P018)에서 사용된 PMF OCT와 동일한 필름코팅정(film-coated tablet, FCT)이다. 생물학적 동등성 임상시험 1건(P039) [Sec. 2.7.1.2.1.1.1]에서 PMF OCT와 시판용 FMI FCT가 생물학적으로 동등한 것으로 확립되었다.

[redacted]

3TC와 TDF의 BCS 분류는 문헌에 자세히 상술되어 있다. TDF는 BCS Class III 물질(고용해도/저투과도)로 널리 인정된다[Ref. 5.4: 04668S]. 3TC 역시 용해도가 높지만 투과도 특성은 상대적으로 불명확하며 3TC의 생체이용률은 80-86% 사이로 보고된다[Ref. 5.4: 04P95N], [Ref. 5.4: 04N7XT]. 보수적인 관점에서는 3TC가 BCS III 물질로 분류되지만, 생체이용률은 투과도의 제한을 받지 않는 것으로 보인다[Ref. 5.4: 03RL4N].

DOR/3TC/TDF를 이용하여 생물약제학 임상시험 2건(P026 [Sec. 2.7.1.2.1.2.1] 및 P029 [Sec. 2.7.1.2.2.1.2])이 수행되었다.

- 상대 생체이용률 임상시험(P026)에서는 FMI인 DOR/3TC/TDF의 구성성분 DOR, 3TC, TDF의 PK가 각 개별 약제 병용투여 시 관찰된 것과 비슷했다.
- 또한, 3TC와 TDF를 DOR 100 mg과 함께 또는 DOR 없이 병용투여한 후 DOR, 3TC, 테노포비르의 PK를 평가한 구성성분들 간 상호작용 임상시험(P038)에서는 DOR과 3TC 및 TDF 병용투여가 DOR, 3TC, 또는 테노포비르의 PK에 의미 있는 영향을 주지 않았다[Sec. 2.7.2.2.3.1.8].

따라서 DOR/3TC/TDF 투여 후 확립된 DOR의 임상약리학, 안전성, 유효성 프로파일을 DOR 단일성분 정제에 적용하거나 적용하는 것이 가능하다. 그 반대로 DOR 단일성분 정제의 임상약리학, 안전성, 유효성 프로파일을 DOR/3TC/TDF에도 적용할 수 있다.

· 생체이용률

100 µg 미세용량을 정맥투여했을 때(P044)와 OCT와 FMI 간 생물학적 동등성 확인을 위한 임상시험에서 FMI를 경구투여했을 때(P039)의 PK 데이터를 이용하여 집단 PK 모델 기반 분석을 통해 DOR 100 mg FMI 정제의 절대 경구 생체이용률을 추정하였다. DOR 100 mg FMI 정제의 **절대 경구 생체이용률은 약 64%**이다[Sec. 2.7.1.3.1].

· 음식물 영향

건강한 지원자 대상의 확증적 음식의 영향 임상시험들(DOR OCT의 경우 P037, DOR/3TC/TDF FMI의 경우 P029)에서 DOR OCT와 DOR/3TC/TDF FMI의 PK에 표준 고지방 식사가 미치는 영향을 공식적으로 평가하였다[Ref. 5.3.1.1: P029, P037]. P037에서는 DOR의 PK에 음식이 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 입증되었고 제3상 임상시험들에서도 DOR 정제가 식사와 무관하게 투여되었다. 이에 근거할 때 DOR 정제는 음식과 무관하게 투여할 수 있다. P029에서는 DOR/3TC/TDF 제형으로 투여한 DOR, 3TC, 테노포비르의 PK에 음식이 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 입증되었고 제3상 임상시험들에서도 DOR/3TC/TDF가 식사와 무관하게 투여되었다. 이에 근거할 때 DOR/3TC/TDF는 **음식과 무관하게 투여할 수 있다**[Sec. 2.7.1.3.3].

표 2.7.1: 21 DOR 정제 또는 Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 투여 후 각 구성약물의 PK에 음식이 미치는 영향

Protocol	Comparison	Compound (Dose [mg])	N	AUC0-inf GMR (90% CI)	Cmax GMR (90% CI)	C24 GMR (90% CI)
P001	Fed/Fasted	DOR OCT (50 mg)	6	1.33 (1.07, 1.65)	0.95 (0.74, 1.23)	1.56 (1.22, 2.01)
P037	Fed/Fasted	DOR OCT (100 mg)	14	1.16 (1.06, 1.26)	1.03 (0.89, 1.19)	1.36 (1.19, 1.55)
P029[1]	Fed/Fasted	DOR (100 mg)	14	1.10 (1.01, 1.20)	0.95 (0.80, 1.12)	1.26 (1.13, 1.41)
		3TC (300 mg)		0.93 (0.84, 1.03)	0.81 (0.65, 1.01)	NC[†]
		TDF* (300 mg)		1.27 (1.17, 1.37)	0.88 (0.74, 1.04)	NC[†]

[1] Dosed as FMI DOR/3TC/TDF; [†]NC = not calculated; * PK parameters represent plasma tenofovir concentrations

· 위산 감소시키는 약제의 영향

DOR의 용해도는 pH에 의존적이지 않다[Sec. 2.7.1.1.2.1]. 위산 조절제, 즉 제산제(수산화알루미늄, 수산화마그네슘, 시메티콘 함유 경구 현탁액)나 프로톤 펌프 저해제(pantoprazole)가 공존할 때 DOR 정제의 PK 성능을 평가하였다(P042) [Sec. 2.7.2.2.3.1.7], [Sec. 2.7.2.3.1.1.6]. 이 임상시험에서는, pH 비의존적 용해도와 일치하게, DOR을 제산제나 antoprazole과 병용투여했을 때 DOR 단독투여 시와 비교하여 DOR의 최저 농도(16% 감소)와 노출량(AUC감소)에 경미한 변화만 있었다. 이 변화는 DOR PK의 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 안전하게 들며[Sec. 2.7.2.1.5.4] 임상적으로 의미 있지 않다. 다양한 위 pH 조건에서 DOR이 평가되었으므로 pH를 변화시키는 약물을 병용하지 않을 때(pH <2), 제산제를 병용할 때(pH 약 3), pantoprazole을 병용할 때(pH 약 3-5)[Ref. 5.4: 043X96], DOR 노출에 대한 의미 있는 영향이 없다는 점은 위산을 감소시키는 약제가 위 pH를 변화시켜도 DOR 흡수가 달라지지 않을 것임을 뒷받침한다. 따라서 DOR은 **위 pH를 조정하는 약물과 함께 제한 없이 사용할 수 있다**.

6.4. 임상약리시험

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

- MK-1439(도라비린 단일제)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[MK-1439-P001V01] Doravirine (MK-1439)의 안전성과 약물동태학을 평가하고 doravirine 다회투여가 미다졸람에 미치는 효과를 평가하기 위한 단회 및 다회 투여 임상시험 A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-1439 and to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-1439 on Midazolam					
1상	MK-1439-001	part I: 6, 12, 25, 50, 100, 150, 300, 450mg part II: 30, 60, 120, 240mg, 2mg midazolam part III: 50, 300mg part I: 각 6명	건강	96	① AUC, Cmax 선형적 증가. 6~150 mg 범위에 걸쳐 단회투여 시, MK-1439 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 값은 대략적으로 용량 비례하게 증가하였고, 150 mg 이상에서는 용량 비례적인 것보다 약간 적게 증가하였다. ② 50mg 음식물영향은 Geometric mean ratio(fed/fasted)가 $AUC_{0-\infty}$

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
		part II: 각 6명 midazolam 10명 part III: 각 6명			1.33(1.07~1.65), C_{max} 0.95(0.74~1.23), C_{24hr} 1.56(1.21~2.01). MK-1439를 50 mg 용량에서 고지방식과 함께 투여 시, $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{24hr} 값은 각각 33% 및 56%까지 증가한 반면, C_{max}는 대체로 변하지 않았다. 이러한 음식 영향은 임상적으로 유의한 것으로 보이지 않는다. ③ 임상시험에서, 미다졸람 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}는 MK-1439와의 병용투여시나 MK-1439를 투여하지 않은 경우나 대체로 유사하였다. 미다졸람은 민감한 CYP3A4 기질이므로, 이러한 결과는 MK-1439가 유의한 CYP3A4 대사 억제제나 유도제가 아님을 나타내며, in vitro 데이터와 일치한다.
[MK-1439-006] Doravirine (MK-1439)의 안전성, 내약성 및 약물동태학을 평가하기 위한 단회 및 다회 투여 임상시험 An Assessment of Single and Multiple Supratherapeutic Doses of MK-1439					
1상	MK-1439-006	A: 600mg 단회 ->800mg 단회 ->450mg 10일 qd B: 1000mg 단회 ->1200mg 단회 ->750mg 10일 qd	건강	16명	단회투여에 대한 예비 PK 데이터는 건강한 남성 지원자에게 MK-1439를 경구투여시, 중간 Tmax 값이 투여 1~5시간 후로 신속히 흡수됨을 나타내었다. 혈장 농도는 평균 말단 소실 반감기 값의 범위가 11~18시간으로 monoexponential 방식으로 감소되었다. **1200mg까지 내약성 있음.**
[MK-1439-P008] MK-1439의 흡수, 대사, 배설 및 물질 균형(mass balance)을 연구하기 위한 임상시험 A Study to Investigate the Absorption, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of MK-1439					
1상	MK-1439-P008	351mg(~211 µCi) [^{14}C] MK-1439 단회투여	건강	6명	75%는 대사 미변화체로 존재. major metabolite는 M9(oxidative product. 12.9%). 대부분 feces로 배출됨(90.4%). 신배설은 미미한 소실 경로임이 나타났다.
[redacted]					
[redacted]					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

· ADME (임상) 요약

단일성분 제제나 DOR/3TC/TDF로서 DOR의 PK는 건강한 지원자를 대상으로 자세히 평가되었다.

- 단회 경구투여 후 DOR은 신속하게 흡수되어 투여 후 최고 혈장 농도 도달 시간(Tmax) 중앙값이 2시간이다.
- DOR의 혈장 농도는 일상성(monophasic) 양상으로 감소한다.
- DOR의 최종 반감기(t1/2)는 15시간이어서 1일 1회 투여가 적합하다.
- 3TC와 TDF의 t1/2도 이와 비슷하므로, 투여 영구중단 시 DOR의 PK 꼬리가 길게 남아 DOR에 대한 내성이 생길 위험이 최소화된다. 1일 1회 투여 시 전반적으로 제2일에 정상상태에 도달하며 AUC0-24max24의 축적비는 1.2-1.4 정도이다. 약물 축적과 정상상태 도달 시간은 DOR 단회투여 PK와 일치하므로, DOR의 PK는 시간에 의존적이지 않다.
- DOR의 노출량과 Cmax는 용량 비례성에 못 미치는 양상으로 증가한다. 집단 PK 분석에 의하면, HIV-1 감염 환자에게 100 mg 1일 1회 투여 후 DOR의 정상상태 AUC_{0-24}, AUC_{24}, AUC_{max}가 각각 37.8 μM•hr (%CV: 29.2%), 930 nM (%CV: 63.1%), 2.26 μM (%CV: 18.5%)이다. DOR의 PK 편차는 중간 정도이다.
- DOR은 주로 CYP3A에 의한 산화적 대사를 통해 소실된다. 모약물의 뇨나 담즙을 통한 배설은 미미하다. DOR의 PK 프로파일과 ADME 프로파일은 [Sec. 2.7.2.1.3.1]에 요약 제시되어 있다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• MK-1439(도라비린 단일제)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
A Relative Bioavailability Study to Compare the Pharmacokinetics of MK-1439(100mg) in Male					

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">and Female Subjects and Healthy Elderly and Young Adult Subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-009</td><td>65세 이상의 고령 환자와 젊은 환자간 BA 비교
-12명 남자, 고령
-12명 여자, 고령
-12명 남자, 젊음
-12명 여자, 젊음
(고령: 65세 이상 80세 미만)
(젊음: 18세 이상 50세 미만)</td><td>건강</td><td>48명</td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="3">(Female / Male)</th></tr>
<tr><th>GMR (%)</th><th>90% CI</th><th>rMSE</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$*(μM·hr)</td><td>119.95</td><td>[102.86, 139.88]</td><td>0.288</td></tr>
<tr><td>C_{max}*(nM)</td><td>141.84</td><td>[122.76, 163.87]</td><td>0.275</td></tr>
<tr><td>C_{24hr}*(nM)</td><td>101.72</td><td>[83.63, 123.72]</td><td>0.373</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="4">(Elderly Male / Young Male)</th></tr>
<tr><th>GMR (%)</th><th>90% CI</th><th>p-value</th><th>rMSE</th></tr>
<tr><td>85.35</td><td>[66.51, 109.53]</td><td>0.2909</td><td>0.291</td></tr>
<tr><td>91.83</td><td>[72.95, 115.59]</td><td>0.5360</td><td>0.273</td></tr>
<tr><td>81.20</td><td>[59.15, 111.47]</td><td>0.2747</td><td>0.376</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="4">(Elderly Female / Young Female)</th></tr>
<tr><th>GMR (%)</th><th>90% CI</th><th>p-value</th><th>rMSE</th></tr>
<tr><td>96.98</td><td>[79.35, 118.52]</td><td>0.7979</td><td>0.291</td></tr>
<tr><td>118.05</td><td>[97.82, 142.45]</td><td>0.1449</td><td>0.273</td></tr>
<tr><td>93.79</td><td>[72.41, 121.47]</td><td>0.6782</td><td>0.376</td></tr>
</table>
=> 연령, 성별이 MK-1439의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-019] MK-1439의 약물동태학(PK)에 간 장애가 미치는 영향을 연구하기 위한 공개-라벨, 2개 파트, 단회 투여 임상시험

A study to compare the pharmacokinetics of MK-1439(100mg) in subjects with hepatic insufficiency to healthy matched control subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-019</td><td>경증~중등증 간장애 대상자들과 정상 간기능 대상자 비교
-중등증 8명
-정상 8명</td><td>건강/간장애</td><td>16명</td><td>간장애환자
- mild hepatic impairment: not assessed
- moderate hepatic impairment(Child-pugh scale 7-9점): healthy와 similar한 약동학 parameter 보인다.
<table>
<tr><th rowspan="2">MK-1439 PK 파라미터</th><th colspan="3">중등도 간 장애/건강한 시험대상자</th></tr>
<tr><th>GMR</th><th>90% CI</th><th>rMSE†</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$‡ (μM•hr)</td><td>0.99</td><td>(0.72, 1.35)</td><td>0.329</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-24}‡ (μM•hr)</td><td>0.93</td><td>(0.74, 1.18)</td><td>0.251</td></tr>
<tr><td>C_{max}‡ (nM)</td><td>0.90</td><td>(0.66, 1.24)</td><td>0.338</td></tr>
<tr><td>C_{24}‡ (nM)</td><td>0.99</td><td>(0.74, 1.33)</td><td>0.310</td></tr>
<tr><td>CL/F§ (L/hr)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Vz/F§ (L)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>T_{max}ǁ (hr)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>겉보기 말단 $t_{½}$§ (hr)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
=> 중등도의 간기능 장애는 MK-1439의 PK에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-051] 중증 신 장애가 있는 시험대상자에서 MK-1439 (Doravirine)의 약물동태학을 평가하기 위한 공개-라벨, 단회 투여 임상시험</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">[redacted]</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-051</td><td>중증 신장애 대상자들과 정상 신기능 대상자 비교
-중증 8명
-정상 8명</td><td>건강/신장애</td><td>16명</td><td>1. 중증 신 장애가 doravirine 100 mg의 PK에 미치는 효과는 미미하였고 임상적으로 유의하지 않았다. 특히, doravirine의 AUC와 C는 건강한 대조군보다 중증 신 장애가 있는 시험대상자군에서 더 높았고 두 파라미터의 GMR(90%CI)은 각각 1.43 (1.00, 2.04)와 1.38 (0.99, 1.92)이었다.
또한 중증 신 장애가 있는 시험대상자에서 doravirine의 C는 건강한 대조군보다 경미하게 낮았으며 GMR(90%CI)은 0.83 (0.61, 1.15)이었다.
2. Doravirine 100 mg을 중증 신 장애가 있는 남성 및 여성 시험대상자와 이에 대응하는 건강한 대조군에 경구로 단회 투여한 결과, 전반적으로 양호한 내약성이 관찰되었다.
<table>
<tr><th rowspan="2">약물동태학 파라미터</th><th rowspan="2">N</th><th colspan="3">중증 신 장애/대응하는 건강한 대조군</th></tr>
<tr><th>GMR</th><th>90% CI</th><th>rMSE†</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$‡ (μM•hr)</td><td>8</td><td>1.43</td><td>(1.00, 2.04)</td><td>0.398</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-last}§ (μM•hr)</td><td>8</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (nM)</td><td>8</td><td>0.83</td><td>(0.61, 1.15)</td><td>0.354</td></tr>
<tr><td>C_{24}‡ (nM)</td><td>8</td><td>1.38</td><td>(0.99, 1.92)</td><td>0.367</td></tr>
<tr><td>T_{max}¶ (hr)</td><td>8</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>겉보기말단 $t_{1/2}$§(hr)</td><td>8</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CL/F# (L/hr)</td><td>8</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Vz/F§ (L)</td><td>8</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

· 내인적 인자

연령, 성별, 인종, 체중, BMI, 경증/중등증 간장애에 따른 DOR/3TC/TDF의 용량 조정은 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 추정치가 50 mL/min보다 느린 환자에게는 3TC와 TDF 모두 용량 조정이 요구되므로[Sec. 2.7.2.3.2.1], [Sec. 2.7.2.3.1.3] 이 환자 집단에게는 DOR/3TC/TDF를 사용해서는 안 된다.

· 신장애

DOR의 신장 배설은 최소한도로, 투여 용량의 6%만이 모약물 형태로 뇨 배설된다. 심층적 제1상 임상시험 1건(P051)에서 중증 신장애(투석을 실시하지는 않는 eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) 환자와 건강한 지원자를 대상으로 DOR의 PK를 평가하였다[Sec. 2.7.2.2.2.3]. 또한, DOR의 집단 PK 분석에 의하면, eGFR이 DOR의 PK에 영향을 주는 유의한 공변량이 아니었다. 중증 신장애 환자에게 투여 시 관찰된 DOR PK의 변화가 임상적 한계 (0.6, 3.0) 범위 안에 들었으므로, 경증, 중등증, 중증 신장애를 동반한 HIV-1 감염 환자에게 DOR의 용량 조정은 필요하지 않다.

· 간장애

중등증 간장애 환자(CP-B 점수 7-9)와 건강한 지원자를 대상으로(P019) DOR의 PK를 평가하였다[Sec. 2.7.2.2.2.2]. 중등증 간장애 환자로부터 관찰된 DOR PK의 변화가 임상적 한계 (0.6, 3.0) 범위 안에 들었으므로, 경증 내지 중등증 간장애를 동반한 HIV-1 감염 환자에게 DOR의 용량 조정은 필요하지 않다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
구성약물간 상호작용					
[MK-1439A-P038V01] 공복 상태에서 건강한 지원자에게 투여한 MK-1439A 성분들 간 상호작용 임상시험 A Component Interaction Study of MK-1439A in Healthy Subjects under Fasting Conditions					
1상	MK-1439-P038V01	Open label, randomized, three period, crossover MK-1439 100mg / Epivir® 300mg (Lamivudine) / Viread® 245mg (Tenofovir disoproxil as fumarate) SD	건강	15명	DOR만 단독으로 또는 3TC와 TDF만 투여시와 비교하여 3TC와 TDF를 DOR과 병용투여하는 것이 어느 약물성분의 노출량이나 Cmax에도 임상적으로 의미있는 영향을 주지 않았다. DOR과 3TC의 AUC0-inf와 Cmax에 대한 GMR의 90% CI 그리고 DOR C24에 대한 GMR의 90% CI가 **생물학적 동등성 범위 안에 들었다.** TDF의 AUC0-inf와 Cmax에 대한 GMR의 90% CI는 생물학적동등성 범위를 아슬아슬하게 빗겨갔다 (AUC0-inf 의 90% CI 0.97-1.28, Cmax 의 90% CI 0.96-1.42). 하지만 변화량은 임상적으로 의미 있는 것으로 여겨지지 않았다. 따라서 각 구성약물의 임상약리학 프로파일을 DOR/3TC/TDF에 그대로 적용할 수 있다.
[MK-1439-P002] Ritonavir 다회투여가 Doravirine (MK-1439)의 단회투여 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 임상시험 A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Ritonavir on the Single Dose Pharmacokinetics of MK-1439					
1상	MK-1439-P002	리토나비르와 상호작용 10주, MK-1439 50mg	건강	8명	MK-1439는 in vitro에서 CYP3A4에 의해 대사되며, 임상 상호작용시험은 이것이 주요 소실경로임을 나타낸다. Ritonavir 100 mg bid 다회 투여 중에 doravirine 50 mg을 단회 병용투여한 결과, doravirine의 혈장 C는 대략 2.9배 증가하였다. Doravirine의 AUC와 C도 각각 3.5배와 1.3배 증가하였다.
[MK-1439-P003] Tenofovir 다회 투여가 MK-1439 단회 투여 후의 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 임상시험 A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Tenofovir on the Single-Dose					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
Pharmacokinetics of MK-1439					
1상	MK-1439-P003	테노포비르와 상호작용 9주, MK-1439 100mg	건강	8명	results are consistent with low potential of tenofovir to be a perpetrator of CYP-mediated drug-drug interactions. 테노포비르(반복투여)와의 병용투여시에는 MK-1439(단회투여)의 혈장 PK에 대해 임상적으로 의미 있는 효과를 미치지 않았다.
[MK-1439-P010] 건강한 시험대상자에서 Ketoconazole 경구 다회투여가 MK-1439의 단회투여 약물동태학에 미치는 효과를 측정하기 위한 임상시험 A Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of Ketoconazole on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-1439 in Healthy Subjects					
1상	MK-1439-P010	케토코나졸과의 상호작용 10일, MK-1439 100mg	건강	10명	MK-1439(100mg)와 케토코나졸(400mg, 10일간 qd) 병용투여 시 MK-1439 PK에 대해 유사한 작용이 관찰되었다. 케토코나졸도 **P-gp** 운반체의 강력한 억제제이다. 케토코나졸과의 병용투여 후, MK-1439 C24hr, AUC0-∞, 말단 반감기 t1/2에서는 CYP3A4 대사 억제와 일치하는 유의한 상승이 관찰된 반면, Cmax에 대한 적은 영향(~25% 증가)은 MK-1439의 생체이용률 및 흡수에 대한 영향이 제한적임을 나타낸다. 그러므로 MK-1439 PK는 P-gp 억제에 의한 작용과의 개연성이 낮다. • 다회 투여 중인 ketoconazole 400 mg에 MK-1439 100 mg을 단회 병용투여한 결과, MK-1439의 혈장 AUC는 약 3배 증가하였다. MK-1439 AUC의 GMR (MK-1439+ ketoconazole/MK-1439 단독)과 90% CI는 3.06 (2.85, 3.29)이었다. • MK-1439 단회 경구투여는 건강한 남성 및 여성 시험대상자에 단독으로 실시하거나 다회 투여중인 ketoconazole에 병용으로 실시한 후에 전반적으로 양호한 내약성을 보였다.
[MK-1439-P011V01] 건강한 성인 시험대상자에서 Rifampin 단회 및 다회 투여가 MK-1439의 단회 투여 약물동태학에 미치는 효과를 측정하기 위한 임상시험 A Study to Assess the Effects of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Single-Dose Pharmacokinetics of MK-1439 in Healthy Adult Subjects					
1상	MK-1439-P011	리팜핀과의 상호작용 12주, MK-1439 100mg	건강	11명	• Rifampin 단회 투여와 MK-1439를 병용투여한 결과, MK-1439의 C는 약 40% 증가하였으나 MK-1439의 AUC와 C에는 임상적으로 유의한 효과가 관찰되지 않았으며 이는 **MK-1439가 OATP1B1과 OATP1B3** 흡수 수송체들의 약한 기질이거나 장관 벽에서 **P-gp**에 대한 약한 억제가 발생함을 시사한다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					OATP1B1과 OATP1B3를 조절하는 것이 MK-1439의 PK에 임상적으로 의미 있는 효과를 미칠 가능성은 낮다. Rifampin 다회 투여 중에 MK-1439를 단회 병용투여한 결과, MK-1439의 PK에 유의한 감소가 발생하였고 이는 CYP3A4 유도에 기인하는 것으로 보인다. • 다회 투여 중인 rifampin에 MK-1439를 병용한 결과, MK-1439의 AUC와 C는 각각 88%와 97% 감소하였고 이는 MK-1439가 민감도 높은 CYP3A4 기질임을 확인해 준다. • 다회 투여 중인 rifampin에 MKM-1439 100 mg을 병용한 결과, C은 54 nM보다 낮았으므로 rifampin 또는 다른 강력한 CYP3A4 유도약물을 만성적으로 병용투여하면 MK-1439의 임상적 유효성이 저하될 수 있음이 시사된다.
[MK-1439-P012] 건강한 성인 여성 시험대상자에서 MK-1439 다회 경구투여가 경구용 피임약(Ethinyl Estradiol & Levonorgestrel)의 단회투여 약물동태학에 미치는 효과를 측정하기 위한 임상시험 A Study to Assess the Effects of Multiple Oral Doses of MK-1439 on the Single-Dose Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive (Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel) in Healthy Adult Female Subjects					
1상	MK-1439-P012	경구용 피임약과의 상호작용 14일, MK-1439 100mg	건강	20명	MK-1439는 경구용 피임약 Nordette®-28 (0.03mg EE/0.15 mg LNG)성분의 PK에 영향을 미치지 않았다.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">Nordette®-28 + MK-1439/ Nordette®-28 단독</th></tr>
<tr><th>Ethinyl Estradiol 약물동태학 파라미터</th><th>N</th><th>GMR</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$† (pg•hr/mL)</td><td>20</td><td>0.98</td><td>(0.94, 1.03)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-last}† (pg•hr/mL)</td><td>20</td><td>0.98</td><td>(0.94, 1.03)</td></tr>
<tr><td>Cmax† (pg/mL)</td><td>20</td><td>0.83</td><td>(0.80, 0.87)</td></tr>
<tr><td>Tmax‡ (hr)</td><td>20</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>겉보기말단 t½§ (hr)</td><td>20</td><td></td><td></td></tr>
<tr><th>Levonorgestrel 약물동태학 파라미터</th><th>N</th><th>GMR</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$† (ng•hr/mL)</td><td>20</td><td>1.21</td><td>(1.14, 1.28)</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-last}† (ng•hr/mL)</td><td>20</td><td>1.15</td><td>(1.10, 1.21)</td></tr>
<tr><td>C_{max}† (ng/mL)</td><td>20</td><td>0.96</td><td>(0.88, 1.05)</td></tr>
<tr><td>Tmax‡ (hr)</td><td>20</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>겉보기말단 t½§ (hr)</td><td>20</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P016-00] MK-1439와 Dolutegravir의 정상 상태 상호작용 연구를 위한 2개 방식 임상시험

A 2-way Steady State Interaction Study of MK-1439 and Dolutegravir</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-P016-00</td><td>돌루테그라비르와의 상호작용 7일, MK-1439 200mg</td><td>건강</td><td>12명</td><td>7일 동안 dolutegravir 50 mg과 MK-1439 200 mg 반복투여를 각각 따로 및 병용투여한 약물상호작용시험에서, 병용투여는 MK-1439의 PK에 영향을 미치지 않았다. 하지만 병용투여 시 dolutegravir C_{max} 및 AUC는 30-40% 증가를 보였다. 임상적으로 유의한 것은 아니지만, 이러한 데이터는 MK-1439 투여가 dolutegravir 흡수에 대해 약간의 증가를 야기함을 나타낸다. Dolutegravir는 BCRP 기질이며, 이러한 작용은 MK-1439의 BCRP 억제에 의해 매개될 것이다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P035-02] 건강한 시험대상에서 Rifabutin 다회투여가 Doravirine (MK-1439)의 단회투여 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 임상시험

A study to evaluate the effect of multiple doses of rifabutin on the single-dose MK-1439 PK in healthy subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-P035 (2015-3732)</td><td>리파부틴과의 상호작용 14일, MK-1439 100mg</td><td>건강</td><td>18명</td><td>1. Doravirine을 rifabutin과 다회 병용투여한 후의 PK를 doravirine 단독투여 PK와 비교한 결과, AUC는 50% 감소하고 C는 68% 감소하였다. Doravirine의 C는 rifabutin과의 다회 병용투여와 doravirine 단독투여에서 서로 유사하였다.
2. Doravirine 단독투여 및 rifabutin과의</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>다회 병용투여는 전반적으로 양호한 내약성을 보였다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P036-00] 건강한 시험대상자에서 정상 상태의 MK-1439가 Atorvastatin의 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 임상시험

A study to evaluate the effect of MK-1439 at steady-state on the pharmacokinetics of atorvastatin after a single-dose in healthy subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439
-P036-00</td><td>아토르바스타틴과의 상호작용
MK-1439 100mg</td><td>건강</td><td>16명</td><td>1. 정상 상태의 MK-1439와 단회 병용투여한 atorvastatin의 AUC와 C는 단독투여한 atorvastatin 결과와 유사하다.

2. 이 시험의 시험대상자에 atorvastatin 20mg 정제를 단독투여하고 정상 상태의 MK-1439 100mg과 atorvastatin 20mg을 병용투여한 결과, 전반적으로 양호한 내약성이 관찰되었다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P042-01] 건강한 시험대상자에서 알루미늄 및 마그네슘-함유 제산제와 프로톤펌프 저해제가 Doravirine (MK-1439)의 단회투여 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439
-P042-01</td><td>pantoprazole 다회투여
vs DOR 100mg 단회투여

A: DOR 100mg 단회
B: DOR 100mg + $AlOH_3$ 1600mg, $MgOH_2$ 1600mg, simethicone 160mg 단회
C: pantoprazole 40mg -> 5일째 DOR 100mg 단회</td><td>건강</td><td>14명</td><td>
<table>
<tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>M
Pa
MK-1439 100 mg 정제+ Pantoprazole 40 mg 정제 QD (Day 5) / MK-1439 100 mg 정제
GMR</th><th>GMR 에 대한 90% CI</th><th>유사 시험대상자-내 % CV‡</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0-\infty}$ (hr·μM)†</td><td>13</td><td>0.83</td><td>(0.76 , 0.91)</td><td>12.5</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-last}}$ (hr·μM)†</td><td>13</td><td>0.84</td><td>(0.77 , 0.91)</td><td>12.3</td></tr>
<tr><td>C_{max} (nM)†</td><td>13</td><td>0.88</td><td>(0.76 , 1.01)</td><td>20.3</td></tr>
<tr><td>C_{24} (nM)†</td><td>13</td><td>0.84</td><td>(0.77 , 0.92)</td><td>13.0</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)#</td><td>13</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$t^{1}/_{2}$ (hr)</td><td>13</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CL/F (L/hr)</td><td>13</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Vz/F (L)</td><td>13</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
1. Doravirine을 경구 현탁액 제산제와 병용투여한 결과, doravirine의 약물동태학에 임상적으로 의미 있는 효과는 관찰되지 않았다.
2. Doravirine을 pantoprazole 다회투여와 병용한 결과, doravirine의 약물동태학에 임상적으로 의미 있는 효과는 관찰되지 않았다.
3. MK-1439 (doravirine) 100 mg을 단독투여, 경구 현탁액 제산제와 병용투여, 또는 pantoprazole 다회투여와 병용투여한 결과, 이 시험에 참여한 시험대상자에서는 전반적으로 양호한 내약성이 관찰되었다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P045] MK-1439 (doravirine)이 Methadone의 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 다회투여 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439
-P045</td><td>제1일부터 제7일까지 일상적인 methadone 경구 유지요법을 실시하였다.</td><td>건강</td><td>14명</td><td>1. 안정적인 methadone 유지요법을 실시중인 시험대상자에 doravirine 100 mg을 QD 다회 투여하는 경우, methadone</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>제2일부터 제6일까지는 methadone 투여 직후에 DOR 100mg 경구 1일 1회 투여하였다.</td><td></td><td></td><td>의 PK에 임상적으로 의미 있는 효과는 발생하지 않는다
2. Methadone 다회투여는 doravirine의 PK에 임상적으로 의미 있는 효과를 미치지 않는다
3. Doravirine과 methadone 병용요법은 전반적으로 내약성이 양호하다</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P048-00] 건강한 시험대상자에서 MK-1439 (Doravirine) 다회투여가 Metformin의 약물동태학에 미치는 효과를 평가하기 위한 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-P048-00</td><td>치료 A는 metformin 1000mg 정제 (속방출형, IR)의 단회 경구투여

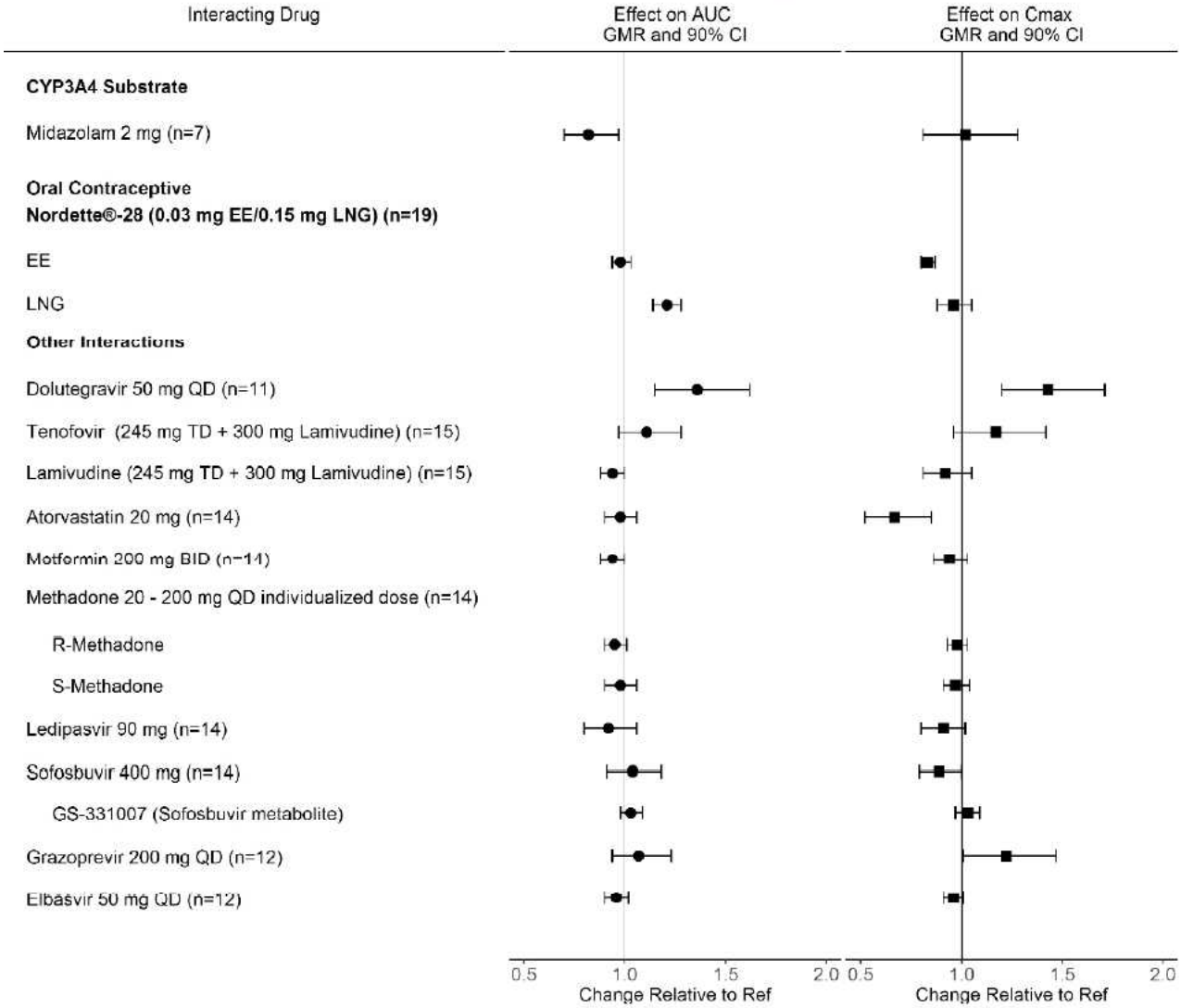
치료 B는 제1일-제7일 동안 DOR 100mg 정제를 QD 경구투여, 제5일에 metformin 1000mg을 단회 경구투여</td><td>건강</td><td>14명</td><td>1. MK-1439 100 mg 정제 (doravirine) 1일 1회 요법은 동시 투여된 metformin의 약물동태학에 임상적으로 의미 있는 효과를 미치지 않는다
2. Metformin 1000 mg 단회 단독투여 또는 다회투여 MK-1439 100 mg(doravirine)과 metformin 1000 mg 병용투여의 내약성은 전반적으로 양호하였다.
<table>
<tr><th></th><th>Met</th><th colspan="3">Metformin 1000 mg + MK-1439 100 mg QD / Metformin 1000 mg</th></tr>
<tr><th>PK 파라미터</th><th>N</th><th>GMR</th><th>GMR 에 대한 90% CI</th><th>Intra-Sbj % CV‡</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr·ng/mL)†</td><td>14</td><td>0.94</td><td>(0.88 , 1.00)</td><td>10.1</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}last}$ (hr·ng/mL)†</td><td>14</td><td>0.93</td><td>(0.87 , 1.00)</td><td>10.2</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)†</td><td>14</td><td>0.94</td><td>(0.86 , 1.03)</td><td>13.6</td></tr>
<tr><td>T_{max} (hr)#</td><td>14</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$t_{½}$ (hr)*</td><td>14</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CL/F (L/hr)*</td><td>14</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>V_z/F (L)*</td><td>14</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P050] MK-1439 (Doravirine)과 MK-8742+ MK-5172 (Elbasvir + Grazoprevir) 사이의 약물-약물 상호작용 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-P050</td><td>제1기간: D1-D5 DOR 100mg qd
제2기간: D1-D10 elvasvir 50mg+ grazoprevir 200mg qd
제3기간: D1-D5 DOR 100mg+ elbasvir 50mg+ grazoprevir 200mg qd</td><td>건강</td><td>12명</td><td>1) Doravirine 100 mg과 elbasvir 50 mg + grazoprevir 200 mg을 QD 다회 병용투여한 결과, doravirine의 AUC, C는 다소 증가하였고 증가율은 각각 56%, 41%, 61%였다. 그러나 이러한 상승은 임상적 유의성은 없는 것으로 판단되었다
2) Elbasvir 50 mg + grazoprevir 200 mg QD 투여와 doravirine 100 mg과 QD 다회 병용투여한 후, elbasvir와 grazoprevir 노출 (AUC은 doravirine 100 mg이 추가되지 않은 단회 병용투여 결과와 유사하였다.
3) Doravirine 100 mg과 elbasvir 50 mg + grazoprevir 200 mg을 QD 다회 병용투여한 결과, 건강한 성인 남성 및 여성 시험대상자에서 전반적으로 양호한 내약성을 보였다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P053] 건강한 성인 시험대상자에서 MK-1439 (Doravirine)와 Ledipasvir/Sofosbuvir 사</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
이의 약물동태학적 상호작용을 평가하기 위한 무작위배정, 공개-라벨, 3개 기간 교차투여 임상시험 A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of MK-1439 and to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-1439 on Midazolam					
1상	MK-1439-P053	제1일, doravirine 단독 투여, ledipasvir/sofosbuvir 단독투여 또는 doravirine/ledipasvir/sofosbuvir 병용투여 중 1가지를 무작위 방식으로 실시 Ledipasvir (투여 후 168 hr), sofosbuvir와 대사체인 GS-331007 (투여 후 120 hr), doravirine (투여 후 72 hr)의 PK를 규명하기 위해 혈액 검체를 연속적으로 수집하였다. 각 투여 사이에 14일의 체외배출기를 두었다.	건강	14일	1. Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg을 doravirine 100 mg과 경구 단회 병용투여한 후에 관찰된 ledipasvir, sofosbuvir, GS-331007 노출 (AUC은 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg 단독투여 결과와 유사하였다. 2. Ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg을 doravirine 100 mg과 경구 단회 병용투여한 결과, doravirine의 약물동태학에 작지만 임상적 의미는 없는 효과가 관찰되었다. 병용 투여 후에 doravirine의 AUC는 doravirine 단독투여에 비해 각각 15%, 11%, 24% 증가하였다. 3. 건강한 성인 남성 및 여성 시험대상자에 doravirine 100 mg과 ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg을 단회 경구 병용투여한 결과, 전반적으로 양호한 내약성이 관찰되었다.

· 약물-약물 상호작용(DDI)

약물-약물 상호작용 *in vitro* 연구와 임상시험의 데이터에 의하면, DOR은 모든 주요 CYP 아형의 기질 및 약물 수송체들을 포함해 병용투여 약물의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다[Sec. 2.7.2.2.3.2]. [그림 2.5: 2]는 DOR이 병용투여 약물의 AUC와 Cmax에 미치는 영향을 Forest 그래프로 요약한 것이다.

DOR 이 병용투여 약물의 AUC 와 C_{max}에 미치는 영향



- 임상시험에서 DOR을 강력한 CYP3A 저해제인 케토코나졸(P010)[Sec. 2.7.2.2.3.1.3] [그림 2.5: 3] 이나 리토나비르(P002)[Sec. 2.7.2.2.3.1.2.] [그림 2.5: 3]와 병용투여했을 때 DOR의 AUC가 약 3 배 증가했고 C에 대한 영향은 그보다는 작았다(25-40% 증가). 임상적 한계 (0.6, 3.0) 기준을 고려하면 이러한 증가는 임상적으로 의미 있다고 볼 수 없다[Sec. 2.7.2.1.5.4]. 중등도 CYP3A 저해제를 활용한 약물-약물 상호작용 임상시험은 1건도 수행되지 않았다. 하지만 중등도 CYP3A 저해제인 딜티아젬 및 베라파밀과 DOR 간 상호작용을 Simcyp으로 조사한 PBPK 시뮬레이션 분석에 의하면, 강력한 저해제가 AUC를 약 2배 증가시킨 것과 비교하면 중등도 CYP3A 저해제는 DOR의 PK에 보다 완만한 영향을 미칠 것으로 예측된다[Sec. 2.7.2.3.1.1.6]. 따라서, **중등도 CYP3A 저해제는 DOR의 노출을 임상적으로 의미 있게 증가시킬 가능성이 거의 없다.**
- 강력한 CYP3A 유도제나 중등도 CYP3A 유도제의 병용투여는 DOR의 혈장 농도를 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. 따라서 **리팜핀, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페니토인, 페노바르비탈, 제절초**와 같은 **강력한 CYP3A 유도제와 DOR의 병용투여는 금기이다.** 하지만 정도가 더 약한 유도제 리파부틴과 병용투여했을 때의 DOR 혈장 농도를 중첩시켜 투영한 비-모수적 분석에 의하면, DOR 100 mg 1일 2회(약 12시간 간격으로 투여)를 리파부틴과 병용투여할 때 정상상태에서 치료적 노출량이 유지

될 것으로 예상되었다(즉, 유도제 없이 DOR 100 mg 1일 1회만 투여 시 도달된 노출량과 비슷함) [Sec. 2.7.2.3.1.1.6].

DOR/3TC/TDF를 리파부틴과 병용투여하는 환자는 DOR의 혈장 농도를 임상적 한계 하한보다 높게 유지하기 위해 DOR/3TC/TDF 투여와 12시간 간격을 두고 DOR 단일성분 정제를 추가로 복용해야 한다.

- 중등도 CYP3A 유도제의 유도 크기는 개별 약물(예: EFV, 에트라비린, 네비라핀, 보센탄, 나프실린, 모다피닐)마다 차이가 있고 기질에 따라서도 달라지므로, 다른 CYP3A 유도제가 DOR의 PK에 미치는 영향을 예측하는 것은 쉽지 않다. 따라서 DOR이나 DOR/3TC/TDF를 리파부틴과 병용투여 시에 제안된 용량 조정 규칙을 DOR과 함께 사용될 수 있는 다른 중등도 저해제에 그대로 적용하기에는 무리가 있을 것이다.
- 리팜핀 단회투여가 OAT1B1 및 P-gp를 억제할 가능성이 있다. DOR과 리팜핀 간 약물-약물 상호작용을 평가한 임상시험(P011)에서는 리팜핀 단회투여가 DOR에 미치는 영향도 조사하였다[Sec. 2.7.2.2.3.1.4]. 단회 리팜핀 병용투여는 DOR의 Cmax에 작지 않지만 임상적으로 의미 없는 영향을 미쳤고 (약 40% 증가) DOR의 AUC에는 아무런 영향도 없었다[Sec. 2.7.2.2.3.1.4]. 이 결과는 DOR이 P-gp 기질임에도 DOR의 소장 유출에 대한 **P-gp의 관여가 최소한도**임을 시사한다. 또한, DOR의 높은 투과성과 *in vitro* OAT1B1 분석 결과와 일치하게, 이 결과는 OATP1B1 억제가 DOR의 PK를 의미 있게 변화시키지 않는다는 사실도 보여준다[그림 2.5: 3].
- DOR은 용량 조정 없이 **강력한 CYP3A 저해제나 중등도 CYP3A 저해제와 함께 투여**할 수 있다. OATP1B1을 억제하거나 P-gp를 조정하는 약물은 DOR의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 다른 CYP나 수송체를 조정하는 약물은 DOR의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

· 외인적 인자 요약

DOR/3TC/TDF는 HIV-1 감염 치료를 위한 완전한 하나의 처방이다. 따라서 이전 치료 경험이 없는 환자에게 DOR/3TC/TDF를 다른 HIV-1 항레트로바이러스제와 함께 사용해서는 안 된다. 그런 맥락에서 다른 항레트로바이러스제와의 약물-약물 상호작용 가능성에 관한 정보는 여기에 요약하지 않는다.

DOR 때문에, DOR/3TC/TDF를 **강력한 CYP3A 유도제와 병용투여하는 것은 금기**이며 중등도 유도제인 리파부틴과 병용투여할 때는 DOR/3TC/TDF 투여와 약 12시간 간격을 두고 DOR 100 mg 정제를 추가로 투여해야 한다. DOR이나 DOR/3TC/TDF와 함께 사용될 수 있는 다른 중등도 CYP3A 유도제가 DOR의 PK에 미치는 영향의 크기는 알려져 있지 않다.

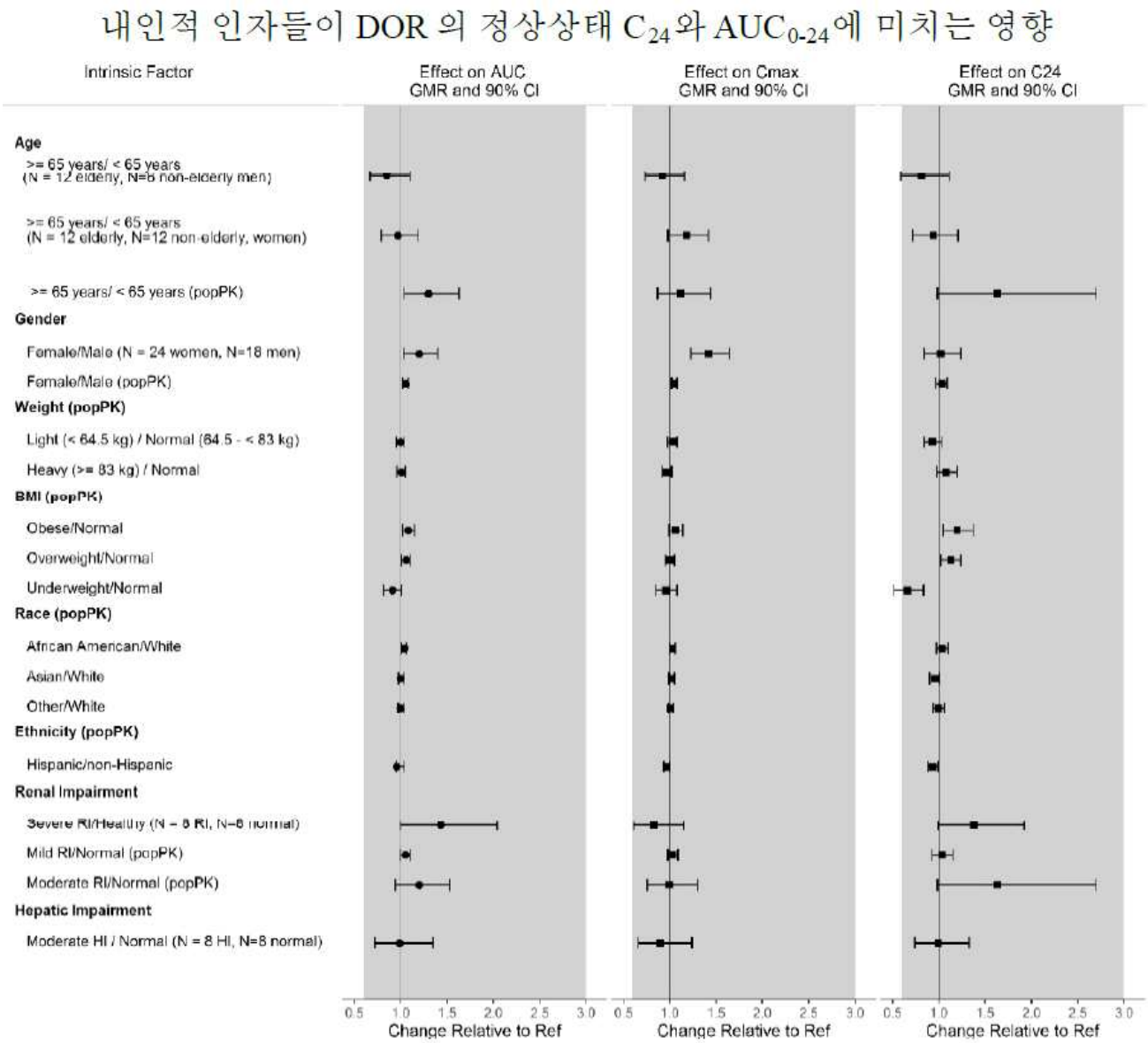
TDF 때문에, DOR/3TC/TDF를 아데포비르디피복실과 함께 투여해서는 안 된다. 또한, TDF와 레디파스비르/소포스부비르 또는 소포스부비르/벨파타스비르를 병용투여하면 테노포비르의 노출량이 증가할 것으로 예상되므로 테노포비르 관련 이상반응이 발생하는지 환자를 모니터링해야 한다.

TDF를 신장 기능을 떨어뜨리거나 세뇨관 능동여과를 두고 경쟁하는 다른 약물과 병용투여하면 테노포비르의 혈청 농도가 상승하거나 신장 소실되는 다른 약물의 농도가 상승할 수 있으므로 이들 약물 관련 이상반응이 발생하는지 환자를 모니터링해야 한다[Sec. 2.7.2.3.1.2.3]. 또한, 신장독성이 있는 약제와 함께 또는 가까운 시기에 DOR/3TC/TDF를 투여하는 것은 권장되지 않는다.

주로 유기양이온 능동여과를 통해 뇨 배설되는 3TC 때문에, 다른 병용약물, 특히 주 소실 경로가 유기

양이온 수송 시스템을 통한 신장 능동여과인 약물과의 상호작용 가능성을 고려해야 한다[Ref. 5.4: 04QHYD].

6.4.4. 집단 약동학시험



popPK GMR and 90% CI based on simulation of N = 1000 HIV-1 infected subjects per covariate subgroup for categorical covariates or total for continuous covariates
[Ref. 5.3.5.3: 04PPZ5], [Ref. 5.3.3.3: P009: 11], [Ref. 5.3.3.3: P019: 11], [Ref. 5.3.3.3: P051MK1439: 11]

· 신장애

소량의 DOR(약 6%)만 신장 배설을 통해 소실된다. 이에 따라 특별 제1상 임상시험 1건(P051)에서 중증 신장애 환자(투석을 실시하지 않으면서 eGFR <30 mL/min/1.73 m²)와 건강한 지원자를 대상으로 DOR의 PK를 평가하였다[Sec. 2.7.2.2.2.3]. 등록된 시험대상자 2명이 eGFR <15 mL/min/1.73 m2인 환자였다. DOR의 AUC0-inf, Cmax, C24에 대한 GMR(중등증 신장애 환자/건강한 지원자)(90% CI)은 각각 1.43 (1.00, 2.04), 0.83 (0.61, 1.15), 1.38 (0.99, 1.92)였다[부록 2.7.2: 2]. 중증 신장애 환자로

부터 관찰된 DOR PK의 차이는 임상적 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다.
DOR의 집단 PK 분석에서 MDRD 공식으로 계산한 eGFR은 유의한 공변량이 아니었다. 제2b상 및 제3상 임상시험들에서 관찰된 공분산 분포에 근거하여 HIV-1 감염 환자 집단을 대상으로 DOR의 PK를 시뮬레이션하고 정상상태 AUC0-24와 C24를 개개인의 eGFR 값에 따른 그래프로 도식화하였다[그림 2.7.2: 19], [그림 2.7.2: 20]. 개개인의 정상상태 AUC0-24 및 C24와 eGFR 간에는 어떠한 경향성도 없었다. 중증 신장애 환자는 제2b상 및 제3상 임상시험에 등록되지 않았기 때문에, eGFR이 느린 환자에서의 DOR PK를 규명하기 위해 제1상 임상시험에서 관찰된 공변량 분포를 토대로 시뮬레이션을 실시하였다. 상술된 결과와 일치하게, 중증 신장애 환자들에서 DOR의 정상상태 AUC0-24, C24, Cmax는 신장 기능이 정상인 환자나 경증 내지 중등증 신장애 환자에서 관찰된 DOR PK와 비슷했다[Ref. 5.3.5.3: 04PPZ5]. 따라서 경증, 중등증, 중증 신장애를 동반하는 HIV-1 감염 환자에게 DOR의 용량 조정은 필요하지 않다. 투석을 실시하는 환자는 제1상 또는 제3상 임상시험들에 등록되지 않았으므로 투석이 DOR의 PK에 미치는 영향은 알려진 바 없다.

· 간장애

중등증 간장애 환자는 제3상 임상시험에 등록되지 않았지만 특별 제1상 임상시험 1건에서 중등증 간장애 환자(CP-B 점수 7-9)와 건강한 지원자를 대상으로(P019) DOR의 PK를 평가하였다[Sec. 2.7.2.2.2.2]. 이 임상시험에서는 DOR의 AUC0-inf, Cmax, C24에 대한 GMR(중등증 간장애 환자/건강한 지원자)(90% CI)이 각각 0.99 (0.72, 1.35), 0.90 (0.66, 1.24), 0.99 (0.74, 1.33)였다[부록 2.7.2: 2]. 중등증 간장애 환자로부터 관찰된 DOR PK의 변화가 임상적 한계 (0.6, 3.0) 범위 안에 들었으므로, 경증 내지 중등증 간장애를 동반한 HIV-1 감염 환자에게 DOR의 용량 조정은 필요하지 않다.
중등증 간장애가 DOR의 PK에 아무런 영향도 미치지 않으므로, 중증 간장애 환자에서 노출량의 임상적으로 유의한 증가는 예상되지 않는다. 하지만 제1상 PK 임상시험이나 제3상 임상시험을 통해 이 하위 집단을 대상으로 DOR가 연구되지는 않았다.

· 연령

고령(65세 이상) 및 비-고령(65세 미만) 남녀를 대상으로 수행된 단회투여 제1상 임상시험(P009)[Sec. 2.7.2.2.2.1]과 비-고령(65세 미만) 남성을 대상으로 수행된 단회투여 임상시험(P001)의 DOR PK를 교차비교한 결과, 연령은 DOR의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 고령 환자들로부터 관찰된 PK의 경미한 차이는 [Sec. 2.7.2.1.5.4]에 기술된 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다.
18-78세의 건강한 지원자와 HIV-1 감염 환자 모두(그 중 3%가 65세 이상 고령자) 포함된 집단 PK 분석에서는 연속형 공변량으로서 연령이 DOR의 CL에 영향을 주는 것으로 확인되었다. 이 영향은 다른 모든 공변량은 변동이 없으면서 DOR의 AUC가 34세 환자(데이터세트의 연령 분포에서 중앙값)와 비교하여 59세 환자(데이터세트의 연령 분포에서 95번째 백분위수)에서 약 15% 더 크고 21세 환자(데이터세트의 연령 분포에서 5번째 백분위수)에서 약 6% 더 작은 양상으로 나타났다[Ref. 5.3.5.3: 04PPZ5]. 목표 환자 집단에서 연령의 영향을 규명하기 위해, 제2b상 임상시험과 제3상 임상시험에서 관찰된 공변량 분포에 근거하여 고령 및 비-고령 HIV-1 감염 환자들에서 DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24를 시뮬레이션하였다. 65세 미만 HIV-1 감염 환자들에 비해 65세 이상 HIV-1 감염 환자들에서 DOR의 정상상태 AUC0-24는 30% 더 크고 정상상태 C24는 63% 더 컸다[그림 2.7.2: 11] [그림 2.7.2: 12]. 제1상 임상시험들에서 실시된 비교 결과와 일치하게, 고령 환자들에서 관찰된 PK의 중등도 차이는 [Sec. 2.7.2.1.5.4]에 기술된 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다. HIV-1 감염 환자에게 DOR이나 DOR/3TC/TDF 형태로 DOR 100 mg을 1일 1회 투여했을 때 바이러스학적 반응률은 연령과 무관하게

비슷했고[Sec. 2.7.3.3.4-trtmtnve48wk] 안전성 프로파일은 고령자와 비-고령자 간 일치했다[Sec. 2.7.4.5.1]. 따라서 DOR의 PK에 대한 연령의 영향은 임상적으로 의미가 없으며 DOR 용량 조정은 필요하지 않다.

그림 2.7.2: 11 고령 및 비-고령(65 세 이상 또는 65 세 미만) HIV-1 감염 환자에게 DOR 100 mg 1 일 1 회 투여 후 DOR 의 정상상태 AUC_{0-24} 의 분포를 시뮬레이션한 결과

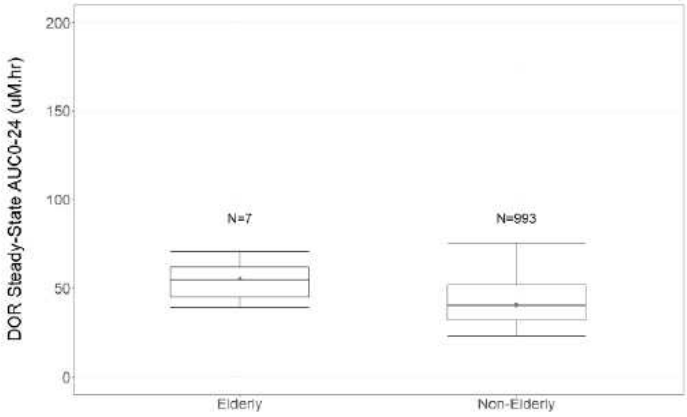
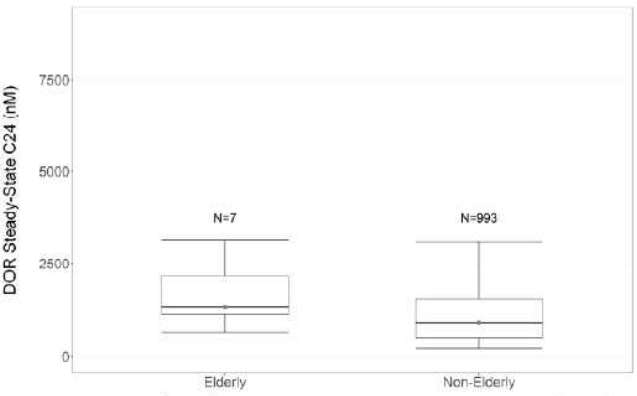


그림 2.7.2: 12 고령 및 비-고령(65 세 이상 또는 65 세 미만)HIV-1 감염 환자에게 DOR 100 mg 1 일 1 회 투여 후 DOR 의 정상상태 C_{24} 의 분포를 시뮬레이션한 결과



Note: The boxes represent 25th and 75th percentiles; the line reflects the median; the whiskers are 5th and 95th percentiles.

· 체중

제1상, 제2b상, 제3상 데이터를 취합한 집단 PK 분석의 공변량 분석에서 DOR의 분포 용적에 대한 체중의 영향이 확인되었다. 이 영향은 다른 모든 공변량은 변동이 없으면서 DOR의 정상상태 C24와 Cmax가 체중이 중앙값(75 kg)인 환자에 비해 데이터세트 내 5번째 백분위수(54 kg)와 95번째 백분위수(103 kg)에 해당하는 환자에서 약 6% 차이 나는 양상으로 나타났다[Ref. 5.3.5.3: 04PPZ5]. 제2b상 및 제3상 임상시험들에서 관찰된 공분산 분포에 근거하여 HIV-1 감염 환자 집단을 대상으로 집단 PK 모델을 이용하여 DOR의PK를 시뮬레이션하였다. [그림 2.7.2: 13]과 [그림 2.7.2: 14]는 DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24를 체중 사분위수 별로 나누어 도식화한 것이며, 가벼운 체중(64.5 kg 미만)과 무거운 체중(83 kg 이상)은 각각 첫 번째와 네 번째 사분위수를 그리고 정상 체중은 중간의 두 사분위수(64.5 kg 이상, 83 kg 미만)를 가리킨다. 가벼운 HIV-1 감염 환자와 무거운 HIV-1 감염 환자를 정상 체중 환자와 비교한 DOR 정상상태 AUC0-24에 대한 GMR의 차이는 1% 미만이었다. 비슷하게, 정상 체중 환자와 비교한 DOR의 정상상태 C24에 대한 GMR은 가벼운 환자의 경우 7% 더 낮고 무거운

환자의 경우 8% 더 높았다. 이들 차이는 임상적 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다. 따라서 체중 하위 군들 간에 관찰된 노출량의 경미한 차이는 임상적으로 의미 있는 것으로 여겨지지 않으며 체중을 고려한 용량 조정은 필요하지 않다.

체중은 BMI와 상관관계를 보이므로 BMI를 집단 PK 모델의 공변량으로 평가하지는 않았다. 하지만 목표 환자 집단에서 DOR의 정상상태 PK가 다를 가능성을 정확하게 파악하기 위해, 제2b상 및 제3상 임상시험들에서 관찰된 공분산 분포에 근거하여 HIV-1 감염 환자들을 대상으로 한 모델 예측 DOR의 PK에 BMI가 미치는 영향을 조사하였다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 BMI 분류 [Ref. 5.4: 03QGVH]에 따라, 대표적 HIV-1 감염 환자 집단을 대상으로 DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24를 저체중(<18.5 kg/m2), 정상(18.5 – 24.99 kg/m2), 과체중 또는 비만 전 단계(25.0 – 29.99 kg/m2), 비만(≥ 30 kg/m2)으로 층화하였다.
저체중 환자, 과체중 환자, 비만 환자의 DOR 정상상태 AUC0-24는 BMI가 정상인 환자들의 해당 수치에서 9%를 벗어나지 않았다[그림 2.7.2: 15]. DOR의 정상상태 C24는 BMI가 정상인 HIV-1 감염 환자들에 비해 저체중 환자의 경우 34% 더 낮고, 과체중 환자와 비만 환자의 경우 각각 13%와 20% 더 높았다[그림 2.7.2: 16]. BMI에 따른 이러한 노출량 차이는 최소한도였고 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다. 따라서 BMI를 고려한 용량 조정은 필요하지 않다.

· 성별

집단 PK 분석에 포함된 제1상, 제2b상, 제3상 임상시험들의 분석 집단 중 19%가 여성 시험대상자였다. 집단 PK 분석에서 DOR의 PK에 대한 성별의 영향은 관찰되지 않았다. 목표 환자 집단에서 남녀 간 DOR PK가 다를 가능성을 정확하게 파악하기 위해, 제2b상 및 제3상 임상시험들에서 관찰된 공분산 분포에 근거하여 대표적 HIV- 1 감염 환자 집단을 대상으로 DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24를 시뮬레이션하였다. 남성에 비해 여성에서 DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24가 5% 더 컸다. 여성 시험대상자들에서 관찰된 경미한 노출량 증가는 [Sec. 2.7.2.1.5.4]에 기술된 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다. 남녀 환자에게 DOR이나 DOR/3TC/TDF 형태로 DOR 100 mg을 1일 1회 투여했을 때 바이러스학적 반응률은 남녀 모두 비슷했고[Sec. 2.7.3.3.4-trtmtnve48wk] 안전성 프로파일은 남녀 간 일치했다 [Sec. 2.7.4.5.1]. 따라서 DOR의 PK에 대한 성별의 영향은 임상적으로 의미가 없으며 용량 조정은 필요하지 않다.

· 인종과 민족성

집단 PK 분석에 포함된 시험대상자 대다수가 백인(65%)이었고 흑인과 아시아인은 분석 집단의 각각 22%와 7%를 차지했으며 기타(다인종 및 미국 원주민 포함)의 비중은 분석 집단의 약 6%였다. 이 공변량의 영향을 공식 검정한 결과, 인종이 DOR의 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 시사되었다. 목표 환자 집단에서의 DOR PK를 시각적으로 파악하기 위해, 제2b상 및 제3상 임상시험들에서 관찰된 공분산 분포에 근거하여 HIV-1 감염 환자 집단을 대상으로 DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24를 시뮬레이션하고 인종 별로 요약하였다. DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24는 흑인, 아시아인, 기타 모든 인종과 백인 간 차이가 5% 넘게 벌어지지 않았다[그림 2.7.2: 17] [그림 2.7.2: 18] [부록 2.7.2: 6]. 인종 범주들 간 DOR AUC0-24 및 C24의 차이는 [Sec. 2.7.2.1.5.4]에 상술된 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다. DOR 100 mg을 1일 1회 투여했을 때 바이러스학적 반응률은 여러 인종들 간 비슷했다. DOR 100 mg 1일 1회의 안전성 프로파일은 백인과 기타 인종들 간 대체로 비슷했다. 따라서

인종은 DOR의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않으며 용량 조정은 필요하지 않다.

집단 PK 분석에 포함된 시험대상자 대다수가 비-히스패닉(77%)이었고 히스패닉 민족성은 분석 집단의 22%를 차지했으며 나머지 1%는 민족성 정보가 결측된 경우였다. 집단 PK 분석에서는 민족성이 DOR의 PK에 아무 영향도 미치지 않는 것으로 확인되었다. 목표 환자 집단에서 민족성이 DOR의 PK에 어떤 영향을 주는지 파악하기 위해, 제2b상 및 제3상 임상시험들에서 관찰된 공분산 분포에 근거하여 HIV-1 감염 환자 집단을 대상으로 DOR의 PK를 시뮬레이션하고 정상상태 AUC0-24와 C24를 민족성별로 요약하였다. DOR의 정상상태 AUC0-24와 C24는 비-히스패닉 민족성에 비해 히스패닉 민족성에서 각각 약 5%와 6% 더 작았다. 히스패닉 시험대상자들에서 정상상태 AUC0-24와 C24의 감소량은 최소한도이며 [Sec. 2.7.2.1.5.4]에 상술된 유사성 한계 (0.6, 3.0) 안에 들었다. 또한, DOR 100 mg을 1일 1회 투여했을 때 바이러스학적 반응률과 안전성 프로파일이 민족성과 무관하게 비슷했다[Sec. 2.7.3.3.4-trtmtnve48wk] [Sec. 2.7.4.5.1]. 따라서 민족성은 DOR의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않으며 용량 조정은 필요하지 않다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- MK-1439(도라비린 단일제)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[MK-1439-020] Efavirenz 요법에서 MK-1439로의 전환이 MK-1439의 약물동태학에 미치는 효과를 시험하기 위한 공개-라벨, 다회 투여 임상시험 A study to evaluate the effect of EFV on the single dose MK-1439 pharmacokinetics when switching from EFV treatment to MK-1439 treatment					
1상	MK-1439-P020	에파비렌즈에서 도라비린으로 전환, 14일 시점, MK-1439 100mg qd	건강	20명	1. Efavirenz 사전-다회투여 후에 MK-1439를 다회투여한 후, efavirenz 사전-투여가 없는 조건과 비교하여 관찰된 MK-1439 다회투여 제14일의 AUC와 C는 각각 대략 32%와 14% 감소하였다 3. Efavirenz 사전-다회투여 후에 MK-1439를 투여한 후, efavirenz 사전-투여가 없는 조건과 비교하여 관찰된 MK-1439 단회투여 후의 C24는 먼저 ~85% 감소하였다가 MK-1439를 14일 동안 다회투여함에 따라 C24가 점진적으로 회복하였으나 제14일 C24는 여전히 ~50% 감소한 상태였다 4. Efavirenz 농도는 투여 중단 후에 서서히 감소하였으나 중단 9일 후에도 모든 시험대상자에서 측정 가능한 농도로 유지되었다 5. MK-1439와 efavirenz는 건강한 남성과 여성 시험대상자에서 전반적으로 양호한 내약성을 보였다

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">MK-1439 Pharmacokinetic Parameter</th><th colspan="3">SD MK-1439</th><th colspan="3">SD MK-1439 + Efavirenz</th></tr>
<tr><th>N</th><th>GM</th><th>95% CI</th><th>N</th><th>GM</th><th>95% CI</th></tr>
<tr><td>AUC0-24+ (μM•hr)</td><td>20</td><td>28.0</td><td>(24.9, 31.6)</td><td>17</td><td>10.7</td><td>(9.00, 12.8)</td></tr>
<tr><td>C_{max}+(nM)</td><td>20</td><td>2080</td><td>(1810, 2380)</td><td>17</td><td>1350</td><td>(1160, 1570)</td></tr>
<tr><td>C24+ (nM)</td><td>20</td><td>625</td><td>(528, 740)</td><td>17</td><td>93.3</td><td>(56.5, 154)</td></tr>
<tr><td>T_{max}§ (hr)</td><td>20</td><td>2.00</td><td>(1.00, 6.00)</td><td>17</td><td>1.50</td><td>(0.50, 3.04)</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th>MK-1439 Pharmacokinetic Parameter</th></tr>
<tr><td>AUC0-24+ (μM•hr)</td></tr>
<tr><td>C_{max}+(nM)</td></tr>
<tr><td>C24+ (nM)</td></tr>
<tr><td>T_{max}§ (hr)</td></tr>
</table>
<table>
<tr><th colspan="2">SD MK-1439 + Efavirenz/ SD MK-1439</th><th rowspan="2">Pseudo Within Subject %CV†</th></tr>
<tr><th>GMR</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td>0.38</td><td>(0.33, 0.45)</td><td>26.557</td></tr>
<tr><td>0.65</td><td>(0.58, 0.73)</td><td>20.026</td></tr>
<tr><td>0.15</td><td>(0.10, 0.23)</td><td>70.911</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P005V01] HIV-1 감염 환자에서 MK-1439의 안전성, 내약성, 약물동태학, 항레트로바이러스 활성을 평가하기 위한 다회 투여 임상시험

A Multiple Dose study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiretroviral Activity of MK-1439 in HIV-1 Infected Patients</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439-P005V01</td><td>PK 및 항바이러스 효과, MK-1439 25mg, 200mg, 위약 비교
[용량설정]
A: 25mg MK-1439 7일간 qd. 6명 vs 위약 3명
B: 200mg MK-1439 7일간 qd. 6명 vs 위약 3명
->이후 NNRTI 없는 regimen으로 10일간 치료.</td><td>HIV-1 감염인</td><td>18명</td><td>- 25mg, 200mg MK-1439 QD 경구 투여는 위약 대조군에 비교 시 혈장 vRNA burden을 감소시켰다.
- accumulation 비율은 다음과 같다.
<table>
<tr><th>MK-1439 Dose (mg)</th><th>Day</th><th>N</th><th>AUC_{0-24hr}[a] (μM•hr)</th><th>C_{max}[a] (nM)</th><th>C_{24hr}[a] (nM)</th><th>T_{max}[b] (hr)</th><th>Apparent Terminal $t_{1/2}$[c] (hr)</th></tr>
<tr><td>25</td><td>1</td><td>6</td><td>8.31 ± 1.14</td><td>686 ± 89.6</td><td>171 ± 47.8</td><td>1.5 (1 - 2)</td><td>--</td></tr>
<tr><td>25</td><td>7</td><td>6</td><td>11.5 ± 3.00</td><td>845 ± 202</td><td>267 ± 109</td><td>1 (1 - 2)</td><td>30.7 ± 14.5</td></tr>
<tr><td>Accumulation Ratio[d]</td><td>7/1</td><td>6</td><td>1.36 (1.19 - 1.82)</td><td>1.21 (0.967 - 1.72)</td><td>1.51 (1.22 - 2.26)</td><td>--</td><td>--</td></tr>
<tr><td>200</td><td>1</td><td>6</td><td>40.8 ± 8.01</td><td>2790 ± 480</td><td>1030 ± 373</td><td>2 (1 - 4)</td><td>--</td></tr>
<tr><td>200</td><td>7</td><td>6</td><td>63.6 ± 15.8</td><td>4320 ± 365</td><td>1650 ± 696</td><td>2 (1 - 4)</td><td>40.9 ± 6.58</td></tr>
<tr><td>Accumulation Ratio[d]</td><td>7/1</td><td>6</td><td>1.55 (1.16 - 1.95)</td><td>1.56 (1.34 - 2.00)</td><td>1.60 (1.06 - 1.90)</td><td>--</td><td>--</td></tr>
</table>
[a] Arithmetic mean ± SD
[b] Median (min - max)
[c] Harmonic mean ± pseudo SD
[d] Day 7/1 GMR (min, max) calculated by PPDM
- Day 7에서 베이스라인으로부터의 log_{10} HIV RNA copies/mL 평균 변화는(투여 24시간 후) 25mg MK-1439 투여군에서는 -1.52, 200mg MK-1439 투여군에서는 -1.41인 반면, 위약 투여군에서는 -0.15 이었다.
- 베이스라인으로부터의 log_{10} HIV RNA copies/mL 변화에서 MK-1439 25mg과 200mg vs. 위약 간의 평균 차이는 각각 -1.37, -1.26 이다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Treatment</th><th colspan="3">Value</th><th colspan="2">MK1439-Placebo</th><th></th></tr>
<tr><th>N</th><th>LSmean</th><th>95 % CI</th><th>Treatment Difference</th><th>90% CI</th><th>rMSE †</th></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>6</td><td>-0.15</td><td>(-0.35, 0.06)</td><td>.</td><td></td><td>0.221</td></tr>
<tr><td>25 mg QD x 7 days (Panel A)</td><td>6</td><td>-1.52</td><td>(-1.71, -1.32)</td><td>-1.37</td><td>(-1.60, -1.14)</td><td></td></tr>
<tr><td>200 mg QD x 7 days (Panel B)</td><td>6</td><td>-1.41</td><td>(-1.61, -1.21)</td><td>-1.26</td><td>(-1.51, -1.02)</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">† rMSE=Root Mean square error on the log-scale. When multiplied by 100, provides estimate of the pooled between-subject coefficient of variation.</td></tr>
</table>
=> 일반적인 용량범위 및 25~200mg qd 투여방법에 대해 평가시, 반복투여 PK 데이터는 건강한 시험대상자와 HIV-1 감염환자 간에 서로 유사하였다.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">[MK-1439-P017-00] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-1439가 QTc 간격에 미치는 효과를 측정하기 위한 단회 투여 임상시험

A study to evaluate the effects of a supratherapeutic dose of MK-1439 on QTcF interval</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>MK-1439
-P017-00</td><td>QTcF prolongation 관련
A: 1200mg MK-1439
B: 400mg moxifloxacin
C: 위약</td><td>건강</td><td>41명</td><td>1. MK-1439 1200 mg 초과-치료용량을 단회 투여한 결과, MK-1439는 임상적으로 유의한 정도로 QTc 간격을 연장시키지 않았다. 베이스라인 대비 변화의 평균 차이 참값 (MK-1439 – 위약)은 10 msec 보다 작았다
2. Moxifloxacin 400 mg을 단회투여한 후에 QTc 간격이 증가하였다. 베이스라인 대비 QTc 변화의 평균 차이 참값 (moxifloxacin – 위약)은 투여 후 첫 4시간 동안 5 msec를 초과하였고 이는 분석 민감도를 입증하는 것이다
3. MK-1439 1200 mg 단회 경구투여 후의 PK 파라미터는 전반적으로 건강한 성인 남성 시험대상자에서 수행된 이전의 시험에서 관찰된 것과 유사하다
4. 이 시험에서 MK-1439 1200 mg 초과-치료용량 단회투여와 moxifloxacin 400 mg 단회투여는 전반적으로 양호한 내약성을 보였다</td></tr>
</table>

· 항바이러스 활성

HIV-1 RNA 억제가 1차 유효성 평가변수이기 때문에 HIV-1 RNA 억제 데이터는 [Sec. 2.7.2.1.5.2], [Sec. 2.7.2.2.4.1]에 상세히 기술되어 있으며, 여기서는 제1b상 개념 증거(proof-of-concept, POC) 임상시험(P005)의 결과만 간단하게 요약한다.

이전 치료 경험이 없는 남성 HIV-1 감염 환자들이 등록된 POC 임상시험[Ref. 5.3.4.1: P005V01]에서는 7일 동안 DOR 25 mg 또는 200 mg을 단일요법으로 1일 1회 투여했을 때 HIV-1 RNA 수치가 현저하게 감소했다. 이전 치료 경험이 없는 남성 HIV-1 감염 환자들에게 제7일 투여 후 24시간째인 제8일에 위약에 대해 보정한 HIV-1 RNA의 베이스라인 대비 변화 평균은 25 mg 용량과 200 mg 용량 모두 약 1.3 log10 copies/ mL였다. 25 mg 용량과 200 mg 용량 간에 HIV-1 RNA 감소량의 의미 있는 차이는 없었다[Sec. 2.7.2.1.3.2.1].

· 안전성-QTc 간격에 대한 영향

심층적 QT/QTc 임상시험(P017)[Sec. 2.7.2.2.4.2]에서는 100 mg 투여 시의 각각 4.1배와 3.1배에 해당하는 Cmax와 노출량을 유도하는, 치료적 수준을 상회하는 DOR 용량 1200 mg을 투여했을 때 심장 박동수에 대한 집단 보정 QT 간격(QTcP)에 임상적으로 의미 있는 영향이 관찰되지 않았다[Sec. 2.7.2.1.3.2.2].

· DOR/3TC/TDF 고정용량복합제

DOR/3TC/TDF에는 시판용량인 TDF 300 mg과 3TC 300 mg이 함유되어 있다. DOR/3TC/TDF의 유효성은 제3상 임상시험 P021에서 입증되었다. 또한, TDF와 3TC를 DOR/3TC/TDF의 구성약물로서 또는 개별 약제로서 병용투여한 상대 생체이용률 임상시험(P026)에서는 테노포비르나 3TC의 PK 측면에서 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다[Sec. 2.7.1.2.1.2.1].

비슷하게, 개별 약제로서 또는 DOR/3TC/TDF의 구성약물로서 병용투여한 임상시험(P029)에서도 DOR의 PK가 비슷했다[Sec. 2.7.1.1.3.2]. 더불어, DOR 100 mg과 함께 또는 DOR 없이 병용투여한 테노포비르와 3TC의 PK를 평가한 구성성분들 간 상호작용 임상시험(P038)에서는 DOR과 TDF 및 3TC 병용투여가 테노포비르, 3TC, 또는 DOR의 PK에 의미 있는 영향을 주지 않았다[Sec. 2.7.2.2.3.1.8].

따라서 VIREAD와 EPIVIR의 미국 처방정보[Ref. 5.4: 04P95P], [Ref. 5.4: 04P95N] 및 EU 처방정보[Ref. 5.4: 04QHYF], [Ref. 5.4: 04QHYD]에 상술되고 [Sec. 2.7.2.3.1.2]과 [Sec. 2.7.2.3.1.3]에도 요약되어 있는 내인적 인자와 외인적 인자를 고려한 임상약리학 프로파일, 용량, 권장 용법을 DOR/3TC/TDF의 구성성분으로 투여하는 TDF와 3TC 각각에 적용하는 것이 가능하다. 비슷하게, [Sec. 2.7.2.3.1.1.5]와 [Sec. 2.7.2.3.1.1.6]에 요약되어 있는 내인적 인자와 외인적 인자를 고려한 DOR의 임상약리학 프로파일, 제안 용량, 권장 용법을 DOR/3TC/TDF의 구성성분으로 투여하는 DOR에도 적용할 수 있다.

· 사람에서의 ADME 요약

<u>흡수</u>

원료의약품으로서 DOR은 생체막 투과성이 매우 높고 용해도가 낮다. 따라서 이 원료의약품은 생물약제학 분류 시스템(BCS)에 따라 Class II(저용해도, 고투과도)로 분류된다.

공복 상태에서 DOR 100 mg FMI 정제를 단회투여했을 때 흡수가 빠르고 **투여 후 약 2시간째에 최고 혈장 농도 중앙값에 도달**했다. 100 mg FMI 정제로 투여 시 **DOR의 절대 생체이용률(F)은 64%**로 추정된다[Sec. 2.7.1.3.1]. 고지방 식사와 함께 투여했을 때 DOR의 흡수 속도와 흡수량은 DOR 정제(P037)와 DOR/3TC/TDF(P029) 모두 공복 투여와 비슷했다[Sec. 2.7.1.3.3.1]. DOR 정제와 DOR/3TC/TDF는 제3상 임상시험들에서 식사와 무관하게 투여되었다. DOR 정제는 **음식과 상관없이 투여할 수 있다.** DOR의 용해도는 pH 의존적이지 않다[Sec. 2.7.1.1.2.1]. 제산제나 PPI 병용투여는 DOR의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않는다(P042)[Sec. 2.7.2.2.3.1.7]. 따라서 **DOR은 위산조절제와 함께 제한 없이 사용**할 수 있다.

<u>분포</u>

In vitro 연구들에 의하면 **DOR의 혈장단백 결합률은 중등도이다(약 76%)**. 혈장단백 결합은1-5 µM 농도 범위에서 농도에 의존적이지 않았다.

미세용량(100 µg) 정맥투여 데이터에 근거하면 DOR의 분포용적은 60.5 L이다. 이는 총 체액량(45 L)보다 약간 많은 것이므로 DOR이 조직에 분포함을 시사한다. 집단 PK 분석에 의하면, 건강한 지원자에서 겉보기 분포용적은 126 L이며, 이는 경구 생체이용률에 대해 보정한 정맥투여 데이터 및 FMI 정제 투여 시 보고된 Vz/F와 일치한다(P039). 집단 PK 분석에서 HIV-1 감염 환자에서의 겉보기 분포 용적은 162 L로 추정되었다.

대사

DOR은 인체에서 **산회적 대사를 겪으며**, 포합반응 경로의 기여도는 미미하다. hAME임상시험(P008)[Sec. 2.7.2.2.1.3]에서는 산화적 대사체 M9가 배설물, 주로 뇨에서 관찰된 주된 대사체였다(흡수된 용량의 약 55%). 산화적 대사체와 포합체(N-아세틸시스테인 및 글루코스) 등 다른 대사체들도 배설물에서 소량 검출되었다(각각 흡수된 용량의 2% 이하). $^{[14C]}$DOR 단회투여 후 혈장에서 주요 약물 성분은 **DOR이었고(총 약물 관련 물질의 76%)**, 산화적 대사체 M9도 존재했다(혈장 중 총 방사성활성의 12.9%). 건강한 지원자에게 10일 동안 240 mg 1일 1회 투여 후 수집한 혈장을 이용한 반정량적 대사체 프로파일 분석에서는 M9가 총 DOR 관련 성분의 6.7%를 차지했다[Sec. 2.6.4.5.5]. 혈장 농도에 근거할 때 M9가 주요 대사체로 여겨지며 따라서 추가적 규명을 실시하였다. M9는 HIV-1 역전사효소에 활성을 나타내지 않고 약리학적으로 의미 있는 표적에 대한 활성도 없다. 또한, 마우스, 랫트, 개 등 안전성 시험 동물종들의 혈장 중 M9 수치가 사람 혈장 중 수치의 2배 안에 들었으므로, M9의 안전성이 전임상 연구를 통해 적절하게 규명된 셈이었다[Sec. 2.6.4.5.6]. 인체에서 DOR의 제안된 대사 경로는 [그림 2.7.2: 9]에 도식화되어 있다.

배설

FMI보다 생체이용률이 낮은(64% vs. 17%) DOR 나트륨염 캡슐 제형을 사용하여 수행된 hAME 임상시험(P008)[Sec. 2.7.2.2.1.3]에서 DOR의 주요 소실 경로를 조사하였다. 하지만 100 mg 정제 투여 시 관찰된 것과 비슷한 혈장 노출량에 도달하도록 용량이 조정되었다. **방사성활성 용량은 8일 이내에 완전히 회수**되었다. 방사성활성 용량의 **대부분(90.4%)이 대변으로** 회수되었다. 나트륨염 캡슐 제형의 낮은 생체이용률과 일치하게, 대변 중 방사성활성의 84.1%가 미변화 DOR이었고 나머지는 대사체(주로 M9)였다. 방사성활성의 10.8%는 뇨로 회수되었는데 대부분 M9이었다.

대사와 DOR 배설이 DOR의 소실에 기여하는 정도를 평가하기 위해 hAME 임상시험(P008)[Sec. 2.7.2.2.1.3]에서 투여 용량 중 흡수된 분율을 조사하였다. hAME 임상시험의 흡수된 분율 분포에 근거하면, **대사가 주된 소실 경로**인 것으로 시사된다. 주요 소실 성분은 흡수된 용량의 55%를 차지하는 M9였다(뇨 회수량 약 59%, 대변 회수량 약 16%)[Sec. 2.6.4]. 기타 산화반응 산물(일부는 M9의 이차 대사체)과 포합체(즉, N-아세틸시스테인 포합체와 글루코스 포합체)는 기여도가 각각 총 소실 대비 2% 미만이었다. 흡수된 용량의 13%만이 미변화 DOR 형태로 뇨 배설되었고 담즙 배설은 DOR 소실에서 미미한 역할을 하는 것으로 예상된다. 이들 결과를 *in vitro* 데이터와 함께 검토하면, CYP3A 매개 M9 생성이 인체에서 DOR의 주된 소실 경로인 것으로 시사된다. 또한, M9는 주로 신장배설을 통해 소실된다. 건강한 지원자에게 DOR 100 µg 미세용량을 정맥투여했을 때 DOR의 혈장 청소율은 3.73 L/hr였다(P044) [Sec. 2.7.1.2.1.1.2]. DOR의 혈액-혈장 비를 반영한 혈중 청소율은 간 혈류량의 약 10%로, DOR은 간 청소율이 느린 약물인 것으로 여겨진다. 집단 PK 분석에 의하면, 겉보기 청소율은 6.34 L/h이며, 이는 경구 생체이용률에 대해 보정한 정맥투여 데이터 및 FMI 정제 투여 시 보고된 CL/F와 일치한다(P039)[Sec. 2.7.1.2.1.1.1]. DOR의 혈장 농도는 최고치에 도달한 이후 일항지수적으로 감소하고 농도 의존성의 증거는 없다. 건강한 지원자에게 100 mg 투여 시(P039)[Sec. 2.7.1.2.1.1.1] **최종 반감기(t1/2) 기하평균(%CV)은 약 15시간(%CV: 31.4%)이었다**.

6.5. 유효성 및 안전성

제2b상 및 제3상 임상개발 프로그램에서는 다른 항레트로바이러스제와 병용투여하는 단일성분 약제 또는 DOR/3TC/TDF 형태로 투여한 DOR 100 mg 1일 1회가 이전 치료 경험이 없는 성인 HIV-1 감염 환자들에서 바이러스 억제와 $CD4^+$ 세포 수 증가의 측면에서 강력하고 지속적인 유효성을 나타내는 것으로 입증되었다.

이 환자 집단에서 DOR 병용요법의 유효성은 2가지 잘 확립된 대조약, 즉 NNRTI 계열 1가지(EFV) 및 PI 계열 1가지(DRV+r)와 비교하여 비열등하다(둘 다 다른 항바이러스제와 함께 사용함).

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">MK-1439(도라비린 단일제)</td></tr>
<tr><td colspan="5">[MK-1439-P007] 이전 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자를 대상으로 MK-1439+ TRUVADA의 안전성과 항레트로바이러스 활성을 에파비렌즈+ TRUVADA와 비교하여 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 2파트, 용량범위 결정 임상시험

(Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA™ versus efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients)</td></tr>
<tr><td>2b상</td><td>이전 치료 경험이 없고 18세 이상 성인이며 스크리닝시 HIV-1 RNA ≥100,000 c/mL에 따라 층화하여 무작위배정한, DOR 또는 다른 시험약에 알려진 내성이 없는 HIV-1 감염 환자</td><td>part I
-도라비린 25mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 41명
-도라비린 50mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 43명
-도라비린 100mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 42명
-도라비린 200mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 41명
-에파비렌즈 600mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 43명

part II
-도라비린 100mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 66명
-에파비렌즈 600mg qd +트루바다정(FTC/TDF) qd 66명</td><td>1차
-24주 HIV-1 RNA<40 c/mL 대상자 비율 (에파비렌즈보다 우월)

2차
-48주,96주 HIV-1 RNA <40 c/mL 대상자 비율
-24,48,96주 HIV-1 RNA <200 c/mL 대상자 비율</td><td>-part I에서 용량선정 후 나머지 기간동안 도라비린 <u>100mg로 용량 변경하였음</u>

유효성:
<table>
<tr><th></th><th>DOR 25mg (40명)</th><th>DOR 50mg (43명)</th><th>DOR 100mg (42명)</th><th>DOR 200mg (41명)</th><th>EFV 600mg (42명)</th></tr>
<tr><td colspan="6">part I</td></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA < 40 c/mL</td><td>80%</td><td>74.4%</td><td>71.4%</td><td>80.5%</td><td>64.3%</td></tr>
<tr><td colspan="6">part I+II</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">DOR 100mg (107명)</td><td></td><td>EFV 600mg (108명)</td></tr>
<tr><td>24주 HIV-1 RNA < 50 c/mL</td><td colspan="3">72.9%</td><td></td><td>73.1%</td></tr>
<tr><td>48주 HIV-1 RNA < 50 c/mL</td><td colspan="3">78.7%</td><td></td><td>82.4%</td></tr>
<tr><td>48주 HIV-1 RNA < 40 c/mL</td><td colspan="3">77.8%</td><td></td><td>78.7%</td></tr>
</table>
파트 I의 결과:
- 모든 도라비린 군에서 에파비렌즈와 비교하여 비슷하게 강력한 항바이러스 유효성이 관찰되었으며, 제24주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율이 각각</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>71.4%-80.5% versus 64.3%였다.
- 도라비린 군들 간 용량에 따른 차이는 없었다.

파트 I과 파트 II를 합친 결과
- 선정된 용량 100 mg의 도라비린을 투여했을 때 에파비렌즈와 비슷하게 강력한 항바이러스 유효성이 관찰되었으며, 제24주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율은 각각 72.9% versus 73.1%였다.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[MK-1439-P018](DRIVE-FORWARD) 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자를 대상으로 각각 TRUVADA™ 또는 EPZICOM™/ KIVEXA™와 함께 투여한 도라비린 (MK-1439) 100 mg 1일 1회의 안전성과 유효성을 다루나비르 800 mg 1일 1회+리토나비르 100 mg 1일 1회 병용요법과 비교하여 평가하기 위한 제3상, 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 활성약 대조 임상시험

A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>이전 치료 경험이 없고 18세 이상 성인이며 스크리닝(무작위배정[최초 투여일] 이전 45일 이내)에 혈장 HIV-1 RNA ≥1000 c/mL 이었고 DOR 또는 다른 시험약에 알려진 내성이 없는 HIV-1 감염 환자</td><td>-DOR + TDF/FTC or ABC/3TC 383명
-DRV/rtv + TDF/FTC or ABC/3TC 383명</td><td>1차
-48주 HIV-1 RNA<40 c/mL 대상자 비율 (비열등성 마진 10%)

2차
-48주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율
-96주 HIV-1 RNA<40 c/mL 대상자 비율
-48주,96주 HIV-1 RNA <200 c/mL 대상자 비율</td><td>유효성:<table><tr><th></th><th>DOR+ 2NRTI (383명)</th><th>DRV/rtv+ 2NRTI (383명)</th></tr><tr><td>HIV-1 RNA < 40 copies/mL</td><td>83.3% (319명)</td><td>79.1% (303명)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>4.17% (-1.40~9.74)</td></tr><tr><td>HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>83.8% (321명)</td><td>79.9% (306명)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>3.91% (-1.59~9.41)</td></tr></table>제48주에 혈장 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율(FDA 스냅샷 전략, EU 1차 평가변수)은 DOR 군 83.3% 그리고 DRV+r 군 79.1%였으며 치료 차이(DOR − DRV+r)(95% CI)는 4.2% (-1.4, 9.7)로, 각각 FTC/TDF나 ABC/3TC와 함께 투여한 DOR 100 mg 1일 1회의 DRV+r (800 mg/100 mg 1일 1회)과 비교한 비열등성이 입증되었다. 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율(FDA 스냅샷 전략, 2차 유효성 평가변수)은 DOR 군 83.8% (321/383) 그리고 DRV+r 군 79.9% (306/383)였으며 치료 차이(95% CI)는 3.9% (-1.6, 9.4)였다. 이들 평가변수를 OF</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>전략에 따라 분석한 결과는 FDA 스냅샷 전략에 따른 분석의 결과와 일치했다.

CD4세포 수의 베이스라인 대비 변화라는 2차 유효성 분석에서는 DOR 군의 베이스라인 대비 변화 평균(193 cells/mm이 DRV+r 군(186 cells/mm과 비슷했고 치료 차이(95% CI)는 7.1 (-20.8, 35.0)이었다. $^{+}$ $T^{3})^{3}$)

또한, 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <200 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율(두 가지 결측치 취급법 모두 사용)은 1차 및 주요 2차 평가변수의 결과를 뒷받침했다.</td></tr>
<tr><td colspan="5">MK-1439A(도라비린/3TC/TDF 고정용량복합제)</td></tr>
<tr><td colspan="5">[MK-1439A-P021] (DRIVE-AHEAD) 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자를 대상으로 MK-1439A 1일 1회의 안전성과 유효성을 ATRIPLA™ 1일 1회와 비교하여 평가하기 위한 제3상, 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 활성약 대조 임상시험

(A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>이전 치료 경험이 없고 18세 이상 성인이며 스크리닝(무작위배정[최초 투여일] 이전 45일 이내)에 혈장 HIV-1 RNA ≥1000 c/mL 이었고 DOR 또는 다른 시험약에 알려진 내성이 없는 HIV-1 감염 환자</td><td>-DOR/TDF/3TC(MK-1439A) 1일 1회 364명
-EFV/TDF/FTC(아트리플라정) 1일 1회 364명</td><td>1차
-48주 HIV-1 RNA<40 c/mL 대상자 비율 (비열등성 마진 10%)

2차
-48주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율
-96주 HIV-1 RNA<40 c/mL 대상자 비율
-48주,96주 HIV-1 RNA <200 c/mL 대상자 비율</td><td>유효성:
<table><tr><th></th><th>DOR/TDF/3TC (364명)</th><th>EFV/TDF/FTC (364명)</th></tr><tr><td>HIV-1 RNA < 40 copies/mL</td><td>83.8% (305명)</td><td>79.7% (290명)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>4.08% (-1.49~9.66)</td></tr><tr><td>HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>84.3% (307명)</td><td>80.8% (294명)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>3.54% (-1.95~9.03)</td></tr></table>베이스라인 예후인자와 인구통계학 인자에 따라 정의된 하위군 대부분에 걸쳐 DOR/3TC/TDF 군과 EFV/FTC/TDF 군 간에 비슷한 결과가 관찰되었다(치료 차이의 95% CI에 0이 포함됨).

HIV-1 RNA <40 copies/mL, <50 copies/mL, <200 copies/mL인 시험대상자들에서 전체적으로 항레트로바이러스 유효성의 경향이 베이스라인 예후인자나 인구통계학 인자와 무관하게 일관적이고 두 치료군 간 비슷했다. 특히, 베이스라인 HIV-1 RNA 수치가 높은(>100,000 copies/mL) 시험대상자들만 따졌을</td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				때 제48주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율이 두 치료군 간 비슷했다. 베이스라인 $CD4^+$ 세포 수가 50 cells/mm^3 이하인 시험대상자들만 따졌을 때는 제48주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율이 DOR/3TC/TDF 군과 EFV/FTC/TDF 군 간 비슷한 반면 (각각 62.5% 및 66.7%,) 베이스라인 $CD4^+$ 세포 수가 50 cells/mm^3 초과인 시험대상자들과 200 cells/mm^3 이하인 시험대상자들의 경우는 제48주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율이 DOR/3TC/TDF 군보다 EFV/FTC/TDF군에서 더 높았다 (64.7% 및 85.3% [95% CI: -41.2, -0.1]). 하지만 임상적 의미를 띠기에는 각 베이스라인 CD4+ T 세포 수 하위군 별 시험대상자 수가 너무 적었다. 베이스라인 CD4+ T 세포 수 하위군들을 통합하고 제48주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL, <50 copies/mL, <200 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율을 예후인자와 인구통계학적 인자 별로 OF 전략에 따라 분석했을 때는 전체적으로 항레트로바이러스 유효성의 경향이 두 치료군 간 비슷했고 제48주에 의미 있는 차이가 없었다.

기타

○ 도라비린 용량설정(100mg)의 타당한 사유 및 근거자료

도라비린(DOR) 100 mg 용량은 P007의 Part I 24주 안전성과 유효성 자료, in vitro 내성 자료, PK, PK/PD 자료, 예상되는 약물 상호작용 프로파일에 근거하여 선정되었고 두 건의 임상 3상 시험에서 (P018, P021) 용량의 유효성과 안전성이 확립되었다. 용량 범위 25 ~ 200 mg에서 비슷한 수준의 HIV-1 RNA 감소를 보였고, 노출-반응 상관 관계가 보여지지 않았다. 100 mg에서 최대의 반응을 보이고 그 이상의 용량에서 더 나은 유효성이 보여지지 않기 때문에 100 mg 용량이 선정되었다. 또한, 100 mg의 용량은 DOR이 활성인 것으로 간주되는 일반적인 NNRTI 내성 돌연변이의 설정에서 적절한 C24 값을 제공 할 것으로 예상되었다. 용량 선정 시, 100mg 용량은 CYP3A 억제제의 동시 투여와 같은 DOR 노출 증가를 초래할 수 있는 환경에서 적절한 안전성을 제공할 것이라고 여겨졌다. 마지막으로, 데이터를 기반으로 살펴보았을 때, 200mg 용량이 이러한 요인들과 관련하여 추가적인 이점을 제공한다고 보여지지 않는다. DOR의 100mg 용량 선택에 대한 임상적 타당성에 대한보다 좀 더 자세한 설명은

다음과 같다.

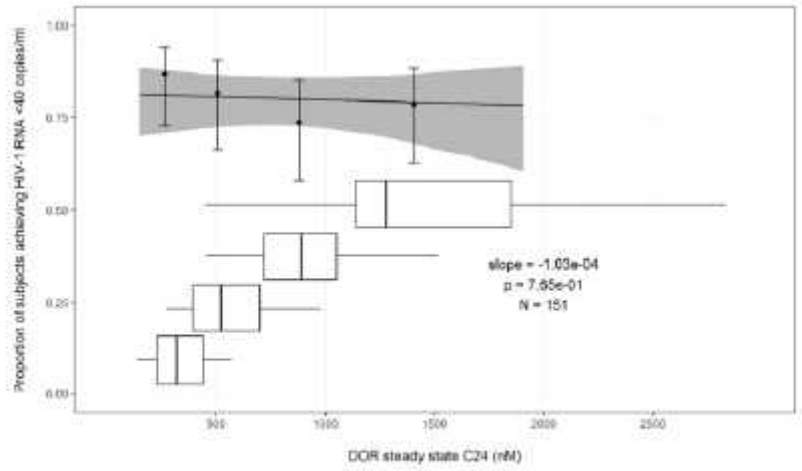
도라비린 용량-유효성 평가

P007 Part I 24주의 유효성 자료는 DOR의 4 가지 용량 그룹에서 유사한 항레트로바이러스 반응을 보였다. 기제출한 CTD 5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 160의 표 11-1 은 FDA 스냅샷 접근법을 사용하는 DOR 투여 그룹 각각에 대해 HIV-1 RNA <40 copies / mL (신뢰 구간과 함께)의 피험자 비율을 보여준다. 샘플 크기는 치료 그룹 당 약 40 명이었기에 한 대상자의 반응 변화는 그 치료군의 응답률의 약 2.5 % 정도의 차이를 차지한다. 표 11-1 [Ref. 5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 160]에서 볼 수 있듯 신뢰 구간은 광범위하게 겹쳐져 항레트로바이러스 반응이 연구된 용량에서 유사하다는 것을 나타냈다. 또한 유의미한 용량 - 반응 관계는 없었으며 가장 낮고 높은 투여량 그룹 (25mg 및 200mg)에서 가장 높은 반응률이 관찰되었다.

이 데이터는 시험한 모든 용량이 연구 대상 집단에서 유사한 유효성을 제공한다는 결론과 일치한다. 각 용량 그룹 간에 나타나는 수치 차이는 각 군의 참가자 수가 적어 샘플링 변동성으로 인해 예상되는 점 추정치가 달라질 수 있기 때문이다.

24 주간의 유효성 데이터와 용량 그룹의 반응률에 대한 넓은 신뢰 구간을 보았을 때, DOR 투여 그룹에 대한 용량 - 반응 경향은 관찰되지 않았다. 이와 유사하게 24 주 노출 반응의 평가는 P007에서 25mg~200mg QD 용량에서의 노출 범위에 대해 바이러스 반응과 DOR PK 사이에 통계적으로 유의 한 노출 - 반응 관계가 없음을 확인했다 [그림 1]. 이는 일차 유효성 결과와 일치하며 P007에서 연구 된 용량은 용량 - 반응 곡선의 plateu에 있음을 보여준다.

FTC / TDF (P007, N = 151)와 병용하여 도라비린 25 mg~ 200 mg QD 투여 후 도라비린 정상상태의 C24 로 예측되는 HIV-1 RNA <40를 달성하는 피험자의 비율 (FDA 스냅샷 전략)



Points correspond to observed data with 95% CI; solid line and gray area to model-predicted fit 95% CI over the 5th to 95th percentile of exposures; horizontal boxplots denote the distribution of individual C24 values at the 25, 50, 100 and 200 mg QD doses in P007, where the point is the median, the box corresponds to the 25th and 75th percentiles, and the whiskers correspond to the 5th and 95th percentiles.

파트 I에 등록한 피험자와 파트 II에 등록한 피험자 112 명 (DOR 100mg 및 EFV 그룹 각각 66 명)에 대한 48 주 효능 결과가 5.3.5.1의 표 11-3에 나와 있다. (5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 163). 처음에 DOR 용량 25mg, 50mg, 200mg 에 무작위로 배정된 대다수의 피험자는 48 주째에 100mg 용량으로 전환되었지만 약 8 %는 36주에 먼저 전환했다 (표 12-5) [Ref . 5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 223]. 따라서 각 투여군 간의 48주 유효성 평가의 비교는 48 주 전에 DOR을 100mg으로 전환 한

피험자들에 의해 혼동을 일으킨다. 그럼에도 불구하고, 24 주 데이터에 대한 평가와 유사하게, 48 주 데이터도 전제와 일치한다.; 시험된 모든 용량은 비슷한 효과를 나타냈으며, 100mg 용량은 최대 반응을 나타내고 (100mg 이상의 용량의 유효성에 대한 이점이 없음), 용량군 간에 나타나는 수치 차이는 각 투여군의 참가자 수가 적었기에 샘플링 변동성으로 인해 예상되는 점추정치가 달라질 수 있기 때문일 가능성이 크다.

도라비린 용량 - 내성 평가

5.3.5.1의 표 11-19 [5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 210]에서 볼 수 있듯이 DOR 100 mg 군에서 24주째에 바이러스 실패를 하고 내성 결과가 있는 3명 피험자가 있었고, [redacted] DOR 200 mg 군에서는 1 명 [redacted]이 있었다. DOR 100 mg 군은 Part I과 Part II에 참여한 108 명이었고, DOR 200 mg 군은 41 명으로 24주째에 바이러스 실패를 한 환자 (내성 데이터가 있는)의 비율은 100mg 투여군과 200mg 투여군 사이에서 유사하다(각각 2.8 % 및 2.4 %). 이 표는 48 주 전에 내성을 획득한 DOR 치료 그룹의 유일한 피험자가
25mg 투여군에 있었고 50mg, 100mg 또는 200mg 복용량에서 DOR 내성이 확인되지 않았음을 보여준다. 따라서 200 mg 용량이 저항에 대한 더 높은 장벽을 제공한다는 어떠한 데이터도 확인할 수 없었다. 또한, 100 mg QD의 용량은 K103N, Y181C 및 Y190A 돌연변이, 이중 K103N / Y181C 돌연변이를 포함하여 DOR이 in vitro에서 활성인 것으로 간주되는 일반적인 NNRTI 내성 돌연변이의 설정에서 적절한 C24 값을 제공 할 것으로 예상된다. 따라서, 100mg을 초과하는 용량에서 추가적인 이점은 없으므로 100 mg이 적절한 용량으로 선정되었다.
도라 비린 용량 - 안전성 평가 DOR에 대한 24 주간의 안전성 데이터는 시험된 모든 투여량이 활성 대조군 EFV에 비해 일반적으로 내약성이 좋았으며 용량 - 안전성 관계가 명확하지 않았음을 보여준다. 5.3.5.1의 표 12-7 (5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 226)은 Part I 24주 데이터의 이상 반응 (AE) 요약이다. 약물 관련 AE의 발생률은 100 mg 투여군이 200 mg 투여군보다 낮았지만(16.7 % 대 43.9 %) 다른 AE 분류에서는 용량 그룹 간에 유사했다. 5.3.5.1의 표 12-9 (5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 230)은 Part I과 II의 피험자에 대한 96주 이상반응 (AE) 요약을 보여준다. 표본 크기는 100 mg 용량 그룹 (Part I에 등록 된 42 명 및 Part II에 등록 된 66 명)의 경우 108 명이었고 200 mg 투여 그룹의 경우 41 명이었다. 약물 관련 이상반응의 비율은 DOR 100mg 그룹과 200 mg 그룹에서 각각 35.2 % 대 43.9 %이었다. 심각한 AE의 비율은 AE로 인한 중단 (각각 4.6 % vs 2.4 %)과 마찬가지로 100mg 및 200mg 그룹에서 유사하였다 (10.2 % vs 7.3 %). 약물 관련 AEs, 심각한 AEs 및 96 주 AEs로 인한 중단에 대한 신뢰 구간은 100mg 투여 그룹과 200mg 투여 그룹의 신뢰구간은 겹쳐졌다. 용량군 간의 수치 차이는 각 투여군의 참가자 수가 적어 샘플링 변동성으로 인해 점추정치가 달라지기 때문일 수 있다. 또한 5.3.5.1의 표 12-5 (5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 223)에서, 초기에 DOR 25mg, 50mg, 200mg 투여군으로 무작위 배정된 피험자는 36주째부터 100mg 으로 전환하였고, 대다수는 48주째에 전환했다. 96주의 DOR 25mg, 50mg, 200 mg투여군의 안전성 요약 정보는 초기 치료 동안 발생한 AE와 100 mg의 치료시 발생한 AE를 포함하고 있었으며, 이는 용량 군 간의 결과를 비교하기 힘들게 한다.
5.3.5.1의 표 12-15 (5.3.5.1 : P007V01MK1439 : p. 243)은 Part I과 Part II 피험자의 24 주까지의 약물 관련 AE를 나타낸다. DOR 25mg, 50mg, 100mg, 200mg 투여군의 약물 관련 정신 장애 (psychiatric disorders)의 비율은 각각 15.0 %, 27.9 % 17.6 %, 12.2 %로 나타났다. DOR 100mg 투여군은 Part I / II 를 통합한 데이터인 반면(n = 108명), 다른 용량 투여군의 표본 크기는 약 41명이었다. DOR 용량의 고저는 AE의 비율과 관련이 없으므로 용량과 이상반응 간의 관계가 없음을 보여준다. 24 주째 약물 관련 CNS 이상반응의 비율은 모든 DOR 용량 투여군에서 유사했다. 이와 유사하게, P007과 임상 3상 P021의 48주에서의 데이터를 합쳐 신경정신계 이상반응의 노출-반응 분석을 실시하

였을 때 25 mg ~ 200 mg 용량 범위에서 신경정신계 이상반응 빈도와 DOR PK (p> 0.05) 사이의 연관성이 없었다.

마지막으로 중등~강한 CYP3A 억제제와 병용 투어하였을 때, 100mg QD 용량의 일반적인 노출의 2 ~ 3 배 노출이 될 것으로 예상되고 (2.7.2.3.1.1.6) 이는 200 mg 투여군에서의 노출과 유사하였다. P007에서 200mg 용량의 투여는 안전성이 확보된 최소 48 주 동안 임상 결과를 보여준다. 그러나 200mg 이상의 용량 임상 경험은 제한적이다. 즉, 200 mg 용량은 다른 약물(CYP3A 억제제)과의 병용 투여를 고려하였을 때, 임상 시험 결과를 통해 안전성이 확보된 200 mg 이상의 노출을 야기할 수 있으므로 선정된 용량인 100 mg이 더 적합하다는 것을 알 수 있다.
종합하면, 100mg QD 용량에 비해 낮은 용량이나 높은 용량은 추가적인 임상적 이점으로 이어질 것으로 예상되지 않았으며, 이는 3상 임상 시험의 결과에 의해 더욱 확인되었다.

<u>3 상 임상 시험에서 입증된 DOR 100 mg 용량의 유효성 및 안전성</u>

2 가지 pivotal 임상 3 상 시험 (P018 및 P021)의 유효성 및 안전성 데이터를 통해 잘 정립 된 2 가지 치료제 대조군 (DRV + r 및 EFV)과 비교하여 선택된 100mg 용량의 DOR의 유효성 및 내약성을 확인하였다. P018에서 DOR은 DRV + r에 비해 1차 유효성 평가 변수(48 주에 HIV-1 RNA <50 copies / mL를 달성하는 피험자의 비율)에서 견고하고 통계적으로 비열등한 항레트로 바이러스 효능을 갖는 것으로 나타났다.; DOR 군에서 83.8 %, DRV + r 군에서 79.9 %로 치료 효과가 있었다 (95 % CI 3.9 % (-1.6,9.4). P021에서 DOR / 3TC / TDF는 EFV/FTC/TDF 에 비해 1차 유효성 평가 변수(48 주에 HIV-1 RNA <50 copies / mL를 달성하는 피험자의 비율)에서 견고하고 통계적으로 비열등한 항레트로 바이러스 효능을 갖는 것으로 나타났다.; DOR / 3TC / TDF 군에서 84.3 %, EFV / FTC / TDF 군에서 80.8%, 치료 차이(95 % CI)는 3.5 % (-2.0, 9.0).
또한 이 두 3상 임상시험에서 약물 내성의 발현 비율도 낮았고 NNRTI 내성이 발현된 환자는 DOR 투여군 747명 중 7명 뿐이었다.
게다가 DOR C24와 FDA 스냅샷 또는 observed failure (OF)를 사용하여 3 상 임상 시험에서 48 주째 HIV-1 RNA <40 copies / mL (또는 <50 copies / mL)를 달성하는 피험자의 비율과의 노출 - 반응 관계는 100mg 투여량에서 달성된 노출 범위에 대해 일반적으로 평평(flat over)하였고 정상 상태 DOR C24 값의 최저 10 %에 있는 피험자에서 약효가 약간 감소하였다. 더욱이, 임상 2b (P007) 의 DOR PK와 25~200 mg QD 용량 노출 범위에서 48주째에 HIV-1 RNA <40 copies / mL (또는 50 copies / mL)를 가진 피험자의 비율에서 통계적으로 유의한 노출-반응 관계는 없었다. 종합적으로, 이러한 분석은 HIV-1 RNA <40 copies / mL (또는 50 copies / mL)인 피험자 비율에 대한 노출 - 반응 관계가 25 ~ 200 mg QD 용량 범위 노출에서 일정함을 보여주며, 이 용량 범위가 용량 반응 곡선의 plateau에 있음과 일치한다.
두 건의 3 상 임상 시험에서 DOR 100 mg 용량이 DRV + r 또는 EFV 투여군과 비교하여 48 주 동안 일반적으로 안전하고 내약성이 우수함이 입증되었다.

결론 P007 임상 연구 보고서에 제시된 24주 시점의 임상 효능, 내성 및 안전성 데이터와 3상 임상 시험에서의 결과를 토대로 도라비린 100mg 용량 선정이 적절하다고 판단된다. 또한 유효성과 안전성에 대한 노출 - 반응 분석은 25 ~ 200 mg QD 용량 범위에서 노출 - 반응 관계의 차이가 없음을 보여준다. 내성 자료를 이용할 수 있는 바이러스적 실패 환자들에서 확인된 내성 발생율은 낮았으며 100 mg과 200 mg 투여군 간에 유사하여 200 mg 투여시의 이점이 보여지지 않았다. 위의 자료를 바탕으로 100mg이 임상 3상 시험을 위한 용량으로 선택되었고, 이는 in vitro에서 DOR이 활성인 것으로 간주되는 일반적인 NNRTI 내성 돌연변이의 설정에서 적절한 C24 값을 제공 할 것으로 예상되었다. 25 mg

~ 200 mg 용량 범위에서 비슷한 정도의 HIV-1 RNA 감소를 보였으므로 100 mg은 최대 반응을 제공하며 100 mg보다 많은 용량을 투여하는 것의 이점은 보여지지 않았다. 100mg 용량은 또한 CYP3A 억제제의 병용 투여와 같은 DOR 노출 증가를 초래할 수 있는 환경에서 적절한 안전성을 확보할 수 있는 용량이다. 수집된 데이터를 통해 200 mg 용량이 이러한 요소들에 관해 추가적인 이점을 제공한다고 보여지지 않는다. Pivotal 3 상 임상 시험 (P018 및 P021)에서 얻은 임상 데이터는 두 개의 잘 정립된 약제인 DRV + r 및 EFV와 비교하여 선택된 100mg 용량의 유효성 및 내약성을 확인했다.
따라서, 상기의 자료를 통해 선택된 100 mg의 DOR 용량은 HIV-1 감염의 치료 (다른 항레트로 바이러스 제제와 병용)에 대한 적절한 용량임을 알 수 있다.

○ 치료적 확증 임상시험(P018)에서, 설정된 대조군의 타당한 사유 및 근거자료

고정용량 복합제인 델스트리고정의 주성분으로 라미부딘(3TC)과 테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF)을 선택한 이유는 다음과 같습니다.
● 3TC와 TDF의 확립된 유효성과 안전성 프로파일

● 특허 존속 기간 고려

● 대체 약물에 대한 제한 가능성

3TC 및 FTC는 오랫동안 비교할 만한 항레트로바이러스 약제로 간주되며, 유효성, 안전성 또는 내약성 프로파일의 확립된 임상적 차이는 없다. 이 두 가지 약제는 HIV-1 감염 치료를 위해 상호 교환 할 수 있게 사용되어 왔으며, 계속해서 주요 HIV 치료 지침들에서 상호 교환이 가능한 것으로 간주된다. 현재 미국의 DHHS 지침 (참고 문헌 1참조) 은 3TC 또는 FTC의 사용을 권장하고 있고, 둘 중 어느 것이 더 우수한 유효성을 가진다고 고려되지는 않는다. 마찬가지로 유럽 치료 지침 (참고 문헌 2 참조)은 1 차 치료 옵션으로 3TC 또는 FTC 함유 요법을 권장한다. TDF는 잘 확립된 유효성 및 안전성 프로파일을 가지고 있으며 DHHS 및 EU 지침 모두에 대한 1 차 치료를 위한 치료 가이드 라인으로 권장되고 있다.
FTC 대신 3TC의 선택에 대한 추가 고려 사항은 당사가 신약 허가를 제출할 당시 FTC에 대한 특허 보호가 여전히 유효할 것으로 예상되었기 때문이다. 반대로 TDF와 3TC는 델스트리고정의 승인 이전에 제네릭으로 사용할 수 있게 되어, 특허 존속기간의 제한없이 DOR과 함께 고정 용량 복합제 (FDC)로 개발하여 사용될 수 있었기에 선택하게 되었다.
ABC는 치료 개시 시점에서 HLA-B27 검사의 필요성 때문에 고려되지 않았다. 델스트리고정은 전세계적으로 사용될 약제이므로 이 시험이 쉽게 이용 가능하지 않은, 자원이 제한적인 지역에서의 FDC 사용에 대한 장벽으로 작용할 수 있기 때문에 ABC를 선택할 수 없었다.
또한 DOR은 단일 약제 (다른 항레트로바이러스 약제와 병용)와 고정 용량 복합제 (완전한 처방) 모두 허가를 신청하였다. 의료진이 특정 환자의 필요에 맞춰 처방을 원할 경우, 이미 시판 된 2 가지 NRTI 조합(TDF / FTC 또는 ABC / 3TC)뿐 아니라 임상적으로 적절한 어떠한 NRTI 포함 처방을 선택할 수 있다.

○ HIV/HBV 동시감염시 투여에 대한 고찰

임상 3상 018 및 021 시험에서 B 형 간염 바이러스 (HBV) 감염 또는 C 형 간염 바이러스 (HCV) 감염이 있는 사람들을 묶어 소그룹 분석을 하였다. 이 집단의 유효성 결과는 P018과 P021의 CSR에서 볼

수 있다. P018에서 HBV 또는 HCV 동시 감염이 있는 DOR 군은 48 주까지 HIV-1 RNA <50 copies / mL를 달성한 비율이 81.8 % (9/11)는 반면, HBV와 HCV 모두 음성인 군에서는 83.9 % (312/372)이었다. P021에서는 DOR / 3TC / TDF 군 중 HBV 또는 HCV 동시 감염인 환자에서 48 주까지 HIV-1 RNA <50 copies / mL를 달성한 비율이 88.9 % (8/9)였고, HBV와 HCV 모두 음성인 군에서는 88.1 % (297/337)이었다.
유효성 결과는 HBV 또는 HCV 동시 감염 여부에 관계없이 유사했지만 각각의 임상 시험에 참여한 HBV 양성 반응 환자의 수가 적어(P018의 4 명, P021의 9명) 이 집단의 안전성 또는 유효성에 대한 결론을 내리기는 어렵다.

○ 건강한 지원자의 PK와 HIV-1 감염자의 PK를 비교한 자료 및 고찰

HIV-1에 감염된 피험자와 비교한 건강한 피험자의 PK는 1상 임상 시험에서 건강한 피험자 341 명과 임상 1b, 2 및 3 상에서 959 명의 HIV-1 감염된 피험자를 포함하는 통합 집단 PK 분석에 기초하여 평가되었다. 이 분석을 통해 건강한 사람과 HIV-1에 감염 환자 사이의 PK의 차이가 미미하다는 것을 보여주었다. 건강한 상태 vs HIV-1 감염 상태는 이 집단 PK 분석에서 분포 용적에 대한 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었지만, 건강한 사람과 HIV-1 감염된 사람 사이의 분포 용적의 차이를 예상할 수 있는 생리학적인 근거는 없다. 이 공변량은 사용된 고밀도(1상) vs 저밀도(2/3상) 표본 추출을 반영하고 있을 것으로 예상된다.; 1상에서 고밀도 샘플링 기법으로 Cmax를 더 잘 특성화한 것이 추정된 분포 용적의 차이에 기여하는 것으로 보여진다. 게다가 이 효과는 다른 모든 공변량이 일정하게 유지될 때, HIV-1 감염된 피험자와 비교할 때 건강한 피험자에서 약 14 % 더 낮은 DOR 정상 상태 C24 및 9 % 높은 Cmax에만 해당한다.; DOR 정상 상태의 AUC는 영향을 받지 않는다. Pop-PK 모델은 또한 전체 분석 데이터 세트에서 HIV-1 감염 환자 및 건강한 대상에서 관찰된 공변량 분포를 사용하여 건강한 대상 뿐만 아니라 HIV-1 감염된 대상에서 DOR PK를 시뮬레이션하는 데 사용되었다. 이러한 시뮬레이션을 기반으로, 건강한 사람과 HIV-1에 감염된 사람 사이의 DOR PK의 차이는 작고 임상적으로 의미가 없음을 확인하였다. HIV-1에 감염된 피험자와 비교하여 건강한 피험자에서 정상 상태 DOR AUC0-24는 8.5 % 더 낮았고, DOR C24는 14 % 낮았으며 DOR Cmax는 40 % 더 낮았다.
또한, 3 상 임상 시험에서 HIV-1에 감염된 피험자 100 mg QD DOR에 대한 추정된 정상 상태 PK 매개 변수값은 건강한 피험자에서 100 mg QD로 고밀도 샘플링한 1 상 시험에서 보고 된 것보다 약간 낮음에도 불구하고 비슷하였다. 3상 임상 시험의 HIV-1 감염 환자를 대상으로 DOR 100 mg QD 투여한 Pop-PK 분석에서 DOR의 정상 상태 AUC0-24, C24 및 Cmax는 37.8 μM · hr (% CV : 29.2 %), 930 nM (% CV : 63.1 %), 2.26 μM (CV % : 18.5 %)이었다. 제 1 상 (P020, n = 19)의 건강한 대상자에서 고밀도 샘플링으로 추정된 DOR 정상 상태 기하 평균 AUC0-24, C24 및 Cmax는 41.1 μM · hr (% CV : 32.3 %), 902 nM (% CV : 46.4 %), 2.88 μM (% CV : 32.8 %)이었다. 건강한 사람과 HIV-1에 감염된 피험자 사이의 PK 매개 변수 값의 차이가 작고, HIV-1 감염된 피험자에서 높은 PK 값에 대한 일관된 경향이 없었으므로 건강한 사람과 HIV-1에 감염된 환자에서 PK는 비슷하였고 임상적으로 의미 있는 어떠한 차이도 없다.

[유효성 결론]

이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자를 대상으로 한 임상시험들에서 단일성분 약제(다른 항레트로바이러스제와 병용)나 DOR/3TC/TDF 고정용량복합제의 구성성분으로 DOR 100 mg 1일 1회를 투여했을 때 HIV-1 복제 억제와 $CD4^+$ 세포 수 증가 모두의 측면에서 견고한 유효성이 입증되었다.

이 유효성은 잘 확립된 다른 HIV-1 치료제 2가지, 즉 DOR과 동일한 NNRTI 계열 1가지(EFV) 및 PI 계열 1가지(DRV+r)와 비교하여 비열등했다.

중추적 제3상 임상시험들(P018과 P021)과 보조적인 제2b상 임상시험(P007)에서 수집된 데이터를 토대로 아래와 같은 결론이 도출되었다:

- 제48주에 HIV-1 RNA <50 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율 측면에서 DOR과 DOR/3TC/TDF는 DRV+r이나 EFV에 비해 비열등하다.

- 다음의 측면에서 DOR과 DOR/3TC/TDF의 유효성은 DRV+r이나 EFV의 유효성과 비슷하다:

  ◦ 제48주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL에 도달한 시험대상자와 HIV-1 RNA <200 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율

  ◦ 제48주에 CD4세포 수의 베이스라인 대비 증가

- 다음의 증거로 입증되듯이, P018과 P021에서 48주 치료 기간 동안 DOR과 DOR/3TC/TDF의 유효성이 지속되었고 P007에서는 96주 동안 유효성이 지속되었다:

  ◦ HIV-1 RNA <50, <40, <200 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율

  ◦ CD4세포 수의 베이스라인 대비 변화

  ◦ 바이러스학적 반응 소실까지의 시간(TLOVR)

- DOR과 DOR/3TC/TDF의 유효성은 연령, 성별, 지역, 인종/민족성, 스크리닝/베이스라인의 HIV-1 RNA 수치(≤100,000 copies/mL 또는 >100,000 copies/mL), 베이스라인 CD4세포 수, 만성 B형 간염과 만성 C형 간염 상태, 바이러스 아형에 따른 하위집단들을 통틀어 일관적이다.

- DOR과 DOR/3TC/TDF의 PDVF 발생률은 대조군에서 관찰된 것과 일맥상통하게 낮고, 치료 후(treatment -emergent) 약물 내성 발생은 드물었다.

  ◦ DOR 투여 시험대상자의 약 1%에서 제48주까지 DOR에 대한 내성 유전형이 발견되었고, EFV 투여 시험대상자의 경우 EFV에 대한 내성 유전형 발생 비율은 3%였으며 DRV에 대한 내성이 생긴 DRV+r 투여 시험대상자는 없었다.

[안전성 결과]

주 안전성 풀(P007, P018, P021)에서 관찰된 이상반응

표 2.7.4: 2
임상 개발 프로그램의 모든 임상시험(완료 & 진행 중)에서 (DOR 또는 DOR/3TC/TDF 로) Doravirine 을 투여 받은 시험대상자의 요약

	Subjects Who Received DOR or DOR/3TC/TDF (N)[a]
Phase 1	**678**
Phase 2	**261**
P007 – Total	232
(P007 100 mg only)[b]	(108)
P028[c]	19
P030[c]	10
Phase 3	**1320**
P018	383
P021	364
P024[c]	573
Total Overall Clinical Program	**2259**
Treatment-naive HIV-1 Subjects	1593
Total in P007, P018, P021 (Integrated Safety Populations)	**979**
DOR 100 mg only	615
DOR/3TC/TDF	364

a. Subjects who received ≥1 of any dose of doravirine as either DOR or DOR/3TC/TDF.
b. Subjects who received 100 mg in Part I/Part II combined
c. Studies are ongoing, safety narratives provided for subjects who experienced an SAE(s) or discontinued due to an AE are included in the application.

Abbreviations: AE = adverse event; DOR = doravirine; DOR/3TC/TDF = doravirine/ lamivudine/ tenofovir disoproxil fumarate; HIV-1= Human Immunodeficiency Virus type 1; SAE = serious AE

제48주까지 DOR의 안전성 프로파일은 MSP의 DRV+r 군 및 통합 EFV 군과 비교하여 비슷하거나 더 바람직했다. MSP의 통합 EFV 군과 비교하여 통합 DOR 군에서 약물 관련 이상반응, 영구중단을 초래한 이상반응, 영구중단을 초래한 약물 관련 이상반응이 발생한 시험대상자의 비율이 더 낮았다. 이상반응, 약물 관련 이상반응, SAE가 보고된 시험대상자의 비율은 MSP의 통합 DOR 군과 DRV+r 군 간 비슷했다[표 2.5: 8]. SAE가 보고된 시험대상자의 비율도 두 군 간 비슷했다. 이상반응이나 약물 관련 이상반응 때문에 시험약 투여를 영구중단한 시험대상자의 비율 역시 이들 치료군에서 비슷했다.

표 2.5: 8 이상반응 요약 주 안전성 풀 (P007 [도라비린 100 mg 1일 1회 군], P018, P021 통합) 제-48주

	Main Combined DOR		Main DRV+r		Main Combined EFV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	855		383		472	
with one or more adverse events	701	(82.0)	300	(78.3)	427	(90.5)
with no adverse event	154	(18.0)	83	(21.7)	45	(9.5)
with drug-related[†] adverse events	264	(30.9)	123	(32.1)	290	(61.4)
with serious adverse events	39	(4.6)	23	(6.0)	30	(6.4)
with serious drug-related adverse events	2	(0.2)	1	(0.3)	6	(1.3)
who died	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.4)
discontinued[‡] due to an adverse event	21	(2.5)	12	(3.1)	31	(6.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	14	(1.6)	8	(2.1)	27	(5.7)
discontinued due to a serious adverse event	5	(0.6)	2	(0.5)	4	(0.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.6)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
Main Combined DOR: 도라비린 100 mg administered with FTC/TDF in P007 and P018 or ABC/3TC in P018, or fixed dose combination of 도라비린/라미부딘/테노포비르디프록실푸마르산염 100/300/300 mg in P021.
Main DRV+r: 다루나비르/리토나비르 800/100 mg administered with FTC/TDF or ABC/3TC in P018.

Main Combined EFV: 에파비렌즈 600 mg administered with FTC/TDF in P007, or fixed dose combination of 에파비렌즈/emtricitabine/테노포비르디프록실푸마르산염 600/200/300 mg in P021.
Only includes AEs occurring or worsening after the first dose of study medication through 14 days after the last dose of study medication.
Source: [ISS: analysis-adsl; aeplus]

MSP에서 모든 치료군을 통틀어 가장 빈번하게 보고된 이상반응(하나 이상 치료군에서 발생률 5% 이상)은 **두통, 설사, 오심, 비인두염, 호흡기 상부 감염, 어지러움, 피로**였다[표 2.5: 9]. 어지러움, 악몽, 발진은 DOR 군(각각 7.1%, 3.4%, 3.0%)에 비해 EFV 군(각각 35.4%, 12.9%, 11.0%)에서 더 빈번하게 관찰되었다. 설사는 DOR 군(12.4%)에 비해 DRV+r 군(22.5%)에서 더 빈번하게 관찰되었다.

표 2.5: 9 이상반응(하나 이상 치료군에서 발생률 5% 이상)이 발생한 시험대상자 주 안전성 풀 (P007 [도라비린 100 mg 1일 1회 군], P018, P021 통합) 제-48주

	Main Combined DOR		Main DRV+r		Main Combined EFV	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	855		383		472	
with one or more adverse events	701	(82.0)	300	(78.3)	427	(90.5)
with no adverse events	154	(18.0)	83	(21.7)	45	(9.5)
Gastrointestinal disorders	**298**	**(34.9)**	**162**	**(42.3)**	**179**	**(37.9)**
Diarrhoea	106	(12.4)	86	(22.5)	62	(13.1)
Nausea	81	(9.5)	46	(12.0)	45	(9.5)
Vomiting	33	(3.9)	10	(2.6)	31	(6.6)
General disorders and administration site conditions	**131**	**(15.3)**	**57**	**(14.9)**	**74**	**(15.7)**
Fatigue	57	(6.7)	20	(5.2)	28	(5.9)
Infections and infestations	**436**	**(51.0)**	**184**	**(48.0)**	**227**	**(48.1)**
Nasopharyngitis	81	(9.5)	39	(10.2)	41	(8.7)
Upper respiratory tract infection	78	(9.1)	23	(6.0)	30	(6.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**50**	**(5.8)**	**20**	**(5.2)**	**51**	**(10.8)**
Investigations	**77**	**(9.0)**	**37**	**(9.7)**	**52**	**(11.0)**
Metabolism and nutrition disorders	**54**	**(6.3)**	**31**	**(8.1)**	**45**	**(9.5)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**109**	**(12.7)**	**40**	**(10.4)**	**67**	**(14.2)**
Nervous system disorders	**211**	**(24.7)**	**73**	**(19.1)**	**223**	**(47.2)**
Dizziness	61	(7.1)	15	(3.9)	167	(35.4)
Headache	114	(13.3)	41	(10.7)	58	(12.3)
Somnolence	16	(1.9)	6	(1.6)	28	(5.9)
Psychiatric disorders	**144**	**(16.8)**	**51**	**(13.3)**	**170**	**(36.0)**
Abnormal dreams	29	(3.4)	3	(0.8)	61	(12.9)
Insomnia	42	(4.9)	18	(4.7)	35	(7.4)
Nightmare	21	(2.5)	5	(1.3)	27	(5.7)
Reproductive system and breast disorders	**34**	**(4.0)**	**10**	**(2.6)**	**27**	**(5.7)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**107**	**(12.5)**	**36**	**(9.4)**	**47**	**(10.0)**
Skin and subcutaneous tissue disorders	**141**	**(16.5)**	**62**	**(16.2)**	**124**	**(26.3)**
Rash	26	(3.0)	6	(1.6)	52	(11.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Main Combined DOR: 도라비린 100 mg administered with FTC/TDF in P007 and P018 or ABC/3TC in P018, or fixed dose combination of 도라비린/라미부딘/데노포비르디프록실푸마르산염 100/300/300 mg in P021.
Main DRV+r: 다루나비르/리토나비르 800/100 mg administered with FTC/TDF or ABC/3TC in P018.
Main Combined EFV: 에파비렌즈 600 mg administered with FTC/TDF in P007, or fixed dose combination of 에파비렌즈/emtricitabine/데노포비르디프록실푸마르산염 600/200/300 mg in P021.
Only includes AEs occurring or worsening after the first dose of study medication through 14 days after the last dose of study medication.

Source: [ISS: analysis-adsl; aeplus]

사망

P007 임상시험 동안 사망 사례는 한 건도 없었다.

기타 중대한 이상반응

P007 임상시험 모든 투여군에서 가장 흔하게 보고된 SAE은 (주요 통합 DOR 투여군 8.2%; 주요 통합 EFV 투여군 12%) 신체기관계 (SOC) 범주 **감염 및 침습**이었고 **정신 장애**가 뒤를 이었다. 최소 2명 이상의 시험대상자에서 보고된 SAE은 **자살관념** (DOR 100mg 투여군 1명, EFV 투여군 2명)과 **인두편도염** (50mg DOR 투여군 1명, EFV 투여군 1명)이었다. 기타 모든 SAE은 각각 시험대상자 1명에서 발생

하였다.

DOR 투여군에서 보고된 약물 관련 SAE은 없었다.
EFV 투여군 시험대상자 3명 (2.8%)이 약물 관련 SAE (**독성감염, 어지러움 및 자살관념**)을 경험하였다.

영구중단을 초래하는 이상반응

P007 임상시험에서 제96주까지 이상반응 때문에 시험약 투여를 영구중단한 시험대상자 비율은 EFV 투여군 (11명 [10.2%])에 비해 DOR 통합 투여군 (11명 [4.7%])에서 더 낮게 관찰되었다 [표 2.7.4: 15].

통합 DOR 투여군 시험대상자 11명 (4.7%)에서 영구중단을 초래한 이상반응 총 15건이 보고되었다 [Ref. 5.3.5.1: P007V01MK1439: 16.2.7.1-3]. 이상반응 중 9건은 중등증이었고 6건은 중증이었다. 15건 중 7건은 시험약과 관련이 있다고 시험자가 판단하였다:
DOR 25mg 투여군의 천식; DOR 50mg 투여군의 수면장애, 상복부통, 불면과 오심 및 DOR 100mg 투여군의 피로와 환각. 15건 중 11건은 해소되었고, 3건은 해소되지 않았으며 1건은 후유증을 남기고 해소되었다.

EFV 투여군 시험대상자 11명 (10.2%)에서 영구중단을 초래한 이상반응 총 11건이 보고되었다. 11건 중 2건은 경증이었고 5건은 중등증이었으며 4건은 중증이었다. 11건 중 10건은 시험약과 관련이 있다고 시험자가 판단하였다:
CD4세포수 감소, 우울, 기억장애, 어지러움 (2명), 환각, 독성간염, 주의력 장애, 약진, 감각장애 [Ref. 5.3.5.1: P007V01MK1439: 16.2.7.1-3].

파트 I/II 통합 투여군에서 약물 관련 이상반응 때문에 임상시험을 영구중단한 시험대상자 비율은 일반적으로 DOR 투여군에서는 비슷하였고 (범위 0-4.7, DOR 전체 2.2%) EFV 투여군에서 가장 높았다 (9.3%) [표 2.7.4: 15]. 영구중단을 초래한 이상반응을 경험한 시험대상자에 대한 설명은 P007 임상시험 CSR[Ref. 5.3.5.1: P007V01MK1439: 16.2.7.2-2]에 수록되어 있다.

특별관심대상 이상반응

신경정신계 이상반응

신경정신계 이상반응이 발생한 시험대상자의 비율은 제8주(20.3% vs. 50.6%)와 제48주(25.0% vs. 55.9%)에 DOR 처방 군에서 EFV 처방 군에 비해 더 낮았다(([표 2.5: 11] 및 [표 2.5: 12]). 이 분석에 고려된 신경정신계 이상반응 대부분이 제8주 이내에 보고되었다.

신경정신계 이상반응으로서 어지러움(DOR 군 8.9% vs. EFV 군 35.4%) 및 수면 장애와 수면 방해(DOR 군 14.0% vs. EFV 군 27.3%)가 보고된 시험대상자 비율은 SSP의 통합 EFV 군에 비해 통합 DOR 군에서 현저하게 더 낮았다.

표 2.5: 12 제48주까지 신경정신계 이상반응이 발생한 시험대상자 특별 안전성 풀 (P007 [도라비린 100 mg 1일 1회 군]과 P021 통합)

	Special Combined DOR (N=472)		Special Combined EFV (N=472)		Treatment Difference (Special Combined DOR - Special Combined EFV)
	n	%	n	%	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	472		472		
with one or more neuropsychiatric adverse events	118	(25.0)	264	(55.9)	-30.9 (-36.8, -24.9)
with no neuropsychiatric adverse events	354	(75.0)	208	(44.1)	30.9 (24.9, 36.8)
Dizziness	42	(8.9)	167	(35.4)	-26.5 (-31.5, -21.4)
Sleep Disorders and Disturbances	66	(14.0)	129	(27.3)	-13.3 (-18.4, -8.3)
Altered Sensorium	18	(3.8)	32	(6.8)	-3.0 (-6.0, -0.1)
Depression and Suicide/self-injury	20	(4.2)	36	(7.6)	-3.4 (-6.6, -0.4)
Psychosis and Psychotic Disorders	4	(0.8)	7	(1.5)	-0.6 (-2.3, 0.9)

The five categories of neuropsychiatric adverse event were predefined. Specific terms included for each category were based on MedDRA 19.1. Every patient is counted a single time for each applicable specific adverse event. A patient with multiple adverse events within a category is counted a single time for that category.

† The 95% CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method with weights proportional to the size of each protocol (P007, P021).

Only includes AEs occurring or worsening after the first dose of study medication through 14 days after the last dose of study medication.

Special Combined DOR: 도라비린 100 mg administered with FTC/TDF in P007, or fixed dose combination of 도라비린/라미부딘/테노포비르디프록실푸마르산염 100/300/300 mg in P021.

Special Combined EFV: 에파비렌즈 600 mg administered with FTC/TDF in P007, or fixed dose combination of 에파비렌즈/emtricitabine/테노포비르디프록실푸마르산염 600/200/300 mg in P021.

Source: [ISS: analysis-adsl; adcns]

<u>안전성 요약</u>

이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자 855명에게 DOR 100 mg 용량을 최소 48주 이상 투여했을 때 DOR과 DOR/3TC/TDF는 내약성이 대체로 양호했다.

P021에서는 제48주까지 사전지정된 3가지 범주의 신경정신계 이상반응(Tier 1 – 특별 관심대상 이상반응[Adverse Events of Special Interest]: 어지러움, 수면장애와 수면 방해, 감각 변화)이 보고된 시험대상자의 비율이 EFV/FTC/TDF 군에 비해 DOR/3TC/TDF 군에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다:

- 어지러움(8.8% vs. 37.1% [-28.3; p<0.001])
- 수면 장애와 수면 방해(12.1% vs. 25.5% [-13.5; p<0.001])
- 감각 변화(4.4% vs. 8.2% [-3.8; p= 0.033])
- LDL-콜레스테롤, 비-HDL-콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방 측면에서는 제3상 임상시험 2건(P018, P021) 모두 DOR 군에 유리한 제48주에 베이스라인 대비 변화 평균의 차이가 벌어졌다. LDL-콜레스테롤과 비-HDL-콜레스테롤의 비교는 사전 지정된 비교였고 두 파라미터 모두 DOR의 우월성을 입증하는 통계적으로 유의한 차이가 있었다:

- LDL-C: P018 (-4.51 vs. 9.92 mg/dL [-14.61; *p<0.0001*]); P021 (-1.58 vs. 8.74 mg/dL [-10.01; *p<0.001*])

- 비-HDL-C: P018 (-5.30 vs. 13.75 mg/dL [-19.34; *p<0.001*]); P021 (-3.83 vs. 13.26 mg/dL [-17.02; *p<0.001*])

P007과 P021을 취합한 통합 분석에서는 제48주까지 이상반응 때문에 영구중단한 시험대상자의 비율이 통합 EFV/FTC/TDF 군(6.1%)에 비해 통합 DOR + DOR/3TC/TDF 군(2.8%)에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다(치료 차이 -3.4%, p값 0.012).

개별 제1-3상 임상시험들의 결과와 통합 분석의 결과에 의하면, (단독 투여하거나 다른 항레트로바이러스제와 함께 투여한) DOR 100 mg과 DOR/3TC/TDF의 안전성 프로파일이 DRV+r이나 EFV/FTC/TDF에 비해 바람직한 것으로 입증되었다.

[내인적 인자]

MSP 내에서 연령, 성별, 인종, 민족성, B형 간염 및/또는 C형 간염 상태, 베이스라인 CD4+ T 수치에 따른 하위군들을 대상으로 임상적 이상반응과 실험실적 이상반응을 검토하였다. 전반적으로 이상반응과 실험실적 비정상치의 프로파일은 성별, 인종/민족성, 연령((<65세 또는 ≥65세; 참고로, 75세 이상 시험대상자는 1명도 없었음)에 따른 하위군들 간 대체로 비슷했다[Sec. 2.7.4.5.1].

모든 경우에 베이스라인 하위군들 안에서 치료군 간 차이가 대체로 최소한도였다. 다소 차이가 더 또렷했지만, SOC 별 이상반응의 유병률은 전반적으로 남녀 간 비슷했다. 이상반응을 인종과 민족성, 베이스라인 간염 상태, CD4세포 수 별로 평가했을 때도 비슷한 소견이 관찰되었다. 하위군 분석 데이터를 해석할 때는 65세 이상, 여성, 일부 인종 범주, 만성 B형 간염 및/또는 C형 간염 감염 하위군들의 표본 크기가 작다는 점을 염두에 두어야 한다.

[외인적 인자와 약물-약물 상호작용]

외인적 인자인 지리학적 지역(아프리카, 아태평양, 유럽, 라틴아메리카, 북미) 별로 안전성을 평가했을 때, DOR과 DOR/3TC/TDF의 전반적 안전성 프로파일이 지리학적 지역들에 걸쳐 대체로 비슷했다.

DOR과의 약물-약물 상호작용 가능성을 조사하기 위해 제1상 임상시험 16건이 수행되었다. 모든 약물-약물 상호작용 임상시험을 통틀어 안전성 프로파일은 DOR을 다른 약물 없이 단독 투여 시 관찰된 것과 비슷했다.

CYP3A 조절제만이 DOR의 노출량을 임상적으로 의미 있게 변화시킬 가능성이 있다. 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여했을 때 DOR의 안전성 프로파일은 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여하지 않았을 때와 비슷했다. 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제는 이상반응, 약물 관련 이상반응, SAE, 사망, 이상반응으로 인한 영구중단의 발생률에 영향을 미치지 않았다[표 5.3.5.3.3-trtmtnve48wk: 80], [표 5.3.5.3.3-trtmtnve48wk: 81], [표 5.3.5.3.3-trtmtnve48wk: 82], [표 5.3.5.3.3-trtmtnve48wk: 83].

MSP의 통합 DOR 군 안에서 이상반응이 1회 이상 발생한 시험대상자의 비율이 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여한 시험대상자들과 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여하지 않은 시험대상자들 간에 비슷했지만, 몇몇 특정 이상반응은 발생률의 차이가 벌어졌다. 설사, 오심, 기침이 발생한 시험대상자의 비율은 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여한 하위군에서 중등도 내지 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여하지 않은 하위군에 비해 더 높았다(각각 25.1% vs 11.3%, 19.4% vs 8.6%, 13.4% vs 3.6%)[표 5.3.5.3.3trtmtnve48wk: 81]. 하지만 약물 관련 설사, 오심, 기침이 발생한 시험대상자의 비율은 이들 하위군 간 비슷했다(각각 4.5% vs 3.9%, 9.0% vs 5.7%, 1.5% vs 0%).

[과량투여]

MSP 내 제2b/3상 임상시험들에서는 DOR 처방 과량투여가 3건 보고되었다. 과량투여 기간은 24시간에서 2일 사이의 범위였다. 가장 많이 복용한(우발적 과량투여) 100 mg 정제 수는 3정(300 mg/day)이었다. 과량투여와 관련하여 이상반응은 1건도 보고되지 않았다.

[임신 및 모유수유 중 사용]

임신 및/또는 모유수유 중인 여성은 어느 임상시험에서든 등록 단계에서 배제되었다. 하지만 임상시험 중 임신 6건이 발생했고 이들 시험대상자는 임신을 이유로 제2b/3상 임상시험 참여를 영구중단했다. 임신의 결과는 다음과 같았다: 선천적 기형이 없는 신생아 정상분만 2건(P007의 DOR 50 mg 군 1건과 P018의 DOR 군 1건), 약물과 무관한 것으로 판정된 자연유산 3건(P018의 DOR 군 1건, P021의 DOR/3TC/TDF 군 1건, P021의 EFV/FTC/TDF 군 1건), 결과 유보(아직 임신 중) 1건(P021의 EFV/FTC/TDF 군). 추가 정보가 [Section 2.7.4.5.5]에 수록되어 있다. 임신 및 모유수유 중 DOR이나 DOR/3TC/TDF의 사용은 권장되지 않는다. HIV가 전파될 우려가 있으므로 HIV 감염 여성에게는 모유수유를 하지 말도록 지도해야 한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- **개요: 현재의 치료요법 및 충족되지 않은 의학적 요구**

효과적이고 안전하고 내약성이 우수하면서 환자가 투약하기에 편리하고(하루에 한 번 투약하는 복합성분 제형) 유의한 음식의 영향이나 유의한 약물-약물 상호작용이 없는 HIV-1 치료제에 대한 수요는 항상 존재한다.

- **유익성**

도라비린은 몇몇 국가에서 NNRTI가 권장 1차 선택 치료 처방에서 밀려나게 만든 현존하는 NNRTI들의 여러 단점을 해결하는 새로운 NNRTI이다.

도라비린은:

• 잘 확립된 2가지 대조약에 비해 유효성이 크고 오래 지속된다.

• HIV-1 RNA <50 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율로 측정했을 때, 제3상 임상시험의 제48주

까지 DRV+r 및 EFV와 비교하여 그리고 제2b상 임상시험의 제96주까지 EFV와 비교하여 유효성이 견고하게 비열등하다.

- 제2상 및 제3상 임상시험에서 베이스라인 HIV-1 RNA 수치가 높고(>100,000 copies/mL) CD4+ T 세포 수가 낮은(<200 cells/mm) 시험대상자들을 포함하여 다양한 인구통계학 및 예후인자들을 통틀어 유효성이 일관적이다.
- 제2상 및 제3상 임상시험에서 CD4+ T 세포 수의 베이스라인 대비 증가 측면에서 면역학적 반응이 견고하게 DRV+r 및 EFV와 비슷하다.
- 다음과 같이 훌륭한(우수한) 안전성 프로파일을 나타낸다:
  - o EFV 기반 처방들과 비교하여 신경정신계 이상반응이 유의하게 더 적으면서 신경정신계 프로파일이 더 우수하다.
  - o EFV 및 DRV+r과 비교하여 지질 프로파일(LDL-C 및 비-HDL-C)이 더 우수하다.
  - o EFV와 비교하여 이상반응으로 인한 영구중단과 SAE의 발생률이 더 낮다.
- 자연형 균주와 가장 흔한 NNRTI 내성 변이 균주에 대한 *in vitro* 항바이러스 활성이 강력하다: 100% 정상 사람 혈청에서 자연형 HIV-1에 대한 EC값은 12 nM이었고 가장 빈번하게 퍼지는 NNRTI 내성 돌연변이 RT K103N, Y181C, G190A가 존재하는 변이형 HIV-1에 대한 EC값은 각각 21, 31, 55 nM이었다.
- DOR 내성이 생기려면 보통 두 군데 이상에서 치환이 일어나야 하는 독특한 내성 경로를 가지면서 제2상 및 제3상 임상시험에서 내성 발생률이 낮았다.

다음 특징을 고려할 때 DOR과 DOR/3TC/TDF의 용법은 환자들에게 편리할 것이다:

- DOR이 임상적으로 유의한 약물-약물 상호작용을 일으키지 않으면서 DOR의 약물-약물 상호작용 프로파일이 바람직하다:
  - o 경증, 중등증, 중증 신장애나 경증 내지 중등증 간장애를 앓는 환자에게 용량 조정은 필요하지 않다.
  - o 프로톤 펌프 저해제나 다른 위산 조절제 및 양이온 함유 제산제와 상호작용을 일으키지 않는다.
- DOR/3TC/TDF 개별 제제 또는 고정용량복합제를 식사와 무관하게 1일 1회 복용할 수 있다.

• 위험성

전반적으로 임상개발 프로그램에서는 DOR과 DOR/3TC/TDF의 안전성 및 내약성 프로파일이 바람직한 것으로 입증되었고 제안된 적응증에 대해 DOR과 DOR/3TC/TDF의 허가를 방해할 만한 특별한 안전성 주제가 발견되지 않았다. 하지만, 안전성 데이터베이스에 다음의 한계점이 있는 것으로 지적되었다:

- 48주 이후의 안전성 데이터가 부족하다(잠재적 장기적 안전성 신호가 드러나지 않았을 수 있다).
- 임신/모유수유 중인 환자에 대한 임상 데이터가 없다.
- 65세 이상 환자의 유효성 데이터가 거의 없다.

또한, 유효성 데이터베이스에는 다음의 한계점이 존재한다:

- 반응 지속성에 관한 정보가 부족하다(제3상 임상시험 데이터는 48주까지에 국한된다)

• 유익성- 위해성 평가

DOR과 다른 ART들의 병용요법 및 DOR/3TC/TDF는 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자의 치료에 효과적인 것으로 증명되었다. DOR과 DOR/3TC/TDF에 대한 통합 안전성 분석에 의하면, 바람직하지 않은 위험 없이 DOR의 내약성이 대체로 양호하고 안전성 프로파일이 바람직한 것으로 입증되었다. 위험을 심층 분석한 결과, 위험은 제한적이고 의사 재량으로 안전하게 관리 가능한 것으로 여겨진다.

DOR은 EFV(사용을 제한하는 신경정신계 이상반응과 이상지질혈증) 및/또는 DRV+r(이상지질혈증)의 알려진 안전성 우려사항들을 유발할 것으로 예상되지 않는다. 또한, DOR은 임상 현장에서 활용도를 낮추는 중요한 약물-약물 상호작용을 일으킬 것으로 예상되지 않는다. 더불어 DOR/3TC/TDF 고정용량복합제는 처방이 단순하여 순응도를 높임으로써 바이러스학적 실패 위험을 낮출 것으로 기대된다. 제2b/3상들에서 관찰된 바람직한 효과와 바람직하지 않은 영향을 요약한 표가 [부록 2.5: 1]에 수록되어 있다.
유효성이 확실하면서 안전성 프로파일이 바람직한 새로운 HIV-1 치료제에 대한 수요가 항상 존재한다는 점에서, 현재까지 확인된 DOR과 DOR/3TC/TDF의 유효성 및 안전성 프로파일은DOR과 DOR/3TC/TDF의 시판허가 신청을 추진하기에 충분한 혜택을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

• 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[유효성]

	naive			
	P021 (DRIVE-AHEAD)		P018 (DRIVE-FORWARD)	
	DOR/TDF/3TC	EFV/TDF/FTC	DOR +2NRTI	DRV/rtv +2NRTI
명수	364명	364명	383명	383명
HIV-1 RNA <40 copies/mL (48주)	83.8%	79.7%	83.3%	79.1%
	4.08%(-1.49~9.66)		4.17%(-1.40~9.74)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (48주)	84.3%	80.8%	83.8%	79.9%
	3.54%(-1.95~9.03)		3.91%(-1.59~9.41)	

- 제48주에 HIV-1 RNA <50 copies/mL에 도달한 시험대상자의 비율 측면에서 DOR과 DOR/3TC/TDF는 DRV+r이나 EFV에 비해 비열등하다.
- DOR과 DOR/3TC/TDF의 유효성은 연령, 성별, 지역, 인종/민족성, 스크리닝/베이스라인의 HIV-1 RNA 수치(≤100,000 copies/mL 또는 >100,000 copies/mL), 베이스라인 CD4+ T 세포 수, 만성 B형 간염과 만성 C형 간염 상태, 바이러스 아형에 따른 하위집단들을 통틀어 일관적이다.
- DOR과 DOR/3TC/TDF의 PDVF 발생률은 대조군에서 관찰된 것과 일맥상통하게 낮고, 치료 후(treatment-emergent) 약물 내성 발생은 드물었다.

[안전성]

- 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자 855명에게 DOR 100 mg 용량을 최소 48주 이상 투여했을 때 DOR과 DOR/3TC/TDF는 내약성이 대체로 양호하다.
- P021에서는 제48주까지 사전지정된 3가지 범주의 신경정신계 이상반응: 어지러움, 수면장애와 수면 방해, 감각 변화)이 보고된 시험대상자의 비율이 EFV/FTC/TDF 군에 비해 DOR/3TC/TDF 군에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다:
  - 어지러움(8.8% vs. 37.1% [-28.3; p<0.001])
  - 수면 장애와 수면 방해(12.1% vs. 25.5% [-13.5; p<0.001])
  - 감각 변화(4.4% vs. 8.2% [-3.8; p= 0.033])
- LDL-콜레스테롤, 비-HDL-콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방의 경우, 제48주에 베이스라인 대비 변화 평균(DOR과 DRV+r 간 차이 그리고 DOR/3TC/TDF와 EFV/FTC/TDF 간 차이)이 두 건의 제3상 임상시험 (P018과 P021)에서 doravirine 투여군에 유리하게 벌어졌다.
- P007과 P021을 취합한 통합 분석에서는 제48주까지 이상반응 때문에 영구중단한 시험대상자의 비율이 통합 EFV/FTC/TDF 군(6.1%)에 비해 통합 DOR + DOR/3TC/TDF 군(2.8%)에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다(치료 차이 -3.4%, p값 0.012).

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

•FDA : DELSTRIGO(2018.08.30.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

•신청품목

- 도라비린: 피펠트로정
- 도라비린/라미부딘/TDF: 델스트리고정

•기허가품목

- 에트라비린: 인텔렌스정, 한국얀센(2008.6.25. 신약허가)
- 에파비렌즈: 스토크린정, 한국비엠에스제약(2008.8.28. 신약허가)
- 릴피비린: 에듀란트정, 한국얀센(2012.1.31. 신약허가)

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(유)	**허가일**	2019-1-29
제품명	델스트리고정	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.1
주성분 및 함량	이 약 1정(1,599mg) 중, 도라비린 100.0mg 라미부딘 300.0mg 테노포비르디소프록실푸마르산염 300.0mg(테노포비르디소프록실로서 245mg)		
효능·효과	이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인의 인체면역결핍바이러스(HIV-1) 감염 치료. 이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 항레트로바이러스 요법에 필요한 성분을 모두 포함한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
B형 간염의 중증 급성악화	일반적인 의약품감시	일반적인 의약품감시 시판 후 조사 (사용성적조사)
신 장애/신 독성의 신생 또는 악화	일반적인 의약품감시	일반적인 의약품감시 시판 후 조사 (사용성적조사)
골밀도(BMD) 감소/근위 세뇨관병증으로 인한 뼈관련 이상사례	일반적인 의약품감시	일반적인 의약품감시 시판 후 조사 (사용성적조사)
2. 중요한 잠재적 위해성		
해당없음	해당없음	해당없음
3. 중요한 부족정보		
임신 중 안전성	일반적인 의약품감시; 항레트로바이러스 임신 등록	일반적인 의약품감시 시판 후 조사 (사용성적조사)
수유 중 안전성	일반적인 의약품감시	일반적인 의약품감시
고령 환자에 대한 안전성	일반적인 의약품감시	일반적인 의약품감시 시판 후 조사 (사용성적조사)
장기 안전성	일반적인 의약품감시	일반적인 의약품감시 시판 후 조사 (사용성적조사)

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