의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.02.12	**접수번호**	20180020531
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		길리어드사이언스코리아(유)		
제 품 명		빅타비정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		빅테그라비르나트륨(캐나다 수205-15-ND 중국 수 205-16-ND) 엠트리시타빈(한국 1646-18-ND, 독일 수4945-20-ND, 스페인 수205-13-ND), 테노포비르알라페나미드푸마르산염(캐나다 수6273-8-ND, 스페인 수6273-9-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1정(721.00 mg) 중 빅테그라비르나트륨(별규) 52.45mg(빅테그라비르로서 50mg), 엠트리시타빈(별규) 200.00mg, 테노포르알라페나미드푸마르산염(별규) 28.04mg(테노포비르알라페나미드로서 25mg)		
신청 사항	**효능효과**	통합효소 억제제 계열, 엠트리시타빈 또는 테노포비르에 대해 현재 또는 과거에 바이러스 내성의 증거가 없는 성인의 사람면역결핍바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료(전문가를 위한 정보 중 '14.약리작용' 참조)		
	용법용량	이 약의 치료는 HIV-1 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다. **투여량** 1일 1회 1정 투여 **투여 방법** 경구용 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다(~~전문가를 위한 정보~~ *사용상의 주의사항* 중 '15. 약동학적 정보' 참조). 필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다. **투여를 놓친 경우** 투여 시간을 놓친 경우 보통 복용하던 시간에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 용량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이후에 구토가 발생한 경우에는 이 약을 추가 복용하지 않아도 된다.		

<table>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019.01.18</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA 2018.2.7.
EMA 2018.6.22.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>송주경, 도원임, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김미지, 김동환,
김지예, 김미조
(기시) 김동환, 김지예, 김미조
(위해성) 김미지, 김미조,
정희금, 문은희</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>안창수,신재섭,우선욱,이수정</td></tr>
</table>

* 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

항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료

○ 용법·용량

이 약의 치료는 HIV-1 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다. 투여량 1일 1회 1정 투여 투여 방법 경구용 이 약은 음식물 섭취와 관계없이 투여할 수 있다(사용상의 주의사항 중 '15. 약동학적 정보' 참조). 필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다. 투여를 놓친 경우 투여 시간을 놓친 경우 보통 복용하던 시간에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 용량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 용량을 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이후에 구토가 발생한 경우에는 이 약을 추가 복용하지 않아도 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) HIV-1와 B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자 항레트로바이러스 치료를 받고 있는 만성 B형 또는 C형 간염 환자의 경우 심각하고 치명적일 수 있는 간 이상 반응의 위험이 증가한다.

HIV-1과 C형 간염 바이러스(HCV)에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다. 이 약은 B형 간염 바이러스(HBV)에 대해 활성이 있는 테노포비르 알라페나미드를 함유한다.
이 약을 투여하기에 앞서 B형 간염 바이러스 감염 여부를 확인해야 한다.(용법용량 참조)
HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 치료 중단은 간염의 심각한 급성 악화(예를 들어, 간대상부전 및 간부전)와 관련이 있을 수 있다. HIV-1와 HBV 동시 감염 환자가 이 약의 치료를 중단한 경우 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 임상검사치 추적을 통해 주의 깊게 모니터링해야 한다.
특히 진행성 간질환 또는 간경변이 있는 환자의 경우 치료 후 간염 악화가 간 대상부전 및 간부전을 일으킬 수 있으므로, 상황에 따라 B형 간염 치료 시작이 필요할 수 있다.
이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용 투여해서는 안된다.
2) 다른 약물의 병용투여
이 약은 마그네슘/알루미늄 포함 제산제 또는 철분 보충제와 공복 상태에서 동시에 투여하면 안된다. 이 약은 마그네슘 및/또는 알루미늄 포함 제산제 투여 최소 2시간 이전 또는 음식과 함께 2시간 이후에 투여해야 한다. 이 약은 철분 보충제 투여 최소 2시간 전 또는 음식과 함께 투여해야 한다(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조). 일부 약물은 이 약과의 병용투여가 권장되지 않는다. 아타자나비르, 보세프레비르, 카르바마제핀, 시클로스포린(정맥투여용 또는 경구용), 옥스카르바제핀, 페노바비탈, 페니토인, 리파부틴, 리파펜틴 또는 수크랄페이트
이 약과 다른 약물의 병용투여는 알려진 또는 잠재적으로 중요한 약물 상호작용을 나타낼 수 있으며 그 중 일부는 다음과 같은 결과로 이어질 수 있다.(사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조)
- 이 약의 치료효과 소실 및 내성 발현 야기
- 병용약물의 노출 증가로 인한 임상적으로 중요한 이상반응 발생
이 약은 다른 항레트로바이러스제와 병용투여해서는 안된다(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조).
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 리팜피신, 세인트존스워트(Hypericum perforatum) 및 도페틸리드와의 병용투여(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조)
· 도페틸리드: 도페틸리드 혈중 농도 증가와 관련된 중증 및/또는 생명을 위협하는 사례의 증가 가능성으로 인함(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조)
· 리팜피신, 세인트존스워트: 빅테그라비르의 혈중 농도 감소로 인해 치료 효과 소실 및 이 약에 내성 발현 야기할 수 있음(사용상의 주의사항 중 '5. 약물 상호작용' 참조)
3. 이상반응
1) 안전성 프로필 요약
이상반응의 평가는 이 약을 투여받은 모든 2상 및 3상 임상시험 전체의 안전성 데이터를 기반으로 한다. 48주까지 이 약을 투여받은 치료 경험이 없는 환자의 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(5%), 설사(5%) 및 구역(4%)이었다.
2) 이상반응 요약 표
신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 표 1과 같다. 빈도는 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 - <1/10) 및 때때로(≥ 1/1,000 - <1/100)로 정의하였다.

표 1: 이상반응 목록 [1]

빈도	이상반응
혈액 및 림프계 장애	
때때로	빈혈[2]
정신질환	
흔하게	우울증, 비정상적인 꿈
때때로	자살 행동, 불안, 수면 장애
신경계 장애	
흔하게	두통, 어지럼증
위장 장애	
흔하게	설사, 구역
때때로	구토, 복통, 소화불량, 헛배부름
간담즙 장애	
때때로	고빌리루빈혈증
피부 및 피하조직 장애	
때때로	혈관부종[2,3], 발진, 가려움증
근골격 및 결합조직 장애	
때때로	관절통[3]
일반 장애 및 투여 부위 병태	
흔하게	피로

[1]혈관부종 및 빈혈(각주 2 참조)을 제외한 모든 이상반응은 엠트리시타빈+ 테노포비르 알라페나미드 함유 제품의 임상시험에서 확인되었다. 빈도는 치료 경험이 없는 대상자를 대상으로 한 이 약의 3상 임상시험 48주까지의 데이터에서 도출되었다(GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490).

[2]이 이상반응은 엠트리시타빈+ 테노포비르 알라페나미드 함유 제품에 대한 임상시험에서는 관찰되지 않았으나, 엠트리시타빈과 기타 항레트로바이러스제를 병용 투여한 임상시험 또는 시판 후 경험에서 확인되었다.

[3]이 이상반응은 엠트리시타빈에 대한 시판 후 조사에서 관찰되었지만, 성인 또는 소아를 대상으로 한 엠트리시타빈 무작위배정 임상시험에서는 관찰되지 않았다. '때때로'로 빈도를 분류한 것은 이들 임상시험에서 엠트리시타빈에 노출된 환자수 (n=1,563)에 기초한 통계 연산에 의해 추정된 것이다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

혈중 지질 및 혈당

항레트로바이러스 치료를 받는 동안 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다(사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 참조).

면역 재구성 증후군

항레트로바이러스 병용 치료(CART)를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV, 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회감염에 대한 염증 반응이 발생할 수 있다. 자가면역질환(예: 그레이브스씨 병)도 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다 (사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 참조).

골괴사증

골괴사증의 사례는 일반적으로 인정되는 위험 요소인 진행된 HIV 질환이나 CART에 장기간 노출된 환자에서 보고되었으며, 발생 빈도는 알려지지 않았다 (사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 참조).

혈청 크레아티닌의 변화

빅테그라비르는 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제함으로써 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 나타났으나, 이는 사구체 여과율 변화를 반영하지 않으므로 임상적으로 유의한 변화로 고려되지 않는다. 혈청 크레아티닌 증가는 치료 시작 후 4주 이내에 발생하였으며 48주까지 안정적으로 유지되었다. GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 혈청 크레아티닌 중간값(Q1, Q3)은 기저시점부터 48주까지 이 약, 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 및 돌루테그라비르+ 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드군에서 각각 0.10(0.03, 0.17) mg/dL, 0.11(0.03, 0.18) mg/dL 및 0.11(0.04, 0.19) mg/dL까지 증가하였다. 이 약의 임상시험에서 48주까지 신장 이상사례로 인한 중단은 발생하지 않았다.

빌리루빈의 변화

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 48주까지 이 약을 투여받은 치료 경험이 없는 환자의 12%에서 총 빌리루빈 증가가 관찰되었다. 증가는 주로 1등급(9%) 및 2등급(3%)에 해당하였으며(1.0 - 2.5 x 정상상한치[ULN]), 간 이상반응 또는 다른 간 관련 임상검사치 이상과 관련이 없었다. 이 약의 임상시험에서 48주까지 간 이상사례로 인한 중단은 발생하지 않았다.

기타 특수 환자 모집단

HIV-1과 HBV 동시 감염 환자

이 약을 투여받은 HIV-1/HBV 동시 감염 성인 환자 16명(GS-US-380-1490 시험에서 치료 경험이 없는 성인 8명, GS-US-380-1878 시험에서 바이러스 수치가 억제된 성인 8명)에서 이 약의 안전성 프로필은 HIV-1 단독감염 환자와 유사하였다(사용상의 주의사항 중 '16. 임상시험 정보' 참조).

공개라벨 임상시험(GS-US-292-1249)에서 바이러스 수치가 억제된 HIV/HBV 동시 감염 성인 환자 72명을 대상으로 엠트리시타빈+ 테노포비르 알라페나미드의 안전성이 48주까지 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 다른 항레트로바이러스 요법(환자 72명 중 테노포비르 디소프록실 푸마르산염[TDF]을 투여받던 환자 69명 포함)에서 엘비테그라비르+ 코비시스타트와 병용하는 엠트리시타빈+ 테노포비르 알라페나미드(고정용량 복합제(E/C/F/TAF))로 전환하였다. 이러한 제한적인 데이터를 바탕으로 했을 때, HIV-1 및 만성 B형 간염에 동시 감염된 환자에 대한 이 요법의 안전성 프로필은 HIV-1 단독 감염 환자에 대한 프로필과 유사하였다(사용상의 주의사항 중 '16. 임상시험 정보' 참조).

4. 일반적 주의

1) 성관계에 의한 전염의 위험

항레트로바이러스 치료를 통한 효과적인 바이러스 억제가 성관계에 의한 전염의 위험을 상당히 감소시키는 것으로 입증되었으나 위험성을 배제할 수 없다. 전염 방지를 위한 가이드라인에 따라 주의해야 한다.

2) 간질환

심각한 기저 간질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

만성 활동성 간염을 포함한 간 기능 장애가 있는 환자는 항레트로바이러스 병용 치료(CART) 중 간기능 이상의 발생 빈도가 증가하므로 표준 방식에 따라 모니터링 되어야 한다. 이러한 환자에서 간질환 악화 증상이 보이는 경우, 치료 일시중단 또는 종료를 고려해야 한다.

3) 체중 및 대사 매개변수

항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다. 이러한 변화는 부분적으로 질병 관리 및 생활 습관과 연결되었을 수 있다. 지질의 경우 일부 사례에서 치료 효과에 대한 증거가 있는 반면, 체중 증가의 경우 특정 치료와의 연관성에 대한 확실한 근거는 없다. 혈중 지질 및 혈당 모니터링에 대해서는 확립된 HIV-1 치료 지침을 참조한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

4) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

이 약의 성분인 엠트리시타빈 및 테노포비르의 또 다른 전구체인 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 포함하는 뉴클레오사이드 유사체를 단독 또는 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

5) 자궁 내 노출에 따른 미토콘드리아 기능 장애

뉴클레오시(티)드 유사체가 미토콘드리아 기능에 다양한 정도의 영향을 미칠 수 있으며 스타부딘, 디다노신 및 지도부딘의 경우에 가장 뚜렷하다. 자궁 내에서 및/또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출된 HIV 음성 신생아에서 미토콘드리아 기능 장애가 보고된 바 있으며 이는 주로 지도부딘 함유 요법을 사용한 치료에 해당된다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 장애(빈혈, 호중구감소증) 및 대사 장애(고유산증, 고리파아제혈증)이며, 이러한 반응은 대부분 일시적이다. 일부 후기에 발병되는 신경 장애 (과다근육긴장증, 경련, 이상 행동)가 보고되었으며, 신경 장애가 일시적인지 또는 영구적인지는 현재 알려져 있지 않다. 이러한 연구 결과는 자궁 내에서 뉴클레오시(티)드 유사체에 노출되었으며 알려지지 않은 병인의 중증 임상 소견, 특히 신경학적 소견을 보이는 모든 소아의 경우에 고려되어야 한다. 이는 HIV의 수직 감염을 방지하기 위해 임신 여성을 대상으로 항레트로바이러스 요법을 사용하도록 하는 국가 권장 사항에 영향을 주지 않는다.

6) 면역 재구성 증후군

항레트로바이러스제 병용치료를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류 기회 병원체에 대한 염증 반응이 발생할 수 있으며, 심각한 임상적 질환 또는 증상 악화의 원인이 될 수 있다. 일반적으로 이러한 반응은 항레트로바이러스제 병용치료 시작 후 처음 몇 주 또는 몇 개월 이내에 관찰되었다. 이와 관련한 예로, 거대세포바이러스 망막염, 전신 및/또는 국소 미코박테리아 감염 및 주폐포자충 폐렴이 포함된다. 염증 증상이 있으면 평가하여 필요시 치료를 시작할 수 있다.

면역 재구성 상태에서 자가면역질환(예를 들어 그레이브스씨 병)이 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다.

7) 기회 감염

이 약 또는 기타 다른 항레트로바이러스 요법이 HIV-1 감염을 완치하는 것은 아니며 여전히 기회 감염과 HIV-1 감염의 다른 합병증을 발생시킬 수 있음을 알려주어야 한다. 그러므로 HIV-1 관련 질병에 치료 경험이 있는 의사에 의해 면밀히 관찰되어야 한다.

8) 골괴사증

원인은 다양한 것으로 고려되지만(코르티코스테로이드 사용, 알코올 섭취, 중증 면역억제, 높은 신체질량지수) 특히 진행된 HIV-1 질환이 있는 환자 및/또는 항레트로바이러스제 병용치료에 장기간 노출된 환자에서 골괴사증이 보고되었다. 관절통, 관절경직 또는 운동 중 불편함을 경험할 경우 환자들은 진찰을 받아야 한다.

5. 약물 상호작용

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 디소프록실, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 약물과 병용 투여해서는 안된다. 상호작용 연구는 성인에서만 실시되었다.

빅테그라비르

빅테그라비르는 CYP3A 및 UGT1A1의 기질이다. 빅테그라비르와 CYP3A 및 UGT1A1의 강력한 유도제인 리팜피신과 같은 약물의 병용투여는 빅테그라비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시키며 이 약의 치료 효과의 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있으므로 병용투여는 금기된다.

CYP3A 및 UGT1A1의 강력한 억제제인 아타자나비르와 같은 약물과 빅테그라비르의 병용투여는 빅테그라비르의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으므로 병용투여는 권장되지 않는다.
빅테그라비르는 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 이 특성의 임상적 유의성은 확립되지 않았다. 따라서, 빅타그라비르를 P-gp 및/또는 BCRP를 억제하는 의약품(예. 마크롤라이드, 시클로스포린, 베라파밀, 드로네다론, 글리카프레비르/피브렌타스비르)과 병용투여 시 주의하여 사용하도록 권고된다(아래 표 참조).
빅테그라비르는 체외에서 유기 양이온 수송체 2(OCT2)와 다약제 및 독소배출 수송체 1(MATE1)를 억제한다. 이 약과 OCT2 및 MATE1 기질인 메트포르민의 병용투여 시 임상적으로 유의한 메트포르민 노출 증가는 야기되지 않았다. OCT2 및 MATE1 기질과 이 약의 병용투여는 병용투여한 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약은 도페틸리드를 제외한 OCT2 및 MATE1 기질과 병용투여 될 수 있다. 도페틸리드 혈장 농도 증가 및 이와 관련된 중대한 및/또는 생명을 위협하는 사례를 일으킬 가능성으로 인해 도페틸리드와의 병용 투여는 금기이다.
빅테그라비르는 체내에서 CYP3A 억제제 또는 유도제에 해당되지 않는다.
엠트리시타빈
체외 및 임상 약동학 약물 상호작용 연구 결과 다른 약물과 병용투여되는 엠트리시타빈을 포함한 CYP 매개 상호작용 가능성은 낮은 것으로 나타났다. 활성 신세뇨관 분비를 통해 제거되는 약물과 엠트리시타빈의 병용투여는 엠트리시타빈 농도 및/또는 병용투여되는 약물의 농도를 높일 수 있다. 신기능을 떨어뜨리는 약물은 엠트리시타빈의 농도를 높일 수 있다.
테노포비르 알라페나미드
테노포비르 알라페나미드는 P-glycoprotein(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCPR)에 의해 전달된다. 이 약과 P-gp 및 BCRP 활성에 강한 영향을 미치는 약물의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 일으킬 수 있다. P-gp 활성을 유도하는 약물(예: 리팜피신, 리파부틴, 카르바마제핀, 페노바르비탈)은 테노포비르 알라페나미드의 흡수를 낮출 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 낮아져 이 약의 치료 효과 손실 및 내성 발생으로 이어질 수 있다. 이 약과 P-gp 및 BCRP를 억제하는 약물의 병용투여 시 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.
테노포비르 알라페나미드는 체내에서 CYP3A4 억제제 또는 유도제에 해당하지 않는다.
이 약의 성분인 엠트리시타빈과 테노포비르는 사구체 여과와 능동 세뇨관 분비의 공동작용을 통해 기본적으로 신장을 통해 배설되므로, 신기능을 감소시키거나 능동 세뇨관 분비에 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 엠트리시타빈, 테노포비르 및 그 외의 신장으로 배설되는 약물의 농도가 증가할 수 있으며 이는 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 능동 세뇨관 분비되는 약물의 예로는 아시클로버, 시도포비르, 간시크로버, 발라사이클로버, 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예. 겐타마이신) 및 고용량 또는 다수의 NSAIDs 등이 있다.
기타 상호작용
이 약 또는 이 약의 성분과 병용투여된 약물 간의 연구된 상호작용은 아래 표 2와 같다 (증가 "↑", 감소 "↓", 변화 없음 "↔"로 표시, 전체 무영향 범위는 70% - 143%).
표 2: 이 약 또는 이 약의 개별 성분과 다른 약물 간의 상호작용

치료군별 약물/가능한 상호작용 기전	약물 농도에 미치는 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분율 변화	이 약과의 병용투여에 관한 권고사항
항부정맥제		
도페틸리드 (OCT2 및 MATE1의 기질)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.	이 약과 도페틸리드의 병용투여는 도페틸리드 혈장 농

	도페틸리드 혈장 농도를 증가시킬 수 있음.	도의 증가와 함께 중대한 및/또는 생명을 위협하는 사례가 발생할 가능성으로 인해 금기임.
천연물 의약품		
세인트존스워트 (Hypericum perforatum) (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 병용투여 시 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	이 약의 빅테그라비르 성분에 미치는 세인트존스워트의 영향으로 인해 이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 금기임.
항감염제		
항결핵제		
리팜피신(600 mg 1일 1회), 빅테그라비르 (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	빅테그라비르: AUC: ↓ 75% Cmax:↓ 28% 테노포비르 알라페나미드와의 상호작용이 연구되지 않음. 리팜피신의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	이 약의 빅테그라비르 성분에 미치는 리팜피신의 영향으로 인해 병용투여는 금기됨.
리파부틴(300 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A 및 P-gp의 유도)	빅테그라비르: AUC: ↓ 38% Cmin:↓ 56% Cmax:↓ 20% 테노포비르 알라페나미드와의 상호작용이 연구되지 않음. 리파부틴의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	테노포비르 알라페나미드 농도 감소가 예상되므로 병용투여는 권장되지 않음.
리파펜틴 (CYP3A 및 P-gp의 유도)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 리파펜틴의 병용투여는 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
HIV-1 항바이러스제		
아타자나비르(300 mg 1일 1회), 코비시스타트(150 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp/BCRP의 유도)	빅테그라비르: AUC: ↑ 306% Cmax:↔	병용투여는 권장되지 않음.
아타자나비르(400 mg 1일 1회), 빅테그라비르[1] (CYP3A 및 UGT1A1 억제)	빅테그라비르: AUC: ↑ 315% Cmax:↔	
C형 간염 항바이러스제		
보세프레비르	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 보세프레비르와의 병용투여는 체외 데이	병용투여는 권장되지 않음.

	터에 근거한 테노포비르 알라페나미드의 세포내 활성화 및 임상 항바이러스 유효성에 역효과를 줄 가능성이 있음.	
레디파스비르/소포스부비르 (90 mg/400 mg 1일 1회), 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[2]	빅테그라비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 엠트리시타빈: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ Cmax:↔ 레디파스비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 소포스부비르: AUC: ↔ Cmax:↔ 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	병용투여시 용량 조절은 필요하지 않음.
소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르(400/100/ 100+ 100 mg3 1일 1회), 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[2] (P-gp/BCRP 억제)	빅테그라비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 엠트리시타빈: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 57% Cmax:↑ 28% 소포스부비르: AUC: ↔ Cmax:↔ 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 벨파타스비르: AUC: ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.

	Cmin:↔ Cmax:↔ 복실라프레비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	
항진균제		
보리코나졸(300mg 1일 2회), 빅테그라비르[1] (CYP3A의 억제)	빅테그라비르: AUC: ↑ 61% Cmax:↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
이트라코나졸 포사코나졸 (P-gp/BCRP 억제)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 이트라코나졸 또는 포사코나졸의 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 증가시킬 수 있음.	
마크롤라이드		
아지스로마이신 클라리스로마이신 (p-gp 억제)	상호작용은 연구되지 않음. 아지스로마이신 또는 클라리스로마이신 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 증가시킬 수 있음	이 약의 빅테그라비르 성분에 미치는 이들 제제의 잠재적인 영향으로 인해 주의하여 사용할 것이 권장됨.
항경련제		
카르바마제핀(1일 2회 100 mg에서 300 mg으로 적정), 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[4] (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↓ 54% Cmax:↓ 57% 빅테그라비르와의 상호작용은 연구되지 않음. 카르바마제핀의 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인 (CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 유도)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인 병용투여는 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음.
제산제, 보충제 및 완충 약물		
마그네슘/알루미늄 코팅 제산 현탁액(20 mL 단회 투여[5])/ 빅테그라비르(50 mg 단회 투여) (다가 양이온의 킬레이트화)	빅테그라비르(2시간 이전 제산제 현탁액, 공복): AUC: ↓ 52% Cmax:↓ 58% 빅테그라비르(2시간 이후 제산제 현탁액, 공복): AUC: ↔ Cmax:↔ 빅테그라비르(동시 투여, 공복):	빅테그라비르 노출의 상당한 감소가 예상되므로, 이 약은 마그네슘/알루미늄 포함 보충제와 동시에 복용해서는 안된다(사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조). 이 약은 마그네슘 및/또는 알루미늄 제산제 투여 최소 2시간 이전 또는 식사와

	AUC: ↓ 79% Cmax:↓ 80% 빅테그라비르(동시 투여, 음식물과 함께): AUC: ↓ 47% Cmax:↓ 49%	함께 2시간 이후에 투여해야 한다.
푸마르산 철(324 mg 단회 투여)/ 빅테그라비르 (다가 양이온의 킬레이트화)	빅테그라비르(동시 투여, 공복): AUC: ↓ 63% Cmax:↓ 71% 빅테그라비르(동시 투여, 음식물과 함께): AUC: ↔ Cmax:↓ 25%	이 약은 철분 보충제 복용 최소 2시간 이전 또는 음식과 함께 투여해야 한다.
탄산 칼슘(1200mg 단회 투여)/빅테그라비르(50 mg 단회 투여) (다가 양이온의 킬레이트화)	빅테그라비르(동시 투여, 공복): AUC: ↓ 33% Cmax:↓ 42% 빅테그라비르(동시 투여, 음식물과 함께): AUC: ↔ Cmax:↔	이 약과 탄산칼슘 함유 보충제는 음식과 상관 없이 함께 복용할 수 있다.
수크랄페이트 (다가 양이온의 킬레이트화)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 병용투여는 빅테그라비르 혈장 농도를 감소시킬 수 있음.	병용투여는 권장되지 않음
항우울제		
세르트랄린(50 mg 단회 투여), 테노포비르 알라페나미드[6]	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ Cmax:↔ 세르트랄린: AUC: ↔ Cmax:↔ 빅테그라비르 및 엠트리시타빈과의 상호작용은 예상되지 않음	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
면역억제제		
시클로스포린(정맥투여용 또는 경구용) (p-gp 억제)	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음. 시클로스포린(정맥투여용 또는 경구용)과의 병용투여는 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 증가시킬 것으로 예상됨.	시클로스포린(정맥투여용 또는 경구용) 병용투여는 권장되지 않음. 병용투여가 필요한 경우, 임상적 및 생물학적 모니터링(특히 신장 기능)이 권장됨.
경구 당뇨병약		
메트포르민(1일 2회 500 mg)/ 빅테그라비르/엠트리시	메트포르민: AUC: ↑ 39%	정상 신기능을 가진 환자에서의 병용투여 시 용량 조

타빈/테노포비르 알라페나미드 (OCT2/MATE1의 억제)	Cmin: ↑ 36% Cmax:↔	절은 필요하지 않음. 중등도 신장애를 가진 환자에서 빅테그라비르와 메트포르민 병용투여 시작 시 유산증 위험 증가로 인해 면밀히 모니터링 해야 함. 필요시 매트포르민 용량 조절이 고려되어야 함.
경구 피임약		
노르게스티메이트(1일 1회 0.180/0.215/0.250 mg)/ 에치닐에스트라디올(1일 1회 0.025 mg), 빅테그라비르[1]	노르게스트로민: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	
노르게스티메이트(1일 1회 0.180/0.215/0.250 mg), 에치닐에스트라디올(1일 1회 0.025 mg)/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드[4]	노르게스트렐: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔ 에치닐에스트라디올: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
진정/수면제		
미다졸람(2 mg, 경구 시럽, 단회 투여)/ 빅테그라비르/ 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드	미다졸람: AUC: ↔ Cmax:↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.

[1] 이 연구는 빅테그라비르 75 mg 단회 투여를 사용하여 수행됨

[2] 이 연구는 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 75/200/25 mg 1일 1회를 사용하여 수행됨

[3] HCV 감염 환자에서 기대되는 복실라프레비르 노출에 도달하기 위해 추가 복실라프레비르 100 mg에 대해 수행된 연구

[4] 이 연구는 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 200/25 mg 1일 1회를 사용하여 수행됨

[5] mL당 80 mg 수산화 알루미늄, 80 mg 수산화 마그네슘 및 8 mg 시메티콘을 함유한 최고용량 제산제

[6] 이 연구는 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 150/150/200/10 mg 1일 1회를 사용하여 수행됨

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

임신한 여성들을 대상으로 한 적절하고 통제가 잘 된 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 임상시험은 없다. 임신 중 이 약은 잠재적 위험에 비해 잠재적 이익이 타당한 경우에만 사용해야 한다.

임신한 여성에서의 빅테그라비르 또는 테노포비르 알라페나미드 사용과 관련된 데이터는 없거나 제한적이다(300건 미만의 임신 결과). 임신 여성(1,000건 이상의 노출 결과)에 대한 결과는 엠트리시타빈과 관련된 기형 또는 태아/신생아 독성이 없음을 나타낸다.

동물 실험에서는 수태능 지표, 임신, 태아 발달, 분만 또는 출생 이후 발달과 관련하여 엠트리시타빈

의 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다. 동물을 대상으로 개별적으로 투여된 빅테그라비르 및 테노포비르 알라페나미드 연구 결과 수태능 지표, 임신 또는 태아 발달에 대한 유해 영향의 증거가 나타나지 않았다(사용상의 주의사항 중 '17. 독성시험 정보' 참조).

2) 모유 수유

빅테그라비르 또는 테노포비르 알라페나미드가 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 사람 모유로 분비된다. 동물 실험에서 빅테그라비르는 모유에 존재할 가능성으로 인하여 수유 중인 랫트 새끼의 혈장에서 검출되었으나 새끼에 영향을 미치지 않았다. 동물 실험에서 테노포비르는 모유로 분비되는 것으로 나타났다.

이 약의 성분이 신생아/유아에 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 동안 이 약을 사용해서는 안된다.

유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해, HIV-1 감염 여성은 어떤 상황에서도 모유 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

3) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 시험에서는 빅테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드의 교배 및 수태능에 유해한 영향이 나타나지 않았다 (사용상의 주의사항 중 '17. 독성시험 정보' 참조).

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 임상시험에는 젊은 대상자에서와의 반응의 차이를 확인할 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자가 포함되지 않았다(사용상의 주의사항 중 '15. 약동학적 정보' 및 '16. 임상시험 정보' 참조).

9. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 환자의 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

이 환자군에서 이 약 사용과 관련하여 이용 가능한 데이터가 불충분하므로, CrCl 추정치가 30 mL/min 미만인 환자는 이 약의 개시가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 중 '15. 약동학적 정보' 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh A등급) 또는 중등증(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 및 '15. 약동학적 정보' 참조).

11. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약 치료 기간 동안 어지럼증이 보고된 바 있음을 환자에게 알려야 한다 (사용상의 주의사항 중 '3. 이상반응' 참조).

12. 과량투여 시의 처치

과량투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다 (사용상의 주의사항 중 '3. 이상반응' 참조). 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다.

이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 빅테그라비르는 혈장 단백질과의 결합력이 높기 때문에 혈액투석 또는 복막투석으로 유의하게 제거될 가능성은 낮다. 엠트리시타빈은 혈액투석을 통해 제거할 수 있으며, 엠트리시타빈 투여 후 1.5시간 내에 시작하여 3시간의 투석 기간 동안 엠트리시

타빈 용량 중 약 30%가 제거된다. 테노포비르는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거할 수 있으며, 추출계수는 약 54%이다. 엠트리시타빈 또는 테노포비르가 복막투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 담아 보관한다.

3) 병을 밀폐하여 보관한다. 병 입구의 밀봉 부분이 손상되었거나 밀봉되어 있지 않은 경우 사용하지 않는다.

14. 약리작용

작용 기전

빅테그라비르는 통합효소 억제제(INSTI)로써, 통합효소 활성 부위에 결합하고, HIV 복제 주기에 필수적인 레트로바이러스 데옥시리보핵산(DNA) 통합효소 단계를 차단한다. 빅테그라비르는 HIV-1 및 HIV-2에 대한 활성을 나타낸다.

엠트리시타빈은 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제(NRTI)이며 2'-데옥시시티딘의 유사체이다. 엠트리시타빈은 세포 효소에 의해 인산화되어 엠트리시타빈 삼인산을 형성한다. 엠트리시타빈 삼인산은 HIV 역전사효소(RT)를 통해 바이러스 DNA로 통합되어 HIV 복제를 억제하며 이는 DNA 사슬 종결로 이어진다. 엠트리시타빈은 HIV-1, HIV-2 및 HBV에 대해 활성을 나타낸다.

테노포비르 알라페나미드는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NtRTI)이며 테노포비르의 포스포나미데이트 전구약물(2'-데옥시아데노신 일인산 유사체)이다. 테노포비르 알라페나미드는 세포에 투과 가능하며 높은 혈장 안정성과 카텝신 A에 의한 가수분해를 통한 세포내 활성화를 통해, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염보다 더 효율적으로 테노포비르를 말초 혈액 단핵세포(PBMC)(림프구 및 기타 HIV 표적 세포 포함) 및 대식세포로 운반한다. 그 후 세포내 테노포비르는 약리학적 활성대사물인 이인산테노포비르로 인산화된다. 이인산테노포비르는 HIV RT를 통해 바이러스 DNA로 통합되어 HIV 복제를 억제하고 이는 DNA 사슬 종결로 이어진다. 테노포비르는 HIV-1, HIV-2 및 HBV에 대해 활성을 나타낸다.

체외 항바이러스 활성

HIV-1의 실험실 및 임상 분리주에 대한 빅테그라비르의 항바이러스 활성은 림프아형 세포주, PBMC, 일차 단핵구/대식세포 및 CD4+ T-림프구에서 평가되었다. 빅테그라비르에 대한 50% 유효농도(EC_{50}) 값의 범위는 <0.05 - 6.6 nM였다. 빅테그라비르의 단백질 조절된 EC_{95}는 야생형 HIV-1 바이러스의 경우 361 nM(0.162 micrograms/mL)였다. 빅테그라비르는 세포 배양에서 아형 A, B, C, D, E, F, G을 포함한 HIV-1군(M, N, O)(EC_{50} 값의 범위는 <0.05 - 1.71 nM임) 및 HIV-2(EC_{50} = 1.1 nM)에 대한 항바이러스 활성을 나타냈다.

HIV-1의 실험실 및 임상 분리주에 대한 엠트리시타빈의 항바이러스 활성은 림프아형 세포주, MAGI CCR5 세포주 및 PBMC에서 평가되었다. 엠트리시타빈에 대한 EC_{50} 값의 범위는 0.0013 - 0.64 μM였다. 엠트리시타빈은 세포 배양에서 HIV-1 클레이드 A, B, C, D, E, F 및 G(EC_{50} 값의 범위는 0.007 - 0.075 μM임)와 HIV-2(EC_{50} 값의 범위는 0.007 - 1.5 μM)에 대한 항바이러스 활성을 나타냈다.

HIV-1 아형 B의 실험실 및 임상 분리주에 대한 테노포비르 알라페나미드의 항바이러스 활성을 림프아형 세포주, PBMC, 일차 단핵 세포/대식세포 및 CD4 T 림프구에서 평가하였다. 테노포비르 알라페나미드에 대한 EC_{50} 값의 범위는 2.0 - 14.7 nM였다. 테노포비르 알라페나미드는 세포 배양에서 아형 A, B, C, D, E, F 및 G을 포함한 모든 HIV-1군(M, N, O) (EC_{50} 값의 범위는 0.10 - 12.0 nM임) 및 HIV-2(EC_{50} 값의 범위는 0.91 - 2.63 nM임)에 대한 항바이러스 활성을 나타냈다.

내성

1) 체외(in vitro)

빅테그라비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주가 세포 배양에서 선별되었다. 한 가지 선택에서 아미노산 치환 M50I 및 R263K이 나타났으며 빅테그라비르에 대한 표현형 감수성은 M50I, R263K 및 M50I+R263K에 대해 각각 1.3, 2.2, 2.9배 감소하였다. 두 번째 선택에서 아미노산 치환 T66I 및 S153F가 나타났으며 빅테그라비르에 대한 표현형 감수성은 T66I, S153F 및 T66I+S153F에 대해 각각 0.4, 1.9, 0.5배 변화되었다.

엠트리시타빈에 대한 감수성이 감소한 HIV-1 분리주가 세포 배양에 선택되었으며 HIV-1 RT에서 M184V/I 변이를 가졌다.

테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성이 감소한 HIV-1 분리주가 세포 배양에 선택되었고 HIV-1 RT 내 K65R 돌연변이를 가졌으며, 더불어 HIV-1 RT 내 K70E 돌연변이도 일시적으로 관찰되었다. K65R 변이가 발생한 HIV-1 분리주는 아바카비르, 엠트리시타빈, 테노포비르 및 라미부딘에 대한 감수성을 낮은 수준으로 감소시켰다. 테노포비르 알라페나미드에 대한 체외 약물 내성 선별 연구 결과 배양이 연장된 후에도 높은 수준의 내성이 발생하지 않았다.

2) 치료 경험이 없는 환자 및 바이러스 억제 환자

치료 경험이 없는 환자(GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험) 및 바이러스 억제된 환자(GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 시험)의 경우 내성 분석 모집단(바이러스 실패 확인 시점, 48주 또는 시험약 조기 중단 시점에 HIV-1 RNA가 ≥ 200 copies/mL인 환자, n=13)에서 이 약물을 투여받은 환자 중 빅테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드에 대해 치료 중 발현된 유전형 또는 표현형 내성이 있는 HIV-1를 가진 환자는 없었다. 연구 참여 시점에 이 약을 투여받은 치료 경험이 없는 환자 6명과 바이러스 억제된 환자 1명이 기존 INSTI 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었다(T97A가 있는 대상자 6명 및 Q148H + G140S가 있는 초치료 대상자 1명). 대상자 모두에서 HIV-1 RNA는 제48주에 <50 copies/mL였다.

3) 교차 내성

빅테그라비르의 감수성은 INSTI 내성 임상 분리주 64개를 대상으로 검사되었다(단일 치환을 포함한 분리주 20개 및 2개 이상의 치환을 포함한 분리주 44개). 이들 가운데 Q148H/K/R이 결여된 모든 단일 및 이중 변이 분리주, 그리고 추가적인 INSTI 내성 관련 치환을 포함한 Q148H/K/R이 있는 분리주 24개 중 10개가 빅테그라비르에 대해 ≤ 2.5배 감소된 감수성을 보였다. 통합효소에 G140A/C/S 및 Q148H/R/K 치환을 포함한 분리주 24개 가운데 14개에서 빅테그라비르에 대해 >2.5배 감소한 감수성이 나타났다. 이들 가운데 분리주 14개 중 9개가 L74M, T97A 또는 E138A/K에서 추가 변이를 가졌다. 또한 G118R 및 T97A+G118R을 포함한 특정 부위 변이는 빅테그라비르에 대해 각각 3.4배 및 2.8배 감소한 감수성을 보였다. 이러한 체외 교차내성 데이터의 상관성은 임상진료에서 확인이 필요하다.

빅테그라비르는 야생형 균주와 비교했을 때 5 NNRTI 내성, 3 NRTI 내성 및 4 PI 내성 HIV-1 돌연변이 클론에 대해 동등한 항바이러스 활성을 입증하였다.

M184V/I 치환을 포함한 엠트리시타빈 내성 바이러스는 라미부딘에는 교차 내성을 보였지만 디다노신, 스타부딘, 테노포비르 및 지도부딘에는 민감도를 유지하였다.

K65R 및 K70E 돌연변이는 아바카비르, 디다노신, 라미부딘, 엠트리시타빈 및 테노포비르에 대한 감수성 감소를 야기했지만 지도부딘에 대한 민감도는 유지하였다. T69S 이중 삽입 변이, 또는 K65R을 포함하는 Q151M 변이 복합체가 있는 다중 뉴클레오시드 내성 HIV-1은 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 감소를 나타냈다.

15. 약동학적 정보

흡수

빅테그라비르는 이 약 투여 후 2.0 - 4.0시간에 최고 혈장 농도를 나타내며 흡수된다. 중지방(~600 kcal, 27% 지방) 또는 고지방 음식(~800 kcal, 50% 지방)과 함께 이 약물을 투여했을 때 공복 조건에 비해 빅테그라비르 AUC가 증가(24%)했다. 이러한 약간의 변화는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않으며 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

음식물 섭취 여부와 관계없이 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 경구 투여 후 빅테그라비르의 다회 투여 평균(CV%) 약동학적 매개변수는 Cmax = 6.15 mcg/mL(22.9%), AUCtau = 102 mcg•h/mL(26.9%) 및 Ctrough = 2.61 mcg/mL(35.2%)였다.

엠트리시타빈은 이 약 투여 후 1.5 - 2.0시간에 최고 혈장 농도를 나타내며 빠르고 광범위하게 흡수된다. 200 mg 경질 캡슐의 엠트리시타빈의 평균 절대 생체이용률은 93%였다. 엠트리시타빈 전신 노출은 엠트리시타빈이 음식과 함께 투여될 때 영향을 받지 않았으며 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

음식물 섭취 여부와 관계없이 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 경구 투여 후 엠트리시타빈의 다회 투여 평균(CV%) 약동학적 매개변수는 C_{max} = 2.13 mcg/mL(34.7%), AUC_{tau} = 12.3 mcg•h/mL(29.2%) 및 C_{trough} = 0.096 mcg/mL(37.4%)였다.

테노포비르 알라페나미드는 이 약 투여 후 0.5 - 2.0시간에 최고 혈장 농도를 나타내며 빠르게 흡수된다. 중지방 음식(~600 kcal, 27% 지방) 또는 고지방 음식(~800 kcal, 50% 지방)과 함께 테노포비르 알라페나미드를 투여했을 때 공복 조건에 비해 AUClast가 각각 48% 및 63% 증가하였다. 이러한 약간의 변화는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않으며 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

음식물 섭취 여부와 관계없이 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 경구 투여 이후 테노포비르 알라페나미드의 다회 투여 평균(CV%) 약동학적 매개변수는 C_{max} = 0.121 mcg/mL(15.4%), AUC_{tau} = 0.142 mcg•h/mL(17.3%)였다.

분포

빅테그라비르의 사람 혈장단백질에 대한 체외 결합은 >99%였다(유리 분획 ~0.25%). 체외 사람 혈액 대 혈장 빅테그라비르 농도 비율은 0.64였다.

엠트리시타빈의 체외 사람 혈장단백질에 대한 결합은 <4%이며 0.02 - 200 mcg/mL범위의 농도와는 관계가 없었다. 최고 혈장 농도에서 평균 혈장 대 혈액 약물 농도 비율은 ~1.0이었으며 평균 정액 대 혈장 약물 농도 비율은 ~4.0이었다.

테노포비르의 체외 사람 혈장 단백질에 대한 결합은 0.7%미만이며 0.01 - 25 mcg/mL 범위의 농도와는 관계가 없었다. 임상연구 중 수집된 샘플 내 테노포비르 알라페나미드의 사람 혈장 단백질에 대한 생체 외 결합은 약 80%였다.

대사 및 소실

대사는 사람 내 빅테그라비르의 주요 제거 경로이다.

체외 표현형 연구 결과 빅테그라비르가 주로 CYP3A 및 UGT1A1에 의해 대사됨을 보여주었다. [14C]-빅테그라비르의 단회 경구 투여 후 대변에서 확보한 용량의 ~60%에는 미변화 모체, 데스플루오로-하이드록시-BIC-시스테인 결합체 및 다른 소량의 산화 대사물을 포함하였다. 용량의 35%가 소변에서 회복되었으며 주로 빅테그라비르의 글루쿠로니드 및 다른 소량의 산화 대사물과 2상 결합체로 구성되었다. 미변화 모체의 신장 청소율은 미미하였다.

[^{14}C]-엠트리시타빈 투여 후 엠트리시타빈 용량은 소변(~86%)과 대변(~14%)에서 완전히 회수되었다. 용량의 13%는 소변을 통해 3개의 추정 대사물로 회수되었다. 엠트리시타빈의 생체 전환에는 3'-설폭시드 부분입체이성질체(용량의 ~9%)를 형성하기 위한 티올 모이어티의 산화 및 2'-O-글루쿠로

니드(용량의 ~4%)를 형성하기 위한 글루쿠로니산과의 접합이 포함된다. 그 외 대사물은 확인되지 않았다.
대사는 사람 내 테노포비르 알라페나미드의 주요 제거 경로로서 경구 용량의 >80%에 해당되는 비중을 차지한다. 체외 연구 결과 테노포비르 알라페나미드는 PBMC(림프구 및 기타 HIV 표적 세포 포함)와 대식세포에서 카텝신 A에 의해 테노포비르(주요 대사물)로 대사되며 간세포에서 카르복실에스테라아제-1에 의해 대사된다. 생체 내에서, 테노포비르 알라페나미드는 세포 내에서 가수분해되어 활성 대사물인 이인산테노포비르에 대해 인산화된 테노포비르(주요 대사물)를 형성한다. 사람 임상 연구에서 테노포비르 알라페나미드 25 mg을 경구 투여했을 때 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 300 mg을 경구 투여했을 때보다 이인산테노포비르 농도가 PBMC에서 >4배 더 높았고 혈장 내 테노포비르 농도는 >90% 더 낮았다.
빅테그라비르는 주로 간 대사를 통해 제거된다. 빅테그라비르 원형으로의 신배설은 부차적인 경로이다(용량의 ~1%). 혈장 빅테그라비르 반감기는 17.3시간이었다.
엠트리시타빈은 신장의 사구체 여과 및 활성 세뇨관 분비를 통해 주로 배설된다. 혈장 엠트리시타빈 반감기는 약 10시간이었다.
테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 대사 후 제거된다. 테노포비르 알라페나미드와 테노포비르의 혈장 반감기 중간값은 각각 0.51시간 및 32.37시간이다. 테노포비르는 신장의 사구체 여과 및 활성 세뇨관 분비를 통해 제거된다. 무손상 테노포비르 알라페나미드의 신배설은 부차적 경로이며 용량의 1% 미만이 소변으로 제거된다.
선형성
빅테그라비르의 다회 투여 약동학은 25 - 100 mg 범위에서 용량 비례적이다. 엠트리시타빈의 다회 투여 약동학은 25 - 200 mg 범위에서 용량 비례적이다. 테노포비르 알라페나미드 노출은 8 mg - 125 mg의 용량 범위에 대해 용량 비례적이다.
기타 특수 모집단
1) 신장애
건강한 대상자와 중증 신장애를 가진 대상자 간에 빅테그라비르, 테노포비르 알라페나미드 또는 테노포비르 약동학의 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다(추정 CrCl <30 mL/min). 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 미만인 환자의 빅테그라비르 또는 테노포비르 알라페나미드에 대한 약동학 데이터는 없다. 평균 전신 엠트리시타빈 노출은 중증 신장애 환자(CrCl <30 mL/min)(33.7 μg•h/mL)가 정상 신기능을 가진 대상자(11.8 μg•h/mL)보다 더 높았다.
2) 간장애
빅테그라비르 약동학의 임상적으로 유의한 변화는 중등도 간장애가 있는 대상자에서 관찰되지 않았다. 간장애가 있는 시험대상자에 대해 엠트리시타빈 약동학은 연구되지 않았으나, 엠트리시타빈은 간 효소에 의해 유의미하게 대사되지 않으므로 간 손상의 영향은 제한적이어야 한다. 경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에서 테노포비르 알라페나미드 또는 그 대사물 테노포비르의 약동학 상 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
3) 연령, 성별 및 인종
고령자(≥ 65세)를 대상으로 한 빅테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르의 약동학은 완전히 평가되지는 않았다. 성인 대상 시험의 집단 약동학 분석에서 빅테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드 노출은 연령, 성별 또는 인종에 따라 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.
16. 임상시험 정보
치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 두 건의 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 시험 GS-US-380-1489 (n=629) 및 GS-US-380-1490 (n=645)의 48주 데이터

를 기반으로 한다.

바이러스 억제된 HIV-1 감염 성인에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 시험 GS-US-380-1844 (n=563) 및 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조군 시험 GS-US-380-1878 (n=577)의 48주 데이터를 기반으로 한다.

표3: HIV-1 감염자를 대상으로 이 약에 대해 진행된 임상시험

임상	대상	시험군(N)	시점(주)
시험 1489[a] (NCT 02607930)	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인	이 약 (314) ABC/DTG/3TC (315)	48
시험 1490[a] (NCT 02607956)		이 약 (320) DTG + FTC/TAF(325)	48
시험 1844[a] (NCT 02603120)	바이러스 억제[c]된 성인	이 약 (282) ABC/DTG/3TC (281)	48
시험 1878[b] (NCT 02603107)		이 약 (290) ATV 또는 DRV (코비시스타트 또는 리토나비르 병용)와 FTC/TDF 또는 ABC/3TC 중의 한 가지 (287)	48

a. 무작위배정, 이중맹검, 활성 대조군 시험

b. 무작위배정, 공개 라벨, 활성 대조군 시험

c. 기저시점 HIV-1 RNA 50 copies/mL 미만

치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자

GS-US-380-1489 시험에서 환자들은 이 약 (n=314) 또는 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 (600/50/300 mg) (n=315)을 1일 1회 투여받도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. GS-US-380-1490 시험에서 환자들은 이 약 (n=320) 또는 돌루테그라비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 (50+ 200/25 mg) (n=325)를 1일 1회 투여받도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다.

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 평균 연령은 35세 (범위 18 - 77세)였으며 남성 89%, 백인 58%, 흑인 33%, 아시아인 3%였다. 환자의 24%는 히스패닉/라틴계로 확인되었다. 세 치료군 모두에 걸쳐 서로 다른 아형의 유병률은 비슷했으며, 두 치료군에서 아형 B가 우세했고, 11%는 아형 B가 아니었다. 베이스라인 혈장 HIV-1 RNA의 평균은 4.4 log10 copies/mL (범위 1.3 - 6.6)였다. 베이스라인 CD4+ 세포수 평균은 460 cells/mm3 (범위 0 - 1636)였으며 11%가 200 cells/mm3 미만의 CD4+ 세포수를 가졌다. 환자의 18%가 100,000 copies/mL를 초과하는 베이스라인 바이러스 수치를 가졌다. 두 시험 모두에서 환자들은 베이스라인 HIV-1 RNA (100,000 copies/mL 이하, 100,000 copies/mL 초과 내지 400,000 copies/mL 이하 또는 400,000 copies/mL 초과), CD4 수 (50 cells/µL 미만, 50 - 199 cells/µL 또는 200 cells/µL 이상) 및 지역 (미국 또는 미국 외 국가)에 따라 층화되었다.

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험의 48주까지의 치료 결과는 표 4에 나와 있다.

표 4: 치료 경험이 없는 환자 대상 GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험의 48주 통합 바이러스 결과[a]

	이 약 (n=634)b	ABC/DTG/3TC (n=315)c	DTG+ F/TAF (n=325)d
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	93%	93%
치료 차이(95% CI) 이 약 대 대조약	-	-2.1% (-5.9% - 1.6%)	-1.9% (-5.6% - 1.8%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[e]	3%	3%	1%
48주 방문기간에 바이러스 데이터 없음	6%	4%	6%

AE 또는 사망으로 인해 시험약 중단[f]	<1%	1%	1%
기타 원인으로 인해 시험약 중단 및 사용 가능한 마지막 HIV-1 RNA <50 copies/mL[g]	4%	3%	4%
방문기간 동안에는 데이터가 결손되었으나 시험약 투여 지속	2%	<1%	1%
하위군별 HIV-1 RNA <50 copies/mL인 환자의 비율 (%)h			
기저시점 바이러스 양 ≤ 100,000 copies/mL > 100,000 copies/mL	92% 87%	94% 90%	93% 94%
기저시점 CD4+ 세포 수 < 200 cells/mm^3 ≥ 200 cells/mm^3	 90% 91%	 81% 94%	 100% 92%
HIV-1 RNA <20 copies/mL	85%	87%	87%

ABC=아바카비르, DTG=돌루테그라비르, 3TC=라미부딘, F/TAF=엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드

[a] 제48주 방문기간은 제295일 - 378일(포함)이었음.

[b] GS-US-380-1489 (n=314) 및 GS-US-380-1490 (n=320) 시험에서 통합됨.

[c] GS-US-380-1489 시험

[d] GS-US-380-1490 시험

[e] 제48주 방문기간에 ≥ 50 copies/mL인 환자, 유효성 부족이나 손실로 조기에 중단한 환자, 이상사례(AE), 사망 또는 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단했으며 중단 시점에 바이러스 값이 ≥ 50 copies/mL인 환자를 포함.

[f] 명시된 방문기간 중에 치료에 대한 바이러스 데이터가 결손된 경우 제1일부터 해당 방문기간까지의 모든 시점에서 AE 또는 사망으로 인해 중단한 환자를 포함.

[g] 동의 철회, 추적조사 실패와 같이 AE, 사망 또는 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단한 환자를 포함.

[h] 48주 방문기간에 ≥ 50 copies/mL인 환자에는 효과 부족 또는 효과 없음으로 인해 조기중단한 환자 (n=0), 이상사례, 사망 또는 효과부족 또는 효과 없음 이외의 이유로 중단한 환자 (이 약 n=12; ABC/DTG/3TC n=2; DTG+ F/TAF n=3), 그리고 중단 시점에 바이러스 수치가 ≥ 50 copies/mL인 환자를 포함.

이 약은 48주에 <50 copies/mL의 HIV-1 RNA를 달성하는 데 있어 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 및 돌루테그라비르+ 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 각각에 비해 비열등성한 것으로 나타났다. 치료 결과는 연령, 성별, 인종, 베이스라인 바이러스 수치, 베이스라인 CD4+ 세포 수 및 지역에 따른 하위군 전체에서 유사하였다.

GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490 시험에서 48주에 CD4+ 수의 베이스라인 대비 평균 증가는 이 약, 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 및 돌루테그라비르+ 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 통합 투여군에서 각각 207, 229 및 201 cells/mm^{3}였다.

바이러스 억제된 HIV-1 감염 환자

GS-US-380-1844 시험에서 돌루테그라비르+아바카비르/라미부딘 또는 아바카비르/돌루테그라비르/라미부딘 요법에서 전환 시의 유효성 및 안전성은 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보인-바이러스 억제된 (HIV-1 RNA <50 copies/mL) HIV-1 감염 성인 (n=563)의 무작위배정, 이중맹검 연구에서 평가되었다. 환자는 시험 참가 전 최소 3개월 동안 베이스라인 요법에서 안정적으로 억제되어야 한다(HIV-1 RNA <50 copies/mL). 환자는 베이스라인에 이 약으로 전환(n=282)하거나 베이스라인 항레트로바이러스 요법을 유지(n=281)하도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. 환자들의 평균 연령은 45세(범위 20 - 71세)였으며 남성 89%, 백인 73% 및 흑인 22%였다. 환자의 17%는 히스패닉/라틴계로 확인되었다. 치료군 간 서로 다른 HIV 1 아형의 유병률은 비슷했으며, 두 치료군에서 아형 B가 우세했고, 5%는 아형 B가 아니었다. 베이스라인 CD4+ 세포 수 평균은 723 cells/mm^3 (범위 124 - 2444개)였다.

GS-US-380-1878 시험에서 아바카비르/라미부딘 또는 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(200/300 mg) + 아타자나비르 또는 다루나비르(코비시스타트 또는 리토나비르로 추가 투여됨)에서 이 약으로 전환하는 것의 유효성 및 안전성은 바이러스 억제된 HIV-1 감염 성인(n=577)의 무작위배정, 공개라벨 연구에서 평가되었다. 환자는 베이스라인 요법에서 최소 6개월 동안 안정적으로 억제되어야 하며 이전에 INSTI로 치료받은 적이 없어야 했다. 환자는 이 약으로 전환(n=290)하거나 베이스라인 항레트로바이러스 요법을 유지(n=287)하도록 1:1 비율로 무작위배정 되었다. 환자들의 평균 연령은 46세(범위 20 - 79세)였으며 남성 83%, 백인 66% 및 흑인 26%였다. 환자의 19%는 히스패닉/라틴계로 확인되었다. 베이스라인 CD4+ 세포 수 평균은 663 cells/mm^3(범위 62 - 2582개)였다. 치료군 전체에서 서로 다른 아형의 유병률은 비슷했으며, 두 치료군에서 아형 B가 우세했고, 11%는 아형 B가 아니었다. 환자들은 이전 치료 요법에 따라 층화되었다. 선별 시 환자의 15%가 아바카비르/라미부딘 + 아타자나비르 또는 다루나비르(코비시스타트 또는 리토나비르로 추가 투여됨)를 투여받고 있었고 환자의 85%가 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 + 아타자나비르 또는 다루나비르(코비시스타트 또는 리토나비르로 추가 투여됨)를 투여받고 있었다.

GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 시험에서 48주까지의 치료 결과는 표 5에 나와 있다.

표 5: GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 시험에서의 48주 바이러스 결과[a]

	GS-US-380-1844 시험		GS-US-380-1878 시험	
	이 약 (n=282)	ABC/DTG/3TC (n=281)	이 약 (n=290)	베이스라인 ATV 또는 DRV 기반 요법 (n=287)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL[b]	1%	<1%	2%	2%
치료 차이 (95% CI)	0.7% (-1.0% - 2.8%)		0.0% (-2.5% - 2.5%)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL	94%	95%	92%	89%
치료 차이 (95% CI)	-1.4%(-5.5% - 2.6%)		3.2%(-1.6% - 8.2%)	
48주 방문기간에 바이러스 데이터 없음	5%	5%	6%	9%
AE 또는 사망으로 시험약 중단 및 마지막으로 이용 가능한 HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	1%	1%
기타 이유로 시험약 중	2%	3%	3%	7%

단 및 마지막으로 이용 가능한 HIV-1 RNA <50 copies/mL[c]				
방문기간 동안에는 데이터가 결손되었으나 시험약 투여 지속	2%	1%	2%	2%

ABC= 아바카비르, ATV=아타자나비르, DRV=다루나비르,DTG=돌루테그라비르, 3TC=라미부딘

[a] 제48주 기간은 제295일 - 378일(포함)이었음.

[b] 제48주 기간에 ≥ 50 copies/mL인 환자, 유효성 부족이나 손실로 조기에 중단한 환자, 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단했으며 중단 시점에 바이러스 값이 ≥ 50 copies/mL인 환자를 포함.

[c] 동의 철회, 추적조사 실패와 같이 AE, 사망 또는 유효성 부족이나 손실이 아닌 이유로 중단한 환자를 포함.

GS-US-380-1844 및 GS-US-380-1878 두 시험 모두에서 이 약은 치료군 대비 비열등하였다. 치료군 간 치료 결과는 하위군 전체에서 연령, 성별, 인종 및 지역별로 유사하였다.

GS-US-380-1844 시험에서 48주에 CD4+ 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 이 약으로 전환한 환자의 경우 -31 cells/mm^3였으며 아바카비르/ 돌루테그라비르/라미부딘 유지 환자의 경우 4 cells/mm^3였다. GS-US-380-1878 시험에서 48주에 CD4+ 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 이 약으로 전환한 환자의 경우 25 cells/mm^3였으며 베이스라인 요법을 유지한 환자의 경우 0 cells/mm^3였다.

HIV-1 및 HBV 동시 감염 환자

HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자의 수는 제한적이다. GS-US-380-1490 시험에서 베이스라인에 HIV-1/HBV 동시 감염되었고 무작위배정에 따라 이 약을 투여 받은 환자 8명 중 7명에서 에 48주 시점에 HBV가 억제되어 있었으며(HBV DNA <29 IU/mL) HIV-1 RNA가 <50 copies/mL였다. 한 환자는 48주 시점의 HBV DNA 데이터가 결손되었다.

GS-US-380-1878 시험에서 베이스라인에 HIV-1/HBV 동시 감염되었던 이 약 치료군 환자의 100%(8/8명)가 48주 시점에 HBV DNA <29 IU/mL(결손 = 배제 분석) 및 HIV-1 RNA <50 copies/mL를 유지하였다.

심전도에 미치는 영향

건강한 대상자 48명을 대상으로 한 QT/QTc 연구에서 권장 치료용량의 1.5 및 6배인 과치료 수준의 용량으로 빅테그라비르를 투여했을 때 QT/QTc 간격에 영향을 미치지 않았으며 PR 간격을 연장시키지 않았다.

건강한 대상자 48명을 대상으로 한 QT/QTc 연구에서 권장 치료용량의 5배인 과치료 수준의 용량 또는 치료 용량으로 테노포비르 알라페나미드를 투여했을 때 QT/QTc 간격에 영향을 미치지 않았으며 PR 간격을 연장시키지 않았다. QT 간격에 대한 엠트리시타빈의 영향은 알려져 있지 않다.

혈청 크레아티닌에 미치는 영향

빅테그라비르 75 mg (허가된 권장 용량의 1.5배)를 1일 1회 식사와 함께 14일간 복용한 건강한 성인 대상자에서 7일 및 14일째의 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌 평균 변화는 위약 대비 0.1 mg/dL이었다. 빅테그라비르는 크레아티닌 청소율 추정치 또는 실질 사구체 여과율 (probe 약물인 이오헥솔의 청소율로 결정)에 유의한 영향을 주지 않는다.

17. 독성시험 정보

빅테그라비르는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마 시험, 랫드 체내 소핵시험에서

돌연변이나 염색체 이상을 유발하지 않았다.
빅테그라비르는 6개월 rasH2 유전자이식 마우스 연구에서 수컷을 대상으로 최대 100 mg/kg/day의 용량, 암컷을 대상으로 300 mg/kg/day의 용량으로 투여 시 발암성을 보이지 않았으며, 이는 권장 사람 용량에서 사람에 대한 노출의 각각 약 15배(수컷) 및 23배(암컷)에 해당하는 노출이었다. 또한 2년간의 랫트 연구에서 사람에 대한 노출의 약 31배에 해당하는 용량인 300 mg/kg/day까지 투여 시 발암성을 보이지 않았다.
원숭이를 대상으로 진행된 빅테그라비르의 반복투여 독성을 통해 독성에 관한 일차 표적장기가 간임이 확인되었다. 권장 사람 용량에서 사람에 대한 노출의 약 16배에 해당하는 1000 mg/kg/day의 용량으로 투여한 39주간의 연구에서 간담관 독성이 있었으며 4주간의 회복기간 후 일부 회복되었다.
빅테그라비르를 이용한 동물 대상 생식독성 연구는 기형발생 또는 생식 기능에 미치는 영향의 근거를 보이지 않았다. 임신 중 빅테그라비르로 치료받은 어미 토끼 및 랫트 새끼에서 발달 평가변수에 미치는 독성학적으로 유의한 영향은 없었다.
안전성 약리학, 반복 투여 독성, 유전독성, 발암 가능성, 생식 및 발달 독성에 대한 기존 연구에 근거할 때 엠트리시타빈에 대한 비임상 데이터는 사람에 대해 특별한 위험을 나타내지 않았다. 엠트리시타빈은 마우스와 랫트에서 낮은 발암 가능성을 입증하였다.
랫트 및 개를 대상으로 한 테노포비르 알라페나미드의 비임상 연구 결과 뼈 및 신장이 독성의 일차 표적 기관인 것으로 드러났다. 뼈 독성에서는 랫트와 개에게 이 약을 투여한 후 예상되는 노출에 비해 최소 43배를 초과하는 테노포비르 노출에서 골밀도가 낮아지는 것으로 관찰되었다. 이 약 투여 후 예상되는 노출보다 각각 약 14배 및 43배 더 높은 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 노출에서 개 안구 내 미미한 조직구 침윤이 나타났다.
테노포비르 알라페나미드는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마 시험, 랫드 체내 소핵시험에서 돌연변이나 염색체 이상을 유발하지 않았다.
랫트와 마우스에서 테노포비르 노출은 테노포비르 알라페나미드 투여 후 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여 시보다 낮기 때문에, 발암성 연구 및 랫트 출산 전 및 출산 후 연구는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염만을 사용하여 수행되었다. 발암 가능성 그리고 생식 및 발달 독성에 대한 기존 연구에서 사람에 대한 특별한 위험은 나타나지 않았다. 랫트 및 토끼를 대상으로 한 생식 독성 연구 결과 교배, 수태능, 임신 또는 태아 매개변수에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 그러나, 출산 전 및 출산 후 독성 연구에서 테노포비르 디스프록실 푸마르산염은 모체 독성 용량 투여 시 생존력 지수와 새끼의 체중을 감소시켰다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 빅테그라비르나트륨
등록번호 : 수205-15-ND / 수205-16-ND
제조소명칭 및 소재지 :
. Gilead Alberta ULC 1021 Hayter Road, Edmonton, Alberta T6S 1A1, Canada
. Esteve Huayi Pharmaceutical Co., Ltd. Linhai Road, Shaoxing Paojiang Industrial Zone, Shaoxing, Zhejiang, 312071, China

주성분명 : 엠트리시타빈
등록번호 : 1646-18-ND / 수4945-20-ND / 수205-13-ND
제조소명칭 및 소재지 :
. **유한화학** 경기도 안산시 단원구 지원로 45
. Evonik Technochemie GmbH Gutenbergstrasse 2, D-69221 Dossenheim, Germany
. Union Quimico Farmaceutica SA (Uquifa) Poligono Industrial Moli de les Planes, Calle Font de Bocs S/N, C35, KM 57, 08470 Sant Celoni (Barcelona), Spain

주성분명 : 테노포비르알라페나미드 푸마르산염
등록번호 : 수6273-8-ND / 수6273-9-ND
제조소명칭 및 소재지 :
. Gilead Alberta ULC 1021 Hayter Road NW, Edmonton, Alberta, T6S 1A1, Canada
. Esteve Quimica, SA Poligon Industrial s/n, Celra, Girona, 17460, Spain

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」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2019.01.18.~2025.01.17.(6년)
 - 재심사신청기간 : 2025.01.18.~2025.04.17.

3. '신약 등의 재심사 기준'(식품의약품안전처고시 제2017-95호(2017.11.21.))을 준수할 것

4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-389, 2019.01.18.)을 시정사항을 반영하여 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.02.12				빅테그라비르나트륨 1. 2018.02.13. 2. 2018.02.13
보완요청 일자		2018.05.18	2018.05.18		1. 2018.09.12. 2. 2018.08.28.
보완접수 일자		2018.10.29	2018.10.29		1. 2018.10.25. 2. 2018.10.12
최종처리 일자	2019.01.18				1. 2018.12.24. 2. 2019.01.17

<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 제2017-77호, 2017.09.29.)

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2																3				4							5						6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○		
면제사유	동 규정 제7조제6호가목 및 별첨 1에 따라 가교자료 제출 면제																																			

· 비임상시험성적에 관한 자료: 신물질 BIC(빅테그라비르)에 대한 비임상시험성적에 관한 자료 제출함. TAF(테노포비르 알라페나미드 푸마르산염) 및 FTC(엠트리시타빈)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

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

○ B/F/TAF정

- 빅테그라비르(BIC)는 HIV-1 통합효소억제제(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)임.
- 엠트리시타빈(FTC) 및 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF)은 HIV-1 뉴클레오시드 유사체 역전사효소억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)이며, 데스코비정(F/TAF 고정용량복합제)이라는 상품명으로 국내 허가사항이 있음.
- 세 성분 모두 HIV-1 감염환자의 장기 치료에 강력하고 내약성이 강하고 편리한 요법임.
  - BIC와 FTC, TAF 고정용량복합제(fixed-dose combination, FDC)를 만들어 1일 1회 1정 투여로 복약순응도 향상 효과가 있음.
  - 항레트로바이러스(ART) 치료 경험이 없는 시험대상자 및 치료 요법에 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보인 시험대상자에 대한 임상시험에서, B/F/TAF 군에서 높은 바이러스 억제 비율을 보였음.
  - 제2상, 제3상 연구에서 B/F/TAF 성분에 대한 치료 시작 이후 내성이 발생한 시험대상자는 없음.

○ 외국허가현황: EMA(2018.06.21), FDA(BIKTARVY, 2018.02.07.)

○ TOC: EMA 제출, FDA 제출

○ 국내유사제제: 젠보야정(엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드푸마르산염 고정용량복합제)*(B/F/TAF정은 엘비테그라비르(EVG)와 코비시스타트(cobi) 대신 신물질인 BIC가 있는 것임)*

○ 비임상시험성적에 관한 자료

: 2가지 기허가 성분(FTC, TAF)에 대한 독성학적, 약리학적 특징은 이전에 검토되었으므로, 신물질 BIC에 대해 초점을 맞추어 검토하였음.

: 고정용량복합제(FDC)의 독성시험은 수행되지 않았음. 그러나 의약품등의 독성시험기준 제4조제2항에 따라 면제 가능한 것으로 사료됨.

- 유의학적 독성학적 우려가 없음: 3개 성분의 독성 프로필이 다르고, 임상적으로 유의한 중복독성이 없음. BIC(간담도 변화), TAF(뼈 및 신장), FTC(경미한 RBC 수 감소)의 표적 기관이 각각 다름.
- 사람에서의 병용투여 경험: 고정용량복합제(FDC)에 대한 임상시험 2상 및 3상에서 보고된 이상반응을 비교해보면, AE 발생률, ADR 발생률, SAE 발생률 등이 대조군과 비교하여 유사하거나 낮았음. 대조군은 유사기전 약물인 돌루테그라비르(DTG) 포함 요법(DTG+ ABC/3TC, DTG+ F/TAF)임.
  B/F/TAF의 기전은 통합효소억제제+ 2NRTI로, 돌루테그라비르(DTG)를 포함한 요법과 같은 계열의 기전임. BIC 기전상 예상되는 자살관념 및 자살시도의 경우 드물게 발생함(B/F/TAF군 2~3건, DTG/ABC/2TC 1~3건). F/TAF 기전상 예상되는 골 및 신장 관련 이상반응은 골 또는 신장 독성과 관련이 없는 요법인 ABC/DTG/3TC와 유사함.
  따라서 병용에 따른 유의한 독성학적 상호작용이 예상되지 않음.

• 빅테그라비르(BIC, bictegravir)의 독성시험자료

- 반복투여독성: 랫드 6개월, 원숭이 9개월까지 독성시험 수행. 원숭이 9개월에서, 1000mg/kg/day에서 현저한 담관과형성, 중등도 간세포 비대, 경미한 중성구 침윤물이 관찰됨.
- 유전독성: Ames test, CA, MN 모두 음성
- 생식발생독성
  : Seg I 랫드에서 300mg/kg/day까지 투여시 독성 관찰되지 않았음. 배태자 생존 가능성에 영향을 미치지 않음.
  : Seg II 랫드, 토끼에서 수행하였음. 토끼 1000mg/kg/day에서 암컷에서 밝은 갈색 대변, 쇠약, 거친 느낌의 털 보임. 음식물 섭취량 감소, 체중 손실, 그리고 이로 인한 유산이 관찰됨. 태자 총 외견 또는 내장 변형은 없었음.
  모체 NOAEL 및 배태자 발생 NOEL은 300mg/kg/day였음.
  : Seg III 랫드에서 300mg/kg/day까지 투여시 F0, F1, F2 모두 독성 관찰되지 않았음. NOEL=300mg/kg/day
- 발암성: 마우스(26주) 시험에서 수컷 100, 암컷 300까지 발암성 보이지 않았음. 랫드는 추후 제출 예정.
- 기타: 면역독성시험, 피부 국소독성시험, 광독성시험 결과 피부 자극성 및 감작성, 광독성 없었음. 소각막 in vitro 국소독성시험에서 중등도 자극성을 나타냄.

• 엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드푸마르산염(FTC/TAF)의 독성시험자료

- 단회투여독성: FTC(마우스, 랫드), TAF(랫드, 비글견)
- 반복투여독성: FTC(마우스 6개월, 원숭이 1년), TAF(마우스 3개월, 랫드 6개월, 비글견 9개월, 원숭이 4주), FTC/TDF(비글견 4주)
  TAF 반복투여독성시험에서 신세뇨관 변성, 신세뇨관 거대핵 관찰됨. 골밀도 측정값 변화, 골 전환의 생화학적 표지 변화 관찰됨. 뼈 및 신장이 독성의 일차 표적기관인 것으로 나타남.
- 발암성: FTC(마우스 2년, 랫드 2년), TDF(마우스 2년, 랫드 2년)
  TAF는 TDF에서 변환시 혈장에 노출되는 TFV 농도와 비교해서 TFV의 농도가 낮으므로 TDF 발암성시험자료로 갈음. TDF에서 발암성은 관찰되지 않았음.
- 유전독성: FTC(Ames test, CA, MN), TAF(Ames test, CA, MN), FTC/TDF(Ames test, CA)
- 생식발달독성: FTC(Seg I, II, III), TDF(Seg III), TAF(Seg I, II)

- 국소독성: TAF(소각막(BCOP), 토끼피부자극시험)
- 면역독성: FTC(랫드), TAF(마우스(LLNA))
  두 성분 모두 유전독성, 생식 및 발달독성, 기타 독성에 영향을 주지 않았음

• **빅테그라비르(BIC, bictegravir)의 약리시험자료**

- 빅테그라비르는 통합효소 활성 부위에 결합하고, DNA 통합을 차단함
- 빅테그라비르는 강력한 선택적 HIV-1 및 HIV-2 억제제임.
- 빅테그라비르, FTC 및 TAF 3가지 약물은 시험관 내에서 HIV-1의 다양한 아형에 대해 강력한 항바이러스 활성을 나타냄. 시험관 내에서 길항작용의 증거 없이 높은 상승작용을 가짐.
- BIC, FTC, TAF 3가지 약물 모두 심혈관계, 중추신경계, 호흡계에 영향을 주지 않았음.
- ADME는 다음과 같이 요약할 수 있음.

	BIC	FTC	TAF
흡수			
Tmax(h)	2.0~4.0	1.5~2.0	0.5~2.0
고지방 음식의 AUC 효과 (공복 대비)	24% 증가	4% 감소	63% 증가
분포			
단백결합 비율(%)	>99	<4	~80
단백결합 시험	in vitro	in vitro	ex vivo
대사			
대사	CYP3A UGT1A1	유의하게 대사되지 않음	CatA(PBMC) CES1(간세포) CYP3A(minimal)
배설			
주 배설 경로	대사	사구체 여과 및 신배설	대사
t1/2(h)	17	10	TAF 0.51 TFV-DP 20
소변 배설되는 비율(%)	35	70	<1
대변 배설되는 비율(%)	60.3	13.7	31.7

○ 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적자료: 1상 41건, 2상 1건, 3상 10건(총 52건)
- 생물약제학 임상시험: 1상 4건
- 임상약리학 임상시험: BIC 14건, FTC, EVG, TAF 24건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험: BIC 2상 1건, 3상 4건, FTC, EVG, TAF 3상 5건

① 빅테그라비르(BIC) 관련 주요 임상시험

- GS-US-141-1233: BIC 75mg + FTC/TAF **vs** BIC(50mg)/FTC/TAF FDC **vs** BIC(75mg)/FTC/TAF FDC, 음식영향
- GS-US-141-1218: FIH. BIC+FTC/TAF 성분간 상호작용
- GS-US-141-1219: 항바이러스 개념증명연구
- GS-US-141-1475: 2상. BIC(75mg) + FTC/TAF

② 핵심 임상시험에서 B/F/TAF가 대조군 대비 비열등함을 입증하였고, 안전성 프로파일도 비슷함을 확인함.

[약어 및 정의]

- ARV 항레트로바이러스

- B/F/TAF 빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(복합제제)
- BCRP 유방암 내성 단백질
- BDC 담관 캐뉼러 삽입
- **BIC 빅테그라비르(GS-9883)**
- BSEP 담즙염 배출 펌프
- CatA 카텝신 A
- CC50 50% 세포독성을 유발하는 농도
- CHB 만성 B형 간염
- DTG 돌루테그라비르
- E/C/F/TAF 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(복합제제, Genvoya®)
- EVG 엘비테그라비르(Vitekta®)
- **F/TAF 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(복합제제; Descovy®)**
- **FDC 고정용량복합제**
- FTC/RPV/TAF 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 알라페나미드(복합제제, Odefsey®)
- FTC/RPV/TDF 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(복합제제; Complera®/Eviplera®)
- FTC/TDF 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(복합제제, Truvada®)
- FTC-TP 엠트리시타빈 5'-삼인산
- GI 위장
- GLP 비임상시험관리기준
- GMP 의약품 제조 및 품질 관리기준
- HBV B형 간염 바이러스
- HCV C형 간염 바이러스
- hERG 인간 에테르-에이-고-고 관련 유전자
- HIV 인간 면역결핍 바이러스
- INSTI 통합효소 억제제
- MRP 다약제내성관련단백질
- NNRTI 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제
- NOAEL 최대무독성량
- NOEL 무작용량
- NRTI 뉴클레오시드 역전사효소 억제제
- NtRTI 뉴클레오티드 역전사효소 억제제
- OATP 유기 음이온 수송 폴리펩티드
- OCT 유기 양이온 수송체
- PBMC 말초 혈액 단핵세포
- P-gp P-당단백질
- PI 단백질분해효소억제제
- RAL 랄테그라비르
- RBC 적혈구
- RPV 릴피비린
- RT 역전사효소
- SIV 원숭이 면역결핍바이러스

- TAF 테노포비르 알라페나미드(Vemlidy®)
- TDF 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(Viread®)
- TFV 테노포비르
- TFV-DP 이인산테노포비르
- TFV-MP 일인산테노포비르
- UGT 이인산우리딘글루쿠론산전이효소

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전 : 빅테그라비르(BIC)는 HIV-1 통합효소억제제(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)임. 엠트리시타빈(FTC) 및 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF)은 HIV-1 뉴클레오시드 유사체 역전사효소억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)임.

1.2. 기원 및 개발경위

HIV-1 감염 및 현재 치료 옵션

HIV-1 감염은 생명을 위협하며 주요 공중보건 관심사인 심각한 질병으로 전세계 약 3천 7백만 명이 감염된 상태다{HIV/에이즈에 관한 공동 유엔 프로그램 (UNAIDS) 2016}. HIV-1 감염 치료에 대한 표준 치료는 바이러스 복제를 검출 가능한 한도 미만으로 억제하고, CD4 세포수를 증가시키며, 질병 진행을 중단시키기 위해 복합 ART를 사용한다. ART 무경험 HIV 감염 환자에 대해 현행 치료 지침은 2개의 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (N[t]RTIs)와 통합효소 가닥 전달 억제제 (INSTI), 비뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI), 릴피비린 또는 강화된 단백질 분해효소 억제제, 다루나비르 중 하나로 구성된 초기 요법을 제안하고 있다 {유럽 에이즈 임상 학회 (EACS) 2017}, {Gunthard 2016, Panelon Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 2016}.

바이러스 억제된 HIV 감염 환자들은 안전성 또는 내약성 문제 또는 요법 단순화 때문에 현재 요법을 바꿀 수 있다. 1일 1회 FDC 요법이 치료 순응도 증가와 임상 및 바이러스학적 결과를 향상시키는 것으로 나타났기 때문에 환자 모집단 모두에게 도움이 될 수 있다 {Aldir 2014, Sterrantino2012}.

B/F/TAF 개발의 이론적 근거

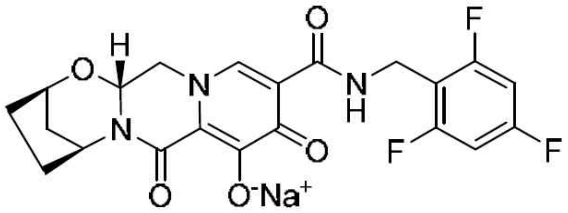
유효성과 내약성이 우수한 ART 요법의 성공을 고려해 볼 때 HIV 감염 환자의 이환율과 사망률의 주된 원인은 비AIDS 관련 동반질병이라는 것을 알 수 있다. ART 내약성, 장기적 안전성, 순응도를 최적화하는 것에 대한 임상적 관심이 점점 높아지고 있다 {Costagliola 2014}. 노화하는 HIV-감염 환자 모집단, 다수의 비HIV 동반질병, 바이러스 내성 및 요법 단순화를 감안한 효과적이고 안전한 새 치료법에 대한 중요한 의학적 필요성이 있다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 빅테그라비르나트륨
- 일반명 : 빅테그라비르(Bictegravir) / 빅테그라비르나트륨(USAN)(Bictegravir sodium)
- 분자식 : $C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$ (mw 449.4) / $C_{21}H_{17}F_3N_3NaO_5$ (mw 471.4)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(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

- DMF 신청사항
  - 밀폐용기, 실온보관(1-30℃), 재시험기간: 제조일로부터 24개월

- 결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	1차 : 이중 PE 2차 : 드럼	적합(0, 3, 6, 9, 12 개월)
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 1, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/차광(대조)	빛에 안정

*기타 가혹시험

- 결론

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 12개월 간 장기보존시험에서 변화 변동 없이 안정하므로 외삽하여 신청한 재시험기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨

3.2. 완제의약품의 안정성

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

- 시험결과

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	HDPE 병포장	적합(0, 3, 6, 9, 12 개월)
가속시험	40℃/75% RH		적합(0, 1, 3, 6 개월)
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/차광 대조	빛에 민감하지 않음

*기타 가혹시험

- 결론
  - 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 12개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 기밀용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관, 사용기간 : 24개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항
  - 미국허가사항: BIKTARVY(최초허가 2018.02.07.)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 12개월 간 장기보존시험에서 변화 및 변동 없이 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- GLP 준수
- 엠트리시타빈(FTC, emtricitabine), 테노포비르 알라페나미드(TAF, tenofovir alafenamide)의 독성정보는 기허가품목(데스코비정)과 동일함 (회사에서 CTD 자료에 포함하여 제출함)
- **빅테그라비르(BIC, bictegravir)의 독성시험자료 개요**

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수		결과
반복투여	마우스	경구	4주	0, 30, 100,	Yes		NOAEL 1000 mg/kg/day

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
독성시험					1000		
		랫드	경구	2주	0, 10, 30, 100, 300	Yes	NOAEL 300 mg/kg/day
		랫드	경구	26주/4주 회복	0, 5, 30, 300	Yes	경미한 인 수치(+15~33%)가 관찰되었음. **NOAEL은 300 mg/kg/day**
		원숭이	경구	2주	0, 30, 100, 1000	Yes	**NOAEL 1000 mg/kg/day**
		원숭이	경구	39주/4주 회복	0, 30, 200, 1000	Yes	1000 mg/kg/day에서의 미미한 수준에서 현저한 수준의 담관 과형성(동물 8/8마리), 미미하거나 중등도 수준의 간세포 비대(동물 2/8마리), 미미한 재생성 과형성(동물 1/8마리), 미미하거나 경미한 중성구 침윤물(동물 2/8마리)이 포함되었음. NOEL은 200 mg/kg/day 16배 높은 노출안전역 사용시 간담도 독성 나타남
유전독성 시험	복귀돌연변이	in vitro - TA98, TA100, TA1535, TA1537, E.coli WP2uvrA			5-5000μg/plate	Yes	음성
	염색체 이상	in vitro - 말초 혈액 림프구		S9 미포함 3시간, S9 미포함 24시간, S9 포함 3시간	(μg/mL) 84.0, 172, 245 9.89, 20.2, 28.8 120, 172, 245	Yes	음성
	소핵	랫드	경구	2주	0, 10, 30, 100, 300	Yes	음성
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드	경구	수: ~28일 암: ~GD7 (14일)	0, 5, 30, 300	Yes	각 항목에서 독성이 관찰되지 않았음. 황체, 착상 부위, 재흡수 및 생존 가능 배아 수의 평균은 시험군 간 유사했으며 이는 BIC가 배태자 생존 가능성에 영향을 미치지 않았음을 나타냄. NOEL은 300 mg/kg/day
	Seg II	랫드	경구	GD7~17	0, 5, 30, 300	Yes	NOEL은 300 mg/kg/day
	Seg II	랫드	경구	GD7~17	0, 5, 30, 300	Yes	
	Seg II	토끼	경구	GD7~19	0, 100, 300, 1000	Yes	고용량 동물(1000 mg/kg/day)은 GD 14일/16일에 과도한 독성으로 인해 시험을 종료하였음.

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
							유산은 명백한 모체 독성에 따른 것으로 간주되었으며, 태자의 총 외견 또는 내장 변형은 없었음. 부형약 대조군에서도 유의한 모체 및 발생 독성이 있었음. - NOAEL 측정할 수 없었음. 부형제 교체 필요.
	Seg II	토끼	경구	GD7~19	0, 100, 300, 1000	Yes	1000 mg/kg/day 투여군의 암컷 토끼 한 마리에 대해 관찰된 임상 징후에는 창백하거나 밝은 갈색의 대변, 부족한 대변, 쇠약이 포함되었음. 유산은 모체 독성에 따른 것으로 간주됨(즉 중대한 음식물 섭취량 감소 및 체중 손실 이상 임상 징후). 1000 mg/kg/day에서 창백하거나 밝은 갈색의 대변을 보이는 암컷의 수와 300 및 1000 mg/kg/day에서 거친 느낌의 털을 보이는 암컷의 수가 늘어났음. 모체 NOAEL 및 배태자 발생 NOEL은 300 mg/kg/day
	Seg II	토끼	경구	GD7~19	0, 100, 300, 1000	Yes	1000 mg/kg/day 투여군에서 확인된 이상 임상 징후에는 음식물 섭취량 감소 및 체중 손실을 동반한 부족한 대변, 밝은 갈색 또는 노란색의 대변, 쇠약, 접촉 시 차가운 느낌 및/또는 밀도가 부족한 털이 포함되었음. 모체 NOAEL 및 배태자 발생 NOEL은 300 mg/kg/day
	Seg III	랫드	경구	GD6~LD20	0, 2, 10, 300	Yes	시험 중 어떠한 투여량에서도 시험 항목 관련 영향은 관찰되지 않았으며, F0 모체 전신 독성, F1 신생아/발생 독성, 부모 전신 독성, 생식 독성, F2 신생아/조기 출생 후 독성에 대한 NOEL은 300 mg/kg/day
면역독성 시험	항원성 (피부민감성)	마우스 (LLNA)	국소	3일	10, 25, 50% w/v	Yes	대조군 대 시험군 방사능 비율(SI)는 각각 1.15, 1.47, 1.25였으며, 양성 대조군 SI는 13.16이었음. 따라서 BIC는 잠재적 피부 민감제로 간주되지 않음.
	기타면	BIC를 사용한 특정한 면역독성 시험 미수행(반복투여독성시험에서 면역학적 우려사항을 나타내					

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
역독성	는 결과가 없었음)					
발암성시험	랫드	경구	104주	0, 2, 10, 300	Yes	2017년 11월에 완료, 추후 제출 예정 (EMA).
	마우스	경구	26주	0, 5, 15, 100(수컷) 0, 10, 30, 300(암컷)	Yes	최대 투여량 100/300mg (15배 이상의 노출안전역)에서 발암성이 아니었음
국소독성시험 (국소내성시험)	in vitro (EpiDerm™)		3분 or 60분 노출	25mg	Yes	UN GHS 분류체계에 따라 3분, 60분 노출 후 평균 피부 생존성 값 ≥50%, ≥ 15%는 비부식성. BIC는 각각 76%, 94%로 피부에 자극적이지 않음.
	in vitro (Epiderm™ SIT)		60분 치료	25mg	Yes	MTT 분석. UN GHS 분류체계에 따라 60분 노출 후 조직 생존성이 음성 대비 >50%일 경우 자극 없음. BIC는 91.6%로 자극성 없음.
	in vitro (소각막 불투명도 및 투과성 분석)		불투명도 (4시간)-> 투과성 (90분)	20%w/v 현탁액 750µL	Yes	각막 불투명도와 투과성이라는 두 가지 평가변수를 측정하고 결합하여 IVIS를 부여함. >55.1 IVIS는 심각한 자극성. ≤3 IVIS는 비자극성. BIC는 27.58로 중등도 자극성
광독성시험	in vitro (BALB/c 3T3 cell)		90분	0.178~10µg /mL	Yes	BIC는 광 자극 인자>1, 평균 광 효과값이 분석 1에서 <0.15, 분석 2에서 >0.15. 광독성 가능성 있음. in vivo 필요.
	랫드	경구	3일	0, 2, 10, 300	Yes	광독성을 나타내는 피부반응(홍반, 부종)이 일어나지 않았음. 눈에서 안구 광독성 암시하는 변화 관찰되지 않았음. 따라서 광독성 아닌 것으로 결론.

- **엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드푸마르산염(FTC/TAF)의 독성시험자료 개요**
  - 단회투여독성: FTC(마우스, 랫드), TAF(랫드, 비글견)
  - 반복투여독성: FTC(마우스 6개월, 원숭이 1년), TAF(마우스 3개월, 랫드 6개월, 비글견 9개월, 원숭이 4주), FTC/TDF(비글견 4주)
  - 유전독성: FTC(Ames test, CA, MN), TAF(Ames test, CA, MN), FTC/TDF(Ames test, CA)
  - 생식발달독성: FTC(Seg I, II, III), TDF(Seg III), TAF(Seg I, II)
  - 발암성: FTC(마우스 2년, 랫드 2년), TDF(마우스 2년, 랫드 2년)
  - 국소독성: TAF(소각막(BCOP), 토끼피부자극시험)
  - 면역독성: FTC(랫드), TAF(마우스(LLNA))

- **엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드푸마르산염/빅테그라비르(FTC/TAF/BIC) FDG의 독성시험**: 미수행

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

- BIC 및 B/F/TAF 복합제를 사용한 GLP 단회투여독성시험은 수행되지 않았음. 그러나 BIC 단일제의 단회 투여 PK 시험은 수행되었음.
  - 최대 1500 mg/kg까지의 BIC 단회 경구 투여는 유전자이식 마우스에서 내약성이 우수했으며, 1000 mg/kg에서 흡수 포화가 관찰되었음(m2.6.5, 섹션 3.1.2, AD-141-2307).
  - 최대 1000 mg/kg의 BIC 단회 경구 투여는 Wistar Han 랫트에서 내약성이 우수했으며(m2.6.5, 섹션 3.1.4, AD-141-2286) 300 mg/kg에서 포화가 관찰되었음.
  - 원숭이에서 최대 1000 mg/kg의 BIC 단회 경구투여는 내약성이 우수했음(m2.6.5, 섹션 3.1.11, AD-141-2297).

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

- 마우스 4주 경구 반복투여독성시험
  - 1000 mg/kg/day를 투여받은 수컷에서 유해하지 않은 경미한 평균 체중 변화 감소(마지막 주에만 유의함) 및 경미한 포도당 증가(대조군 대비+16%)가 관찰됨. 이는 BIC와의 관련성이 불분명한 것으로 판단함. 1000 mg/kg/day를 투여받은 수컷의 간에서 유해하지 않은 미미-경증의 중심소엽 간세포 글리코겐 감소가 관찰됨.
  - 매일 4주 동안 경구 영양으로 투여된 BIC는 최대 1000 mg/kg/day까지 내약성이 우수하였으며 유해효과가 없었음. NOAEL 1000 mg/kg/day(수컷과 암컷에 대해 각각 제4주 평균 Cmax 및 AUC 값 158 µg/mL 및 2330 µg·h/mL에 해당)
  - 이 시험의 NOAEL에서 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC 임상 투여 후의 BIC AUC보다 23배 높음.
- 랫드 2주 경구 반복투여독성시험
  - 수컷 및 암컷 랫트를 대상으로 한 2주 동안의 최대 300 mg/kg/day BIC 경구 투여는 내약성이 우수했으며 이 시험에서 BIC에 대한 NOAEL은 300 mg/kg/day(제14일 평균 Cmax 및 AUC: 각각 150 µg/mL 및 2970 µg•h/mL; 성별 혼성). 이 시험의 NOAEL에서 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC 임상 투여 후의 BIC AUC보다 29배 높음.
- 랫드 26주(+4주 회복) 경구 반복투여독성시험
  - 300 mg/kg/day를 투여받은 수컷(제26주) 및 ≥ 30 mg/kg/day를 투여받은 암컷(제13주 및 26주)에서 부형약 대조군 값 대비 유해하지 않은 경미한 인 수치 증가(+15~33%)가 관찰되었음. 이 경미하고 가역적인 영향은 관련 결과와 연관성이 없었으며, 따라서 독성학적으로 중요한 것으로 간주되지 않았음. 다른 임상 병리학적 변화는 발견되지 않았음.
  - 수컷 및 암컷 랫트에 26주 동안 매일 경구 영양 투여된 BIC는 최대 300 mg/kg/day까지 내약성이 우수했으며 유해효과가 없었음. NOAEL은 300 mg/kg/day(수컷 및 암컷의 제26주 Cmax 값 각각 100 및 213 µg/mL, AUC 값 1830 및 4680 µg•h/mL).
  - 이 시험의 NOAEL에서 수컷/암컷의 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC 임상 투여 후의 BIC AUC보다 18/46배 높음.
- 원숭이 2주 경구 반복투여독성시험
  - 최대 1000 mg/kg/day BIC 경구 투여는 내약성이 우수했으며 이 시험에서 BIC에 대한 NOAEL

은 1000 mg/kg/day (제14일 평균 Cmax 및 AUC 각각 79.1 μg/mL 및 1090 μg•h/mL; 성별 혼성). 이 시험의 NOAEL에서 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC 임상 투여 후의 BIC AUC보다 11배 높음.

- 원숭이 13주(+4주 회복) 경구 반복투여독성시험
  - 1000 mg/kg/day 동물에서의 임상 병리학 변화는 알라닌아미노전달효소(ALT) 및 감마글루타민 전이효소(GGT)의 상승으로 제한적이었음.
    ALT 활성도의 경미한 증가가 제4주 및 7주에 9마리 수컷 중 4마리에서, 제13주에 9마리 수컷 중 7마리에서 관찰되었으나 제26주 및 제39주에는 2마리 암컷에서만 관찰되었음(표 6).
    GGT의 증가는 제26주 동안 한 마리의 수컷과 한 마리의 암컷에서만 관찰되었음. 4주 회수율 기간 부검에서 발견된 임상 병리학적 변화는 없었으며 30 또는 200 mg/kg/day 동물에서 유사한 변화는 없었음.
  - BIC 관련 해부학적 결과는 39주 종료 단계 및 회수율 단계 부검에서만 관찰되었음. 30 또는 200 mg/kg/day 동물에서 눈에 띄는 변화는 없었음.
    종료 단계 희생 시 간에서의 BIC 관련 현미경 결과(표 6)에는 1000 mg/kg/day에서의 미미한 수준에서 현저한 수준의 담관 과형성(동물 8/8마리), 미미하거나 중등도 수준의 간세포 비대(동물 2/8마리), 미미한 재생성 과형성(동물 1/8마리), 미미하거나 경미한 중성구 침윤물(동물 2/8마리)이 포함되었음.
    1000 mg/kg/day를 투여받은 수컷 한 마리의 간에서 확인 육안상 결과인 거친 표면은 중등도의 간세포 비대 및 현저한 담관 과형성과 관련이 있었음. 회수율 단계 희생에서 BIC 관련 현미경 간 결과는 수컷 2마리 중 1마리 및 암컷 2마리 중 1마리에서 간담도 변화가 확인되면서 부분적인 가역성을 보였음.
  - 결론적으로 원숭이에게 39주 동안 매일 경구 영양으로 투여한 최대 1000 mg/kg/day의 BIC는 4주의 비투여 기간 후 부분적인 가역성을 보인 현미경적 간 변화를 야기함. NOEL은 200 mg/kg/day(제39주 평균 Cmax 및 AUC 값 각각 69 μg/mL 및 709 μg•h/mL, 성별 혼성).
    이 시험의 NOEL에서 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC 임상 투여 후의 BIC AUC보다 7.0배 높음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

- Ames test (복귀돌연변이시험)
  - S9 대사 활성화를 사용하거나 사용하지 않은 모든 투여량에서 어떤 테스터 균주에서도 복귀돌연변이체 집락 수의 증가는 관찰되지 않았음.
  - 이 시험 조건에서 BIC는 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험에 있어 음성으로 간주되었음.
- Chromosome Aberration (CA, 염색체이상시험)
  - 어떠한 시험 조건에서도 분석된 배양물에서 염색체 이상 또는 내재복제를 동반한 통계적으로 유의하거나 생물학적으로 관련이 있는 세포 수 증가는 관찰되지 않았음.
  - BIC는 대사 활성화를 사용하거나 사용하지 않고 시험했을 때 배양된 사람 림프구에서 염색체 이상 유발에 대해 음성인 것으로 간주되었음.
- Mono-Nucleus (MN, 소핵시험)
  - 검사된 어떤 투여량에서도 통계적으로 유의한 소핵화된 PCE 증가가 부족하였으므로 수컷 및 암컷 랫트 골수 소핵 분석에서 BIC는 음성으로 평가되었음.

[FTC/TDF, FTC, TAF]

• 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험 및 소핵시험에 대해 모두 음성으로 평가되었음.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

• **수컷 및 암컷 랫트 대상 경구 투여 생식능력 및 초기 배자 발생 시험(Seg I)**

- 각 항목에서 독성이 관찰되지 않았음. 황체, 착상 부위, 재흡수 및 생존 가능 배아 수의 평균은 시험군 간 유사했으며 이는 BIC가 배태자 생존 가능성에 영향을 미치지 않았음을 나타냄.
- NOEL은 300 mg/kg/day BIC였으며, 이 시험의 NOEL에서 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC의 임상 투여 후 BIC AUC보다 29배 높았음.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

• **랫트 대상 경구 배태자 발생 시험(Seg II)**

- 각 항목에서 독성이 관찰되지 않았음.
- NOEL은 300 mg/kg/day(GD 17일 평균 Cmax 및 AUC 값 각각 180 µg/mL 및 3650 µg•h/mL)(시험된 최대 용량). 이 시험의 NOEL에서 평균 BIC AUC는 B/F/TAF FDC의 임상 투여 후 BIC AUC보다 36배 높았음.

• **토끼 대상 경구 투여량 결정 배태자 발생 시험(Seg II)**

- 임상 징후, 체중 및 음식물 섭취량에 있어 유사하거나 더 중증인 영향이 치료군 전반에 걸쳐 관찰되었음. 고용량 동물(1000 mg/kg/day)은 GD 14일/16일에 과도한 독성으로 인해 시험을 종료하였음.
  유산은 명백한 모체 독성에 따른 것으로 간주되었으며, 태자의 총 외견 또는 내장 변형은 없었음.
- BIC 치료군에서 투여량 의존적인 방식으로 모체 및 발생 독성(즉, 1000 mg/kg/day 시험군의 조기 종료, 100 및 300 mg/kg/day에서의 유산, 이상 임상 징후, 체중 손실, 음식물 섭취량 감조, 태자 체중 감소)이 관찰되었으나, 부형약 대조군에서도 유의한 모체 및 발생 독성이 있었음.
- 모체 및 발생 독성에 대한 NOAEL은 측정할 수 없었고, 이러한 데이터를 바탕으로 100% 유기체(25% 솔루톨 HS-15 및 75% 프로필렌글리콜) 부형약은 토끼를 대상으로 한 확정적 발생 독성 시험에 권장되지 않았음.

• **토끼 대상 경구 투여량 결정 배태자 발생 시험(Seg II)**

- 1000 mg/kg/day에서 창백하거나 밝은 갈색의 대변을 보이는 암컷의 수와 300 및 1000 mg/kg/day에서 거친 느낌의 털을 보이는 암컷의 수가 늘어났음.
  제왕절개 또는 새끼 매개변수에서 BIC 관련 영향은 관찰되지 않았음.
  새끼가 모두 재흡수된 암컷은 없었으며 죽은 태자는 없었음. 모든 태반은 정상. BIC와 관련이 있는 태자 외부 또는 내장 변화는 없었음.
- 모체 NOAEL 및 배태자 발생 NOEL은 300 mg/kg/day

• **토끼 대상 경구 배태자 발생 시험(Seg II)**

- 1000 mg/kg/day 투여군의 암컷 두 마리(토끼 5075 및 5080)가 GD 25일 또는 26일에 중단했으며 안락사되었음. 이러한 암컷에서 확인된 이상 임상 징후에는 음식물 섭취량 감소 및 체중 손실을 동반한 부족한 대변, 밝은 갈색 또는 노란색의 대변, 쇠약, 접촉 시 차가운 느낌 및/또는 밀도가 부족한 털이 포함되었음.

- 1000 mg/kg/day에서의 유산은 모두 명백한 모체 독성(즉, 임상 징후, 음식물 섭취량의 중대한 감소 및 체중 손실)에 따른 것으로 간주되었음. 다른 모든 토끼는 계획된 안락사까지 살아남았음. 어떠한 투여량에서도 BIC 관련 모체 부검 관찰 사항은 없었음.
- 1000 mg/kg/day에서 태자 체중이 유의성 있게 감소(최대 -13%). 제왕절개 또는 새끼 매개변수에서 BIC 관련 영향은 관찰되지 않았음.
  BIC 관련 태자 외견, 내장 또는 골 이상은 어떠한 투여량에서도 관찰되지 않았음.
- 모체 NOAEL 및 배태자 발생 NOEL은 300 mg/kg/day

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

- **토끼 대상 BIC 경구 투여 출생전후 발생 시험(Seg III)**
  - 시험 중 어떠한 투여량에서도 시험 항목 관련 영향은 관찰되지 않았으며, F0 모체 전신 독성, F1 신생아/발생 독성, 부모 전신 독성, 생식 독성, F2 신생아/조기 출생 후 독성에 대한 NOEL은 300 mg/kg/day

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

[빅테그라비르(BIC)]

- 마우스 6개월(26주) 경구 발암성시험
  - rasH2 마우스에 26주 동안 매일 투여된 최대 100/300 mg/kg/day의 BIC는 발암성이 아니었음. 수컷/암컷에 대한 100/300 mg/kg/day에서 평균 BIC AUC 값은 B/F/TAF FDC 임상 투여 후의 BIC AUC보다 15/23배 더 높았음.
- 랫드 2년 경구 발암성시험
  - 최대 300mg/kg/day 투여량. 결과가 나오면 추후 제출 예정.

[FTC]

- 마우스 2년 경구 발암성시험
  - 80, 250, 또는 750 mg/kg/day 투여. 생존율, 임상 및 종괴 결과, 체중, 음식 섭취, 혈액학, 육안 및 현미경적 병리학 등을 포함하여 평가된 어떤 매개변수에서도 치료 영향이 보이지 않아 발암성 없음.
- 랫드 2년 경구 발암성시험
  - 60, 200, 또는 600 mg/kg/day 투여. 어떤 매개변수에서도 치료 영향이 보이지 않아 발암성 없음.

[TDF]

- 마우스 104주 경구 발암성시험
  - 0, 100, 300, 600 mg/kg/day 투여. 300, 600 군에서 평균 체중 감소가 기록됨.
  - 골수, 십이지장, 신장, 간, 고환에서 치료 관련 영향이 관찰됨. 비종양 병변이 100, 300, 600에서 십이지장(상피 과다형성)에서 관찰되었고, 300, 600에서 간(간세포 비대, 핵내 봉입체, 세포/거대핵, 단일세포피저) 및 고환(혈관 석회화)에서 관찰됨.
  - 결론적으로 최대 300 mg/kg/day의 투여량 수준으로 104주 동안 평생 매일 TDF를 투여했을 때

마우스에게서는 발암성의 증거가 나타나지 않았음. 600 mg/kg/day에서, 낮은 발생률로 십이지장 종양이 관찰되었는데 이는 치료와 관련되었을 수 있음.

• 랫드 104주 경구 발암성시험
  - 0, 30, 100, 300 mg/kg/day 투여. 100, 300 군에서 침분비, 체중 감소가 기록됨. 치료군에서 신세뇨관 거대핵 발생률에 있어서 투여량 관련 증가가 관찰되었음. 종양성 병변 발생률은 증가하지 않았음.
  - TDF 300 수준으로 평생 매일 투여했을 때 발암성 증거가 나타나지 않았음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

• BIC를 사용한 특정한 면역독성 시험은 수행되지 않았음(반복 투여 독성 시험에서 면역학적 우려사항을 나타내는 결과가 없었음)
• FTC를 사용한 국소내성, 항원성 시험은 수행되지 않았음(반복투여 독성 시험에서 FTC가 알레르기 반응을 유도할 수 있다는 징후가 없었음)
• TAF를 사용한 특정 면역독성 시험은 수행되지 않았음(반복투여 독성 시험에서 면역학적 우려사항을 나타내는 결과가 없었음)
• BIC, FTC, TAF의 의존성 평가 시험은 수행되지 않았음
(BIC, FTC 또는 TAF의 의존성을 평가하기 위한 특정시험은 수행되지 않았음. 통합효소 억제제 또는 뉴클레오시드 유사체는 계열 차원에서 의존성 발생을 나타낼 수 있다고 알려진 속성이 없으며, 비임상 시험에서 의존성 발생의 증거는 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 동 규정 별표 1에서 요구하는 신약 빅테그라비르(BIC)에 대한 독성시험자료를 모두 제출함.
• 2가지 기허가 성분(FTC, TAF)에 대한 독성학적, 약리학적 특징은 이전에 검토되었으므로, 신물질 BIC에 대해 초점을 맞추어 검토하였음.
  - 단회독성시험: 원숭이에서 최대 1000 mg/kg의 BIC 단회 경구 투여는 내약성이 우수했음.
  - 반복독성시험: BIC의 GLP 반복독성시험은 설치류 6개월, 비설치류 9개월로 적합함.
    - 원숭이 9개월에서, 1000mg/kg/day에서 현저한 담관과형성, 중등도 간세포 비대, 경미한 중성구 침윤물이 관찰됨. 이는 임상 BIC AUC 값보다 16배 높은 BIC AUC 값임.
    - BIC(간담도 변화), TAF(뼈 및 신장), FTC(경미한 RBC 수 감소)의 표적 기관이 각각 다름. 또한 지나친 간담도, 신장 또는 골 독성은 B/F/TAF 복합제와 관련한 우려 사항으로 예상되지 않음.
    - NOAEL: 랫드 300mg/kg/day, 원숭이 1000mg/kg/day(HED로 환산하면 각각 288mg, 1920mg)
  - 유전독성시험: BIC, FTC, TAF 모두 in vitro(Ames test, CA), in vivo(MN) 유전독성 시험에서 음성이었음.
  - 발암성시험: BIC는 6개월 마우스 시험에서 발암성이 아니었음(수컷 100mg/kg/day, 암컷 300mg/kg/day. ≥15배의 노출안전역). 2년 랫트 발암성 시험이 2017년 11월에 완료되며, 추후 제출 예정.
    TDF 사용시 매우 높은 마우스 투여량에서 십이지장 종양의 낮은 발생률이 확인되었으나, TFV(활성물질)에 대한 노출이 TDF 투여 후 보다 TAF 투여 후가 더 낮다는 점은 TAF의 낮은 발암 가능성을 뒷받침해줌.
    FTC에서는 발암성 관찰되지 않았음.
  - 생식발달독성: BIC의 GLP 생식발달독성시험은 Seg I(랫드), Seg II(랫드, 토끼), Seg III(랫드)에서 수행하였음.
    - Seg I 랫드에서 BIC 최대 300mg/kg/day 투여(최대 투여량, 29-36배의 노출안전역)시 아무 영

향도 확인되지 않았음.

- Seg II 토끼에서 BIC 고용량 1000mg/kg/day는 유산 및 태자 체중 감소와 관련이 있는 유의한 모체 독성을 나타냈음. 밝은 갈색 대변, 쇠약, 거친 느낌의 털. 태자 총 외견 또는 내장 변형은 없었음(토끼 모체 및 배태자 독성에 대한 NOEL=300mg/kg/day).
- Seg III 랫드에서 BIC 최대 300mg/kg/day 투여시 F0, F1, F2 모두 독성이 관찰되지 않았음(랫드 출생 전후 발생 및 모체기능 NOEL=300mg/kg/day).
- FTC/TAF 사용한 생식발달독성시험(Seg III)은, TFV(활성물질)에 대한 노출이 TDF 투여 후 보다 TAF 투여 후가 더 낮다는 점에 입각하여 수행할 필요가 없었음.

- 기타독성: BIC는 광독성이 아니며, 피부에 자극적이지 않고, 부식성이 없으며, 눈에 중등도 수준의 자극을 나타내고, 피부 민감증을 일으킬 수 있는 가능성을 보이지 않았음.

• BIC의 랫드 반복독성시험에서의 NOAEL 값은 HED로 환산시 288mg/day이고, 실제 임상에 적용된 용량은 50mg/day이므로, 사람에서 독성을 보일 가능성이 매우 적을 것으로 예상됨.
• B/F/TAF **복합제**에 대한 비임상시험은 수행하지 않았음.
• 사용상의 주의사항에 독성에 대한 정보를 반영함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 엠트리시타빈(FTC, emtricitabine), 테노포비르 알라페나미드(TAF, tenofovir alafenamide)의 약리작용에 관한 정보는 기허가품목(데스코비정)과 동일함 (회사에서 CTD 자료에 포함하여 제출함)

• **빅테그라비르(BIC, bictegravir)**

- 빅테그라비르는 통합효소 활성 부위에 결합하고, HIV 복제 주기에 필수적인 레트로바이러스 디옥시리보핵산(DNA) 통합을 차단함으로써 HIV 통합효소를 억제하여, 항바이러스 분석에서 높은 역가와 선택성을 보여준다.
- 빅테그라비르는 높은 내성 장벽을 가지고 있으며 돌루테그라비르 (DTG), 랄테그라비르 (RAL) 및 엘비테그라비르(EVG; E)에 비해 우월한 표현형 내성 프로필을 보인다.
- 빅테그라비르는 야생형과 돌연변이체 HIV-1 통합효소/DNA 복합체 모두로부터의 해리 반감기가 DTG, RAL 및 EVG에 비해 더 길다.

• **엠트리시타빈(FTC, emtricitabine)**

- 5-위치에 플루오린이 있다는 점에서 기타 시티딘 유사체와는 다른 시티딘 티오 유사체의 (-) 거울상체이다. FTC는 세포 내에서 세포 효소에 의해 인산화되어 활성 대사물인 엠트리시타빈 삼인산(FTC-TP)을 형성한다.
- 엠트리시타빈은 HIV 및 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 활성을 나타내는 NRTI이다.
- 엠트리시타빈은 HIV-1 감염 치료의 목적으로 독립 제제로써 FDC 제품에 포함되어 Truvada® (FTC/TDF), Atripla® (EFV/FTC/TDF), Complera® (FTC/RPV/TDF), Stribild® (EVG/COBI/FTC/TDF), Genvoya® (E/C/F/TAF), Descovy® (F/TAF) 및 Odefsey® (FTC/RPV/TAF)의 상표로 사용 가능하도록 승인받았다.
  (국내제품: 트루바다정, 컴플레라정, 스트리빌드정, 젠보야정, 데스코비정)

• **테노포비르 알라페나미드(TAF, tenofovir alafenamide)**

- 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르(TFV)의 전구약물로서, 뉴클레오티드 역전사효소억제제(NtRTI)임. 흡수 후에 세포 내에서 TFV로 전환되어 활성 대사물인 이인산테노포비르(TFV-DP)로 인산화된다.
- TAF는 HIV-1 감염 치료의 목적으로 FDC 제품에 포함되어 Genvoya® (E/C/F/TAF), Descovy® (F/TAF) 및 Odefsey® (FTC/RPV/TAF)의 상표로 사용 가능하도록 승인받았다.

(국내제품: 젠보야정, 데스코비정)

- 또한 TAF는 만성 B형 간염 바이러스(CHB) 감염 치료의 목적으로 단일 제제로써 사용될 수 있도록 승인받았다(Vemlidy®).
  (국내제품: 베믈리디정)
- 또 다른 테노포비르 전구약물은 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)으로써, HIV-1 감염 및 CHB의 치료용으로 승인받은 Viread® 활성 성분이다.
  (국내제품: 트루바다정)
- TAF는 세포 침투가 가능하다. TAF는 혈장 안정성이 높고 카텝신 A에 의한 가수분해로 세포 내 활성화가 이루어지기 때문에 PBMC(림프구와 다른 HIV 표적 세포 포함) 및 대식세포에 TFV를 적재하는 것이 TDF의 경우보다 효율적이다. 그 뒤에 세포 내 TFV는 약리 활성대사물인 이인산테노포비르로 인산화된다. 이인산테노포비르는 HIV-1 또는 HBV 역전사효소에 의해 바이러스 DNA로 통합되어 HIV와 HBV 복제를 억제하며 이는 DNA 사슬 종료로 이어진다.

• B/F/TAF

- BIC, FTC 및 TAF 3가지 약물은 시험관 내에서 HIV-1의 다양한 아형에 대해 강력한 항레트로바이러스 활성을 나타낸다. 엠트리시타빈과 TFV는 비중복 경로를 통하여 세포 내에서 인산화되며, 병용 시 활성 대사물의 형성에 대한 길항작용을 나타내지 않는다.
- 3가지 약물 BIC, FTC 및 TAF의 복합제가 나타내는 항HIV-1 활성은 시험관 내에서 길항작용의 증거 없이 높은 상승작용을 갖는 것으로 확인되어 HIV-1 감염 환자들에서 이들 제제를 사용하는 방안에 대한 근거를 제시하고 있다.
- BIC, FTC 및 TFV는 시험관 내 병용 시험에서 다른 승인된 NRTI, 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI) 및 단백질분해효소억제제와 부가적 내지 상승적 항 HIV-1 활성을 나타내는 것으로 확인되었다.
- BIC, FTC 및 TAF의 개별 제제별 내성 프로필은 뚜렷하게 구분되며 중첩되지 않는다.

5.2. 효력시험

비임상 바이러스학 연구에서는 B/F/TAF 성분인 BIC, TAF, FTC와 더불어 TFV 및/또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (TDF)의 항바이러스 활성을 실험실 균주와 HIV-1 및 표적 세포주 및 일차 세포 배지 (예, 말초 혈액 단핵세포[PBMC]) 내 기타 바이러스의 임상 분리주에 대해 특성화했다. 이러한 연구에서는 다음과 같은 특정 약력학적 특성을 밝혀냈다.

- 일차 약력학: 약물 내성 선택을 포함하여, 작용기전, HIV (야생형 및 약물 내성 균주)에 대한 항바이러스 활성 및 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 TAF의 항바이러스 활성
- 이차 약력학: 숙주 효소 (예, DNA 중합효소 및 단백질분해효소) 및 비 HIV 바이러스에 대한 세포독성 및 영향
- 약력학적 약물 상호작용

5.2.1. 일차 약력학

5.2.1.1. 빅테그라비르(BIC)

BIC의 항바이러스 활성

- 빅테그라비르는 HIV-1 통합효소의 신생 가닥 전달 억제제로서 항바이러스 분석에서 높은 역가와 선택성을 보였으며, ARV 활성을 나타내기 위해 별다른 대사 변경을 필요로 하지 않는다.
- BIC의 항HIV 활성과 세포독성은 5일 세포변성 분석에서 급성 감염 MT-2 세포주와 MT-4 세포주를 이용하여 평가되었다. MT-2 세포와 MT-4 세포 모두에서 HIV-1 복제에 대한 강력한 억제제였

으며, EC50 값은 각각 1.5 및 2.4 nM였다(표 1). BIC는 두 세포주 모두에서 DTG로서 유사한 항레트로바이러스 활성을 보였다.

표 1. T 세포주에서 BIC의 항바이러스 활성

화합물	EC_{50}(nM)	
	MT-2 세포[a]	MT-4 세포[a]
BIC	1.5 ± 0.2	2.4 ± 0.4
DTG	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3

a EC_{50} 값은 각각 3회 반복하여 실시된 최소 4건의 독립적인 측정에서 얻은 결과의 평균 ± SD를 나타냅니다.
출처: PC-141-2032.

- BIC의 항레트로바이러스 활성 및 세포독성은 신선하게 적출된 및 급성 감염된 일차 사람 CD4 T 세포와 단구 유래 대식세포에서 화합물을 이용한 5일간의 배양 후 측정되었다. BIC는 T 세포주와 유사한 항바이러스 역가를 나타낸다.
  그 EC50 값은 CD4+ T 림프구와 단구 유래 대식세포 각각에서 1.5 nM 및 6.6 nM이다(표 2).

표 2. 일차 세포에서 BIC의 항바이러스 활성

화합물	EC_{50}(nM)	
	$CD4^+$ T 림프구[a]	단핵구 유래 대식세포[a]
BIC	1.5 ± 0.3	6.6 ± 4.1
DTG	1.0 ± 0.3	3.1 ± 2.5

a EC_{50} 값은 4명의 독립적인 공여자에 대해 각각 3회 반복으로 측정하여 얻은 결과의 평균 ± SD를 나타냅니다.
출처: PC-141-2034.

- BIC는 모든 HIV-1군(M, N, O)과 그 아형 A, B, C, D, E, F 및 G의 임상 분리주에 대한 일차 사람 말초 혈액 단핵세포(PBMC)에서 검사했을 때 모든 임상 분리주에서 유사한 항바이러스 활성을 보였다. 평균 및 중간값 EC50 수치는 0.60 및 0.55 nM이다. 이때 기준이 되는 EC50 범위는 0.05에서 1.71 nM 사이였다. 동시에 검사된 DTG도 유사한 역가를 보였다. HIV-2도 유사하게 BIC에 감수성을 나타냈으며, EC50 수치가 1.1 nM인 것으로 나타났다(DTG는 2.1 nM).

표 4. HIV-1 임상 분리주에 대한 BIC의 항바이러스 활성

화합물	EC_{50}(nM)		
	평균	중앙값	범위
BIC	0.60	0.55	< 0.05 - 1.71
DTG	0.61	0.68	0.09 - 1.13
ZDV	5.15	4.50	0.55 - 10.9

출처: PC-141-2035 및 PC-141-2057

사람 혈청 및 사람 혈청 단백질 성분이 BIC의 항바이러스 활성과 단백질 조절 EC95에 미치는 영향

- BIC는 다른 많은 ARV 제제들과 마찬가지로 사람 혈청이 존재할 때 유의한 단백질 결합으로 인해 시험관 내 활성이 감소하였다. 빅테그라비르는 세포 배양 배지에서 100% 혈청이 존재할 때 기존 활성보다 약 70배 높은 EC50 값을 보였다. 고밀도 항바이러스 용량 반응에 기반하여 계산된 EC95 값은 평형 투석으로 측정된 사람 혈청 변화와 함께, 단백질 조절된 EC95 값(PAEC95) 361 nM을 도출하는 데 사용되었다.
- BIC의 항바이러스 EC50 값은 MT-2 세포에서 두 가지 주요 사람 혈청 성분인 사람혈청알부민

(HSA)과 α1-산성당단백질(α1-AGP)이 존재할 때 또는 전체 사람 혈청이 존재할 때 측정되었다. 이들 혈청 성분은 각각 사람 혈청에서 확인되는 해당 농도에서 검사되었다(HSA는 35 mg/mL, α1-AGP는 1.5 mg/mL)(표 6).

- 두 가지 혈청 성분의 존재는 BIC의 항바이러스 활성을 20배 감소시켰다. 반면에 DTG의 경우, 역가가 11배 감소하였다. 이러한 데이터는 검사된 두 가지의 사람 혈청 성분이 BIC뿐 아니라 DTG도 결합할 수 있음을 보여준다(표 6).

표 6. 혈청 단백질 성분이 BIC의 항바이러스 활성에 미치는 영향

화합물	10% FBS[a,b] EC_{50}(nM)	10% FBS + HSA + α_1-AGP[a,b] EC_{50}(nM)	단백질 변화 (배수 변화)
BIC	0.9 ± 0.04	18.6 ± 4.6	20.4
DTG	1.1 ± 0.3	11.7 ± 1.4	10.7

FBS = 태자 소 혈청; HSA = 사람혈청알부민; α_1-AGP = α_1-산성당단백질
a 10% FBS와 10% FBS + HSA + α_1-AGP를 이용한 분석물이 동시에 측정되었습니다.
a EC_{50} 값은 각각 3회 반복하여 실시된 3건의 독립적인 측정에서 얻은 결과의 평균 ± SD를 나타냅니다.
출처: PC-141-2033

- 사람 혈청이 BIC의 항레트로바이러스 활성에 미치는 영향은 MT-2 세포 내에서 사람 혈청이 10-50%의 농도로 존재할 때의 EC50 값을 측정하는 방식으로 평가되었다. 그 결과로 얻은 EC50 값의 혈청 용량 반응은 100% 사람 혈청 농도에서의 EC50 값을 외삽하기 위해 선형 회귀로 분석되었다(표 7). 사람 혈청이 존재할 때 BIC와 DTG 모두의 EC50 값 변화는 혈청 단백질 성분에서 관찰된 것과 유사한 경향을 보였다.
  100% 사람 혈청에 대해 외삽된 BIC EC50 값은 74배 변화를 나타냈으며, 이는 DTG에서 외삽된 39배의 변화와 유사했다.

표 7. 사람 혈청이 BIC의 항바이러스 활성에 미치는 영향

화합물	10% FBS[a] EC_{50}(nM)	100% HS[b] EC_{50}(nM)	HS 변화 (배수 변화)	EQDS 변화[c] (배수 변화)
BIC	0.37 ± 0.06	27.4 ± 7	74.0	43.6 ± 7.7
DTG	0.38 ± 0.05	14.7 ± 2	38.5	27.5

EQDS = 평형 투석; FBS = 태자 소 혈청; HS = 사람 혈청
a EC_{50} 값은 각각 3회 반복하여 실시된 3건의 독립적인 측정에서 얻은 결과의 평균 ± SD를 나타냅니다.
b EC_{50} 값을 10 - 50% 사람 혈청 용량 반응에 대해 선형 외삽하여 측정됩니다.
c 해당 값들은 BIC에 대해 3회 실시된 독립적인 측정 결과와 DTG에 대해 2회 실시된 독립적인 측정 결과의 각 평균 ± SD 값을 나타냅니다.
출처: PC-141-2033 및 AD-141-2287

작용 기전

- HIV-1 감염 중 세포 배양에서 BIC에 의한 HIV-1 DNA 통합 억제는 중단된 2-LTR 고리의 양과 감염된 MT-2 세포 내 HIV-1 통합 산물의 순수량을 평가하는 방식으로 추가 평가되었다(표 9). BIC는 통합 실패의 산물인 2-LTR 고리의 축적을 증가시켰다.
- 감염된 세포의 염색체 DNA에서 통합 산물에 미치는 직접적 영향을 평가한 결과(Alu-LTR), BIC는 통합 접합부를 크게 감소시켰으나 후기 역전사 산물 측정에 기반할 때 DNA 합성에 영향을 미치지 않아 HIV-1 통합에 대한 순수 억제 기능을 입증하였다(표 9). DTG도 예상한 바와 같이 통합 접합부에 유사한 영향을 미쳤다.
- 반면에 NNRTI인 에파비렌즈(EFV)는 후기 역전사 산물을 감소시켰으며 이에 따라 추후 2-LTR 고리와 통합 산물 모두에 하류적 영향을 미쳤다. PI DRV는 DNA 합성이나 통합 중 어느 것에도 영향을 주지 않았다.

5.2.1.2. 엠트리시타빈(FTC)

- NRTI인 엠트리시타빈은 자연 발생적인 피리미딘 뉴클레오시드, 2′-디옥시시티딘의 합성 유사체이다. 세포 내에서 FTC는 3인산화 반응을 통하여 그 활성 삼인산화 동화산물인 엠트리시타빈 5′-삼인산염으로 변환된다. 엠트리시타빈 5'-삼인산염은 HIV-1 RT를 비롯한 중합효소의 활성을 억제한다. 이러한 억제는 자연 데옥시리보핵산 기질(데옥시시티딘 삼인산염[dCTP])과의 직접 결합 경쟁 및 발생기 바이러스 DNA로의 통합을 통해 이루어지며, 이 경우 사슬 종결된다.
- FTC는 HIV(HIV-1 및 HIV-2)와 HBV에 특이적인 활성을 나타낸다. HIV-1의 실험실 적응 균주에 대한 FTC의 EC50 값은 분석에 사용된 세포형 및 바이러스 균주에 따라 0.001-0.62 μM이었다.

5.2.1.3. 테노포비르알라페나미드푸마르산염(TAF)

- TAF는 TFV의 포스포나미데이트 전구약물이다(2'-디옥시아데노신 일인산 유사체).
- TAF는 세포 침투가 가능하다. 또한, TAF는 혈장 안정성이 높고 카텝신 A에 의한 가수분해로 세포 내 활성화가 이루어지기 때문에 T 세포와 대식세포를 비롯한 PBMC에 TFV를 적재하는 것이 TDF의 경우보다 효율적이다.
- 세포 내 TFV는 약리 활성대사물인 이인산테노포비르(TFV-DP)로 인산화된다. 이인산테노포비르는 HIV 복제를 억제한다. 이러한 억제는 HIV RT가 바이러스 DNA로 통합됨에 따라 이루어지며, 이 경우 DNA 사슬 종결이 야기된다.
- in vivo 혈장 TFV 농도 및 PBMC 내 농도 측정: 30mg/kg [14C]TFV를 단회 투여 받은 원숭이에서 혈장 및 세포 내의 TFV 농도를 측정하였다. 혈장 내 TFV 농도는 50μM의 최대값에 도달한 다음 감소되었으며 t1/2는 5-7시간이었고, 활성대사물 TFV-DP 세포내 농도는 0.9μM. TFV-DP의 t1/2는 >50시간으로 측정되었다. TFV는 혈장에 많이 존재하고 세포에 적은 양이 분포한다.
- 테노포비르는 사람면역결핍바이러스(HIV-1 및 HIV-2)와 HBV에 특이적인 활성을 나타낸다. 여러 시험관 내 시험에서는 FTC와 TFV가 세포에서 결합될 때 모두 완전 인산화가 가능한 것으로 확인되었다.
- NRTI로 치료받은 HIV 감염 환자는 근육병증, 감각신경병증, 유산증 및 간지방증 등 다양한 임상적 부작용을 보였다. NRTI 유도 미토콘드리아 독성은 이러한 유해 증상에서 중요한 역할을 한다고 간주된다. ddC, ddI 및 d4T와 같은 여러 NRTI는 mtDNA 중합효소 ɣ 억제로 인해 세포 내 mtDNA 결핍을 일으킬 수 있다. 이와는 반대로, 이전 연구에서는 TFV가 체외 미토콘드리아 DNA 합성에 미치는 영향은 미미한 것으로 입증되었다.
- 이인산테노포비르는 mtDNA 중합효소 ɣ를 포함하는 포유류 DNA 중합효소에 대한 약한 억제제이며, mtDNA 분석을 비롯한 여러 분석에 기반할 때 시험관 내에서 미토콘드리아 독성의 증거는 없다.
- 실험실 및 임상 HIV-1 아형 B 분리주에 대한 TAF의 항바이러스 활성은 림프아형 세포주, PBMC, 일차 단구/대식세포, 및 CD4-T 림프구에서 평가되었다. TAF의 EC50 값은 2.0-14.7 nM였다.

5.2.1.3. B/F/TAF

- 빅테그라비르, FTC 및 TAF는 강력하고 선택적인 HIV-1 억제제이다. 이 3가지 약물은 시험관 내에서 HIV-1의 다양한 아형에 대해 강력한 항레트로바이러스 활성을 나타낸다.

약력학적 약물 상호작용

- BIC는 두 가지 약물로 조합된 복합제의 시험관 내 시험에서 다른 승인된 NRTI, NNRTI 및 PI와 함께 TAF, FTC 및 다루나비르(DRV)와의 상승작용을 비롯한 부가적 내지 상승적 항HIV-1 활성을 나타내는 것으로 확인되었다. 시험된 임상 관련 항레트로바이러스 계열과 BIC와 간에는 길항적 항바이러스 상호작용이 확인되지 않았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- BIC, FTC, TAF 각 성분에 대해 개별적으로 평가되었음. 모든 시험은 US FDA GLP에 따라 수행함.

[빅테그라비르(BIC)]

	제목	GLP	시험체계	결과
중추신경계	랫드의 중추신경계에 미치는 GS-9883의 영향	Yes	랫드, 경구	0, 10, 30, 100, 300(NOEL)mg/kg 투여. 주목할만한 소견 없음.
호흡기계	랫드의 호흡기계에 미치는 GS-9883의 영향	Yes	랫드, 경구	0, 10, 30, 100, 300(NOEL)mg/kg 투여. 주목할만한 소견 없음.
심혈관계	랫드의 심혈관계에 미치는 GS-9883의 영향	Yes	원숭이, 경구	0, 30, 100, 1000(NOEL)mg/kg 투여. 주목할만한 소견 없음.
	hERG 통로에 미치는 GS-9883의 시험관 내 영향	Yes	in vitro (HEK293 cell)	7.1 μM에서 10.3±1.2%; IC50 > 7.1 μM

- BIC: 시험된 최고 농도(랫드, 300mg/kg)의 중추신경계 및 호흡계에 전혀 영향을 주지 않았음.
  원숭이(1000mg/kg)의 심혈관계에 전혀 영향을 미치지 않았음.
  > 7.1 μM의 농도에서 인간 ether-a-go-go 관련 유전자[hERG] 칼륨 통로 전류를 억제하지 않았음.
- FTC: 개(38.5mg/kg)의 심혈관계에 전혀 영향을 미치지 않았음. 원숭이 반복투여 독성시험에서의 ECG 데이터에서도 이상이 보고되지 않았음. 이 시험에서의 AUC 노출은 200mg 투여받은 사람보다 최대 26배 높았음.
- TAF: 시험된 최고 농도(랫드, 1000mg/kg)의 중추신경계 및 호흡계에 전혀 영향을 주지 않았음.
  39주 개 시험에서 PR 간격을 연장시키는 가능성을 일부 나타냈으나, 개를 대상으로 한 심혈관계 안전성약리학 시험(100mg/kg), QT 시험에서 발견된 결과는 없었음.
  > 10 μM의 농도에서 인간 ether-a-go-go 관련 유전자[hERG] 칼륨 통로 전류를 억제하지 않았음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. 빅테그라비르(BIC)

- BIC의 경구 투여 후 BIC의 경구 생체 이용률은 각각 랫트, 개, 원숭이에서 각각 50%, 42%, 74%로 중등도에서 고도 수준이었다.

표 7. **랫트, 개 및 원숭이 대상 용액 내 BIC의 단회 경구 투여 이후 혈장 약동학적 매개변수**

종	투여량[a] (mg/kg)	AUC_{inf} (nM•h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
스프래그 다우리 랫트	0.5	125000 ± 43000	3480 ± 773	4.00 ± 2.00	25.7 ± 1.9	49.8 ± 16.8
비글 개	1.0	55900 ± 18500	9720 ± 1130	0.83 ± 0.29	4.26 ± 0.40	41.8 ± 13.9
게잡이원숭이	1.0	72500 ± 39500	16600 ± 4540	0.83 ± 0.29	3.26 ± 0.50	73.8 ± 40.3

AUC_{inf} = 무한대 시간으로 추정된 혈장 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = 최대 혈장 농도; F = 경구 생체이용률; $t_{1/2}$ = 추정된 혈장 제거 반감기; T_{max} = 최대 혈장 농도에 도달하는 시간
a 랫트용으로 에탄올 5%, PEG 300 55% 및 수분 40%, 개 및 원숭이용으로 물에 녹은 캡티솔 30% 용액으로 조제됨.
값은 동물 3마리로부터의 평균 ± 표준편차입니다.
BIC: 1 nM = 0.449 ng/mL
출처: AD-141-2279, AD-141-2280 및 AD-141-2281

- 인간 ADME 연구에서 섭식 조건 하에서 100 mg [14C] BIC를 단회 투여한 후, 소변에서 회수된 총 방사능(투여량의 35%)이 입증한 것처럼 투여된 투여량의 최소 60%가 흡수되었으며 배설물은 손상되지 않은 대사물 (배설량의 25~28%)로 배설된다.
- 빅테그라비르 혈장 노출은 BIC의 반복 경구 투여 이후 증가했으며 이러한 증가는 투여량에 비례한 것보다 낮았다. 랫트의 경우 암컷이 수컷보다 더 높은 BIC 노출을 보였다(고용량인 300 mg/kg/day 투여량으로 2배~3배).
- 반복 투여 이후 랫트를 대상으로 BIC의 축적이 관찰되지 않거나 약간(최대 3배) 관찰되었다. 게잡이원숭이의 경우 BIC 노출에 있어 성별 차이는 2배 미만이었으며 반복 투여 이후 BIC의 축적(< 2배)은 관찰되지 않았다.
- BIC의 상피 세포 투과성이 인간 결장암 유래 세포 (Caco-2) 단층에서 높았고, 따라서 수동적 세포간 확산이 BIC 장 흡수의 주요 메커니즘으로 기대된다.

표 4. **Caco-2 단층 내 BIC의 양방향 투과성**

BIC 농도(μM)	평균 P_{app}($\times 10^{-6}$ cm/s)		유출 비율
	정방향	역방향	
10	6.2	27.2	4.4
88	14.8	22.6	1.5

Caco-2 = 사 람결장암 세포주; P_{app} = 겉보기 투과 계수
출처: AD-141-2295

- BIC와 F/TAF의 동시 투여는 BIC 노출이 F/TAF에 의해 영향을 받지 않음을 보여 주었으며, 이는 TAF 및 FTC가 BIC 흡수를 변화시키지 않음을 나타낸다(연구 GS-US-141-1218).
- 단일 약제로 투여 된 BIC의 경구 투여 후, BIC는 건강한 시험대상자에서 단식 조건 하에서 25-100 mg의 투여량 범위에 걸쳐 노출량 (AUC 및 Cmax)에서 용량-비례 증가를 나타내었다(연구 GS-US-141-1218). BIC 노출의 용량 비례 증가는 100 mg 이상의 용량에서 관찰되었으며, 용해도에 의해 제한을 받았을 것으로 생각된다.
- 고지방 식사를 한 BIC 단일제 (100 mg)의 병용 투여는 절박한 조건에서 얻은 노출량에 비해 BIC AUCinf 와 Cmax를 각각 84%와 101% 증가시켰다 (GS-US-141-1218 연구). 그러나 B/F/TAF를 사용한 음식물 효과 연구에서 BIC 노출에 대한 음식물의 영향은 단일 약제로 관찰한 것보다 유의미하게 낮았다 (BIC AUC는 B/F/TAF 단식 투여와 비교하여 중등도 또는 고지방 식사로 24% 증가함) (GS-US-141-1233 연구).
- 단일 약제로 투여된 BIC와 B/F/TAF의 일부로 투여된 BIC 사이의 BIC 노출에 대한 음식물 효과의

차이는 단일 약제 제제에 비해 FDC 제형에서 BIC의 생체 이용률이 증가한 결과일 가능성이 크다. B/F/TAF를 식이 유무와 상관없이 투여한 결과 BIC의 중앙값 Tmax 는 2.0-4.0시간이었다 (GS-US-141-1233 연구).

- INSTI의 양이온 조화 약학 포자 및 2가 및 3가 금속 양이온과의 킬레이트형 약물 상호 작용에 대한 INSTI 감수성에 대한 이전의 보고와 일치하여 BIC 흡수는 다가 양이온-제산제와 보충제가 들어 있었다.
- BIC 노출은 (AUCinf) 절식 조건에서 B/F/TAF를 최대 강도 제산제 (최대 킬레이트 상호작용 시나리오), 탄산 칼슘, 철분 함유 푸마레이트를 함유한 동시 투여한 후 B/F/TAF 단독 투여와 비교하여 각각 79%, 33%, 및 63%가 감소하였다 (GS-US-380-3909 연구). 그러나, BIC 노출에 대한 다가 양이온 함유 물질의 킬레이트 효과는 2시간의 엄청난 투여 또는 음식과 함께 투여함으로써 완화되었다.

5.4.1.2. 엠트리시타빈(FTC)

- FTC는 구강 생체 이용률이 58-97%인 랫트, 마우스 및 시노몰구스 원숭이에서 경구 투여 후 신속하고 광범위하게 흡수된다.
- 인간에서의 단일 및 다중 용량 PK 시험은 비임상 시험 자료를 확인하고 FTC가 경구 투여 후 신속하고 광범위하게 흡수되었음을 보여주었다. FTC의 높은 절대 생체 이용률 (93%)은 경구 및 정맥내 (IV) 노출을 비교함으로써 달성되었다(연구 FTC-110).

5.4.1.3. 테노포비르 알라페나미드(TAF)

- TAF 및/또는 TFV의 단회 투여 혈장 약동학은 마우스에 경구(in vivo), 5, 25, 100mg/kg 투여시 TAF가 빠르게 흡수되고 TFV로 변환되었다. 혈장 tmax가 0.08시간, t1/2가 0.24로 관찰되었다. 개에게 10 mg/kg 투여 후 관찰된 경구 생체이용률은 14.3%였다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 빅테그라비르(BIC)

- 쥐에서 단일 용량 (2 mg/kg)을 투여한 후 [14C] BIC와 그 대사 산물의 조직 분포가 빠르고 광범위했다. 동물에 대한 빅테그라비르 분포 용적(Vss; 0.09-0.22 L/kg)은 총체액량보다 낮았다. [14C]BIC 파생 방사선은 대부분의 조직으로 빠르고(투여 후 0.25시간) 넓게 분포되었다. 뇌에서 낮은 수치의 방사능(혈액과 비교해 < 4%)이 검출되었으며, 이는 [14C]BIC 유도 방사능이 혈액 뇌장벽을 약간만 초과함을 의미한다.
- BIC은 체외에서 인간 혈장 단백질(> 99%)에 매우 잘 결합되어 있다.

표 17. 각기 다른 동물종의 혈장 내 BIC의 단백질 결합

기질	비결합(%)[a]	상한(%)[a]
스프래그-다우리 랫트 혈장	0.01 ± 0.00	99.99 ± 0.00
비글견 혈장	1.24 ± 0.06	98.76 ± 0.06
게잡이원숭이 혈장	0.31 ± 0.01	99.69 ± 0.01
붉은털원숭이 혈장	0.32 ± 0.02	99.68 ± 0.02
사람 혈장	0.25 ± 0.01	99.75 ± 0.01

a 값은 3개 측정값의 평균 ± 표준편차입니다.
출처: AD-141-2287

- 시험관 내 혈액/혈장 비율은 0.6에 가까웠으며 랫드, 개, 게잡이원숭이, 붉은털원숭이 및 사람에 대해 각각 0.58, 0.60, 0.65, 0.62, 0.64로 측정되었다. 이는 적혈구와의 결합이 극히 미미함을 보여준다.

- 시험관 내 결과와 일치하여 건강한 사람들의 혈장에서 BIC 단백질 결합은 높았다(> 99%). 중증의 신장 기능 장애가 있는 환자에서는 건강한 대조군 (0.49%)과 비교하여 결합률이 99% 이상을 유지했지만, 결합되지 않은 비율은 0.75%로 높았다(연구 GS-US-141-1479). 마찬가지로, 건강하지 못한 대조군 (0.61%)과 비교하여 중증 신기능 장애 환자 (0.81%)에서 비결합 비율이 더 높았다 (연구 GS-US-141-1478).
- 건강한 남성 시험대상자에게 [14C] BIC를 1회 100 mg를 투여한 결과 [14C]- 방사능의 혈액 대 혈장 비율은 투여 후 약 120시간에서 약 0.50-0.55시간으로 나타났으며 이는 BIC가 혈액의 세포 성분보다 혈장에 우세하게 분포되어 있음을 나타냈다(연구 GS-US-141-1481).

5.4.2.2. 엠트리시타빈(FTC)

- [14C] FTC의 조직 분포는 200 mg/kg의 단회 경구 투여 후 랫트 및 시노몰구스 원숭이에서 특징지어졌으며 FTC는 널리 분포되었다. FTC의 단백질 결합은 마우스, 토끼, 원숭이, 인간의 혈장에서 5% 미만이었다.
- 인간에게 IV 투여 후 결정된 FTC의 Vss는 평균 10^9 L이었다 (연구 FTC-110).
- 엠트리시타빈과 그 미량 대사 산물은 혈장과 혈장의 농도비가 약 1.0이며 혈장과 비교하여 혈장 성분과 비슷한 분포를 나타낸다 (연구 FTC-106).

5.4.2.3. 테노포비르 알라페나미드(TAF)

- TAF 비결합 백분율은 개와 사람혈장에서 각각 48.0%, 46.8%이었다.
- 100 mg/kg [14C]TAF를 수컷 CD-1 마우스에게 경구 투여한 후, [14C]TAF 유도 방사능이 일차 채취 시점(투여 후 0.5시간)까지 대부분의 조직으로 광범위하게 분포되었다. GI관을 제외하고 최고 방사능 농도를 나타내는 조직에는 간, 담낭, 방광, 횡경막, 신피질, 신장 및 신수질이 포함되었다. 간에서 높은 방사능 수치가 관찰되었으며, 신장에서도 높았다.
- 마우스의 뇌와 고환에서는 매우 낮은 수치가 관찰되었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.4.3.1. 빅테그라비르(BIC)

- 제거로 이어지는 대사 경로를 포함하여 BIC 신진 대사는 간 마이크로솜 및 간세포에서 시험관 내에서 특성화되었다. 대사 경로는 2상 접합으로 이어지는 히드록실화, 산화 탈플루오르, 직접 글루쿠로니드화, 산화를 포함했다. 특별한 인체 대사물은 없었으며 모든 인체 대사물이 비임상 종에서도 발견되었다.
- 투여량의 대부분은 대변을 통해 배설되었고 (투여량의 >40%) 경미한 양이 소변으로 배설되었다(투여량의 <21%). BDC 랫트 및 원숭이의 경우에 담즙 안으로 배설한 비율은 각각 투여량의 약 34% 및 40%였다.
- 이러한 결과는 대사물 프로파일링과 함께 BIC가 대변 및 소변을 통한 배출 이전의 간 대사를 통해 주로 제거된다는 점을 보여준다.
- 변화가 없는 BIC는 혈장에서 순환하는 총 방사능의 대다수를 구성하고 (67.9%) 관찰된 중앙값 t1/2은 17.26시간이었다. M20 (하이드록시-BIC-황산, 20.1%) 및 M15 (BIC-글루쿠로니드, 8.6%)는 혈장에서 확인된 주요 대사산물이었다.
  배설되지 않는 약물은 비흡수성 약물 및 탈결합 BIC 글루쿠로니드의 조합을 나타내는 대변에서 방사성 투여량의 31-34%를 차지했다.
- 건강한 남성에서 100 mg [14C]BIC를 1회 경구 투여 후 [14C]BIC 투여량의 95.3%가 소변에서 배설량의 60.3% 및 소변 투여량의 35.0%로 회복되었다 (연구 GS-US-141-1481).
- Desfluoro-hydroxy-BIC-cysteine-conjugate (투여량의 10-13%)와 다른 소량의 산화 대사산물이

대변에서 확인되었다.
소변의 방사능은 주로 M15/M58 (BIC- 글루쿠로니드, 투여량의 21%) 및 기타 소량의 산화 대사산물과 그 복합체로 구성된다. 변하지 않은 부모의 신장 제거율은 최소였다 (투여량의 1.3%).

- [14C]BIC 파생 방사선은 혈액 뇌 장벽을 약간만 초과했다(혈액과 비교시 <4%). [14C]BIC 파생 방사선은 멜라닌 함유 조직에 선택적으로 결합하지 않았다.
- 빅테그라비르는 주로 소변 및 대변을 통한 배출 이후의 간 대사를 통해 제거되었다.

5.4.3.2. 엠트리시타빈(FTC)

- 건강한 남성 시험대상자에게 [14C] FTC를 1회 경구 투여한 후 총 방사능량 99.6%가 소변에서 85.8%, 배설물에서 13.7%가 회수되었다 (연구 FTC-106). FTC는 10.2 시간의 관찰된 중앙값 t1/2 과 함께 혈장에 존재하는 주요한 종이었다. 변하지 않는 부모 약물로서 약 65.4% 및 13.2%가 소변과 대변으로 각각 배출되었다.
- 시험관 내에서 확인된 FTC의 대사 산물은 소변 (투여량의 12.9%)과 대변 (투여량의 0.01%)에서 낮은 수준으로 회복되었다.

5.4.3.3. 테노포비르 알라페나미드(TAF)

- 랫드에서, 대부분의 방사능은 신장과 간에서 TFV와 관련이 있었으며, 랫드의 코선반에서는 크산틴 (M7)이 주요 대사물로 확인되었다. 개에서는 TAF 관련 대사물이 뼈와 간에서 모니터링되었으며 이러한 조직 내 대부분의 방사능은 TFV와 관련이 있었다.
- 랫트에게 단회 투여한 후 [14C]TAF의 배설을 확인한 결과 투여된 방사능 중 평균 72.6%, 23.2% 및 2.11%가 투여 후 168시간까지 각각 대변, 소변 및 담즙으로 배설되었다.
- 건강한 남성 시험대상자에게 [14C]TAF를 단회 투여한 후, 방사능 용량의 약 84.4%가 회수되었고 배설물에서 47.2%, 소변에서 36.2%가 회수되었다(연구 GS-US-120-0109). 변화가 없는 모체로서 TAF의 신배설은 최소였다(투여량의 1.4%).
- TAF는 급속하게 TFV로 대사되었으며 중간 TAF혈장은 t1/2은 0.51시간이었고 중앙값 TFV Tmax는 투여 후 3.25시간이었다. 혈장 순환 TFV는 긴 t1/2 (32.37 시간의 중간 혈장 t1/2)를 나타낸다.
- [14C] TAF 대사 산물에 관해서는 TFV와 요산 이외에 쿠린 대사의 내인성 생성물과 동일하고 안전 위험과 관련이 없는 크산틴, 하이포크산틴 및 아데닌을 포함하여 다른 대사 물질이 소량으로 관찰되었다.
- 대변과 소변에서 검출된 주요 종은 크산틴, 하이포크산틴, 아데닌 (투여량의 2% 미만)을 포함한 기타 소수 대사 산물과 함께 TFV (소변량의 22.2%, 대변량의 31.4%)였다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- **빅테그라비르(BIC, bictegravir)**
  - 빅테그라비르는 통합효소 활성 부위에 결합하고, HIV 복제 주기에 필수적인 레트로바이러스 디옥시리보핵산(DNA) 통합을 차단함으로써 HIV 통합효소를 억제하여, 항바이러스 분석에서 **높은 역가와 선택성**을 보여준다. 활성에 대사 변경이 필요하지 않다.
  - 빅테그라비르는 높은 내성 장벽을 가지고 있으며 돌루테그라비르 (DTG), 랄테그라비르 (RAL) 및 엘비테그라비르(EVG; E)에 비해 우월한 표현형 내성 프로필을 보인다.
  - 빅테그라비르는 야생형과 돌연변이체 HIV-1 통합효소/DNA 복합체 모두로부터의 해리 반감기가 DTG, RAL 및 EVG에 비해 더 길다.
  - 빅테그라비르는 강력한 선택적 HIV-1 및 HIV-2 억제제이다.

- 미토콘드리아 독성은 INSTI 계열 차원에서 INSTI와 관련된 바가 없으며 BIC는 FTC 또는 테노포비르(TFV)의 노출을 유의미하게 증가시킬 것으로 예상되지 않기 때문에 미토콘드리아 독성이 악화될 가능성은 낮다.

• **엠트리시타빈(FTC, emtricitabine)**

- FTC는 세포 내에서 세포 효소에 의해 인산화되어 활성 대사물인 엠트리시타빈 삼인산(FTC-TP)을 형성한다.
- 엠트리시타빈은 HIV 및 B형 간염 바이러스(HBV)에 대한 활성을 나타내는 NRTI이다.

• **테노포비르 알라페나미드(TAF, tenofovir alafenamide)**

- 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르(TFV)의 전구약물로서, 뉴클레오티드 역전사효소억제제(NtRTI)임. 흡수 후에 세포 내에서 TFV로 전환되어 활성 대사물인 이인산테노포비르(TFV-DP)로 인산화된다.
- TAF는 세포 침투가 가능하다. TAF는 혈장 안정성이 높고 카텝신 A에 의한 가수분해로 세포 내 활성화가 이루어지기 때문에 PBMC(림프구와 다른 HIV 표적 세포 포함) 및 대식세포에 TFV를 적재하는 것이 TDF의 경우보다 효율적이다.
- TAF는 강력한 선택적 HIV-1 및 HIV-2 억제제이다. 선택적인 B형 간염 바이러스(HBV) 억제제이기도 하다.

• **B/F/TAF 상호작용**

- BIC, FTC 및 TAF 3가지 약물은 시험관 내에서 HIV-1의 다양한 아형에 대해 강력한 항레트로바이러스 활성을 나타낸다.
- 엠트리시타빈과 TFV는 비중복 경로를 통하여 세포 내에서 인산화되며, 병용 시 활성 대사물의 형성에 대한 길항작용을 나타내지 않는다.
- 3가지 약물 BIC, FTC 및 TAF의 복합제가 나타내는 항HIV-1 활성은 시험관 내에서 길항작용의 증거 없이 높은 상승작용을 갖는 것으로 확인되었다. 개별 제제별 내성 프로필은 적절하게 특성화되어 있다.

• **안전성약리시험**

- BIC, FTC 및 TAF 3가지 약물 모두 심혈관계, 중추신경계, 호흡계에 영향을 주지 않았다.

• **ADME**

	BIC	FTC	TAF
흡수			
Tmax(h)	2.0~4.0	1.5~2.0	0.5~2.0
고지방 음식의 AUC 효과 (공복 대비)	24% 증가	4% 감소	63% 증가
분포			
단백결합 비율(%)	>99	<4	~80
단백결합 시험	in vitro	in vitro	ex vivo
대사			
대사	CYP3A UGT1A1	유의하게 대사되지 않음	CatA(PBMC) CES1(간세포) CYP3A(minimal)
배설			
주 배설 경로	대사	사구체 여과 및 신배설	대사
t1/2(h)	17	10	TAF 0.51 TFV-DP 20
소변 배설되는 비율(%)	35	70	<1

대변 배설되는 비율(%)	60.3	13.7	31.7

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC: 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- TOC 및 synopsis table(2.7.6)에 언급된 임상시험은 다음과 같다.
  - 임상시험성적자료: 1상 41건, 2상 1건, 3상 10건 (총 52건)
  - 생물약제학 임상시험: 1상 4건
  - 임상약리학 임상시험: BIC 14건, FTC, EVG, TAF 24건
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험: BIC 2상 1건, 3상 4건, FTC, EVG, TAF 3상 5건
- 빅테그라비르(BIC) 관련 **주요 임상시험**
  - GS-US-141-1233: BIC 75mg + FTC/TAF **vs** BIC(50mg)/FTC/TAF FDC **vs** BIC(75mg)/FTC/TAF FDC, 음식영향
  - GS-US-141-1218: FIH. BIC+FTC/TAF 성분간 상호작용
  - GS-US-141-1219: 항바이러스 개념증명연구
  - GS-US-141-1475: 2상. BIC(75mg) + FTC/TAF
  - GS-US-380-1489, 1490: 3상. B/F/TAF naive
  - GS-US-380-1844, 1878: 3상. B/F/TAF switch

6.3. 생물약제학시험

- 생물약제학 임상시험

단계	시험 번호	시험목적	대상자	용량	투여 기간	평가항목	결과
음식물영향, BIC 75mg vs 50mg							
[GS-US-141-1233] 1) GS-9883/엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드 (75/200/25 mg 및 50/200/25 mg) 고정용량복합제 2정 vs. GS-9883 (75 mg) 1정 및 동시 투여된 엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드 (200/25 mg) 고정용량복합제 1정의 상대 생체이용률 및 2) GS-9883/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 (75/200/25 mg 및 50/200/25 mg) 고정용량복합제가 투여되었을 때 음식물이 GS-9883, 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드에 미치는 영향을 평가하는 1상, 개방표지, 2 코호트, 다기간, 고정 시퀀스, 교차 연구							
1상	GS-US-141-1233	1) 두 FDC의 상대 생체이용률 평가 2) 음식물 영향 평가	18세 이상 성인 56명 (코호트당 28명)	코호트1 A: BIC 75 + F/TAF FDC 200/25, 공복 B: B/F/TAF FDC 75/200/25, 공복 C: B/F/TAF FDC 75/200/25, 고지방식 코호트2	단회	-상대 생체이용률 평가 -음식물영향 평가 -안전성	◷ 공복 조건 하에서 75 mg B/F/TAF **FDC**의 **BIC** AUCinf 및 Cmax는 BIC 75 mg + F/TAF에 대해 관찰된 것보다 각각 약 27%와 31% **더 높았습니다.** FTC 및 TAF 노출은 75 mg B/F/TAF FDC와 BIC 75 mg + F/TAF 간 유사했습니다. ◷ 공복 조건 하에서 50 mg B/F/TAF FDC 및 BIC 75 mg + F/TAF 간 BIC, FTC 및 TAF에 대한 일차 PK 매개변수를 비교하는 50 mg B/F/TAF FDC의 GLSM 비율과 90% CI는 임상시험서에서 정의된 동등성 경계 내에

단계	시험 번호	시험목적	대상자	용량	투여 기간	평가항목	결과
				D: B/F/TAF FDC 50/200/25, 공복 E: B/F/TAF FDC 50/200/25, 고지방식 F: B/F/TAF FDC 75/200/25, 중지방식			속했지만 TAF Cmax는 그렇지 않았으며 90% CI의 하한은 경계를 살짝 벗어났습니다. 이 결과에 따르면 50 mg B/F/TAF FDC는 BIC, FTC, TAF의 안전하고 효과적인 농도를 제공합니다. ㉡ 공복 조건에 비해 고지방식과 함께 75 mg 및 50 mg B/F/TAF FDC를 투여한 결과 BIC AUCinf가 각각 약 46%와 24% 증가했으며 중지방식 식사는 50 mg B/F/TAF FDC의 BIC 노출에 고지방식 식사와 유사한 정도(23%)로 영향을 주었습니다. 음식물이 TAF 노출에 미치는 영향은 과거 데이터와 일치하였으며 음식물이 FTC 노출에 미치는 영향은 미미합니다. 음식물이 50 mg B/F/TAF FDC의 BIC 및 TAF 노출에 미치는 영향은 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았습니다. ㉢ 단회 투여의 BIC 75 mg + F/TAF, 75 mg B/F/TAF FDC 또는 50 mg B/F/TAF FDC는 내약성이 우수했습니다. 이 연구 동안 사망, 중대한 이상사례 (SAE), 3등급 또는 4등급 이상 사례 (AE), 시험 약물의 조기 중단을 초래한 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다.

· 생체이용률

<u>B/F/TAF</u>

- BIC 75 mg, FTC 200 mg, TAF 25 mg을 함유한 FDC 제제가 개발되었으며 각각 공복 조건하에서 투여되는 BIC 75 mg + F/TAF(200/25 mg)와 비교하여 상대 생체이용률이 평가되었다(시험 GS-US-141-1233).
- B/F/TAF(75/200/25 mg) FDC 단회 투여에 대한 빅테그라비르의 AUCinf 및 Cmax는 각각 BIC 75 mg + F/TAF(200/25 mg) 대비 약 27% 및 31%였다.
  따라서 BIC 50 mg, FTC 200 mg, TAF 25 mg을 함유한 다른 FDC 제제가 개발되었다.
- 공복 조건하에서 B/F/TAF(50/200/25 mg) FDC 단회 투여 또는 BIC 75 mg + F/TAF(200/25 mg) 단회 투여 시 BIC 일차 PK 매개변수인 AUClast, AUCinf 및 Cmax에 대한 90% CI는 각각 78.46%(73.38, 83.89), 78.56%(73.44, 84.04), 78.07%(73.41, 83.01)였으며 임상시험계획서 지정 PK 동등성 범위(70-143%) 내에 포함되었다.
  데이터를 바탕으로 향후 3상 시험에 B/F/TAF 50/200/25 mg FDC가 선택되었다.

· 음식물 영향

- 고지방 또는 중지방 식사를 이용하여 공복 조건 대비 B/F/TAF FDC 성분에 음식물이 미치는 영향이 평가되었다(시험 GS-US-141-1233).
- 빅테그라비르 AUCinf 및 Cmax는 공복 조건에 비해 고지방 식사 후 약 24% 더 높았다(표

23)(*boundary 70-143%*).

이와 유사하게 중지방 식사는 BIC AUCinf 및 Cmax를 공복 조건에 비해 각각 24% 및 20%까지 증가시켰다(표 24)(*boundary 80-125%*).

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[GS-US-141-1218] 건강한 시험대상자를 대상으로 한 경구 GS-9883의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 1상, 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조군, 인간을 대상으로 한 최초, 단일 및 복합 용량 상승 연구 및 건강한 시험대상자를 대상으로 한 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제 및 GS-9883 간 약물 상호작용 가능성을 평가하는 무작위배정, 개방표지, 2 코호트, 3기간, 교차 약동학 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -130명(A:48, B:40, C:8, D:34)	A: BIC 5, 25, 50, 100, 300, 600 단회투여 B: BIC 5, 25, 50, 100, 300 14일 반복투여(qd) C: BIC 100mg, 공복 Day 1, 식사와 함께 Day 9 D: F/TAF 200/25 7일 qd -> BIC 100 7일 qd -> BIC 100 + F/TAF 200/25 7일 qd, 식사와 함께	-안전성 -내약성 -약동학 평가	ⓟ BIC는 안전하고 내약성이 우수했습니다. 본 연구 중 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE 또는 임신은 보고되지 않았으며 위약군의 시험대상자 1명은 간염의 AE로 인해 시험 약물을 조기에 중단했습니다. BIC의 안전성 프로파일은 BIC의 투여량이 증가할 때, 단일 투여 또는 반복투여로 투여되든, 음식물 공급과 관계없이 또는 F/TAF 단독 투여 또는 병용투여와 관계 없이 다르지 않았습니다. ⓟ BIC PK는 25 - 100 mg 투여량 범위 전체에서 대략적으로 투여량에 비례하여 작용했습니다. BIC PK에서 관찰된 시간 의존적 차이는 없었습니다. ⓟ BIC의 항정 상태 수치는 투여 제4일-제6일에 달성되었고 제14일까지 유지되었습니다. 누적은 약 1.6배이며 이는 화합물의 반감기와 일치합니다. ⓟ 음식물과 함께 투여 후 청소율과 t1/2의 명백한 변화는 없었는데 이는 음식물이 용해도 및/또는 흡수를 증가함으로써 BIC의 생체이용률이 강화되었음을 나타냅니다. ⓟ BIC (100 mg)와 F/TAF 200/25 mg의 병용투여 시 BIC, FTC, TAF 및 TFV PK에서 관련된 차이는 관찰되지 않았습니다. F/TAF는 용량 조정 없이 BIC와 병용투여할 수 있습니다.
복합제 성분간의 상호작용				
[GS-US-141-1481] 건강한 시험대상자를 대상으로 GS-9883의 약동학, 대사 및 배설을 평가하는 1상 연구				
1상	-건강한 성인 남성 (18~45세) -8명	BIC 100 mg (99 mg의 방사성 표지되지 않은 BIC[GS-9883-01로] + 약 100 µCi[1 mg] 방사성표지[14C]BIC)를 단회 투여	-^{14C}BIC 투여 후 mass balance 결정	약동학적 결과: 이 물질 수지 연구는 BIC의 회수가 주로 소변과 관련된 배설물에서 이루어 졌다는 것을 보여주었습니다. 배설물과 소변에서의 14C] 방사선 활성의 누적 평균 (SD) 회수율은 95.3% (1.50%)였으며, **배설물에서 60.3% (5.50%), 소변에서 35.0% (4.95%)**가 회수되었습니다. 투여된 [14C]-방사능의 대부분 (90.9%)은 투여 후 최초 120시간 경과 시 회복되었습니다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				변하지 않은 부모의 신장 청소율은 최소화되어 BIC용량의 약 1.3%가 소변에서 투여 후 144시간 경과 시 회복되었습니다. BIC의 총 20가지 대사 산물을 고성능 액체 크로마토그래피-질량분석법/TopCount방법으로 확인하였습니다. 직접적인 글루쿠로니데이션, 히드록시레이션, 디플루오리네이션, 디히드로지네이션, 산화 대사 산물의 2상 접합은 BIC의 주요 대사 경로였습니다. 인간 혈장에서 [14C] BIC는 주요 순환 방사성 성분이었고 M20 (hydroxy-BIC의 황산염)과 M15 (BIC의 글루쿠로니드)는 혈장의 주요 대사 산물이었고, 전체 방사능의 혈장 AUC0-72h의 각각 67.9%, 20.1% 및 8.6%를 차지합니다. 인간의 소변에서 M15 (BIC의 직접 글루쿠로니드인 M58과 함께 용리됨)가 주요 대사산물 (투여량의 21.4%)이었습니다. 일정 시간 간격으로 그리고 개별 시험대상자에게 모아진 대변 샘플에서의 방사능은 주로 BIC (투여량의 31-34%), desfluoro-hydroxy-BIC의 cysteine 접합체 (투여량의 10-13%), hydroxy-BIC는 desfluoro-hydroxy-BIC (용출된 피크의 7-8%의 선량) 및 소량의 산화 생성물과 함께 용리되었습니다. M21 (hydroxy-BIC)과 M22 (desfluoro-hydroxy-BIC)의 수준은 비슷했으며, 각각은 인간의 대변에서 M21/M22 혼합물의 평균 투여량의 약 3-4%에 이릅니다. 결론: ① 배설물과 소변에서 액체 섬광 계수에 의한 14C-방사능의 총 평균 (SD) 회수율은 95.3% (1.50%)였으며, **배설물에서 60.3% (5.50%), 소변에서 35.0% (4.95%)**가 회수되었습니다. 투여된 14C- 방사능의 대부분 (90.9%)이 투여 후 최초 120시간 경과 시에 회수되었습니다. ② **대사는 BIC의 주요 제거 경로**입니다. 직접적인 글루쿠로니데이션, 히드록시레이션, 디플루오리네이션, 디히드로지네이션, 산화 대사 산물의 2상 접합은 BIC의 주요 대사 경로였습니다. ③ 비표지 및 방사성 표지된 [14C] BIC의 혼합물을 함유한 BIC 100 mg의 단일 경구 투여량은 이 연구에서 임상적으로 유의미한 안전성 결과가 없는 건강한 남성 시험대상자에서 내약성이 잘 나타납니다. 이 연구 동안 사망, SAE, 3 등급 또는 4등급 AE 또는 시험약물의 조기 중단

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				을 초래하는 AE는 보고되지 않았습니다.
내인성 요인 PK				
[GS-US-141-1478] 정상 및 손상된 간 기능을 가진 시험대상자에서 GS-9883의 약물 동력학을 평가하기 위한 1상, 공개 표지, 평행군, 적응형, 단일 투여량 연구				
1상	-중등증 간장애 환자 성인 남녀 (18~70세) -중등증 간장애 10명 -건강 10명	BIC 75mg 1회 투여	-약동학 -내약성	㉮ 총 (결합 및 비결합) BIC 노출 (AUCinf)은 결합한 정상 대조군 시험대상자에 비해 중증 간장애 시험대상자가 상대적으로 **41% 낮았**습니다. 하지만 중증의 간 장애를 가진 시험대상자에서 유리분획의 증가로 인해 (unbound 중등증 간장애 21.4%, 건강 6.2%), **free** BIC 노출 (AUCinf)은 정상 대조군 시험대상자와 비교하여 **중증**의 간 장애를 가진 시험대상자에서 약 **23% 낮았**습니다. (*boundary 0.5~2.0*) ㉯ 정상 대조군과 비교하여 **중등도**의 간 장애가 있는 대상에서 BIC 노출의 차이는 임상적으로 중요하지 않습니다. ㉰ 중등도의 간 장애와 정상적인 건강 대조군을 가진 BIC 75 mg 단회 투여는 내약성이 좋았습니다. 이 연구에서는 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE, 시험 약물의 조기 중단을 초래하는 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다. 모든 AE는 1등급이었고, 실험실 값, 활력징후 또는 ECG의 중앙값에서 임상적으로 의미있는 변화가 발생하지 않았습니다.
[GS-US-141-1479] 정상 및 손상된 신부전증 환자에서 GS-9883의 약동학을 평가하기 위한 1상, 공개 표지, 평행군, 적응형 단회 투여 연구				
1상	-중증 신장애 환자 성인 남녀(18~79세) -건강 8명 -중증 신장애 10명	BIC 75mg 1회 투여	-약동학 -내약성	㉮ 중증의 신장 장애 환자의 BIC 혈장 노출이 정상 신장 기능을 가진 그룹의 대조군과 비교했을 때 감소한 것은 알맞지만 임상적으로는 적절하지 않다고 간주되었습니다. 유리 BIC 노출과 소변에서 배출된 BIC의 평균 변화량은 2개의 신장 기능 군간에 비교 가능했습니다. ㉯ 중증 신장 기능 부전이 연구에서 BIC PK 프로파일을 크게 변화시키지 않았습니다; 따라서 양호, 중등도 또는 중증의 신부전 환자에게는 BIC에 대한 용량 조절이 필요하지 않았습니다. (*boundary 0.5~2.0*) ㉰ BIC 투여 2시간 후에 결정된 비결합 혈장 BIC 값의 평균 (%CV) 백분율은 중증 신부전 그룹에서 0.75% (72.03), 정상 신부전 그룹에서 0.49% (9.32)였습니다. 결합되지 않은 혈장 BIC의 백분율을 사용하여 계산 된 평균 자유 AUCinf, AUClast 및 Cmax는 두 그룹간에 유사했습니다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				㉮ BIC 75 mg의 단회 투여는 이 연구에서 두 신장 기능군 모두에서 내약성이 양호했습니다. 이 연구에서는 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE, 시험 약물의 조기 중단을 초래하는 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다. 모든 AE는 1등급이었고, 실험실 값, 활력 징후 또는 ECG의 중앙값에서 임상적으로 의미있는 변화가 발생하지 않았습니다.
[GS-US-380-1991] 건강한 일본인 및 백인 시험대상자의 GS-9883/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(GS-9883/F/TAF) 고정용량복합제(FDC) 정제의 약동학, 안전성 및 내약성을 조사하기 위한 1상 단일 용량 연구				
1상	-건강한 일본인과 백인 시험대상자 남녀 (18~55세) -일본인 25명 -백인(대조) 25명	B/F/TAF 50/200/25 mg FDC	-TFV PK -안전성	㉮ BIC, FTC, TAF 및 TFV의 PK는 B/F/TAF FDC 타블렛 투여 후 일본 및 백인 시험대상자 사이에서 유사하였으며, HIV에 감염된 일본인 환자에서 B/F/TAF의 50/200/25 mg 사용을 지원했습니다. (*boudnary 70-143%*) ㉯ B/F/TAF의 단일 경구 투여량은 일본인 및 백인 시험대상자들에 의해 내약성이 우수했습니다. 이 연구 동안 사망, SAE, 또는 3등급이나 4등급 AE는 보고되지 않았습니다. AE (메스꺼움 및 구토)로 인해 한 백인 시험대상자가 연구를 중단했습니다. 대부분의 AE는 1등급이었고, 실험실 값, 활력징후 또는 ECG의 중앙값에서 임상적으로 의미있는 변화가 발생하지 않았습니다.
외인성 요인 PK				
[GS-US-141-1485] GS-9883과 탐색자 약물 간 수송체, 시토크롬 (CYP) 450 매개 및 UGT1A1 약물 간 상호작용을 평가하는 1상 적응 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -코호트1 15명 -코호트2 15명 -코호트3 15명 -코호트4 15명 -코호트5 15명 -코호트6 15명	-코호트1 UGT1A1/CYP3A4/p-gp억제 (ATV+ cobi qd) 병용, 식사조건 -코호트2 CYP3A4/p-gp/UGT1A1유도제 (리팜피신 qd) 병용, 식사조건 -코호트3 UGT1A1/CYP3A억제제 (ATV qd) 병용, 식사조건 -코호트4 CYP3A4억제 (보리코나졸 bid) 병용, 식사조건 -코호트5 CYP3A4/p-gp유도제 (리파부틴 qd) 병용, 공복	-약동학 -내약성	㉮ 식사 조건 하에서 단회 투여의 BIC와 UGT1A1/CYP3A4/P-gp 억제제 (**아타자나비르+ 코비시스타트**) 또는 UGT1A1/CYP3A4 억제제 (ATV)를 병용투여한 결과 단회 투여의 BIC를 단독 투여했을 때에 비해 각각 AUCinf가 306%와 315% 증가했으며 t1/2 중간값은 약 222%와 225% 증가했는데 이는 BIC의 UGT1A1- 및 CYP3A4-매개 청소율이 감소했음을 나타냅니다. ATV+ COBI 및 ATV가 BIC 노출에 미치는 영향의 유사성은 P-gp 억제가 BIC 흡수에 미미한 영향을 주었음을 나타냈습니다. ㉯ 공복 조건 하에서 단회 투여의 BIC와 CYP3A4 억제제(**보리코나졸**)를 병용투여한 결과 AUCinf는 61%, t1/2 중간값은 60% 증가했으며 식사 조건 하에서 1일 1회 반복 투여의 BIC와 CYP3A4 억제제 (DRV/COBI)를 병용

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		-코호트6 CYP3A4억제제 (DRV/cobi qd) 병용, 식사조건		투여한 결과 BIC를 1일 1회 단독 투여했을 때에 비해 AUCtau는 74%, Cmax는 52%, Ctau는 111% 증가했습니다. 이러한 결과는 CYP3A4 특이적 대사의 억제가 ATV에 의한 이중 UGT1A1/CYP3A4 억제 후 관찰된 것보다 BIC 노출의 증가가 더 적다는 것을 입증했습니다. 그러므로, 어느 대사 경로만 억제해도 BIC 노출이 크게 증가하지는 않습니다. ⓟ CYP3A4/UGT1A1/P-gp 유도제 (**리팜피신**)를 사용한 BIC의 단회 투여와 병용 투여 시 AUCinf가 75%, Cmax가 28% 감소했습니다. 대조적으로 CYP3A4/P-gp 유도제 (**리파부틴**)와 BIC를 1일 1회 복수로 병용 투여한 결과, AUCtau에서 38%, Cmax에서 20%, Ctau에서 56%의 완만한 감소를 보였습니다. ⓟ 단일 용량의 BIC는 단독으로 또는 ATV+COBI, RIF, ATV 또는 VORI와 병행하여 내성이 뛰어났습니다. 또한, BIC의 다중 투여는 단독으로 또는 RBT 또는 DRV/COBI의 존재 하에 내성이 뛰어났습니다. 연구 중에 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다. 두 명의 대상자는 AE를 가지고 있어 연구 약의 조기 중단을 초래했습니다. 코호트 5의 한 시험대상자는 구토, 2등급 AE로 인해 조기에 BIC+RBT를 중단시켰고, 코호트 6에서 1명의 시험대상자는 약물 분출의 2등급 AE로 인해 조기에 BIC+DRV/co를 중단했습니다. 이 두 가지 AE는 이전에 조사 약물에 대해 관찰되었으며 시험자에 의해 시험 약물과 관련이 있다고 간주되었습니다.
[GS-US-311-1761] GS-9883 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 푸마르산염 (GS-9883/F/TAF)과 레디파스비르/소포스부비르 (LDV/SOF) 고정용량복합제 (FDC) 정제 간 약동학적 약물 대 약물 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -치료군 A 30명 -치료군 B 30명 -치료군 C 30명	치료A: LDV/SOF 90/400 10일, qd 치료B: B/F/TAF 75/200/25 10일, qd 치료C: LDV/SOF 90/400 + B/F/TAF 75/200/25 병용 10일, qd	-약동학 -내약성	ⓟ B/F/TAF와 LDV/SOF의 병용은 **LDV 또는 SOF** (대사물 GS-566500 또는 GS-331007 포함)의 PK에 임상적으로 관련있는 변화를 초래하지 않았습니다. ⓟ LDV/SOF와 B/F/TAF의 병용은 BIC, FTC, 또는 TAF의 PK에 임상적으로 관련있는 변화를 초래하지 않았습니다. B/F/TAF 단회 투여와 비교하여, LDV/SOF+B/F/TAF는 TFV AUCtau가 67%, TFV Cmax가 43% 및 AUCtau가 81% 증가하여 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았습니다. TFV 노출은 TDF 함유 ARV 요법과 비교하여 현저히 낮았습니다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				⑦ LDV/SOF 또는 B/F/TAF를 병용투여할 경우에는 이러한 제제의 용량을 조절하지 않아도 됩니다. ⑦ LDV/SOF 및 B/F/TAF는 단독 또는 병용투여 시 내성이 우수했습니다. 이 연구시험 동안 사망, SAE, 3 등급 또는 4등급 AE, 시험약물의 조기 중단을 초래한 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다.
[GS-US-380-1999] 건강한 시험대상자를 대상으로 GS-9883/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 및 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르 간 약동학적 약물 간 상호작용 가능성을 평가하는 1상, 반복 투여 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -치료군 A 30명 -치료군 B 30명 -치료군 C 30명	치료A: B/F/TAF 50/200/25 10일, qd 치료B: B/F/TAF 55/200/25 + SOF/VEL/VOX 400/100/100 + VOX 100 병용 10일, qd 치료C: SOV/VEL/VOX 400/100/100 + VOX 100 10일, qd	-약동학 -안전성	⑦ 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르와 병용투여되었을 때 또는 단독 투여되었을 때 BIC, FTC, TAF 및 TFV에 대한 혈장 PK 매개변수 및 통계적 비교 사항은 아래의 표에 나와 있습니다. BIC 및 FTC의 혈장 노출은 SOF/VEL/VOX+VOX와 병용투여된 B/F/TAF와 단독 투여된 B/F/TAF 간 유사했으며 시험 치료와 대조 치료 간 BIC 및 FTC AUCtau, Cmax 및 Ctau를 비교하는 GLSM 비율에 대한 90% CI는 규정된 DDI 경계 부족의 70% - 143%에 속했습니다. ⑦ B/F/TAF 단독 투여에 비해 SOF/VEL/VOX+VOX와 병용투여한 결과 TAF AUCtau, AUClast 및 Cmax가 더 높았으며 (각각 57.3%, 58.0%, 28.1% 더 높음) TFV AUCtau, Cmax 및 Ctau가 더 높았습니다 (각각 67.4%, 51.4%, 73.6% 더 높음). 그러나 이러한 변화는 이 연구에서 TAF 노출이 E/C/F/TAF 및 F/TAF 임상 개발 프로그램에 설정된 안전하고 효과적인 넓은 TAF 노출 범위에 포함되었고 이 연구에서 TFV 노출은 TDF 함유 치료 후 관찰된 것보다 현저하게 낮았기 때문에 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았습니다. ⑦ B/F/TAF 또는 SOF/VEL/VOX+VOX가 10일간 1일 1회 단독 투여 혹은 병용투여되었을 때 BIC, FTC, TAF, TFV, SOF, 그 대사물 (GS-566500과 GS-331007), VEL 또는 VOX의 혈장 PK에는 임상적으로 관련된 차이가 없었습니다. B/F/TAF 또는 SOF/VEL/VOX를 병용투여할 경우에는 이러한 제제의 용량을 조절하지 않아도 됩니다. ⑦ B/F/TAF 또는 SOF/VEL/VOX+VOX를 10일간 1일 1회 단독 투여 또는 병용투여 시 내성이 우수했습니다. 이 연구 동안 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE, 시험약물의 조기 중단을 초래한 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[GS-US-380-3908] 건강한 시험대상자를 대상으로 GS-9883/F/TAF가 메트포르민 약동학에 미치는 영향을 평가하는 1상, 맹검, 위약 대조군, 2기간 교차 약물 상호작용 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -BA 11명 -AB 10명	치료A: 메트포르민 850 qd (D5~17), 500 bid (D6~8, D18~20), 500 qd (D9, D21) 치료B: B/F/TAF 50/200/25 qd (D1~9, D13~21) + 메트포르민 850 qd (D5~17), 500 bid(D6~8, D18~20), 500 qd(D9, D21)	-약동학 -내약성	㉮ 메트포르민 혈장 Cmax는 DDI 부족 경계인 *70% - 143%*에 포함되었습니다. 그러나 **메트포르민 혈장 AUCtau**는 위약 병용투여와 비교하여 B/F/TAF와 병용투여되었을 때 **39% 증가**했습니다 (%GLSM 비율 [90% CI]: 139.48% [131.37%, 148.09%]). 2개의 치료 간 혈장 중간값 t1/2은 유사했으며 위약 병용투여와 비교하여 혈장 CLss/F은 B/F/TAF 병용투여 시 약 29% 감소했습니다. ㉯ B/F/TAF와 병용투여되었을 때 전혈 메트포르민 노출 (AUCtau)을 평가한 결과 혈장에서 관찰된 변화보다 위약 병용투여에서 소량 증가하였습니다 (%GLSM 비율 [90% CI]: 134.71% [129.54%, 140.09%]). 위약 병용투여와 비교하여 메트포르민 CLR은 B/F/TAF와 병용투여 되었을 때 약 31% 감소했습니다. 투여 간격 (fe12) 동안 소변 내 무변 상태의 메트포르민으로 회복된 용량 분율은 병용투여된 치료 간 유사했습니다. ㉰ 메트포르민은 소변 내 무변 상태로 배출되며 간 대사 또는 담즙 배설을 거치지 않습니다. 따라서 CLR은 총 메트포르민 청소율을 나타냅니다. ㉱ 이와 같이 이러한 데이터에 따르면 B/F/TAF와 병용투여 시 혈장 메트포르민 노출 (AUCtau)이 메트포르민의 소실에 미치는 영향 때문에 증가한 것으로 관찰되었고 메트포르민 흡수는 B/F/TAF에 의해 영향을 받지 않았습니다. ㉲ 메트포르민 CLR (520.9 mL/min)은 CLcr (mGFR; 138.6 mL/min)보다 더 높았으며 알려져 있는 메트포르민의 일차 소실 경로로 신세뇨관 분비와 일치합니다. 메트포르민 CLR과 mGFR 간 차이로 추정되는 세뇨관 분비에 의한 신장 청소율 (SrCLR)은 위약 병용투여에 비해 B/F/TAF와 병용투여되었을 때 약 39% 감소하였는데 이는 메트포르민 CLR의 감소 원인이 BIC에 의한 유기양이온 수송체 2 (OCT2) 및/또는 다약제 및 독소배출단백질 1 (MATE1)의 알려진 억제와 일치하는 신장 분비의 억제일 가능성이 높았습니다. ㉳ 전체 PK와 PD 데이터는 위약과 비교하여 메트포르민과 B/F/TAF의 병용투여 후 메트포르민 혈장 노출 (AUCtau)이 39% 증가한 결과 메트포르민이 당수치를 감소했거나 활성 GLP-1과 젖

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				산염 농도를 증가한 정도에서 임상적으로 유의미한 변화가 발생하지 않았습니다. ㉮ 메트포르민 혈장 노출은 위약과 비교하여 B/F/TAF와 병용투여 후 약 39% 증가했는데 BIC에 의한 신장 수송체 OCT2 및/또는 MATE1의 억제가 원인일 가능성이 높았습니다. ㉯ 그러나 포도당 감소, OGTT 후 활성 GLP-1과 젖산염 증가와 같은 B/F/TAF를 포함하는 메트포르민의 PD 특성은 위약에 비해 B/F/TAF 병용투여의 영향을 받지 않았습니다. ㉰ 메트포르민과 위약의 병용투여와 비교하여 메트포르민과 B/F/TAF의 병용투여 후 관찰된 PD가 미치는 영향에 차이가 없다는 점은 혈장 PK 노출의 변화가 임상적으로 유의미하지 않다는 결론을 뒷받침합니다. ㉱ 메트포르민과 B/F/TAF의 병용투여는 일반적으로 안전하였으며 이 건강한 시험대상자 연구에서 내성이 우수했습니다. 이 연구 중 사망, SAE 또는 임신은 보고되지 않았습니다. ㉲ 위약과 메트포르민을 함께 투여받는 동안 한 명의 시험대상자가 신장결석증의 3등급 AE로 인해 시험 약물을 중단하였는데 시험자는 이를 시험 약물과 관련이 있는 것으로 간주하지 않았습니다.
[GS-US-380-3909] 제산제 및 무기질 보충제가 GS-9883 약동학에 미치는 영향을 평가하는 1상, 개방표지, 복수 코호트, 다기관, 고정 시퀀스, 약물 상호작용 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -코호트1 14명 -코호트2 14명 -코호트3 14명	코호트1: 공복 코호트2: 2시간 후 다른약 코호트3: 식사 동시투여 (D1) B/F/TAF 50/200/25, 공복 (D9) B/F/TAF 50/200/25 + 제산제 경구혼탁액 (D17) B/F/TAF 50/200/25 + 탄산칼슘정제(1200mg) (D25) B/F/TAF 50/200/25 + 푸마르산철정제(324mg)	-약동학 -내약성	㉮ 코호트 1의 결과에 따르면 B/F/TAF 단독 투여에 비해 공복 조건 하에서 B/F/TAF와 최대 강도 제산제, 탄산칼슘 또는 푸마르산철의 동시 투여 후 BIC 노출이 감소했습니다. ㉯ 최대 강도의 **마그네슘과 알루미늄** 이온을 함유하는 최대 강도 제산제의 동시 투여 시 BIC 노출의 최대 감소(AUCinf) (공복 조건 하에서 B/F/TAF 단독 투여에 비해 약 79% 더 낮음)가 관찰되었습니다. ㉰ 공복 조건 하에서 **탄산칼슘 또는 푸마르산철**과 동시 투여한 결과 BIC 노출은 공복 조건 하에서 B/F/TAF 단독 투여에 비해 각각 약 33%와 63% 감소했습니다. ㉱ 코호트 2의 결과에 따르면 최대 강도 제산제가 BIC 노출에 미치는 영향은 2시간의 시차적 투여에 의해 감소되었습니다. ㉲ 최대 강도 제산제의 투여 2시간 전 또는 후 공복 조건 하에서 BIC를 투여한 결과 BIC 노출 (AUCinf)은 공복 조건

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				하에서 B/F/TAF 단독 투여에 비해 각각 약 13%와 52% 감소했습니다. ㉮ 코호트 3의 결과에 따르면 BIC 노출(AUCinf)은 공복 조건 하에서 B/F/TAF 단독 투여에 비해 중지방식 식사 후 B/F/TAF와 탄산칼슘 또는 푸마르산철과 동시 투여 후 영향을 받지 않았습니다. ㉮ 중지방식 식사 후 B/F/TAF와 최대 강도 제산제를 동시 투여한 결과 공복 조건 하에서 B/F/TAF 단독 투여에 비해 BIC 노출 (AUCinf)이 약 47% 감소했습니다. ㉮ 최대 강도 제산제가 BIC 노출에 미치는 예상되는 킬레이트 영향은 2시간의 시차적 투여에 의해 감소되었습니다. ㉮ 식사와 함께 B/F/TAF를 투여한 결과 금속 양이온이 BIC 노출에 미치는 예상되는 킬레팅 영향이 감소되었습니다. ㉮ B/F/TAF의 단독 단회 투여 또는 최대 강도 제산제, 탄산칼슘 또는 푸마르산철과 병용투여시 내성이 우수했습니다. 연구 중에 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE 또는 임신이 보고되지 않았습니다. 한 명의 시험대상자는 2등급 AE인 두드러기로 인해 시험 약물을 중단하였는데 이 AE는 B/F/TAF 단독 투여 후 제1일에 시작하였으며 시험자에 의해 시험 약물과 관련된 것으로 간주되었습니다. 시험자는 디펜히드라민으로 치료받았으며 이 사건은 제7일에 해소되었습니다. 치료 후 임상검사 이상은 특기되지 않았습니다.
[GS-US-380-4270] 미다졸람에 대한 빅테그라비르의 약물 상호작용 가능성을 평가하는 1상, 개방표지, 고정 시퀀스 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -14명(A->B->C)	치료A(D1): MDZ(미다졸람) 2mg, 식사조건 치료B(D3-11): B/F/TAF 50/200/25mg, 식사조건 qd 치료C(D12): B/F/TAF 투여 5시간 후 MDZ 2mg, 식사조건	-약동학 -내약성	㉮ 항정 상태 B/F/TAF의 단독 투여 또는 병용투여 후 **미다졸람** 혈장 노출은 유사했습니다. 단독 투여되었을 때와 비교하면 항정 상태 B/F/TAF와 함께 투여되었을 때 미다졸람 혈장 AUCinf, AUClast 및 Cmax GLSM 비율과 90% CI는 사전 정의된 비효과 경계의 *70% - 143%*에 모두 포함되었습니다 (%GLSM 비율 [90%CI]: 각각 114.52 [99.79, 131.42], 115.47 [99.67, 133.78], 103.44 [87.23, 122.68]). ㉮ 단독 투여되었을 때와 비교하면 항정 상태 B/F/TAF와 함께 투여되었을 때 미다졸람(MDZ)의 혈장 t1/2도 유사했습니다 (중간값[Q1, Q3] t1/2: 각각 4.46 [2.70, 5.31]h, 4.73 [2.91, 5.13]h). ㉮ MDZ는 단독 투여되었을 때에 비해

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				항정 상태 B/F/TAF와 함께 투여되었을 때 MDZ 노출에서 임상적으로 관련된 차이가 관찰되지 않았는데 이는 BIC가 CYP3A의 유도제 또는 억제제가 아니라는 점을 확인합니다. ⓟ 항정 상태 B/F/TAF+MDZ (시험)과 MDZ 단독 (대조) 간 MDZ의 일차 PK 매개변수 (AUCinf, AUClast, 및 Cmax)를 통계적으로 비교한 결과 GLSM 비율 및 90% CI는 사전 정의된 비효과 경계인 *70% - 143%*에 포함되었습니다. MDZ 단독 투여에 비해 MDZ와 B/F/TAF의 병용투여 후 MDZ 노출에 임상적으로 관련된 차이는 관찰되지 않았는데 이는 BIC가 CYP3A의 유도제 또는 억제제가 아니라는 점을 확인합니다. ⓟ B/F/TAF 및 단독 투여된 MDZ와 이들의 병용투여는 일반적으로 안전하였으며 이 건강한 시험대상자 연구에서 내성이 우수했습니다. 조기 시험 약물 중단을 초래한 AE, 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE 또는 임신은 시험 중에 보고되지 않았습니다.
PK/PD				
[GS-US-141-1480] 건강한 시험대상자를 대상으로 하여 GS-9883이 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하는 1상, 부분 맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군 연구				
1상	-건강한 성인 남녀(18~45세) -48명 -6명이 시퀀스별로 ABCD, BDAC, CADB, DCBA, BCAD, CDBA, ABDC, DACB	A: BIC 75mg 단회 B: BIC 300mg C: 위약 D: 양성대조 (목시플록사신 400mg 단회)	-약동학 -약력학 -내약성	약동학 결과: ⓟ 전체적으로 식사 조건 하에서 Tmax 중간값을 포함하여 혈장 농도 프로파일은 2개의 BIC 투여량 수준 사이에서 유사했으며 300 mg 투여 후 BIC 노출은 75 mg 투여 후보다 예상대로 더 높았습니다. ⓟ 식사 조건 하에서 BIC 300 mg은 BIC 75 mg에 비해 대략적으로 3.4배 더 높은 BIC AUCinf (581,283.3 vs 171,732.1 h*ng/mL) 및 Cmax (24,681.3 vs 7279.6 ng/mL)가 관찰되었습니다. T1/2는 개인 간 가변성이 낮을 때 2개의 투여량 사이에서 유사했습니다 (대략적으로 18h의 중간값). ⓟ PK parameter는 과거 데이터(연구 GS-US-141-1485) 와 일치했습니다. ⓟ 투여량이 75 mg에서 300 mg (4배)으로 증가하였을 때 BIC 노출은 식사 조건 하에서 투여량에 비례할 때보다 약간 적었습니다. 투여량이 표준화된 Cmax 및 AUCinf에 대한 GLSM 비율은 약 86%였습니다 (75 mg 투여량을 기준으로 사용). 약력학 결과:

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				ㆍ **분석 민감도**: 목시플록사신 400 mg 단회 투여에 대한 ΔΔQTcF를 평가하여 분석 민김도를 입증하였습니다. 이 분석에서, 양성 대조군과 위약 간 평균 차이에 대한 양측 96.67% CI 하한은 투여 후 2개 시점 (2.5시간, 4시간)에서 5 msec보다 컸으므로 이것에 의하여 분석 민감도를 설정하였습니다. ㆍ 비열등성 분석: 일차 평가변수 분석의 경우, 투여 후 모든 시점에서 BIC와 위약 투여의 치료 또는 과잉치료 투여량 사이의 평균 차이에 대한 양측 90% CI의 상한이 10 msec 이하였으므로 BIC는 QTcF 연장 효과가 없는 것으로 결론지어졌습니다. ㆍ QTcB, QTcN, QTcI의 투여 전 기준선의 변화를 평가하는 이차 평가변수의 분석 결과는 일차 평가변수 분석의 경우와 일치했습니다. ㆍ 범주 분석: 투여 후 평가에서 절대 QTc 간격이 > 480 msec이거나 모든 치료 후 투여 전 기준선 대비 QTc 변화가 > 60 msec인 시험대상자는 없었습니다. 절대 QTcB 간격이 450 msec인 시험자는 두 명이었으며 BIC의 치료 투여량 (75 mg) 또는 권장투여량 이상 (300 mg)의 BIC를 투여한 후 투여 전 기준선 대비 QTcB 변화가 > 30 msec인 시험대상자는 3명이었습니다. 결론: ㆍ 식사 조건 하에서 BIC 300 mg 투여량은 BIC 75 mg 투여량에 비해 대략적으로 3.4배 더 높은 BIC AUCinf (581,283.3 vs 171,732.1 h*ng/mL) 및 Cmax (24,681.3 vs 7279.6 ng/mL)가 관찰되었습니다. 투여량이 표준화된 Cmax 및 AUCinf에 대한 GLSM 비율은 약 86%였습니다 (75 mg 투여량을 기준으로 사용). ㆍ T1/2는 개인 간 가변성이 낮을 때 2개의 투여량 사이에서 유사했습니다 (대략적으로 18 h의 중간값). PK 매개변수는 과거 데이터와 일치했습니다. ㆍ 400 mg의 목시플록사신 투여 시 예상된 QTc 증가로 분석 민감도가 증명되었습니다. 건강한 성인을 대상으로 75 mg 및 300 mg의 투여량으로 투여된 BIC는 QTc 간격을 변화시키지 않았습니다. 따라서, 이 연구는 의약품 국제 조화 회의 (ICH) 지침에서 정의한 음성의 철저한 QT 연구입니다. ㆍ ΔΔQTcF와 BIC 혈장 농도 간 약리학적으로 유의미한 관련성은 없었습니다. ㆍ 건강한 시험대상자를 대상으로 치료

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				용량 (75 mg)과 초과 치료 용량 (300 mg)으로 단회 투여된 BIC는 대체적으로 내약성이 우수했습니다. 이 연구 동안 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE, 시험약물의 조기 중단을 초래한 AE는 보고되지 않았습니다.
[GS-US-141-1487] GS-9883이 사구체 여과율의 표지자에 의한 평가로서 신장 기능에 미치는 영향을 평가하는 무작위, 맹검, 위약 대조 1상 연구				
1상	-건강한 성인 남녀 (18~45세) -(-D1~D21) 이오헥솔 단독 투여하고 7일과 14일에 연구치료와 공동 투여	A: BIC 75mg qd, 14일 투여 B: 위약 qd, 14일 투여	-약동학 -내약성	㉮ 모든 연구 일에 두 치료군 모두에서 aGFR, eGFRCG 또는 mGFR의 기저치와의 차이는 관찰되지 않았습니다. 모든 연구 일에 BIC와 위약 그룹간에 aGFR 또는 eGFRCG의 차이는 관찰되지 않았습니다. ㉯ 제14일 또는 제21일에 치료군간에 mGFR의 차이는 관찰되지 않았습니다. 제7일차 치료군 간의 mGFR의 차이는 aGFR, eGFRCG 및 mGFR에 대해 관찰된 전반적인 결과와 일치하지 않았기 때문에 무작위 변동 및/또는 다중 비교 때문인 것으로 보입니다. 결론: ㉮ BIC 75 mg을 1일 1회 14일간 투여한 후 이오헥솔 청소율로 측정한 aGFR의 변화가 없으므로 BIC치료는 사구체 여과의 변화를 가져오지 않았습니다. ㉯ BIC 치료는 내약성이 우수했습니다. 이 연구에서는 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE, 시험 약물의 조기 중단을 초래하는 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다. 이상 반응은 일반적으로 경미하였으며 실험 값, 활력 징후 또는 심전도에서 임상적으로 관련된 변화는 발생하지 않았습니다.
[GS-US-141-1219] 이중-1b 제제에 대한 체외 용해 프로필 요약 무작위 배정 감염된 시험대상자에게 투여되는 GS-9883 단독요법의 안전성과 약동학, 항바이러스 활성에 대한 Ib상 무작위배정, 이중맹검, 코호트 위약 대조군 연구				
1상	-ARV 치료 경험 있고 INSTI 경험 없는 HIV-1 감염 성인 남녀 -20명(코호트당 5명)	10일 동안 단일요법으로 qd 투여 BIC 5, 25, 50, 100mg, 위약	-유효성 -안전성	**유효성:** ㉮ 바이러스 억제 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL)는 BIC 50 mg 군에서 1명 (25.0%), BIC 100 mg 군에서 2명 (50%)에 의해 제17일차까지 언제든지 달성되었습니다. ㉯ 기준선에서 HIV-1 RNA에서 일차 통합효소 가닥 전달 억제제 내성 (INSTI-R) 치환이 없었으며 모든 분리주는 BIC에 완전히 감염되었습니다. 어떤 시험대상자에게도 일차 INSTI-R 대체 물질이 발전하지 않았습니다. 약동학/약력학 결과: ㉮ 단회 용량 투여 후, BIC는 급속한 흡수를 보였고 4개 BIC 치료군 (5, 25, 50 및 100 mg)에 대해 투여한 지 1시

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				간 및 1.83시간 사이의 중간값 Tmax를 보였습니다. ㉮ 평균 BIC AUC0-24 및 Cmax는 100 mg 용량에서 용량 비례성이 감소하면서 5-50 mg 투여량의 단일 용량 투여 후에 대략 용량이 비례하였습니다. ㉮ 억제 지수는 제11일차의 전처리 농도(Ctau)를 95% 억제 결과 농도(**paIC95, 162 ng/mL**)를 유발하는 시험관 내 단백질 조절 농도로 나누어 평가하였습니다. ㉮ 1일 1회 25, 50 및 100 mg의 BIC 투여량은 각각 4.9, 13.4 및 25.9의 95% (paIQ95) 값의 중간 단백질 조절 억제 지수를 산출하였습니다. ㉮ 증가된 BIC 노출은 혈장 HIV-1 RNA의 기준선에서 제11일차의 감소와 관련이 있었습니다. ㉮ 최대 항바이러스/약력학 효과 (Emax) 모델에 대한 농도에 의해 입증된 생체 내 **50% 유효 억제 농도는 IQ에 대해 0.87 및 AUCtau에 대해 6847ng*h/mL**이었습니다. ㉮ Emax 모델을 사용하여 정상 상태 Ctau 및 AUCtau는 모두 기저 상태에서 혈장 바이러스 부하 감소를 예측합니다. ㉮ PK/PD 분석에 따르면, 75 mg 용량의 단일 약제 BIC와 관련된 노출은 약 20의 예상 paIQ95 로 최대 바이러스 반응에 근접할 것으로 예상되며, 목표 농도인 162ng/mL (paIC95) 이상으로 상당한 범위를 제공합니다. ㉮ BIC는 5-100 mg의 BIC 용량을 증가시키면서 혈장 HIV-1 RNA에서 DAVG11의 증가된 감소에 의해 입증된 바와 같이, 10일간의 치료를 통해 바이러스 부하의 용량 의존적 감소를 입증했습니다. ㉮ 모든 HIV-1 균주는 기준선과 제11일차에 BIC에 완전히 감염되었습니다. 이 연구에서 BIC에 대한 주요 INSTI-R 치환 또는 표현형 내성은 발견되지 않았습니다. ㉮ 증가된 BIC 노출은 제11일차에 혈장 HIV-1 RNA가 저치에서 감소한 것과 상관 관계가 있었습니다. PK/PD 분석은 후기 임상 연구를 위한 임상적 유효 용량으로 50-100 mg 사이의 용량 선택을 지지했습니다. ㉮ BIC는 내약성이 우수했습니다. 이 연구에서는 사망, SAE, 3등급 또는 4등급 AE, 시험 약물의 조기 중단을 초래하는 AE 또는 임신은 보고되지 않았습니다. BIC의 안전성 프로파일은 반복 투여로 투여될 때 증가하는 BIC의 양

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				과 다르지 않았습니다. ◷ 10일 동안 1일 1회 25, 50 및 100 mg의 BIC 투여량은 각각 4.9, 13.4 및 25.9의 중앙값 paIQ95를 산출하였습니다.

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

· BIC의 약동학 프로파일

건강한 시험대상자에서 BIC의 약동학

- BIC 5 – 600 mg의 단회 투여 후 BIC 플라스마 PK 매개변수를 제시합니다. BIC AUC 및 Cmax는 25 – 100 mg 투여량 범위에 대략적으로 비례하며, 고용량에서는 투여량 비례성이 감소했습니다. 중앙값 Tmax는 5 – 600 mg의 투여량 범위에서 투여 후 1.25 – 3.5 시간이었습니다. 중앙값 t1/2은 16.7 – 18.9 시간으로, 1일 1회 투여를 보조했습니다.
- BIC 5 – 300 mg의 다회 투여 후 BIC 혈장 PK 매개변수를 나타냅니다. 정상 상태에서의 PK 프로파일은 중앙값 Tmax가 1.5 – 4시간 단회 투여한 후의 것과 유사합니다. 정상 상태에서의 축적 비는 약 154.0% – 182.2로 BIC t1/2과 일치합니다.

HIV 감염 환자에서 BIC의 약동학

HIV에 감염된 시험대상자에게 BIC 5, 25, 50 및 100 mg의 다중 투여량을 투여 후 정상 상태에서 BIC 혈장 PK 매개변수를 나타냅니다. BIC AUCtau 및 Cmax는 용량에 비례하였습니다. 중앙값 BIC Tmax 는 투여 후 1.25 – 2.74에 달성되었습니다. 중앙값 BIC **t1/2은 15.9 – 20.9시간**이었고 1일 1회 투여량을 지지했습니다.

· ADME (임상) 요약

1. 흡수

BIC, TAF 그리고 FTC의 PK 특성을 HIV 감염 시험대상자와 건강한 시험대상자에서 평가했음.

- 식사를 하거나 하지 않고 B/F/TAF를 경구 투여한 후, BIC, TAF 그리고 FTC는 투여 후 2.0에서 4.0시간, 0.5에서 2.0시간 그리고 1.5에서 2.0시간까지 각각 관찰된 피크 혈장 농도 중간값 (Tmax)으로 빠르게 흡수되었음.
- HIV 감염 시험대상자와 건강한 시험대상자 간에 BIC, TAF 그리고 FTC 노출 (AUCtau, Cmax 및/또는 Ctau)에서 임상적으로 유의미한 차이는 없었음. BIC 노출은 25에서 100 mg 투여량 범위에서 투여량과 비례하며, TAF 노출은 8에서 125 mg의 투여량 범위에서 투여량에 비례하고 그리고 FTC 노출은 25에서 200 mg의 투여량 범위에서 투여량에 비례합니다.

2. 분포

- BIC는 사람 혈정단백질에 > 99% 결합됨. 건강한 시험대상자에서 [14C]BIC를 단회 경구 투여한 후, [14C]-방사능의 혈액 대 혈장 비율은 범위가 투여 후 120시간까지 0.50에서 0.55 사이였음.
- TAF의 생체 외 혈장단백질 결합은 건강한 시험대상자에서 약 80%였음. 건강한 시험대상자에서 [14C]TAF를 단회 경구 투여한 후, [14C]-방사능의 혈액 대 혈장 비율은 범위가 투여 후 0.25시간에 0.6이었고 투여 후 216시간에 2.4였음.
- FTC의 단백질 결합은 사람혈장에서 < 5%였음. 건강한 시험대상자에서 [14C]FTC를 단회 경구투

여 후, [14C] -방사능의 혈액 vs 혈장 비율은 범위가 투여 후 약 1.0이었음.

3. 대사

- BIC는 효소 CYP3A과 UGT1A1이 BIC 청소율에서 거의 동일한 역할을 하여 이러한 효소에 의해 주로 대사됨. [14C]BIC를 단회 경구투여한 후, 혈장 방사능의 대부분 (67.9%)은 모약물이었음.
  Hydroxy-BIC-황산염 (20.1%)과 BIC-글루쿠로니드 (8.6%)는 사람혈장에서 확인된 주요 대사물이었음.
  배설되지 않는 약물은 비흡수성 약물 및 탈결합 BIC 글루쿠로니드의 조합을 나타내는 대변에서 방사성 투여량의 31-34% 차지함.
  소변의 방사능은 주로 BIC-글루쿠로니드 (투여량의 21%)와 기타 부차 산화 대사물 및 그 접합체로 구성됨.
- TAF는 CES1에 의해 주로 가수분해를 통해 TFV로 빠르게 대사되는 반면, CatA는 PBMC에서 TAF를 TFV로 가수분해하는 주요 효소임. TFV는 세포 뉴클레오티드 키나아제에 의해 활성대사물인 TFV-DP로 추가 인산화됨.
  [14C]-방사능에서 TAF가 처음 몇 시간 동안에 가장 풍부한 종으로 나타났고 이후 기간에는 요산으로 나타남.
- FTC는 유의성 있는 간 대사물이 필요하지 않으며 신배설에 의해 불변약물로 주로 제거됨. FTC는 PBMC에서 세포 내에서 효과적으로 대사되어 활성대사물인 FTC-TP를 형성함.
  건강한 시험대상자에서 [14C]FTC를 경구 단회 투여한 후, FTC는 혈장에 존재하는 주요 종이었음.

4. 소실

- [14C]BIC를 경구 단회 투여한 후, 방사능의 평균 총 회수율은 95.3%로, 소변과 대변에서 각각 약 35.0%와 60.3%로 구성되었음. 혈장 BIC t1/2 중간값은 약 17.26시간이었음.
  대변의 방사능은 주로 불변 BIC(투여량의 31-34%)와 기타 산화 대사물 및 그 접합체로 구성되었음. 변하지 않은 BIC는 흡수되지 않은 약물과 탈결합된 BIC 글루쿠로나이드의 조합을 나타낼 것임.
  소변의 방사능은 주로 BIC-글루쿠로니드(투여량의 21%)와 기타 부차 산화 대사물 및 그 접합체로 구성되어 있음. 변화가 없는 BIC의 신장 청소율은 최소였음(투여량의 1.3%).
  비임상 및 인간 ADME 데이터는 대사물이 BIC의 주요 청소 경로임을 나타냄.
- [14C]TAF의 단일 경구 투여후, 방사능 투여량의 약 84.4%가 회수되었고, 대변으로부터의 투여량의 47.2% 및 소변에서의 투여량의 36.2%가 회수되었음. TAF는 0.51시간의 평균 TAF 혈장 t1/2 및 3.25시간의 중간 TFV Tmax 및 32.37시간의 혈장 t1/2를 갖는 TFV로 신속하게 대사되었음.
  대변과 소변에서 검출된 주요종은 잔틴, 하이포잔틴, 아데닌 (투여량의 2% 미만)과 같은 다른 미량 대사 산물과 함께 TFV였음. 변화가 없는 모체로서 TAF의 신배설은 최소였음 (투여량의 1.4%).
  비임상 및 인간 ADME 데이터는 TAF가 주로 TFV 로의 전환 후 퓨린 이화 경로를 통한 대사를 통해 제거됨을 나타냄.
- [14C]FTC의 단일 경구 투여후, 총 방사능 투여량의 99.6%가 회수되었고, 소변으로부터 투여량의 85.8% 및 대변으로부터 투여량의 13.7%가 회수되었음. 혈장 FTC t1/2 는 약 10.2 시간이었음.
  모체의 소변에서 배설량의 약 65.4%가 배설되며, FTC가 신배설에 의해 주로 변하지 않는 약물로 제거됨을 나타냄.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

· 내인성 인자 요약

BIC, TAF 및 FTC의 PK에 내인성 인자가 미치는 영향은 비 HIV 감염 시험대상자에서 1상 연구에서, B/F/TAF, TAF, 또는 FTC를 받은 HIV 감염 시험대상자를 포함하는 인구 PK 분석에서 공변량으로 평가되었습니다. 평가된 내인성 요인에는 HIV 감염 상태, 신장 및 간 장애, 인구학적 요소가 포함됩니다. BIC, TAF 및 FTC에서 HIV 감염 상태 및 연령, 체중, 성별 및 인종과 같은 인구학적 요인으로 인한 임상적으로 관련된 PK의 차이는 확인되지 않았습니다.

임상 3상 임상 연구에서 정상 신기능을 가진 시험대상자와 비교하여 경도 또는 중등도의 신장애가 있는 HIV 감염 시험대상자에서 TAF 대사 산물, TFV 및 FTC의 임상적으로 유의한 노출 변화는 관찰되지 않았습니다. 따라서 F/TAF를 함유한 제품은 eGFRCG가 30 mL/min 이상인 신장 손상된 HIV 감염자에서 사용하도록 명시되어 있습니다.

BIC의 알려진 ADME 프로파일과 일치하여 심한 신장애는 BIC 노출에 임상적으로 관련된 변화를 초래하지 않았습니다. 신장애가 있는 대상에서 B/F/TAF 사용에 대한 권장사항은 신장애 상태 (예: FTC)에 영향을 받는 구성요소에 대해 가장 일반적인 권장사항으로 안내됩니다.

B/F/TAF는 eGFRCG ≥ 30 mL/min인 시험대상자에게 투여량 조정 없이 투여될 수 있습니다. eGFRCG < 30 mL/min 인 시험대상자에서 B/F/TAF 사용에 관한 자료가 충분하지 않습니다.

TAF의 PK는 경도, 중등도 및 중증 신장애가 있는 비 HIV 감염 시험대상자에서 평가되었습니다. 신장애로 인한 TAF 노출의 임상적으로 관련된 변화는 발생하지 않았습니다. 신장애로 인한 TAF 노출의 임상적으로 관련된 변화는 발생하지 않았습니다. 따라서 F/TAF를 함유한 제품은 투여량 조정 없이 경도 및 중등도의 신장애가 있는 HIV에 감염 시험대상자에서 사용할 수 있습니다.

BIC의 PK는 중등도의 간장애가 있는 비 HIV 감염 시험대상자에서 연구되었습니다. 중등도의 간장애로 인한 BIC 노출의 임상적으로 관련된 변화는 발생하지 않았습니다. 따라서 B/F/TAF는 경미한 정도의 간장애가 있는 시험대상자에서 투여량 조정 없이 투여될 수 있습니다. 중증 간장애가 있는 대상에서 B/F/TAF FDC 사용과 관련하여 이용할 수 있는 데이터가 충분하지 않습니다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

BIC, TAF 및 FTC의 PK에 대한 외인자의 영향을 1상 음식물 효과 및 DDI 연구와 모델링 및 시뮬레이션 분석에서 평가했습니다.

B/F/TAF를 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여해도 그 성분의 PK가 임상적으로 의미있는 변화를 일으키지는 않습니다; 따라서 BIC+F/TAF와 B/F/TAF는 제 2상 및 제 3상 임상 연구에서 음식물과 상관없이 투여되었습니다. 누적된 안전성, 유효성, PK 및 PK/PD 데이터는 음식물 섭취에 관계없이 B/F/TAF의 투여하는 것을 뒷받침합니다.

BIC는 UGT1A1 및 CYP3A의 기질입니다. CYP3A와 UGT1A1의 강력한 저해는 BIC 노출의 실질적인 증가를 가져오고, BIC와 CYP3A 및 UGT1A1의 강력한 이중 억제제의 병용은 권장하지 않습니다.

TAF는 P-gp 및 BCRP의 기질이며, B-F/TAF와 P-gp 및/또는 BCRP의 강력한 억제제를 병용투여하면 TAF의 혈장 농도가 증가하지만, 이러한 증가는 B/F/TAF 투여 후 TAF에 대한 안전성 자료를 근거로 한 노출에서 임상적으로 관련이 있는 변화는 아닙니다.

CYP3A, UGT1A1 및/또는 P-gp의 강력한 유도제인 약물은 BIC 및 TAF의 혈장 노출을 낮추고 B/F/TAF의 치료 효과를 감소시킬 수 있습니다; 강력한 유도제와 병용투여하는 것은 권장되지 않습니

다.
공복 조건에서 다가 양이온(예: 마그네슘, 알루미늄, 칼슘, 철)을 함유한 약물 또는 경구 보충제와 함께 B/F/TAF를 병용투여하면 BIC와 이들 양이온의 킬레이트화로 인한 BIC 노출이 감소합니다. 다제 양이온을 함유한 약물 (예: 제산제) 또는 경구 보충제의 투여는 B/F/TAF의 공복 투여와 적어도 2시간이상 간격을 두어야 합니다. 또는 이러한 약물 또는 구강 보충제는 B/F/TAF와 동시에 음식과 함께 복용할 수 있습니다.
BIC, TAF 및 FTC는 주요 인체 약물대사 효소 및 전달물질의 임상적으로 적절한 억제제 또는 유도 물질이 아닙니다. 따라서 B/F/TAF가 OCT2/MATE1 기질 메트포르민을 포함해 인체 약물 대사 효소 또는 약물 전달체를 통해 DDI의 요인이 될 가능성은 낮습니다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

집단 PK 모델링은 비선형 혼합 효과 모델링 (NONMEM)을 사용하여 B/F/TAF를 받는 HIV 감염 시험 대상자에서 공변량의 확인을 포함하는 BIC 및 TAF에 대한 혈장 PK를 기술하는 집단 PK 모델을 확립하기 위해 수행되었다.

BIC
공변량 분석에 따르면 중량이 CL/F, V중량 및 HIV 감염이 c/F에, 그리고 PPI 사용이 ka에 작지만 통계적으로 유의미한 영향을 미쳤습니다. 시험된 다른 공변량 (연령, 성별, 인종, CLcr, BMI, 이전 HIV 치료 경험, HBV 또는 HCV 공동 감염 상태, 공복 vs 식사 투여 상태 및 H2RA 사용)은 BIC 모집단 PK에 유의미한 것으로 규명되었습니다.
아래 그림은 BIC 노출에 대한 통계적으로 유의미한 공변량의 감수성 분석을 나타냅니다. 이 분석은 중량, HIV 감염 상태 및 PPI 사용 (개별 또는 결합)이 항정 상태 노출에 미치는 영향이 미미하다는 것을 입증합니다 (AUCtau, Cmax, Ctau에서 < 22%).

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
핵심 임상시험(3상)				
[GS-US-380-1489] HIV-1 감염, 항레트로바이러스제 초치료 성인을 대상으로 한 GS-9883/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(BIC/FTC/TAF FDC) vs 돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘(DTG/ABC/3TC FDC)의 안전성 및 유효성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중맹검 시험				
[GS-US-380-1490] HIV-1 감염, 항레트로바이러스제 초치료 성인을 대상으로 한 GS-9883/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(BIC/FTC/TAF FDC) vs 돌루테그라비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(ABC+FTC/TAF)의 안전성 및 유효성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중맹검 시험				
3상	HIV-1 초치료 성인 남녀 -B/F/TAF 634명 (314+320) -DTG/ABC/3TC 315명 -DTG+TAF/FTC 325명	이중맹검 무작위배정 [1489] -B(50mg)/F/TAF 314명 -DTG/ABC/3TC 315명 [1490] -B(50mg)/F/TAF 320명 -DTG+TAF/FTC 325명	1차 -48주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율 (비열등성 마진 12%) 2차 -유효성: 48주	유효성:

<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>제48주, 96주 및 144주까지 2개 치료군의 유효성, 안전성, 내약성 평가</td><td>HIV-1 RNA<20 c/mL 대상자 비율
-안전성, 내약성
-골 안전성</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>통합 B/F/TAF (634명)</th><th>DTG/ABC/3TC (315명)</th><th>DTG+TAF/FTC (325명)</th></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>90.9%</td><td>93.0%</td><td>92.9%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>-2.1% (-5.9~1.6)</td><td>-1.9% (-5.6~1.8)</td></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA < 20 copies/mL</td><td>84.9%</td><td>87.3%</td><td>87.1%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>-2.2% (-6.8~2.4)</td><td>-1.6% (-6.2~3.0)</td></tr>
</table>
-치료군간 차이의 양쪽 95% CI 하한이 미리 명시된 -12% 한계보다 컸으므로, B/F/TAF는 ABC/DTG/3TC (백분율 차이 [95% CI]: −2.1% [−5.9%~1.6%]) 및 DTG+F/TAF(백분율 차이 [95% CI]: −1.9% [−5.6%~1.8%]) 모두에 대비해 비열등한 것으로 확인되었다.
-통합 하위군 분석에서 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 시험대상자 백분율은 분석된 각각의 하위군(연령, 성별, 인종, 베이스라인 HIV-1 RNA, 베이스라인 CD4 세포수, 지역, 약물순응도)에 대해 치료군간 유사했다.

안전성:
안전하고 내약성이 우수. 흔한 AE는 일반적으로 시험대상자 모집단 및 FTC 및 TAF 포함 요법이나 ABC/DTG/3TC의 알려진 안전성 프로필에 대하여 예상된 사례와 일치
-고관절 또는 척추 BMD의 기준선 대비 임상적으로 관련한 변화는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았음
-B/F/TAF를 투여받은 시험대상자는 ABC/DTG/3TC를 투여받은 시험대상자와 유사한 혈청 크레아티닌의 증가와 eGFR의 감소를 보임. 신장 안전성 프로필은 치료군 간 일반적으로 유사(참고: 선정기준은 eGFRCG이 ≥ 30mL/min였음)

약물동태학:
BIC 최저 농도 (Ctau)는 야생형 HIV-1 바이러스에 대해 단백질 조절 95% 유효
</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>농도 (paEC95)보다 더 컸으며, FTC 및 TAF 노출은 제품을 포함한 승인된 FTC/TAF에서 확보한 과거 데이터와 일치했음.
B/F/TAF 투여 후 BIC의 평균 (%CV) Ctau는 2311.7 (40.7) ng/mL인데 비해 야생형 HIV-1 바이러스에 대해서는 162ng/mL였음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[GS-US-380-1844] DTG+ ABC/3TC 또는 ABC/DTG/3TC에서 B/F/TAF로 전환 vs ABC/DTG/3TC FDC로서 DTG 및 ABC/3TC를 지속하는 것에 대한 안전성 및 유효성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중맹검 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>HIV-1 감염된 바이러스 억제상태의 성인 남녀
-BIC/FTC/TAF FDC로 전환 282명
-DTG/ABC/3TC FDC로 유지 281명</td><td>3개월 이상 DTG+ ABC/3TC 또는 DTC/ABC/3TC FDC의 안정적인 요법에서 바이러스 억제된 대상자
-B/F/TAF로 전환 282명
-DTG/ABC/3TC로 유지 281명</td><td>1차
-48주 HIV-1 RNA≥50 c/mL 대상자 비율 (비열등성 마진 4%)

2차
-유효성: 48주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율 (마진 -10%)
-안전성, 내약성
-골 안전성</td><td>유효성:
<table><tr><th></th><th>B/F/TAF (282명)</th><th>DTG/ABC/3TC (281명)</th></tr><tr><td>HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL</td><td>1.1% (3명)</td><td>0.4% (1명)</td></tr><tr><td></td><td></td><td>0.7% (-1.0~2.8)</td></tr><tr><td>HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>93.6%</td><td>95.0%</td></tr><tr><td></td><td></td><td>-1.4% (-5.5~2.6)</td></tr></table>-B/F/TAF로 전환한 결과 바이러스 실패율이 낮아지고 바이러스 억제 비율이 높게 유지됨. 미국 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘으로 확인된 대로 제48주에 HIV-1 RNA가 ≥50 copies/mL인 FAS 내 시험대상자의 백분율은 치료군 (B/F/TAF – ABC/DTG/3TC) 간 차이의 양측 95% CI 상한이 사전 지정된 4% 한계 미만이었으므로, B/F/TAF로의 전환은 ABC/DTG/3TC 요법 유지보다 비열등한 것으로 확인됨.
-미국 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘으로 확인된 대로 제48주에 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL인 FAS 내 시험대상자의 백분율은 치료군 (B/F/TAF – ABC/DTG/3TC) 간 차이에 대한 양측 95% CI 하한이 사전 지정된 한계 -10%보다 더 컸기 때문에, B/F/TAF로의 전환은 ABC/DTG/3TC 치료를 유지하는 것보다 비열등한 것으로 확인됨.
치료 시작 이후에 시험 약물에 대한 내성이 발생한 시험대상자는 없었음.
안전성:
B/F/TAF는 안전하고 내약성이 우수했음. 흔한 AE는 전반적으로 시험대상자 모집단 및 시험 약물의 알려진 안전성 프로필에 대하여 예상된 AE와 일치했음.
㉮ 고관절 또는 척추 BMD의 기준선 대비 임상적으로 관련한 변화는 어떤 치료군에서도 관찰되지 않았음.
㉯ B/F/TAF군 시험대상자 중 근위 세뇨관증 (판코니 증후군 포함)을 경험했</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>거나 신장 및 비뇨기 장애 또는 연구 관련 AE로 인해 시험 약물을 중단한 시험대상자는 없었음.

약물동태학:
빅테그라비르 최저 농도 (Ctau)는 야생형 HIV-1 바이러스에 대해 paEC95보다 더 컸으며, FTC 및 TAF 노출은 FTC 및 TAF를 포함한 승인된 제품/요법에서 확보한 과거 데이터와 일치했음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[GS-US-380-1878] B/F/TAF로 전환 vs 추가 ATV 또는 DRV+FTC/TDF 또는 ABC/3TC를 지속하는 것에 대한 안전성 및 유효성을 평가하는 3상, 무작위배정, 개방표지 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>HIV-1 감염된 바이러스 억제상태(6개월 이상)의 성인 남녀
-B/F/TAF로 전환 290명
-기준선요법 유지 287명

기준선요법 유지(SBR):
ATV/rtv or cobi
DRV/rtv or cobi
+
FTC/TDF or ABC/3TC</td><td>무작위배정 단계
-B/F/TAF FDC로 전환 290명
-기준선요법 유지 287명

개방표지 연장단계
-B/F/TAF FDC로 지속 241명
-기준선요법 유지(SBR)에서 B/F/TAF FDC로 전환 213명

*TDF 포함 유무 층화</td><td>1차
-48주 HIV-1 RNA≥50 c/mL 대상자 비율 (비열등성 마진 4%)

2차
-유효성: 48주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율
-안전성</td><td>유효성:
<table>
<tr><th></th><th>B/F/TAF로 전환 (290명)</th><th>SBR 유지 (287명)</th></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL</td><td>1.7% (5명)</td><td>1.7% (5명)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>0.0% (-2.5~2.5)</td></tr>
<tr><td>HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>92.1%</td><td>88.9%</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>3.2% (-1.6~8.2)</td></tr>
</table>
-치료군(B/F/TAF-SBR) 간 차이의 양측 95% CI 상한이 사전 지정된 4% 한계 미만이었으므로, B/F/TAF로의 전환은 추가 투여되는 단백질분해효소억제제 (PI) 기반 요법 유지보다 비열등한 것으로 확인됨.
-미국 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘으로 확인된 대로 제48주에 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL인 FAS 내 시험대상자의 백분율도 치료군 (B/F/TAF - SBR) 간 차이의 양측 95% CI 하한이 사전 지정된 -10% 한계 미만이었으므로, B/F/TAF로의 전환은 추가 투여되는 단백질분해효소억제제 (PI) 기반 요법 유지보다 비열등한 것으로 확인됨.
-연구 GS-US-380-1844와 GS-US-380-1878에 대한 하위군 분석에서 US FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 이용한 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 시험대상자의 백분율은 분석한 각 하위군의 치료군간 유사했다 (연령, 성별, 인종, 지역 및 약물순응도). 평가된 모든 하위군에서 치료군간 차이에 대한 95% CI에 0이 포함되었다.

안전성:
B/F/TAF는 안전하고 내약성이 우수했음. 흔한 AE는 시험대상자 모집단 및 시험약물의 알려진 안전성 프로필에 대하여 예상된 AE와 일치함.</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>신장 안전성 프로필은 치료군 간 일반적으로 유사했음. B/F/TAF군 시험대상자 중 근위 세뇨관증 (판코니 증후군 포함)을 경험했거나 신장 및 비뇨기 장애 또는 연구 관련 AE로 인해 시험 약물을 중단한 시험대상자는 없었음.

약물동태학:
빅테그라비르 최저 농도 (Ctau)는 야생형 HIV-1 바이러스에 대해 paEC95보다 더 컸으며, FTC 및 TAF 노출은 FTC 및 TAF를 포함한 승인된 제품/요법에서 확보한 과거 데이터와 일치함.</td></tr>
<tr><td colspan="5">안전성 유효성 임상시험(2상)</td></tr>
<tr><td colspan="5">[GS-US-141-1475] HIV-1 감염, 항레트로바이러스제 초치료 성인을 대상으로 한 GS-9883 + 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 대비 돌루테그라비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드의 안전성 및 유효성에 대한 2상, 무작위배정, 이중맹검 시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>HIV-1 초치료 성인 남녀
-BIC+TAF/FTC 65명
-DTG+TAF/FTC 33명</td><td>이중맹검단계
-BIC(75mg)+TAF/FTC 65명
-DTG(50mg)+TAF/FTC 33명

개방표지 연장단계
-B/F/TAF FDC로 지속 62명
-DTG+TAF/FTC에서 B/F/TAF FDC로 전환 30명</td><td>1차
-24주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율 (비열등성 마진 12%)

2차
-유효성: 48주, 12주 HIV-1 RNA<50 c/mL 대상자 비율
-안전성, 내약성
-약동학</td><td>유효성:
<table><tr><th></th><th>BIC+TAF/FTC (65명)</th><th>DTG+TAF/FTC (33명)</th></tr><tr><td>24주 HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>96.9%</td><td>93.9%</td></tr><tr><td></td><td></td><td>2.9% (-8.5~14.2)</td></tr><tr><td>48주 HIV-1 RNA < 50 copies/mL</td><td>96.9%</td><td>90.9%</td></tr><tr><td></td><td></td><td>6.4% (-6.0~18.8)</td></tr></table>-BIC+FTC/TAF 또는 DTG+FTC/TAF를 투여받은 HIV 감염, ART 초치료 시험대상자는 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘으로 평가한 대로 치료 24주 및 48주까지 HIV-1 RNA < 50 copies/mL로 높은 비율의 바이러스 억제를 달성했고 이를 유지했음. 제24주에 반응률의 차이에 대한 95% CI 하한이 사전 지정된 -12% 한계보다 컸으므로, BIC+FTC/TAF는 DTG+FTC/TAF보다 비열등함이 확인됨.
-바이러스 억제가 달성 및 유지되었고 CD4 세포 수의 개선은 BIC+FTC/TAF 치료에 이어 개방표지 B/F/TAF FDC 치료 72주까지 관찰되었다. 제72주에, 시험대상자의 100.0%의 HIV-1 RNA가 < 50 copies/mL이었으며 CD4 세포 수에서 기준선 대비 평균 (SD) 증가 (M=E)는 276 (225.1) cells/μL이었음.
-BIC+FTC/TAF군에서 시험 약물에 내성이 생긴 시험대상자 또는 통합효소 (IN) 돌연변이를 가진 시험대상자는 없었음. DTG+FTC/TAF 치료군 시험대상자 한 명이 IN에서 T97A 치환을 가졌</td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				음. 안전성: BIC+FTC/TAF 및 DTG+FTC/TAF는 모두 치료 60주까지 내약성이 우수했음. 흔하게 발생하는 AE는 FTC와 TAF를 포함한 요법 및 흔한 동시발생 상태에서 관찰된 사례와 일치했음. 개방표지 연장 단계에서, B/F/TAF FDC는 내약성이 우수했으며 이중맹검 단계까지 관찰된 것과 유사한 안전성 프로필을 가졌음. 약물동태학: BIC, FTC 및 TAF의 항정상태 노출은 유효성 및 안전성과 관련된 과거 데이터와 일치했으며, 항정 상태 TFV 노출은 TDF 포함 요법 후 관찰된 노출보다 현저히 낮았음.

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

6.5.3.1 GS-US-141-1475

시험 GS-US-141-1475에서 제48주에 HIV-1 RNA가 < 50 copies/mL인 FAS의 시험대상자 백분율은 다음과 같다.

BIC+F/TAF 96.9%
DTG+F/TAF 90.9%
(백분율 차이: 6.4%, 95% CI: -6.0% - 18.8%)

시험 약물 시작 후, CD4 세포수는 시험 GS-US-141-1475 (그림 2) 내 두 치료군에서 증가했다.
평균 (SD) 기준선 CD4 세포수는 각각 BIC+F/TAF 471 (190.9) cells/μL; DTG+F/TAF 507 (271.0) cells/μL였다.

FAS의 경우 제48주까지 CD4 세포 수의 기준선 대비 평균 (SD) 변화는 다음과 같았다.

BIC+F/TAF 258 (221.7) cells/μL; DTG+F/TAF 188 (238.7) cells/μL;
(LSM의 차이: 76cells/μL, 95% CI: -25 - 176cells/μL)

6.5.3.2. HIV 및 HBV에 동시감염된 시험대상자

HIV/HBV에 동시감염된 환자에서 B/F/TAF의 유효성은 시험 GS-US-380-1490 및 GS-US-380-1878에서 확보한 데이터로 뒷받침된다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

B/F/TAF 유효성은 제3상 연구에서 지침에서 권장한 ART 요법에 대해 다음과 같이 비열등했다.

⑦ ART 무경험 성인에서 B/F/TAF는 치료군간 차이의 양쪽 95% CI 하한이 미리 명시된 -12% 한계보

다 컸으므로 (통합 B/F/TAF – ABC/DTG/3TC에 대해 -5.9%, 통합 B/F/TAF – DTG+F/TAF의 경우 -5.6%) 제48주 일차 평가변수 (US FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 이용한 HIV-1 RNA < 50 copies/mL)에 대해 ABC/DTG/3TC와 DTG+F/TAF 모두 비열등하였다.

- ㉮ 바이러스 억제된 성인에서 B/F/TAF로의 전환은 치료군간 차이의 양쪽 95% CI 상한이 미리 명시된 4% 한계보다 작았으므로 (통합 B/F/TAF – ABC/DTG/3TC에 대해 2.8%, 통합 B/F/TAF – SBR의 경우 2.5%) 제48주 일차 평가변수 (US FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 이용한 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL)에 대해 ABC/DTG/3TC 지속 또는 강화된 ATV 또는 DRV와 FTC/TDF 또는 ABC/3TC로 구성된 베이스라인 요법 유지 중 하나에 비열등하였다.

제3상 연구에서 48주간의 치료를 통해 높은 바이러스 억제율이 달성되고 유지되었다.

- ㉮ ART 무경험 성인에서 US FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 이용한 FAS에서 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 통해 평가된 대로 시험대상자는 높은 비율의 바이러스 억제를 달성했다 (통합 B/F/TAF 90.9%, ABC/DTG/3TC 93.0%, DTG+F/TAF 92.9%).
- ㉮ B/F/TAF로 전환한 바이러스 억제된 성인에서 US FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 이용한 FAS에서 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 통해 평가된 대로 시험대상자는 48주간의 치료를 통해 높은 비율의 바이러스 억제를 유지했다 (연구 GS-US-380-1844: B/F/TAF 93.6% 및 ABC/DTG/3TC 95.0%, 연구 GS-US-380-1878: B/F/TAF 92.1% 및 SBR 88.9%).

제2상 연구 GS-US-141-1475에서 이중 맹검단계 동안 BIC 75 mg + F/TAF로 치료를 받은 (그리고 연장 단계 중 B/F/TAF로 전환한) 100%의 시험대상자가 72주간의 치료를 통해 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 달성하고 유지했으며 (M = E), 지속적인 유효성 증거를 제공했다.

HIV/HBV 동시감염 시험대상자 가운데, F/TAF 함유 요법 (B/F/TAF 또는 DTG+F/TAF)으로 치료를 받은 ART 무경험 시험대상자 중 84.6% (13명 중 11명)와 B/F/TAF로 치료를 받은 바이러스 억제된 시험대상자 중 100% (이용 가능한 데이터와 함께 8명 중 8명)가 제48주에 HBV DNA < 29 IU/mL를 보였다. 모든 연구에 걸쳐 이차 HIV-1 RNA 평가변수의 분석은 일차 유효성 분석을 뒷받침했다.

일반적으로, 평가된 다른 하위 모집단에 걸쳐 유효성 차이가 없었다. 또한, B/F/TAF 치료의 면역학적 장점은 ART 무경험 시험대상자에서 CD4 세포수 향상 그리고 바이러스 억제된 시험대상자에서 CD4 세포수 유지를 통해 입증되었다. 전체적으로, 이러한 결과는 B/F/TAF가 모든 모집단에서 인구학적 또는 HIV 질병 특성과 상관없이 유효하다는 것을 나타낸다.

제2상 및 제3상 연구에서 B/F/TAF 성분에 대한 치료 시작 이후 발생한 내성이 생긴 시험대상자는 없었다.

전체적으로, 이러한 데이터는 ART 무경험 및 바이러스 억제된 시험대상자의 HIV-1 치료를 위한 B/F/TAF의 유력하고 지속적인 유효성을 입증한다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

<u>부작용사례 분석</u>

ART 무경험 성인 시험대상자

(통합 연구 *GS-US-380-1489* 및 *GS-US-380-1490*)

- 통합 B/F/TAF 치료군: **설사** (12.1%, 634명 중 77명), **두통** (12.0%, 76명) 및 **구역질** (9.0%, 57명)
- ABC/DTG/3TC 치료군: 구역질 (22.9%, 315명 중 72명), 두통 (13.7%, 43명) 및 설사 (13.0%, 41명)
- DTG+ F/TAF 치료군: 두통 (12.3%, 325명 중 40명), 설사 (12.0%, 39명) 및 비인두염 (9.5%, 31명)

흔한 AE의 전체 발생률 및 유형은 통합 B/F/TAF 치료군과 대조군간 유사했으며 다음을 제외하고 연구 모집단에서 예상된 바와 일치했다.

- 구역질 (통합 B/F/TAF 9.0%, 57명, ABC/DTG/3TC 22.9%, 72명)은 통합 B/F/TAF 치료군이 ABC/DTG/3TC 치료군에서 보다 낮은 비율로 발생했다 ($p < 0.001$, B/F/TAF 제48주 ISS, 표 req8951.5.1)
- 상기도 감염 (통합 B/F/TAF 5.5%, 35명, ABC/DTG/3TC 10.8%, 34명)은 통합 B/F/TAF 치료군이 ABC/DTG/3TC 치료군에서 보다 낮은 비율로 발생했다 ($p = 0.005$, B/F/TAF 제48주 ISS, 표 req8951.5.1)

표 9. GS-US-380-1489 및 GS-US-380-1490: 각 치료군의 최소 5% 시험대상자가 보고한 부작용사례 (안전성 분석 세트)

	B/F/TAF 380-1489, 1490 (N = 634)	ABC/DTG/3TC 380-1489 (N = 315)	DTG + F/TAF 380-1490 (N = 325)
치료 이후에 발생한 부작용사례를 경험한 시험대상자의 수	529 (83.4%)	283 (89.8%)	272 (83.7%)
두통	76 (12.0%)	43 (13.7%)	40 (12.3%)
구역질	57 (9.0%)	72 (22.9%)	29 (8.9%)
설사	77 (12.1%)	41 (13.0%)	39 (12.0%)
비인두염	45 (7.1%)	29 (9.2%)	31 (9.5%)
상기도 감염	35 (5.5%)	34 (10.8%)	23 (7.1%)
피로감	38 (6.0%)	27 (8.6%)	26 (8.0%)
불면증	30 (4.7%)	20 (6.3%)	14 (4.3%)
요통	25 (3.9%)	15 (4.8%)	20 (6.2%)
매독	23 (3.6%)	25 (7.9%)	12 (3.7%)
발열	24 (3.8%)	12 (3.8%)	21 (6.5%)
관절통	27 (4.3%)	19 (6.0%)	9 (2.8%)
구토	26 (4.1%)	17 (5.4%)	10 (3.1%)
림프절병	24 (3.8%)	9 (2.9%)	18 (5.5%)
기관지염	15 (2.4%)	16 (5.1%)	13 (4.0%)
복통	21 (3.3%)	16 (5.1%)	6 (1.8%)

부작용사례는 MedDRA 19.1을 사용하여 코드를 부여했다.

선호 용어는 총 빈도의 내림차순으로 제시하였다.
시험대상자 한 명당 여러 차례 발생한 AE는 선호 용어당 한 번씩만 계수하였다.
출처: B/F/TAF 제48주 ISS, 표 7.2

각 치료군에 대해 시험약물과 관련된 것으로 간주된 가장 흔하게 보고된 AE는 다음과 같았다.

- 통합 B/F/TAF 치료군: **설사 또는 두통** (각각 4.6%, 29명), 구역질 (4.1%, 26명)
- ABC/DTG/3TC 치료군: 구역질 (17.5%, 55명), 두통 (4.8%, 15명), 설사 (4.1%, 13명)
- DTG+ F/TAF 치료군: 구역질 (5.2%, 17명), 설사 (3.4%, 11명), 두통 (3.1%, 10명)

바이러스 억제된 성인 시험대상자

연구 GS-US-380-1844에서는 연구 치료가 이중 맹검이었고 연구 GS-US-380-1878에서는 연구 치료가 공개 치료였다.

연구 GS-US-380-1844

- B/F/TAF 치료군: 상기도 감염 (10.3%, 29명), 설사 (8.5%, 24명), 비인두염 (7.1%, 20명)
- ABC/DTG/3TC 치료군: 상기도 감염 (9.6%, 27명), 비인두염 (7.8%, 22명), 두통 (7.5%, 21명)

표 13. GS-US-380-1844: 두 치료군 중 하나에서 최소 5%의 시험대상자가 보고한 부작용사례 (안전성 분석 세트)

	B/F/TAF (N = 282)	ABC/DTG/3TC (N = 281)
치료 이후에 발생한 부작용사례를 경험한 시험대상자의 수	225 (79.8%)	225 (80.1%)
상기도 감염	29 (10.3%)	27 (9.6%)
비인두염	20 (7.1%)	22 (7.8%)
두통	19 (6.7%)	21 (7.5%)
설사	24 (8.5%)	14 (5.0%)
관절통	19 (6.7%)	10 (3.6%)
불면증	8 (2.8%)	14 (5.0%)

부작용사례는 MedDRA 19.1을 사용하여 코드를 부여했다.
선호 용어는 총 빈도의 내림차순으로 제시하였다.
시험대상자 한 명당 여러 차례 발생한 AE는 선호 용어당 한 번씩만 계수하였다.
출처: GS-US-380-1844 중간 제48주 표 15.11.2.1.2.2

각 치료군에 대해 시험약물과 관련된 것으로 간주된 가장 흔하게 보고된 AE는 다음과 같았다.

- B/F/TAF 치료군: 두통 (2.5%, 7 명), 설사 (0.7%, 2명)
- ABC/DTG/3TC 치료군: 두통 (2.8%, 8명), 비정상적인 꿈, 고창 및 구역질 (각각 1.8%, 5명), 설사 (1.4%, 4명)

연구 GS-US-380-1878

각 치료군에 대해 가장 흔하게 보고된 AE는 다음과 같았다.

- B/F/TAF 치료군: **두통** (12.1%, 290명 중 35명), **설사** (8.3%, 24명), 비인두염 및 상기도감염 (각각 7.2%, 21명)
- STB 치료군: 비인두염 (11.8%, 287명 중 34명), 상기도감염 (7.7%, 22명), 설사 (6.3%, 18명)

SBR 치료군보다 B/F/TAF 치료군에서 더 흔히 발생했던 두통 (B/F/TAF 12.1%, 35명, SBR 4.2%, 12명. $p < 0.001$)을 제외하고 두 치료군간 흔한 AE의 전체 발생률 및 유형은 유사했으며 연구 모집단에서 예상된 것과 일치했다.

모든 두통 AE의 중증도는 1등급 또는 2등급이었고 중대하거나 시험약물 중단을 야기한 AE는 없었다.

치료 첫 4주 동안 두통 발생률은 다음과 같았다. B/F/TAF 6.2%, SBR 1.4%.

제48주까지 이후 각각 4주 간격 이내에 각 치료군의 두통 발생률은 <3 였다.

표 15. GS-US-380-1878: 두 치료군 중 하나에서 최소 5%의 시험대상자가 보고한 부작용사례 (안전성 분석 세트)

	B/F/TAF (N = 290)	SBR (N = 287)
치료 이후에 발생한 부작용사례를 경험한 시험대상자의 수	233 (80.3%)	226 (78.7%)
비인두염	21 (7.2%)	34 (11.8%)
두통	35 (12.1%)	12 (4.2%)
상기도 감염	21 (7.2%)	22 (7.7%)
설사	24 (8.3%)	18 (6.3%)
요통	13 (4.5%)	17 (5.9%)
관절통	12 (4.1%)	15 (5.2%)

부작용사례는 MedDRA 19.1을 사용하여 코드를 부여했다.
선호 용어는 총 빈도의 내림차순으로 제시하였다.
시험대상자 한 명당 여러 차례 발생한 AE는 선호 용어당 한 번씩만 계수하였다.
출처: GS-US-380-1878 중간 제48주, 표 15.11.2.1.2.4

각 치료군에서 시험약물과 관련된 것으로 간주된 가장 흔하게 보고된 AE는 다음과 같았다.

㉮ B/F/TAF 치료군: **두통** (4.8%, 290명 중 14명), 고창 및 구역질 (각각 2.4%, 7명)

㉯ SBR 치료군: 단백뇨는 > 1명 시험대상자에서 보고된 유일한 시험약물 관련 AE였다 (0.7%, 287명 중 2명).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- **유익성**

Gilead는 INSTI 빅테그라비르(BIC)를 NRTI FTC 및 NtRTI TAF와 함께 1일 1회 사용에 적합한 FDC 정제로 복합 조제했다. B/F/TAF는 내성에 대해 높은 장벽을 제공하는 새롭고 강력한 INSTI를 함유한 1일 1회 요법이며 약물동력학적 강화 (즉, COBI 또는 RTV 병용투여)가 필요하지 않으며, 약물간 상호작용 가능성이 낮고 음식물과 무관하게 복용할 수 있다.

B/F/TAF는 HLA 시험의 필요성 없이 현재 지침에서 권장하는 요법에 대해 간단하고, 효과적이며 안전한 대안을 제공한다. B/F/TAF는 과민반응의 위험을 피하고, 심혈관 사례의 위험증가에 기여하지 않으며, 만성 B형 또는 C형 간염 또는 신기능장애 환자에서 사용될 수 있으며, 환자가 나이가 들어도 지속할 수 있고 HIV와 관련되지 않은 동반 질환에 맞설 수 있는 개선된 골 및 신장 안전성 프로필을 가진 FDC이다.

작은 정제 크기의 FDC는 특히 알약을 삼키는 일이 치료 순응도에 어려움이 될 수 있는 환자 (예: 노인)에서 추가적인 혜택을 제공할 것으로 예상된다.

빅테그라비르는 다양한 패널의 HIV-1 바이러스 실험실 세포주와 임상 분리주에 대해 활성적인 HIV-1 통합효소의 강력한 억제제이다. 빅테그라비르는 NRTI, NNRTI 및 단백질 분해효소 억제제 (PI)에 대한 내성이 있는 돌연변이 바이러스 패널에 대해 완전한 활성이 있다.

DTG, RAL 및 EVG와 비교했을 때 BIC는 개선된 내성 프로필과 HIV-1 통합효소-DNA 복합체로부터 더 긴 분리 반감기를 가지고 있다.

제2상 또는 제3상 연구에서 B/F/TAF로 치료를 받은 시험대상자 중 B/F/TAF 성분에 대한 치료 시작 이후 발생한 내성이 생긴 시험대상자는 없었다.

B/F/TAF는 HIV 감염 생존환자에 대해 다음을 포함한 많은 유익성을 가진다:

㉠ B/F/TAF는 ART 무경험 및 바이러스 억제된 성인에서 유효성이 높다
㉡ B/F/TAF는 내성 발달 가능성이 낮은 FDC이다
㉢ ART 무경험 및 바이러스 억제된 시험대상자에서 B/F/TAF는 내약성이 우수하다
㉣ B/F/TAF의 골 및 신장 안전성 프로필은 골 및 신장 독성과 관련이 없는 요법인 ABC/DTG/3TC와 유사하다
㉤ B/F/TAF는 투여량 조정 없이 eGFRCG ≥ 30 mL/min인 환자에 투여할 수 있다
㉥ B/F/TAF는 경증 또는 중등도 간장애 환자에서 투여량 조정 없이 사용할 수 있다
㉦ 과민 반응은 B/F/TAF와 관련이 없다
㉧ B/F/TAF는 HIV-1과 HBV 또는 HCV 동시 감염 환자에게 투여해도 안전하다
㉨ B/F/TAF는 약물간 상호작용 가능성이 낮고 음식물 섭취 또는 미섭취로 복용할 수 있다
㉩ B/F/TAF는 가장 작은 INSTI 함유 FDC 정제이다

• **위험성**

임상 안전성 데이터베이스는 견고하며 B/F/TAF의 개별 성분뿐만 아니라 HIV-1 감염, ART 무경험, 바이러스 억제된 시험대상자에서 수행한 깊이 있고 종합적인 B/F/TAF 임상 개발 프로그램에서 유래한 데이터를 포함한다.
B/F/TAF 치료는 평가된 모든 환자 모집단에서 내약성이 우수했다.
B/F/TAF는 개별 성분에 대한 내성과 관련하여 돌연변이가 확인되지 않은 HIV-1 ART 무경험 또는 바이러스 억제된 성인에서 HIV-1 감염 치료를 위해 제안된다. B/F/TAF는 그 성분을 함유한 다른 의약품 또는 3TC, TDF 또는 아데포비르 디피복실과 함께 투여해서는 안 된다.
B/F/TAF는 임신 중에 태아에게 미치는 잠재적 위험보다 잠재적 이익이 큰 경우에만 사용해야 한다.
수유 중인 유아에 대한 HIV 전파, 성인에서 관찰된 것과 유사한 부작용 반응 가능성 및 FTC에 대한 바이러스 내성 발생에 대한 위험때문에 B/F/TAF를 투여받고 있는 어머니에게 수유하지 않도록 알려주어야 한다.
또한 예방 문구가 HIV/HBV 동시감염 환자에서 TAF 및 FTC의 중단과 관련된 중증 B형 간염의 급성 악화에 관해 제안된 처방 정포에 포함되어 있다.

• **유익성- 위해성 평가**

B/F/TAF는 내성에 대한 높은 장벽, 골 또는 신독성에 대한 증거가 없고, 과민반응에 대한 위험성이 없으며 HBV 또는 HCV와 HIV-1 동시 감염된 환자에서의 수용 가능한 안전성 프로필, 약물간 상호작용에 대한 낮은 가능성, 음식물과 무관한 투여량에 대한 유연성 및 작은 정제 크기와 함께 현재 이용 가능한 치료에 대해 중요한 개선을 제공하는 강력한 항바이러스 유효성과 안전성 프로필을 나타낸다.
B/F/TAF는 기존에 권장되는 ARV 요법과 비교하여 이점을 제공하는 강력한 항바이러스 유효성 및 안전성, 내약성 프로필을 입증하였다. B/F/TAF는 개별 B/F/TAF 성분에 대한 내성과 관련하여 변이가 확인되지 않은 HIV 감염 성인과 HIV/HBV 동시감염 상태에서 HBV 치료를 위한 새롭고 유리한 1일 1회 치료 옵션을 나타낸다.

6.6. 가교자료

• 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[유효성]

- B/F/TAF 유효성은 제3상 치료적 확증 임상시험에서 48주간의 치료를 통해 높은 바이러스 억제율이 달성되고 유지되었다.

- 각 성분별 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 비율

	naive			
	1489		1490	
	BIC/F/TAF	DTG +ABC/3TC	BIC/F/TAF	DTG +F/TAF
명수	314명	315명	320명	325명
HIV-1 RNA <50 copies/mL (48주)	**92.4%**	**93.0%**	**89.4%**	**92.9%**

	switch			
	1844		1878	
	BIC/F/TAF	DTG +ABC/3TC	BIC/F/TAF	PI+2NRTI
명수	282명	281명	290명	287명
HIV-1 RNA <50 copies/mL (48주)	93.6%	95.0%	92.1%	88.9%

- HIV/HBV 동시감염 시험대상자 가운데, F/TAF 함유 요법 (B/F/TAF 또는 DTG+F/TAF)으로 치료를 받은 ART 무경험 시험대상자 중 84.6% (13명 중 11명)와 B/F/TAF로 치료를 받은 바이러스 억제된 시험대상자 중 100% (이용 가능한 데이터와 함께 8명 중 8명)가 제48주에 HBV DNA < 29 IU/mL를 보였다. 모든 연구에 걸쳐 이차 HIV-1 RNA 평가변수의 분석은 일차 유효성 분석을 뒷받침했다.
- 일반적으로, 평가된 다른 하위 모집단에 걸쳐 유효성 차이가 없었다.
- B/F/TAF 치료의 면역학적 장점은 ART 무경험 시험대상자에서 CD4 세포수 향상 그리고 바이러스 억제된 시험대상자에서 CD4 세포수 유지를 통해 입증되었다.
- 제2상 및 제3상 연구에서 B/F/TAF 성분에 대한 치료 시작 이후 발생한 내성이 생긴 시험대상자는 없었다.

[안전성 경험 결론]

① B/F/TAF를 투여한 시험대상자는 ABC/DTG/3TC, DTG+F/TAF 또는 PI-강화 치료 요법을 받은 시험대상자와 비교시 유사한 비율로 AE가 발생했다.

② B/F/TAF를 투여한 시험대상자에서 나타난 이상반응은 **설사**(8.3~12.1%, 24~77명), **두통**(12.1%, 35~76명), **구역질**(9.0%, 57명), **비인두염**(7.2%, 21명), **상기도감염**(7.2~10.3%, 21~29명), **설사**(8.5%, 24명) 등이었다.

③ 임상 관련 B/F/TAF와 관련된 임상 실험실 검사 이상이나 실험실 검사 매개변수 (대사 매개변수 포함)의 베이스라인 대비 중앙값 변화의 패턴은 없었다.

④ 최대 72주 동안의 B/F/TAF 치료는 보통 안전하고 내약성이 우수했으며 중단을 야기한 관련 SAE 및 AE 발생률이 낮았다.

⑤ B/F/TAF로 치료를 받은 시험대상자 중 간 AE로 인한 비감염, 비선천성 간 SAE, 간 AE에 의한 시

험약물 중단이 발생한 시험대상자는 없었다. 3등급 또는 4등급 치료 시작 이후 발생한 간 관련 실험실 검사 이상 발생률은 각각의 이중 맹검 제3상 연구와 통합 분석 내에서 B/F/TAF, ABC/DTG/3TC와 DTG+F/TAF 사이에 유사했다.

- ㉮ B/F/TAF의 골 및 신장 안전성 프로필은 골 또는 신장 독성과 관련이 없는 요법인 ABC/DTG/3TC와 유사했다.
- ㉯ B/F/TAF로 치료를 받은 시험대상자 중 근위부 세뇨관질환 (판코니 증후군 포함)이 나타나거나 신장 또는 비뇨기장애 또는 관련 검사 AE로 인해 시험약물을 중단한 시험대상자는 없었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가사항: BIKTARVY(최초허가 2018.02.07.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	B/F/TAF정	컴플레라정	젠보야정	데스코비정	베믈리디정
업체명	길리어드사이언스코리아(유)	(주)한국얀센	길리어드사이언스코리아(유)	길리어드사이언스코리아(유)	길리어드사이언스코리아(유)
허가일	-	2014-08-06	2016-09-13	2017-02-28	2017-05-16
분류	기타의 화학요법제 **신약**	기타의 화학요법제 신약	기타의 화학요법제 신약	기타의 화학요법제 자료제출	기타의 화학요법제 자료제출
주성분 분량	**빅테그라비르나트륨** 52.45mg (빅테그라비르유리산 50mg) 엠트리시타빈 200mg 테노포비르알라페나미드푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)	엠트리시타빈 200mg 테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg (테노포비르디소프록실로서 245mg) 릴피비린염산염 27.5mg (릴피비린으로서 25mg)	엘비테그라비르 (미분화) 150mg 엠트리시타빈 200mg 테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2mg (테노포비르알라페나미드 10 mg) 이산화규소흡착코비시스타트 288.5mg (코비시스타트 150mg)	엠트리시타빈 200mg 테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2mg (테노포비르알라페나미드 10mg) / 28mg (테노포비르알라페나미드 25mg)	테노포비르알라페나미드푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)
효능효과	(신청효능효과) 통합효소 억제제 계열 또는 테노포비르에 대해 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인의 사람 면역결핍바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료 (임상 약리학 항목 중 '2. 약력학' 참조)	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인체면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인	성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용	성인의 **만성 B형** 간염 치료

			및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료		
비고	-	재심사기간 : 2014.8.6~2020.8.5.	재심사기간 : 2016.09.13 ~ 2022.09.12 (6년)	재심사기간 : 허가일로부터 ~ 2022.09.12. (6년 잔여)	재심사기간 : 2017.05.16 ~ 2022.09.12

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	**허가일**	2019-01-18
제품명	빅타비정	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.0
주성분 및 함량	이 약 1정(721.00mg) 중, · 빅테그라비르나트륨 52.45mg (빅테그라비르유리산 50mg) · 엠트리시타빈 200.00mg · 테노포비르알라페나미드푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)		
효능·효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 3개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
HIV/HBV 동시감염 환자들에서 치료 후 간 플레어	[일반적인 의약품 감시활동] 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 [능동적 감시] 시판 후 조사(사용성적조사,6년,3,000례)	- 첨부문서(안)
2. 중요한 잠재적 위해성		
기존에 우울증 또는 정신질환 병력이 있는 환자의 자살 관념/자살 시도 신독성	[일반적인 의약품 감시활동] 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 [능동적 감시] 시판 후 조사(사용성적조사,6년,3,000례)	-첨부문서(안)

3. 중요한 부족정보		
장기 안전성 정보 임신 및 수유에 대한 안전성 소아에 대한 안전성 중증 신기능장애 환자에서의 안전성 중증 간기능장애 환자에서의 안전성(Child-Pugh Class C환자) HCV 동시감염 환자에서의 안전성	[일반적인 의약품 감시활동] 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 [능동적 감시] 시판 후 조사(사용성적조사,6년,3,000례)	- 첨부문서(안)

*** 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)**