의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017-08-07, 2018-05-01</td><td>접수번호</td><td>20170092850, 20180097842</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">이센트레스에이치디정(랄테그라비르칼륨(미분화))</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">랄테그라비르칼륨(미분화)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1정 (약 1076mg) 중, 랄테그라비르칼륨(미분화) 651.6 밀리그램 (랄테그라비르로서 600mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">성인
HIV-1 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법

소아
HIV-1에 감염된 청소년 및 최소 체중 40kg 이상의 소아의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다.
이 약은 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여 되어야 한다.

성인
<table>
<tr><td colspan="2">성인에서 이 약의 권장 용량</td></tr>
<tr><td>환자군</td><td>권장용량</td></tr>
<tr><td>- 치료 경험이 없는 환자, 또는
- 초기요법으로 이센트레스정 400mg 제제를 1일 2회 복용하여 바이러스가 억제된 환자</td><td>음식과 관계없이 1일 1회 1200mg (600mg 제제 2정) 복용</td></tr>
<tr><td colspan="2">* 600mg 정제 대신 400mg 정제로 1일 1회 1200mg을 복용하지 마십시오</td></tr>
</table>
소아</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>
<table>
<tr><td colspan="2">소아에서 이 약의 권장 용량</td></tr>
<tr><td>환자군</td><td>권장용량</td></tr>
<tr><td>체중 40kg 이상이면서 다음 중 1가지 조건에 만족하는 환자
- 치료경험이 없는 환자, 또는
- 초기요법으로 이센트레스정 400mg 제제를 1일 2회 복용하여 바이러스가 억제된 환자</td><td>음식과 관계없이 1일 1회 1200mg (600mg 제제 2정) 복용</td></tr>
<tr><td colspan="2">* 600mg 정제 대신 400mg 정제로 1일 1회 1200mg을 복용하지 마십시오</td></tr>
</table>
이 약은 씹거나 깨뜨리거나 쪼개어 복용하는 것은 권장하지 않는다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2018-06-29</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">- EMA(2009.09.18.-> last updated: 2017.07.18.)
- FDA(2007.10.12.-> HD정 추가 2017.05.26.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>조성화, 도원임, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김미지, 손미정, 김소희, 박창원
(기시) 김동환, 김소희, 박창원</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>박찬웅, 최미섭, 정명훈</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

성인 HIV-1 감염 성인환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법 소아 HIV-1에 감염된 청소년 및 최소 체중 40kg 이상의 소아의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다. 이 약은 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여 되어야 한다.

성인

성인에서 이 약의 권장 용량	
환자군	권장용량
- 치료 경험이 없는 환자, 또는 - 초기요법으로 이센트레스정 400mg 제제를 1일 2회 복용하여 바이러스가 억제된 환자	음식과 관계없이 1일 1회 1200mg (600mg 제제 2정) 복용
* 600mg 정제 대신 400mg 정제로 1일 1회 1200mg을 복용하지 마십시오	

소아

소아에서 이 약의 권장 용량	
환자군	권장용량
체중 40kg 이상이면서 다음 중 1가지 조건에 만족하는 환자 - 치료 경험이 없는 환자, 또는	음식과 관계없이 1일 1회 1200mg (600mg 제제 2정) 복용

- 초기요법으로 이센트레스정 400mg 제제를 1일 2회 복용하여 바이러스가 억제된 환자	
* 600mg 정제 대신 400mg 정제로 1일 1회 1200mg을 복용하지 마십시오	

이 약은 씹거나 깨뜨리거나 쪼개어 복용하는 것은 권장하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중증의 피부 및 과민 반응

중증의 생명을 위협할 가능성이 있는 치명적인 피부반응이 보고되었고 이는 스티븐스-존슨 증후군과 독성표피괴사용해를 포함한다. 발진, 전신반응, 때때로 간부전을 동반한 기관장애를 특징으로 하는 과민반응도 보고되었다. 중증의 피부반응, 과민반응의 증상 또는 징후(예: 심각한 발진이나 발열을 동반한 발진, 전신권태, 피로, 근육 및 관절 통증, 수포, 구강병소, 결막염, 얼굴부종, 감염, 호산구증가증, 혈관부종을 포함하지만 이에 국한되지 않음)가 나타난 경우에는 즉시 이 약의 투여 및 의심 약물의 치료를 중단하고 간 아미노전이효소를 포함하여 임상 상태를 면밀히 모니터 한다. 중증의 발진이 시작된 이후 이 약이나 의심 약물의 치료 중단을 연기하는 것은 생명을 위협할 수 있다.

2) 면역 재구성 증후군

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 병용 치료를 받는 환자에게서 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 항레트로바이러스 병용 치료 초기 단계에서 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등)에 대한 염증으로 발전할 수 있으며, 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.

또한 면역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 있다.

3) 약물 상호작용

<u>제산제</u>

이 약 1200 mg (600mg제제 2정)을 1일 1회 복용 시 탄산칼슘과 알루미늄/마그네슘을 포함하는 제산제와 병용할 경우 랄테그라비르의 혈장농도를 감소시키는 결과를 나타내므로, 이들 약물과의 병용투여는 권장되지 않는다 (5. ‘상호작용’ 항 참조)

<u>아타자나비르(Atazanavir)</u>

이 약 1200 mg (600mg 제제 2정)을 1일 1회 복용 시 아타자나비르와 병용할 경우 랄테그라

비르의 혈장농도를 증가시키는 결과를 나타내므로, 병용투여는 권장되지 않는다 (5. '상호작용' 항 참조).

티프라나비르/리토나비르(Tipranavir/ritonavir)
이 약 1200 mg (600mg 제제 2정)을 1일 1회 복용 시 티프라나비르/리토나비르와 병용할 경우 랄테그라비르의 최저 혈장 농도를 감소시키는 결과를 나타낼 수 있으므로, 병용투여는 권장되지 않는다 (5. '상호작용' 항 참조).

약물대사효소들의 강력한 유도제
리팜핀의 강력한 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 유도로 인해, 이 약을 리팜핀과 병용할 경우 이 약의 용량을 1일 2회 800 mg으로 증량하는 것을 고려할 수 있다.
UGT 1A1의 다른 강력한 유도제를 이 약과 병용투여하는 경우 랄테그라빌의 혈장농도가 감소하므로 주의하여야 한다 (5. '상호작용' 항 참조).
이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법은 약물대사효소의 강력한 유도제(예: 리팜핀)와 함께 연구되지 않았지만 랄테그라비르의 최저 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로, 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과의 병용은 권장되지 않는다 (5. '상호작용' 항 참조).

4) 비록 다양한 원인으로부터 기인한 것으로 여겨지기는 하지만 (코르티코스테로이드 사용, 알코올 소비, 심각한 면역억제, 높은 체질량지수 등을 포함), 특히 진행된 HIV-1 질환을 가지는 환자 및/또는 장기간 복합 항바이러스 치료에 노출된 환자에서 골괴사 사례가 보고되었다. 환자가 관절통, 통증, 관절경직 또는 운동장애를 겪을 경우 의학적 조언을 구해야 한다.

5) 우울증
우울증이나 정신질환의 이력 있는 환자는 특히 자살에 대한 생각과 행동을 포함하는 우울증이 보고되었다. 우울증이나 정신질환 이력이 있는 환자의 경우 주의하여 사용해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

(1) 임상시험에서 보고된 이상반응
통상적으로 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되므로 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생율과 직접적으로 비교할 수 없으며 이 비율이 실제 의료환경에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

<u>치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험</u>

치료 경험이 없는 환자에 대한 이 약의 안전성 평가는 항레트로바이러스 치료요법을 받은 적이 없는 HIV-1 감염 성인 시험대상자를 대상으로 한 2건의 제3상 임상시험을 통하여 평가되었다. STARTMRK (Protocols 021) 임상시험은 엠트리시타빈(emtricitabine) (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(tenofovir disoproxil fumarate)와 병용하였을 때 이센트레스정 400mg 1일 2회 투여를 에파비렌즈(efavirenz)와 비교하여 평가하였고, ONCEMRK (Protocol 292) 임상시험은 엠트리시타빈(emtricitabine) (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(tenofovir disoproxil fumarate)와 병용하였을 때 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 투여를 이센트레스정 400mg 1일 2회 투여와 비교하여 평가하였다.

<u>STARTMRK 임상시험 (Protocol 021; 이센트레스정 400mg 1일 2회)</u>

치료 경험이 없는 환자에 대한 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 안전성 평가는 항레트로바이러스 치료요법을 받은 적이 없는 성인 시험대상자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중맹검, 활성 대조 임상시험인 STARTMRK (Protocols 021)로부터 보고된 안전성 자료를 분석한 결과에 근거하였다. 위 임상시험에서 고정 용량의 엠트리시타빈(emtricitabine) 200 mg (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(tenofovir disoproxil fumarate) 및 이센트레스정의 권장량(400 mg 1일 2회)을 병용 투여한 군(N=281명)과 고정 용량의 엠트리시타빈 200mg (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 300 mg 및 에파비렌즈(efavirenz, 600 mg, 취침 전 복용)를 병용 투여한 군(N=282명)을 비교하였다.
이중 맹검 기간 동안, 총 노출 추적기간은 이센트레스정 (400 mg 1일 2회) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여군에서 1104 환자-년수(patient-years), 에파비렌즈 (600mg 취침 전 복용) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여군에서 1036 환자-년수(patient-years)이었다.

Protocol 021 임상시험에서 이상반응으로 인해 치료를 중단한 비율은 이센트레스정 (400 mg 1일 2회) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여군의 경우 5.0%, 에파비렌즈 + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 투여군의 경우 10.0%이었다.

① 아래의 임상적 이상약물반응은 연구자에 의해 이센트레스정 400 mg 1일 2회 + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 에파비렌즈 + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 연관성이 있다고 판단되었다. 이센트레스정 400 mg 1일 2회 투

여 시험대상자의 2% 이상에서 발생한 중등증 및 중증의 임상적 이상약물반응을 표 1에 나타내었다.

표 1. 두 투여군에서 이센트레스정 400 mg 1일 2회 투여 시 치료 경험이 없는 성인 시험대상자의 2% 이상에서 발생한 중등증 및 중증†의 이상약물반응* (240주 분석)

기관계별 이상반응 (Preferred Term)	무작위 배정 임상시험 (Protocol 021)	
	이센트레스정 (400 mg, 1일 2회)+엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 281)‡	에파비렌즈 (600 mg, 취침 전) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 282)‡
정신계 장애		
불면증	4%	4%
신경계 장애		
두통	4%	5%
어지러움	2%	6%
위장관 장애		
오심	3%	4%
전신 및 투여부위		
피로	2%	3%

* 연구자가 최소한 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 매우 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 포함

† 강도의 정의: 중등증 (일상활동에 방해가 될 정도로 불편함); 중증 (일을 하거나 일상활동을 할 수 없음).

‡ n= 치료군별 총 시험대상자수

② 검사실적 이상

임상시험(Protocol 021)에서 이센트레스정(400 mg, 1일 2회) 또는 에파비렌즈를 투여 받은 성인 시험대상자 중 기저치보다 등급이 악화됨을 나타내는 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상반응을 나타낸 성인시험대상자의 백분율은 표 2와 같다.

표 2: 치료 경험이 없는 시험대상자에서 보고된 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상 (240주 분석)

검사실 파라미터, Preferred Term (Unit)	한도	무작위 배정 임상시험 (Protocol 021)	
		이센트레스정 (400 mg, 1일 2회) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 281)‡	에파비렌즈 (600 mg, 취침 전) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 282)‡
혈액학			
절대호중구수 ($10^3/\mu L$)			

2 등급	0.75 - 0.999	3%	5%
3 등급	0.50 - 0.749	3%	1%
4 등급	<0.50	1%	1%
헤모글로빈 (g/dL)			
2 등급	7.5 - 8.4	1%	1%
3 등급	6.5 - 7.4	1%	1%
4 등급	<6.5	<1%	0%
혈소판수 ($10^3/\mu L$)			
2 등급	50 - 99.999	1%	0%
3 등급	25 - 49.999	<1%	<1%
4 등급	<25	0%	0%
혈액화학			
공복 (비-무작위) 혈청포도당 시험 (mg/dL)			
2 등급	126 - 250	7%	6%
3 등급	251 - 500	2%	1%
4 등급	>500	0%	0%
총 혈청 빌리루빈			
2 등급	1.6 - 2.5 x ULN	5%	<1%
3 등급	2.6 - 5.0 x ULN	1%	0%
4 등급	>5.0 x ULN	<1%	0%
혈청 아스파라긴산 아미노전이효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	8%	10%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	5%	3%
4 등급	>10.0 x ULN	1%	<1%
혈청 알라닌 아미노전이효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	11%	12%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	2%	2%
4 등급	>10.0 x ULN	2%	1%
혈청 알칼리 인산분해효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	1%	3%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	0%	1%
4 등급	>10.0 x ULN	<1%	<1%
크레아티닌			
2 등급	1.4 - 1.8 x ULN	1%	1%
3 등급	1.9 - 3.4 x ULN	0%	<1%
4 등급	≥ 3.5 x ULN	0%	0%

ULN (Upper limit of normal range) = 정상 범위의 상한선

③ 지질, 기저치로부터의 변화

공복 시 기저치로부터 지질 수치의 변화를 아래 표 3에 나타내었다.

표 3: 지질 수치, 기저치로부터의 평균 변화, Protocol 021

검사실	이센트레스정 (400 mg, 1일 2회) +	에파비렌즈 (600 mg, 취침 전) +

파라미터, Preferred Term (Unit)	엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 N = 207			엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 N = 187		
			240주 째 기저치로부터의 변화			240주 째 기저치로부터의 변화
	기저치 평균 (mg/dL)	240주째 평균 (mg/dL)	평균 변화량 (mg/dL)	기저치 평균 (mg/dL)	240주째 평균 (mg/dL)	평균 변화량 (mg/dL)
LDL-콜레스테롤†	96	106	10	93	118	25
HDL-콜레스테롤†	38	43	6	38	51	13
총 콜레스테롤†	159	175	16	157	201	44
중성 지방†	128	130	2	141	178	37

† 240주에서 공복 (바-무작위) 시험

N = 적어도 하나의 지질 검사 결과가 이용 가능한 치료군에서의 총 시험대상자 수, 이용 가능한 자료에 근거하여 분석.

만약 시험대상자가 혈청 지질을 낮추는 약물의 복용을 시작하거나 증량하여 복용할 경우, 이러한 변경이 있기 전 마지막 측정값을 이용하여 분석하였다. 만약 다른 이유로 인해 자료가 누락된 경우, 해당 시험대상자는 이후 분석에서 제외하였다.

기저치에서, 이센트레스정 400mg 1일 2회 투여군의 5%, 에파비렌즈 투여군의 3%의 시험대상자에서 혈청 지질을 낮추는 약물이 사용되었다. 240주 간, 이센트레스정 400mg 1일 2회 투여군의 9%, 에파비렌즈 투여군의 15%의 시험대상자에서 엠트리사이타빈 (+) 테노포비어와 함께 혈청 지질을 낮추는 약물이 사용되었다.

<u>ONCEMRK 임상시험 (Protocol 292; 이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1일 1회)</u>

이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1 일 1 회 요법에 대한 안전성은 797명의 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중 맹검, 활성 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정)을 1일 1회 투여한 531명의 환자를 이센트레스정 400 mg 1일 2회 투여한 266명의 환자와 비교하였고, 두 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용투여 하였다. 총 노출 추적기간은 이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1일 1회 투여군에서 515.6 환자-년수(patient-years)이었고, 이센트레스정 400 mg 1 일 2 회 투여군에서 257.7 환자-년수(patient-years)이었다.

이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1일 1회 투여군과 이센트레스정 400mg 1일 2회 투여군의 약물 관련 임상적 및 검사실적 이상약물반응은 전반적으로 유사하였다 (각각 24.5%, 1.5% 대 25.6%, 1.5%). 임상적 및 검사실적 이상약물반응으로 인해 치료를 중단한 비율은 이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1일 1회 요법 투여군에서 각각 0.8%와 0.4%이었고, 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법 투여군에서 각각 2.3%와 0%이었다.

모든 강도로 가장 흔하게(둘 중 어느 한 쪽의 투여군에서 >10%의 빈도로) 보고된 임상적 유해사례는 인과관계에 관련 없이 각각 두통(13.5% 대 10.9%), 오심(11.3% 대 9.8%), 설사(10.9% 대 11.3%)이었다.

표 4. 두 임상시험에서 치료 경험이 없는 성인 시험대상자의 2% 이상에서 발생한 중등증 및 중증[†]의 이상사례

기관계별 이상반응, Preferred Term	무작위 배정 임상시험 P292		무작위 배정 임상시험 (Protocol 021)	
	이센트레스HD정 (1200 mg, 1일 1회) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 531)[‡]	에파비렌즈 (600 mg, 취침 전) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 266)	이센트레스정 (400 mg, 1일 2회) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 281)[‡]	에파비렌즈 (600 mg, 취침 전) + 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (n = 282)[‡]
정신계 장애				
불면증	<1%	<1%	4%	4%
신경계 장애				
두통	1%	<1%	4%	5%
어지러움	<1%	0%	2%	6%
위장관 장애				
오심	1%	0%	3%	4%
전신 및 투여부위				
피로	0%	0%	2%	3%

* 연구자가 최소한 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 매우 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 포함

† 강도의 정의: 중등증 (일상활동에 방해가 될 정도로 불편함); 중증 (일을 하거나 일상활동을 할 수 없음).

‡ n= 치료군별 총 시험대상자수

중대한 임상적 유해사례의 발생률은 이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1 일 1 회 투여군 및 이센트레스정 400 mg 1 일 2 회 투여군에서 유사하였다 (각각 5.8% 대 9.4%). 중대한 약물 관련 임상적 이상약물반응의 발생률도 두 투여군에서 유사하였다 (각각 0.2 % 대 0.8 %).

① 검사실적 이상

ONCEMRK 임상시험(Protocol 292)에서 이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정) 1일 1회 또는 이

센트레스정 400mg 1일 2회 투여 받은 환자 중 기저치보다 등급이 악화됨을 나타내는 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상반응을 나타낸 시험대상자의 백분율은 표 5와 같다.

표 5. 치료 경험이 없는 시험대상자에서 보고된 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상

		무작위 배정 임상시험 P292	
검사실 파라미터, Preferred Term (Unit)	한도	랄테그라비르 1200 mg 1일 1회 (N = 531)	랄테그라비르 400 mg 1일 2회 (N = 266)
혈액학			
절대호중구수 ($10^3/\mu L$)			
Grade 2	0.75-0.999	1.3%	0.8%
Grade 3	0.50-0.749	0.9%	1.1%
Grade 4	<0.50	0.0%	0.0%
혈소판수 ($10^3/\mu L$)			
Grade 2	50-99.999	0.8%	0.4%
Grade 3	25-49.999	0.0%	0.0%
Grade 4	<25	0.0%	0.4%
혈액화학			
총 빌리루빈			
Grade 2	1.6-2.5 x ULN	1.3%	0.8%
Grade 3	2.6-5.0 x ULN	0.6%	0.0%
Grade 4	>5.0 x ULN	0.2%	0.0%
크레아티닌			
Grade 2	1.4-1.8 x ULN	0.0%	0.4%
Grade 3	1.9-3.4 x ULN	0.0%	0.0%
Grade 4	≥3.5 x ULN	0.0%	0.0%
아스파라긴산 아미노전이효소			
Grade 2	2.6-5.0 x ULN	3.0%	1.9%
Grade 3	5.1-10.0 x ULN	1.1%	0.4%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.0%
알라닌 아미노전이효소			
Grade 2	2.6-5.0 x ULN	2.5%	0.8%
Grade 3	5.1-10.0 x ULN	0.9%	0.4%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.4%	0.0%
알칼리 인산분해효소			

Grade 2	2.6-5.0 x ULN	1.1%	0.0%
Grade 3	5.1-10.0 x ULN	0.0%	0.0%
Grade 4	>10.0 x ULN	0.0%	0.0%
리파아제			
Grade 2	1.6-3.0 x ULN	5.1%	4.5%
Grade 3	3.1-5.0 x ULN	1.5%	0.4%
Grade 4	>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
크레아틴 키나아제			
Grade 2	6.0-9.9 x ULN	3.2%	2.3%
Grade 3	10.0-19.9 x ULN	1.1%	2.6%
Grade 4	≥20.0 x ULN	1.9%	1.5%

ULN (upper limit of normal range) = 정상범위의 상한선

참고: 랄테그라비르 1200mg 1일 1회 및 랄테그라비르 400mg 1일 2회 모두 테노포비르 디소프록실 푸마르산염/엠트리시타빈과 병용하여 투여되었음.

치료 경험이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험(이센트레스정 400 mg 1일 2회)

치료 경험이 있는 환자에 대한 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 안전성 평가는 항레트로바이러스 치료요법을 받은 적이 있는 HIV-1 감염 성인 시험대상자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 임상시험인 BENCHMRK 1 및 BENCHMRK 2 (Protocols 018 및 019)로부터 보고된 안전성 자료를 함께 분석한 결과에 근거하였다. 위 임상시험에서 최적의 기본요법 (optimized background therapy; OBT)과 이센트레스정의 권장량 (400 mg 1일 2회)을 병용 투여한 군(462명)과 OBT와 위약을 병용 투여한 군(237명)을 비교하였다. 위 임상시험에서 투약기간의 중간값은 이센트레스정 투여군에서 96주, 위약 투여군에서 38주였다. 총 노출 추적기간은 이센트레스정에 대해 708 환자-년수(patient-years), 위약에 대해 244 환자-년수(patient-years)이었다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 비율은 이센트레스정 투여군의 경우 4%, 위약 투여군의 경우 5%이었다.

① 임상적 이상약물반응은 연구자에 의해 이센트레스정 + OBT 또는 위약 + OBT와 연관성이 있다고 판단되었다. 이센트레스정 투여 시험대상자의 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 높은 비율로 발생하는 중등증 및 중증의 임상적 이상약물반응을 표 6에 나타내었다.

표 6: 이센트레스정 투여 시 치료 경험이 있는 성인 시험대상자의 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 높은 비율로 발생하는 중등증 및 중증[+]의 이상약물반응[*] (96주 분석)

기관계별 이상반응	무작위 배정 임상시험 (P018, P019)	
	이센트레스정 (400 mg, 1일 2회) + OBT (n = 462)[‡]	위약 + OBT (n = 237)[‡]

신경계		
두통	2%	<1%

* 최소한 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 매우 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 포함

† 강도의 정의: 중등증 (일상활동에 방해가 될 정도로 불편함); 중증 (일을 하거나 일상활동을 할 수 없음).

‡ n = 치료군별 총 시험대상자수

② 검사실적 이상

임상시험(P018, P019)에서 이센트레스정(400 mg, 1일 2회) 또는 위약을 투여 받은 성인 시험대상자 중 기저치보다 등급이 악화됨을 나타내는 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상반응을 나타낸 성인시험대상자의 백분율은 표 7와 같다.

표 7: 치료 경험이 있는 시험대상자에서 보고된 2등급에서 4등급에 해당하는 검사실적 이상 (96주 분석)

검사실 파라미터 (Unit)	한도	무작위 배정 임상시험 (P018, P019)	
		이센트레스정 (400 mg 1일 2회) + OBT (N = 462)	위약 + OBT (N = 237)
혈액학			
절대호중구수 ($10^3/\mu L$)			
2 등급	0.75 - 0.999	4%	5%
3 등급	0.50 - 0.749	3%	3%
4 등급	<0.50	1%	<1%
헤모글로빈 (g/dL)			
2 등급	7.5 - 8.4	1%	3%
3 등급	6.5 - 7.4	1%	1%
4 등급	<6.5	<1%	0%
혈소판수 ($10^3/\mu L$)			
2 등급	50 - 99.999	3%	5%
3 등급	25 - 49.999	1%	<1%
4 등급	<25	1%	<1%
혈액화학			
공복 (비-무작위) 혈청포도당 시험 (mg/dL)			
2 등급	126 - 250	10%	7%
3 등급	251 - 500	3%	1%
4 등급	>500	0%	0%

총 혈청 빌리루빈			
2 등급	1.6 - 2.5 x ULN	6%	3%
3 등급	2.6 - 5.0 x ULN	3%	3%
4 등급	>5.0 x ULN	1%	0%
혈청 아스파라긴산 아미노전이효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	9%	7%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	4%	3%
4 등급	>10.0 x ULN	1%	1%
혈청 알라닌 아미노전이효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	9%	9%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	4%	2%
4 등급	>10.0 x ULN	1%	2%
혈청 알칼리 인산분해효소			
2 등급	2.6 - 5.0 x ULN	2%	<1%
3 등급	5.1 - 10.0 x ULN	<1%	1%
4 등급	>10.0 x ULN	1%	<1%
혈청 췌장성 아밀라아제 시험			
2 등급	1.6 - 2.0 x ULN	2%	1%
3 등급	2.1 - 5.0 x ULN	4%	3%
4 등급	>5.0 x ULN	<1%	<1%
혈청 지질분해효소(lipase) 시험			
2 등급	1.6 - 3.0 x ULN	5%	4%
3 등급	3.1 - 5.0 x ULN	2%	1%
4 등급	>5.0 x ULN	0%	0%
혈청 크레아틴키나아제 (creatine kinase)			
2 등급	6.0 - 9.9 x ULN	2%	2%
3 등급	10.0 - 19.9 x ULN	4%	3%
4 등급	≥20.0 x ULN	3%	1%

ULN (Upper limit of normal range) = 정상 범위의 상한선

치료경험이 없는 시험대상자 및 치료경험이 있는 시험대상자에서 흔하지 않게 발생한 이상약물반응

이센트레스정과 이 약의 병용 치료군에서 치료경험이 없거나 치료경험이 있는 환자의 2% 미만에서 발생한 이상약물반응은 아래와 같다. 이러한 이상약물반응들은 위약 또는 에파비렌즈에 비해 이 약 투여군에서의 중증도 및 빈도증가, 또는 연구자의 잠재적인 연관성 평가를 근거로 포함되었다.

- 위장관계: 복통, 위염, 소화불량, 구토

- 전신장애: 무력증
- 간담도계: 간염
- 면역계: 과민
- 감염 (infections and infestations): 성기포진, 대상포진
- 신경계: 어지러움
- 정신계: 자살 관념 및 행동을 포함한 우울증 (특히 정신질환의 기존 병력이 있는 환자에서)
- 신장 및 비뇨기계: 신장결석증, 신부전

특정 이상반응

약물의 연관성과 관련 없이 보고된 이상반응

이센트레스정 400mg 1일 2회 요법에 대한 임상시험에서, 이센트레스정 또는 위약과 OBT 투여를 시작한 치료경험이 있는 시험대상자와, 이센트레스정 또는 에파비렌즈와 엠트리시타빈 (+) 테노포비어 투여를 시작한 치료 경험이 없는 시험대상자에서 암이 보고되었으며, 몇몇의 시험대상자는 재발한 경우였다. 특정암의 유형과 비율은 중증의 면역결핍환자에서 예측되는 것들이었다. (많은 환자에서 CD4+ 세포수는 50 cells/mm^3 미만이었고 대부분 이전에 에이즈 진단을 받았다.) 임상시험에서의 암 발생 위험은 이 약 투여군과 대조 약물 투여군 사이에 유사하였다.

이센트레스정과 이 약의 투여 시험대상자에서 2에서 4등급에 해당하는 크레아틴키나아제 (creatine kinase) 검사실적 이상반응이 관찰되었다 (표 6 참조). 근육병증과 횡문근융해증도 보고되었다. 근육병증과 횡문근융해증의 위험성이 높은 환자 (예. 이를 일으키는 것으로 알려진 약물을 병용투여 하는 환자 등)에 투여 시 주의하여야 한다.

이센트레스정을 포함하지 않고 다루나비어/리토나비어를 투여받은 시험대상자 또는 다루나비어/리토나비어를 포함하지 않고 이센트레스정을 투여받은 시험대상자와 비교하여 이센트레스정과 다루나비어/리토나비어 병용요법을 받은 치료 경험이 있는 시험대상자에서 발진이 더 흔하게 발생하였다. 그러나 약과 관련성이 있다고 고려되는 발진은 이 세 그룹 모두에서 유사한 정도로 발생하였다. 이러한 발진은 경증에서 중등도이었으며 치료를 제한하지는 않았다; 발진으로 인한 치료중단은 없었다.

동반 질환이 있는 시험대상자

B형 간염 및/또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 시험대상자

이 약의 제3상 임상시험에서는 간기능 검사 결과 기저치가 정상 상한(ULN)의 5배를 넘지 않는 시험대상자에 한하여 만성 활성 B형 간염 및/또는 C형 간염 바이러스 동시 감염 시험대상자 등록을 허용하였다.

치료 경험이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험인 BENCHMRK 1 과 BENCHMRK 2 (protocol 018과 protocol 019)에서는 전체 환자의 16%(114/699)가 동시간염 환자였고, 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험인 STARTMRK(Protocol 021) 과 ONCEMRK(protocol 292)는 각각 6%(34/563)과 2.9%(23/797)가 동시감염 환자였다.

비록 AST와 ALT의 비정상수치는 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스 동시감염 소그룹의 모든 투여군에서 높게 나타났지만, 전반적으로 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스 동시감염 시험대상자의 이 약 안전성 프로파일은 B형 간염 및/또는 C형 간염바이러스가 없는 시험대상자와 유사하였다. 96주에서 치료 경험이 있는 시험대상자에서, 이센트레스정을 투여한 동시감염 환자에서 AST, ALT 또는 총빌리루빈의 등급이 기저치에 비해 악화되었음을 나타내는 검사실적 이상반응이 2등급 이상으로 나타난 비율이 각각 29%, 34%, 13%이었던 반면 이센트레스정을 투여한 다른 환자에서는 11%, 10%, 9%로 나타났다. 240주에서 치료 경험이 없는 시험대상자에서, 이센트레스정을 투여한 동시감염 환자에서 AST, ALT 또는 총 빌리루빈의 등급이 기저치에 비해 악화되었음을 나타내는 검사실적 이상반응이 2등급 이상으로 나타난 비율이 각각 22%, 44%, 17%이었던 반면 이센트레스정을 투여한 다른 환자에서는 13%, 13%, 5%로 나타났다.

48주에서 이 약 1200mg(2x600mg) 1일 1회를 투여받는 치료 경험이 없는 환자군은 AST, ALT 또는 총 빌리루빈의 등급이 기저치에 비해 악화되었음을 나타내는 2 등급이나 높은 검사실적 이상반응은 이 약을 투여 받은 다른 환자의 4%, 3%, 2%와 비교했을 때, 이 약을 투여받는 동반 질환의 환자는 상대적으로 13%, 33%, 13% 나타났다.

<u>소아에서의 임상적 이상반응</u>

IMPAACT P1066 임상시험에서 항레트로바이러스 치료경험이 있는 2세에서 18세의 HIV-1 감염된 소아 및 청소년 126명에서 다른 항레트로바이러스제와 이 성분을 병용투여하여 분석하였다 ('7. 소아에 대한 투여' 항 참조). 126명의 시험대상자 중 96명이 이 성분의 권장용량으로 투여받았다.

이 96명의 소아 및 청소년에서 24주간 약물관련 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 성인에서와 유사하였다.

한 명의 시험대상자에서 약물 관련 이상 반응으로서 3등급의 정신운동신경항진, 비정상적인 행동 및 불면이 나타났다; 한 명의 시험대상자에서 2등급의 중증 약물 관련 알러지성 발진이 나타났다.

한 명의 시험대상자에서 약물관련 실험실적 이상으로서 중대한 것으로 고려되는 4등급의 AST 및 3등급의 ALT가 나타났다.

(2) 시판 후 이상반응

다음은 이 약의 시판 후 추가로 보고된 이상반응이다. 이 이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- *혈액 및 림프계 장애:* 혈소판감소증
- *위장관계 장애:* 설사
- *간담도계 장애:* 기저 간질환 환자 및/또는 병용 약물을 복용하는 환자에서 간부전 (관련되는 과민반응을 동반하거나 동반하지 않고)
- *근골격계 및 결합조직장애:* 횡문근융해증
- *신경계 장애:* 소뇌성운동실조
- *피부 및 피하조직계*: 발진, 스티븐스-존슨 증후군, 호산구 증가증 및 전신 증상을 동반한 약물성 발진(DRESS 증후군)
- *정신계 장애:* 불안, 편집증

4. 일반적 주의

1) 간장애 환자에 대한 투여

이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정)은 간장애 환자를 대상으로 연구된 바 없으므로 간장애 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

만성 간염을 포함하여 기존의 간기능 장애를 가지는 환자들은 항레트로바이러스 치료를 병행하는 동안 간의 기능이상 빈도가 증가하며 표준 치료에 따라 모니터해야 한다. 이런 환자가 간질환의 악화되었다는 근거가 있는 경우, 치료는 멈추거나 중단을 고려해야 한다. 만성 B 형 간염이나 C형 간염 환자의 항레트로바이러스 요법을 병용 투여한 환자는 중증 및 잠재적으로 치명적인 간 부작용에 대해서 위험이 증가한다.

2) 신장애 환자에 대한 투여

이 약 1200 mg (600 mg 제제 2정)은 신장애 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 그러나, 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 결과를 근거로 신장애 환자에 대해 임상적으로 유의미한 영향이 있을 것으로 예상되지 않는다. 이 약이 투석되는 정도는 알려진 바 없으므로 투석 전에는 투약을 피해야 한다.

3) 이 약을 포함하는 요법으로 치료 받는 동안 몇몇 환자에서 어지러움이 보고되었다. 어지러움은 일부 환자에서 운전능력과 기계사용능력에 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 다른 약물의 약동학에 대한 랄테그라비르의 영향

랄테그라비르는 생체외시험에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A를 저해하지 않는다 (IC_{50}>100 μM). 또한, 랄테그라비르는 생체외시험에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다.

미다졸람과의 약물상호작용 임상시험 결과, 민감한 CYP3A4 기질인 미다졸람의 약동학에 랄테그라비르가 영향을 주지 않았다. 따라서 랄테그라비르는 생체내에서 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 약동학을 변경시킬 가능성이 적은 것으로 확인되었다.

이와 유사하게 랄테그라비르는 시험된 UDP-글루쿠론산전이효소(UDP-glucuronosyltransferases; UGT) (UGT1A1, UGT2B7)의 저해제(IC_{50}>50 μM)가 아니며 P-glycoprotein을 매개하는 transport도 저해하지 않는다. 따라서, 이 약은 위 효소의 기질 혹은 P-glycoprotein인 약물 (예. 단백분해효소억제제, NNRTIs, 아편유사진통제, 스타틴계 약물, 아졸계 항진균제, 프로톤펌프 저해제, 항발기기능장애제)의 약동학에 영향을 줄 것으로 기대되지 않는다.

약물상호작용에 대한 400mg 1일 2회 요법의 임상시험 결과, 랄테그라비르는 호르몬성 피임제, 메타돈, 라미부딘, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 에트라비린 및 보세프레비르의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 주지 않았다. 다른 약물의 약동학에 대한 랄테그라비르의 영향을 평가하기 위하여 400mg 1일 1회 요법으로 수행된 임상시험에서의 결과는 특별한 언급이 없는 한 랄테그라비르 1200mg 1일 1회 요법에도 적용할 수 있다.

2) 랄테그라빌의 약동학에 대한 다른 약물의 영향

랄테그라빌은 시토크롬 P450(CYP) 효소의 기질이 아니다. 생체 내외 연구결과, 랄테그라빌은 주로 UGT1A1을 매개하는 glucuronidation 경로를 거쳐 제거된다.

일부 연구에서 다루나비르를 1일 2회 이센트레스정과 병용 투여한 결과 다루나비르의 혈장 농도는 완만하지만 임상적으로 무의미한 감소를 보였다. 이센트레스정 1일 2회에 나타나는 효과의 정도를 기준으로 다루나비르 혈장 농도에 대한 이 약의 1일 1회 1200mg(2 x 600mg)의 효과가 임상적으로 의미가 없을 것으로 예상된다.

약물대사효소의 유도제

이센트레스정 400mg 1일 2회 요법을 리팜핀(다수의 약물대사효소의 유도제)과 같은 UGT1A1의 강력한 유도제와 함께 투여하면 랄테그라비르의 혈장 농도가 감소한다.

리팜핀 또는 다른 UGT1A1의 다른 강한 유도제를 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법과 병용 투여하는 경우 주의하여야 하고 이센트레스정을 800mg 1일 2회 용량으로 증량하는 것을 고려할 수 있다.

페니토인(phenytoin)과 페노바비탈(phenobarbital) 등 약물대사효소를 강력히 유도하는 기타 약물의 UGT1A1에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 다른 덜 강력한 유도제(예: 에파비렌즈, 네비라핀, 리파부틴, 글루코코르티코이드, St. John’s wort, 피오글리타존)는 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 권장용량과 병용하여 사용할 수 있다.

리팜핀과 같은 UGT1A1의 강한 유도제인 약물이 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법에 미치는 영향은 알려져 있지 않았다. 그러나 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법으로 수행된 병용투여 임상시험에서 랄테그라비르의 최저 농도가 감소하는 것이 관찰되었으므로, 이 약과 병용할 때에도 랄테그라비르의 최저 농도가 감소될 가능성이 있다. 따라서 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과의 병용투여는 권장되지 않는다. 페니토인과 페노바르비탈 등 약물대사효소를 강력히 유도하는 기타 약물의 UGT1A1에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 따라서 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과의 병용투여는 권장되지 않는다. 약물상호작용 연구에서, 에파비렌즈는 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.

4) UGT1A1 저해제

이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 UGT1A1의 강력한 저해제(예: 아타자나비르)를 병용투여하면 랄테그라비르의 혈장 농도를 증가시킨다. 그러나 증가의 정도가 크지 않고 임상시험에서 이러한 저해제와의 병용했을 때 내약성이 양호하였으므로, 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법에서는 용량 조절이 필요하지 않다.

이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 아타자나비르를 병용 투여하면 랄테그라비르의 혈장 농도를 유의하게 증가시킨다. 따라서 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 아타자나비르의 병용투여는 권장되지 않는다.

제산제

이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 2가 금속 양이온을 함유한 제산제와의 병용투여는 킬레이트화에 의해 랄테그라비르의 흡수를 저해하여 랄테그라비르의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법의 복용 6시간 이내에 알루미늄과 마그네슘 제산제를 복용할 경우 랄테그라비르의 혈장 농도가 현저히 감소한다. 그러므로, 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 알루미늄 그리고/또는 마그네슘 함유 제산제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 탄산칼슘 제산제와의 병용투여 시 랄테그라빌의 혈장 농도가 감소한다; 하지만, 이 상호작용은 임상적으로 의미있게 여겨지지 않는다. 그러므로, 랄테그라빌을 탄산칼슘을 함유한 제산제와 병용투여 할 경우, 용량 조절이 필요하지 않다.

이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법을 알루미늄/마그네슘과 탄산칼슘을 포함하는 제산제와 병용투여는 랄테그라비르의 최저 혈장 농도를 임상적으로 의미 있는 수준으로 감소시킬 수 있다. 이러한 결과를 토대로 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법을 알루미늄/마그네슘 및 탄산칼슘을 함유한 제산제와 병용하는 것은 권장되지 않는다.

모든 상호작용 연구는 성인에서 수행되었다.

일부 약물상호작용을 표 8에 기술하였다.

표 8. 성인에서 일부 약물 상호작용

병용약물의 계열: 약물명	**랄테그라빌의 농도에의 영향**	**임상적 설명**
항-HIV-1 바이러스제 계열		
아타자나비르 (atazanavir)	↑	UGT1A의 강력한 저해제인 아타자나비르(atazanavir)는 랄테그라비르의 혈장 농도를 증가시킨다. 그러나 3상 임상 시험에서 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 아타자나비르/리토나비르를 병용투여하였을 때 특이한 안전성 징후가 나타나지 않았으므로, 용량 조절은 권장되지 않는다. 그러나 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 아타자나비르를 병용 투여하면 랄테그라비르의 혈장 농도가 유의하게 증가하므로 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 아타자나비르를 병용하는 것은 권장되지 않는다.
아타자나비르/리토나비르 (atazanavir/ritonavir)	↑	아타자나비르/리토나비르(atazanavir/ritonavir)는 랄테그라비르의 혈장 농도를 증가시킨다. 그러나 3상 임상 시험에서 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 아타자나비르/리토나비르를 병용투여하였을 때 특이한 안전성 징후가 나타나지 않았기 때문에, 용량 조절은 권장되지 않는다.
에파비렌즈 (efavirenz)	↓	이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법으로 연구한 바에 따르면 에파비렌즈(efavirenz)는 랄테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법 또는 이 약 1200mg 1일 1회 요법에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
에트라비린 (etravirine)	↓	에트라비린(etravirine)은 랄테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법 또는 이 약 1200mg 1일 1회 요법에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
티프라나비르/리토나비르 (tipranavir/ritonavir)	↓	티프라나비르/리토나비르(tipranavir/ritonavir)는 랄테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 그러나 018과 019의 3상 임상시험에서 티프라나비르/리토나비르와 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법을 병용투여받은 군의 결과를 티프라나비르/리토나비르를 투여받지 않은 시험대상자군과 비교한 결과 유사한 유효성이 관찰되었으므로, 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 티프라나비르/리토나비르를 병용하는 것은 권장되지 않는다.
테노포비르 디소프록실 푸마르산염/엠트리시타빈 (tenofovir disproxil	↑	테노포비르 디소프록실 푸마르산염/엠트리시타빈은 랄테그라비르 1200mg (600mg 제제 2정) 1 일 1 회 요법의 생체 이용률을 12% 증가시키는 것으로 알려

fumarate/emtricitabine)		져 있으나, 그 영향은 임상적으로 유의하지 않으므로, 이 약 1200mg 1일 1회 요법과 테노프비르 디소프록실 푸마르산염/엠트리시타빈은 병용할 수 있다.
금속 양이온 제산제		
알루미늄과 마그네슘 함유 제산제	↓	알루미늄과 마그네슘을 함유하는 제산제는 랄테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 알루미늄 그리고/또는 마그네슘을 함유하는 제산제와 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 병용 투여는 권장되지 않는다. 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과의 병용투여도 권장되지 않는다.
탄산 칼슘 함유 제산제	↓	탄산칼슘을 함유하는 제산제는 랄테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 그러나, 상호작용이 임상적으로 유의하지 않고, 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과의 병용투여도 권장되지 않는다. 이 경우 랄테그라비르의 최저 혈장농도를 임상적으로 유의하게 감소시킬 수 있다.
H2 차단체 및 프로톤 펌프 저해제		
오메프라졸 (omeprazole)	↑	높은 pH에서 랄테그라비르의 용해도가 증가하기 때문에, 위의 pH를 높이는 약물(예. 오메프라졸)은 랄테그라비르 수치를 증가시킬 수 있다. 그러나 3상 임상 시험(protocol 018과 protocol 019)에서 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법과 프로톤 펌프 저해제 및 H2 차단제를 병용투여하였을 때 특이한 안전성 징후가 나타나지 않았다. 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 프로톤 펌프 저해제 또는 H2 차단제를 병용투여하였을 때, 랄테그라비르의 약물동력학을 통계적으로 유의한 수준으로 변화시키지 않았다. 이 결과(Protocol 292)에 근거하여, 프론트 펌프 저해제와 H2 차단제는 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 병용할 수 있다.
기타 계열 약물		
보세프레비르 (boceprevir)	↔	이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법과 이 약은 보세프레비르에 대한 용량 조절은 필요하지 않다
리팜핀 (rifampin)	↓	이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법에서의 연구에 따르면, UGT1A1의 강력한 유도제인 리팜핀은 랄테그라비르의 혈장 농도를 감소시킨다. 리팜핀과 병용할 경우 이 약의 용량을 1일 2회 800 mg 이다. 이 약 1200mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법과 리팜핀의 병용투여는 랄테그라비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 위험 때문에 권장되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부:

임산부에서 이 약 1200mg (2x600mg) 사용에 대한 데이터는 없다. 예방 조치로써, 이 약 1200mg 1일 1회의 사용은 피하는 것이 바람직하다.

토끼에서 경구 1000 mg/kg/일의 용량까지, 랫드에서는 경구 600 mg/kg/일의 용량까지 발생독성시험이 수행되었다. 랫드를 대상으로 한 생식독성시험은 출생전, 출생전후, 출생후 평가가 수행되었다. 이 시험에서 최고용량 투여시 사람권장용량 투여시 나타나는 노출량보다 약 3-4배 높은 전신 노출량을 보였다. 토끼와 랫드 모두에서 배태자 생존율 및 태자 체중에 투여관련 영향은 관찰되지 않았다. 또한, 토끼의 경우 투여와 관련한 외부, 내장 및 골격계 변화가 관찰되지 않았다. 그러나, 랫드의 경우 600 mg/kg/일 투여시 추가적인 늑골 발생율이 대조군에 비해 투여와 관련하여 증가하는 것이 관찰되었다 (사람권장용량의 노출량 3배).

이 약은 랫드와 토끼 두 종 모두에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트에서 모체에 600 mg/kg/일을 투여 후 평균약물농도를 분석한 결과, 1시간째 및 24시간째 태자혈장 평균약물농도는 모체보다 각각 약 1.5배 및 2.5배 더 높았다. 토끼에서 모체에 1000 mg/kg/일을 투여 후 평균약물농도를 분석한 결과, 태자혈장 평균약물농도는 투여 후 1시간째 및 24시간째 모두에서 평균 모체혈장농도의 약 2%이었다.

2) 수유부:

이 약을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. HIV-1 감염 모성의 경우 출생 후 영아에 대한 HIV-1 감염의 위험을 피하기 위해 수유는 권장되지 않는다.

사람의 모유로 랄테그라비르가 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 그러나, 수유중인 랫드의 유즙에서는 랄테그라비르가 분비된다. 랫드에서 모체에 600 mg/kg/일 투여 후, 평균약물농도를 분석한 결과 유즙의 평균약물농도는 모체혈장에 비해 약 3배 더 높았다. 유즙을 통한 이 약의 노출로 인한 랫드 새끼에의 영향은 없었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법은 소아환자에서 연구되지 않았다. 그러나, 집단 PK 모델링 및 시뮬레이션의 결과에 근거하여 체중 40kg 이상의 소아 환자에서 이 약 1200 mg (600mg 제제 2정) 1일 1회 요법을 사용할 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상의 시험대상자 수가 충분하지 않으므로 그보다 젊은 시험대상자와 다르게 반응하는지 여부는 알 수 없다. 기타 보고된 임상적 경험에서도 고령자와 젊은 시험대상자 사이에 반응차는 확인된 바 없다. 전반적으로 고령자에서 간기능, 신기능 및

심기능이 저하되는 경우가 빈번하고 동반질환이 있거나 병용약물을 투여하는 경우가 많으므로 용량 선택에 신중해야 한다.

9. 과량투여

이 약의 과량 투여 시 처치에 대한 특정 정보는 알려진 바 없다. 1상 임상시험에서 건강한 지원자에서 단회투여용량으로 28일간 1일 1회 1800mg (3X600mg)까지, 반복투여용량으로 800 mg 1일 2회의 용량을 연구한 결과 독성이 나타난 근거는 없었다. HIV-1 감염 환자의 임상시험에서 때때로 1일 2400mg까지 투여되었는데 독성이 나타난 근거는 없었다.

과량 투여 시, 필요한 경우 표준지지요법(예. 위장관에서 흡수되지 않은 물질을 제거하거나 심전도를 포함한 임상적 모니터링)을 이용하거나 지지치료법을 사용한다. 이 약이 투석되는 정도는 알려져 있지 않다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 기타

환자를 위한 정보

(1) 심각하고 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 발진이 보고되었다. 만약 발진이 나타나면, 즉시 의사에게 연락해야 한다. 환자는 즉시 이 약과 다른 의심스런 약제 복용을 중단하고, 만약 스티븐스-존슨 증후군, 중증 표피괴사용해 또는 심각한 과민증: 열, 일반적인 아픈 느낌, 극심한 피로, 근육이나 관절 통증, 수포, 구강 병변, 눈 염증, 얼굴 부기, 눈, 입술, 입의 부기, 호흡 곤란, 그리고/또는 간 장애의 징후나 증상(예. 피부나 눈 흰자의 황색화, 어둡거나 홍차색의 소변, 연한 색의 대변/약한 장운동, 오심, 구토, 식욕 감퇴, 또는 우측 갈비뼈 아래의 통증, 아픔 또는 민감) 등과 같은 더욱 심각한 반응의 징후와 연관된 발진일 경우 치료를 받아야 한다. 만약 심각한 발진이 발생하면, 면밀히 관찰되고, 검사실 검사가 수행되며 적절한 치료가 시작된다는 것을 알아야 한다. 또한 이 약으로 치료하는 동안 반드시 의사의 지시를 따르는 것이 중요하다.

(2) 이 약은 HIV-1 감염 또는 AIDS를 치유하는 의약품이 아니며, 이 약을 복용 중이더라도 HIV-1에 감염되거나 HIV-1으로 인해 흔히 발생하는 상태(기회감염)가 될 수 있다. 또한 현재 이 약의 장기간 유효성에 대해서는 알려진 바 없으므로 이 약으로 치료하는 동안 반드시 의사의 지시를 따르는 것이 중요하다.

(3) 이 약은 성적 접촉, 주사 바늘의 공유 또는 혈액 노출 등을 통해 다른 사람에게 HIV-1가 전달될 가능성을 감소시키지 않는다. 정액, 질분비액 및 혈액과 같은 체액이 성적 접촉으로 인해 노출될 가능성을 줄이기 위해 라텍스 또는 폴리우레탄 콘돔이나 기타 방어 방법을 이용해야 한다. 또한 주사 바늘의 재사용이나 공유는 반드시 금한다.

(4) 복용을 잊은 경우 기억한 즉시 복용하여야 하며, 다음 복용시점까지 기억하지 못한 경우 빠뜨린 용량은 건너뛰고 다시 정규 스케줄에 따라 복용하도록 한다. 다음 용량의 두 배를 복용하거나 처방된 용량 이상을 복용해서는 안 된다.

(5) 의사는 환자가 이 약을 알루미늄 그리고/또는 마그네슘 함유 제산제와 함께 복용하지 않도록 지시한다.(5. '상호작용' 항 참조)

(6) 의사는 환자에게 이 약은 일부 약물과의 상호작용이 있음을 알려야 하며, 환자가 일반의약품을 포함하여 현재 복용 중인 모든 약물을 알리도록 해야 한다.

(7) 의사는 이 약 치료를 시작하기 전에 환자가 이 약의 제품설명서를 읽어 보도록 지시하여야 하며 처방을 받을 때마다 매번 다시 읽어 보도록 하여야 한다. 만일 흔하지 않은 증상이 나타나거나 이미 알려진 증상이 지속 또는 악화되는 경우 의사나 약사에게 알리도록 하여야 한다.

(8) 의사는 환자에게 600mg 정제 대신 400mg 정제로 1일 1회 1200mg을 복용하지 않도록 지시해야 한다.

12. 약리작용

1) 작용기전

이 약은 HIV-1 항바이러스 제제이다 [11. 4)항 미생물학 참조].

단독투여 임상시험에서 랄테그라비르(400 mg 1일 2회)는 10일차까지 평균 바이러스 수치 1.66 $\log_{10}$ copies/mL를 감소시키는 수준의 빠른 항바이러스 활성을 입증하였다.

심장 전기생리학 (Cardiac Electrophysiology)

허가된 최대 권장용량의 1.33 배 용량에서 (또한 최대농도는 허가된 최대 용량 투여시에 비해 1.25배 높았을 때), 랄테그라비르는 QT 간격이나 PR 간격을 임상적으로 의미 있는 정도로 연장시키지 않았다.

13. 약동학적 정보

성인

흡수

랄테그라비르(400mg 1일 2회)는 건강한 시험대상자에게 공복 상태에서 투여 시 복용 후 약 3시간의 Tmax를 보이며 흡수된다. 이 약(1200mg 1일 1회)은 공복 상태에서 약 1.5 내지 2시간의 Tmax 중앙값을 보이며 빠르게 흡수된다.

랄테그라비르는 용량 비례적으로 증가하거나(AUC와 C_{max}), 100mg에서 1600mg 용량 범위에서는 용량 비례성이 약간 못 미치는 양상으로 증가한다(C_{12hr}).

랄테그라비르의 절대 생채이용률은 확립되지 않았다.

랄테그라비르 400mg 제형과 비교하였을 때, 랄테그라비르 600mg 제형은 상대적으로 높은

생체 이용률을 나타낸다.
400mg 1일 2회 투여 및 이 약(1200mg 1일 1회) 다회 투여 시 보통 2일 안에 정상상태에 도달하였고, 약물 축적은 없거나 거의 없었다.

음식이 경구 흡수에 미치는 영향

표 9 에 제형의 대한 음식물 영향을 나타내었다.

표 9: 음식이 각 제형별 랄테그라비르의 약동학에 미치는 영향

		약동학 파라미터 분율 (식이/공복)		
제형	식이 종류	AUC 분율 (90% CI)	C_{max} 분율 (90% CI)	C_{min} 분율 (90% CI)
400 mg 1일 2회	저지방	0.54 (0.41-0.71)	0.48 (0.35-0.67)	0.86 (0.54-1.36)
	중지방	1.13 (0.85-1.49)	1.05 (0.75-1.46)	1.66 (1.04-2.64)
	고지방	2.11 (1.60-2.80)	1.96 (1.41-2.73)	4.13 (2.60-6.57)
이 약 1200 mg(600mg 제제 2정) 1일 1회	저지방	0.58 (0.46-0.74)	0.48 (0.37-0.62)	0.84 (0.63-1.10)
	고지방	1.02 (0.86-1.21)	0.72 (0.58-0.90)	0.88 (0.66-1.18)
저지방 식이: 300 Kcal, 2.5 g 지방 중지방 식이: 600 Kcal, 21 g 지방 고지방 식이: 825 Kcal, 52 g 지방				

분포

랄테그라비르는 2 - 10μM 농도범위에서 사람혈장단백결합률이 약 83%이다.
랄테그라비르 400mg 1일 2회를 투여받는 HIV-1에 감염된 시험대상자로 진행된 한 연구에서 뇌척수액 중 랄테그라비르 농도를 측정하였다. 이 연구에서(n=18) 뇌척수액 농도의 중앙값은 해당 혈장 농도의 5.8%(범위 1 - 53.5%)였다. 이 중앙값 비율은 혈장에서 랄테그라비르 유리형 분획보다 약 3배 낮았다. 이 결과의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

대사 및 배설

랄테그라비르의 겉보기 최종 반감기는 약 9시간이며, AUC의 대부분을 차지하는 α기 반감기(약 1시간)가 더 짧다. 방사성 표지한 랄테그라비르를 경구투여 했을 때, 투여 용량의 약 51%와 32%가 각각 대변과 소변에서 배설되었다. 대변에서는 랄테그라비르만 존재하였는데, 전임상 동물종에서 관찰된 것과 같이 대부분이 담즙으로 배설된 랄테그라비르-글루쿠로니드가 가수분해되어 생성된 것으로 추측되었다. 뇨에서는 랄테그라비르와 랄테그라비르-글루쿠로니드 두 성분이 검출되었고, 각각 투여용량의 약 9%와 23%를 차지했다. 주된 혈중 약물 형태는 랄테그라비르 형태로 이는 총 방사선활성의 약 70%를 차지하였고, 나머지는 랄테그라비르-글루쿠로니드였다. 인체에서 주된 랄테그라비르의 소실 경로는 UGT1A1 매개된 글루

쿠론산화이다.

표 10. HIV-1 감염된 시험대상자에서 400mg 1일 2회 및 이 약 1200mg 1일 1회를 다회 투여했을 때의 약동학적 파라미터

Parameter	400 mg 1일 2회 기하평균 (%CV) N=6	1200 mg 1일 1회 기하평균 (%CV) N=524
AUC (mM•hr)	AUC_{0-12} = 14.3(88.6)	AUC_{0-24} = 55.3(41.5)
Cmax (mM)	4.5 (128)	15.7 (45.8)
Cmin (nM)	C_{12}= 142 (63.8)	C_{24}=107 (97.5)

특수 환자군

소아

이 약 1200mg(600mg 제제 2정)은 소아임상연구에서 평가되지 않았다. 이 약을 복용하는 40kg이상의 소아 시험대상자에 대한 노출은 제 III 상 ONCEMRK 임상시험으로부터 관찰된 성인에서의 노출과 상응할 것으로 예상된다.

나이/인종/성별

랄테그라비르의 약동학에서 나이(18세 이상), 인종, 성별에 따른 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.

간장애 환자

랄테그라비르는 주로 간에서 글루쿠론산화를 통해 제거된다. 랄테그라비르의 400mg 단일 용량의 약동학은 중등증 간장애 환자(Child-Pugh Score 7-9)에서 바뀌지 않았다.
이 약 1200mg(600mg 제제 2정) 1일 1회에 대한 간장애 환자에서의 연구는 수행되지 않았다. 중증의 간장애가 랄테그라비르의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

신장애 환자

미변화체 약물의 신배설은 부수적인 소실 경로이다. 랄테그라비르의 400mg 단회 용량의 약동학은 중증(24시간 크레아티닌 청소율 <30 mL/min/1.73 m^2) 신장애 환자에서 바뀌지 않았다.
이 약 1200mg(600mg 제제 2정) 1일 1회에 대한 신장애 환자에서의 연구는 수행되지 않았다. 이 약이 투석으로 소실되는 정도는 알려지지 않았다.

약물상호작용

In vitro에서 랄테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A를 억제하지 않는다(IC50 > 100 μM). In Vivo에서 랄테그라비르는 CYP3A4를 억제하지 않는다. 또한 In vitro에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도하지 않는다. 유사하게 랄테그라비르는 UGT1A1 또는 UGT2B7의 억제제가 아니고(IC50 > 100 μM), 랄테그라비르는 P-당단백 매개의 수송체를 억제하지 않는다.

랄테그라비르 약물상호작용 연구 결과를 표 11과 12에 나타내었다. 임상적 권고사항에 대한 정보는 [5. 상호작용] 항을 참고한다.

표 11. 성인에서 랄테그라비르의 약동학에 대한 다른 약물의 영향

병용투여 약물	병용투여 용법용량	랄테그라비르 용법용량	병용투여 약물과 투여시/투여하지 않았을 때 랄테그라비르의 약동학적 파라미터의 분율 (90% 신뢰구간) 영향 없을 경우=1.00			
			n	C_{max}	AUC	C_{max}
수산화알루미늄과 수산화마그네슘 함유 제산제*	랄테그라비르와 함께 20mL 단회용량	400 mg 1일 2회	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	랄테그라비르 투여 2 시간 전에 20 mL 단회 용량		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	랄테그라비르 투여 2 시간 후에 20 mL 단회 용량		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	랄테그라비르 투여 4 시간 전에 20 mL 단회 용량		17	0.78 (0.55, 1.10)	0.81 (0.63, 1.05)	0.40 (0.31, 0.52)
	랄테그라비르 투여 4 시간 후에 20 mL 단회 용량		18	0.70 (0.48, 1.04)	0.68 (0.50, 0.92)	0.38 (0.30, 0.49)
	랄테그라비르 투여 6 시간 전에 20 mL 단회 용량		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	랄테그라비르 투여 6 시간 후에 20 mL 단회 용량		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
수산화알루미늄과	랄테그라비르	1200 mg	19	0.86	0.86	0.42

수산화마그네슘 함유 제산제*	투여 12 시간 후에 20 mL 단회 용량	단회 용량		(0.65, 1.15)	(0.73, 1.03)	(0.34, 0.52)
아타자나비르	1일 400 mg	100 mg 단회 용량	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
아타자나비르	1일 400 mg	1200 mg 단회 용량	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
아타자나비르/리토나비르	1일 300mg/100mg	400 mg 1일 2회	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
보세프레비르	800 mg 1일 3회	400 mg 단회 용량	22	1.11 (0.91-1.36)	1.04 (0.88-1.22)	0.75 (0.45-1.23)
탄산칼슘 함유 제산제*	랄테그라빌와 단일 용량 3000 mg	400 mg 1일 2회	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
탄산칼슘 함유 제산제*	랄테그라빌와 단일 용량 3000 mg	1200 mg 단회 용량	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	랄테그라비르 투여 12시간 후 3000 mg 단회 용량			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
에파비렌즈	1일 600 mg	400 mg 단회 용량	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
에파비렌즈	1일 600 mg	1200 mg 단회 용량	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
에트라비린	200 mg 1일 2회	400 mg 1일 2회	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
오메프라졸*	1일 20 mg	400 mg 1일 2회	18	1.51 (0.98, 2.35)	1.37 (0.99, 1.89)	1.24 (0.95, 1.62)
리팜핀	1일 600 mg	400 mg 단회 용량	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
리팜핀	1일 600 mg	단독 투여 했을 때 400 mg 1일 2회; 리팜핀과 병용투여 했을 때 800mg 1일 2회	14	1.62 (1.12, 2.33)	1.27 (0.94, 1.71)	0.47 (0.36, 0.61)
리토나비르	100 mg 1일 2회	400 mg 단회 용량	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)

테노포비르 디소프록실 푸마르산염	1일 300 mg	400 mg 1일 2회	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
티프라나비르/리토나비르	500 mg/200 mg 1일 2회	400 mg 1일 2회	15 (14 for C_{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)

* HIV-1 감염된 시험대상자로 수행된 연구

표 12. 성인에서 다른 약물의 약동학에 대한 랄테그라비르의 영향

기질 약물	랄테그라비르 용법용량	병용투여 약물과 투여시/투여하지 않았을 때 랄테그라비르의 약동학적 파라미터 분율 (90% 신뢰구간) 영향 없을 경우=1.00			
		n	C_{max}	AUC	C_{min}
테노포비르 디소프록실 푸마르산염 300 mg	400mg	9	0.77 (0.69, 0.85)	0.90 (0.82, 0.99)	C24hr 0.87 (0.74, 1.02)
에트라비린 200 mg	400mg	19	1.04 (0.97, 1.12)	1.10 (1.03, 1.16)	1.17 (1.10, 1.26)

약물상호작용 연구에서, 랄테그라비르가 에티닐 에스트라디올, 메타돈, 미다졸람 또는 보세프레비르의 약동학에 미치는 영향은 없었다.

4) 미생물학

작용기전

랄테그라비르는 HIV-1에 암호화된 효소이자 바이러스 복제에 필요한 HIV-1 통합효소(integrase)의 촉매활동을 억제한다. 통합효소의 억제는 HIV-1 프로바이러스의 형성을 방지하여 숙주 세포 게놈에 통합되지 않은 선형 HIV-1 DNA가 숙주 세포 게놈에 공유 삽입(covalent insertion) 또는 통합(integration)되는 것을 방지한다. 프로바이러스는 자손 바이러스의 생산을 지시하는 데 필요하므로, 통합을 억제하면 바이러스 감염의 전파를 예방할 수 있다. 랄테그라비르는 DNA 중합효소 α, β 및 γ를 비롯한 인간 인산화전이효소(phosphoryl transferases)를 유의적으로 저해하지 않았다.

세포배양에서 항바이러스 활성

HIV-1 변이형 H9IIIB 세포주를 감염시킨 사람 T 림프구성 배양 검체에서 31±20 nM 농도의 랄테그라비르가 바이러스 전파를 (아무 처치도 하지 않은 대조 바이러스 감염 검체와 비교하여) 95% 억제(EC_{95})하였다. 또한, 5가지 HIV-1 B 아형 분리주는 미토겐 활성화 사람 말초혈액단핵구 세포 배양 검체에서 9-19 nM 농도의 범위에서 EC_{95} 값을 가졌다. 단일주기 감염 분석에서는 랄테그라비르가 5가지 비-B 아형(A, C, D, F 및 G) 및 5가지 혈중 재조합 유형(AE, AG, BF, BG 및 cpx)을 대표하는 23가지 HIV-1 분리주의 감염을 5-12 nM 범위의 EC_{50}

값으로 억제했다. 랄테그라비르는 또한 CEMx174 세포에서 HIV-2 분리주의 복제도 억제하였다(EC_{95}= 6 nM). HIV-1 변이형 H9IIIB 세포주를 감염시킨 사람 T 림프구성 세포를 랄테그라비르와 병용하여 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(아바카비르, 디다노신, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르, 또는 지도부딘), 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(델라비르딘, 에파비렌즈 또는 네비라핀), 단백질분해효소 억제제(엠프레나비르, 아타자나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르), 또는 진입 억제제 엔푸버타이드와 함께 배양했을 때 길항작용은 관찰되지 않았다.

내성

랄테그라비르의 내성 발생(세포 배양에서 또는 랄테그라비르를 투여한 시험대상자에서 발생된)에 기여한 HIV-1 중합효소 돌연변이는 흔히 Y143 치환(C, H 또는 R로)이나 Q148 치환(H, K, 또는 R로)이나 N155 치환(H로)에 한 두 가지 추가적인 치환(예: L74M, E92Q, Q95K/R, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230R, 및 D232N)의 아미노산 치환을 포함한다. E92Q와 F121는 랄테그라비르 치료 실패한 시험대상자에서 Y143, Q148 또는 N155에서 치환이 없을 때 때때로 보여진다.

치료 경험이 없는 성인 시험대상자: STARTMRK 임상 연구에서 240주까지, 랄테그라비르 내성과 관련된 주요 치환은 기준시점 및 랄테그라비르 치료 실패한 분리군을 쌍을 이루어 평가할 수 있는 유전형 자료를 가진 12명의 바이러스 실패한 시험대상자 중 4명(2 명은 Y143H/R 과 2 명은 Q148H/R)에서 관찰되었다. ONCEMRK 임상 연구에서 48주까지, 평가 가능한 유전형 자료를 가진 14명의 바이러스상 실패한 시험대상자 중 4명(N155H/I203M, N155H/V151I/D232N, N155H, E92Q/L74M)에서 치료 중에 얻은 분리군에서 관찰되었다. 이러한 분리주들은 랄테그라비르의 대한 감수성을 9.3배에서 19배까지 감소시켰다.

치료 경험이 있는 성인 시험대상자: BENCHMRK 임상 연구에서 96주까지, 쌍을 이루는 기준시점 및 랄테그라비르 치료 실패한 분리군을 쌍을 이루어으로부터 평가할 수 있는 유전자 자료를 가진 112명의 바이러스상 실패한 시험대상자 중 76명에서 랄테그라비르 내성과 관련된 주요 치환들(Y143C/H/R, Q148H/K/R, N155H) 중 최소 한 개가 관찰되었다. 주요 랄테그라비르 내성 관련한 치환의 출현은 48주까지 70명의 시험대상자에서(랄테그라비르 투여자의 15.2%), 96주까지 78명의 시험대상자에서(랄테그라비르 투여자의 17%) 각각 누적되어 관찰되었다. 주요 랄테그라비르 내성 관련한 치환을 하나 이상 보유하고 있는 HIV-1 분리군의 일부(n=58)은 야생형의 대조군과 비교했을 때 랄테그라비르에 대한 감수성을 중간값으로 26.3배 감소(평균 48.9배 ± 44.8배 감소, 범위 0.8 - 159배)시키는 것으로 평가되었다.

교차내성

교차내성은 HIV-1 통합효소 가닥 전이 억제제(HIV-1 integrase strand transfer inhibitors, INSTIs)간에서 관찰되었다. 랄테그라비르의 내성을 부여하는 HIV-1 통합효소에서 아미노산 치환은 일반적으로 엘비테그라비르에도 내성에 부여한다. Y143번 아미노산의 돌연변이는 엘비테그라비르보다는 랄테그라비르에 대한 내성을 더 크게 나타내고 E92Q 돌연변이는 랄테그라비르보다는 엘비테그라비르에 대한 내성을 더 크게 나타낸다. Q148번 아미노산의 돌연변이와 함께 랄테그라비르 내성 돌연변이를 한가지 또는 두가지 더 가지는 바이러스는 돌루

테그라비르에 대해 임상적으로 유의한 내성을 유도할 수 있다.

5) 약물유전체학

UGT1A1 유전다형

흔한 UGT1A1 유전다형이 랄테그라비르의 약동학을 임상적으로 의미 있는 수준으로 변화시킨다는 증거는 없다. *28/*28 유전형(UGT1A1 활성 감소와 관련 있음)을 가진 성인 환자 30명을 야생형 유전형을 가진 성인 환자 27명과 비교한 분석에서는 AUC의 기하평균비(90% CI)가 1.41 (0.96, 2.09)이었다.

14. 임상시험 정보

1) 임상시험 개요

이센트레스정 400mg 1일 2회 요법의 지속적인 유효성은 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인 시험대상자에서 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조 임상시험인 STARMRK의 240주 분석 자료와, 치료경험이 없는 성인 시험대상자에서 이 약 1200mg(2X600mg) 요법을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조 연구인 ONCEMRK의 48주 분석 자료, 그리고 이전에 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 성인 시험대상자에서 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 BENCHMRK1과 BENCHMRK2의 96주 분석 자료를 근거로 한다. 아래 표 13을 참고한다.

표 13. HIV-1 감염 시험대상자에서 이센트레스정 및 이 약으로 수행된 연구

임상시험	임상시험 종류	환자군	시험군 (N)	용량/제형	시점
STARTMRK	무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군	치료경험 없는 성인	이센트레스정 400 mg 1일 2회(281) 에파비렌즈 600 mg 취침 전 복용(282) 양쪽 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 병용 투여	400mg 필름코팅정	240주
ONCEMRK	무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조군	치료경험 없는 성인	이 약 1200 mg(600mg 제제 2정) 1일 1회 (531) 이센트레스정 400 mg	600mg 필름코팅정 400 mg 필름코팅정	48주

			1일 2회 (266) 양쪽 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 병용 투여		
BENCHMRK 1	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조군	치료경험 있는 성인	이센트레스정 400 mg 1일 2회 (232) 위약(118) 양쪽 군 모두 최적의 기본요법(OBT)	400 mg 필름코팅정	240주 (156주 이중 눈가림 후 84주 공개 임상)
BENCHMRK 2	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조군	치료경험 있는 성인	이센트레스정 400 mg 1일 2회 (230) 위약 (119) 양쪽 군 모두 최적의 기본요법(OBT)	400 mg 필름코팅정	240주 (156주 이중 눈가림 후 84주 공개 임상)

2) 치료 경험이 없는 성인 시험대상자

STARTMRK *(이센트레스 정 400mg 1일 2회)*

STARTMRK는 HIV-1 RNA >5000 copies/mL인 치료경험이 없는 HIV-1 감염 시험대상자를 대상으로 두 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용하였을 때 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법의 안전성과 유효성을 에파비렌즈 600 mg 취침 전 복용요법과 비교하여 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 다국가, 이중 눈가림, 활성 대조 임상시험이다. 무작위배정은 스크리닝 시점의 HIV-1 RNA 수치(≤50,000 copies/mL; 또는 >50,000 copies/mL)와 간염 상태에 따라 층화되었다.

STARTMRK 임상시험에서 563명의 시험대상자가 무작위 배정되었고, 이들은 두 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용하여 랄테그라비르 400 mg 1일 2회 요법 또는 에파비렌즈 600 mg 취침 전 복용요법을 최소 1회 이상 투여받았다. 유효성 및 안전성 분석에는 563명의 시험대상자가 포함되었다. 베이스라인에서 시험대상자의 나이의 중간값은 37세이고(범위 19세에서 71세), 19%는 여성, 58%는 비-백인, 6%는 B형 및/또는 C형 간염 동시감염, 20%는 CDC 등급 C (AIDS), 53%는 HIV-1 RNA 수치 100,000 copies/mL 초과, 45%는 CD4+ 세포수가 200 cells/mm^3 미만이었다. 이러한 베이스라인의 특성들의 빈도는 양쪽 치료군에서 유사하였다.

ONCEMRK(이 약 1200mg[2 x 600 mg] 1일 1회)

ONCEMRK는 HIV-1 RNA ≥1000 copies/mL인 치료경험이 없는 HIV-1 감염 시험대상자를 대상으로 두 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용하였을 때 이 약 1200mg (2 x 600 mg) 1일 1회 요법의 안전성과 유효성을 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법과 비교하여 평가하기 위한 제3상, 무작위 배정, 다국가, 이중 눈가림, 활성 대조임상시험이다. 무작위배정은 스크리닝 시점의 HIV-1 RNA 수치(≤100,000 또는 >100,000 copies/mL)와 B형간염 및 C형간염 상태에 따라 층화되었다.
ONCEMRK 임상시험에서 797명의 시험대상자가 무작위 배정되었고, 이들은 두 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용하여 랄테그라비르 1200mg 1일 1회 요법 또는 랄테그라비르 400mg 1일 2회 요법을 최소 1회 이상 투여받았다. 유효성 및 안전성 분석에는 797명의 시험대상자가 포함되었다. 베이스라인에서 시험대상자의 나이의 중앙값은 34세이고(범위 18세에서 84세), 15%는 여성, 41%는 비-백인, 3%는 B형 및/또는 C형 간염 동시 감염, 13%는 CDC 등급 C (AIDS), 28%는 HIV-1 RNA 수치 100,000 copies/mL 초과, 13%는 CD4+ 세포수가 200 cells/mm^3 미만이었다. 이러한 베이스라인의 특성들의 빈도는 양쪽 치료군에서 유사하였다.

표 14에 두 임상시험에서의 바이러스학적 결과를 나타내었다. 결과를 단순하게 보여주기 위해 표를 나란히 배열하였으나, 추적 기간의 차이로 인해 임상시험 간 결과를 직접적으로 비교해서는 안 된다.

표 14. 무작위배정 임상시험인 STARTMRK와 ONCEMRK에서 HIV-1 치료 경험이 없는 성인에서의 바이러스학적 결과 (Snapshot Algorithm)

	STARTMRK 240주		ONCEMRK 48주	
	이센트레스정 400 mg 1일 2회 (N=281)	**에파비렌즈 600 mg 취침 전 (N=282)**	**이 약 1200 mg(600mg 제제 2정) 1일 1회 (N=531)**	**이센트레스정 400 mg 1일 2회 (N=266)**
HIV-1 RNA < 정량하한*	66%	60%	89%	88%
치료군 간 차이	6.6% (95% CI: -1.4%, 14.5%)		0.5% (95% CI: -4.2%, 5.2%)	
HIV-1 RNA ≥ 정량하한	8%	15%	5%	6%
분석시점에 바이러스학적 자료 없음	26%	26%	6%	6%
사유				
이상사례나 사망으로 인한 임상연구 중단†	5%	10%	1%	2%
다른 이유들로 인한 임상연구 중단‡	15%	14%	4%	3%
임상연구 진행했지만 분석시점에서의 자료 없음	6%	2%	1%	1%

참고: 이센트레스정 1일 2회 요법, 이 약 및 에파비렌즈는 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용투여

* 정량하한: STARTMRK <50 copies/mL; ONCEMRK < 40 copies/mL.

† Day 1부터 정해진 기간까지의 시점 중 어느 시점에라도 이상사례 또는 사망으로 인해 임상연구를 중단한 시험대상자가 바이러스학적 자료 없음 으로 결론되었다면 이를 포함하였음.

‡ 다른 이유들은 추적의 실패, 이동, 연구약물 용법 비준수, 전문의의 결정, 임신, 시험대상자의 동의 철회 등을 포함한다.

ONCEMRK 임상시험에서, 두 군 모두 엠트리시타빈 (+) 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 병용하였을 때, 이 약 1200mg (2x600mg) 1일 1회 요법은 이센트레스정 1일 2회 요법과 비교하여 지속적인 바이러스학적 유효성 및 면역학적 유효성을 입증하였으며, 이는 인구학적 특성, 베이스라인 예후 인자들[베이스라인 HIV-1 RNA 수치 100,000 copies/mL 초과, 인구학적 집단(연령, 성별, 인종, 민족성 및 지역), 수소 펌프 저해제/H2 억제제의 병용투여여부 및 바이러스 아형(clade B의 집단으로서 비 clade b 와 비교할 때)을 포함]에 걸쳐 일관되게 나타났다.

이 약 1200mg(2x600mg) 1일 1회 요법을 투여받은 시험대상자는 HIV-1 아형들에 걸쳐 일관된 유효성을 가지는 것으로 나타났으며, 48주에 HIV-1 RNA <40 copies/mL을 달성(Snapshot approach)하는 비율은 각각 B 아형에서 88.4% (296/335), 비-B 아형에서 90.2% (175/194) 이었다.

3) 치료 경험이 있는 성인 시험대상자

BENCHMRK 1과 BENCHMRK 2는 3가지 항레트로바이러스 제제 계열(NRTI, NNRTI, PI) 각각 하나 이상의 약제에 대한 내성이 입증된 16세 이상 HIV-1 감염 환자를 대상으로 최적화된 배경 치료(OBT)와 이센트레스정 400 mg 1일 2회 병용요법의 안전성과 항레트로바이러스 활성을 최적의 기본 요법(OBT)과 비교하여 평가하기 위한 제3상 임상시험이다. 무작위배정은 PI에 대한 내성 정도(1가지 PI에 내성 vs. 1가지 초과 PI에 내성)와 OBT로서 엔푸버타이드 사용 여부에 따라 층화되었다. 무작위배정 전에 연구자가 유전형/표현형 내성 검사 결과와 이전 항레트로바이러스 치료력을 토대로 최적화된 배경 치료를 선택하였다.

표 15에 위약군 시험대상자와 이센트레스정 400 mg 1일 2회 요법 투여군 시험대상자의 인구학적 특성들을 나타내었다.

표 15. BENCHMRK 1 과 BENCHMRK 2 임상시험에서의 베이스라인 특성

무작위 배정 연구 **BENCHMRK 1 및** **BENCHMRK 2**	이센트레스정 400 mg 1일 2회 + OBT (N=462)	위약 +OBT (N=237)
성별		
남	88%	89%
여	12%	11%
인종		

백인	65%	73%
흑인	14%	11%
아시아인	3%	3%
히스패닉	11%	8%
기타	6%	5%
나이 (세)		
중간값 (최소값, 최대값)	45 (16 to 74)	45 (17 to 70)
CD4+ 세포 수		
중간값 (최소값, 최대값), cells/mm^3	119 (1 to 792)	123 (0 to 759)
≤50 cells/mm^3	32%	33%
>50 및 ≤200 cells/mm^3	37%	36%
혈장 HIV-1 RNA		
중간값 (최소값, 최대값), log_{10} copies/mL	4.8 (2 to 6)	4.7 (2 to 6)
>100,000 copies/mL	36%	33%
AIDS 병력		
있음	92%	91%
기존 항레트로바이러스제제(ART) 사용이력, 중간값 (1사분위값, 3사분위값)		
ART 사용 연수	10 (7, 12)	10 (8, 12)
ART 사용 갯수	12 (9, 15)	12 (9, 14)
간염 동시감염*		
B형간염바이러스 또는 C형간염바이러스 없음	83%	84%
B형간염 바이러스만 감염	8%	3%
C형간염 바이러스만 감염	8%	12%
B형간염과 C형간염의 동시 감염	1%	1%
층화		
OBT로서 엔푸버타이드 사용	38%	38%
2가지 이상의 PI에 내성	97%	95%

* B 형 간염 바이러스 표면 항원 양성 또는 C 형 간염 바이러스 항체 양성

표 16에서 대조군의 시험대상자와 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법 투여군의 베이스라인에서 최적의 기본 요법의 특성을 비교하였다.

표 16: BENCHMRK 1 및 BENCHMRK 2 임상시험에서 베이스라인에서의 최적의 기본 요법의 특성

무작위 배정 연구 **BENCHMRK 1 및 BENCHMRK 2**	이센트레스 400 mg 1일 2회+ OBT (N = 462)	위약+ OBT (N = 237)
OBT에서 ART 갯수		
중간값 (최소값, 최대값)	4 (1, 7)	4 (2, 7)
표현형 내성 검사*를 통해 OBT 중 활성 PI의 갯수		
0	36%	41%
1 또는 그 이상	60%	58%
표현형 감수성 점수 (Phenotypic Sensitivity Score; PSS)†		
0	15%	18%
1	31%	30%
2	31%	28%
3 또는 그 이상	18%	20%
유전형 감수성 점수 (Genotypic Sensitivity Score; GSS)†		
0	25%	27%
1	38%	40%
2	24%	21%
3 또는 그 이상	11%	10%

* 이전 다루나비르 치료 경험이 없는 시험대상자에서 OBT로서 다루나비르의 사용은 하나의 활성 PI로 계산한다.

† 표현형 감수성 점수(PSS)와 유전형 감수성 점수(GSS)란 표현형 내성 검사와 유전형 내성 검사를 토대로 해당 환자의 바이러스 분리주가 각각 표현형 감수성 및 유전형 감수성을 나타내는 OBT중의 경구용 ART의 총 갯수로 정의되었다. 이전 엔푸버타이드 치료 경험이 없는 시험대상자의 OBT로서 엔푸버타이드가 포함된 경우는 GSS와 PSS 계산 시 OBT에 활성 약물 1가지로 계수되었다. 비슷하게, 이전 다루나비르 치료 경험이 없는 시험대상자의 OBT로서 다루나비르가 포함된 경우는 OBT에 활성 약물 1가지로 계수되었다.

표 17에 BENCHMRK 1과 BENCHMRK 2 임상시험을 통합하여, 무작위 배정된 후 이센트레스정 권장용량인 400 mg 1일 2회 또는 위약을 투여받은 699명 시험대상자의 96주 결과를 나타내었다.

표 17: 무작위배정 임상시험인 BENCHMRK 1 및 BENCHMRK 2 에서 96주 바이러스학적 결과 (통합 분석)

	이센트레스정 400 mg 1일 2회 + OBT (N = 462)	**위약 + OBT (N = 237)**
HIV-1 RNA가 50 copies/mL 미만인 환자	55%	27%
바이러스학적 실패*	35%	66%
96주 기간에서 바이러스학적 자료 없음		

사유		
이상사례나 사망으로 인한 임상연구 중단†	3%	3%
다른 이유들로 인한 임상연구 중단‡	4%	4%
임상연구 진행했지만 추적기간 중 자료 없음	4%	<1%

* 프로토톨에 정의된 바이러스학적 실패로 인해 16주 이후 공개 임상 랄테그라비르 투여로 전환한 시험대상자, 유효성 부족으로 인해 96주 전에 중단한 시험대상자, 96주 전에 OBT로 전환한 시험대상자 또는 96주 안에 ≥50 copies 인 시험대상자를 포함하였다.

† Day 1부터 96주까지 중 어느 시점에라도 이상사례 또는 사망으로 인해 임상연구를 중단한 시험대상자가 96주 기간 동안 바이러스학적 자료 없음 으로 결론되었다면 이를 포함하였음.

‡ 다른 이유들은 시험대상자의 동의 철회, 추적의 실패, 이동 등을 포함하며, 중단 시점에 바이러스 수치가 <50 copies/mL인 경우.

베이스라인으로부터 CD4 세포수의 평균 변화는 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법 투여군에서는 118 cells/mm^3 이고 대조군에서는 47 cells/mm^3 이었다.

치료 후 나타난 CDC Category C 사건은 이센트레스정 400mg 1일 2회 요법 투여군에서는 4%, 대조군에서는 5%로 발생하였다.

베이스라인 유전형 및 표현형 감수성 점수에 따른 96주에서의 바이러스학적 반응을 표 18에 나타내었다.

표 18. 베이스라인 유전형/표현형 감수성 점수에 따른 96주에서의 바이러스학적 반응

	Percent with HIV-1 RNA <50 copies/mL 96주 시점			
	n	이센트레스정 400 mg 1일 2회 + OBT (N = 462)	n	위약 + OBT (N = 237)
표현형 감수성 점수 (Phenotypic Sensitivity Score)*				
0	67	43	43	5
1	144	58	71	23
2	142	61	66	32
3 또는 그 이상	85	48	48	42
유전형 감수성 점수 (Genotypic Sensitivity Score)*				
0	116	39	65	5
1	177	62	95	26
2	111	61	49	53
3 또는 그 이상	51	49	23	35

* 표현형 감수성 점수(PSS)와 유전형 감수성 점수(GSS)란 표현형 내성 검사와 유전형 내성 검사

를 토대로 해당 환자의 바이러스 분리주가 각각 표현형 감수성 및 유전형 감수성을 나타내는 OBT중의 경구용 ART의 총 갯수로 정의되었다. 이전 엔푸버타이드 치료 경험이 없는 시험대상자의 OBT로서 엔푸버타이드가 포함된 경우는 GSS와 PSS 계산 시 OBT에 활성 약물 1가지로 계수되었다. 비슷하게, 이전 다루나비르 치료 경험이 없는 시험대상자의 OBT로서 다루나비르가 포함된 경우는 OBT에 활성 약물 1가지로 계수되었다.

15. 독성학적 정보

1) 발암성, 유전독성, 수태능

마우스에서의 랄테그라비르의 발암성 시험은 잠재적 발암성을 나타내지 않았다. 최고 용량인 암컷에서 400 mg/kg/day와 수컷에서 250mg/kg/day를 투여했을 때의 전신 노출은 인체 투여량인 400mg 1일 2회 투여했을 때의 AUC (54 μM·hr)보다 1.8배 (암컷) 또는 1.2배 (수컷) 높았다. 104주간 300mg/kg/day, 600mg/kg/day의 랄테그라비르를 투여한 암컷 랫트에서 치료와 연관된 코/인두의 편평세포암(squamous cell carcinoma)이 관찰되었다. 이러한 종양은 투여기간 중 국소 침착 및/또는 코/인두 점막의 약물 흡입에 따른 국소자극과 염증에서 기인하였을 수 있다. 150mg/kg/day(수컷) 및_50mg/kg/day(암컷)의 용량을 투여한 랫트에서는 코/인두의 종양은 관찰되지 않았으며, 전신 노출은 인체 투여량인 400mg 1일 2회 투여했을 때의 AUC(54 μM·hr)보다 1.7배(수컷)에서 1.4배(암컷) 높았다.

랄테그라비르은 생체외 복귀돌연변이 시험 및 생체외 DNA Alkaline elution 시험과 생체외, 생체내 염색체 이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

수컷과 암컷 랫트에서 600mg/kg/day(권장 임상 용량 노출의 3배)까지 수태능 손상은 보이지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 랄테그라비르칼륨(미분화)

1) 주성분 제조처: Divi's Laboratories Limited

- 주소 : Unit-2, Chippada(V) Annavaram(Post), Bheemunipatnam(M) Visakhapatnam, Distric-531 162 Andhra Pradesh, 인도
- DMF등록번호: 수90-20-ND

2) 주성분 제조처: Siegfried Evionnaz SA

- 주소 : Route du Simplon 1, 36, 1902 Evionnaz, 스위스

(미분화공정) Micro-Macinazion SA, Zona Artigianale, 11 6995 Madonna del Piano 스위스

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'17.08.07.	'17.08.07.	'17.08.07.	'18.05.01.	-
보완요청 일자	'17.11.15.	'17.11.15.	'17.11.15.	-	-
보완접수 일자	'18.01.10.	'18.01.10.	'18.01.10.	-	-
최종처리 일자	'18.06.29.	'18.06.29.	'18.06.29.	'18.06.29.	-

<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 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량 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)	1)	2)															
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제<-단일제)	○	○	○	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	※	○	×	○	○	
5. 새로운 용법용량 의약품	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료	○	○	○	×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
· 비임상시험성적에 관한 자료: 기허가사항에서 정보 제공되므로 추가로 실시한 비임상시험은 없으며, nonclinical overview를 제출함. 미국의약품집 및 영국의약품집 수재품목으로, 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 면제																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
      1) 생물약제학 시험보고서
      3) 약동학(PK) 시험보고서
      4) 약력학(PD) 시험 보고서
      5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

○ 이센트레스HD정
- 랄테그라비르는 HIV-1 통합효소억제제(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)임.
- 랄테그라비르 600mg/1정으로, 기존의 이센트레스정(랄테그라비르 400mg/1정)에서 함량이 증가됨
- 이센트레스HD정 2정을 동시에 1일 1회 투여
- 하루 한번 투여로 랄테그라비르 사용을 간편하게 만들면서도 HIV-1 감염 치료 면에서 입증된 유효성과 안전성을 나타냄

○ 외국허가현황: FDA(2007.10.12.-> HD정 추가 2017.05.26.),
EMA(2009.09.18.-> last updated: 2017.07.18.)

○ 비임상시험성적에 관한 자료: 랄테그라비르 400mg 1일 2회에 대해서 전에 시행되었던 비임상연구들로부터 독성 및 약리에 관한 정보가 제공되므로 추가로 실시한 비임상시험은 없음

○ 임상시험성적에 관한 자료
- 임상시험성적자료: 1상 6개, 3상 1개

○ 핵심 임상시험에서 랄테그라비르 1200 mg 1일 1회가 랄테그라비르 400mg 1일 2회보다 비열등함을 입증하였고(HIV-1 RNA < 40 copies/mL 비율이 88.9% vs 88.3%), 안전성 프로파일도 비슷함을 확인함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제(629)
- 약리작용 기전 : HIV-1 통합효소억제제(integrase strand transfer inhibitor, INSTI)
- 기타 약물의 간단한 설명 : 이센트레스HD정 2정을 동시에 1일 1회 투여
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 하루 한번 투여로 랄테그라비르 사용을 간편하게 만들면서도 HIV-1 감염 치료 면에서 입증된 유효성과 안전성을 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위
- 동업체 다른 용량품목 이센트레스정(랄테그라빌칼륨) 있음 → 함량 증가[400 → 600mg], 용법용량 변경[1일 2회 → 1일 1회]

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법
- 현재 HIV-1 감염 치료제로 등록된 약제는 25가지가 넘는다. 이들은 작용 기전에 따라 크게 6가지 계열로 나눌 수 있다: 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소저해제(nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NRTI), 비-뉴클레오시드 역전사효소저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI), 프로테아제저해제(protease inhibitor, PI), 융합저해제(fusion/entry inhibitor, EI), 인테그라제 사슬이동 저해제(integrase strand transfer inhibitor, InSTI; 간단히 인테그라제 저해제라고도 함), 약동학 증강제(PK boosting agent). 미국, 영국, 유럽(EACS) 등 여러 지역에서 활용되는, 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자의 관리에 대한 현행 가이드라인들은 NRTI 2 가지와 세 번째 약제(보통 InSTI 나 PI)를 병용하는 처방을 권장한다.
- HIV에 감염되면 평생 동안 치료를 받아야 하고 바이러스학적 실패와 내성 발생을 피하기 위해 환자들이 처방을 철저히 지켜야 한다. HIV 감염 환자는 동반이환을 앓고 있어서 HIV와 무관한 상태에 대한 약제만도 여러 가

지를 사용해야 한다. 따라서 HIV 치료 처방을 단순화할 수만 있다면 복약 순응도와 전반적 치료 성공률을 높일 수 있다.

- 안전성과 유효성 프로파일이 잘 확립된 랄테그라비르의 현재 용법은 1일 2회이다. 하지만 600mg 정제 2정을 하루에 한 번 복용하는 용법의 랄테그라비르는 치료를 단순화하므로 순응도 개선을 통해 치료 효과를 높일 희망이 있다.
- 랄테그라비르는 InSTI 계열에서 최초로 승인된 ART 제제이다. 랄테그라비르는 HIV integrase 효소를 억제하여 HIV 복제의 핵심 단계인 바이러스 DNA 의 숙주 게놈 삽입 과정을 방해한다. 랄테그라비르 400mg 1일 2회는 HIV 감염의 1차 선택 치료로 유용한 특징을 갖는 것으로 잘 입증되었다. 이러한 특징으로는 강력한 항-바이러스 활성, 바람직한 내약성 및 안전성 프로파일, 드물고 관리 가능한 약물-약물 상호작용을 들 수 있다.
- 랄테그라비르 1일 1회 용법은 이전 치료 경험이 없는 환자의 시작 치료로서는 물론이고 앞서 ISENTRESS® 400mg 1일 2회 처방 치료로 바이러스학적 억제에 도달했던 환자(체중 40kg 이상 성인 및 소아 환자 포함)의 유지 치료로서도 활용 가능한 편리한 치료법이 될 것이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 불면증, 두통, 어지러움, 오심, 피로 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

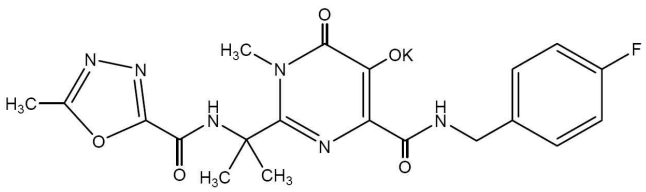
- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 랄테그라비르(미분화)
- 일반명: Raltegravir potassium
- 분자식: $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$
- 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 ■ 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)

- 히프로멜로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II노란색, 카르나우바납

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병포장	적합
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/차단	빛에 민감하지 않음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 가속시험 및 18개월 장기보존시험에서 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 랄테그라비르 400mg 1일 2회에 대해서 전에 시행되었던 비임상연구들로부터 독성 및 약리에 관한 정보가 제공되므로 추가로 실시한 비임상시험은 없음. 관련 정보들에 대해 Nonclinical overview를 제출함.
- 미국의약품집 및 영국의약품집 수재품목임. 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 면제 가능.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 랄테그라비르 400mg 1일 2회에 대해서 전에 시행되었던 비임상연구들로부터 독성 및 약리에 관한 정보가 제공되므로 추가로 실시한 비임상시험은 없음. 관련 정보들에 대해 Nonclinical overview를 제출함.
- 미국의약품집 및 영국의약품집 수재품목임. 제28조제2항에 따라 독성 및 약리에 관한 자료 면제 가능.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출(미국, 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 1상 6개, 3상 1개
- 생물약제학 임상시험: 다회투여 음식 영향(PN290), 다회투여 PK(PN291)
- 임상약리학 임상시험: 건강 1200mg+에파비렌즈 PK(PN812),
  건강 1200mg+아타자나비르 PK(PN823),
  HIV감염 1200mg+제산제(PN824),
  건강 1800mg 28일 PK(PN293)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험: RAL 1200mg(600mg x 2정) qd vs RAL 400mg bid (PN292)

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험 PN290 및 PN291에서는 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(600mg 2정)의 생체이용률이 400mg 제형(400mg 정제 3정의 형태로 1200mg 용량 투여)에 비해 더 높은 것으로 증명되었다.

- 단회투여의 경우 AUCinf가 1200mg 1일 1회(600mg 2정) 투여 시 63% 더 크고[Ref. 5.3.1.1: P290],
- 다회투여의 경우 AUC0-24가 1200mg 1일 1회(600mg 2정) 투여 시 21% 더 컸다[Ref. 5.3.1.1: P291].
- 이는 총 일일 용량이 다르다는 점(1200mg 과 800mg) 및 600mg 정제의 생체이용률이 약간 더 높다는 점과 맥락을 같이 한다.
- 임상시험 PN290의 데이터에 근거하면, 600mg 정제 2정의 형태로 1200mg 용량을 1일 1회 투여했을 때 관찰된 음식의 영향이 400mg 제형(400mg 정제 3정의 형태로 1200mg 용량 투여)에서 관찰된 것보다 작다.

6.4. 임상약리시험

- 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(1일 1회 600mg 정제 2정)은 공복 상태에서 투여시 Tmax 중앙값이 약

1.5-2 시간으로 빠르게 흡수되며 랄테그라비르 1일 2회(400mg 정제 1정씩을 1일 2회 투여)에 비해 더 가파른 상승곡선을 그리면서 더 높은 Cmax 에 도달함이 증명되었다.

- 랄테그라비르 제형 모두 일단 흡수된 후에는 비슷한 전신 약동학 양상을 보인다. 겉보기 최종 소실 반감기는 약 9-12시간이고, AUC의 상당 부분을 차지하는 α 기 반감기는 더 짧다(약 1시간).

- 제 1상 임상시험들과 제 3상 임상시험 PN292를 합친 취합 데이터세트를 대상으로 한 집단 PK 분석을 통해 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(600mg 정제 2정)의 약동학에 내인적 인자(예: 성별, 인종)와 외인적 인자(예: 약물상호작용)가 미치는 영향을 평가하였다. 이들 분석의 결과는 선행된 랄테그라비르 1일 2회의 개발 프로그램에서 확립된 기존 자료와 매우 일치했다.

- 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(600mg 정제 2정)의 약동학에 체중, 인종, 민족성, 성별, HIV 감염이 미치는 영향을 집단 약동학 분석을 통해 조사한 결과, 어느 인자도 랄테그라비르 PK 에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다.

- 랄테그라비르는 시토크롬 P450(CYP) 효소의 기질이 아니므로, CYP 억제나 유도를 통한 약물-약물 상호작용을 받을 것으로 예상되지 않는다. *In vitro* 에서 랄테그라비르는 주요 CYP 동위효소들을 억제하지도 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 를 유도하지도 않는다.

- 랄테그라비르는 **미다졸람**의 약동학을 의미 있게 변화시키지 않으므로, **CYP3A4 기질**과의 약물 상호작용을 일으킬 가능성이 낮다고 판단된다. 비슷하게, 랄테그라비르는 UGT1A1, UGT2B7 또는 주요 *in vitro* 약물 수송체들의 강력한 저해제가 아니다[Sec. 2.7.2.1.2]. 따라서 랄테그라비르가 임상적으로 의미 있는 노출량에서 상술된 효소나 수송체의 기질과 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성은 낮다.

- 축적된 랄테그라비르 400 mg 1일 2회의 임상 경험을 토대로 하면 랄테그라비르를 **금속 양이온 성분 제산제, 위 pH를 변화시키는 약물, 또는 UGT1A1을 강력하게 억제하거나 유도하는 약물**과 병용투여할 경우 랄테그라비르의 혈장 농도가 영향을 받을 수 있다. 이에 따라 1일 1회 용법 개발 프로그램의 일환으로 3건의 약물-약물 상호작용 임상시험이 수행되었으며, 구체적으로는 건강한 지원자를 대상으로 한 **랄테그라비르/에파비렌즈** 상호작용 임상시험(PN812), 건강한 지원자를 대상으로 한 **랄테그라비르/아타자나비어** 상호작용 임상시험(PN823), HIV 감염 환자를 대상으로 한 **랄테그라비르/제산제** 상호작용 임상시험(PN824)이다.
  - 에파비렌즈: 알려진 중등도 UGT1A1 유도제인 에파비렌즈는 중등도 유도제와 병용투여시 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(600mg 정제 2정)의 약동학 감소량이 임상적으로 의미 있는 수준인지 확인하기 위해 선정되었다. 에파비렌즈를 병용투여했을 때 랄테그라비르 1200mg 1일 1회의 노출이 적지도 크지도 않게 감소했다(랄테그라비르의 AUC0-∞, Cmax, C24가 랄테그라비르만 단독투여 시에 비해 각각 14%, 9%, 6% 감소함). 하지만 이 변화량은 임상적으로 의미 있는 수준으로 여겨지지 않으므로 에파비렌즈는 병용투여가 허용된다.
  - 아타자나비어: 알려진 UGT1A1 저해제인 아타자나비어는 약물 상호작용으로 인한 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(600mg 정제 2정) 단회투여의 약동학 증가량 상한을 예측하기 위해 선정되었다. 아타자나비어를 병용투여했을 때 랄테그라비르 1200mg 1일 1회의 노출이 유의하게 증가했다(랄테그라비르의 AUC0-∞와 Cmax 가 랄테그라비르만 단독투여 시에 비해 각각 1.67배와 1.16배로 증가함). 따라서 아타자나비어는 병용투여가 권장되지 않는다.
  - 제산제: 제산제에 들어 있는 이가 금속 양이온과 랄테그라비르의 금속결합 모티프가 결합하면 병용

투여한 랄테그라비르의 흡수가 감소하고 혈장 농도가 낮아지는 것으로 증명된 바 있다. 랄테그라비르 1200mg 1일 1회(600mg 정제 2정)를 알루미늄/마그네슘 및 탄산칼슘 성분 제산제와 병용투여했을 때 랄테그라비르 1200mg 1일 1회의 노출이 유의하게 감소했다(탄산칼슘 제산제와 랄테그라비르를 동시에 투여 시에는 랄테그라비르 노출이 최고 72% 감소했고, 탄산칼슘 제산제와 랄테그라비르를 12시간 시간차를 두고 투여 시에는 랄테그라비르 노출이 최고 57% 감소했으며, 수산화 알루미늄/마그네슘 제산제와 랄테그라비르를 12시간 시간차를 두고 투여 시에는 랄테그라비르 노출이 최고 58% 감소함). 따라서 알루미늄/마그네슘 및 탄산칼슘 성분 제산제(동시 투여하거나 12시간 시간차를 두고 투여)와 랄테그라비르 1200mg 1일 1회의 병용투여는 권장되지 않는다.

- **리팜핀**(UGT1A1 등 약물대사효소의 강력한 유도제)이 랄테그라비르 1200mg 1일 1회에 어떤 영향을 주는지는 알려지지 않았지만, 랄테그라비르 400mg 1일 2회의 trough 농도가 유의하게 감소했던 것을 보면 두 약물 병용투여 시 랄테그라비르의 trough 농도가 감소할 가능성이 높다. 따라서 두 약물의 병용투여는 권장되지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험: RAL 1200mg(600mg x 2정) qd vs RAL 400mg bid (PN292)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(임상단계) 3상(치료적 확증 임상시험)
(시험목적)
- 1차: 48주 HIV-1 RNA<40 copies/mL
- 2차: CD4 세포수 변화, 96주 HIV-1 RNA<40 copies/mL

(대상질환 및 시험대상자수)
- 802명 등록(qd 533명, bid 269명),
  797명 치료(qd 531명, bid 266명)
- 대상환자: 남녀 18세 이상 HIV-1 감염 treatment-naive 환자 (HIV RNA ≥ 1000 copies/mL)

(시험약 및 대조약)
- 시험약: ISENTRESS 1200mg (2 x 600mg) qd
- 대조약: ISENTRESS 400mg bid
- 병용약: 두 군 모두 FTC+TDF

(1차 평가변수)
- HIV RNA < 40 copies/mL 인 환자 비율

(supportive 평가변수)
- HIV RNA < 50 copies/mL 인 환자 비율
- HIV RNA < 200 copies/mL 인 환자 비율

(2차 평가변수)
- CD4 cell count 변화 (cells/mm^3)

(가설)
- 제48주 비열등성 입증 (비열등성 마진 10%)

(결과)

[유효성 평가 결과]

	RAL 1200mg qd	RAL 400mg bid
48주 HIV-1 RNA <40 copies/mL	88.9% (472/531명)	88.3% (235/266명)
48주 HIV-1 RNA <50 copies/mL	89.8% (477/531명)	90.2% (240/266명)

- 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에게 각각 TRUVADATM와 병용하여 투여했을 때 raltegravir 1200mg 1일 1회는 raltegravir 400mg 1일 2회와 비슷하게 강력하고 지속적인 유효성을 나타내었다. 구체적으로 raltegravir 1200mg 1일 1회 투여 시:

- 제48주에 항-레트로바이러스 활성(HIV RNA <40 copies/mL)이 raltegravir 400mg 1일 2회에 비해 통계적으로 비열등했고:
- 바이러스 억제가 비슷하게 신속함;
- 인구통계학 인자나 예후 인자(베이스라인 RNA 수치, 베이스라인 CD4 수 등)와 상관없이 유효성이 비슷하게 강력함;
- raltegravir에 대한 내성 발생의 빈도가 raltegravir 400mg 1일 2회 투여시와 비슷하게 낮음

[안전성 평가 결과]

- 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에게 투여했을 때 raltegravir 1200mg 1일 1회는 바람직한 안전성 프로파일을 나타내었으며 안전성 프로파일이 raltegravir 400mg 1일 2회와 비슷하고 ISENTRESS® 1일 2회의 확립된 안전성 프로파일과도 일치했다. Raltegravir 1200mg 1일 1회 처방에서 새로 제기된 안전성 우려사항은 없었다.
- 가장 빈번하게 보고된(어느 치료군에서든 발생률 2% 초과) 시험약 관련 이상반응은 오심(1일 1회 군과 1일 2회 군 각각 7.3% 및 6.8%), 두통(3.0% 및 4.5%), 어지러움(2.3% 및 3.0%)이었다.
- 시험약과 관련있는 것으로 간주된 사망은 1건도 발생하지 않았고 시험약 관련 SAE와 영구중단을 초래한 이상반응은 드물었다.
- 치료 후(treatment-emergent) 실험실적 비정상치 발생률은 낮고 raltegravir 1200mg 1일 1회 군과 raltegravir 400mg 1일 2회 군 간에 대체로 비슷했다.
- 주요 베이스라인 인구통계학 또는 예후 하위군들에서 raltegravir 1200mg 1일 1회와 raltegravir 400mg 1일 2회 모두 바람직한 안전성 프로파일을 나타내었다.
- PK 노출(AUC0-24h 및 Cmax) 사분위수를 토대로 한 탐색적 안전성 분석에서는raltegravir 1200mg 1일 1회 투여 후 최고 노출량 수준에서 위험이 증가할 가능성이 없는 것으로 증명되었다. 또한, raltegravir 1200mg 1일 1회의 안전성 프로파일은 PK 노출 사분위수 최저 범주와 최고 범주 간에 비슷했다.

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험에서 랄테그라비르 1200 mg 1일 1회가 랄테그라비르 400mg 1일 2회보다 비열등함을 입증하였고(HIV-1 RNA < 40 copies/mL 비율이 88.9% vs 88.3%), 안전성 프로파일도 비슷함을 확인함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

○ 외국허가현황

- EMA(2009.09.18.-> last updated: 2017.07.18.)
- FDA(2007.10.12.-> HD정 추가 2017.05.26.)

○ TOC 제출(EMA, FDA)

※ FDA 허가사항

CSV Excel Print

Drug Name	Active Ingredients	Strength	Dosage Form/Route
ISENTRESS	RALTEGRAVIR POTASSIUM	EQ 400MG BASE	TABLET;ORAL
ISENTRESS HD	RALTEGRAVIR POTASSIUM	EQ 600MG BASE	TABLET;ORAL

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 이센트레스정(랄테그라비르)(최초허가: 2008.6.23.). 끝.