안전성·유효성 심사결과 공개

(☑최초, ☐변경)

2011 년 12월 23 일

담당자	연구관	과 장
도원임	김영림	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국얀센	② 문서번호	20110051020
③ 제 품 명	에듀란트정25밀리그램 (릴피비린 염산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 629
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (약 114.0mg) 중 릴피비린염산염(별규) 27.50mg		
⑥ 성 상	흰색 내지 미백색의 볼록한 원형 정제		
⑦ 신청효능·효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료을 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용하여야 한다. 성인 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다. 노인 노인환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 소아 청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여를 권장하지 않는다. 간장애 경미하거나 중등도의 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 중증 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에서 이 약은 연구된 바 없다. 신장애 신 장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 복용시간		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	환자가 이 약의 복용 시간을 잊은 지 12시간 이내인 경우 가능한 신속하게 이 약을 음식과 함께 복용하고, 다음 예정된 복용시간(정기적)에 이 약을 복용한다. 이 약의 복용을 잊은 지 12시간이 지난 경우라면 복용하지 못한 용량을 복용하지 말고 정기적인 투약 일정을 지켜 다음번 복용시간에 이 약을 복용하도록 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광기밀용기, 30℃ 이하에서 보관 (제조일로부터 24개월)
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	NNRTI(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) (a diarylpyrimidine derivative)
⑫ 국내외 사용현황	2011.05.20 미국 , 2011.12.01 영국, 2011.08.31 캐나다 등
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가신고심사 규정 제2조2제7호(신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품)
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) 참조될 사항이 있는 경우 기재한다. (예를 들어, 재심사대상품목인 경우 해당 품목에 대한 허가조건이나 검토경위 등)
2) 사전상담을 거친 의약품인지와 사전상담결과 등
3) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다.

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 시정사항 - 릴피비린염산염 25mg, 한국얀센

□ 효능·효과
항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료을 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법

□ 용법·용량
이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용하여야 한다.
성인
이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다.

노인
노인환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

소아
청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여를 권장하지 않는다.

간장애
경미하거나 중등도의 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 중증 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에서 이 약은 연구된 바 없다.

신장애
신 장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

복용시간
환자가 이 약의 복용 시간을 잊은 지 12시간 이내인 경우 가능한 신속하게 이 약을 음식과 함께 복용하고, 다음 예정된 복용시간(정기적)에 이 약을 복용한다. 이 약의 복용을 잊은 지 12시간이 지난 경우라면 복용하지 못한 용량을 복용하지 말고 정기적인 투약 일정을 지켜 다음번 복용시간에 이 약을 복용하도록 한다.

□ 사용상의 주의사항
1. 경고
1) 릴피비린의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물과 병용투여시 주의해야 한다.
2) Torsade de Pointes의 위험이 있는 약물과 병용투여시 주의해야 한다.
3) 우울장애 : 중증 우울장애(우울한 기분, 우울증, 불쾌감, 주요 우울증, 기분 변화, 부정적 사고, 자살 시도, 자살관념)가 보고되었다. 중증 우울장애의 경우 즉각적인 의학적 평가를 권장한

다.
4) 환자에서 체지방의 재분포/축적 또는 면역 재구성 증후군이 나타날 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 릴피비린 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficienct) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galacotse malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자
3) 릴피비린의 혈중 농도를 유의하게 감소시킬 수 있는 약물을 복용하고 있는 환자(해당 약물과의 병용 투여로 바이러스학적 반응이 소실됨에 따라 내성과 교차내성이 생길 가능성이 있음)('5. 상호작용'항 참조)

3. 이상반응
1) 임상시험에서 나타난 이상반응
안전성 평가는 이전에 항레트로바이러스 치료를 받지 않았던 HIV-1 감염 성인 피험자들을 대상으로 한 제 3상 시험 TMC278-C209 (ECHO) 및 TMC278-C215 (THRIVE)에 참여한 1,368명의 통합 자료를 기반으로 하며 이 중 686명이 이 약(25mg q.d.)을 투여받았다. 이 약 투여군과 에파비렌즈투여군에서 피험자들의 노출기간 중앙값은 각각 55.7주와 55.6주였다.

제 3상 대조군 시험 ECHO와 THRIVE에서, 중증도가 적어도 2등급인 가장 빈번하게 보고된 이상약물반응(ADR)(2% 이상) 은 우울(이 약 투여군 3.5%, 에파비렌즈 투여군 2.2%), 불면증(이 약 투여군 2.9%, 에파비렌즈 투여군 3.2%), 두통(이 약 투여군 2.6%, 에파비렌즈 투여군 3.4%), 발진(이 약 투여군 2.2%, 에파비렌즈 투여군 9.4%), 비정상적인 꿈(이 약 투여군 1.5%, 에파비렌즈 투여군 3.8%), 오심(이 약 투여군 1.2%, 에파비렌즈 투여군 2.6%), 어지러움(이 약 투여군 0.7%, 에파비렌즈 투여군 6.6%)이었다 (표1 참조).

이 약 25mg 1일 1회 투여 치료 중 보고된 이상약물반응의 대부분은 중증도 1~2등급이었다. 3등급 또는 4등급의 이상약물반응은 이 약 및 에파비렌즈 투여군의 각각 3.1%와 5.6%에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 또는 4등급 이상약물반응은 트랜스아미나제 증가(이 약 투여군 1.5%, 에파비렌즈 군 2.8%), 우울증(이 약 투여군 0.3%, 에파비렌즈 투여군 0.6%), 어지러움(이 약 투여군 0.3%, 에파비렌즈 투여군 0.4%), 발진(이 약 투여군 0.3%, 에파비렌즈 투여군 0.6%)이었다. 에파비렌즈 투여군 피험자의 4.0%가 이상약물반응으로 인해 치료를 중단했던 반면 이 약 투여군 중 이상약물반응으로 치료를 중단한 피험자는 1.6%였다. 이 약 투여군에서, 중단을 초래한 모든 이상약물반응의 발생률은 0.5% 미만이었다. 에파비렌즈 투여군에서, 투여 중단을 야기한 가장 흔한 이상약물반응은 발진(1.5%), 트랜스아미나제 증가(0.7%), 우울(0.6%) 및 비정상적인 꿈(0.6%)이었다.

이 약을 투여한 성인 피험자에서 보고된, 최소한 2등급 이상, 즉 중등도 이상의 강도를 갖는

이상약물반응을 표 1에 요약하였다. 이상약물반응은 신체기관별(system organ class, SOC)과 빈도별로 열거하였다.

표 1. 항레트로바이러스 치료경험이 없는 HIV-1 감염 성인 피험자에서 보고된, 중등도 이상(최소 2등급 이상)의 강도를 갖는 이상약물반응

신체기관(SOC) 이상약물반응	ECHO 및 THRIVE 시험 통합 자료		
	이 약 + BR N=686	에파비렌즈 + BR N=682	투여군 간 차이 (95% 신뢰구간)
대사 및 영양 장애			
식욕 감소	1.2%	0.6%	0.6 (-0.4; 1.6)
정신 장애			
우울	3.5%	2.2%	1.3 (-0.5; 3.1)
불면증	2.9%	3.2%	-0.3 (-2.1; 1.5)
비정상적인 꿈*†	1.5%	3.8%	-2.4 (-4; -0.7)
수면장애	1.2%	0.7%	0.4 (-0.6; 1.5)
우울한 기분	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
신경계 장애			
두통*†	2.6%	3.4%	-0.8 (-2.6; 1.1)
어지러움*#	0.7%	6.6%	-5.9 (-7.8; -3.9)
졸음	0.6%	1.3%	-0.7 (-1.8; 0.3)
위장관 장애			
복통	1.3%	1.6%	-0.3 (-1.6; 1)
오심*§	1.2%	2.6%	-1.5 (-2.9; 0)
구토	0.9%	1.6%	-0.7 (-1.9; 0.4)
복부 불편감	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
피부 및 피하조직 장애			
발진*#	2.2%	9.4%	-7.2 (-9.6; -4.8)
일반 장애 및 투여부위상태			
피로	1.3%	1.8%	-0.4 (-1.8; 0.9)
조사			
트랜스아미나제 증가	2.5%	3.2%	-0.7 (-2.5; 1)

BR (background regimen) = 기저요법
* 미리 확인되어 투여군 비교된 이상약물반응 (Fisher's Exact Test)
† p-value < 0.01
# p-value < 0.0001
§ p-value< 0.05

192주까지의 제2b상(TMC278-C204) 시험의 성인 환자들에서 확인된 추가적 이상약물반응 용어는 없었다.

실험실 검사 이상

이상약물반응으로 생각되는, 이 약 치료 환자들에서 보고된 치료 중 나타난 임상검사이상(3등급 또는 4등급)은 표 2에 나타내었다.

표 2: 항바이러스제 치료경험이 없는 HIV-1 감염 성인 피험자에서 보고된 치료 중 나타난 실험실적 검사이상 (3등급 또는 4등급)

검사지표이상	DAIDS 독성 범위	ECHO 및 THRIVE 시험 통합 자료	
		이 약 + BR N=686	에파비렌즈 + BR N=682
혈액학			
헤모글로빈 감소	< 4.5 mmol/l < 7.4 g/dl	0.1%	0.3%
혈소판수 감소	< 49999/mm^3 < 49999 x 10^9/l	0.1%	0.3%
백혈구수 감소	< 1499/mm^3 < 1.499 giga/l	1.0%	0.9%
생화학			
크레아티닌 증가	> 1.8 x ULN	0%	0.1%
AST 증가	> 5.0 x ULN	2.0%	2.8%
ALT 증가	> 5.0 x ULN	1.5%	3.4%
빌리루빈 증가	> 2.5 X ULN	0.6%	0.1%
췌장아밀라아제 증가	> 2 x ULN	2.9%	4.0%
리파아제 증가	> 3 x ULN	0.4%	1.3%
총 콜레스테롤 증가 (공복)*	> 7.77 mmol/l > 300 mg/dl	0.1%	2.5%
LDL 콜레스테롤 증가 (공복)*	> 4.91 mmol/l ≥ 191 mg/dl	0.7%	4.1%
트리글리세리드 증가 (공복)*	≥ 8.49 mmol/l ≥ 751 mg/dl	0.3%	2.2%

BR(background regimen)= 기저요법; ULN(upper limit of normal)= 정상 상한치
* $p \leq 0.001$
DAIDS(Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome)

총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 중성지방의 기저치로부터의 변화는 표 3에 나타내었다. 기저치로부터의 평균 변화는 에피비렌즈 투여군과 비교시 이 약 투여군에서 더 적었다. 그러한 결과의 영향은 증명된 바 없다.

표 3: 기저치로부터의 지방 수치 평균 변화

	ECHO 및 THRIVE 시험 통합 자료					
	이 약 + BR N=686			에파비렌즈 + BR N=682		
	Baseline	Week 48		Baseline	Week 48	
평균 (95% 신뢰구간)	평균 (mg/dl)	평균 (mg/dl)	평균 변화* (mg/dl)	평균 (mg/dl)	평균 (mg/dl)	평균 변화* (mg/dl)
총 콜레스테롤 (공복)†	161	163	2	161	189	27
HDL-콜레스테롤 (공복)†	41	45	4	40	50	10
LDL-콜레스테롤 (공복)†	96	95	-1	96	110	14
트리글리세리드 (공복)†	124	116	-7	133	149	13

* 기저치로부터의 변화값은 개개인의 환자에 대한 기저치와 48주 수치의 변화값의 평균이다.
† p-value < 0.001

지방이상증

복합 항레트로바이러스 요법(CART)은 HIV 감염환자에서 말초 및 안면 피하지방 손실, 복부내부 및 내장 지방 증가, 유방비대 및 후경부 지방 축적(buffalo hump)을 포함한 체지방의 재분포와 연관이 있다 ('4. 일반적 주의'항 참조).

면역 재구성 증후군

복합 항레트로바이러스 요법(CART) 시작 시점에 중증의 면역 결핍을 갖는 HIV 감염 환자들에서 무증상 또는 잔류 기회감염에 대한 염증성반응이 유발될 수 있다. ('4. 일반적 주의'항 참조).

특정 인구집단에 대한 추가적 정보

B형간염 및/또는 C형간염 바이러스 동반감염 환자

B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 이 약 투여 환자에서, 간 효소 상승 발생률은 동시 감염되지 않은 이 약 투여 환자들에서보다 높았다. 이러한 관찰결과는 에파비렌즈 투여군에서와 동일한 것이었다. 동시 감염 환자들에서 릴피비린의 약동학적 노출은 동시 감염되지 않은 환자들에서와 유사했다.

※ 개별 사례에서 이 약과의 인과관계는 신뢰성있게 확립될 수 없다. 또한, 임상시험은 광범위하게 다양한 조건하에서 수행되기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응발생률은 또 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며 임상 경험에서 관찰된 발생률을 반영하지 않을 수도 있다.

4. 일반적 주의

1) 현재의 항레트로바이러스 요법으로는 HIV를 치료하지 못하며, 혈액 또는 성적 접촉을 통해 타인에게 HIV가 전염되는 것을 방지하는 것으로 입증된 바 없음을 환자에게 반드시 알려야 한다. HIV 전염을 방지하기 위한 적절한 예방조치가 지속적으로 사용되어야 한다.

2) 바이러스학적 실패(virologic failure) 및 내성(resistance) 발생

3상 시험으로부터 얻은 통합분석자료에서 기저상태의 바이러스 부하가 100,000 HIV-1 RNA copies/ml 을 초과하는 환자가 이 약을 투여받은 경우, 기저상태의 바이러스 부하가 100,000 HIV-1 RNA copies/ml 이하인 환자와 비교하여 바이러스학적 실패의 위험이 더 컸다. 바이러스학적 실패를 경험한 바이러스 부하가 100,000 HIV-1 RNA copies/ml를 초과하는 환자는 NNRTI 계열 약물에 대해 새로운 내성(treatment emergent resistance)을 나타내는 비율이 더 높았다. 이 약에 대해 바이러스학적으로 실패한 환자의 경우 에파비렌즈에 대해 바이러스학적으로 실패한 환자에 비해, 더 많은 환자에서 라미부딘/엠트리시타빈과 관련된 내성이 생겼다. 이러한 정보는 이 약으로 치료를 시작할 때 고려되어야 한다.

3) 약물 상호작용: 릴피비린 노출을 감소시킬 수 있는 약물과 함께 이 약을 처방할 때는 신중을 기해야 한다 (‘5. 상호작용’항 참조)
4) 지방 재분포: 중심부 비만, 후경부(dorsocervical) 지방비대 (buffalo hump), 말초성 소모, 안면 소모, 흉부 비대, “쿠싱형 외모”를 포함한 체지방의 재분포/축적이 항레트로바이러스 요법을 받는 환자에서 관찰된 바 있다. 현재 이러한 증상의 기전 및 장기적인 결과는 알려져 있지 않으며, 인과관계도 확립되어있지 않다 (‘4. 이상반응’항 참조).
5) 면역 재구성 증후군: 이 약을 포함한 복합 항레트로바이러스 요법으로 치료받는 환자들에서 면역 재구성 증후군이 보고된 바 있다. 복합 항레트로바이러스 치료 초기 단계 중, 면역계가 반응하는 환자는 조류형 결핵균(Mycobacterium avium) 감염, 거대세포바이러스, 인간폐포자충(Pneumocystis jiroveci) 폐렴 및 결핵과 같은 무증상 또는 잔류 기회감염에 대한 염증성 반응을 나타낼 수 있다.

5. 상호작용
1) 릴피비린의 노출에 영향을 미치는 약물
릴피비린은 주로 사이토크롬 P450(CYP)3A에 의해 대사되며, 따라서 CYP3A를 유도 또는 저해하는 약물은 릴피비린의 청소율에 영향을 미칠 수 있다. 이 약과 CYP3A를 유도하는 약물의 병용은 릴피비린의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으며, 이는 잠재적으로 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다. 이 약과 CYP3A를 억제하는 약물의 병용은 릴피비린의 혈장 농도 증가를 초래할 수 있다.
이 약과 위장 pH를 증가시키는 약물의 병용은 릴피비린의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으며 이는 잠재적으로 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다.

2) 릴피비린의 사용에 의해 영향을 받는 약물
이 약 25mg 1일 1회 투여 시 CYP 효소군에 의해 대사되는 약물 노출에 임상적으로 관련된 영향을 미칠 가능성이 없다.
선택적 항레트로바이러스제 및 비-항레트로바이러스제와의 확증되고 이론적인 상호작용은 아래 표 4과 표 5에 각각 나타냈다.

상호작용 표
릴피비린과 병용투여된 약물간 상호작용은 아래 표에 열거되었다.
※ 증가 “↑”, 감소 “↓”, 변화없음 “-”, 해당사항없음 “NA”, 1일 1회 투여 “q.d.”, 1일 2회 투여 “b.i.d.”

표 4. 약물 상호작용- 항레트로바이러스제 및 항바이러스제와 병용투여된 릴피비린

병용투여된 약물	병용투여약물 용량	평가된 약물	C_{max}	AUC	C_{min}
뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제 (NRTIs/N[t]RTIs)					

디다노신*#	400 mg q.d.	디다노신	-	↑12%	NA
		릴피비린	-	-	-
	이 약과 디다노신의 병용 시 용량조절이 필요하지 않다. 디다노신은 공복에 투여하기 때문에, 디다노신은 이 약 투여 (음식과 함께 복용하여야 한다) 최소 1시간 전 또는 2시간 후에 투여해야 한다.				
테노포비르 디소프록실 푸마레이트*#	300 mg q.d.	테노포비르	↑19%	↑23%	↑24%
		릴피비린	-	-	-
	이 약과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트의 병용 시 용량 조절이 필요하지 않다.				
다른 뉴클레오시드 역전사효소억제제(아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 지도부딘)	이 약 및 이들 다른 뉴클레오시드 역전사효소 억제제의 배설 경로는 다르다는 것을 근거로, 이러한 약제와 이 약간의 임상적으로 유의한 약물상호작용은 예상되지 않는다.				
비뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NNRTIs)					
델라비딘, 에파비렌즈, 에트라비린, 네비라핀	다른 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.				
단백분해효소 억제제 (PIs) -저용량 리토나비르와 병용					
다루나비르/리토나비르*#	800/100 mg q.d.	다루나비르	-	-	↓11%
		릴피비린	↑79%	↑130%	↑178%
	이 약과 다루나비르/리토나비르의 병용은 릴피비린의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 효소 저해). 이 약과 다루나비르/리토나비르의 병용 시 용량 조절이 필요하지 않다.				
로피나비르/리토나비르 (연질캡슐)*#	400/100 mg b.i.d.	로피나비르	-	-	↓11%
		릴피비린	↑29%	↑52%	↑74%
	이 약과 로피나비르/리토나비르의 병용은 릴피비린의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 효소 저해).이 약과 로피나비르/리토나비르(연질캡슐)의 병용 시 용량 조절이 필요하지 않다.				
리토나비르가 포함된 다른 PIs의 복합제제 (아타자나비르/리토나비르, 포삼프레나비르/리토나비르, 사퀴나비르/리토나비르, 티프라나비르/리토나비르)	이 약과 리토나비르가 포함된 다른 PIs의 복합제제의 병용은 릴피비린의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 효소저해). 이 약은 병용투여하는 PI의 혈장 농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.				
단백분해효소 억제제 (PIs) -저용량 리토나비르의 병용투여 없음					
리토나비르가 포함되지 않는 PIs(아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 넬피나비르)	이 약과 리토나비르가 포함되지 않는 PIs의 병용은 릴피비린의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 효소저해). 이 약은 병용투여하는 PI의 혈장 농도에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.				
CCR5 길항제					
마라비록	이 약과 마라비록의 병용 시 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.				
인테그레이스 염색분체전달 억제제(Integrase Strand Transfer Inhibitor)					
랄테그라비르	이 약과 랄테그라비르의 병용 시 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.				
다른 항바이러스제					
리바비린	이 약과 리바비린의 병용 시 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.				

* 임상시험에서 이 약과 다른 약물간의 상호작용이 평가되었다. 다른 약물과의 상호작용은 예측적으로 나타내었다.
# 약물상호작용에 관한 연구는 병용약물에 미치는 영향을 최대로 평가하기 위하여 이 약의 권장용량보다 높은 용량으로 평가하였다. 이 약의 권장 용량은 25 mg q.d.이다.

표 5. 약물 상호작용- 항레트로바이러스제가 아닌 약물과 병용투여된 릴피비린

병용투여된 약물	병용투여약물용량	평가된 약제	C_{max}	AUC	C_{min}
항경련제					
카바마제핀 옥스카바제핀 페노바비탈 페니토인	이 약과 이들 항경련제의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(CYP3A 효소 유도) 병용 투여해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.				
아졸계 항진균제					
케토코나졸*#	400 mg q.d.	케토코나졸	-	↓24%	↓66%
		릴피비린	↑30%	↑49%	↑76%
플루코나졸 이트라코나졸 포사코나졸 보리코나졸	이 약과 아졸계 항진균제의 병용은 릴피비린의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 효소 저해). 이 약과 아졸계 항진균제의 병용 시 용량조절은 필요하지 않다.				
항마이코박테리아제(Antimycobacterials)					
리파부틴*#	300 mg q.d.	리파부틴	-	-	-
		25-O-데사세틸 리파부틴	-	-	-
		릴피비린	↓35%	↓46%	↓49%
	이 약과 리파부틴의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(CYP3A 효소 유도) 병용 투여해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.				
리팜피신*#	600 mg q.d.	리팜피신	-	-	NA
		25-데사세틸 리팜피신	-	↓9%	NA
		릴피비린	↓69%	↓80%	↓89%
리파펜틴	이 약과 리팜피신 또는 리파펜틴의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(CYP3A 효소 유도) 병용 투여해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다.				
마크로라이드계 항생제(Macrolide antibiotics)					
클라리스로마이신 에리스로마이신 트로렌도마이신	이 약과 클라리스로마이신, 에리스로마이신, 트로렌도마이신의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 증가할 수 있으므로(CYP3A 효소 저해) 병용 투여해서는 안된다. 가능하면 아지스로마이신 등의 대체약물을 고려해야 한다.				
글루코코르티코이드제(Glucocorticoids)					
덱사메타손(전신)	이 약과 전신적인 덱사메타손의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(CYP3A 효소 유도) 병용 투여해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 저하시킬 수 있다. 특히 장기간 투여 시, 대체약물을 고려해야 한다.				
Proton pump 저해제					

오메프라졸*#	20 mg q.d.	오메프라졸	↓14%	↓14%	NA
		릴피비린	↓40%	↓40%	↓33%
란소프라졸 라베프라졸 판토프라졸 에스오메프라졸	이 약과 proton pump 저해제의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 저하시킬 수 있다.				
H2-수용체 길항제					
파모티딘*#	릴피비린 투여 12시간 전 40 mg 단회투여	릴피비린	-	↓9%	NA
	릴피비린 투여 2시간 전 40 mg 단회투여	릴피비린	↓85%	↓76%	NA
	릴피비린 투여 4시간 후 40 mg 단회투여	릴피비린	↑21%	↑13%	NA
시메티딘 니자티딘 라니티딘	이 약과 H_2-수용체 길항제의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. H_2-수용체 길항제는 이 약을 투여하기 최소 12시간 전이나 이 약의 투여 후 최소 4시간 이후에만 병용하여야 한다.				
제산제					
제산제 (예. 수산화알루미늄, 마그네슘알루미늄, 칼슘 카보네이트)	이 약과 제산제의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(위장 pH 증가) 병용 투여해서는 안된다. 제산제는 이 약을 투여하기 최소 2시간 전이나 이 약의 투여 후 최소 4시간 이후에만 병용하여야 한다.				
마약성 진통제					
메타돈*	개체 용량 범위	R(-) 메타돈	↓14%	↓16%	↓22%
	60~100 mg/day	S(+) 메타돈	↓13%	↓16%	↓21%
	이 약과 메타돈을 병용하기 시작할 때 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 메타돈 유지요법은 특정 환자에서 용량 조절이 필요할 수 있으므로 임상적 모니터링이 권장된다.				
생약제제					
St. John's wort(제절초)(*Hypericum perforatum*)	이 약과 St. John's wort을 함유한 약물의 병용 시 릴피비린 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(CYP3A 효소 유도) 병용해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 저하시킬 수 있다.				
진통제					
아세트아미노펜*#	500 mg 단회투여	아세트아미노펜	-	-	NA
		릴피비린	-	-	↑26%
	이 약과 아세트아미노펜의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.				
에스트로겐성 피임약					
에치닐에스트라디올* 노르에틴드론*	0.035 mg q.d.	에치닐에스트라디올	↑17%	-	-
	1 mg q.d.	노르에틴드론	-	-	-
	이 약과 에스트로겐성 과/또는 프로게스테론성 피임약의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.				
HMG Co-A 환원효소 저해제					

아토르바스타틴*#	40 mg q.d.	아토르바스타틴	↑35%	-	↓15%
플루바스타틴		릴피비린	↓9%	-	-
로바스타틴 피타바스타틴 프라바스타틴 로수바스타틴 심바스타틴	이 약과 HMG Co-A 환원효소 저해제의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.				
포스포디에스터레이스 5형(Phosphodiesterase Type 5, PDE-5) 저해제					
실데나필*#	50mg 단회투여	실데나필	-	-	NA
		릴피비린	-	-	-
바데나필 타달라필	이 약과 PDE-5 저해제의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.				

* 임상시험에서 이 약과 다른 약물간의 상호작용이 평가되었다. 다른 약물과의 상호작용은 예측적으로 나타내었다.
# 약물상호작용에 관한 연구는 병용약물에 미치는 영향을 최대로 평가하기 위하여 이 약의 권장용량보다 높은 용량으로 평가하였다. 이 약의 권장 용량은 25 mg q.d.이다.

3) QT 연장 약물
릴피비린과 심전도의 QTc간격을 연장하는 약물 간 약력학적 상호작용 가능성에 대해 이용가능한 정보는 제한적이다. 건강한 피험자를 대상으로 한 연구에서, 치료용량 이상으로 (75mg q.d. 와 300mg q.d.) 릴피비린을 투여하는 경우 심전도 QTc 간격이 연장되는 것으로 나타난 바 있다. Torsade de Pointes의 위험도가 알려진 약물과 병용하는 경우 이 약은 신중하게 사용되어야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부: 임부를 대상으로 한 이 약의 약동학적 연구, 또는 적절히 통제된 연구는 없다. 동물을 대상으로 한 연구들에서 관련 배아 및 태자 독성 또는 생식기능에 대한 영향의 증거는 없는 것으로 나타났다. 랫트와 토끼에서 릴피비린의 최기형성은 없었다. 랫트와 토끼에서 배아-태자 무독성량 (NOAEL) 노출은 사람에서의 권장용량 25mg q.d. 에 대한 노출보다 각각 15배, 70배 더 높았다 ('11. 기타 (전임상 안전성 자료)항' 참조). 임신 중 이 약은 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성보다 클 때에만 사용되어야 한다.
2) 수유부: 릴피비린이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 영아에서 HIV 전파 및 이상반응 발생 가능성이 있으므로, 수유부에게 이 약 투여 시 수유를 하지 않도록 지도해야 한다.
3) 가임기 여성: 임부를 대상으로 한 이 약의 적절히 통제된 임상 연구가 없으므로, 가임기 여성이 이 약을 복용하는 경우에는 적절한 피임법 사용이 권장된다.

7. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에서 65세 이상의 노인의 수는 충분하지 않았으므로 주의해야 한다.

8. 운전 및 기계조작에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 대해 영향을 미치지 않거나 극히 경미한 영향을 미친다.

9. 과량투여

이 약의 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 인체에서의 이 약의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 이 약의 과량투여시 치료는 활력징후 및 ECG(QT 간격) 모니터링 뿐 아니라 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한 일반적 지지요법으로 이루어진다. 필요시, 흡수되지 않은 활성 물질을 위세척으로 제거할 수 있다. 활성탄 투여 역시 미흡수된 활성 물질 제거를 돕기 위해 사용될 수 있다. 릴피비린은 혈장 단백 결합률이 높기 때문에 투석으로 활성 물질이 완벽하게 제거될 가능성은 거의 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다.

3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 기타 (전임상 안전성 자료)

1) 전신독성 시험

릴피비린의 동물 독성시험은 마우스, 랫트, 토끼, 개 및 원숭이(Cynomolgus monkey)를 대상으로 수행되었다. 독성의 표적 기관 및 시스템은 부신피질 및 관련 스테로이드 생합성(마우스, 랫트, 개, 원숭이(Cynomolgus monkey)), 생식기관(암컷 마우스, 암컷 및 수컷 개), 간(마우스, 랫트, 개), 갑상선 및 뇌하수체(랫트), 신장(마우스, 개), 조혈시스템(마우스, 랫트, 개) 및 응고시스템(랫트)이었다.

2) 생식독성시험

랫트를 대상으로 수행된 시험에서, 모체 독성을 나타냈던 릴피비린 용량인 최대 400 mg/kg/day까지의 릴피비린은 교미 또는 생식능력에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 이 용량은 권장용량 25mg q.d. 에서 사람에 대한 노출보다 약 40배 높은 노출과 관련된다. 동물시험은 관련 배-태자독성에 대한 근거 또는 생식기능에 대한 영향을 나타내지 않았다. 랫트와 토끼에서 릴피비린은 최기형성이 없었다. 랫트 및 토끼에서 배-태자 무독성량 (NOAEL)에서의 노출은 권장용량 25 mg q.d.에서 사람에서의 노출보다 각각 15 및 70배 높았다. 랫트에서 출산 전후 발달평가에서, 릴피비린은 모체가 최대 400 mg/kg/day까지 투여되었을 때 수유 중 또는 이유 후 자손의 발달에 어떠한 영향도 미치지 않았다.

3) 발암성 및 돌연변이원성

마우스와 랫트에 릴피비린을 최대 104주까지 경구식이를 통해 투여함으로써 릴피비린의 잠재적 발암성이 평가되었다. 마우스에는 일일 용량 20, 60 및 160 mg/kg/day이 투여되었고, 랫트에는 40, 200, 500 및 1500 mg/kg/day가 투여되었다. 간세포 샘종 및 암종의 발생율 증가가 마우스와 랫트에서 관찰되었다. 갑상선 난포세포 샘종 및/또는 암종의 발생율 증가가 랫트에서 관찰되었다. 릴피비린 투여는 마우스 또는 랫트에서 다른 모든 양성 또는 악성 신생물의 발

생율을 통계적으로 유의하게 증가시키지 않았다. 마우스와 랫트에서 관찰된 간세포 결과는 간 효소 유도와 관련된 설치류 특이적인 것으로 평가된다. 유사한 기전이 사람에서는 존재하지 않는다; 따라서, 이러한 종양은 사람과는 관련되지 않는다. 난포세포 결과는 티록신(thyroxine)의 청소율 증가와 관련된 랫트 특이적인 것으로 평가되며 사람과의 관련성은 없는 것으로 간주된다. 발암성 시험의 가장 최저 시험용량에서 릴피비린에 대한 전신 노출(AUC를 토대로)은 권장 용량(25mg q.d.)에서 사람에서 관찰된 것과 비교하여 21배 (마우스) 및 3배(랫트)였다.

릴피비린은 대사 활성시스템의 존재 및 부재 시 시험된 생체 외 Ames 복귀돌연변이 시험, 생체 외 사람 림프구에서 염색체이상 시험, 그리고 생체 외 마우스 림프종 구조이상 검사에서 음성으로 나타났다. 릴피비린은 마우스를 대상으로 한 생체 내 소핵시험에서 염색체 손상을 유발하지 않았다.

□ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.06.30.) 제5조제2항 [별표1] 1. 신약, 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5						6		7	8	비고
		가								나							가		나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○	○	○	○	○	×	○	○	
면제사유	의약품의 품목허가신고심사규정 [별첨1]에 근거하여 에이즈치료제는 가교 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•다른 항레트로바이러스제와 병용하는 성인 환자의 제1형 인간면역결핍 바이러스 감염치료제임. 이미 허가된 항레트로바이러스와의 비교한 임상(교차내성 등)을 실시하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•미국, 영국, 캐나다 등에서 이미 허가되었음

1.2. 약리작용기전

•NNRTI(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) : (a diarylpyrimidine derivative)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

•기시결과통지서 종양약품과-967호(2011.08.31)에 의함

3. 안정성에 관한 자료

•제조원에 따라 생산된 제품으로 2가지 안정성 시험결과 제출

•장기보존, 가속, 가혹시험을 실시함

•장기보존 시험은 온도 및 습도에 따라 3가지 시험을 실시하였음

4. 독성에 관한 자료

□ 단회투여독성

○ 설치류

1. rat에서 경구 단회 투여

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
랫드 (암, 수)	경구	단회	800 mg/kg	-모두 생존

○ 비설치류

2. 비글에서 경구 투여 독성(tolerance study)

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
비글견 (암, 수)	경구	5일	40, 80 mg/kg을 5일간 증량하여 다회 투여	-모두 생존 (사망 또는 임상적 징후가 관찰되지 않음)

□ 반복투여독성 (4주)

○ 설치류

1. 3개월 반복 경구투여 독성 in swiss mouse

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
Swiss mice (암, 수)	경구	3개월	20, 80, 320 mg eq/kg/day	-모두 생존 (사망 또는 임상적 징후가 관찰되지 않음)

2. 6개월 반복 경구투여 독성in rat (1개월 회복기 포함)

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
랫드 (암, 수)	경구	6개월 (한달 회복기)	40,120,400mg/kg/day	-모두 생존 (사망 또는 임상적 징후가 관찰되지 않음)

○ 비설치류

3. 52주 경구 투여 독성 in beagle

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
비글견	경구	52주	5, 10, 40mg/kg/day	안구에 대한 영향없음. 40mg/kg 투여군에서 체중감소, 식욕감소, 심근에 대한 영향 없음.

4. 암컷의 성숙한 cynomolgus monkey에서의 내분비학적 경구 8주 분석

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
랫드 (암, 수)	정맥	7일	2×0, 2×100, 2×250 mg/kg/day	- LH 농도 및 난소에 대한 histopathological 영향은 없음. adrenal steroidogenesis에 의한 progesterone 및 estradiol의 농도 변화가 있음

□ 유전독성

1. In Vitro Bacterial reverse mutation test

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과
Salmonella typhimurium	in vitro		5000 μg/plate(50mg/mL)	음성

2. In Vitro bacterial reverst mutation test of TMC 278 in salmonella typhomurium with human liver S9-mix

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과
Salmonella typhimurium	in vitro		500 μg/plate	음성

3. In Vivo micronucleus test on bone cells of mice

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과
mice	in vivo 경구		100, 400, 1600 mg/kg	음성

4. Toxicokinetics of R278474 in SPF Albino Swiss mice after single dose oral administration of PEG 400/citric acid solutions of R278474 at 100, 400 and 1600 mg/kg in the *in vivo* micronucleus test

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과
mice	in vivo 경구		100, 400 and 1600 mg/kg	

		100 mg/kg[1)]		400 mg/kg[1)]		1600 mg/kg[2)]	
Time (h)		Males	Females	Males	Females	Males	Females
1		39097	32591[3)]	58702	67694	60404	57696
6		16177	13089	34531	22040	50471[4)]	45663[4)]
C_{max}	ng/ml	39097	32591	58702	67694	60404	57696
T_{max}	h	1	1	1	1	1	1
AUC_{0-6h}	ng.h/ml	157732	130496	262434	258183	307387	287246

□ 발암성

1. Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 104 weeks

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과
mice	in vivo 경구	104주	20, 60, 160 mg/kg/day	20mg/kg/day 투여한 수컷에서 gepatocellular tumor성향을 보였고, 60 및 160mg/kg/day에서는 암수컷에서 나타났다.

□ 생식독성

○ 수태능

1. Oral male fertility study by oral TMC in the Rat

종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	결과
랫트 수컷	경구	1일1회 교배전 10주부터 교배까지(교배후 대략 3~4주)	100, 400, 1600 mg/kg/day	-수컷 랫트에서 수태능 및 생식능력에 영향이 관찰되지 않았음

2. Oral male fertility study by oral TMC in the Rat

종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	결과
랫트 암컷	정맥	1일1회 교배 전 14일부터, 교미 후 7일	40, 120, 400 mg/kg/day	- 120mg/kg/day에서 임신이 되지 않았음

○ 배·태자 발생독성

3. Pilot oral Development Toxicity Study in Rats

종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
랫트 임신한 암컷	경구	1일1회 임신 6일 ~17일까지	40, 120, 400 mg/kg/day	- 모체와 태아에 영향이 관찰되지 않았음. - 최기형성이 관찰되지 않았음 - 120mg군에서 foetal 무개가 약간 증가

4. Oral Development Toxicity Study in Rats

종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	결과
랫트 임신한 암컷	경구	1일1회 임신 6일 ~17일까지	40, 120, 400 mg/kg/day	- 모체와 태아에 영향이 관찰되지 않았음. - 최기형성이 관찰되지 않았음 - 40mg군에서 1마리 사망하였으나, 본 처지와는 관련없음

5. Oral Development Toxicity Study in Rats

종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	결과
토끼 임신한 암컷	경구	1일1회 DG 6 -19일까지	5, 10, 20mg/kg/day	- 모든 투여군에서 체중감소, 사료소비 감소 등이 관찰되었음. - 최기형성이 관찰되지 않았음

○ 출생 전 후 발생 및 모체기능시험

6. oral pre and post-natal development toxiciti study in the rat

종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량	결과
랫트 임신한 암컷	정맥	1일1회 DG 6 ~ 수유 20일 (DL20)	40, 120, 400 mg/kg/day	- 모체와 새끼에 약물관련 이상반응 관찰되지 않았음 - F1 암 수컷의 생식 및 발생독성은 관찰되지 않았음(생식 발생독성 NOAEL 400 mg/kg/day)

□ 국소내성독성시험

○ 경구투여 품목이나, 국소내성독성시험을 시행(안구, 피부에 대한 시험)

□ 기타독성

○ 면역독성

1. 4-week oral immunotoxicity study in the rat(2692)

○ 기전독성시험

2. In vitiro Guinea-Pig adrenal cell test for the evaluation of

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과
Guinea-Pig adrenal cell	in vitro		$1.04x10^{-7}$M and $5.42x10^{-8}$M	-cortisol 생산 억제에 대한 작용 없음

3. A study on the effect on the biosynthese of cortisol in drude subcellular fractions of dog adrenal cortex

종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결과

dog adrenal cortes	in vitro		$1.04x10^{-7}$M and $5.42x10^{-8}$M	-cortisol 생산 억제에 대한 작용 없음

4. Single dose oral endocrinology study in the beagle dog

종 및 계통	투여방법	투여 기간	용량	결과
비글견 (수컷)	in vivo		20, 80mg/kg	- corticol, aldosterone 및 ACTH에 대한 농도수준에 영향을 주지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• STUDY OF R278474 IN VARIOUS RECEPTOR BINDING ASSAYS
기관 cell 등을 이용하여 각 recepter에 대한 친화력 정도를 radioligand binding assay를 통해 분석

• To evaluate possible gastric anti-secretory activity of TMC278.HCL in the Gastric Acidity, Pentagastrin assay
절식시킨 rat에서 pentagastrin-stimulated gastric acidity의 억제반응을 평가
TMC278 10mg/kg 투여는 rat에서 pentagastrin-stimulated gastric acidity를 억제하지 않음

• To evaluate, in Tissue assays, the activity of compound TMC278

• To evaluate, in Enzyme assays, the activity of test compound TMC278.HCl

• Testing of TMC278 compound with pol α, pol β, pol ɣ
3가지 human DNA polymerase and bacterial E. Coli enzyme에 대한 억제반응
Tris buffer with 10%DMSO and 0.7% β-octyl glucoside에 용해하여 DNA 합성에 대하여 시험
→ HIV-1에 대한 억제반응을 확인하였으나, human pol α, pol β, pol ɣ에 대한 영향이 없었음

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

•Evaluation of the concentration of JNJ-16150108-AAA-23562791(TMC278: rilpivirine) in dummy runs of the isolated, Langendorff-perfused rabbit heart experimental set-up [HIV]
- Female albino rabbits의 심장을 이용한 cardio- electrophysilogical effect
- Female albino rabbits의 심장 통과 전후의 TMC278의 recovery

• Effects of R278474 on the membrane K+ current(IKr) in HERG transfected CHO(Chinese hamster ovary cell line), cells compared to astemizole and terfenadine
- R278474은 the membrane K+ current(IKr) in HERG transfected CHO에 한정적인 영향을 미침

• Effects of rilpivirine (JNJ-16150108-AAA-23562791, TMC278) on the membrane K+ current IKs in KvLQT1/minK-transfected CHO cells compared to HMR 1556 [antiviral HIV]
- rilpivirine은 strong concentration-dependent effect를 가짐
the whole-cell voltage clamp technique으로 측정한 결과, 3 x 10^{-7} M에서는 영향이 없었으나, 그 이상의 농도에서 반응이 일어났음

• HERG-Lite Assay : Effects of 10 Test Articles on Cloned hERG Channel Surface Expression in Mammalian Cells

- hERG potassium channel의 surface expression에서 intro effect의 빠른 측정을 위한 연구

• Effects of JNJ-16150108-AAA and JNJ-26892567-AAA on Cardiac Ion Channels Expressed in Mammalian Cells

- cadiac ion channel의 steady-state block에서의 영향
- 농도의존적인 반응을 나타냄

• Effects of R278474 in the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig.

- R278474는 수축에 대한 rate과 force에 높은 농도까지(10^{-6}M to 10^{-5}M)의미있는 효과가 없다.

• Electrophysiological evaluation of TMC278 (rilpivirine : JNJ-16150108-AAA-23562791; TMC181560) in isolated, arterially-perfused rabbit ventricular wedge preparations [Anti-HIV]

- TMC278은 1×10^{-6}M과 1×10^{-5}M에서만 QT interval을 유의있게 연장함

• The chemical stability 14C-TMC278 in HERG medium.

* hERG : K+ channel과 관련된 gene

• Effects of R278474 on cardio-haemodynamic and -electrophysiological parameters in combination with the determination of R278474 in plasma, heart and lung tissue in anaesthetized guinea-pigs: dose 0.16, 0.32, 0.64, 1.25, 2.5 and 5mg/kg intravenously

- cardio-heamodynamic effect : 영향없음
- cardio-electrophysiological effect : 영향없음(ventricular repolarization, ECG morphology)
- heart, lung, plasma levels : 폐조직의 농도가 심조직 농도의 4배에 해당

• Effects of a daily oral dose of 10 mg/kg of TMC278 (JNJ-16150108-AAA) or 160 mg/kg p.o. of JNJ-26892567-AAA (efavirenz) during 16 days on ECG parameters, heart rate and body temperature in freely-moving telemetered guinea-pigs.

- TMC278 10mg/kg : 경구투여 16일간 ECG parameter인 heart rate와 온도에 영향이 없었음
- JNJ-26892567-AAA (efavirenz) 160mg/kg : 경구투여 16일간 heart rate, PQ와 QRS interval에 영향이 없음. 체온변화와 그에 따른 QT에 영향이 있었음

• Cardio-haemodynamic, cardio-electrophysiological and pulmonary effects of an intravenous infusion of 5 mg/kg in 1 hour of R278474 in anaesthetized dogs

- 영향없음, 다만, peripheral vascular resistance과 심출력을 감하는 경향은 있음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

•흡수

- male Cynomolus Monkeys의 pk parameter : 경구투여(5mg/kg) 및 iv 투여(1.25mg/kg)

- 절식한 또는 절식하지 않은 mal beagle dogs의 평균 혈중농도 및 pk parameter 비교 : 경구투여
- female monkey에 TMC278의 단회 및 14일 반복 경구투여
  ※ 경구투여한 릴피비린은 거의 체내 흡수가 되고, 흡수에서 식이 영향을 받았다. 반복투여에서 누적성이 나타났다

•분포

1) 단회투여

- 수컷 pigmented long evans rat에 ^{14}C-TMC278를 40 mg/kg의용량으로 단회 경구투여 후 1, 4, 24, 96 및 336시간(14일) 시간에서 whole-body autoradiography(WBA)를 이용

2) 단백결합

rat 및 mice에서 혈중 농도가 너무 낮아서 유의성있는 정량을 할 수 없었음
단백결합률은 농도와 상관이 없으며, 다른 종에서도 99%이상의 결합률을 보였다.

3) ^{14}C-TMC278를 임신 SD 랫드에 경구 투여하였을 때(40mg/kg), 방사능이 태반에 이행하는 것이 나타났지만, 그 방사능 농도는 어미 랫드의 조직 중 방사능 농도보다 낮았다.

•대사 및 배설

1) hepatocyte 와 liver subcellular fraction에서 ^{14}C-TMC278의 in vitro 대사
(대상 : male and female Swiss albino mice, male and female black Agouti rasH2 microinjected mice, male and female rats, female rabbit, male dog and man)

2) 비글견 수컷에 ^{14}C-TMC278 5mg/kg를 경구투여 후의 흡수, 대사, 배설
- 단회 경구 투여후, 뇨, 대변, 혈장을 1주일간 수집

3) 건강한 사람에 ^{4}C-TMC278 150mg 경구투여후 흡수, 대사 및 배설

4) 랫드에서의 ^{14}C-TMC278 반복 경구 투여 후의 배설
- SD계 랫드에 1500 mg eq/kg/일로 1일 1회, 1일, 27주,39주 간 반복 경구 투여하여 배설을 검토

• 약물 동태학적 약물 상호작용
- 사람 간 마이크로솜을 이용한 in vitro시험에서, TMC270은 효력을 나타내는 농도(IC<5uM)에서 sertraline, paroxetine, clarithromycin, sildenafil, omeprazole, chlorzoxazone, 17α-ethinyloestradiol, Smephenytoin 및 norethindron의 대사를 확인

4.4. 검토의견

• 경구 투여시 흡수률이 높고, 체내 단백결합률도 높음.
• 주로 미변화체가 대변으로 배설되고, 임신한 Rat에 대한 연구에서 태반으로 이행하였음.(임신부, 수유부에 대한 연구 없음)

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스(HIV-1) 감염 치료을 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법

• 신청 용법·용량 :

이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용하여야 한다.

성인 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다.

노인 노인환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

소아 청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여를 권장하지 않는다.

간장애 경미하거나 중등도의 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 중증 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에서 이 약은 연구된 바 없다.

신장애 신 장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

복용시간 환자가 이 약의 복용 시간을 잊은 지 12시간 이내인 경우 가능한 신속하게 이 약을 음식과 함께 복용하고, 다음 예정된 복용시간(정기적)에 이 약을 복용한다. 이 약의 복용을 잊은 지 12시간이 지난 경우라면 복용하지 못한 용량을 복용하지 말고 정기적인 투약 일정을 지켜 다음번 복용시간에 이 약을 복용하도록 한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

• 제출한 3상 임상 : tmc278-tidp6-c209 및 tmc278-tidp6-c215

가. 대상환자 : antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects(efavirenz 내성발현자 제외)

나. 무작위, 이중맹검

다. 평가 항목 : 바이러스학적 반응률(proportion of virologic responders)

라. 유효성 평가

- 일차유효성 변수 : (제48주에서 바이러스 반응이 있는) 바이러스 부하가 <50 HIV-1 copies/mL 인 피험자의 비율
- 일차 목적 : 대조약에 대한 비열등성을 일차 유효성 매개변수에 대하여 입증
- 이차 목적 : 대조약에 대한 비열등성을 바이러스 반응(TLOVR)에 대하여 입증

※ TLOVR(time to loss of viologic response) 바이러스 반응이 사라질때 까지 걸린 시간

마. 시험기간 : 48주(다만, 추적조사를 위해 96주 연장시험 실시)

6.1.1. 개요

첨부자료 번호 (시험명)	대상환자	디자인 및 대조약	용법·용량, 투여기간	피험자수	주요평가항목
r278474-c201 Phase IIb	dose-escalation trial in antiretroviral-naïve	randomized, double-blind, placebo-controlled	25, 50, 100, or 150 mg of R278474 once daily as monotherapy for 7 days	0m군:12 25mg군: 9(1명 탈락) 50mg군: 9 100mg군: 9 150mg군 : 9	plasma viral load에서 기저값의 변화, safety, tolerability, pk

tmc278-c204-w48 Phase IIb	antiretroviral naive HIV-1 infected subjects	randomized, partially blinded	48 weeks 25, 75, 150 mg qd + investigator selected nucleoside/tide analogue reverse transcriptase inhibitors or EFV + investigator selected N(t)RTIs	25mg군: 93 75mg군: 95 150mg군 : 91 EFV군 : 89	dose-response relationship of antiviral efficacy
tmc278-c204-w96 Phase IIb	antiretroviral naive HIV-1 infected subjects	randomized, partially blinded	96 weeks	25mg군: 93 75mg군: 95 150mg군 : 91 EFV군 : 89	dose-response relationship of antiviral efficacy
tmc278-tidp6-c209 :A Phase III	antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects	randomized, double-blind trial	TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine	시험약 : 268 대조약 : 275	proportion of virologic responders
tmc278-tidp6-c215 :A Phase III	antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects	randomized, double-blind trial	TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors	시험약 : 340 대조약 : 338	proportion of virologic responders

6.1.2. 검토의견

- 대조약인 efavirenz과 바이러스학적 반응률을 비교한 결과, 시험약은 열등하지 않았다.
- 이상반응에서 두통, 어지러움 등이 관찰되었지만, 가장 빈번한 이상반응은 발진이였다.
  그러나, 대조군보다 유의하게 덜 빈번하였다.
- 75mg 및 300mg 투여군에서 QTc interval을 연장시켰으나, 치료용량인 25mg에서는 특이한 반응이 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 2011.05.20 미 FDA허가, 2011.12.01 영국, 2011.08.31 캐나다

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	허가신청제품 릴피비린염산염정 25mg (한국얀센)	유사제품 1 인텔렌스정(한국얀센)	유사제품 2 스토크린정 600mg (한국엠에스디)
주성분 및 함량	릴피비린염산염 25mg	에트라비린 100mg	에파비렌즈 600mg
효능효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료을 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법	항레트로바이러스제 치료 경험이 있는, 비뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NNRTI) 및 다른 항레트로바이러스제 사용에 실패한 HIV-1-감염 성인 환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와 병용 요법	HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스약과 병용투여한다.
용법용량	이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용하여야 한다. ***성인:*** 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다. ***노인:*** 노인환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. ***소아:*** 청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여를 권장하지 않는다. ***간장애:*** 경미하거나 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다. 중증 간 장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에서 이 약은 연구된 바 없다. ***신장애:*** 신 장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. ***복용시간:*** 환자가 이 약의 복용시간을 잊은 지 12시간 이내인 경우 가능한 신속하게 이 약을 음식과 함께 복용하고, 다음 예정된 복용시간(정기적)에 이 약을 복용한다. 이 약의 복용을 잊은 지 12시간이 지난 경우라면 복용하지 못한 용량을 복용하지 말고 정기적인 투약 일정을 지켜 다음번 복용시간에 이 약을 복용하도록 한다.	이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용 투여해야 한다. 성인: 권장용량 - 200 mg(100 mg정으로 2정)을 1일 2회 (b.i.d.) 식후에 경구복용 음식의 종류는 에트라비린의 노출에 영향을 미치지 않는다. 이 약을 삼키기 어려운 환자들은 이 약을 물에 현탁시켜 복용할 수 있다. 이 약을 물에 넣어 잘 저은 후에 바로 복용하여야 하며, 약을 현탁시켜 먹은 컵은 물로 여러번 헹구어 복용하여 전체 용량을 다 복용할 수 있도록 한다. 소아 환자: 소아에서 에트라비린의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 간장애: 경증 또는 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score A 또는 B)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 연구되지 않았다(Child-Pugh score C). 신장애: 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.	성 인: 이 약은 단백분해효소 억제제(PI) 그리고/또는 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 저해제(NRTIs)와 함께 1일 1회 600mg씩 경구투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있으나 고지방 식사는 이 약의 흡수를 증가시킬 수 있으므로 피한다. 이 약의 신경계 이상반응에 대한 내약성을 개선하기 위해 투여 초기 2-4주 동안에는 취침 전에 복용하는 것이 바람직하며 이후에도 신경계 이상반응이 지속되는 경우에는 계속해서 취침 전에 복용한다 (사용상의 주의사항 3. 이상반응 참조). 항바이러스 병용요법: 이 약은 다른 항레트로바이러스약과 반드시 병용투여한다 (사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조). 청소년 및 소아 (17세 이하): 17세 이하의 환자에서 단백분해효소 억제제(PI) 및/또는 뉴클레오시드 유사체 역전사효소 저해제(NRTIs)와 병용시 이 약은 체중이 40 kg 이상이며 정제를 삼킬 수 있는 소아에게 1일 1회 600 mg 경구 투여한다.

9. 기타

• 미국 FDA 허가당시 제출자료 증명

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	(주)한국얀센	제품명	에듀란트정25밀리그램
성분명	릴피비린염산염	제 형	캡슐제
구분	■ 수입 □ 제조	분류번호	629

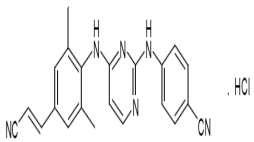
신 청

■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
**1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호 1	2 가 1)	2	3)	4)	5)	6)	7)	8)	2 나 1)	2	3)	4)	5)	6)	7)
신약																
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
릴피비린염산염	4-[[4-[[4-[(*E*)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride	C22H18N6·HCl : 402.88	

주성분 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.*

제제 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

	**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
종합 검토의견	*시정적합*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등