의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자		2022.04.13.	접수번호	20220063518
신청구분		신약 변경허가		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		에듀란트정25밀리그램(릴피비린염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		릴피비린염산염(수217-14-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(약 114.0 mg) 중 릴피비린염산염 27.50 mg (릴피비린으로서 25 mg)		
신청 사항	효능효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법 바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없이 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자의 HIV-1 감염의 단기 치료를 위한 카보테그라비르 정제와의 병용요법 - 장시간 작용형 카보테그라비르 주사와 릴피비린 주사 투여 전에 릴피비린의 내약성 평가를 위한 경구 도입요법 - 릴피비린과 카보테그라비르 주사요법을 놓칠 계획이 있는 환자에서의 경구 요법		
	용법용량	이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용투여하여야 한다. 성인 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다. 릴피비린 주사 투여와 관련한 성인 환자의 단기 요법 릴피비린 주사요법 시작 전, 릴피비린에 대한 내약성을 평가하기 위해 경구도입요법으로서 약 1개월 (최소 28일) 동안 이 약을 식사와 함께, 1일 1회 카보테그라비르정(30mg)과 병용투여한다. 자세한 내용은 릴피비린 주사의 허가사항을 참고한다. 환자가 예정된 주사투여를 7일 이상 놓칠 계획이 있다면 이 약을 식사와 함께 1일 1회 카보테그라비르 30mg 정제와 병용 투여해야 하며, 이는 1개월 주기 방문을 최대 2회 연속 대체 또는 2개월 주기 방문을 1회		

		대체할 수 있다. 자세한 내용은 릴피비린 주사의 허가사항을 참고한다. 리파부틴 병용 투여를 위한 용량조절 이 약과 리파부틴을 병용투여 하는 환자는 이 약의 용량을 1일 1회 2정으로 증량하여 음식과 함께 복용한다. 리파부틴의 병용투여가 중단되면, 이 약의 용량을 1일 1회 1정 으로 감량하여 음식과 함께 복용한다. 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. 노인 노인환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.(이 약의 임상시험에서 65세 이상의 노인의 수는 충분하지 않았으므로 주의해야 한다.) 소아 (18세 이하) 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.
최종 허가 사항	변경 허가일자	2022.06.03.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		미국(2011.5.20. 허가), 유럽(2011.11.28. 허가)
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 이근아, 이수정

심사부서	종양항생약품과	심사담당자	서정원, 백주현, 김영림
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제 1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법 바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염의 단기 치료를 위한 카보테그라비르 정제와의 병용요법 - 장시간 작용형 카보테그라비르 주사와 릴피비린 주사 투여 전에 릴피비린의 내약성 평가를 위한 경구 도입요법 - 릴피비린과 카보테그라비르 주사요법을 일시적으로 대체하려는 환자에서의 경구 요법

○ 용법·용량

이 약은 항상 다른 항레트로바이러스제와 병용투여하여야 한다. 성인 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다. 1. 경구 도입요법 릴피비린 주사요법 시작 전, 릴피비린에 대한 내약성을 평가하기 위해 경구도입요법으로서 약 1개월 (최소 28일) 동안 이 약을 식사와 함께, 1일 1회 카보테그라비르정(30mg)과 병용투여한다. 자세한 내용은 릴피비린 주사의 허가사항을 참고한다. 2. 주사투여 대체요법 카보테그라비르와 릴피비린 주사요법을 일시적으로 경구요법으로 대체하는 경우에는 이 약을 식사와 함께 1일 1회 카보테그라비르 30mg 정제와 병용 투여해야 하며, 이는 1개월 주기 방문을 최대 2회 연속 대체 또는 2개월 주기 방문을 1회 대체할 수 있다. 자세한 내용은 릴피비린 주사의 허가사항을 참고한다. 3. 리파부틴 병용 투여를 위한 용량조절 이 약과 리파부틴을 병용투여 하는 환자는 이 약의 용량을 1일 1회 2정으로 증량하여 음식과 함께 복용한다. 리파부틴의 병용투여가 중단되면, 이 약의 용량을 1일 1회 1정 으로 감량하여 음식과 함께 복용한다.

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.

노인
노인환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.(이 약의 임상시험에서 65세 이상의 노인의 수는 충분하지 않았으므로 주의해야 한다.)

소아 (18세 이하)
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.

○ 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 권장한다.
4) 환자에서 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 deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자
3) 이 약과 병용할 경우, CYP3A를 유도시키거나 또는 위장 pH를 증가시켜서 릴피비린의 혈중 농도를 유의하게 낮춰, 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있는 다음과 같은 약물을 복용하고 있는 환자(해당 약물과의 병용 투여로 바이러스학적 반응이 소실됨에 따라 내성과 교

차내성이 생길 가능성이 있음)(‘5. 상호작용’ 항 참조)
- 항경련제 : 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페노바비탈, 페니토인
- 항마이코박테리아제 : 리팜피신, 리파펜틴
- Proton pump 저해제 : 오메프라졸, 에스오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 라베프라졸
- 글루코코르티코이드제 : 1회 투여를 제외한 전신 덱사메타손 투여
- St John’s wort(제절초)(Hypericum perforatum)

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 96주 통합 자료를 기반으로 하며 이 중 686명이 이 약(25mg q.d.)을 투여받았다. 이 약 투여군과 에파비렌즈투여군에서 피험자들의 노출기간 중앙값은 각각 104.3주와 104.1주였다. 대부분의 이상약물반응은 이 약으로 치료하는 처음 48주 동안 나타났다.
제 3상 대조군 시험 ECHO와 THRIVE의 96주 동안, 중증도가 적어도 2등급인 가장 빈번하게 보고된 이상약물반응(ADR)(>2%)은 우울, 두통, 불면증, 아미노전이효소 증가 및 발진이었다 (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 3.6%와 5.9%에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(이 약 투여군의 피험자 1명 이상에서 보고) 3등급 또는 4등급 이상약물반응은 트랜스아미나제 증가(이 약 투여군 1.6%, 에파비렌즈 군 2.9%), 우울증(각각 0.7%, 0.7%), 복부 통증(각각 0.4%, 0.1%) 어지러움(각각 0.3%, 0.4%), 발진(각각 0.3%, 0.6%)이었다. 에파비렌즈 투여군 피험자의 4.0%가 이상약물반응으로 인해 치료를 중단했던 반면 이 약 투여군 중 이상약물반응으로 치료를 중단한 피험자는 1.7%였다. 이 약 투여군에서, 중단을 초래한 모든 이상약물반응의 발생률은 0.5% 미만이었다. 에파비렌즈 투여군에서, 투여중단을 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	제 3상 96주 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	4.1%	3.2%	0.9 (-1.1; 2.8)
불면증	3.5%	3.5%	0 (-2.0; 1.9)
비정상적인 꿈*†	1.6%	4.0%	-2.4 (-4.1; -0.6)
수면장애	1.3%	0.9%	0.4 (-0.7; 1.5)

우울한 기분	0.4%	0.3%	0.1 (-0.5; 0.8)
신경계 장애			
두통*	3.5%	3.8%	-0.3 (-2.3; 1.7)
어지러움*#	1.0%	6.7%	-5.7 (-7.7; -3.7)
졸음	0.7%	1.3%	-0.6 (-1.7; 0.5)
위장관 장애			
복통	2.0%	1.9%	-0.1 (-1.3; 1.6)
오심*	1.3%	2.8%	-1.5 (-3.0; 0)
구토	1.0%	2.1%	-1.0 (-2.3; 0.3)
복부 불편감	0.4%	0.1%	0.3 (-0.3; 0.9)
피부 및 피하조직 장애			
발진*#	2.3%	9.5%	-7.2 (-9.7; -4.7)
전신 장애 및 투여부위상태			
피로	1.6%	2.1%	-0.4(-1.9; 1.0)
검사수치 이상			
트랜스아미나제 증가	2.8%	4.0%	-1.2 (-3.1; 0.7)
BR (background regimen) = 기저요법 * 미리 확인되어 투여군 비교된 이상약물반응 (Fisher's Exact Test) †p-value < 0.01 # p-value < 0.0001			

240주까지의 제2b상(TMC278-C204) 시험 또는 48주와 96주 사이의 제3상 ECHO 및 THRIVE 시험의 성인 환자들에서 확인된 추가적 이상약물반응 용어는 없었다.

실험실 검사 이상

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	제3상 96주 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%	0.6%
혈소판수 감소	< 49999/mm^3 < 49999 x 10^9/L	0.1%	0.3%
백혈구수 감소	< 1499/mm^3 < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
생화학			
크레아티닌 증가	> 1.8 x ULN	0.1%	0.1%
AST 증가	> 5.0 x ULN	2.3%	3.3%
ALT 증가	> 5.0 x ULN	1.6%	3.7%
빌리루빈 증가	> 2.5 X ULN	0.7%	0.3%
췌장아밀라아제 증가	> 2 x ULN	3.8%	4.8%
리파아제 증가	> 3 x ULN	0.9%	1.6%
총 콜레스테롤 증가 (공복)*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dl	0.1%	3.3%
LDL 콜레스테롤 증가 (공복)*	> 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dl	1.5%	5.3%
트리글리세리드 증가 (공복)*	≥ 8.49 mmol/L	0.6%	3.3%

	≥ 751 mg/dL		

BR(background regimen)= 기저요법; ULN(upper limit of normal)= 정상 상한치
* p ≤ 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

	제3상 96주 ECHO 및 THRIVE 시험 통합 자료					
	이 약 + BR N=686			에파비렌즈 + BR N=682		
	Baseline		Week 96	Baseline		Week 96
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	167	5	161	190	28
HDL-콜레스테롤(공복)†	41	46	4	40	51	11
LDL-콜레스테롤 (공복)†	96	98	1	96	110	14
트리글리세리드 (공복)†	124	117	-7	133	148	12

* 기저치로부터의 변화값은 개개인의 환자에 대한 기저치와 96주 수치의 변화값의 평균이다.
† p-value < 0.001

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. 그레이브스병, 자가면역 간염과 같은 자가면역질환이 면역 재구성 염증 증후군의 일환으로써 보고된 바 있다.('4. 일반적 주의' 항 참조).

특정 인구집단에 대한 추가적 정보
B형간염 및/또는 C형간염 바이러스 동반감염 환자
B또는 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.

장기 작용형 릴피비린 주사 사용과 관련한 성인 환자의 단기 치료
릴피비린 주사 임상시험에서 경구도입요법의 경우 또는 주사투여를 일시적으로 대체하려는 경우 이 약과 카보테그라비르 정(30mg)을 성인 환자에게 병용투여 하였다. 추가적인 안전성 정보는 관찰되지 않았다. 자세한 내용은 릴피비린 주사의 제품설명서를 참조한다.

※ 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 경

험에서 관찰된 발생률을 반영하지 않을 수도 있다.

2) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 32명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례는 인과관계와 상관 없이 40.6%(13/32명, 23건)에서 보고되었다.
이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 25.0%(8/32명, 9건)로, 발진 6.3%(2/32명, 2건), 심부전, 복부 불편감, 설사, 어지러움, 탈모, 피부 미란, 피부 병변이 각 3.1%(1/32명, 1건)에서 보고되었다. 이 중 심부전은 중대한 약물이상반응이었다.
예상하지 못한 이상사례는 인과관계와 상관없이 31.3%(10/32명, 16건)에서 보고되었다. 이 중 항문생식사마귀(1/32명, 2건), 충치, 치질, 농포성 발진, 위장염, 코인두염, 근육 쇠약, 요통, 가려움증, 혈전정맥염은 각 1명에서 관찰되었고 이 약과 인과관계가 없는 것으로 평가되었다. 심부전, 설사, 탈모, 피부 미란, 피부 병변은 각 1명에서 관찰되었고 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응으로 평가되었다.

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 96주 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. 처음 48주 동안 및 96주째에 이 약 투여군의 환자에서 더 높은 바이러스학적 실패 위험성이 관찰되었다. 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) 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 면

역 재구성이 진행되는 동안 자가면역질환(그레이브스병, 자가면역 간염, 다발성근염, 길랑바레증후군 등)이 보고되었다. 그러나, 발병 시기는 다양하며, 치료 시작 후 몇 달 뒤에 발생할 수도 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 투여해야하며, 디다노신은 이 약 투여 (음식과 함께 복용하여야 한다) 최소 2시간 전 또는 4시간 후에 투여해야 한다.				
테노포비르 디소프록실 푸마레이트*#	300 mg q.d.	테노포비르	↑19%	↑23%	↑24%
		릴피비린	-	-	-
	이 약과 테노포비르 디소프록실 푸마레이트의 병용 시 용량조절이 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, 피나비르)	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)					
카보테그라비르	이 약과 카보테그라비르의 병용 시 용량 조절이 필요하지 않다.				
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.				
시메프레비르	150 mg q.d.	시메프레비르	↑10 %	-	-
		릴피비린	-	-	↑25 %
	이 약과 시메프레비르의 병용 시 두 약물 모두 용량 조절이 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 권장 용량보다 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	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.				

<table>
<tr><td>페니토인</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="6">아졸계 항진균제</td></tr>
<tr><td rowspan="2">케토코나졸*#
플루코나졸
이트라코나졸
포사코나졸
보리코나졸</td><td rowspan="2">400 mg q.d.</td><td>케토코나졸</td><td>-</td><td>↓24%</td><td>↓66%</td></tr>
<tr><td>릴피비린</td><td>↑30%</td><td>↑49%</td><td>↑76%</td></tr>
<tr><td colspan="5">이 약과 아졸계 항진균제의 병용은 릴피비린의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(CYP3A 효소 저해). 이 약과 아졸계 항진균제의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">항마이코박테리아제(Antimycobacterials)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">리파부틴*#</td><td rowspan="3">300 mg q.d..†</td><td>리파부틴</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>25-O-데사세틸리파부틴</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>릴피비린 150 mg q.d.</td><td>↓35%</td><td>↓46%</td><td>↓49%</td></tr>
<tr><td rowspan="3">300 mg q.d.</td><td>릴피비린 25 mg q.d.</td><td>↓31%</td><td>↓42%</td><td>↓48%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">릴피비린 50 mg q.d.</td><td>↑43%</td><td>↑16%</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="3">릴피비린 25mg q.d 단독과 비교시</td></tr>
<tr><td colspan="5">이 약과 리파부틴의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 현저히 감소할 수 있다(CYP3A 효소 유도). 이는 이 약의 치료효과를 감소시킬 수 있다. 이 약과 리파부틴의 병용 동안 이 약의 용량은 25mg 1일 1회에서 50mg 1일 1회 로 증가되어야 한다. 리파부틴의 병용투여가 중단되면, 이 약의 용량은 25mg 1일 1회로 감소되어야 한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="4">리팜피신*#
리파펜틴</td><td rowspan="3">600 mg q.d.</td><td>리팜피신</td><td>-</td><td>-</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>25-데사세틸리팜피신</td><td>-</td><td>↓9%</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>릴피비린</td><td>↓69%</td><td>↓80%</td><td>↓89%</td></tr>
<tr><td colspan="5">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.</td></tr>
<tr><td colspan="6">마크로라이드계 항생제(Macrolide antibiotics)</td></tr>
<tr><td>클래리트로마이신
에리트로마이신
트로렌도마이신</td><td colspan="5">이 약과 클래리트로마이신, 에리트로마이신, 트로렌도마이신의 병용 시 릴피비린의 혈장농도가 증가할 수 있으므로(CYP3A 효소 저해) 병용 투여해서는 안된다. 가능하면 아지트로마이신 등의 대체약물을 고려해야 한다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">글루코코르티코이드제(Glucocorticoids)</td></tr>
<tr><td>덱사메타손(전신)</td><td colspan="5">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.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Proton pump 저해제</td></tr>
<tr><td rowspan="2">오메프라졸*#
란소프라졸
라베프라졸
판토프라졸
에스오메프라졸</td><td rowspan="2">20 mg q.d.</td><td>오메프라졸</td><td>↓14%</td><td>↓14%</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>릴피비린</td><td>↓40%</td><td>↓40%</td><td>↓33%</td></tr>
<tr><td colspan="5">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.</td></tr>
<tr><td colspan="6">H2-수용체 길항제</td></tr>
<tr><td>파모티딘*#</td><td>릴피비린 투여 12시</td><td>릴피비린</td><td>-</td><td>↓9%</td><td>NA</td></tr>
</table>

시메티딘 니자티딘 라니티딘	간 전 40 mg 단회투여				
	릴피비린 투여 2시간 전 40 mg 단회투여	릴피비린	↓85%	↓76%	NA
	릴피비린 투여 4시간 후 40 mg 단회투여	릴피비린	↑21%	↑13%	NA
	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 60~100 mg/day	R(-) 메타돈	↓14%	↓16%	↓22%
		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 wort(제절초)을 함유한 약물의 병용 시 릴피비린 혈장농도가 현저히 감소할 수 있으므로(CYP3A 효소 유도) 병용해서는 안된다. 이는 이 약의 치료효과를 저하시킬 수 있다.				
진통제					
아세트아미노펜*# (파라세타몰)	500 mg 단회투여	아세트아미노펜	-	-	NA
		릴피비린	-	-	↑26%
	이 약과 아세트아미노펜(파라세타몰)의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.				
에스트로겐성 피임약					
에티닐에스트라디올* 노르에틴드론*	0.035 mg q.d.	에티닐에스트라디올	↑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*# 플루바스타틴 로바스타틴 피타바스타틴 프라바스타틴 로수바스타틴	40 mg q.d.	아토르바스타틴	↑35%	-	↓15%
		릴피비린	↓9%	-	-
	이 약과 HMG Co-A 환원효소 저해제의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.				

<table>
<tr><td>심바스타틴</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="6">포스포디에스터레이스 5형(Phosphodiesterase Type 5, PDE-5) 저해제</td></tr>
<tr><td rowspan="2">실데나필*#
바데나필
타달라필</td><td rowspan="2">50mg 단회투여</td><td>실데나필</td><td>-</td><td>-</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>릴피비린</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td colspan="6">이 약과 PDE-5 저해제의 병용 시 용량 조절은 필요하지 않다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">* 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.
† 약물상호작용에 관한 연구는 이 약의 권장용량보다 높은 용량에서 수행되었다.</td></tr>
</table>

3) QT 연장 약물

릴피비린과 심전도의 QTc간격을 연장하는 약물 간 약력학적 상호작용 가능성에 대해 이용 가능한 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 잘 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 (‘8. 기타 (전임상 안전성 자료)항’ 참조). 임신 중 이 약의 사용은 가능한 한 피하고, 잠재적 유익성이 잠재적 위험성보다 클 때에만 사용되어야 한다.
임신 중기 및 후기에 걸친, 19명의 임산부에 대한 임상 시험을 통하여 출산 후(6~12주 후) 대비 임신 기간 동안 이 약의 총 노출(AUC)이 약 30% 감소한 것이 관찰되었으므로 바이러스 양을 면밀히 모니터링해야 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.

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. 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 발생율을 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 권장용량(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 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 릴피비린염산염
- 등록번호 : 수217-14-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : Janssen Pharmaceutical Sciences Unlimited Company / Little Island Industrial EST., Little Island, Co. Cork, Ireland

1.4 허가조건

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토 신청
- 에듀란트정25밀리그램(릴피비린염산염) 안전성·유효성(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)에 관한 자료(접수번호 : 20210257611, 2021.11.02. 신청)
- 최종 검토의견: 시정적합

1.8 검토이력

구 분	품목변경 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.04.13.	-	2022.04.13.	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2022.06.03.	-	2022.05.03.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : '의약품의 품목허가·신고·심사에 관한 규정'(식품의약품안전처 고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우

[심사자 종합의견]

- 카보테그라비르의 병용요법에 대한 효능효과 및 용법용량 추가와 관련한 임상근거자료는 레캄비스주사((주)한국얀센, 품목허가: 2022.2.3.)와 동일한 근거자료로 갈음하고자 추가 공문(얀본허 2021-374, 2021.12.22.) 제출하여 인정 가능하며, 신청 효능효과의 '바이러스학적 실패 이력이 없이'는 '치료 실패 이력 없이'로 시정하였음(레캄비스주사 검토서 1차보완사항 검토의견 참고). 1회의 2개월 요법 대체 관련하여 미국 ToC 등 추가자료 제출하였고, 변경허가 신청사항에 적합하였음.
- 카보테그라비르와의 병용 관련 정보 추가, 지방이상증 및 지방 재분포에 관한 업데이트 사항, 임부 및 가임기 여성에 대한 투여경험 근거로 관련 문구 삭제, 제절초에 관한 문구 추가는 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 실험실 검사이상과 관련해서는 pivotal 임상시험 및 시판 후 노출경험에 대한 자료에서 혈액학적 및 생화학 실험실 이상과 관련된 안전성 실마리 정보가 없었기 때문에 "이상약물반응으로 생각되는" 문구 삭제는 타당함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 변경 신청사항에 대한 근거자료는 레캄비스주사 품목허가 시 제출된 임상시험성적에 관한 자료와 동일하여 사유서 제출되었으며, 인정 가능함.
- 상세 자료는 레캄비스주사 품목허가 보고서 참고

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출(미국 FDA 변경허가 신청, 2022.2.17.)

6.2. 임상시험자료집 개요

[레캄비스주 제출자료]

- 임상시험성적자료(총 10건)
  - 1상 5건, 2b상 2건, 3상/3b상 3건
  - 1상시험으로 건강인에서 단회투여 및 반복투여
  - 약물상호작용시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 3상은 FLAIR study(201584), ATLAS study(201585), 3b상은 ATLAS-2M study(207966)임.

6.3. 생물약제학시험

- **해당없음**

6.4. 임상약리시험

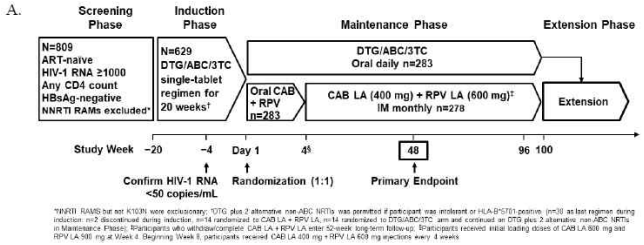
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

■ CAB LA + RPV LA

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">약동학(PK)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[LAI115428] 건강한 성인 시험대상자를 대상으로 한 지속형 GSK1265744 (CAB) 및 지속형 TMC278 (RPV)의 근육내 및 피하(CAB만) 주사 반복투여의 안전성, 내약성 및 약동학을 조사한 무작위배정, 공개 시험.
A randomized, open label study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of repeat dose administration of long acting GSK1265744 and longacting TMC278 intramuscular and subcutaneous injections in healthy adult subjects</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>LAI115428</td><td>CAB과 RPV 반복투여 PK
Repeat Dose PK of CAB and RPV
(Cohorts 2 and 3)</td><td>건강</td><td>20
(코호트 2 및 3)</td><td><결과>
CAB PK Parameters
Table 6 Summary of Select Plasma CAB PK Parameters Following Q4W IM Dose Administration
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>n</th><th>AUC(0-tau) [a] (μg.h/mL)</th><th>Cmax [a] (μg/mL)</th><th>Ctau [a] μg/mL)</th><th>tmax [b] (Day)</th></tr>
<tr><td>CAB LA 800mg IM Initial Injection Overall Cohorts 1-3</td><td>30</td><td>1178 (63)</td><td>2.50 (80)</td><td>1.76 (47)</td><td>13.00 (6.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM (Month 2)</td><td>9</td><td>1348 (39)</td><td>2.68 (45)</td><td>1.71 (25)</td><td>6.00 [c] (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 1200mg IM Inital Injection (Month 3)</td><td>9</td><td>1365 (17)</td><td>2.53 (20)</td><td>1.64 (36)</td><td>6.00 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 900mg IM (Month 4)</td><td>9</td><td>1242 (39)</td><td>2.15 (31)</td><td>1.61 (64)</td><td>6.00 (2.0-27.0)</td></tr>
<tr><td>Cohort 3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg (Month 2)</td><td>10</td><td>2010 (31)</td><td>3.79 (40)</td><td>2.60 (24)</td><td>6.01 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>10</td><td>2182 (28)</td><td>4.03 (40)</td><td>2.69 (28)</td><td>6.00 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 600mg IM (Month 4)</td><td>10</td><td>2473 (26)</td><td>4.41 (31)</td><td>3.27 (27)</td><td>6.00 (2.0-13.1)</td></tr>
</table>
RPV PK Parameters
Table 7 Summary of Plasma RPV PK Parameters Following Q4W IM Dose Administration
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>n</th><th>AUC(0-tau) [a] (ng.h/mL)</th><th>Cmax [a] (ng/mL)</th><th>Ctau [a] (ng/mL)</th><th>tmax [b] (day)</th></tr>
<tr><td>Cohort 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>9</td><td>52,762 (51)</td><td>109 (53)</td><td>61.6 (64)</td><td>6.00 (1.8-20.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 200mg IM + RPV LA 900mg IM (Month 4)</td><td>9</td><td>74,420 (35)</td><td>168 (37)</td><td>79.1 (44)</td><td>6.00 (2.0-13.0)</td></tr>
<tr><td>Cohort 3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 1200mg IM Initial Injection (Month 3)</td><td>10</td><td>52,703 (29)</td><td>108 (30)</td><td>64.0 (34)</td><td>6.00 (2.0-28.0)</td></tr>
<tr><td>CAB LA 400mg IM + RPV LA 600mg IM (Month 4)</td><td>10</td><td>63,656 (34)</td><td>126 (32)</td><td>78.9 (39)</td><td>9.50 (2.0-27.0)</td></tr>
</table>
<결론>
• RPV와 CAB 간 약물 상호작용의 징후는 없었다.
• RPV LA의 경우, 평균 Cmax 및 AUC는 두번째 주사된 600 mg IM에 비해 RPV LA 900 mg에 의해 각각 1.3배 및 1.2배 더 높았다. RPV LA 두 용량 모두 두번째 투여 종료 시점의 평균 혈장 농도와 비슷하였고 경구용 RPV 25 mg 1일 1회 투여에 의해 얻어진 것과 비슷한 노출량을 제공하였다.
• 본 시험에서 RPV LA 투여 후 RPV PK에 대한 변동성은 중간 정도였다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[201585 (ATLAS)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 기존 INI, NNRTI 또는 단백질분해효소 저해제를 기반으로 한 항레트로바이러스 치료에서 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린으로 전환의 유효성, 안</td></tr>
</table>

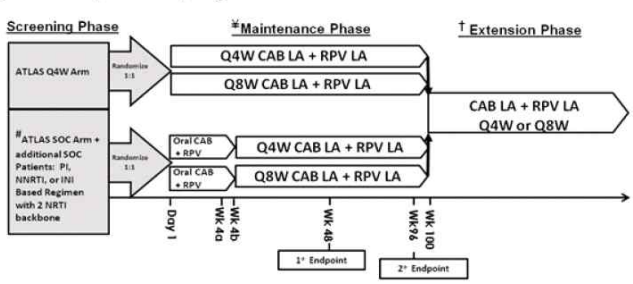
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험
A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority, openlabel study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine from current INI-NNRTI-, or protease inhibitorbased antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>201585
(ATLAS)</td><td>HIV 감염된 ART 경험자에서 48주동안 현재의 1차 ARV 요법을 계속하는 것과 비교하여 4주마다 IM CAB+RPV로 전환하는 치료법의 항바이러스 활성 입증
Switching to CAB + RPV from Current ART in Treatment Experienced Subjects (Phase III)</td><td>바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염성인</td><td>618</td><td><시험방법>
B. Screening Phase / Maintenance Phase / Extension Phase‡
N=705 PI-, NNRTI-, or INSTI-based regimen with 2 NRTI backbone*
Randomization 1:1
PI, NNRTI or INSTI† Current daily oral ART n=308
Oral CAB + RPV n=308
CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg)§ IM monthly n=303
Extension Phase or transition to the ATLAS-2M study
Day 1 Baseline / Week 4¶ / Week 48 / Week 52 / Week 96
Primary Endpoint
*Uninterrupted ART 6 months and VL <50 c/mL at Screening, 2× VL <50 c/mL ≤12 months; †INSTI-based regimen capped at 40% of enrollment; Triumeq excluded from study; ‡Optional switch to CAB LA + RPV LA at Week 52 for those on CAR; §Participants who withdraw/complete IM CAB LA + RPV LA must complete 52 weeks of follow-up; ¶Participants received an initial loading dose of CAB LA (600 mg) and RPV LA (900 mg) at Week 4b. From Week 8 onwards, participants received CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg) injections every 4 weeks.
<결과>
4주 OLI 완료 후, 4b주차 시점의 RPV 농도는 RPV 25 mg 1일 1회 경구투여에 대한 자료 기록과 일치하였다.
96주차 기하평균(95% CI) RPV 투여 전 농도 111 ng/mL(94.4, 130)는 48주차 RPV 투여 전 농도인 90.3 ng/mL(84.9, 96.0)보다 23% 더 높았으며, 이는 48주차까지 항정상태를 달성하지 못한 RPV와 일치하였지만 96주차까지는 항정상태에 근접하였다. 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 평가되었다(Section 2.3).
확장 전환 집단에 대한 96주차(주사 40주 후) RPV 투여 전 농도의 기하평균은 60주차(첫 주사 후 4주)보다 1.6배 더 높았으며, CAB + RPV 치료군(92주 동안 주사를 투여 받은 후)의 시험대상자에 대한 96주차 시점 농도보다 33%까지 더 낮은 것으로 주사 2년차에 진행 중인 RPV 축적과 다시 일치하였다.
Table 6 Summary of Evaluable Plasma RPV Concentrations During the Maintenance Phase of Study 201585
<table>
<tr><th>Visit [a]</th><th>n</th><th>Plasma RPV Concentration (ng/mL) [b]</th><th>n</th><th>Plasma RPV Concentration (ng/mL) [b]</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">CAB + RPV (n=258)</td><td colspan="2">Extension Switch to CAB + RPV (n=167)</td></tr>
<tr><td>Week 4b (predose) (following last oral dose)</td><td>258</td><td>75.4 [70.8, 80.2] (54)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Week 8 (predose) (4weeks after initiation injection) [c]</td><td>251</td><td>38.6 [36.0, 41.4] (61)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Week 24 (predose)</td><td>231</td><td>61.3 [57.8, 64.9] (47)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Week 41 (1-week postdose)</td><td>251</td><td>110 [103, 118] (57)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Week 48 (predose)</td><td>211</td><td>90.3 [84.9, 96.0] (48)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Week 56 (predose) (Following last oral dose in Extension Switch)</td><td>-</td><td>NA</td><td>167</td><td>83.0 [76.0, 90.7] (63)</td></tr>
<tr><td>Week 56 (2 hours post-dose)</td><td>-</td><td>NA</td><td>166</td><td>123 [114, 133] (53)</td></tr>
<tr><td>Week 60 (predose) (4 weeks after initiation injection in Extension Switch)</td><td>-</td><td>NA</td><td>155</td><td>45.0 [41.2, 49.2] (60)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					<table><tr><td>Week 96 (predose)</td><td>23</td><td>111 [94.4, 130] (38)</td><td>28</td><td>73.5 [63.5, 85.0] (39)</td></tr><tr><td>Week 96 (2 hours post-dose)</td><td>22</td><td>113 [98.9, 128] (30)</td><td>26</td><td>75.2 [63.7, 88.8] (43)</td></tr></table> **유지 치료 중단 후 장기 추적관찰(Long-Term Follow-Up, LTFU) 동안 약동학** 시험의 유지 단계 동안 CAB LA + RPV LA를 중단한 시험대상자들은 최종 주사 방문 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 PK 검체 채취가 수반된 LTFU 단계에 참여하였다. 혈장 RPV 농도는 LTFU 단계에 참여한 시험대상자 24명에서 확인 가능하였다. 이들 시험대상자 24명 중 LTFU에 경구용 RPV를 투여 받은 시험대상자 5명에서 입수된 RPV 농도는 요약에서 제외되었다(Mod5.3.5.1/Study 201585 CSR Week 96/Table 10). 최종 주사 방문은 첫 LA 투여 후 8주부터 52주까지 달랐다. 분석 시점에 시험대상자 13명이 예정된 12개월의 LTFU 단계를 완료하였다. 12개월 추적관찰 방문에 나타난 시험대상자 13명 중 12명은 LTFU 동안 경구용 RPV를 투여 받지 않았으며, 모두 4.2 ng/mL ~ 63.8 ng/mL(LLOQ=1 ng/mL) 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈다. 시험대상자 12명 중 6명은 PA-IC90 이상인 12 ng/mL의 농도를 나타냈다. 시험대상자 1명은 32주차에 CAB LA + RPV LA 최종 주사 후 1개월 뒤인 36주차에 임신으로 인해 중단하였다. 이 시험대상자에 대한 RPV 농도는 LTFU 1, 3, 6, 9개월 시점에 각각 89.5ng/mL, 19.9ng/mL, 6.30ng/mL, 4.36ng/mL였다. 임신 결과는 건강한 만삭분만이었다. **베이스라인에서 C형 간염 항체 양성 상태인 시험대상자에 대한 RPV 약동학 (CAB+RPV 유지 기간)** 처음에 CAB + RPV에 무작위배정된 시험대상자 23명은 베이스라인에서 HCV 항체 양성이었다. 이들 베이스라인에서 HCV 항체 양성인 시험대상자들을 대상으로 관찰된 RPV PK는 모든 시험대상자에 대해 관찰된 범위 이내였다. <결론> • RPV 혈장 농도는 Q4W로 투여한 CAB+RPV 시험(201584, 207966, 200056)에서 관찰된 것과 일치하였으며, 유효한 경구투여 후 노출량 범위 이내였다. • 96주차 방문시 RPV 농도는 확장 전환 단계의 CAB+RPV 치료 48주에 비해 유지 단계의 CAB+RPV 치료 96주 후에 더 높았으며, 이는 이후 항정상태까지 축적과 일치한다. • CAB LA + RPV LA 주사 중단 후, RPV는 12개월 LTFU 방문을 완료한 모든 시험대상자에서 검출 가능하였다. • 베이스라인에서 C형 간염 항체 양성인 시험대상자에 대한 RPV 혈장 농도는 전체 집단에 대한 것과 비슷하였으며, 이들 시험대상자 중 48주차에 CVF 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.
[201584 (FLAIR)] 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험					

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, open- label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine for maintenance of virologic suppression following switch from an integrase inhibitor single tablet regimen in HIV-1-infected antiretroviral therapy naive adult participants</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>201584 (FLAIR):</td><td>치료 경험이 없는 대치료 경험이 없는 시험대상자에 대한 바이러스학적 억제 유도 후 CAB + RPV로 전환</td><td>HIV 감염, 초치료</td><td>631</td><td><시험방법>


<결과>
<u>RPV 혈장 농도</u>
선택된 방문 시점의 RPV 혈장 농도 자료는 Table 7에 나타나 있으며, 시간 경과에 따른 RPV 혈장 농도는 Figure 1에 나타나 있다. 4주 OLI 완료 후, 4b주차의 RPV 혈장 농도는 RPV 25 mg 1일 1회 경구투여에 대한 자료 이력과 일치하였다.
Table 7 Summary of Evaluable Plasma RPV Concentrations Following Oral RPV 25 mg and RPV LA Q4W at Select Visits (overall population)
<table>
<tr><th>Visit [a]</th><th>n (n=278)</th><th>Plasma RPV Concentration (ng/mL) [b]</th></tr>
<tr><td>Week 4b (predose) (following last oral dose)</td><td>243</td><td>79.1 [74.1, 84.3] (54)</td></tr>
<tr><td>Week 8 (predose) (4 weeks after initiation injectionc)</td><td>251</td><td>41.2 [38.7, 43.9] (53)</td></tr>
<tr><td>Week 24 (predose)</td><td>228</td><td>55.6 [52.5, 58.8] (46)</td></tr>
<tr><td>Week 41 (1-week postdose)</td><td>236</td><td>106.0 [101.0, 111.3] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 48 (predose)</td><td>197</td><td>82.4 [77.8, 87.2] (42)</td></tr>
<tr><td>Week 52 (predose)</td><td>194</td><td>85.1 [80.6, 89.9] (40)</td></tr>
<tr><td>Week 56 (predose)</td><td>204</td><td>86.9 [82.5, 91.5] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 60 (predose)</td><td>207</td><td>89.4 [84.7, 94.4] (42)</td></tr>
<tr><td>Week 80 (predose)</td><td>192</td><td>99.5 [94.3, 105] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 88 (predose)</td><td>194</td><td>106 [101, 112] (38)</td></tr>
<tr><td>Week 96 (predose)</td><td>195</td><td>112 [106, 118] (40)</td></tr>
<tr><td>Week 96 (2 hr post-dose)</td><td>240</td><td>119 [112, 127] (52)</td></tr>
</table>
96주차 RPV 투여 전 농도 기하평균(95% CI)인 112 ng/mL(106, 118)는 48주차 투여 전 농도 기하평균인 82.4 ng/mL(77.8, 87.2)보다 36% 더 높았으며, 이는 48주차까지 항정상태에 도달하지 못한 RPV와 일치하는 것이다. 48주차 후 축적은 제한적이었으며, 최저농도 기하평균은 매월 2 ~ 3% 증가하였다. 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 평가되었다(Section 2.3).</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					<u>유지 치료 중단 후 장기 추적관찰(LTFU, Long-Term Follow-Up) 동안 약동학</u> 시험의 유지 단계 동안 CAB LA + RPV LA를 중단한 시험대상자 36명이 LTFU 단계에 참여하였으며 최종 주사 방문 후 1, 3, 6, 9, 12개월 시점에 PK 검체가 채취되었다. 혈장 RPV 농도는 이들 시험대상자 중 32명에 대해 확인 가능하였다. 이들 시험대상자 32명 중 경구용 RPV를 투여 받은 시험대상자 3명에서 입수된 RPV 농도는 요약에서 제외되었다. LTFU 단계에서 개별적 최종 주사 방문은 4b주차 첫 주사부터 확장 108주차까지 주사에 걸쳐 다양하였다. 시험대상자 11명이 12개월 LTFU 방문을 완료하였다. 12개월 LTFU 방문을 완료한 이들 시험대상자 11명 중 1명이 LTFU 동안 경구용 RPV를 투여 받아 요약에서 제외되었다. 12개월 LTFU 방문을 완료한 나머지 시험대상자 10명은 6.32 ng/mL ~ 30 ng/mL(LLOQ=1 ng/mL) 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈으며, 시험대상자 7명은 생체외 PA-IC90인 12 ng/mL 이상의 RPV 농도를 나타냈다(Mod5.3.5.1/Study 201584 CSR Week 96/Table 46). 시험대상자 3명은 임신으로 인해 시험을 중단하였고, LTFU 단계에서 추적관찰을 받았다. 시험대상자 1명은 유지 단계 동안 임신을 하였고, 72주차에 마지막 LA 투여를 받았으며, 임신 첫 3분기 동안 선택유산으로 끝났다. 이 시험대상자에 대한 RPV 농도는 9개월 LTFU 시점에 12.1 ng/mL였다. 또 다른 시험대상자는 확장 단계의 108주차 동안 마지막 LA 투여를 받았다. 시험대상자는 2019년 9월 5일에 자연유산을 하였으며, 2019년 9월 2일에 1개월 LTFU RPV 농도는 107 ng/mL였다. 세번째 시험대상자는 2019년 7월 2일 확장 단계 112주차에 마지막 LA 투여를 받았다. 시험대상자는 2019년 7월 2일에 임신 양성 검사결과를 나타냈다. 시험대상자의 투여 전 혈장 RPV 농도는 중단 1개월 전인 2019년 6월 4일의 108주차 방문 시점에 116 ng/mL였으며, 2019년 7월 2일에는 입수되지 않았다. 2019년 8월 1일에 이 시험대상자의 1개월 LTFU RPV 농도는 149 ng/mL였고, 3개월 LTFU 시점(2019년 11월 4일)에는 30.7 ng/mL 및 6개월 LTFU 시점(2020년 2월 6일)에는 41.7 ng/mL였다. 시험대상자는 정상의 생존 남아를 출산하였다(후속 세부사항은 Module 2.7.4에 고찰됨). <u>**베이스라인에서 C형 간염 바이러스 항체 양성 상태인 시험대상자에 대한 약동학**</u> 처음에 CAB + RPV Q4W로 무작위배정된 시험대상자 19명은 베이스라인에서 HCV 항체 양성(HCV 반응성)이었다. 시험대상자 1명은 첫 CAB + RPV 주사 전 중단하였고, 어떠한 PK 농도 자료도 제공하지 않았다. 베이스라인에서 HCV 반응성인 시험대상자 18명에서 관찰된 RPV PK 농도는 모든 시험대상자에 대해 관찰된 범위 이내였다(Mod5.3.5.1/Study 201584 CSR Week 96/Table 47). 이들 시험대상자 중 48주차 또는 96주차에 CVF 기준을 충족한 시험대상자는 없었다. <결론> • RPV 혈장 농도는 Q4W 투여를 사용한 다른 CAB + RPV 시험(201585, 207966, 200056)에서 관찰된 것과 일치하였

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>으며, 유효한 경구투여 후 노출량 범위 이내였다.
• RPV LA 반감기와 일관되게 48주차와 96주차 사이에 RPV의 축적이 약간 더 있었으나, RPV 투여 전 농도는 60주차와 96주차 사이에 거의 고점으로 나타났다.
• CAB LA + RPV LA 주사 중단 후, RPV는 12개월 LTFU 방문을 완료한(그리고 경구용 RPV를 투여받지 않은) 모든 시험대상자에서 검출 가능하였다.
• 베이스라인에서 C형 간염 항체 양성인 시험대상자의 RPV 혈장 농도는 48주차 또는 96주차 시점에 전체 집단에 대한 농도와 비슷하였으며, 이들 시험대상자 중 CVF 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.
• 일본인 시험대상자에서 평균 RPV 혈장 농도는 전체 시험 집단에 대해 관찰된 평균보다 더 높은 경향을 나타냈으나, 전체 집단 결과의 범위 이내였다. 이로 이해, 더 높은 평균 노출량은 임상 우려로 간주되지 않는다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[207966 (ATLAS-2M)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 8주마다 또는 4주마다 투여한 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3b상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험</td></tr>
<tr><td>3b상</td><td>207966 (ATLAS-2M)</td><td>치료 경험이 있는 시험대상자에 대한 CAB + RPV Q8W 또는 CAB + RPV Q4W에 의한 바이러스 억제 유지</td><td>바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인</td><td>1049</td><td><시험방법>
Figure 2: Study 207966 Study Design Schematic


<결과>
<u>48주차 시점에 전체적인 RPV 투여 전 혈장 농도</u>: 과거에 노출된 층화(strata)와 관계없이 요법별로 요약
Table 9 Summary of Overall (Irrespective of Prior Exposure) Evaluable Week 48 Plasma RPV Predose Concentrations following CAB LA + RPV LA Q8W and Q4W (PK Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">Visit</th><th colspan="2">Plasma RPV (ng/mL)[a]</th></tr>
<tr><th>Q8W (n=353)</th><th>Q4W (n=386)</th></tr>
<tr><td>Week 48 predose</td><td>73.1
[69.7, 76.6]
(48)</td><td>97.5
[93.3, 102]
(46)</td></tr>
</table>
Study 201585에서 Q4W로부터 Q8W로 무작위배정된 시험대상자의 경우, 1일차 RPV 농도 기하평균(Q8W 요법으로 전환 전)은 CAB + RPV에 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에서 50.4 ng/mL로 Q4W 요법에 대한 첫 주사 후 최저농도와 일치하는 것이며, CAB + RPV에 과거 24주 이상 노출된 시험대상자에서는 92.7 ng/mL로 Q4W 투여 동안 과거에 축적된 것을 반영한다. 첫 Q8W 주사 전 경구용 SOC(과거 노출량 0)에서 Study 207966에 참여한 시험대상자에서 관찰된 4b주차 최저농도 기하평균인 77.2 ng/mL는 OLI 4주 후 경구투여와 일치하였다. Q8W 치료군의 경우, RPV 투여 전 농도는 CAB + RPV에 과거 노출</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

량이 0인 시험대상자에 대해 8주차(첫 주사 후 4주)의 47.6 ng/mL에서 48주차의 65.4 ng/mL까지 증가하였고, 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에 대해서는 8주차의 51.3 ng/mL에서 48주차의 77.6 ng/mL까지 증가했으며, 과거 24주 이상 노출된 Q8W 시험대상자에 대해서는 8주차의 83.9 ng/mL에서 48주차의 93.0 ng/mL까지 증가하였다 (Table 10).

Table 10 Summary of Evaluable Plasma RPV Concentrations at Select Visits for Subjects Randomized to CAB LA + RPV LA Q8W, Stratified by Prior Exposure (PK Population)

Visit (Week)	Strata of Prior Exposure to CAB + RPV					
	0 Weeks (n=326)		1 to 24 Weeks (n=69)		>24 Weeks (n=126)	
	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)
Day 1		ND	61	50.4 [44.4, 57.2] (52)	112	92.7 [84.7,101.5] (51)
Week 4b[b]	283	77.2 [72.8 ,81.9] (54)	1	122[d]	0	ND
Week 8[d]	272	47.6 [44.9, 50.6] (53)	62	51.3 [46.3, 56.9] (42)	105	83.9 [75.9, 92.7] (55)
Week 16	260	45.6 [43.5, 47.7] (40)	54	58.1 [51.9, 65.0] (43)	92	84.6 [76.8, 93.1] (49)
Week 24	220	49.1 [46.5, 51.9] (43)	46	57.1 [50.0, 65.3] (47)	96	85.8 [78.0, 94.4] (50)
Week 41	267	121 [116, 127] (39)	62	124 [112, 138] (43)	110	143 [132, 155] (45)
Week 48	217	65.4 [61.9, 69.1] (43)	51	77.6 [68.0, 88.6] (50)	87	93.0 [84.4, 102] (48)

Q4W 요법에 무작위배정된 시험대상자의 경우, 4b주차 RPV 최저농도 기하평균은 CAB + RPV에 대한 과거 노출량이 0인 시험대상자에서 78.3 ng/mL로 OLI 4주 후 경구 투여와 일치하였고, 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자의 53.6 ng/mL는 Q4W 요법에 대한 첫 주사 후 최저농도와 일치하였으며, 과거 24주 이상 노출된 시험대상자의 94.2 ng/mL는 Q4W 투여로 인한 과거 축적을 반영하였다. Q4W 치료군의 경우, RPV 투여 전 농도는 과거 노출량이 0인 시험대상자에 대해 8주차의 45.0 ng/mL에서 48주차의 89.3 ng/mL까지, 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에서는 8주차의 60.7 ng/mL에서 48주차의 101 ng/mL까지, 과거 CAB + RPV에 24주 이상 노출된 Q8W 시험대상자에서는 8주차의 97.7 ng/mL에서 48주차의 118 ng/mL까지 증가하였으며, 이는 Q4W 치료 2년차에 진행 중인 RPV 축적과 일치하였다(Table 11).

Table 11 Summary of Plasma RPV Predose Concentrations at Select Visits for Subjects Randomized to CAB LA + RPV LA Q4W, Stratified by Prior Exposure (PK Population)

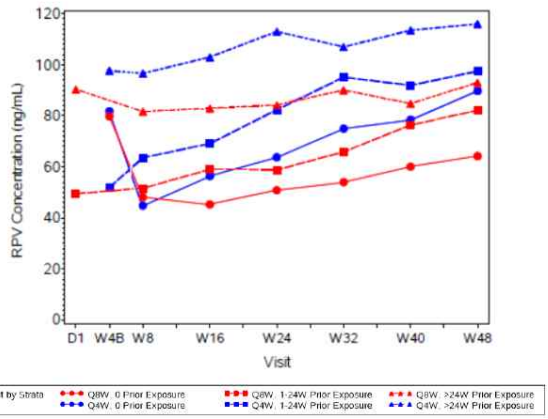
Visit (Week)	Strata of Prior Exposure to CAB + RPV[a]		
	0 Weeks (n=326)	1 to 24 Weeks (n=67)	>24 Weeks (n=128)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과

	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)	n	Plasma RPV (ng/mL)
Week 4b	292	78.3 [73.6, 83.3] (58) [b]	55	53.6 [47.6, 60.5] (47)	109	94.2 [86.7, 102] (46)
Week 8[c]	267	45.0 [42.3, 47.9] (56)	57	60.7 [54.8, 67.2] (40)	101	97.7 [89.9, 106] (44)
Week 16	252	56.4 [53.4, 59.6] (46)	59	72.9 [65.7, 81.0] (42)	105	100 [92.3, 109] (44)
Week 24	228	63.7 [60.4, 67.3] (43)	40	89.4 [77.5, 103]] (47)	92	109 [99.0, 121] (51)
Week 48	235	89.3 [84.5, 94.2] (44)	55	101 [91.6, 112] (38)	97	118 [108, 129] (47)

중앙값 RPV 농도-시간 프로파일(요법 및 과거 노출량 층화별)

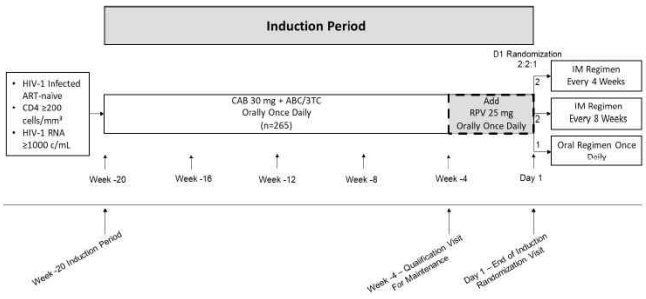
Figure 2 **Median Plasma RPV Predose Concentrations by Regimen and Strata of Prior Exposure (PK Population)**



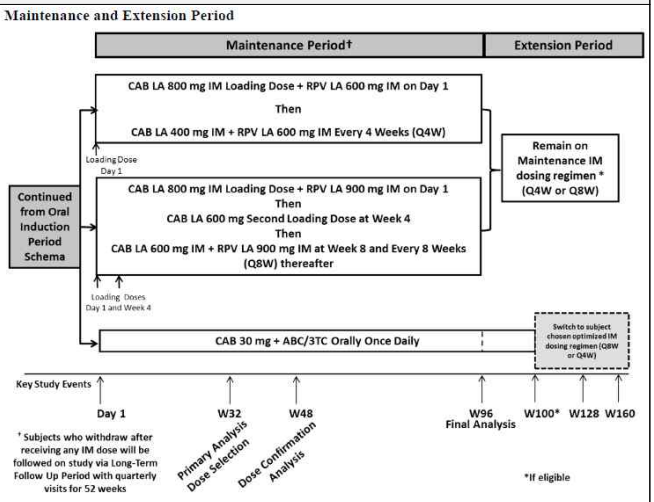
항정상태 달성

Q4W 요법 후 항정상태 달성은 Study 201584 및 201585에서 평가되었으며, Study 207966에서 반복되지 않았다. 항정상태 달성은 기울기를 결정함으로써 각 층화(stratum)의 Q8W 요법에 대해 평가되었고, 투여 전 연속 농도에 대한 선형 회귀분석의 90% CI와 연관성이 있었다(Table 12). 항정상태(207966의 48주차 시점)는 과거 CAB + RPV에 24주 이상 노출된 시험대상자에서 RPV에 대해 달성되었다. 로지스틱 회귀분석이 RPV 항정상태가 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자에 대해서도 관찰되었음에도, 이 층화(stratum)에 대한 분석은 2개 자료 지점만을 포함하여 항정상태 달성으로 결론 내리기에 충분하지 않았음에 주의해야 한다. 실제로, Figure 2는 이 치료군에서 진행 중인 축적을 나타낸다. 이는 RPV LA에 대한 겉보기 흡수 반감기인 28주 및 RPV LA에 대한 48주까지 항정상태의 80%를 달성한 진행 중인 축적과 일치한다. 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 더 정밀하게 평가되었다(Section 2.3).

유지 치료 중단 후 장기 추적관찰(Long-Term Follow-Up, LTFU) 동안 약동학

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					LTFU PK 농도 자료는 시험 207966에서 CAB LA + RPV LA 치료 중단 후 시험대상자 46명(Q4W 24명, Q8W 22명)에 대해 확인 가능하며(Mod5.3.5.3/Study 207966 CSR Week 48/Listing 63), 여기에는 과거 요법에 노출되지 않은 시험대상자 32명(Q4W 18명, Q8W 14명), 과거 1 ~ 24주 노출된 시험대상자 5명(Q4W 2명, Q8W 3명) 및 과거 24주 이상 노출된 시험대상자 9명(Q4W 4명, Q8W 5명)이 포함된다(Mod5.3.5.3/Study 207966 CSR Week 48/Figure 4.15). 12개월 LTFU 방문 시점의 PK 농도는 207966 48주차 보고 시점에 시험대상자 6명에서 확인 가능하였다. 12개월 추적관찰 방문 시점의 RPV 농도 범위는 시험에서 최종 RPV LA 주사 범위가 1일차부터 16주차인 이들 시험대상자 6명에 대해 2.8 ng/mL ~ 57.4 ng/mL였다. <결론> • Q8W 투여 후, RPV 투여 전 농도는 과거 노출량이 0인 시험대상자에 대해 8주차부터 48주차까지 증가하였고, Q4W에 대한 과거 노출이 24주 이상인 시험대상자에서도 증가하였으며, 이는 RPV LA의 겉보기 반감기인 28주와 일관성이 있다. • RPV concentrations on the Q4W 또는 Q8W 요법에 대한 RPV 농도는 Q4W 요법을 사용한 제3b/3상 시험에서 관찰된 것 또는 Q8W 요법을 사용한 제2b상 시험에서 관찰된 것과 비슷하였으며, 요법에 대해 비슷한 노출 기간을 나타낸 시험대상자에 대해 비슷하였다.
[200056 (LATTE-2)] 치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환(제2b상)					
2b상	200056 (LATTE-2)	치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환	HIV-1 infected, antiretroviral therapy-naïe adult subjects	309	<시험방법> **Figure 4: Study 200056 Study Design Schematic** **Induction Period** 

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과



도입 기간 동안 시험대상자들은 20주 동안 CAB 30 mg 1일 1회 + ABC/3TC 600/300 mg 1일 1회를 투여 받았으며, -4주차에 시작한 4주 동안 추가된 경구용 RPV 25 mg 1일 1회를 투여 받았다. 유지 기간(1일차 ~ 96주차) 동안 -4주차에 50 c/mL 미만의 HIV-1 RNA를 나타낸 시험대상자들은 CAB LA + RPV LA Q4W 또는 Q8W를 투여 받거나 경구용 CAB 30 mg + ABC/3TC 1일 1회를 지속하도록 2:2:1로 무작위배정 되었다. PK 분석은 32주차와 48주차에 비구획 방법을 사용하여 실시되었다. 개인별 평균 C0는 요약 전 각 개인에 대한 하나의 대표 수치를 제공하기 위해 여러 개의 최저농도(투여 전)로 계산되었다.

96주 치료를 완료하였고 50 c/mL 미만의 HIV-1 RNA를 나타낸 모든 경구용 대조약 시험대상자들이 확장 기간에 최적화된 IM 용법용량(Q8W 또는 Q4W 중 하나; Table 13 주석 참조)의 CAB LA + RPV LA로 전환할 선택권을 가졌다. 부하 용량 전략은 유지 기간 시작 시점에 사용된 것으로부터 최적화되었다.

CAB 및 RPV에 대한 혈장 농도는 LA 주사 투여 전 1일차와 1일차, 32주차 및 48주차의 투여 후 2시간 뒤, 1, 25, 41주차 주사 후 1주 뒤 및 유지 기간 48주차에 걸쳐 4주 간격 시점에 평가되었다(Q4W IM 치료군의 최저농도 및 Q8W IM 치료군의 최저 또는 중간 주기의 농도). 추가 PK 검체는 1일차에 LA 치료로 첫 무작위배정된 시험대상자들을 대상으로 56주차와 96주차 사이 8주 간격 시점에 분석되었다. 모든 RPV 혈장 농도 자료는 개별 집단 PK 분석에도 포함되었다(Section 2.3).

<결과>

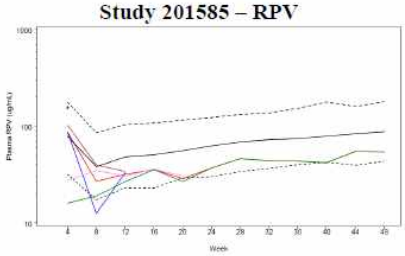
유지기간(96주차동안)

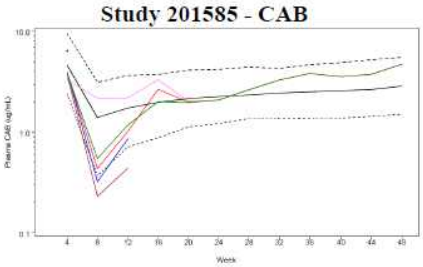
Table 14 Summary of RPV PK Parameters Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W or Q8W (LATTE-2 Maintenance Period)

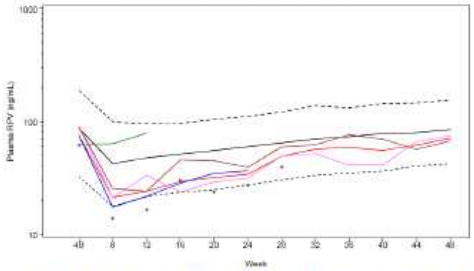
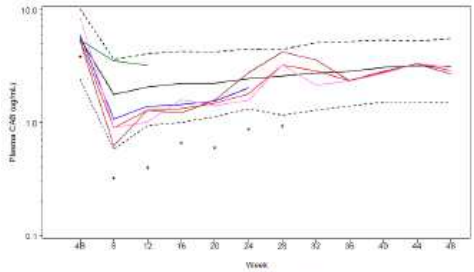
RPV LA Regimen	Dosing Interval (from 1st RPV IM dose)	Plasma RPV PK Parameter [a]			
		AUCtau (ng•h/mL)	Cmax (ng/mL)	individual average C0 (ng/mL)	tmax [b] (day)
600 mg IM Q4W (n=115)	Week 32 (n=96)	61,309 [c] [56,724, 66,264] (37)	111 [103, 120] (40)	77.2 [d] [72, 83] (35)	6.9 (0 – 29)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					<table><tr><td></td><td>Week 48 (n=94)</td><td>71,106 [e] [65,354, 77,366] (39)]</td><td>127 [118, 136] (36)</td><td>92.1 [f] [87, 98] (32)</td><td>6.0 (0 – 28)</td></tr><tr><td rowspan="2">900 mg IM Q8W (n=115)</td><td>Week 32 (n=97)</td><td>96,196 [g] [87,286, 106,015] (48)</td><td>104 [95, 114] (47)</td><td>49.3 [h] [46, 53] (41)</td><td>7.0 (0 – 57)</td></tr><tr><td>Week 48 (n=104)</td><td>116,160 [i] [108,189, 124,719] (35)</td><td>121 [111, 131] (42)</td><td>63.2 [j] [59, 68] (35)</td><td>6.0 (0 – 59)</td></tr></table> 48주차에 걸친 자료를 사용한 결과 RPV에 대한 항정상태는 Q4W 치료군에 대해 36주차에 달성된 것으로 나타났고, Q8W 치료군에 대해서는 단 2개 시간 지점(40주차 및 48주차)만 평가에 포함되었음에도 40주차에 달성된 것으로 나타났다(자료 출처: Mod5.3.4.2/200056 Week 48 CSR/Table 10.1009). 항정상태 도달 시간은 RPV LA에 대한 집단 PK 모형을 통해 더 정밀하게 평가되었다(Section 2.3). 항정상태 달성까지 시간은 최초 IM 주사 후 달성된 유효한 농도를 나타낸 RPV LA에 의해 연장된다. 1일차에 CAB LA + RPV LA에 무작위배정된 시험대상자들은 48주차 후 지속형 요법을 계속 받았으며, 56주차부터 96주차까지 8주에 한번 PK 검체가 채취되었다. 혈장 RPV 농도는 모든 시험대상자 및 사전에 명시된 범위(Q4W에 대해 주사 전 최소 26 ~ 30일 및 Q8W에 대해 주사 전 52 ~ 60일)이내의 평가 가능한 혈장 농도를 나타낸 시험대상자에 대해 요약되었다. 72주차 및 96주차에 입수된 RPV 최저농도는 Table 15에 나타나 있다. **<u>유지 치료 중단 후 장기 추적관찰</u>** 혈장 RPV 농도는 시험의 유지 단계 동안 CAB LA + RPV LA를 중단한 후 LTFU 단계에 참여한 시험대상자 14명(Q4W 9명 및 Q8W 5명)에서 확인 가능하였다. PK 검체 채취는 최종 주사 방문 후 1, 3, 6, 9, 12개월 후 추적관찰 방문시 실시되었다. LTFU 동안 시험대상자 14명에 대한 최종 주사 방문은 1일차/4주차 ~ 72주차까지 다양했으며, 시험대상자 14명 중 12명은 마지막 주사 후 48 ~ 60주 범위로 12개월 추적관찰 방문 PK 검체 채취를 받았다. 12개월 추적관찰 방문에 나타난 시험대상자 12명 모두 1.99 ng/mL ~ 108 ng/mL 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈으며, 시험대상자 6명은 12 ng/mL인 PA-IC90을 상회하는 RPV 농도를 나타냈다. LTFU 동안 다른 2명의 시험대상자들은 12개월 추적관찰 방문에 아직 도달하지 않았다. 56주차 최종 주사 방문 후 중단한 시험대상자 1명(Q4W)은 RPV 혈장 농도가 31.9 ng/mL였던 시점인 마지막 주사 후 9개월에 걸쳐 추적관찰을 받았다. 72주차에 최종 주사 방문 후 중단한 시험대상자 1명(Q4W)은 RPV 혈장 농도가 137 ng/mL였던 시점인 마지막 주사 후 6개월에 걸쳐 추적관찰을 받았다. 시험대상자 1명(Q4W)은 16주차 마지막 주사 방문 후 임신으로 인해 중단하였으며, 마지막 주사 방문 후 42주 뒤인 추적관찰 방문 6개월과 9개월 사이에 건강한 아기를 분만하였고 당시 RPV 혈장 농도는 21.7 ng/mL였다. 중단한 시험대상자의 세부사항은 200056 Week 160 CSR에 기술되어 있다.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
<결론>
• 48주차 분석에서 RPV 최저 수치는 정상형 HIV-1에 대한 생체내 PA-IC90보다 각각 8배 및 5배 더 높았으며, LATTE에서 관찰된 경구용 RPV 25 mg 1일 1회와 비슷하였다.
• 항정상태 달성 시간은 최초 IM 주사 후 달성된 유효한 농도를 나타낸 RPV LA에 의해 연장된다.
• 96주차 분석에서 RPV 최저 수치는 정상형 HIV-1에 대한 생체내 PA-IC90보다 각각 9배 및 6배 더 높았으며, Q8W 최저 수치는 LATTE에서 관찰된 경구용 RPV 25 mg 1일 1회와 비슷하였다. 96주차의 Q4W RPV 최저 수치는 LAI116482(LATTE)에서 관찰된 것보다 더 높았다(96주차 104 ng/mL 대 60.5 ~ 78 ng/mL).
• 12개월 추적관찰 방문에 나타나 시험대상자 12명 모두 1.99 ng/mL ~ 108 ng/mL 범위의 측정 가능한 RPV 농도를 나타냈으며, 시험대상자 6명은 12 ng/mL인 PA-IC90을 상회하는 RPV 농도를 나타냈다.
<u>확장 기간 결과(128주차)</u>
RPV LA 주사 900 mg IM 최초 투여 후 4주 뒤인 104주차의 RPV 최저농도 기하평균은 900 mg IM 첫 주사 후 4주 뒤인 4주차 농도 49.4 ng/mL(Q8W)와 비슷하였고, 600 mg IM 첫 투여 후 4주 뒤에 관찰된 4주차 농도 31.8 ng/mL(Q4W)보다 더 높았다(Table 16). 128주차 RPV Ctau는 48주차 주요 시간지점에서 관찰된 최저농도인 64.5 ng/mL(Q8W) 및 94.6 ng/mL(Q4W)보다 약간 더 낮았으며, 이는 RPV LA에 대해 28주 후 항정상태에 도달한 것과 일치한다.
Table 16: Summary of Select Plasma RPV Trough Concentrations Following the Optimized Q8W and Q4W Regimens in Oral Switch Subjects in LATTE-2 (Extension Period)
<table>
<tr><th rowspan="3">Plasma RPV Ctau (ng/mL)</th><th colspan="4">Plasma RPV Ctau [a] (ng/mL)</th></tr>
<tr><th colspan="2">Optimized 900 mg IM Q8W</th><th colspan="2">Optimized 600 mg IM Q4W</th></tr>
<tr><th>All Data (n=34)</th><th>Evaluable [b] (n=29)</th><th>All Data (n=10)</th><th>Evaluable [b] (n=7)</th></tr>
<tr><td>Week 104 (4 weeks after initiation injection),[c]</td><td>50.4 [43.3, 58.7] (46)</td><td>49.9[d] [41.5, 60.1] (51)</td><td>41.0 [29.6, 56.8] (48)</td><td>40.3 [28.4 ,57.2] (39)</td></tr>
<tr><td>Week 128</td><td>57.5 [50.2, 65.9] (40)</td><td>56.7 [48.8, 65.8] (41)</td><td>78.6 [61.7, 100] (35)</td><td>73.0[e] [40.4, 132] (39)</td></tr>
</table>
<결론>
• 104주차(첫 주사 후 4주)에 더 높은 RPV 혈장 농도를 반영한 최적화된 Q4W IM 투여 전략은 제3상 시험에서도 실시된 RPV LA 첫 주사의 600 mg IM부터 900 mg IM까지 증가와 일관성이 있다.
• 확장 단계의 100주차(즉, LA 치료에 대해 28주)에 경구용 대조약에서 CAB LA + RPV LA Q8W 또는 Q4W로 전환한 시험대상자의 128주차 RPV 혈장 농도는 첫 유지 단계 동안 Q8W 및 Q4W 치료군에 참여한 시험대상자에 대해 비슷한 RPV LA 치료 지속기간 후 관찰된 것과 일치하였다.
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>LA 근육내 투여 후 혈장과 뇌척수액(CSF, cerebrospinal fluid)에서 카보테그라비르와 릴피비린의 약동학 평가
CSF PK Sub-study</td><td>HIV-1 infected, antiretroviral therapy-naïe adult subjects</td><td>18</td><td>
Table 17 Summary of RPV Concentrations in Plasma and CSF Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W and Q8W (LATTE-2 CSF Substudy)
<table>
<tr><th></th><th>Q8W (n=15)
Median (Min, Max)</th><th>Q4W (n=3)
Median (Min, Max)</th></tr>
<tr><td>Plasma (ng/mL)</td><td>192 (91.7, 378)</td><td>134 (83.0, 187)</td></tr>
<tr><td>CSF (ng/mL)</td><td>1.84 (0.0, 2.90) [a, b]</td><td>1.67 (1.40, 2.47)</td></tr>
<tr><td>Ratio CSF:Plasma</td><td>0.01 (0.0, 0.01)</td><td>0.01 (0.01, 0.02)</td></tr>
</table>
Table 18 Summary of Percentage of Subjects with CSF HIV-1 RNA levels <50 c/mL and <2 c/mL Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W and Q8W (LATTE-2 CSF Efficacy Population)
<table>
<tr><th rowspan="2">Visit</th><th colspan="2">Q8W IM
(n=13), n/N (%)</th><th colspan="2">Q4W IM
(n=3), n/N (%)</th></tr>
<tr><td>Substudy Day 8</td><td><50 c/mL</td><td>< 2 c/mL</td><td><50 c/mL</td><td><2 c/mL</td></tr>
<tr><td></td><td>13 / 13 (100)</td><td>12 / 13 (92)</td><td>3 / 3 (100)</td><td>3 / 3 (100)</td></tr>
</table>
<결론>
• 중앙값 RPV CSF: 혈장 농도 비율은 0.01로 Q4W 및 Q8W 투여에 대해 비슷했음.
• RPV LA Q4W IM 치료군의 중앙값 RPV CSF 농도는 정상형 HIV-1 바이러스에 대한 최대 IC50의 21배를 상회하였음 (0.081 ng/mL).
• CSF HIV-1 RNA 농도는 CSF 하위시험 시험대상자의 100%에서 50 c/mL 미만이었고 16명 중 15명(94%)에서 2 c/mL 미만이었음.
</td></tr>
<tr><td colspan="6">약동약력학(PK/PD)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[201585 (ATLAS)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 기존 INI, NNRTI 또는 단백질분해효소 저해제를 기반으로 한 항레트로바이러스 치료에서 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린으로 전환의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>201585 (ATLAS)</td><td>치료 경험이 있는 시험대상자에 대한 기존 ART에서 CAB + RPV로 전환</td><td>바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인</td><td>618</td><td>
PK/유효성 인과관계의 완건한 평가능력을 제한하는 스냅샷(Snapshot) 알고리즘에 근거한 48주차 분석에서 CAB + RPV 치료군에서 ITT-E 집단에 포함된 시험대상자 308명 중 단 5명(1.6%)만이 50 c/mL 이상의(오기) HIV-1 RNA를 나타낸 것으로 확인되었다. 최대 96주차까지 48주차 이후 방문에서 CVF를 나타낸 추가 시험대상자는 없었다.
Study 201585 – RPV

Snapshot HIV-1 ≥50 c/mL (Virologic Failure) at Week 48
(Study 201585 n=5)
— Median Failure
— — — — * * * Individual Subject Data
Note: 1 subject in Study 201584 did not have PK samples and is not included in figure
Subjects identified in blue, pink, and brown were confirmed virologic failures.
</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					 CVF를 나타낸 시험대상자 3명에 대한 RPV 및 CAB 혈장 농도는 방문마다 전체 집단에 대한 기하평균(최소, 최대) 수치와 비교된다(Table 19). CVF를 나타낸 시험대상자 3명에 대한 각 SVF 방문 시점에는 CVF를 나타낸 시험대상자에 대해 관찰된 것보다 더 낮은 RPV 및 CAB 농도를 나타낸 바이러스학적 성공인 시험대상자도 있었다. 단변량 분석에서 마지막 확인 가능한 RPV 최저농도만이 48주차에 나타난 50 c/mL 미만의 HIV RNA에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 유지되었다(교차비[95% CI, p-값] 0.560 [0.315, 0.996, p=0.0486]). RPV 혈장 농도와 관심대상 파라미터(QTc 변화, ALT의 베이스라인 대비 변화 또는 빌리루빈 변화) 간 임상적으로 관련된 인과관계는 없었다: <결론> • CAB + RPV를 투여 받은 시험대상자의 낮은 CVF 발생률을 고려하면, 약물 농도와 CVF 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다. CAB 및 RPV 혈장 농도를 포함하는 여러 요인들은 바이러스학적 실패 발생률과 연관성이 있을 수도 있다. • 약물 농도와 안전성 관심대상 파라미터 간 확인된 인과관계는 없었다.
[201584 (FLAIR)] 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험					
3상	201584 (FLAIR):	치료 경험이 없는 대치료 경험이 없는 시험대상자에 대한 바이러스학적 억제 유도 후 CAB + RPV로 전환	HIV 감염, 초치료	631	ITT-E 집단에 포함된 시험대상자 283명 중 6명(2.1%)만이 50 c/mL 이상의 HIV-1 RNA를 나타낸 것으로 확인되었다. 이들 시험대상자 6명 중 1명이 OLI 기간 동안 CAB + RPV 치료를 중지한 동안 바이러스학적 반동을 나타냈고 혈장 PK 자료는 없었다. 다른 시험대상자 5명(PK 농도 자료 확인 가능)에 대한 혈장 RPV 및 CAB 개별 농도와 중앙값 농도는 바이러스학적 성공으로 확인된 시험대상자(즉, 48주차의 스냅샷 알고리즘에 따라 50 c/mL 미만의 HIV-1 범주 이내 또는 바이러스학적 자료가 없는 시험대상자)에 대해 도식화되었다(5번째, 95번째 백분위수). 48주차에 50 c/mL 이상의 스냅샷 HIV-1 RNA를 나타낸 LA 치료군의 시험대상자에 대한

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					CAB와 RPV 혈장 농도-시간 프로파일은 대체로 중앙값 미만이었으나 집단의 나머지 시험대상자에서 관찰된 5번째 및 95번째 백분위수 이내였다(Figure 4). 96주차 분석에서 스냅샷 알고리즘에 따라 50 c/mL 이상의 혈장 HIV-1 RNA를 나타낸 시험대상자 9명/283명은 48주차 시점 결과와 비슷하였다. **Study 201584 – RPV**  Snapshot HIV-1 ≥50 c/mL (Virologic Failure) at Week 48 (Study 201584 n=6) — Median Failure * * * Individual Subject Data Note: 1 subject in Study 201584 did not have PK samples and is not included in figure Subjects identified in blue, pink, and asteriks were confirmed virologic failures. **Study 201584 - CAB**  All Other Subjects (Study 201584 n=277) — Median Success - - - P5 and P95 Success Note: Success is comprised of subjects with HIV<50 c/mL or 'No virologic Data' per Snapshot algorithm at Week 48 48주차에 50 c/mL 이상의 혈장 HIV-1 RNA를 나타낸 시험대상자 6명 중 4명은 CVF에 대한 기준을 충족하였다(측정 가능한 혈장 농도를 나타낸 시험대상자 3명 및 OLI 동안 치료를 중지한 이전에 기술된 시험대상자 1명). 최대 96주차까지 48주차 이후 CVF를 나타낸 추가 시험대상자는 없었다. 확장 단계 동안 108주차에 CAB + RPV 치료군에서 추가로 1건의 CVF가 확인되었다. 단변량 분석에서 **HIV-1 아형**(A1 대 기타; 아형 범주의 사후 분석 그룹화), **도입 단계 베이스라인 BMI**(>30 kg/m2), **8주차 RPV 최저농도, 8주차 CAB 최저농도 및 마지막 RPV 최저농도**는 48주차의 50 c/mL 이상 HIV RNA(스냅샷 알고리즘에 근거함)에 대한 통계적으로 유의한(p <0.05) 예측지표로 확인되었다. 다변량 분석에서 다른 것 대비 **HIV-1 아형 A1**(교차비[95% CI; p-값] 114 [9.14, <999; p=<0.001])과 **8주차 RPV 최저**

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					농도(19.5[1.33, 285, p=0.030]; 농도 배가에 따름)만이 50 c/mL 이상의 48주차 HIV-1 RNA에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 유지되었다. RPV 혈장 농도와 관심대상 파라미터(QTc 변화, ALT의 베이스라인 대비 변화 또는 빌리루빈 변화) 간 임상적으로 관련된 인과관계는 없었다. <결론> • CAB + RPV를 투여 받은 시험대상자의 낮은 CVF 발생률을 고려하면, **약물 농도와 CVF 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다**. CAB 및 RPV 혈장 농도를 포함하는 여러 요인들은 바이러스학적 실패 발생률과 연관성이 있을 수도 있다. • 약물 농도와 안전성 관심대상 파라미터 간 확인된 인과관계는 없었다.
[207966 (ATLAS-2M)] 바이러스학적으로 억제된 HIV-1에 감염된 성인을 대상으로 8주마다 또는 4주마다 투여한 지속형 카보테그라비르 + 지속형 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3b상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 비-열등성, 공개 시험					
3b상	207966 (ATLAS-2M)	치료 경험이 있는 시험대상자에 대한 CAB + RPV Q8W 또는 CAB + RPV Q4W에 의한 바이러스 억제 유지	바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인	1049	CAB + RPV ITT-E 집단에 포함된 시험대상자 1,045명 중 총 14명(1.3%)의 시험대상자(Q8W 9명[1.7%] 및 Q4W 5명[1.0%])가 스냅샷 알고리즘을 근거로 48주차에 50 c/mL 이상의 HIV-1 RNA를 나타낸 것으로 확인되었다. CAB + RPV에 과거 노출되지 않은 사람에서 8주차(첫 주사 후)의 CAB 및/또는 RPV 투여 전 농도와 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과 간 분명한 인과관계는 없었다. 시험대상자 10명이 CVF에 대한 기준(즉, 2회 연속 200 c/mL 이상의 HIV-1 RNA)을 충족하였으며, Q8W 치료에서 8명(이 중 5명은 베이스라인 NNRTI RAM을 나타냈고, 1명은 베이스라인 NNRTI + INSTI RAM을 나타냄) 및 Q4W 치료에서 2명(이 중 1명은 RPV 내성과 연관된 Q190G를 나타냄)이었다. CVF를 경험한 시험대상자 7명은 과거 CAB + RPV에 노출되지 않았다. CVF를 경험한 시험대상자 3명은 16, 33, 61주의 SVF 방문시 누적 노출에 대해 각각 Study 207966의 1일차 전 Study 201585에서 8, 9, 13주(OLI + 1 ~ 2회 Q4W 주사 방문) 동안 CAB + RPV를 투여 받은 요법에 1 ~ 2주의 과거 노출된 것으로 범주화 되었다. CVF를 나타낸 각 시험대상자에 대한 CAB 및 RPV 혈장 농도는 동일 방문 당시의 과거 노출량 층화(strata)에 대응하는 전체 집단에 대한 기하평균(최소, 최대) 수치와 비교되었다(Table 22, RAMS를 나타낸 시험대상자의 확인도 포함). 각 방문시 CVF를 나타낸 시험대상자에 대한 SVF 방문에서 관찰된 것보다 더 낮은 CAB 및 RPV 농도를 나타낸 바이러스학적 성공을 나타낸 시험대상자들이 있었다. 전체 집단에 대한 단변량 및 다변량 회귀분석 모두에서 베이스라인 CDC 질병 병기, 베이스라인 BMI 및 첫 주사 후 투여 간격 종료 시점의 8주차 CAB 혈장 농도는 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 확인되었다. 과거에 노출되지 않은 시험대상자에 대한 단변량 회귀분석에서, 베이스라인 BMI 및 8주차 CAB 혈장 농도(첫 주사

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>후 투여 간격 종료 시점)는 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계적으로 유의한 예측지표로 확인되었다. 과거에 노출되지 않은 시험대상자의 경우, 단변량 분석에서 BMI(>30 kg/m2)만이 50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계적으로 유의한(교차비[95% CI; (p-값)] 5.626 [1.48, 21.4 (0.011)]) 예측지표로 유지되었고(Mod5.3.5.3/Study 207966 Week 48 CSR/Table 5.2), 다중성에 대한 설명은 없었다.
50 c/mL 이상의 48주차 HIV RNA를 나타낸 시험대상자가 거의 없었고, CAB + RPV에 대한 CVF를 나타낸 시험대상자는 더 적었다는 것과 CVF를 나타냈거나 CAB 및 RPV 농도가 50 c/mL 이상인 HIV RNA를 나타낸 시험대상자에서 관찰된 것과 비슷하면서 바이러스학적 성공인 시험대상자의 비율이 높다는 사실을 고려하면, CAB와 RPV 혈장 농도와 바이러스학적 실패 발생률 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다. 또한, 바이러스 표현형 같은 기타 요인들도 이 분석에 포함되지 않았다. PK 및 바이러스 표현형을 포함하는 여러 요인들이 바이러스학적 실패의 발생률과 연관성이 있을 수도 있다.
RPV 혈장 농도와 관심대상 파라미터(베이스라인 대비 QTc 변화, ALT의 베이스라인 대비 최대 변화 또는 베이스라인 대비 총 빌리루빈 변화) 간 임상적으로 확인된 인과관계는 없었다.

<결론>
• 50 c/mL 이상인 48주차 HIV RNA 결과와 RPV 및/또는 CAB 노출량 간 분명한 인과관계는 없었다. CAB +RPV를 투여 받은 시험대상자에서 낮은 CVF 발생률을 고려하면, 약물 농도와 CVF 간 인과관계를 입증하는 것은 어렵다. PK 및 바이러스 표현형을 포함하는 여러 요인들이 바이러스학적 실패의 발생률과 연관성이 있을 수도 있다.
• RPV 농도와 ALT, 총 빌리루빈 및 QTcF 변화를 포함하는 관심대상 안전성 파라미터 간 확인된 분명한 인과관계는 없었다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[200056 (LATTE-2)] 치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환(제2b상)</td></tr>
<tr><td>2b상</td><td>200056 (LATTE-2)</td><td>치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환(제2b상)</td><td>HIV-1 infected, antiretroviral therapy-naïve adult subjects</td><td>309</td><td>주사 기간 약동학/약력학 인과관계
Table 23 Summary of Study Outcomes at Weeks 48 and 96 – Snapshot (MSDF) Analysis Following Repeat Dose Administration of CAB LA + RPV LA Q4W and Q8W (LATTE-2, ITT-ME Population)
<table>
<tr><th>Endpoint (Week)</th><th>Outcome</th><th>Q8W IM n=115 n (%)</th><th>Q4W IM n=115 n (%)</th><th>CAB 30 mg + ABC/3TC; n=56 n (%)</th><th>Subtotal IM N=230 n (%)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Week 48</td><td>HIV RNA <50 c/mL, n (%)</td><td>106 (92)</td><td>105 (91)</td><td>50 (89)</td><td>211 (92)</td></tr>
<tr><td>HIV RNA ≥50 c/mL, n (%)</td><td>8 (7)</td><td>1 (<1)</td><td>1 (2)</td><td>9 (4)</td></tr>
<tr><td>Week 96</td><td>HIV RNA <50 c/mL, n</td><td>108 (94)</td><td>100 (87)</td><td>47 (84)</td><td>208 (90)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					<table><tr><td></td><td>(%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>HIV RNA ≥50 c/mL, n (%)</td><td>5 (4)</td><td>0</td><td>1 (2)</td><td>5 (2)</td></tr></table> Q8W IM 치료군에서는 48주차까지 후속 방문에서 다시 억제된 5명, 주사 불내성으로 중단한 1명, 48주차에 PDVF를 경험한 1명 및 RPV LA의 명백한 오투여(maladministration)로 인한 8주차 유효성 부재로 중단한 1명이 포함하는 시험대상자 8명(7%)이 50 c/mL 이상의 HIV RNA를 나타냈으며, IM 투여 후 1 ~ 4주 뒤 측정 불가능한 RPV 농도, 예상된 범위 이내의 CAB 혈장 농도 동반 및 내성이 없는 바이러스학적 반동을 초래하였다. Q4W IM 치료군 시험대상자 1명(<1%)은 48주차에 바이러스학적 원인으로 실패하였으나(스냅샷 분석), 후속 시험 방문(56 및 64주차)에서 다시 억제되었다. 경구용 대조약(CAB 30 mg + 2 NRTI) 치료군에서는 시험대상자 1명이 바이러스학적 원인으로 실패하였다(스냅샷 분석). 로지스틱 회귀분석은 50 c/mL 이상의 48주차 스냅샷 HIV RNA와 RPV 및 CAB PK 최저농도 간 연관성을 조사하기 위해 사용되었다. 사후 다변량 분석에서는 공변량 3개**(50 c/mL 이상의 1일차 혈장 HIV RNA, ART 도입 4주(16주차 방문 후)보다 더 높은 50 c/mL 미만의 바이러스 억제 달성까지 도달 시간 및48주차 방문 전 마지막 RPV 최저농도)**가 50 c/mL 이상인 48주차 HIV RNA 결과에 대한 통계학적 예측지표로 확인되었다: 일부 다른 요인들이 고려되었다. 베이스라인 바이러스 수치(단변량 모형에서 연관성이 있음)는 다변량 모형에서 유지되지 않았다. 마지막 CAB 최저농도, 연령, 성별, 국가 또는 CD4 세포수 범주와 분명한 연관성은 없었다. PK/PD 평가는 96주차에 반복되지 않았다. 하지만, 160주차 시점에 1일차부터 주사 가능한 투여를 받도록 무작위배정된 시험대상자들의 90%(Q8W IM 치료군) 및 83%(Q4W IM 치료군)는 바이러스학적 억제를 유지하였다(HIV-1 RNA <50 c/mL). 160주차 시점에, 1일차에 경구용 CAB + 2 NRTI를 투여받고 100주차에 선택에 의해 최적화된 주사 가능한 용법용량으로 전환한 시험대상자의 97%(최적화된 투여 일정의 Q8W IM 치료군)와 100%(최적화된 투여 일정의 Q4W IM 치료군)는 바이러스학적 억제를 유지하였다(HIV-1 RNA <50 c/mL). <결론> • PDVF의 제한된 수로 인해 약물 농도와 PDVF 간 인과관계는 입증하기 어렵다. RPV 및 CAB 혈장 농도와 바이러스 표현형을 포함하는 여러 요인들이 PDVF의 발생률과 연관성이 있을 수도 있다.

■ 경구용 CAB + 경구용 RPV

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[200056 (LATTE-2)] 항바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 시험대상자를 대상으로 GSK1265744 + 아바카비르/라미부딘 경구 요법에 대한 바이러스 억제 도입 후 바이러스 억제 유지를 위해 GSK1265744 + TMC278					

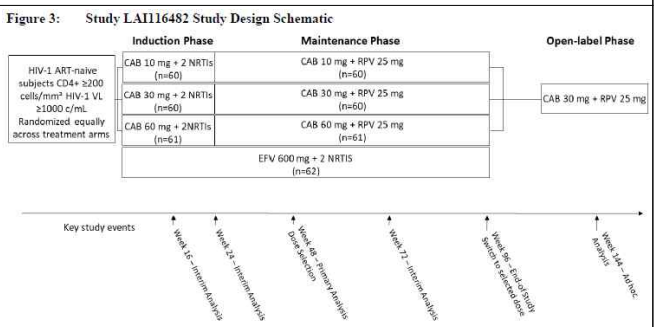
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">지속형 근육내 요법을 평가한 제2b상 시험
A Phase IIb study evaluating a long-acting intramuscular regimen of GSK1265744 plus TMC278 for the maintenance of virologic suppression following an induction of virologic suppression on an oral regimen of GSK1265744 plus abacavir/lamivudine in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive adult subjects</td></tr>
<tr><td>2b상</td><td>200056
(LATTE-2)</td><td>치료 경험이 없는 시험대상자를 대상으로 바이러스 억제 도입 후 CAB + RPV Q8W 또는 Q4W로 전환 (도입 기간의 마지막 4주)</td><td>HIV 양성, ART naive</td><td>도입 요법 309
유지 요법 292</td><td><PK>
기하평균 수치는 경구용 CAB 및 RPV에 대한 과거 자료와 일치하였다.
Table 28 Summary of Steady State Plasma RPV Trough Concentrations Following Oral RPV 25 mg Once Daily Administration in HIV-infected Subjects (Predose Day 1 of LA Treatment, PK Summary Population)
<table><tr><th>Regimen (Oral) (N=286)</th><th>Geometric Mean [95% CI] (CVb%) (n=246)
Plasma RPV C0 (ng/mL)</th></tr><tr><td>CAB 30 mg once daily + RPV 25 mg once daily</td><td>65.11
[61.1, 69.4]
(54)</td></tr></table>
<결론>
• 기하평균 RPV 최저 혈장 농도는 건강한 시험대상자와 HIV-1에 감염된 시험대상자를 대상으로 한 경구용 RPV의 과거 자료와 일치하였다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[LAI116482 (LATTE)] 항바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 시험대상자를 대상으로 HIV-1 바이러스 억제 도입을 위한 경구용 GSK1265744와 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 병용 후 경구용 GSK1265744와 경구용 릴피비린이 병용된 경우의 바이러스 억제 유지 평가가 이어진 제2b상 용량 범위 결정 시험
A Phase IIb, dose ranging study of oral GSK1265744 in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors for induction of HIV-1 virologic suppression followed by an evaluation of maintenance of virologic suppression when oral GSK1265744 is combined with oral rilpivirine in HIV-1-infected, antiretroviral therapy naive adult subjects</td></tr>
<tr><td>2b상</td><td>LAI116482
(LATTE)</td><td>경구용 CAB 용량 범위 결정 시험 (10 – 60mg 1일 1회) – 유지 기간(+ 경구용 RPV)</td><td>HIV 양성, ART naive</td><td>244</td><td>Figure 3: Study LAI116482 Study Design Schematic


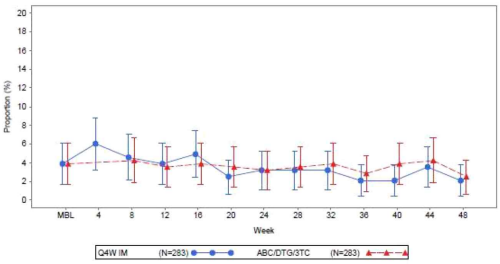
Table 29 Summary of Steady-State Plasma RPV Trough Concentrations (Combined Week 26 and Week 36) Following Oral RPV 25 mg Once Daily in HIV-infected Subjects (Maintenance Phase, PK Summary Population)
<table><tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="3">CAB Treatment Group</th></tr><tr><th>CAB 10 mg</th><th>CAB 30 mg</th><th>CAB 60 mg</th></tr><tr><td>RPV</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Individual Average C0 [a, b] (ng/mL)</td><td>60.5
[49.9, 73.3]
(77)</td><td>72.0
[64.6, 80.2]
(40)</td><td>78.0
[67.6, 89.9]
(59)</td></tr></table>
CAB 용량 3개 모두 빠르고 지속적인 바이러스 반응을 나타냈고 겉보기 용량-반응 인과관계가 관찰되었다. 일차 평가변수인 24주차에 걸친 50 c/mL 미만의 혈장 HIV-1</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					RNA을 달성한 시험대상자의 전체 반응률 87%는 CAB + 2 NRTI를 투여 받은 시험대상자에서 관찰되었고 96주차에 걸친 CAB + RPV 치료 동안 지속되었다(72주 동안 CAB +RPV에 의한 전체 반응률은 76%). 시험대상자 3명이 유지 기간(CAB + RPV)의 평가변수인 48주차 시점 바이러스학적 실패를 경험하였다. CAB 30 mg + RPV 25 mg 1일 1회에 무작위배정된 시험대상자 1명은 36주차에 PDVF 기준을 충족하였고 시험 평균과 일치하는 혈장 CAB 및 RPV 농도를 나타냈다. CAB 10 mg + RPV 25 mg 1일 1회에 무작위배정된 시험대상자 1명은 48주차에 PDVF 기준을 충족하였고 시험 평균 미만의 혈장 CAB 및 RPV 농도를 나타냈다. CAB 10 mg + RPV 25 mg 1일 1회에 무작위배정된 시험대상자 1명은 48주차에 50 c/mL 이상의 HIV-1 RNA를 나타냈으나(스냅샷 실패), 바이러스학적 실패 확정 전 추적관찰이 소실되었다. 이 시험대상자는 시험 평균 미만의 혈장 CAB 및 RPV 농도를 나타냈으며, 비순응과 일치하였다. <결론> • RPV 개별 평균 C0의 기하평균은 RPV 25 mg 1일 1회와 CAB 10 mg, 30 mg, 60 mg 1일 1회 투여 후 각각 60.5 ng/mL, 72.0 ng/mL, 78.0 ng/mL였다. • RPV 또는 CAB PK와 바이러스검사 결과 간 확인된 인과관계는 없었다.

6.5. 유효성 및 안전성

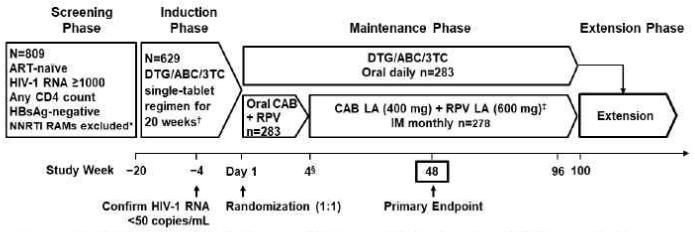
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ pivotal 시험(201584, FLAIR) 2016.10.27.~2018.8.30.(48주차 데이터마감일)				
항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험				
3상(11개국 108개 시험기관)	항레트로바이러스(antiretroviral, ARV) 초치료 HIV-1 감염 성인 돌루테그라비르(DTG)/아바카비르(ABC)/라미부딘(3TC)(또는 DTG+2개의 비ABC 뉴클레오티드	경구 요법을 지속하거나 최소 4 - 5주의 경구 CAB + 경구 RPV 후 CAB 및 RPV LA 제형의 1개월 1회 주사로 전환	<u>1차 유효성</u> 스냅샷 알고리즘에 따른 48주 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50c/mL(바이러스학적 실패) 시험대상자 비율 <u>2차 유효성</u> 48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율, 바이러스학적 실패	<u>1차유효성평가</u> • ITT-E 모집단에서 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자는 **시험군(CAB+RPV Q4W)에서 2.1%, 대조군(CAR)에서 2.5%**로 바이러스억제에 실패함 • **6% 비열등성 한계**에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 **-0.4(-2.8, 2.1)**의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 6% 미만이었으며 이에 따라 CAR 대비 CAB + RPV Q4W의 비열등성 입증 • 층화 요인(베이스라인 HIV-1 RNA 및 출생 성별) 및 추가 하위군 분석(연령, 인종, 베이스라인

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	역전사효소 억제제[NRTI])의 20주 경구 유도 후 16주차(제-4주)에 HIV-1 리보핵산 (ribonucleic acid, RNA) <50 copies (c)/mL 무작위배정(1:1)		(confirmed virologic failure, CVF; 이전 <200 c/mL 억제 후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥200 c/mL) 시험대상자 비율, 48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수의 절대값 및 베이스라인 대비 변화, 치료만족도 조사결과 등 안전성 노출 범위, 특별 관심 범위를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등	CD4+ 수 및 베이스라인 CDC 질병 단계) 전반의 치료 차이는 일차 평가변수의 전체 모집단 분석에서 관찰된 비열등성 소견과 일치 **Table 16 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Analysis (ITT-E and PP Populations)** Treatment / N / Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%) / Difference in Proportion (95% CI)[a] / Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b] ITT-E Population CAB + RPV / 283 / 6/283 (2.1) / -0.4 (-2.8, 2.1) / -0.4 (-2.8, 2.1) CAR / 283 / 7/283 (2.5) PP Population CAB + RPV / 278 / 6/278 (2.2) / -0.3 (-2.8, 2.2) / -0.3 (-2.8, 2.2) CAR / 282 / 7/282 (2.5) Data Source: Table 2.1 and Table 2.2 a. Difference: proportion on CAB + RPV - proportion on CAR b. Based on CMH stratified analysis adjusting for the following Baseline stratification factors: sex at birth (male, female) and Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (<100,000, ≥100,000 c/mL) Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM and the CAR group as ABC/DTG/3TC. **Figure 3 Proportion (95% CI) of Subjects with HIV-1 RNA ≥50 c/mL by Visit (Maintenance Phase) Snapshot Analysis (ITT-E Population**  * 하위분석 **Table 18 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis - (ITT-E Population)** Analysis Strata / / Treatment / N / Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed / Difference in Proportion (95% CI)[a] Sex at birth / Female / CAB + RPV / 63 / 3/ 63 (4.8) / 3.2 (-4.3, 12.0) CAR / 64 / 1/ 64 (1.6) Male / CAB + RPV / 220 / 3/220 (1.4) / -1.4 (-4.7, 1.6) CAR / 219 / 6/219 (2.7) P-value for test of homogeneity[b] / 0.179 Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (c/mL) / <100,000 / CAB + RPV / 227 / 4/227 (1.8) / -0.4 (-3.6, 2.5) CAR / 227 / 5/227 (2.2) ≥100,000 / CAB + RPV / 56 / 2/ 56 (3.6) / 0.0 (-9.2, 9.2) CAR / 56 / 2/ 56 (3.6) P-value for test of homogeneity[b] / 0.907 2차유효성평가 **Table 17 Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA of 50 c/mL cut off) at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Analysis (ITT-E Population)** Outcome / CAB + RPV (N=283) n (%) / CAR (N=283) n (%) HIV-1 RNA <50 c/mL / 265 (93.6) / 264 (93.3) HIV-1 RNA ≥50 c/mL / 6 (2.1) / 7 (2.5) Data in window not below threshold / 2 (0.7) / 2 (0.7) Discontinued for lack of efficacy / 4 (1.4) / 3 (1.1) Discontinued for other reason while not below threshold / 0 / 2 (0.7)[a] Change in background therapy / 0 / 0 No virologic data / 12 (4.2) / 12 (4.2) Discontinued study due to AE or death / 8 (2.8) / 2 (0.7) Discontinued study for other reasons / 4 (1.4)[b] / 10 (3.5)[c] On study but missing data in window / 0 / 0 Data Source: Table 2.3. Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM and the CAR group as ABC/DTG/3TC. a. 1 relocation, 1 lost to follow-up. b. 1 tolerability of injections, 1 incarceration, 2 lost to follow-up. c. 4 frequency of visits (subject decision), 2 noncompliance with study treatment and protocol procedures, 1 relocation, 1 subject decision to stop treatment, 1 late to attend visits, 1 lost to follow-up. • 48주에 HIV-1 RNA가 <50c/mL 미만인 환자 비율(비열등성 마진 -10%) * 하위분석 • 시험중단 관련 치료 또는 유효성: 두군간 유사

<시험방법>

A.



*NNRTI RAMS but not K103N were exclusionary; †DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs was permitted if participant was intolerant or HIL-B*5701-positive. (n=0) as last regimen during induction; n=2 discontinued during induction, n=14 randomized to CAB LA + RPV LA, n=14 randomized to DTG/ABC/3TC arm and continued on DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs in Maintenance Phase); ‡Participants who withdraw/complete CAB LA + RPV LA enter 52-week long-term follow-up; §Participants received initial loading doses of CAB LA 600 mg and RPV LA 900 mg at Week 4. Beginning Week 8, participants received CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg injections every 4 weeks

<선정기준>

본 시험에는 ART 치료경험이 없는 (HIV-1 감염 진단 후 어떤 ART로든 과거 치료≤10일) 18세 이상의 HIV-1 감염 (스크리닝 당시 혈장 HIV-1 RNA ≥1000 c/mL) 남성 및 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법 사용)이 모집되었다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 19 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E and PP Populations)

Treatment	N	Number of HIV-1 RNA <50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]	Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]
ITT-E Population				
CAB + RPV	283	265 / 283 (94)	0.4 (-3.7, 4.4)	0.4 (-3.7, 4.5)
CAR	283	264 / 283 (93)		
PP Population				
CAB + RPV	278	260 / 278 (94)	0.3 (-3.9, 4.4)	0.3 (-3.8, 4.4)
CAR	282	263 / 282 (93)		

Table 20 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

Analysis Strata		Treatment	N	Number of HIV-1 RNA<50 c/mL Total Assessed	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Sex at birth	Female	CAB + RPV	63	58/ 63 (92%)	-3.2 (-13.5, 6.4)
		CAR	64	61/ 64 (95%)	
	Male	CAB + RPV	220	207/220 (94%)	1.4 (-3.4, 6.4)
		CAR	219	203/219 (93%)	
	P-value for test of homogeneity[b]				0.348
Induction Baseline (Week -20) HIV-1 RNA (c/mL)	<100,000	CAB + RPV	227	215/227 (95%)	1.8 (-2.8, 6.5)
		CAR	227	211/227 (93%)	
	≥100,000	CAB + RPV	56	50/ 56 (89%)	-5.4 (-17.5, 5.6)
		CAR	56	53/ 56 (95%)	
	P-value for test of homogeneity[b]				0.206

Table 21 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without CVF at Week 48 - Treatment Related Discontinuation = Failure (Maintenance Phase) (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=283)	CAR (N=283)
Number of subjects, n/N (%)		
CVF or discontinuation due to treatment related reasons at or prior to Week 48[a, b]	9/283 (3.2)	5/283 (1.8)
Proportion of subjects without CVF or not discontinued due to treatment related reasons at or prior to Week 48[b]		
Estimate	96.7	98.2
95% CI	(93.8, 98.3)	(95.7, 99.2)
Difference in proportions[c]		
Estimated Difference	-1.5	
95% CI[d]	(-4.1, 1.2)	

Table 22 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without CVF at Week 48 - Efficacy Related Discontinuation = Failure (Maintenance Phase) (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=283)	CAR (N=283)
Number of subjects, n/N (%)		
CVF or discontinuation due to CVF or lack of efficacy at or prior to Week 48[a]	5/283 (1.8)	3/283 (1.1)
Proportion of subjects without CVF or discontinuation due to lack of efficacy at or prior to Week 48		
Estimate	98.2	98.9
95% CI	(95.7, 99.2)	(96.7, 99.7)
Difference in proportions[b]		
Estimate difference	-0.8	
95% CI[c]	(-2.8, 1.3)	

• 48주의 혈장 HIV-1 RNA가 상한치(200c/mL) 이상: 낮고 유사함

- 48주의 CAB + RPV군에서 94% (95% CI: 91%, 97%), CAR군에서 94% (95% CI: 91%, 97%) 에서 HIV-1 RNA <200 c/mL

• 48주동안 바이러스학적 실패(HIV-1 RNA 200c/mL미만으로 억제 후 2 연속 200c/mL 이상 검출)

- CAB + RPV군 1.4% (4명), CAR군 1.1% (3명), 치료군간 차이 -0.8% (-2.8%, 1.3%)

• 48주째 혈중 HIV-1 RNA(log 10c/mL)의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율의 임상적 차이는 없었음. 림포사이트 세포 수의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율을 분석하였을 때 CD4+/CD8+비의 평균 및 중앙값은 유사함.

• 48주 이후 질병의 진행: 사망은 없었고, 3단계로 진행한 비율은 두 군에서 유사하였음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td></td><td>CAB+RPV군 9명(3%), CAR군 11명(4%)가 유지기에서 CDC 3단계로 진행함. CAR군에서 HIV 관련 상태(visceral Kaposi Sarcoma)로 인해 1단계에서 3단계로 진행한 대상자 있었음.
• 96주까지 1개월 1회 CAB + RPV는 바이러스학적 억제의 유지에서 계속해서 CAR 대비 비열등성을 입증

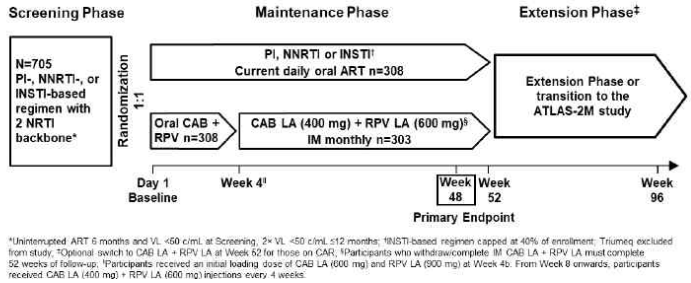
<u>안전성</u>
• 시험에서 철회한 시험대상자의 비율은 각 치료군이 유사했다(CAB + RPV Q4W: 9%; CAR: 8%). 가장 빈번한 주요 철회 사유는 AE였다(CAB + RPV Q4W: 3%; CAR: 1%).</td></tr>
<tr><td colspan="5">§ pivotal 시험(ATLAS, 201585) 2016.10.26.~2018.5.29.(데이터마감일)</td></tr>
<tr><td colspan="5">바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인에서 현행 INI-, NNRTI- 또는 PI 기반의 항레트로바이러스 요법에서 지속성 카보테그라비르 + 지속성 릴피비린 요법으로 전환했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 평가한 제III상 무작위배정 다기관 평행군 비열등성 공개형 시험</td></tr>
<tr><td>3상
(13개국 115개 시험기관)</td><td>최소 6개월 동안 중단 없이 CAR(즉, 2개의 NRTI + 인테그라제 억제제[integrase inhibitor, INI], 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제[non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI] 또는 단백질분해효소 억제제[protease inhibitor, PI])을 투여받고 치료 시작 전 최소 12개월 동안 바이러스학적 억제(즉, 최소 2회의 혈장 HIV-1 RNA</td><td>무작위로 배정되어(1:1) CAR을 지속하거나 최소 4 - 5주 동안 경구 CAB + 경구 RPV 후 CAB 및 RPV LA 제형의 1개월 1회 주사로 전환</td><td><u>1차 유효성</u>
스냅샷 알고리즘에 따른 48주 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50c/mL(바이러스학적 실패) 시험대상자 비율
<u>2차 유효성</u>
48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율, 바이러스학적 실패(confirmed virologic failure, CVF; 이전 <200 c/mL 억제 후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥200 c/mL) 시험대상자 비율, 48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수의 절대값 및 베이스라인 대비 변화, 치료만족도 조사결과 등</td><td><u>1차유효성평가</u>
• ITT-E 모집단에서 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자는 시험군(CAB+RPV Q4W)에서 1.6%, 대조군(CAR)에서 1.0%로 바이러스억제에 실패함
• 6% 비열등성 한계에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 0.7(-1.2, 2.5)의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 6% 미만이었으며 이에 따라 CAR 대비 CAB + RPV Q4W의 비열등성 입증
Table 14 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E and PP Populations)
<table><tr><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%)</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a]</th><th>Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]</th></tr><tr><td colspan="5">ITT-E Population</td></tr><tr><td>CAB + RPV</td><td>308</td><td>5 / 308 (1.6)</td><td>0.6 (-1.1, 2.4)</td><td>0.6 (-1.2, 2.5)</td></tr><tr><td>CAR</td><td>308</td><td>3 / 308 (1.0)</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="5">PP Population</td></tr><tr><td>CAB + RPV</td><td>294</td><td>4/294 (1.4)</td><td>0.3 (-1.4, 2.1)</td><td>0.3 (-1.4, 2.1)</td></tr><tr><td>CAR</td><td>292</td><td>3/292 (1.0)</td><td></td><td></td></tr></table>Data Source: Table 2.1 and Table 2.2
a. Difference: Proportion on CAB + RPV - Proportion on CAR.
b. Based on Cochran-Mantel Haenszel stratified analysis adjusting for the following Baseline stratification factors: sex at birth (Male, Female) and Baseline third agent class (PI, NNRTI, INI).
Note: 95% CIs were calculated using the normal approximation method.
Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM.

• 층화 요인(베이스라인 제3제제 계열 및 출생 성별) 및 추가 하위군 분석(연령, 인종, 국가, 베이스라인 바이러스 부하, 베이스라인 CD4+ 수 및 베이스라인 CDC 질병단계) 전반의 치료 차이는 일차 평가변수의 전체 모집단 분석에서 관찰된 비열등성 소견과 일치</td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	측정치 <50 c/mL) 상태였던 HIV-1 감염 성인 시험대상자		안전성 노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등	

<시험방법>

B.

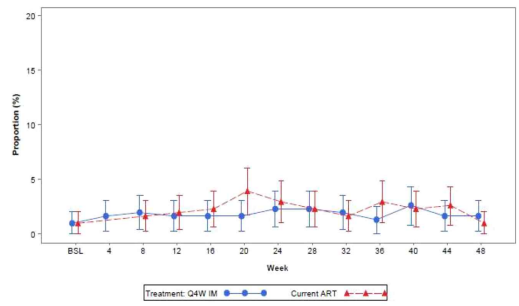


*Uninterrupted ART 6 months and VL <50 c/mL at Screening. ‡≥ VL <50 c/mL ≤12 months; †INSTI-based regimen capped at 40% of enrollment; Triumeq excluded from study; *Optional switch to CAB LA + RPV LA at Week 52 for those on CAR; §Participants who withdraw/complete IM CAB LA + RPV LA must complete 52 weeks of follow-up; ¶Participants received an initial loading dose of CAB LA (600 mg) and RPV LA (900 mg) at Week 4b. From Week 8 onwards, participants received CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg) injections every 4 weeks.

<선정기준>

- 시험대상자 동의서에 서명할 당시 18세 이상 (또는 현지 허가당국의 요청에 따라 19세 이상)인 사람
- 스크리닝 전 최소한 6개월간 현행 요법 (최초 또는 두 번째 ARV 요법 중 한 가지)을 중단하지 않고 받은 사람
- 단일 약물에서 동시 다중 약물로 변경하는 경우로 정의된 전환을 과거에 한 적이 있는 경우에는, 그 이유가 내약성/안전성, 약물 접근성, 편의성/간소화 때문이었어야 하고 절대로 치료 실패 (HIV-1 RNA ≥400 c/mL) 때문이어서는 안된다.
- 스크리닝 전에 서용가능한 안정적 (초기 또는 두 번째) ARV 요법은 두 가지 NRTI와 함께 다음 약물을 포함하였다:
- ABC/DTG/3TC를 제외한 INI (최초 또는 두 번째 CAR 요법 중 한 가지)
- NNRTI (최초 또는 두 번째 CAR 요법 중 한 가지)
- 부스터를 병용한 (boosted) PI (또는 아타자나비르 (atazanavir [ATV] 미병용) (초기 CAR 요법이거나 안전성/내약성으로 인해 한 가지의 과거 약물군 내 전환이 허용되는 경우이어야 함)
- 약물의 항레트로바이러스 특성을 근거로 HIV를 치료하는데 사용된 적이 있는 약물을 추가, 삭제 또는 전환하는 것은 변경이 되며 다음의 제한적인 예외사항이 있다:
- 과거에 ART 약물이나 부스터 약물의 제형을 변경한 것은, 자료에서 유사한 노출과 유효성이 뒷받침된다면 ART 요법의 변경으로 여겨지지 않으며, 변경은 반드시 최소한 스크리닝 3개월 전이었어야 한다.
- 과거 주산기에 NRTI를 진행 중인 HAART에 더하여 투여한 경

Figure 3 Proportion (95% CI) of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL by Visit (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E Population)



Data Source: Figure 2.13.
Note: BSL= Baseline.
Note: Q4W IM=CAB + RPV; Current ART=CAR.

Table 15 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

	Analysis Strata	Treatment	N	Number of HIV-1 RNA≥50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Sex at birth	Female	CAB + RPV	99	2/ 99 (2.0)	2.0 (-1.7, 7.1)
		CAR	104	0/104	
	Male	CAB + RPV	209	3/209 (1.4)	0.0 (-3.0, 2.9)
		CAR	204	3/204 (1.5)	
	p-value for~test of homogeneity[b]	0.321			
Baseline third agent class	PI	CAB + RPV	51	1/ 51 (2.0)	2.0 (-5.0, 10.6)
		CAR	54	0/ 54	
	INI	CAB + RPV	102	0/102	-2.0 (-7.1, 1.8)
		CAR	99	2/ 99 (2.0)	
	NNRTI	CAB + RPV	155	4/155 (2.6)	1.9 (-1.3, 5.9)
		CAR	155	1/155 (0.6)	
	p-value for~test of homogeneity[b]	0.177			

Data Source: Table 2.39
Note: PI = Protease Inhibitors, INI = Integrase Inhibitors, NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.
a. Difference: Proportion on CAB + RPV - Proportion on CAR. 95% CIs were calculated using an unconditional exact method with two inverted one-sided tests based on the score statistic.
b. One-sided p-value from weighted least squares chi-squared statistic. A p-value <0.10 was used to indicate statistically significant evidence of heterogeneity in the difference in proportions across levels of each analysis strata.
Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM.

Table 16 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA >/=50 c/mL at Week 48 by Select Subgroup (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis - (ITT-E Population)

	Analysis Strata	Treatment	N	Number of HIV-1 RNA≥50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Age (years)	<35	CAB + RPV	80	0/80	-1.3 (-6.9, 3.6)
		CAR	80	1/80 (1.3)	
	35 to <50	CAB + RPV	162	4/162 (2.5)	1.7 (-2.0, 5.6)
		CAR	132	1/132 (0.8)	
	≥50	CAB + RPV	66	1/66 (1.5)	0.5 (-4.6, 7.4)
		CAR	96	1/96 (1.0)	
Race	White	CAB + RPV	214	3/214 (1.4)	0.4 (-2.2, 3.2)
		CAR	207	2/207 (1.0)	
	Non-White	CAB + RPV	94	2/94 (2.1)	1.1 (-3.6, 6.7)
		CAR	101	1/101 (1.0)	
	Black/African American	CAB + RPV	62	2/62 (3.2)	1.9 (-4.3, 10.0)
		CAR	77	1/77 (1.3)	
	Non-Black/African American	CAB + RPV	246	3/246 (1.2)	0.4 (-2.0, 2.8)
		CAR	231	2/231 (0.9)	
Baseline CD4+ cell count (cells/mm³)	<350	CAB + RPV	23	0/ 23	-3.7 (-19.0, 11.4)
		CAR	27	1/27 (3.7)	
	350 to <500	CAB + RPV	56	2/56 (3.6)	3.6 (-2.9, 12.4)
		CAR	57	0/57	
	≥500	CAB + RPV	229	3/229 (1.3)	0.4 (-2.1, 3.1)
		CAR	224	2/224 (0.9)	

* 48주 분석 이후 시험대상자 대부분 207966 (ATLAS-2M)연구에서 LA 치료 지속하였고, CAB + RPV Q4W군 시험대상자 23명과 CAB + RPV Q4W 연장 전환 시험대상자 28명은 제96주까지 연구 지속, 이 시험에서 제96주 시점에 1개월 1회 CAB + RPV는 바이러스학적 억제를 계속해서 유지함

2차유효성평가

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

우는 ART 요법의 변경으로 간주되지 않았다.

- 동일한 약물의 투여일정을 1일 2회에서 1일 1회로 변경한 것은, 자료에서 유사한 노출과 유효성이 뒷받침된다면 ART 요법의 변경으로 간주되지 않았다.
- 스크리닝 12개월 전에 적어도 두 번의 HIV-1 RNA 측정값 <50 c/mL을 나타내었다는 증거가 기록된 경우: 한 번은 6~12개월 허용구간 이내, 한 번은 스크리닝 전 6개월 이내.
- 스크리닝 당시 HIV-1 RNA <50 c/mL

Table 17 Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA of 50 c/mL as cutoff) at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

Outcome	CAB + RPV (N=308)	CAR (N=308)
HIV-1 RNA <50 c/mL	285 (92.5)	294 (95.5)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL	5 (1.6)	3 (1.0)
Data in window not below threshold	1 (0.3)	1 (0.3)
Discontinued for lack of efficacy	3 (1.0)	2 (0.6)
Discontinued for other reason while not below threshold	1 (0.3)	0
Change in background therapy	0	0
No Virologic Data	18 (5.8)	11 (3.6)
Discontinued study due to AE or Death[a]	11 (3.6)	5 (1.6)
Discontinued study for other reasons[b]	7 (2.3)	6 (1.9)
On study but missing data in window	0	0

Data Source: Table 2.4.
a. One death occurred in the CAR group, which was not study drug related. Details are provided in Section 7.3.
b. Other reasons for discontinuation included pregnancy (n=5), lost to follow up (n=2), non-compliance with treatment (n=1), and withdrawal by subject due to frequency of visits (n=4) and relocation (n=1) (Data Source: Listing 4, Listing 11).
Note: In the Data Source tables and figures, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM.

• 48주에 HIV-1 RNA가 <50c/mL 미만인 환자 비율(비열등성 마진 -10%): 비열등성 입증

Table 18 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) – Snapshot Analysis – (ITT-E and PP Populations)

Treatment	N	Number of HIV-1 RNA <50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]	Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b]
ITT-E Population				
CAB + RPV	308	285/308 (93)	-2.9 (-6.7, 0.8)	-3.0 (-6.7, 0.7)
CAR	308	294/308 (95)		
PP Population				
CAB + RPV	294	276/294 (94)	-2.0 (-5.6, 1.6)	-2.0 (-5.6, 1.5)
CAR	292	280/292 (96)		

* 하위분석

Table 19 Treatment by Strata Tests of Homogeneity for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) - Snapshot Analysis – (ITT-E Population)

Analysis Strata		Treatment	N	Number of HIV-1 RNA<50 c/mL/ Total Assessed (%)	Difference in Proportion (95% CI)[a]
Sex at birth	Female	CAB + RPV	99	92/99 (93)	-1.3 (-9.0, 6.1)
		CAR	104	98/104 (94)	
	Male	CAB + RPV	209	193/209 (92)	-3.7 (-8.7, 0.9)
		CAR	204	196/204 (96)	
	p-value for test of homogeneity[b]	0.558			
Baseline third agent class	PI	CAB + RPV	51	47/51 (92)	-2.3 (-13.9, 8.6)
		CAR	54	51/54 (94)	
	INI	CAB + RPV	102	96/102 (94)	-1.8 (-8.9, 4.9)
		CAR	99	95/99 (96)	
	NNRTI	CAB + RPV	155	142/155 (92)	-3.9 (-10.0, 1.8)
		CAR	155	148/155 (95)	
	p-value for test of homogeneity[b]	0.881			

• 시험중단 관련 치료 또는 유효성: Kaplan-Meier 추정값이 높으면서 치료군간 유사함

Table 21 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Treatment Related Discontinuation = Failure – Maintenance Phase – (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=308)	CAR (N=308)
Number of Subjects		
Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or discontinuation due to treatment related reasons at or prior to Week 48[a]	13/308 (4%)	5/308 (2%)
Censored[b]	295/308 (96%)	303/308 (98%)
Proportion of Subjects Without Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or not discontinued due to treatment related reasons at or prior to Week 48		
Estimate	95.7%	98.3%
95% CI	(92.7%, 97.5%)	(96.1%, 99.3%)
Difference in Proportions[c]		
Estimate Difference	-2.7%	
95% CI[d]	(-5.4%, 0.1%)	

• 48주의 혈장 HIV-1 RNA가 상한치(200c/mL) 이상: 낮고 유사함

- 48주의 CAB + RPV군에서 93% (95% CI:

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				Table 22 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Efficacy Related Discontinuation = Failure – Maintenance Phase – (ITT-E Population)

	CAB + RPV (N=308)	CAR (N=308)
Number of Subjects		
Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or discontinuation due to efficacy related reasons at or prior to Week 48	3/308 (<1%)	4/308 (1%)
Censored[a]	305/308 (>99%)	304/308 (99%)
Proportion of Subjects Without Protocol Defined Confirmed Virologic Failure or not discontinued due to efficacy related reasons at or prior to Week 48		
Estimate	99.0%	98.7%
95% CI	(96.9%, 99.7%)	(96.5%, 99.5%)
Difference in Proportions[b]		
Estimate Difference	0.3%	
95% CI[c]	(-1.4%, 2.0%)	

90%, 96%), CAR군에서 96% (95% CI: 94%, 98%) 에서 HIV-1 RNA <200 c/mL

• 48주동안 바이러스학적 실패(HIV-1 RNA 200c/mL미만으로 억제 후 2 연속 200c/mL 이상 검출)

- CAB + RPV군 1.0% (3명), CAR군 1.3% (4명), 치료군간 차이 0.3% (-1.4%, 2.0%)

• 48주째 혈중 HIV-1 RNA(log 10c/mL)의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율의 임상적 차이는 없었음. 림포사이트 세포 수의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율을 분석하였을 때 CD4+/CD8+비의 평균 및 중앙값은 유사함.

• 48주 이후 질병의 진행: 두 군에서 각 8명(3%)의 대상자가 CDC 3단계로 진행하거나 사망하였음. CAB+RPV군에서 1명은 HIV 관련 상태로 인해 1단계에서 3단계로 진행하였고, CAR군에서 1명은 사망사례(메스암페타민 과량투여)로 CDC 3단계였음. 각 군의 나머지 대상자는 CD4+ cell count <200c/mL로 3단계로 진행됨.

<u>약동학 및 약동약력학</u>

• 4주간의 경구도입기가 완료된 후, 제4b주 CAB 농도는 CAB 30 mg을 1일 1회 경구투여한 경우와 일치하였다. 마찬가지로 제4b주 RPV 농도는 RPV 25 mg을 1일 1회 경구투여한 경우의 과거 자료와 일치하였다.

• CAB 및 RPV 농도의 기하평균은 제II상 시험에서 관찰된 것과 일치하였다. CAB LA의 정상상태는 제48주에 확인되었고, RPV LA의 정상상태는 44주에 확인되었다.

• CAB + RPV 치료 시 CVF를 경험한 시험대상자가 거의 없었고, CVF를 나타낸 시험대상자에서 관찰된 것과 유사한 CAB 및 RPV 농도를 나타내면서도 바이러스학적 성공을 나타낸 시험대상자의 비율이 높았다는 사실을 고려할 때, CAB 및 RPV 혈장농도와 바이러스학적 실패 발생 간

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				연관성을 확립하기는 어렵다. 다른 요인이 바이러스학적 실패의 발생과 연관되었을 수 있다. • CAB 또는 RPV 농도와 관심대상 안전성 소견 간에는 연관성이 확인되지 않았다. <u>안전성</u> • 안전성과 내약성은 **제48주** LSLV까지 평가하였고, 하나 이상의 SAE를 일으킨 시험대상자의 발생률은 낮으면서 치료군 간에 유사하였다 (**CAB + RPV 4%; CAR 5%**). CAB + RPV군에서 각각의 SAE는 한 명의 시험대상자에서 보고되었으므로 대표 용어별 SAE에서 식별가능한 양상은 나타나지 않았고, CAB + RPV과 연관된 것으로 간주된 SAE는 없었다. CAB + RPV군에서 3~4등급의 약물관련 AE를 나타낸 시험대상자 14명 중 **11명이 3등급 ISR**를 나타내었다. CAB + RPV에 대해 보고된 소수의 추가적인 약물관련 3~4등급 사례는 기관계 대분류에 걸쳐 다양하게 나타났고 임상적 우려가 있는 어떤 양상도 나타내지 않았다. • CAB + RPV군에서 CAR군에 비해 더 높은 비율의 시험대상자가 AE를 나타내었다. 군간 차이는 예측된 것처럼 **주로 CAB + RPV군에서의 ISR에 의한** 것이었다. CAB + RPV에 대해 보고된 약물관련 SAE는 없었다. • 중도탈락을 초래한 AE의 발생률에서 나타난 군 간 차이는 CAB + RPV군에서 나타난 ISR(4명, 1%)과 간염(4명)에 의한 것이었다. • 전체적으로, CAB + RPV에 대한 경구도입기는 우수한 내약성을 나타내었고 임상적 이상반응이나 실험실검사 이상치에서 어떤 양상도 관찰되지 않았으며 중도탈락한 시험대상자가 거의 없었다. • 간독성, 과민반응, 발진, QTc 연장, 신경정신 사례, 발작, 발작 유사사례, 체중증가, 횡문근융해, 췌장염, 크레아티닌에 대한 영향과 관련된 사례를 포함한 특별 관심대상 이상사례와 임신중의 안전성에 있어서는, CAB + RPV가 CAR에 비해 발생, 중증도 또는 임상적 우려를 증가시킨다는 증거가 없었다. • 유지기 동안 NCEP 공복상태 지질에서는 중성지방, 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				레스테롤 또는 총 콜레스테롤/HDL 비율에 있어 베이스라인 범주부터 베이스라인 이후 최대 범주까지의 변화에서 어느 치료군에서도 임상적으로 연관된 양상이 관찰되지 않았다. • CAB + RPV는 우수한 내약성을 나타내었고 이상사례로 인해 중단한 경우가 거의 없었다. CAB + RPV에 대한 이전의 제IIb상 시험인 시험 200056 및 시험 LAI116482에 비해 임상적으로 우려되는 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았다. <기타> <u>생체지표</u> • CAB + RPV는 BSAP, 오스테오칼신, P1NP, CTX를 포함한 골 생체지표에서 베이스라인 대비 감소와 연관되었다. 치료군과 베이스라인 제3약물군 간의 유의한 상호작용과 치료군과 ART 요법에 TDF이 함유되었는지 여부 간 유의한 상호작용도 CAB + RPV로 전환하는 것이 CAR를 지속하는 경우에 비해 골 교체의 감소와 연관되어 있음을 시사한다. <u>바이러스 유전형분석 및 표현형분석</u> • CVF는 드물게 나타난 바, CAB + RPV군 시험대상자 3명, CAR군 시험대상자 4명에서 나타났다. CAB + RPV군에서 나타난 3건의 CVF는 모두 바이러스학적 실패 시점에 치료 중 RPV 내성 돌연변이를 나타내었다. • CAB + RPV군에서 나타난 CVF 중 한 건에서는 N155H에서 INI 내성 돌연변이가 있었는데, 이 시험대상자에게는 랄테그라비르 사용 이력이 있었다. <u>전반적 건강결과</u> • HIVTSQs에 따를 때, CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 CAR로 치료한 시험대상자에 비해 모든 측정 방문에 걸쳐 HIV 요법에 대해 유의하게 큰 만족도가 보고되었다. • PIN에 따를 때, CAB + RPV로 치료한 시험대상자 대부분에서 자신의 첫 번째 주사 후 ISR 수용도가 높게 나타났고 모든 측정 방문에 걸쳐 시간에 따라 유의하게 개선되었다. • CAB + RPV로 치료한 대부분의 시험대상자가

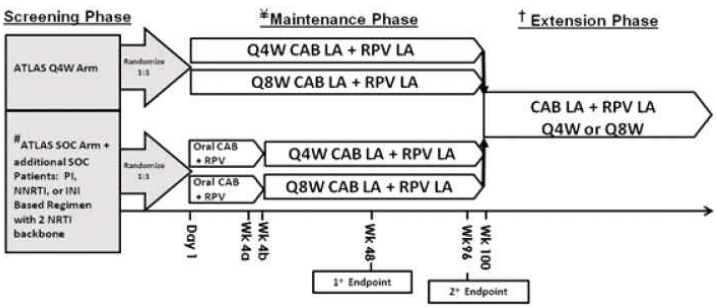
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				자신의 첫 번째 주사 후 “전혀” 또는 “약간” 고통스러웠다고 보고하였다. “ISR 수용도”와 마찬가지로 “ISR로 인한 고통”도 모든 측정 방문에 걸쳐 시간에 따라 개선되었다 (PIN을 사용하여 평가). ACCEPT에 따를 때, CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 CAR로 치료한 시험대상자에 비해 모든 측정 방문에 걸쳐 HAT-Qol의 “HIV 약물” 영역에서 유의한 개선이 있었고 전반적 치료수용도가 더 컸다. • 제48주에 반응자 중 97%가 매일 투여하는 경구요법보다 CAB + RPV을 자신이 선호하는 HIV 치료법으로 꼽았다. • “생활만족도”와 일반 건강상태는 두 치료군 모두에서 베이스라인에 높게 나타났고 높은 상태로 유지되었다.
§ pivotal 시험(ATLAS-2M, 207966) 2017.10.27.~2019.6.6.(ongoing)				
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인에서 지속성 카보테그라비르 + 지속성 릴피비린을 8주 또는 4주 단위로 투여했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 평가한 제IIIb상 무작위배정 다기관 평행군 비열등성 공개형 시험				
3 b상 (13개국)	최소한 시험 201586의 제52주를 완료한 시험대상자를 포함하여, 안정적인 ART에 대해 바이러스학적으로 억제된 (HIV-1 RNA <50 c/mL) HIV-1 감염자로 18세 이상의 남성과 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법을 사용하고 있음) (총 1045명) CAB + RPV Q8W(n=522) 또는 CAB +	CAB + RPV Q8W(n=522) 또는 CAB + RPV Q4W(n=523) **제1군:** 시험 201585의 CAR 군에 등록된 자를 포함하여, 현행 ART SOC 요법으로부터 무작위배정된 시험대상자 (최소한 제52주 방문을 완료한 후): - 경구용 CAB 30 mg + RPV 25 mg을 1일 1회 28일간 (±3일) 투여한 다음 CAB + RPV를 IM 주사 (제4b주에 IM CAB 600 mg + RPV LA 900 mg, 제8주에 IM CAB 400 mg + RPV	1차 유효성 (FDA) 스냅샷 (Snapshot) 알고리즘에 따라 혈장 HIV-1 RNA ≥200 copies/mL (c/mL)을 나타낸 시험대상자의 비율 2차 유효성 제24, 48, 96주에 FDA 스냅샷 알고리즘에 따라 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 (ITT-E 모집단), 제24, 48, 96주까지 시험계획서에 정의된 확진된 바이러스학적 실패 (CFV)를 나타낸 시험대상자의 비율,	1차유효성평가 • ITT-E 모집단에서 **CAB + RPV Q8W군 시험대상자의 1.7%와 CAB + RPV Q4W군 시험대상자의 1.0%**가 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL(스냅샷 알고리즘)의 일차 유효성 평가변수인 ‘바이러스학적 실패’에 부합했다. 4% 비열등성 한계에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 **[0.8(-0.6, 2.2)]**의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 4% 미만이었으며 이에 따라 CAB + RPV Q4W 대비 CAB + RPV Q8W의 비열등성이 입증되었다. **Table 16 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Algorithm** Treatment / N / Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%) / Difference in Proportion (95% CI)[a] / Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b] ITT-E Population Q8W 522 9 / 522 (1.7) 0.8 (-0.6; 2.2) 0.8 (-0.6, 2.2) Q4W 523 5 / 523 (1.0) PP Population Q8W 516 7 / 516 (1.4) 0.4 (-0.9, 1.7) 0.4 (-0.9, 1.7) Q4W 514 5 / 514 (1.0) • 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타낸 Q8W 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 과거 **CAB + RPV에 노출된 적이 없는 시험대상자 (1.5%)와 노출된 적이 있는 시험대상자 (2.1%)** 간에 유사하였다. Q4W 내에서는, **과거에 CAB + RPV로 치료한 시험대상자가 없었고, 과**

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>RPV Q4W(n=523)</td>
<td>600 mg, 이후에는 4주마다 투여), 또는
- 경구용 CAB 30 mg + RPV 25 mg을 1일 1회 28일간 (±3일) 투여한 다음 CAB + RPV를 IM 주사 (제4b주에 및 제8주에 IM CAB 600 mg + RPV 900 mg, 이후에는 8주마다 투여). 시험대상자는 CAB + RPV를 최소한 96주간 IM 주사하도록 하였다.
<u>제2군:</u> 시험 201585에서 현재 IM CAB mg + RPV Q4W를 투여 중인 시험대상자 (최소한 제52주 방문을 완료한 후):
- IM CAB 600 mg + RPV 900 mg Q8W을 최소한 100주간 투여, 또는
- IM CAB 400 mg + RPV 600 mg Q4W을 최소한 100주간 투여</td>
<td>제24, 48, 96주를 포함하여 시간에 따른 바이러스 부하량 및 CD4+ 세포수의 절대치와 베이스라인 대비 변화, 시간에 따른 AE 및 실험실검사 이상치의 발생률과 중증도, 치료중단 비율, 바이러스학적 실패 환자의 바이러스 내성, 약동학 변동성 결정인자 식별, 치료 선호도 및 삶의질, 치료만족도, 주사내약성, 치료 수용도 평가 등

<u>안전성</u>
노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등</td>
<td>거에 노출된 적 없는 시험대상자의 1.5%가 제48주에 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타내었다.
Table 18 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Randomization Strata (Maintenance Phase) - Snapshot Algorithm - (ITT-E Population)
<table>
<tr><th>Analysis Strata</th><th>Weeks</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA ≥50 c/mL/ Total Assessed (%)</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a]</th></tr>
<tr><td rowspan="6">Prior Exposure to CAB + RPV)</td><td rowspan="2">0</td><td>Q8W</td><td>327</td><td>5/ 327 (1.5)</td><td rowspan="2">0.0 (-2.2, 2.2)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>327</td><td>5/ 327 (1.5)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1-24</td><td>Q8W</td><td>69</td><td>3/ 69 (4.3)</td><td rowspan="2">4.3 (-1.3, 12.3)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>68</td><td>0 / 68</td></tr>
<tr><td rowspan="2">>24</td><td>Q8W</td><td>126</td><td>1/ 126 (0.8)</td><td rowspan="2">0.8 (-2.2, 4.4)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>128</td><td>0 / 128</td></tr>
<tr><td colspan="5">P-value for Test of Homogeneity[b]</td><td>0.346</td></tr>
</table>
• 다음의 하위군 내에서는 1차 평가변수 (제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 [스냅샷 알고리즘])에 대한 치료 차이가 층에 걸쳐 대체로 유사하였다: 인구통계학적 요인 (연령, 성별, 인종, BMI), 베이스라인에서의 질병관리센터 (CDC) 병기, 베이스라인 바이러스 부하량, 베이스라인 CD4+ 림프구수, 참가국.
Table 19 Summary of Analysis for Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 by Subgroup (Maintenance Phase) Snapshot Algorithm (ITT-E Population)
<table>
<tr><th></th><th></th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Number of HIV-1 RNA≥50 c/mL/ Total Assessed (%)</th><th>Difference in Proportion (95% CI)[a, b]</th></tr>
<tr><td rowspan="6">Age (years)</td><td rowspan="2"><35</td><td>Q8W</td><td>137</td><td>4/137 (2.9)</td><td rowspan="2">2.2 (-1.3, 6.7)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>145</td><td>1/145 (0.7)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">35 to <50</td><td>Q8W</td><td>242</td><td>3/242 (1.2)</td><td rowspan="2">0.4 (-1.9, 2.9)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>239</td><td>2/239 (0.8)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">≥50</td><td>Q8W</td><td>143</td><td>2/143 (1.4)</td><td rowspan="2">0.0 (-3.9, 3.7)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>139</td><td>2/139 (1.4)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Race</td><td rowspan="2">White</td><td>Q8W</td><td>370</td><td>5/370 (1.4)</td><td rowspan="2">0.1 (-1.8, 2.0)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>393</td><td>5/393 (1.3)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Non-White</td><td>Q8W</td><td>152</td><td>4/152 (2.6)</td><td rowspan="2">2.6 (-0.4, 6.6)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>130</td><td>0/130</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Black/African American</td><td>Q8W</td><td>101</td><td>4/101 (4.0)</td><td rowspan="2">4.0 (-0.4, 10.0)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>90</td><td>0/ 90</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Non-Black/African American</td><td>Q8W</td><td>421</td><td>5/421 (1.2)</td><td rowspan="2">0.0 (-1.6, 1.8)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>421</td><td>5/421 (1.2)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Sex at Birth</td><td rowspan="2">Female</td><td>Q8W</td><td>137</td><td>5/137 (3.6)</td><td rowspan="2">3.6 (0.7, 8.3)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>143</td><td>0/143</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Male</td><td>Q8W</td><td>385</td><td>4/385 (1.0)</td><td rowspan="2">-0.3 (-2.1, 1.5)</td></tr>
<tr><td>Q4W</td><td>380</td><td>5/380 (1.3)</td></tr>
</table>
스냅샷 바이러스학적 실패의 비율은 여성 (여성에서는 Q8W 5/137명 [3.6%] 및 Q4W 0/143명 [0%], 이에 비해 남성에서는 Q8W 4/385명 [1.0%] 및 Q4W 5/380명 [1.3%])과 BMI ≥30 kg/㎡인 시험대상자 (BMI ≥30 kg/㎡인 시험대상자에서는 Q8W 6/113명 [5.3%] 및 Q4W 2/98명 [2.0%]인데 비해 BMI <30 kg/㎡인 시험대상자에서는 Q8W 3/409명 [0.7%], Q4W 3/425명 [0.7%])에서 Q8W군에서 Q4W군에 비해 수치상으로 높았으나, 애드혹 이질성 검정 시 유의하지 않았다. 다변수 로지스틱 회귀 분석에서는 CAB+RPV에 대한 사전 노출이 없는 시험대상자의 경우, 스냅샷 HIV-1 RNA ≥50 c/mL와의 가장 강력한 연관성은 BMI로 제시되었다.</td>
</tr>
</table>

<시험방법>

Figure 2: Study 207966 Study Design Schematic



<선정기준>

• 본 시험에는 최소한 시험 201586의 제52주를 완료한 시험대상자를 포함하여, 안정적인 ART에 대해 바이러스학적으로 억제된

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
(HIV-1 RNA <50 c/mL) HIV-1 감염자가 모집되었다. • 18세 이상의 남성과 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법을 사용하고 있음)이 적격 대상자였다.				2차유효성평가 **Table 17 Summary of Study Outcomes (Plasma HIV-1 RNA 50 c/mL Threshold) at Week 48 (Maintenance Phase) Snapshot Algorithm (ITT-E Population)** Outcome / Q8W (N=522) n (%) / Q4W (N=523) n (%) HIV-1 RNA <50 c/mL: 492 (94.3) / 489 (93.5) HIV-1 RNA ≥50 c/mL: 9 (1.7) / 5 (1.0) Data in window not below threshold: 3 (0.6) / 2 (0.4) Discontinued for lack of efficacy: 6 (1.1) / 2 (0.4) Discontinued for other reason while not below threshold: 0 / 1 (0.2) Change in background therapy: 0 / 0 No virologic data: 21 (4.0) / 29 (5.5) Discontinued study due to AE or death[a]: 9 (1.7) / 13 (2.5) Discontinued study for other reasons[b]: 12 (2.3) / 16 (3.1) On study but missing data in window: 0 / 0 Data Source: Table 2.3. a. 2 deaths were reported: 1 in Maintenance Phase and another during Screening (subject did not receive study drug). a. Q8W: lost to follow up, 2 subjects; withdrawal by subject, 4 subjects; protocol deviation, 1 subject; Investigator decision, 4 subjects, lack of efficacy, 1 subject. Q4W: protocol specified withdrawal criteria met (pregnancy), 3 subjects; withdrawal by subject, 12 subjects; protocol deviation, 1 subject (Data Source: Listing 4, Listing 11). • 시험에서 **철회한** 시험대상자의 비율은 각 치료군이 유사했다**(CAB + RPV Q8W: 7%; CAB + RPV Q4W: 8%)**. 전체적으로, 가장 흔한 철회 사유는 시험대상자의 철회였다[27명의 시험대상자: Q8W 시험대상자 6명(1%); Q4W 시험대상자 21명(4%)]. • 2차 유효성 평가변수인 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 두 치료군 간에 유사하였다. ITT-E 모집단에서는 두 치료군 모두에서 시험대상자 대부분이 억제된 상태를 유지하였다 **(HIV-1 RNA <50 c/mL: Q8W 94%; Q4W 93%).** **Table 20 Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 (Maintenance Phase)-Snapshot Algorithm** Treatment / N / Number of HIV-1 RNA <50 c/mL/ Total Assessed (%) / Difference in Proportion (95% CI)[a] / Adjusted Difference in Proportion (95% CI)[b] ITT-E Population Q8W: 522: 492 / 522 (94) — Q4W: 523: 489 / 523 (93) — 0.8 (-2.2, 3.7) — 0.8 (-2.1, 3.7) PP Population Q8W: 516: 491 / 516 (95) — Q4W: 514: 484 / 514 (94) — 1.0 (-1.8, 3.7) — 1.0 (-1.7, 3.7) • 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율을 과거 CAR + RPV에 대한 노출별로 층화하거나 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성을 대표하는 하위군별로 층화했을 때는, 하위군 간에서나 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 일어나지 않았다. 제48주까지 CFV (혈장 HIV-1 RNA가 과거 <200 c/m로 억제된 이후 2회 연속 ≥200 c/mL을 나타낸 경우)를 나타낸 시험대상자 (제48주 이후에도 투약한 시험대상자 포함)의 비율은 **Q8W군에서 1.5% (8명)이고 Q4W군에서는 <1% (2명)**이었다. • 본 시험에서 무작위배정된 시험대상자는 스크

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

리닝 당시 바이러스학적으로 억제되어 있어야 했다. 제48주까지 바이러스 부하량의 절대치 및 베이스라인 대비 변화에서 치료군 간에 임상적으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다.

• 두 치료군 모두에서 림프구 (CD4+ 및 CD8+) 수의 평균 및 중앙값은 시간에 따라 베이스라인으로부터 안정적으로 유지되었고, 하위군별로 분석했을 때는 치료군 간에 유사하였다.

• 제48주에 치료관련 중단 = 실패 (닌약)를 나타내지 않은 시험대상자 비율의 Kaplan-Meier 추정값은 Q8W군에서 96.9% (95% CI: 95.0, 98.1)이고, Q4W군에서 97.1% (95% CI: 95.2, 98.2)이었다. 유효성 관련 중단 = 실패 (ERDF)를 나타내지 않은 시험대상자 비율은 Q8W군에서 98.4% (95% CI: 96.9, 99.2)이고 Q4W군에서 99.6% (95% CI: 98.4, 99.9)이었다.

Table 23 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Treatment Related Discontinuation = Failure (ITT-E Population)

Outcome	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
Number of Subjects		
Confirmed virologic failure or discontinuation due to treatment related reasons (event) at or prior to Week 48[a,b]	16/522 (3.1)	15/523 (2.9)
Censored, without event and follow-up time greater than or equal to Week 48[b]	442/522 (84.7)	480/523 (91.8)
Censored, without event and follow-up time less than Week 48[b]	64/522 (12.3)	28/523 (5.4)
Proportion of subjects without confirmed virologic failure or discontinuation due to treatment related reasons at or prior to Week 48[b]		
Estimate	96.9	97.1
95% CI[c]	(95.0, 98.1)	(95.2, 98.2)
Difference in Proportions[d]		
Estimated Difference	-0.2	
95% CI	(-2.3, 1.9)	

Table 24 Summary of Kaplan-Meier Estimates of Proportion of Subjects Without Confirmed Virologic Failure at Week 48 - Efficacy Related Discontinuation = Failure (ITT-E Population)

Outcome	Q8W (N=522) n (%)	Q4W (N=523) n (%)
Number of Subjects		
Confirmed virologic failure or discontinuation due to lack of efficacy (event) at or prior to Week 48[a]	8/522 (1.5)	2/523 (0.4)
Censored, without event and follow-up time greater than or equal to Week 48[a]	442/522 (84.7)	480/523 (91.8)
Censored, without event and follow-up time less than Week 48[a]	72/522 (13.8)	41/523 (7.8)
Proportion of subjects without confirmed virologic failure or discontinuation due to lack of efficacy at or prior to Week 48[a]		
Estimate	98.4	99.6
95% CI[b]	(96.9, 99.2)	(98.4, 99.9)
Difference in Proportions[c]		
Estimated Difference	-1.2	
95% CI	(-2.4, 0.0)	

약동학 및 약동약력학

• CAB에 대한 정상상태는 과거 노출별 층화에 관계없이 제48주에 확인되었다. Q8W 투여 시, CAB의 투약전 농도는 과거 노출이 없던 시험대상자에서는 제8주부터 제48주까지 증가하였고 과거에 Q4W 요법에서 24주 넘게 노출된 적이 있는 시험대상자에서는 제1일부터 제48주까지 감소하였다.

• Q8W 투여 시, RPV의 투약전 농도는 과거 노

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				출이 없던 시험대상자에서는 제8주부터 제48주까지 증가하였고 과거에 Q4W 요법에서 24주 넘게 노출된 적이 있는 시험대상자에서는 제8주부터 제48주까지 감소하였다. <u>안전성</u> • 48주에 걸쳐, Q8W CAB LA + RPV LA 요법으로 전환한 시험대상자에서 실시한 본 무작위 배정 공개형 제III상 시험에서 얻은 안전성 자료는 바람직하면서 Q4W 요법과 Q8W 요법을 조사한 과거의 제II상 및 제III상 시험 내용과 일치한다. • Q8W군 시험대상자는 Q4W군 시험대상자와 유사한 비율로 AE를 나타내었다. Q4W군에서 보고된 흔한 이상사례 (≥5%의 빈도로 발생)의 빈도가 증가된 것은 Q4W 주사와 관련하여 임상 방문의 수가 증가된 점 때문이었을 가능성이 가장 높다. 두 치료군에서 **가장 흔하게 경험한 AE는 주사부위 반응**이었고, 이 중 주사부위 **통증**이 가장 흔하게 보고되었다. • 연관가능성이 있다고 보고된 SAE는 두 군에서 <1%의 빈도로 발생하였고 각각의 SAE 유형은 **한 번씩** 보고되었다. • 시험기간 동안 **2건의 사망**이 발생하였다: 1건의 사망은 스크리닝기 동안 발생하였고 (뇌동맥류로부터의 출혈), 다른 건은 **유지기 동안 Q8W군** 시험대상자에서 발생하였다. 후자 사망건은 시험대상자의 **시험약물을 마지막 투여 98일 후** 보고되었다. 사망원인은 **급성 췌장염의 합병증으로 인한 패혈증**이었다. 긴 잠복기와 이렇게 가능성있는 교란인자를 근거로 하여 의뢰자는 증거가 시험약물이 본 경우에서의 원인임을 뒷받침한다고 여기지 않았다. • 중도탈락을 초래한 AE의 비율은 낮았고 (2%) 치료군 간에 뚜렷한 AE 양상은 없었다. • 전체적으로 Q8W CAB LA + RPV LA 요법은 우수한 내약성을 나타내었다. **ISR는 대체로 경증이고 단시간 지속**되었으며, **빈도 및 종류 면에서 Q4W 주사와 유사하였고 중도탈락을 거의 초래하지 않았다 (1%).** • **발진 및 근육통** AE에 있어서는, Q8W 주사에서 Q4W 주사 보다 발생률, 중증도 또는 임상적

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				우려가 증가된다는 증거가 없었다. • QTc 연장, 발작, 발작 유사사례, 횡문근융해, 췌장염, 크레아티닌에 미치는 영향과 관련된 사례와 잠재적으로 연관된 **특별 관심대상 이상반응와 임신 중의 안전성에 대한 고찰에서는 어떠한 안전성 우려사항도 확인되지 않았다.** • CAB LA + RPV LA를 투여한 시험대상자에서 **DILI 증례는 보고되지 않았다.** • 두 치료군의 시험대상자가 시험과정 동안 **체중증가 중앙값 1.0 kg**을 나타내었다. • 신경정신 사례인 **우울증, 불안, 수면장애**는 각 치료군에서 **2~7%**로 발생하였고 중도탈락을 초래한 사례는 거의 없었다. • CAB + RPV에 대한 OLI는 우수한 내약성을 나타내었고, 임상적 이상사례나 실험실검사 이상치에 있어 새로운 양상이 관찰되지 않았으며, 중도탈락한 시험대상자가 거의 없었다. **OLI 동안 1건의 DILI** 가능증례가 보고되었다. • RPV의 **부분적 IV 투여**가 의심되는 **2건**의 증례가 **시험 중단**을 초래한 SAE와 연관되었다. • 유지기에서는 제48주까지 어느 치료군에서도 임상화학, 혈액학 또는 지질에서의 베이스라인 범주 대비 변화에 있어 임상적으로 연관된 양상이 관찰되지 않았다. <기타> <u>건강관련 결론</u> • 두 치료군 모두에서 모든 시험방문에 걸쳐 CAB + RPV 요법에 대해 높은 수준의 치료만족도가 관찰되었다. 과거 CAB + RPV에 노출된 적이 없는 시험대상자에서는 제24주와 제48주에 치료만족도에서 베이스라인 대비 유의한 증가가 보고되었는데, Q4W군에 비해 Q8W군을 유의하게 선호하였다. • 과거 CAB + RPV에 노출된 적이 있는 Q8W군에 무작위배정된 반응자 중에서는, Q8W에 대한 선호도 (94%)가 Q4W (3%) CAB + RPV 경구요법 (2%)에 비해 높았으며, 가장 흔한 사유는 자신의 일상생활에 통합하기 용이하다는 면에서의 투여빈도와 편리성이었다. • 두 치료군 모두에서 제8부터 제48주까지 시간에 따라 개선된 높은 비율의 ISR 수용도가 관찰

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				되었다. 바이러스학 결론 • 시험에서 CVF는 Q8W군 시험대상자 8명 (1.5%)과 Q4W군 시험대상자 2명 (0.4%)의 낮은 빈도로 나타났다. CVF 시험대상자에서 관찰된 바이러스 아형은 A 또는 A1 (n=4), B (n=4), 또는 C (n=2)이었다. • RPV 내성관련 돌연변이는 베이스라인 PBMC에서 CVF 시험대상자 5/10명과 SVF 시점에서의 7/10명에서 나타났다. • SVF 시점에서 RPV에 대한 in vitro 표현형 내성은 CVF 시험대상자 9/10명에서 발생하였다. • INSTI 내성관련 돌연변이는 베이스라인 PBMC에서 CVF 시험대상자 1/10명과 SVF 시점에서의 7/9명에서 존재하였다. • SVF 시점에서 CAB에 대한 in vitro 표현형 내성은 CVF 시험대상자 4/8명에서 발생하였다. INSTI 치환인 L74I는 베이스라인에서 시험대상자 5명과 SVF 시점에서의 시험대상자 4명에서 존재하였다. • CVF 시험대상자에서 돌루테그라비르나 빅테그라비르 내성은 관찰되지 않았다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 신청 용법용량 관련 근거자료

[1상연구: LAI115428 결과]

- 900mg IM 주사와 600mg IM 주사의 2회 주사 후 dosing interval의 끝 시점에서 Ctau값은 유사하였음
- 경구용 에듀란트정 25mg 1일 1회 투여 후 Ctau는 80ng/mL이었고, Cavg(24시간동안 평균 혈증농도)는 100ng/mL이었음. 두 용량 모두 dosing interval의 끝 시점에서 comparable한 노출 정도를 제공함.

Table 15 Summary of Plasma TMC278 PK Parameters Following Repeat IM Dose Administration [1]

Treatment	n	AUC(0-τ) (ng.h/mL)	CL/F (L/hr)	Cmax (ng/mL)	Cτ (ng/mL)	λ-z (1/day)	t1/2 (day)	tmax[2] (day)
Cohort 2								
200mg IM + TMC278 1200mg IM LD	9	52762 (51)	25.9[3] (50)	109 (53)	61.6 (64)	0.05[4]	13.9[4] (11)	6.00 (1.8-20.0)
200mg IM + TMC278 900mg IM	9	74420 (35)	12.1 (35)	168 (37)	79.1 (44)	0.02[5]	36.0[5] (21)	6.00 (2.0-13.0)
Cohort 3								
400mg IM + TMC278 1200mg IM LD	10	52703 (29)	22.3[6] (31)	108 (30)	64.0 (34)	ND	ND	6.00 (2.0-28.0)
400mg IM + TMC278 600mg IM	10	63656 (34)	9.43 (34)	126 (32)	78.9 (39)	0.02[6] (29)	41.9[6] (20)	9.50 (2.0-27.0)

Source Data: Table 3.6; ND = none determined
[1] geometric mean (CV%)
[2] median (range)
[3]n=7; [4]n=2; [5]n=5; [6]n=6

[3상연구 시뮬레이션 자료]

1) 핵심임상시험(201584 및 201585) 포함 통합분석 모델링 및 시뮬레이션 보고서

- 1개월요법 dosing senario 분석

① RPV PK 파라미터 요약

Table A2: Summary of RPV PK Parameters following Administration of the Proposed LA Regimen in HIV-infected Subjects

Drug	Dosing Phase	Dose Regimen	Plasma RPV PK Parameter		
			AUC_{0-tau} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{tau} (ng/mL)
RPV	Oral lead-in	25 mg PO once daily	2,227 (1,872, 2,649)	148 (128, 173)	78.8 (75.5, 82.2)
	Initial injection	900 mg IM initial dose	39,196 (37,893, 40,543)	139 (136, 142)	37.5 (36.3, 38.8)
	Monthly injection	600 mg IM monthly	65,603 (63,756, 67,503)	116 (113, 119)	82.2 (79.9, 84.6)

AUC_{0-tau}, area under the plasma concentration-time curve 4 weeks after IM dosing; C_{max}, maximum concentration; C_{tau}, RPV plasma concentration 4 weeks after IM dosing; HIV, human immunodeficiency virus; IM, intramuscular; PK, pharmacokinetic; PO, per os (oral); RPV, rilpivirine.
Oral lead-in PK parameter values represent steady state, monthly injection PK parameter values represent Week 48, and initial injection AUC_{0-tau} and C_{max} values reflect a combination of RPV long acting + oral dosing because the initial injection was administered on the same day as the last oral dose.
PK parameter values were based on individual post-hoc estimates from the final population PK model for subjects enrolled in the Phase 3 Studies FLAIR (201584) and ATLAS (201585); data are presented as geometric mean (95% confidence interval)
For oral RPV 25 mg once daily, C_{tau} values are observed data from Phase 3 Studies FLAIR (201584) and ATLAS (201585), and AUC_{0-tau} and C_{max} values are observed data from drug-drug interaction Study LAI116181.[19]

② 시뮬레이션

dosing window 7일이 허용되는 4주 요법(13 dose/년)과 1개월 요법(12 dose/년) 비교 시 투여 4주 후 릴피비린 Ctau≥17.3 ng/mL(initial IM RPV LA 900mg 투여 후 관찰된 혈중농도의 5th percentile값)임

5.6.2. Injection Window ± 7일, 치료기간 지연 시 시뮬레이션 자료

지연효과를 최소화 하기 위해서 주사 사이의 시간이 ≥2개월일 때, 900mg(3mL) RPV LA 용량을 제공해야함. 주사 사이의 시간이 2개월 미만인 경우 600mg(2mL)을 투여할 수 있음.

RPV 25mg 1일 1회 경구 대체요법은 4~8주동안 계획된 RPV 중단에 대해 허용됨. 그후, 주사 사이의 시간이 2개월 이상일 때, 900mg(3mL) RPV LA 용량을 제공해야함. 주사 사이의 시간이 2개월 미만인 경우 600mg(2mL)을 투여할 수 있음. 경구 대체요법을 시작하면, 경구 투여 후 정상상태에 도달할 때까지 RPV가 축적되어 RPV 혈중농도가 증가함.

2) 핵심임상시험(207966) 모델링 및 시뮬레이션 보고서

- 2개월요법 dosing senario 분석

5.7. 시뮬레이션

5.7.1. 8주 요법과 2개월 요법 비교

Q8W요법과 2개월 요법 간의 PK 프로파일 차이는 미미했으며, 피험자의 95% 이상이 첫 번째 IM 투여 후 Ctau >17.3ng/mL에 도달함

5.7.2. 특정 방문 시점에서 투여 지연

그림 20, 21, 22: 두 번째, 세 번째 및 네 번째 IM 투여 후 4주, 8주 및 12주 지연의 영향

표12: 두 번째, 세 번째, 네 번째 IM 투여 후 다양한 지연기간(1, 2, 3, 4, 6, 8, 12주)동안 12 및 17.3 ng/mL를 초과하는 Ctau를 보이는 대상자의 백분율

예상대로 RPV Ctau가 17.3 ng/mL 미만인 피험자 비율은 지연시간에 따라 증가하지만, 특성 주사 지연에 대한 비율은 두 번째 주사에 비해 세 번째, 네 번째 주사에서 더 낮았음. (즉, 투여 지연의 영향은 피험자가 이미 LA 치료를 받고 있는 동안 감소함)

투여 지연의 영향을 최소화하기 위해 다음의 권장사항이 제공됨

- 두 번째 Q8W 주사를 놓친 경우(경구요법 사용 여부와 관계없이), 첫 번째 주사 이후 경과 시간이 2개월 이하인 경우 Q8W 3mL(900mg)주사 투여 일정을 계속함. 첫 번째 주사 이후 시간이 2개월을 초과하는 경우 3mL(900mg)로 다시 투여를 시작한 다음, 다시 시작 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL(900mg) 주사 투여 일정을 지속함.
- 연속 Q8W 주사를 놓친 경우(3차 주사 이후 경구요법 사용 여부에 관계없이), 마지막 주사 이후 경과 시간이 3개월 이하인 경우 Q8W 3mL(900mg) 주사일정을 지속함. 마지막 주사 이후 시간이 3개월을 초과한 경우, 3 mL로 투여를 다시 시작한 다음 다시 시작한 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL(900mg) 주사일정을 지속함.

이 권장사항은 Ctau>17.3ng/mL(즉, 피험자의 >97.5%)를 달성하는 피험자의 백분율을 최대화하고 IM 주사를 다시 시작한 후 이 권장사항이 RPV Ctau에 미치는 영향은 표 13에 나와있음.

5.7.3. 예정된 투여일정 미준수로 인한 경구대체요법

25mg RPV 1일 1회 투여하는 경구대체요법은 최대 8주동안 계획된 RPV LA 치료 중단에 대해 허용됨(주사를 놓친 시점에서 시작됨). RPV LA 투여를 재개하기 위한 권장사항은 다음과 같음.

- 마지막 주사 이후 3개월 이하인 경우, 3mL로 투여를 다시 시작한 다음, 재개시 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL 주사투여일정을 지속함
- 마지막 주사 이후 3개월을 초과한 경우, 3mL로 다시 투여를 시작한 다음, 재개시 주사 후 1개월부터 Q8W 3mL 주사투여일정을 지속함

그림 24는 경구 대체요법 및 이후 RPV LA 재개의 영향을 보여줌. 그림 25는 네 번째 IM 투여시 4주 또는 8주의 경구 대체요법 및 주사 사이의 시간에 따라 권장되는 재개시 용량으로

네 번째 IM 투여에서 2주 또는 8주 지연 시 권장요법을 받은 경우 RPV PK 프로파일을 보여줌. 경구 대체요법을 시작하면, 경구 투여 후 정상상태에 도달할 때까지 RPV가 축적되어 RPV 혈중농도가 증가함.

6.6. 그 외 변경사항 및 제출자료

1) 본사 CCDS (v.13) 업데이트에 따라 지방이상증과 지방재분포에 관한 업데이트 (사용상의 주의사항 1. 경고 및 3. 이상반응)

<제출자료>

5. 안전성 개요

5.1. 지방 재분포 및 지방이상증

2014년 11월에, Janssen R&D는 'HIV 단백분해효소 억제제(다루나비르[Darunavir, DRV]) 또는 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI)(에트라비린[Etravirine, ETR]; 릴피비린[Rilpivirine, RPV])의 계열 효과로서 지방이상증'이라는 제목의 애드혹 보고서를 작성했다(Janssen R&D 2014). 문헌, 임상시험 데이터, 그리고 안전성 데이터베이스에 포함된 정보에 대한 이 검토에서 지방이상증은 RPV의 약물이상반응(ADR)에 해당하지 않는다는 결론이 내려졌다. 이 결론을 뒷받침하는 주요 요인에는 RPV에 대한 임상시험 또는 시판 후 경험 증거의 부족이 포함된다. 또한, 이용할 수 있는 문헌에서는 다원적 병인이 제시되며, 여기에서 HIV 감염, NRTI 함유 항레트로바이러스 요법, 그리고 예를 들어, 생활양식의 변화를 초래하는 건강 개선의 기저 영향 등 환자 관련 요인이 모두 주요한 기여 요인이다.

2014년 9월 2일 ~ 2021년 5월 31일 기간에, RPV에서 지방이상증 또는 지방 재분포와 관련하여 확인된 안전성 문제는 없었다. 2021년 4월 30일을 기준으로, 에듀란트 시판 후 노출은 368,957 인-년이다(Janssen R&D 2021). 지방이상증이 보고된 소수의 증례(n=11)만이 글로벌 의학 안전성(GMS) 글로벌 안전성 데이터베이스에서 확인되었으며, 여기에서는 RPV와 지방이상증 간의 관련성이 나타나지 않는다(Janssen R&D 2021).

최초 시판 허가 시점부터 RPV와 지방이상증의 관련성은 증거가 없는 상태로 유지되기 때문에, 에듀란트 핵심 허가사항의 경고 및 주의사항 섹션에서 '지방 재분포' 하위섹션이 삭제되었다. 또한, '성인 환자에 대한 임상시험의 이상반응' 섹션에서 '지방이상증' 하위섹션이 삭제되었다.

6. 유익성 및 위해성 결론

이 임상 개요 부록은 에듀란트 핵심 허가사항의 경고 및 주의사항 섹션과 이상반응 섹션에 대한 수정사항을 설명한다. 이 임상 개요 부록에 제시된 모든 정보를 고려하면, 에듀란트의 전체적인 위해성-유익성 평가는 현재 승인된 적응증에서 권장사항에 따라 사용했을 때 긍정적으로 유지된다.

2) 본사 CCDS (v.13) 업데이트에 따라 임부 및 가임기 여성에 대한 투여경험 근거로 관련 문구 삭제

<제출자료>

5. 안전성 개요

5.1. 가임 여성의 피임법

최근, 미국 약전 및 유럽연합 의약품 설명서가 피임법을 포함하는 임신 관련 허가사항 가이드라인에 따라 업데이트되었다(U.S. Department of Health and Human Services 2020, European Medicines Agency 2008). 해당 업데이트 시점에 종합적인 검토가 이루어졌으며 임신 중 경구 RPV 사용과 관련한 안전성 문제가 확인되지 않았다. 이러한 가이드라인에 따라, 업데이트된 해당 허가사항에는 피임 요구사항이 포함되지 않았다. 안전성 문제가 확인되지 않았기 때문에, 에듀란트 핵심 안전성 허가사항이 업데이트되고 있으며, 에듀란트 복용 시 가임 여성의 적절한 피임법 권장사항을 설명하는 섹션이 에듀란트 핵심 안전성 허가사항에서 삭제되었다.

5.1.1. 항레트로바이러스 임신 레지스트리

2021년 6월, 2021년 1월 31일까지 데이터가 검토된 최신 항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR) 중간 보고서(APR 2021)가 발행되었다. 경구 RPV 노출 관련 정상 출산에 대한 총 557건의 제1석달 노출 및 203건의 제2석달/제3석달 노출의 전향적 증례가 제시되었다. 제1석달 노출 후 8건(8/557, 1.4%[95% 신뢰 구간(CI): 0.6%, 2.8%])의 선천성 기형 증례가 보고되었고 제2석달/제3석달 노출 동안 3건(3/203, 1.5%[95% CI: 0.3%, 4.3%])의 선천성 기형 증례가 보고되었다. APR에서 주요 선천성 기형의 배경 비율과 비교했을 때 RPV의 선천성 기형의 전체적 위험성에서 차이가 나타나지 않았다. APR에서, 전체적인 선천성 기형 위험성의 최소 2배 증가를 감지하기 위해 경구 RPV에 대한 충분한 수의 제1석달 노출이 모니터링되었다. 2021년 1월 31일까지 그러한 증가는 감지되지 않았다.

5.1.2. HIV 치료 가이드라인

유럽 AIDS 임상학회(EACS) 가이드라인(EACS 2020)에는 ART-초치료 임신 여성의 항레트로바이러스 요법에 RPV가 포함되어 있으며, '제2석달 및 제3석달 동안 낮은 RPV 노출; 바이러스 수치의 더욱 빈번한 모니터링을 고려한다. RPV는 HIV-2에 대해서 활성이 없다'는 추가 가이드가 포함되어 있다. 이 추가 가이드는 각각 임신 및 분만 섹션 및 미생물학(시험관 내 항바이러스 활성) 섹션의 에듀란트 핵심 안전성 허가사항 문구에 이미 포함되어 있다.

릴피비린은 또한 '미국에서 HIV 감염이 있는 임신 여성의 항바이러스 약물 사용 권장사항 및 출산 전후 HIV 전파를 감소시키는 중재'에 다음과 같이 포함되어 있다(Clinical Info.HIV.gov 2021). 릴피비린은 치료 전 HIV RNA <100,000 copies/mL 및 CD4 T 림프구(CD4) 세포 수 >200 cells/mm^3인 비임신 성인에 대한 대안 요법의 일환으로 사용할 수 있다. 이 동일한 CD4 수 및 바이러스 수치 기준에 부합하는 ARV-초치료 임신 여성의 대안 제제로서 RPV가 권장되며, 임신 시 사용에 관한 충분한 데이터가 존재한다.

5.1.3. 문헌 검색

수태능, 선천성 이상, 수유, 모유수유 및 RPV 노출(출산 전 또는 출산 후)에서 RPV와 관련한 안전성 정보를 포함하는 초록을 검색하기 위해 과학 문헌에 대한 진행 중 검토가 수행되었다. 1건의 관련 기사가 아래에 논의된다.

ANRS-EPF 프랑스 출산 전후 코호트, 즉 2010년부터 2018년까지 임신 시 RPV 요법 중이었던 여성이 포함되었다(Frange 2020). RPV를 지속한 환자 대 일시 중지한 환자의 임신 결과를 비교했다. RPV 요법 중 임신 14주(WG) 전에 바이러스 억제(<50 copies/mL)가 문서화된 여성에서, RPV 지속 시험대상자 대 RPV 외 병용(RFC)으로 전환한 시험대상자의 임신 중 바이러스 반동(≥50 copies/mL) 가능성을 비교했다.
포함된 247명의 여성 중에서, 88.7%가 임신 시작 시 바이러스 억제가 있었다. 전체적으로, 184명의 여성(74.5%)이 RFC(대부분 PI/리토나비르[ritonavir] 기반 요법)로 전환했으며 임신 연령 중앙값은 8.0 WG였다. 분만과 가장 인접한 시점의 혈장 HIV-1 RNA는 95.6%의 여성에서 <50 copies/mL이었다. 14 WG 전에 바이러스 억제가 문서화된 69명의 여성 중에서, 바이러스 반동의 위험성은 RFC 전환 여성이 RPV 지속 여성에 비해 더 높았다(20.0% 대 0.0%, P = 0.046). 분만의 결과는 두 군이 유사했다(전체적으로 선천성 기형, 3.8/100 정상 출산; 임신 손실, 2.0%; 조기 분만, 10.6%). HIV 전파는 발생하지 않았다.
ANRS-EPF 프랑스 출산 전후 코호트 데이터는 바이러스학적 억제 상태로 임신을 시작한 여성에서, RPV를 지속하는 것이 요법을 변경하는 것에 비해 더 우수한 바이러스학적 결과와 관련성이 있다는 것을 보여준다. 이상 임신 결과의 위험성 증가는 관찰되지 않았다.
문헌에서 기형 발생의 실마리정보는 확인되지 않았다.

5.1.4. 결론

임신 중 경구 RPV 사용과 관련한 안전성 실마리정보는 확인되지 않았다. 따라서, 현재 허가사항 관례에 따라, RPV는 임신 중에 복용할 수 있으며 경구 RPV 복용 시 가임 여성에게 적절한 피임법을 권장할 필요가 없다. 그러므로 가임 여성의 피임법 사용과 관련한 구체적인 권장사항이 에듀란트 핵심 안전성 허가사항 문구에서 삭제되었으며, 임신 중 사용에 관한 위해성-유익성 설명이 수정되었다.

6. 유익성 및 위해성 결론

이 임상 개요 부록은 에듀란트 핵심 안전성 허가사항 문구의 임신, 모유수유 및 수태능 섹션에 이루어진 수정사항을 설명한다. 이 임상 개요 부록에 제시된 모든 정보를 고려하면, 에듀란트의 전체적인 위해성-유익성 평가는 현재 승인된 적응증에서 권장사항에 따라 사용했을 때 긍정적으로 유지된다.

<The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report(2021.6. issued)>

Data Summary

During the last report period, 266 new prospective enrollments were received bringing the total number of enrolled women to 24,876.

Primary Registry Analysis (Prospective Reports): In review of the data through 31 January 2021, among the 21,861 prospective Registry reports with outcomes, the prevalence of birth defects per 100 live births among women with a first trimester exposure to any of the antiretroviral therapies included in the Registry is 2.8 (95% confidence interval (CI): 2.5 - 3.2, i.e., 310 outcomes with defects of 10,950 live births (Table 7). The prevalence of defects is not significantly different from the prevalence of defects among women with an initial exposure during the second and/or third trimester (2.9 per 100 live births) (prevalence ratio: 0.99, 95% CI: 0.84, 1.16).

Measured against 20,686 live births with exposure at any time during pregnancy, there were 590 outcomes with birth defects identified, a prevalence of 2.9 birth defects per 100 live births (95% CI: 2.6 - 3.1). This proportion is not significantly different than those reported in the Registry's two population based comparators, the CDC's birth defects surveillance system (MACDP) (3, 4, 5, 6) (2.72 per 100 live births) and the Texas Birth Defects Registry (TBDR) (7) (4.17 per 100 live births). No increases in risk of specific defects have been detected to date when compared with observed MACDP or TBDR rates or with rates among those with earliest exposure in the second or third trimester. In analyzing individual drugs with sufficient data to warrant a separate analysis, with the exception of didanosine and nelfinavir, no increases of concern in risk have been detected. For didanosine and nelfinavir, there is a modest but statistically significant increase in overall rates of defects when compared with the MACDP though not the TBDR. The clinical relevance of these statistical findings is unclear. These defects are listed in Appendix C. Having reached the threshold of 200 first trimester exposed cases, the prevalence of birth defects for tenofovir alafenamide (TAF) was initially statistically significantly higher than the MACDP. However, as the number of cases with TAF exposure increased, the prevalence 4.18% (95% CI: 2.64 - 6.27) is no longer statistically significantly different from either MACDP (2.72%; 95% CI: 2.68 - 2.76) or TBDR (4.17%; 95% CI: 4.15 - 4.19). A detailed review of cases did not identify a pattern of birth defects for didanosine, nelfinavir, or TAF. The Registry will continue to monitor these drugs for any signal or pattern of birth defects.

For cobicistat, darunavir, didanosine, dolutegravir, elvitegravir, indinavir, raltegravir, rilpivirine, stavudine, telbivudine, and tenofovir alafenamide, sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored to detect at least a two-fold increase in risk of overall birth defects. No such increases have been detected to date. For abacavir, atazanavir, efavirenz, emtricitabine, lamivudine, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, tenofovir disoproxil fumarate, and zidovudine sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored to detect at least a 1.5-fold increase in risk of overall birth defects and a 2-fold increase in risk of birth defects in the more common classes, cardiovascular and genitourinary systems. No such increases have been detected to date. (See table below for number of defects and prevalence per 100 live births for first trimester exposures to all drugs with sufficient data to warrant separate analysis. See Appendix A for additional data.) There are insufficient data to make similar comparisons for other drugs or specific subgroups of defects. Detailed monitoring of first trimester exposures to efavirenz for anomalies including central nervous system defects did not reveal a pattern as summarized on page 24.

Rilpivirine (EDURANT®, REKAMBYS ®, CABENUVA®, RPV)

EDURANT® (Rilpivirine), in combination with other antiretroviral agents, is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-naïve patients 12 years of age and older and weighing at least 35 kg with plasma HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL at the start of therapy.

The following points should be considered when initiating therapy with EDURANT®:

- More EDURANT®-treated subjects with HIV-1 RNA greater than 100,000 copies/mL at the start of therapy experienced virologic failure (HIV-1 RNA ≥50 copies/mL) compared to EDURANT®-treated subjects with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL
- Regardless of HIV-1 RNA at the start of therapy, more EDURANT®-treated subjects with CD4+ cell count less than 200 cells/mm3 experienced virologic failure compared to EDURANT®-treated subjects with CD4+ cell count greater than or equal to 200 cells/mm3
- The observed virologic failure rate in EDURANT®-treated subjects conferred a higher rate of treatment resistance to a background drug and cross-resistance to the NNRTI class compared to efavirenz
    - More subjects treated with EDURANT® developed tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine/emtricitabine-associated resistance compared to efavirenz.
- The safety and effectiveness of EDURANT® in pediatric patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg have not been established.
-

Pregnancy:

Studies in animals with rilpivirine have shown no evidence of relevant embryonic or fetal toxicity or an effect on reproductive function. In offspring from rats and rabbits treated with rilpivirine during pregnancy and lactation, there were no toxicologically significant effects on developmental endpoints. The exposures at the embryo-fetal No Observed Adverse Effects Levels (NOAELs) in rats and rabbits were respectively 15 and 70 times higher than the exposure in humans at the recommended dose of 25 mg once daily. No dosage adjustment is required for pregnant patients who are already on a stable EDURANT regimen prior to pregnancy and who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL). Lower exposures of rilpivirine were observed during pregnancy, therefore viral load should be monitored closely.

The Antiretroviral Pregnancy Registry showed no difference in the overall risk of birth defects for rilpivirine compared with the background rate for major birth defects. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed following oral administration of rilpivirine.

Nursing Mothers: The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV. Studies in lactating rats and their offspring indicate that rilpivirine was present in rat milk. It is not known whether rilpivirine is secreted in human milk. Because of the potential for HIV transmission (in HIV-negative infants), developing viral resistance (in HIV-positive infants), and the potential for adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving EDURANT®.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients less than 12 years of age or weighing less than 35 kg has not been established.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:
Carcinogenesis and Mutagenesis
Rilpivirine was evaluated for carcinogenic potential in mice and rats. In rats, there were no drug related neoplasms at exposures 3 times those observed in humans at the recommended daily dose of 25 mg. In mice, rilpivirine was positive for hepatocellular neoplasms in both males and females. The observed hepatocellular findings in mice may be rodent-specific. At the lowest tested doses in the mouse carcinogenicity study, the systemic exposure (based on AUC) to rilpivirine was 21-times that observed in humans at the recommended dose (25 mg q.d.).

Rilpivirine was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the in vivo rodent micronucleus assay.

Impairment of Fertility
In rat fertility and early embryonic development studies with rilpivirine, there were no effects on fertility were observed with rilpivirine exposures (AUC) greater than 36 times (male) and 40 times (female) higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of 25 mg.

Patient Counseling Information
Before taking EDURANT®, tell your doctor if you are:

- Pregnant or planning to become pregnant. It is not known if EDURANT® will harm your unborn baby. **Pregnancy Registry**: There is a pregnancy registry for women who take antiviral medicines during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk to your doctor about how you can take part in this registry. Tell your healthcare provider if you become pregnant during treatment with EDURANT.
- It is not known if EDURANT® can be passed to your baby in your breast milk and whether it could harm your baby. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby.

(Last reviewed May 2021)

3) 이상약물반응 관련

<제출자료>

5. 안전성 개요

5.1. 치료 후 발생 임상 실험실 이상과 관련한 이상반응 문구의 업데이트

현재 에듀란트 제품 정보에서는 에듀란트로 치료받은 환자에서 약물이상반응(ADR)으로 관찰되어 선택된 일부 치료 후 발생 임상 실험실 이상(3등급 또는 4등급)이 부정확하게 확인된다.

성인 환자에 대한 중추적 임상시험에서 관찰된 실험실 이상

Table 1에 제시된 바와 같이, 제3상 중추적 시험 ECHO 및 THRIVE에서 96주까지 혈액학적

이상(헤모글로빈 감소, 백혈구 수 감소 및 혈소판 수 감소) 및 생화학 이상(크레아티닌 증가, 아스파라진산 아미노전이효소[AST] 증가, 알라닌 아미노전이효소[ALT] 증가, 빌리루빈 증가, 췌장 아밀라제 증가, 리파제 증가, 총 콜레스테롤 증가, LDL 콜레스테롤 증가 및 트리글리세라이드 증가)의 수는 적었고 두 치료군에서 유사했다. 이러한 실험실 이상은 시험자로부터 이상사례(AE)로 보고되지 않았으며 이들 사례는 통합 분석 판정 프로세스를 통해 약물이상반응[a](ADR)으로 평가되지 않았다. ADR로 확인된 유일한 실험실 관련 AE는 그룹 용어 '아미노전이효소 증가'에 그룹화된 모든 기본용어였다(Table 2). 이를 고려했을 때, 이들 실험실 이상은 "선택된 치료 후 발생 임상 실험실 이상(3등급 또는 4등급)"으로 올바르게 언급되지만, 이를 ADR로 간주해서는 안 된다. 따라서, 이들 실험실 이상을 지칭하는 'ADR로 간주된다'는 용어는 해당하는 경우 삭제된다.

Table 1: Selected Treatment Emergent Laboratory Abnormalities (Grade 3 or Grade 4) Observed in Antiretroviral Treatment-naïve HIV-1 Infected Adult Patients

Laboratory parameter abnormality, %	DAIDS toxicity range	Pooled data from the week 96 analysis of the Phase III ECHO and THRIVE trials	
		EDURANT + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
HEMATOLOGY			
Decreased hemoglobin	< 4.5 mmol/L < 7.4 g/dL	0.1%	0.6%
Decreased platelet count	< 49999/mm^3 < 49999 x 10^9/L	0.1%	0.3%
Decreased white blood cell count	< 1499/mm^3 < 1.499 giga/L	1.2%	1.0%
BIOCHEMISTRY			
Increased creatinine	> 1.8 x ULN	0.1%	0.1%
Increased AST	> 5.0 x ULN	2.3%	3.3%
Increased ALT	> 5.0 x ULN	1.6%	3.7%
Increased bilirubin	> 2.5 x ULN	0.7%	0.3%
Increased pancreatic amylase	> 2 x ULN	3.8%	4.8%
Increased lipase	> 3 x ULN	0.9%	1.6%
Increased total cholesterol (fasted)*	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	0.1%	3.3%
Increased LDL cholesterol (fasted)*	≥ 4.91 mmol/L ≥ 191 mg/dL	1.5%	5.3%
Increased triglycerides (fasted)*	≥ 8.49 mmol/L ≥ 751 mg/dL	0.6%	3.3%

BR=background regimen; ULN=upper limit of normal N=number of subjects per treatment group

* $p \leq 0.001$ according to Fisher's Exact test (difference in grade 3 plus 4 abnormalities between the two treatment groups).

Note: Percentages were calculated for the number of subjects with results for the analyte.

Table 2: Adverse Drug Reactions Related to Laboratory Abnormalities (Phase III Week 96 Pooled Analysis)

System Organ Class ADR grouped term, n (%)	C209		C215		Pooled	
	TMC278 N = 346	Control N = 344	TMC278 N = 340	Control N = 338	TMC278 N = 686	Control N = 682
Investigations	**12 (3.5)**	**20 (5.8)**	**16 (4.7)**	**17 (5.0)**	**28 (4.1)**	**37 (5.4)**
Transaminases increased[a]	12 (3.5)	20 (5.8)	16 (4.7)	17 (5.0)	28 (4.1)	37 (5.4)

ADR = adverse drug reaction; N = number of subjects per treatment group; n = number of subjects with ADR(s). a Grouped term 'transaminases increased' includes preferred terms 'AST increased', 'ALT increased', 'liver function test abnormal', 'transaminases increased', 'ALT abnormal', 'hepatic enzyme increased' and 'hypertransaminasemia'.

에듀란트 시판 후 경험

2021년 4월 30일을 기준으로, 에듀란트의 추정 누적 시판 후 노출은 368,957 인-년이었다(Janssen Research & Development 2021, Janssen Research & Development, LLC 2021). 신청인은 Janssen 글로벌 안전성 데이터베이스(2021년 5월 19일까지 누적적으로)에서 에듀란트 제품 정보에 현재 포함된 것과 같은 지질 이상, 혈액학적 이상, 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증, 리파제 증가, 췌장 아밀라제 증가를 포함하는 실험실 이상 관련 기본용어를 검토했다. 검색 용어는 규제 활동을 위한 의학 사전(MedDRA 버전 24.0) 기본용어를 나타낸다. 검색을 통해, 아래 Table 3에 제시된 바와 같이 이들 실험실 용어와 관련된 극소수의 자발적 증례 보고서가 반환되었다.

Table 3: Post-Marketing Spontaneous Reports for Events of Interest (Global safety database, Cumulative to 19 May 2021)

Preferred Term	Spontaneous Cases	Serious/Non-serious
Blood Cholesterol Increased	0	NA
LDL/HDL ratio increased	0	NA
Blood triglycerides increased	2	Non-serious
Haemoglobin decreased	0	NA
Decreased platelet count	0	NA
White blood cell count decreased	1	Serious, from literature[a]
Blood bilirubin increased	2	Non-serious
Hyperbilirubinaemia	1	Serious, from literature[b]
Lipase increased	1	Serious
Amylase increased	0	NA

[a]Yoshimura Y. Results of the Use of Rilpivirine in Our Hospital (24 weeks): The Journal of AIDS

Research.
Vol 15(4) 2013.

[b]Kim MJ, Kim S, Chang H et al. Comparison of Antiretroviral Regimens: Adverse Effects and Tolerability Failure that Cause Regimen Switching. Infec Chemother. 2015; 47(4): 231-238.

Note: Preferred term 'Amylase increased' has been used as 'increased pancreatic amylase' is not a preferred term in MedDRA.

요약

에듀란트 임상 개발 프로그램에서 혈액학적 및 생화학 실험실 이상과 관련된 안전성 실마리정보가 없었기 때문에, Janssen은 경구 RPV의 임상시험에서 관찰되어 선택된 치료 후 발생 임상 실험실 이상이 ADR로 간주되지 않는다는 것을 반영하도록 에듀란트 제품 정보의 해당 섹션을 업데이트했다.

6. 유익성 및 위해성 결론

이 임상 개요 부록은 선택된 치료 후 발생 임상 실험실 이상이 ADR로 간주되지 않는다는 사실을 설명한다. 그에 따라 에듀란트 제품 정보가 업데이트되었다. 이 임상 개요 부록에 제시된 대로 현재 이용할 수 있는 모든 정보를 고려하면, 에듀란트의 전체적인 위해성-유익성 평가는 현재 승인된 적응증에서 권장사항에 따라 사용했을 때 긍정적으로 유지된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

1) 지방이상증과 지방재분포에 관한 업데이트

문헌, 임상시험자료 및 시판 후 안전성 자료에서 릴피비린과 관련된 지방이상증에 관한 안전성 문제는 없었고, 이미 유럽 허가사항에서 삭제된 내용이므로 관련 문구 삭제는 인정 가능함.

2) 임부 및 가임기 여성에 대한 사용상의 주의사항 삭제

임신 중 사용에 대한 안전성 문제가 보고되지 않았으며, 근거자료에 따라 신청사항이 적절히 작성된 것으로 사료됨

3) 이상약물반응 관련

제출된 자료는 연장 임상시험에서 얻어진 안전성 정보 및 시판후 안전성정보에서 임상검사결과 이상반응 중 아미노전이효소 증가만 ADR이고 다른 혈액학적 이상(헤모글로빈/백혈구/혈소판 감소, 크레아티닌 증가, 빌리루빈 증가, 췌장 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 총 CHO 증가, LDL 및 트리글리세라이드 증가)이 ADR이 아니었음. pivotal 임상시험 및 시판 후 노출경험에 대한 자료에서 혈액학적 및 생화학 실험실 이상과 관련된 안전성 실마리 정보가 없었기 때문에 "이상약물반응으로 생각되는" 문구 삭제는 타당함.

4) 그 외 약물상호작용 관련 정보 추가는 인정 가능함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

Edurant

- 미국 FDA : 2011.5.20. 허가 (last updated : 2022.3.29.)
- 유럽 EMA : 2011.11.28. 허가 (last updated : 2021.8.10.)

Lekambys

- 유럽 EMA : 2020.12.17. 허가 (last updated : 2022.1.13.)

Cabenuva extende release injectable suspension(Cabotegravir/ rilpivirine)

- 미국 FDA : 2021.1.21. 허가 (last updated : 2022.3.29.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사 의약품: ㈜한국얀센, 레캄비스주사(릴피비린) (2022.2.3. 자료제출의약품 허가)