의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025. 4. 1.</td><td>접수번호</td><td>20250054968, 20250055461</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">길리어드사이언스코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">선렌카정(레나카파비르나트륨), 선렌카주(레나카파비르나트륨)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">레나카파비르나트륨(해당없음)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">(선렌카정) 이 약 1정(1560 mg) 중, 레나카파비르나트륨 306.8 mg (레나카파비르로서 300 mg)
(선렌카주) 이 약 1 mL 중, 레나카파비르나트륨 315.4 mg (레나카파비르로서 309 mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.4.7.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽(2022.8.17.), 미국(2022.12.22.), 일본(2023.8.31.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이근아 사무관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 정아영 심사원, 홍지희 주무관, 엄소영 주무관, 임 숙 연구관, 박재현 과장
(기시) 조은이 심사관, 박송희 연구관, 박재현 과장
(RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP 담당자</td><td>이현우 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

기존 항레트로바이러스요법 실패로 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없는 다제내성 HIV-1 감염성인 환자에서 다른 항레트로바이러스제와 병용요법

○ 용법·용량

이 약의 치료는 HIV-1 감염 관리에 경험이 있는 의사가 처방해야 한다. 의료전문가는 이 약의 치료 시작 전에 6개월마다 투여하는 주사요법 일정에 동의한 환자에게 투여한다. 바이러스 억제 상태를 유지하고 투약 누락으로 인한 바이러스 반등 및 내성 발생의 위험을 줄이기 위하여 투약 방문일정 준수와 병용요법의 중요성에 대해 환자에게 알려야 한다.

1. 권장 용량

이 약은 표 1과 표 2의 두 가지 용법용량 중 하나를 선택하여 투여를 시작하고, 유지용량은 개시 요법과 관계없이 6개월마다 피하 주사로 투여한다. 의료전문가는 환자에게 적합한 개시 요법을 결정해야 한다.

표 1. 이 약의 투여 개시 및 유지를 위한 권장 용법용량 1

투여 일정	투여 용량
개시 단계	
제1일	피하 주사 927mg(2 x 1.5mL 주사) 경구 600mg(2 x 300mg 정제)
제2일	경구 600mg(2 x 300mg 정제)
유지 단계	
매 6개월 (26±2주마다)[a]	피하 주사 927mg(2 x 1.5mL 주사)

a. 마지막 주사일 기준.

표 2. 이 약의 투여 개시 및 유지를 위한 권장 용법용량 2

투여 일정	투여 용량
개시 단계	
제1일	경구 600mg(2 x 300mg 정제)
제2일	경구 600mg(2 x 300mg 정제)
제8일	경구 300mg(1 x 300mg 정제)
제15일	피하 주사 927mg(2 x 1.5mL 주사)
유지 단계	
매 6개월 (26±2주마다)[a]	피하 주사 927mg(2 x 1.5mL 주사)

a. 마지막 주사일 기준.

2. 투여 방법

정제는 식사와 관계없이 경구로 복용하며, 씹거나 부수거나 분할해서는 안 된다.

주사제는 의료전문가에 의해 피하 주사로 투여한다. 매 투여 시 복부의 서로 다른 부위에 1회씩 총 2번 투여해야 한다. 심각한 주사 부위 반응의 위험이 있으므로 피내 주사해서는 안 된다.

3. 투여가 누락되거나 지연된 경우

1) 주사 투여 일정의 사전 계획된 누락

유지기 동안 예정된 6개월 주기의 주사 투여 방문일의 2주 이상 지연이 사전 계획된 경우, 주사가 재개될 때까지 최대 6개월 동안 이 약의 300mg 정제를 매주 투여할 수 있다. 주사일정 누락이 계획된 경우의 유지 권장 용법용량은 표 3과 같다.

표 3. 주사 투여 일정의 사전 계획된 누락 시 권장 경구 투여 용법용량

투여 시기	투여 용법용량
마지막 주사 후 26주 - 28주	매 7일마다 300mg씩 1회 경구 투여, 최대 6개월 투여 마지막 경구 투여 후 7일 이내 주사 투여 재개

2) 주사 투여 일정의 계획되지 않은 누락

예정된 주사 방문을 놓친 경우 치료 재개가 적절한지 확인하기 위하여 이 약의 내성 검사를 고려하는 등 임상적으로 재평가해야 한다. 의도치 않은 주사 누락으로 인해 마지막 주사 후 28주 이상 경과하고 정제를 복용하지 않은 경우의 권장 용법용량은 표4와 같다.

표 4. 주사 투여 일정의 계획되지 않은 누락 시 권장 용법용량

투여 시기	투여 용법용량
마지막 주사 후 28주 이상	권장 용법용량 1(표1) 또는 2(표2)에 따라 개시 투여를 재시작한 후, 유지 주사요법을 계속한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 다음과 같은 강력한 CYP3A, P-gp, UGT1A1 유도제를 투여 중인 환자(‘4. 상호작용’ 참조).

- 항결핵제: 리팜피신
- 항경련제: 카바마제핀, 페니토인
- 생약제제: 세인트 존스 워트(*Hypericum perforatum*)

2. 이상반응

임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 수행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 이상반응 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

이 약의 안전성은 내성, 불내성, 안전성 문제로 인해 기존 항레트로바이러스요법에 실패한, 치료

경험이 많은 성인 HIV 시험대상자 72명을 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 2/3상 임상시험(GS-US-200-4625, CAPELLA)의 156주차 자료를 기반으로 한다.
CAPELLA 시험대상자에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 주사 부위 반응(76.4%, 55/72명) 및 구역(5.6%, 4/72명) 이었다. 이 약 투여군에서 발생한 이상반응은 표 5와 같으며, 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 때때로(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(가용한 데이터로 추정할 수 없음)으로 정의하였다.

표 5. CAPELLA 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 보고된 이상반응

기관계 대분류 (SOC)	이상반응 (모든 등급)	빈도 [a]	이 약+배경요법 (N=72) n (%)
각종 면역계 장애	면역 재구성 염증 증후군	빈도 불명	1 (1.4)
각종 위장관 장애	구역	흔하게	4 (5.6)
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응 [b]	매우 흔하게	55 (76.4)

a. 이상반응의 빈도는 연구자가 임상시험약에 기인한 것으로 판단한 이상사례(모든 등급)를 기반으로 하며, CAPELLA의 모든 시험대상자(코호트 1 및 2)를 기준으로 함.
b. 주사 부위 반응은 CAPELLA에서의 부종, 통증, 결절, 홍반, 경화, 소양증, 혈관 외 유출, 불편감, 종괴, 혈종, 종창, 궤양 포함.

1) 주사 부위 반응
156주 치료기간 동안 보고된 주사 부위 반응은 경증(1등급) 54%, 중등증(2등급) 17%, 중증(3등급) 6%였으며, 4등급의 주사 부위 반응은 없었다. 주사 부위 반응은 중앙값 15일(범위: 1 ~ 71일) 이내에 해소되었다. 결절 및 경화를 제외한 모든 주사 부위 반응이 해소되는 데 걸린 시간의 중앙값은 5일이었다. 이 약의 첫 번째 주사와 관련된 결절 및 경화가 해소되는 데 걸린 시간의 중앙값은 각각 191일(Q1, Q3: 71, 366) 및 113일(Q1, Q3: 29, 224)이었다. 중앙값 554일의 추적관찰 후에도 이 약의 첫 번째 주사와 관련된 결절의 10%(7/72명)는 해소되지 않았다. 첫 번째 주사와 관련된 모든 경화는 해소되었다.

2) 면역 재구성 염증 증후군
항레트로바이러스 병용요법을 투여받은 환자들에서 면역 재구성 염증 증후군이 발생한 것으로 알려져 있다. CAPELLA 시험대상자 1명에서 이 약으로 인한 3등급의 면역 재구성 염증 증후군이 보고되었다.

3) 시판 후 안전성 자료
시판 후 사용 중에 다음의 이상사례가 확인되었다. 이는 규모가 불확실한 집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 전신 장애 및 투여 부위 병태 : 주사 부위 괴사 (‘3. 일반적 주의’ 참조)

3. 일반적 주의
1) 주사 부위 반응
부적절한 투여(피내 주사)는 괴사 및 궤양을 포함한 심각한 주사 부위 반응과 관련이 있다(‘2.

이상반응’ 참조). 이 약은 반드시 복부에 피하로 투여해야 한다.
이 약의 투여 시 결절 및 경화를 포함한 국소 주사 부위 반응이 발생할 수 있다. 의료전문가는 환자에게 주사 부위의 결절 및 경화가 다른 주사 부위 반응보다 해소되는 데 시간이 더 오래 걸리거나 해소되지 않을 수 있음을 알려야 한다. CAPELLA 연구에서(‘13. 전문가를 위한 정보’ 참조) 이 약의 첫 번째 주사와 관련된 결절은 중앙값 554일의 추적관찰 후에도 시험대상자의 10%에서 해소되지 않았으나, 경화는 모두 해소되었다(‘2. 이상반응’ 참조). 일부 시험대상자에서 주사 부위 결절의 지속을 유발하는 기전은 완전히 밝혀지지 않았으나, 피하 약물 저장부의 존재 및 관련된 이물 반응과 관련 있을 수 있다.
주사 부위 반응이 발생하면 임상적으로 유의미한지를 평가하고 적절한 치료 및 후속 조치를 시행한다. 해소되지 않은 주사 부위 반응은 임상적으로 모니터링 되어야 한다.

2) 면역 재구성 염증 증후군
항레트로바이러스 병용치료를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류 기회감염에 대한 염증 반응이 발생할 수 있다. 일반적으로 이러한 반응은 병용치료 시작 후 몇 주 또는 몇 달 이내에 관찰되었다. 관련 사례로는 마이코박테륨 아비움 감염, 거대세포바이러스, 사람 폐포자충 폐렴, 결핵 등이 있다. 모든 염증 증상을 평가하고 필요한 경우 치료를 시작해야 한다.
자가면역질환(예: 그레이브스병, 다발 근육염, 길랭-바레 증후군, 자가 면역성 간염)도 면역 재구성 상황에서 발생한 사례가 보고된 바 있으나, 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다.

3) 장시간 작용 관련 잠재적 위험성
이 약의 잔류 농도는 환자의 전신 순환계에 장기간(마지막 피하 투여 후 최대 12개월 이상) 남아 있을 수 있다. 투여시기를 놓치거나 주사 지침을 준수하지 않으면 바이러스학적 반응이 소실되고 내성이 생길 수 있으므로, 6개월마다 주사를 통한 유지 투여가 필요하다는 점을 환자에게 알리는 것이 중요하다.
이 약의 투여를 중단하는 경우, 바이러스 내성 발생의 잠재적 위험을 최소화하기 위해 가능한 경우 이 약의 마지막 주사 후 28주 이내에 바이러스 억제 기능이 완전한 대체 항레트로바이러스 요법을 시작하여야 한다. 치료 중 바이러스학적 치료 실패가 발생하면 가능한 한 대체요법으로 전환하여야 한다.

4) 기회 감염
환자에게 이 약 또는 다른 항레트로바이러스 요법으로 HIV 감염을 치료하지 못하면 여전히 기회감염 및 HIV 감염과 관련된 기타 합병증이 발생할 수 있음을 알려야 한다. 따라서 HIV 관련 질환 치료에 경험이 있는 의료전문가의 면밀한 임상적 관찰이 필요하다.

5) 다른 의약품과의 병용투여
중등도 CYP3A 및 P-gp 유도제(예: 에파비렌즈)와의 병용투여는 권장되지 않는다.
CYP3A, P-gp 및 UGT1A1의 세 경로를 모두 강력하게 억제하는 의약품, 예를 들어 아타자나비르/코비시스타트와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4. 상호작용
1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약은 P-gp, UGT1A1, CYP3A의 기질이다.

(1) 강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제
강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제는 이 약의 혈장 농도를 유의하게 감소시켜 이 약의 치료 효과가 소실되고 내성이 발생할 수 있다. 이 약의 투여 기간 동안 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여는 금기이다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조). 이 약 투여 기간 동안 중등도 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

(2) P-gp, UGT1A1 및 강력한 CYP3A 억제제 병용
P-gp, UGT1A1 및 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으므로 이 약과 병용투여는 권장되지 않는다.

2) 다른 약물에 대한 이 약의 영향
이 약은 중등도의 CYP3A 억제제이다. 이 약은 반감기가 길어 마지막 피하 투여 후 9개월 이내에 시작하는 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 노출을 증가시켜 잠재적 위험을 증가시킬 수 있다. CYP3A 감수성 약물과 중등도 CYP3A 억제제와 병용 시 권장 용법용량은 해당 의약품의 허가사항을 참조한다.

3) 규명된 및 잠재적으로 유의한 약물상호작용
이 약과 병용투여 시 임상적으로 유의한 약물 상호작용에 따른 예방 또는 관리를 위한 권고사항을 표 6에 요약하였다. 이 약으로 수행된 연구 결과에 기반하거나 이 약에서 발생할 수 있는 약물상호작용이며, 모든 약물 상호작용을 포함하는 것은 아니다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '13. 전문가를 위한 정보' 참조).

표 6. 이 약과 다른 약물간의 약물 상호작용

치료군별 병용투여 약물	약물 농도에 대해 미치는 영향 [a]	이 약과의 병용투여에 관한 권고사항
항부정맥제: 디곡신	↑ 디곡신	주의해서 사용하고 디곡신 치료 농도를 모니터링한다.
항응고제: 직접 경구용 항응고제 (Direct Oral Anticoagulants, DOACs) 리바록사반 다비가트란 에독사반	↑ DOAC	중등도 CYP3A 억제제 및/또는 P-gp 억제제와의 병용투여에 대해서는 DOAC 허가사항을 참조한다.
항경련제: 카르바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	↓ 레나카파비르	카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인과 병용투여하면 치료 효과가 감소하고 내성이 발생할 수 있다. 이 약과 카르바마제핀 또는 페니토인의 병용투여는 금기이다. 이 약과 옥스카르바제핀 또는 페노바르비탈의 병용투여는 권장되지 않는다. 대체 항경련제의 사용을 고려해야 한다.
항레트로바이러스 제제: 아타자나비르/코비시스타트 [b] 에파비렌즈 [b] 네비라핀	↑ 레나카파비르 (아타자나비르/코비시스타트) ↓ 레나카파비르 (에파비렌즈, 네비라핀)	에파비렌즈 또는 네비라핀과 병용투여하면 치료 효과가 감소하고 내성이 발생할 수 있다. 아타자나비르/코비시스타트, 에파비렌즈, 네비라핀과의 병용투여는 권장되지 않는다.
항결핵제:	↓ 레나카파비르	리파부틴 또는 리팜피신과 병용투여하면 치료

리파부틴 리팜피신 [b]		효과가 감소하고 내성이 발생할 수 있다. 이 약과 리팜피신의 병용투여는 금기이다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조). 이 약과 리파부틴의 병용투여는 권장되지 않는다.
코르티코스테로이드(전신): 코르티손/하이드로코르티손 덱사메타손	↑ 코르티코스테로이드(전신) ↓ 레나카파비르 (덱사메타손)	CYP3A 억제제에 의해 노출이 유의하게 증가하는 전신 코르티코스테로이드와 병용투여하면 쿠싱 증후군 및 부신 억제의 위험이 증가할 수 있다. 최저 용량으로 개시하고 안전성을 모니터링하면서 신중하게 용량적정한다. 전신 덱사메타손과 병용투여하면 이 약의 치료효과가 감소하고 내성이 발생할 수 있다. 특히 장기간 사용시에는 덱사메타손 대체의 코르티코스테로이드를 고려해야 한다.
맥각 유도체: 디히드로에르고타민 에르고타민 메틸에르고노빈	↑ 디히드로에르고타민 ↑ 에르고타민 ↑ 메틸에르고노빈	이 약과 디히드로에르고타민, 에르고타민 또는 메틸에르고노빈의 병용투여는 권장되지 않는다.
생약 제제: 세인트존스워트[c] (*Hypericum perforatum*)	↓ 레나카파비르	세인트존스워트를 병용투여하면 치료 효과가 감소하고 내성이 발생할 수 있다. 이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 금기이다.
HMG-CoA 환원효소 억제제: 로바스타틴 심바스타틴	↑ 로바스타틴 ↑ 심바스타틴	로바스타틴과 심바스타틴은 최저 용량으로 개시하고 안전성(예: 근병증)을 모니터링하면서 신중하게 용량 적정한다.
CYP3A에 의해 대사되는 마약성 진통제: 예: 펜타닐, 옥시코돈	↑ 펜타닐 ↑ 옥시코돈	병용투여 시 CYP3A에 의해 대사되는 마약성 진통제와 관련된 치료 효과 및 이상반응(잠재적으로 치명적인 호흡억제 포함)에 대한 면밀한 모니터링을 권장한다.
트라마돌	↑ 트라마돌	병용 시 트라마돌에 대해 용량 감량이 필요할 수 있다.
아편 유사제 의존증 치료를 위한 마약성 진통제: 부프레노르핀	부프레노르핀: 영향 불명	이 약을 투여 중인 환자에게 부프레노르핀 치료를 시작하는 경우, 부프레노르핀 용량을 신중하게 적정하고, 가능한 최저의 개시 용량 또는 유지 용량을 사용한다. 부프레노르핀을 투여 중인 환자에게 이 약 치료를 시작하는 경우, 부프레노르핀의 용량 조절이 필요할 수 있다. 임상 징후 및 증상을 모니터링한다.
인산디에스테르 가수분해효소-5(PDE-5) 억제제: 실데나필 타다라필 바데나필	↑ PDE-5 억제제	폐동맥 고혈압에 대한 PDE-5 억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 발기 기능 장애에 대한 PDE-5 억제제와의 병용투여에 대해서는 PDE-5 억제제의 허가사항을 참조한다.
진정제/수면제: 미다졸람(경구) [b] 트리아졸람	↑ 미다졸람(경구) ↑ 트리아졸람	미다졸람 또는 트리아졸람을 이 약과 병용투여할 때 주의해서 사용한다.

a. ↑ = 증가, ↓ = 감소

b. 약물상호작용 시험을 수행함.

c. 세인트존스워트의 유도 효능은 제제에 따라 크게 달라질 수 있음.

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물
이 약으로 수행된 약물상호작용 연구에 따르면 다루나비르/코비시스타트, 코비시스타트, 파모티딘, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 테노포비르 알라페나미드, 보리코나졸에 대해 임상적으로 유의한 약물상호작용은 관찰되지 않았다('13. 전문가를 위한 정보' 참조).

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성
임신 중 이 약 사용에 대한 인체 데이터는 약물과 관련된 선천적 결손 및 유산의 위험을 판단하기에 충분하지 않다. 임신 중 이 약 사용의 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 투여한다.

2) 수유부
이 약이 사람의 모유에 존재하는지, 인간 모유 생성에 영향을 미치는지 또는 모유 수유 중인 영아에게 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.
모유 수유의 잠재적 위험으로는 HIV-1 미감염 영아에 HIV-1 전파, HIV-1 감염 영아에서 바이러스 내성 발생, 모유 수유 중인 영아에서 성인과 유사한 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로 이 약을 투여 중인 산모는 모유 수유를 권장하지 않는다.

3) 생식력
이 약이 남성 및 여성의 생식력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 이 약은 수컷 및 암컷의 생식력에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

6. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
임상시험에서 65세 이상의 시험대상자가 충분히 포함되지 않아 젊은 시험대상자와 다른 반응을 보이는지 여부를 확인할 수 없다. 고령자에게 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 중등증 또는 중증 신장애($CL_{cr} \geq 15mL/min$) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 말기 신장애 환자($CL_{cr} < 15mL/min$)를 대상으로 연구되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등증(Child-Pugh A 또는 B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자를 대상으로 연구되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 과량투여가 발생한 경우 독성의 증거가 있는지 모니터링한다. 이 약의 과량투여에 대한 치료는 활력 징후 모니터링 및 환자의 임상 상태 관찰 등의 일반적인 지지 요법으로 구성된다. 이 약은 혈장 단백질과 결합력이 높기 때문에 투석으로 유의하게

제거되지 않을 가능성이 높다.

11. 적용상의 주의(주사제)

1) 이 약의 주사제는 무균 조작한다.

2) 투여 전 바이알에 든 용액과 준비된 주사기를 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 입자가 보이지 않는 노란색 내지 갈색의 투명한 주사용액이다. 용액이 변색되었거나 입자가 포함되어 있으면 이 약을 사용하면 안 된다.

3) 주사용 키트의 구성품은 일회용이다.

4) 바이알에서 주사기로 용액을 취한 후에는 가능한 한 즉시 피하 주사해야 한다.

5) 이 약 1회 투여 시 1.5mL씩 총 2번 투여해야 한다. 복부의 각기 다른 부위에 투여해야 한다.

6) 이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 1회용으로만 사용한다.

7) 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

8) 투여 단계에서 사용할 주사용 키트의 구성품과 주사 투여 단계별 설명은 아래 그림 1, 그림 2를 참조한다.

그림 1. 주사용 키트의 구성품

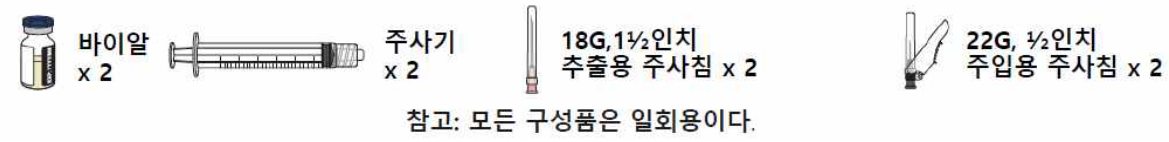
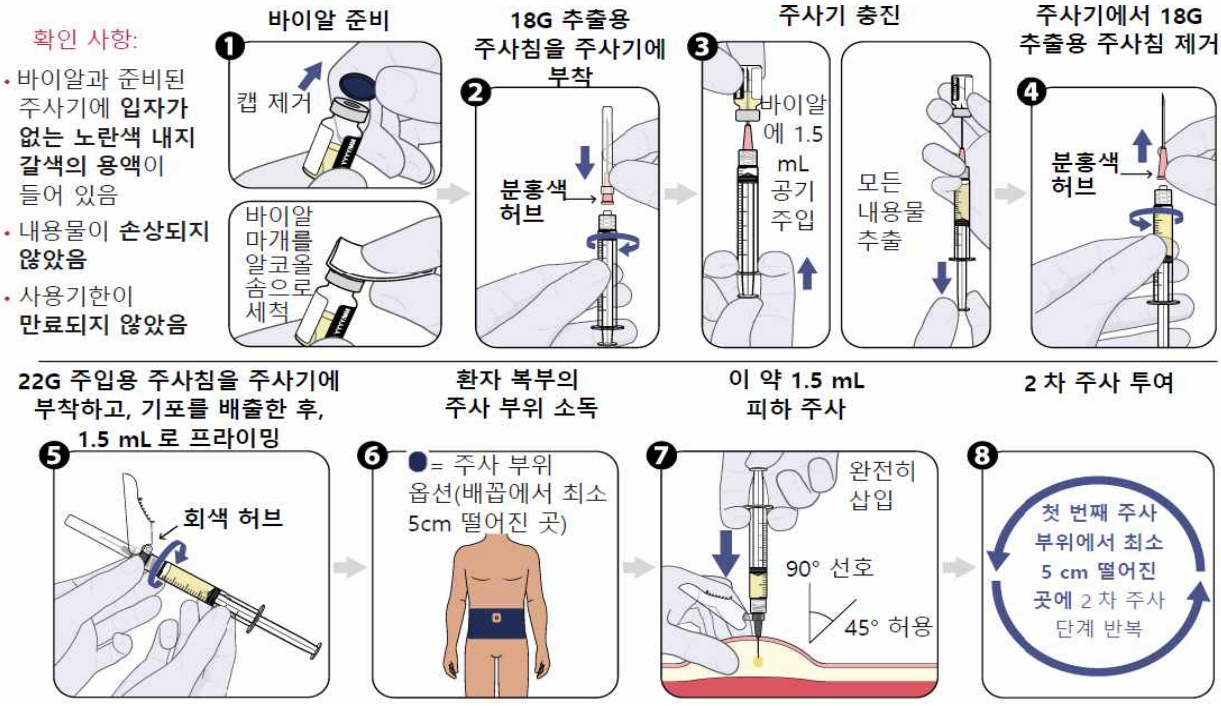


그림 2. 주사 투여 단계



12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약의 정제는 원래 용기(병 또는 블리스터 팩)에 넣어 보관한다. 습기로부터 보호하기 위해 병을 완전히 닫아 보관하고, 건조제를 제거하거나 먹지 않는다.

3) 이 약의 주사제 바이알은 차광을 위해 주사 준비 직전까지 원래 상자에 넣어 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 HIV-1 캡시드 기능을 표적으로 하는 다단계 선택적 억제제로, 헥사머의 캡시드 단백질(p24) 소단위체 간의 접합면에 직접 결합하여 캡시드와 핵 내 유입 단백질의 결합을 차단하고 프로바이러스 DNA의 핵 이동을 저해한다. Gag/Gag-Pol 기능을 방해하고 캡시드 단백질 소단위체 생성을 감소시켜 바이러스 조립 및 방출을 억제하며, 캡시드 소단위체 간 결합을 방해하여 비정상적인 캡시드 형성을 유도하는 등 바이러스 수명주기의 여러 필수적인 단계에 관여하여 HIV-1 복제를 억제한다.

(2) 약력학

① 노출-반응

CAPELLA에서 치료 경험이 많은 다제내성 HIV-1 시험대상자에게 이 약을 경구 부하용량(제1일과 제2일에 600mg, 제8일에 300mg) 투여 후 피하 용량투여(제15일부터 6개월마다 927mg) 투여한 결과, 유효성 평가 항목인 제1일부터 제14일까지 혈장 HIV-1 RNA 변화, 26주차에 HIV-1 RNA가 50 copies/mL 미만인 시험대상자의 비율이 이 약의 관찰된 노출 범위 전반에서 유사했다.

② 심장 전기생리학

이 약의 치료 효과를 보이는데 필요한 양 이상의 노출(이 약의 치료적 노출보다 9배 높음)에서 이 약은 임상적으로 유의미한 수준까지 QTcF 간격을 연장시키지 않는다.

③ 세포 배양에서 항바이러스 활성

이 약은 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1 및 HIV-2)에 특이적인 항바이러스 활성을 가지고 있다. 실험실 및 임상 HIV-1 분리주에 대한 이 약의 항바이러스 활성은 T-림프모구성(T-lymphoblastoid) 세포주, 말초혈액단핵세포(PBMC), 일차 단핵구/대식세포, CD4+ T-림프구에서 평가되었으며, EC_{50} 값은 30~190 pM 범위였다. 이 약은 세포 배양에서 아형 A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, E, F, G를 포함한 모든 HIV-1군(M, N, O)에 대해 항바이러스 활성을 보였으며, EC_{50} 값은 20~160 pM 범위였다. 아형 B 분리주(n=8)의 EC_{50} 중앙값은 40 pM이었다. 이 약은 HIV-1과 비교하여 HIV-2 분리주에 대해 15~25배 더 낮은 활성을 보였다.

이 약과 항레트로바이러스제 주요 계열의 대표 약제[뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs), 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), 프로테아제 억제제(protease inhibitors, PIs), 통합효소 억제제(integrase strand-transfer inhibitors, INSTIs)]를 병용한 시험에서 항바이러스 활성의 길항작용은 관찰되지 않았다.

(3) 내성

① 세포 배양

이 약에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 변이를 세포 배양에서 선별하였다. 이 약에 대한 내성 선별 결과, 7개의 캡시드 치환(L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S, T107N)이 각각 또는 두 가지 조합으로 확인되었고, 이 약에 대한 표현형 감수성은 야생형 바이러스에 비해 4~3,226배 이상 감소하였다. 단일 주기 감염성 분석에서 이 약에 대한 감수성은 M66I 치환 단독 또는 조합에서 3,226배 이상,

치환 Q67H 및 T107N에서 4~6.3배, K70N, N74D, Q67H/N74S에서 22~32배, L56I에서 239배 감소했다.

② 임상시험
CAPELLA 시험에서 시험대상자의 39%(28/72명)가 156주차까지 내성 분석 기준을 충족했다. 이 기준은 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL로 확인된 바이러스학적 치료 실패(4주차의 불충분한 바이러스학적 반응, 방문시점에서의 바이러스학적 반등 또는 마지막 방문에서의 바이러스 혈증)로 정의되었다. 이 약과 관련한 캡시드 돌연변이는 19.4%(14/72명)에서 발견되었다. M66I 캡시드 돌연변이는 8.3%(6/72명)에서 단독 또는 다른 이 약 관련 캡시드 돌연변이(Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, N74D/H, A105T, T107T/A/C)와 함께 관찰되었다. 4명의 시험대상자에서는 A105T 및/또는 T107N의 동반여부와 관계없이 캡시드 치환 Q67H + K70R이 나타났다. 1명은 K70N + N74K + T107T/N, 1명은 N74D 단독, 1명은 Q67Q/H 단독, 1명은 Q67K + K70H가 나타났다. 바이러스학적 치료 실패를 보인 8명은 최적화된 배경요법의 성분에 대한 새로운 내성 돌연변이가 확인되었다.

표현형 분석 결과, M66I 및 Q67K + K70H 돌연변이 패턴은 야생형 대비 이 약의 감수성이 각각 234배(중앙값), 167배 감소한 것과 관련이 있었다. Q67H + K70R + A105T 또는 T107N 돌연변이 패턴은 야생형 대비 평균 195배, Q67H + K70R 단독은 야생형 대비 15배 감소와 관련이 있었다. K70N + N74K 변이의 존재는 이 약 감수성의 야생형 대비 289배, Q67Q/H 변이는 야생형 대비 5.9배 감소와 관련이 있었다.

따라서 환자가 이 약을 투여 받는 동안 다른 항레트로바이러스 약물의 복약 순응도를 최적화해야 한다. 이 약 치료 중 경구 항레트로바이러스 요법에 대한 복약 순응도가 최적이 아닌 동시에 HIV-1 RNA 바이러스 수치가 증가하는 경우(즉, 바이러스학적 치료 실패), 이 약의 내성을 평가해야 하며, 내성이 발견되면 이 약의 치료 중단을 고려해야 한다(용법용량 및 ‘3. 일반적 주의’ 참조).

③ 교차 내성
이 약의 세포 배양에서 항바이러스 활성은 다양한 HIV-1 부위특이적 변이체와 다음의 약제 계열에 내성을 가진 환자 유래 HIV-1 분리주에 대해 평가되었다[4가지 주요 항레트로바이러스제 계열(NRTI, NNRTI, PI, INSTI; n=58), 성숙 억제제(maturation inhibitors; n=24) 및 진입 억제제(entry inhibitors) 계열(포스템사비르, 이발리주맙, 마라비록, 엔푸버타이드; n=42)]. 이러한 자료에 따르면 이 약은 시험된 모든 돌연변이에 대해 완전 활성을 유지함을 보여주며, 겹치지 않는 내성 프로파일을 보였다. 또한 환자 분리주에서 이 약의 항바이러스 활성은 자연적으로 발생하는 Gag 다형성의 존재에 영향을 받지 않았다.

2) 약동학적 정보
이 약의 약동학 특성은 표 7 및 표 8과 같다. 두 가지의 권장 용법용량 간에 이 약의 노출 추정값은 유사하다.

표 7. 이 약의 약동학적 특성

	경구 투여	피하 투여
흡수		
% 절대 생체이용률	6~10	100 [a]
T_{max} [b]	4시간	77~84일 [c]
음식물의 영향		

저지방 식사의 영향(공복 대비) [d]	AUC_{inf} 비율	98.6 (58.2, 167.2)	-
	C_{max}비율	115.8 (55.4, 242.1)	-
고지방 식사의 영향(공복 대비) [e]	AUC_{inf} 비율	115.2 (72.0, 184.5)	-
	C_{max}비율	145.2 (77.9, 270.5)	-
분포			
겉보기 분포용적(Vd/F, L)		19240	9500 ~ 11700
% 인간 혈장 단백질 결합		>98.5	
혈액 대 혈장 비		0.5~0.7 [f]	
제거			
$t_{1/2}$		10~12일	8~12주
청소율(평균 겉보기 청소율, L/h)		55	4.2
혈장 내 미변화 약물 용량의 % [g]		69	
대사			
대사 경로		CYP3A (경미함) UGT1A1 (경미함)	
배설			
주요 제거 경로		대변으로 미변화 약물 배설 [h]	
소변으로 배설된 용량의 % [g]		<1	
대변으로 배설된 용량의 %(% 미변화) [h]		76 (33)	

a. 927mg 용량의 피하 투여 후 절대 생체이용률을 반영함.

b. 음식과 함께 또는 음식 없이 이 약을 투여한 경우를 반영함.

c. 피하 투여 부위에서 방출이 느리기 때문에 피하 투여된 이 약의 흡수 프로파일은 복잡함.

d. PK 매개변수의 기하평균 비율[저지방 식사/공복] 및 (90% 신뢰구간)을 나타냄. 저지방 식사는 약 400 kcal, 지방 25%.

e. PK 매개변수의 기하평균 비율[고지방 식사/공복] 및 (90% 신뢰구간)을 나타냄. 고지방 식사는 약 1000 kcal, 지방 50%.

f. 방사성 표지 레나카파비르 단회 용량 정맥 투여한 후부터 투여 후 336시간까지 이 약의 혈액 대 혈장 비율을 반영함.

g. 질량 균형 시험에서의 투여: HIV-1 감염이 없는 시험대상자에게 방사성 표지 레나카파비르 단회 용량 정맥 투여.

h. 산화, N-탈알킬화, 수소화, 아미드 가수분해, 글루쿠로니드화, 헥소오스 접합, 펜토스 접합, 글루타티온 접합을 통해 대사되며, 주로 CYP3A 및 UGT1A1을 통해 대사되고 혈장 약물 관련 노출의 > 10%를 차지하는 단일 순환 대사물은 없음.

표 8. 치료 경험이 많은 HIV 감염 시험대상자에게 이 약의 경구 및 피하 투여 후 노출

매개변수 평균(%CV)	권장 용법용량 1 [a]	권장 용법용량 2 [a]	
	제1일: 600mg(경구) + 927mg (피하 주사) 제2일: 600mg(경구)	제1일 및 제2일: 600mg(경구), 제8일: 300mg(경구), 제15일: 927mg(피하 주사)	
	1일~6개월 말	1일~15일	15일~6개월 말
C_{max} (ng/mL)	101.4 (53.1)	88.0 (72.4)	86.5 (51.7)
AUC_{tau}	242266 (46.0)	19496 (72.6)	239163 (47.2)

(h·ng/mL)			
C_{trough} (ng/mL)	32.5 (57.2)	46.9 (72.3)	32.5 (57.5)

CV = 변동 계수

a. 집단 약동학 분석을 활용한 예측 노출.

집단 약동학 분석에 따르면 경구 투여 후 이 약의 노출(AUC_{tau}, C_{max} 및 C_{trough})은 HIV-1 감염 환자에서 HIV- 1 미감염자 대비 28%~43% 더 높았다. 이러한 차이는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 피하 투여 후 이 약의 노출은 HIV-1 감염 환자와 미감염자 간에 유사했다.

(1) 특수 모집단

이 약의 약동학은 연령(18~78세), 성별, 민족(히스패닉 또는 비히스패닉), 인종(백인, 흑인, 아시아인 또는 기타), 체중(41.4~164 kg), 중증 신장애(CL_{cr}<15~30mL/분) 또는 중등증 간장애(Child-Pugh B)에 따라 임상적으로 유의한 차이가 없었다. 말기 신장 질환(투석 포함) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C)가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 이 약은 단백 결합률이 98.5%보다 높으므로 투석이 이 약의 노출을 변화시키지 않을 것으로 예상된다('용법용량' 참조).

(2) 약물 상호작용

① 생체 외(In Vitro)시험

이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 기질, 유도제 또는 억제제가 아니다. 이 약은 CYP3A4의 유도제가 아니다. 이 약은 UGT1A1의 억제제가 아니다.

이 약은 유기 음이온 수송체 1(OAT1), OAT3, 유기 양이온 수송체(OCT)1, OCT2, 다약제 및 독소 추출 수송체(MATE) 1 또는 MATE 2-K의 억제제가 아니다. 이 약은 BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.

② 임상시험

약물 상호작용 임상시험 결과 이 약은 CYP3A, P-gp, UGT1A1의 기질인 것으로 나타났다. 다른 약물이 이 약에 미치는 약동학적 영향은 표 9와 같다.

이 약은 CYP3A의 중등도 억제제이다. 이 약은 P-gp 및 BCRP의 억제제지만, OATP는 억제하지 않는다. 이 약이 다른 약물에 미치는 약동학적 영향은 표 10과 같다.

표 9. 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 [a,b]

병용투여 약물	병용투여 약물의 투여방법	이 약의 약동학 매개변수의 평균 비율(90% CI), 효과 없음 = 1.00	
		C_{max}	AUC
코비시스타트(식후) (CYP3A[강력] 및 P-gp의 억제제)	150mg 1일 1회	2.10 (1.62, 2.72)	2.28 (1.75, 2.96)
다루나비르/코비시스타트(식후) (CYP3A의 억제제[강력] 및 P-gp의 억제제와 유도제)	800mg/150mg 1일 1회	2.30 (1.79, 2.95)	1.94 (1.50, 2.52)
보리코나졸(공복) (CYP3A의 억제제[강력])	400mg 1일 2회, 200mg 1일 2회 [c]	1.09 (0.81, 1.47)	1.41 (1.10, 1.81)

아타자나비르/코비시스타트(식후) (CYP3A[강력], UGT1A1, P-gp의 억제제)	300mg/150mg 1일 1회	6.60 (4.99, 8.73)	4.21 (3.19, 5.57)
리팜피신(공복) (CYP3A[강력], P-gp, UGT 유도제)	600mg 1일 1회	0.45 (0.34, 0.60)	0.16 (0.12, 0.20)
에파비렌즈(공복) (CYP3A[중등도] 및 P-gp 유도제)	600mg 1일 1회	0.64 (0.45, 0.92)	0.44 (0.32, 0.59)
파모티딘(2시간 전, 공복)	40mg 1일 1회	1.01 (0.75, 1.34)	1.28 (1.00, 1.63)

a. 이 약 300mg 단회 용량 경구 투여.

b. HIV-1 미감염 시험대상자에게 수행된 모든 상호작용 시험.

c. 1일 동안 400mg 부하용량 1일 2회 투여 후, 200mg 유지용량 1일 2회 투여.

표 10. 다른 약물에 대한 이 약의 영향 [a,b]

병용투여 약물	병용투여 약물의 투여방법	병용투여 약물 약동학 매개변수의 평균 비율(90% CI) [c] 효과 없음 = 1.00	
		C_{max}	AUC
테노포비르 알라페나미드(식후) (P-gp 기질)	25mg 단회 투여	1.24 (0.98, 1.58)	1.32 (1.09, 1.59)
테노포비르 [d] (P-gp 기질)		1.23 (1.05, 1.44)	1.47 (1.27, 1.71)
피타바스타틴(동시 투여, 식후) (OATP 기질)	2mg 단회 투여	1.00 (0.84, 1.19)	1.11 (1.00, 1.25)
피타바스타틴(이 약 투여 3일 후, 식후) (OATP 기질)	2mg 단회 투여	0.85 (0.69, 1.05)	0.96 (0.87, 1.07)
로수바스타틴(식후) (BCRP 및 OATP 기질)	5mg 단회 투여	1.57 (1.38, 1.80)	1.31 (1.19, 1.43)
미다졸람(동시 투여, 식후) (CYP3A 기질)	2.5mg 단회 투여	1.94 (1.81, 2.08)	3.59 (3.30, 3.91)
1-히드록시미다졸람 [e] (CYP3A 기질)		0.54 (0.50, 0.59)	0.76 (0.72, 0.80)
미다졸람(이 약 투여 1일 후, 식후) (CYP3A 기질)	2.5mg 단회 투여	2.16 (2.02, 2.30)	4.08 (3.77, 4.41)
1-히드록시미다졸람 [e] (CYP3A 기질)		0.52 (0.48, 0.57)	0.84 (0.80, 0.88)

a. HIV-1 미감염 시험대상자에게 수행된 모든 상호작용 시험.

b. 이 약 600mg을 1일 2회 2일간 투여 후, 각 병용투여 약물과 함께 600mg 단회 용량을 투여한 결과, 이 약의 노출량은 권장 투여 용법과 유사하거나 더 높았음.

c. 효과 없음의 기준은 모두 70%~143%이었음.

d. 테노포비르 알라페나미드는 생체 외(in vivo)에서 테노포비르로 전환됨.

e. 미다졸람의 주요 활성 대사물.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 치료 경험이 많은 다제내성 HIV-1 감염 환자 대상 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 임상시험(CAPELLA 시험)을 기반으로 한다.

CAPELLA 시험은 치료 경험이 많은 다계열 내성 HIV-1 감염 시험대상자 72명을 대상으로 수행되었다. 시험대상자들은 바이러스 수치가 400 copies/mL 이상이고, 4가지 항레트로바이러스제 계열(NRTI, NNRTI, PI, INSTI) 중 최소 3가지 계열에서 각각 최소 2개 이상의 항레트로바이러스제에 대한 내성이 문서화되어 있으며, 내성, 불내성, 약물 접근성, 금기 또는 기타 안전성 문제로 인해 베이스라인에 남아 있는 4가지 계열의 항레트로바이러스제 중 완전히 활성인 항레트로바이러스제가 2개 이하였다.
임상시험은 2개의 코호트로 구성되었다. 스크리닝 방문과 비교해 HIV-1 RNA가 0.5 log_{10} 미만 감소한 경우 무작위 배정 코호트(코호트 1, N=36)에 등록되었다. 스크리닝 방문과 비교해 HIV-1 RNA가 0.5 log_{10} 이상 감소하거나 코호트 1이 계획된 표본 크기에 도달한 후 비무작위 배정 코호트(코호트 2, N=36)에 등록되었다. 1일차, 2일차, 8일차에 각각 이 약 정제 600mg, 600mg, 300mg을 음식과 관계없이 경구 투여한 후, 15일차에 이 약 927mg 주사액(309mg/mL)을 피하 투여하고, 이후 6개월(26±2주)마다 피하 투여했다.

코호트 1의 시험대상자는 2:1 비율로 무작위 배정되어 실패 요법을 지속하면서 이 약 또는 위약을 경구 투여 받았다. 이 기간은 이 약의 바이러스학적 활성을 확립하기 위한 기간이었다(기능적 단독요법 기간). 14일 간의 기능적 단독요법 기간 후, 이 약을 투여 받은 시험대상자는 최적화된 배경요법(OBR)과 함께 이 약을 피하 주사로 계속 투여 받았고, 이 기간 동안 위약을 투여 받은 시험대상자는 OBR과 함께 이 약의 투여 방법에 따라 1일차 경구 투여부터 시작했다.

코호트 1의 시험대상자는 평균 연령이 52세(범위: 24~71세), 남성 72%이었고, 백인 46%, 흑인 46%, 히스패닉/라틴계 29%, 아시아인 9%이었다. 평균 베이스라인 혈장 HIV-1 RNA는 4.3 log_{10} copies/mL(범위: 2.3~5.4)였다. 베이스라인 바이러스 수치가 100,000 copies/mL를 초과한 비율은 19%였다. 평균 베이스라인 CD4+ 세포 수는 161 cells/mm^3(범위: 6~827)였고, CD4+ 세포 수가 200 cells/mm^3 미만인 시험대상자는 75%였다. 시험대상자가 처음 HIV 치료를 시작한 후 평균 경과 기간은 24년(범위: 7~33년)이었으며, 베이스라인에서 실패 요법의 항레트로바이러스제 평균 개수는 4개(범위: 1~7개)였다. 무작위 배정된 코호트에서 NRTI, NNRTI, PI, INSTI 계열 중 최소 두 가지 약제에 대한 내성을 가진 시험대상자 비율은 각각 97%, 94%, 78%, 75%였다. 코호트 1에서 초기 실패 요법으로 완전 활성을 나타내는 제제가 없는 시험대상자는 53%였고, 31%는 완전 활성을 나타내는 제제가 1개, 17%는 완전 활성을 나타내는 제제가 2개 이상이었으며, 6%는 CAPELLA 임상시험 시작 당시 임상시험용 약제였던 포스템사비르를 투여 받고 있었다.

코호트 2의 시험대상자는 제1일에 이 약 및 OBR의 투여를 개시했다.
코호트 2의 시험대상자는 평균 연령이 48세(범위: 23~78세), 남성 78% 였고, 백인 36%, 흑인 31%, 히스패닉/라틴계 14%, 아시아인 33%였다. 평균 베이스라인 혈장 HIV-1 RNA는 4.1 log_{10} copies/mL(범위: 1.3~5.7)였다. 베이스라인 바이러스 수치가 100,000 copies/mL를 초과한 비율은 19%였다. 평균 베이스라인 CD4+ 세포 수는 258 cells/mm^3(범위: 3~1,296)였고, 200 cells/mm^3 미만이 53%였다. 시험대상자가 처음 HIV 치료를 시작한 후 평균 경과 기간은 19년(범위: 3~35년)이었으며, 베이스라인에서 실패 요법의 항레트로바이러스제 평균 개수는 4개(범위: 2~7개)였다. 비무작위 배정된 코호트에서 NRTI, NNRTI, PI, INSTI 계열 중 최소 두 가지 약제에 대한 내성이 알려진 시험대상자의 비율은 각각 100%, 100%, 83%, 64%였다. 초기 실패 요법에서 코호트 2의 시험대상자 중 31%는 완전 활성 제제가 없었고, 42%는 완전 활성 제제가 1개, 28%는 완전 활성 제제가 2개 이상이었으며, 이 중 6%는 CAPELLA 임상시험 시작 당시 임상시험용 약제였던 포스템사비르를 투여

받고 있었다.

1차 유효성 평가변수는 코호트 1에서 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 HIV-1 RNA 바이러스 수치가 베이스라인 대비 0.5 $\log_{10}$ copies/mL 이상 감소한 시험대상자의 비율이었다. 유효성 평가 결과는 표 11과 같다.

표 11. CAPELLA 임상시험에서 기능적 단독요법 기간 종료 시 바이러스 수치가 ≥ 0.5 $\log_{10}$ 감소한 시험대상자 비율(코호트 1)

	이 약 (N=24)	위약 (N=12)
바이러스 수치가 ≥0.5 $\log_{10}$ 감소한 시험대상자 비율	87.5%	16.7%
치료 차이(95% CI)	70.8% (34.9% ~ 90.0%)	
	p < 0.0001	

26주차, 52주차 및 156주차의 결과는 표 12 및 표 13과 같다.

표 12. CAPELLA 임상시험에서 이 약과 OBR의 병용투여 후 바이러스학적 결과(코호트 1)

바이러스학적 결과	이 약 + OBR		
	26주[a] N = 36	52주[b] N = 36	156주[c] N = 34[d]
HIV-1 RNA < 50 copies/mL HIV-1 RNA < 200 copies/mL	81% 89%	83% 86%	65%[e] 68%[f]
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL [g] HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL [g]	19% 11%	14% 11%	18% 15%
26주차, 52주차 또는 156주차 허용기간의 바이러스 데이터 없음	0	3%	18%
이상사례 또는 사망으로 인한 시험약 중단 [h]	0	0	3%
다른 이유[i]로 시험약 중단 및 최종 HIV-1 RNA <50 copies/mL 또는 <200 copies/mL	0	3%	9%
허용기간 동안 자료는 결측이나 시험약은 투여 상태	0	0	6%

OBR = 최적화된 배경요법

a. 26주차 허용기간은 184일에서 232일 사이(경계일 포함).

b. 52주차 허용기간은 324일에서 414일 사이(경계일 포함).

c. 156주차 허용기간은 1052일에서 1142일 사이(경계일 포함).

d. 156주차 이전에 CAPELLA 시험을 완료한 2명의 시험대상자는 분석에서 제외됨.

e. 결측값을 제외하는 분석에 기반하여 결측값을 보정한 결과, 156주차에서 시험대상자의 82%(23/28)가 HIV-1 RNA < 50 copies/mL을 나타냄.

f. 동일한 분석 기준에 따라 156주차에서 시험대상자의 86%(24/28)가 HIV-1 RNA < 200 copies/mL을 나타냄.

g. 26주차, 52주차, 또는 156주차 허용기간에 각각 ≥ 50 copies/mL 또는 ≥ 200 copies/mL인 시험대상자, 효과 부족 또는 상실로 인해 조기 중단한 시험대상자, 이상사례, 사망 또는 효과

부족 또는 상실 이외의 사유로 중단하였고 중단 시점에 바이러스 수치가 각각 ≥ 50 copies/mL 또는 ≥ 200 copies/mL인 시험대상자를 포함.

h. 제1일부터 허용기간까지 어느 시점에서든 이상사례 또는 사망으로 인해 중단했고 이로 인해 명시된 허용기간 동안 투여에 대한 바이러스학적 자료가 없는 시험대상자를 포함.

i. 이상사례, 사망 또는 효과 부족 또는 상실 이외의 사유(예: 동의 철회, 추적관찰 실패 등)로 중단한 시험대상자를 포함.

표 13. CAPELLA 임상시험에서 베이스라인 공변량에 따른 HIV-1 RNA 50 copies/mL 미만인 바이러스학적 결과(코호트 1)

구분	이 약 + OBR (N=36)		
	26주[a] n = 36	52주[b] n = 36	156주[c] n = 34
연령(세)			
< 50	100% (9/9)	89% (8/9)	63% (5/8)
≥ 50	74% (20/27)	81% (22/27)	65% (17/26)
성별			
남성	77% (20/26)	77% (20/26)	56% (14/25)
여성	90% (9/10)	100% (10/10)	89% (8/9)
인종			
흑인	81% (13/16)	75% (12/16)	60% (9/15)
비흑인	84% (16/19)	89% (17/19)	72% (13/18)
베이스라인 혈장 바이러스 수치 (copies/mL)			
≤ 100,000	86% (25/29)	86% (25/29)	67% (18/27)
> 100,000	57% (4/7)	71% (5/7)	57% (4/7)
베이스라인 CD4+(cells/mm^3)			
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)	58% (15/26)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)	88% (7/8)
베이스라인 INSTI 내성 프로파일			
INSTI 내성 있음	85% (23/27)	81% (22/27)	62% (16/26)
INSTI 내성 없음	63% (5/8)	88% (7/8)	71% (5/7)
OBR에서 완전히 활성인 ARV 제제의 수			
0	67% (4/6)	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)	58% (7/12)
≥ 2	81% (13/16)	94% (15/16)	69% (11/16)
OBR에서 DTG 및/또는 DRV 사용			
DTG 및 DRV 병용	83% (10/12)	83% (10/12)	58% (7/12)
DRV 없이 DTG와 병용	83% (5/6)	83% (5/6)	60% (3/5)
DTG 없이 DRV와 병용	78% (7/9)	89% (8/9)	67% (6/9)
DTG 또는 DRV 없음	78% (7/9)	78% (7/9)	75% (6/8)

ARV = 항레트로바이러스, DRV = 다루나비르, DTG = 돌루테그라비르, INSTI = 통합효소 억제제, OBR = 최적화된 배경요법

a. 26주차 허용기간은 184일에서 232일 사이(경계일 포함).

b. 52주차 허용기간은 324일에서 414일 사이(경계일 포함).

c. 156주차 허용기간은 1052일에서 1142일 사이(경계일 포함).

코호트 1에서 26주차, 52주차 및 156주차에 CD4+ 세포 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 각각 81 cells/mm^3(범위: -101 ~ 522), 82 cells/mm^3(범위: -194 ~ 467) 및 157 cells/mm^3 (범위: -93 ~ 659)였다.

코호트 2에서 26주차, 52주차 및 156주차에 시험대상자의 81%(29/36), 72%(26/36) 및 58%(21/36)가 각각 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 달성했으며, CD4+ 세포 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 각각 97 cells/mm^3(범위: -103 ~ 459), 113 cells/mm^3(범위: -124 ~ 405) 및 173 cells/mm^3 (범위: -168 ~ 455)였다.

CAPELLA 임상시험의 코호트 1 및 코호트 2에서 시험대상자의 79%(57/72)가 주사 대체요법으로써 7일마다 이 약 300mg을 경구 투여했다. 시험대상자 중 13명, 29명, 15명이 각각 26주차, 52주차, 78주차 주사 투여 후 경구 투여를 시작했다. 경구 투여 기간의 중앙값(Q1, Q3)은 19주(11, 22주)였으며, 12%(7/57)는 최소 28주 동안 투여받았다.
사후 분석에서 주사요법 후 경구 투여 받은 시험대상자군의 바이러스 억제율과 CD4+ 세포 수의 베이스라인 대비 변화율은 경구 투여 기간 전과 경구 투여 기간 동안 일관되게 나타났다.

4) 독성시험 정보
(1) 발암성
이 약은 수컷 또는 암컷을 대상으로 6개월간 13주마다 1회 최대 300mg/kg 용량을 투여한 rasH2 형질전환 마우스 시험에서 발암성을 나타내지 않았다.
수컷 및 암컷 랫드를 대상으로 이 약 0, 102, 309 또는 927mg/kg 용량으로 13주마다 1회 피하 주사한 104주 발암성 시험 결과, 최고 용량(927mg/kg)에서 수컷에서는 투여와 관련하여 주사 부위의 악성 육종 발생률 증가가 관찰되었으며, 암컷에서는 투여와 관련하여 주사 부위의 통합 양성 섬유종 및 악성 섬유육종의 증가가 관찰되었다. 927mg/kg 피하 주사 시 AUC는 인체 권장 용량에서 인간 노출(AUC)의 약 34배에 해당하였다. 이러한 종양은 피하 주사 후 이 약의 저장부 효과로 인해 만성 조직 자극 및 육아종성 염증에 대한 이차 반응으로 간주되며, 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

(2) 유전독성
이 약은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 인간 말초혈액 림프구의 염색체 이상시험, 랫드 체내소핵시험을 포함한 다양한 in vitro 및 in vivo 유전독성 시험에서 변이원성을 나타내지 않았다.

(3) 생식발생독성
랫드 대상 생식발생독성시험에서 이 약의 인체 권장 용량에서의 인간 노출 대비 5배에 해당하는 전신 노출(AUC)에서 수태능, 교미 능력 또는 초기 배아 발생에 대한 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

(선렌카정) 제조일로부터 36개월, 기밀용기, 실온(1-30° C) 보관
(선렌카주) 제조일로부터 36개월, 밀봉용기, 차광하여 실온(1-30° C) 보관

○ 제조원

(선렌카정)

구분	제조원	제조국	소재지	수행공정
수입(수입자)	길리어드사이언스 코리아(유)	대한민국	서울특별시 중구 을지로5길 26 15층(수하동,센터원빌딩 서관)[영업소]	
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Gilead Sciences, Inc.	미국	333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA	
일부공정위탁제조 (제조자)	Esteve Quimica, S.A.	스페인	C/ Ter, 94, Polígon Industrial 17460 Celrà (Girona), Spain	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Rottendorf Pharma GmbH	독일	Ostenfelder Strasse 51 – 61, 59320, Ennigerloh, Germany	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Rottendorf Pharma GmbH	독일	Am Fleigendahl 3, 59320, Ennigerloh, Germany	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Gilead Sciences, Inc.	미국	1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, USA	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Gilead Sciences Ireland UC	아일랜드	IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork Ireland	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Packaging Coordinators, LLC	미국	3001 Red Lion Road, Philadelphia, PA 19114, USA	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)

(선렌카주)

구분	제조원	제조국	소재지	수행공정
수입(수입자)	길리어드사이언스코리아(유)	대한민국	서울특별시 중구 을지로5길 26 15층(수하동,센터원빌딩 서관)[영업소]	
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Gilead Sciences, Inc.	미국	333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA	
일부공정위탁제조 (제조자)	Hikma Farmaceutica (Portugal) S.A.	포르투갈	Fervenca, Estrada Do Rio Da Mo No 8 8-A E 8-B, Terrugem Snt, 2705-906, Portugal	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Gilead Sciences, Inc.	미국	1800 Wheeler Avenue, La Verne, CA 91750, USA	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)
일부공정위탁제조 (제조자)	Gilead Sciences Ireland UC	아일랜드	IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork Ireland	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)

일부공정위탁제조 (제조자)	AndersonBrecon Inc.	미국	4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2025.4.1.	-	-	-	-
보완요청 일자	2025.6.10.	2025.6.10.	2025.6.10.	2025.6.10.	2025.8.8. 2026.3.20.
보완접수 일자	2025.12.17.	2025.12.17.	2025.12.17.	2025.12.17.	2026.2.29. 2026.3.30.
최종처리 일자	2026.4.7.	2026.1.23.	2026.1.23.	2026.1.28.	2026.4.1.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)

-제2조제5호 희귀의약품

-희귀의약품 지정, 신속심사대상 지정

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		비고
	1	2																3				4						5						6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	
면제사유	■ 면제여부 : 가교 자료(희귀의약품)																																			

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '기존 항레트로바이러스요법 실패로 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없는 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 다른 항레트로바이러스제와 병용요법'임
- HIV-1 감염은 생명을 위협하고 공중 보건 유의성이 큰 중대 질환으로서, HIV 환자는 HIV-1 질환 진행, 기회 감염, 동반 이환상태 및 HIV/AIDS 관련 사망과 관련된 이환율의 위험성이 높음. 항레트로바이러스(ARV) 치료를 받으나, 약물 불내성 또는 안전성 문제로 인해 치료 옵션이 제한적인 다제내성으로 인해 현재 이용가능한 치료법에 실패한 환자를 위해 내약성이 우수한 새로운 치료법들에 대한 의학적 미충족 수요가 여전히 높음. ARV 내성을 해결하는 옵션이 필요하며, 특히 더 단순하고 장시간 작용하는 치료법에 대한 PWH의 요구를 고려하는 옵션이 필요함
- 레나카파비르(LEN)는 HIV-1 캡시드 기능의 새로운, 다단계, 선택적인 억제제로, 사전 통합 복합물의 캡시드 매개 핵 흡수 방해, 바이리온 생산 억제, 적절한 캡시드 코어 형성을 비롯한 바이러스 수명 주기의 여러 지점에서 HIV-1을 억제함.
- 현시점에서 신청품목의 신청 적응증으로 국내에 허가된 품목은 없는 상태임. 신청품목은 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환 치료제(기존치료법 없음)로 신속심사 지정을 받았음. 희귀의약품 지정도 받았음
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 GS-US-200-4625으로 다제내성이 있는, 치료 경험이 많은 PWH에 대해 OBR과 조합했을 때 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위배정, 위약대조 시험임
- HTE PWH 참여자에서 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 HIV-1 RNA가 베이스라인 대비 ≥ 0.5 log10 copies/mL 감소한 코호트 1 참가자의 비율인 1차 유효성 평가변수에서 레나카파비르는 위약에 대한 우월성의 1차 평가변수를 만족함.
- 2차 평가변수인 26주차 및 52주차 방문 시 혈장 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL 및 <200 copies/mL인 코호트 1 참가자의 비율을 봤을 때 레나카파비르가 HTE PWH에서 OBR에 추가되었을 때 바이러스 양이 빠르고 임상적으로 유의미한 감소를 나타냄. 또한 베이스라인 대비 제26주까지 CD4 세포 수가 임상적으로 유의미하게 증가했음. OBR과 함께 레나카파비르를 병용했을 때, 제26주에 바이러스 억제 비율이 높게 나타났음.
- 제156주까지 바이러스 억제 비율이 높게 유지되었으며, 베이스라인 대비 CD4 세포 수치가 증가했음
- 통합 중간분석(최대 28주) 동안 LEN 치료는 대개 안전하고 내약성이 우수했음. 시험약 관련 SAE는 없었으며, 치료 경험이 없는 참여자 2명만이 시험약 관련 AE(주사 부위 경화, 모두 1등급)로 인해 시험약을 조기 중단했음. 가장 흔한 약물 관련 AE는 ISR였으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상의 실험실 검사 이상 발생률은 낮았고 대부분 일시적이었음
- 중간 분석의 데이터와 일관되게, 156주까지 LEN을 사용한 장기간 치료는 전반적으로 계속해서 안전하고 내약성이 우수했음. 약물 관련 SAE는 없었음. 가장 흔하게 발생한 약물 관련 AE는 ISR였으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 주사 부위 결절 및 경화는 시간 경과에 따라 계속 해소되며, 첫 번째 주사 이후부터 제156주까지 대부분의 결절 및 모든 경화가 해소되었음.
- 전반적으로 신청품목은 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음
- 신청품목은 희귀의약품으로 신청되어 가교 면제 대상임.
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

A	알렘투주맙
AIDS	후천성 면역결핍증후군
ALT	알라닌 아미노 전이 효소
ARA	산 환원제
ART	ARV 요법
ARV	항레트로바이러스
AST	아스파르트산 아미노 전이 효소
ATV	아타자나비르
AUC	농도 대 시간 곡선하 면적
AUCinf	무한 시간으로 외삽된 농도/시간 곡선 아래 면적으로서 AUClast+(Clast/λz)로 계산됨
AUCtau	투여 간격의 농도 대비 시간 곡선하 면적
BCRP	유방암 내성 단백질
BIC	빅테그라비르
BVY	빅테그라비르/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(공동제형화, Biktarvy®)
CCR5	케모카인 수용체 5
CD4	분화 군집 4
CK	크레아틴 키나아제
CLcr	크레아티닌 청소율
Cmax	관찰된 최고 약물 농도
COBI	코비시스타트
CPK	크레아티닌 포스포키나아제
DRV	다루나비르
DTG	돌루테그라비르
DVY	엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(공동제형화됨, Descovy®)
EFV	에파비렌즈
eGFR	추정 사구체 여과율
eGFRCG	콕크로프트 가울트 방정식을 사용하여 계산된 추정 사구체 여과율
ETV	에트라비린
HIV-1	인간면역결핍바이러스 1 형
HTE	치료 경험이 많은
INSTI	인테그라제 염색분체 전달 억제제
IQ	억제 지수
ISR	주사 부위 반응
LEN	레나카파비르
MDR	다제내성
NRTI	뉴클레오시드 역전사효소 억제제
NNRTI	비뉴클레오시드 역전사효소 억제제
OBR	최적화된 배경 요법
OSS	전체 감수성 점수
paEC95	단백질 조정 95% 유효 농도
PWH	HIV 감염자
RIF	리팜핀
UGT1A1	우리딘 디포스페이트 글루쿠로노실트랜스퍼라제 1A1

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 선렌카정(레나카파비르나트륨) / 선렌카주(레나카파비르나트륨)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제(629)
- 약리작용 기전 : 레나카파비르(LEN)는 HIV-1 캡시드 기능의 새로운, 다단계, 선택적인 억제제로, 사전 통합 복합물의 캡시드 매개 핵 흡수 방해, 비리온 생산 억제, 적절한 캡시드 코어 형성을 비롯한 바이러스 수명 주기의 여러 지점에서 HIV-1을 억제함. LEN의 존재하에 생성된 바이러스는 잘못된 모양의 캡시드를 표시하며 이러한 변형된 바이러스 입자는 여전히 새 표적 세포를 감염시킬 수 있지만, 제대로 구성된 캡시드 코어가 없으면 역전사 기능을 지원할 수 없으므로 복제할 수 없게 됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 기존의 ARV 계열에 대한 내성에 영향을 받지 않는 새로운 치료법이 바이러스 복제 관리, 면역 기능 유지 및 임상적 진행 방지를 위해 필요하며, 바이러스 억제가 완전히 이루어지지 않더라도 HIV-1 RNA의 지속적인 감소 (≥0.5 log10 copies/mL)는 임상적으로 중요할 수 있음. 따라서 MDR HIV-1가 있는 PWH를 위한 안전하고 효과적인 치료법을 개발하고자 함. 레나카파비르는 HIV-1 감염 치료를 위한 HIV-1 캡시드 기능의 새로운 다단계의 선택적 억제제로 강력한 항바이러스 작용을 하며, 승인된 모든 제품과 중복되는 내성이 없음. 이는 인체 청소율이 낮으며, 치료 및 예방을 위한 장시간 작용 ARV로 개발되고 있음
- 모든 시험 설계는 시험이 수행된 국가의 규제기관을 통해 검토 및 승인을 거쳤음. HTE PWH의 HIV 치료에 대한 LEN의 전체 임상 개발 계획은 2019년 8월 6일 획기적 치료제 지정 (Breakthrough Therapy Designation) 회의에서 논의되었으며, 미국 FDA는 제안된 2/3상 시험 설계에 대한 피드백을 제공함. 안전성 데이터베이스의 크기 및 구성에 대해 미국 FDA 및 EMA를 포함한 규제 기관과 시험 GS-US-200-4625 및GS-US-200-4334의 PWH와 상용화를 위해 제안된 용량과 유사한 LEN 노출을 가진 건강한 참여자의 안전성 데이터(Studies GS-US-200-5709 and GS-US-200-4538)를 포함하기로 합의함. 또한, LEN의 표적 작용 기전을 고려할 때 최초 시판 이후 발암성 연구 보고서 제공이 가능하다는 점에 미국 FDA및 EMA와 합의함
- 현재 미국, 유럽 허가되어 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HIV-1 감염은 생명을 위협하고 공중 보건 유의성이 큰 중대 질환으로서, 전 세계적으로 약 3,800만 명이 감염되고 약 2,600만 {UNAIDS 2020}명이 항레트로바이러스(ARV) 치료를 받음. HIV-1의 병용 ARV 요법(ART)의 발전으로 바이러스 복제의 지속적인 억제로 면역 기능의 보존 및 재구성과 AIDS로의 질병 진행 방지가 가능해져 궁극적으로 정상적인 삶의 질과 기대 수명이 개선되었음. 대부분의 PWH의 경우, 내약성이 우수한 일일 치료법으로 가능함. HIV-1 감염 치료를 위한 병용 ART는 이전의 HIV-1 질환과 관련된 이환율 및 사망률을 크게 감소시켰지만, PWH의 하위 집단은 계속해서 바이러스 및 면역학적 실패를 경험함
- HIV 환자는 HIV-1 질환 진행, 기회 감염, 동반 이환상태 및 HIV/AIDS 관련 사망과 관련된 이환율의 위험성이 높음. 약물 불내성 또는 안전성 문제로 인해 치료 옵션이 제한적인 다제내성으로 인해 현재 이용가능한 치료법에 실패한 환자를 위해 내약성이 우수한 새로운 치료법들에 대한 의학적 미충족 수요가 여전히 높음. ARV 내성을 해결하는 옵션이 필요하며, 특히 더 단순하고 장시간 작용하는 치료법에 대한 PWH의 요구를 고려하는 옵션이 필요함
- 일부 치료경험이 있는 PWH는 결국에는 현재 치료법으로 ART의 중단 또는 간헐적 접근성, 약물 부작용, 높은 정제 부담 및/또는 투여 빈도, 치료 순응도 부족, 부적절한 ARV 조합(예: 요법 중 활성 제제 수, 기존 내성 돌연변이), DDI 또는 약물 유발 음식-상호작용 등 여러 가지 요인이 다중 치료 실패를 야기함. 이전 요법에 여러

차례 실패하고 유의한 약물 내성을 가지는 환자는 치료 옵션이 제한되어 있어 HIV-1 바이러스 억제를 지속적으로 달성할 수 없음. 특정 상황에서는 바이러스 내성 프로파일로 인해 바이러스 억제가 가능한 것으로 간주되지 않으며 치료 목표는 바이러스 부하를 최대한 낮게 유지하고 CD4 수치가 최대한 높게 유지하는 것임. MDR이 있는 HIV의 경우 1개의 완전한 활성인 ARV 약제가 없는 경우가 많으며 2개 또는 3개의 활성 약제를 가질 가능성은 훨씬 낮음. 이러한 PWH는 종종 차선의 부분 활성제로만 치료되며 바이러스 억제를 달성 또는 유지할 수 없음. 이 경우 지속적으로 바이러스혈증이 감퇴되고 CD4 세포 수가 감소하여 AIDS로 규정된 기회 감염 및 사망의 위험에 처할 수 있음. 특히 MDR인 PWH는 사망 위험성이 더 높으며 암을 포함한 새로운 동반이환(AIDS 및 비 AIDS 관련)이 발생할 위험성이 더 높음. 또한 낮은 CD4 수치, 기회 감염 및 동반이환을 동반한 PWH에 대한 ART에 대한 임상적 반응이 제한적일 수 있기 때문에 질병 진행을 제한하는 효과적인 치료가 필요함. 이 환자들의 경우, ARV 관련 독성을 악화시키지 않고, 이미 복합적인 병용 ARV 요법을 복용하고 있는 사람들에게는 낮은 CD4 수치와 기존 ARV에 대한 내성이 있음에도 불구하고 효과적인 새로운 잘 견딜 수 있는 요법에 대해 여전히 충족되지 않은 의료 수요가 남아 있음

- (현재 치료법) 현재 ARV 약물을 사용하면서 치료 옵션이 거의 없는 MDR PWH 수가 크게 감소했음. 이러한 발전에도 불구하고, 치료를 제한하는 독성을 경험했거나 현재 이용 가능한 모든 약물 또는 대부분의 약물에 대한 내성이 발생한 환자들이 남아 있음. 바이러스학적 실패를 경험하는 ART-경험이 있는 MDR PWH에 대한 치료의 목표는 바이러스 억제를 확립하는 것임. 최대 바이러스 억제를 달성할 수 없는 경우, ART의 목표는 면역 기능을 유지하고, 임상적 진행을 예방하며, 미래의 요법을 저해할 수 있는 추가적인 내성 발생을 최소화하는 것임. MDR인 HTE PWH를 관리하는 데 있어 ARV 제제를 선택하는 것은 표준화되지는 않았지만 일반 원칙이 적용됨. 새로운 요법에는 일반적으로 최신 및 이전의 유전자형 분석에 존재하는 내성 돌연변이에 기반하여 최소 2개, 가급적이면 3개의 완전 활성 ARV 약물이 포함되어야 함. MDR을 동반한 많은 HTE PWH는 3가지 이상의 ARV 제제로 구성된 요법을 사용하며, 각 요법은 부분 활성만 있을 수 있음. 치료옵션이 제한된 경우, 새로운 작용 기전이 일반적으로 기존의 사용 가능한 약제와 교차 내성을 나타내지 않으므로 임상단계/새로 승인된 제제를 사용하는 것이 빈번한 옵션임.
- 현재 MDR인 PWH에 대해 2가지 새로운 치료가 제공됨

- HIV 감염을 예방하기 위해 CD4 세포 수용체를 표적으로 하는 단클론 사람화 항체인 이발리주맙은 2주마다 IV 투여로 사용됨. OBR에 사용할 수 있는 최소 1개 이상의 완전 활성인 ARV 제제로 치료에 실패한 HTE PWH를 대상으로 한 3상 시험에서, 7일의 기능적 단독요법 후 83%(참여자 40명 중 33명)가 HIV-1 RNA ≥0.5 log10 copies/mL 감소했음. 참여자 중 43%가 이발리주맙과 OBR을 사용한 치료 25주차에 HIV-1 RNA <50 copies/mL를 나타냈음
- 매일 2회 경구 투여하는 억제제인 포스템사비르는 HIV와 세포 CD4 수용체 간의 상호작용을 선택적으로 억제하여 숙주 세포로의 바이러스 감염을 방지함. OBR에 사용할 수 있는 최소 1개 이상의 완전 활성인 ARV 제제로 치료에 실패한 HTE PWH를 대상으로 한 3상 시험에서, 7일의 기능적 단독요법 후 65%(참여자 203명 중 131명)가 HIV-1 RNA ≥0.5 log10 copies/mL 감소를 보였음. 참여자 중 53%가 포스템사비르와 OBR을 사용한 치료 24주차에 HIV-1 RNA <40 copies/mL를 나타냈음.

- 치료 경험이 있는 성인 대상으로 EU 및 미국에서 승인된 기타의 더 오래된 제품도 HTE 환자의 치료에 흔히 사용되며, 여기에는 다음이 포함됨

- 마라비록은 케모카인 수용체 5(CCR5) 길항제로, 인간 CCR5에 선택적으로 결합하여 CCR5-tropic HIV가 세포에 침입하는 것을 막음. 그러나 치료 경험이 있는 많은 PWH는 CCR5-tropic HIV가 아니라 CXCR4-tropic HIV 또는 mixed-tropic HIV를 가지고 있으므로, 이 약제를 사용할 수 없음
- 엔푸버타이드는 HIV-1 당단백질 41(gp41)의 구조적 재배열을 억제하는 융합 억제제로, 이 단백질에 결합하여 바이러스와 표적 세포막 사이의 융합을 차단하여 바이러스 RNA가 세포에 침투하는 것을 막음. 하루 두 번 피하 주사로 투여하며 흔하게 임상적으로 유의미한 주사부위 반응과 관련이 있음
- 리토나비르와 같은 약효 증강제와 함께 1일 2회 투여하는 DRV, 1일 2회 투여하는 INSTI DTG, 1일 2회 투여하는 NNRTI 에트라비린(ETV)과 같은 단백분해효소 억제제도 HTE PWH 치료요법의 일부로 자주 사용됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 규명된 위해성으로 면역 재구성 염증 증후군을 설정함. 잠재적 위해성 미설정함. 부족정보로 임신 및 수유에서의 안전성을 설정함. 이에 따른 첨부문서 및 환자용 설명서 설정함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속심사 대상 지정(25.3.4)
- 희귀의약품 지정(24.12.5.)

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

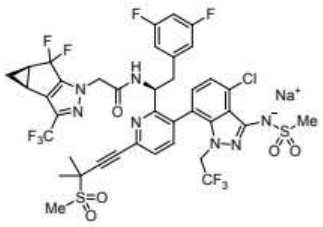
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : lenacapavir sodium (레나카파비르나트륨)
- 일반명 : lenacapavir sodium (레나카파비르나트륨)
- 분자식

$C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S$ (MW : 990.3)

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)_선렌카정

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

- 코포비돈, 폴록사머407, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II초록색(85F110186)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■확인시험 시성치 (□pH □ 비중 ■ 기타_HPLC) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험(삼투압) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험(실용량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.2. 완제의약품(Drug product)_선렌카주

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

- 폴리에틸렌글리콜300, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■확인시험 시성치 (□pH □ 비중 ■ 기타_HPLC) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험(점도) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 ■ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(실용량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30 ° C/75% RH	Bag/PE	적합
가속시험	40 ° C/75% RH	Bag/PE	적합

3.2. 완제의약품의 안정성_선렌카정

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와

시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30 ° C/75% RH	블리스터/PVC 병/HDPE	적합
가속시험	40 ° C/75% RH	블리스터/PVC 병/HDPE	적합
가혹시험	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)	open/dark	적합(유의미한 변화 없음)
가혹시험	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)	블리스터/PVC 병/HDPE	적합(유의미한 변화 없음)

3.2. 완제의약품의 안정성_선렌카주

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30 ° C/75% RH	vial/glass	적합
가속시험	40 ° C/75% RH	vial/glass	적합
가혹시험	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)	2차포장	적합(유의미한 변화 없음)
가혹시험	[redacted] (업체요청에 따라 비공개)	vial/glass	적합(유의미한 변화 없음)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 정: 기밀용기, 20-25℃ (FDA_NDA215974)
  기밀용기, 특별한 온도 조건 없음 (EMA_EU/1/22/1671/001)
- 주: 밀봉용기, 20-25℃ 보관 (FDA_NDA215973)
  밀봉용기, 특별한 온도 조건 없음 (EMA_EU/1/22/1671/002)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시)에 근거하여 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법을 검토하였을 때 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절하고 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 안정성에 관한 자료가 충분함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	랫드 Wistar	정맥내 점적 투여(30분)	단회	0, 3, 10, 30(15/sex/group) ↳ 특이 사항 없음	○
	수컷 개		단회	0, 3, 10, 30(5/sex/group) ↳ ≥10에서 간 효소 변화 및 간세포 변성 및 괴사, 혼합세포 침윤물 관찰	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복투여 독성시험		랫드 Wistar	피하	1회/2주, 4회	0, 10, 30, 100(20/sex/group) 60(시클로스포스파미드) ↳ 모든군에서 주사부위 염증, 소핵을 유도하지 않음	○
				1회/13주, 1회 및 2회	[3가지 제형] 0, 200, 400mgml (13~14/sex/group) ↳ 부종, 육아종 염증, 대식세포 침윤물이 주사부위에서 관찰	○
			경구	4주 (1회/일)	0, 3, 10, 30(10/sex/group) ↳ 30의 암컷에서 CYP3A 활성 증가(2.7배)	○
		개	피하	1회/2주, 4회	0, 10, 30, 100(6/sex/group) ↳ ≥10에서 주사부위 이상소견으로 인해 NOAEL 확립되지 않음.	○
				1회/월, 10회	[3가지 제형] 0, 20, 40(9/sex/group) ↳ 주사 부위 염증	○
				1회/월, 10회	[임상 제형] 0, 130, 411(4~6/sex/group) ↳ 내약성 없음. ≥130에서 간독성 및 주사 부위 염증, NOAEL 확립되지 않음.	○
			경구	매일(4주)	0, 1, 5, 30(4/sex/group) ↳ 내약성 있음.	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	Salmonella typhimurium	in vitro	48시간 (± S9)	[TA1535, TA1537, TA98, TA100, WP2urv] 5~5,000μg/plate ± S9 ↳ 음성	○
	염색체 이상	사람 (HPBL)			인간 혈액 말초 림프구 3시간(±S9) 또는 24시간(-S9) 3.39~500μg/ml ↳음성	○
	체내 소핵시험	랫드 CRL:WI(Han)	피하	1회/2주, 4회	0, 10, 30, 100(20/sex/group) 60(시클로스포스파미드) ↳ 음성	○
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드 (SD)	피하	단회	0, 20, 100(25/sex/group) ↳ 독성 없음	○
	Seg II	랫드 (SD)	경구	임신일수 6~17 일차	0, 3, 10, 30(25/F/group) ↳ 독성 없음	○
		토끼 (NZW)	정맥내 점적 투여(30분)	임신일수 7~19 일차	0, 5, 10, 20(22/F/group) ↳ 독성 없음	○
	Seg III	랫드 CRL:WI(Han)	피하	단회	[임상 제형] 0, 30, 300(24/sex/group) ↳ 모체의 주사부위 반응	○
발암성		마우스 (Tg rasH2)	피하	1회/13주, 2회	0, 30, 100, 300, NMU(양성대조군) (25/sex/group) ↳ 발암성 없음	○
		랫드 Wistar-Han	피하	104주 (1회/13주)	0, 102, 309, 927(55/sex/group) ↳ 발암성 없음	○
국소 내성	광독성	(BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포)	in vitro	90분	1.78, 3.16, 5.62, 10.0, 17.8, 31.6, 56.2, 100μg/mL ↳ 광독성이 없음	○
	안구 자극	소 각질제	in vitro	혼탁 평가: 4시간 투과성 평가: 90분	750mg ↳ 안구 자극 없음(비자극성)	○
	피부 자극	인간 각질세포	in vitro	60분	25mg ↳ 피부 부식 없음(비부식성)	○
	용혈 가능성 및 혈장 적합성	랫드, 개, 사람/혈액 및 혈장		40~45분	매개체 1: 0.2, 2(랫드 및 개), 3(사람)mg/mL 매개체 2: 30(개, 사람)mg/mL ↳ 매개체1 및 2+LEN에서 용혈 및 혈장의 흐릿한 성상	○
	주사부위 반응	토끼 (NZW)	피하	단회 (72시간, 1개월 관찰)	[2가지 현탁액] 0, 50, 100(6/M/group) ↳ 2가지 현탁액 ≥50에서 염증이 관찰되었으나 회복됨.	○
				단회 (72시간, 1개월 관찰)	[임상 제형] [용액 제형, NaoH 유무에 따라] 0, 150, 300(6/M/group) ↳ 내약성 있음. 부종 및 주사 부위의 염증, 괴사, 단핵 세포 침윤	○
				단회 (72시간, 1개월 관찰)	[투여 부위, 등 왼쪽 하단, 등 오른쪽 상단] 0, 500mg/mL(6/M/group) ↳ 내약성 있음. 등 오른쪽 상단 투여부위에서 경증인 부종과 매우 경증인 홍반이 관찰되었으나 회복됨.	○
				단회 (1개월, 3개월 관찰)	0, 300(9/F/group) ↳ 내약성 있음. 300의 주사부위에서 육아종 염증, 주사부위 비대해짐	○
				단회 (3개월, 6개월, 9개월 관찰)	0, 100, 200, 400(12/M/group) ↳ 내약성 있음. LEN 관련 부종, 괴사, 혼합세포 염증이 관찰되었으나 3개월엔 회복되었으며, 육아종성 염증으로 대체됨. 이 염증은 6개월 및 9개월째 감소함.	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
				단회 (28일, 90일 관찰)	[3가지 제형] 0, 400(제형1), 400(제형2), 500(제형3) (6/M/group) ↳ 400에서 국소이상반응, 경증 내지 중등도 근섬유 괴사가 관찰되었으나 회복됨.	○
기타 독성시험	항원성	시스테인 또는 라이신이 함유된 합성 펩타이드	in vitro	24 ± 2시간	시스테인 및 라이신 펩타이드 1:10 및 1:50 비율 ↳ 라이신 고갈(양성)	○
		HaCaT 사람 각질세포	in vitro	48 ± 1시간	0.98~2,000μM ↳ 비민감제(음성)	○
		사람 단핵구성 백혈병 세포주 (THP-1)	in vitro	30분	17.53~62.80μg/m ↳ CD86 증가, 민감제임(양성)	○
		마우스 (CBA/Ca Crl)	국소도포	3일	10, 25, 50%(5/F/group) ↳ 비민감제(음성)	○
	불순물	Salmonella typhimurium	in vitro	3일	불순물(GS-833244) [TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2urv] 5~5,000μg/plate ±S9 ↳ 음성	○
				48~72시간	불순물(GS-832078) [TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2urv] 25~5,000μg/plate ±S9 ↳ 음성	○
				3일	불순물(GS-830738) [TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2urv] 5~5,000μg/plate ±S9 ↳ TA98, TA100, TA1537(-S)에서 양성	○
				3일	불순물(GS-831396) [TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2urv] 5~5,000μg/plate ±S9 ↳ TA100(-S9)에서 양성	○
		염색체 이상 사람(HPBL)		4시간(± S9) 또는 20시간 (-S9만 해당)	불순물(GS-833244) 4시간(-S9):10, 25, 70μg/ml 20시간(-S9):5, 15, 25μg/ml 4시간(+S):5, 25, 50μg/ml ↳음성	○
					불순물(GS-941756) 4시간(± S9) 또는 20시간(-S9만 해당) 21.9, 43.9, 87.8μg/ml ↳음성	○
		랫드 CRL:WI(Han)	피하	단회, 4주 관찰	0, 100(LEN-순수, LEN-A(불순물), LEN-B(불순물)(13~16/sex/group) ↳ 내약성 좋음. NOAEL은 100임.	○
				단회, 13주 관찰	0, 100(LEN-순수, LEN-A(불순물), LEN-B(불순물)(13~37/sex/group) ↳ 내약성 좋음. 소핵을 유도하지 않음. NOAEL은 100임.	○
	기타	랫드 (Wistar)	경구	단회	(PK) 0, 3, 30(6/sex/group) ↳ Tmax 8~24h, 서서히 흡수	○
		토끼 (NZW)	경구	7일 (매일)	(내약성 및 TK) 0, 100, 300, 1,000(3/F/group) ↳ 내약성 좋음.	X
		랫드 (Wistar)	피하	단회	[주입 속도 및 바늘 크기] 0, 6, 30, 240ml/h(3/M/group) 25 게이지, 21 게이지 ↳ 영향 없음.	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 랫드에 LEN을 정맥투여

- 랫드에 LEN을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 정맥 투여한 결과, 변화 없으며 NOAEL은 30mg/kg임.

4.2.1.2. 비글견에 LEN을 정맥투여

- 비글견에 LEN을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 단회 정맥 투여한 결과, 사망례는 없고, ≥10mg/kg군에서 혈액응고 인자 및 피브리노겐 생성 감소, 간 효소 변화 및 간세포 변성 및 괴사, 혼합세포 침윤물이 관찰되었으며, 이를 바탕으로 NOAEL은 3mg/kg임.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 랫드에 LEN을 반복 피하 투여

- 랫드에 LEN을 0, 10, 30, 100mg/kg으로 2주마다 총 4회 피하 투여한 결과, 약물 관련 주사 부위의 염증이 관찰되었으나 전신 독성은 관찰되지 않았으며, NOAEL은 100mg/kg임.

4.2.2.2. 랫드에 26주 피하 독성시험

- LEN의 3개 제형에 대한 TK 및 독성을 평가하기 위해, 랫드에 LEN을 200, 400mg/ml으로 제형 3개(200mg/mL NaOH 없음, 200mg/mL 1몰 등가 NaOH, 400mg/ml NaOH 없음)로 13주마다 총 2회 피하 투여함. NaOH를 첨가한 이유는 산성인 LEN을 NaOH를 첨가하면서 LEN 소듐 형태로 만들어 체내 흡수를 용이하게 하기 위함임. 결과는 주사 부위 염증이 관찰되었으며, 200mg/mL보다는 400mg/mL에서 발생률 및 중증도가 높았으며, 200mg/mL에서는 NaOH 없이 투여한 군에서 가장 낮음. 3가지 제형에 대한 노출은 NaOH 있는 군에서 C_{max}가 높음.

4.2.2.3. 랫드에 4주 경구 독성 및 독성동태 시험

- 랫드에 LEN을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 매일 4주 동안 경구투여한 결과, 약물 관련 유해한 변화는 관찰되지 않았으며, NOAEL은 최대 용량인 30mg/kg/day임.

4.2.2.4. 6주 관찰 기간 동안 6주 피하 독성 시험(현탁액)

- 비글견에 LEN을 0, 10, 30, 100mg/kg으로 2주마다 총 4회 피하 투여후 6주간 관찰한 결과, 100mg/kg군에서 약물 관련 이상 증상으로 조기 종료하였으며, 30mg/kg군에서는 발버둥, 복용중 소리지르기, 베럴 롤링(신경학적 이상 행동으로 회전하는 듯한 움직임을 반복적으로 보이는 현상)등이 관찰되었음. ≥10mg/kg군에서 주사 부위의 염증이 관찰되었으며, 이는 유해한 것으로 간주됨. 따라서, NOAEL은 확립하지 못함.

4.2.2.5. [3가지 제형] 39주 피하 독성 시험(용액)

- 비글견에 LEN을 0, 20, 40mg/kg으로 제형 3개(20mg군(NaOH 없음), 20mg/kg군(1몰 등가 NaOH), 40mg/kg군(NaOH 없음) 1개월마다 총 10회 피하 투여한 결과, 주사 부위 염증이 관찰되었으며, 이는 조직학적 발생률 및 중증도는 40mg/kg군에서 가장 높았으며, 20mg/kg(1몰 등가 NaOH)군에서 가장 낮음. C_{max} 및 AUC는 20mg(1몰 NaOH) 및 40mg(NaOH 없음)에서 높음.

4.2.2.6. 39주 피하 독성 시험(용액)_임상제형

- 비글견에 LEN을 0, 130, 411mg/kg으로 1개월마다 총 10회 피하 투여한 결과, 411mg/kg군에서 내약성 없었으며, ≥130mg/kg군에서 주사 부위 염증이 관찰되었으며, 이는 411mg/kg군에서 더 심했음. ≥130mg/kg군에서 간, 담낭 및 피하 주사 부위와 411mg/kg군에서 신장 및 위에서 LEN 관련 현미경 소견이 관찰됨.

4.2.2.7. 비글견에 LEN의 4주 경구 투여 독성 및 독성동태 시험

- 비글견에 LEN을 0, 1, 5, 30mg/kg으로 매일 4주 동안 경구 투여한 결과, 30mg/kg군에서 간 효소 증가(AST, ALT, ALP, GGT가 최소 수준에서 경증 수준의 증가)가 관찰됨. 이러한 소견은 경미한 간담도 변화를 시사했으

며, 암컷에서 약간의 담즙 과형성과 상관관계가 있었음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험

- 살모넬라 균주(S. typimurium) 4종(TA98, TA100, TA1535, TA1537)과 대장균(WP2 uvrA)의 박테리아를 이용하여 LEN 5-5,000μg/plate과 음성대조군(DMSO), 양성대조군(S9(-)로 2-Nitrofluorene, Sodium azide, ICR-191, 4-Nitroquinoline 1-oxide, S9(+)로 2-Aminoanthracene, Benzopyrene, 총 6종)으로 배양한 결과, S9의 존재 및 부재 시 검사에서 세균 역돌연변이 분석을 통해 LEN은 음성임.

4.2.3.2. LEN을 이용한 배양된 인간 말초혈 림프구에서 시험관 내 미세소체 수차 검사

- HPBL(사람 말초 혈액 림프구)에 LEN 3.39~500μg/mL을 처리해 염색체 이상을 확인하는 실험으로, 3시간(±S9) 및 24시간(-S9)으로 처리함. 172, 120, 41.2μg/mL군에서 세포독성은 관찰되었으나, 염색체 이상은 없음.

4.2.3.3. 체내 소핵시험_반복 시험에서 수행

- 랫드에 LEN을 0, 10, 30, 100mg/kg로 2주마다 총 4회 피하 투여후 골수를 채취하여 소핵의 빈도를 확인한 결과, 대조군 범위 내에 있음. 따라서, 소핵 시험 결과 음성임.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.1.1. SD 랫드에서 착상에 대한 LEN의 수태능 및 초기 배자 발달에 미치는 영향에 대한 피하 주사 시험

- 랫드에 LEN을 0, 20, 100mg/kg/day로 수컷의 경우 교배 6주 전, 암컷의 경우 교배 4주 전에 단회 피하 투여한 결과, 생식 과정에서 발생할 수 있는 잠재적 이상 반응은 관찰되지 않았으며, NOEL은 100mg/kg임. AUC 및 C_{max} 값을 확인한 결과, 임상 대비 6.6배 및 6.8배에 해당하는 값으로 단회 피하 투여 후 충분히 약물에 노출된 것으로 보임.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2.1. 경구 투여로 LEN이 SD 랫드의 배태자 발달에 미치는 영향

- 임신한 랫드에 LEN을 0, 3, 10, 30mg/kg로 GD6~17일에 매일 경구투여한 결과, 사망례는 없으며, 모든 투여량 수준에서 자궁 내 성장 및 생존 또는 태자 형태에 영향 없음. NOEL은 30mg/kg임. 각 농도에서 AUC 값은 임상 대비 7.0배, 13.4배, 16.5배에 해당하는 농도로 높은 값을 보임.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.3.1. SD 랫드를 대상으로 LEN에 대한 피하 투여 후 발달 및 출생 전/후의 생식독성 시험

- 임신한 랫드에 LEN을 0, 5, 10, 20mg/kg/day로 임신한 당일에 단회 피하 투여한 결과, 모체에서 주사부위 염증이 관찰되었으나, F1 세대에서는 독성 변화는 관찰되지 않았음. 모체 및 F1 세대에서 전신 독성은 관찰되지 않았으며, NOAEL은 300mg/kg임.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.5.1. RasH2 마우스에 26주 피하 발암성 시험

- 형질전환 마우스(RasH2)에 LEN을 0, 30, 100, 300mg/kg로 13주마다 총 2회 피하 투여한 결과, 발암성은 관찰되지 않음.

4.2.5.3. Wistar-Han 랫드에게 13주 간격으로 투여된 LEN에 대한 104주 피하 주사 발암성 및 독성동태 시험

- 랫드에 LEN을 0, 102, 309, 927mg/kg으로 13주마다 총 9회(104주까지) 피하 투여한 결과, 902mg/kg군에서 암수컷 각 3마리가 사망하였으며, 사망 원인은 주사 부위 육종이였으며, 이는 약물 축적 부위의 만성 염증에 대한 부차적인 것이며, 신생 물질 및 다른 조직으로 전이된 동물은 없음. 따라서, 본 약물은 발암성 물질이 아님.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 국소내성

4.2.6.1.1. BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포에서 LEN의 NRU 광독성 분석

- LEN은 이 분석에서 광독성 가능성을 나타내지 않음.

4.2.6.1.2. 소 각막 불투명도 및 투과성 분석을 사용한 안구 자극 평가

- LEN 나트륨은 안구 자극에 대한 분류는 필요하지 않음.

4.2.6.1.3. EpiDerm™을 사용한 시험관 내 피부 부식 평가

- LEN 나트륨은 UN GHS(화학 물질 분류 표지) 분류 시스템에 따라 부식되지 않음.

4.2.6.1.4. 시험관 내 혈액 적합성

- 2가지의 매개체로 LEN는 용혈 가능성 및 혈장 적합성을 확인한 결과, 매개체 1 및 매개체 2군에서 용혈 및 혈장의 흐릿한 성상이 관찰되었음. 본 약물 투여 경로는 피하 및 경구 투여이며, 랫드 및 비글견에서의 피하 투여 및 경구 투여 결과 용혈성은 관찰되지 않으며, 임상에서도 관찰되지 않음.

4.2.6.2. 주사 부위 반응

4.2.6.2.1. 자극 선별 시험

4.2.6.2.1.1. 1개월 피하 자극 시험 - 현탁액 제형

- 2가지 현탁액 제형을 군당 6마리의 수컷 뉴질랜드 흰토끼에 0, 50, 100mg/kg으로 단회 SC 투여하여 약 72시간(시험 제4일, 최종 안락사 1) 또는 28일(최종 안락사 2, 시험 제29일) 동안 국소 내성을 관찰한 결과, 내약성은 우수하고, LEN 관련 현미경 소견으로는 50, 100mg 매개체 1 또는 2를 투여군에서 경미한 내지 현저한 육아종 염증이 관찰됨. 이 소견은 중등도 또는 현저함으로 확인되었을 때 유해한 것으로 간주되었지만 회복됨.

* 매개체 1(20mM 인산염 완충액에서 2% w/v 폴록사머 188, 0.76% w/v 염화나트륨),
매개체 2(2% w/v 폴록사머 188, 20mM 인산완충액 내 4.74% 만니톨 w/v)

4.2.6.2.1.2. 1개월 피하 자극 시험 - 용액 제형

- 군당 6마리의 수컷 뉴질랜드 흰토끼에게 NaOH 유무에 관계없이 LEN을 0, 150, 300mg/kg로 단회 SC 투여했을 때 2개의 LEN 용액 제형의 국소 내약성을 평가하는 것임. 투여 후 동물들은 약 72시간(제4일, 최종 안락사 1) 또는 28일(제29일, 최종 안락사 2) 동안 약물 투여 후 관찰됨. 내약성은 있으며, 부종 및 주사 부위의 염증, 괴사

및 단핵 세포 침윤이 관찰됨.

* 대조군(67:33 w/w PEG 300:SWI)

4.2.6.2.1.3. 1개월 피하 자극 시험 - 용액 제형

- 군당 6마리의 수컷 뉴질랜드 흰토끼에게 LEN 500mg/mL SC 주사(1~5분 동안)로 단회 투여후 국소 내약성을 평가하는 것임. 투여 후 동물들은 약 72시간(최종 안락사 1) 또는 28일(최종 안락사 2) 동안 관찰됨. 투여 부위 A(대조군, 등 부위, 왼쪽 하단), 투여 부위 B(투여군, 등 부위, 오른쪽 상단)에 LEN을 투여함. 내약성이 있으며, 약물 투여군인 투여 부위 B에서 경증인 부종과 매우 경증인 부종과 매우 경증인 홍반이 관찰되었으나 회복되었음.

* 대조군(52.81% w/w PEG 300, 24.66% w/w SWI, 8.78% w/w 에탄올 및 13.75% w/w 폴록사머 188(이하 매개체라고 함)

4.2.6.2.1.4. 3개월 피하 자극 시험 - 용액 제형

- 군당 9마리의 암컷 뉴질랜드 흰토끼에게 LEN을 0, 300mg/ml으로 단회 SC 투여후 용액 제형의 국소 내약성을 평가함. 투여 후 동물들은 약 72시간(제4일 최종 안락사 1), 28일(제29일 최종 안락사 2) 또는 91일(제92일 최종 안락사 3) 동안 약물 투여 후 관찰됨. 부종은 육아종 염증의 현미경 관찰과 관련이 있는 주사 부위 비대화는 육안 관찰과 관련이 있음. 육아종 염증의 부분 역전은 투여 후 제92일에 관찰됨.

* 대조군(63.0% w/w PEG 300, 30.8% w/w SWI, 6.2% w/w 폴록사머 188)

4.2.6.2.1.5. 9개월 피하 자극 시험 - 용액 제형

- 군당 12마리의 수컷 뉴질랜드 흰토끼에게 LEN을 0, 100, 200, 400mg/kg으로 단회 SC 투여된 3가지 용액 제형의 국소 내약성을 평가함. 내약성은 있음. LEN 투여 제4~141일에 부종, 괴사, 혼합 세포 염증이 관찰되었으나 3개월까지 해소되었으며, 육아종성 염증으로 대체되었음. 이 염증은 6개월 및 9개월째에는 발생률 및 중증도가 감소함.

* 대조군(77:10:13 w/w PEG 200:에탄올:SWI), 200(1몰 등가 NaOH 포함 또는 미포함) 또는 400mg/mL(NaOH 미포함)

4.2.6.2.1.6. 3개월 근육 주사 자극 시험 - 용액 제형

- 군당 6마리의 수컷 뉴질랜드 흰토끼에게 LEN을 0, 400, 500mg 단회 근육 투여한 후 용액 제형의 국소 내약성을 평가함. 투여 부위 A(등쪽 허리 지지대, 왼쪽)에 투여받은 후, VCA 1 또는 VCA2에서 400mg/동물 LEN 또는 VCA3에서 500mg/동물 LEN을 투여 부위 B(등쪽 허리 지지대, 왼쪽)에 투여 후 제28일 또는 90일 동안 관찰됨. 제형간의 뚜렷한 차이는 없으며, 3개의 재형 모두 내약성이 좋음.

* 매개체 1 (VCA1; PEG300/물),
  매개체 2 (VCA2; PEG300/물/폴록사머 188),
  매개체 3 (VCA3; PEG300/물/폴록사머 188/에탄올)

4.2.6.3. 항원성

4.2.6.3.1. Chemico 피부 감작(직접 펩타이드 반응성 분석)

- 라이신 또는 시스테인이 함유된 모델 합성 펩타이드에 대한 LEN 나트륨의 반응성을 정량화하기 위해 수행함. 시스테인 고갈 값은 0%였으며, 라이신 고갈 값은 33.31%였고 시스테인 및 라이신 고갈 값의 평균은 16.65%임. LEN 나트륨은 직접 펩타이드 반응성 분석에서 낮은 반응성과 함께 양성으로 간주됨.

4.2.6.3.2. 시험관 내 피부 감작(ARE-Nrf2 루시페라아제 검사 방법)

- 산화 방지 반응 요소(ARE)에 의해 조절되는 유전자를 유도할 수 있는 LEN 나트륨의 가능성을 조사하기 위해 수행

함. 데이터는 위험 분류 및 라벨 표시를 위해 피부 민감제와 비민감제 간의 차별을 뒷받침하기 위해 검사 및 평가(IATA)에 대한 통합 접근법의 일환으로 사용될 수 있음. LEN 나트륨은 ARE-Nrf2 루시페라아제 검사에서 음성임.

4.2.6.3.3. 시험관 내 피부 감작(인간 세포 라인 활성화 검사)

- 사람 단핵구성 백혈병 세포주(THP-1)에 LEN을 17.53~62.80μg/mL의 농도로 처리 후 FIFC로 표지된 면역 표지자인 CD86(수지상 세포의 활성화 되면 감작성 유도 가능성 있음) 및 CD54(수지상 세포의 면역 세포 면역 반응 준비)를 확인함. 총 3회 반복한 결과, CD86의 RFI(Relative Fluorescence Intensity, 상대형광강도) 값이 150% 이상임. 따라서, LEN는 사람 세포주 활성화 검사 결과 민감제임.

4.2.6.3.4. 마우스 내 국소 림프절 분석

- 피부 감작을 확인하기 위해, 마우스 귀에 LEN 10, 25, 50% w/w 제형으로 매일 3회 국소 도포한 후 확인함. 섬광 계수로 자극 지수를 확인한 결과, 각 농도에서 1.22, 1.75, 1.77임. 이는 피부 감작을 일으키는 임계값인 3.0 이하로 피부 감작을 유발할 가능성이 없음.

4.2.6.4. 불순물에 대한 시험

4.2.6.4.1. 불순물을 이용한 시험관 내 유전독성 시험

- Ames 시험 결과, 변이원성으로 나온 LENA-0738(GS-830738) 및 Lena-1396(GS-831396)는 ICH M7에 따라 클래스 2로 정의하여 허용한계 수준 또는 그 이하로 관리되고 있는 것을 확인함.

4.2.6.4.2. 불순물을 이용한 생체 내 적합성 시험

4.2.6.4.2.1. Wistar Han 랫드로 LEN 단회 피하 주사 불순물 적격성 평가 시험(4주 관찰 기간 포함)

- 랫드에 LEN 100mg/kg의 순수 로트, LEN-A 불순물 및 LEN-B 불순물을 단회 피하 투여 후 4주 동안 관찰한 결과, 3가지 LEN에서 주사 부위 염증이 관찰되었으며, TK도 3가지 유사하게 관찰됨. 따라서, LEN 및 불순물에서 독성 변화는 유사함.

4.2.6.4.2.2. Wistar Han 랫드로 LEN 단회 투여 피하 주사 불순물 적격성 평가 시험(3개월 관찰 기간 포함)

- 랫드에 LEN 100mg/kg의 순수 로트, LEN-A(불순물, 유리산 형태 포함) 및 LEN-B(불순물, 나트륨염)을 단회 피하 투여 후 3개월 동안 관찰한 결과, 3가지 LEN에서 주사 부위 염증이 관찰되었으며, TK도 3가지 유사하게 관찰됨. 따라서, LEN 및 불순물에서 독성 변화는 유사함.

4.2.6.4.3. 기타 독성 시험

4.2.6.4.3.1. Wistar Han 랫드에 한 LEN 단회 투여 경구 투여 약동학 시험

- LEN을 Capmul에 용해하여 경구투여하여 약동학을 확인한 결과, 랫드에 단회 경구 투여시 T_{max}는 8~24시간으로 서서히 흡수됨. 랫드 피하 시험에서 1회 투여시 30mg/kg군에서 T_{max}는 1일째 28시간으로 유사함.

4.2.6.4.3.2. 임신하지 않은 암컷 뉴질랜드 흰토끼를 대상으로 한 LEN의 7일간 1일 1회 경구투여 내약성 및 독성동태 시험

- LEN을 Capmul에 용해하여 경구투여하여 약동학을 확인한 결과, 토끼에 매일 7일 경구 투여 시 1,000mg/kg군

에서 2/3마리는 투여 실수로 인한 사망이 관찰되었으며, 1마리만 TK 결과를 반영한 것임. 100~300mg/kg에서는 농도비례적으로 증가하였으나 1,000mg/kg에서는 그렇지 못했음.

4.2.6.4.3.3. Wistar Han 랫드에서 LEN의 단회 피하 주입 후 피하 데포 평가

- 랫드에 LEN을 6, 30, 240mL/h로 피하 주사후 주사 부위에 형성되는 데포의 모양, 크기, 특성을 확인함. 특히, 주입 속도, 바늘 크기, 약물 제형에 따라 데포의 형성과 유지를 확인함. 투여 후 시간이 지나면 데포는 감소했으나 LEN군에서는 오래 유지되었으며, 주입 속도 및 바늘 크기는 데포 형성의 차이는 없음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 레나카파비르로 단회 시험으로 랫드에 최대 30mg/kg 및 비글견에 최대 30mg/kg으로 정맥 투여한 결과, 랫드에서는 독성 변화가 관찰되지 않았으나, 비글견의 경우 ≥10mg/kg군에서 혈액응고 인자 및 피브리노겐 생성 감소, 간 효소 변화 및 간세포 변성 및 괴사, 혼합세포 침윤물이 관찰됨.
- 반복 투여독성시험에서 랫드의 경우, 피하 투여로 최대 400mg/ml로 13주마다 2회 투여한 결과, 주사 부위 염증이 관찰되었으며, 경구 투여로 최대 30mg/kg으로 4주 동안 매일 투여한 결과, 독성 변화는 관찰되지 않음.
- 반복 투여독성시험에서 비글견의 경우, 피하로 1회/4주로 37주 동안 최대 411mg/kg으로 투여한 결과, 411mg/kg에서는 내약성이 없었으며, 간담도 손상 및 답즙 정체 및 간담도 손이 관찰되었으며, 이는 BSEP 수송체 억제가 되었음. 다만 dBSEP 수송체(IC_{50}=0.124μg/mL)는 hBSEP 수송체(IC_{50}=1.15μg/mL) 보다 낮은 값으로 비글견에서 더 강력한 억제제임. 130mg/kg/용량의 9개월 또는 411mg/kg의 3개월 투여 후 평균 개 혈장 LEN 농도(C_{ave})는 dBSEP 수송체 IC_{50}보다 최소 39배 더 높고, 평균 임상 혈장 LEN 농도는 hBSEP 수송체 IC_{50}보다 27배 더 낮음. 단회 투여 IV 및 반복 투여 SC 시험에서 관찰된 유의한 노출 안전역과 hBSEP에 비해 LEN에 대한 dBSEP의 민감도가 더 높다는 점을 고려할 때, 이러한 소견은 예상되는 임상 노출 시 또는 이에 근접한 노출 시 장기 독성의 유의한 위험을 시사하지 않음.
- 레나카파비르로 수행한 유전독성시험은 살모넬라 균주를 이용한 복귀돌연변이, 체외 염색체 이상, 체내 소핵시험을 수행하였으며, 3건 모두 음성이며, 변이원성이 없는 것으로 확인됨.
- 생식발생독성시험으로 랫드 및 토끼로 수행하였고, 수태능 및 초기 시험은 랫드로 단회 피하투여, 배태자 발생독성시험은 랫드에 경구투여 및 토끼에 정맥투여하였으며, 출생전후 모체기능시험은 랫드에 단회 피하투여하였음. 배태자 발생독성시험의 경우 랫드에 C_{max}는 피하투여보다 경구투여후 더 빨리 도달하여 기관 형성중에 노출을 보장하기 때문에 경구 투여하였고, 토끼의 경우 경구투여시 노출이 달성되지 않았기에 정맥투여하였음. Seg I~III 시험결과, 뚜렷한 생식독성은 관찰되지 않았음. 이와 관련해서 사용상의 주의사항의 5. 임부 및 수유부에 대한 투여란에 랫드 및 토끼에 대한 노출량이 기재됨.
- 랫드 SC 출생 전후 독성 시험에서 평가된 매개변수에는 모체(F0) 동물의 임신, 분만 및 수유와 F1 신생아의 성장, 생존력 및 발달이 포함되었으며, F1 세대의 생식능력도 평가됨. 모체 또는 F1 세대 중 어떤 투여량 수준에서도 LEN 관련 전신 효과는 관찰되지 않음.
- 발암성 시험은 형질전환 마우스로 최대 300mg/kg로 6개월 및 랫드로 최대 927mg/kg로 2년 피하 투여로 수행한 결과, 주사 부위에서 염증 소견이 관찰되었으며, 발암성은 관찰되지 않았음. 이와 관련해서 사용상의 주의사항의 13. 독성시험정보란에 기재됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

(1) 1차 약력학				
시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
In vitro				
MT-4 세포에서 LEN의 항바이러스 활성 및 세포독성	인간 림프아구성 T-세포라인 MT-4	In Vitro	- MT-4 세포주에 HIV-1으로 감염시켜 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - 기존 허가 치료제(EC50=1.38)보다 높은 항바이러스 활성(EC50=0.19)을 보임 - Selectivity 값이 높은 것으로 감염 세포 특이적 반응임을 확인	×
1차 CD4+ T-림프구 및 단핵구 유도 대식세포에서 GS 6207의 항바이러스 활성 및 세포독성	1차 인간 CD4+ T-림프구, 1차 인간 단핵구 유도 대식세포, 인간 PBMC	In Vitro	- 건강한 사람에서 분리한 1차 primary 세포에 HIV-1을 접종시킨 뒤, LEN의 항바이러스 활성을 평가 - CD4+ T-림프구와 대식세포에서 기존 허가 치료제(EC50=0.96)보다 높은 항바이러스 활성(EC50=0.06)을 보임 - 정상 PBMC에 세포 독성이 없음	×
HIV 임상 분리주에 대한 LEN의 항바이러스 활성	인간 PBMC	In Vitro	- HIV 임상 분리주에서 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - 주요 아형을 나타내는 HIV-1 분리주에 대해 기존 허가 치료제(EC50=0.67)보다 높은 항바이러스 활성(EC50=0.04)을 보임 - HIV-2에서는 HIV-1 활성 보다 15.9배 낮은 활성을 보임	×
MT-2 세포에서 LEN에 의한 HIV-1 초기 단계 및 후기 단계의 복제 단계 억제	인간 배아 신장 세포 라인 CHEK293T, 인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2	In Vitro	- LEN은 HIV-1 바이러스 감염 초기 단계 및 후기 단계 모두 표적으로 하여 높은 항바이러스 활성을 보임	×
재조합 HIV-1 캡시드 단백질에 대한 LEN 결합 및 시험관 내 캡시드 어셈블리에 미치는 영향	정제된 재조합 WT HIV-1 캡시드 단백질	In Vitro	- LEN은 두 인접한 HIV-1 캡시드 단량체 사이 공간에 결합함 - LEN은 캡시드 단량체의 어셈블리/분해의 속도를 비정상적으로 조절함	×
GS 6207에 의한 적절한 캡시드 코어 형성 및 HIV-1 어셈블리 억제	인간 배아 신장 세포 라인 HEK293T, 인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2	In Vitro	- LEN은 캡시드 단량체를 불규칙한 모양으로 조립하여 비감염성 입자를 생성함	×
LEN이 대상 세포의 HIV-1 복제 주기의 초기 단계에 미치는 영향	인간 림프아구성 T-세포라인 MT-2	In Vitro	- 세포막에 융합되면 cleaved CCF2가 생성되도록 제작된 HIV-1를 MT-2에 감염시켜 세포막 융합, 역전사효소 산물, DNA 삽입 저해 평가 - 외피 당 단백질(4가지) 종류와 상관없이 항바이러스 활성을 보였으며, 세포막 융합에는 영향을 미치지 않음 - 융합 후 역전사 산물 축적에 영향을 미치지 않음 - 핵 안으로 들어가 DNA 삽입 과정을 저해함을 확인	×
LEN을 이용한 시험관 내 HIV-1 내성 선택 시험	인간 림프아구성 T-세포라인 MT-2	In Vitro	- LEN 처리(0.07nM)로 인해 생기는 HIV-1 돌연변이의 프로파일을 분석 - LEN에 의해 발생한 돌연변이는 Q67H, N74D,	×

			T107N, Q67H+N74D로 확인	
LEN에 내성이 있는 부위 유도 HIV- 1 캡시드 돌연변이의 특성화	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2	In Vitro	- LEN 시험관 내 선택한 내성 돌연변이(14개)에서 LEN의 감수성이 감소하며, 복제 용량이 감소	×
약물 내성 HIV-1 돌연변이 변종에 대한 LEN의 활성	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2	In Vitro	- 기존 치료제(NRTI, NNRTI, INSTI, PI)에 내성이 있다고 알려진 돌연변이 서열을 가진 HIV-1에 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - LEN은 기존 치료제 내성 HIV-1에 높은 항바이러스 활성을 보임	×
LEN의 시험관 내 항바이러스 활성에 대한 감염 다중성 (MI) 효과	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2	In Vitro	- MOI(0.01~1.25)로 바이러스 감염 정도에 따른 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - LEN은 기존 치료제와 마찬가지로 MOI에 따라 영향을 받으며, 0.01과 1.25를 비교하였을 때, EC50이 16배 차이남	×
LEN 결합 부위에서 HIV-1 캡시드 단백질 다형성의 평가	모집단 및 딥 시퀀스 수준에서 사람 환자의 바이러스 DNA 서열의 가상 환경 분석	In Vitro	- HIV-1 환자에서 LEN이 결합하는 잔기의 돌연변이 유무를 확인 - 대부분 환자의 주요 아형 서열에서 91%가 동일하였고, 4개 중 3개의 잔기에서 25%의 돌연변이가 발생함을 확인함(S41, T54. Y169) - LEN에 내성을 갖는 T107N도 관찰되었으나, 104명 중 1명으로 매우 낮은 가능성임	×
HIV-1 환자 분리주 패널에 대한 GS- 6207의 항바이러스 활성	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2, HIV-1 환자 분리주	In Vitro	- 자연적으로 Gag 다형성 돌연변이가 발생한 HIV-1 환자 중 치료받은 환자와 치료받지 않은 환자에게 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - LEN은 모든 환자의 분리주에서 높은 항바이러스 활성을 보임	×
HIV Gag 절단 부위 돌연변이에 대한 LEN의 항바이러스 작용	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2, HIV-1 환자 분리주 및 부위 유도 돌연변이	In Vitro	- Gag 절단 부위 돌연변이가 있는 HIV-1 환자에게 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - LEN은 모든 환자의 분리주에서 높은 항바이러스 활성을 보임	×
HIV-1 PSID 단백질 다형성이 LEN 항바이러스 활성에 미치는 영향	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-4, HIV-1 NL4.3 바이러스 및 부위 유도 돌연변이	In Vitro	- 캡시드 저해제 처리 후 발생하는 각 캡시드 돌연변이를 가진 HIV-1에서 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - Q50E와 N57H 돌연변이 HIV-1에서 LEN의 감수성이 감소하나, 해당 변이의 검출 빈도가 낮아 임상적 의미는 제한적임.	×
다양한 HIV 아형 HIV-1 임상 분리주 패널에 대한 레나카파비르의 항바이러스 활성	인간 배아 신장(HEK293T) 세포 라인, 환자 유래 재조합 HIV-1 분리주	In Vitro	- 8가지 아형을 가진 HIV-1 환자의 RNA를 분석하여 HIV-1를 재생산하고 감염시켜 LEN의 활성을 평가 - LEN은 37명의 HIV-1 환자의 아형 및 3명의 PI 저해제 내성 돌연변이에도 관계없이 강한 항바이러스 활성을 보임	×
4 가지 주요 항레트로바이러스 계열에 대한 내성이 있는 분리주 내 LEN의 항바이러스 활성	인간 배아 신장(HEK293T) 세포 라인, 환자 유래 재조합 HIV-1 분리주	In Vitro	- 기존 치료제(NRTI, NNRTI, INSTI, PI)에 내성이 있는 HIV-1 환자 40명에서 분리한 HIV-1 RNA로 HIV-1를 재생산하여 LEN의 항바이러스 활성을 평가 - LEN은 기존 치료제 내성 HIV-1에 높은 항바이러스 활성을 보임	×
반복형 다주기 분석에서 LEN-내성 부위 유도 돌연변이에서 LEN의 항바이러스	인간 림프아구성 T-세포 라인 MT-2, HIV-1 부위 유도 돌연변이	In Vitro	- 단주기에서 평가할 수 없었던 LEN의 결합에 영향을 미칠 수 있는 잔기의 돌연변이를 가진 HIV-1에 대한 항바이러스 활성을 다주기에서 평	×

활성			가 - LEN에 내성이 있는 HIV-1는 다른 기전을 가진 HIV-1 치료제에 감수성이 있는 것을 확인함	
단일 주기 분석에서 LEN-내성 부위- 유도 돌연변이에서 LEN의 항바이러스 활성	인간 배아 신장(HEK293T) 세포 라인, 부위 유도 돌연변이 재조합 HIV-1 바이러스	In Vitro	- LEN의 결합에 영향을 미칠 수 있는 잔기의 돌연변이를 가진 HIV-1에 대한 항바이러스 활성을 단주기에서 평가 - LEN에 내성이 있는 HIV-1는 다른 기전을 가진 HIV-1 치료제에 감수성이 있는 것을 확인함	×

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
LEN의 분자 표적 화면	인간, 쥐, 햄스터, 토끼, 기니피그 및 돼지 수용체 그리고 전달체	In Vitro	- 87개의 표적(수용체 및 전달체)에 대해 LEN의 유의미한 반응은 없음	×
HIV-1 감염에 관대하지 않은 인간 세포 라인 및 1차 세포에서 LEN의 세포 독성	인간 간암 세포 라인 Huh7, 갈락토오스-유화 인간 간암 세포 라인 Gal-HepG2, 갈락토오스 유화 인간 전립선 암종 세포 라인 Gal-PC-3, 정상 인간 배아 폐 섬유아세포 라인(MRC-5) 및 1 차 인간 간세포	In Vitro	- 비표적 세포에 대한 LEN의 세포 독성을 평가한 결과, CC50이 표적 세포(MT-4, T-림프구, 대식세포, PBMC) 및 비표적 세포(간종 세포주, 전립선암 세포주 등) 모두 매우 높았으며, 기존 치료제보다 높은 것을 확인함 - 선택성(CC50/EC50)이 LEN에서 매우 높음	×
비-HIV 바이러스에 대한 LEN의 항바이러스 활성	인간 암종 세포 라인 Huh7-유래, 인간 간암 세포 라인 HepG2, HRV-16 바이러스에 감염된 인간자궁경부선암종 세포 라인 H1-HeLa, RSV A2 바이러스에 감염된 인간 상피 유형 2 세포 라인 HEp-2	In Vitro	- 비-HIV-1 바이러스에 대한 LEN의 항바이러스 활성을 평가한 결과, HCV, HRV, HBV, RSV에 활성을 보이지 않음	×

(3) 약력학적 약물간 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
다른 항레트로바이러스제와 병용 투여한 LEN의 시험관 내 항바이러스 활성	인간 림프아구성 T세포 라인 MT-2, HIV-1 바이러스	In vitro	- LEN+TAF의 병용 투여는 시험관 내 시험에서 중간 정도의 상승적 항 HIV 활성을 보임 - LEN+EFV, LEN+DTG, LEN+DRV의 병용 투여 시 높은 상승적 활성을 나타냄 - LEN은 항레트로바이러스제 간에 길항적 항바이러스 상호작용이 발견되지 않았음	×

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	시험계	투여 경로	시험성적	GLP 준수
LEN이 랫드의 호흡기에 미치는 영향	랫드/CRL:WI(Han)	SC	- 랫드에 0, 10, 30, 100mg/kg을 SC 단회 투여 - 100mg/kg: 통계적으로 유의미하지 않은 1회 호흡량 증가 그리고 호흡수 감소 - NOEL=30mg/kg	O

LEN이 랫드의 중추 신경계에 미치는 영향	랫드/CRL:WI(Han)	SC	- 랫드에 0, 10, 30, 100mg/kg을 2주마다 4회 SC 투여 - NOEL=100mg/kg	O
LEN이 개의 심혈관 계통에 미치는 영향	개/비글	SC	- 개에 0, 10, 30, 100mg/kg을 2주마다 4회 SC 투여 - 어떤 투여군에서도 ECG에 영향을 미치지 않음 - 투여 부위의 육아종성 염증은 모든 투여군에서 동일하게 발생함 - NOEL 단회 투여=100mg/kg - 수컷 100mg/kg 투여군에 투여 시 과도한 몸부림과 발성이 관찰되어 암컷은 100mg/kg을 투여하지 않았으며, 투여를 위해 마취가 필요하였으므로 부작용으로 간주함 - NOEL 반복 투여량=30mg/kg	O

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. 세포에 대한 투과성

- LEN에 대한 Caco-2 세포 단층을 통과를 관찰한 결과, 유출 비율이 높은 것을 확인하였고, 이를 통해 경구 복용 시 흡수율이 낮을 것으로 판단됨

5.4.1.2. 단회투여 후 약동학

- 랫드: LEN을 LEN 1mg/kg 용량으로 단회 정맥투여 및 5mg/kg 용량으로 경구투여 하였음. 정맥투여 시 Tmax는 0.48시간, Cmax는 1783nM, AUCinf는 22867이며, 경구투여 시 Tmax는 10.0시간, Cmax는 336nM, AUCinf는 20200, F(생체이용률)는 21.7%임.
- 개: LEN을 LEN 1mg/kg 용량으로 단회 정맥투여 및 4mg/kg 용량으로 경구투여 하였음. 정맥투여 시 Tmax는 0.48시간, Cmax는 2053nM, AUCinf는 16667이며, 경구투여 시 Tmax는 10.7시간, Cmax는 471nM, AUCinf는 16533, F(생체이용률)는 22.1%임.
- 원숭이
  - 사이노몰구스 원숭이: LEN을 LEN 1mg/kg 용량으로 단회 정맥투여 및 4mg/kg 용량으로 경구투여 하였음. 정맥투여 시 Cmax는 1236nM, AUCinf는 4673이며, 경구투여 시 Tmax는 18.7시간, Cmax는 29.4nM, F(생체이용률)는 2.2%임.
  - 붉은털 원숭이: LEN을 LEN 1mg/kg 용량으로 단회 정맥투여 및 4mg/kg 용량으로 경구투여 하였음. 정맥투여 시 Cmax는 1992nM, AUCinf는 5198이며, 경구투여 시 Tmax는 8.7시간, Cmax는 17.7nM, F(생체이용률)는 4.4%임.
- 제형 및 용량별로 피하투여
  - 랫드: LEN은 유리산 형태로 용액 A(77:10:13=PEG200:에탄올:물)에 의해 제형화 되었을 때 Tmax가 높았으며 생체이용률도 높았음. 고농도로 제형화하여 투여 시 평균 Cmax는 저농도 제형보다 낮았지만, AUC가 높은 것으로 느리지만 지속적인 방출을 하는 것으로 판단됨. 나트륨 염 형태로 제형화 된 경우 Cmax가 유리산 형태보다는 높지만 AUC에는 유의한 차이가 없음.
  - 개: LEN을 용액 A와 용액 B로 제형화할 경우 PK의 프로파일이 유사하였음. 나트륨 염 형태로 제형화 된 경우 Cmax가 1.53배 높았으나, AUC에는 유의한 차이가 없음.

5.4.1.3. 반복투여 후 약동학

- 랫드:

- (정맥투여) 100mg/kg의 용량으로 13주마다 1회 또는 2회 피하주사 투여함. 단회 투여 대비 Cmax와 AUC가 증가하였으나, 과도한 축적이 발생하지 않으며, 성별에 의한 차이가 없음.
- (경구투여) 정상 랫드에 3mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kg의 용량으로 1일 1회/총 28회 경구 투여함. 3mg/kg과 10mg/kg에서 Cmax와 AUC_{24hr}는 용량에 비례하여 증가했고, 30mg/kg은 용량 비례보단 작았음. 성별에 의한 차이는 없었고, LEN은 3mg/kg에서 단회 투여 대비 5.47배의 축적 비율을 보임. 임신한 랫드에 동일한 용량으로 임신기간(제6일~17일)에 1일 1회 경구투여 시 용량 비례보다 작게 증가하였으며, 3mg/kg에서 단회 투여 대비 약 2배의 축적 비율을 보임.

• 개:
- (피하주사 투여) 20mg/kg, 40mg/kg, 130mg/kg, 411mg/kg의 용량으로 월 1회/총 10회 피하주사 투여함. 농도 및 시간 의존적으로 Cmax와 AUC가 증가하였으며, 20mg/kg과 40mg/kg의 경우 85일에서 steady state에 도달하여 장기적으로 투여할 때 축적이 되더라도 예측이 가능함. 다만, 고농도일 때 단회 투여 대비 약 3배의 축적 비율을 보임.
- (경구투여) 1mg/kg, 5mg/kg, 30mg/kg의 용량으로 1일 1회/총 28회 경구 투여함. Cmax와 AUC가 용량 의존적으로 증가하였으며, 1, 5, 30mg/kg에서 단회 투여 대비 2.27, 3.43, 1.59의 축적 비율을 보임.

• 토끼: 임신한 암컷 토끼에 5mg/kg, 10mg/kg, 20mg/kg의 용량으로 매일 1회 총 18일 정맥 투여함. Cmax와 AUC는 용량 비례보다 크게 증가하였으며, 반복 투여 시 과도한 축적은 발생하지 않음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.2.1. 시험관 내 분포 시험

• 혈장 단백질 결합: 마우스, 랫드, 개, 원숭이(사이노몰구스, 붉은털) , 인간의 혈장에서의 LEN은 모든 종에서 혈장 단백질과 결합하여 혈관 내에서 1.5% 미만의 낮은 유리율로 존재함.
• 혈청 알부민 및 α1-산 당단백질에 대한 결합: 혈장 단백질 성분 중 HSA에서 0.01%로 유리율을 매우 낮은 것으로, LEN은 혈장 내에서 주로 알부민과 결합하는 것으로 판단됨.
• 간 미세소체 결합: LEN은 인간의 간 미세소체와의 높은 결합력을 보이며, 유리율은 약 10.8%이며, 양성대조군인 Amitriptyline보다 유리율이 약 3배 낮음.
• 혈액 대 혈장 비율: 랫드, 개, 원숭이(사이노몰구스, 붉은털) , 인간의 혈액에서 LEN의 분포 비율을 비교한 결과, 혈장/혈구 농도 비율(BPR)은 0.59~0.67로 모든 종에서 유사한 비율을 보였음.

5.4.2.2. 생체 내 분포 시험

• 랫드에 3mg/kg 용량의 [^{14}C]LEN을 IV로 단회 투여 시, 간에서 가장 높은 농도를 보였으며 뇌와 고환에서 일부 방사능이 검출되었으나 매우 미미한 수준임. 약물 투여 후, 1344시간(56일)에 모든 조직에서 소실되었음.
• 임신한 랫드 6일 차에 30mg/kg, 300mg/kg으로 피하 주사 투여 시, 수유 중인 새끼 랫드의 혈장 내 LEN가 용량 증가에 따라 증가하였으며, 성별 기반의 차이는 없었음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.3.1. 시험관 내 대사 시험

• LEN 이성질체의 시험관 내 안정성: LEN 이성질체(LEN1, LEN2)의 상대 존재비는 랫드, 개, 인간의 혈장에서 유사하였으며, 시간에 따라 달라지지 않았음.
• [^{14}C]LEN 시험관 내 대사

- 랫드, 개, 원숭이(사이노몰구스, 붉은털) , 인간의 간 미세소체 분획 및 간세포에서 LEN의 대사율이 낮음을 확인함. 간 미세소체에서 검출된 대사체는 총 4개이며, 모든 종에서 모두 검출되지 않았음. 이를 바탕으로 LEN은 간 미세소체 분획과 결합력과 대사 안정성이 높은 것으로 판단됨.

5.4.3.2. 생체 내 대사 시험

- 랫드(3mg/kg, 단회 IV), 개(1mg/kg, 단회 IV), 인간(20mg/kg, 단회 IV)에서 1, 2, 4, 6, 8, 12, 12, 24, 48, 72, 120, 168시간에 혈장을 얻어 혈장 내 [^{14}C]LEN의 AUC를 관찰한 결과, 랫드와 개에서 LEN1과 LEN2의 비율이 일정하였으며 대사체의 비율은 매우 낮음. 인간에서는 광분해 및 방사능 분해 산물이 생성되어 LEN2의 비율이 다소 낮아짐.
- 담관 캐뉼라 삽입이 되거나, 되지 않은 랫드(3mg/kg)와 개(1mg/kg)에 [^{14}C]LEN을 단회 정맥 투여하고 배설이 될 때, 담즙 및 대변에서 관찰되는 산물은 주로 LEN(LEN1과 LEN2)였으며, 그 외 검출되는 대사체들은 모두 10% 미만으로 검출됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- (배설 경로) 담관 캐뉼라 삽입이 되거나, 되지 않은 랫드(3mg/kg)와 개(1mg/kg)에 [^{14}C]LEN을 단회 정맥 투여하고 배설이 될 때, 투여량의 평균 누적 회수율은 랫드와 개에서 87%였고, 담관 캐뉼라 삽입 시 담즙 및 대변으로 대부분 배설되었음. 랫드와 개에서 장 배설과 담도를 통한 대변으로 배설되는 것이 주요 처리 경로이며, 신장으로 인한 소변으로 배설되는 것은 투여량의 1% 미만의 경로임을 확인함.
- (P-gp 수송체) 랫드에서 P-gp 수송체의 억제 여부에 따른 LEN의 배출 경로를 확인한 결과, 억제제 처리 시 1mg/kg 용량군에서는 AUC가 약 1.79배 증가되었으며, 배설물에서 LEN은 2.96배 감소함. 10mg/kg 용량군에서는 AUC가 약 1.67배 증가되었으며, 배설물에서 LEN은 2.14배 감소함. 이를 통해 LEN은 약물 배송 수송체에 의한 장 분비로 인한 대변이 배설 경로임을 확인함.

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용(CTD 4.2.2.6) (신약만 해당)

- CYP 대사반응 표현형 분석: CYP 매개 대사에 관여하는 8개의 재조합 CYP450 효소에 [3H]LEN을 처리하여 LEN의 대사를 일으키는 효소를 확인한 결과, 7개의 효소에서는 정량한계 미만이었고 CYP3A5에 의해서 느린 대사가 일어남.
- UGT 대사반응 표현형 분석: UGT 매개 대사에 관여하는 12개의 재조합 UGT 효소에 [3H]LEN을 처리하여 LEN의 대사를 일으키는 효소를 확인한 결과, 11개의 효소에서는 정량한계 미만이었고 UGT1A1에 의해서 느린 대사가 일어남.
- CYP 억제 및 유도
  - 억제: LEN은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6에 의한 억제 효과가 거의 없었으며, CYP3A를 억제함(IC50=5.4uM)을 확인함. 다만, 인간 혈장에서의 LEN의 농도가 0.1uM 미만으로 약물상호작용 유도 가능성은 낮을 것으로 판단됨.
  - 유도: 인간 간세포에 LEN을 처리 후 대사효소의 mRNA의 수준을 비교한 결과, CYP3A4 mRNA가 2배 이상 증가하였고, 양성대조군 대비 23%임. CYP2C9 mRNA도 증가하였으나, 세포 독성이 나타나는 농도이므로 LEN에 의한 유도 가능성이라 단정 지을 수 없음. 세포주에서 대사효소로 인한 하위 단백질(AhR, CAR, PXR)의 활성을 확인한 결과, CYP3A4와 CYP2C에 의해 활성화되는 PXR에서 약한 활성을 보임. 이를 통해 LEN은 CYP3A4를 유도하는 것으로 판단됨.

- UGT 억제 및 유도
  - 억제: LEN은 UGT1A1을 억제함(IC50=3.2uM)을 확인함. 다만, 인간 혈장에서의 LEN의 농도가 0.1uM 미만으로 약물상호작용 유도 가능성은 낮을 것으로 판단됨.
  - 유도: 인간 간세포에 LEN을 처리 후 대사효소의 mRNA의 수준을 비교한 결과, UGT1A1 mRNA가 유의미하게 증가하였으나, 세포 독성이 나타나는 농도이므로 LEN에 의한 유도 가능성이라 단정 지을 수 없음.
- 수송체와의 상호작용
  - P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 수송체 각각의 억제제 처리 후 LEN의 유출량의 변화를 확인한 결과, LEN은 P-gp의 기질이며 그 외 수송체의 기질이 아님.
  - 억제: LEN의 수송체 억제 유무를 확인한 결과, OATP1B1(IC50=2.39), OATP1B3(IC50=0.049)로 LEN에 의해 수송체가 억제됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- (효력시험)
  - 주요 약리 기전: LEN은 HIV-1의 캡시드와 결합하여 HIV-1 복제에 필수적인 초기 및 후기 단계를 억제함. 초기에서는 역전사 후 DNA의 핵 수용 단계를 방해하며, 후기에서는 정상적인 캡시드 형성을 방해함.
  - LEN은 HIV-1 감염된 MT-4 T-림프구 세포주, 1차 primary T-림프구 및 대식세포에서 높은 항바이러스 활성을 보였으며, 감염되지 않은 정상 세포 및 PBMC에서는 세포 독성을 가지는 농도가 높아 선택성이 높았으며 HIV-2에는 약한 활성을 보임.
  - HIV-1 환자의 아형 분리주, 다른 계열의 치료제 내성으로 인한 돌연변이 분리주, 자연 발생적 Gag 다형성 분리주, Gag 절단부위 돌연변이 분리주에서도 높은 항바이러스 활성을 보임
  - LEN의 캡시드 결합부위 돌연변이 잔기 중 Q50E, N75H를 제외하고 높은 항바이러스 활성을 보임
  - LEN에 의해 발생되는 돌연변이 L54I, M661I, Q67H, K70N, N74D/S, T107N에 의해 내성이 생기지만, 다른 계열의 치료제로 민감하게 반응함
  - LEN은 다른 계열의 치료제(TAF, EFV, DTG, DRV)와 병용 시 높은 상승 활성을 보였으며, 길항적 상호작용은 없음
- (안전성약리시험)
  - 중추신경계: 랫드에서 최대 농도(100mg/kg)까지 중추신경계 관련 이상반응이 관찰되지 않음
  - 호흡기계: 랫드에서 최대 농도(100mg/kg)에서 일호흡량의 경미한 증가와 호흡률 감소가 나타남, NOEL=30mg/kg
  - 심혈관계: 개에서 ECG 또는 혈압변화는 100mg/kg 단회 SC 투여 또는 30mg/kg 반복 SC투여까지 이상반응이 관찰되지 않음
- (흡수·분포·대사·배설)
  - 흡수: Caco-2 세포주에서 약물의 투과성 시험을 하여 낮은 전진 투과성을 보였으며, 모든 종에서 전신 혈장 청소율은 낮고 Vss가 높음을 통해 체내 분포가 높음을 확인할 수 있음. 단회 투여 시 정맥투여, 피하주사, 경구투여를 비교해 보았을 때, 피하주사 투여 후 가장 높은 F%를 보였고, 쥐와 개에서 시험하였을 때 약물 방출이 지속적으로 느림을 확인했음. 경구투여 시 낮은 F%는 대사에 의함이 아닌 흡수율에 저하에 의함으로 판단됨. 반복 투여 시 개에서 피하주사 투여했을 때 및 랫드와 개에서 경구 투여했을 때 축적이 관찰되었음.
  - 분포: LEN은 혈장단백질 및 간 미세소체와의 결합력이 높으며, 대부분 혈장에서 존재함. 랫드 전신에서

[14C]LEN 분포를 확인하면 간에서 매우 높은 분포를 보였으며, 그 외 특이한 소견은 없음

- 대사: 아트로피 이성질체로 존재하는 LEN은 시험관 내 및 생체 내의 혈장에서 이성질체 형태로 대부분 존재함. 랫드, 개, 사람에게 IV 단회 투여 후 생성되는 대사체의 비율이 매우 낮고, 대부분 LEN 형태로 배설됨.
- 배설: LEN은 P-gp에 의한 대사, 담즙 배설 및 장 분비, 대변으로 주로 제거됨.

- (약물학적 약물 상호작용)

  LEN은 CYP3A5과 UGT1A1에 의해 매우 느리게 대사되는 기질이며, LEN에 의한 대사 효소 중 CYP3A의 시험관 내 중증도 억제함을 확인하였고 UGT1A1을 억제할 가능성은 매우 낮음. LEN은 약물 수송 운반체 중 P-gp의 기질이며, LEN에 의한 OATP의 시험관 내 억제를 확인하였으나, 임상시험에서는 생체 내 상호작용이 나타나지 않았음. 그 외 약물 대사 효소 및 수송체에는 영향을 미치지 않음.
- 이러한 약리학/약동학 결과는 현재 항레트로바이로스요법에 실패한 치료 경험이 많은 다제내성 HIV-1 감염 환자에서 레나카파비르의 사용을 적절하게 뒷받침하는 자료로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(공증서 제출, 미국 FDA 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 12건(1상 10건, 2상 1건, 2/3상 1건)
  - 치료 미경험 PWH에 대한 2상(GS US-200-4334), HTE PWH에 대한 2/3상(GS US-200-4625)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GS US-200-4625임

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생물약제학시험

- 레나카파비르(LEN, GS-6207)의 시판용 제형이 정제와 주사제로 개발되었음.
- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음.

6.4. 임상약리시험

- 총 12건(1상 10건, 2상 1건, 2/3상 1건)

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
§§ 건강인 대상				
§ 생체이용률 시험				
1. [GS-US-200-4329] 건강한 시험대상자를 대상으로 IV GS-6207의 안전성, 내약성, 약동학, 대사 및 배설을 평가하기 위한 1상 시험				
1상	건강한 비흡연(≥90 일) 남성 및 비임신, 비수유 여q비흡연(≥90 일)남성 및 비임신, 비수유 여성 자원	파트 A: 1상, 무작위배정, 맹검, 위약 대조군, SAD 시험 파트 B: 1상, 공개-라벨, 단기관, 질량 균형 연구	PK, 안전성, 질량 균형 확인	<PK> [14C]LEN(20mg; 약 200μCi)을 단회투여한 후-전혈 및 혈장 모두에서 약물 유래 방사능의 Tmax 중앙값은 약물투여 후 1.00시간이었음. Cmax의 평균값은 각각 149ng eq/g 및 248ng eq/g였음. [14C]-방사능의 평균 전혈 대 혈장 농도 비율은 약물투여 후 0.500~0.695시간에서 336시간까지였으며, 이는 적혈구와 방사능의

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
	자 등록: 21명 참여자, 완료됨: 11명 참여자	<투여용량> 파트 A: • 코호트 1: LEN 10mg 또는 위약의 단회 투여 • 코호트 2(등록되지 않음): 최대 30mg LEN 또는 위약의 단회 투여 파트 B: • 코호트 3: 비표지 LEN 및 [14C]LEN(약 200µCi에 해당)의 혼합물을 함유한 LEN 20mg을 단회 투여 <투여기간> 1일		연관성이 낮음을 나타냄. 투여량의 평균 75.9%가 대변에서 회수되었고 0.237%는 마지막 수집 간격까지 소변에서 회수됨. 이는 대변 배설이 LEN 및 그 대사체의 일차 소실 경로임을 나타냄. 투여된 방사능 투여량 중 대부분은 약물투여 후 첫 1608시간 이내에 회수되었음(대변 및 소변 내 74.7%). LEN의 혈장 PK 매개변수는 예상한 대로 LEN 10mg 및 20mg 단회 투여 전반의 AUCinf에 대해 용량 비례적이었으며(각각 2338.6 및 4373.3시간 *ng/mL) 이전 데이터와 유사했음 레나카파비르는 가수분해, 글루쿠로니화, 헥소스 접합, 펜토스 접합 및 글루타티온 접합을 통해 대사되었음. AUC 통합 혈장 샘플(AUC0-1176h)에서 순환성 방사능의 많은 백분율(68.8%)이 대사되지 않은 LEN과 관련이 있었음. 약물투여 후 1176시간까지 총 방사능 노출의 >10%를 차지하는 단일 대사체는 없었음. AUC 통합 혈장 샘플 내 방사능 프로파일은 두 가지 경미한 방사능 피크(P9 및 P11)를 보였으며, 이는 각각 함께 용출된 총 노출의 <10%에 기여한 LEN 광분해 및/또는 방사선 용해 분해산물인 GS-1068699+14Da, GS-968750 및 GS-837668이었음. 나머지 미확인 소수 성분은 각각 총 방사능 노출의 <2%이었음(총 약 12%). 혈장에서 확인된 모든 성분의 합계로부터 총 방사능 노출은 약 88%였음 투여된 방사성 투여량의 75.9% 평균 누적 대변 회수율을 조정한 결과 LEN 및 LEN-헥사세 접합체 대사체(M42, M35)는 대변에서 회수된 가장 많은 2가지 성분이었으며 투여된 [14C]-투여량의 평균 존재비는 각각 43.4%(투여량의 32.9%) 및 8.7%(투여량의 6.6%)였음. 다른 대사체는 대변에서 확인되었으며 각각 투여량의 <2%이었음
§ 건강인 PK 및 내약성				
2. [GS-US-200-4070] 건강한 시험대상자를 대상으로 피하 GS-6207의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 1상 무작위배정, 눈가림, 위약 대조군, 단일용량상승 시험				
1상	건강한 남성 및 임신하지 않은 비수유 여성 자원자 무작위 배정: 40명, 완료됨: 38명	1상, 무작위배정, 눈가림, 위약 대조군, SAD 시험 LEN 또는 위약 투여(코호트당 4:1 비율). • 코호트 1: 30mg • 코호트 2: 100mg • 코호트 3: 300mg • 코호트 4: 450mg • 코호트 5(등록되지 않음): 최대 600mg	PK, 안전성	<PK> LEN을 30, 100, 300, 450mg 용량으로 단회투여 후, 각각 최대 16주, 24주, 28주, 32주 동안 대다수의 참여자에서 측정 가능한 농도를 보였음. 투여 전체에서 t1/2 중앙값의 범위는 약 32일~45일이었음. 레나카파비르 평균 Cmax 및 AUCinf는 용량 비례 방식으로 증가했음. 100mg 이상의 투여 시, 평균 LEN 혈장 농도가 최소 12주 동안 야생형 HIV-1(3.87ng/mL)에 대한 단백 보정 95% 유효 농도(EC95)를 초과했음.
3. [GS-US-200-4071] 건강한 자원자를 대상으로 경구 GS-6207의 안전성, 내약성 및 약동학 그리고 음식물이 GS-6207 약동학에 미치는 영향을 평가하는 1상 시험				
1상	건강한 남성 및 임신하지 않은 비수유 여성 자원자 무작위 배정: 106명 완료됨: 102명	1상, 무작위배정, 맹검, 위약 대조, 단회 및 복합상승 용량 시험 파트 A~C의 경우, LEN 또는 위약 투여(코호트당 4:1 비율). 파트 D에는 공개라벨, 평행군, 단회 투여 코호트 포함 파트 A(SAD/MAD; 제형 1: 캡슐 내 LEN 50mg/mL 용액, 유리산): • 코호트 1: 30mg(50mg/mL) • 코호트 2: 100mg(50mg/mL)	PK, 안전성	<PK> LEN 경구 용액 충진 캡슐을 30, 100, 300mg(50mg/mL LEN) 또는 75, 300mg(100mg/mL LEN) 용량으로 단회투여 후 LEN의 Tmax 중앙값은 6~38시간이었고, t1/2의 중앙값은 12~15일이었음. 각 제형 내에서, 투여된 용량에 대해, AUC 및 Cmax의 증가는 용량에 비례하지 않았으며, 이는 LEN이 용해도에 의해 제한된 흡수를 나타냄. 또한, 300mg LEN 100mg/mL 투여 후 LEN 노출은 300mg LEN 50mg/mL 투여 후 노출 대비 약 2배 더 낮았으므로, 이는 용액의 농도가 PK에 영향을 미친다는 것을 나타냄 LEN 경구 캡슐은 10일 동안 매일 1회 투여함(30mg, 100mg, 50mg/mL). LEN의 항정상태 노출은 제10일에 달성되지 않았으나, t1/2와 일관되게, 평균 LEN Cmax 및 AUC0-24hr는 단회투여 후

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
		파트 B(SAD; 제형 1 및 2: LEN 50mg/mL 또는 100mg/mL 캡슐, 유리산): • 코호트 3: 300mg(100mg/mL) • 코호트 4: 75mg(100mg/mL) • 코호트 5: 300mg(50mg/mL) • 코호트 6(등록되지 않음): 최대 900mg(100mg/mL) 파트 C(SAD; 제형 3: LEN 50 또는 300mg 정제): • 코호트 7: 300mg(1 × 300mg 정제) • 코호트 8: 900mg(3 × 300mg 정제) • 코호트 9: 1800mg(6 × 300mg 정제) • 코호트 10: 50mg(1 × 50mg 정제) • 코호트 11(등록되지 않음): 최대 1800mg 파트 D(음식물 영향; 제형 3: LEN 50 또는 300mg 정제): • 코호트 12: 300mg(1 × 300mg 정제), 고지방/고칼로리 식사 • 코호트 13: 300mg(1 × 300mg 정제), 아침식사 포함 • 코호트 14~17(등록되지 않음): 최대 1800mg, 고지방/고칼로리(코호트 15), 중지방(코호트 14 및 17) 또는 가벼운(코호트 16) 식사		10배 이상이었음. LEN 경구 정제를 50, 300, 900, 1800mg으로 단회투여한 후 LEN의 Tmax 4~8시간, t1/2은 10~13일이었음. 평가된 용량 범위에서, AUC 및 Cmax의 증가는 용량 비례하지 않았음. 캡슐 내 경구 용액과 비교했을 때, LEN 300mg 정제 AUCinf는 캡슐 내 50mg/mL 또는 100mg/mL 용액의 300mg을 투여한 후 관찰된 것보다 각각 약 3.4배 및 6.3배 더 높았음
4. [GS-US-200-4538] 건강한 시험대상자를 대상으로 피하 용액 GS-6207의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 1상 무작위배정, 눈가림, 위약 대조군, 단회 용량 상승 시험				
1상	건강한 남성 및 임신하지 않은 비수유 여성 자원자 무작위 배정: 100명 완료됨: 78명	1상, 무작위배정, 눈가림, 활성 대조군, SAD 시험 LEN 또는 위약 투여(코호트당 4:1 비율). 파트 A(SAD; 제형 1: LEN 300mg/mL, 유리산): • 코호트 1: 300mg • 코호트 2(등록되지 않음): 최대 900mg • 코호트 3 및 4(등록되지 않음): 최대 1200mg 파트 B(SAD; 제형 2: LEN 309mg/mL, 나트륨염): • 코호트 5: 309mg • 코호트 6 및 7: 927mg • 코호트 8(등록되지 않음): 최대 2472mg 파트 C(SAD; 제형 3: LEN 155mg/mL, 나트륨염): • 코호트 9: 309mg • 코호트 10: 927mg • 코호트 11 및 12(등록되지 않음): 최대 1236mg	PK, 안전성	<PK> LEN SC FA, NaS, NaSP 제형(50~309mg/mL)의 단회투여 후, LEN PK 프로파일은 지속적인 전달을 나타냈으며, 겉보기 t1/2 범위는 평가된 제형 전체에서 17~118일이었음. 레나카파비르 PK는 다양한 용량이 투여된 제형에서 전반적으로 용량 비례적이었음. 309mg/mL NaS 제형으로 927mg을 투여하면 투여 후 최소 28주 동안 LEN 농도의 90% CI 하한이 억제 지수 4(IQ4) 초과 또는 근처에서 유지됨. 이 시험에서 염 형태(NaS vs. FA), 폴록사머 첨가, LEN 농도(50, 75, 150, 300mg/mL) 및 주사 용량이 LEN SC 제형의 PK에 미치는 영향을 평가함. NaS 형태의 LEN을 사용하면 FA보다 더 빠르게 방출되었음(코호트 5 vs 코호트 1). LEN 농도의 감소(코호트 10 vs. 코호트 6/7 및 코호트 21~25 vs. 코호트 13) 또는 폴록사머 첨가(NaSP)(코호트 13 vs. 코호트 6/7)로 인해 초기 방출 및 겉보기 소실이 더 빨라짐. 주사당 1.0mL vs. 1.5mL의 용량은 LEN PK에 영향을 미치지 않았음(코호트 6 vs. 코호트 7).

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
		파트 D(SAD; 제형 4: LEN 300mg/mL, 폴록사머 나트륨염): • 코호트 13: 900mg • 코호트 14~16(등록되지 않음): 최대 2400mg 파트 E(SAD; 제형 5: LEN 150mg/mL, 폴록사머 나트륨염): • 코호트 17(등록되지 않음): 900mg • 코호트 18~20(등록되지 않음): 최대 1200mg 파트 F(SAD; 제형 6: LEN 75mg/mL, 폴록사머 나트륨염): • 코호트 21: 75mg • 코호트 22: 225mg • 코호트 23 및 24(등록되지 않음): 최대 600mg 파트 G(SAD; 제형 7: LEN 50mg/mL, 폴록사머 나트륨염): • 코호트 25: 50mg • 코호트 26(등록되지 않음): 최대 150mg • 코호트 27 및 28(등록되지 않음): 최대 400mg 파트 H: • 코호트 29~32(등록되지 않음): 최대 1200mg (제형 1, 3 및 5), 최대 2400mg(제형 2 및 4), 최대 600mg (제형 6) 또는 최대 400mg (제형 7)		
5. [GS-US-200-5709] 레나카파비르(LEN)의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 건강한 자원자를 대상으로 한 1상 시험				
1상	건강한 남성 및 임신하지 않은 비수유 여성 자원자 등록: 60명 참여자, 코호트 1: 31명 참여자 코호트 2: 14명 참여자 코호트 3: 15명 참여자	1상, 공개라벨, 다중 코호트, 다회투여 시험 • 다회 투여 경구 및 SC LEN의 PK 특성 규명 • 경구 및 SC LEN 다회 투여의 안전성 및 내약성 평가 <투여용량> 코호트 1: 치료 A: 제 1일(600mg, 300mg 정제 2개), 제2일(600mg, 300mg 정제 2개), 제8일 (300mg, 300mg 정제 1개), 제15일 SC LEN(927mg, LEN 주사 2×1.5mL) 경구 정제, 모두 식후 투여 코호트 2: 요법 B: 제 1일에 SC LEN(927mg, 2×1.5mL LEN 주입) 및 경구 600mg(2 × 300mg 정제)을 투여한 후 제2일에 600mg(2 ×300mg 정제)을 경구 투여한 후 모두 식후 투여. 코호트 3:	PK, 안전성	<PK> (코호트 1) 코호트 1의 경우, 투여 요법은 경구용 LEN 600mg 일일 투여(제1일 및 제2일), 경구 LEN 300mg 투여(제8일) 및 SC LEN 927mg (제15일)으로 구성되었음 평균 LEN 투여 전 농도와 하한 90% CI는 제1일의 억제 지수(IQ1), 제2일의 단백 조정 95% 유효농도(paEC95) 및 제8일과 15일의 억제지수(IQ4)(paEC95보다 4배 높음)를 초과함. 평균 LEN 농도와 하한 90% CI는 제2일차에 약물투여 후 IQ4에 도달했으며 이는 18주 내내 유지되었음. 제15일에 SC 투여 후 예비 PK 데이터에서 Tmax는 약 70일이었음. 14일(경구 리드선 기간) 동안 평균 AUC0-14d(%CV)는 7949.3 h·ng/mL(42.0%)였음 (2021.06.04.) 평균 LEN 농도와 하한 90% CI는 제2일차 약물투여 후 2시간 이내에 IQ4에 도달했으며 이는 30주차까지 유지되었음. 제15일에 SC 투여 후 Tmax는 약 85일이었음. 제0일부터 제85일까지 평균 AUC0-85d(%CV)는 68,364.8 h·ng/mL(49.8%)였음 (2023.12.04.) 평균 LEN 농도와 그 90% CI 하한은 1일차 투여 후 2시간 이내에 억제지수(IQ1; 3.87 ng/mL)를 초과하였고, 2일차 투여 후 2시간 이내에 IQ4(15.5 ng/mL)에 도달하였으며, 197일차(피하 투여 후 26주)까지 IQ4 이상을 유지하였음. 197일차(피하 투여 후 26주)의 평균 LEN 농도(90% CI 하한)는 23.9 ng/mL(20.4

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
		치료 C: LEN 1일 2회 (600mg, 300mg 정제 2개) 투여 후 제11일 오전 LEN(600mg, 300mg 정제 ×2개) 마지막 투여 시 모두 식후 투여 <투여기간> 코호트 1: 4일 코호트 2: 2일 코호트 3: 11일 (2021.06.04.) 코호트 1에서 2020년 10월 31일까지의 데이터에 대해 수행된 중간 분석 정보, 코호트 2에서 2021년 2월 24일까지의 데이터, 코호트 3의 최종 데이터 (2023.12.04.) 최종보고서		ng/mL)였음. 경구 LEN 투여 후 Tmax 중앙값은 1일차, 2일차, 8일차 투여 후 4~6시간이었음. 15일차 피하 투여 후 Tmax는 투여 후 약 12주 후에 나타났음. 코호트 1의 평균 LEN Cmax(%CV)는 58.7 ng/mL(58.1%)였음. 1일부터 197일까지 1-197일의 평균(%CV) AUC는 166,024 ng • h/mL(40.2%)였음. (코호트 2) 코호트 2의 경우, 투여 요법은 제1일에 SC LEN 927mg과 경구 LEN 600mg 투여 후 제2일에 경구 LEN 600mg 투여 요법으로 단순화된 요법을 구성함. 평균 LEN 혈장 농도와 하한 90% CI는 제2일차에 2시간 이내에 약물투여 후 IQ4에 도달했으며 이는 15일 내내 유지되었음. 제0일부터 제14일까지 평균 AUC0-14d(%CV)는 8635.0 h·ng/mL(28.7%)였으며, 코호트 1(7949.3 h·ng/mL(42.0%)과 유사했고, 비구획 분석 기반 시뮬레이션의 시뮬레이션된 프로파일과 유사했음. (2021.06.04.) 평균 LEN 혈장 농도와 하한 90% CI는 2일차 약물투여 후 2시간 이내에 IQ4에 도달했으며 이는 85일차까지 유지되었음. 제0일부터 제85일까지 평균 AUC0-85d (%CV)는 83,082.9 h·ng/mL(43.6%)였으며, 이는 코호트 1(68,364.8 h·ng/mL[49.8%])과 유사했음 (2023.12.04.) 평균 LEN 농도와 그 90% CI 하한은 1일차 투여 후 4시간 이내에 IQ1(3.87 ng/mL)을 초과했고, 2일차 투여 후 2시간 이내에 IQ4(15.5 ng/mL)에 도달했으며, 183일차(즉, 피하주사 투여 후 26주)까지 IQ4 이상을 유지했음. 183일차 평균 LEN 농도(90% CI 하한)는 21.1 ng/mL(15.6 ng/mL)였음. 1일차 피하주사 투여 후, Tmax 중앙값은 투여 후 약 10주에 나타남. 코호트 2의 평균 LEN Cmax(%CV)는 62.7 ng/mL(39.2%)였음. 코호트 1과 코호트 2의 Cmax는 ± 7% 이내였음. 1일부터 183일(피하 주사 투여 후 26주)까지, 평균(%CV) AUCDays 1-183은 159,097 ng • h/mL(34.2%)였음. 코호트 1의 AUCDays 1-197 및 코호트 2의 AUCDays 1-183으로 평가한 투여 간격 동안의 LEN 노출은 ±5% 이내였음 (코호트 3) 코호트 3의 경우, 투여 요법은 경구용 LEN 600mg 1일 2회 투여(제1일~제10일) 후 제11일 아침 LEN 600mg 경구 투여로 구성함 평균 LEN 혈장 농도는 제3일까지 치료 노출 및 제8일에 치료 노출 위에 도달했음. LEN은 긴 반감기와 일관되게, 10일 동안 매일 2회 투여 시 유의미한 축적을 보임. Cmax 및 AUC0-12h는 제1일보다 제11일에 각각 53배 및 72배 더 높았음
§ 환자 PK 및 내약성				
6. [GS-US-200-4072] HIV-1 감염 피험자에 피하 투여된 GS-6207의 안전성, 약동학, 항바이러스 활성에 대한 1b상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군, 다중 코호트 시험				
1상	ARV 치료미경험 또는 경험이 있었지만 CAI와 INSTI 치료 경험이 없는(파트 A만 해당) 성인 PWH 파트 A: 무작위 배정:	제1b상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험 파트 A: • 제1일부터 제10일까지 ARV 치료 경험이 없거나 경험이 있으나 CAI 치료 경험이 없는 성인 PWH에서 혈장 HIV-1 RNA(log10 copies/mL)의 최대 감소와 관련하여 LEN의 단기간 항바이러스 활성을 위약과 비교 평가	PK, 안전성	<PK> LEN 20, 50, 150, 450, 750mg 단회투여 후 LEN PK 프로파일이 지속적으로 일관되었음. LEN의 PK는 150, 450, 750mg 투여 후 최소 32주 동안 측정가능한 혈장 농도를 보인 장기간 노출에 의해 특성화되었습니다. 제10일에 평균 LEN 혈장 농도는 각각 2.6, 4.4, 12.9, 38.2, 79.2ng/mL였음. 이 값은 약 0.7-, 1.1-, 3.3-, 9.9-, 20.5배 이상에 해당함. MT-4 세포에서 WT HIV-1(3.87ng/mL)값보다 각각 높음. 투여 전반에 걸친 T1/2 중앙값은 약 36~45일이었음. 레나카파비르 Cmax와 AUCinf는 평가된 용량 범위 전체에서 용량 비례

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>41명 참여자, 완료됨: 38명 참여자
파트 B:
등록: 12명 참여자, 완료됨: 12명 참여자</td><td>파트 B:
• 제1일부터 제10일까지 ARV 치료 경험이 없거나 경험이 있으나 TAF에 대한 내성이 없는 또는 치료 경험이 없는 성인 PWH에서 혈장 HIV-1 RNA(log10 copies/mL)의 최대 감소와 관련하여 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 단기간 항바이러스 활성을 위약과 비교 평가

<투여용량>
파트 A:
• 코호트 1: LEN 150mg 또는 위약
• 코호트 2: LEN 50 mg 또는 위약
• 코호트 3: LEN 450 mg 또는 위약
• 코호트 4: LEN 20 mg 또는 위약
• 코호트 5: LEN 750 mg 또는 위약

파트 B:
• 코호트 6: TAF 200mg
• 코호트 7: TAF 600mg
• 코호트 8(등록되지 않음): TAF 최대 600mg

<투여기간>
1일</td><td></td><td>로 증가했음
<table><tr><th>PK Parameter</th><th>LEN 20 mg (N = 6)</th><th>LEN 50 mg (N = 6)</th><th>LEN 150 mg (N = 6)</th><th>LEN 450 mg (N = 6)</th><th>LEN 750 mg (N = 5)</th></tr><tr><td>AUC_{inf} (h*ng/mL)</td><td>6564.3 (39.0)</td><td>9124.1 (48.7)</td><td>31,537.0 (21.6)</td><td>106,041.1 (18.8)</td><td>181,861.0 (40.2)</td></tr><tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>5084.3 (42.1)</td><td>7524.4 (55.0)</td><td>28,866.4 (28.6)</td><td>102,919.0 (19.4)</td><td>171,173.9 (47.0)</td></tr><tr><td>C_{D10} (ng/mL)</td><td>2.6 (41.4)</td><td>4.4 (90.3)</td><td>12.9 (39.3)</td><td>38.2 (35.1)</td><td>79.2 (27.7)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>3.0 (33.2)</td><td>5.4 (74.5)</td><td>17.1 (43.0)</td><td>60.1 (28.2)</td><td>116.6 (34.6)</td></tr><tr><td>T_{max} (h) [days]</td><td>445.23 (48.97, 678.60) [18.6]</td><td>192.38 (23.97, 310.83) [8.0]</td><td>145.33 (143.83, 194.12) [6.1]</td><td>495.94 (174.07, 1033.60) [20.7]</td><td>192.70 (169.92, 673.83) [8.0]</td></tr><tr><td>C_{last} (ng/mL)</td><td>0.8 (38.3)</td><td>0.8 (19.6)</td><td>1.2 (60.7)</td><td>2.2 (54.6)</td><td>4.4 (62.2)</td></tr><tr><td>T_{last} (h) [days]</td><td>2702.77 (2063.18, 3360.22) [112.6]</td><td>3035.51 (2670.95, 3413.23) [126.5]</td><td>5032.92 (4059.35, 5376.67) [209.7]</td><td>5077.32 (4730.07, 5402.73) [211.6]</td><td>5379.47 (5378.75, 5384.12) [224.1]</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$ (h) [days]</td><td>920.97 (729.18, 965.22) [38.4]</td><td>867.83 (591.64, 1261.06) [36.2]</td><td>1070.87 (534.77, 1928.10) [44.6]</td><td>900.03 (522.17, 1211.86) [37.5]</td><td>1033.67 (801.42, 1951.48) [43.1]</td></tr><tr><td>CL/F (L/h)</td><td>3.5 (40.9)</td><td>9.7 (119.1)</td><td>4.9 (19.7)</td><td>4.4 (20.1)</td><td>4.7 (38.7)</td></tr><tr><td>V_z/F (L)</td><td>5252.0 (45.6)</td><td>13,673.8 (83.2)</td><td>9225.4 (69.2)</td><td>5572.0 (45.3)</td><td>10,470.1 (85.7)</td></tr></table>%CV = percentage coefficient of variation; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic(s); Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
Data are presented as mean (%CV), except for T_{max}, T_{last}, and $t_{1/2}$, which are presented as median (Q1, Q3) hours [median days].</td></tr>
<tr><td colspan="5">7. [GS-US-200-4334] 치료 미경험 PWH에 있어 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하는 2상, 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조군시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>치료 미경험 PWH ≥ 18세

무작위 배정: 183명
안전성 분석 세트: 182명, SC LEN+ (DVY→TAF): 52명, SC LEN+ (DVY→BIC): 53명, 경구 LEN+DVY: 52명, BVY: 25명
완료된 주요 단계: 154명, SC LEN+ (DVY→TAF): 44명, SC LEN+ (DVY→BIC): 40명, 경구 LEN+DVY: 46명, BVY: 24명
완료된 연장 단계: 105명, SC LEN+ (DVY→TAF): 38명, SC LEN+ (DVY→</td><td>제2상, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조군, 다기관 시험

치료군 1(경구 - SC LEN):
유도: 제1일 및 제2일에 LEN 600mg(300mg × 정제 2개), 제8일에 300mg(300mg 정제 1개), 제15일에 SC LEN 927mg (309mg/mL; 2 × 1.5mL), 그리고 제1일부터 28주간 매일 DVY 200/25mg을 경구투여

유지: 제28주 및 그 이후 매 6개월마다(26주) SC LEN 927mg (309mg/mL; 2 × 1.5mL), 그리고 매일 TAF 25mg을 경구투여

치료군 2(경구 - SC LEN):
유도: 제1일 및 제2일에 LEN 600mg(300mg × 정제 2개), 제8일에 300mg(300mg 정제 1개), 제15일에 SC LEN 927mg (309mg/mL; 2 × 1.5mL),, 그리고 제1일부터 28주간 매일 DVY 200/25mg을 경구투여

유지: 제28주 및 그 이후 매 6개월마다(26주) SC LEN 927mg(309mg/mL; 2×1.5mL), 그리고 매일 BIC 75mg을 경구 투여</td><td>PK, 유효성, 안전성</td><td><PK>
(경구 가교 데이터(2022.9.1.까지 수집)

SC LEN 치료군(SC LEN+[DVY→TAF][치료군 1] 및 SC LEN+[DVY→BIC] [치료군 2])의 경우, 평균 농도 및 하한 90% CI는 첫 번째 경구 LEN 가교 방문 시와 경구 기간의 SC LEN 재개 방문 시 IQ4(15.5ng/mL)보다 일관되게 유지되었음. 경구 가교 기간의 제30주에 LEN 농도를 보인 참여자는 소수였으나 치료군 1과 2를 병용했을 때 하한 90% CI는 제 30주에 IQ4를 초과함(n=6).
경구 가교 기간에 치료군 1(SC LEN+[DVY → TAF])의 경우, 경구 가교 1일차에 평균(%CV) 투여 전 농도와 하한 90% CI(28.8ng/mL[47.7%]; 90% CI 하한=25.2ng/mL), 경구 가교 제10주(50.9 ng/mL [67.0%]; 하한 90% CI=41.1 ng/mL), 및 경구 가교 제20주(53.1 ng/mL [84.5%]; 하한 90% CI=39.6 ng/mL)는 IQ4를 초과함. 30주 경구 가교 시 평균(%CV) 농도는 43.7ng/mL(74.7%)였지만 표본 크기가 <5이므로 하한 90% CI는 보고되지 않았음. SC 재개 방문 시 평균(%CV) 투여 전 농도는 49.4ng/mL(84.6%)였고 90% CI의 하한은 38.6ng/mL였음.
경구 가교 기간에 치료군 2(SC LEN+[DVY → BIC])의 경우, 경구 가교 1일차에 평균(%CV) 투여 전 농도와 하한 90% CI(26.7 ng/mL[47.3%]; 90% CI 하한=23.0 ng/mL), 경구 가교 제10주(59.3 ng/mL [73.6%]; 하한 90% CI=46.4 ng/mL), 및 경구 가교 제20주(51.9 ng/mL [70.2%]; 하한 90% CI=40.2 ng/mL)는 IQ4를 초과하였음. 30주 경구 가교 시 평균(%CV) 농도는 56.5 ng/mL(62.5%)였지만 표본 크기가 <5이므로 하한 90% CI는 보고되지 않았음. SC</td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
	BIC): 33명, 경구 LEN+DVY: 34명	치료군 3 : 제1일 및 제2일에 LEN 600mg(300mg × 정제 2개)을 경구 투여하고 제3일차부터 50mg(50mg 정제 1개)을 매일 경구 투여하고 DVY 200/25mg을 매일 경구 투여 치료군 4: BVY 50/200/25mg을 매일 경구 투여 <시험기간> 최소 80주		재개 방문 시 평균(%CV) 투여 전 농도는 52.2 ng/mL(66.6%)였고 90% CI의 하한은 42.7 ng/mL였음 (최종) SC LEN 치료군(SC LEN + [DVY → TAF] 및 SC LEN + [DVY → BIC]) 모두에서, 평균 투여 전 LEN 농도와 그 하한 90% CI는 경구 브릿징 시작 전 2일차부터 투여 간격 종료 시점인 28주차, 54주차, 80주차까지 IQ4(15.5 ng/mL) 이상으로 일관되게 유지되었음 경구 브리징 후 및 SC LEN 주사 재개 후, SC LEN 치료군(SC LEN + [DVY → TAF] 및 SC LEN + [DVY → BIC]) 모두에서, 평균 투여 전 LEN 농도와 그 90% CI 하한은 연구 종료 시점까지 IQ 4(15.5 ng/mL) 이상으로 일관되게 유지되었음 경구 LEN 50mg을 하루 한 번 복용한 경우(경구 LEN + DVY 치료군), 평균 LEN 농도와 90% CI 하한은 2일차에 IQ4(15.5 ng/mL)에 도달했으며 연구가 끝날 때까지 유지되었음
8. [GS-US-200-4625] 다제 내성이 있는, 치료 경험이 많은 PWH에 대해 최적화된 배경 요법과 조합했을 때 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위배정, 위약대조 시험				
2/3상	치료 경험이 많은 성인 및 청소년 PWH로서, 4가지 주요 ARV 약물 계열 중 ≥3개 계열 각각에서 ≥2개의 ARV 약물에 내성을 보이고, 실패 요법을 받는 동안스크리닝 시 혈장 HIV-1 RNA≥가 ≥400 copies/mL	2/3상, 무작위배정, 위약 대조군, 다기관 시험 (코호트 1A) 기능적 단독요법 기간: 제1일 및 제2일에 LEN 600mg 경구 투여, 제8일 300mg +실패 요법 유지 기간: SC LEN은 제1일 927mg을 SC 투여하고 이후 6개월마다(26주) +OBR (코호트 1B) 기능적 단독요법 기간: 제1일, 제2일, 제8일에 위약 +실패 요법 유지 기간: 제15일 및 제16일에 LEN 600mg 및 제22일에 300mg 경구 투여 + LEN 주사 제1일 927mg을 SC 투여하고 이후 매 6개월(26주) +OBR (코호트 2) 경구 도입부 기간: 제1일 및 제2일에 LEN 600mg 경구 투여, 제8일 300mg +OBR 유지 기간: SC LEN은 제1일 927mg을 SC 투여하고 이후 6개월마다(26주) 투여 +OBR <시험기간> 최소 54주	PK, 유효성, 안전성	<PK> (코호트 1 및 2에서 경구 가교 데이터(N=57)) 평균 LEN 농도와 하한 90% CI는 첫 번째 경구용 LEN 가교 방문부터 SC LEN 재개 방문까지 억제지수(IQ4)(15.5ng/mL)의 유효성 목표보다 높게 유지되었음. 경구 가교 기간에, 평균(%CV) 투여 전 농도와 경구 가교 제1일 90% CI 하한(46.1ng/mL[56.3%]; 90% CI 하한 =40.3ng/mL), 경구 가교 제10주(76.2ng/mL[59.6%]; 90% CI 하한=66.1ng/mL]; 경구 가교 제20주(74.8 ng/mL [116.1%]; 90% CI 하한=50.4 ng/mL), 및 경구 가교 제30주(41.7 ng/mL [45.7%]; 90% CI 하한=29.9 ng/mL)는 IQ4를 초과하였음. SC 재개 방문 시 평균(%CV) 투여 전 농도와 하한 90 % CI(74.4ng/mL[105.1%]; 90% CI 하한=56.2ng/mL)도 IQ4를 초과하였음. (최종) 경구 가교 투여 시작 전 기간과 경구 가교 투여 후 SC LEN 재개 후 기간에 대한 SC LEN의 PK 농도는, 코호트 1과 2를 합친 경우, 투여 전 평균 LEN 농도와 그 90% CI 하한은 1일차 투여 시작 직후부터 IQ4(15.5 ng/mL) 이상으로 일관되게 유지되었음. 투여 전 평균(%CV) 농도 및 90% CI 하한은, 2일차(55.0ng/mL[116%]; 하한 90% CI = 42.3ng/mL), 8일차(61.0ng/mL[70.9%]; 하한 90% CI = 52.5ng/mL), SC 1일차(50.5ng/mL) [66.1%]; 하위 90% CI = 44.0ng/mL)가 IQ4를 초과했음. 유지 기간의 경우, 첫 번째 경구 브릿징 방문 전, 26주차(35.9 ng/mL [57.1%]; 하위 90% CI = 31.8 ng/mL), 52주차(49.5 ng/mL [78.0%]; 하위 90% CI = 40.7 ng/mL), 78주차(47.7 ng/mL [65.1%]; 하위 90% CI = 35.0 ng/mL)에서 평균(%CV) 투여 전 농도와 90% CI 하한은 IQ4를 초과했음. 방문시 평균 농도와 90% CI 하한은 4, 10, 16, 22, 36, 62, 88주차에 일관되게 IQ4 이상으로 유지되었음. 4명은 지속적인 피하 주사를 받았고 경구 브릿징은 받지 않았음. 3명은 모든 방문에서 IQ4보다 높았음. 1명은 피하 LEN 유지 기간 동안의 투여 전 농도는 SC 1일차인 26주, 52주, 78주, 104주, 130주, 156주에 각각 13.6ng/mL, 14.8ng/mL, 14.0ng/mL, 13.7ng/mL,

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>23.0ng/mL, 23.2ng/mL, 26.2ng/mL였음
코호트 1과 2를 합친 경우, 경구 브릿징 후 SC LEN 재개 후, 평균(%CV) 투여 전 농도와 하한 90% CI가 첫 번째(73.5 ng/mL [106%]; 하위 90% CI = 55.6 ng/mL), 두 번째(46.0 ng/mL [50.4%]; 하위 90% CI = 40.4 ng/mL) 및 세 번째(60.4 ng/mL [61.6%]; 하위 90% CI = 51.5 ng/mL)로 IQ4를 초과했음. 개별 PK 방문, 즉 모든 SC 주사 방문 후 10주차의 평균 농도와 90% CI 하한은 지속적으로 IQ4 이상으로 유지되었음
Table 18. GS-US-200-4625: Summary Statistics of LEN Plasma Concentration (ng/mL) Before the Initiation of OB (PK Analysis Set)
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th>Day 2[a] N = 70</th><th>Day 8[a] N = 72</th><th>Day 1 SC N = 72</th><th>Week 26 N = 69</th><th>Week 52 N = 53</th><th>Week 78 N = 18</th></tr>
<tr><td>Mean (%CV) predose concentration (ng/mL)</td><td>55.0 (116)</td><td>61.0 (70.9)</td><td>50.5 (66.1)</td><td>35.9 (57.1)</td><td>49.5 (78.0)</td><td>47.7 (65.1)</td></tr>
<tr><td>Lower 90% CI of predose concentration (ng/mL)</td><td>42.3</td><td>52.5</td><td>44.0</td><td>31.8</td><td>40.7</td><td>35.0</td></tr>
</table>
%CV = percentage coefficient of variation; BLQ = below the limit of quantitation; CI = confidence interval; LEN = lenacapavir; LLOQ = lower limit of quantitation; OB = oral bridging; PK = pharmacokinetic(s)
Table 19. GS-US-200-4625: Summary Statistics of LEN Plasma Concentration (ng/mL) After Resumption of SC Injection (PK Analysis Set)
<table>
<tr><th>PK Parameter</th><th>Resumed SC 1 Predose (Week 104) N = 53</th><th>Resumed SC 2 Predose (Week 130) N = 49</th><th>Resumed SC 3 Predose (Week 156) N = 49</th></tr>
<tr><td>Mean (%CV) predose concentration (ng/mL)</td><td>73.5 (106)</td><td>46.0 (50.4)</td><td>60.4 (61.6)</td></tr>
<tr><td>Lower 90% CI of predose concentration (ng/mL)</td><td>55.6</td><td>40.4</td><td>51.5</td></tr>
</table>
%CV = percentage coefficient of variation; BLQ = below the limit of quantitation; LEN = lenacapavir; LLOQ = lower limit of quantitation; PK = pharmacokinetic(s); SC = subcutaneous
Values BLQ were treated as 0 for predose and one-half of the LLOQ for postdose summary statistics.
Lower limit of quantitation was defined as 0.5 ng/mL for analyte LEN.
Data collected on oral bridging visits were excluded.
Summary statistics for a given time point are displayed for the participant group with sample size ≥ 5.
Source: Table 15.10.3.1</td></tr>
<tr><td colspan="5">§ 내인성 PK</td></tr>
<tr><td colspan="5">9. [GS-US-200-4330] 정상 신기능 및 신장애 참여자에서 GS-6207의 약동학을 평가하기 위한 1상 공개 라벨, 평행 설계, 단회 투여 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>중증 신장애 분류(15 ≤CLcr ≤29mL/min)를 보인 참여자 및 정상 신기능(CLcr ≥ 90mL/min) 건강한 참여자

등록: 20명의 참여자(중증 신장애가 있는 10명과 신기능이 정상인 10명의 일치하는 건강한 자원자); 완료: 20명 참여자</td><td>1상, 공개-라벨, 단회-투여, PK, 병용 그룹 연구

LEN 300mg 단회 투여(300mg 정제 1개)</td><td>PK, 안전성</td><td><PK>
중증 신장애 참여자에서 레나카파비르 Cmax 및 AUCinf는 건강한 대조군에 비해 각각 162% 및 84% 증가했음. LEN의 결합되지 않은 분획은 중증 신장애 치료군에서 건강한 대조군 대비 유사했음.
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">Geometric Mean (95%CI)</th><th rowspan="2">Severe Renal Impairment/Matched Healthy Control %GLSM Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th>Severe Renal Impairment (N = 10)</th><th>Matched Healthy Control (N = 10)</th></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>51.5 (18.9, 140.5)</td><td>19.7 (13.2, 29.3)</td><td>262 (112, 614)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>11,456.2 (5210.4, 25,188.9)</td><td>6048.1 (4087.7, 8948.8)</td><td>189 (95.2, 377)</td></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h*ng/mL)</td><td>12,100.1 (5579.1, 26,243.1)</td><td>6591.2 (4518.3, 9615.1)</td><td>184 (93.6, 360)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/h)</td><td>24,793.1 (11,431.6, 53,771.8)</td><td>45,515.3 (31,201.0, 66,396.7)</td><td>—</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[a]</td><td>8.00 (6.00, 24.0)</td><td>6.00 (6.00, 8.00)</td><td>—</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)[a]</td><td>234 (178, 354)</td><td>318 (270, 357)</td><td>—</td></tr>
</table>
GLSM = geometric least squared mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
GLSM Ratio = (Severe Renal Impairment/Matched Healthy Control) × 100
a The $t_{1/2}$ and T_{max} are presented as median (Q1, Q3)
Source: GS-US-200-4330 CSR, Tables 15.10.1.1.2.1, 15.10.1.1.4</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">10. [GS-US-200-4331] 정상 간기능 및 간장애 참여자에서 GS-6207의 약동학을 평가하기 위한 1상 공개 라벨, 평행군, 단회 투여 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>중등도 간 손상 및 정상 간 기능을 가진 남성 및 비임신, 비수유 여성 참여자

등록: 20명 참여자(중등도 간장애 10명, 대응되는 정상 간기능 대조군 10명), 완료: 19명 참여자</td><td>1상,-공개라벨,-다기관, 단일용량, 병렬군-연구

LEN 300mg(300mg 정제 1개) 단회 투여</td><td>PK, 안전성</td><td><PK>
레나카파비르 AUCinf 및 Cmax는 건강한 정상 간기능 대조군 대비 중등도 간장애 참여자에서 각각 약 47% 및 161% 더 높았음. 레나카파비르 혈장 단백 결합은 두 치료군에서 유사했음. 탐색적 분석에서 LEN 노출(AUC 및 Cmax)과 CPT 점수 또는 CPT 분류 개별 요소(알부민, 총 빌리루빈, 프로트롬빈 시간 및 국제정상화비율[INR]) 간에 유의성 있는 관계가 없었음.

<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">Geometric Mean (95% CI)</th><th rowspan="2">Moderate Hepatic Impairment/ Normal Hepatic Function %GLSM Ratio (90% CI)</th></tr>
<tr><th>Moderate Hepatic Impairment (N = 10)</th><th>Normal Hepatic Function (N = 10)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h*ng/mL)</td><td>11,997.2 (7785.7, 18486.8)</td><td>8184.2 (5652.0, 11,850.9)</td><td>146.59 (94.70, 226.91)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>11,877.9 (7705.6, 18309.3)</td><td>7586.3 (5223.3, 11,018.4)</td><td>156.57 (100.98, 242.76)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>61.1 (33.9, 110.3)</td><td>23.4 (15.8, 34.7)</td><td>261.23 (151.03, 451.85)</td></tr>
</table>
GLSM = geometric least-squares mean; PK = pharmacokinetics
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
GLSM ratio = (Moderate Hepatic Impairment/Normal Hepatic Impairment) × 100
Source: GS-US-200-4331 CSR, Tables 15.10.1.1.2.1, 15.10.1.1.4</td></tr>
<tr><td colspan="5">§ 외인성 PK</td></tr>
<tr><td colspan="5">11. [GS-US-200-4333] GS-6207과 프로브 약물 간 운반체 및 시토크롬(CYP) 450 매개 약물상호작용을 평가하기 위한 1상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 남성 및 임신하지 않은 비수유 여성 자원자

등록: 291명 참여자, 완료됨: 272명 참여자</td><td>1상, 개방 표지, 단일 선원, 병렬설계, 단일 및 다중 선용량, 다중 코호트 연구

<투여용량>
LEN 300mg(50mg 캡슐 6개):
• 코호트 1: LEN
• 코호트 2: Cobi 150mg 및 LEN
• 코호트 3: DRV/COBI 800/150mg 및 LEN
LEN 300mg(1 × 300mg 정제):
• 코호트 4: LEN
• 코호트 5: VORI 400mg, VORI 200mg, LEN
• 코호트 6: LEN(식후 상태)
• 코호트 7: ATV/COBI 300/150 mg 및 LEN
• 코호트 8: RIF 600mg 및 LEN
• 코호트 9: EFV 600mg 및 LEN
• 코호트 10: FAM 40mg 및 LEN

LEN 600mg(300mg 정제 ×2개):
• 코호트 11: PIT 2 mg, ROS 5 mg, TAF 25 mg, MDZ 2.5mg, LEN

단회투여

<투여기간>
코호트 1, 4, 6, 10: 1일
코호트 2 및 3: 최대 90 일
코호트 5: 25일
코호트 7: 60일
코호트 8 및 9: 25일
코호트 11: 27일</td><td>PK, 안전성</td><td><PK>
(사용 약물)
Cobicistat (COBI; Tybost®) (mixed CYP3A/P-gp inhibitor)
Darunavir (DRV)/COBI (mixed CYP3A/P-gp inhibitor and inducer)
Voriconazole (VORI; CYP3A inhibitor)
Atazanavir/Cobicistat (ATV/COBI; mixed P-gp/CYP3A/UGT1A1 inhibitor)
Rifampin (RIF; strong CYP3A and P-gp/UGT inducer)
Efavirenz (EFV; moderate CYP3A and P-gp inducer)
Famotidine (FAM; H2RA)
PIT, pitavastatin (OATP substrate)
ROS, rosuvastatin (BCRP substrate)
TAF, tenofovir alafenamide (P-gp substrate)
MDZ, midazolam(CYP3A substrate)

(결과)
약물상호작용의 가역 요소로서의 LEN(코호트 11)
• PIT(OATP 기질)와 LEN 병용투여 시 PIT AUC 및 Cmax가 변경되지 않았음.

<table>
<tr><th colspan="3">Table 23. GS-US-200-4333: Plasma PK Parameters of PIT Following Administration Alone, PIT Administered Simultaneous with LEN, and PIT Administered Staggered from LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (PIT PK Analysis Set)</th></tr>
<tr><th colspan="3">PIT 2 mg Administered Simultaneously with LEN 600 mg vs PIT 2 mg Alone</th></tr>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">Mean (%CV)</th></tr>
<tr><th>PIT 2 mg + LEN 600 mg (Simultaneous Administration) (Test, N = 30)</th><th>PIT 2 mg (Reference, N = 31)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h•ng/mL)</td><td>101.8 (47.0)</td><td>90.8 (43.8)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h•ng/mL)</td><td>96.8 (47.8)</td><td>83.6 (47.5)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>31.0 (48.1)</td><td>31.4 (52.8)</td></tr>
<tr><td>$\%AUC_{exp}$ (%)</td><td>5.2 (35.7)</td><td>5.9 (31.5)</td></tr>
<tr><td>C_{last} (ng/mL)</td><td>0.32 (43.5)</td><td>1.21 (410.7)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[a]</td><td>1.00 (1.00, 2.00)</td><td>1.00 (1.00, 1.00)</td></tr>
<tr><td>T_{last} (h)[a]</td><td>36.00 (24.00, 48.00)</td><td>36.00 (24.00, 48.00)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)[a]</td><td>10.89 (6.82, 14.61)</td><td>11.74 (8.62, 13.48)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/h)</td><td>23370.9 (37.2)</td><td>26109.6 (40.2)</td></tr>
<tr><td>V_z/F (mL)</td><td>333884.6 (37.0)</td><td>382406.9 (31.6)</td></tr>
<tr><td>λ_z (1/h)[a]</td><td>0.064 (0.047, 0.102)</td><td>0.059 (0.051, 0.080)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과

PIT 2 mg Administered Staggered from LEN 600 mg vs PIT 2 mg Alone

PK Parameter	Mean (%CV)	
	PIT 2 mg + LEN 600 mg (Staggered Administration) (Test, N = 28)	PIT 2 mg (Reference, N = 31)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	81.3 (36.3)	90.8 (43.8)
AUC_{last} (h•ng/mL)	73.1 (41.3)	83.6 (47.5)
C_{max} (ng/mL)	26.8 (50.5)	31.4 (52.8)
$\%AUC_{exp}$ (%)	6.7 (43.4)	5.9 (31.5)
C_{last} (ng/mL)	1.16 (403.0)	1.21 (410.7)
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00)
T_{last} (h)[a]	36.00 (24.00, 48.00)	36.00 (24.00, 48.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	14.08 (10.52, 16.29)	11.74 (8.62, 13.48)
CL/F (mL/h)	27128.0 (28.3)	26109.6 (40.2)
V_z/F (mL)	506029.9 (46.8)	382406.9 (31.6)
λ_z (1/h)[a]	0.049 (0.043, 0.066)	0.059 (0.051, 0.080)

%CV = percentage coefficient of variation; LEN = lenacapavir; PIT = pitavastatin; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
PIT was staggered 3 days after the last dose of LEN.
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.4

Table 24. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of PIT PK Parameters Following Administration Alone, PIT Administered Simultaneous with LEN, and PIT Administered Staggered from LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (PIT PK Analysis Set)

PIT 2 mg Administered Simultaneously with LEN 600 mg Day 15 vs PIT Day 1

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	PIT 2 mg + LEN 600 mg (Simultaneous Administration) (Test, N = 30)	PIT 2 mg (Reference, N = 31)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	92.70	83.19[a]	111.44 (99.63, 124.65)
AUC_{last} (h•ng/mL)	85.31	74.80	114.05 (101.05, 128.72)
C_{max} (ng/mL)	27.69	27.72	99.88 (83.57, 119.38)

PIT 2 mg Administered Staggered from LEN 600 mg Day 27 vs PIT Day 1

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	PIT 2 mg + LEN 600 mg (Staggered Administration) (Test, N = 28)	PIT 2 mg (Reference, N = 31)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	80.19[b]	83.19[a]	96.40 (87.06, 106.74)
AUC_{last} (h•ng/mL)	67.05	74.80	89.64 (76.95, 104.43)
C_{max} (ng/mL)	23.60	27.72	85.13 (68.72, 105.47)

ANOVA = analysis of variance; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PIT = pitavastatin; PK = pharmacokinetic
PIT was staggered 3 days after the last dose of LEN.
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
a N = 30
b N = 26
Source: Table 15.10.1.1.3.4

- ROS(BCRP 기질)와 LEN 병용투여 시 AUCinf 31%, Cmax 57% 증가시켰음

Table 25. GS-US-200-4333: Plasma PK Parameters of ROS Following Administration of ROS Alone or with LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (ROS PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)	
	ROS 5 mg + LEN 600 mg (Test, N = 30)	ROS 5 mg (Reference, N = 30)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	16.5 (42.7)	12.5 (34.1)
AUC_{last} (h•ng/mL)	13.7 (52.2)	10.2 (41.7)
C_{max} (ng/mL)	1.9 (65.7)	1.1 (39.1)
$\%AUC_{exp}$ (%)	15.1 (70.9)	13.3 (56.1)
C_{last} (ng/mL)	0.10 (0.0)	0.10 (0.0)
T_{max} (h)[a]	4.00 (2.00, 4.00)	5.00 (5.00, 5.00)
T_{last} (h)[a]	48.00 (36.00, 48.00)	36.00 (24.00, 48.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	17.12 (13.44, 24.38)	13.05 (9.14, 20.02)
CL/F (mL/h)	360959.7 (45.8)	445065.9 (34.3)
V_z/F (mL)	10615086.4 (88.9)	9898708.6 (63.5)
λ_z (1/h)[a]	0.041 (0.028, 0.052)	0.054 (0.035, 0.076)

%CV = percentage coefficient of variation; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; ROS = rosuvastatin
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.5

Table 26. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of ROS PK Parameters Following Administration of ROS Alone or with LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (ROS PK Analysis Set)

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	ROS 5 mg + LEN 600 mg (Test, N = 30)	ROS 5 mg (Reference, N = 30)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	15.17[a]	11.60[b]	130.72 (119.20, 143.35)
AUC_{last} (h•ng/mL)	11.36	9.01	126.06 (112.50, 141.25)
C_{max} (ng/mL)	1.52	0.97	157.48 (138.08, 179.62)

ANOVA = analysis of variance; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; ROS = rosuvastatin
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
a N = 29
b N = 28
Source: Table 15.10.1.1.3.5

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
				• TAF(P-gp 기질)와 LEN을 병용했을 때 AUClast가 32% 증가했고, 테노포비르(TFV)의 Cmax(약 24% 증가)에 대한 효과가 더 작았음

Table 27. GS-US-200-4333: Plasma PK Parameters of TAF Following Administration of TAF Alone or with LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (TAF PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)	
	TAF 25 mg + LEN 600 mg (Test, N = 28)	TAF 25 mg (Reference, N = 30)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	361.3 (27.6)	262.2 (54.4)
AUC_{last} (h•ng/mL)	328.3 (35.3)	256.2 (54.3)
C_{max} (ng/mL)	322.3 (52.6)	248.4 (52.5)
$\%AUC_{exp}$ (%)	0.4 (64.0)	0.9 (142.8)
C_{last} (ng/mL)	2.70 (71.8)	2.84 (75.8)
T_{max} (h)[a]	1.00 (0.50, 1.55)	1.00 (0.50, 1.00)
T_{last} (h)[a]	4.00 (4.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	0.41 (0.35, 0.43)	0.38 (0.35, 0.42)
CL/F (mL/h)	75422.4 (35.4)	116130.0 (42.7)
V_z/F (mL)	42973.6 (41.8)	64584.4 (46.8)
λ_z (1/h)[a]	1.688 (1.619, 1.979)	1.824 (1.640, 2.011)

%CV = percentage coefficient of variation; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TAF = tenofovir alafenamide
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.6

Table 28. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of TAF PK Parameters Following Administration of TAF Alone or with LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (TAF PK Analysis Set)

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	TAF 25 mg + LEN 600 mg (Test, N = 28)	TAF 25 mg (Reference, N = 30)	
AUC_{last} (h•ng/mL)	304.40	230.90	131.83 (109.22, 159.13)
C_{max} (ng/mL)	275.63	221.45	124.46 (98.34, 157.53)

ANOVA = analysis of variance; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; TAF = tenofovir alafenamide
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.6

• TAF(P-gp 기질)와 LEN을 병용했을 때 AUCinf가 47% 증가했고, 테노포비르(TFV)의 Cmax(약 23% 증가)에 대한 효과가 더 작았음

Table 29. GS-US-200-4333: Plasma PK Parameters of TFV Following Administration of TAF Alone or with LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (TFV PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)	
	TAF 25 mg + LEN 600 mg (Test, N = 28)	TAF 25 mg (Reference, N = 30)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	314.0 (27.7)	206.8 (26.2)
AUC_{last} (h•ng/mL)	250.1 (29.2)	171.1 (26.3)
C_{max} (ng/mL)	8.0 (34.1)	6.3 (30.3)
$\%AUC_{exp}$ (%)	21.5 (37.9)	17.3 (21.3)
C_{last} (ng/mL)	1.06 (24.5)	0.64 (25.5)
T_{max} (h)[a]	2.00 (1.50, 2.99)	2.00 (2.00, 2.00)
T_{last} (h)[a]	95.97 (95.97, 95.97)	95.97 (95.97, 95.97)
$t_{1/2}$ (h)[a]	39.76 (35.99, 45.80)	37.34 (34.80, 40.68)
λ_z (1/h)[a]	0.017 (0.015, 0.019)	0.019 (0.017, 0.020)

%CV = percentage coefficient of variation; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.7

Table 30. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of TFV PK Parameters Following Administration of TAF Alone or with LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (TFV PK Analysis Set)

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	TAF 25 mg + LEN 600 mg (Test, N = 28)	TAF 25 mg (Reference, N = 30)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	295.07	200.20	147.39 (126.95, 171.11)
AUC_{last} (h•ng/mL)	229.29	165.46	138.58 (115.14, 166.78)
C_{max} (ng/mL)	7.40	6.02	123.08 (105.25, 143.93)

ANOVA = analysis of variance; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; TAF = tenofovir alafenamide; TFV = tenofovir
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.7

• MDZ와 LEN의 병용투여는 MDZ의 AUCinf 및 Cmax를 각각 259% 및 94% 증가시켰음. MDZ와 LEN의 시차 투여는 MDZ의 AUCinf 및 Cmax를 각각 308% 및 116% 증가시켰음. 1-OH-MDZ의 경우 AUCinf 및 Cmax 각각 16%~24% 및 48% 감소했음

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 31. GS-US-200-4333: Plasma PK Parameters of MDZ and 1-OH-MDZ Following Administration of MDZ Alone, MDZ Administered Simultaneous with LEN, and MDZ Administered Staggered from LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (MDZ and 1-OH-MDZ PK Analysis Sets)

MDZ 2.5 mg Administered Simultaneously with LEN 600 mg vs MDZ 2.5 mg Alone

	Mean (%CV)			
	MDZ		1-OH-MDZ	
PK Parameter	MDZ 2.5 mg + LEN 600 mg (Simultaneous Administration) (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)	MDZ 2.5 mg + LEN 600 mg (Simultaneous Administration) (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	185.1 (33.0)	53.0 (36.3)	10.4 (35.9)	14.0 (39.2)
AUC_{last} (h•ng/mL)	150.9 (26.9)	50.5 (35.0)	8.8 (32.3)	13.1 (39.3)
C_{max} (ng/mL)	17.7 (22.7)	9.5 (29.1)	1.4 (34.7)	2.6 (44.5)
$\%AUC_{exp}$ (%)	16.4 (56.5)	4.3 (61.9)	15.0 (39.6)	6.4 (25.5)
C_{last} (ng/mL)	2.09 (50.2)	0.27 (64.4)	0.14 (48.3)	0.14 (40.2)
T_{max} (h)[a]	2.00 (1.49, 3.98)	2.00 (1.00, 2.00)	1.99 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)
T_{last} (h)[a]	24.00 (24.00, 24.00)	23.97 (23.97, 23.97)	16.00 (15.98, 24.00)	16.00 (12.00, 16.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	9.36 (7.00, 11.25)	5.16 (4.20, 7.18)	6.95 (4.15, 9.85)	4.21 (3.15, 4.90)
CL/F (mL/h)	15394.5 (42.7)	53281.2 (34.9)	-	-
V_z/F (mL)	204529.4 (39.1)	403524.9 (32.7)	-	-
λ_z (1/h)[a]	0.074 (0.062, 0.099)	0.134 (0.097, 0.165)	0.101 (0.070, 0.167)	0.165 (0.142, 0.220)

MDZ 2.5 mg Administered Staggered from LEN 600 mg vs MDZ 2.5 mg Alone

	Mean (%CV)			
	MDZ		1-OH-MDZ	
PK Parameter	MDZ 2.5 mg + LEN 600 mg (Staggered Administration) (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)	MDZ 2.5 mg + LEN 600 mg (Staggered Administration) (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	210.2 (35.6)	53.0 (36.3)	11.6 (43.2)	14.0 (39.2)
AUC_{last} (h•ng/mL)	171.2 (27.7)	50.5 (35.0)	9.7 (35.8)	13.1 (39.3)
C_{max} (ng/mL)	19.7 (23.8)	9.5 (29.1)	1.3 (36.8)	2.6 (44.5)
$\%AUC_{exp}$ (%)	16.2 (55.0)	4.3 (61.9)	15.3 (35.9)	6.4 (25.5)
C_{last} (ng/mL)	2.33 (54.3)	0.27 (64.4)	0.16 (53.2)	0.14 (40.2)
T_{max} (h)[a]	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)
T_{last} (h)[a]	24.00 (24.00, 24.00)	23.97 (23.97, 23.97)	16.00 (16.00, 24.00)	16.00 (12.00, 16.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	9.38 (7.20, 11.75)	5.16 (4.20, 7.18)	7.18 (5.07, 10.07)	4.21 (3.15, 4.90)
CL/F (mL/h)	13500.6 (38.8)	53281.2 (34.9)	-	-
V_z/F (mL)	179764.2 (28.7)	403524.9 (32.7)	-	-
λ_z (1/h)[a]	0.074 (0.059, 0.096)	0.134 (0.097, 0.165)	0.097 (0.069, 0.137)	0.165 (0.142, 0.220)

%CV = percentage coefficient of variation; 1-OH-MDZ = hydroxymidazolam; LEN = lenacapavir; MDZ = midazolam; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
MDZ was staggered 1 day after the last dose of LEN.
N represents the number of participants in each PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.8, Table 15.10.1.1.4.9

Table 32. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of MDZ and 1-OH-MDZ PK Parameters Following Administration of MDZ Alone, MDZ Administered Simultaneous with LEN, and MDZ Administered Staggered from LEN Under Fed Conditions in Cohort 11 (MDZ and 1-OH-MDZ PK Analysis Sets)

MDZ 2.5 mg Administered Simultaneously with LEN 600 mg vs MDZ 2.5 mg Alone

	MDZ			1-OH-MDZ		
	GLSM			GLSM		
PK Parameter	MDZ 2.5 mg + LEN 600 mg (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference	MDZ 2.5 mg + LEN 600 mg (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
AUC_{inf} (h•ng/mL)	178.78	49.80	358.99 (329.52, 391.10)	9.99	13.20	75.71 (71.63, 80.02)
AUC_{last} (h•ng/mL)	148.22	47.66	311.00 (287.17, 336.81)	8.46	12.35	68.49 (64.47, 72.75)
C_{max} (ng/mL)	17.55	9.06	193.64 (180.63, 207.59)	1.32	2.44	54.07 (49.67, 58.86)

MDZ 2.5 mg Administered Staggered from LEN 600 mg vs MDZ 2.5 mg Alone

	MDZ			1-OH-MDZ		
	GLSM			GLSM		
PK Parameter	MDZ 2.5 mg + Not Coadministered LEN 600 mg (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference	MDZ 2.5 mg + Not Coadministered LEN 600 mg (Test, N = 28)	MDZ 2.5 mg (Reference, N = 30)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
AUC_{inf} (h•ng/mL)	202.98	49.80	407.58 (377.09, 440.54)	11.04	13.20	83.65 (79.78, 87.71)
AUC_{last} (h•ng/mL)	168.97	47.66	354.56 (331.85, 378.81)	9.32	12.35	75.52 (71.70, 79.54)
C_{max} (ng/mL)	19.55	9.06	215.69 (201.84, 230.49)	1.27	2.44	52.01 (47.59, 56.83)

1-OH-MDZ = hydroxymidazolam; ANOVA = analysis of variance; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; MDZ = midazolam; PK = pharmacokinetic
MDZ was staggered 1 day after the last dose of LEN.
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect and participant as a random effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.8, Table 15.10.1.1.3.9

약물 상호작용의 영향을 받는 LEN(코호트 1~10)

억제:

• LEN와 강력한 CYP3A4/P-gp 억제제(COBI), 그리고 식후 상태에서 CYP3A4/P-gp 억제제 및 유도제(DRV/COBI)의 병용투여는 AUCinf를 각각 128% 및 94%, Cmax를 각각 110% 및 130% 증가시켰음

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 33. GS-US-200-4333: LEN Plasma PK Parameters Following Administration of LEN Alone, LEN with COBI, and LEN with DRV/COBI Under Fed Conditions in Cohorts 1, 2, and 3 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)		
	COBI 150 mg + LEN 300 mg (Test, N = 29)	DRV/COBI 800/150 mg + LEN 300 mg (Test, N = 29)	LEN 300 mg (Reference, N = 30)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	22645.2 (64.1)	18717.9 (49.5)	10646.0 (77.2)
AUC_{last} (h*ng/mL)	16115.7 (61.3)	14231.3 (47.3)	10279.9 (77.9)
C_{max} (ng/mL)	57.8 (53.6)	61.5 (42.4)	30.6 (74.4)
$\%AUC_{exp}$ (%)	26.5 (42.8)	23.1 (37.3)	3.6 (81.0)
C_{last} (ng/mL)	8.64 (67.6)	7.35 (50.3)	0.73 (86.7)
T_{max} (h)[a]	6.00 (6.00, 8.00)	6.00 (4.00, 6.00)	8.00 (6.00, 48.00)
T_{last} (h)[a]	839.50 (839.50, 839.50)	839.50 (839.50, 839.50)	1512.00 (1512.00, 1512.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	429.87 (361.94, 484.89)	369.73 (340.57, 416.68)	276.31 (227.35, 358.78)
CL/F (mL/h)	17559.9 (48.4)	21190.1 (73.5)	42703.8 (62.6)
V_z/F (mL)	11348181.0 (51.6)	10800003.6 (41.0)	17576728.6 (63.4)
λ_z (1/h)[a]	0.002 (0.001, 0.002)	0.002 (0.002, 0.002)	0.003 (0.002, 0.003)

%CV = percentage coefficient of variation; COBI = cobicistat; DRV = darunavir; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.1

Table 34. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of LEN PK Parameters Following Administration of LEN Alone, LEN with COBI, and LEN with DRV/COBI Under Fed Conditions in Cohorts 1, 2, and 3 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	COBI+LEN vs LEN			DRV/COBI+LEN vs LEN		
	GLSM			GLSM		
	COBI 150 mg + LEN 300 mg (Test, N = 29)	LEN 300 mg (Reference, N = 30)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference	DRV/COBI 800/150 mg + LEN 300 mg (Test, N = 29)	LEN 300 mg (Reference, N = 30)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
AUC_{inf} (h*ng/mL)	19403.00	8524.31	227.62 (174.98, 296.09)	16550.97	8524.31	194.16 (149.59, 252.01)
AUC_{last} (h*ng/mL)	14050.50	8213.44	171.07 (132.27, 221.25)	12639.23	8213.44	153.88 (118.45, 199.92)
C_{max} (ng/mL)	51.14	24.38	209.74 (161.98, 271.60)	56.00	24.38	229.65 (178.75, 295.05)

ANOVA = analysis of variance; COBI = cobicistat; DRV = darunavir; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.1

• 공복 상태에서 LEN과 강력한 CYP3A4 억제제(VORI)의 병용투여는 AUCinf를 41% 증가시켰을 때 Cmax는 변경되지 않았음

Table 35. GS-US-200-4333: LEN Plasma PK Parameters Following Administration of LEN Alone and LEN with VORI Under Fasting Conditions in Cohorts 4 and 5 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)	
	VORI 200 mg + LEN 300 mg (Test, N = 25)	LEN 300 mg (Reference, N = 27)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	7303.1 (51.9)	5294.4 (61.1)
AUC_{last} (h*ng/mL)	5059.4 (58.6)	3640.2 (70.9)
C_{max} (ng/mL)	20.5 (62.8)	20.4 (102.4)
$\%AUC_{exp}$ (%)	31.9 (35.4)	33.6 (43.0)
C_{last} (ng/mL)	4.64 (50.5)	3.82 (66.0)
T_{max} (h)[a]	4.00 (4.00, 8.00)	4.00 (4.00, 6.00)
T_{last} (h)[a]	552.03 (552.03, 552.03)	552.00 (552.00, 552.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	300.85 (249.99, 400.15)	329.39 (231.32, 387.91)
CL/F (mL/h)	53163.1 (55.8)	76733.3 (66.3)
V_z/F (mL)	27159668.9 (67.9)	33669425.7 (55.2)
λ_z (1/h)[a]	0.002 (0.002, 0.003)	0.002 (0.002, 0.003)

%CV = percentage coefficient of variation; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; VORI = voriconazole
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.2

Table 36. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of LEN PK Parameters Following Administration of LEN Alone or LEN with VORI Under Fasting Conditions in Cohorts 4 and 5 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	VORI 200 mg + LEN 300 mg (Test, N = 25)	LEN 300 mg (Reference, N = 27)	
AUC_{inf} (h*ng/mL)	6439.01	4560.48	141.19 (109.89, 181.40)
AUC_{last} (h*ng/mL)	4314.57	2924.94	147.51 (108.81, 199.98)
C_{max} (ng/mL)	17.16	15.67	109.49 (81.30, 147.45)

ANOVA = analysis of variance; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; VORI = voriconazole
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.2

• LEN과 ATV/COBI의 병용투여는 AUCinf를 321% 증가시켰고, Cmax를 560% 증가시켰음.

단계	대상 환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 37. GS-US-200-4333: LEN Plasma PK Parameters Following Administration of LEN Alone and LEN with ATV/COBI Under Fed Conditions in Cohorts 6 and 7 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)	
	ATV/COBI 300/150 mg + LEN 300 mg (Test, N = 21)	LEN 300 mg (Reference, N = 25)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	23699.4 (55.5)	5427.5 (54.4)
AUC_{last} (h•ng/mL)	20251.4 (56.4)	4997.4 (56.6)
C_{max} (ng/mL)	120.0 (55.7)	17.6 (51.0)
$\%AUC_{exp}$ (%)	14.8 (52.6)	9.0 (131.4)
C_{last} (ng/mL)	6.56 (71.6)	0.91 (67.6)
T_{max} (h)[a]	4.00 (4.00, 4.00)	6.00 (4.05, 6.00)
T_{last} (h)[a]	1200.03 (1198.23, 1200.03)	1176.30 (1152.72, 1176.60)
$t_{1/2}$ (h)[a]	358.09 (323.39, 445.04)	284.89 (263.33, 322.17)
CL/F (mL/h)	18183.2 (77.3)	70854.9 (53.5)
V_z/F (mL)	8809799.2 (67.9)	32140059.6 (68.0)
λ_z (1/h)[a]	0.002 (0.002, 0.002)	0.002 (0.002, 0.003)

%CV = percentage coefficient of variation; ATV = atazanavir; COBI = cobicistat; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.3.1

Table 38. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of LEN PK Parameters Following Administration of LEN Alone and LEN with ATV/COBI Under Fed Conditions in Cohorts 6 and 7 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	GLSM		%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
	ATV/COBI 300/150 mg + LEN 300 mg (Test, N = 21)	LEN 300 mg (Reference, N = 25)	
AUC_{inf} (h•ng/mL)	20181.07	4788.62	421.44 (319.01, 556.75)
AUC_{last} (h•ng/mL)	17128.86	4297.38	398.59 (294.69, 539.12)
C_{max} (ng/mL)	102.44	15.52	659.99 (498.87, 873.14)

ANOVA = analysis of variance; ATV = atazanavir; COBI = cobicistat; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.3.1

유도:

- 공복 상태에서 LEN과 강력한 유도제(RIF)의 병용투여는 AUCinf를 84% 감소시키고 Cmax를 55% 감소시켰음.
- 공복 상태에서 LEN와 중등도 유도제(EFV)의 병용투여는 AUCinf를 56% 감소시키고 Cmax를 36% 감소시켰음.

Table 39. GS-US-200-4333: LEN Plasma PK Parameters Following Administration of LEN Alone, LEN with RIF, and LEN with EFV Under Fasted Conditions in Cohorts 4, 8, and 9 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	Mean (%CV)		
	RIF 600 mg + LEN 300 mg (Test, N = 25)	EFV 600 mg + LEN 300 mg (Test, N = 18)	LEN 300 mg (Reference, N = 27)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	784.3 (47.5)	2483.9 (80.2)	5294.4 (61.1)
AUC_{last} (h•ng/mL)	720.4 (51.6)	1691.0 (73.5)	3640.2 (70.9)
C_{max} (ng/mL)	8.2 (59.5)	13.3 (76.1)	20.4 (102.4)
$\%AUC_{exp}$ (%)	5.1 (50.9)	30.4 (40.7)	33.6 (43.0)
C_{last} (ng/mL)	0.48 (97.3)	3.12 (88.5)	3.82 (66.0)
T_{max} (h)[a]	24.00 (24.00, 48.00)	4.00 (4.00, 6.00)	4.00 (4.00, 6.00)
T_{last} (h)[a]	288.00 (288.00, 288.00)	288.00 (288.00, 288.00)	552.00 (552.00, 552.00)
$t_{1/2}$ (h)[a]	62.58 (56.67, 71.58)	166.89 (128.99, 186.35)	329.39 (231.32, 387.91)
CL/F (mL/h)	469125.5 (44.9)	182477.3 (64.6)	76733.3 (66.3)
V_z/F (mL)	44041159.8 (45.9)	42039443.6 (64.7)	33669425.7 (55.2)
λ_z (1/h)[a]	0.011 (0.010, 0.012)	0.004 (0.004, 0.005)	0.002 (0.002, 0.003)

%CV = percentage coefficient of variation; EFV = efavirenz; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; RIF = rifampin
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.2

Table 40. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of LEN PK Parameters Following Administration of LEN Alone, LEN with RIF, and LEN with EFV Under Fasted Conditions in Cohorts 4, 8, and 9 (LEN PK Analysis Set)

PK Parameter	RIF+LEN vs LEN			EFV+LEN vs LEN		
	GLSM			GLSM		
	RIF 600 mg + LEN 300 mg (Test, N = 25)	LEN 300 mg (Reference, N = 27)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference	EFV 600 mg + LEN 300 mg (Test, N = 18)	LEN 300 mg (Reference, N = 27)	%GLSM Ratio (90% CI) Test/Reference
AUC_{inf} (h•ng/mL)	706.82[a]	4560.48	15.50 (12.16, 19.75)	1989.76	4560.48	43.63 (32.12, 59.27)
AUC_{last} (h•ng/mL)	626.69	2924.94	21.43 (15.84, 28.97)	1363.39	2924.94	46.61 (32.68, 66.49)
C_{max} (ng/mL)	7.01	15.67	44.72 (33.56, 59.58)	10.05	15.67	64.14 (44.52, 92.41)

ANOVA = analysis of variance; EFV = efavirenz; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; RIF = rifampin
a N = 24
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.2

위산 억제제:

- 공복 상태에서 FAM(H2RA) 투여 2시간 후 LEN을 투여했을때 AUCinf가 28% 증가한 반면 Cmax는 변경되지 않았음

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Table 41. GS-US-200-4333: LEN Plasma PK Parameters Following Administration of LEN Alone and LEN with FAM Under Fasting Conditions in Cohorts 4 and 10 (LEN PK Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">Mean (%CV)</th></tr>
<tr><th>FAM 40 mg + LEN 300 mg
(Test, N = 25)</th><th>LEN 300 mg
(Reference, N = 27)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h•ng/mL)</td><td>6586.2 (56.5)</td><td>5294.4 (61.1)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h•ng/mL)</td><td>4611.8 (58.3)</td><td>3640.2 (70.9)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>18.6 (60.2)</td><td>20.4 (102.4)</td></tr>
<tr><td>%AUC_{exp} (%)</td><td>30.6 (26.1)</td><td>33.6 (43.0)</td></tr>
<tr><td>C_{last} (ng/mL)</td><td>4.23 (50.9)</td><td>3.82 (66.0)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)[a]</td><td>10.00 (4.00, 48.00)</td><td>4.00 (4.00, 6.00)</td></tr>
<tr><td>T_{last} (h)[a]</td><td>552.00 (552.00, 552.00)</td><td>552.00 (552.00, 552.00)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)[a]</td><td>296.33 (257.14, 398.19)</td><td>329.39 (231.32, 387.91)</td></tr>
<tr><td>CL/F (mL/h)</td><td>56997.9 (42.8)</td><td>76733.3 (66.3)</td></tr>
<tr><td>V_z/F (mL)</td><td>28205158.0 (66.2)</td><td>33669425.7 (55.2)</td></tr>
<tr><td>λ_z (1/h)[a]</td><td>0.002 (0.002, 0.003)</td><td>0.002 (0.002, 0.003)</td></tr>
</table>
%CV = percentage coefficient of variation; FAM = famotidine; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
a. Median (Q1, Q3)
Source: Table 15.10.1.1.4.2

Table 42. GS-US-200-4333: Statistical Comparisons of LEN PK Parameters Following Administration of LEN Alone or LEN with FAM Under Fasting Conditions in Cohorts 4 and 10 (LEN PK Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">PK Parameter</th><th colspan="2">GLSM</th><th rowspan="2">%GLSM Ratio (90% CI)
Test/Reference</th></tr>
<tr><th>FAM 40 mg +
LEN 300 mg
(Test, N = 25)</th><th>LEN 300 mg
(Reference, N = 27)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h•ng/mL)</td><td>5825.60</td><td>4560.48</td><td>127.74 (100.17, 162.89)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h•ng/mL)</td><td>4018.50</td><td>2924.94</td><td>137.39 (102.53, 184.09)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>15.76</td><td>15.67</td><td>100.57 (75.22, 134.45)</td></tr>
</table>
ANOVA = analysis of variance; FAM = famotidine; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
ANOVA model includes treatment as a fixed effect.
Source: Table 15.10.1.1.3.2
</td></tr>
<tr><td colspan="5">12. [GS-US-200-4332] 건강한 참여자에서 레나카나비르(LEN)가 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 중첩된 교차 설계를 이용한 1상, 이중맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군, 평행 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 남성 및 임신하지 않은 비수유 여성 자원자

무작위 배정: 97명 참여자, 완료됨: 95명 참여자</td><td>1상, 이중맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군, 3시퀀스, 평행(중첩 교차 포함), 다회투여-시험

<투여용량>
치료 A(양성 대조군): 오전, 식후 -상태에서 400mgMOXI(1 × 400mg 정제)를 단회 경구 투여
치료 B(위약 대조군1): 오전, 식후 상태에서 위약-일치 MOXI(정제 1개)의 단회 경구 투여.</td><td>PK, 안전성</td><td><PK>
LEN 600mg을 최대 8일 동안 하루 두 번 경구 투여한 후 연구 6일차와 12일차의 LEN 혈장 PK는 집중 샘플링 기간에는 LEN 혈장 농도가 점진적으로 증가하여 LEN 600mg을 하루 두 번 투여한 2일 후 투여 후 Tmax는 5시간, 그리고 LEN 8일 후 투여 후 4시간이었음. 12일차의 평균 혈장 Cmax와 AUC는 6일차 노출 대비 각각 약 4.0배와 4.3배 높았음
HTE PWH의 LEN 2/3상 연구 GS-US-200-4625의 14일차 경구 투여는 1일차, 2일차, 8일차에 각각 600mg, 600mg, 300mg의 용량을 투여하고, 15일차에 927mg의 피하 유지 용량(LEN 주사,</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상
환자</th><th>투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>치료 C(치료 및 치료상 LEN에 대한 노출): -식후 상태에서 8일 동안 매일 2회 600mg의 LEN(2 × 300mg 정제) 투여
치료 D(위약 대조군2): 식후 조건에서 LEN(정제 2개)의 경우 1일 2회 위약을 8일 동안 투여

<투여기간>
10일</td><td></td><td>309mg/mL)을 26주마다 투여로 연구 6일차와 12일차의 Cmax는 PopPK 추정치에서 도출된 Cmax보다 각각 약 2.2배와 8.8배 높았음. 마찬가지로, AUCtau는 추정치보다 각각 약 3.5배와 15.0배 높았음.
Table 14. GS-US-200-4332: Summary of LEN Pharmacokinetic Parameters on Study Days 6 and 12 (LEN PK Analysis Set)
<table><tr><th>PK Parameter
Mean (%CV)</th><th>Day 6 LEN
(N = 47)</th><th>Day 12 LEN
(N = 47)</th><th>%GLSM Ratio (90% CI)
Day 6 vs Day 12 LEN</th></tr><tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>2734.1 (64.2)</td><td>10640.6 (39.4)</td><td>430.25 (392.19, 472.01)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>292.1 (64.4)</td><td>1070.4 (37.9)</td><td>403.80 (367.69, 443.45)</td></tr><tr><td>T_{max} (h)#</td><td>5.00 (5.00, 11.97)</td><td>4.00 (0.00, 5.00)</td><td></td></tr><tr><td>C_{last} (ng/mL)</td><td>258.6 (56.4)</td><td>771.7 (37.7)</td><td></td></tr></table>%CV = percentage coefficient of variation; GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic(s); Q1 = first quartile; Q3 = third quartile
N represents the number of participants in the PK Analysis Set.
Mean values are presented as unadjusted arithmetic means.
Data presented as median (Q1, Q3).
Participant 10064 early terminated due to an adverse event on Day 5 and is excluded from analysis.
Source: Table 15.10.13.3
Table 15. GS-US-200-4332: Comparisons of LEN Pharmacokinetic Exposures on Study Days 6 and 12 versus the PopPK Exposure Estimates From the Phase 2/3 Study (LEN PK Analysis Set)
<table><tr><th rowspan="2">Parameters</th><th colspan="4">Treatment</th><th colspan="2">Statistical Comparison</th></tr><tr><th colspan="2">Test</th><th colspan="2">Reference[a]</th><th>GLSM Ratio (%)</th><th>90% CI</th></tr><tr><th></th><th>n</th><th>GLSM</th><th>n</th><th>GLSM</th><th></th><th></th></tr><tr><td colspan="7">Day 6 LEN Exposure (Test) vs LEN Therapeutic Exposure (Reference)</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-}12}$ (h*ng/mL)</td><td>47</td><td>2223.37</td><td>62</td><td>637.34[b]</td><td>348.85</td><td>(289.55, 420.31)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>47</td><td>239.61</td><td>62</td><td>109.50</td><td>218.83</td><td>(176.99, 270.56)</td></tr><tr><td colspan="7">Day 12 LEN Exposure (Test) vs LEN Therapeutic Exposure (Reference)</td></tr><tr><td>$AUC_{0\text{-}12}$ (h*ng/mL)</td><td>47</td><td>9566.11</td><td>62</td><td>637.34[b]</td><td>1500.95</td><td>(1272.61, 1770.26)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>47</td><td>967.55</td><td>62</td><td>109.50</td><td>883.62</td><td>(726.12, 1075.27)</td></tr></table>GLSM = geometric least-squares mean; LEN = lenacapavir; PK = pharmacokinetic(s); PopPK = population pharmacokinetic
Analysis of variance (ANOVA) model including treatment group as a fixed effect was used for the comparisons.
a Reference therapeutic exposure derived from PopPK modeling of data from the Phase 2/3 registrational study of LEN in heavily treatment-experienced people with HIV on the clinical dosing regimen of a 14-day oral lead-in followed by a subcutaneous maintenance dose of 927 mg (LEN injection, 309 mg/mL) to be administered once every 26 weeks (Study GS-US-200-4625).
b $AUC_{0\text{-}12}$ obtained by dividing $AUC_{0\text{-}Week26}$ from the PopPK dataset by 196 to yield $AUC_{0\text{-}24}$ values, which were further divided by 2 to derive $AUC_{0\text{-}12}$ values.
Source: Table REQ13012.1</td></tr>
</table>

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

- (흡수)

-(경구 투여) 경구 투여 후 LEN의 절대 생체이용률은 건강한 참여자에게 LEN 10 또는 20mg의 IV LEN 및 LEN 300mg 경구 투여 후 관찰된 LEN에 대한 노출을 기반으로 추정됨(GS-US-200-4329, GS-US-200-4071). 건강한 참여자에서 IV 투여와 경구 투여 간 LEN AUC의 비교와 투여량 보정 시, 절대 생체이용률(%F)이 낮음(약 10%의 %F). popPK 결과로 LEN 600mg 의 추정 %F는 PWH에서 약 6.24%임(CTRA-2021-1054 LEN PopPK)

-(식이영향) LEN Tmax 중앙값은 공복 상태에서 약물투여 후 약 4시간이었음(GS-US-200-4071). LEN의 흡수는 음식이나 ARA의 존재 유무에 영향을 받지 않음. 건강한 참여자에서 LEN(300mg) AUCinf, Cmax및 Tmax는 저지방 또는 고지방 식사 후 유사했음. AUCinf GLSM(90% CI) 비는 공복 대비 고지방 및 경량 식사의 경우 각각 115(72~184) 및 99(58~167)였던 반면, Cmax GLSM 비는 각각 145(78~270) 및 116(55~242)이었으며, 공복 상태와 비교해 Tmax 값의 범위가 유사했음. 마찬가지로, LEN 투여 2시간 전에 파모티딘 40mg 단회 경구 투여 후 LEN PK의 임상적으로 유의한 변화는 없었음(GS-US-200-4333).

-(피하 투여) SC 투여 후 LEN의 절대 생체이용률은 건강한 참여자에서 IV 및 복부 SC 투여 후 LEN에 대해 관찰된 노출을 기반으로 추정함(GS-US-200-4329, GS-US-200-4538). LEN 10 또는 20mg과 SC LEN 927mg의 IV 투여 후 LEN AUC를 비교한 결과, 그리고 투여량 보정 시 927mg의 SC 투여 후 6개월 동안 LEN이 완전히 흡수되었음. 투여 부위에서의 느린 방출로 인해 {Zheng 2018} SC LEN의 흡수 프로파일은 복합적인 것으로, 여기에는 투여 후 77~84일의 Tmax를 초래하는 지연 및 일차 흡수 PK의 병용투여가 포함됨(GS-US-200-4538, CTRA-2021-1054 LEN PopPK).

- (분포) 시험관 내에서 LEN은 인간을 포함하여 검사한 모든 종에서 혈장 단백질(>98.5%)과 높은 결합력을 보임. 시험관 내 데이터와 마찬가지로, LEN 단백 결합은 생체 외 건강한 참여자 혈장에서 높았고(>99%) LEN 혈장 단백결합은 중증 신장애 또는 중등도 간장애에 의해 변화되지 않았음(GS-US-200-4330, GS-US-200-4331).

-건강한 참여자에게 LEN 10mg 및 20mg을 IV 투여한 후, LEN vz 값은 총 체액보다 훨씬 큰 값인 각각 약 1793L 및 1990L이며, 이는 조직 분포가 광범위함을 나타냄(GS-US-200-4329). 해당 CL 값은 각각 약 4.4L/h 및

4.9L/h였음. 이러한 결과는 비임상 데이터와 일치함

-건강한 참여자에게 300, 900 및 1800mg의 LEN 300mg 정제를 단회 경구 투여한 후 vz/F의 평균(%CV) 값은 각각 19,240L(65%), 51,077(65%) 및 68,712(60%)였음(GS-US-200-4071).

-건강한 참여자에게 LEN 927mg을 LEN 주사액 309mg/mL(NAS)로 단회 경구 투여한 후 평균 Vz/F 값의 범위는 9500~11,700L였음(시험 GS US 200 4538). -건강한 남성 참여자에게 [14C]LEN 20mg을 단회 IV 투여한 후 [14C]-방사능의 혈액 대 혈장 비율은 약물투여 후 약 0.50-0.70부터 336시간이었으며, 이는 LEN이 혈액의 세포 성분보다는 주로 혈장에 분포되었음을 나타냄(GS-US-200-4329).

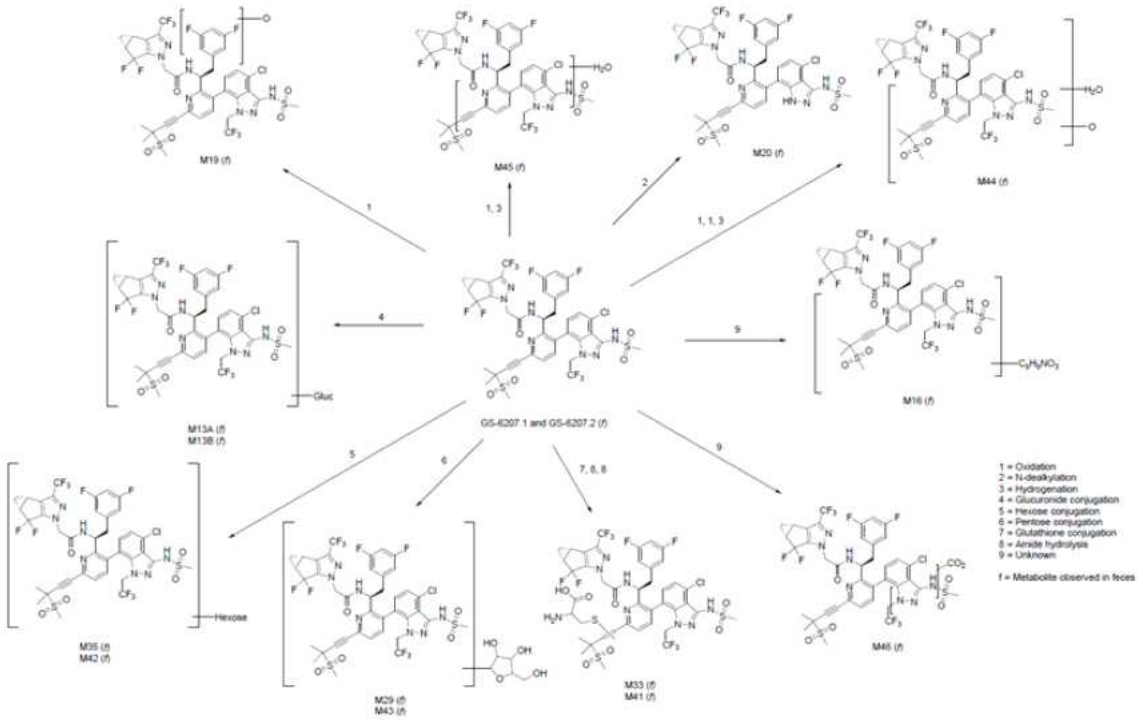
- (대사) 건강한 남성 참여자에게 [14C]LEN 20mg의 단회 IV 투여 후, LEN의 전신 청소율은 간 혈류량보다 상당히 낮았음(간 추출 비율(ER)=0.03)(GS-US-200-4329). 이러한 결과는 경구 흡수 후 전신 청소율이 최소 수준이기 때문에, LEN 대사 및 소실은 경구 또는 SC 용액으로 투여했을 때와 유사할 것으로 예상됨

건강한 남성 참여자에게서 [14C]LEN 20mg의 IV 단회 투여 후에, 투여량의 평균 75.9%가 대변에서 회수되었고 0.237%는 마지막 수집 간격까지 소변에서 회수되었음. 이는 대변 배설이 LEN 및 그 대사체의 일차 소실 경로임을 나타냄. 약물투여 후 대부분(대변 및 소변 내 74.7%)이 첫 1608시간 이내에 회수되었음.

-레나카파비르는 oxidation, N-dealkylation, hydrogenation, amid hydrolysis, glucuronidation, hexose conjugation, pentose conjugation, glutathione conjugation을 통해 대사되었음. AUC 통합 혈장 샘플(AUC0-1176h)에서 68.8%가 LEN 미변화체였음. 약물투여 후 1176시간까지 >10%로 확인되는 단일 대사체는 없었음. 혈장에서 확인된 총 노출은 약 88%였음. 투여된 방사성 투여량의 75.9% 평균 누적 대변 회수율을 조정한 결과 미변화체 LEN과 LEN-hexose 접합체 대사체(M35/M42)가 대변에서 가장 많이 회수된 성분이었으며 투여된 [14C]-투여량의 평균 존재비는 각각 43.4%(투여량의 32.9%) 및 8.7%(투여량의 6.6%)였음. 다른 대사체는 대변에서 확인되었으며 각각 투여량의 <2%이었음

-LEN에 대해 사람 고유한 대사체는 없었으며 모두 비임상 종에서도 발견되었음. 임상 및 비임상 데이터는 대변에 미변화체 LEN 배설이 1차 소실 경로임을 나타냄.

Figure 2. Proposed Major Biotransformation and Excretion Pathway for LEN in Humans



Source: GS-US-200-4329 CSR, Figure 8

-300~900mg 용량 범위에서 t1/2 중앙값은 약 10~12일이었고, 평균 CL/F는 55L/h(Cmax 및 AUC는 경구정제의 투여량과 비례하지 않음)였음(GS-US-200-4071).

-LEN SC의 경우, T1/2 중앙값 범위는 8~12주였으며 평균 CL/F는 단회투여 후 약 4.2L/h였음(GS-US-200-4538).

- (단회 및 반복투여)

-(건강한 참여자에서 LEN 경구 정제 제형의 단회투여 약동학) LEN의 PK는 약물투여 후 Tmax는 4~8시간, t1/2 중앙값 범위는 10~13일이었음. 50, 300, 900, 1800 mg 범위에 걸쳐 AUCinf 및 Cmax의 증가는 용량 비례적보다 낮았음(GS-US-200-4071)

-(건강한 참여자에서 LEN 경구 정제 제형의 반복투여 약동학) LEN 경구 정제 제형의 다회 투여 후 LEN의 약동학은 시험 GS-US-200-4333, GS-US-200-5709, GS-US-200-4332에서 평가함. 시험 GS-US-200-4333(코호트 11)에서 LEN을 2일 동안 600mg 1일 2회 투여한 후 식후 상태에서 300mg 정제 제형으로 3일 간격으로 600mg 투여한 후 약물 수송체와 대사 효소에 미치는 LEN의 영향을 평가함. GS-US-200-5709(코호트 3) 및 GS-US-200-4332 시험에서 LEN은 치료 위 요법으로 8일 동안 600mg 1일 2회 투여됨.

-시험 GS-US-200-4333에서 2일간 600mg 1일 2회 부하용량 요법을 받은 후, 코호트 11의 각 프로브 기질과 함께 LEN 600mg 단회 용량을 투여함. 약물상호작용 평가 전반에 걸쳐 LEN의 평균 농도는 임상적으로 관련 있는 Cmax 농도(즉, >100ng/mL) 이상이었음.

-시험 GS-US-200-4332에서 최대 8일 동안 600mg LEN을 매일 2회 경구 투여한 후 LEN 혈장 농도는 점차적으로 증가했고 평균 혈장 Cmax 및 AUC는 시험 제12일에 시험 제6일 노출에 비해 각각 약 4.0배 및 4.3배 더 높았음

-또한 PopPK 2/3상 치료 노출 추정에서 도출된 Cmax 값(136ng/mL)과 비교했을 때 시험 제6일과 제12일에 Cmax 값은 각각 약 2.2배 및 8.8배 더 높았고(각각 292ng/mL 및 1070ng/mL) AUCtau는 각각 약 3.5배 및 15.0배 더 높았음

-(건강한 참여자에서 LEN 주사제의 피하 용액 제형의 단회투여 약동학) SC LEN 단회투여 후 약동학 데이터(309mg/mL(NAS))에 따르면 LEN 노출은 309mg에서 927mg의 LEN 주입, 309mg의 LEN/mL(NAS) 투여 후 일반적으로 투여량 비례적이었음. Tmax 중간값이 77~84일로 LEN의 느린 초기 방출이 관찰되지만, LEN 927mg의 단회투여 후 최소 26주(169일) 동안 IQ4(MT-4 세포의 paEC95; 3.87ng/mL의 4배)로 관찰되었으며, 겉보기 소실 t1/2는 53일~81일(7주~11주)로 나타났으며, 이는 6개월 간격으로 투여하는 것을 뒷받침함(GS-US-200-4538). LEN 927mg의 PK는 LEN 주입 3×1.0mL 또는 2×1.5mL 유사했음

-(PWH에서 LEN 피하 용액 제형의 반복투여 약동학) PopPK 모델을 사용하여 시뮬레이션함. 베이지안 모델을 사용하여 AUCtau 제1일~제26주 및 AUCtau 26~52주를 사용하여 도출한 축적비의 중간값(5번째 및 95번째 백분위수)은 1.17(1.09~1.51)이며, 이는 다회 SC 투여 후 최소 수준의 축적을 나타냄

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- popPK 분석에서는 HIV 감염 상태, 연령, 체중, 성별 및 추가 접종(즉, COBI 또는 RTV와 같은 약물증강인자)이 LEN 노출에 대한 통계적으로 유의성 있는 공변량으로 규명되었음. 민감도 분석에서 경구 도입부 기간에 추가 접종 효과가 가장 영향력 있는 공변량이었고, LEN 노출 증가가 +58.8%였음. 체중은 5 및 95 백분위수에 대해 LEN 노출의 백분율 변화가 대략 -32.3%~+23.5% 범위였음. 제15일 SC 투여와 관련된 노출의 경우, 연령, 체중, HIV 감염 상태가 가장 영향력 있는 공변량이었고, LEN 노출 내 전반적인 변화는 3개 공변량 모두에서 약 50%였음. 성별은 영향이 미미한 공변량이었고, 모든 노출 결과에 대한 백분율 변화는 <22%였음.
- (건강한 참여자와 HIV 환자에서의 약동학 비교) popPK 결과 HIV 감염 상태가 LEN PK 노출에 영향을 미치는 것으로 나타났음. 레나카파비르 노출(AUCtau, Cmax 및 Ctrough)은 HTE PWH에 비해 건강한 참여자에서

30%~50% 더 낮았음. 즉, HTE PWH의 노출은 건강한 참여자에 비해 43%~100% 더 높았음. 제15일 및 제26주에 2/3상 시험에서 LEN-PWH(N=62)의 투여 후 LEN의 평균(%CV) Ctrough가 각각 48.6(52.1)ng/mL 및 35.1(59.2)ng/mL였으며, EC95(3.87ng/mL; MT-4 cells)보다 12.6배 및 9.1배 더 높았음. 총 59명의 PWH 참여자들이 제15일의 IQ4에 해당하는 LEN 농도인 15.5ng/mL를 초과했으며 제26주에 56명의 PWH 참여자가 IQ4를 초과하는 농도를 보였음

- (연령) popPK 분석에서 연령은 통계적으로 유의미한 공변량이었음. 50세 이상에서 관찰된 노출 변화(−39.7에서 +19.9%)는 LEN에 대한 노출-유효성/안전성 관계를 기반으로 했을 때 임상적으로 유의미하지 않았으므로 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않음. 65세 미만(N=155)에 비해 ≥65~78세(N=5)에서 임상적으로 유의미한 노출 차이는 관찰되지 않았음
- (체중) PopPK 분석에서 체중은 통계적으로 유의미한 공변량이었음. LEN 노출은 체중 감소와 함께 증가하였음. 이러한 차이는 40kg을 초과하는 Q1 vs. Q4의 체중 중간값에 비해 적었으며(20%~23%), LEN에 대한 노출-유효성/안전성 관계를 근거로 임상적으로 유의미하지 않았음. 체중 사분위수 전체의 노출 데이터에 따르면 투여 요법에 대한 AUC 및 Cmax의 전반적인 범위와 분포에서 임상적으로 관련된 차이는 없었음. 체중에 기반하여 용량조절이 필요하지 않음
- (인종) PopPK 분석에서 인종 또는 민족의 영향은 없었으므로 용량조절은 필요하지 않음
- (성별) PopPK 분석에서 성별은 통계적으로 유의미한 공변량이었음. LEN 노출은 남성보다 여성에서 더 높았음. 그러나 성별의 영향은 미미한 영향을 미치는 공변량이었으며, 모든 PK 매개변수에 대한 백분율 변화는 22% 미만이었음. 또한, 노출 차이가 임상적으로 유의미하지 않으므로 용량조절은 필요하지 않음

[간장애]

- 간장애의 PK에 대한 영향은 GS-US-200-4331 시험에서 확인함. 중등도 간장애(CPT Class B) 참여자와 정상 간기능과 비교하여 평가함. 참여자는 식후 상태(600 칼로리, 27% 지방)에서 LEN 300mg 단회 경구 투여를 받았음. 레나카파비르 AUCinf 및 Cmax는 건강한 정상 간기능 대조군 대비 중등도 간장애 참여자에서 각각 약 47% 및 161% 더 높았음. 레나카파비르 혈장 단백 결합은 두 치료군에서 유사했음.
- LEN의 제한적인 대사와 전반적인 임상 안전성을 고려하여, 경증 내지 중등도 간장애에서 투여량 조절은 권장되지 않음. 중증 간장애에서는 평가하지 않았음

[신장애]

- 신장애가 LEN의 PK에 미치는 영향은 중증 신장애와 정상 신기능 대상자에서 GS-US-200-4330 시험에서 평가함. 참여자는 1일차에 식후 상태(600 칼로리, 27% 지방)에서 LEN 300mg 단회 경구 투여를 받았음. 중증 신장애 참여자는 건강한 참여자에 비해 레나카파비르 노출(AUCinf 및 Cmax)이 각각 84% 및 162% 증가했음. 레나카파비르 혈장 단백 결합은 두 치료군에서 유사했음. 중증 신장애가 있는 LEN 노출(2배 미만)에서 관찰된 이러한 증가는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않음
- 경증 및 중등도 신장애 참여자(N=40)를 포함한 popPK 분석에서 LEN 노출에 대한 통계적으로 유의성 있는 공변량이 아니었음. 투석하지 않은 말기-신질환 환자를 대상으로 연구된 바 없음. LEN은 단백결합률이 98.5%를 초과하므로 투석은 LEN에 대한 노출을 변경할 것으로 예상되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이영향]

- 음식물이 LEN PK에 미치는 영향은 공복 상태에 비해 300mg 정제 제형을 사용하여 공복 상태에 비해 고지방 또는 저지방 식사와 함께 평가되었음(GS-US-200-4071). 고지방, 고칼로리 식사(약 1000kcal 및 50% 지방) 또는 경량 식사(약 400kcal 및 25% 지방)와 함께 LEN 정제를 투여한 경우 공복 상태와 비교했을 때 AUC 또는 Cmax가 유사했음. 고지방 vs. 공복 및 저지방 vs. 공복 상태 모두에 대한 AUC 및 Cmax에 대한 GLSM 비율의 90% CI에

는 100%가 포함되었음. 이러한 결과를 토대로 볼 때, 음식물은 LEN 경구정제의 PK에 임상적으로 유의미한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음

- PopPK 분석을 기반으로 했을 때, 음식물 상태는 LEN PK에 대한 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인되지 않았음
- SC LEN 제형의 경우, 음식물이 SC 투여 후 노출에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않으므로 음식물이 미치는 영향을 평가하지 않았음

[병용약물]

(LEN이 다른 약물에 영향을 미칠 수 있는 가능성)

- 시험관 내 시험에서 LEN이 OATP 및 CYP3A의 억제제일 수 있음을 나타내었고, 비임상 데이터는 pH가 경구 LEN의 용해도에 영향을 미칠 수 있음을 나타냄. LEN 경구 투여 후 장 유출 운반체(P-gp 및 BCRP)의 억제는 1μM를 초과하는 농도가 평가되지 않았으므로 시험관 내 데이터에서 배제할 수 없음. 25μm의 농도에서 LEN은 사람 간 미세소체 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 또는 2D6(IC50 >25μm)의 가역적 활성에 대해 거의 또는 전혀 억제 효과를 보이지 않았으므로, 이러한 효소 기질과 임상적으로 관련 있는 상호작용은 가능성이 낮음
- 레나카파비르는 사람 UGT1A1을 IC50 3.2μm로 억제했음. LEN의 인간 혈장 농도는 낮음(0.11μm). LEN의 SC 또는 경구 투여는 이 효소의 억제를 통해 현저한 약물상호작용을 유발할 가능성이 거의 없음. OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE2-K 매개 수송을 최대 10μm까지 시험했을 때 억제하지 않았음. 레나카파비르는 MATE1 및 BSEP 매개 수송에 대해 농도 의존적 억제를 나타냈으며 IC50 값은 각각 2.39 및 1.21μm였음. 따라서 LEN이 MATE1 및 BSEP 억제에 의해 임상 관련 DDI를 야기할 가능성이 낮음. 레나카파비르는 OATP1B1 및 OATP1B3 매개 흡수에 대한 용량 의존적 억제를 나타냈으며 IC50 값은 각각 0.021 및 0.049 μM였음.
- LEN의 비임상 DDI 특성을 기반으로, 1상 시험(시험 GS-US-200-4333)의 건강한 참여자에서 병용투여 약물에 대한 LEN의 효과를 평가했음. OATP 기질인 PIT를 병용투여하면 PIT의 PK가 변경되지 않았음. 따라서 LEN은 OATP의 임상적으로 관련 있는 억제제 또는 유도제로 간주되지 않음
- BCRP의 프로브 기질인 ROS와 LEN의 병용투여는 ROS AUCinf를 31% 증가시켰음. 따라서 LEN은 BCRP 전달체의 약한 억제제임
- CYP3A의 프로브 기질인 MDZ와 LEN의 병용투여는 MDZ AUCinf를 259% 증가시켰음. 따라서 LEN은 CYP3A를 적당히 억제함. MDZ 단회투여와 LEN의 시차 투여는 MDZ의 AUCinf 및 Cmax를 각각 308% 및 116% 증가시켰음.
- P-gp의 프로브 기질인 테노포비르 알라페나미드(TAF)와 LEN을 병용투여하면 TAF AUClast가 32% 증가했음. 따라서 LEN은 P-gp 전달체의 약한 억제제임

(다른 약물이 LEN 약동학에 영향을 미칠 가능성 (LEN의 영향을 받음)

- 시험관 내 시험에서 LEN이 P-gp, CYP3A, UGT1A1의 잠재적 기질로 확인됨. 레나카파비르는 BCS class 4로, 용해도와 투과도가 낮음. 레나카파비르는 pH 의존성 용해성(pH ≥6에서의 높은 용해성)이 있는 약한 베이스로, ARA와의 상호작용 가능성을 확인하기 위해 1상 시험(시험 GS-US-200-4333)에서 강력한 CYP/P-gp 억제제, 강력한 UGT1A1/CYP3A/P-gp 억제제, 강력한 유도제 및 중등도 유도제와 LEN의 PK에 미치는 영향을 평가함.
- LEN과 강력한 CYP3A 억제제 VORI의 병용투여는 LEN AUC의 중간 증가(41%)를 초래함. 따라서 LEN은 CYP3A 기질임. 강한 CYP3A 및 P-gp 억제제, COBI 및 다루나비르/코비시스타트(DRV/COBI)의 다회투여와 경구용 LEN을 병용하면 LEN AUCinf가 증가함(COBI 128% 및 DRV/COBI 94%). 따라서 LEN이 CYP3A와 P-gp 모두의 기질임. LEN을 강한 CYP3A, P-gp 및 UGT1A1 억제제 아타자나비르/코비시스타트(ATV/COBI)의 다회투여와 병용했을 때 LEN AUCinf가 증가함(321%). CYP3A, P-gp 및 UGT1A1 유도제인 RIF와 LEN을 병용투여했을 때 LEN AUC가 84% 감소함(GLSM 비율 16%). 중등도 CYP3A 및 P-gp 유도제인 EFV를 병용투여했을 때 LEN AUCinf가 56% 감소함(GLSM 비율 44%). 최대 위산 억제 활성이 예상되는 FAM 투여 2시간 후 LEN 투여(1일 2회 40mg)는 LEN 단독 투여에 비해 LEN AUCinf가 28% 증가함. 이러한 데이터는 LEN 노출이 임상적으로 관련

된 범위까지 해당 ARA에 의해 영향을 받지 않음을 입증함

(잠재적인 임상적으로 관련 있는 DDI 관리를 위한 권장사항)

- 가역 인자로서 LEN은 P-gp 및 BCRP 전달체를 억제하지만, 이러한 상호작용은 임상적으로 유의미하지 않음. 레나카파비르는 OATP 수송체를 억제하지 않으므로 P-gp, BCRP 및 OATP의 기질은 LEN과 병용투여할 수 있음. 레나카파비르는 CYP3A의 중등도 억제제이므로 LEN을 치료지수가 좁은 민감한 CYP3A 기질과 병용투여할 경우 주의해야 함
- 영향을 받는 인자로서, 히스타민 2 수용체 작용제(H2RA)와 같은 위산 억제제를 LEN과 병용투여했을 때 임상적으로 관련된 정도로 LEN의 PK에 영향을 주지 않음. 다양한 경구 투여 및 SC 투여 임상시험에서 LEN은 내약성이 우수하고 이상반응은 전반적으로 경증이었음. 건강한 참여자에서 최대 1800mg의 LEN 단회 경구 투여 및 최대 8일 동안 600mg 1일 2회 경구 용량을 다회 투여한 LEN은 내약성이 있었음. 시험 GS-US-200-4332에서 제12일에 Cmax 값은 최대 8.8배 더 높았고 AUCtau 값은 HTE PWH의 Pivotal 2/3상 시험에서 도출된 PopPK 추정치에 비해 최대 15.0배 더 높았으나 더 높은 AE와 관련이 없었으므로 LEN과 강력한 CYP3A4 억제제(예: VORI), 강력한 CYP3A4 및 P-gp 억제제(예: COBI, DRV/COBI)의 DDI는 임상적으로 유의미하지 않음. 그러나 3가지 경로(즉, CYP3A4, P-gp, UGT1A1)가 모두 억제되면 노출이 더 크게 증가(LEN AUCinf 321% 증가, ATV/COBI 대비 Cmax 560% 증가)하므로 CYP3A, P-gp 및 UGT1A1의 강력한 억제제(즉, 3가지 경로 모두)는 LEN에서 권장되지 않음
- CYP3A, P-gp, UGT1A1(예, RIF)의 강력한 유도제 또는 CYP3A 및 P-gp의 중등도 유도제(예, EFV)인 약물은 LEN의 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있으며(AUCinf가 RIF로 84% 감소, AUCinf가 EFV로 56% 감소), 치료효과 상실 및 내성 발생을 초래할 수 있으므로 CYP3A, P-gp 및 RIF와 같은 UGT1A1의 강력한 유도제는 LEN의 사용이 금지됨. 또한 CYP3A와 P-gp(예: EFV)의 보통 유도제는 LEN에서는 권장되지 않음. LEN의 잔류 농도는 장기간의 기간(SC 투여 후 최대 13개월) 동안 환자의 전신순환에 남아 있을 수 있음. SC 투여 후 LEN을 중단하는 경우, 평균 혈장 농도는 SC 투여 약 36주 후 가해제로서 DDI에 대한 임계값 미만인 것으로 추정되므로 이러한 잔류 농도는 LEN의 마지막 SC 투여 후 9개월 시점에 시작되는 다른 약물(즉, 민감한 CYP3A 기질)에 대한 노출에 영향을 줄 것으로 예상되지 않음. 이러한 농도는 LEN 중단 후 시작된 다른 ARV 약물에 대한 노출에 영향을 줄 것으로 예상되지 않음

(집단 약동학 분석 결과)

- popPK 분석에서 약물증강인자 RTV 및 COBI 강화 요법을 포함한 최적화된 배경 요법(OBR) 약물의 병용이 HTE PWH에서 자주 사용되었기 때문에 LEN PK에 영향을 미치는 잠재적 공변량으로 평가되었음. RTV 또는 COBI 강화 요법의 병용 사용은 LEN PK에 대한 유의성 있는 공변량으로 확인되지 않았으며, 이는 LEN이 RTV 또는 COBI와 병용투여될 수 있음을 나타냄

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- (CTRA-2021-1054 LEN PopPK) popPK 모델링은 NONMEM을 사용하여 수행함. 건강한 참여자에 대한 5건의 1상 시험, 치료 미경험 PWH에 대한 1건의 2상 시험 및 HTE PWH에 대한 1건의 2/3상시험의 혈장 농도 데이터가 사용되었음(GS-US-200-4071, GS-US-200-4329, GS-US-200-4333, GS-US-200-4334, GS-US-200-4538, GS-US-200-4625, GS-US-200-5709). LEN 투여 후 2021년 1월 4일까지 수집된 PK 데이터가 사용됨.
  - LEN 혈장 농도 데이터를 가장 잘 설명한 최종 PopPK 모델은-경구 일차 흡수(ka)와 SC에 대한 2가지 흡수, 직접 일차 흡수 및 4개의 전이 구획을 이용한 운송 시간 흡수, 일차 소실, ka, SC 일차 수송 흡수율 상수(ktr), CL/F 및 F에 대한 개인 간 가변성을 포함하는 중앙 구획으로부터의 1차 제거였음. 공변량 분석에서는 체중이 CL, Vc, Vp, Q에 미치는 영향, CL 및 Vp에 대한 HIV 감염 상태, CL 및 Vp에 대한 HIV 감염 상태, CL, 부스

터나 약리작용기(cosbicistat 또는 리토나비르[COBI 또는 RTV])에 미치는 영향이 경구 생체이용률에 영향을 미치는 것으로 나타났음. 다른 공변량(인종, 민족, BMI, 체표면적, eGFR, 제형 및 식이영향)는 LEN의 PopPK에 대해 영향이 없었음. LEN CL/F, Vc/F, Vp/F, Q, ka, PopPK 모델을 사용하여 SC 일차 직접 흡수율 상수(kdir) 및 "전형적인" 70kg PWH(인구학적 정보 PK 분석 데이터세트의 체중 중간값)에 대한 ktr이 생성되었음. 경구 투여 후 CL, Q, VC, VP의 일반적인 값은 각각 4.05L/h, 41.2L/h, 68L, 908L이고 절대 경구 생체이용률은 6.24%이었음. ka는 0.0287 h-1였음. 이와 유사하게 SC 투여 후 CL, Q, VC, VP에 대한 일반적인 값은 각각 4.21L/h, 41.2L/h, 68L, 908L, 절대 SC 생체이용률은 103%이었음. ktr 및 kdir은 각각 0.00201 h-1 및 0.00376 h-1이었음

- (QP-2023-1078 LEN PopPK) PopPK 모델링은 NONMEM을 사용하여 분석함. PopPK 모델은 경구 브리징을 비롯하여 LEN을 정맥주사, 경구 및 SC 투여한 건강한 참여자와 PWH를 대상으로 한 LEN의 혈장 PK를 설명하기 위해 개정되었음. PopPK 분석 데이터세트는 건강한 참여자를 대상으로 한 9건의 1상 시험, 치료미경험-PWH에 대한 1건의 2상 시험 및 HTE PWH에 대한 1건의 2/3상 시험으로 구성되어 있음(GS-US-200-4071, GS-US-200-4330, GS-US-200-4331, GS-US-200-4333, GS-US-200-4334, GS-US-200-5977, GS-US-563-6148, GS-US-200-4329, GS-US-200-4538, GS-US-200-5709, GS-US-200-4625). LEN 투여 후, 2022년 11월 22일까지 수집된 PK 샘플이 PopPK 모델에 활용되었음.
  -선형 소실이 있는 3구획 모델은 LEN PK의 처리를 가장 잘 설명했음. 경구 흡수는 식후 상태에서 흡수 지연이 있는 트랜짓 구획 모델을 통해 충분히 설명되었던 반면, SC 흡수는 더 복잡하고 지연 시간이 늘어나 3개의 평행 흡수 단계로 충분히 설명되었음. 공변량분석에서는 경구 생체이용률, HTE 상태가 경구 생체이용률(55% 증가) 및 약물증강인자/부스터(CL에 대한 COBI 및 RTV 각각 35% 및 43% 감소)에 미치는 투여량에 대해 통계적으로 유의했음. PopPK 모델은 또한 각각 0.75와 1의 고정 상대성장 지수를 사용한 모든 CL 및 Vd에 대한 베이스라인 체중 효과를 포함했음. 경구 전달구획 속도 및 경구 흡수 지체 또한 낮은 25mg 투여량(또는 1건의 시험에서만 25mg을 평가했기 때문에 시험 효과)과 식이영향에 의해 영향을 받는 것으로 나타남. 다른 공변량(연령, 성별, 인종, 민족성, BMI, 체표면적, 추정 사구체여과율[eGFR] 및 제형)은 영향이 없었음.
  - unboosted LEN을 투여받은 70kg 성인에 대한 PopPK 모델로 추정한 매개변수 CL, Vc, Vp1, Vp2, Q1 및 Q2에 대한 구획간 청소율은 3.38L/h, 6.58L, 39.8L, 1302L, 117 L/h, 59.2 L/h로 추정되었음. LEN을 경구 투여했을 때 경구 흡수율 상수(KAO) 및 경구 수송 구획 속도(KTRO)는 1.14/h 및 0.0613/h였음. 공복 상태에서는 경구 흡수 지연 시간(ALAGO)이 없었지만 식후 상태에서는 0.895시간의 ALAGO가 있었음. 공복 상태에서 HTE 참여자에서 예상 경구 생체이용률(FBIOO)은 300mg에서 10%, 600mg에서 8%였고, 건강한 치료 경험이 없는 참여자에서 300mg에서 7%, 600mg에서 5%였음. LEN을 927mg의 투여량으로 SC 투여했을 때, 초기 흡수 단계에서 SC 흡수율 상수(KASC)가 0.00659/h인 피하 흡수 지연 시간(ALAGSC)은 없었음. 2번째 흡수 단계는 ALAGSC가 326시간(13.6일)이었고 KASC는 0.000321/h였음. 3번째 흡수 단계는 ALAGSC가 1095시간(45.6일)이었고 KASC는 0.000454/h였음. 각 흡수 단계에는 SC 운송 구획 속도(KTRSC)가 0.387/h인 운송 구획이 포함되었음. SC 생체이용률(FBIOSC)은 샘플 추출 기간 동안 91.3%로 추정되었으며, 생체 이용 용량의 4%가 초기 흡수 단계로, 45%가 두 번째 흡수 단계로, 51%가 세 번째 흡수 단계로 넘어갈 것으로 추정되었음
  - LEN PopPK 모델에서 설명되지 않은 변동성의 크기는 CL, Vp2, KTRO, 2번째 흡수 단계의 KASC 3번째 흡수 단계의 KASC 각각 31.9%, 53.1%, 62.4%, 74.7%, 70.5%(%CV로 제공)였고, FBIOo는 0.0278(SD로 제공)이었음. 다른 PK 파라미터들은 0.025의 고정된 개인 간 편차를 보였음. 각 시험의 개인 간 변동성(24.4% CV) 및 공변량 효과(시험 GS-US-200-4329에 대비 1%~117% 증가)는 비례 잔차오차(시험 GS-US-200-4329에서 0.168)로 추정하였음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

(PK-PD)

- (유효성) LEN에 대한 노출-유효성 관계는 PopPK 모델링에서 도출된 LEN 노출 추정치를 사용하여 2/3상 시험(시험 GS-US-200-4625)에서 LEN을 투여받은 다제내성 HTE PWH에서 평가되었음. 1차 유효성 평가변수는 코호트 1에서 기능적 단독요법 기간 종료 시 HIV-1 RNA의 베이스라인 대비 ≥0.5log10copies/mL 감소를 달성한 참여자의 비율로, PK-PD 분석의 경우, 26주차 데이터로 분석함.
  - HIV 감염 치료에 경구 도입부 기간 및 SC 유지용량으로 투여된 LEN의 유효성은 노출 매개변수 AUC1-15일차, Cmax1-15일차, Ctrough15일차 함수로 1차 유효성 평가변수를 달성한 참여자의 비율을 결정함으로써 평가되었음. Ctrough15일 값은 LEN 노출과 HIV-1 RNA copies의 0.5log10copies/mL 감소 달성 간에 뚜렷한 관계를 나타내지 않았음. 바이러스 반응률은 LEN에 대한 모든 노출 범위에서 높았음. WT HIV-1 바이러스에 대한 EC95(3.87ng/mL)를 고려했을 때, LEN Ctrough에 대한 최저 노출 사분위수 범위 9.1~26.3ng/mL(IQ 범위 2.3~6.8), 최고 노출 사분위수 범위 61.7~92.6ng/mL(IQ 범위 15.9~23.9)와 유사한 바이러스 반응률을 보였음. 따라서 Ctrough 제15일에 대해 평평한 노출-반응 관계가 관찰되었음. Cmax 제1~15일 와 AUC1~제15일에 대해서도 유사한 결과가 관찰됨. GS-US-200-4625에서는 1가지 투여 요법만 평가했으므로 노출-반응 관계 평가가 제한될 수 있음. 시험 GS-US-200-4072에서 SC LEN(20mg~750mg)의 여러 투여량을 평가했을 때, 노출과 반응 간의 상관관계는 IQ4 근처의 최고 수준의 항바이러스 활성과 함께 관찰되었음
  -HIV 감염 치료를 위해 경구 도입부 기간에 투여된 LEN의 유효성은 LEN 노출의 2/3상 모집단 사분위수의 함수로서 1차 유효성 평가변수를 달성한 PWH 비율을 확인하여 추가로 평가함(Ctrough제15일, Cmax제1~15일). 베이스라인 HIV-1 RNA 대비 HIV-1 RNA ≥0.5 log10 감소를 달성한 PWH의 비율은 모든 LEN Ctrough 계층 조합에 걸쳐 높았고 중앙값 Emax가 96%를 초과하는 경우 모든 4분위에서 관찰되었음. 마찬가지로, 모든 LEN Cmax1~15일 계층 조합 전체에서 높은 비율이 관찰되었음
  - 전체 요법(AUC제1일-제26주, Cmax제1주-제26주, Ctrough 제26주)과 노출-반응 분석에 포함된 제26주 데이터에서 경구 도입부 기간 및 SC 유지용량에 투여된 전체 요법에 대한 LEN의 유효성은 유사하였음. 그러나 LEN의 SC 부분(제15일-제26주) 중에 관찰된 유효성은 OBR과 병용투여 결과임. 바이러스 반응률은 LEN에 대한 모든 노출 범위에서 높았음. AUC제15일~26주 및 Cmax 제15일~26주를 사용한 SC 부분 분석에서는 유사한 결과가 나타났음

- (안전성) LEN 혈장 농도와 8일 동안 LEN 600mg 1일 2회 경구 투여 후 QTcF의 변화 간 PK/PD 관계(시험 제5일~제12일)를 조사함. 또한, 노출-안전성 관계(LEN PK/PD 분석 세트)는 popPK 모델링에서 도출한 LEN 노출 추정치(AUCtau 및 Cmax)를 사용하여 LEN을 투여받은 HTE PWH(GS-US-200-4625) 및 TN 참여자(GS-US-200-4334)에서 확인함
  - LEN을 투여받은 참여자에서 흔한 AE의 존재 또는 부재에 의한 기능적 단독요법에 대한 LEN AUCtau 및 Cmax를 비교함. 기능적 단독요법의 경우 투여 후 발생한 AE로 확인된 오심은 3건뿐이었으며, 이 3명에 대한 레나카파비르 AUCtau 및 Cmax는 다른 참여자들의 노출 범위 내에 있었으나 사례 수가 적어서 평가는 제한됨. LEN 노출 매개변수와 전체 요법(제1일~제26주)의 AE 간 PK-PD 관계 평가 시, 가장 흔하게 나타난 AE는 설사 및 구역(각각 6명), 기침 및 두통(각각 5명), 관절통, 등통증, 변비 및 발열(각각 4명)이었음. 변비와 발열은 레나카파비르 노출과 상관없이 유사했으며, 이는 LEN 노출과 흔한 AE 간 연관성이 부족함을 시사함
  - 시험 GS-US-200-4625에서 2022년 5월 16일(임상 보류 후) 이후 SC 주사를 투여받은 참여자에서 보고된 가장 일반적인 5가지 TEAE는 기침, 오심(각각 4명), 복부 종괴, 복벽 질량, 설사, 고혈압, 구토 및 체중감소(각각 3명)였음. 시험 GS-US-200-4625에서 각 AE의 존재 유무와 관계없이, 임상 중단 후 임상 중단 후 임상 주입을 받은 LEN에 대한 노출은 유사했으며, 이는 LEN 노출과 AE 간에 연관성이 부족함을 나타냄.

- (QT 간격 연장의 평가) 농도-QT 분석에서는 심장 안전성(QTc 간격)과 관련하여, TQT 시험(시험 GS-US-200-4332)에서 LEN/위약 대비 QTcF의 사전 지정된 비열등성은 약물투여 후 몇 개의 타임 포인트에서 충족되지 않았음. 그러나 LEN 치료군과 위약 치료군 간 베이스라인 QTc의 불균형이 관찰되었으며, 이러한 베이스라인 불균형을 감안한 사후 분석에서는 모든 타임 포인트에 대한 ΔΔQTcF 상한이 10msec 미만으로 나타났음. 또

한, 사전 지정된 농도-QTc 분석은 DDI 및 장기 장애 시험에서 노출을 초과하는 광범위한 농도 범위에서 LEN의 혈장 농도와 QTcF 간격 간의 연관성을 입증하지 않았음. LEN에 대한 치료 위 노출(치료 노출보다 9배 높음)에서 사후 농도-QT 분석을 사용하여, 베이스라인 조정 위약 보정 QTcF 간격의 평균(상한 90% CI) 증가는 LEN 혈장 농도와 QTcF 변화 간 연관성이 없음을 보여줌. 또한 개 및 임상시험을 대상으로 한 생체 내 심혈관계 시험에서 심장 안전성 우려사항이 확인되지 않았음. 전체 데이터는 LEN이 QTcF에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 나타냄. 또한, 치료 후 모든 참여자에 대해 >450msec, >480 또는 >500msec의 투여 후 발생한 절대 QTcF 간격은 시험 GS-US-200-4332에서 관찰되지 않았음. 시험 GS US 200 4625, GS US 200 4334 및 통합 시험 GS-US-200-4538 및 GS-US-200-5709 에서 선별 시 또는 치료 후에 임상적으로 유의성 있는 비정상 ECG는 없었음.

(용량 설정 근거)

- PWH의 2상 및 2/3상 임상시험에서 LEN에 대한 모든 데이터(시험 GS US-200-4334 및 GS-US-200-4625)는 LEN 300mg 정제의 의도된 상용 제형인 경구 제형과 309mg/mL(NAS)를 사용하여 1일차와 2일차에 LEN 600mg 경구 투여, 8일차에 LEN 300mg 경구 투여, 15일차에 SC LEN 주사 927mg 투여 후 6개월마다 투여함
  - LEN 경구 및 SC 제형의 유효성, 안전성 및 PK는 건강한 참여자를 대상으로 한 1상 시험에서 종합적으로 특성화되었음. 관찰된 1상 데이터를 기반으로 한 모델링 및 시뮬레이션을 사용하여 2상 및 2/3상 요법을 선택하여 노출을 실시했으며, 이때 투여 개시 후 몇 주 동안(매 26주 동안) 모든 투여 기간 동안 Ctrough의 90% CI 하한치가 IQ4(15.5ng/mL)보다 높았음(3.87ng/mI=Q1; MT-4 세포)
  - IQ4의 목표는 용량 범위 개념 증명 시험(시험 GS-US-200-4072)의 결과를 통해 뒷받침됨. 이 시험에서 치료미경험(TN) 또는 치료 경험 PWH에서 초기 LEN SC 현탁액 제형의 상승 용량을 단회 투여했으며 HIV-1 RNA의 감소를 평가했음(시험 GS-US-200-4072). 제10일에 LEN 혈장 농도를 HIV-1 RNA의 베이스라인 대비 감소와의 농도-반응 관계에 대한 Emax 모델에 맞추는 것을 기반으로, 제10일의 Emax는 HIV-1 RNA의 2.13-log10 copies/mL 감소를 나타내는 것으로 추정되었음. 시험 GS-US-200-4072는 ≥15.5ng/mL에서 거의 최대(94%)에 가까운 항바이러스 활성이 관찰되었음을 나타냈으며, 이는 이 농도 목표를 초과하는 LEN 노출 증가와 함께 항바이러스 활성이 상당히 증가하지는 않을 것으로 나타났음. 마찬가지로, 치료기간동안 대다수가 LEN 농도를 Q4(15.5ng/mL) 이상 유지하는 방식으로 투여하여 최대 바이러스 효과를 유지해야 함.
  - 이는 GS-US-200-4625 시험의 일차 평가변수를 정의하는 14일 기능적 단독요법 기간(경구 도입부 기간)을 통해 며칠 이내에 목표 LEN 농도를 신속하게 달성했으며, 14일 경구 도입부 기간은 지속형 SC 제형의 투여 전에 LEN 내약성을 확인할 수 있었음. 따라서 2상 및 2/3상 시험에 선택된 LEN 투여 요법은 1일차와 2 일차의 경구용 LEN 600mg, 8일차의 LEN 300mg 경구 투여, 15일차의 SC LEN 주사 927mg, 그 이후 6개월마다(26주) 주사로 구성되었음. 이 요법은 투여 시작 후 수일 이내에 표적 농도를 달성하고 6개월-투여 빈도 전체에 걸쳐 유지할 것으로 예측되었음. 모의 데이터를 기반으로, SC 투여 후 26주 경과 시점에 LEN은 PWH에서 7.5(6.3, 8.4)의 IQ(90% CI)에 해당하는 29.2(24.6, 32.5)ng/mL의 평균 농도(90% CI)를 유지할 것으로 예측되었음
  - 또한 LEN SC 유지 용량 투여에 대한 6개월 투여 간격은 LEN 상용 SC 용액 제형이 의료 전문인이 투여할 필요가 있으므로, 순응도 유지를 위해 효능 저하 없이 정기적인 의료전문가 방문과 맞춰 SC 주사의 일정을 잡을 수 있는 약 6개월로 설정함. 2/3상 투여방법의 모델링 및 시뮬레이션 결과는 SC 투여 후 26주(즉, 24주에서 28주) 즈음에 4주 기간이 안전하고 효과적인 LEN 노출을 유지함을 나타냄[24주, 26주, 28주, 30주, 32주의 LEN의 평균(90% CI) 농도는 각각 34.6(29.4, 38.5), 29.2(24.6, 32.5), 24.5(20.4, 27.3), 20.6(17.0, 23.1), 17.3(14.2, 19.7)ng/mL]. 특히 유지 SC 투여량이 2주(즉, 28주) 지연되는 경우, 평균(90% CI) LEN 농도는 24.5(20.4, 27.3)ng/mL로 예측되며 평균 IQ(90% CI) 6.3(5.2, 7.1)에 해당함. 유지 SC 투여량이 계획된 26주(6개월) 투여 간격보다 2주 더 일찍(즉, 24주) 투여되는 경우, LEN 농도는 기존 안전성 데이터로 뒷받침될 수 있는 범위 내에 있을 것으로 예측됨.
  - 2상 및 2/3상 시험의 경우, SC LEN 투여량이 임상시험계획서에 따라 이전 SC LEN 투여 후 24~28주 이내에 투여함. 28주 기간 내에 투여되지 않고 시험을 계속한 참여자의 경우, 경구용 LEN 도입부 요법은 SC LEN 투여(2일 동안 매일 경구 LEN 600mg 투여 후 6일 후에 경구 LEN 300mg 투여, 1주 후에 SC LEN 주입 927mg

재시작) 이후에 다시 시작되었음

- 결론적으로, 6개월 투여 빈도에 대한 4주 투여 기간은 안전하고 효과적인 LEN 노출을 유지하므로 환자는 이전 SC 주사 후 24~26주 및 이전 SC 주사 후 최대 28주 이내에 SC LEN을 투여받을 수 있음. 또한 마지막 주사 후 28주 이상이 경과하고 임상적으로 LEN로 치료를 지속하는 것이 적절한 경우, 경구 투여요법을 다시 시작할 수 있음

6.4.6. 임상 바이러스학

- 1b상 시험 GS-US-200-4072, 2상시험 GS-US-200-4334 및 2/3상시험 GS US-200-4625에서 얻은 임상 바이러스학 데이터를 사용하여 PWH에 대해 분석을 수행함. 해당 임상시험에 등록된 모든 참여자에 대해 CA의 유전자형 검사 및 표현형 검사를 실시함. HIV-1 단백효소(PR), 역전사효소(RT) 및 인테그라아제(IN)에 대한 유전자형적 분석을 수행함. 시험 GS-US-200-4625의 무작위 배정된 모든 참여자들의 베이스라인 검체에 대해 HIV-1 참가 억제제에 대한 감수성에 대한 후향적 분석이 수행되었음.
- 시험 GS-US-200-4625의 참여자에 대해 4가지 주요 약물 클래스 및 참가 억제제의 약물에 대한 유전자형 감수성 점수(GSS), 표현형 감수성 점수(PSS) 및 전체 감수성 점수(OSS)가 베이스라인 내성 결과를 기반으로 결정되었음. 이러한 범주에 대해 민감도를 1, 0.5, 0으로 하여 sensitive, partially sensitive/resistant, resistant로 구분하여 치료 실패 요법의 강도와 OBRs의 잠재적 강도를 평가하기 위해 사용됨
- 내성 분석 모집단(RAP) 기준을 충족하는 모든 참여자에 대해 내성 검사가 수행됨. RAP에는 시험약을 최소 1회 투여받았거나, 시험 요법을 유지했으며, 시험 종료 시점 또는 주요 시험 종료 시점까지 또는 확인된 바이러스 장애가 있거나 마지막 시험 방문(완료 또는 조기 중단)에 바이러스 검사가 있었던 모든 참여자가 포함되었음. 최종 RAP에는 시험약을 그대로 유지했고, 이후 내성 돌연변이가 새로 나오는 상태에서 억제된 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL로 억제된 참여자는 포함되지 않았음. 1상 개념 증명 시험(시험 GS-US-200-4072)에서는 바이러스 상태에 관계없이 제10일에 내성 검사를 수행함. 내성 분석은 HIV-1 CA, PR, RT 및 단백질의 유전자형 및 표현형 평가로 구성되었음
- (시험 GS US-200-4625에서의 바이러스 반응) GS US-200-4625에는 위약 대조 14일 LEN 기능적 단독요법 기간이 포함된 무작위배정 코호트(코호트 1)(코호트 1A: LEN; 코호트 1B: 위약) 및 비무작위 코호트(코호트 2)로, 코호트 1의 치료 배정은 모든 코호트 1 참여자가 OBR을 시작했을 때 기능적 단독요법 기간 종료 시 각 참여자에 대해 맹검해제되었고, 위약에 배정된 참여자는 초기에 LEN 치료를 시작함

- (베이스라인 바이러스학 데이터) 내성 보고서(선별 유전자형/표현형 분석 또는 과거 보고서)는 시험 GS-US-200-4625에 참여한 모든 72명에 대한 선정기준의 일환으로 등록 전에 확보되었음. 전체 감수성 점수는 4가지 주요 약물 계열(26가지 약물)의 모든 ARV에 대한 내성 보고서를 통해 확보되었음. 71/72명은 ARV 약물의 4가지 주요 계열 중 각각 ≥3(NRTI, NNRTI, PI, INSTI)에서 ≥2개의 ARV 약물에 내성을 보였음. 참여자 1명(참여자 17040-20201)은 INSTI 및 NNRTI 계열에 대해 요구되는 내성을 보였으나 M184V/I가 존재하는 경우 엠트리시타빈(FTC) 및 라미부딘(3TC)에 대한 내성은 내성 NRTI 총수 산정에 포함되지 않았기 때문에 1 NRTI (디다노신)에 대해서만 부분 내성을 나타냈음
- HTE 참여자 전체에서 각 계열에 대한 내성이 있는 ARV 제제 수의 중간값에 근접했음. 참여자 중 거의 절반이 4가지 계열에 보인 HIV-1을 경험했음(45.8%). 시험 참가 시 LEN 관련 내성 돌연변이를 수반하는 참여자는 없었음. 그러나, 4가지 주요 ARV 약물 분류의 내성 돌연변이는 OSS 분석에서 관찰된 높은 수준의 내성과 일치했음
- 참여자의 내성 프로파일을 추가로 특성화하기 위해, HIV-1-참가 억제제의 베이스라인 감수성 분석이 등록 후 수행되었으나 적합성 결정에 사용되지 않았음. 마라비록에 대한 내성은 참여자(67.2%)에서 가장 빈번하게 관찰되었으며 그 다음으로는 포스템사비르와 이발리주맙에 대한 내성이 있었음(각각 31.5% 및 29.3%). 엔푸버타이드에 대한 내성이 가장 덜 빈번하게 관찰되었음(8.6%)
- 진입 억제제인 포스템사비르, 마라비록, 엔푸버타이드 및 이발리주맙에 내성을 보이는 바이러스는 LEN에 대해 교차 내성을 보이지 않았고, WT 대비 평균 FC는 각각 0.97, 0.97, 0.92 및 1.0이었음

- HIV-1 아형(PhenoSense GT 분석, Monogram Biosciences) 분석에서 대부분 HIV-1 아형 B가 있었음(56/72명, 77.8%). 코호트 2에서 non-B HIV-1 아형이 코호트 1보다 더 많이 있었으며(13/36명, p<0.01), 이는 코호트 1보다 코호트 2에서 더 높은 지리적 다양성이 반영됨.
- 제26주 중간 유효성 분석은 제26주까지 바이러스 데이터가 있는 42명으로, 코호트 1의 모든 참여자 36명과 코호트 2의 6명이 포함되었음. 무작위 코호트(코호트 1)의 참여자 36명을 대상으로 OBR의 OBR에 따른 제26주 치료 반응(US FDA 정의 스냅샷 알고리즘)을 분석했음. 치료 성공 및 치료 실패 참여자에 대한 OBR의 평균 OSS가 매우 유사했으며, 넓은 범위로 OSS가 관찰되었음. 하위군별 추가 유효성 분석에서 OBR 내 완전 활성 제제 수, INSTI 내성 존재 여부, 다루나비르를 병용하거나 병용하지 않은 돌루테그라비르 사용, 이발리주맙 사용은 치료 반응에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음
- (시험 GS-US-200-4625에서 바이러스 검사 실패를 경험한 참여자에 대한 바이러스학 분석) 제26주 분석에는 코호트 1의 36명의 모든 참여자와 코호트 2의 6명을 포함함. 코호트 1과 2에 등록된 72명 중 17명은 RAP에 선정되는 기준을 충족했음. RAP는 코호트 1A의 6명(6/24명, 25%), 코호트 1B 5명(5/12명, 41.7%), 코호트 2 6명(6/36명, 16.7%)이었음. 코호트 1A의 2명과 코호트 2의 1명은 CA 내성이 없는 상태에서 HIV-1 RNA 재억제를 <50 copies/mL로 달성했으며 최종 RAP에서 제외됨.
- 최종 RAP 참여자 14명 중 6명은 CA에서 투여 후 발생한 내성이 없었으며 8명은 CA에서 LEN 관련 내성 돌연변이가 발생했음(코호트 1A에서 1명, 코호트 1B에서 3명, 코호트 2에서 4명). LEN 관련 CA 돌연변이 M66I는 6명에서 단독 또는 다른 LEN 관련 대체(CA 잔류물 67, 70, 74, 107)와 함께 관찰되었으며, WT 대조군에 비해 중간값 LEN 표현형 234배 fold change(FC)와 관련이 있었음. 1명은 Q67H+K70R 내성 패턴이 관찰되었으며 LEN 표현형 FC는 14.8이었음. 1명은 이전에 T107T/N과 함께 시험관 내에서 관찰되지 않았던 K70H 변이와 LEN FC는 265였음.
- M66I 또는 M66M/I가 역시 발생한 2명에서 관찰된 R229R/K 돌연변이를 제외하고 다수에서 추가로 나타난 CA 돌연변이는 없었음. 이러한 치환의 잠재적 역할은 알려져 있지 않지만 그 잔여물은 CA-단백질의 종점 근처의 LEN 결합 부위 외부에 있음
- LEN 관련 CA 내성 돌연변이가 발생한 8명 중 3명이 기준 OSS에 근거하여 완전 활성 ARV가 없는 OBR을 받고 있었음. 따라서 치료 요법에서 단독적인 활성 약물에 대한 내성이 발생할 위험이 더 높았으며, 따라서 OBR 변경 후 새로 발생한 LEN 내성 존재 시 재억제되었음. 3명은 요법 중 활성 약물을 받았음에도 LEN 내성이 발달한 후에 베이스라인 수준으로 되돌아갔으며 이는 치료 준수 가능성 문제를 시사함. 나머지 2명은 LEN 내성 발현 당시 바이러스 양의 반등을 경험한 후 HIV-1 RNA 재억제를 보였고, 이는 반등 당시 잠재적 치료 순응도 문제를 시사함
- 단 1명의 RAP 참여자는 CA 단백질 외부에서 새로운 내성 돌연변이가 있었으며 동반 시작 이후에 발생한 CA 돌연변이는 없었음. BVY와 함께 NNRTI doravirine으로 구성된 OBR을 투여받는 동안 K103N/S 및 M184M/I/V RT 돌연변이가 나타났음. 이 참여자의 HIV 수치는 제26주까지 <50 copies/mL로 재억제되었으며 최종 RAP에 포함되지 않았음
- (내성 결론) 시험 GS-US-200-4625 에는 다약제 내성으로 인해 치료 옵션이 제한된 72명이 등록되었음. OSS 분석 결과, 각 클래스당 내성이 있는 ARV의 중앙값은 각 클래스당 ARV의 총 개수에 도달했음. 베이스라인에서 4계열-내성을 가진 HIV-1은 참여자의 45.8%였음. NRTI 98.6%, NNRTI 94.4%, PI 83.1%, INSTI 66.7%에서 내성 돌연변이가 발견되었음. 또한, 진입 억제제 약물 중 최소 1개에 대한 표현형 내성은 베이스라인에서 참여자 중 67.2%에서 확인되었음. 모든 참여자는 표현형적으로 LEN에 감수성 있는 HIV-1을 가지고 있었음
- 시험 GS-US-200-4625에서 최종 RAP에는 14명이 포함되었고, 코호트 1A 4명, 코호트 1B 5명, 코호트 2 5명이었으며, 8/14명(11.1%)이 CA에서 LEN 관련 돌연변이를 경험했음. M66I CA 돌연변이는 6명(8.3%)에서 관찰되었으며, 그 중 1명은 다른 LEN 관련 CA 변이와 병용투여되었고, WT를 초과하는 LEN 감수성 중앙값인 234배를 보였음. 1명은 K70H CA 돌연변이가 확인되었으며, 이는 WT에 비해 LEN 감수성이 265배 감소한 것과 관련이 있음. 1명은 LEN 감수성의 14.8배 감소와 관련된 Q67H+K70R CA 내성 패턴을 보였음. 새로 발생한 CA 내성을 가진 이 8명에 대한 바이러스 프로파일은 LEN은 바이러스 장애 시 이 참여자들에서 유일한 ARV가 될 수

있음을 시사함. 새로 발생한 LEN 내성을 가진 3/8명이 OBR의 변화 포함(1명) 또는 미포함(2명)했음. RAP에서 6명(8.3%)은 LEN 관련 CA 내성 돌연변이가 발생하지 않았음. OBR의 성분에 대해 새로 나타난 내성 돌연변이는 없었음

[투여 개시 용법 - 권장 치료 요법 1 - 용법용량 관련]

- 진행 중인 2상 및 2/3상 시험과 간소화된 용법(1일차에 SC 투여 및 1일차 경구 로딩)에 사용된 것과 동일한 용법을 사용하여 건강한 참여자에서 경구 및 SC LEN 통합 투여의 안전성 및 PK를 평가함(시험 GS US 200 5709).
- 시험 GS-US-200-5709 는 코호트 1 및 2로 구성하였으며, 코호트 1의 경구+SC 요법은 현재 진행 중인 임상 2상 및 2/3상 시험(GS-US-200-4334 및 GS-US-200-4625 시험)에서 사용된 것과 동일한 용법으로, 1일차와 2일차에 경구 LEN 600mg(300mg 정제 2정), 8일차에 LEN 300mg(300mg 정제 1정), 15일차에 SC LEN 927mg(1.5mL, LEN 주사 2정, 309mg/mL [NaS]) 투여함. 코호트 2에서는 1일차에 단회 SC 용량 LEN(2 × 1.5mL LEN 주입, 309mg/mL[NAS]) 및 경구 600mg(2 × 300mg 정제)을 투여한 후 2일차에 경구 600mg(2 × 300mg 정제)을 투여하는 단순화된 용법을 평가함
- 코호트 1의 경우 제2일 약물투여 후 몇 시간 이내에 LEN의 평균 혈장 농도와 90% CI 하한은 IQ4(15.5ng/mL)를 초과했으며 18주까지 IQ4를 초과했음. 경구투여 기간의 AUC0-14d 평균(%CV)는 7949.3 ng*h/mL(42.0%)였음. 코호트 2의 경우 제2일에 약물투여 후 몇 시간(약 4시간) 이내에 평균 혈장 농도 및 90% CI 하한값이 IQ4(15.5ng/mL)를 제15일까지 초과했음.
- 코호트 1과 2의 경우, LEN 평균 농도와 그 90% 신뢰구간(CI) 하한값은 1일차 투여 후 몇 시간 이내에 저해지수 1(IQ1, MT-4 세포의 paEC95; 3.87 ng/mL)을 초과했고, 2일차 투여 후 2시간 이내에 저해지수 4(IQ4)(15.5 ng/mL)에 도달했으며, 피하 투여 후 26주의 목표 투여 간격까지 IQ4 이상을 유지했음. 코호트 1과 2의 평균 LEN Cmax(%CV)는 각각 58.7 ng/mL(58.1%)과 62.7 ng/mL(39.2%)였음. 코호트 1과 코호트 2의 Cmax는 ± 7% 이내였음. Cmax는 코호트 1과 2에서 각각 피하 투여 후 Tmax 중앙값은 약 12주와 10주였음. 26주 투여 간격 동안, 코호트 1의 AUCDays 1-197 및 코호트 2의 AUCDays 1-183의 평균 추정치는 각각 166,024 ng • h/mL 및 159,097 ng • h/mL였음. AUCDays 1-197(코호트 1)과 AUCDays 1-183(코호트 2)으로 평가한 투여 간격에 따른 LEN 노출은 ±5% 이내였음
- popPK 분석 결과, 2/3상 시험에서 평가된 LEN 경구+SC 투여요법은 참여자가 지정된 일정에 따라 경구용 LEN을 투여받고 있으나 아직 SC LEN을 투여받지 않은 14일의 경구 도입부 기간 동안 허용되었음. 이 경구 도입부 기간은 LEN SC 투여 전에 유효성 및 안전성을 저해하지 않고 순응도를 개선하도록 수정/단순화할 수 있으며, 다음과 같은 "간소화된" 요법이 제안됨[1일차에 LEN 600mg(2x LEN 300mg 정제) 및 SC LEN 주입 927mg(2 x1.5mL LEN 주입, 309mg/mL[NAS])을 투여하고, 2일차에 LEN 600mg (2 x LEN 300mg 정제) 경구 투여한 후, 6개월마다 SC LEN 주입 927mg(2 x 1.5mL LEN 주입)을 투여]. PK 모델링과 시뮬레이션은 이 단순화된 요법이 2/3상 시험 투여방법과 유사한 LEN PK 프로파일을 산출함을 보여줌. 건강한 참여자를 대상으로 한 시험 GS US 200 5709에서 단순화된 요법 및 2/3상 요법에 대해 관찰된 LEN 농도 프로파일은 PK 모델링 및 시뮬레이션의 결론을 뒷받침했음. 주목할 점은 건강한 참여자에서 노출은 PWH에 비해 30%~50% 더 낮았음. PWH에서 목표 IQ4(15.5ng/mL)는 건강한 참여자에 비해 빠르게 달성되었고 단순화된 요법 및 2/3상 투여 요법을 사용하여 유사하게 유지되었음. 결론적으로, LEN exposure와 IQ4(15.5ng/mL)를 초과하는 하한 90% CI의 목표 달성을 위한 타임 코스는 간소화된 요법과 HTE 적응증에 대한 2/3상 요법 간에 유사했음
- 2/3상 및 단순화된 요법 2/3상 요법 및 단순화된 요법에 대한 최초 26주 후 및 항정상태(6회 피하 투여 후)에서의 시뮬레이션된 단순화된 요법은 첫 피하 투여 후 26주까지 2/3상 요법과 유사한 노출 지표(Cmax, AUCtau, Ctrough)를 나타냈으며, 항정상태에서는 거의 동일한 노출 지표를 나타냈음. 항정상태에서, HTE PWH 및 TN PWH에서 두 요법 모두 누적 비율(6회 피하 투여 후 AUCtau와 첫 번째 피하 투여 후 AUCtau 비교)은 1.3 대 1.4였으며, 치료 기간 동안 평균 LEN 농도의 90% CI는 2/3상 및 단순화된 요법 후 IQ4 역치인 15.5 ng/mL를 지속적으로 초과했음. 누락된 SC 투여에 대한 용인 기간은 2/3상 및 단순화된 요법의 첫 번째 927mg 피하 투여

후 24~32주에 Ctrough 시뮬레이션을 통해 평가되었으며, 26주차에는 두 번째 피하 투여를 하지 않았음. 항정상태가 아닌 첫 번째 927mg SC 투여 후 용인 기간을 평가하는 것이 누적 최고 농도에 도달하지 않았기 때문에 용인 기간을 보다 보수적으로 나타냄. HTE PWH와 TN PWH 환자군에서 2/3상 또는 간소화된 요법을 시행한 경우, 평균 Ctrough의 90% CI은 첫 927mg 피하 투여 후 24주에서 32주 사이에 IQ4 기준치인 15.5mg/mL를 지속적으로 초과했으므로, SC 투여에 대한 ±2주의 용인 기간을 뒷받침함

[경구 브릿징 - 용법용량 관련]

- (경구 가교 용법 실시 사유) GS-US-200-4625 및 GS-US-200-4334 시험 시 LEN SC 주사 사이 참여자들이 매주 한 번 300mg 경구투여(QW)를 실시함. 이는 LEN 주사제의 붕규산 바이알(당시 LEN 주사제의 일차 용기 폐쇄 시스템)과 LEN 용액의 적합성 및 진행 중인 LEN 임상시험에서 주사용 LEN을 계속 사용하는 문제와 관련하여, 2021년 12월 20일에 미국 FDA에서 임상을 전체 보류하도록 하였으나 2022년 3월 16일에 전체 보류 해제 후 부분 보류로서 경구용 LEN(300mg QW)을 대체 옵션으로 투여할 수 있도록 함. 이 부분 보류는 2022년 5월 16일에 해제되었고 참여자들은 SC LEN을 재개할 수 있었음. SC LEN 투여 보류 때문에 임상시험계획서 방문 기간(이전 SC LEN 투여 후 26~28주 이내) 내에 다음 SC LEN 주사를 투여받지 못한 참여자에게 시험계획서에 따라 LEN 300mg QW를 경구 투여함. 이에 HTE MDR 및 치료 미경험 PWH 대상자에서 각각 QW 투여 시 경구 LEN(300mg)의 PK, 안전성, 유효성을 평가할 수 있었음
- (경구 가교 용법 실시 개요) 시험 GS-US-200-4625 및 GS-US-200-4344에서 SC LEN을 투여받은 177명의 참여자 중 139명은 경구 브릿징(79.0%)를 투여받았음. 시험 GS-US-200-4625에서 72명 중 57명이 임상 보류 중 경구 가교 투여를 받았으며 57명 모두 경구 브리징 시작 전 제26주 방문을 완료함. 총 13, 29, 15명이 26주차 SC, 52주차 SC, 78주차 SC 이후에 각각 경구 가교를 시작함. 3명은 경구 가교 중 시험약을 중단함(1명은 사망, 2명은 참여자 결정에 따름). 총 54명이 경구 가교 기간 후 SC LEN을 재개하였음. 경구 가교 분석 세트 대다수는 남성(78.9%, 45/57명), 백인(44.6%, 25명) 또는 흑인(28.6%, 16명), 비히스패닉 또는 라틴계(76.8%, 43명)였음. 연령 중간값(범주)은 54세(24~80)였고 체질량지수(BMI) 평균(SD)은 26.7(5.82)kg/m2였음. 약물증강제(코비시스타트[COBI]; 리토나비르[RTV])는 참여자 중 60%가 사용했음. 경구 브릿징 노출 기간 중앙값(Q1, Q3)은 시험 GS-US-200-4625 및 GS-US-200-4334에서 각각 19.0(11.0, 21.9)주 및 19.1(15.0, 21.0)주였음. 정제 수(pill count)에 따른 경구 브릿징 순응도는 ≥95%였음. 이미 억제된 바이러스 억제율은 높게 유지되었음(97%~100%). GS-US-200-4625의 경우 경구 브릿징 기간동안 CD4%가 경구 브릿징 베이스라인 대비 계속 증가하였으며, GS-US-200-4344의 경우 경구 브릿징 또는 경구 치료를 지속한 참여자의 CD4%가 경구 브릿징 베이스라인 대비 증가하거나 안정적으로 유지되었음
- (경구 가교 용법의 용량 선택 근거) LEN 경구 가교 용량은 GS-US-200-4072, GS US-200-4334, GS-US-200-4625의 항바이러스 활성, PK 및 안전성 데이터뿐만 아니라 GS-US-4071, GS-US-4333의 PK 및 안전성 데이터로 뒷받침됨. 표현형 분석 및 PK/PD 모델링에 따르면 IQ4 15.5ng/mL 이상이 되는 항바이러스 활성을 나타내고, PopPK 시뮬레이션을 기반으로 마지막 LEN SC 주사 후 26~28주 시점부터 매주 1회 300mg으로 선택되었음. HTE PWH에서, 마지막 LEN SC 주사 후 28주 후까지 늦게 시작된 경우에도 이 가교 용량은 LEN Ctrough 90% CI 하한값이 IQ4 초과할 것으로 예상함
- (경구 가교 요법 투여 기간 근거) 2/3상 요법의 첫 번째 SC 주사(제1일 및 제2일에 600mg 경구 LEN 투여, 제8일에 300mg 경구 LEN 투여 후 제28일에 QLEN 경구 용량 교량 투여) 후 경구 가교를 수행함. 개발된 PopPK 모델을 사용하여 경구 가교 요법의 투여 기간을 평가하기 위한 HTE PWH의 시뮬레이션을 수행했으며, 매주 경구 투여 약 7일 기간이 안전하고 효과적인 LEN 노출을 유지함을 나타냄. 첫 번째 경구 투여 후 1주, 2주, 3주 시점(그리고 이후 주 1회 경구 가교 투여 없이)에 LEN의 평균(90% CI) 농도는 40.5(32.7, 41.4), 35.5(27.8, 36.0), 31.7(24.5, 32.2)ng/mL였음. 항정상태보다는 첫 번째 경구 가교 용량(즉, 제28주) 후 투여 기간을 평가하여 축적으로 인해 최고 농도에 도달하지 못했으므로 투여 기간을 더 보수적으로 봤을 때 매주 300mg 경구 가교 투여량에 대해 제안된 7일 투여 기간(즉, 활성 기간)을 뒷받침함
- (PK 결과) 4625 및 4333 두 임상시험 모두에서, 평균 LEN 농도와 90% CI 하한값은 첫 번째 LEN 경구 브릿징 방문 시점부터 SC LEN 재투여 방문 시점까지 IQ4(15.5ng/mL) 이상으로 지속되었음

• (GS-US-200-4625 임상 안전성) 경구 브릿징 요법을 투여받고 AE를 경험한 참여자의 백분율은 49.1%(28/57명)이었음. 경구 브릿징 요법 기간 동안 사망 1건 있었으며, 이는 약물관련성 없었음. 총 15명(26.3%)이 2등급 이상의 AE를 경험했음. 경구 연결 요법을 투여받은 참여자별로 가장 흔하게 보고된 4건의 AE는 COVID-19(7.0%, 4/57명), 기침, 설사 및 상기도 감염(각각 5.3%, 3/57명)이었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [GS-US-200-4625] 다제 내성이 있는, 치료 경험이 많은 PWH에 대해 최적화된 배경 요법과 조합했을 때 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위배정, 위약대조 시험 (진행 중)				
2/3상	치료 경험이 많은 성인 및 청소년 PWH는 4가지 주요 계열의 ARV 약물 중 ≥3개 각각에서 ≥ 2 ARV 약물에 내성을 보이고 스크리닝 시 실패 요법을 받는 동안 혈장 HIV-1 RNA ≥ 400 카피/mL	2/3상, 무작위배정, 위약 대조군, 다기관 시험 코호트 1(N=36): 코호트 1A(N=24): • 기능적 단독요법 기간: 제 1일 및 제2일에 LEN 600mg 경구 투여, 제8일 300mg+실패 요법 • 유지 기간: SC LEN은 제1일 SC 927mg을 투여하고 이후 6개월마다(26주) 투여+OBR 코호트 1B(N=12): • 기능적 단독요법 기간: 1일차, 2일차 및 8일차 위약 +실패 요법 • 유지 기간: 제15일 및 제16일에 LEN 600mg 및 제22일에 300mg 경구 투여 후 제1일 주사 LEN SC 927mg을 투여하고 이후 매 6개월(26주)마다 투여 +OBR 코호트 2(N=36): • 경구 도입 기간: 제 1일 및 제2일에 LEN 600mg 및 제8일에 300mg 경구 투여 +OBR • 유지 기간: 제1일 주사 LEN SC 927mg을 투여하고 이후 매 6개월(26주)마다 투여 +OBR LEN 300mg 및 600mg 경구 투여는 각각 300mg 정제 × 1개와 300mg 정제 × 2개로 투여되었고, SC LEN 927mg(309mg/mL)은 1.5mL 주사 × 2개로 투여 제1일 SC 방문은 경구용 LEN 첫 투여 후 14일에 이루어짐 <시험기간> 최소 54주	PK, 유효성, 안전성	(52주) • 시험 GS-US-200-4625 중간 제26주 CSR에 보고된 데이터와 마찬가지로, 높은 바이러스 억제율은 52주 동안 계속 유지됨 • 미국 FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용하여 코호트 1에서 제52주에 HIV-1 RNA가 <50 및 <200 copies/mL인 참여자 비율은 각각 83.3%(36명 중 30명) 및 86.1%(36명 중 31명) • 제26주에 미국 FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용하여 코호트 1과 2에서 HIV-1 RNA가 <50 및 <200 copies/mL인 참여자 비율은 각각 80.6%(72명 중 58명) 및 87.5%(72명 중 63명). • 제52주에 미국 FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용하여 코호트 1과 2에서 HIV-1 RNA가 <50 및 <200 copies/mL인 참여자 비율은 각각 77.8%(45명 중 35명) 및 82.2%(45명 중 37명). • 이 결과는 베이스라인 OBR이 충분하지 않은 참여자들(예: 낮은 전체 감수성 점수, 전혀 또는 1개의 완전 활성 제제, INSTI 내성, 돌루테그라비르 또는 다루나비르 없음)에서도 일관되었으며, 이는 LEN이 바이러스 억제에 임상적으로 유의미하게 기여함 • 시험 GS-US-200-4625 중간 제26주 CSR에 보고된 데이터와 마찬가지로 베이스라인 대비 제52주까지 CD4 세포 수치가 임상적으로 유의미하게 증가. • LEN은 일반적으로 안전하고 내약성이 우수했음. 시험약 관련-중대한 이상반응을 경험한 참여자는 없었음. 주입 부위 반응 대부분은 중증도가 1등급 또는 2등급이었습니다. 1명이 1등급 주사 부위 결절의 AE로 인해 52주차(26주차 중간 분석 후)에 LEN을 중단했음 (156주) • 시험 GS-US-200-4625 제26주 중간 CSR 및 제52주 중간 CSR 부록에 보고된 데이터와 일관되게, 제156주까지 높은 바이러스 억제 비율은 계속 유지됨.. 이러한 결과는 베이스라인 시 OBR이 충분하지 않은 참여자에서도 일관되었으며(예: 낮은 전체 감수성 점수 [OSS], 전혀 활성 약물 없음 또는 1개, INSTI 내성, 돌루테그라비르[DTG] 또는 다루나비르[DRV] 없음), 이는 LEN이 바이러스 억제에 임상적으로 유의미하게 기여함. • 시험 GS-US-200-4625 제26주 중간 CSR 및 제52주 중간 CSR 부록에 보고된 데이터와 마찬가지로, 베이스라인부터 제156주까지 CD4 세포 수치가 임상적으로 유의미하게 증가하였으며, 이때 평균(SD) 변화는 164(165.3) cells/μL • 코호트 1 및 2를 통합한 경우, 평균 투여 전 LEN 농도와 하한 90% CI는 1일차 투여 개시 후 빠르게 억제지수 4(IQ4, 15.5ng/mL) 이상으로 일관되게 유지되었고 경구 도입 기간(제1일~제15일) 동안과 투여 간격이 끝나는 제26주, 제52주, 제78주까지 IQ4 이상으로 유지되어 경구 브릿징을 시작하기 전까지 유지되었음.

				• 코호트 1과 2를 통합한 경우, 경구 브릿징 후와 SC LEN의 재개 후, 평균 LEN 투여 전 농도와 하한 90% CI는 나머지 방문 기간 동안 일관되게 IQ4 이상으로 유지되었음 • LEN의 안전성 프로파일은 이전 분석과 일치했으며 LEN은 전반적으로 안전하고 내약성이 우수했음. 시험약 관련 중대한 이상 사례(SAE)를 경험한 참여자는 없었음 • 156주차까지 대부분의 참여자가 LEN과 관련된 주사 부위 반응(ISR)을 경험함(76%, 55/72명). 3등급 ISR을 경험한 4명을 제외하고, 모든 사례는 1등급 또는 2등급이었음. 2명이 주사 부위 결절 AE(1등급)를 경험했으며 이로 인해 시험약을 조기 중단했음. 전체적으로 주사 부위 결절 및 지속 시간의 중앙값은 주사 부위 발진, 부종 및 통증 기간에 비해 더 길었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [GS-US-200-4625] 다제내성이 있는, 치료 경험이 많은 PWH에 대해 최적화된 배경 요법과 조합했을 때 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위배정, 위약대조 시험

1) 시험설계

· 2/3상, 무작위배정, 위약 대조군, 다기관 시험

· (코호트 1A)

: 기능적 단독요법 기간: 제1일 및 제2일에 LEN 600mg 경구 투여, 제8일 300mg +실패 요법

: 유지 기간: SC LEN은 제1일 927mg을 SC 투여하고 이후 6개월마다(26주) +OBR

· (코호트 1B)

: 기능적 단독요법 기간: 제1일, 제2일, 제8일에 위약 +실패 요법

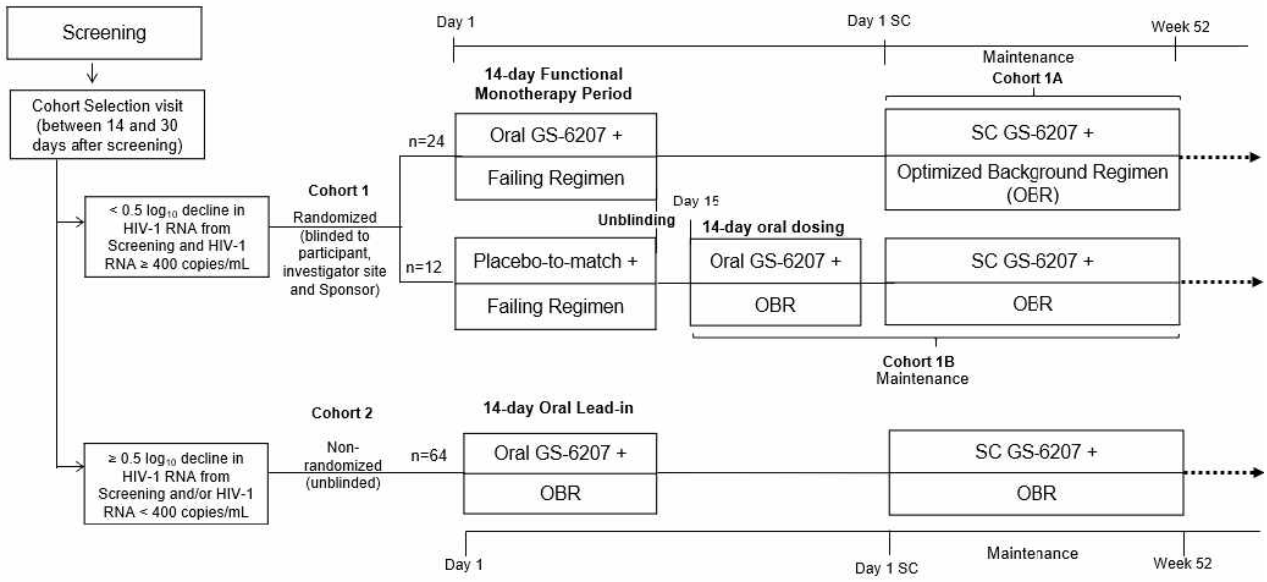
: 유지 기간: 제15일 및 제16일에 LEN 600mg 및 제22일에 300mg 경구 투여 + LEN 주사 제1일 927mg을 SC 투여하고 이후 매 6개월(26주) +OBR

· (코호트 2)

: 경구 도입부 기간: 제1일 및 제2일에 LEN 600mg 경구 투여, 제8일 300mg +OBR

: 유지 기간: SC LEN은 제1일 927mg을 SC 투여하고 이후 6개월마다(26주) 투여 +OBR

Figure 1. GS-US-200-4625 Study Design Schema



GS-6207 = lenacapavir (LEN); HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; OBR = optimized background regimen; SC = subcutaneous

2) 목적

· (1차) 다제내성(MDR)이 있는 HIV 감염인(PWH)에서 실패한 요법에 추가 투여된 레나카파비르(LEN, GS-6207) (기능적 단독요법)의 항바이러스 활성을 평가

· (2차)

: 제26주 및 제52주에 최적화된 배경요법(OBR)과 병용투여된 LEN의 안전성 유효성 평가

: 제104주 및 제156주(LEN의 첫 피하투여 시점부터)에 OBR과 병용투여한 LEN의 안전성 유효성 평가

· (탐색) CAI 내성 발생 평가, PK, QoL 영향

3) 유효성 평가변수

· 1차 평가변수

: 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 HIV-1 RNA가 베이스라인 대비 ≥0.5 log10 copies/mL 감소한 코호트 1 참가자의 비율

Table 1: Recommendations for Efficacy and Safety Determination Time Points According to HIV Patient Population[6]

Patient Population	Efficacy Determination Time Point	Safety Determination Time Point
Group 1: Fully susceptible to all approved drugs, treatment-naïve, or previous treatment with a well-documented treatment history demonstrating no virologic failure.	Virologic response at 48 weeks	Safety outcomes through 48 weeks
Group 2: Drug resistance to multiple drugs and multiple drug classes. Not able to construct a treatment regimen that can suppress HIV-RNA to levels below assay quantification limits.	Virologic response at 2 weeks (or less) plus virologic follow-up at 24 weeks	Safety outcomes through 24 weeks
Group 3: Drug resistance present and able to construct a treatment regimen that can suppress HIV-RNA to levels below assay quantification limits.	Virologic response at 24-48 weeks*	Safety outcomes through 24-48 weeks

* Twenty-four weeks of data is appropriate for drugs that have some benefit over existing options (e.g., better efficacy, tolerability, ease of administration), while 48 weeks is recommended for drugs with comparable characteristics to existing options.

· 2차 평가변수:

: 미국 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘을 기반으로 26주차 및 52주차 방문 시 혈장 HIV-1 RNA가 50 copies/mL 미만 및 200 copies/mL 미만인 코호트 1 참가자의 비율.

: 미국 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘을 기반으로 GS-6207의 첫 번째 피하 투여 후 104주차 및 156주차에 혈장 HIV-1 RNA가 50 copies/mL 미만 및 200 copies/mL 미만인 코호트 1 및 2 통합 참가자의 비율

· 기타 2차 평가변수:

: 투여 후 발생한 이상사례(TEAE) 및 등급이 결정된 실험실 검사 이상의 발생률

: 방문 시 HIV-1 RNA(log10 copies/mL)의 베이스라인 대비 변화

: 방문 시 CD4 세포 수(cells/μL)의 베이스라인 대비 변화

: 방문별 HIV-1 RNA<50copies/mL인 시험대상자 비율 (누락=실패(M=F) 및 누락=제외(M=E) 분석)

Study	Analysis	Cut Off Date for Analysis	Database Finalization Date	Report

GS-US-200-4625	Primary Endpoint (Cohort 1 at the end of the Functional Monotherapy Period).	05 Oct 2020	N/A[b]	Interim week 26 Clinical Study Report 08 Jun 2021
	Interim Week 26 (Cohort 1)	01 Apr 2021	20 Apr 2021	
	Interim Week 52 (Cohort 1 Week 52) (Cohort 2 Week 26)	28 Sep 2021	22 Oct 2021	Interim week 52 Clinical Study Report Addendum 15 Dec 2021
	Interim Cohorts 1 and 2 Week 52	07 Feb 2022	14 Apr 2022[c]	Cohort 1 and 2 Week 52 Efficacy and Safety Summary 16 Jun 2022
	Interim Week 104	28 Feb 2023	14 Apr 2023	Interim week 156 Clinical Study Report 21 Jun 2024
	Interim Week 156	29 Jan 2024	12 Mar 2024	

[a] Dates reflect the Week 80 interim analysis, in accordance with the clinical trial protocol a study report was not produced (i.e. DCO and database finalization dates not included in the MAA dossier). Week 80 results were included in the Final Clinical Study Report.
[b] DMC analysis performed in accordance with the clinical trial protocol; database finalization was not conducted. The Primary Endpoint results were included in the interim week 26 Clinical Study Report.
[c] in accordance with "Data Extracted: CRF Data: 14Apr2022 Lab Data: 14Apr2022" in appendix 16.2.6 for Cohort 1 and 2 Week 52 Efficacy and Safety Summary.

4) 통계

· 귀무가설은 기능적 단독요법 기간 종료 시 기준선 대비 0.5 log10 감소를 달성한 참가자의 비율에 코호트 1의 GS-6207군과 위약군 간에 차이가 없다는 것임. 대립가설은 코호트 1의 두 치료군 간에 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 기준선 대비 ≥ 0.5 log10 감소를 달성한 참가자 비율에 차이(GS-6207 - 위약)가 있다는 것임. 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 HIV-1 RNA 값이 누락된 참가자의 경우, 마지막 관찰치를 이월하여 적용하는 방법(LOCF)을 사용하여 값을 대입함. 두 치료군 간의 비율 차이는 우월성을 평가하기 위해 알파 수준을 0.05로 설정한 2 invert 1-sided tests(Chan and Zhang 1999)을 사용하는 unconditional exact method을 사용하여 비교함

5) 대상환자

· 주요 선정기준

: 모든 연구기관에서 18세 이상 성인 또는 북미 및 도미니카 공화국 연구기관에서 12세 이상이며 체중이 35kg 이상인 청소년

: 스크리닝 전 8주 이상 안정적으로 실패하는 ARV 요법을 받고 있으며 1일차까지 요법 지속. 코호트 1의 참가자는 기능적 단독요법 기간(1일차~14일차)을 완료할 때까지 실패 요법을 지속해야 함

: 스크리닝 시점에 HIV-1 RNA가 400 copies/mL 이상이어야 함

: 4가지 주요 항레트로바이러스 약물(NRTI, NNRTI, PI, INSTI) 중 3가지 이상에서 각각 2가지 이상의 항레트로바이러스 약물에 대한 내성을 보여주는 스크리닝 또는 과거 HIV 내성 보고서를 보유하고 있어야 함. M184V/I RT 돌연변이와 관련된 FTC 또는 3TC 내성은 이 적격성 기준을 결정하는 데 사용할 수 없음

: 내성, 내약성, 금기, 안전성, 약물 접근성 또는 참가자의 수용성을 기반으로 연구자가 효과적으로 조합하여 실행 가능한 요법을 구성할 수 있다고 판단하는 4가지 주요 계열 중 2개 이하의 완전 활성 ARV를 보유해야 함

: GS-6207과 함께 최적화된 배경 요법을 받을 수 있고 이를 받을 의향이 있어야 함

: 모든 여성은 혈청 임신 검사 음성이어야 함

: 수유 중인 여성은 GS-6207 투여 전 수유를 중단하는 데 동의해야 함

· 주요 제외기준

: 18세 이상 참가자의 경우 Cockcroft-Gault 공식(Cockcroft 1976)을 사용하여 추정 사구체여과율(GFR) ≤

50mL/min, 18세 미만 참가자의 경우 Schwartz 공식을 사용하여 크레아티닌 청소율 측정

: ALT > 정상 상한치(ULN)의 5배

: 빌리루빈 > 정상 상한치의 1.5배

: 혈소판 < 50,000/mm3

: 헤모글로빈 < 8.0 g/dL

: IMP, 대사산물 또는 제형 부형제에 대한 알려진 과민증

: 무작위배정 전에 의뢰사의 사전 승인 없이 스크리닝 전 3개월 이내에 면역억제제, 히드록시우레아, 포스카르넷, 방사선 치료 또는 세포독성 항암화학요법제를 투여받은 경우. 표 5-4에 명시된 투여 금지 약물은 승인 대상이 될 수 없음

Table 5-4. List of Representative Medications that are Prohibited or To Be Used with Caution due to the Potential for Drug-Drug Interaction with GS-6207

Medication Class	Disallowed Medications	Use Discouraged and To Be Used with Caution
Anti-coagulants		Dabigatran etexilate: monitoring and/or dose reduction may be needed for certain populations per prescribing information
Anti-convulsants	Carbamazepine, Oxcarbazepine, Phenobarbital, Phenytoin	
Anti-mycobacterials	Rifampin, Rifabutin, Rifapentine**	
Anti-retroviral agents*	ATV, ATV/co**, ATV/r, EFV, ETV, NVP, TPV**	
Digoxin		Digoxin: Concomitant use of oral GS-6207 may result in increased levels; use with caution and with appropriate monitoring of serum digoxin levels
Ergot derivatives	Ergotamine, Ergonovine, Dihydroergotamine, Methylergonovine, Ergometrine	
Herbal/Natural Supplements	St. John's Wort, Echinacea, Milk thistle (eg, silymarin), Chinese herb sho-saiko-to (or Xiao-Shai-Hu-Tang)	
HMG-CoA Reductase Inhibitors		Concentrations of statins may increase with GS-6207. Start with the lowest dose and titrate to clinical response. For each of the following statins, the maximum allowed dose is: Simvastatin: 10 mg Lovastatin**: 20 mg Careful monitoring for signs and symptoms of muscle weakness or myopathy, including rhabdomyolysis
Phosphodiesterase-5 Inhibitors		Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil: It is recommended that a single dose of Sildenafil no more than 25 mg in 48 hours, Vardenafil no more than 2.5 mg in 72 hours, or Tadalafil no more than 10 mg in 72 hours be coadministered. Use of tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension is not recommended
Sedatives/Hypnotics		Midazolam, Triazolam
Systemic Corticosteroids	All agents, including dexamethasone	

* ATV, atazanavir; co, cobicistat; EFV, efavirenz; ETV, etravirine; NVP, nevirapine; r, ritonavir; TPV, tipranavir

** Not approved in Japan

6) 투여방법

· 경구용 GS-6207 또는 GS-6207에 위약은 1일, 2일, 8일에 투여함. 1일, 2일, 8일에 GS-6207에 위약을 투여받은 참가자는 15일, 16일, 22일에 경구용 GS-6207을 투여받음. 경구용 GS-6207은 음식과 관계없이 투여함. GS-6207 927mg 주사액(309mg/mL)은 1일차 피하주사, 26주차, 52주차, 그리고 마지막 주사 후 6개월(26주) ± 2주 간격으

로 복부에 피하주사를 통해 투여. GS-6207 주사는 가능하면 15분 간격을 두고 복부의 다른 부위에 투여해야 함. 각 피하주사 GS-6207 투여는 마지막 주사 후 6개월(26주) ± 2주 후에 실시해야 함

· (경구 브릿징) 방문 기간 내에 어떤 이유로든 GS-6207 피하 주사를 투여할 수 없는 경우 경구 브리징이 필요할 수 있음. 마지막 피하 주사 후 26~28주가 지났고 GS-6207을 계속 투여하는 것이 임상적으로 적절하다면, 경구 브리징 방문 시 경구 GS-6207 300mg(1정)을 주 1회 시작하고 같은 요일에 매주 투약을 계속함. 마지막 피하 주사 후 28주가 지났고 GS-6207을 계속 투여하는 것이 임상적으로 적절하다면, 경구 브리징 방문 시 경구 리드인을 재개하고 같은 요일에 GS-6207을 피하 투여할 때까지 경구 주간 투약을 계속함

· 유지 투여는 개시 요법과 관계없이 6개월마다 피하주사로 투여. 경구용 정제는 식사와 관계없이 복용할 수 있음

· 적용상의 주의(투여 방법)

- 복부에 피하주사. 심각한 주사 부위 반응의 위험이 있으므로 피내 투여하면 안됨
- 무균 조작. 투여 전 바이알에 든 용액과 준비된 주사기에 입자나 변색이 있는지 육안 검사. 바이알에서 용액을 추출한 후 가능한 한 빨리 피하 주사.
- 주사용 키트의 구성품은 일회용. 전체 용량을 투여하려면 1.5mL 주사 2회 투여

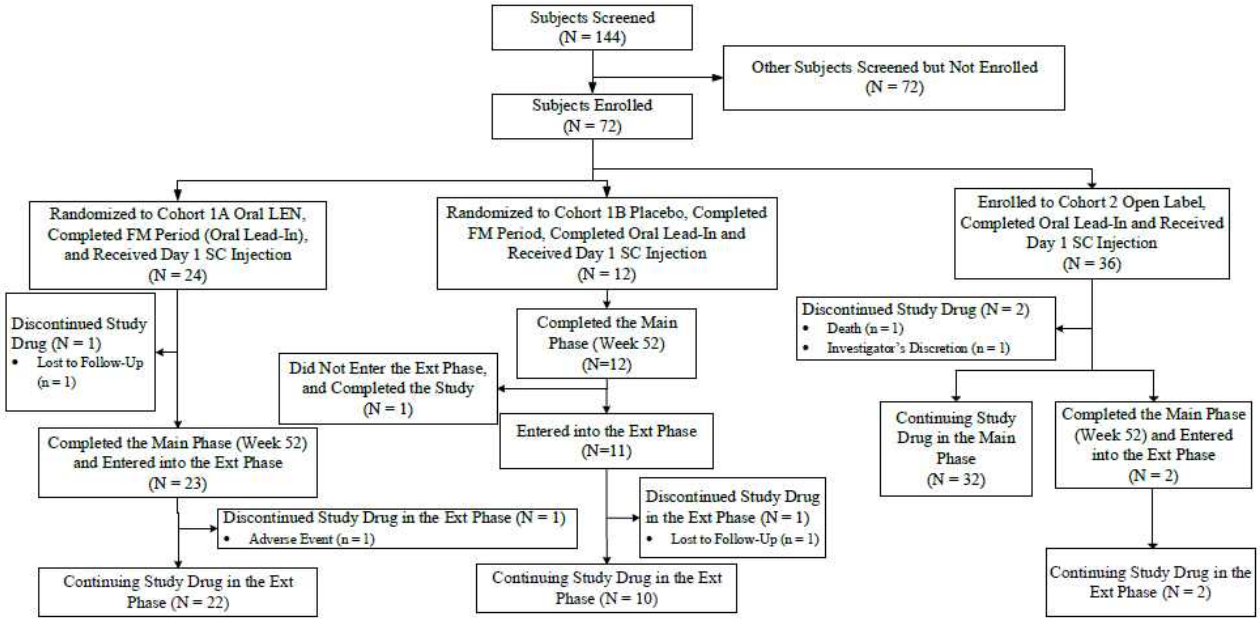
7) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

(52주)

- 코호트 1과 2에서 총 72명의 참여자가 시험에 등록되었고 안전성 분석군에 포함됨(코호트 1 : LEN, 참여자 24명, 위약, 참여자 12명, 코호트 2: LEN+OBR, 36명). 72명 모두 기능적 단독요법을 완료했음(코호트 1: 36명) 또는 경구 도입 기간(코호트 2: 36명), 모두 제1일 SC LEN을 투여받았음
- 제1일 SC LEN을 투여받은 72명 중 32명(코호트 2에서 모두)이 주요 단계에서 시험약을 계속 투여받았고 37명은 주요 단계(제52주)에서 시험약을 완료함. 3명은 주요 단계에서 시험약을 조기에 중단했음. 조기 중단의 이유는 추적관찰에 실패했고, 시험자의 재량, 사망(각각 1명, 1.4%)이었음. 52주차에 SC LEN을 투여받지 않기로 결정하고 시험을 지속하지 않기로 결정한 1명이 52주차 방문 시에 시험을 완료함. 36명이 연장 단계에 진입했음(코호트 1: 34명, 코호트 2: 2명). 연장 단계에 참가한 36명 중 34명이 시험약을 계속 투여 중임. 2명이 연장 단계 중 시험약을 중단했음. 조기 중단의 이유는 AE와 추적관찰 실패(1명씩, 2.8%)였음.

Figure 1. **GS-US-200-4625: Disposition of Participants (All Screened Participants)**



CRF = case report form; Ext = extension; FM = Functional Monotherapy; LEN = lenacapavir; SC = subcutaneous
"Main Phase" is defined as data collected through Week 52 (52 weeks from the first dose of SC LEN).
Included CRF data collected up to 28 September 2021.
One subject in Cohort 1 Placebo group who completed Week 52 visit, and decided not to receive study drug at the visit and not to enter the Extension Phase were counted as completing the Main Phase, and completing the study.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 52 CSR Addendum, Figure 15.8.1

Table 3. GS-US-200-4625: Disposition of Participants (All Screened Participants)

	Cohort 1			Cohort 2	Total
	LEN	Placebo	Total		
Screened	—	—	—	—	144
Met All Eligibility Criteria but Not Enrolled	—	—	—	—	0
All Enrolled	24	12	36	36	72
Safety Analysis Set	24	12	36	36	72
Study Drug Disposition in Main Phase					
Oral Lead-In Before the First SC Injection					
Completed Study Drug	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
Continuing Study Drug	0	0	0	0	0
Prematurely Discontinued Study Drug	0	0	0	0	0
After the First SC Injection (From the First SC Injection Through Week 52 Visit)					
Received Day 1 SC Injection	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
Continuing Study Drug	0	0	0	32 (88.9%)	32 (44.4%)
Completed Study Drug	23 (95.8%)	12 (100.0%)	35 (97.2%)	2 (5.6%)	37 (51.4%)
Prematurely Discontinued Study Drug	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
Reason for Prematurely Discontinued Study Drug					
Death	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Investigator's Discretion	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lost to Follow-Up	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Study Drug Disposition in the Extension Phase					
Treated in the Extension Phase	23	11	34	2	36
Continuing Study Drug	22 (95.7%)	10 (90.9%)	32 (94.1%)	2 (100.0%)	34 (94.4%)
Completed Study Drug	0	0	0	0	0

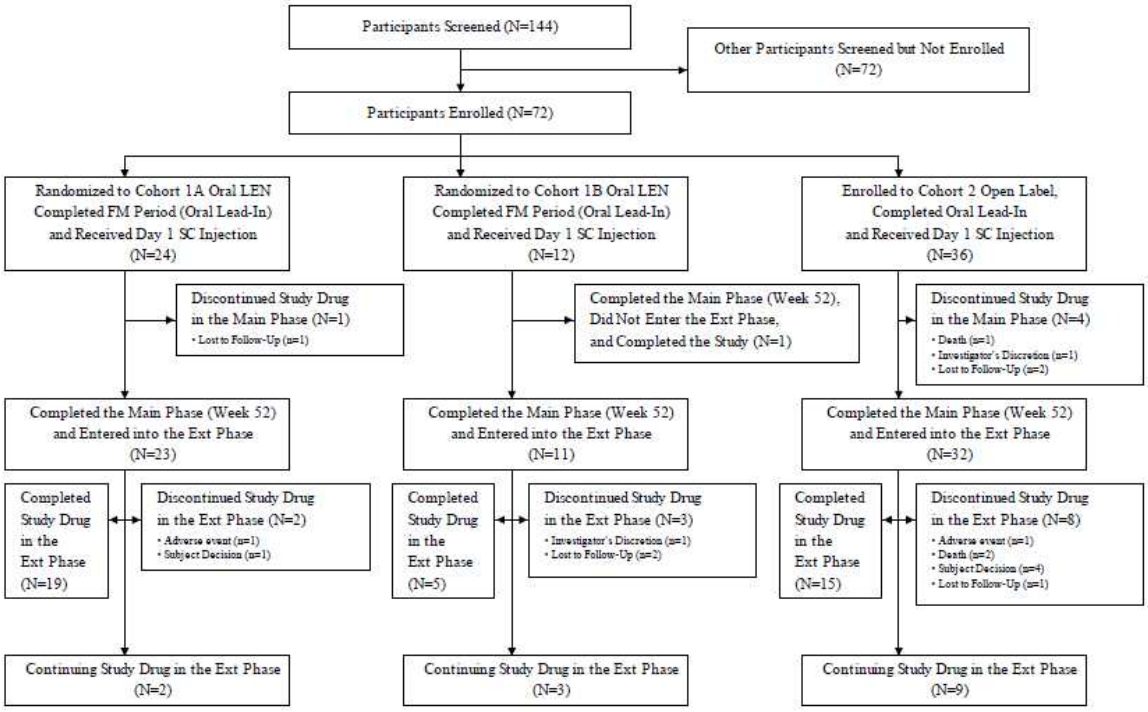
Prematurely Discontinued Study Drug	1 (4.3%)	1 (9.1%)	2 (5.9%)	0	2 (5.6%)
Reason for Prematurely Discontinued Study Drug					
Adverse Event	1 (4.3%)	0	1 (2.9%)	0	1 (2.8%)
Lost to Follow-Up	0	1 (9.1%)	1 (2.9%)	0	1 (2.8%)
Study Disposition Throughout the Study					
Continuing Study	22 (91.7%)	10 (83.3%)	32 (88.9%)	34 (94.4%)	66 (91.7%)
Completed Study	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Prematurely Discontinued Study	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)
Reason for Premature Discontinuation					
Adverse Event	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Death	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Investigator's Discretion	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lost to Follow-Up	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)

CRF = case report form; LEN = lenacapavir; SC = subcutaneous
"Main Phase" is defined as data collected through Week 52 (including the oral lead-in). Week 52 is defined as 52 weeks from the first dose of SC LEN.
Percentages for study drug disposition and study disposition were calculated based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
Percentages for disposition status for the Extension Phase were calculated based on the number of participants treated in the Extension Phase.
Included CRF data collected up to 28 September 2021.
One subject in Cohort 1 Placebo group who completed Week 52 visit, and decided not to receive study drug at the visit and not to enter the Extension Phase were counted as completing the Main Phase, and completing the study.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 52 CSR Addendum, Table 15.8.1.3.1

(156주)

- 코호트 1과 2에서 총 72명이 시험에 등록되었고 안전성 분석군에 포함되었음(코호트 1 : LEN, 24명, 위약, 참여자 12명, 코호트 2: LEN + OBR, 36명). 72명 모두 기능적 단독요법(코호트 1, 36명) 또는 경구 유도 기간(코호트 2, 36명)을 완료했고 모두 제1일 SC LEN을 투여받았음.
- 제1일 SC LEN을 투여받은 72명 중 66명(코호트 1: 34명, 코호트 2: 32명)는 주요 단계(52주차)에서 시험약을 완료했고 연장 단계에 참가했음. 5명은 주요 단계에서 시험약을 조기에 중단했음. 조기 중단의 이유는 추적관찰 실패(3명, 4.2%), 시험자의 재량, 사망(각각 1명, 1.4%)이었음. 52주차에 SC LEN을 투여받지 않기로 결정하고 시험을 지속하지 않기로 결정한 1명이 52주차 방문 시에 시험을 완료했음
- 연장 단계에 참여한 66명 중 14명은 시험약을 계속 복용하고 있으며 39명은 시험약을 완료했음. 연장 단계 동안 13명이 시험약을 중단했음. 조기 중단의 이유는 참여자 결정(5명, 7.6%), 추적 실패(3명, 4.5%), AE 및 사망(각각 2명, 3.0%), 시험자 재량 (1명, 1.5%)이었음

Figure 1. **GS-US-200-4625: Disposition of Participants (All Screened Participants)**



CRF = case report form; CSR = clinical study report; Ext = extension; FM = Functional Monotherapy; LEN = lenacapavir (GS-6207); SC = subcutaneous
Main Phase is defined as data collected through Week 52 (52 weeks from the first dose of SC LEN).
Included CRF data up to the date Last Participant Last Visit for the Year 3 Interim Analysis.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Figure 15.8.1

Table 3. GS-US-200-4625: Disposition of Participants (All Screened Participants)

	Cohort 1			Cohort 2	Total
	LEN	Placebo	Total		
Screened	—	—	—	—	144
Met all eligibility criteria but not enrolled	—	—	—	—	—
All enrolled	24	12	36	36	72
Safety Analysis Set	24	12	36	36	72
Study drug disposition in Main Phase oral lead-in before the first SC injection					
Completed study drug	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
Continuing study drug	0	0	0	0	0
Prematurely discontinued study drug	0	0	0	0	0
After the first SC injection (from the first SC injection through Week 52 visit)					
Received Day 1 SC injection	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
Continuing study drug	0	0	0	0	0
Completed study drug	23 (95.8%)	12 (100.0%)	35 (97.2%)	32 (88.9%)	67 (93.1%)
Prematurely discontinued study drug	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	4 (11.1%)	5 (6.9%)
Reason for prematurely discontinued study drug					
Death	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Investigator's discretion	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lost to follow-up	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
Study drug disposition in the Extension Phase					
Treated in the Extension Phase	23	11	34	32	66
Continuing study drug	2 (8.7%)	3 (27.3%)	5 (14.7%)	9 (28.1%)	14 (21.2%)
Completed study drug	19 (82.6%)	5 (45.5%)	24 (70.6%)	15 (46.9%)	39 (59.1%)
Prematurely discontinued study drug	2 (8.7%)	3 (27.3%)	5 (14.7%)	8 (25.0%)	13 (19.7%)

Reason for prematurely discontinued study drug					
Adverse event	1 (4.3%)	0	1 (2.9%)	1 (3.1%)	2 (3.0%)
Death	0	0	0	2 (6.3%)	2 (3.0%)
Investigator's discretion	0	1 (9.1%)	1 (2.9%)	0	1 (1.5%)
Participant decision	1 (4.3%)	0	1 (2.9%)	4 (12.5%)	5 (7.6%)
Lost to follow-up	0	2 (18.2%)	2 (5.9%)	1 (3.1%)	3 (4.5%)
Study disposition throughout the study					
Continuing study	2 (8.3%)	3 (25.0%)	5 (13.9%)	9 (25.0%)	14 (19.4%)
Completed study	18 (75.0%)	5 (41.7%)	23 (63.9%)	15 (41.7%)	38 (52.8%)
Prematurely discontinued study	4 (16.7%)	4 (33.3%)	8 (22.2%)	12 (33.3%)	20 (27.8%)
Reason for premature discontinuation					
Adverse event	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Death	0	0	0	3 (8.3%)	3 (4.2%)
Investigator's discretion	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Withdrew consent	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	4 (11.1%)	5 (6.9%)
Lost to follow-up	2 (8.3%)	3 (25.0%)	5 (13.9%)	3 (8.3%)	8 (11.1%)

CRF = case report form; CSR = clinical study report; LEN = lenacapavir (GS-6207); SC = subcutaneous
Main Phase is defined as data collected through Week 52 (52 weeks from the first dose of SC LEN).
Percentages for study drug disposition and study disposition were calculated based on the number of participants in the Safety Analysis Set.
Percentages for disposition status for the Extension Phase were calculated based on the number of participants treated in the Extension Phase.
Included CRF data up to the date Last Participant Last Visit for the Year 3 Interim Analysis.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.8.1.3.1

GS-US-200-4625: Analysis Sets at Week 156 (All Enrolled Analysis Set)										
	Week 52					Week 156				
	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	Total (N = 36)			LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	Total (N = 36)		
All Enrolled Analysis Set	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
Full Analysis Set for the All LEN Analysis	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
Safety Analysis Set for the All LEN Analysis	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
PK Analysis Set	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)	24 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	36 (100.0%)	72 (100.0%)
CSR = clinical study report; LEN = lenacapavir (GS-6207); PK = pharmacokinetic Denominator for percentages was the All Enrolled Analysis Set.										

② 환자 특성

(베이스라인의 인구특성 및 질병특성)

(52주)

- (코호트 1) 시험 GS-US-200-4625의 코호트 1의 경우, 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성은 LEN군과 위약군 간에 전반적으로 유사했음. 대다수는 남성(72.2%, 26/36명), 백인 또는 흑인(각각 45.7%, 16명)이었으며 비히스패닉 또는 흑인 라틴계(71.4%, 25명)였음. 연령 중앙값은 모두 54세(범위: 24~71)였음. 베이스라인 질병 특성은 HTE 모집단의 프로파일과 일치했으며, 이전 ARV 약물 투여 횟수 중앙값은 9회였음. 베이스라인 차이는 HIV-1 RNA(log10 copies/mL), HIV-1 RNA 범주, CD4 세포 수 및 CD4 비율에서 LEN 및 위약 그룹 간에 관찰되었으

나 유효성 데이터 해석에 영향을 미치지 않았음. 가장 흔한 이전 ARV 약물 계열은 INSTI(97.2%, 35명), NRTI(94.4%, 34명), NNRTI(88.9%, 32명), PI(83.3%, 30명)가 포함됨. 계열 내 ≥2개 약물에 대해 알려진 내성은 NRIT(97.2%, 35명), NNRTI(94.4%, 34명), PI(77.8%, 28명), INSTI(75.0%, 27명)이었음

- (코호트 2) 시험 GS-US-200-4625의 코호트 2의 경우, 참여자 대부분이 남성(77.8%, 28/36명), 백인(36.1%, 13명) 또는 아시아인(33.3%, 12명), 비히스패닉계 또는 라틴계(86.1%, 31명)였음. 연령 중앙값은 코호트 1의 TAF 및 PBO-TAF군 모두 49세(범위: 23~78)였음. 코호트 2의 베이스라인 질병 특성, 이전 ARV 및 내성 특성은 HTE 모집단의 프로파일과 일치했음

GS-US-200-4625: Demographic and Baseline Characteristics (Safety Analysis Set)

	Week 52					Week 156				
	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	Total (N = 36)			LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	Total (N = 36)		
Age (years)										
N	24	12	36	36	72	24	12	36	36	72
Mean (SD)	54 (11.3)	49 (10.9)	52 (11.2)	48 (13.7)	50 (12.6)	54 (11.3)	49 (10.9)	52 (11.2)	48 (13.7)	50 (12.6)
Median	55	54	54	49	52	55	54	54	49	52
Q1, Q3	50, 61	49, 55	49, 59	38, 60	45, 59	50, 61	49, 55	49, 59	38, 60	45, 59
Min, Max	24, 71	27, 59	24, 71	23, 78	23, 78	24, 71	27, 59	24, 71	23, 78	23, 78
Sex at birth										
Male	17 (70.8%)	9 (75.0%)	26 (72.2%)	28 (77.8%)	54 (75.0%)	17 (70.8%)	9 (75.0%)	26 (72.2%)	28 (77.8%)	54 (75.0%)
Female	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	8 (22.2%)	18 (25.0%)	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	8 (22.2%)	18 (25.0%)
Race										
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	2 (8.3%)	1 (9.1%)	3 (8.6%)	12 (33.3%)	15 (21.1%)	2 (8.3%)	1 (9.1%)	3 (8.6%)	12 (33.3%)	15 (21.1%)
Black	10 (41.7%)	6 (54.5%)	16 (45.7%)	11 (30.6%)	27 (38.0%)	10 (41.7%)	6 (54.5%)	16 (45.7%)	11 (30.6%)	27 (38.0%)
Native Hawaiian or Pacific islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
White	12 (50.0%)	4 (36.4%)	16 (45.7%)	13 (36.1%)	29 (40.8%)	12 (50.0%)	4 (36.4%)	16 (45.7%)	13 (36.1%)	29 (40.8%)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not permitted	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1
Ethnicity										
Hispanic or Latino	6 (25.0%)	4 (36.4%)	10 (28.6%)	5 (13.9%)	15 (21.1%)	6 (25.0%)	4 (36.4%)	10 (28.6%)	5 (13.9%)	15 (21.1%)
Not Hispanic or Latino	18 (75.0%)	7 (63.6%)	25 (71.4%)	31 (86.1%)	56 (78.9%)	18 (75.0%)	7 (63.6%)	25 (71.4%)	31 (86.1%)	56 (78.9%)
Not permitted	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1
Body mass index (kg/m2)										
N	24	12	36	36	72	24	12	36	36	72
Mean (SD)	26.0 (5.38)	24.8 (4.58)	25.6 (5.09)	26.5 (5.76)	26.1 (5.42)	26.0 (5.38)	24.8 (4.58)	25.6 (5.09)	26.5 (5.76)	26.1 (5.42)
Median	24.7	24.3	24.7	25.6	25.0	24.7	24.3	24.7	25.6	25.0
Q1, Q3	21.4, 30.2	21.8, 27.8	21.7, 29.5	22.7, 29.4	22.1, 29.4	21.4, 30.2	21.8, 27.8	21.7, 29.5	22.7, 29.4	22.1, 29.4
Min, Max	18.4, 37.1	18.7, 33.5	18.4, 37.1	14.9, 42.6	14.9, 42.6	18.4, 37.1	18.7, 33.5	18.4, 37.1	14.9, 42.6	14.9, 42.6

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CSR = clinical study report; LEN = lenacapavir (GS-6207); Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Denominator for percentages was the Safety Analysis Set.
Age (in years) was calculated from the date of first study drug dosing (Day 1) if dosed, or enrollment if not dosed. Not permitted = local regulators did not allow collection of race or ethnicity information.
Body mass index (kg/m2) = (Weight [kg]/Height [cm]2) × 10,000.
P value was from the CMH test (general association statistic was used for nominal data) for categorical data and the 2-sided Wilcoxon rank sum test for continuous data.
Participants who reported “not permitted” were excluded from the percentage and P value calculation.
P value was not provided for gender identity and sexual orientation as they are not relevant for assessing treatment group comparability.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.8.3.1

(실패 요법 및 최적화된 배경 요법)

- (코호트 1) 시험 GS-US-200-4625의 코호트 1에서, 실패 요법의 ARV 횟수 중앙값은 3회(범위: 1~7)였음. OBR에서 ARV의 중앙값은 4개(범위: 2~7)였음. 참여자의 실패 요법과 OBR의 구성은 유사했으며, 이는 등록 전 남은 치료 옵션이 거의 없었음을 나타냄.
- (코호트 2) 시험 GS-US-200-4625에서 코호트 2에 대한 실패 요법과 OBR은 코호트 1의 실패 요법과 유사했으며 HTE 모집단의 프로파일과 일치했음

GS-US-200-4625: Other Baseline Characteristics: OBR and Resistance Characteristics (Safety Analysis Set)										
	Week 28					Week 156				
	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	Total (N = 36)			LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	Total (N = 36)		
Failing regimens										
Number of failing regimens										
N	24	12	36	36	72	24	12	36	36	72
Mean (SD)	4 (1.6)	4 (1.3)	4 (1.5)	4 (1.2)	4 (1.4)	4 (1.6)	4 (1.3)	4 (1.5)	4 (1.2)	4 (1.3)
Median	3	3	3	4	3	3	3	3	4	3
Q1, Q3	3, 5	3, 5	3, 5	3, 4	3, 5	3, 5	3, 5	3, 5	3, 4	3, 5
Min, Max	1, 7	2, 6	1, 7	2, 7	1, 7	1, 7	2, 6	1, 7	2, 7	1, 7
Failing regimen drug class exposure										
NRTI	19 (79.2%)	11 (91.7%)	30 (83.3%)	29 (80.6%)	59 (81.9%)	19 (79.2%)	11 (91.7%)	30 (83.3%)	29 (80.6%)	59 (81.9%)
NNRTI	6 (25.0%)	3 (25.0%)	9 (25.0%)	13 (36.1%)	22 (30.6%)	6 (25.0%)	3 (25.0%)	9 (25.0%)	13 (36.1%)	22 (30.6%)
PI	14 (58.3%)	6 (50.0%)	20 (55.6%)	25 (69.4%)	45 (62.5%)	14 (58.3%)	6 (50.0%)	20 (55.6%)	25 (69.4%)	45 (62.5%)
INSTI	17 (70.8%)	8 (66.7%)	25 (69.4%)	24 (66.7%)	49 (68.1%)	17 (70.8%)	8 (66.7%)	25 (69.4%)	24 (66.7%)	49 (68.1%)
Fusion inhibitor	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
CCR5 entry inhibitor	1 (4.2%)	3 (25.0%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	10 (13.9%)	1 (4.2%)	3 (25.0%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	10 (13.9%)
CD4 - directed postattachment	9 (37.5%)	2 (16.7%)	11 (30.6%)	3 (8.3%)	14 (19.4%)	8 (33.3%)	2 (16.7%)	10 (27.8%)	3 (8.3%)	13 (18.1%)
Attachment inhibitor	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
OSS based on failing regimen										
N	24	12	36	36	72	24	12	36	36	72
Mean (SD)	0.9 (0.89)	0.6 (0.68)	0.8 (0.83)	1.3 (0.84)	1.1 (0.86)	0.9 (0.89)	0.6 (0.68)	0.8 (0.83)	1.3 (0.84)	1.1 (0.86)
Median	1.0	0.5	0.8	1.5	1.0	1.0	0.5	0.8	1.5	1.0
Q1, Q3	0.0, 1.3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.8, 2.0	0.5, 1.5	0.0, 1.3	0.0, 1.0	0.0, 1.0	0.8, 2.0	0.5, 1.5
Min, Max	0.0, 3.5	0.0, 2.0	0.0, 3.5	0.0, 3.0	0.0, 3.5	0.0, 3.5	0.0, 2.0	0.0, 3.5	0.0, 3.0	0.0, 3.5
Number of fully active ARV agents from failing regimen										
0	12 (50.0%)	7 (58.3%)	19 (52.8%)	11 (30.6%)	30 (41.7%)	12 (50.0%)	7 (58.3%)	19 (52.8%)	11 (30.6%)	30 (41.7%)
1	7 (29.2%)	4 (33.3%)	11 (30.6%)	15 (41.7%)	26 (36.1%)	7 (29.2%)	4 (33.3%)	11 (30.6%)	15 (41.7%)	26 (36.1%)
2	4 (16.7%)	1 (8.3%)	5 (13.9%)	9 (25.0%)	14 (19.4%)	4 (16.7%)	1 (8.3%)	5 (13.9%)	9 (25.0%)	14 (19.4%)
3 or more	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Use of DTG BID and/or DRV BID in failing regimen										
With DTG BID and DRV BID	4 (16.7%)	1 (8.3%)	5 (13.9%)	10 (27.8%)	15 (20.8%)	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	10 (27.8%)	16 (22.2%)
With DTG BID, without DRV BID	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
Without DTG BID, with DRV BID	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (13.9%)	7 (9.7%)	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (13.9%)	7 (9.7%)
Without DTG BID or DRV BID	19 (79.2%)	8 (66.7%)	27 (75.0%)	19 (52.8%)	46 (63.9%)	19 (79.2%)	8 (66.7%)	27 (75.0%)	19 (52.8%)	46 (63.9%)
Optimized Background Regimens										
Number of ARVs in the baseline OBR										
N	24	12	36	36	72	24	12	36	36	72
Mean (SD)	4 (1.1)	4 (1.4)	4 (1.2)	4 (1.0)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (1.4)	4 (1.2)	4 (1.0)	4 (1.1)
Median	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Q1, Q3	3, 5	3, 5	3, 5	3, 4	3, 4	3, 5	3, 5	3, 5	3, 4	3, 4
Min, Max	2, 6	2, 7	2, 7	2, 6	2, 7	2, 6	2, 7	2, 7	2, 6	2, 7
Baseline OBR drug class exposure										
NRTI	23 (95.8%)	9 (75.0%)	32 (88.9%)	29 (80.6%)	61 (84.7%)	23 (95.8%)	9 (75.0%)	32 (88.9%)	29 (80.6%)	61 (84.7%)
NNRTI	6 (25.0%)	4 (33.3%)	10 (27.8%)	14 (38.9%)	24 (33.3%)	6 (25.0%)	4 (33.3%)	10 (27.8%)	14 (38.9%)	24 (33.3%)
PI	12 (50.0%)	9 (75.0%)	21 (58.3%)	24 (66.7%)	45 (62.5%)	12 (50.0%)	9 (75.0%)	21 (58.3%)	24 (66.7%)	45 (62.5%)
INSTI	16 (66.7%)	9 (75.0%)	25 (69.4%)	22 (61.1%)	47 (65.3%)	16 (66.7%)	9 (75.0%)	25 (69.4%)	22 (61.1%)	47 (65.3%)
Fusion inhibitor	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)
CCR5 entry inhibitor	2 (8.3%)	4 (33.3%)	6 (16.7%)	4 (11.1%)	10 (13.9%)	2 (8.3%)	4 (33.3%)	6 (16.7%)	4 (11.1%)	10 (13.9%)
CD4 - directed postattachment	9 (37.5%)	3 (25.0%)	12 (33.3%)	5 (13.9%)	17 (23.6%)	9 (37.5%)	3 (25.0%)	12 (33.3%)	5 (13.9%)	17 (23.6%)
Attachment inhibitor	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	5 (13.9%)	8 (11.1%)	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	5 (13.9%)	8 (11.1%)
Number of fully active ARV agents from baseline OBR										
0	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	6 (16.7%)	12 (16.7%)	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	6 (16.7%)	12 (16.7%)
1	7 (29.2%)	7 (58.3%)	14 (38.9%)	13 (36.1%)	27 (37.5%)	7 (29.2%)	6 (50.0%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)	26 (36.1%)
2	9 (37.5%)	0	9 (25.0%)	10 (27.8%)	19 (26.4%)	9 (37.5%)	1 (8.3%)	10 (27.8%)	11 (30.6%)	21 (29.2%)
3 or more	4 (16.7%)	3 (25.0%)	7 (19.4%)	7 (19.4%)	14 (19.4%)	4 (16.7%)	3 (25.0%)	7 (19.4%)	6 (16.7%)	13 (18.1%)
OSS based on baseline OBR										
N	24	12	36	36	72	24	12	36	36	72
Mean (SD)	1.8 (1.04)	1.5 (1.01)	1.7 (1.02)	1.8 (0.93)	1.8 (0.97)	1.8 (1.04)	1.6 (1.00)	1.7 (1.02)	1.8 (0.87)	1.8 (0.94)
Median	2.0	1.3	1.8	2.0	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0

Q1, Q3	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.3	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.5	1.0, 2.3	1.0, 2.5
Min, Max	0.0, 4.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0	0.0, 3.0	0.0, 4.0
OSS category based on baseline OBR										
0	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)
0.5	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (8.3%)	6 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (8.3%)	6 (8.3%)
1	4 (16.7%)	4 (33.3%)	8 (22.2%)	5 (13.9%)	13 (18.1%)	4 (16.7%)	3 (25.0%)	7 (19.4%)	5 (13.9%)	12 (16.7%)
1.5	2 (8.3%)	2 (16.7%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	10 (13.9%)	2 (8.3%)	2 (16.7%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	10 (13.9%)
2	7 (29.2%)	1 (8.3%)	8 (22.2%)	11 (30.6%)	19 (26.4%)	7 (29.2%)	2 (16.7%)	9 (25.0%)	11 (30.6%)	20 (27.8%)
> 2	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	9 (25.0%)	19 (26.4%)	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	9 (25.0%)	19 (26.4%)

ARV = antiretroviral; BID = twice daily; CCR5 = chemokine receptor 5; CD4 = clusters of differentiation 4;
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CSR = clinical study report; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; LEN = lenacapavir (GS-6207); NNRTI = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; OBR = optimized background regimen; OSS = overall susceptibility score; PI = protease inhibitor; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Failing regimen = nonstudy drug ARV taken on the day before the first dose date of study drug (Day −1); fully active agent = OSS for that agent is 1.
When counting number of ARVs and summarizing by drug class, cobicistat and ritonavir used as boosting agents were excluded.
OBR at baseline was defined as any nonstudy drug ARV medications that were started on or prior to Study Day 28 from the first dose date of open-label LEN and were used for a minimum duration of 28 days, regardless of temporary interruption, on or after the first dose of open-label LEN.
OSS for failing regimens was calculated by summing up the sensitivity/susceptibility scores from all drugs in the failing regimen.
OSS for baseline OBR was calculated by summing up the sensitivity/susceptibility scores from the active drugs in the baseline OBR.
P-value was from the CMH test (general association statistic was used for nominal data) for categorical data and from the 2-sided Wilcoxon rank sum test for continuous data.
P value was not provided for drug class exposure summary as a participant could have more than one drug class exposure.

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군: 코호트 1 36명(LEN 24명, 위약→LEN 12명)

2) 1차 유효성 평가변수 : 코호트 1에서 기능적 단독요법 기간 종료 시 HIV-1 RNA의 베이스라인 대비 ≥ 0.5log10copies/mL 감소를 달성한 참여자의 비율

· LEN은 위약에 대한 우월성의 1차 평가변수를 만족함. LEN을 투여받은 참여자가 위약에 비해 ≥0.5 log10 copies/mL인 HIV-1 RNA 감소가 유의성있게 더 높았음(87.5% vs 16.7%; P <0.0001)

Table 12. GS-US-200-4625: Number and Proportion of Participants Achieving a Reduction in HIV-1 RNA of ≥ 0.5 $\log_{10}$ copies/mL From Baseline – Functional Monotherapy Period Analysis (Full Analysis Set)

	Cohort 1		LEN vs Placebo	
	LEN (N = 24)	Placebo (N = 12)	*P* Value	Proportional Difference (95% CI)
Number and proportion of participants achieving a reduction in HIV-1 RNA of ≥ 0.5 $\log_{10}$ copies/mL from baseline	21 (87.5%)	2 (16.7%)	< 0.0001	70.8% (34.9% to 90.0%)

LEN = lenacapavir
The 95% CI of the difference in percentages of response between treatment groups and the corresponding *P* value were calculated based on an unconditional exact method using 2 invert 1-sided tests (Chan and Zhang method).
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 26 CSR, Table 15.9.1.1

3) 주요 2차 유효성 평가변수

: 제26주 및 제52주 방문 시 혈장 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL 및 <200 copies/mL인 코호트 1 참여자의 비율.

: LEN의 첫 SC 투여 후 제104주 및 제156주에 혈장 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL 및 <200 copies/mL인 통합 코호트 1과 2의 참여자 비율.

· (26주) 코호트 1 및 2에서 HIV-1 RNA가 <50 및 <200 copies/mL인 참여자 비율은 각각 80.6%(72명 중 58명) 및 87.5%(72명 중 63명)

· (52주) 코호트 1 및 2에서 HIV-1 RNA가 <50 및 <200 copies/mL인 참여자 비율 각각 83.3%(36명 중 30명) 및 86.1%(36명 중 31명). 코호트 2는 총 9명이 52주 스냅샷 분석에 포함되었음

GS-US-200-4625: The Proportion of Participants With HIV-1 RNA < 50 and < 200 copies/mL Using the US FDA-Defined Snapshot Algorithm – All LEN Analysis (Full Analysis Set)																				
	26주					52주 (허가사항 근거)					104주					156주 (최신 자료)				
	코호트 1			코호트 2 (N=6)	총 (N=42)	코호트 1			코호트 2 (N=9)	총 (N=45)	코호트 1			코호트 2 (N=36)	총 (N=71)	코호트 1			코호트 2 (N=36)	총 (N=70)
	LEN (N=24)	위약 → LEN (N=12)	모든 LEN (N=36)			LEN (N=24)	위약 → LEN (N=12)	모든 LEN (N=36)			LEN (N=24)	위약 → LEN (N=11)	모든 LEN (N=35)			LEN (N=23)	위약 → LEN (N=11)	모든 LEN (N=34)		
Using HIV-1 RNA Cutoff at 50 copies/mL																				
HIV-1 RNA <50copies/mL	21(87.5%)	8(66.7%)	29(80.6%)	4(66.7%)	33(78.6%)	21(87.5%)	9(75.0%)	30(83.3%)	5(55.6%)	35(77.8%)	17(70.8%)	7(63.6%)	24(68.6%)	20(55.6%)	44(62.0%)	17(73.9%)	5(45.5%)	22(64.7%)	21(58.3%)	43(61.4%)
95% CI	67.6% ~97.3%	34.9% ~90.1%	64.0% ~91.8%	22.3% ~95.7%	63.2% ~89.7%	67.6% ~97.3%	42.8% ~94.5%	67.2% ~93.6%	21.2% ~86.3%	62.9% ~88.8%	48.9% ~87.4%	30.8% ~89.1%	50.7% ~83.1%	38.1% ~72.1%	49.7% ~73.2%	51.6% ~89.8%	16.7% ~76.6%	46.5% ~80.3%	40.8% ~74.5%	49.0% ~72.8%
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	3(12.5%)	4(33.3%)	7(19.4%)	1(16.7%)	8(19.0%)	2(8.3%)	3(25.0%)	5(13.9%)	3(33.3%)	8(17.8%)	2(8.3%)	4(36.4%)	6(17.1%)	6(16.7%)	12(16.9%)	3(13.0%)	3(27.3%)	6(17.6%)	5(13.9%)	11(15.7%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL in Week Window	3(12.5%)	4(33.3%)	7(19.4%)	1(16.7%)	8(19.0%)	2(8.3%)	3(25.0%)	5(13.9%)	2(22.2%)	7(15.6%)	2(8.3%)	3(27.3%)	5(14.3%)	5(13.9%)	10(14.1%)	3(13.0%)	2(18.2%)	5(14.7%)	3(8.3%)	8(11.4%)
Discontinued Study Drug Due To Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued Study Drug Due To Other Reasonsa and Last Available HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	0	0	0	0	0	0	0	0	1(11.1%)	1(2.2%)	0	1(9.1%)	1(2.9%)	1(2.8%)	2(2.8%)	0	1(9.1%)	1(2.9%)	2(5.6%)	3(4.3%)
No Virologic Data in Week Window	0	0	0	1(16.7%)	1(2.4%)	1(4.2%)	0	1(2.8%)	1(11.1%)	2(4.4%)	5(20.8%)	0	5(14.3%)	10(27.8%)	15(21.1%)	3(13.0%)	3(27.3%)	6(17.6%)	10(27.8%)	16(22.9%)
Discontinued Study Drug Due To AE/Death	0	0	0	1(16.7%)	1(2.4%)	0	0	0	1(11.1%)	1(2.2%)	1(4.2%)	0	1(2.9%)	3(8.3%)	4(5.6%)	1(4.3%)	0	1(2.9%)	4(11.1%)	5(7.1%)
Discontinued Study Drug Due To Other Reasonsa and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0	1(2.8%)	0	1(2.2%)	2(8.3%)	0	2(5.7%)	5(13.9%)	7(9.9%)	2(8.7%)	1(9.1%)	3(8.8%)	6(16.7%)	9(12.9%)
Missing Data During Window But on Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(8.3%)	0	2(5.7%)	2(5.6%)	4(5.6%)	0	2(18.2%)	2(5.9%)	0	2(2.9%)
Using HIV-1 RNA Cutoff at 200 copies/mL																				
HIV-1 RNA <200 copies/mL	23(95.8	9(75.0	32(88.9	4(66.7	36(85.7	22(91.7	9(75.0	31(86.1	6(66.7	37(82.2	17(70.8	7(63.6	24(68.6	21(58.3	45(63.4	18(78.3	5(45.5	23(67.6	21(58.3	44(62.9

	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)	%)
95% CI	78.9% ~99.9 %	42.8% ~94.5 %	73.9% ~96.9 %	22.3% ~95.7 %	71.5% ~94.6 %	73.0% ~99.0 %	42.8% ~94.5 %	70.5% ~95.3 %	29.9% ~92.5 %	67.9% ~92.0 %	48.9% ~87.4 %	30.8% ~89.1 %	50.7% ~83.1 %	40.8% ~74.5 %	51.1% ~74.5 %	56.3% ~92.5 %	16.7% ~76.6 %	49.5% ~82.6 %	40.8% ~74.5 %	50.5% ~74.1 %
HIV-1 RNA ≥200copies/mL	1(4.2%)	3(25.0 %)	4(11.1 %)	1(16.7 %)	5(11.9 %)	1(4.2%)	3(25.0 %)	4(11.1 %)	2(22.2 %)	6(13.3 %)	2(8.3%)	4(36.4 %)	6(17.1 %)	5(13.9 %)	11(15.5 %)	2(8.7%)	3(27.3 %)	5(14.7 %)	5(13.9 %)	10(14.3 %)
HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL in Week Window	1(4.2%)	3(25.0 %)	4(11.1 %)	1(16.7 %)	5(11.9 %)	1(4.2%)	3(25.0 %)	4(11.1 %)	1(11.1 %)	5(11.1 %)	2(8.3%)	3(27.3 %)	5(14.3 %)	4(11.1 %)	9(12.7 %)	2(8.7%)	2(18.2 %)	4(11.8 %)	3(8.3%)	7(10.0 %)
Discontinued Study Drug Due To Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued Study Drug Due To Other Reasonsa and Last Available HIV-1 RNA ≥ 200 copies/mL	0	0	0	0	0	0	0	0	1(11.1 %)	1(2.2%)	0	1(9.1%)	1(2.9%)	1(2.8%)	2(2.8%)	0	1(9.1%)	1(2.9%)	2(5.6%)	3(4.3%)
No Virologic Data in Week 52 Window	0	0	0	1(16.7 %)	1(2.4%)	1(4.2%)	0	1(2.8%)	1(11.1 %)	2(4.4%)	5(20.8 %)	0	5(14.3 %)	10(27.8 %)	15(21.1 %)	3(13.0 %)	3(27.3 %)	6(17.6 %)	10(27.8 %)	16(22.9 %)
Discontinued Study Drug Due To AE/Death	0	0	0	1(16.7 %)	1(2.4%)	0	0	0	1(11.1 %)	1(2.2%)	1(4.2%)	0	1(2.9%)	3(8.3%)	4(5.6%)	1(4.3%)	0	1(2.9%)	4(11.1 %)	5(7.1%)
Discontinued Study Drug Due To Other Reasonsa and Last Available HIV-1 RNA < 200 copies/mL	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0	1(2.8%)	0	1(2.2%)	2(8.3%)	0	2(5.7%)	5(13.9 %)	7(9.9%)	2(8.7%)	1(9.1%)	3(8.8%)	6(16.7 %)	9(12.9 %)
Missing Data During Window But on Study Drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2(8.3%)	0	2(5.7%)	2(5.6%)	4(5.6%)	0	2(18.2 %)	2(5.9%)	0	2(2.9%)

AE = adverse event; LEN = lenacapavir

a Other reasons include participants who discontinued study drug due to investigator's discretion, participant decision, lost to follow-up, noncompliance with study drug, protocol violation, pregnancy, and study terminated by sponsor.

(26주)
코호트 2의 경우, 26주 방문에 도달하지 못했지만 여전히 진행 중인 참여자는 스냅샷 분석에서 제외됩니다.
26주 기간은 184일~232일(포함) 사이입니다. 첫 번째 피하 LEN에서 최대 28주까지 수집된 HIV-1 RNA로 정의된 치료 중 수집된 HIV-1 RNA 만 이 분석에 사용되었습니다.
26주에 HIV-1 RNA 가 <50 copies/mL 이고 <200 copies/mL인 참여자 비율에 대한 95% CI는 Exact method 기반으로 계산되었습니다.

(52주)
52주 기간은 324일~414일(포함) 사이입니다.
경구 LEN reload/브릿징의 첫 번째 투여일 또는 그 이전에 마지막 SC LEN으로부터 최대 28주까지 채취한 HIV-1 RNA로 정의되는 SC LEN 치료 중 HIV-1 RNA 를 사용했습니다. 그러한 결과가 없는 경우, 경구 LEN reload/브릿징의 첫 번째 투여 다음 날 또는 그 이후, 경구 LEN을 중단한 참여자의 경우 마지막 경구 LEN으로부터 최대 7일까지의 경구 LEN 치료 중 HIV-1 RNA가 사용되었습니다.
52주에 HIV-1 RNA 가 <50 copies/mL 이고 <200 copies/mL인 참여자 비율에 대한 95% CI는 Exact method 기반으로 계산되었습니다.

(104주)
104주 기간은 688일~778일(포함) 사이입니다.
104 주차에 치료 중 HIV-1 RNA가 누락되어 104 주차에 분석 창의 상한치에 도달하기 전에 시험을 완료한 참여자는 제외되었습니다.
치료 시(SAP 에 정의됨) 수집된 HIV-1 RNA 만 이 분석에서 사용되었습니다.
104주에 HIV-1 RNA 가 <50 copies/mL 이고 <200 copies/mL인 참여자 비율에 대한 95% CI는 Exact method 기반으로 계산되었습니다.

(156주)
156주 기간은 1052일~1142일(포함) 사이입니다. 156 주차에 치료 중 HIV-1 RNA가 누락되어 156 주차에 분석 창의 상한치에 도달하기 전에 시험을 완료한 참여자는 제외되었습니다.
치료 시(SAP 에 정의됨) 수집된 HIV-1 RNA 만 이 분석에서 사용되었습니다.
156주에 HIV-1 RNA 가 <50 copies/mL 이고 <200 copies/mL 인 참여자 비율에 대한 95% CI는 Exact method 기반으로 계산되었습니다.

4) 기타 2차 유효성 평가변수

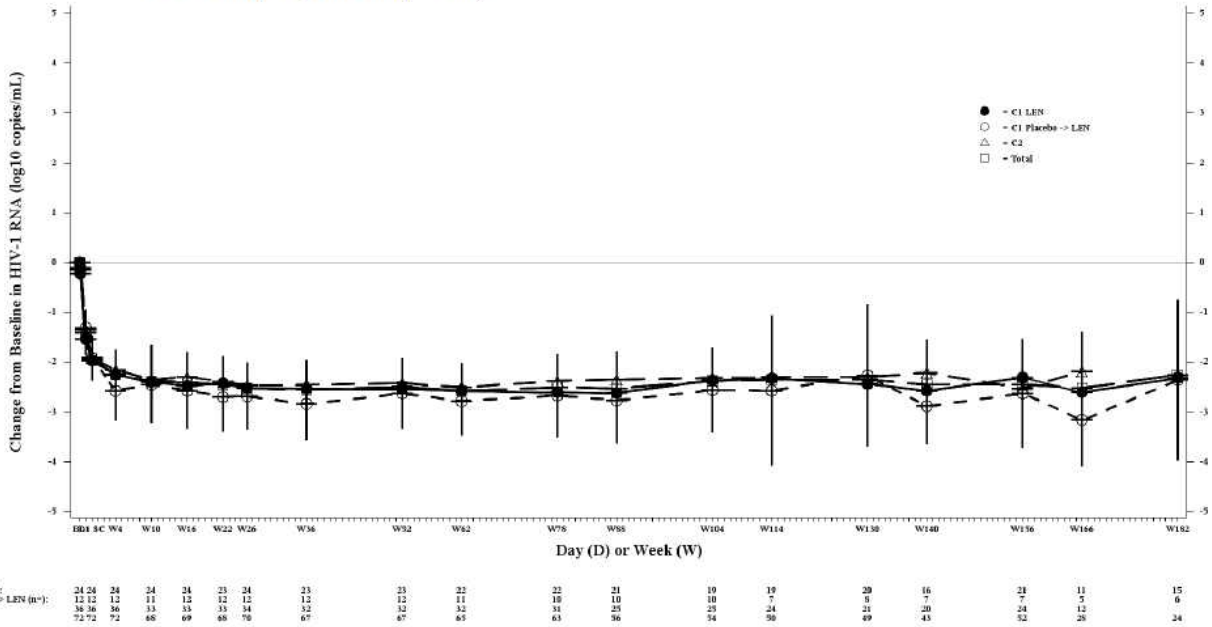
· (HIV-1 RNA의 베이스라인 대비 변화)

GS-US-200-4625: HIV-1 RNA (log10 copies/mL) and Change From Baseline by Visit－All LEN Analysis (Full Analysis Set)					
Analysis Set	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	All LEN (N = 36)		
Baseline					
N	24	12	36	36	72
Mean (SD)	3.97 (0.922)	4.56 (0.712)	4.17 (0.893)	4.07 (1.158)	4.12 (1.028)
95% CI	(3.58, 4.36)	(4.11, 5.02)	(3.86, 4.47)	(3.67, 4.46)	(3.87, 4.36)
Median	4.19	4.60	4.46	4.49	4.47
Q1, Q3	3.20, 4.57	4.39, 5.04	3.68, 4.77	3.28, 4.90	3.35, 4.87
Min, Max	2.33, 5.40	2.61, 5.33	2.33, 5.40	1.28, 5.70	1.28, 5.70
Change at Week 26					
N	24	12	36	34	70
Mean (SD)	−2.52 (1.057)	−2.69 (1.042)	−2.58 (1.040)	−2.47 (1.333)	−2.53 (1.184)
95% CI	(−2.97 to −2.07)	(−3.35 to −2.03)	(−2.93 to −2.23)	(−2.94 to −2.01)	(−2.81 to −2.24)
Median	−2.89	−3.08	−2.96	−2.76	−2.91
Q1, Q3	−3.27, −1.92	−3.24, −1.95	−3.27, −1.92	−3.56, −1.48	−3.32, −1.84
Min, Max	−4.06, −0.36	−4.00, −0.70	−4.06, −0.36	−4.43, 0.28	−4.43, 0.28
Change at Week 52					
N	23	12	35	32	67
Mean (SD)	−2.53 (0.972)	−2.63 (1.118)	−2.57 (1.009)	−2.42 (1.333)	−2.50 (1.168)
95% CI	(−2.96, −2.11)	(−3.34, −1.92)	(−2.91, −2.22)	(−2.90, −1.94)	(−2.78, −2.21)
Median	−2.87	−3.11	−2.88	−2.93	−2.88
Q1, Q3	−3.28, −1.84	−3.49, −1.30	−3.30, −1.67	−3.51, −1.54	−3.42, −1.56
Min, Max	−3.88, −0.68	−4.00, −1.00	−4.00, −0.68	−4.09, 0.33	−4.09, 0.33
Change at Week 104					
N	19	10	29	25	54
Mean (SD)	−2.36 (1.066)	−2.56 (1.185)	−2.43 (1.091)	−2.32 (1.380)	−2.38 (1.223)
95% CI	(−2.88, −1.85)	(−3.41, −1.71)	(−2.85, −2.02)	(−2.89, −1.75)	(−2.71, −2.05)
Median	−2.84	−3.07	−2.87	−2.57	−2.85
Q1, Q3	−3.18, −1.29	−3.35, −1.31	−3.28, −1.30	−3.46, −1.31	−3.35, −1.30
Min, Max	−4.12, −0.51	−4.00, −1.10	−4.12, −0.51	−3.95, 0.04	−4.12, 0.04
Change at Week 156					
N	21	7	28	24	52
Mean (SD)	−2.31 (1.242)	−2.63 (1.180)	−2.39 (1.213)	−2.53 (1.259)	−2.46 (1.224)
95% CI	(−2.87, −1.74)	(−3.72, −1.54)	(−2.86, −1.92)	(−3.07, −2.00)	(−2.80, −2.11)
Median	−2.74	−2.89	−2.80	−2.99	−2.87
Q1, Q3	−2.96, −1.84	−3.65, −1.33	−3.28, −1.58	−3.54, −1.62	−3.37, −1.62
Min, Max	−4.12, 0.76	−4.00, −0.86	−4.12, 0.76	−4.23, 0.34	−4.23, 0.76

CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; LEN = lenacapavir (GS-6207); Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; RNA = ribonucleic acid; SD = standard deviation

Baseline value was the last available value collected on or prior to the first dose date and time of LEN. Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.9.3

Figure 3. **GS-US-200-4625: Mean (95% CI) Change From Baseline in HIV-1 RNA (log_{10} copies/mL) by Visit—All LEN Analysis (Full Analysis Set)**



BL = baseline; C1 = Cohort 1; C2 = Cohort 2; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; LEN = lenacapavir (GS-6207); RNA = ribonucleic acid; SC = subcutaneous
Baseline value was the last available value collected on or prior to the first dose date and time of LEN.
Summary statistics for a given time point are displayed for the participant group with sample size ≥ 5.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Figure 15.9.1.1

· (CD4 세포 수의 베이스라인 대비 변화)

GS-US-200-4625: CD4 Cell Counts (cells/μL) and Change From Baseline by Visit−All LEN Analysis (Full Analysis Set)					
Analysis Set	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	All LEN (N = 36)		
Baseline					
N	24	12	36	36	72
Mean (SD)	199 (166.1)	99 (115.9)	166 (157.0)	258 (273.4)	212 (226.2)
95% CI	(129, 269)	(25, 173)	(113, 219)	(165, 350)	(159, 265)
Median	172	64	137	195	152
Q1, Q3	99, 248	40, 121	63, 201	56, 392	61, 306
Min, Max	16, 827	3, 437	3, 827	3, 1296	3, 1296
Change at Week 26					
N	22	12	34	33	67
Mean (SD)	68 (80.1)	105 (141.8)	81 (105.4)	98 (109.0)	89 (106.7)
95% CI	(33 to 104)	(15 to 195)	(44 to 118)	(59 to 136)	(63 to 115)
Median	69	82	72	88	77
Q1, Q3	24, 112	25, 121	24, 112	19, 138	22, 122
Min, Max	−101, 271	−13, 522	−101, 522	−103, 459	−103, 522
Change at Week 52					
N	23	12	35	31	66
Mean (SD)	75 (129.6)	97 (84.6)	82 (115.3)	113 (117.9)	97 (116.7)
95% CI	(19, 131)	(43, 150)	(43, 122)	(70, 156)	(68, 125)
Median	56	92	68	85	84
Q1, Q3	3, 138	61, 163	11, 142	35, 223	21, 153
Min, Max	−194, 467	−71, 214	−194, 467	−124, 405	−194, 467
Change at Week 104					
N	20	10	30	25	55
Mean (SD)	102 (160.2)	126 (169.7)	110 (160.9)	137 (156.1)	122 (157.8)

95% CI	(27, 177)	(4, 247)	(50, 170)	(73, 202)	(80, 165)
Median	91	82	85	119	97
Q1, Q3	10, 206	50, 126	18, 136	18, 249	18, 224
Min, Max	−196, 470	−11, 591	−196, 591	−193, 470	−196, 591
Change at Week 156					
N	21	7	28	21	49
Mean (SD)	173 (182.0)	107 (176.0)	157 (179.6)	173 (147.7)	164 (165.3)
95% CI	(90, 256)	(−55, 270)	(87, 226)	(106, 240)	(116, 211)
Median	157	100	107	161	115
Q1, Q3	53, 228	−29, 115	37, 211	79, 256	59, 233
Min, Max	−93, 659	−54, 477	−93, 659	−168, 455	−168, 659

CD4 = clusters of differentiation 4; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; LEN = lenacapavir (GS-6207); Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
Baseline value was the last available value collected on or prior to the first dose date and time of LEN.

· (HIV-1 RNA<50copies/mL인 시험대상자 비율)

GS-US-200-4625: Number and Proportion of Participants With HIV-1 RNA < 50 copies/mL for Cohorts 1 and 2 Using Imputation Methods (Missing = Failure and Missing = Excluded)−All LEN Analysis (Full Analysis Set)

Participants With HIV-1 RNA < 50 copies/mL	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	All LEN (N = 36)		
Missing = Failure					
Week 26	21/24 (87.5%)	8/12 (66.7%)	29/36 (80.6%)	29/36 (80.6%)	58/72 (80.6%)
Week 52	21/24 (87.5%)	9/12 (75.0%)	30/36 (83.3%)	27/36 (75.0%)	57/72 (79.2%)
Week 104	17/24 (70.8%)	7/11 (63.6%)	24/35 (68.6%)	20/36 (55.6%)	44/71 (62.0%)
Week 156	18/24 (75.0%)	5/11 (45.5%)	23/35 (65.7%)	21/36 (58.3%)	44/71 (62.0%)
Missing = Excluded					
Week 26	21/24 (87.5%)	8/12 (66.7%)	29/36 (80.6%)	29/34 (85.3%)	58/70 (82.9%)
Week 52	21/23 (91.3%)	9/12 (75.0%)	30/35 (85.7%)	27/32 (84.4%)	57/67 (85.1%)
Week 104	17/19 (89.5%)	7/10 (70.0%)	24/29 (82.8%)	20/25 (80.0%)	44/54 (81.5%)
Week 156	18/21 (85.7%)	5/7 (71.4%)	23/28 (82.1%)	21/24 (87.5%)	44/52 (84.6%)

CSR = clinical study report; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; LEN = lenacapavir (GS-6207); M = E = missing = excluded; M = F = missing = failure; RNA = ribonucleic acid
For the M = F analysis, the denominator for percentages is based on the number of participants in the Full Analysis Set for the All LEN analysis, excluding ongoing participants who have missing HIV-1 RNA at a visit and have not reached the upper limit of the analysis window for the corresponding visit, and participants who have missing HIV-1 RNA at a visit and have completed the study before reaching the upper limit of the analysis window for the visit.
For the M = E analysis, the denominator for percentages is based on the number of participants in the Full Analysis Set for the All LEN analysis with nonmissing HIV-1 RNA value at each visit. HIV-1 RNA data up to the final data extraction date were included.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Tables 15.9.5.1 and 15.9.5.2

5) 하위군 분석

· FAS를 기반으로 미국 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘을 사용하여 HIV-1 RNA <50 copies/mL인 코호트 1과 2의 참여자 비율은 수치상 흑인이 아닌 참여자, 베이스라인 CD4 세포 수가 ≥200cells/μL인 참여자, 그리고 베이스라인 바이러스 양이 ≤100,000 copies/mL인 참여자의 경우에 더 높았음

· 일부 하위군에서 작은 샘플 크기의 한계에도 불구하고 낮은 CD4 세포 수와 높은 HIV-1 RNA 수치가 바이러스 반응을 제한하는 것으로 알려진 요인이기 때문에 베이스라인 CD4 세포 수와 HIV 1 RNA 수치에 의한 LEN의 유효성은 일반적으로 예상된 바와 같았음

· 그러나 다양한 베이스라인 OBR 하위군별 유효성 분석의 일반적인 경향은 LEN이 유효성에 미치는 기여도가 임상적으로 유의미함을 시사함. 특히, 치료가 더 어려운 것으로 간주된 참여자의 하위군에서 LEN의 유효성은 치료가 어려운 것으로 간주되지 않은 환자(즉, 완전 활성 약제가 없는 경우와 완전 활성 약제가 있는 경우, INSTI 내성이 있는 경우와 없는 경우, OBR에 돌루테그라비르 또는 다루나비르가 없는 경우와 있는 경우)보다 임상적으로 유의미하게 낮지 않은 것으로 나타났음

(26주) GS-US-200-4625: Number and Proportion of Participants With HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 26 Using the US FDA-Defined Snapshot Algorithm by Subgroup – All LEN Analysis (Full Analysis Set)

	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	All LEN (N = 36)		
Baseline CD4 cell count categories (cells/μL)					
< 200	14/16 (87.5%)	7/11 (63.6%)	21/27 (77.8%)	1/2 (50.0%)	22/29 (75.9%)
≥ 200	7/8 (87.5%)	1/1 (100.0%)	8/9 (88.9%)	3/4 (75.0%)	11/13 (84.6%)
Baseline HIV-1 RNA categories (copies/mL)					
≤ 100,000	20/23 (87.0%)	5/6 (83.3%)	25/29 (86.2%)	4/5 (80.0%)	29/34 (85.3%)
> 100,000	1/1 (100.0%)	3/6 (50.0%)	4/7 (57.1%)	0/1	4/8 (50.0%)
Overall susceptibility score based on baseline OBR					
0 to < 1	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	4/6 (66.7%)	2/2 (100.0%)	6/8 (75.0%)
1 to < 2	6/6 (100.0%)	5/6 (83.3%)	11/12 (91.7%)	2/3 (66.7%)	13/15 (86.7%)
≥ 2	12/14 (85.7%)	2/4 (50.0%)	14/18 (77.8%)	0/1	14/19 (73.7%)
Number of fully active ARV agents in the baseline OBR					
0	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	4/6 (66.7%)	2/2 (100.0%)	6/8 (75.0%)
1	6/7 (85.7%)	6/7 (85.7%)	12/14 (85.7%)	2/3 (66.7%)	14/17 (82.4%)
≥ 2	12/13 (92.3%)	1/3 (33.3%)	13/16 (81.3%)	0/1	13/17 (76.5%)
Resistance categories based on baseline INSTI resistance profile					
With INSTI resistance	19/20 (95.0%)	4/7 (57.1%)	23/27 (85.2%)	3/5 (60.0%)	26/32 (81.3%)
Without INSTI resistance	2/4 (50.0%)	3/4 (75.0%)	5/8 (62.5%)	1/1 (100.0%)	6/9 (66.7%)
Use of DTG and/or DRV					
With DTG and DRV	6/6 (100.0%)	4/6 (66.7%)	10/12 (83.3%)	0/1	10/13 (76.9%)
With DTG, without DRV	4/4 (100.0%)	1/2 (50.0%)	5/6 (83.3%)	2/3 (66.7%)	7/9 (77.8%)
Without DTG, with DRV	5/6 (83.3%)	2/3 (66.7%)	7/9 (77.8%)	1/1 (100.0%)	8/10 (80.0%)
Without DTG or DRV	6/8 (75.0%)	1/1 (100.0%)	7/9 (77.8%)	1/1 (100.0%)	8/10 (80.0%)
Use of IMAB					
With IMAB	8/9 (88.9%)	1/3 (33.3%)	9/12 (75.0%)	0/1	9/13 (69.2%)
Without IMAB	13/15 (86.7%)	7/9 (77.8%)	20/24 (83.3%)	4/5 (80.0%)	24/29 (82.8%)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; FDA = Food and Drug Administration; IMAB = ibalizumab; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; LEN = lenacapavir; OBR = optimized background regimen; US = United States The Week 26 window is between Days 184 and 232 (inclusive).
Only HIV-1 RNA collected on-treatment, defined as HIV-1 RNA collected up to 28 weeks from the first subcutaneous LEN, was used in this analysis.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 26 CSR, Tables 15.9.2.3, req13058.1, and req13061.1

(52주) GS-US-200-4625: Number and Proportion of Participants With HIV-1 RNA <50 Copies/mL at Week 52 (Snapshot Algorithm) by Subgroup – All LEN Analysis (Full Analysis Set)

	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	All LEN (N = 36)		
Baseline CD4 Cell Count Categories (μL)					
< 200	13/16 (81.3%)	8/11 (72.7%)	21/27 (77.8%)	2/4 (50.0%)	23/31 (74.2%)
≥ 200	8/8 (100.0%)	1/1 (100.0%)	9/9 (100.0%)	3/5 (60.0%)	12/14 (85.7%)
Baseline Viral Load Categories (copies/mL)					
≤ 100,000	20/23 (87.0%)	5/6 (83.3%)	25/29 (86.2%)	4/5 (80.0%)	29/34 (85.3%)
> 100,000	1/1 (100.0%)	4/6 (66.7%)	5/7 (71.4%)	1/4 (25.0%)	6/11 (54.5%)
Overall Susceptibility Score Based on Baseline OBR					
0 to < 1	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	4/6 (66.7%)	2/2 (100.0%)	6/8 (75.0%)
1 to < 2	5/6 (83.3%)	5/6 (83.3%)	10/12 (83.3%)	3/4 (75.0%)	13/16 (81.2%)
≥ 2	13/14 (92.9%)	3/4 (75.0%)	16/18 (88.9%)	0/3	16/21 (76.2%)
Number of Fully Active ARV Agents in the Baseline OBR					
0	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	4/6 (66.7%)	2/2 (100.0%)	6/8 (75.0%)
1	5/7 (71.4%)	6/7 (85.7%)	11/14 (78.6%)	3/5 (60.0%)	14/19 (73.7%)
≥ 2	13/13 (100.0%)	2/3 (66.7%)	15/16 (93.8%)	0/2	15/18 (83.3%)
Resistance Categories Based on Baseline INSTI Resistance Profile					
With INSTI Resistance	18/20 (90.0%)	4/7 (57.1%)	22/27 (81.5%)	4/7 (57.1%)	26/34 (76.5%)
Without INSTI Resistance	3/4 (75.0%)	4/4 (100.0%)	7/8 (87.5%)	1/2 (50.0%)	8/10 (80.0%)

Use of DRV and/or DTG					
With DTG and DRV	6/6 (100.0%)	4/6 (66.7%)	10/12 (83.3%)	0/3	10/15 (66.7%)
With DTG, without DRV	3/4 (75.0%)	2/2 (100.0%)	5/6 (83.3%)	2/3 (66.7%)	7/9 (77.8%)
Without DTG, with DRV	6/6 (100.0%)	2/3 (66.7%)	8/9 (88.9%)	1/1 (100.0%)	9/10 (90.0%)
Without DTG or DRV	6/8 (75.0%)	1/1 (100.0%)	7/9 (77.8%)	2/2 (100.0%)	9/11 (81.8%)
Use of IMAB and/or FTR					
With IMAB, regardless of FTR	8/9 (88.9%)	2/3 (66.7%)	10/12 (83.3%)	0/1	10/13 (76.9%)
Without IMAB, regardless of FTR	13/15 (86.7%)	7/9 (77.8%)	20/24 (83.3%)	5/8 (62.5%)	25/32 (78.1%)
Regardless of IMAB, with FTR	3/3 (100.0%)	0/0	3/3 (100.0%)	0/0	3/3 (100.0%)
Regardless of IMAB, without FTR	18/21 (85.7%)	9/12 (75.0%)	27/33 (81.8%)	5/9 (55.6%)	32/42 (76.2%)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; FTR = fostemsavir; IMAB = ibalizumab; INSTI = integrase strand- transfer inhibitor; LEN = lenacapavir; OBR = optimized background regimen; OL = open label; SC = subcutaneous
The Week 52 window is between Days 324 and 414 (inclusive).
For Cohort 2, the subjects who have not reached the Week 52 visit but are still ongoing are excluded from the snapshot analysis. Only HIV-1 RNA collected on-treatment, defined as HIV-1 RNA collected up to 28 weeks from the last SC LEN, was used in this analysis.
OBR at baseline was defined as any nonstudy drug ARV medications that were started on or prior to Study Day 28 from the first dose of OL LEN and were used for a minimum duration of 28 days, regardless of temporary interruption, on or after the first dose of OL LEN.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 52 CSR Addendum, Tables 15.9.2.3.1 and 15.9.2.3.2

(156주) GS-US-200-4625: Number and Proportion of Participants With HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 156 (Snapshot Algorithm) by Subgroup－All LEN Analysis (Full Analysis Set)

	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	All LEN (N = 36)		
Sex					
Male	11/16 (68.8%)	3/9 (33.3%)	14/25 (56.0%)	17/28 (60.7%)	31/53 (58.5%)
Female	6/7 (85.7%)	2/2 (100.0%)	8/9 (88.9%)	4/8 (50.0%)	12/17 (70.6%)
Race					
Black	7/10 (70.0%)	2/5 (40.0%)	9/15 (60.0%)	5/11 (45.5%)	14/26 (53.8%)
Not Black	10/13 (76.9%)	3/5 (60.0%)	13/18 (72.2%)	16/25 (64.0%)	29/43 (67.4%)
Baseline CD4 Cell count categories (μL)					
< 200	11/16 (68.8%)	4/10 (40.0%)	15/26 (57.7%)	10/19 (52.6%)	25/45 (55.6%)
≥ 200	6/7 (85.7%)	1/1 (100.0%)	7/8 (87.5%)	11/17 (64.7%)	18/25 (72.0%)
Baseline viral load categories (copies/mL)					
≤ 100,000	16/22 (72.7%)	2/5 (40.0%)	18/27 (66.7%)	18/29 (62.1%)	36/56 (64.3%)
> 100,000	1/1 (100.0%)	3/6 (50.0%)	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)	7/14 (50.0%)
Overall Susceptibility Score based on baseline OBR					
0 to < 1	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	4/6 (66.7%)	5/5 (100.0%)	9/11 (81.8%)
1 to < 2	4/6 (66.7%)	2/4 (50.0%)	6/10 (60.0%)	7/11 (63.6%)	13/21 (61.9%)
≥ 2	10/13 (76.9%)	2/5 (40.0%)	12/18 (66.7%)	9/20 (45.0%)	21/38 (55.3%)
Number of fully active ARV agents in the baseline OBR					
0	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	4/6 (66.7%)	6/6 (100.0%)	10/12 (83.3%)
1	4/7 (57.1%)	3/5 (60.0%)	7/12 (58.3%)	9/13 (69.2%)	16/25 (64.0%)
≥ 2	10/12 (83.3%)	1/4 (25.0%)	11/16 (68.8%)	6/17 (35.3%)	17/33 (51.5%)
Resistance categories based on baseline INSTI resistance profile					
With INSTI resistance	14/19 (73.7%)	2/7 (28.6%)	16/26 (61.5%)	14/23 (60.9%)	30/49 (61.2%)
Without INSTI resistance	3/4 (75.0%)	2/3 (66.7%)	5/7 (71.4%)	6/12 (50.0%)	11/19 (57.9%)
Use of DRV and/or DTG					
With DTG and DRV	4/6 (66.7%)	3/6 (50.0%)	7/12 (58.3%)	4/10 (40.0%)	11/22 (50.0%)
With DTG, without DRV	3/4 (75.0%)	0/1	3/5 (60.0%)	5/6 (83.3%)	8/11 (72.7%)
Without DTG, with DRV	5/6 (83.3%)	1/3 (33.3%)	6/9 (66.7%)	7/13 (53.8%)	13/22 (59.1%)
Without DTG or DRV	5/7 (71.4%)	1/1 (100.0%)	6/8 (75.0%)	5/7 (71.4%)	11/15 (73.3%)
Use of IBA and/or FTR					
With IBA, regardless of FTR	7/9 (77.8%)	1/3 (33.3%)	8/12 (66.7%)	3/5 (60.0%)	11/17 (64.7%)
Without IBA, regardless of	10/14 (71.4%)	4/8 (50.0%)	14/22 (63.6%)	18/31 (58.1%)	32/53 (60.4%)

FTR					
Regardless of IBA, with FTR	3/3 (100.0%)	0/0	3/3 (100.0%)	3/5 (60.0%)	6/8 (75.0%)
Regardless of IBA, without FTR	14/20 (70.0%)	5/11 (45.5%)	19/31 (61.3%)	18/31 (58.1%)	37/62 (59.7%)

ARV = antiretroviral; CD4 = clusters of differentiation 4; CI = confidence interval; CSR = clinical study report;
DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; FTR = fostemsavir; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; IBA = ibalizumab; INSTI = integrase strand-transfer inhibitor; LEN = lenacapavir (GS-6207); OBR = optimized background regimen;
OL = open-label; RNA = ribonucleic acid; SAP = statistical analysis plan
Participants who had missing on-treatment HIV-1 RNA at Week 156 and had completed the study before reaching the upper limit of the analysis window for Week 156 are excluded.
Only HIV-1 RNA collected on treatment (as defined in SAP) was used in this analysis.
The 95% CIs of the proportions of participants with HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 156 were calculated based on the Exact method.
OBR at baseline was defined as any nonstudy drug ARV medications that were started on or prior to Study Day 28 from the first dose of OL LEN and were used for a minimum duration of 28 days, regardless of temporary interruption, on or after the first dose of OL LEN.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.9.2.2

④ 안전성 결과

1) 노출도

· (안전성 분석군) 코호트 1 36명(LEN 24명, 위약→LEN 12명), 코호트 2 36명

· (52주) 경구 LEN을 투여받은 코호트 1과 2의 참여자 72명 중 72명은 제1일 SC LEN을 투여받았으며, 70명(코호트 1: 36명, 코호트 2: 34명)은 26주차에 SC LEN 두 번째 투여량을 투여받았으며 53명(코호트 1: 34명, 코호트 2: 19명)는 제52주에 SC LEN을 세 번째로 투여받았음. 시험의 중앙값(1사분위[Q1], 3사분위[Q3])은 코호트 1과 2에서 각각 591일(532, 675) 및 445일(394, 480)이었음

· (156주) 경구 LEN을 투여받은 코호트 1과 2의 72명 중 64명은(코호트 1: 34명, 코호트 2: 30명) 52주차에 피하(SC) LEN을 투여받았으며, 55명은(코호트 1: 29명, 코호트 2: 26명) 104주차에 SC LEN을 투여받았음. 11명(코호트 1: 9명, 코호트 2: 2명) 156주차에 SC LEN을 투여받았음. 시험의 중앙값(제1사분위수[Q1], 제3사분위수[Q3])은 코호트 1과 2에 대해 각각 1238(1140, 1282) 및 1111(709, 1181)일이었으며, 이는 코호트 1과 2에 대한 시험 기간 중앙값(Q1, Q3) 각각 176.9(162.9, 183.1) 및 158.7(101.3, 168.7)주에 해당함

2) 인구학적 특성

· 유효성 평가 참고

3) 이상반응 개요

· (52주) 코호트 1과 2에서 LEN을 투여받고 AE를 경험한 참여자 비율은 95.8%(69/72명)였음. 전체적으로 10명(13.9%)(코호트 1에서 6명, 코호트 2에서 4명)가 SAE를 경험함. 제26주 중간 분석 이후, 6명이 추가로 SAE를 경험함. 이러한 SAE 중 시험자가 시험약과 관련이 있는 것으로 간주한 것은 없었음. 2명은 사망을 초래한 SAE를 경험함. 1건은 이전에 제26주 분석에서 보고되었음. 두 사망 모두 약물관련 없었음. 코호트 1의 1명(1.4%)은 52주차 LEN SC 주사를 투여받은 후 1등급 주사 부위 결절 AE를 경험했으며, 이로 인해 연장 단계 동안 시험 조기 중단으로 이어짐. 이는 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주되었음. 전체적으로, 19명(26.4%)가 시험 기간 동안 3등급 이상의 AE를 경험했음(코호트1: 7명, 19.4%, 코호트 2: 12명, 33.3%).

(52주) GS-US-200-4625: Treatment-emergent Adverse Events: Overall Summary – All LEN Analysis (Safety Analysis Set)

Number (%) of Participants With Any	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	Total (N = 36)		
TEAE	22 (91.7%)	12	34 (94.4%)	35 (97.2%)	69 (95.8%)

		(100.0%)			
TEAE With Grade 3 or Higher	4 (16.7%)	3 (25.0%)	7 (19.4%)	12 (33.3%)	19 (26.4%)
TEAE With Grade 2 or Higher	15 (62.5%)	7 (58.3%)	22 (61.1%)	26 (72.2%)	48 (66.7%)
TEAE Related to Study Drug	17 (70.8%)	6 (50.0%)	23 (63.9%)	27 (75.0%)	50 (69.4%)
TEAE Related to Study Drug With Grade 3 or Higher	0	0	0	5 (13.9%)	5 (6.9%)
TEAE Related to Study Drug With Grade 2 or Higher	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	12 (33.3%)	22 (30.6%)
TE Serious AE	3 (12.5%)	3 (25.0%)	6 (16.7%)	4 (11.1%)	10 (13.9%)
TE Serious AE Related to Study Drug	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study Drug	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
TEAE Leading to Premature Discontinuation of Study	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
All Deaths	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)

AE = adverse event; AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; LEN = lenacapavir (GS-6207); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded according to MedDRA Version 24.1.
TEAE was defined as an AE that began on or after the first dose date of LEN. For participants who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date were considered treatment emergent.
Severity grades were defined by Division of AIDS (DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, corrected Version 2.1, dated July 2017).
Death includes any death that occurred on and after the first dose of LEN. Source: GS-US-200-4625 Cohorts 1 and 2 Week 52 Summary, Table 15.11.2.1.1

· (156주) 코호트 1과 2에서 LEN을 투여받고 AE를 경험한 참여자 비율은 98.6%(71/72명)였음. 22명(30.6%)은 SAE를 경험함. 코호트 1의 1명(2.8%)와 코호트 2의 1명(2.8%)은 주사 부위 결절 AE를 경험했는데, 이는 시험약 조기 중단으로 이어짐. 이러한 ISR은 중대하지 않았고, 1등급이었으며, 약물관련 있었음. 사망은 코호트 2에 모두 3명에서 보고되었음

(156주) GS-US-200-4625: Overall Summary of Adverse Events－All LEN Analysis (Safety Analysis Set)

Number (%) of Participants With any	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	Total (N = 36)		
TEAE	23 (95.8%)	12 (100.0%)	35 (97.2%)	36 (100.0%)	71 (98.6%)
TEAE with Grade 3 or higher	8 (33.3%)	6 (50.0%)	14 (38.9%)	17 (47.2%)	31 (43.1%)
TEAE with Grade 2 or higher	20 (83.3%)	9 (75.0%)	29 (80.6%)	31 (86.1%)	60 (83.3%)
TEAE related to study drug	19 (79.2%)	7 (58.3%)	26 (72.2%)	31 (86.1%)	57 (79.2%)
TEAE related to study drug with Grade 3 or higher	0	0	0	6 (16.7%)	6 (8.3%)
TEAE related to study drug with Grade 2 or higher	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	13 (36.1%)	23 (31.9%)
TE serious AE	7 (29.2%)	4 (33.3%)	11 (30.6%)	11 (30.6%)	22 (30.6%)
TE serious AE related to study drug	0	0	0	0	0
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
TEAE leading to premature discontinuation of study	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	4 (11.1%)	5 (6.9%)
All deaths	0	0	0	3 (8.3%)	3 (4.2%)

AE = adverse event; CSR = clinical study report; DAIDS = Division of AIDS; LEN = lenacapavir (GS-6207);
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.1.
A TEAE is defined as an adverse event began on or after the first dose date of LEN. For participants who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date were considered treatment emergent.
Severity grades were defined by DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, corrected Version 2.1, dated July 2017.
Death includes any death that occurred on or after the first dose date of LEN.
A TEAE leading to premature discontinuation of study drug is a TEAE for which the action of study drug withdrawn was taken. A TEAE leading to premature discontinuation of study is a TEAE for which the action of permanent study discontinuation was taken.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.11.2.1.1

4) TEAE(≥10%)

· (52주) 가장 흔하게 보고된 AE는 주사 부위 부종(38.9%, 72명 중 28명), 주사 부위 통증(37.5%, 72명 중 27명), 주사 부위 홍반(33.3%, 72명 중 24명)이었음

(52주) GS-US-200-4625: Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term for >5% of Participants Overall – All LEN Analysis (Safety Analysis Set)

	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	Total (N = 36)		
Number (%) of Participants With Any TEAEs	22 (91.7%)	12 (100.0%)	34 (94.4%)	35 (97.2%)	69 (95.8%)
Injection site swelling	10 (41.7%)	4 (33.3%)	14 (38.9%)	14 (38.9%)	28 (38.9%)
Injection site pain	11 (45.8%)	3 (25.0%)	14 (38.9%)	13 (36.1%)	27 (37.5%)
Injection site erythema	8 (33.3%)	2 (16.7%)	10 (27.8%)	14 (38.9%)	24 (33.3%)
Injection site nodule	10 (41.7%)	4 (33.3%)	14 (38.9%)	6 (16.7%)	20 (27.8%)
Injection site induration	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	9 (25.0%)	11 (15.3%)
Diarrhoea	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	4 (11.1%)	10 (13.9%)
Nausea	6 (25.0%)	1 (8.3%)	7 (19.4%)	3 (8.3%)	10 (13.9%)
COVID-19	3 (12.5%)	1 (8.3%)	4 (11.1%)	5 (13.9%)	9 (12.5%)
Constipation	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)	9 (12.5%)
Cough	3 (12.5%)	3 (25.0%)	6 (16.7%)	2 (5.6%)	8 (11.1%)
Pyrexia	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	5 (13.9%)	8 (11.1%)
Abdominal distension	5 (20.8%)	0	5 (13.9%)	2 (5.6%)	7 (9.7%)
Back pain	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	4 (11.1%)	7 (9.7%)
Headache	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	5 (13.9%)	7 (9.7%)
Arthralgia	4 (16.7%)	0	4 (11.1%)	2 (5.6%)	6 (8.3%)
Rash	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	4 (11.1%)	6 (8.3%)
Urinary tract infection	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	4 (11.1%)	6 (8.3%)
Dizziness	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)
Fatigue	3 (12.5%)	1 (8.3%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)	5 (6.9%)
Herpes zoster	0	2 (16.7%)	2 (5.6%)	3 (8.3%)	5 (6.9%)
Abdominal pain	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
Injection site pruritus	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
Insomnia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	3 (8.3%)	4 (5.6%)
Oral candidiasis	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (5.6%)
Pneumonia	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (5.6%)
Vomiting	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	3 (8.3%)	4 (5.6%)
Weight increased	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)

AE = adverse event; COVID 19 = coronavirus disease 2019; LEN = lenacapavir (GS-6207); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of participants; PT = preferred term
AEs were coded according to MedDRA Version 24.1.
Treatment-emergent AE was defined as an AE that began on or after the first dose date of LEN. For participants who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date were considered treatment emergent. Multiple AEs were counted only once per participant for the highest severity grade for each PT.
PTs were presented by descending order of the total frequencies.
Source: GS-US-200-4625 Cohorts 1 and 2 Week 52 Summary, Table 15.11.2.1.3

· (156주) 주사 부위 부종(47.2%, 72명 중 34명), 주사 부위 결절 및 주사 부위 통증(38.9%, 72 명 중 28명), 주사 부위 홍반(36.1%, 72 명 중 26명)

(156주) GS-US-200-4625: Treatment-Emergent Adverse Events Reported by Preferred Term for >10% of Participants Overall－All LEN Analysis (Safety Analysis Set)

	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	Total (N = 36)		
Number (%) of participants with any TEAEs	23 (95.8%)	12 (100.0%)	35 (97.2%)	36 (100.0%)	71 (98.6%)

Injection site swelling	10 (41.7%)	5 (41.7%)	15 (41.7%)	19 (52.8%)	34 (47.2%)
Injection site nodule	13 (54.2%)	5 (41.7%)	18 (50.0%)	10 (27.8%)	28 (38.9%)
Injection site pain	11 (45.8%)	4 (33.3%)	15 (41.7%)	13 (36.1%)	28 (38.9%)
Injection site erythema	8 (33.3%)	2 (16.7%)	10 (27.8%)	16 (44.4%)	26 (36.1%)
COVID-19	7 (29.2%)	3 (25.0%)	10 (27.8%)	8 (22.2%)	18 (25.0%)
Diarrhoea	5 (20.8%)	3 (25.0%)	8 (22.2%)	7 (19.4%)	15 (20.8%)
Nausea	7 (29.2%)	2 (16.7%)	9 (25.0%)	5 (13.9%)	14 (19.4%)
Cough	5 (20.8%)	3 (25.0%)	8 (22.2%)	4 (11.1%)	12 (16.7%)
Urinary tract infection	5 (20.8%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)	6 (16.7%)	12 (16.7%)
Injection site induration	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	9 (25.0%)	11 (15.3%)
Constipation	4 (16.7%)	2 (16.7%)	6 (16.7%)	4 (11.1%)	10 (13.9%)
Headache	3 (12.5%)	1 (8.3%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	10 (13.9%)
Pyrexia	2 (8.3%)	2 (16.7%)	4 (11.1%)	6 (16.7%)	10 (13.9%)
Abdominal distension	5 (20.8%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)	2 (5.6%)	8 (11.1%)
Arthralgia	4 (16.7%)	0	4 (11.1%)	4 (11.1%)	8 (11.1%)
Back pain	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	5 (13.9%)	8 (11.1%)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CSR = clinical study report; LEN = lenacapavir (GS-6207); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.1.
A TEAE was defined as an AE that began on or after the first dose date of LEN.
Multiple AEs were counted only once per participant for the highest severity grade for each PT. Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.
Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.11.2.1.3

5) 치료 관련 이상반응

· (52주) 전체적으로 69.4%(50/72명)가 치료 관련-AE를 경험함. 가장 흔하게 보고된 치료 관련-AE는 주사 부위 부종(36.1%, 26명), 주사 부위 발진 및 주사 부위 통증(각각 30.6%, 22명), 주사 부위 결절(25.0%, 18명)이었음.

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Week 52 Analysis (All Subjects))

Table 15.11.2.3.1: Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 LEN (N=24)	Cohort 1 Placebo -> LEN (N=12)	Cohort 1 All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Subjects with Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events	17 (70.8%)	6 (50.0%)	23 (63.9%)	27 (75.0%)	50 (69.4%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Anaemia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	5 (20.8%)	1 (8.3%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)	9 (12.5%)
Nausea	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	0	3 (4.2%)
Diarrhoea	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Vomiting	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Abdominal distension	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Flatulence	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	17 (70.8%)	6 (50.0%)	23 (63.9%)	25 (69.4%)	48 (66.7%)
Injection site swelling	9 (37.5%)	4 (33.3%)	13 (36.1%)	13 (36.1%)	26 (36.1%)
Injection site erythema	7 (29.2%)	2 (16.7%)	9 (25.0%)	13 (36.1%)	22 (30.6%)
Injection site pain	9 (37.5%)	1 (8.3%)	10 (27.8%)	12 (33.3%)	22 (30.6%)
Injection site nodule	9 (37.5%)	4 (33.3%)	13 (36.1%)	5 (13.9%)	18 (25.0%)
Injection site induration	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	9 (25.0%)	11 (15.3%)
Injection site pruritus	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
Injection site extravasation	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Injection site mass	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Pyrexia	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Asthenia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

General disorders and administration site conditions (cont)					
Chills	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Fatigue	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Influenza like illness	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Injection site discomfort	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Injection site haematoma	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Injection site oedema	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Injection site ulcer	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pain	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Immune system disorders	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Immune reconstitution inflammatory syndrome	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Abdominal abscess	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Body tinea	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Ligament sprain	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Investigations	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Weight increased	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Decreased appetite	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Diabetes mellitus	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Myalgia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Nervous system disorders	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	6 (16.7%)	9 (12.5%)
Headache	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Somnolence	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Dizziness	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dysaesthesia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dysgeusia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Memory impairment	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Paraesthesia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Tension headache	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Sleep disorder	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (8.3%)	3 (8.3%)	6 (8.3%)
Rash	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Alopecia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Erythema	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Petechiae	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Prurigo	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Rash macular	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Rash papular	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Skin mass	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 24.1.
Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event began on or after the first dose date of LEN. For subjects who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date will be considered treatment emergent.
Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each SOC and PT.
SOCs were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.

Data Extracted: CRF Data: 14Apr2022 Lab Data: 14Apr2022

· (156주) 전체적으로 79.2%(57/72명)가 치료 관련 AE를 경험했음. 시험약과 관련된 것으로 간주된 가장 흔한 AE는 ISR였음. 전체(72명) 중에 ISR을 제외하고 설사(6.9%, 5명), 구역(5.6%, 4명), 복부 종괴 및 복벽 질량(4.2%, 각각 3명)이었음. 전체(72명) 중 55명(76.4%)은 최소 1건의 시험약 관련 ISR을 가지고 있었으며, 가장 흔한 사례는 주사 부위 부종(47.2%, 34명), 주사 부위 결절(38.9%, 28명), 주사 부위 발진 및 주사 부위 통증(각각 34.7%, 25명)이었음

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Year 3 Interim Analysis)

Table 15.11.2.3.2: Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events by Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

	Cohort 1				
Preferred Term	LEN (N=24)	Placebo -> LEN (N=12)	All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Participants with Any Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events	19 (79.2%)	7 (58.3%)	26 (72.2%)	31 (86.1%)	57 (79.2%)
Injection site swelling	10 (41.7%)	5 (41.7%)	15 (41.7%)	19 (52.8%)	34 (47.2%)
Injection site nodule	13 (54.2%)	5 (41.7%)	18 (50.0%)	10 (27.8%)	28 (38.9%)
Injection site erythema	8 (33.3%)	2 (16.7%)	10 (27.8%)	15 (41.7%)	25 (34.7%)
Injection site pain	11 (45.8%)	2 (16.7%)	13 (36.1%)	12 (33.3%)	25 (34.7%)
Injection site induration	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	9 (25.0%)	11 (15.3%)
Diarrhoea	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	2 (5.6%)	5 (6.9%)
Injection site pruritus	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
Nausea	3 (12.5%)	0	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (5.6%)
Abdominal mass	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	3 (4.2%)
Abdominal wall mass	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
Injection site mass	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	3 (4.2%)
Dizziness	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Fatigue	2 (8.3%)	0	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Headache	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Injection site discharge	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Injection site reaction	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Myalgia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Pyrexia	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Rash	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Somnolence	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Weight increased	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Abdominal abscess	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

6) 3등급 이상 AE

· (52주) 대부분은 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상 AE는 19명(26.4%)에서 보고되었음. 26주차 중간 분석 이후, 6명이 추가됨. 2명 이상에서 보고된 3등급 이상 AE는 주사 부위 발진(6.9%, 5명), 주사 부위 통증 및 주사 부위 부종(각각 4.2%, 3명), 주사 부위 부종 및 폐렴(각각 2.8%, 2명)이었음. 5명(6.9%)은 약물관련성 있는 3등급 이상 AE(주사 부위 발진, 주사 부위 통증 및 주사 부위 부종(각각 2명), 면역 재구성 염증 증후군, 복부 농양 및 발진(각각 1명)을 경험했음. 복부 농양 AE는 참여자가 주사 부위를 긁었기 때문에 이차 감염으로 인해 주사 부위에서 농양이었음

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Week 52 Analysis (All Subjects))

Table 15.11.2.3.4: Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events by Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

	Cohort 1				
Preferred Term	LEN (N=24)	Placebo -> LEN (N=12)	All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Subjects with Any Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Events	0	0	0	5 (13.9%)	5 (6.9%)
Injection site erythema	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Injection site pain	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Injection site swelling	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Abdominal abscess	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Immune reconstitution inflammatory syndrome	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Rash	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 24.1.
Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event began on or after the first dose date of LEN. For subjects who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date will be considered treatment emergent.
Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each PT.
Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.
Severity grades were defined by Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1 July 2017.

Data Extracted: CRF Data: 14Apr2022 Lab Data: 14Apr2022

· (156주) 대부분은 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상 AE는 31명(43.1%)에서 보고됨. 1명 이상에서 보고된 3등급 이상 AE는 주사 부위 발진(8.3%, 6명), 주사 부위 부종 및 폐렴(각각 5.6%, 4명), 주사 부위 통증(4.2%, 3명) 및 봉와직염, 탈수, 저혈압, 주사 부위 부종, 포도구균 폐렴 및 편평세포암종(2.8%, 각각 2명)이었음. 3명은 무르티비르티로 인한 3등급 ISR을 경험했음

코호트 2에서 6명은 약물관련성 있는 3등급 이상 AE을 경험함. 주사 부위 발진 및 주사 부위 부종 (각각 4.2%, 3명), 주사 부위 통증(2.8%, 2명), 복부 농양, 발진 및 면역 재구성 염증 증후군(각각 1.4%, 1명). 복부 농양 AE는 시험자가 주입 부위에 긁는 것과 관련된 환자 자체 접종 때문인 것으로 판단한 주사 부위의 농양이었음

Listing 16.2.7.1: Adverse Events
All LEN Analysis
All Enrolled Analysis Set

System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	TEAE	Onset/Resolution Date	Day	SAE/ Criterion	Sev	Related to Study Drug	Related to Study Proc	Action Taken Blinded/ Oral/ SC GS-6207	Action Taken Other	SAE Outcome
Immune system disorders	Immune reconstitution inflammatory syndrome	IMMUNE RECONSTITUTION SYNDROME	Yes	2021-03-01/ Ongoing	(85)	No	3	Yes	No	NA/NA/DNC	1	

7) 사망

· (52주) 코호트 2의 1명은 시험 제90일에 암으로 사망함. 약물관련성 없었음. 제26주 이후에 보고된 추가 사망은 없었음. 그 이후 약물관련성 없는 1건의 추가 사망이 보고되었으며, 저산소혈증 호흡부전/폐렴으로 제568일에 사망함

· (156주) 코호트 2의 3명에서 보고되었으며, 모두 급성 호흡부전, 암 및 알려지지 않은 사망이었음. 이러한 사례 중 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 사례는 없었음

8) SAE

· (52주) SAE는 10/33명(13.9%)에서 보고됨. 26주차 중간 분석 이후, 6명이 COVID19-(2명), 생식기 단순포진(1명), 폐렴(1명), 폐렴미코플라스마 폐렴, 범혈구감소증, 탈수증, 급성호흡부전(1명), 패혈성 쇼크, 신장애, 쇼크(1명)이 추가됨. 이전에 SAE를 경험한 2명은 항문 편평세포암종, 치유 부전, 항문암(1명) 및 협심증(1명)의 추가 SAE를 경험함. 1명 이상 보고된 SAE는 COVID19-(2.8%, 2명)가 유일함. 이러한 SAE는 모두 약물관련성은 없었음. 암 및 급성호흡부전 SAE는 사망을 초래함

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Week 52 Analysis (All Subjects))

Table 15.11.4.2: Treatment-Emergent Serious Adverse Events by Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

Preferred Term	Cohort 1 LEN (N=24)	Cohort 1 Placebo -> LEN (N=12)	Cohort 1 All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Subjects with Any Treatment-Emergent Serious Adverse Events	3 (12.5%)	3 (25.0%)	6 (16.7%)	4 (11.1%)	10 (13.9%)
COVID-19	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Abdominal pain	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Acute respiratory failure	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Anal cancer	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Anal squamous cell carcinoma	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Angina pectoris	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Clostridium difficile colitis	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Dehydration	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dizziness	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Femoral neck fracture	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Genital herpes simplex	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Impaired healing	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Neoplasm malignant	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pancreatic mass	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Pancytopenia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pneumonia	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Pneumonia mycoplasmal	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Proctalgia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Renal impairment	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Septic shock	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Shock	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 24.1.
Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event began on or after the first dose date of LEN. For subjects who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date will be considered treatment emergent.
Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each PT.
Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.

Data Extracted: CRF Data: 14Apr2022 Lab Data: 14Apr2022

· (156주) 22명(30.6%)가 SAE를 경험했음. 1명 이상 보고된 유일한 SAE는 폐렴(5.6%, 4명), 협심증, COVID-19, 연조직염, 탈수(2.8%, 각각 2명)이었음. SAE 중 시험약 관련은 없었음

GS-US-200-4625: Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term – All LEN Analysis (Safety Analysis Set)					
System Organ Class Preferred Term	Cohort 1			Cohort 2 (N = 36)	Total (N = 72)
	LEN (N = 24)	Placebo → LEN (N = 12)	Total (N = 36)		
Number (%) of participants with any treatment-emergent SAEs	7 (29.2%)	4 (33.3%)	11 (30.6%)	11 (30.6%)	22 (30.6%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pancytopenia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Cardiac disorders	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	3 (4.2%)
Angina pectoris	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Angina unstable	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Cardiac failure congestive	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	2 (5.6%)	4 (5.6%)
Abdominal pain	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Inguinal hernia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pancreatic mass	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)

Proctalgia	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Death	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Impaired healing	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Infections and infestations	4 (16.7%)	4 (33.3%)	8 (22.2%)	6 (16.7%)	14 (19.4%)
Pneumonia	1 (4.2%)	2 (16.7%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)	4 (5.6%)
COVID-19	1 (4.2%)	1 (8.3%)	2 (5.6%)	0	2 (2.8%)
Cellulitis	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Clostridium difficile colitis	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Dengue fever	0	1 (8.3%)	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Escherichia bacteraemia	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Genital herpes simplex	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Influenza	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pneumonia mycoplasmal	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pneumonia staphylococcal	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory syncytial virus infection	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Septic shock	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Urinary tract infection	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Femoral neck fracture	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Investigations	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Ejection fraction decreased	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Dehydration	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
Anal cancer	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Anal squamous cell carcinoma	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Neoplasm malignant	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Prostate cancer recurrent	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Squamous cell carcinoma	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Dizziness	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Acute kidney injury	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Renal impairment	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Urinary retention	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Acute respiratory failure	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Pneumonitis	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Vascular disorders	0	0	0	2 (5.6%)	2 (2.8%)
Hypotension	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Shock	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CSR = clinical study report; LEN = lenacapavir (GS-6207); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

Adverse events were coded according to MedDRA Version 26.1.

A TEAE was defined as an AE that began on or after the first dose date of LEN. For participants who discontinued from oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date were considered treatment emergent.

Multiple AEs were counted only once per participant for each SOC and PT. The SOCs were presented alphabetically, and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.

Source: GS-US-200-4625 Interim Week 156 CSR, Table 15.11.4.1

9) 투여 중단 유도 AE

· (52주) 코호트 1의 1명(1.4%)은 연장 단계 중 1등급 주사 부위 결절 AE를 경험했으며, 이는 52주차 LEN SC 주사를 투여받은 후 시험 조기 중단으로 이어졌음. 이는 약물관련성 있는 것으로 판단함

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Week 52 Analysis (All Subjects))

Table 15.11.5.1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

	Cohort 1				
System Organ Class Preferred Term	LEN (N=24)	Placebo -> LEN (N=12)	All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading To Premature Study Drug Discontinuation	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Injection site nodule	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 24.1.
Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event began on or after the first dose date of LEN. For subjects who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date will be considered treatment emergent.
Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each SOC and PT.
SOCs were presented alphabetically and PTs within SOC were presented by descending order of the total frequencies.

Data Extracted: CRF Data: 14Apr2022 Lab Data: 14Apr2022

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Week 52 Analysis (All Subjects))

Table 15.11.5.4: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study by Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

	Cohort 1				
Preferred Term	LEN (N=24)	Placebo -> LEN (N=12)	All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Subjects with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	2 (5.6%)	3 (4.2%)
Acute respiratory failure	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Injection site nodule	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
Neoplasm malignant	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

Adverse events were coded according to MedDRA Version 24.1.
Treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event began on or after the first dose date of LEN. For subjects who discontinued from the oral LEN, only AEs collected up to 60 days after the last dose date will be considered treatment emergent.
Multiple AEs were counted only once per subject for the highest severity grade for each PT.
Preferred terms were presented by descending order of the total frequencies.

Data Extracted: CRF Data: 14Apr2022 Lab Data: 14Apr2022

· (156주) 코호트 1의 1명(2.8%)과 코호트 2의 1명(2.8%)이 주사 부위 결절 AE를 경험했는데, 이는 시험약 조기 중단으로 이어졌음. 이들 사례 모두 중대하지 않았고, 중증도가 1등급이었으며, 시험약 관련이었음

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Year 3 Interim Analysis)

Table 15.11.5.1: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study Drug by System Organ Class and Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Cohort 1 LEN (N=24)	Cohort 1 Placebo -> LEN (N=12)	Cohort 1 All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading To Premature Study Drug Discontinuation	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
General disorders and administration site conditions	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Injection site nodule	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)

Gilead Sciences, Inc.
Study GS-US-200-4625 (Year 3 Interim Analysis)

Table 15.11.5.4: Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study by Preferred Term
All LEN Analysis
Safety Analysis Set

Preferred Term	Cohort 1 LEN (N=24)	Cohort 1 Placebo -> LEN (N=12)	Cohort 1 All LEN (N=36)	Cohort 2 (N=36)	Total (N=72)
Number (%) of Participants with Any Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Study	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	4 (11.1%)	5 (6.9%)
Injection site nodule	1 (4.2%)	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)	2 (2.8%)
Acute respiratory failure	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Death	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)
Neoplasm malignant	0	0	0	1 (2.8%)	1 (1.4%)

10) 시험약 관련 주사부위반응

· (52주) 47명(65.3%)이 시험약 관련 ISR을 경험함. 3등급 ISR을 경험한 3명(4.2%)을 제외하고 모두 1등급 또는 2등급이었음. 시험약 관련 ISR의 총 기간 중앙값(Q1, Q3)은 8일(4, 59)일이었음. 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 ISR(1회 이상 주사를 투여받은 72명 중 ≥10% 보고) 및 중간 기간(1분기, 3분기)은 다음과 같았음

: 주사 부위 부종(36.1%, 26명), 11일(5, 16)

: 주사 부위 통증(30.6%, 22명), 3일(2, 5)

: 주사 부위 홍반(30.6%, 22명), 5일(3, 8)

: 주사 부위 결절(25.0%, 18명), 253일(111, 365)

: 주사 부위 경화(15.3%, 11명), 112일(43, 220)

- LEN의 1일차 SC 투여 후 42/72명(58.3%)이 ISR을 경험함. 가장 빈번하게 보고된 ISR(전체 참여자의 ≥10% 보고) 및 중간 기간(Q1, Q3)은 다음과 같았음

: 주사 부위 부종(27.8%, 20명), 9일(4, 20)

: 주사 부위 홍반(25.0%, 18명), 6일(3, 9)

: 주사 부위 통증(22.2%, 16명), 3일(1, 6)

: 주사 부위 결절(22.2%, 16명), 227일(72, 529)

: 주사 부위 경화(11.1%, 8명), 113일(29, 224)

- LEN의 26주차 SC 투여 후, 30/70명(42.9%)이 ISR을 경험함. 가장 빈번하게 보고된 ISR(전체 참여자의 ≥10% 보고) 및 중간 기간(Q1, Q3)은 다음과 같았음

: 주사 부위 통증(21.4%, 15명), 4일(3, 8)

: 주사 부위 부종(17.1%, 12명), 8일(5, 14)
: 주사 부위 홍반(14.3%, 10명), 5일(4, 8)
: 주사 부위 결절(11.4%, 8명), 252일(111, 365)
: 주사 부위 경화(10%, 7명), 182일(13, 246)

- LEN의 52주차 SC 투여 후, 26/53명(49.1%)이 ISR을 경험함. 가장 빈번하게 보고된 ISR과 그 중간 기간(Q1, Q3)은 다음과 같았음
: 주사 부위 부종(24.5%, 13명), 14일(8, 33)
: 주사 부위 통증(17.0%, 9명), 3일(1, 4)
: 주사 부위 홍반(17.0%, 9명), 4일(4, 8)
: 주사 부위 결절(13.2%, 7명), 260일(190, 275)
: 주사 부위 경화(3.8%, 2명), 112일(108, 115)

· (156주) 전체적으로 55/72명(76.4%)이 최소 1건의 시험약 관련 ISR 사례를 경험했음. 며칠 후 해소된 3등급 ISR을 경험한 4명(5.6%)을 제외하고 1등급 또는 2등급이었음. 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 ISR(≥10%)은 주사 부위 부종(47.2%, 34명), 주사 부위 결절(38.9%, 28명), 주사 부위 발진 및 주사 부위 통증(34.7%, 각 25명), 주사 부위 경화(15.3%, 11명)이었음.

시험약 관련 ISR의 지속 기간 중앙값(Q1, Q3) 총 기간은 9일(3, 115)일이었음. PT별로 주사 부위 부종 8일(4, 15)일, 주사 부위 홍반 5일(3, 8)일, 주사 부위 통증 3일(2, 5)일이었고, 결절이나 지속 기간을 제외한 해소된 시험약 관련 ISR의 총기간 중앙값(1분기, 3분기, 범위)은 5일(3, 11, 1~368)이었음. 주사 부위 결절과 지속 기간 중간 기간(Q1, Q3)은 288일(155일, 548일)과 190일(67일, 410일)로 더 오래 지속되었음.

- 주사 방문 시 시험약 관련 ISR을 경험한 참여자는
: 제15일에 첫 SC LEN 주사 후: 45/72명(62.5%).
: 제26주에 두 번째 SC LEN 주사 후: 32/70명(45.7%).
: 제52주에 세 번째 SC LEN 주입 후: 35/64명(54.7%).
: 제78주에 네 번째 SC LEN 주사 후: 25/57명(43.9%).
: 제104주에 다섯 번째 SC LEN 주사 후: 22/56명(39.3%).

- 전반적으로, 결절이나 지속 기간을 포함한 시험약 관련 ISR을 보고한 참여자 비율은 후속 SC LEN 주입 시 일반적으로 감소했음. 주사 방문 시 시험약 관련 결절을 경험한 참여자의 수와 비율은 다음과 같았음
: 제15일에 첫 SC LEN 주사 후: 20/72명(27.8%).
: 제26주에 두 번째 SC LEN 주사 후: 11/70명(15.7%).
: 제52주에 세 번째 SC LEN 주입 후: 12/64명(18.8%).
: 제78주에 네 번째 SC LEN 주사 후: 8/57명(14.0%).
: 제104주에 다섯 번째 SC LEN 주사 후: 6/56명(10.7%).

- 시험약 관련 지속기간을 경험한 주사 방문 참여자들의 수와 비율은 다음과 같았음
: 제15일에 첫 SC LEN 주사 후: 8/72명(11.1%).
: 제26주에 두 번째 SC LEN 주사 후: 7/70명(10.0%).
: 제52주에 세 번째 SC LEN 주입 후: 4/64명(6.3%).
: 제78주에 네 번째 SC LEN 주사 후: 3/57명(5.3%).
: 제104주에 다섯 번째 SC LEN 주사 후: 3/56명(5.4%).

11) 과민반응

· (52주) 1명 이상에서 발생한 이상반응은 발진(8.3%, 6명), 알레르기성 비염(2.8%, 2명), 소양성 발진 및 구진성 발진(2.8%, 각각 2명)이었음. 과민증 TEAE는 보고되지 않았음. 약물관련성 있는 AE는 발진 황반과 발진 구진성 발진이었고 2명(1.4%)에게서 각각 1명(2.8%) 보고된 발진이었으며, 모두 해소되었고 LEN 노출 진행 중에 재발하지 않았음. 모든 TEAE는 1명에게서 3등급 발진 AE를 제외하고 1등급 또는 2등급이었음. 단, 건드렸을 때 반구진성 발진이 보고되고, 가슴과 등을 가려두며, 2등급 AE인 발열 및 인플루엔자 유사 질환과 동시에 발생했음. 모든 이벤트는 11일째에 시작되어 지속적인 LEN 노출과 OBR에서 델스트리고(도라비린/라미부딘/테노포비르 디소프록실 푸마르산염[TDF]에서 트루바다(엠트리시타빈/TDF)로 전환한 후 해결되었음. 시험자는 알레르기 반응이 특히 도르바이러스인 OBR로 인해 발생한 것으로 의심했고 이 참여자는 발진이 재발하지 않고 15일에 SC LEN을 투여받기 시작했음. 보고된 TEAE 중 시험약 또는 시험 중단을 초래한 TEAE는 없었음. 26주차 중간 분석 이후, 2명이 발진 AE(1명에서 관련성 없는 1등급 발진 AE[PT "코의 발진"] 및 관련 없는 2등급 발진 AE)이 추가됨.

· (156주) 과민반응을 정의하기 위한 PT는 "과민증"의 상세(narrow) SMQ에서 확인되었음. 어떤 것도 시험약 중단을 초래하지 않았음. GS-US-200-4625의 ALL LEN 분석에서, 1명 초과에서 발생한 AE는 발진 (9.7%, 7명)과 구진성 발진, 소양성 발진 및 알레르기성 비염(2.8%, 각각 2명)이었음. 발진(2.8%, 2명), 반점발진 및 구진성 발진(1.4%, 각각 1명)은 약물관련성 있는 것으로 간주됨. 이러한 AE는 모두 해소되었고 LEN에 대한 지속적인 노출과 함께 재발하지 않았음. 모든 AE는 1명에게서 3등급 발진 AE를 제외하고 1등급 또는 2 등급이었음. 단, 만졌을 때 일반 반구진 피진, 가려움증, 흉부 및 등 가려움을 보고했으며, 2등급 AE인 발열 및 인플루엔자 유사 질환과 동시에 발생했음. 모든 사례는 11일차에 시작되어 LEN에 대한 지속적인 노출과 OBR에서 Delstrigo(doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil Fumarate[TDF])에서 Truvada(emtricabine/TDF)로의 전환 후 해소되었음. 시험자는 알레르기 반응이 OBR, 특히 도라비린으로 인해 발생한 것으로 의심했으며, 참여자가 15일차에 발진 재발 없이 SC LEN을 투여하도록 진행했음

12) 실험실수치 이상

· (52주) 대부분 1개 이상의 실험실 검사 이상을 경험했음(97.2%, 70/72명). 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상은 18명(25.0%)에서 보고되었으며 4등급 5명(6.9%)이었음. 26주(19명, 26.4%)에 비해 52주(23명, 31.9%)에서 3등급 이상 빈도가 유의성 있게 증가하지 않았음. 이러한 실험실 검사 이상은 일시적이었고, 베이스라인으로 회복되었으며, 지속적으로 시험약에 노출되었음에도 차후 방문에서 개선되었거나, 모집단에서 예상되는 기저 상태(예: 당뇨병, 알코올 남용, 바이러스성 간염)가 있는 참여자에서 발생했음

· (156주) 대부분 1건 이상의 실험실 검사 이상을 경험했음(98.6%, 71/72명). 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 3등급은 16명(22.2%), 4등급은 13명(18.1%)이었음. 이러한 실험실 검사 이상은 일시적이었고, 베이스라인으로 회복되었으며, 지속적으로 시험약에 노출되었음에도 차후 방문에서 개선되었거나, 모집단에서 예상되는 기저 상태(예: 당뇨병, 알코올 남용, 바이러스성 간염)가 있는 참여자에서 발생했음

· (간기능) 베이스라인 대비 ALT, AST 또는 총 빌리루빈의 임상적으로 관련된 변화는 없었음. 모든 참여자에서 실험실 검사 이상은 LEN 소견 유지 중에 개선되거나 정상으로 돌아왔음

· (신기능) 베이스라인에서 Cockcroft-Gault 공식(eGFRCG)을 사용하여 계산한 혈청 크레아티닌 및 추정 사구체여과율(eGFR)의 임상적으로 관련된 변화는 없었음

· (활력 징후 및 체중) 수축기 혈압, 확장기 혈압, 맥박, 호흡수 또는 체온에 대한 베이스라인 대비 또는 중간값에서 임상적으로 관련된 변화는 없었음

· (심전도) 임상적으로 유의성 있는 이상 심전도(ECG)는 보고되지 않았음

- (임신 및 수유 중 사용) 임부를 대상으로 실시된 LEN 임상시험은 없었음. 동물 시험에서는 임신, 배자 및 태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 LEN 의 직접적이거나 간접적인 유해한 영향이 나타나지 않았음. LEN 임상시험에서 임신은 보고되지 않았음. LEN 및 호르몬 피임제 간 공식적인 DDI 시험은 수행되지 않았음. 시험관 내 및 생체 내 DDI 책임 평가에 근거할 때, LEN 및 호르몬 피임제 간의 임상적으로 유의한 DDI는 예상되지 않음. LEN 은 수유 중인 쥐의 새끼의 혈장에서 검출되었음. LEN 이 모유에서 분비되는지 여부는 알려지지 않았음.

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

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 비핵심임상시험				
1. [GS-US-200-4334] 치료미경험 PWH에 있어 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하는 2상, 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조군시험 (80주 최종보고서)				
2상	치료미경험 PWH ≥ 18세 무작위 배정: 183명, 안전성 분석군: 182명, SC LEN+(DVY → TAF): 52명 SC LEN+(DVY → BIC): 53명 Oral LEN+DVY: 52명 BVY: 25명 완료된 주요 단계: 154명 SC LEN+(DVY→TAF): 44명 SC LEN+(DVY → BIC): 40명 경구 LEN+DVY: 46명 BVY: 24명 완료된 연장 단계: 105명 SC LEN+(DVY→TAF): 38명 SC LEN+(DVY → BIC): 33명	제2상, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성 대조군, 다기관 시험 치료군 1(경구 - SC LEN): -유도: 1일 및 2일에 LEN 600mg(300mg 정제 2개), × 8일에 300mg(300mg 정제 1개), 15일에 SC LEN 927mg(309mg/mL, 2×1.5mL), 그리고 1일부터 28주간 매일 DVY 200/25mg을 경구 복용 -유지: 28주 및 그 이후 매 6개월마다(26주) SC LEN 927mg(309mg/mL, 2×1.5mL), 그리고 매일 TAF 25mg을 경구 투여 치료군 2(경구 - SC LEN): -유도: 1일 및 2일에 LEN 600mg(300mg × 정제 2개), 8일에 300mg(300mg 정제 1개), 15일에 SC LEN 927mg(309mg/mL, 2×1.5mL), 그리고 1일부터 28 주간 매일 DVY 200/25mg을 경구 복용 -유지: 28주 및 그 이후 매 6개월마다(26주) SC LEN 927mg(309mg/mL, 2×1.5mL), 그리고 매일 BIC 75mg을 경구 투여 치료군 3: 1일차와 2일차에 LEN 600mg(2×300mg 정제)을 경구 투여하고 3일차부터 50mg(1×50mg 정제)을 매일 경구 투여하고 DVY 200/25mg을 매일 경구 투여 치료군 4: BVY 50/200/25mg을 매일 경구 투여 <시험기간> 최소 80주	PK, 유효성, 안전성	<유효성> • (1차) 전체적으로 SC 또는 경구용 LEN을 투여받은 참여자 중 86.6%(136/157명)와 BVY를 투여받은 참여자 중 92.0%(23/25명)가 54주에 HIV-1 RNA가 50copies/mL였음 • 높은 바이러스 억제 비율은 주요 단계(최대 80주까지) 및 연장 단계 종료 시까지 계속 유지되었음. 80주에 SC 또는 경구용 LEN을 투여받은 참여자 중 82.8%(130/157명)와 BVY를 투여받은 참여자 중 92.0%(23/25명)가 HIV-1 RNA <50copies/mL를 보였음 • M=E 분석을 사용하여 80주에 SC 또는 경구용 LEN을 투여받은 참여자 중 98.5%(134/136명)와 BVY를 투여받은 참여자 중 100.0%(24/24명)가 HIV-1 RNA <50copies/mL였음 • CD4 세포 수의 베이스라인 대비 증가는 모든 요법군을 통틀어 주요 단계 종료(최대 80주까지) 및 연장 단계 동안 계속 유지되었음. 80주에 SC 또는 경구용 LEN을 투여받은 참여자의 CD4 세포 수의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 261(212.1)cells/μL였음. • SC LEN 요법군(SC LEN + [DVY → TAF] 및 SC LEN + [DVY → BIC]) 모두, 평균 투여 전 LEN 농도와 90% CI 하한이 경구 브릿징 요법 개시 전 2일부터 28주, 54주, 80주 투여 간격 종료까지 억제 IQ4를 지속적으로 상회하여 유지되었음. 이와 유사하게, 경구 브릿징 요법 후 및 SC LEN 주입 재개 후 평균 LEN 투여 전 농도와 90% CI 하한은 시험 종료 시까지 지속적으로 IQ4를 상회하여 유지되었음 • 경구용 LEN 50mg 1일 1회(경구용 LEN + DVY 요법군)의 경우, 평균 LEN의 임의 시점 단회 농도 및 90% CI 하한은 2일까지 IQ4(15.5ng/mL)에 도달했고 시험 종료 시까지 유지되었음 <안전성> • LEN의 안전성 프로파일은 이전 분석과 일치했으며 LEN은 일반적으로 안전하고 내약성이 확인됨. 시험약 관련 SAE를 경험한 참여자는 없었음 • 106주까지 대다수의 참여자가 LEN과 관련된 ISR을 경험함(67.0%, 69/103명). 3등급 주사 부위 결절 Ae를 경험한 1명을 제외하고, 모든 ISR 사례는 1등급 또는 2등급이었음. 3명은 주사 부위 경화 AE를 경험했고 1명은 주사 부위 발진 AE와 시험약 조기 중단으로 이어진 주사 부위 부종을 경험했음. 전체적으로 주사 부위 결절 및 경화의 중앙값은 주사 부위 발진, 부종 및 통증 기간에 비해 더 길었음

- [GS-US-200-4334] 치료미경험 PWH에 있어 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하는 2상, 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조군시험 (80주 최종보고서)

- (목적)

  : (1차) HIV 환자 대상으로 제54주에 HIV-1 RNA가 <50copies/mL인 참여자 비율로 측정된 레나카파비르(LEN, GS-6207) 포함 요법의 유효성 평가

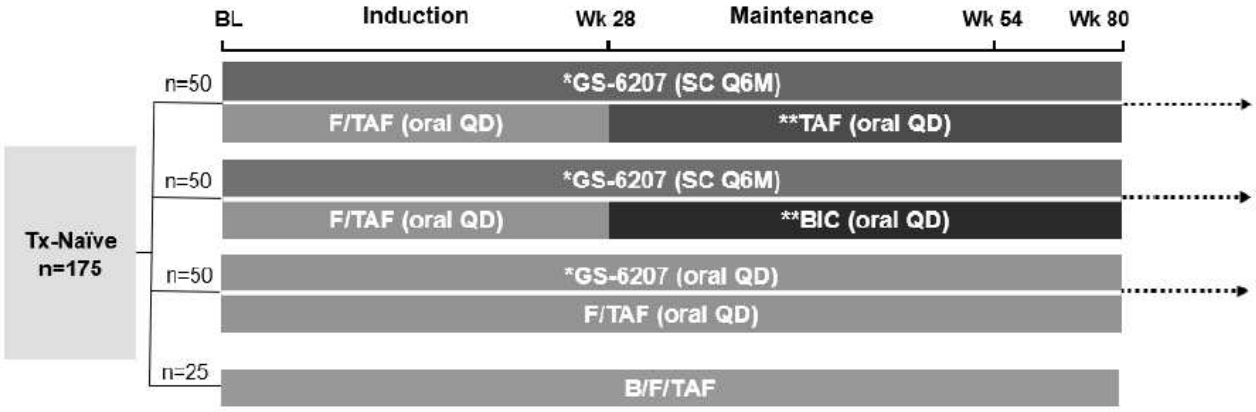
  : (2차) 제28, 38 및 80주에 HIV-1 RNA <50copies/mL인 참여자의 비율로 측정된 PWH의 LEN 포함 요법의 유효성 평가, 베이스라인 대비 log10 HIV-1 RNA 및 CD4 세포 수의 변화 평가, 안전성 및 내약성 평가

  LEN, 빅테그라비르(BIC, B) 및 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 약동학(PK) 평가

- (설계) 치료 미경험 PWH는 아래 4개 요법군 중 1개에 대해 2:2:2:1 비율로 무작위배정되었음. 무작위배정은 스크리닝 시 HIV-1 RNA 수치(≤100,000copies/mL 또는 >100,000copies/mL)에 따라 층화되었음

  : (계획된 참여자 수) 175명(요법군 SC LEN + [DVY → TAF], SC LEN + [DVY → BIC], 경구용 LEN + DVY 및 BVY에서 각각 50명, 50명, 50명, 25명)

Figure 1. GS-US-200-4334: Study Schema



*Treatment Groups 1, 2 and 3 will have oral PK loading doses
**Participants in Treatment Groups 1 and 2 will need to have HIV-1 RNA results < 50 copies/mL at Weeks 16 and 22 to initiate treatment with a two-agent regimen at Week 28; those with values ≥ 50 copies/mL will discontinue the study at Week 28.

BIC, B = bictgravir; B/F/TAF = bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Biktarvy®); BL = baseline; F = emtricitabine; F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Descovy®); GS-6207 = lenacapavir, LEN; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; PK = pharmacokinetic(s); Q6M = every 6 months; QD = once daily; SC = subcutaneous; TAF = tenofovir alafenamide; Tx-naïve = treatment naive; Wk = week

- (선정제외기준) 스크리닝 시 ≥18세, 스크리닝 시 혈장 HIV-1 RNA ≥200copies/mL, 스크리닝 시 ≥200 cells/μL의 CD4 세포 수, 항레트로바이러스(ARV) 치료 경험이 없으며 스크리닝 1개월 이내에 ARV를 사용하지 않은 경우, 스크리닝 전 >1개월 동안 사전 노출 예방(모든 기간), 노출 후 예방(모든 기간) 또는 HIV-1 치료(총 <10일 치료) 사용은 허용되었음

- (치료기간) 최소 80주 동안 치료를 받았음. 요법군 4의 참여자는 80주에 시험을 완료함. 요법군 1과 2를 대상으로 80주 이후 시험을 계속할 의사가 있었던 참여자는 80주부터 6개월마다(26주) SC LEN 927mg을 계속 투여받았고, 요법군 3 참여자는 액세스 프로그램을 통해 제품이 참여자에게 이용 가능할 수 있을 때까지 또는 Gilead Sciences가 해당 국가에서 시험 중단을 선택할 때까지 80주부터 경구용 LEN 50mg(매일)을 계속 투여받았음. 요법군 1, 2, 3 참여자는 해당하는 경우 TAF, 엠트리시타빈(FTC, F)/TAF(F/TAF, Descovy®[DVY]) 또는 BIC도 투여받았음

Table 1. GS-US-200-4334: Summary of Study Treatments

Treatment Group	Time Period	Study Treatments
1	Induction (Day 1 through Week 27)	• Oral LEN 600 mg (2 × 300-mg tablet) on Days 1 and 2; 300 mg (1 × 300-mg tablet) on Day 8 • Oral daily DVY (F/TAF 200/25 mg) from Day 1 onwards for a total of 28 weeks[a] • SC LEN 927 mg (309 mg/mL; 2 × 1.5 mL) on Day 15
	Maintenance (Week 28 through Week 80)	• SC LEN 927 mg (309 mg/mL; 2 × 1.5 mL) at Week 28 and every 6 months (26 weeks) thereafter • Oral daily TAF (25 mg)
2	Induction (Day 1 through Week 27)	• Oral LEN 600 mg (2 × 300-mg tablet) on Days 1 and 2; 300 mg (1 × 300-mg tablet) on Day 8 • Oral daily DVY (F/TAF 200/25 mg) from Day 1 onwards for a total of 28 weeks[b] • SC LEN 927 mg (309 mg/m; 2 × 1.5 mL) on Day 15
	Maintenance (Week 28 through Week 80)	• SC LEN 927 mg (309 mg/mL; 2 × 1.5 mL) at Week 28 and every 6 months (26 weeks) thereafter • Oral daily BIC (75 mg)
3	Day 1 through Week 80	• Oral LEN 600 mg (2 × 300-mg tablet) on Days 1 and 2; 50 mg (1 × 50-mg tablet) daily from Day 3 onwards • Oral daily DVY (F/TAF 200/25 mg)
4	Day 1 through Week 80	• Oral daily BVY (B/F/TAF 50/200/25 mg)

BIC, B = bictegravir; BVY = bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF, coformulated; Biktarvy®); DVY = emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF, coformulated; Descovy®); F = emtricitabine; HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; LEN = lenacapavir (GS-6207); RNA = ribonucleic acid; SC = subcutaneous; TAF = tenofovir alafenamide

a Treatment Group 1 participants with < 50 copies/mL of HIV-1 RNA at Week 16 and Week 22 stopped DVY at Week 28 and initiated oral daily TAF.

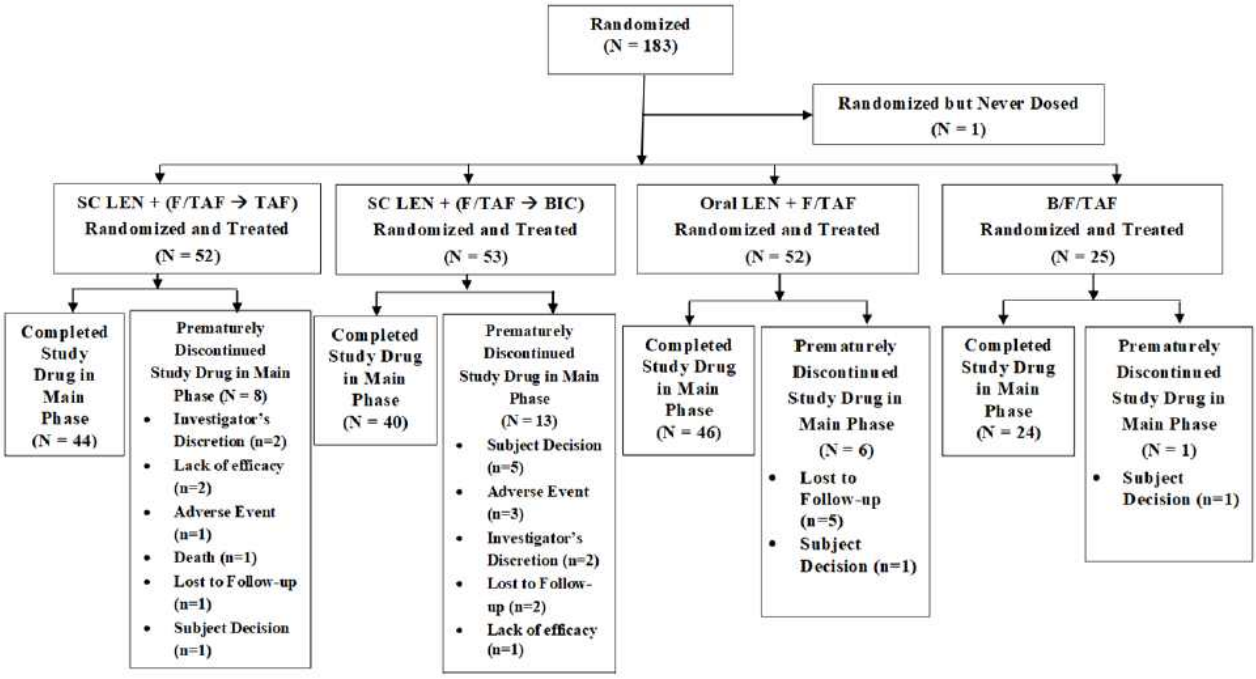
b Treatment Group 2 participants with < 50 copies/mL of HIV-1 RNA at Week 16 and Week 22 stopped DVY at Week 28 and initiated oral daily BIC.

All study drugs were administered without regard to food.

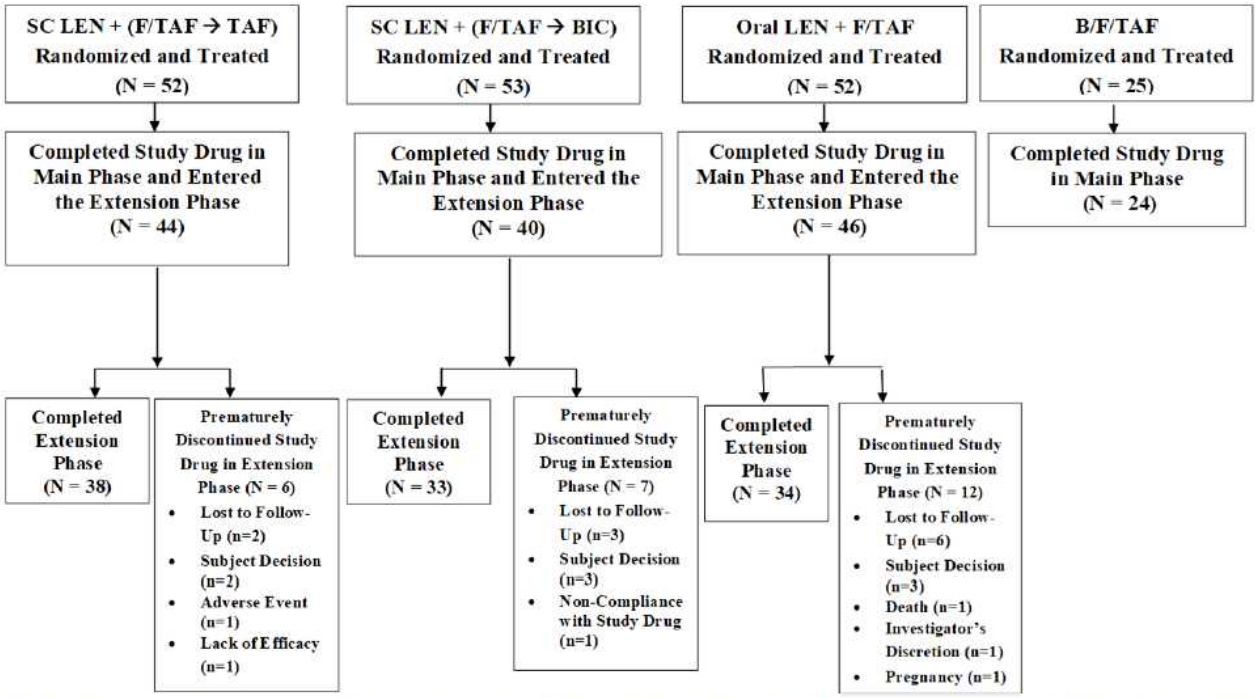
- (경구 브릿징) 요법군 1과 2의 참여자는 LEN 임상 보류로 인해 LEN SC 주사를 투여할 수 없을 때 매주 경구 브릿징 요법이 필요했음. 이 보류는 2021년 12월 20일에 미국 FDA에 의해 요청되었으며 2022년 5월 16일에 해제되었음. 마지막 SC 주사 후 26~28주가 경과하였고 임상적으로 LEN을 지속하기에 적절한 경우, 경구용 LEN 300mg(정제 1개)을 주 1회 경구 브릿징 요법 방문에서 시작하여 같은 요일에 매주 투여를 계속했음. 마지막 SC 주사 후 28주가 넘는 기간이 지났고 임상적으로 LEN을 지속하기에 적절한 경우, 경구 도입은 경구 브릿징 요법 방문에서 재개되었으며 참여자는 같은 주 당일에 SC LEN을 다시 시작할 때까지 매주 경구 투여를 계속했음.

Figure 2. GS-US-200-4334: Disposition of Participants (All Randomized Analysis Set)

Main Phase



Extension Phase



BIC, B = bictegravir; B/F/TAF = bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Biktarvy®, BVY); F/TAF = emtricitabine/tenofovir alafenamide (coformulated; Descovy®, DVY); LEN = lenacapavir (GS-6207); N = number of participants; SC = subcutaneous; TAF = tenofovir alafenamide
Main Phase data were defined as the data collected on/before the Week 80 visit. Extension Phase data were defined as the data collected after the Week 80 visit.
Source: Figure 15.8.1

Study	Analysis	Cut Off Date for Analysis	Database Finalization Date	Report
GS-US-200-4334	Interim Week 28	26 Mar 2021	14 Apr 2021	Interim week 28 Clinical Study Report 12 May 2021
	Interim Week 54	30 Sep 2021	27 Oct 2021	Interim week 54 Clinical Study Report 24 Jan 2022
	Interim Week 80	04 Apr 2022[a]	16 Nov 2022[a]	Final Clinical Study Report 06 Jun 2024
	Final Analysis	N/A	19 Sep 2023	

- (인구학적 특성) 베이스라인 특성은 요법군 전체에서 유사했음. 대부분 남성(93.4%), 시스젠더(92.9%) 및 동성애자(69.2%)였음. 연령 중앙값은 29세(범위: 19~72)였음. 인종은 히스패닉계 또는 라틴계 대 비히스패닉계 또는 비라틴계 간에 민족성이 있었고(각각 45.1%대 54.9%) 흑인 대 비흑인 간에 균형을 이루었음(각각 52.2% 대 47.8%). 전반적으로, 베이스라인 HBV RNA 수치 중앙값(Q1, Q3)은 4.37(3.86, 4.74) log10 copies/mL, 베이스라인 CD4 세포 수 중앙값(Q1, Q3)은 437(332, 599) cells/μL였음. 182명 중 대부분은 HIV-1 RNA가 ≤100,000copies/mL (85.2%, 155명)였으며 CD4 세포 수 범위는 ≥350~<500 cells/μL(31.9%, 58명) 또는 ≥500 cells/μL(37.4%, 68명)였음
- (유효성) 54주 일차 분석에서는 미국 FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용하여 54주에 HIV-1 RNA가 <50copies/mL인 FAS 참여자 비율이 각 요법군에서 유사하였으며 LEN 포함 요법군과 BVY 요법군 간에 유의미한 차이는 없었음. 바이러스 억제는 80주(모든 요법군)까지 계속 유지되었으며 LEN 포함 요법군 및 BVY 요법군 간에 유의한 차이가 없었음. log10 HIV-1 RNA 및 CD4 세포 수의 베이스라인 대비 변화 또한 모든 요법군을 통틀어 주요 단계 및 연장 단계 종료 시까지 계속 유지되었음. HIV-1 RNA가 <50copies/mL인 참여자 백분율(누락=제외[M=E] 분석을 사용하여 평가)은 주요 단계 및 연장 단계 종료 시까지 모든 요법군 참여자에서 계속 유지되었음

GS-US-200-4334: Virology Outcome at Week 80 (HIV-1 RNA Cutoff at 50 copies/mL, Snapshot Algorithm) (Full Analysis Set)						
	SC LEN + (DVY → TAF) (N = 52)	SC LEN + (DVY → BIC) (N = 53)	Oral LEN +DVY (N = 52)	BVY (N = 25)	SC LEN Total (N = 105)	LEN Total (N = 157)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	45 (86.5%)	40 (75.5%)	45 (86.5%)	23 (92.0%)	85 (81.0%)	130 (82.8%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	3 (5.8%)	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	5 (4.8%)	6 (3.8%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL in Week 80 window	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)	1 (4.0%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)
Discontinued study drug due to lack of efficacy	2 (3.8%)	1 (1.9%)	0	0	3 (2.9%)	3 (1.9%)
Discontinued study drug due to other reasonsa and last available HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.6%)
No virologic data in Week 80 window	4 (7.7%)	11 (20.8%)	6 (11.5%)	1 (4.0%)	15 (14.3%)	21 (13.4%)
Discontinued study drug due to AE/death	1 (1.9%)	3 (5.7%)	0	0	4 (3.8%)	4 (2.5%)
Discontinued study drug due to other reasonsa and last available HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2 (3.8%)	8 (15.1%)	6 (11.5%)	1 (4.0%)	10 (9.5%)	16 (10.2%)
Missing data during window but on study drug	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.6%)
LEN vs BVY						
P value	0.3686	0.0887	0.4949	-	0.1662	0.2314
Diff in percentage (95% CI)	−7.1% (−23.2% to 9.0%)	−16.5% (−34.0% to 1.0%)	-5.4% (-21.5% to 10.7%)	-	-11.6% (-26.5% to 3.4%)	-9.4% (-23.6% to 4.8%)

AE = adverse event; BIC, B = bictegravir (GS-9883); BVY = bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF; coformulated; Biktarvy®); CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CSR = clinical study report; Diff = difference; DVY = emtricitabine/tenofovir

alafenamide (F/TAF; coformulated; Descovy®); HIV-1 = human immunodeficiency virus type 1; LEN = lenacapavir (GS-6207); MH = Mantel-Haenszel; N = number of participants; RNA = ribonucleic acid; SC = subcutaneous;
TAF = tenofovir alafenamide (Vemlidy®)
The Week 80 window is between Days 505 and 595 (inclusive).
a Other reasons include participants who discontinued study drug due to investigator's discretion, participant decision, lost to follow-up, noncompliance with study drug, protocol violation, pregnancy, and study terminated by sponsor.
The difference in percentage of participants with HIV-1 RNA < 50 copies/mL between each of the LEN-containing treatment groups and the BVY group, and its 95% CI were
calculated based on the MH proportions adjusted by baseline HIV-1 RNA stratum (≤ 100,000 vs > 100,000 copies/mL).
P-value was from the CMH tests stratified by baseline HIV-1 RNA stratum (≤ 100,000 vs > 100,000 copies/mL).
Source: GS-US-200-4334 Final CSR, Table 15.8.6

- (안전성) LEN 전체 요법군과 BVY 요법군에서 노출 중앙값(Q1, Q3)은 각각 152.4주(128.9, 166.1) 및 80.6주(80.3, 84.3)였음. 전체적으로 LEN 전체 요법군 중 92.4%(145/157명)와 BVY 요법군 중 84.0%(21/25명)가 AE를 경험했음. 가장 일반적으로 보고된 AE는 다음과 같았음
  : ISR을 제외한 전체 LEN(157명): COVID-19(19.1%, 30명), 인플루엔자(18.5%, 29명) 및 두통(17.2%, 27명)
  : SC LEN 전체(105명), ISR만 해당: 주사 부위 홍반(41.0%, 43명), 주사 부위 부종(33.3%, 35명), 주사 부위 통증(27.6%, 29명)
  : 경구용 LEN+DVY(52명): COVID-19 및 인플루엔자(각각 21.2%, 11명) 및 두통(17.3%, 9명)
  : BVY(25명): COVID-19, 관절통 및 매독(각각 16.0%, 4명)
- 전체적으로 LEN 전체 요법군 중 52.2%(82/157명)와 BVY 요법군 중 16.0%(4/25명)가 요법 관련 AE를 경험했음. 가장 흔한 시험약 관련 AE는 다음과 같았음
  : ISR을 제외한 전체 LEN(157명): 오심(5.1%, 8명), 설사(3.2%, 5명) 및 두통(2.5%, 4명)
  : SC LEN 전체(105명), ISR만 해당: 주사 부위 홍반(41.0%, 43명), 주사 부위 부종(33.3%, 35명), 주사 부위 통증(27.6%, 29명)
  : 경구용 LEN + DVY(52명): 오심 및 설사(각각 3.8%, 2명), 피로, 두통, 소화 불량, 위창자내공기참, 구토, 체중 증가, 과량 투여, 인플루엔자, 안면홍조(각각 1.9%, 1명)
  : BVY(25명): 소화 불량, 타액분비과다, 불면증, 체중 증가(각각 4.0%, 1명)
- 전체적으로 SC LEN을 투여받은 참여자 중 67.0%(69/103명)가 시험약 관련 ISR을 경험했음. 3등급 주사 부위 결절을 경험한 1명을 제외한 모든 사례는 1등급 또는 2등급이었음. 시험 기간 전반에 걸쳐 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 ISR(SC LEN 전체 요법군에서 ≥20%)은 다음과 같았음
  : 주사 부위 홍반(41.7%, 43명), 주사 부위 부종(34.0%, 35명), 주사 부위 통증(28.2%, 29명), 주사 부위 결절(22.3%, 23명), 주사 부위 경화(21.4%, 22명)
- 모든 시험약 관련 ISR(결절 및 경화 포함)의 지속 기간 중앙값(Q1, Q3)은 8일(3, 31)이었음. PT별 선택된 시험약 관련 ISR의 지속 기간 중앙값은 주사 부위 부종 10일(5, 15), 주사 부위 홍반 5일(2, 9), 주사 부위 통증 2일(1, 6), 주사 부위 결절과 경화는 각각 219일(84, 372) 및 192일(143, 400)로 더 오래 지속되었음.
  : 시험약 관련 주사 부위 결절 및 경화를 보고한 참여자 중, 14/15명은 각각 시험약 관련 주사 부위 결절 및 26주 이상 지속된 경화를 보고했음. 주사 방문 시 시험약 관련 ISR이 있는 참여자 백분율은 15일에 첫 SC LEN 주사 후 42.7%(44명), 28주에 2차 SC LEN 주사 후 51.6%(49명), 54주에 3차 SC LEN 주사 후 45.6%(41명), 80주에 4차 SC LEN 주사 후 32.1%(27명), 106주에 5차 SC LEN 주사 후 29.6%(24명), 전반적으로, 결절 및 경화를 포함한 시험약 관련 ISR을 보고한 참여자의 백분율은 후속 SC LEN 주사와 함께 일반적으로 감소했음
  : 주사 방문 시 시험약 관련 결절을 경험한 참여자의 백분율은 15일에 첫 SC LEN 주사 후 13(12.6%), 28주에 2차 SC LEN 주사 후 9(9.5%), 54주에 3차 SC LEN 주사 후 14(15.6%), 80주에 4차 SC LEN 주사 후 6(7.1%), 106주에 5차 SC LEN 주사 후 5(6.2%)
  : 시험약 관련 경화를 경험한 참여자들의 주사 방문별 백분율은 15일에 첫 SC LEN 주사 후 10(9.7%), 28주에 2

차 SC LEN 주사 후 6(6.3%), 54주에 3차 SC LEN 주사 후 6(6.7%), 80주에 4차 SC LEN 주사 후 3(3.6%), 106주에 5차 SC LEN 주사 후 4(4.9%),

: 첫 번째 SC LEN 주사 후 주사 부위 결절과 주사 부위 경화의 지속 기간 중앙값(Q1, Q3)은 각각 277일(136, 366)과 220일(202, 429)이었음

- 시험 기간 동안 2건의 사망이 보고되었음(SC LEN + [DVY → TAF]: 비소세포폐암 1명, 경구용 LEN + DVY: 알 수 없는 원인, 1명). 약물관련성은 없었음
- SAE는 전체 LEN 요법군 참여자의 9.6%(15/157명)에서 보고되었으며, BVY 요법군에서는 보고되지 않았음. 어느 요법군에서도 >1명에서 보고된 SAE는 없었으며 모두 약물관련성 없었음
- 시험약의 조기 중단을 초래한 이상사례는 SC LEN 전체 요법군 5명(4.8%)에서 발생했음(주사 부위 경화 3명, 주사 부위 발진 및 주사 부위 부종 1명, 바이러스 부하 증가 1명). 모두 중대하지 않았으며 1등급 또는 2등급이었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 핵심임상시험인 Study GS-US-200-4625 관련한 통합분석은 미실시
- LEN에 대한 2건의 1상 시험(GS-US-200-4538 및 GS-US-200-5709)의 안전성 분석을 실시함

Table 1. Overview of Additional Data Supporting the Safety of LEN (Pooled Studies GS-US-200-4538 and GS-US-200-5709)

Treatment	Study	Cohort (Dosing)	Number of Participants	Total Number of Participants
LEN	GS-US-200-4538	Cohort 6 (927 mg, 309 mg/mL LEN injection 3 × 1.0 mL)	8	55
		Cohort 7 (927 mg, 309 mg/mL LEN injection 2 × 1.5 mL)	8	
		Cohort 10 (927 mg, 155 mg/mL LEN injection 3 × 2 mL)	8	
	GS-US-200-5709	Cohort 1 (Oral 600, 600, 300 mg on Days 1, 2, and 8 + 927 mg, 309 mg/mL LEN injection 2 × 1.5 mL on Day 15)	31	
Placebo	GS-US-200-4538	2 placebo participants each from 10 dosed cohorts	20	20

LEN = lenacapavir

Table 9. GS-US-200-4538 and GS-US-200-5709: Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set)

Number (%) of Participants With Any	LEN (N = 55)	Placebo (N = 20)
TEAE	51 (92.7%)	17 (85.0%)
TEAE With Grade 3 or Higher	1 (1.8%)	1 (5.0%)
TEAE With Grade 2 or Higher	8 (14.5%)	2 (10.0%)
TEAE Related to Study Drug	46 (83.6%)	14 (70.0%)
TEAE Related to Study Drug With Grade 3 or Higher	0	0
TEAE Related to Study Drug With Grade 2 or Higher	3 (5.5%)	0
TE Serious AE	1 (1.8%)	1 (5.0%)
TE Serious AE Related to Study Drug	0	0
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	1 (1.8%)	0
TEAE Leading to Discontinuation of Study	1 (1.8%)	0
Death	0	0

AE = adverse event; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events were coded according to MedDRA Version 23.1.
TEAEs began on or after the study drug start date, or led to premature study drug discontinuation.
Severity grades were defined by Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (corrected Version 2.1, July 2017).
Death includes any death that occurred during the study.
Source: LEN ISS, Table 4

Table 13. GS-US-200-4538 and GS-US-200-5709: Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term for > 5% of Participants in Either Treatment Group (Safety Analysis Set)

	LEN (N = 55)	Placebo (N = 20)
Number (%) of Participants With Any Treatment-Emergent Adverse Event	51 (92.7%)	17 (85.0%)
Number (%) of Participants With Any Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Term		
Injection site induration	40 (72.7%)	6 (30.0%)
Injection site pain	31 (56.4%)	5 (25.0%)
Injection site erythema	26 (47.3%)	0
Headache	11 (20.0%)	5 (25.0%)
Injection site bruising	7 (12.7%)	8 (40.0%)
Injection site swelling	13 (23.6%)	2 (10.0%)
Injection site nodule	10 (18.2%)	0
Upper respiratory tract infection	3 (5.5%)	3 (15.0%)
SARS-CoV-2 test positive	5 (9.1%)	0
Hypersensitivity	3 (5.5%)	1 (5.0%)
Oropharyngeal pain	3 (5.5%)	1 (5.0%)
Back pain	3 (5.5%)	0
Injection site pruritus	3 (5.5%)	0

AEs = adverse events; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; PT = preferred term
AEs were coded according to MedDRA Version 23.1.
Treatment-emergent AEs began on or after the study drug start date, or led to premature study drug discontinuation.
Multiple AEs were counted only once per participant for each PT.
PTs were presented by descending order of total frequencies.
Source: LEN ISS, Table 5.2

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 2024년 8월 16일 현재 약 11,605명이 LEN과 관련된 임상시험에 등록했으며, 이 중 약 7613명이 SC 또는 경구용 LEN을 투여받았음. LEN에 대한 시판 후 누적 환자 노출은 1781환자-년 또는 7124 주사(판매된 바이알 기준)로 추정됨. 시판된 LEN에 대한 환자 노출은 판매 데이터를 통해 추정함
- 길리어드 글로벌 안전성 데이터베이스를 검색한 결과 2024년 7월 18일까지 누적된 LEN의 시판 후 주사 부위 괴사 또는 궤양 사례가 5건 확인되었음. 5건 중 주사 부위 궤양 1건은 유효하지 않았음. 환자는 피부과 전문의를 만나지 않았고 주사 기술에 대한 정보도 제공받지 못했음. 4건의 유효한 사례 각각에서 LEN의 부적절한 (피내) 투여로 인해 주사 부위 괴사(n=4) 또는 궤양(n=1)이 발생했음. 시판 후 주사 부위 무균 농양이 발생한 사례는 없었음
- 미국에서 동일한 의료 전문가(HCP)에 의해 3건의 주사 부위 괴사 사례가 보고되었음. 3명 모두 주사 부위 홍반이 발생한 후 주사 부위에 물집이 생기고 괴사가 발생했고, 1명은 양쪽에 괴사를 경험하여 LEN을 중단했고, 나머지 2명은 한쪽만 괴사를 경험했지만 LEN을 계속 사용했는지는 알려지지 않았음. 보고한 HCP는 앞서 언급한 주사 부위 반응과 관련하여 주사가 부적절하게 투여되었다는 사실을 알게 되었음. 주사자는 SC가 아닌 낮은 각도로 피내 주사로 투여함.
- 4번째 사례에서는 주사 부위에 수포가 생겨 피부 괴사로 발전한 환자가 있었으며, 보고한 의사는 간호사가 피내 경로를 통해 주사를 투여한 것으로 의심했음. 오른쪽 주사 부위에 괴사성 궤양이 발생하여 봉와직염으로 진행되었으나 해결되었음. HIV 바이러스 부하는 검출되지 않았음. LEN은 중단되었고 증상은 개선되었음
- 전반적으로 이러한 결과는 임상적으로 적절한 주사 기법을 사용하여 승인된 제품 정보에 따라 LEN을 SC로 투여하는 것이 중요하므로 적절한 주사 기법 사용을 장려하기 위해 허가사항이 업데이트되었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '기존 항레트로바이러스요법 실패로 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없는 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 다른 항레트로바이러스제와 병용요법'임
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 GS-US-200-4625으로 다제내성이 있는, 치료 경험이 많은 PWH에 대해 최적화된 배경 요법과 조합했을 때 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위배정, 위약대조 시험임
- HTE PWH 참여자에서 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 HIV-1 RNA가 베이스라인 대비 ≥ 0.5 log10 copies/mL 감소한 코호트 1 참가자의 비율인 1차 유효성 평가변수에서 레나카파비르는 위약에 대한 우월성의 1차 평가변수를 만족함.
- 2차 평가변수인 26주차 및 52주차 방문 시 혈장 HIV-1 RNA가 50 copies/mL 미만 및 200 copies/mL 미만인 코호트 1 참가자의 비율을 봤을 때 레나카파비르가 HTE PWH 에서 OBR에 추가되었을 때 바이러스 양이 빠르고 임상적으로 유의미한 감소를 나타냄. 또한 베이스라인 대비 제26주까지 CD4 세포 수가 임상적으로 유의미하게 증가했음. 최적화된 배경요법(OBR)과 함께 레나카파비르를 병용했을 때, 제26주에 바이러스 억제 비율이 높게 나타났음.
- 제156주까지 바이러스 억제 비율이 높게 유지되었으며, 베이스라인 대비 CD4 세포 수치가 증가했음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 건강한 참여자에서 HTE PWH의 MDR에 대한 2/3상 시험(시험 GS-US-200-4625), 치료 미경험 PWH에 대한 2상 시험(시험 GS-US-200-4334), 그리고 LEN에 대한 2건의 1상 시험(GS-US-200-4538 및 GS-US-200-5709)의 통합 안전

성 분석을 실시함

- 통합 중간분석(최대 28주) 동안 LEN 치료는 대개 안전하고 내약성이 우수했음. 시험약 관련 SAE는 없었으며, 치료 경험이 없는 참여자 2명만이 시험약 관련 AE(주사 부위 경화, 모두 1등급)로 인해 시험약을 조기 중단했음. 가장 흔한 약물 관련 AE는 ISR였으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상의 실험실 검사 이상 발생률은 낮았고 대부분 일시적이었음
- 중간 분석의 데이터와 일관되게, 156주까지 LEN을 사용한 장기간 치료는 전반적으로 계속해서 안전하고 내약성이 우수했음. 약물 관련 SAE는 없었음. 가장 흔하게 발생한 약물 관련 AE는 ISR였으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 주사 부위 결절 및 경화는 시간 경과에 따라 계속 해소되며, 첫 번째 주사 이후부터 제156주까지 대부분의 결절 및 모든 경화가 해소되었음.
- 전반적으로 신청품목은 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 6개월에 한 번 투여되는 SC LEN과 OBR의 병용투여는 HTE PWH에 적합한 치료를 형성하며, 제한된 치료 옵션과 충족되지 않은 요구가 높은 이 모집단에서 LEN 치료에 유리한 유익성-위험성 프로파일을 뒷받침함
- (유익성) 레나카파비르는 실패한 치료요법에 추가했을 때 HTE PWH의 바이러스 부하를 임상적으로 유의미하게 빠르게 감소시켰음. GS-US-200-4625 임상시험에서 LEN을 투여한 결과, 14일간의 기능적 단독요법 기간이 끝났을 때 위약을 투여한 피험자의 16.7%(12명 중 2명)에 비해 87.5%(24명 중 21명)의 피험자에서 HIV-1 RNA가 0.5 log10 copies/mL 이상 감소했음(비례 차이: 70.8%; 95% CI: 34.9% ~ 90.0%; P <0.0001). 베이스라인 HIV-1 바이러스 부하가 높은 피험자와 베이스라인 CD4 세포 수가 낮은 피험자 모두에서 높은 효능이 입증되었음. 이 연구는 여러 약물 및 여러 약물 계열에 대한 약제 내성이 있고 실행 가능한 억제 요법을 구성할 수 없는 PWH에서 효능을 입증하기 위한 연구 설계에 대한 FDA의 지침에 따라 LEN은 HIV-1 RNA를 0.5 log10 copies/mL 이상 감소시킴으로써 임상적으로 유의미한 단기 항바이러스 활성을 입증했음. 시험의 1차 평가변수를 충족했을 뿐만 아니라, 기능적 단독요법 기간 동안 LEN을 투여받은 참여자에서 HIV-1 RNA의 평균(SD) 변화는 제15일에 −1.93 (0.893) log10 copies/mL였으며, 위약에서는 −0.29(0.614) log10 copies/mL였음(LSM 차이: −2.17; 95% CI: −2.74, −1.59; P<0.0001). LEN 기능적 단독요법(−1.93 log10 copies/mL)에서 입증된 2주 기간 동안 HIV-1 RNA의 유의미한 감소는 시험 GS-US-200-4625(−2.45 log10 copies/mL)에서 26주차까지 유지된 것과 같이 최소 16주에서 24주 동안 치료를 유지할 경우 질병 진행 및 사망 위험 감소와 관련이 있었으며, 이러한 데이터는 MDR과 낮은 베이스라인 CD4 세포 수를 가진 HTE PWH에서 LEN의 강력한 항바이러스 활성을 입증함. LEN과 OBR을 병용투여 한 결과, 26주차에 HTE PWH에서 지속적인 바이러스 부하 감소와 높은 바이러스 억제율을 보였음. 시험 GS-US-200-4625에서 HIV-1 RNA가 단기간에 빠르게 감소한 후, LEN+OBR을 사용한 치료에서 바이러스 부하 감소가 증가하였으며 26주까지 지속되었음. 전체 LEN 분석에서 평균(SD) 베이스라인 HIV-1 RNA 값은 4.11(1.031) log10 copies/mL였고, 제 26주에 HIV-1 RNA의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 −2.45(1.162) log10 copies/mL였음. HTE 참여자에서 26주차에 LEN과 OBR을 병용했을 때 바이러스 억제율이 높게 나타났음. 코호트 1에서 FDA 스냅샷 알고리즘을 사용하여 26주차에 참여자 중 80.6%(36명 중 29명)가 HIV-1 RNA <50 copies/mL를 보였음. HIV-1 RNA 임계값을 200 copies/mL 미만으로 사용한 경우, 코호트 1의 88.9%(36명 중 32명)의 참여자에서 26주차에 HIV-1 RNA<200 copies/mL이었음. 26주차 스냅샷 분석에서 HIV-1 RNA ≥200 copies/mL를 보인 참여자도 LEN+OBR의 시험 요법을 시작한 후 임상적으로 유의미한 항바이러스 반응을 입증하고 유지했음. OBR과 함께 LEN을 투여한 후 26주 동안 CD4 세포 수의 임상적으로 유의미한 증가가 관찰되었음. LEN은 기존 내성 또는 다른 약물 계열에 대한 교차 내성 없는 새로운 작용기전을 가짐. HTE PWH에서 LEN에 대한 내성이 나타나는 바이러스학적 돌파는 드물게 발생했음. LEN의 경구 투여는 치료 농도에 빠르게 도달하며, SC LEN은 6개월

동안 예측가능한 치료 목표 농도를 유지함.

- LEN과 OBR을 병용했을 때 HTE PWH에서 제52주에 지속적인 바이러스 부하 감소 및 높은 바이러스 억제 비율이 나타났음. LEN과 OBR을 병용투여한 후 52주 동안 HTE PWH에서 CD4 세포 수의 임상적으로 유의한 증가가 관찰되었음.
- 바이러스 억제 비율은 제156주까지 계속 높게 유지됨. 제156주까지 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 CD4 세포 수 증가가 관찰되었음. LEN의 유효 농도는 SC 투여 후 제156주까지 유지되었음. LEN 노출과 안전성 간 연관성은 나타나지 않았음. 제156주까지 HTE PWH에서 LEN에 대한 내성은 드물게 발생했음
- HTE PWH 및 치료 무경험 참여자에서 바이러스 억제 비율은 경구 브릿징 요법 기간 동안 계속해서 높게 유지되었음. CD4 세포 수 및 CD4%는 HTE PWH 및 치료 무경험 참여자에서 경구 브릿징 요법 기간 동안 경구 브릿징 요법 베이스라인 대비 계속 증가했거나 안정적인 상태를 유지했음
- (위해성) LEN은 안전하고 내약성이 우수함. 레나카파비르는 일반적으로 안전했으며 내약성이 우수했음. HTE 및 치료 미경험 PWH에 대한 시험에서 가장 흔한 시험 약물 관련 AE는 ISR였으며 이들 중 대다수는 1등급 또는 2등급이었음. GS-US-200-4625 시험의 어떤 참여자에서도 치료 관련 AE 또는 불내성으로 인해 LEN을 중단한 경우는 없었음. 길리어드는 임상 안전성 데이터베이스가 작아 덜 일반적인 안전성 실마리정보(safety signal)를 검출할 수 있는 능력에 한계가 있고 시판 후 약물감시활동에의 의존도가 높다는 점을 인정하나 이는 완전하게 억제 요법을 구성할 수 없는 여러 약물 및 계열에 대한 내성 그리고 PWH 대상 인구의 유병률이 낮다는 점과 함께 고려되어야 함. 이 모집단에 대한 효과적인 치료에 대해 충족되지 않은 높은 의학적 수요와 임상시험용 제제 개발에 대한 지침을 따른다면, LEN의 안전성 데이터베이스는 LEN 이 제공하는 입증된 임상적 유익성을 고려할 때 추적관찰 기간에서 허용 가능한 수준임. 레나카파비르는 LEN 개발 프로그램에 참연한 모든 모집단(MDR을 동반한 HTE PWH, 치료 미경험 PWH, 건강한 참여자)에서 전반적으로 안전하고 내약성이 우수했음. MDR을 동반한 HTE PWH에서 발생한 AE는 일반적으로 진행성 HIV/AIDS 환자 또는 완제 의약품의 SC 투여 환자에서 예상되는 것과 일치했음. ISR을 제외하면 가장 흔한 AE는 오심과 두통이었으며, 모두 1등급 또는 2등급이었음. LEN에 대해 확인된 이상반응은 ISR과 오심임. 주사 부위 반응은 LEN 데포 형성으로 인해 예상되는 것으로, 주사 부위 부종, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증과 오래 지속되는 주사 부위 경화 및 주사 부위 결절을 포함함. HTE PWH에서 참여자 중 55.6%(72명 중 40명)가 시험 약물 관련 ISR을 경험했음. 며칠 후 해소된 3등급 ISR을 경험한 2명의 참여자(2.8%)를 제외하고 모두 1등급 또는 2등급이었음. ARV 치료 미경험 PWH에서 참여자 중 38.8%(103명 중 40명)가 약물 관련 ISR을 경험했음. 3등급 주사 부위 결절 1명을 제외하고는 모두 1등급 또는 2등급이었음. 2명은 주사 부위 경화로 LEN을 중단했음. 피하 LEN 주사는 과민반응과 관련이 없었음. 길리어드는 LEN 안전성에 대한 당사의 이해에 기여할 수 있는 안전성 데이터를 축적하기 위해 HTE PWH 및 치료 미경험 PWH에 대한 임상시험을 진행 중이며, LEN에 대한 적절한 시판 후 약물감시에 노력을 기울이고 있음. 또한 LEN은 더 광범위한 모집단(예: 바이러스학적으로 억제된 PWH 및 HIV 고위험군)을 대상으로 계속 평가되므로 추가적인 안전성 정보를 제공할 것임. HTE 모집단의 질병 진행 및 사망의 위험이 높다는 점을 감안할 때, HTE PWH는 잠재적 임상적 유익성과 안전성에 대한 제한된 정보의 균형을 유지하면서 새로운 치료 옵션에 대한 접근이 필요함

LEN(6개월마다 SC 투여)의 장시간 작용과 매일 1회 또는 2회 경구 ARV를 병용해야 하는 특성으로 인해 다른 ARV를 제대로 준수하지 않거나 중단하거나 조기 중단한 경우에 의도하지 않은 LEN 단독요법이 발생할 수 있는 잠재적 위험이 있음. 의도하지 않은 LEN 단독요법을 받은 HIV 환자는 특히 지속적인 바이러스혈증이 있는 상황에서 LEN에 대한 내성이 발생할 위험이 증가할 수 있음. 시험 GS-US-200-4625에서 11.1%(72명 중 8명, 무작위배정 코호트에서 4명, 비무작위 코호트에서 4명)의 참여자에서 LEN 내성이 관찰되었음. LEN 내성 발생의 잠재적 위험을 최소화하기 위해서는 LEN을 투여받는 HTE PWH가 바이러스 억제 효과를 달성하고 유지하기 위해 LEN 및 OBR을 최적으로 준수하는 것이 필수적임. 주목할 점은 LEN에 내성을 보이는 HIV-1 분리주는 새로운 작용기전으로 인해 기존의 모든 ARV 계열에 대한 감수성을 여전히 유지한다는 것임. 의도하지 않은 단일 요법으로

인해 발생할 수 있는 바이러스 내성은 일상적인 약물감시 활동을 통해 모니터링됨.

레나카파비르는 의료 전문인이 매 6개월마다 투여하도록 권장됨. 많은 PWH의 경우, 장기간에 걸쳐 매일 투여량을 일관되게 준수하는 데 어려움이 있기 때문에 매일 경구용 정제를 사용하는 것보다 6개월마다 SC LEN으로 치료 농도를 유지할 가능성이 더 높지만, 주사 방문을 누락할 위험이 있음. 4주의 권장 투여 기간(즉, LEN을 마지막으로 투여한 날을 기준으로 26주 ± 2주)은 PWH가 다음 SC 주사를 6개월마다 정기적으로 의료기관을 방문하는 일정에 맞출 수 있도록 유연성을 제공함. 또한, 마지막 SC LEN 주사 후 28주 이상이 지났고 LEN 치료를 지속하는 것이 임상적으로 적절한 경우, 환자는 초기 투여 요법을 다시 시작해야 함(즉, 제 1일: LEN 600mg 경구 투여 및 LEN 927mg SC 투여, 제2일 LEN 600mg 경구 투여). 그러나 계획에 없던 의료기관 방문을 자주 놓친 이력이 있는 PWH는 장기간 LEN 치료에 적합하지 않을 수 있음. 따라서 의료진은 6개월의 필수 주사 투여 일정에 동의하는 HTE PWH를 적절히 선별하고 바이러스 억제를 유지하고 바이러스 반등 및 잠재적 내성 발생을 줄이기 위해 예정된 투여 방문에 대한 준수의 중요성에 대해 조언하는 것이 중요함.

LEN의 약물 상호작용 프로파일은 전임상 및 임상적으로 광범위하게 평가되었음. LEN 농도는 권장용량에서 SC 주사 후 최대 9개월까지 약물 상호작용과 관련된 수준에서 검출될 수 있기 때문에 LEN을 중단하고 다른 약물들과 상호작용하여 의료진이 인지하지 못할 가능성이 있음. 레나카파비르는 중등도 CYP3A 억제제이므로 민감한 CYP3A 기질의 농도를 증가시킬 수 있음. 그렇지 않으면 LEN은 병용하는 다른 약물에 영향을 미칠 가능성이 낮음. 특히 LEN의 잔류 농도는 LEN 치료 중단 후 시작되는 다른 ARV 약물의 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 레나카파비르는 CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 기질임. RIF와 같이 CYP3A, UGT1A1 및 P-gp의 강력한 유도제인 약물은 LEN의 혈장 농도를 현저히 감소시켜 LEN의 치료 효과 상실 및 내성 발현을 초래할 수 있음. RIF와 같은 강력한 유도제와의 병용투여는 금기임. LEN은 임신 여성에 대한 데이터가 제한적이므로 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회할 경우에만 임신 중에 사용해야 함. 면역 재구성 증후군을 포함한 ARV의 계열 효과에 대해 예방적 문구도 제안된 처방정보에 포함되었음

- 경구 브릿징 요법 중 LEN에 대한 내성 발현으로 인한 바이러스 돌파현상은 드물게 발생했음
- (유익성-위해성 평가) 레나카파비르는 현재의 ARV 요법에 실패한 MDR HIV-1 감염 PWH 치료를 위해 다른 ARV와 병용투여 하는 것으로 제안됨. 이 환자군은 기존의 여러 약물 계열에 대한 내성에도 불구하고 지속적인 바이러스 억제에 기여할 수 있는 새로운 치료법에 대해 충족되지 않은 수요가 큼. 레나카파비르는 여러 가지 다른 ARV 계열에 대한 내성이 있는 HTE PWH에서 강력한 항바이러스 유효성을 입증하여 지속적인 바이러스 억제와 면역학적 회복에 기여했음. 레나카파비르는 HTE PWH, 치료 미경험 PWH 및 건강한 참여자에서 양호한 안전성 프로파일을 보임. LEN의 신장 또는 간 독성에 대한 증거는 없으며, 중증 신장애 또는 경증 내지 중등도 간장애 환자에서의 용량 조절이 필요하지 않으며, DDI 발생 가능성은 제한적임. 유병률이 낮은 환자 집단에서 예상되는 대로 LEN의 안전성 데이터베이스는 상대적으로 작지만 충족되지 않은 의학적 요구가 높다는 점을 고려하여 MDR이 있는 PWH에서 유익성-위험성을 평가하기에 충분함. 레나카파비르는 2일 경구 부하용량과 초기 SC 주사로 투여를 시작한 후 6개월마다 SC 주사를 통한 유지요법을 통해 매일 투여할 필요 없이 예측 가능한 치료적 전신 LEN 농도를 일관되게 유지할 수 있음. SC 투여는 추가적인 약물 투여 훈련 없이도 적절한 의료전문가가 투여할 수 있으며, 투여 간격은 모든 PWH의 권장 일상적 임상 치료 일정과 완벽하게 부합됨. LEN의 유효성, 안전성, 내약성 및 투여량은 새로운 계열의 강력한 ARV에 대한 미충적 수요가 높은 현재, 이용 가능한 ARV에 실패한 HTE PWH에 상당한 유익성을 제공함
- LEN의 유익성 및 위험성에 대해 업데이트된 평가는 현재 ARV 요법에 실패한 MDR HIV-1 감염 성인의 HIV-1 감염 치료에 있어 다른 ART와 병용 투여 시 누락된 유지요법 LEN SC 주사에 대한 경구 브릿징 요법으로서의 경구 LEN 사용을 뒷받침함
- 부적절한 주사 기법으로 인해 괴사 및 궤양 등의 주사 부위 반응이 드물게 발생함에 따라, 부적절한 (피내) 주사 위험을 완화하기 위해 LEN용 CCDS가 업데이트되었음. 선렌카 주사는 피내 투여가 아닌 SC 투여 전용이라는 메

시지를 반복 강조함. 피내 투여가 괴사 및 궤양을 포함한 심각한 주사 부위 반응(부적절한 주사 기법으로 인한 가장 흔한 AE 예시)과 관련이 있음을 설명하고, LEN을 SC 투여하도록 지침을 추가함. 전체 바늘 삽입 깊이와 주사 각도를 그림으로 보여주기 위해 그림이 개선됨

- LEN의 유익성-위해성 프로필은 여전히 양호함. 부적절한 투여로 인해 발생한 주사 부위 괴사, 궤양 또는 무균 농양에 대한 보고는 일상적인 약물감시 활동을 통해 지속적으로 모니터링됨

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '기존 항레트로바이러스요법 실패로 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없는 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 다른 항레트로바이러스제와 병용요법'임
- HIV-1 감염은 생명을 위협하고 공중 보건 유의성이 큰 중대 질환으로서, HIV 환자는 HIV-1 질환 진행, 기회 감염, 동반 이환상태 및 HIV/AIDS 관련 사망과 관련된 이환율의 위험성이 높음. 항레트로바이러스(ARV) 치료를 받으나, 약물 불내성 또는 안전성 문제로 인해 치료 옵션이 제한적인 다제내성으로 인해 현재 이용가능한 치료법에 실패한 환자를 위해 내약성이 우수한 새로운 치료법들에 대한 의학적 미충족 수요가 여전히 높음. ARV 내성을 해결하는 옵션이 필요하며, 특히 더 단순하고 장시간 작용하는 치료법에 대한 PWH의 요구를 고려하는 옵션이 필요함
- 레나카파비르(LEN)는 HIV-1 캡시드 기능의 새로운, 다단계, 선택적인 억제제로, 사전 통합 복합물의 캡시드 매개 핵 흡수 방해, 바이리온 생산 억제, 적절한 캡시드 코어 형성을 비롯한 바이러스 수명 주기의 여러 지점에서 HIV-1을 억제함.
- 현시점에서 신청품목의 신청 적응증으로 국내에 허가된 품목은 없는 상태임. 신청품목은 생명을 위협하는 암 등 중대한 질환 치료제(기존치료법 없음)로 신속심사 지정을 받았음. 희귀의약품 지정도 받았음
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 GS-US-200-4625으로 다제내성이 있는, 치료 경험이 많은 PWH에 대해 최적화된 배경 요법과 조합했을 때 LEN의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위배정, 위약대조 시험임
- HTE PWH 참여자에서 기능적 단독요법 기간 종료 시점에 HIV-1 RNA가 베이스라인 대비 ≥ 0.5 log10 copies/mL 감소한 코호트 1 참가자의 비율인 1차 유효성 평가변수에서 레나카파비르는 위약에 대한 우월성의 1차 평가변수를 만족함.
- 2차 평가변수인 26주차 및 52주차 방문 시 혈장 HIV-1 RNA가 <50 copies/mL 및 <200 copies/mL인 코호트 1 참가자의 비율을 봤을 때 레나카파비르가 HTE PWH에서 OBR에 추가되었을 때 바이러스 양이 빠르고 임상적으로 유의미한 감소를 나타냄. 또한 베이스라인 대비 제26주까지 CD4 세포 수가 임상적으로 유의미하게 증가했음. 최적화된 배경요법(OBR)과 함께 레나카파비르를 병용했을 때, 제26주에 바이러스 억제 비율이 높게 나타났음.
- 제156주까지 바이러스 억제 비율이 높게 유지되었으며, 베이스라인 대비 CD4 세포 수치가 증가했음
- 통합 중간분석(최대 28주) 동안 LEN 치료는 대개 안전하고 내약성이 우수했음. 시험약 관련 SAE는 없었으며, 치료 경험이 없는 참여자 2명만이 시험약 관련 AE(주사 부위 경화, 모두 1등급)로 인해 시험약을 조기 중단했음. 가장 흔한 약물 관련 AE는 ISR였으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 3등급 이상의 실험실 검사 이상 발생률은 낮았고 대부분 일시적이었음
- 중간 분석의 데이터와 일관되게, 156주까지 LEN을 사용한 장기간 치료는 전반적으로 계속해서 안전하고 내약성이 우수했음. 약물 관련 SAE는 없었음. 가장 흔하게 발생한 약물 관련 AE는 ISR였으며, 대부분 1등급 또는 2등급이었음. 주사 부위 결절 및 경화는 시간 경과에 따라 계속 해소되며, 첫 번째 주사 이후부터 제156주까지 대부

분의 결절 및 모든 경화가 해소되었음.

- 전반적으로 신청품목은 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 붙임. 국내외 허가사항 비교 참조

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	**허가일**	2026.4.
제품명	선렌카정(레나카파비르나트륨) 선렌카주(레나카파비르나트륨)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	-
주성분 및 함량	<선렌카정(레나카파비르나트륨)> 이 약 1정(1560 mg) 중, 레나카파비르나트륨(별규) 306.8 mg (레나카파비르로서 300 mg) <선렌카주(레나카파비르나트륨)> 이 약 1 mL 중, 레나카파비르나트륨(별규) 315.4 mg (레나카파비르로서 309 mg)		
효능·효과	기존 항레트로바이러스요법 실패로 다른 효과적인 치료요법을 제공할 수 없는 다제내성 HIV-1 감염 성인 환자에서 다른 항레트로바이러스제와 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 면역 재구성 염증 증후군	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 안내문
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 부족정보		
· 임신 및 수유에서의 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사 ·항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR)	·첨부문서 ·환자용 안내문