의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.04.01.</td><td>접수번호</td><td>202002784 94</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">보카브리아주(카보테그라비르)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">카보테그라비르(DMF 등록번호: 수231-21-ND)</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">현탁성주사제 / 이 약 1 mL 중 카보테그라비르 200 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA <50 copies/mL), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자의 인체면역결핍바이러스 제1형(HIV-1) 감염 치료를 위한 릴피비린 주사와의 병용요법.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 경구 도입요법
카보테그라비르 주사요법 시작 전, 바이러스학적으로 억제된 환자들에서 내약성 평가를 위해 카보테그라비르 정제와 릴피비린 정제를 약 1개월(최소 28 일) 동안 복용해야 한다.
표 1 성인 환자에서 권장되는 용법용량
<table>
<tr><td></td><td>경구 도입요법</td></tr>
<tr><td>약물</td><td>제 1개월</td></tr>
<tr><td>카보테그라비르</td><td>30 mg 1일 1회</td></tr>
<tr><td>릴피비린</td><td>25 mg 1일 1회</td></tr>
</table>
2. 이 약의 투여를 잊은 경우
카보테그라비르 정제의 복용을 잊은 경우 환자는 가능한 한 빨리 누락된 복용량을 복용해야 한다.

3. 신장애환자
경증 내지 중증 신장애(CrCl <30 mL/min이며 투석을 받고 있지 않는) 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

4. 간장애환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.

<보카브리아주400mg/2mL, 보카브리아주600mg/3mL></td></tr>
</table>

이 약은 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다.

1. 경구 도입요법
이 약의 주사요법 시작 전, 카보테그라비르에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 카보테그라비르 정제와 릴피비린 정제를 약 1 개월(최소 28 일) 동안 복용하는 것이 권장된다.

2. 1개월 주기 주사요법
① 개시 주사 (600 mg/3 mL 용량)
경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사이다.
② 유지 주사 (400mg/2 mL 용량)
투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2mL (400mg) 근육주사로 1개월마다 투여한다. 환자는 매월 2mL (400mg) 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 주사를 맞을 수 있다.
표 1 성인에게 권장되는 경구 도입요법 및 1개월 주기 주사요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법	유지 주사요법
약물	제 1개월 (28일 이상)	제 2개월	제 3 개월부터
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	매월 2 mL (400 mg) 근육 주사
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회	3 mL (900 mg) 근육 주사	매월 2 mL (600 mg) 근육 주사

3. 2개월 주기 주사요법
① 개시 주사: 1개월 주기 (600 mg/3 mL 용량)
경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사이다. 1 개월 후, 두번째 3 mL (600 mg)를 근육주사로 투여해야 한다. 환자는 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (600 mg) 주사를 맞을 수 있다.
② 유지 주사: 2개월 주기 (600 mg/3 mL 용량)
2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사로 2개월마다 투여한다. 환자는 2 개월마다 3mL 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 주사를 맞을 수 있다.
표 2 성인에게 권장되는 경구 도입요법 및 2개월 주기 주사요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (2 개월 주기)
약물	제 1개월 (28일 이상)	제 2 및 3개월	제 5 개월부터
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	3 mL (600 mg) 근육 주사
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회	3 mL (900 mg) 근육 주사	3 mL (900 mg) 근육 주사

4. 투여 빈도 변경

<u>1개월 주기 주사요법에서 2개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항</u>

1개월 주기 주사요법에서 2개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지 주사 2 mL (400 mg) 투여 1개월 후에 이 약 3 mL (600 mg)를 1회 투여하고 이후 2개월마다 3 mL (600 mg)를 투여한다.

<u>2개월 주기 주사요법에서 1개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항</u>

2개월 주기 주사요법에서 1개월 주가 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지 주사 3 mL (600 mg) 투여 2개월 후에 이 약 2 mL (400 mg)를 1회 투여하고 이후 1개월마다 400 mg (2 mL)을 투여한다.

5. 이 약의 투여를 잊은 경우

투여 일정을 준수하도록 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여가 놓쳐진 후 용량 권장 사항은 표 3 및 표 4를 참조한다.

1) 1개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 예정된 주사 투여 방문을 7일 이상 놓칠 계획이 있는 경우, 경구 요법(1일 1회 카보테그라비르 정제 30mg과 릴피비린 정제 25 mg)이 1개월 주기 주사방문을 최대 2회 연속 대체하는데 사용될 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린 주사의 마지막 투여로부터 약 1개월 후에 이루어져야 한다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린의 마지막 주사일정 1개월(+/-7일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표 3. 1개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장사항

마지막 주사 후 시간	권장 사항
≤2 개월	가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (400 mg) 주사 일정 지속
>2 개월	3 mL (600 mg) 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (400mg) 주사 일정 지속

2) 2개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 예정된 주사 투여 방문을 7일 이상 놓칠 계획이 있는 경우, 경구 요법(1일 1회 카보테그라비르 정제 30mg과 릴피비린 정제 25 mg)을 이용하여 1회의 2개월 주기 주사요법을 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린의 마지막 주사일정 약 2개월 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 4에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표 4 2개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장사항

누락된 주사 방문	마지막 주사 후 시간	권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)
2번째 주사 투여 (제3개월)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (600 mg) 주사 재개 및 2 개월 주기 주사 일정 지속
	>2 개월	3mL (600 mg) 주사 재개 및 1 개월 후 두 번째 3 mL (600 mg) 개시 주사. 이후 2 개월 주기 주사 요법 일정 준수
3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (600 mg) 주사 재개 및 2 개월 주기 주사 일정 지속
	>2 개월	3mL (600 mg) 주사 재개 및 1 개월 후 두 번째 3 mL (600 mg) 개시 주사. 이후 2 개월 주기 주사 요법 일정 준수

6. 투여 방법

이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다.

이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한지 확인하기 위해 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려해야 한다.

이 약과 릴피비린 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다.

7. 신장애환자

경증 내지 중증 신장애(CrCl <30 mL/min이며 투석을 받고 있지 않는) 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다.

8. 간장애환자

경증 또는 중등증 간장애 (Child-Pugh 점수 A 또는 B) 환자에서 용량

		조절은 필요하지 않다. 중증 간장애환자(Child-Pugh 점수 C)에 대한 자료는 없으므로, 중증 간장애 환자에게는 이 약을 신중히 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.02.03.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국허가(2021.1.21.), 유럽허가(2020.12.17.)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		(안유) 종양항생약품과 (기시) 첨단의약품품질심사과 (위해성) 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원, 최경숙, 김영림, 박윤주 (기시) 권혁진, 이경신, 손경훈 (위해성) 서정원, 최경숙, 김영림 김보라, 김명미, 오정원
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 박미자, 강영아

* 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

바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA <50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 릴피비린 주사와의 병용요법

○ 용법·용량

이 약은 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다. 1. 경구 도입요법 이 약의 주사요법 시작 전, 카보테그라비르에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 카보테그라비르 30mg 정제 1정과 릴피비린 25mg 정제 1정을 약 1 개월(최소 28 일) 동안 복용하는 것이 권장된다. 2. 1 개월 주기 주사요법 1) 개시 주사 (600 mg/3 mL 용량) 경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육 주사이다. 2) 유지 주사 (400mg/2 mL 용량) 투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2mL (400mg) 근육 주사로 1 개월 마다 투여한다. 환자는 매월 2mL (400mg) 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 주사를 맞을 수 있다. 표 1 성인에게 권장되는 경구 도입요법 및 1개월 주기 주사요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (1 개월 주기)
약물	제 1개월 (28일 이상)	제 2개월	제 3 개월부터
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	2 mL (400 mg) 근육 주사
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	2 mL (600 mg) 근육 주사

3. 2 개월 주기 주사요법

1) 개시 주사: 1개월 주기 (600 mg/3 mL 용량)

경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사이다. 1 개월 후, 두번째 3 mL (600 mg)를 근육주사로 투여해야 한다. 환자는 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (600 mg) 주사를 맞을 수 있다.

2) 유지 주사: 2개월 주기 (600 mg/3 mL 용량)

2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사로 제 5 개월부터 2개월 주기로 투여한다. 환자는 매 2 개월마다 3mL 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 주사를 맞을 수 있다.

표 2　　성인에게 권장되는 경구 도입요법 및 2개월 주기 주사요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (2 개월 주기)
약물	제 1개월 (28일 이상)	제 2 및 3개월	제 5 개월부터
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	3 mL (600 mg) 근육 주사
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	3 mL (900 mg) 근육 주사

4. 투여 빈도 변경

1) 1개월 주기 주사요법에서 2개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지 주사 2 mL (400 mg) 투여 1개월 후에 이 약 3 mL (600 mg)를 1회 투여하고 이후 2개월마다 3 mL (600 mg)를 투여한다.

2) 2개월 주기 주사요법에서 1개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항

2개월 주기 주사요법에서 1개월 주가 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지 주사 3 mL (600 mg) 투여 2개월 후에 이 약 2 mL (400 mg)를 1회 투여하고 이후 1개월마다 400 mg (2 mL)을 투여한다.

5. 이 약의 투여를 잊은 경우

투여 일정을 준수할 것을 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여를 놓친 후 용량 권장 사항은 표 3 및 표 4를 참조한다.

1) 1 개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 카보테그라비르 정제 30mg과 릴피비린 정제 25 mg)이 1개월 주기 주사방문을 최대 2회 연속 대체하는데 사용될 수 있다.

경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린주사의 마지막 투여로부터 1 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표 3. 1개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장사항

마지막 주사 후 시간	권장 사항
≤2 개월	가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (400 mg) 주사 일정 지속
>2 개월	3 mL (600 mg) 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (400mg) 주사 일정 지속

2) 2개월 주기 주사요법을 놓친 경우

환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 카보테그라비르 정제 30 mg과 릴피비린 정제 25 mg)이 "2 개월 주기" 주사 방문 1회를 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린 주사의 마지막 투여로부터 2 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 4에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.

표 4 2개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장사항

누락된 주사 방문	마지막 주사 후 시간	권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)
2번째 주사 투여 (제3개월)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (600 mg) 주사 투여 후 2 개월 주기 주사 일정 지속
	>2 개월	3mL (600 mg) 주사 투여 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (600 mg) 개시 주사를 투여함. 이후 2 개월 주기 주사 요법 일정 준수
3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)	≤2 개월	가능한 한 빨리 3 mL (600 mg) 주사 투여 후 2 개월 주기 주사 일정 지속
	>2 개월	3mL (600 mg) 주사 재개 및 1 개월 후 두 번째 3 mL (600 mg) 개시 주사 투여함. 이후 2 개월 주기 주사 요법 일정 준수

6. 투여 방법

둔부 근육 (IM) 주사로만 사용한다. 정맥으로 주사하지 않는다.

이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다.

이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려하여 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한 것을 확인한다. 이 약과 릴피비린 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다.

7. 신장애환자
경증 내지 중증 신장애(CrCl <30 mL/min이며 투석을 받고 있지 않는) 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다.

8. 간장애환자
경증 또는 중등증 간장애 (Child-Pugh 점수 A 또는 B) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자

2) 리팜피신, 리파펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페니토인 또는 페노바르비탈과 병용투여해서는 안 된다.

이 약은 HIV 감염 치료를 목적으로 릴피비린과 병용하여 사용되기 때문에 릴피비린의 정보에 대해서도 고려되어야 한다.

2. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약 및 릴피비린 투여에 대한 이상반응은 제3상 임상시험인 FLAIR (임상시험 201584), ATLAS (임상시험 201585) (통합분석, N=591) 및 ATLAS-2M (임상시험 207966, N=1045)에서 48주차에 확인되었다.

이 약과 릴피비린을 병용 요법(1개월 주기 및 2개월 주기)으로 투여했다. 관련 이상반응은 아래 표5에 나열되었다. 관련 약물 이상반응은 카보테그라비르 및 릴피비린 치료 요법에 기인한 것들을 포함하여 나열되었다. 제3상 연구들 간에 빈도가 다른 경우, 가장 높은 빈도로 작성되었다.

1개월 주기 투여 연구에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(최대 84%), 두통(최대 12%) 및 발열[3](10%) 이었다.

2 개월 주기 투여 연구(ATLAS-2M)에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(76%), 두통(7%) 및 발열[3](7%) 이었다.

이상 반응은 신체 기관계 대분류 및 빈도에 따라 열거하였다. 빈도는 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게(≥1/100 to <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 to <1/100), 드물게(≥1/10,000 to <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000)로 정의된다.

표 5 카보테그라비르 및 릴피비린에 대한 이상 반응

MedDRA 신체 기관계 분류 (SOC)	빈도	카보테그라비르+릴피비린 병용시 이상반응
각종 정신 장애	흔하게	우울증, 불안, 이상한 꿈, 불면
각종 신경계 장애	매우 흔하게	두통
	흔하게	어지러움
	흔하지 않게	졸림 혈관 미주 신경 반응[4] (주사에 대한)
각종 위장관 장애	흔하게	오심, 구토, 복통[1], 고창, 설사
간담도 장애	흔하지 않게	간독성
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진[2]
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	근육통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	주사 부위 반응[4] (통증 및 불편감, 결절, 경화) 1. 발열[3]
	흔하게	주사 부위 반응[4] (종창, 홍반, 소양증, 멍, 온기, 혈종), 피로, 무력증, 병감(권태)

	흔하지 않게	주사 부위 반응[4] (연조직염, 농양, 마취, 출혈, 변색)
임상검사	흔하게	체중 증가
	흔하지 않게	아미노전이효소 증가

[1] 복통은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 복통, 상복부 통증.

[2] 발진은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진.

[3] 발열은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 열감, 체온 증가.

[4] 주사 제형만 연관이 있다. 표에 기술된 주사 부위 반응은 2명 또는 그 이상에서 보고되었다.

2) 선별된 이상 반응에 대한 기술

① 국소 주사 부위 반응(ISRs)

각 3상 임상시험에서 시험대상자 중 약 1% 이하가 주사 부위 반응으로 인해 카보테그라비르와 릴피비린 주사 치료를 중단했다.

1개월 주기 주사요법 시, 30393회 주사 중 6815건의 주사 부위 반응(ISR)이 보고되었다. 2개월 주기 주사요법시, 8470회 주사 중 2507건의 ISR이 보고되었다.

주사 부위 반응의 중증도는 일반적으로 경증(1등급, 시험대상자의 70%~75%) 또는 중등증(2등급, 대상자의 27%~36%)이었다. 시험대상자의 3~4%가 중증(3등급) 주사 부위 반응을 경험하였고, 4등급 주사 부위 반응을 경험한 대상자는 없었다. 전체 주사 부위 반응의 지속 기간의 중앙값은 3 일이었다. 주사 부위 반응을 보고한 시험대상자의 백분율은 시간이 지남에 따라 감소하였다.

② 체중 증가

FLAIR과 ATLAS 임상시험에서 제 48주 시점에 카보테그라비르+릴피비린을 투여 받은 대상자들은 체중이 1.5 kg (중앙값) 증가했고 기존 항레트로바이러스요법(CAR)을 유지한 대상자에서 1.0kg (중앙값) 증가했다(통합 분석). FLAIR 및 ATLAS 개별 임상시험에서 카보테그라비르와 릴피비린 병용군의 체중 증가(중앙값)는 각각 1.3 kg과 1.8 kg이었고, CAR 군에서는 각각 1.5 kg과 0.3 kg이었다. ATLAS-2M 임상시험에서 제48주 시점에 1개월 주기 및 2개월 주기 카보테그라비르와 릴피비린 투여군 모두에서 체중 증가(중앙값)는 1.0 kg이었다.

③ 실험실 화학검사치의 변화

이 약과 릴피비린 병용 투여 시 리파아제 증가가 관찰되었다. 3, 4등급 리파아제 증가는 기존 항레트로바이러스요법(CAR)과 비교하였을 때 이 약과 릴피비린 병용군에서 더 높은 발생률로 발생하였다. 이러한 증가는 일반적으로 무증상이었고 이 약 중단으로 이어지지

않았다.

임상시험 중 이 약과 릴피비린을 병용 투여한 대상자에서 아미노전이효소 (ALT/AST) 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 주로 급성 바이러스성 간염에서 기인한 것이었다. 몇몇 대상자에서 약물 관련 간독성이 의심되는 아미노전이효소 증가가 나타났다. 이 변화는 치료 중단에 따라 가역적이었다.

이 약과 릴피비린을 병용 투여 시 약간의 비진행성 총 빌리루빈 증가(임상적 황달 없이)가 관찰되었다. 이러한 변화는 카보테그라비르와 비결합 빌리루빈의 공통 소실경로(UGT1A1)에 대한 경쟁이 반영되었을 가능성이 있기 때문에 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않는다.

주로 운동과 연관 있는 무증상 크레아틴 인산화효소(creatine phosphokinase, CPK) 증가가 카보테그라비르와 릴피비린 병용 치료 시 보고되었다.

릴피비린과 연관된 다른 이상반응들은 릴피비린의 의약품 정보에서 고려되어야 한다.

3. 일반적 주의

1) 과민성

다른 인테그레이스 억제제와 관련하여 과민성이 보고되었다. 이러한 반응은 발진, 전신 소견, 때때로 장기 기능 장애(간 손상 포함)의 특징을 보였다. 지금까지 카보테그라비르와 관련해서 이러한 반응이 관찰되지 않았지만, 의사들은 경계를 늦추지 말아야 하며 과민성의 징후나 증상(중증 발진, 또는 발열, 전신 병감(권태), 피로, 근육통 또는 관절통, 수포, 구강 병변, 결막염, 안면 부종, 간염, 호산구증 또는 혈관 부종이 동반되는 발진을 포함하되 이에 국한되지 않아야 한다.)이 발생하면 이 약 및 다른 의심되는 의약품의 투약을 즉시 중단해야 한다. 간 아미노전이효소를 포함한 임상 상태를 모니터링하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 과민성 발생 위험이 있을 수 있는 환자를 식별하는 데 도움이 되는 경구 도입요법 투여가 권장된다(용법용량 및 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참고).

2) 간독성

기저 간질환과 무관하게 이 약을 투여한 제한된 수의 환자에서 간독성이 보고되었다(2. 이상반응 참고). 간 화학검사 모니터링이 권장되며 간독성이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다('3. 일반적 주의 3)장시간 작용 특성' 참고).

3) 장시간 작용 특성

이 약의 잔류 농도는 장기간(12개월까지 또는 그 이상) 환자의 전신 순환에 남아 있을 수 있

으며 이 약의 중단 시 약물의 투여를 중단할 때 이 약의 중단 시 고려되어야 한다(5. 상호작용, 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

4) 치료 중단 후 내성 발생 위험

바이러스 내성 발현 위험을 최소화하려면, 1개월 주기로 투여시에는 마지막 투여 후 1개월 이내에, 2개월 주기로 투여시에는 마지막 투여 후 2개월 이내에 억제 기능이 완전한 대체 항레트로바이러스 요법을 채택하는 것이 필수적이다. 만약 바이러스학적 실패가 의심된다면, 가능한 한 빨리 대체 요법을 시작해야 한다.

5) 의약품과의 상호작용

이 약의 노출을 감소시킬 수 있는 의약품과 함께 처방 시 주의해야 한다(5. 상호작용 참조).

6) HBV 또는 HCV 동시감염 환자

B형 간염에 동시감염된 환자는 이 약의 연구에서 제외되었다. B형 간염에 동시 감염된 환자에게는 이 약을 시작하지 않는 것이 권장된다. 의료진은 B형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자의 HIV 감염 관리를 위해 최신 치료 지침을 참고해야 한다. C형 간염에 동시 감염된 환자에 대한 데이터는 제한적이다. C형 간염에 동시감염된 환자에 대해서는 간 기능 모니터링이 권장된다.

7) 기회 감염

이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여 중임에도 기회감염이나 HIV 감염에 의한 다른 합병증이 발생할 수도 있음을 환자에게 알려야 한다. 따라서 관련 HIV 질환 치료에 경험이 있는 의사가 계속해서 환자의 임상상태를 면밀하게 관찰해야 한다.

8) HIV 전파

항레트로바이러스 요법에 의한 효과적인 바이러스 억제가 성적 접촉을 통한 전파 위험성을 상당히 감소시키는 것으로 나타났으나 잔여 위험성을 배제할 수 없다. 국내 지침에 따라 전파를 예방하도록 주의해야 한다.

9) 릴피비린과 병용 투여

이 약은 릴피비린과 병용요법으로 HIV-1 치료에 사용되므로, 릴피비린의 의약품 정보를 참고해야 한다.

10) 이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해 연구된 바 없다. 환자의 운전

또는 기계조작 능력을 고려할 때 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로필을 염두에 두어야 한다.

4. 상호작용

이 약은 릴피비린 정제와의 병용요법으로 HIV-1 치료에 사용되므로, 관련 상호작용에 대해 릴피비린 정제의 의약품 정보를 참조해야 한다.

1) 카보테그라비르가 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

In vivo에서 카보테그라비르는 사이토크롬 P450(CYP) 3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않았다. 카보테그라비르는 다음의 효소 또는 수송체에 대해 임상적으로 연관이 있는 저해제가 아니다: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 및 UGT2B17, P-gp, 유방암 내성 단백질 (BCRP), 담즙산염배출펌프 (BSEP), 유기양이온수송체 (OCT1 및 OCT2), OATP1B1, OATP1B3, 다중약물 및 독소 배출 수송체(MATE 1 및 MATE 2-K), 다제약물 내성단백질(MRP2 및 MRP4).

In vitro에서 카보테그라비르는 유기음이온수송체(OAT) 1 (IC50=0.81 μM) 및 OAT3 (IC50=0.41 μM)를 억제했으나 PBPK 모델링을 근거로 임상적 관련 농도에서 OAT 기질과의 상호작용은 예상되지 않는다.

In vitro에서 카보테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도하지 않았다.

이러한 약물 상호작용 연구 결과에 근거하여 카보테그라비르는 이러한 효소나 수송체의 기질이 되는 약물들의 약동학에 영향을 주지 않는 것으로 예상된다.

In vitro 및 임상 약물 상호작용 프로파일을 근거로, 카보테그라비르는 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 인테그레이스 억제제, 진입(entry) 억제제 또는 이발리주맙을 포함한 다른 항레트로바이러스 약물의 농도를 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.

2) 다른 약물이 카보테그라비르의 약동학에 미치는 영향

카보테그라비르는 주로 UGT1A1에 의해 대사되고 그 정도는 덜하지만 UGT1A9에 의해서도 대사된다. UGT1A1 또는 UGT1A9의 강력한 유도제인 의약품은 카보테그라비르 혈장 농도를 감소시켜 치료효과를 감소시킬 수 있다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

PBPK모델링을 근거로 UGT를 억제하는 의약품을 카보테그라비르와 병용 투여하였을 때 임상

적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다. In vitro에서, 카보테그라비르는 OATP1B1, OATP1B3 또는 OCT 1의 기질이 아니었다.

카보테그라비르는 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 그러나, 높은 막투과성 때문에 P-gp 또는 BCRP 억제제와 함께 투여 시 약물 흡수에는 변화가 없을 것으로 예상된다.

카보테그라비르 주사제를 사용한 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 경구용 카보테그라비르를 이용한 연구에서 얻어진 약물상호작용 자료를 아래 표 6에 제시하였다.

3) 상호작용 표

표 6 약물 상호작용

치료영역별 병용투여약물	**약물 상호작용 기하평균변화(%)**	**병용투여 관련 권장사항**
HIV-1 항바이러스 의약품		
비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제: 에트라비린	카보테그라비르 ↔ AUC ↑1% C_{max} ↑4% Cτ ↔ 0%	에트라비린은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.
비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제: 릴피비린	카보테그라비르 ↔ AUC ↑12% C_{max} ↑5% Cτ ↑14% 릴피비린 ↔ AUC ↓ 1% C_{max} ↓ 4% Cτ ↓ 8%	릴피비린은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 릴피비린과 병용투여시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
항결핵약		
리팜피신	카보테그라비르 ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 6%	리팜피신은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시켰으며 이는 이 약의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 이 약을 리팜피신과 병용투여해서는 안 된다. 리팜피신과 카보테그라비르의 병용투여에 대한 투여 권고안은 확립되지 않았다.
리파펜틴	카보테그라비르 ↓	리파펜틴은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
리파부틴	카보테그라비르 ↓ AUC ↓21% C_{max} ↓17% Cτ ↓ 8%	리파부틴은 카보테그라비르 정제의 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다. 카보테그라비르 치료 시작 전, 리파부틴 병용에 관해 카보테그라비르 주사제에 대한 의

		약품 정보를 참조해야 한다.
기타 약물		
항경련제: 카바마제핀 옥스카바제핀 페니토인 페노바비탈	카보테그라비르 ↓	대사 유도제는 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
경구피임약: Ethinyl estradiol (EE) 및 Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑2% C_{max} ↓8% Cτ ↔0% LNG ↔	카보테그라비르는 ethinyl estradiol 및 levonorgestrel 혈장 농도를 임상적으로 유의하게 변화시키지 않았다. 이 약과 병용 투여 시 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

임부에서 카보테그라비르 사용에 대한 자료는 제한적이다. 이 약이 임부에게 미치는 영향은 알려지지 않았다.

임신한 랫트와 토끼에서의 연구 결과 이 약은 최기형성을 유발하지 않았으나, 치료 용량보다 높은 노출은 랫트 자손의 생존율과 생존능력의 감소와 연관 있는 분만 지연을 유발하였다. 사람에서의 임신과의 관련성은 알려져 있지 않다.

이 약은 임부에 기대되는 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용할 수 있다.

카보테그라비르는 주사 후 최대 12개월 이상 동안 전신 순환에서 검출되었으므로 임신 중 잠재적인 태아 노출에 대해 주의하여야 한다(3. 일반적 주의 참고).

2) 수유부

사람에게서는 확인되지 않았지만 동물 데이터를 바탕으로 카보테그라비르가 모유로 분비될 것으로 예상된다.

HIV-1 전파를 방지하기 위하여 HIV-1에 감염된 수유부는 어떠한 경우에도 수유하지 않을 것이 권장된다. 유동식 식이가 가능하지 않은 상태에서, 항레트로바이러스 치료 중에 수유를 고려한다면 국내 지침을 따른다.

3) 수태능

동물 연구에서는 카보테그라비르가 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

6. 소아에 대한 투여

소아 및 18세 미만 청소년 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

노인에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 65세 이상 환자에서 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 별도의 치료법은 없다. 과량투여 시 필요한 경우 적절한 모니터링과 함께 지지요법을 실시한다.

카보테그라비르는 혈장에서 단백결합률이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 투석으로 활성물질이 유의하게 제거될 가능성이 적다. 이 약의 과량 투여 관리 시, 주사 후 약물에 장기간 노출되는 것을 고려해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 추가 희석 및 재구성이 필요하지 않다.
2) 이 약은 둔부 근육 주사로만 사용한다.
3) 이 약과의 적합성 연구가 수행되지 않았으면 이 약은 다른 약물과 혼합되어서는 안된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 주사기에 이 약을 취한 후 가능한 한 빨리 주사하여야 하나, 최대 2시간까지 보관할 수 있다. 2시간을 초과할 경우 약물과 주사기 및 바늘은 폐기해야 한다.

11. 약리작용

1) 작용기전

카보테그라비르는 인테그레이스 활성 부위에 결합하여 HIV 복제 주기에 필수적인 레트로바이러스 데옥시리보핵산(DNA) 인테그레이션 단계의 나선 이동(strand transfer)을 차단함으로써 HIV 인테그레이스를 억제한다.

2) 약력학적 효과

① 세포 배양에서 항바이러스 활성

카보테그라비르는 야생형 HIV-1의 실험실 균주에 대해 항바이러스 활성을 보였으며, 바이러스 복제를 50% 감소시키는데 필요한 카보테그라비르의 평균 농도(EC50)는 말초혈액단핵세포(PBMC)와 293T 세포에서 0.22 nM부터 1.4 nM사이였다. 카보테그라비르는 24개의 HIV-1 임상 분리주(M clades A, B, C, D, E, F, 및 G의 각 그룹에서 3개, O 그룹의 3개) 패널에 대해 세포 배양에서 항바이러스 활성을 나타냈으며, HIV-1에 대해 EC50 값은 0.02 nM~1.06 nM의 범위였다. 4개의 HIV-2 임상 분리주에 대한 카보테그라비르 EC50 값은 0.10 nM ~ 0.14 nM의 범위였다.

② 다른 항바이러스제와 병용 시 항바이러스 활성

고유의 항HIV 활성이 있는 약물은 카보테그라비르의 항레트로바이러스 활성에 길항작용을 보이지 않았다(in vitro 평가는 릴피비린, 라미부딘, 테노포비르 및 엠트리시타빈과 병용하여 수행되었다).

③ 사람 혈청과 혈청 단백질의 영향

In vitro 연구에 따르면 100% 사람 혈청에서(외삽법의 결과) 카보테그라비르의 IC50이 408배 변화하였고 MT4 세포에서 단백질 보정한 IC50 (PA- IC50)는 102nM였다.

④ In vitro 내성

야생형 HIV-1로부터의 분리와 내성 균주에 대한 활성: 균주 IIIB의 112일 계대배양(passage) 중에 카보테그라비르가 EC50농도로 존재할 때 >10배 증가를 보이는 바이러스는 관찰되지 않았다. 카보테그라비르 존재 하에 야생형 HIV-1(T124A 다형성을 가진)을 계대배양했을 때 다음과 같은 인테그레이스(IN) 돌연변이가 나타났다: Q146L (fold-change 범위 1.3-4.6), S153Y (fold-change 범위 3.6-8.4), S153F(fold-chage 범위 6.3-6.4), I162M (fold-change = 2.8). 위에서 언급한 바와 같이, T124A의 검출은 카보테그라비르에 대한 차등 감수성이 없는 기존 소수 변종의 선택이다. 6.4 nM의 카보테그라비르 존재 하에 야생형 HIV-1 NL-432를 계대배양했을 때 제 56일까지 인테그레이스 부위의 아미노산 치환은 선택되지 않았다.

여러가지 돌연변이주 중에서 가장 높은 fold-change가 관찰된 돌연변이는 Q148K 또는 Q148R을 함유한 돌연변이였다. E138K/Q148H는 카보테그라비르에 대한 감수성이 0.92배 감소했지만 E138K/Q148K는 카보테그라비르에 대한 감수성이 81배 감소했다. G140C/Q148R 및 G140S/Q148R 은 각각 카보테그라비르에 대한 감수성이 각각 22배, 12배 감소했다. N155H는 카보테그라비르에 대한 감수성이 변화되지 않았지만, N155H/Q148R은 카보테그라비르에 대한 감수성이 61배 감소했다.

⑤ in vivo 내성

FLAIR 및 ATLAS 임상시험 통합 분석결과, 바이러스 치료 실패(CVF) 기준에 부합된 것으로 확인된 대상자 수는 적었다. 통합 분석에서, 카보테그라비르+릴피비린 투여 시 7건의 CVFs(7/591, 1.2%) 및 기존의 항레트로바이러스 요법 투여 시 7 건의 CVFs (7/591, 1.2%)가 확인되었다. FLAIR 시험에서 카보테그라비르+릴피비린 투여 군에서 확인된 내성 관련 3건의 CVF는 베이스라인에서 IN 치환 L74I(단독으로 INI에 대해 내성을 발생시키지 않음)을 갖는 A1 아형을 가지고 있었고 바이러스학적 실패가 의심되었다. 또한, 3건의 CVF 중 2건은 치료 시 발생한(treatment-emergent) 인테그레이스 억제제 내성 관련 치환 Q148R을 가지고 있었고, 3건 중 1건은 G140R을 가지고 있었으며 카보테그라비르에 대한 표현형 감수성이 감소하였다. 3건의 CVF는 모두 K101E, E138E/A/K/T 또는 E138K 중 하나의 릴피비린 내성 관련 치환을 가지고 있었으며, 3건 중 2건이 릴피비린에 대한 표현형 감수성 감소를 보였다. ATLAS 시험에서 확인된 3건의 CVF는 아형 A, A1, AG을 가지고 있었다. 하위유형 A와 A1을 갖는 2건의 CVF는 모두 베이스라인 PBMC HIV-1 DNA에 IN 치환 L74I를 갖고 있으며, SVF에는 HIV-1 RNA에 치환을 가지고 있었다. 또한, 3건의 CVF 중 한 건에서는 SVF에 INI 내성 관련 치환 N155H를 보였다. 3건의 CVF는 모두 치료시에 발생하는 릴피비린 내성 관련 치환(E138A, E138E/K 또는 E138K)을 보였고, 이 중 2건에서 릴피비린에 대한 표현형 감수성 감소를 나타내었다. 반면에, 카보테그라비르에 대한 표현형 감소는 1건에서 나타났다. 이 3건의 CVF 중 SVF에 릴피비린 내성 관련 치환을 나타낸 두 건은 베이스라인 PBMC HIV-1 DNA에서도 관찰되었다. 7번째 CVF(FLAIR)는 주사 이력이 없는 경우였다.

ATLAS 및 FLAIR 시험 통합분석 결과에서 관찰된 장시간 작용형 카보테그라비르 주사에 대한 내성과 관련된 치환은 G140R (n=1), Q148R (n=2) 및 N155H (n=1)이었다.

ATLAS-2M 시험에서 제 48주까지 CVF 기준을 충족한 대상자는 10명이었다. Q8W군 8명(1.5%) 및 Q4W군 2명(0.4%). 제 24주 또는 그 전에 CVF 기준을 충족한 대상자는 8명이었다.

Q8W군의 베이스라인에서 5명의 대상자는 Y181Y/C+H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A 또는 E138E/A의 릴피비린 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었고, 1명의 대상자는 카보테그라비르 내성 돌연변이인 G140G/R(위 Y181Y/C + H221H/Y 릴피비린 내성 관련 돌연변이와 더불어)을 가지고 있었다. Q8W군에서 SVF 시점에, 6명이 릴피비린 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었고 베이스라인 대비 2명은 K101E를 추가로, 1명은 E138E/K를 추가로 가졌다. 릴피비린 fold-change(FC)는 7명에서 임상 경계치 이상이었으며 범위는 2.4에서 15까지였다. 릴피비린 내성 관련 치환을 가진 6명 중 5명은 INSTI 내성 관련 치환인 N155H(2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H(2)도 가지고 있었다. 7명 중 4명에서 INSTI 치환인 L74I이 관찰되었다. 1명에서 인테그레이스 유전자형과 표현형 분석을 실패했고 또 다른 1명의 카보테그라비르 표현형은 확인 불가능했다. 이러한 환자들에서 카보테그라비르 FC는 1.8~

9.1 범위였다. 모든 대상자들은 돌루테그라비르와 빅테그라비르에 대해서 감수성을 유지했다.

Q4W군의 베이스라인에서는 어느 대상자도 릴피비린이나 INSTI 내성 관련 치환을 가지고 있지 않았다. 1명은 NNRTI 다형성인 V189I와 함께 NNRTI 치환인 G190Q를 갖고 있었다. SVF 시점에, 1명은 치료 중 릴피비린 내성 관련 돌연변이인 K101E+M230L을 가지게 되었고 다른 1명은 V179V/I이 추가된 G190Q+V189I NNRTI 치환을 가졌다. 2명 모두 릴피비린에 대한 표현형 감수성 감소를 보였다. 2명은 또한 SVF에 Q148R+E138E/K 또는 N155N/H의 INSTI 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었고, 1명은 카보테그라비르에 대한 감수성 감소를 보였다. 어느 대상자도 INSTI 치환인 L74I을 갖고 있지 않았다. 모든 대상자들은 돌루테그라비르와 빅테그라비르에 대해서 감수성을 유지했다.

12. 약동학적 정보

카보테그라비르의 약동학은 건강한 대상자와 HIV에 감염된 대상자 간에 유사하다. 카보테그라비르의 PK 가변성은 중등도 내지 고도이다. 제3상 임상시험에 참여한 HIV 감염 대상자에서 Ctau에 대한 대상자 간 CVb%는 39 ~ 48%의 범위였다. 장시간 작용형 카보테그라비르 주사를 단회투여 했을 때 65 ~ 76%의 더 높은 대상자 간 가변성이 관찰되었다.

1) 흡수

카보테그라비르 주사는 둔근으로부터 전신 순환으로 느리게 흡수되기 때문에 flip-flop 약물동태로 알려진 흡수속도 제한적인 동태학을 나타내며, 이 때문에 카보테그라비르의 혈중 농도는 지속적으로 유지된다. 단회 근육투여 후, 첫날 혈장 중 카보테그라비르가 검출될 수 있으며 점차적으로 상승하여 중앙값 7일이 지나면 최고 혈중 농도에 도달한다. 카보테그라비르 단회주사 후 최대 52주 또는 그 이후까지 혈장에서 검출되었다. 약동학적 정상 상태는 44주 내에 도달된다.

혈장 카보테그라비르 노출은 100mg~800mg 용량범위로 단회 및 반복 근육주사 후 용량에 비례하거나 약간 낮은 비율로 증가하였다.

2) 분포

In vitro 자료에서 카보테그라비르는 사람 혈장 단백질에 높은 결합률을 보인다(약>99%). 정제의 경구 투여 후, 혈장 내 평균 겉보기 분포 용적(Vz/F)은 12.3 L이었다. 사람에서 혈장 카보테그라비르의 겉보기 중심구획용적(Vc/F) 추정치는 5.27 L이었고 Vp/F는 2.43 L이었다. 이러한 분포용적 추정치는 카보테그라비르의 높은 생체 이용률을 예측할 수 있게 하며 세포 외 공간에 카보테그라비르가 약간 분포함을 암시한다.

카보테그라비르는 여성 및 남성 생식기에 존재한다. 단회 400 mg 근육주사 4, 8, 및 12주

후 자궁경부 및 질 조직: 혈장 비율 중앙값은 0.16 ~ 0.28 범위였고 직장 조직: 혈장 비 중앙값은 ≤0.08였다.

카보테그라비르는 뇌척수액(CSF)에 존재한다. 카보테그라비르 주사와 릴피비린 주사를 투여받은 HIV-감염 대상자에서 카보테그라비르 CSF 대 혈장 농도 비[중앙값 (범위)] (n=16)는 장시간 작용형 카보테그라비르 주사(Q4W 또는 Q8W) 정상상태 1주일 후 0.003(범위: 0.002 to 0.004) 이었다. 뇌척수액 내 CSF HIV-1 RNA <50 c/mL인 대상자는 100%(n=16)였고, 15/16(94%)명의 대상자에서 <2 c/mL였으며, CSF의 카보테그라비르의 치료 농도와 일치하였다. 동일 시점에, 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL인 대상자는 100%(n=18)였고, 12/18 (66.7%)명의 대상자에서 <2 c/mL였다.

3) 대사

카보테그라비르는 주로 UGT1A1에 의해 대사되며 UGT1A9 성분에 의해서도 약간 대사된다. 카보테그라비르는 혈장내 주 순환 화합물이며, 혈장 중 총 방사성탄소의 >90%를 차지한다. 사람에서 경구 투여 후, 카보테그라비르는 주로 대사를 통해 제거된다. 카보테그라비르 미변화체의 신배설은 낮으며(용량의 <1%), 전체 경구 투여량의 47%가 대변에서 카보테그라비르 미변화체로 배설된다. 이는 전부 또는 일부가 흡수되지 않은 약물인것인지 추가 분해되어 장내강에서 모 화합물을 형성할 수 있는 glucuronide conjugate의 담즙 배설로 인한 것인지는 알려지지 않았다. 카보테그라비르는 십이지장 담즙 검체에서 관찰되었고 glucuronic acid 대사체 일부(전부는 아님)도 관찰되었다. 총 경구 투여량의 27%가 소변으로 배설되며, 주로 glucuronide 대사체(소변 방사능의 75%, 총 투여량의 20%)로 배설된다.

4) 소실

카보테그라비르 평균 겉보기 소실 반감기는 흡수 속도 제한적이며 단회 근육주사 후 5.6주 ~ 11.5주로 추정되었다. 경구 투여에 비해 유의하게 더 긴 겉보기 반감기는 주사 부위에서 전신 순환으로 제거되는 것을 반영한다. 겉보기 청소율(CL/F)은 0.151 L/h였다.

5) 특수 환자군

① 성별: 집단 약동학 분석에서 성별이 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌기 때문에 성별에 따라 용량 조절이 필요하지 않다.

② 인종: 집단 약동학 분석에서 인종이 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌기 때문에 인종에 따라 용량 조절이 필요하지 않다.

③ 체질량지수(BMI): 집단 약동학 분석에서 체질량지수가 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌기 때문에 체질량지수를 근거로 한 용량 조

절이 필요하지 않다.

④ 고령자: 집단 약동학 분석에서 연령이 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌다. >65세 대상자에서 카보테그라비르에 대한 약동학 자료는 제한적이다.

⑤ 신장애: 중증 신장애(CrCL <30 mL/min이며 투석을 받고 있지 않는)가 있는 대상자와 이에 대응하는 건강한 대상자 간에 임상적으로 중요한 약동학 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중증의 신장애(투석을 받고 있지 않은) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 카보테그라비르는 투석 중인 환자에 대해서는 연구된 바 없다.

⑥ 간장애: 중등증 간장애가 있는 대상자와 이에 대응하는 건강한 대상자 간에 임상적으로 중요한 약동학 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중등증 간장애(Child-Pugh 점수 A 또는 B)가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh 점수 C)가 카보테그라비르의 약동학에 미치는 영향은 연구된 바 없다.

⑦ 다형성(Polymorphisms): 건강한 대상자 및 HIV 감염 대상자 임상시험에 대한 메타 분석에서, 낮은 카보테그라비르 대사와 관련된 UGT1A1 유전자형을 가진 HIV 감염 대상자들은 정상 UGT1A1 유전자형을 가진 대상자들에 비해 정상 상태 카보테그라비르 AUC, Cmax, Ctau에서 카보테그라비르를 주사투여 했을 경우 1.2배, 경구 복용했을 경우 1.38배 높았다. 이 결과는 건강한 대상자 및 HIV 감염 대상자를 종합하였을 때, 경구 카보테그라비르 복용 후 정상 상태 카보테그라비르 AUC, Cmax, Ctau가 평균 1.3-1.5배의 증가를 보인 것과 유사하다. 이러한 차이는 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않는다. UGT1A9의 다형성은 카보테그라비르의 약동학적 차이와 연관 되어있지 않다. 따라서 UGT1A1 또는 UGT1A9 다형성을 갖는 대상자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

13. 임상시험 정보

1) 1개월 주기 주사요법

카보테그라비르와 릴피비린 주사의 유효성은 2건의 제3상 무작위배정, 다기관, 활성대조군, 평행군, 공개, 비열등성 시험인 FLAIR(201584) 연구와 ATLAS(201585) 연구에서 평가되었다. 일차 분석은 모든 대상자들이 제 48주 방문을 완료하거나 연구를 조기 중단한 후 수행되었다.

FLAIR연구에서 HIV-1 감염 환자 중 항레트로바이러스 치료(ART)를 경험한 적이 없는 629명의 대상자는 20주 동안 INSTI로서 돌루테그라비르가 포함된 요법(돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘, 또는 시험대상자가 HLA-B*5701 양성인 경우 돌루테그라비르와 2개의 다른 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제)을 투여 받았다. 이후에 바이러스학적으로 억제된 (HIV-1

RNA <50 copies/mL, n=566) 대상자들은 1:1로 무작위 배정되어 카보테그라비르와 릴피비린 치료를 받거나 기존 항레트로바이러스(CAR) 요법을 지속하였다. 카보테그라비르와 릴피비린 요법에 무작위 배정된 대상자들은 최소 4주 동안 카보테그라비르 1정(30mg)과 릴피비린 1정(25mg)으로 구성된 경구 도입요법을 매일 투여받았고, 이후 추가로 카보테그라비르 주사(제 1개월: 600 mg 주사, 제 2개월부터: 400mg 주사)와 릴피비린 주사(제 1개월: 900 mg 주사, 제 2개월부터: 600 mg 주사)를 1개월 주기로 44주 동안, 최대 96주까지 치료를 받았다.

ATLAS연구에서는 HIV-1 감염 환자 중 항레트로바이러스 치료(ART)를 경험한 적이 있고 바이러스학적으로 억제된 (최소 6개월 동안, HIV-1 RNA <50 copies/mL) 대상자 616명이 1:1로 무작위 배정되어 카보테그라비르와 릴피비린 치료를 받거나 기존 항레트로바이러스 요법을 지속하였다. 카보테그라비르와 릴피비린 요법에 무작위 배정된 대상자들은 최소 4주 동안 카보테그라비르 1정(30mg)과 릴피비린 1정(25mg)으로 구성된 경구 도입요법을 매일 투여받았고, 이후 추가로 44주 동안 매월 카보테그라비르 주사(제 1개월: 600 mg 주사, 제 2개월부터: 400mg 주사)와 릴피비린 주사(제 1개월: 900 mg 주사, 제 2개월부터 600 mg 주사)를 이용해 치료하였다. ATLAS 연구 베이스라인에서 각 50%, 17%, 33%의 시험대상자가 무작위배정 전 세 번째 치료제로 각각 NNRTI, PI 또는 INI를 투여 받았고, 이는 치료 군 간에 유사했다.

통합 분석의 베이스라인에서 카보테그라비르와 릴피비린 군 대상자의 연령 중앙값은 38세였고 27%는 여성, 27%는 백인이 아닌 인종, 7%는 CD4+ 세포 수가 350 cells/mm^3 미만이었다. 이런 특성은 치료군 간에 유사하였다.

두 연구의 1차 유효성 평가변수는 제48주에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL인 시험대상자의 비율이었다(ITT-E 모집단에 대한 스냅샷 알고리즘).

FLAIR 연구와 ATLAS 연구 통합 분석에서, 제 48주에 카보테그라비르와 릴피비린 병용요법은 기존 항레트로바이러스 요법(CAR) 대비 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL를 보인 대상자의 비율에서 비열등성을 입증하였다(각각 1.9% 및 1.7%). 통합 분석에서 카보테그라비르와 릴피비린 요법과 CAR군 간 보정된 치료력 차이(0.2; 95% CI : -1.4, 1.7)는 비열등성 기준을 충족하였다(95% CI의 상한값이 4% 미만). 또한 통합분석 결과, 제48주에서 카보테그라비르와 릴피비린은 CAR군 대비 혈장 HIV-1 RNA <50copies/mL을 가진 시험대상자의 비율에서 비열등성을 입증하였다(각각 93.1%와 94.4%). 카보테그라비르와 릴피비린 요법과 기존 항레트로바이러스 요법 간의 보정된 치료력 차이(-1.4; 95% CI: -4.1, 1.4)는 비열등성 기준(95% CI의 하한값이 -10% 이상)을 충족하였다.

FLAIR 연구와 ATLAS 연구에서 나타난 비열등성 결과는 카보테그라비르와 릴피비린의 투여 개시 전 HIV-1 RNA 바이러스학적 억제 기간(예를 들어 6개월 미만 또는 6개월 이상)은 전체 반응률에 영향을 주지 않는다는 것을 의미한다.

FLAIR 연구 및 ATLAS 연구의 주요 베이스라인 요인별 결과를 포함하여 일차 평가항목 및 기타 제 48주 결과는 표 7 및 8에 제시된다.

표 7 FLAIR 연구, ATLAS 연구 및 통합분석에서 무작위 배정 투여군의 제 48주차 바이러스학적 결과(스냅샷 분석)

	FLAIR		ATLAS		통합 분석 자료	
	CAB + RPV N=283	CAR N=283	CAB + RPV N=308	CAR N=308	CAB +RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)
치료력 차이 % (95% CI)*	-0.4 (-2.8,2.1)		0.7 (-1.2, 2.5)		0.2 (-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	550 (93.1)	558 (94.4)
치료력 차이 % (95% CI)*	0.4 (-3.7, 4.5)		-3.0 (-6.7, 0.7)		-1.4 (-4.1, 1.4)	
제 48주에 바이러스 결과 없음 (%)	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
사유						
이상 반응 또는 사망으로 인해 임상시험/시험약 중단(%)	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)
기타 사유로 임상시험/시험약 중단 (%)	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)
임상시험에는 참여하였으나 기간(window) 중 자료 소실 (%)	0	0	0	0	0	0

* 베이스라인 층화 인자(stratification factors)에 대해 보정.
† 유효성 부족으로 중단, 억제되지 않은 상태에서 중단한 대상자 포함.
N = 각 투여군의 대상자 수, CI = 신뢰 구간, CAR = 현재의 항바이러스 요법.

표 8 주요 베이스라인 인자별 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL 시험대상자의 비율(스냅샷 결과)

베이스라인 요인		FLAIR 및 ATLAS 통합 자료	
		CAB+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
베이스라인 CD4+ (cells/mm^3)	<350	0/42	2/54 (3.7)
	≥350 to <500	5/120 (4.2)	0/117
	≥500	6/429 (1.4)	8 / 420 (1.9)
성별	남	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	여	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)

인종	백인	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	흑인/아프리카계 미국인	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	아시아인 /기타	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m^2	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥30 kg/m^2	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
연령 (세)	<50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥ 50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
무작위배정시 베이스라인 항바이러스 요법	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTIs	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI= 체질량 지수
PI= 프로테아제 억제제
INI= 인테그레이스 억제제
NNRTI= 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제

FLAIR 및 ATLAS 연구에서, 베이스라인 특성 (CD4+ 수, 성별, 인종, BMI, 연령, 베이스라인에서의 3번째 치료약물군)에 따른 치료력 차이는 투여군 간 유사하였다.

FLAIR 및 ATLAS 시험 대상자들은 첫째날 또는 연구 시작 이전에 각각 바이러스학적으로 억제된 상태였으며 CD4+ 수에 있어서 베이스라인에 비해 임상적으로 연관있는 변화는 관찰되지 않았다.

FLAIR 연구에서 96주차에서의 유효성 결과는 48주 결과와 일관성을 유지했다. 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 인 대상자의 비율은 카보테그라비르와 릴피비린 군(n=283) 및 CAR군(n=283)에서 각각 3.2% 및 3.2% 이었고, 이 때, 보정된 치료력 차이는 [0.0, 95 % CI: -2.9, 2.9] 이었다. 카보테그라비르와 릴피비린군 및 CAR군에서 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 인 대상자의 비율은 각각 87% 및 89% 이었으며, 이 때, 보정된 치료력 차이는 [-2.8, 95 % CI: -8.2, 2.5]이었다.

2) 2개월 주기 주사요법

2 개월 주기로 투여한 카보테그라비르주사와 릴피비린 주사의 유효성 및 안전성은 1건의 제 3b상 무작위배정, 다기관, 평행군, 공개, 비열등성 임상시험인 ATLAS-2M 연구(207966)에서 평가했다. 일차 분석은 모든 대상자들이 제 48주 방문을 완료하거나 연구를 조기에 중단한 후 수행되었다.

ATLAS-2M 연구에서는 HIV-1 감염 환자 중 ART를 경험한 적이 있고 바이러스학적으로 억제된 대상자 1045명을 1:1로 무작위 배정하여 카보테그라비르와 릴피비린 주사 요법을 2개월 또는 1개월 주기로 투여했다. 처음에 카보테그라비르와 릴피비린 요법을 받고 있지 않았던 시험 대상자들은 최소 4주 동안 매일 카보테그라비르 정제 1정(30mg)과 릴피비린 정제 1정(25mg)으로 구성된 경구 유도요법(도입기)을 받았다. 1개월 주기요법으로 배정된 시험대상자들은 카보테그라비르 주사(제1개월: 600 mg 주사, 제 2개월부터: 400 mg 주사) 및 릴피비린 주사 (제1

개월: 900 mg 주사, 제 2개월부터: 600 mg 주사)를 추가 44주 동안 투여 받았다. 2개월 주기 요법으로 배정된 시험대상자들은 카보테그라비르 주사 (제 1, 2, 4개월 및 이후 2개월마다 600 mg 주사) 및 릴피비린 주사 (제 1, 2, 4개월 및 이후 2개월마다 900 mg 주사)를 추가 44주 동안 투여 받았다. 무작위배정 전 63%, 13% 및 24%의 대상자가 각각 0 주, 1 ~ 24 주 및 >24주 동안 카보테그라비르와 릴피비린을 투여 받았다.

베이스라인에, 대상자 연령의 중앙값은 42세, 27%는 여성, 27%는 백인이 아닌 인종이었고, 4%는 65세 이상, 6%는 CD4+ 세포수가 350 cells/mm3 미만이었다. 이러한 특성은 투여군 간에 유사했다.

ATLAS-2M 연구의 1차 유효성 평가변수는 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 보이는 대상자의 비율이었다(ITT-E 모집단에 대한 스냅샷 알고리즘). ATLAS-2M 연구에 대한 주요 베이스라인 요인별 결과를 포함한 1차 유효성 평가 변수와 기타 48주차 결과는 표 9 및 표 10과 같다.

ATLAS-2M 연구에서, 제 48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자의 비율에 대해 카보테그라비르와 릴피비린 2 개월 주기 요법은 카보테그라비르 및 릴피비린 1개월 주기 요법 대비 비열등성을 입증하였다(각 1.7% 및 1.0%). 카보테그라비르와 릴피비린의 2 개월 주기요법 군과 1개월 주기 요법 군 간 보정된 치료력 차이(0.8; 95% CI: -0.6, 2.2)는 비열등성 기준을 충족하였다(95% CI의 상한값이 4% 미만). 또한 카보테그라비르와 릴피비린 2개월 주기 요법은 카보테그라비르와 릴피비린 1개월 주기 요법 대비 48주차에 혈장 HIV-1 RNA<50/mL인 시험대상자의 비율(각각 94%, 93%)에 있어 비열등하였다. 카보테그라비르과 릴피비린 2개월 주기 요법과 1개월 주기 요법의 보정된 치료력 차이 (0.8; 95% CI: -2.1, 3.7)는 비열등성 기준 (95% CI의 하한값이 -10% 초과)을 충족하였다. [표 9 참조].

표 9 ATLAS-2M 시험에서 무작위 배정 투여군의 제 48주차 바이러스학적 결과(스냅샷 분석) (스냅샷 분석)

	2 개월 주기 요법 (Q8W)	1개월 주기 요법 (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	9 (1.7)	5 (1.0)
치료력 차이 % (95% CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)	492 (94.3)	489 (93.5)
치료력 차이 % (95% CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	
제48 주에 바이러스 결과 없음	21 (4.0)	29 (5.5)
사유:		
이상 반응 또는 사망으로 인해 임상시험/시험약 중단(%)	9 (1.7)	13 (2.5)
기타 사유로 임상시험/시험약 중	12 (2.3)	16 (3.1)

단 (%)		
임상시험에는 참여하였으나 기간 (window) 중 자료 소실 (%)	0	0

* 베이스라인 층화 인자(stratification factors)에 대해 보정.
† 유효성 부족으로 중단, 억제되지 않은 상태에서 중단한 대상자 포함.
N = 각 투여군의 대상자 수, CI = 신뢰 구간, CAR = 현재의 항바이러스 요법

표 10 주요 베이스라인 인자별 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL 시험대상자의 비율 (스냅샷 결과).

		HIV-1 RNA ≥50 c/mL 수/전체 평가 (%)	
		2 개월 주기 요법(Q8W)	1 개월 주기 요법 (Q4W)
베이스라인 CD4+ 세포 수 (cells/mm3)	<350	1/ 35 (2.9)	1/ 27 (3.7)
	350 to <500	1/ 96 (1.0)	0/ 89
	≥500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
성별	남성	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	여성	5/137 (3.5)	0/143
인종	백인	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	백인이 아닌 인종	4/152 (2.6)	0/130
	흑인/아프리카계 미국인	4/101 (4.0)	0/ 90
	흑인이 아닌 인종/ 아프리카계 미국인	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)
BMI	<30 kg/m^2	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	≥30 kg/m^2	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
연령(년)	<35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35 ~ <50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	>50	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
CAB/RPV 노출이력	없음	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24 주	3/69 (4.3)	0/68
	>24 주	1/126 (0.8)	0/128

BMI= 체질량지수, CAB=카보테그라비르, RPV=릴피비린

ATLAS-2M 연구에서, 베이스라인 특성(CD4+ 림프구 수, 성별, 인종, BMI, 연령 및 카보테그라비르/릴피비린에 대한 노출 경험)에 따른 일차평가항목(치료력)의 투여 군 간 차이는 임상적으로 의미 있지 않았다.

사후분석 결과(바이러스학적 실패와 관련된 베이스라인 인자)

카보테그라비르와 릴피비린에 기존에 노출되지 않은 1039명의 HIV 감염된 성인의 데이터를 포함하는 3상 연구(ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M) 통합분석에서 공변량 선택과정을 포함하는 회귀 모델링을 사용하여 베이스라인 바이러스 및 참여자 특성, 투여 요법 (4주 요법 또는 8주 요

법) 및 바이러스학적 실패 확정 (CVF) 시 베이스라인 이후 혈장 약물 농도와 같은 공변량의 영향을 조사했다. 이들 연구에서 48주까지 1039명 중 13명 (1.25%)의 참여자들은 카보테그라비르와 릴피비린을 투여 받는 동안 CVF를 보였다.

4개의 공변량은 CVF의 위험 증가와 함께 유의하게 연관되었다 (각 보정된 오즈비에 대해 $P < 0.05$) : 프로바이러스 DNA 유전체 분석에 의해 확인된 릴피비린 저항 연관 변이(resistance associated mutations), HIV-1 하위 유형 A6/A1(인테그라제 L74I 다형성과 관련), 초기 투여 4주 후 릴피비린 최저 농도, BMI 30 kg/m^2 이상 (카보테그라비르 약동학 관련). 4주 주기 또는 8주 주기 투여, 여성 성별 또는 기타 바이러스 하위 유형 (non-A6/A1)을 포함한 다른 공변량은 CVF와 유의한 연관성이 없었다. 각각의 베이스라인 인자는 바이러스학적 실패를 예측할 수 있는 공변량은 아니었다. 그러나 다음 베이스라인 인자 중 적어도 2개의 조합은 CVF의 위험 증가와 관련이 있었다: 릴피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1 또는 BMI ≥ 30 kg/m^2 (표 11 참고).

표 11. 릴피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A11 그리고 BMI ≥ 30 kg/m^2의 주요 베이스라인 인자별 48주차에서의 결과

베이스라인 인자 (수)	바이러스학적 성공(n/N%)[2]	확정된 바이러스학적 실패 (n/N%)[3]
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37)[4]
≥2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7)[5]
전체 (95% 신뢰도 구간)	980/1039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

2. [1] HIV Sequence 데이터베이스(2020년 6월)로부터 추출한, 로스 알라모스 국립 라이브러리 패널에 기반한 HIV-1 하위 유형 A1 또는 A6 분류
3. [2] RNA< 50 copies/mL.의 FDA 스냅샷 알고리즘에 기반한다.
4. [3] HIV RNA ≥ 200 copies/mL의 두번의 연속 측정으로 정의된다.
5. [4] 양의 예측 값(PPV) <1%, 음의 예측 값(NPV) 98%, 민감도 8%, 특이도 74%
6. [5] PPV 26%, NPV 99.6%, 민감도 69%, 특이도 97.5%

14. 독성시험 정보

1) 발암성 및 변이원성

카보테그라비르는 박테리아와 배양된 포유류 세포에 대한 in vitro 연구 및 설치류 소핵 in vivo 연구에서 변이원성 또는 염색체 이상(clastogenic)이 없었다. 마우스와 랫트에 대한 장기간 연구에서 카보테그라비르는 발암성이 없었다.

2) 생식·발생 독성 시험

최대 1000mg/kg/day까지의 용량에서 수컷과 암컷의 생식 및 수태 능력에 대한 기능적 영향

은 없었다.

배아-태아 발달 연구에서 임신한 토끼에 카보테그라비르 최대 2,000 mg/kg/day의 모체 독성 용량(사람의 최대 권장용량인 30mg 경구 투여 노출의 0.66배, 400mg 근육주사 노출의 1배)까지 경구 투여하거나 임신한 랫트에 최대 1000 mg/kg/day의 용량까지 경구 투여한 후 이상 발달 결과는 없었다. 랫트에서 1,000 mg/kg/day 용량을 투여했을 때 모체 독성 없이 태아의 성장 변화(체중 감소)가 관찰되었다. 임신한 랫트에 대한 연구에서 카보테그라비르가 태반을 통과하여 태아 조직에서 검출될 수 있는 것으로 나타났다.

랫트 출산 전 및 후 (PPN, pre- and post- natal) 연구에서 카보테그라비르는 1,000mg/kg/day 용량에서 분만 지연이 발생했으며 몇몇 랫트에서는 사산과 신생아 사망 건수가 증가했다.

카보테그라비르 저용량 5mg/kg/day은 분만 지연이나 신생아 사망과 관련이 없었다. 토끼와 랫트에 대한 연구에서 태아가 제왕절개로 분만 되었을 때 생존에 아무런 영향도 미치지 않았다. 카보테그라비르 치료를 받은 어미가 낳은 새끼들을 대조군 어미가 태어날 때부터 교차 양육하였을 때 비슷한 신생아 사망률이 관찰되었다.

3) 반복투여 독성

랫트(26 주) 및 원숭이(39 주)에 대한 반복 경구 투여 독성 시험에서 장기간 고용량 카보테그라비르 매일 투여의 영향을 평가했다. 카보테그라비르를 랫트 또는 원숭이에서 각 ~1,000 mg/kg/day 또는 500 mg/kg/day 용량을 경구 투여했을 때 약물 관련 이상반응은 없었다.

14일 간의 원숭이 독성 연구에서 1000mg/kg/day를 투여한 원숭이에서 위장관계 이상반응(체중감소, 구토, 무른 변/물 설사, 중등도 내지 중증 탈수)이 관찰되었고 이는 사망으로 이어졌지만, 28일간의 원숭이 독성 연구결과와 종합해 볼 때, 위장관계 불내성은 전신 독성이 아닌 국소적 약물 투여의 결과였음을 확인할 수 있다.

랫트에 대하여 3 개월 간 카보테그라비르를 월 1회 피하주사 (~100 mg/kg/dose), 월 1회 근육주사 (~ 75 mg/kg/dose) 또는 매주 피하주사 (100 mg/kg/dose) 하였을 때 확인된 이상반응은 없었고 새로운 표적 장기 독성도 없었다(사람 최대 권장용량인 400 mg 근육주사 투여시 사람 노출의 >30배 노출에서)

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 30℃ 이하 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 카보테그라비르
  등록번호 : 수231-21-ND
  제조소 명칭 및 소재지 : Glaxo Wellcome Manufacturing Pte Ltd/1 Pioneer Sector 1,628413 Singapore

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부 : 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.7 사전검토 : 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.04.01.	2021.04.01.	2021.04.01.	2021.04.01.	2021.04.01.
보완요청 일자	2021.06.29. 2021.12.06.	2021.06.29. 2021.12.06.	2021.06.29. 2021.12.06.	2021.05.13. 2021.12.07.	2021.07.01. 2021.12.03.
보완접수 일자	2021.10.22. 2021.12.17.	2021.10.22. 2021.12.17.	2021.10.22. 2021.12.17.	2021.09.13. 2021.12.17.	2021.10.27. 2021.12.13.
최종처리 일자	2022.02.03.	2022.01.21.	2022.01.21.	2022.01.03.	2022.1.

[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·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 항원성 및 면역독성

3) 불순물

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

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 HIV-1 감염 치료를 위하여 릴피비린과 동시 투여하기 위하여 개발된 장기 지속형 주사제로 주성분은 신약으로 카보테그라비르이며, 경구 투여 및 근육주사로 1개월간 또는 2개월간 유지요법으로 신청한 품목임. 주성분의 작용기전은 INI(Integrase Inhibitor 통합효소 억제제)임.
- 독성 및 약리작용에 관한 자료는 규정에 적합하게 제출되었고, 경구투여의 독성시험 자료로 주사투여의 반복투여 독성시험자료 일부를 갈음하였음.
- 임상시험자료에서는 1상에서 건강한 사람 대상으로 단회, 반복 투여하여 이를 통해 설정한 600mg 및 400mg 함량으로 3상 임상시험을 실시하여 그 유효성을 입증함
- 2건의 핵심 3상 임상시험 통합분석 결과 1차 유효성으로 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났고(스냅샷, ITT-E), 1건의 3b상 임상시험 결과에서 4주 또는 8주 단위 용법을 비교하였을 때, 매월단위 용법에 비해 열등하지 않은 것을 입증하였음.
- 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사 부위 반응(ISR)으로, 이로 인해 시험을 중단한 경우는 거의 없었고, 각 방문 시 ISR을 보고한 시험대상자 비율은 점점 감소하였음. 201584 및 201585 통합분석 시 ISR 외의 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염과 상기도감염(군당 10% 이상)이었으며, CAB+RPV Q4W 군에서 CAR군(대조군)에 비해 더 흔하게 보고된(차이 5% 이상) 비-ISR AE는 두통과 발열이었음. AESI는 주사부위반응, 발진, QT 간격 연장과 신경정신병 사건(자살충동/행위, 우울증, 불안, 기분장애, 양극성장애, 정신병, 수면장애)이 포함되어 있었으며, 수면장애(특히 불면증)은 CAR 치료군에 비하여 CAB+RPV 치료군에서 더 높았으나, 그 외 HIV 감염 집단의 관찰결과는 건강한 사람과 경구용 릴피비린 및 돌루테그라비르(CAB 관련 INSTI 화합물)의 알려진 프로파일과 비교하여 예상 가능한 수준이었음.
- 위해성관리계획 중 시판 후 조사 대상자 수는 600명으로 하였고, 동시 허가신청 접수된 보카브리아주와 병용투여하는 레캄비스주사가 자료제출의약품(재심사 요건 600례)이고, 정제 투여 후 주사제로 전환 투여하는 용법 용량을 고려할 때, 인정 가능함.
- 임상시험성적에 관한 자료
  - 총 23편
  - 1상 17건, 2상 3건, 3상/3b상 3건
  - 생물약제학: 음식물영향 없음, BA는 경구용 대 LA 상대 생체이용률은 75.6%, 릴피비린과의 상호작용 없음

[약어 및 정의]

확정된 바이러스학적 실패 (Confirmed virologic failure)	과거에 200 c/mL 미만으로 억제되었던 2개의 연속적인 혈중 HIV-1 RNA 수치가 200 c/mL 이상으로 나타난 경우로 정의됨.
지속적인 주사 (Continuation injection)	주사 개시(initiation injection) 이후에 환자가 투여 받는 주사를 지칭한다. CAB + RPV 관련 임상시험들의 임상문서에서는 “지속적인 주사” 대신 “유지 용량 (maintenance dose)”으로 지칭하고 있다.
주사 개시 (Initiation injection)	경구 도입기 이후에 환자가 투여 받는 최초의 주사를 지칭한다. CAB + RPV 관련 임상시험들의 임상문서에서는 “주사 개시” 대신 “부하 용량(loading dose)”으로 지칭하고 있다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 인테그레이즈(통합효소) 가닥 이입 억제제(Integrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI)

1.2. 기원 및 개발경위

현재는 HIV-1 감염 치료에 대해 허가된 2제 LA 주사요법이 없다. CAB + RPV을 사용한 2제 병용요법의 IM 주사는 (매월 또는 2개월 단위 주사 옵션이 있으면서) 투여 빈도가 더 적고 직접 관찰되는 치료 투여와 같은 요인 때문에 HIV-1 감염환자에서 개선된 치료 만족도와 치료 준수도에 대한 기회를 제공하는 편리한 치료 옵션이 될 수 있다. 또한 HIV 환자는 잠재적으로 알약 복용과 연관된 오명을 피할 수 있고 매일 경구 치료를 하는 경우보다 질환 상태에 대해 덜 상기할 수도 있다. 본 요법은 경구용 약물을 복용하거나 빨아먹는 것이 불가능한 일부 환자에게는 중요한 옵션이 될 수도 있다.

2018년에는 세계적으로 3790만명으로 추정되는 사람들이 HIV/AIDS에 감염된 상태였고 170만명이 새로 HIV에 감염되었다 [UNAIDS, 2019]. 2018년에 77만명이 AIDS와 관련된 질환으로 사망하였다. 2018년에 HIV에 감염된 상태인 사람들 중 2330만명이 ART 치료를 받고 있었다 [UNAIDS, 2019]. 치료에 대한 접근성이 증가된다는 점은 성인과 소아에서의 AIDS 관련 사망 감소에 기여하고 있고, HIV 예방 및 치료 프로그램을 강화하려는 노력은 HIV 전파속도를 감소시키고 있다. 최근의 시험 결과에서는 검출되지 않는 수준의 바이러스 부하량을 가지고 있는 사람들은 미감염 접촉자에게 바이러스를 전파하지 않는 것으로 확인되었다 [Cohen, 2016].

HIV 치료에 있어 현재의 패러다임은 ARV 조합을 사용하여 평생 매일 투여하는 경구요법이다. 지난 30년에 걸쳐 모든 ARV군의 지속성, 안전성, 내약성, 편리성에서 상당한 개선이 있어왔다. 고정용량 복합제는 투약을 간소화하고 알약복용 부담을 줄이는 것이 가능하게 함으로써 HIV 치료를 상당시 진보시켰다. 그러나, 바이러스 억제를 달성 및 유지하고 바이러스 내성 돌연변이의 출현을 예방하기 위해서는 매일 투여하는 처방 치료법을 면밀하게 준수하는 것이 필수적이다 [Orrell, 2017].

ART 병용요법이 AIDS와 관련된 이환 및 사망을 유의하게 감소시키기는 하였으나, 치료 실패와 약물 내성은 계속하여 치료받는 HIV 감염자에게 영향을 주고 있다. 이렇게 최적이지 못한 결과에 기여하는 요인으로는 평생에 걸친 매일 요법에 대한 부적절한 준수도, 기존 또는 획득 약물 내성, 약물-약물 상호작용으로 초래된 항레트로바이러스 약제의 치료농도 미만의 농도, 단기 및 장기 약물 독성이 있다. 동등한 유효성을 가진 요법 중에서, 내과의와 ART 치료를 받는 HIV-1 감염 환자는 전적으로 준수하는데 대한 최대 장애물 중에서도 총 알약 수 부담, 투여빈도, 안전성 우려를 꼽는다.

뿐만 아니라, 정신질환, 노숙자, 약물 남용, 주요한 생활 사건 또는 청소년기에 있는 환자는 준수도에 있어 상당한 도전상황에 직면한다. 편리한 경구용 단일 정제 요법에 대해서조차 환자는 자신의 HIV 감염을 매일 상기시켜야 하는 부담을 여전히 안고 있다. 또한, 일부 환자에서는 환자의 집안에 알약 포장을 둔다는 것과 개인적 환경이 오명과 연관될 수도 있다. 보다 신중한 치료 옵션은 매일 투여하는 경구요법과 연관된 오명을 피하게 할 수도 있다. 따라서, 새로운 항레트로바이러스제의 개발과 치료 순응도를 개선하기 위한 새로운 접근법에 대한 의학적 니즈가 여전히 있다.

HIV-1 치료를 위한 주사형의 지속성 2제 요법은 HIV 감염 환자들이 현재 직면하고 있는 치료상의 문제 일부에 대처한다. CAB + RPV 주사요법의 매월 단위 투여 또는 2개월 단위 투여에 대한 옵션은 준수도와 치료 만족도

를 개선시킬 것으로 예측되는 지속적인 치료법을 제공한다.

항레트로바이러스요법 실패와 약물 내성은 여러 요인에 의해 일어나는데, 이 중에는 약물의 최적이 아닌 유효성 및/또는 가변적인 약물동력학, 평생 치료에 대한 부적절한 순응도, 기존의 약물 내성, 만성 약물 독성이 있다. 치료 순응도를 개선하기 위한 새로운 접근방식은 이러한 문제 일부를 다루기도 한다. 고정용량복합제(FDC)는 투약 간소화를 가능하게 하고 알약복용 부담을 줄임으로써 사람면역결핍바이러스 (HIV) 요법을 상당히 개선시켰다. 동등한 유효성을 가진 요법들에서도, 치료준수도 확보에 대한 가장 큰 장애요소로서 의료진과 항레트로바이러스요법 (ART)을 받는 제1형HIV (HIV-1) 감염자는 총 알약 수 부담, 투여 빈도, 안전성 문제를 꼽는다. 불완전한 준수도는 바이러스학적 통제의 소실과 ART의 유익성 반전으로 이어질 수 있는 약물내성 응급 상황을 일으키기도 한다.

HIV 대체요법은 치료준수도 및 환자의 치료 결과를 개선하는데 도움이 되고 바이러스의 내성 출현 및 전파를 예방하도록 개발되고 있다. 낮은 빈도로 (예: 1개월에 1회 또는 2개월마다 1회) 투여할 수 있는 지속성 항레트로바이러스제는 치료에 대한 준수도를 개선하고 치료가 충분하지 못한 환자 모집단에 대한 치료 중재법 기회를 확장시킬 수 있다. 신독성, 간독성, 골독성, 심혈관독성을 포함하는 장기적 NRTI 관련 약물이상반응을 피할 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (NRTI) 보존요법 개발에 대한 요구도 증가되고 있다. 뿐만 아니라, 치료를 단순화하는 것은 치료 순응도를 증가시키고 HIV 환자에 대한 삶의 질을 개선하기 위한 오랜 목표였다.

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 :

- EMA: Vocabria (2020.12.17.)
- FDA: Vocabria 30mg tablet (2021.1.21.) / Cabenuva extende release injectable suspension(Cabotegravir/ rilpivirine) (2021.1.21.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HIV-1 감염

2018년에, 전세계적으로 약 3,790만명이 HIV/AIDS에 감염되었고, 170만명이 HIV에 새롭게 감염되었다[UNAIDS, 2019]. 이 해에, 770,000명이 AIDS 관련 질환으로 사망하였다. 2018년에 HIV에 감염된 사람들 가운데, 2,330만명이 ART로 치료중이었다[UNAIDS, 2019]. 치료법에 대한 접근의 증가는 성인 및 소아의 AIDS 관련 사망 감소에 기여하고 있으며, HIV 예방을 강화하고자 하는 노력과 치료 프로그램이 HIV 감염율을 감소시키고 있다. 최근의 시험 결과는 검출 불가능한 바이러스 부하에 감염된 사람들이 비감염자와의 접촉 시에 바이러스를 감염시키지 않는다는 점을 증명하였다[Cohen, 2016].

- 현재의 치료법과 미충족 의료수요

현재의 HIV 감염 치료법은 가장 흔하게 N(t)RTI, NNRTI, PI, PK 부스터(booster), INSTI 또는 융합 억제제(fusion inhibitor) 등 3가지 또는 4가지 약물을 이용하는 평생 동안의 일일 경구요법과 관련되어 있다. 지난 30년간, 모든 ARV 계열의 지속성, 안전성, 내약성 및 편의성이 크게 향상되었다. FDC는 투여 간편화와 복용부담(pill burden) 감소를 가능하게 하여, HIV 치료법을 크게 발전시켰다. 하지만, 처방된 치료법에 대한 철저한 순응이 바이러스 억제를 달성, 유지하고 바이러스 내성 돌연변이의 발생을 방지하는데 필수적이다[Orrell, 2017].

ART 병용요법이 AIDS와 관련된 이환율 및 사망률을 크게 감소시켰지만, 바이러스학적 치료실패와 약물 내성이 HIV 감염으로 치료받는 환자들에게 지속적으로 영향을 미치고 있다. 이러한 덜 최적화된 결과에 기여하는 요인은 평생 동안의 일일 치료법에 대한 부적절한 순응, 기존 또는 후천적 약물 내성, ARV 약물 치료 농도를 초과하는 농도를 유발하는 DDI와 단기적 및 장기적 약물 독성을 포함한다. 의사와 ART를 투여 받는 HIV 감염 환자들은 유효성이 유사한 치료법들을 대상으로 총 복용부담, 투여 빈도 및 완전한 순응의 달성에 큰 장애물이 되는 안전성 문제를 평가하고 있다.

또한, 청소년기 환자와 정신질환 환자, 노숙 상태인 환자, 약물 남용 환자 또는 주요 생활사건을 경험한 환자는

상당한 순응문제에 직면하고 있다. 경구용 단일 정제 요법이 편리함에도 불구하고, 환자들은 각자의 HIV 감염을 매일 상기해야 한다는 점에 여전히 부담을 느끼고 있다. 또한, 일부 환자의 경우, 환자의 집 안에 있는 정제 포장과 개인적 환경이 낙인과 관련될 수도 있다. 좀 더 신중한 치료법이 일일 경구 치료법과 관련된 낙인을 방지할 수 있을 것이다. 결국, 치료순응도 향상을 위한 신규 ARV 약물 및 새로운 치료법의 개발에 대한 의료수요가 지속적으로 존재하고 있다.

HIV-1 치료용 지속형 2제 주사요법은 HIV 감염 환자들이 현재 직면하고 있는 치료 문제 중 일부를 해결하고 있다. CAB + RPV 주사요법을 이용한 1개월 간격 또는 2개월 간격 투여용법은 순응도와 치료만족도를 향상시킬 것으로 예상되는 지속적인 치료를 제공한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

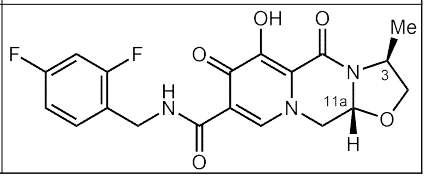
- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 승인된 임상시험

승인번호	승인일자	제목
31090	2016.11.17.	HIV-1에 감염된 바이러스 억제 상태의 성인에서, 현재의INI, NNRTI, 또는 PI를 기반으로 하는 항레트로바이러스 요법에서 장시간 작용형 카보테그라비르 + 장시간 작용형 릴피비린으로 전환시 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하는 제 3상, 무작위배정, 다기관, 평행군, 비-열등성, 공개 임상시험(Protocol No. 1)
31090	2017.11.14.	HIV-1에 감염된 바이러스 억제 상태의 성인에서, 8주 또는 4주마다 투여되는 장시간 작용형 카보테그라비르(Cabotegravir) + 장시간 작용형 릴피비린(Rilpivirine)의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하는 제 3b상, 무작위 배정, 다기관, 평행군, 비-열등성, 공개 임상시험

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
카보테그라비르	Cabotegravir	$C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ (MW : 105.35)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 만니톨, 폴리소르베이트20, 폴리에틸렌글리콜3350, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	LDPE백/container	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

- 가혹시험(산화, 온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건- pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	7. Type I borosilicate glass vial + bromobutyl rubber stopper	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 30℃ 이하 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- GLP 준수

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	Form	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
단회투여 독성시험		마우스(CD-1)	경구	단회	B	10, 100, 1000, 2000	No
		랫트(SD)	SC IM	단회	A	10 10	No
		랫트(SD)	SC IM	단회	A	10, 30, 50 5, 10, 36	No
		랫트(SD)	SC IM	단회	A	10, 30, 50 5, 10, 35	No
		랫트(SD)	SC IM	단회	A	10, 30, 100 2.5, 10, 75	Yes
		원숭이	SC IM	단회	A	1, 5 1, 5	No
		원숭이	SC IM	단회	A	5 5	No
		원숭이	SC IM	단회	A	10 10	No
		원숭이	경구	단회	B	150, 300, 1000	No
		원숭이	IM	단회	A	10 (CAB) 60 (RPV) 10 (CAB) + 60 (RPV)	No
반복투여 독성시험		마우스(CD-1)	경구	14일	B	10, 75, 1000	Yes
		마우스(CD-1)	경구	13주	B	10, 75, 1000	Yes
		랫드(SD)	SC(m) IM(m) SC(w)	13주	A	5, 30, 100 2.5, 10, 75 100	Yes
		랫드(SD)	경구	14일	A	3, 100, 300	Yes
		랫드(SD)	경구	4주	B	1, 75, 1000	Yes
		랫드(SD)	경구	26주	B	0.5, 5, 1000	Yes
		원숭이	경구	7일	B	50, 150, 1000	No
		원숭이	경구	14일	B	8, 25, 1000	Yes
		원숭이	경구	4주	B	5, 50, 500	Yes
		원숭이	경구	39주	B	5, 50, 500	Yes
유전독성 시험	복귀돌연변이	in vitro - *S. typhimurium and E. coli*				1.5 - 238 μg/plate	Yes
	염색체 이상	screening in vitro - L5178Y mouse lymphoma cells (S9 미포함 3시간, S9 미포함 24시간, S9 포함 3시간)				2-140 μg/mL	No
						4-23.8 μg/mL	Yes
	소핵	랫드	경구	2일		1000, 2000	Yes
	impurity					5000 μg/plate 이상	No
발암성시험		마우스(CD-1)	경구	104주		M: 2.5, 10, 75 F: 2.5, 5, 35	Yes
		랫드(SD)	경구	104주		0.25, 2.5, 75	Yes
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드(SD)	경구	64-66일		0.5, 5, 1000	Yes
	Seg I & II	랫드(SD)	경구	mating 14일 전부터, mating 후 17일 이상		0.5, 5, 1000	
	dose escalation	토끼	경구	13일 (day 7 to 19 pc)		30, 250, 500, 1000, 2000	No

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간 Form	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수
	Seg II	토끼	경구	13일 (day 7 to 19 pc)	300, 500, 2000	Yes
	Seg III	랫드(SD)	경구	day 6 pc to day 20 pp	0.5, 5, 1000	Yes
	Seg III	랫드(SD)	경구	gestation day 6 to lactation day 7	1000	No
	investigative TK	랫드(SD)	경구	gestation day 6 and gestation day 6 to 20	5, 1000	No
면역독성 시험		랫트	경구	28일	0, 0.5, 5, 1000 mg/kg/day	
		랫트	경구	39일	5, 1000mg/kg/day	
국소독성시험 (국소내성시험)		Topical(propylene glycol) Mouse(CBA/Ca)		3일	25 uL/site (25% w/w)(sodium salt)	Yes
		In vitro Reconstituted human skin (SkinEthic™)		42분 이상	16 mg/site	Yes
		In vitro Reconstituted human cornealmodel (SkinEthic™)		10 또는 60분	30 mg/site	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

랫트나 원숭이에서는 CAB를 사용한 단회 투여 경구 급성 독성 시험이 수행된 바 없다. 그러나, 급성 독성에 대한 가능성은 반복 투여 시험에서 흡수 포화도를 근거로 한 가능한 최고 전신 노출 (랫트) 또는 최고 내약용량 (원숭이)에서 평가되었다. 4주 독성 시험에서 랫트에게 CAB를 ≤1000 mg/kg/day의 용량으로 투여했을 때 유해한 임상적 소견은 나타나지 않았고, 체중 감소, 구토, 연변/물 같은 변, 식욕부진, 중등증~중증 탈수를 포함하여 GI 효과를 암시하는 임상 징후와 연관된 이환을 일 으켰다.

CAB의 경구, 피하, 근육내 투여 효과를 평가하고 상이한 투여경로에 대한 독성동력학을 비교하기 위한 일련의 단회 투여 독성 시험이 실시되었다. 결과는 반복 투여 독성 시험에서 얻은 소견과 일치하였다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

CAB의 반복 경구 위관영양 투여 독성은 각각 26주와 36주까지의 랫트 및 원숭이 시험에서 평가된 바 있다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

2건의 확정적 in vitro 시험 (Ames 검사 및 마우스 림프종 시험법) 또는 한 건의 in vivo 경구 랫트 미소핵 시험에서 CAB는 유전자 돌연변이나 염색체 상해를 일으키지 않았다. 따라서, 이들 자료를 근거로 할 때 CAB는 사람에 대한 유전독성 위해성을 제기하지 않는다.

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

CAB는 랫트에서 수컷의 교배 및 수태능 파라미터나 1000 mg/kg/day (최고 시험용량)까지의 용량으로 CAB를 투여한 수컷과 교배한 미투여 암컷의 차산자 배태자 발생에 영향을 미치지 않았다. 랫트에서 0.5, 5 또는 1000

mg/kg/day 용량으로 실시한 한 건의 경구 투여 암컷 수태능, 초기 배자 및 배태자 시험에서는 CAB를 1000 mg/kg/day 용량으로 투여했을 때 수컷 및 암컷 태자의 평균 체중 감소가 일어났으나(6%까지) 어느 용량에서도 시험물질과 관련된 태자 기형이나 변이는 일어나지 않았다. 암컷 수태능에 대한 NOAEL은 1000 mg/kg/day이었고, 랫트 배태자 발생에 대한 NOAEL은 5 mg/kg/day이었다. 토끼에서 실시한 한 건의 경구 배태자 발생 시험에서는, 어느 용량에서도 시험물질과 관련된 효과가 나타나지 않았고 NOAEL은 2000 mg/kg/day이었다 (AUC0 24 96.1 mg.h/mL 및 Cmax 7.5 mg/mL).

한 건의 출생전후 (PPN) 발생 시험에서는, 1000 mg/kg/day까지의 용량에서 F0 암컷 체중, 식이 섭취, 출산 또는 수유에 대한 시험물질 관련 효과가 나타나지 않았다. 그러나, F1 새끼의 생존율 및 생존력에 감소가 있어, 그 결과 1000 mg/kg/day 용량에서는 생후 첫 4일 동안 차산자 수의 감소가 일어났다 (생존력 지수 87.4% 대 대조군 98.9%). 이유기 전후 체중, 성적 성숙, 신경행동학적 기능, 생식 수행능력 또는 생존, 성장을 포함한 F1의 생장 및 발생과 F2 세대 차산자의 발생에 대한 시험물질 관련 효과는 없었다. NOAEL은 모체 (F0) 생식기능에 대해서는 1000 mg/kg/day이었고, 랫트 차산자 (F1)출생 전후 발생에 대해서는 5 mg/kg/day이었다 (F1 새끼에서의 출생 후 제10일 (PND 10) Cmax는 수컷에서 58.4 mg/mL, 암컷에서 52.6 mg/mL로, CAB가 모체 유즙에 존재함을 암시하였다).

인체용 최대 권장용량 [MRHD]인 30 mg/day 경구 용량 또는 400 mg IM 용량에서의 전신 노출량의 >30배에서 CAB가 분만 시작을 지연시키고 출생 직후의 태아 사망률 (사산) 및 신생아 사망 증가를 일으키는 유해 효과가 있었다 (26주 시험에서의 노출 자료) [제안된 약물 표시기재 참고]. 랫트 태자를 제왕절개로 분만시켰을 때는 태자 사망이 나타나지 않았다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

CAB의 발암 가능성은 마우스와 랫트에게 2년간 경구 투여하여 평가하였다.

CAB는 경구 투여 2년 랫트 또는 마우스 발암성 시험에서 발암성을 나타내지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

1) 면역독성

1000 mg/kg/day 용량에서는 수컷에서의 효과가 극미하였고 암컷에서의 항-KLH IgG 반응이나 어느 성별에서든 항-KLH IgM 반응에 대해서는 효과가 관찰되지 않았기 때문에, CAB는 본 시험 조건에서는 면역억제성이 있다고 여겨지지 않는다. T 세포 의존적 항체반응 (TDAR) 평가를 근거로 할 때, 본 시험 조건에서의 최대 무작용량 (NOEL)은 수컷에서는 5 mg/kg/day이고 암컷에서는 1000 mg/kg/day이다.

2) 광독성

랫트 (알비노)에서 26주까지, 원숭이에서는 39주까지 실시한 정규 반복 투여 독성 시험과정 동안 눈이나 피부에서는 독성이 확인되지 않았다. 이들 시험에서는 눈과 피부에 미치는 잠재적 독성 효과를 시험 종료 시 육안검사 및 현미경검사로 평가하였다. 또한, 랫트 및 원숭이 독성 시험에서 생체현미경 (세극등) 검안경검사를 실시하였다.

3) 자극성

국소 내약성 시험은 작업자의 보건 및 안전성을 목적으로 실시하였다. In vitro에서 CAB는 피부 및 눈 모형 시스템에서 자극성을 나타내지 않는다. 마우스 국소 림프절 시험법에서는 CAB를 국소적으로 투여했을 때 접촉 감작을 나타내지 않았다.

4) 불순물

CAB 원료의약품에 대한 제안 기준에는 특정 불순물이 ICH 정성 역치인 0.15% w/w를 초과하지 않는다고 나타나 있다 [ICH Q3A (R2)]. 6종의 불순물 모두 in silico 평가를 근거로 하여 유전독성을 갖지 않는다고 간주되었다 (DEREK 및 Leadscope 소프트웨어 프로그램).

CAB에 대한 합성경로 평가도 실시하여 원료의약품 중에 돌연변이원성 불순물이 존재할 가능도를 측정하였다. 여기에서는 (Ames 검사 및/또는 DEREK 및 또는 Leadscope 법으로 측정한 바로) 최종 원료의약품 중에 돌연변이원 우려가 알려지거나 가능성이 있는 불순물로서, 예정된 임상 용량에서 ICH M7 지침에 따른 적절한 독성학적 우려 역치를 초과할 만한 수준으로 존재할 가능성이 있다고 여겨지는 것은 없는 것으로 나타났다

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 동 규정 별표 1에서 요구하는 신약 카보테그라비르(CAB)에 대한 독성시험자료를 모두 제출함.

- 반복독성시험: (경구) 랫드는 6개월 시험에서 최고용량인 450mg/kg/day까지, 비글견은 9개월 시험에서 최고용량인 1000mg/kg/day 까지 특별한 이상반응이 관찰되지 않아 각각 NOAEL로 결정되었음. (IM) IM 투여는 랫트 13주 반복투여독성 자료만 제출하였으나, 경구투여 반복독성시험자료로 인정 가능함.
- 유전독성 음성, 생식발생독성(수태능 및 초기배 발생, 출생 전후 발생 및 모체기능, 배태자 발생) 관련 이상반응 보고되지 않음
- 발암성 시험(랫드, 마우스 2년)에서 사망 및 약물관련 이상반응 관찰되지 않음
- 기타독성: 피부감작성 없음, 안자극 없음, 피부자극 없음, 광독성 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

1) 서론

가. 투여용법

① 매월 투여

HIV-1 감염 시험대상자에 대해 제안된 CAB + RPV 투여용법은 경구용 CAB 30 mg 1일 1회 + 경구용 RPV 25 mg 1일 1회 요법을 약 1개월간 (28일 이상) 투여한 다음, 초기 주사로 CAB LA 600 mg IM + RPV LA 900 mg IM를 투여하고 이후에는 CAB LA 400 mg IM + RPV LA 600 mg IM을 매월 주사하는 것이다. HIV-1 감염 환자에서, 모집단 약물동력학 (PopPK) 모형을 사용했을 때 경구용 CAB 30 mg 용량에 대한 정상상태에서의 모형화된 Cmax 및 AUC0-24 값은 각각 8.1 µg/mL 및 146 µg.h/mL이었고 CAB LA 400 mg IM 매월 투여 용량에 대한 Cmax 및 AUC0-t 값은 각각 4.2 µg/mL 및 2461 µg.h/mL이었다. 비임상 독성시험에서 달성된 노출은 노출 한계를 측정하기 위한 임상 노출값 (표 1.1)과 동등하였다 (표 4.2 및 표 4.3 참고). CAB에 있어서는, 2개월마다 1회 투여용법에서 얻은 임상 노출 (AUC)이 매월 1회 투여용법에서 얻은 임상 노출과 유사하였다 (표 1.2 참고). 따라서, CAB 매월 투여에 대한 독성학적 노출 한계는 2개월마다의 CAB 투여에서 얻은 임상 노출을 사용했을 때 동등하였다.

표 1.1 비임상 노출 비교에 이용된 HIV-1 감염 시험대상자에게 CAB + RPV 제안 용법 투여 시의 CAB 노출값

Clinical Study Report	Method of Administration	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg.h/mL)
2018N384611	Oral Lead-in [a]	8.1	146
2018N384611	Monthly Injection [b]	4.2	2461

Key:
Mean exposure (C_{max} and AUC_{0-24}) following CAB 30 mg PO once daily (POPPK analysis).
Mean exposure (C_{max} and AUC_{0-t}) month 3 onward following a 400 mg IM monthly dose (POPPK analysis).

표 1.2 HIV-1 감염 시험대상자에게 CAB + RPV 제안 용법 투여 시의 정상상태에서의 CAB 노출값: 매월 주사와 2개월마다의 주사 간 비교

Clinical Study Report	Dose Regimen	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg.h/mL)
2019N421460	400 mg every month injection	4.32	2484.9[a]
	600 mg every 2 months injection	4.02	3764.1[b]
Key: a = (t=28 days) b = (t=2 months)			

② 2개월마다 투여

HIV-1 감염 시험대상자에 대해 제안된 CAB + RPV 투여용법은 경구용 CAB 30 mg 1일 1회 + 경구용 RPV 25 mg 1일 1회 요법을 약 1개월간 (28일 이상) 투여한 다음, 표 1.3에 있는 다음의 투여용법에 따라 IM 주사 (각 항목 중 한가지)하는 것이다

표 1.3 RPV과 함께 사용 시의 CAB 상용 LA 2개월 단위 제안 투여용법

Drug	OLI 1 Month (at least 28 days)	Initiation Injection Month 2	Second Injection Month 3	Subsequent Injections Month 5
CAB	30 mg once daily	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg) every 2 months
RPV	25 mg once daily	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg) every 2 months

Key:
OLI = Oral lead in.

2) HIV 치료에서의 CAB 사용 근거

항레트로바이러스요법 (ART)에서의 진보는 HIV-1 감염자에서의 이환 및 사망의 유의한 개선을 가져왔고 이로써 HIV는 관리가 가능한 만성질환으로 변모되었다. 바이러스 복제를 억제하는 것이 ART 성공의 초석이며, 이는 결국 대상자가 처방된 투여용법을 준수하는 능력에 따라 달라진다.

고정용량 복합제 (FDC)로 투여 간소화가 가능해지고 알약복용 부담이 줄어듦으로써 HIV 치료가 상당히 진보되었다. 그러나, 준수도가 불완전하면 약물내성 바이러스의 출현을 초래할 수 있고 이는 바이러스학적 통제의 소실과 ART의 유익성 역전으로 이어질 수 있다. 준수도와 대상자 결과를 개선하는데 도움을 주고 바이러스의 내성 출현 및 전파를 예방하기 위한 상이한 HIV 치료 양식이 개발 중이다.

또한, 신장, 간장, 골, 심혈관 독성을 포함한 장기적 NRTI 관련 약물이상반응을 피하는 NRTI 보존 용법을 개발하려는 바람이 증가되고 있다. 아울러, 치료를 간소화하는 것은 치료 순응도를 증가시키고 HIV 대상자에 대한 삶의 질을 개선하기 위한 목표가 되어왔다.

3) 비임상개발 프로그램

- CAB의 개발을 뒷받침하고자 실시된 비임상시험에는 in vitro상의 인테그레이즈 활성 및 HIV 복제를 입증한

억제 1차 약리학 (바이러스학) 시험뿐 아니라 돌연변이를 통해 일으키는 HIV 내성에 대한 가능성도 평가하는 시험이 포함되어 있다. 2차 약리학적 활성이 평가되었고, 안전성 약리학 시험은 CAB가 호흡기계, 심혈관계, 중추 및 말초 신경계에 미치는 예기치 않은 약리작용을 조사하고자 실시되었다.

- CAB의 흡수, 분포, 대사, 배설은 독성학 시험종에서의 CAB의 특성을 규명하고자 조사하였고, CAB의 독성동력학이 포함된 전체 독성학 평가가 실시되었다.
- CAB의 임상적 투여경로는 경구 (정제) 및 비경구 (IM 주사) 투여 모두에 대해 의도되어 있다. 경구 투여를 뒷받침하기 위해 Sprague Dawley 랫트에서 26주, cynomolgus 원숭이에서 39주, CD-1 마우스에서 13주, Dutch 줄무늬토끼에서 13주까지의 반복투여 경구 독성 시험에서 CAB를 평가하였다. 생식 및 발생 독성시험은 Sprague Dawley 랫트와 Dutch 줄무늬토끼에게 경구투여하여 실시하였다. 유정독성, 발암성, 면역독성 시험뿐 아니라 피부 및 눈 자극성 시험과 피부감작 시험도 실시하였다. 비경구 투여를 뒷받침하기 위해서는 랫트에서 13주까지의 피하 (SC) 및 IM 시험을 실시하였다.
- CAB + RPV의 병용에 대해 조사하기 위해 추가로 랫트와 원숭이에서 2건의 단회투여 IM 병용 시험을 실시하였다.
- 모든 핵심 안전성 약리학 및 독성학 시험은 경제협력개발기구 (OECD) 회원국에서 OECD 시험 가이드라인 및 비임상시험관리기준 원칙에 따라 실시하였다.

5.2. 효력시험

1) 바이러스학 (1차 약물역학)

① 작용기전

숙주 염색체로의 바이러스 DNA 통합은 HIV 복제 주기에서 필요한 과정이다. DNA 통합의 핵심 단계는 바이러스 인테그레이즈에 의해 일어나며, 이 효소는 단백분해효소 및 역전사효소 (RT)와 함께 HIV에 의해 코드되는 세 가지 효소 중 하나이다. 인테그레이즈는 HIV 복제에 필수적이기 때문에 HIV 치료법에 있어 매력적인 표적이다 [De Clercq, 2004]. 인테그레이즈의 주요 역할은 감염된 세포의 염색체 내로 바이러스 cDNA 삽입을 촉매하는 것이다. 인테그레이즈에 의해 촉매되는 통합에는 바이러스 복제에 있어 두 가지의 금속의존적 연속단계인 3′-처리와 가닥이입이 필요하다. 바이러스 cDNA는 인테그레이즈가 매개하는 바이러스 DNA의 3′-말단 서열제거 (트리밍)에 의해 세포질 내에서 통합을 위해 초회처리된다. 인테그레이즈는 통합전복합체 (PIC)에서 바이러스 cDNA 말단에 결합된 채로 있다. PIC에서 핵전위가 일어난 다음, 인테그레이즈는 숙주 염색체 내로 바이러스 cDNA가 삽입되도록 촉매한다. 바이러스 cDNA가 염색체 내로 통합되면, 바이러스 유전체가 전사되고 바이러스 단백질이 생산된다. CAB 같은 HIV 인테그레이즈 가닥이입 억제제 (INSTI)는 가닥이입 단계를 우선적으로 차단한다 [Pommier, 2005].

② 항바이러스 활성 및 잠재적 내성

CAB는 HIV 인테그레이즈의 강력한 in vitro 억제제로, 인테그레이즈가 촉매하는 바이러스 DNA 가닥이입을 나노몰 범위 (3.0~13 nM)의 IC50 값으로 억제한다.

2) 2차 약리학

CAB는 강력하고 선택적인 인테그레이즈 억제제라고 사료되며 표적 이외의 유의한 약리학적 활성을 가지고 있을 가능성은 낮다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

· In vitro 안전성 약리학 시험

시험 유형/study 번호	시험계
hERG channel current: GLP (FD2007/00242 (V27748))	In vitro (HEK-293 cells)

· In vivo 안전성 약리학 시험

종(strain) /study 번호	투여 경로	Organ systems evaluated	용량(mg/kg)	성 (마리수/군)
랫트(SD) (RD2006/01741(R41937))	경구	Neurobehavioral	30, 100, 300 5일 반복투여	수컷, 5마리/군
랫트(SD) (CD2007/00268(G07103))	경구	호흡계	30, 100, 300 단회투여	수컷, 4마리/군
원숭이 (CD2007/00707(G07232))	경구	심혈관계	8, 25, 1000 단회투여	수컷, 4마리/군

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

CAB의 비임상 약물동력학은 낮은 혈장 청소율과 낮은 분포용적의 특징을 가진다. 흡수는 신속하게 일어나며, 액상 제형으로 투여할 때는 중등도~높은 경구 생체이용률을 나타내고 현탁액이나 캡슐 제형으로 투여할 때는 낮다. 경구 투여 시험에서는 CAB에 대한 전신 노출이 용출 또는 용해도 제한적이어서 용량 비례 미만의 노출 증가를 일으켰다.

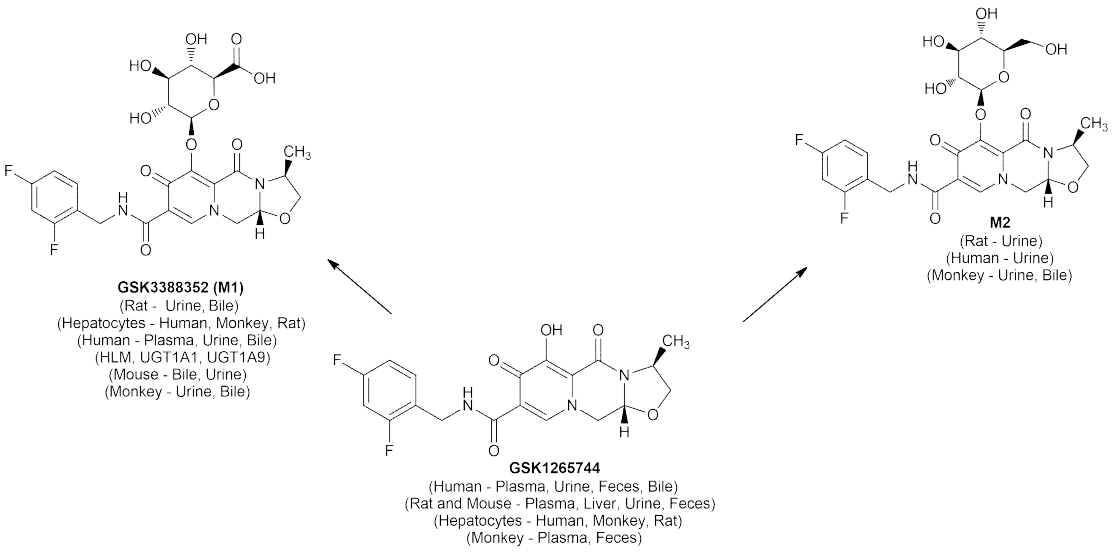
5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

CAB는 높은 수동 막투과성을 나타내고 단백질결합율이 높으며 광범위하게 분포하고 태반장벽을 통과한다. CAB의 글루쿠로나이드 (glucuronide) 대사체는 낮은 혈장 단백질결합을 나타내었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

사람과 비임상종 간의 비교 생체내변환 경로는 그림 3.1에 나타나 있다. 비임상종에서 우세한 (혈장 방사능의 >90%이상을 나타낸) 순환 성분은 미변화 CAB였다. 사람에서는, CAB가 혈장에서 관찰된 유일한 방사성 성분이었으나, 이후 비-방사성 CAB를 경구 투여한 한 임상시험에서 얻은 검체의 분석에서는 매우 낮은 CAB 글루쿠로나이드 순환 농도가 검출되었다. 비임상종과 사람에서의 주요 대사 청소경로는 CAB 글루쿠로나이드를 형성하는 포합에 의한 것이었다. 독성학 시험에 사용된 동물종에서의 대사경로는 인체 사용을 위한 CAB 안전성 평가와 연관이 있었다.

그림 3.1 CAB (GSK1265744)의 대사 프로파일



M2 is the preferred structure based on metabolic precedence and comparison with M1.
M3 (+cysteine, +O, -F) and M4 (+pentose) were also detected in human urine (<1% dose).
Two other minor metabolites: M5 (+glutathione, +O, -F) and M6 (+ O) were observed that were specific to the nonclinical species.
HLM = Human liver microsomes.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

[^{14}C]-CAB를 경구 투여했을 때, 대변에서는 미변화 CAB만 관찰되었고 모든 종에서 투여된 방사능의 주요 제거 경로였다. [14C]-CAB를 경구 투여했을 때 방사능의 소변 배설은 사람에서 (약 27%) 비임상종 (약 11.1%)보다 크게 나타났다.

투여한 방사능의 배설은 모든 종에서 본질적으로 완전하게 일어났다. 방사능표지 위치는 대사적으로 안정적이어서 혈장이나 배설물에 대한 CAB 공유결합의 뚜렷한 분리가 일어나지 않았다. 마우스와 랫트에서는 투여량의 1.60~1.70%가 담즙 제거되고 투여량의 0.33~0.42%가 소변으로 제거된 반면, 원숭이에서는 투여량의 14.5%가 담즙으로 제거되고 14.7%이 소변으로 제거되었다. 대사체인 CAB 글루쿠로나이드가 소변 및 담즙 모두에서 관찰된 주요 유연성분이었으나 대변에서는 관찰되지 않았다. 따라서, CAB 글루쿠로나이드는 담즙에서 분비된 후 장에서 탈포합되어 CAB를 재형성한다.

5.4.5. 상호작용

CAB와 병용투여될 수 있는 약물과의 잠재적 상호작용을 구체적으로 평가하기 위한 비임상시험은 실시된 바 없다. 그러나, CAB의 청소기전과 약물 상호작용 가능성을 평가하고자 실시한 일련의 in vitro 시험에서 약물 상호작용의 피해약물이나 가해약물이 될 경향은 낮은 것으로 나타났다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력 및 상호작용

- 카보테그라비르의 HIV-1 활성은 시험관 내에서 길항작용의 증거 없이 높은 상승작용을 갖는 것으로 확인되었다.

- 안전성약리시험

- 카보테그라비르는 심혈관계에 영향을 주지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC: 제출(유럽, 2020.12.17.), 미제출(미국, 2021.1.21.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료(총 23건)
  - 1상 17건, 2상 3건, 3상/3b상 3건
  - 1상시험으로 건강인에서 경구용 및 장기 지속형 주사제 단회투여 및 반복투여
  - 식이영향 시험 2건, 생체이용률 시험 5건, 용량증량시험(단회 및 반복) 2건, 내인성 요인(간장애, 신장애) 각 1건, 약물상호작용시험 6건, 안전성약리시험 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 3상은 FLAIR study(201584), ATLAS study(201585), 3b상은 ATLAS-2M study(207966)임.

6.3. 생물약제학시험

임상시험간 PK 결과 비교

- 경구 CAB 제형간 비교

표 5. HIV 감염자에게 제안된 CAB + RPV 요법을 투여했을 때의 CAB PK 파라미터 요약 (기하평균 [5번째, 95번째 백분위])

Drug	Dosing Phase [a]	Dosage Regimen	Plasma CAB PK Parameter		
			AUC(0-tau) (µg•h/mL)	Cmax (µg/mL)	Ctau (µg/mL)
CAB	Oral Lead-In[a]	30 mg PO once daily	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
	Initial Injection[b]	600 mg IM initial dose	1,591 (714, 3,245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
	Monthly Injection[c]	400 mg IM monthly	2,415 (1,494, 3,645)	4.2 (2.5, 6.5)	2.8 (1.7, 4.6)
	Every 2 Months Injection[c]	600 mg IM every 2 months	3764 (2431, 5857)	4.02 (2.26, 6.83)	1.61 (0.80, 2.99)

출처: 2.5 Clinical Overview

건강한 시험대상자와 HIV-1 감염자 간에 혈장 CAB 노출은 유사하였으며, 약물 및 음식 상호작용과 다른 임상시험에서 생성된 자료를 HIV 감염 모집단에 외삽하는 것은 인정 가능함.

6.4. 임상약리시험

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

· ADME (임상) 요약

표 4 CAB의 주요 약물동력학적 특성

	경구	IM
흡수		
경구용 대 LA 상대 생체이용률	0.756	
Tmax	3시간	7일
고지방 식이의 효과 (공복상태 대비):	1.14 (1.02, 1.28)	NA

AUC(0-inf) 비	경구용 CAB는 식사와 함께 또는 식사 없이 투여한다.	
다가 양이온	In vitro 킬레이트화 효과 ↓혈장 CAB노출; 제산제와 투여를 분리한다.	NA
분포		
사람 혈장단백질에 대한 결합 %	>99.8	
혈액-대-혈장 비	0.52	
CSF- 대-혈장 비	0.003 (CSF-대-혈장 미결합 >1.0)	
대사		
대사	UGT1A1 UGT1A9 (minor)	
제거		
주요 제거경로	대사	
CL/F	0.21 L/h	0.151 L/h
t1/2	41시간	5.6~11.5주

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

▪ 특정 모집단에서의 PK

특정 모집단에서 CAB PK를 평가한 임상시험은 경구용 제형을 사용하여 실시하였다. 특정 모집단에게 경구 투여했을 때의 CAB PK는 LA 제형으로 외삽할 수 있다. 임상적으로 연관된 선정 내인성 인자 및 외인성 인자는 CAB PK에 영향을 미치는 공변량을 확인하기 위한 모집단 PK 모형에서 평가되었다.

IM 투여 후 공변량이 CAB의 PK에 미치는 영향은 LA 제품을 사용한 시험을 근거로 하여 모집단 PK 분석에서 평가되었다.

1) 간장애

경증 또는 중등증 간장애가 있는 환자에서는 CAB의 용량조정이 필요하지 않다. 중등증 간장애는 혈장 CAB Cmax 및 AUC(0-inf)에 극미한 영향을 나타낸 바, 중등증 간장애가 있는 시험대상자에서의 기하평균 (90% CI) 혈장 CAB C2h_unb은 건강한 시험대상자에서의 값의 1.40배 (0.798, 2.46배)였다. 혈장 CAB C2h_unb에서의 이러한 증가(대략 Cmax_unb)는 보다 고용량에서 관찰된 안전성을 근거로 할 때 임상적으로 연관된 것으로 간주되지 않는다. 혈장 CAB Cmax가 LA 투여 시 더 낮다는 점을 고려할 때, 경증 또는 중등증 간장애가 있는 시험대상자에서 경구 투여 시 관찰된 것보다 낮은 미결합 Cmax를 나타낼 것으로 예측되지는 않는다. 중증 간장애 환자에서는 CAB가 연구된 바 없다. C형 간염 동시감염 환자에서는 한정된 자료만이 유효하다. C형 간염에 동시감염된 환자에게는 간기능을 모니터링할 것이 권장된다.

2) 신장애

CAB는 경증, 중등증 또는 중증 (CLcr <30 mL/min, 투석받고 있지 않은 경우) 신장애가 있는 환자에게 용량을 조정하지 않고 투여할 수 있다. 중증 신장애는 혈장 CAB Cmax 및 AUC(0-inf)에 극미한 영향을 나타낸 바, 중증 신장애가 있는 시험대상자에서의 기하평균(90% CI) 혈장 CAB C2h_unb은 건강한 시험대상자에서의 값의 1.32배(0.807, 2.15배)였다. 혈장 CAB C2h_unb에서의 이러한 증가 (대략 Cmax_unb)는 보다 고용량에서 관찰된 안전성을 근거로 할 때 임상적으로 연관된 것으로 간주되지 않는다.

신대체요법을 받고 있는 말기신장질환자에서는 CAB가 연구된 바 없다. CAB의 단백질결합률이 높고 (>99%) CAB LA IM 저장부위로부터의 흡수가 느리기 때문에, CAB는 혈액투석이나 복막투석 같은 신대체요법에 의해 청소될 것으로 예측되지 않으며 최소한의 약물만이 투석에 대해 유효할 것이다.

3) UGT1A1 다형성

CAB LA 및 경구용 CAB 투여 시 유전적으로 예측된 UGT1A1 활성은 혈장 CAB PK 파라미터와 연관되어, 간에서의 글루쿠로나이드화가 CAB LA와 경구용 CAB 모두에 대해 중요한 대사경로라는 점이 뒷받침되었다. UGT1A1 활성 범주 중에서의 차이 정도는 임상적으로 연관성이 없었다. UGT1A9 유전변이체 (*1B)는 혈장 CAB PK와 연관되지 않았다.

4) 모집단 PK

IM 투여 후 CAB의 PK에 대해 임상적으로 연관있는 영향을 미친 공변량은 없었다 (예: 성별, 인종, 연령 [≥18세], 대사효소 다형성, BMI). CAB의 PK는 청소년과 소아 (<18세)에서는 CAB의 PK가 연구된 바 없다.

CAB는 성인에서 연령, 성별, 인종, 신체 규모 (체중, BMI) 또는 대사효소 다형성과 관계없이 용량을 조정하지 않고 투여할 수 있다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

· 약물-약물 상호작용(DDI)

CAB의 대사 및 제거경로가 제형 및 투여경로와 독립적이라는 점을 고려하고, CAB LA Q8W 또는 Q4W 용법에 의해 달성된 혈장 CAB 농도가 경구용 CAB 10 mg~30 mg 1일 1회 요법에서 달성된 농도 범위 이내에 있기 때문에, 경구 DDI 시험에서 얻은 결과는 RPV LA와 병용 시의 CAB LA에 대한 권장사항을 공지하는데 사용될 수 있다.

CAB (LA 및 경구용):

· CAB는 치료효과가 소실되거나 내성을 일으킬 가능성 때문에 UGT1A1 유도제인 RIF, 리파펜틴 (rifapentine), CBZ, 옥스카르바마제핀 (oxcarbazepine), 페노바르비탈 (phenobarbital), 페니토인 (phenytoin)과의 사용은 금기이다. CAB LA는 RBT가 CAB의 혈장 농도를 감소시킬 수 있기 때문에 RBT와의 사용이 금기이다.

· 처방의 두 가지 성분인 CAB와 RPV 간에 유의한 약물 상호작용은 없다.

· 가해약물로서의 CAB에 대한 DDI 신뢰성은 낮기 때문에, CAB과 함께 투여할 때 용량조정이 필요한 병용약물은 없으며 CAB 투여중단 후 투여할 수 있는 ARV 요법에 대한 DDI 제한사항은 없다.

· CAB를 UGT 또는 CYP 억제제와 병용할 때 용량을 조정할 필요는 없다.

CAB (경구용만):

· 다가 양이온을 함유한 제산제는 반드시 경구용 CAB보다 최소한 2시간 전이나 4시간 후에 투여해야 한다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 모델링 단계 및 자료

경구용 CAB를 이용한 10건의 임상시험(제1상 9건, 제2상 1건)과 CAB LA를 이용한 6건의 임상시험(제1상 1건, 제2상 3건, 제3상 2건[CAB LA + RPV LA의 1개월 간격 투여 요법])에서 산발적 채취 및 빈번한 채취를 통해 획득한 혈장 내 CAB 농도 자료는 PopPK 분석을 위해 비선형 혼합 효과 모델링(non-linear mixed effect modeling, NONMEM) 접근법을 사용하여 취합하였다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

· 안전성-QTc 간격에 대한 영향

경구용 CAB를 치료량 이상의 농도로 투여했을 때 QTc 간격을 일으키지는 않았다. 경구용 CAB 및 CAB LA의

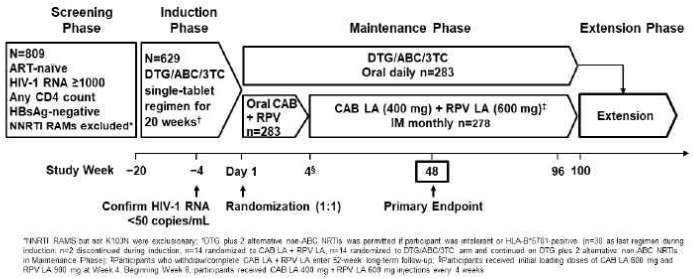
제안 상용량은 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

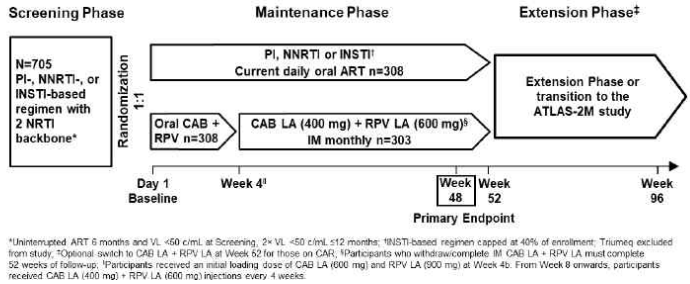
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ pivotal 시험(201584, FLAIR) 2016.10.27.~2018.8.30.(48주차 데이터마감일)				
항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1에 감염된 성인 참여자를 대상으로 한 인테그라제 억제제 단회 정제 요법에서 전환 후 바이러스 억제 유지를 위한 지속형 근육내 카보테그라비르와 릴피비린의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가한 제3상, 무작위배정, 다기관, 병행군, 공개 시험				
3상(11개국 108개 시험기관)	항레트로바이러스(antiretroviral, ARV) 초치료 HIV-1 감염 성인 돌루테그라비르(DTG)/아바카비르(ABC)/라미부딘(3TC)(또는 DTG+2개의 비ABC 뉴클레오티드 역전사효소 억제제[NRTI])의 20주 경구 유도 후 16주차(제-4주)에 HIV-1 리보핵산(ribonucleic acid, RNA) <50 copies (c)/mL 무작위배정(1:1)	경구 요법을 지속하거나 최소 4 - 5주의 경구 CAB + 경구 RPV 후 CAB 및 RPV LA 제형의 1개월 1회 주사로 전환	1차 유효성 스냅샷 알고리즘에 따른 48주 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50c/mL(바이러스학적 실패) 시험대상자 비율 2차 유효성 48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율, 바이러스학적 실패(confirmed virologic failure, CVF; 이전 <200 c/mL 억제 후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥200 c/mL) 시험대상자 비율, 48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수의 절대값 및 베이스라인 대비 변화, 치료만족도 조사결과 등 안전성 노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골	1차유효성평가 • ITT-E 모집단에서 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자는 **시험군(CAB+RPV Q4W)에서 2.1%, 대조군(CAR)에서 2.5%**로 바이러스억제에 실패함 • **6% 비열등성 한계**에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 **-0.4(-2.8, 2.1)**의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 6% 미만이었으며 이에 따라 CAR 대비 CAB + RPV Q4W의 비열등성 입증 • 층화 요인(베이스라인 HIV-1 RNA 및 출생 성별) 및 추가 하위군 분석(연령, 인종, 베이스라인 CD4+ 수 및 베이스라인 CDC 질병 단계) 전반의 치료 차이는 일차 평가변수의 전체 모집단 분석에서 관찰된 비열등성 소견과 일치 2차유효성평가 • 48주에 HIV-1 RNA가 <50c/mL 미만인 환자 비율(비열등성 마진 -10%) • 시험중단 관련 치료 또는 유효성: 두군간 유사 • 48주의 혈장 HIV-1 RNA가 상한치(200c/mL) 이상: 낮고 유사함 • 48주동안 바이러스학적 실패(HIV-1 RNA 200c/mL미만으로 억제 후 2 연속 200c/mL 이상 검출) • 48주째 혈중 HIV-1 RNA(log 10c/mL)의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율의 임상적 차이는 없었음. 림포사이트 세포 수의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율을 분석하였을 때 CD4+/CD8+비의 평균 및 중앙값은 유사함.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
			생체표지자 및 심전도의 요약 등	• 48주 이후 질병의 진행: 사망은 없었고, 3단계로 진행한 비율은 두 군에서 유사하였음.
				• 96주까지 1개월 1회 CAB + RPV는 바이러스학적 억제의 유지에서 계속해서 CAR 대비 비열등성을 입증
				안전성
				• 시험에서 철회한 시험대상자의 비율은 각 치료군이 유사했다(CAB + RPV Q4W: 9%; CAR: 8%). 가장 빈번한 주요 철회 사유는 AE였다(CAB + RPV Q4W: 3%; CAR: 1%).
			<시험방법>  *NNRTI RAMS but not K103N were exclusionary; †DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs was permitted if participant was intolerant or HLA-B*5701-positive; (n=0) as last regimen during induction; n=2 discontinued during induction, n=14 randomized to CAB LA + RPV LA, n=14 randomized to DTG/ABC/3TC arm and continued on DTG plus 2 alternative non-ABC NRTIs in Maintenance Phase; ‡Participants who withdrawcomplete CAB LA + RPV LA enter 52-week long-term follow-up; §Participants received initial loading doses of CAB LA 600 mg and RPV LA 900 mg at Week 4. Beginning Week 8, participants received CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg injections every 4 weeks **<선정기준>** 본 시험에는 ART 치료경험이 없는 (HIV-1 감염 진단 후 어떤 ART로든 과거 치료≤10일) 18세 이상의 HIV-1 감염 (스크리닝 당시 혈장 HIV-1 RNA ≥1000 c/mL) 남성 및 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법 사용)이 모집되었다.	
§ pivotal 시험(ATLAS, 201585) 2016.10.26.~2018.5.29.(데이터마감일)				
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인에서 현행 INI-, NNRTI- 또는 PI 기반의 항레트로바이러스 요법에서 지속성 카보테그라비르 + 지속성 릴피비린 요법으로 전환했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 평가한 제Ⅲ상 무작위배정 다기관 평행군 비열등성 공개형 시험				
3상(13개국 115개 시험기관)	최소 6개월 동안 중단 없이 CAR(즉, 2개의 NRTI + 인테그라제 억제제[integrase inhibitor, INI], 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제[non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI] 또는 단백질분해효소 억제제[protease inhibitor, PI])을 투여받고 치료 시작 전 최소 12개월 동안 바이러스학적	무작위로 배정되어(1:1) CAR을 지속하거나 최소 4 - 5주 동안 경구 CAB + 경구 RPV 후 CAB 및 RPV LA 제형의 1개월 1회 주사로 전환	1차 유효성 스냅샷 알고리즘에 따른 48주 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50c/mL(바이러스학적 실패) 시험대상자 비율 2차 유효성 48주 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL 시험대상자 비율, 바이러스학적 실패(confirmed virologic failure, CVF; 이전 <200 c/mL 억제 후 2회 연속 혈장 HIV-1 RNA 수치 ≥200 c/mL) 시험대상자 비율, 48주 포함 시간 경과 CD4+ 세포 수의 절대값 및 베이	1차유효성평가 • ITT-E 모집단에서 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자는 **시험군(CAB+RPV Q4W)에서 1.6%, 대조군(CAR)에서 1.0%로** 바이러스억제에 실패함 • **6% 비열등성 한계**에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 **0.7(-1.2, 2.5)**의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 6% 미만이었으며 이에 따라 CAR 대비 CAB + RPV Q4W의 비열등성 입증 • 층화 요인(베이스라인 제3제제 계열 및 출생성별) 및 추가 하위군 분석(연령, 인종, 국가, 베이스라인 바이러스 부하, 베이스라인 CD4+ 수 및 베이스라인 CDC 질병단계) 전반의 치료 차이는 일차 평가변수의 전체 모집단 분석에서 관찰된 비열등성 소견과 일치 * 48주 분석 이후 시험대상자 대부분 207966(ATLAS-2M)연구에서 LA 치료 지속하였고, CAB + RPV Q4W군 시험대상자 23명과 CAB + RPV Q4W 연장 전환 시험대상자 28명은 제96주까지 연구 지속, 이 시험에서 제96주 시점에 1개월 1회 CAB + RPV는 바이러스학적 억

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	억제(즉, 최소 2회의 혈장 HIV-1 RNA 측정치 <50 c/mL) 상태였던 HIV-1 감염 성인 시험대상자		스라인 대비 변화, 치료만족도 조사결과 등 안전성 노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등	제를 계속해서 유지함 2차유효성평가 • 48주에 HIV-1 RNA가 <50c/mL 미만인 환자 비율(비열등성 마진 -10%): 비열등성 입증 • 시험중단 관련 치료 또는 유효성: Kaplan-Meier 추정값이 높으면서 치료군간 유사함 • 48주의 혈장 HIV-1 RNA가 상한치(200c/mL) 이상: 낮고 유사함 • 48주동안 바이러스학적 실패(HIV-1 RNA 200c/mL미만으로 억제 후 2 연속 200c/mL 이상 검출) • 48주째 혈중 HIV-1 RNA(log 10c/mL)의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율의 임상적 차이는 없었음. 림포사이트 세포 수의 기저치 대비 변화(절대값) 및 감소율을 분석하였을 때 CD4+/CD8+비의 평균 및 중앙값은 유사함. 안전성 • 안전성과 내약성은 **제48주** LSLV까지 평가하였고, 하나 이상의 SAE를 일으킨 시험대상자의 발생률은 낮으면서 치료군 간에 유사하였다 (**CAB + RPV 4%; CAR 5%**). CAB + RPV군에서 각각의 SAE는 한 명의 시험대상자에서 보고되었으므로 대표 용어별 SAE에서 식별가능한 양상은 나타나지 않았고, CAB + RPV과 연관된 것으로 간주된 SAE는 없었다. CAB + RPV군에서 3~4등급의 약물관련 AE를 나타낸 시험대상자 14명 중 **11명이 3등급 ISR**를 나타내었다. CAB + RPV에 대해 보고된 소수의 추가적인 약물관련 3~4등급 사례는 기관계 대분류에 걸쳐 다양하게 나타났고 임상적 우려가 있는 어떤 양상도 나타내지 않았다. • CAB + RPV군에서 CAR군에 비해 더 높은 비율의 시험대상자가 AE를 나타내었다. 군간 차이는 예측된 것처럼 **주로 CAB + RPV군에서의 ISR에 의한** 것이었다. CAB + RPV에 대해 보고된 약물관련 SAE는 없었다. • 전체적으로, CAB + RPV에 대한 경구도입기는 우수한 내약성을 나타내었고 임상적 이상반응이나 실험실검사 이상치에서 어떤 양상도 관찰되지 않았으며 중도탈락한 시험대상자가 거의

<시험방법>

B.



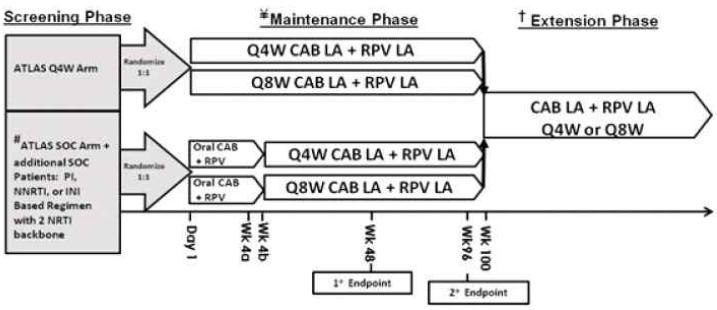
*Uninterrupted ART 6 months and VL <50 c/mL at Screening, 2+ VL <50 c/mL ≤12 months; †INSTI-based regimen capped at 40% of enrollment. Triumeq excluded from study. ‡Optional switch to CAB LA + RPV LA at Week 52 for those on CAR; §Participants who withdraw/complete IM CAB LA + RPV LA must complete 52 weeks of follow-up; ‖Participants received an initial loading dose of CAB LA (600 mg) and RPV LA (900 mg) at Week 4b. From Week 8 onwards, participants received CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg) injections every 4 weeks.

<선정기준>

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

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
으로 여겨지지 않으며, 번경은 반드시 최소한 스크리닝 3개월 전이었어야 한다. - 과거 주산기에 NRTI를 진행 중인 HAART에 더하여 투여한 경우는 ART 요법의 변경으로 간주되지 않았다. • 동일한 약물의 투여일정을 1일 2회에서 1일 1회로 변경한 것은, 자료에서 유사한 노출과 유효성이 뒷받침된다면 ART 요법의 변경으로 간주되지 않았다. • 스크리닝 12개월 전에 적어도 두 번의 HIV-1 RNA 측정값 <50 c/mL을 나타내었다는 증거가 기록된 경우: 한 번은 6~12개월 허용구간 이내, 한 번은 스크리닝 전 6개월 이내. • 스크리닝 당시 HIV-1 RNA <50 c/mL				없었다.
§ pivotal 시험(ATLAS-2M, 207966) 2017.10.27.~2019.6.6.(ongoing)				
바이러스학적으로 억제된 HIV-1 감염 성인에서 지속성 카보테그라비르 + 지속성 릴피비린을 8주 또는 4주 단위로 투여했을 때의 유효성, 안전성, 내약성을 평가한 제Ⅲb상 무작위배정 다기관 평행군 비열등성 공개형 시험				
3 b상 (13개국)	최소한 시험 201586의 제52주를 완료한 시험대상자를 포함하여, 안정적인 ART에 대해 바이러스학적으로 억제된 (HIV-1 RNA <50 c/mL) HIV-1 감염자로 18세 이상의 남성과 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법을 사용하고 있음) (총 1045명) CAB + RPV Q8W(n=522) 또는 CAB + RPV Q4W(n=523)	CAB + RPV Q8W(n=522) 또는 CAB + RPV Q4W(n=523) **제1군:** 시험 201585의 CAR 군에 등록된 자를 포함하여, 현행 ART SOC 요법으로부터 무작위배정된 시험대상자 (최소한 제52주 방문을 완료한 후): - 경구용 CAB 30 mg + RPV 25 mg을 1일 1회 28일간 (±3일) 투여한 다음 CAB + RPV를 IM 주사 (제4b주에 IM CAB 600 mg + RPV LA 900 mg, 제8주에 IM CAB 400 mg + RPV 600 mg, 이후에는 4주마다 투여), 또는 - 경구용 CAB 30 mg + RPV 25 mg을 1일	1차 유효성 (FDA) 스냅샷 (Snapshot) 알고리즘에 따라 혈장 HIV-1 RNA ≥200 copies/mL (c/mL)을 나타낸 시험대상자의 비율 2차 유효성 제24, 48, 96주에 FDA 스냅샷 알고리즘에 따라 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 (ITT-E 모집단), 제24, 48, 96주까지 시험계획서에 정의된 확진된 바이러스학적 실패 (CFV)를 나타낸 시험대상자의 비율, 제24, 48, 96주를 포함하여 시간에 따른 바이러스 부하량 및 CD4+	1차유효성평가 • ITT-E 모집단에서 **CAB + RPV Q8W군 시험대상자의 1.7%와 CAB + RPV Q4W군 시험대상자의 1.0%**가 제48주 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL(스냅샷 알고리즘)의 일차 유효성 평가변수인 '바이러스학적 실패'에 부합했다. 4% 비열등성 한계에 기반하여, 제48주 일차 유효성 분석에서는 **[0.8(-0.6, 2.2)]**의 보정된 치료 차이에 대한 95% CI 상한이 4% 미만이었으며 이에 따라 CAB + RPV Q4W 대비 CAB + RPV Q8W의 비열등성이 입증되었다. • 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타낸 Q8W 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 과거 **CAB + RPV에 노출된 적이 없는 시험대상자 (1.5%)와 노출된 적이 있는 시험대상자 (2.1%)** 간에 유사하였다. Q4W 내에서는, **과거에 CAB + RPV로 치료한 시험대상자가 없었고, 과거에 노출된 적 없는 시험대상자의 1.5%**가 제48주에 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타내었다. • 다음의 하위군 내에서는 1차 평가변수 (제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 [스냅샷 알고리즘])에 대한 치료 차이가 **층에 걸쳐 대체로 유사**하였다: 인구통계학적 요인 (연령, 성별, 인종, BMI), 베이스라인에서의 질병관리센터 (CDC) 병기, 베이

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

<u>안전성</u>
노출 범위, 특별 관심 범주를 포함한 이상사례(AE), 실험실 시험, 활력 징후, 골생체표지자 및 심전도의 요약 등</td><td>스라인 바이러스 부하량, 베이스라인 CD4+ 림프구수, 참가국.
스냅샷 바이러스학적 실패의 비율은 여성 (여성에서는 Q8W 5/137명 [3.6%] 및 Q4W 0/143명 [0%], 이에 비해 남성에서는 Q8W 4/385명 [1.0%] 및 Q4W 5/380명 [1.3%])과 BMI ≥30 kg/㎡인 시험대상자 (BMI ≥30 kg/㎡인 시험대상자에서는 Q8W 6/113명 [5.3%] 및 Q4W 2/98명 [2.0%]인데 비해 BMI <30 kg/㎡인 시험대상자에서는 Q8W 3/409명 [0.7%], Q4W 3/425명 [0.7%])에서 Q8W군에서 Q4W군에 비해 수치상으로 높았으나, 애드혹 이질성 검정 시 유의하지 않았다. 다변수 로지스틱 회귀 분석에서는 CAB+RPV에 대한 사전 노출이 없는 시험대상자의 경우, 스냅샷 HIV-1 RNA ≥50 c/mL와의 가장 강력한 연관성은 BMI로 제시되었다.
<u>2차유효성평가</u>
• 2차 유효성 평가변수인 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율 (스냅샷 알고리즘)은 두 치료군 간에 유사하였다. ITT-E 모집단에서는 두 치료군 모두에서 시험대상자 대부분이 억제된 상태를 유지하였다 (HIV-1 RNA <50 c/mL: Q8W 94%; Q4W 93%).
• 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL을 나타낸 시험대상자의 비율을 과거 CAR + RPV에 대한 노출별로 층화하거나 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성을 대표하는 하위군별로 층화했을 때는, 하위군 간에서나 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이가 일어나지 않았다. 제48주까지 CFV (혈장 HIV-1 RNA가 과거 <200 c/m로 억제된 이후 2회 연속 ≥200 c/mL을 나타낸 경우)를 나타낸 시험대상자 (제48주 이후에도 투약한 시험대상자 포함)의 비율은 Q8W군에서 1.5% (8명)이고 Q4W군에서는 <1% (2명)이었다.
• 본 시험에서 무작위배정된 시험대상자는 스크리닝 당시 바이러스학적으로 억제되어 있어야 했다. 제48주까지 바이러스 부하량의 절대치 및 베이스라인 대비 변화에서 치료군 간에 임상적</td></tr>
<tr><td colspan="3"><시험방법>
Figure 2: Study 207966 Study Design Schematic


<선정기준>
• 본 시험에는 최소한 시험 201586의 제52주를 완료한 시험대상자를 포함하여, 안정적인 ART에 대해 바이러스학적으로 억제된 (HIV-1 RNA <50 c/mL) HIV-1 감염자가 모집되었다.
• 18세 이상의 남성과 여성 (임신하지 않음, 수유하지 않음, 적절한 피임법을 사용하고 있음)이 적격 대상자였다.</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다. • 두 치료군 모두에서 림프구 (CD4+ 및 CD8+) 수의 평균 및 중앙값은 시간에 따라 베이스라인으로부터 안정적으로 유지되었고, 하위군별로 분석했을 때는 치료군 간에 유사하였다. <u>안전성</u> • 48주에 걸쳐, Q8W CAB LA + RPV LA 요법으로 전환한 시험대상자에서 실시한 본 무작위 배정 공개형 제III상 시험에서 얻은 안전성 자료는 바람직하면서 Q4W 요법과 Q8W 요법을 조사한 과거의 제II상 및 제III상 시험 내용과 일치한다. • Q8W군 시험대상자는 Q4W군 시험대상자와 유사한 비율로 AE를 나타내었다. Q4W군에서 보고된 흔한 이상사례 (≥5%의 빈도로 발생)의 빈도가 증가된 것은 Q4W 주사와 관련하여 임상 방문의 수가 증가된 점 때문이었을 가능성이 가장 높다. 두 치료군에서 **가장 흔하게 경험한 AE는 주사부위 반응**이었고, 이 중 주사부위 **통증**이 가장 흔하게 보고되었다.

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

2건의 핵심 제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585), 제48주의 통합 분석, 제III상 시험 207966에 걸친 비교에서는 다음과 같이 나타나 있다:

· 시험 201584, 시험 201585, 통합 분석에서는, 1차 유효성 분석에서 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다 (스냅샷, ITT-E). 두 시험 모두에서와 통합 분석에서 CAB + RPV와 CAR 간 보정 치료 차이는 비열등성 기준 (95% CI 상한이 개별 시험에서는 6% 미만, 통합 분석에서는 4% 미만)을 충족하였다.

· 시험 207966에서는, 1차 유효성 분석에서 CAB + RPV의 2개월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAB + RPV의 매월 단위 용법에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다. Q8W와 Q4W 간 보정 치료 차이는 0.8 (95% CI -0.6, 2.2)로, 1차 평가변수 (스냅샷을 통해 HIV-1 RNA ≥50 c/mL, ITT-E)에 대해 4% 미만으로 설정된 비열등성 기준을 충족하였다.

· ITT-E 모집단 (시험 201584 및 201585 통합 자료)에서는, CAB + RPV군에서 Q4W 치료를 받은 시험대상자 (11/591명, 1.9%)에서 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율이 시험 207966에서 Q8W군 (9/522명, 1.7%) 및 Q4W군 (5/523명, 1%)에서 CAB + RPV 치료를 받고 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율과 유사하였다.

· 시험 201584, 시험 201585, 통합 분석에서는 2차 유효성 분석에서 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다 (스냅샷, ITT-E). 구체적으로, 두 시험과 통합 분석에서는 비열등성 한도를 -10%으로 하여 비교약물군 (CAR)에

대한 비열등성이 설정되었다. 시험 207966에서는 제48주에 Q8W CAB + RPV 시험대상자의 94%와 Q4W CAB + RPV 시험대상자의 93%가 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 나타내었다 (ITT-E). Q8W와 Q4W 간 보정 치료 차이는 0.8% (95% CI, -2.1%, 3.7%)로, 본 2차 평가변수에 대한 비열등성 기준이 충족되었다.

· 시험 201584, 201585 및 207966에서 제 48주까지 CVF는 드물게 발생하는(3개의 제 III/IIIb 연구에서 ~1%) 다인성 사례였다. 3개의 베이스라인요인(보관된 RPV 내성 돌연변이, A6/A1 하위유형 및/또는 높은 BMI[≥30 kg/m2])중 2개 이상이 복합적으로 발견될 때 CVF의 위험 증가가 나타났다. 0개 또는 1개의 베이스라인 요인이 존재할 때, 제 48주의 CVF 비율은 0.5% 미만이었다.

· 시험 201584, 시험 201585, 시험 LAI116482의 결과에서는 CAB 30 mg + RPV 25 mg의 1일 1회 경구요법이 LA 투여를 시작하기 전에 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 효과적인 것으로 나타나 있다. 뿐만 아니라, 이들 시험에서는 CAB 30 mg + RPV 25 mg의 1일 1회 경구요법이 LA 용법을 일시적으로 중지할 필요가 있는 환자에게 성공적으로 사용될 수 있는 것으로 나타난다.

· 시험 201584 및 시험 201585에서 확립된 비열등성 결과에서는 CAB + RPV를 시작하기 전 HIV-1 RNA의 바이러스학적 억제 기간 (즉, <6개월 또는 ≥6개월)이 전체적인 반응률에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다.

· 201584, 시험 201585, 통합 분석에서는 1차 평가변수에 대한 치료 효과 (CAB + RPV 대CAR)가 무작위배정 층화인자에 걸쳐 일관되게 나타났다.

· 207966에서는 1차 평가변수에 대한 치료 효과 (Q8W 대 Q4W)가 무작위배정 층화인자인 과거 CAB + RPV 노출 여부(0주, 1~24주, >24주)에 걸쳐 일관되게 나타나, 1차 및 2차 평가변수에서의 전반적인 비열등성 결론을 뒷받침하였다.

· 개별 제III상 시험 201584, 시험 201585, 혼합 분석, 제IIIb상 시험 207966에서는 하위군내 치료 차이가 대체로 전체 분석 결과와 일치하였다.

· 시험 201584 및 시험 201585의 통합 분석에서는, HIVTSQs를 사용했을 때 CAB + RPV군이 CAR군에 비해 치료 만족도에서 베이스라인 대비 개선을 크게 나타내었다. 시험 2076966에서는, HIVTSQs를 사용했을 때 과거 CAB + RPV 노출 경험이 없는 CAB + RPV Q8W이 Q4W군에 비해 치료 만족도에서 베이스라인 대비 개선을 유의하게 크게 나타내었다. 과거 CAB + RPV 노출 경험이 있으면서 Q8W군으로 무작위배정된 응답자 중에서는 Q8W 요법에 대한 선호도가 Q4W 또는 경구 CAB + RPV 요법에 비해 높았으며, 가장 흔한 사유는 투여빈도와 일상생활에 통합할 수 있는 용이성 면에서의 편리함이었다.

· CAB + RPV LA 요법의 지속성은, 제96주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 및 <50 c/mL를 나타낸 시험대상자 비율 면에서 CAB + RPV이 경구용 CAR에 비해 계속하여 열등하지 않은 것으로 제III상 시험 201584에서 제96주에 걸쳐 입증되었다 (스냅샷 분석).

· 제III 상 시험에서 탐색된 CAB + RPV LA 용량인 매월 단위 및 2개월 단위 용법 모두에서는 비교 요법에 대해 통계적으로 열등하지 않은 결과가 생성되어, 전체적으로 낮은 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 사례율을 나타내었다. 개별 시험대상자를 평가했을 때 HIV-1 RNA ≥50 c/mL 위해성이 더 높은 것과 연관된 식별가능한 단일 요인이나 요인의 조합은 없었다.

전체적으로 이들 결과는 CAB을 RPV와 병용하여 매월 또는 2개월 단위의 2제 요법으로 사용할 때 혈장 HIV-1 RNA <50 c/mL를 유지하는데 있어 효과적인 것으로 나타나 있다. 매월 투여하는 지속성 주사요법은 바이러스학적 실패 (HIV-1 RNA ≥50 c/mL) 위해성이 증가되지 않으면서 경구용 CAR에 비해 열등하지 않고, 2개월 단위로 투여하는 지속성 요법은 매월 단위 요법에 비해 열등하지 않다. 전체적으로, 매월 및 2개월 단위 투여용법은 매 년 6~12회의 주사 방문이 가능하도록 하며 제48주까지 비교약물군에 비해 바이러스학적 실패 위해성이 증가되지 않는 것으로 나타났다.

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585)에 걸친 안전성 통합 분석 내용은 제IIIb상 자료 (시험 207966) 및 제II상 자료 (시험 200056 및 시험 LAI116482)와 함께 CAB + RPV 매월 투여용법 또는 2개월 단위 투여용법의 바람직한 안전성 프로파일을 뒷받침한다.

뿐만 아니라, 2개월 단위로 투여한 CAB + RPV에 대한 전체적 안전성 프로파일은 매월 투여한 CAB + RPV에 대한 안전성 프로파일과 ISR 및 비-ISR AE 모두에 있어 유사하였다.

2019년 10월 18일 기준으로 총 2141명의 시험대상자가 제II상 및 제III/IIIb상 시험에서 CAB + RPV에 노출되었다.

장기 치료기간 동안 전체적 안전성 프로파일에서 변화는 일어나지 않았다; 제96주 분석에서의 안전성 결과는 제48주 분석에서의 결과와 일치하였다. 추가 시험대상자가 있더라도 AESI를 나타낸 경우는 거의 없었고, 시험 201584 (제96/100주) 및 201585 (제96주)엥서는 제48주 분석 이후 약물과 연관되었다고 평가된 추가 SAE가 없었다. 따라서, 시험 201584, 201585, 207966에서 얻은 결론은 제48주 분석에서 얻은 자료를 근거로 한 것이다.

흔하게 나타난 AE

· 통합 시험 201584 및 201585에서, ISR는 가장 흔하게 보고된 AE이었으나 대체로 우수한 내약성을 나타내었다. 가장 흔하게 나타난 ISR은 통증이었고 (시험대상자의 77%), ISR은 경증~중등증이었으며 자기제한적이어서 ISR나 주사 불내성으로 인해 중단한 경우는 거의 없었다 (시험대상자의 1%). 각 방문 시 ISR을 보고한 시험대상자의 백분율은 시간이 지남에 따라 감소하였다.

· 시험 207966의 결과는 시험 201584 및 201585에서의 통합 결과와 유사하였다. ISR은 대체로 경증이었고 지속시간이 짧았다; 뿐만 아니라 ISR의 빈도와 종류는 통합 시험 201584 및 201585에서 관찰된 것과 유사하였다. 주사 불내성으로 인한 중도탈락 비율 (Q8W군에서 1%, Q4W군에서 2%)는 통합 시험 201584 밀 201585에서의 비율과 유사하였다.

· 통합 시험 201584 및 201585에서, 가장 흔하게 (어느 군에서든 ≥10%) 보고된 비-ISR은 비인두염과 상기도감염으로, 두 가지 모두 통합 CAB + RPV Q4W군 및 CAR군에서 유사한 시험대상자 비율로 보고되었다. 통합 CAB + RPV Q4W군에서 CAR군에 비해 더 흔하게 보고된 (차이≥5%) 비-ISR AE는 두통과 발열이었다.

· 시험 207966에서, Q8W군 또는 Q4W군 어느 쪽에서든 시험대상자의 ≥10%에서 보고된 비-ISR AE는 비인두염과 상기도감염이었다. 두통 (Q8W: 7%; Q4W: 7%)과 발열 (Q8W: 5%; Q4W: 8%)은 어느 군에서든 유사한 시험대상자 비율로 보고되었다.

· 통합 시험 201584 및 201585에서, 시험자가 식별한 약물관련 AE는 CAB + RPV Q4W군에서 CAR군에 비해 높은 발생률로 보고되었다. 가장 흔하게 나타난 (군 당 >10명) 약물관련 비-ISR AE는 두통, 발열, 오심, 피로, 무력증, 체온 증가, 근육통, 어지러움이었다.

· 시험 207966에서는 결과가 유사하였다. Q8W군 또는 Q4W군 어느 쪽에서든 >10명에서 보고된 약물관련 비-ISR AE는 발열, 무력증, 피로, 오심, 두통이었다.

3등급 및 4등급 AE

· 통합 시험 201584 및 201585에서, 3등급 및 4등급 AE는 CAB + RPV군에서 CAR군에 비해 높은 발생률로 일어났다. 보고된 AE에서 나타난 이러한 차이는 주로 주사부위 반응, 급성 바이러스성 간염 외에더 실험실검사 소견으로서 크레아틴 활성효소 및 지질분해효소 상승에 의한 것이었다.

· 통합 시험과 시험 207966 모두에서 발생한 것으로 ≥2명에서 보고된 3등급의 비-ISR AE는 없었다. 통합 시험 201584 및 201585와 시험 207966 모두에서, 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가가 CAB + RPV로 치료한 시험대상자에서 보고된 유일한 4등급 비-ISR AE였다.

치명적이지 않은 SAE 및 사망

시험 201584 및 201585에서 보고된 SAE의 발생률은 CAB + RPV Q4W군과 CAR군 간에 동등하였다. CAB + RPV Q4W군에서 1명을 초과한 시험대상자에서 발생한 것으로서 가장 흔하게 보고된 SAE는 A형 간염이었다 (n=4). 단 2건의 SAE가 시험자에 의해 약물과 연관된 것으로 간주되었다: CAB + RPV Q4W군 시험대상자 1명은 오른쪽 무릎의 단일관절염 SAE을 나타내었고, CAR 치료군 시험대상자 1명은 자살관념 SAE를 나타내었다. 제48주 분석과 제96주 분석 사이에 추가적인 SAE나 사망은 보고되지 않았다.

중도탈락을 초래한 AE

· 중단 비율은 시험 201584 및 201585에 있어 전반적으로 낮았다. 유지기 동안 CAB + RPV군 시험대상자 22명 (4%)과 CAR 시험대상자 9명 (2%)명이 AE를 나타내어 중도탈락/시험약물을 연구 중단하였다. CAB + RPV에 대해 중도탈락을 초래한 것으로서 가장 흔하게 나타난 AE는 급성 바이러스성 간염 (n=9) 및 ISR (n=5)이었다. 중도탈락을 초래한 개별 AE는 <1%의 발생률을 나타내었다.

· 시험 207966에서는 중도탈락을 초래한 AE의 발생률이 낮았으며 (2%) 투여군 간에 뚜렷한 AE 양상은 없었다.

특별 관심대상 AE

· 시험 201584 및 201585에서는 CAB + RPV에 대해 DILI 또는 HSR 같은 중대한 반응 증례가 없었다.

· 제I상 및 제II상 시험과정 동안 경구용 CAB을 투여한 시험대상자 5명에서 DILI가 확인되었다 (발생률 <1%).

· 시험 201584 및 201585 동안 CAB + RPV Q4W에서는 신경정신 AE의 발생률이 낮았다.

· 시험 201584 및 201585에서는 체중 증가가 관찰되었는데, 통합 체중 증가 중앙값은 CAB + RPV Q4W군에서 1.5 kg 인데 비해 CAR에서는 체중 증가 중앙값이 1.0 kg이었다 (제48주 분석). 이러한 차이는 CAB + RPV Q4W군에서의 체중 증가 중앙값이 1.8 kg이고 CAR군에서의 체중 증가 중앙값이 0.3 kg인 시험 201585에서 더 확연하였다. 본 시험에서는 체성분이 측정되지 않았으므로 이러한 체중 증가가 지방증에 의한 것인지는 명확하지 않다.

· CAB + RPV의 Q4W 또는 Q8W 요법은 다음의 AESI에 대해 임상적으로 연관된 효과를 나타내지 않는 것으로 보인다: QT 연장, 발작, 횡문근융해, 췌장염 또는 크레아티닌에 대한 영향.

경구 요법

· 시험 201584, 201585, 207966 과정 동안 경구 치료 (OLI)에서 안전성 사례는 거의 관찰되지 않았다.

· 경구용 CAB + RPV에서 관찰된 전체적인 안전성 프로파일은 (ISR을 제외하고는) CAB + RPV 치료요법에서 전반적으로 관찰된 것과 유사하다. 시험 207966에서는 OLI 동안 1건의 DILI 가능증례가 보고되었다.

실험실검사 평가

· 통합 시험 201584 및 201585에서 베이스라인 이후 치료 후 나타난 최대 임상화학 이상치의 대부분 (CAB + RPV군 74.7%, CAR군 80.2%)은 강도 면에서 1등급 또는 2등급이었다. 크레아틴 활성효소와 지질분해효소 (빈도가 CAB + RPV군에서 더 높았음)를 제외한 3/4등급의 임상화학 이상치의 빈도는 치료군 간에 유사하였다. 베이스라인 이후 치료 후 나타난 이상치로서 3등급 또는 4등급인 것에서 전체적으로 CAB + RPV군과 CAR군 간에 임상적으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다.

· 시험 207966에서는 제48주까지의 유지기에 화학, 혈액학 또는 지질에 있어 어느 치료군에서도 베이스라인 범주 대비 변화에서 임상적으로 연관된 양상이 관찰되지 않았다.

내인성 인자

· 시험 201584 및 201585의 결과는 연령, 성별 또는 인종이 CAB의 안전성 프로파일에 어떤 영향을 미친다고 시사하지 않는다.

· 시험 에서는 투약 오류와 기구 고장이 낮은 빈도로 발생하였고 이러한 오류가 직접적인 원인이 된 AE는 없었다.

· 간염 동시감염

· 시험 201584 및 201585에서는 CAB + RPV Q4W로 치료한 시험대상자 42/591명과 CAR로 치료한 시험대상자 s40/591명이 베이스라인 당시 HCV에 공동감염된 것으로 확인되었다. 시험에 포함된 시험대상자에서 만성 HCV가 진행되지는 않았다. CAB + RPV Q4W군 시험대상자 42명 중 이들의 시험 참가 기간 동안 DILI 의 징후나 증상을 일으킨 사람은 없었으나, 이렇게 작은 하위모집단에 대해서는 제한적인 결론만을 도출할 수 있다. 시험 207966에서는 베이스라인 당시 HCV에 공동감염된 것으로 판정된 시험대상자가 거의 없었고 (11/1044) 결과는 유사하였다.

· HBV 동시감염 증거를 나타낸 HIV 감염자는 CAB + RPV가 HBV에 대해서는 활성을 가지지 않으므로 CAB + RPV 임상 프로그램에서 제외되었다. HBV 공동감염 환자에서는 CAB + RPV의 안전성에 대한 결론을 내릴 수 없다.

· 경증 또는 중등증 간장애 환자에서는 CAB (경구용 또는 LA)의 용량을 조정할 필요가 없다. 중증 간장애에 대해서는 유효한 자료가 없다.

· 경증~중증 신장애 (크레아티닌 청소율 £30 mL/min이면서 투석하고 있지 않은 경우) 환자에서는 CAB (경구용 또는 LA)의 용량을 조정할 필요가 없다. 신대체요법을 받고 있는 말기신장질환 환자에 대한 유효 자료는 없다.

특별 모집단

· 사람의 임신 및 수유 기간 중의 CAB의 안전성은 확립된 바 없다; CAB은 임신 중에는 예측되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

6.5.5. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

CAB + RPV으로 실시한 2건의 핵심 제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585)에서의 제48주 및 제96주 자료와 CAB + RPV으로 실시한 제IIIb상 시험 (시험 207966)에서의 제48주 자료를 근거로 할 때, CAB은 RPV와 함께 사용할 때 HIV-1 억제를 유지하는데 있어 효과적이면서 우수한 내약성을 나타낸다. CAB + RPV은 HIV-1 감염의 장기 치료를 위한 2제 NRTI 보존 주사요법이다. CAB + RPV 2제 요법의 유익성/위해성 프로파일은 개별 성분의 유효성, 안전성, 내약성 평가를 통해서뿐 아니라 제III/IIIb상 시험을 통한 병용요법을 통해 정의되었다. 제III상 시험에서는 CAB + RPV의 매월 단위 투여용법이 HIV-1 감염자에서 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 경구용 CAR의 매일 투여용법보다 열등하지 않은 것으로 나타났다. 제IIIb상 시험 (207966)에서는 CAB + RPV의 2개월 단위 투여용법이 HIV-1 감염자에서 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 CAB + RPV의 매월 단위 투여용법보다 열등하지 않은 것으로 나타났다. CVF 비율은 CAB + RPV 치료군에서 낮게 나타났다. 전체적인 안전성 프로파일은 두 투여용법에서 유사하였다. 두 치료군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 ISR로, 이는 대체로 경증이고 자기제한적이며 매우 낮은 비율의 치료 중단으로 이어졌다.

1) 치료 환경

HIV-1 감염 치료에 대해 허가된 2제 LA 주사요법이 없다. CAB + RPV을 사용한 2제 병용요법의 IM 주사는 (매월 또는 2개월 단위 주사 옵션이 있으면서) 투여 빈도가 더 적고 직접 관찰되는 치료 투여와 같은 요인 때문에 HIV-1 감염환자에서 개선된 치료 만족도와 치료 준수도에 대한 기회를 제공하는 편리한 치료 옵션이 될 수 있다. 또한 HIV 환자는 잠재적으로 알약 복용과 연관된 오명을 피할 수 있고 매일 경구 치료를 하는 경우보다 질환 상태에 대해 덜 상기할 수도 있다. 본 요법은 경구용 약물을 복용하거나 빨아먹는 것이 불가능한 일부 환자에게는 중요한 옵션이 될 수도 있다.

① HIV-1 감염

2018년에는 세계적으로 3790만명으로 추정되는 사람들이 HIV/AIDS에 감염된 상태였고 170만명이 새로 HIV에 감염되었다 [UNAIDS, 2019]. 2018년에 77만명이 AIDS와 관련된 질환으로 사망하였다. 2018년에 HIV에 감염된

상태인 사람들 중 2330만명이 ART 치료를 받고 있었다 [UNAIDS, 2019]. 치료에 대한 접근성이 증가된다는 점은 성인과 소아에서의 AIDS 관련 사망 감소에 기여하고 있고, HIV 예방 및 치료 프로그램을 강화하려는 노력은 HIV 전파속도를 감소시키고 있다. 최근의 시험 결과에서는 검출되지 않는 수준의 바이러스 부하량을 가지고 있는 사람들은 미감염 접촉자에게 바이러스를 전파하지 않는 것으로 확인되었다 [Cohen, 2016].

② 현행 치료 및 충족되지 않은 의학적 니즈

HIV 치료에 있어 현재의 패러다임은 ARV 조합을 사용하여 평생 매일 투여하는 경구요법이다. 지난 30년에 걸쳐 모든 ARV군의 지속성, 안전성, 내약성, 편리성에서 상당한 개선이 있어왔다. 고정용량 복합제는 투약을 간소화하고 알약복용 부담을 줄이는 것이 가능하게 함으로써 HIV 치료를 상당시 진보시켰다. 그러나, 바이러스 억제를 달성 및 유지하고 바이러스 내성 돌연변이의 출현을 예방하기 위해서는 매일 투여하는 처방 치료법을 면밀하게 준수하는 것이 필수적이다 [Orrell, 2017].

ART 병용요법이 AIDS와 관련된 이환 및 사망을 유의하게 감소시키기는 하였으나, 치료 실패와 약물 내성은 계속하여 치료받는 HIV 감염자에게 영향을 주고 있다. 이렇게 최적이지 못한 결과에 기여하는 요인으로는 평생에 걸친 매일 요법에 대한 부적절한 준수도, 기존 또는 획득 약물 내성, 약물-약물 상호작용으로 초래된 항레트로바이러스 약제의 치료농도 미만의 농도, 단기 및 장기 약물 독성이 있다. 동등한 유효성을 가진 요법 중에서, 내과의와 ART 치료를 받는 HIV-1 감염 환자는 전적으로 준수하는데 대한 최대 장애물 중에서도 총 알약 수 부담, 투여빈도, 안전성 우려를 꼽는다.

뿐만 아니라, 정신질환, 노숙자, 약물 남용, 주요한 생활 사건 또는 청소년기에 있는 환자는 준수도에 있어 상당한 도전상황에 직면한다. 편리한 경구용 단일 정제 요법에 대해서조차 환자는 자신의 HIV 감염을 매일 상기시켜야 하는 부담을 여전히 안고 있다. 또한, 일부 환자에서는 환자의 집안에 알약 포장을 둔다는 것과 개인적 환경이 오명과 연관될 수도 있다. 보다 신중한 치료 옵션은 매일 투여하는 경구요법과 연관된 오명을 피하게 할 수도 있다. 따라서, 새로운 항레트로바이러스제의 개발과 치료 순응도를 개선하기 위한 새로운 접근법에 대한 의학적 니즈가 여전히 있다.

HIV-1 치료를 위한 주사형의 지속성 2제 요법은 HIV 감염 환자들이 현재 직면하고 있는 치료상의 문제 일부에 대처한다. CAB + RPV 주사요법의 매월 단위 투여 또는 2개월 단위 투여에 대한 옵션은 준수도와 치료 만족도를 개선시킬 것으로 예측되는 지속적인 치료법을 제공한다.

2) HIV-1 감염 치료에서의 CAB + RPV의 유익성

역가, 내약성, 사용편의성을 조합한 새로운 치료 옵션은 HIV 모집단의 모든 분야에서 필요하다. 문헌에는 간소화한 치료법의 유익성을 뒷받침하는 상당한 증거가 있다. 또한, 자료는 환자가 빈도가 더 낮은 투여를 선호한다고 나타나 있으며, HIV가 평생에 걸치고 현재로서는 불치성인 감염이라는 점을 고려할 때 준수도 유익성은 중요하다.

CAB은 2제 NRTI 보존요법에서 RPV와 함께 사용할 때 HIV-1 감염의 장기 치료를 위한 것이다. CAB은 유효성이 입증되고 안전성 프로파일이 잘 확립된 강력한 INSTI이다. 2건의 대규모 핵심 제III상 임상시험 (시험 201584 및 시험 201585)과 제IIIb상 시험 207966에서의 제48주 자료를 근거로 할 때, CAB + RPV은 HIV-1 감염을 치료하는데 있어 효과적인 유지요법이다. CAB + RPV 매월 1회 요법은 HIV-1 감염자에서 바이러스학적 억제를 유지하는데 있어 매일 투여하는 경구용 SOC (CAR) 요법에 비해 열등하지 않다. 제48주 이전에 중단한 경우가 거의 없다는 점은 본 요법의 내약성이 우수함을 나타낸다. 시험 207966 (제48주)에서는 CAB + RPV의 2개월 단위 투여용법이 CAB + RPV 매월 단위 투여용법에 비해 열등하지 않은 것으로 입증되었다. 제III/IIIb상 시험에 걸쳐 바이러스학적 실패가 확진된 증례는 거의 관찰되지 않았고 중단한 경우도 거의 없었다.

CAB는 2제 주사형 치료법으로서 RPV와 병용할 때 바이러스가 억제된 HIV-1 감염환자에 대해 뚜렷한 유익성을

나타낸다:

· 2개월 단위 투여용법으로 치료한 시험대상자에서는 매월 단위 투여용법으로 치료한 시험대상자와 동등한 HIV-1 억제가 유지되었다. 매월 단위 투여용법으로 치료한 시험대상자에서는 자신의 표준요법으로 치료한 시험대상자와 동등한 HIV-1 억제가 유지되었다.

· CAB + RPV는 바이러스 생활주기의 초기 및 후기 단계 모두에서 HIV 복제를 표적으로 하여, 그 결과 바이러스학적 실패 위험은 낮으면서 지속적인 바이러스 억제 유지를 일으킨다.

· CAB + RPV는 낮은 빈도로 (예: 매월 또는 2개월마다) 투여할 수 있고, 치료에 대한 준수도를 개선시킬 수 있으며 치료가 충분하지 못한 환자 모집단에게 치료 중재법에 대한 기회를 확장시킬 수 있다. 투여빈도가 낮아져 환자가 매일 경구용 ART를 투여함으로써 매일 자신의 HIV 감염을 상기해야 한다는 점이 완화된다. 신중한 투여 또한 치료받는 사람이 오명을 피하는 것에 도움이 된다.

· OLI 후에는 매월 단위로 주사함으로써 매일 경구투여할 필요가 없어진다. 따라서, CAB + RPV 요법으로 질환 상태에 대해 상기할 상황이 훨씬 줄어든다; 유지요법은 연간 6회 또는 12회의 투여 방문을 요하는데 비해 경구용 SOC는 매일 투여해야 한다.

· CAB은 DDI 부담이 한정적이라 흔하게 사용되는 많은 약물과 병용투여가 가능하다. 강한 UGT 유도제만이 CAB과의 병용 투여가 금기된다.

· 모든 제III/IIIb상 시험에서 예정된 방문 허용구간 순응도가 높게 나타났다. 투여 융통성은 투여 일정에 내재되어 있으며, 허용구간은 대상 주사날짜로부터 ±7일이다. 예외적 상황에서는 IM 투여 중단이 예정된 경우 (예: 여행) 이를 만회하기 위해 단기간 동안 경구용 CAB + RPV의 1일 1회 요법을 경구요법으로 사용할 수 있다. 경구요법은 1회의 2개월 단위 주사 방문이나 2회의 매월 단위 주사 방문 대신에 사용될 수 있으며, 마지막 투여로부터의 전체적 시간으로 LA 투여를 어떻게 재개해야 할지 결정될 것이고 가능한 한 빨리 그리고 권장된 바에 따라 실시해야 한다.

· CAB + RPV 요법은 직접 관찰되는 치료법으로서 투여되므로, 환자가 치료법에 전적으로 순응할 확률이 높다.

· CAB + RPV은 최근에 바이러스 부하량 억제를 달성한 (시험 201584에서 중앙값으로 16주 억제) 시험대상자에서 바이러스 억제가 훨씬 더 긴 시험대상자 (시험 201585에서 중앙값으로 4.3년 치료)만큼 효과적이다. 스냅샷 알고리즘에 따른 HIV-1 RNA ≥50 c/mL의 비율은 시험 201584와 시험 201585 간에 유사하여, 매월 단위 CAB + RPV IM 요법을 시작하기 전의 SOC ART 요법 지속시간이 바이러스학적 무반응 비율에 전반적으로 영향을 미치지 않음을 시사하였다.

· 시험 201584 및 시험 201585에서 새로운 본 LA 2제 요법을 사용했을 때 CVF 위해성이 낮은 것으로 (n=7) 확인되었다. 표현형 약물 내성은 낮은 비율로 관찰되었다: CVF 중에서 RPV (5/591, 0.8%), CAB (4/591, 0.7%), 2제 내성 (3/591, 0.5%). 시험 207966에서는 제48주까지 시험계획서에서 정의된 CVF가 시험대상자의 <1%에서 발생하였다 (Q8W 치료군에서 8명 [1.5%], Q4W 치료군에서 2명 [0.4%]) (제48주 이후에도 투여한 시험대상자 포함). In vitro 표현형 RPV 내성은 9명에서 나타났고 4명은 CAB 내성을 나타내었다. 이들 시험 결과를 근거로 할 때, ART 내성을 나타내어 실패한 시험대상자에 대해 INI인 DTG를 포함한 다중 약물군 치료 옵션이 존재한다.

· 전체적으로 제III/IIIb상 시험에는 여성 시험대상자가 높은 백분율로 포함되었다 (시험에 걸쳐 시험대상자의 약 27%). 여성과 남성에서의 결과는 일치하여, CAB + RPV 요법이 여성과 남성 모두에 대해 적합한 것으로 나타났다.

· 제III/IIIb상 시험 결과는 >50세의 개인에서 CAB + RPV가 효과적이면서 내약성이 우수한 요법인 것으로 나타나 있다 (즉, 고령 성인에서는 젊은 성인에 비해 내약성이 덜하거나 유효성이 감소된다는 증거가 없다). CAB + RPV는 의학적 동반이환이 있거나 다른 여러 가지 약물을 투여 중일 수 있는 고령의 개인에서 사용이 바람직하다고 간주될 수 있는 NRTI 보존요법으로, 경구용 알약 수 부담과 식이 요건이 줄어들고 DDI가 한정적이며 안

전성 프로파일이 바람직하고 ART 투여 순응도가 강화된다.

· 제III/IIIb상 시험에서 CAB + RPV 요법에 대한 치료 만족도와 선호도가 높았다는 점에서, 시험 환경을 넘어서도 치료 준수가 계속되고 바이러스 억제가 지속될 것으로 예상된다. 2개월 단위 투여용법을 받는 시험대상자는 매월 단위 투여용법을 받는 시험대상자에 비해 2개월 단위 투여용법에 대해 높은 비율의 선호도를 나타내었다.

3) HIV-1 감염 치료에 있어 CAB + RPV와 연관된 위해성

임상시험에서는 CAB와 RPV 간에 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 것으로 나타났다. CAB와 RPV 간에는 공유하는 대사경로가 없고, 각각의 비임상시험에서 공통된 표적기관은 확인되지 않았다. 따라서, CAB + RPV의 병용에 대해 개별 성분과 연관된 효과 이상의 안전성 위해성 증가를 예측할 만한 약리학 자료는 없다.

전체적으로, 2019년 10월 18일 기준으로 ViiV Healthcare가 의뢰한 HIV 치료 임상시험 과정 동안 2141명의 시험대상자가 제II상 및 제III/IIIb상 (LA116482, 200056, 201584, 201585, 207966)에서 경구용 및/또는 LA CAB + RPV에 노출되었다.

RPV와 병용할 때 CAB 처방 시 고려사항에 대한 주요 위해성은 다음과 같다:

· 약물유발 간손상 (DILI)이 CAB 경구요법을 받는 시험대상자에서 관찰된 바 있다; 이는 경증 또는 중등증이었고 치료를 중단함에 따라 되돌아왔다. CAB LA + RPV LA 사용과 연관된 DILI 증례는 없었다. DILI는 CAB에 대한 ADR이다.

· HSR가 INSTI 군의 다른 일원과 연관되어 왔다. 다른 INSTI의 표시기재에 있는 종류의 HSR 증례가 CAB에서 관찰된 적은 없다.

· 국소 ISR은 IM CAB를 첫 번째 투여함에 따라 매우 흔하게 일어났고 투여가 계속되면서 빈도는 감소하였다. ISR 대부분은 주사부위에 국한된 경증~중등증의 통증/불편감이었고 짧은 시간 지속되었다. 유의한 통증 에피소드는 때때로 일어났고 보통 이후의 주사 시에는 다시 나타나지 않았다. ISR로 인한 중단은 때때로 발생하였다. 아세트아미노펜 (acetaminophen)이나 NSAID의 사용은 주사 후 발생한 증상을 개선하는데 유익할 수 있다. ISR은 CAB에 대한 ADR이다.

· 일부 환자에서는 CAB의 혈장농도가 마지막 IM 투여 후 1년 이상 지속되기도 한다. 어떤 사유로든 CAB을 중단했을 때, 환자는 CAB에 대한 새로운 바이러스 내성 위해성을 최소화하기 위해 활성약물 SOC를 시작해야 한다.

· 시험 207966 및 시험 200056에서 4건의 주사후 반응 증례가 RPV 주사에서 관찰되었다. 다른 임상시험에서는 어느 것에서도 이러한 종류의 사례가 관찰되지 않아, 의뢰자는 이들이 매우 드물게 일어나는 경우일 것으로 예상한다.

· CAB + RPV 치료에서 신경정신 사례 (불안, 우울증, 수면장애, 기분장애, 자살관념 및 행동)가 관찰된 바 있다. 관찰된 사례의 최고 발생률은 우울증, 불안, 수면장애 범주에서 나타났고 이들은 CAB에 대한 ADR로 열거되어 있다.

· 임상개발 프로그램 동안 체중 증가는 CAB + RPV 치료와 연관되어 왔다. 체중 증가는 시험 201584 및 시험 201585에서 관찰되었는데, 통합 체중증가 중앙값은 CAB + RPV에서 1.5 kg인데 비해 CAR에서는 체중 증가 중앙값이 1.0 kg이었다. 시험 207966에서는 두 치료군 모두에서 체중 증가 중앙값 1.0 kg이 관찰되었다. 제II상 시험 동안에는 CAB + RPV 치료에서 유사한 체중 증가 경향이 관찰되었다. 체중 증가는 CAB에 대한 ADR이다.

4) 유익성-위해성 평가

본 신청건에 제시된 CAB에 대한 유효성 및 안전성 자료는 2제의 매월 단위 또는 2개월 단위 투여용법으로서 RPV와 함께 사용했을 때 대상자인 HIV-1 감염 모집단에서 바람직한 위해성-유익성 프로파일을 뒷받침한다.

통합 분석과 각각의 핵심 제III상 시험 (시험 201584 및 시험 201585)에서 CAB + RPV은 제48주까지 HIV-1 억제를 유지하는데 있어 가이드라인에서 권장하는 SOC (CAR)보다 열등하지 않았다. 시험 207966에서는 2개월 단위 투여가 매월 단위 투여에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다.

CAB + RPV은 시험 201584 및 시험 201585에서 CAR에 비해 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL의 위해성을 증가시키는 것으로 나타나지 않았다. 2개월 단위 투여는 시험 207966에서 1차 유효성 평가변수인 혈장 HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL 면에서 매월 단위 투여와 동등하였다. CAB + RPV로 치료하는 동안 CVF및 내성을 나타낸 시험대상자의 수는 모든 제III/IIIb상 시험에서 적었다.

CAB + RPV의 매월 또는 2개월 단위 투여용법은 HIV-1 감염환자에 대해 허용할 만한 안전성 프로파일을 나타내며 효과적인 치료 옵션을 제공한다. 제III/IIIb상 시험에서 보고된 ADR 대부분은 치료를 제한하지 않았으며, 주사 내약성은 전반적으로 바람직하였고 중단은 거의 없었다.

CAB + RPV의 매월 또는 2개월 단위 투여용법은 투여빈도가 더 적기 때문에 바이러스학적으로 억제된 환자에서 더 나은 치료 만족도와 치료에 대한 준수도 개선을 제공할 것으로 예측된다. 이 요법으로 인해 개선된 전반적 만족도는 특히 매일 경구 투여해야 하는 도전사항에 면한 환자에 있어서와 경구요법에 대해 보다 편리한 대체법으로서 환자 순응도 증가를 일으킬 수 있다. 전체적으로, 예측된 위해성은 관리가 가능한 것으로 간주되고 따라서 긍정적인 유익성/위해성 균형을 뒷받침한다. 본 신청건에 제시된 자료는 대상자인 HIV-1 감염 모집단에서 2제 CAB + RPV의 매월 또는 2개월 단위 투여용법에 대한 바람직한 위해성-유익성 프로파일을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

근거: 신청품목은 에이즈치료제로 의약품 품목허가신고심사규정 제7조제6호가목 및 [별표6] I. 2호 나목에 해당함

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[유효성]

- 2건의 핵심 3상 임상시험 통합분석 결과 1차 유효성으로 CAB + RPV의 매월 단위 용법이 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 나타낸 시험대상자의 비율 면에서 CAR에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났고(스냅샷, ITT-E), 1건의 3b상 임상시험 결과에서 4주 또는 8주 단위 용법을 비교하였을 때, 매월단위 용법에 비해 열등하지 않은 것을 입증하였다.
- CAB+RPV LA의 유효성은 연령, 성별, 지역, 인종/민족성, 스크리닝/베이스라인의 HIV-1 RNA 수치(≤100,000 copies/mL 또는 >100,000 copies/mL), 베이스라인 CD4+ T 세포 수, 만성 B형 간염과 만성 C형 간염 상태, 바이러스 아형에 따른 하위집단들을 통틀어 일관되다.
- CAB+RPV LA의 PDVF 발생률은 대조군에서 관찰된 것과 일맥상통하게 낮고, 치료 후(treatment-emergent) 약물내성 발생은 드물었다.

	switch							
	201584		201585		201584+201585		207966	
	CAB +RPV Q4W	CAR	CAB +RPV Q4W	CAR	CAB +RPV Q4W	CAR	CAB +RPV Q8W	CAB +RPV Q4W
명수	283명	283명	308명	308명	591명	591명	522명	523명
바이러스학적 실패 HIV-1 RNA ≥50 c/mL	**6 (2.1%)**	**7 (2.5%)**	**5 (1.6%)**	**3 (1.0%)**	**11 (1.9%)**	**10 (1.7%)**	**9 (1.7%)**	**5 (1.0%)**
(48주)	-0.4% (-2.8, 2.1)		0.7% (-1.2, 2.5)		0.2% (-1.4, 1.7)		0.8% (-0.6, 2.2)	
바이러스학적 성공 HIV-1 RNA <50 c/mL	265 (93.6%)	264 (93.3%)	285 (92.5%)	294 (95.5%)	550 (93.1%)	558 (94.4%)	492 (94.3%)	489 (93.5%)

(48주)	0.4% (-3.7, 4.5)		-3.0% (-6.7, 0.7)		-1.4% (-4.1, 1.4)		0.8% (-2.1, 3.7)	
데이터없음	12 (4.2%)	12 (4.2%)	18 (5.8%)	11 (3.6%)	30 (5.1%)	23 (3.9%)	12 (2.3%)	16 (3.1%)

[안전성]

- 이전 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자 591명에게 최소 48주 이상 투여했을 때 CAB+RPV 경구투여 및 LA는 내약성이 대체로 양호하였다.

- 시험중단을 유발한 이상반응

- 간 관련

201584(FLAIR) 연구에서 96주에 간기능 관련 중단기준에 부합한 대상자 1명이 시험중단하였고 원인은 급성A형 간염 발생

207966(ATRAS-2M) 연구에서 48주동안 3명의 대상자가 간기능 관련 사례로 시험중단하였음. 2명은 급성B형 간염을 진단받았고, 이는 의약품(CAB+RPV)과 관련성이 없는 것으로 평가되었음. 1명의 대상자는 DILI 의심사례로 보고됨.

ALT/AST 증가는 에듀란트의 알려진 AR로경구용 CAB 치료법 및 기타 INSTI와 관련해서도 간독성이 관찰되었음. HBV/HCV 동기감염은 에듀란트 치료중의 간 지표 증가와 관련된 위험요인으로 판단됨.

- 체중증가: 돌루테그라비르와 같은 INSTI 치료법과 관련하여 체중증가가 보고되었으나 RPV나 기타 NNRTI와 관련한 보고는 없음. 3상/3b상 연구에서 체중증가가 관찰됨

- 임신 관련

3상연구(201584, 201585)에서 48주차까지 7건의 임신이 보고되었고, 이 중 4건이 CAB+RPV군임. 임신관련 AE로 계류유산(1건/CAB+RPV), 자연유산(1건/CAR)이 보고됨.

48~96주차에서 201584에서 새로운 임신 5건 보고됨(CAB+RPV Q4W 3건, CAB+RPV연장전환군 1건, CAB+RPV Q4W군 시험탈락 후 임신 1건)

- 3상 pivotal 및 2상 연구에서는 제48주 또는 장기추적기간까지 사전지정된 특별관심이상사례로 주사부위반응, 발진, QT 간격 연장과 신경정신병 사건(자살충동/행위, 우울증, 불안, 기분장애, 양극성장애, 정신병, 수면장애)에 대하여 대상집단에서의 관련성 및 CAB 및 RPV(경구 및 LA)에 대하여 확인하였으며,

- 주사부위반응 결과는 여러 시험간에 일관되게 일반적으로 ISR이 흔하게 보고되었으며, 가장 빈번하게 보고된 ISR AE는 주사부위 통증이었고, 대부분의 ISR은 경도 또는 중등도로 일반적으로 단기간 후 소실되었다.(3/3B상 및 2b상 각 치료군에서 지속시간 중앙값 3일) 주사불내성으로 인한 중단률은 낮았다.(201584 및 201585 통합분석에서 1%, 207966 8주 치료군 1% 및 4주 치료군 2%)

- 모든 치료군에서 1% 이상에서 발생한 신경정신병 AESI는 우울증, 불안 또는 수면장애와 잠재적으로 관련된 사건으로, 자살충동 및 자살시도 AE 발생률은 모든 치료군에서 1% 미만이었고(48주차), 우을증 및 불안의 발생률은 각각 3%, 5% 이었다. 우울증, 불안 및 자살행동의 과거력이 있는 시험대상자의 경우 시험 동안의 발생률이 더 높았으며, 이는 이전의 상태의 재발을 나타낼 수도 있음을 시사한다. 수면장애(특히 불면증)는 CAR 치료군에 비해 CAB+RPV 치료군에서 더 높았으며 중등도는 1~2등급으로 시험중단사례는 없었다. HIV 감염집단에서 관찰결과는 일반 집단과 에듀란트 및 돌루테그라비르(CAB 관련 INSTI 화합물)의 알려진 프로파일과 비교하여 예상가능한 수준이었다.

- 모든 치료군(CAB+RPV와 CAR 치료군)에서 체중증가가 관찰되었다. AE의 중등도는 1~2등급으로 시험중단사례는 없었다.

- 통합 3상시험(201584 및 201585)에서 CAR 치료군과 비교하였을 때, CAB+RPV 치료군에서 더 빈번하게 보고된 ISR을 제외한 흔한 AE는 두통, 요통, 발열, 피로, 어지러움 및 치질이었고, 이는 207966에서도 유사하였다.
- 통합 분석에서는 제48주까지 이상반응 때문에 영구중단한 시험대상자는 통합 CAB+RPV 군에서 4%(22명), 통합 CAR 군에서 2%(9명)으로 철회를 초래한 가장 흔한 AE 는 급성 바이러스성 간염(n=9) 및 ISR(n=5)였다. 철회를 초래한 개별 AE의 발생률은 1% 미만이었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA: Vocabria (2020.12.17.) -정제, 주사제
- FDA: Vocabria 30mg tablet (2021.1.21.) / Cabenuva extende release injectable suspension(Cabotegravir/ rilpivirine) (2021.1.21.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	보카브리아정30mg	보카브리아주	레캄비스주사	에듀란트정25mg	티비케이정50밀리그램(돌루테그라비르나트륨)	트리멕정
업체명	㈜글락소스미스클라인	㈜글락소스미스클라인	㈜한국얀센	㈜한국얀센	(주)글락소스미스클라인	㈜글락소스미스클라인
허가일	2022-02-03	2022-02-03	2022-02-03		2014-08-29	2011.07.28.
분류	기타의 화학요법제 신약	기타의 화학요법제 신약	기타의 화학요법제 신약	기타의 화학요법제 신약	629 기타의 화학요법제, 신약	기타의 화학요법제 자료제출
주성분 분량	카보테그라비르나트륨 31.62mg (카보테그라비르(으)로서 30mg)	카보테그라비르 400mg/2mL, 600mg/2mL	릴피비린으로서 600mg/2mL, 900mL/3mL	릴피비린염산염 27.50mg (릴피비린으로서 25mg)	돌루테그라비르나트륨 52.6mg (돌루테그라비르로서 50mg)	라미부딘(EP) 300.00mg 돌루테그라비르나트륨 52.6mg (돌루테그라비르로서 50mg) 아바카비르황산염 702.0mg (아바카비르로서 600mg)
효능효과	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염의 단기 치료를 위한 릴피비린 정제와의 병용요법 - 장시간 작용형 카보테그라비르 및 릴피비린 주사 투여 전에 카보테그라비르의 내약성 평가를 위한 경구 도입요법 - 카보테그라비르와 릴피비린 주사요법을 일시적으로 대체하려는 환자에서의 경구요법	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA <50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 릴피비린 주사와의 병용요법	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 릴피비린 또는 카보테그라비르에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 카보테그라비르 주사와의 병용요법	항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자의 제1형 인간면역결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료을 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용요법	다른 항레트로바이러스제와 병용하여 성인 및 만12세 이상의 청소년에서 인체 면역 결핍 바이러스 (HIV-1) 감염 치료	성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg이상)에서 인체면역결핍바이러스(HIV) 감염 치료
용법용량	이 약은 HIV 감염 치료에	이 약은 HIV 감염 치료에	1. 투여 방법	이 약은 항상 다른 항레트	이 약은 HIV 감염 치료에	이 약은 HIV 감염 치료에 경험

<table>
<tr>
<td></td>
<td>경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다.
이 약은 릴피비린 정제와 병용하여 HIV-1의 감염 치료에 사용되므로, 권장 용량에 대해 릴피비린 정제의 허가사항을 참조해야 한다. 릴피비린 정제와 동시에 복용할 때는 식사와 함께 복용해야 한다.
1. 경구 도입요법
카보테그라비르 주사요법 시작 전, 바이러스학적으로 억제된 환자들에서 내약성 평가를 위해 카보테그라비르 정제와 릴피비린 정제를 약 1 개월(최소 28 일) 동안 복용해야 한다.
표 1 성인 환자에서 권장되는 용법용량
<table>
<tr><th></th><th>경구 도입요법</th></tr>
<tr><td>약물</td><td>제 1개월</td></tr>
<tr><td>카보테그라비르</td><td>30 mg 1일 1회</td></tr>
<tr><td>릴피비린</td><td>25 mg 1일 1회</td></tr>
</table>
2. 주사투여 대체요법
카보테그라비르와 릴피비린 주사요법을 일시적으로 경구요법으로 대체하는 경우에는 카보테그라비르 정제(30mg)와 릴피비린 정제(25mg)를 1일 1회 복용하며, 주사투여를 최대 2개월까지 대체할 수 있다. 자세한 내용은 릴피비린 주사제 및 카보테그라비르 주사제의 허가사항을 참고한다.</td>
<td>경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다.
1. 경구 도입요법
이 약의 주사요법 시작 전, 카보테그라비르에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 카보테그라비르 30mg 정제 1정과 릴피비린 25mg 정제 1정을 약 1 개월(최소 28 일) 동안 복용하는 것이 권장된다. 릴피비린 정제와 동시에 복용할 때에는 식사와 함께 복용해야 한다. 자세한 내용은 릴피비린 정제 및 카보테그라비르 정제의 허가사항을 참고한다.
2. 1 개월 주기 주사요법
1) 개시 주사 (600 mg/3 mL 용량)
경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육 주사이다.
2) 유지 주사 (400mg/2 mL 용량)
투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2mL (400mg) 근육 주사로 1개월 마다 투여한다. 환자는 매월 2mL (400mg) 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 주사를 맞을 수 있다.
표 1 성인에게 권장되는</td>
<td>둔부 근육 (IM) 주사로만 사용한다. 정맥으로 주사하지 않는다.
이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다.
이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 환자의 체질량지수 (BMI)를 고려하여 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한 것을 확인한다. 이 약과 카보테그라비르 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다.
2. 경구 도입요법
이 약의 시작 전, 릴피비린에 대한 내약성을 평가하기 위해 바이러스학적으로 억제된 환자에게 릴피비린 정제를 약 1 개월(최소 28 일)동안 복용하는 것이 권장된다. 릴피비린 25 mg 정제 1정을 1일 1회 식사와 함께, 1일 1회 카보테그라비르 30 mg 정제 1정과 병용 투여한다. 자세한 내용은 릴피비린 정제 및 카보테그라비르 정제의 허가사항을 참고한다.
3. 1 개월 주기 주사요법
1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량)
경구 도입요법의 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다.</td>
<td>로바이러스제와 병용투여하여야 한다.

성인

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정이며 음식과 함께 복용한다.

용량조절

이 약과 리파부틴을 병용투여 하는 환자는 이 약의 용량을 1일 1회 2정으로 증량하여 음식과 함께 복용한다. 리파부틴의 병용투여가 중단되면, 이 약의 용량을 1일 1회 1정 으로 감량하여 음식과 함께 복용한다.

복용시간

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

노인</td>
<td>경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 하며, 경구 투여한다. 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있다. 단, 인테그레이스 계열에 내성이 있는 경우 노출을 높이기 위해 음식물과 함께 투여하는 것이 선호된다 (특히 인테그레이스 억제제 내성 Q148 돌연변이가 있는 환자).

1. 성인

1) 인테그레이스 계열에 대한 내성 기록이 없거나 임상적으로 의심되지 않는 HIV-1 감염 환자에 대한 권장용량은 1회 50mg (1정), 1일 1회 투여이다.
단, 이 환자군에서 이 약과 일부 약물 (예를 들어, 에파비렌즈, 티프라나비르/리토나비르, 또는 리팜피신)을 병용투여 시에는 1일 2회 투여한다.

2) 인테그레이스 계열에 대한 내성이 있는 (기록이 있거나 임상적으로 의심되는) HIV-1 감염 환자에 대한 권장용량은 1회 50mg (1정), 1일 2회 투여이다. 이러한 환자군에서 이 약의 사용은 인테그레이스 내성 양상에 따라 결정되어야 한다.
단, 이 환자군에서 이 약</td>
<td>이 있는 의사에 의해 처방되어야 하며, 경구로 투여한다. 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있다.

1.성인 및 12세 이상의 청소년 (체중 40kg 이상)

성인 및 12세 이상의 청소년에 대한 이 약의 권장 용량은 1일 1회 1정 투여한다.

이 약은 감량이 불가능한 고정용량 정제이기 때문에, 체중이 40kg 미만인 청소년 및 성인에게 투여해서는 안된다.

이 약은 구성성분 중 어느 것에라도 내성이 있는 경우 권장하지 않는다.

이 약은 고정용량 정제이며, 용량조절이 필요한 환자에게 처방해서는 안된다. 성분 중 하나의 용량 조절 또는 중단이 필요한 경우, 돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘 개별 처방이 가능하며, 이런 경우 의사는 개별 제품 정보를 참조해야 한다. 약물 상호작용으로 인해 용량 조절이 필요한 경우 돌루테그라비르를 별도로 투여할 수 있다. (사용상의주의사항 5. 상호작용 참조). 인테그레이즈 억제제에 내성이 있는 환자에 대한 돌루테그라비르 권장용량은 1회 50mg, 1일 2회이므로, 이 약은 인테그레이즈 억</td>
</tr>
</table>

3. 이 약의 투여를 잊은 경우
카보테그라비르 정제의 복용을 잊은 경우 환자는 가능한 한 빨리 누락된 복용량을 복용해야 한다.
4. 신장애환자
경증 내지 중증 신장애(CrCl <30 mL/min이며 투석을 받고 있지 않는) 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.
5. 간장애환자
경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.

경구 도입요법 및 1개월 주기 주사요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (1 개월 주기)
약물	제 1개월 (28일 이상)	제 2개월	제 3 개월부터
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	2 mL (400 mg) 근육 주사
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	2 mL (600 mg) 근육 주사

3. 2 개월 주기 주사요법
1) 개시 주사: 1개월 주기 (600 mg/3 mL 용량)
경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사이다. 1 개월 후, 두번째 3 mL (600 mg)를 근육주사로 투여해야 한다. 환자는 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (600 mg) 주사를 맞을 수 있다.
2) 유지 주사: 2개월 주기 (600 mg/3 mL 용량)
2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3mL (600 mg) 근육주사로 제 5 개월부터 2개월 주기로 투여한다. 환자는 매 2 개월마다 3mL 주사 투여 예정일의 전후 7일 이내에

2) 유지 주사 (600 mg/2 mL 용량)
투여 개시 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 2 mL (600 mg) 근육 주사로 1 개월 마다 투여한다. 환자는 매월 2 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다.
표1. 성인 환자에게 권장되는 경구 1 개월 주기 주사 요법 일정

	경구 도입요법	개시 주사요법 (1 개월 주기)	유지 주사요법 (1 개월 주기)
약물	제 1개월 동안	제 2개월	제 3 개월부터
릴피비린	25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)	3 mL (900 mg) 근육 주사	2 mL (600 mg) 근육 주사
카보테그라비르	30 mg 정제 1일 1회	3 mL (600 mg) 근육 주사	2 mL (400 mg) 근육 주사

4. 2 개월 주기 주사요법
1) 개시 주사 (900 mg/3 mL 용량)
경구 도입요법 마지막 날에, 성인에게 권장되는 이 약의 초기 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사이다. 1 개월 후, 두 번째 3 mL (900 mg)를 근육주사로 투여해야 한다. 환자는 투여 예정일의 전후 7일 이내에 두번째 3 mL (900 mg) 주사를 맞을 수

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

소아 (18세 이하)

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

간장애

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

신장애

신 장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

과 일부 약물 (예를 들어, 에파비렌즈, 티프라나비르/리토나비르, 또는 리팜피신)의 병용투여는 피해야 한다.

3) 이 약의 복용을 잊은 경우 다음 번 투여가 4시간 이후이면 가능한 빨리 이 약을 복용한다. 만약 다음 번 투여가 4시간 이내이면 잊은 정제를 복용하지 않고 평소대로 복용을 다시 시작한다.

2. 만12세 이상의 청소년 인테그레이스 계열에 내성이 없는 HIV-1 감염 청소년 (체중 40kg 이상의 만 12세 이상~만18세 미만)에 대한 권장용량은 1회 50mg (1정), 1일 1회 투여이다.

3. 신장애 환자

인테그레이스 계열에 대한 내성 기록이 없거나 임상적으로 의심되지 않는 HIV-1 감염 환자에서 경증, 중등증 또는 중증(투석하지 않은 상태에서 CrCl<30 mL/min)의 신장애 환자 및 인테그레이스 계열에 대한 내성이 있는(기록이 있거나 임상적으로 의심되는) HIV-1 감염 환자에서 경증 또는 중

제제 내성이 있는 환자에게는 권장되지 않는다.

2. 복용을 잊은 경우

환자가 이 약의 복용을 잊은 경우에는, 다음 번 투여가 4시간 이후이면 가능한 빨리 이 약을 복용한다. 만약 다음 번 투여가 4시간 이내이면 잊은 정제를 복용하지 않고 평소대로 복용을 다시 시작한다.

3. 신장애 환자

이 약은 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자에게는 사용이 권장되지 않는다.

4. 간장애 환자

경증 (Child-Pugh grade A) 간장애 환자에게는 아바카비르의 용량 감량이 필요할 수 있다. 이 약으로는 감량이 불가능하기 때문에, 필요하다고 판단될 때는 돌루테그라비르, 아바카비르 또는 라미부딘 개별 제제를 사용해야 한다. 이 약은 중등도 및 중증(Child-Pugh grade B, C) 간장애 환자에게는 권장되지 않는다.

		주사를 맞을 수 있다. 표 2 성인에게 권장되는 경구 도입요법 및 2개월 주기 주사요법 일정 <table><tr><th></th><th>경구 도입요법</th><th>개시 주사요법 (1 개월 주기)</th><th>유지 주사요법 (2 개월 주기)</th></tr><tr><td>약물</td><td>제 1개월 (28일 이상)</td><td>제 2 및 3개월</td><td>제 5 개월부터</td></tr><tr><td>카보테그라비르</td><td>30 mg 정제 1일 1회</td><td>3 mL (600 mg) 근육 주사</td><td>3 mL (600 mg) 근육 주사</td></tr><tr><td>릴피비린</td><td>25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)</td><td>3 mL (900 mg) 근육 주사</td><td>3 mL (900 mg) 근육 주사</td></tr></table> 4. 투여 빈도 변경 1) 1개월 주기 주사요법에서 2개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항 1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지 주사 2 mL (400 mg) 투여 1개월 후에 이 약 3 mL (600 mg)를 1회 투여하고 이후 2개월마다 3 mL (600 mg)를 투여한다. 2) 2개월 주기 주사요법에서 1개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항 2개월 주기 주사요법에서 1개월 주가 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지 주사 3 mL (600 mg) 투여 2개월 후	있다. 2) 유지 주사 (900 mg/3 mL 용량) 2차 개시 주사 후, 성인에게 권장되는 이 약의 유지 주사 투여량은 1회 3 mL (900 mg) 근육 주사로 제 5 개월부터 2 개월 주기로 투여한다. 환자는 매 2 개월마다 3 mL 주사 투여 예정일의 전후 7 일 이내에 주사를 맞을 수 있다. 표2. 성인 환자에게 권장되는 2 개월 주기 주사 요법 일정 <table><tr><th></th><th>경구 도입요법</th><th>개시 주사요법 (1 개월 주기)</th><th>유지 주사요법 (2개월 주기)</th></tr><tr><td>약물</td><td>제 1개월 동안 (28일 이상)</td><td>제 2개월 및 제 3개월</td><td>제 5 개월부터</td></tr><tr><td>릴피비린</td><td>25 mg 정제 1일 1회 (식사와 함께)</td><td>3 mL (900 mg) 근육 주사</td><td>3 mL (900 mg) 근육 주사</td></tr><tr><td>카보테그라비르</td><td>30 mg 정제 1일 1회</td><td>3 mL (600 mg) 근육 주사</td><td>3 mL (600 mg) 근육 주사</td></tr></table> 5. 투여 빈도 변경 1) 1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항 1 개월 주기 주사요법에서 2 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 2 mL (600 mg) 투여 1 개월 후		등증의 신장애 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 인테그레이스 계열에 대한 내성이 있는(기록이 있거나 임상적으로 의심되는) HIV-1 감염 환자에서 중증(투석하지 않은 상태에서 CrCl<30 mL/min)의 신장애 환자에서는 주의하여 투여해야 한다. 4. 간장애 환자 경증 또는 중등도 (Child-Pugh grade A 또는 B)의 간장애 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 (Child-Pugh grade C)의 간장애 환자에 대한 자료는 없으므로, 이들 환자에서는 주의하여 투여해야 한다.	

		에 이 약 2 mL (400 mg)를 1회 투여하고 이후 1개월마다 400 mg (2 mL)을 투여한다. 5. 이 약의 투여를 잊은 경우 투여 일정을 준수할 것을 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여를 놓친 후 용량 권장 사항은 표 3 및 표 4를 참조한다. 1) 1 개월 주기 주사요법을 놓친 경우 환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 카보테그라비르 정제 30mg과 릴피비린 정제 25 mg)이 1개월 주기 주사방문을 최대 2회 연속 대체하는데 사용될 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린주사의 마지막 투여로부터 1 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다. 표 3. 1개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장사항	이 약 3 mL (900 mg)을 1회 투여하고 이 후 2 개월마다 3 mL (900 mg)를 투여한다. 2) 2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환 시 권장사항 2 개월 주기 주사요법에서 1 개월 주기 주사요법으로 전환하고자 하는 환자는 마지막 유지주사 3 mL (900 mg) 투여 2 개월 후 이 약 2 mL (600 mg)을 1회 투여하고 이후 1 개월마다 2 mL (600 mg)를 투여한다. 6. 이 약의 투여를 잊은 경우 투여 일정을 준수할 것을 강력히 권장한다. 투여 방문을 놓친 환자는 치료 재개가 적절한지 임상적으로 재평가되어야 한다. 투여를 놓친 후 용량 권장 사항은 표 3및 4를 참조한다. 1) 1 개월 주기 주사요법을 놓친 경우 환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1 일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 1 개월 주기 주사 방문을 최대 2회 연속 대체하는 데 사용될 수 있다.			

마지막 주사 후 시간	권장 사항
≤2 개월	가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (400 mg) 주사 일정 지속
>2 개월	3 mL (600 mg) 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (400mg) 주사 일정 지속

2) 2개월 주기 주사요법을 놓친 경우
환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 카보테그라비르 정제 30 mg과 릴피비린 정제 25 mg)이 "2 개월 주기" 주사 방문 1회를 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 릴피비린 주사의 마지막 투여로부터 2 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 4에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.
표 4 2개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구 요법 후 이 약의 투여 권장사항

경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 1 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표 3에서 권장한 바와 같이 경구 투여 완료일에 재개해야 한다.
표3. 1 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구요법 후 이 약의 투여 권장 사항

마지막 주사 후 시간	권장 사항
≤2 개월	가능한 한 빨리 1개월 마다 2 mL (600 mg) 주사 투여 일정을 지속한다.
>2 개월	환자에게 3 mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 마다 2 mL (600mg) 주사 투여 일정을 따른다.

2) 2 개월 주기 주사요법을 놓친 경우
환자가 주사 투여 예정일로부터 7일 이상의 지연을 피할 수 없다면, 경구 요법(1일 1회 릴피비린 정제 25 mg 및 카보테그라비르 정제 30 mg)이 "2 개월 주기" 주사 방문 1회를 대체할 수 있다. 경구 요법 첫 투여는 이 약과 카보테그라비르 주사의 마지막 투여로부터 2 개월 (±7 일) 후에 이루어져야 한다. 주사 투여는 표4에서 권장한 바와 같이 경구 투여

		<table><tr><td>누락된 주사 방문</td><td>마지막 주사 후 시간</td><td>권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)</td></tr><tr><td rowspan="2">2번째 주사 투여 (제3개월)</td><td>≤2 개월</td><td>가능한 한 빨리 3 mL (600 mg) 주사 투여 후 2 개월 주기 주사 일정 지속</td></tr><tr><td>>2 개월</td><td>3mL (600 mg) 주사 투여 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (600 mg) 개시 주사를 투여함. 이후 2 개월 주기 주사 요법 일정 준수</td></tr><tr><td rowspan="2">3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)</td><td>≤2 개월</td><td>가능한 한 빨리 3 mL (600 mg) 주사 투여 후 2 개월 주기 주사 일정 지속</td></tr><tr><td>>2 개월</td><td>3mL (600 mg) 주사 재개 및 1 개월 후 두 번째 3 mL (600 mg) 개시 주사 투여함. 이후 2 개월 주기 주사 요법 일정 준수</td></tr></table> 6. 투여 방법 둔부 근육 (IM) 주사로만 사용한다. 정맥으로 주사하지 않는다. 이 약은 의료 전문가에 의해서 투여되어야 한다. 이 약을 투여할 때, 의료 전문가는 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려하여 바늘의 길이가 둔근에 도달하기에 충분한 것을 확인한다. 이 약과 릴피비린 주사는 같은 방문 동안 별도의 둔부 주사 부위에 투여되어야 한다. 7. 신장애환자 경증 내지 중증 신장애 (CrCl <30 mL/min이며	완료일에 재개해야 한다. 표4. 2 개월 주기 주사요법을 받는 환자에서 주사 일정 누락 또는 경구요법 후 이 약의 투여 권장 사항			

		투석을 받고 있지 않는) 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다. 8. 간장애환자 경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh 점수 A 또는 B) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.	<table><tr><th>누락된 주사 방문</th><th>마지막 주사 후 시간</th><th>권장 사항 (모든 주사용량은 3 mL)</th></tr><tr><td rowspan="2">2번째 주사 투여 (제3개월)</td><td>≤2개월</td><td>가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.</td></tr><tr><td>>2개월</td><td>환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.</td></tr><tr><td rowspan="2">3번째 주사 투여 또는 그 이후 (제5개월부터)</td><td>≤2개월</td><td>가능한 한 빨리 3 mL (900 mg)를 투여하고 2 개월 주기 주사 일정을 지속한다.</td></tr><tr><td>>2개월</td><td>환자에게 3mL (900 mg) 용량으로 주사 재개한 후 1 개월 후 두 번째 3 mL (900 mg) 개시 주사를 투여한다. 이후 2 개월 주기 주사 일정을 따른다.</td></tr></table>			

			7. 이 약에서 다른 HIV 치료제로의 전환 이 약을 1개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 1개월 이내에, 이 약을 2개월 주기로 투여해 온 경우에는 이 약 마지막 투여로부터 2개월 이내에, 바이러스를 완전히 억제하는 항레트로바이러스 요법을 시작해야 한다. 8. 신장애 환자 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다. 9. 간장애 환자 경증 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다.			

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2022.2.3
제품명	보카브리아주(카보테그라비르)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	version 1.1
주성분 및 함량	이 약 1 mL 중 카보테그라비르 200 mg		
효능·효과	바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA <50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 카보테그라비르 또는 릴피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염 치료를 위한 릴피비린 주사와의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
간독성	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사	.첨부문서
약물저항성	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사	.첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
과민성	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사	.첨부문서
치료 불순응을 포함한 투약 오류	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사	.첨부문서
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중의 사용	.일반적인 의약품 감시 활동	.첨부문서