의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.06.30.	접수번호	20150112532
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜한국얀센		
제 품 명		프레즈코빅스정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		다루나비르에탄올레이트 코비시스타트이산화규소		
제조/수입 품목		수입의약품		
제형/함량		이 약 1정 (1,648.00 mg) 중 다루나비르에탄올레이트 867.28밀리그램(다루나비르로써 800mg) 코비시스타트이산화규소 288.00밀리그램(코비시스타트로써 150mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2015.12.08.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 2015.01, EMA 2014.11.		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희 代 최영주
심사부서		종양계약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 한의식 (기시) 하성진, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제6호(희귀의약품)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

인간면역결핍바이러스(HIV)에 감염된 성인 환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법

○ **용법·용량**

이 약은 다루나비르(HIV 단백분해효소 억제제(PI))와 코비시스타트(pharmacokinetic enhancer)로 구성된다. 이 약은 씹거나 부수지 말고 그대로 삼켜서 복용하여야 한다. 이 약으로 치료를 시작한 환자는 전문의와의 상담 없이 용량을 변경하거나 투약을 중단하지 않아야 한다. *성인환자* 항레트로바이러스 치료제를 투여한 경험이 없는 환자, 또는 항레트로바이러스 치료제를 투여한 경험이 있고, 다루나비르에 대한 내성* 이 없는 환자에게 이 약 1정을 음식과 함께 1일 1회 투여한다. *다루나비르에 대한 내성(DRV-RAMs, darunavir resistance associated mutations) : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V 항레트로바이러스 치료제를 투여한 적이 있는 환자는 유전자형 검사가 권장된다. 그러나 유전자형 검사가 불가능한 경우에는, 단백분해효소 억제제(PI) 치료경험이 없는 환자는 이 약을 1일 1회 투여할 수 있고, 단백분해효소 억제제(PI) 치료경험이 있는 환자는 이 약 대신 다루나비르 단일제를 비롯한 다른 항레트로바이러스 제제를 사용해야 한다. 음식의 종류는 이 약의 노출에 영향을 미치지 않는다. *소아* 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

신장애

이 약은 크레아티닌 청소율 70 mL/min 미만인 환자에게 엠트리시타빈, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염 등 크레아티닌 청소율에 따라 용량조절이 필요한 약제들을 포함하여 투여를 시작하면 안된다.

크레아티닌 청소율

코비시스타트는 실제 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않으면서 크레아티닌의 세뇨관 배설을 저해하여 추정 크레아티닌 청소율을 감소시키므로, 이 약 투여 시작 전에 크레아티닌 청소율을 평가한다. 이 약을 테노포비르디소프록실푸마르산염과 병용시 베이스라인에서 크레아티닌 청소율, 뇨당 및 뇨단백을 평가한다.

간장애

간장애 환자에게 이 약 사용과 관련된 약동학 데이터는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh Class C)에서 다루나비르 그리고/또는 코비시스타트의 사용과 관련된 데이터는 없으므로 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

복용을 잊었을 경우

복용을 잊은 지 12시간이 지나지 않은 경우, 잊은 약을 가능한 신속하게 복용한다. 만약 복용을 잊은 지 12시간이 경과한 경우에는, 환자는 잊은 약을 보충하지 않고 원래의 투여일정대로 복용한다. 음식과 함께 복용하며, 약을 두 배로 복용하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 다루나비르/코비시스타트와 함께 투여해서는 안 되는 약물들과 병용투여하지 말 것(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 6. 약물상호작용 항 참조)
2) 간독성 : 다루나비르/리토나비르에 대해 약물유발성 간염(예, 급성간염, 세포용해간염)이 보고되었다. 임상개발프로그램(N=3,063) 실시 중 다루나비르/리토나비르와 병용투여를 받은 환자의 0.5%에서 간염이 보고되었다. 만성 활성 B형 또는 C형 간염을 포함한 간기능 장애를 이미 가진 환자에서는 간기능 이상(중증 간장 이상사례 포함)의 위험성을 증가시킨다.

   다루나비르에 대한 시판 후 사례에서 간 손상(몇 건의 사망 포함)이 보고되었다. 일반적으로 이러한 간 손상은 다제 병용 약제를 투여 받는 진행된 HIV-1 환자가 B형 또는 C형 간염에 감염 및/또는 면역 재구성 증후군(immune reconstitution syndrome)이 발병하는 등

의 중복이환을 가지는 경우에 발생하였다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다.

이 약으로 치료를 시작하기 전에 적절한 실험실적 검사를 수행하여야 하고 치료 중에는 환자를 모니터링해야 한다. 기존 만성 간염, 간경화 또는 치료 전 트랜스아미나아제의 증가가 있는 환자의 경우에는 AST/ALT에 대한 모니터링을 더 자주, 특히 이 약의 치료의 첫 몇 달간 하는 것을 고려하여야 한다.

이 약을 투여 받는 환자에서 간 장애가 새로이 발생되거나 악화되는 경우(간 효소의 임상적으로 유의한 증가 그리고/또는 피로, 식욕부진, 오심, 황달, 짙은 색의 뇨, 간 압통, 간비대 등의 증상), 치료를 중단 또는 중지하는 것을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 다루나비르 및 코비시스타트는 Cytochrome P450 3A(CYP3A) 저해제이다. 이 약은 약물의 클리어런스가 CYP3A에 크게 영향을 받고, 혈장농도의 변화가 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 반응을 나타내는(좁은 치료역을 가진) 약제와 병용투여해서는 안 된다. 이러한 약제로 알푸조신, 항히스타민제(아스테미졸, 테르페나딘), 콜키신(신장애 그리고/또는 간장애 환자), 드로네다론, 맥각 알칼로이드 유도체(디하이드로 에르고타민, 에르고타민, 에르고노빈, 메틸에르고노빈), 라놀라진, 위장관운동 조절제(시사프라이드), 신경이완제(피모지드, 서틴돌), 진정/수면제(경구 미다졸람, 트리아졸람), HMG-CoA 환원효소 저해제 (심바스타틴, 로바스타틴), PDE-5 억제제 (아바나필, 폐동맥 고혈압 치료를 위한 실데나필), 쿠에티아핀, 항응고제(다비가트란에텍실레이트, 리바록사반), 티카그렐러, 항종양제(닐로티닙)가 있다.
3) 이 약과 CYP3A 유도제와의 병용투여는 다루나비르와 코비시스타트의 노출을 감소시키고, 다루나비르 치료효과 감소 및 내성발생의 위험이 있다. 이 약을 복용하는 환자는 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리팜핀 또는 St. John's wort(*Hypericum perforatum*)를 포함하는 약제를 사용하지 않는다.
4) 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약과 병용 투여시 신중히 투여해야 하는 약물을 복용하는 경우 (사용상의 주의사항 6. 약물상호작용 항 참조)
2) 경증 및 중등증 간장애 환자(Child-Pugh Class A 및 B)

4. 이상반응

이 약의 종합적인 안전성 프로필은 제3상 단일군 임상시험 GS-US-216-0130과 다루나비르/리토나비르 및 코비시스타트와 다른 항레트로바이러스제의 병용요법에 대한 모든 이용 가능한 임상시험 및 시판 후 자료를 근거로 하며, 아래에 나타난 결과와 일치한다. 다루나비르/리토나비르 또는 코비시스타트에 대한 약물이상반응은 따로 명시되지 않은 한 이 약에 대한 약물이상반응으로 간주되었다.

1) 임상시험 <GS-US-216-0130>

코비시스타트와 다루나비르 병용투여의 안전성은 치료경험이 없는 환자 295명과 치료경험이 있는 환자 18명에서 다루나비르 800 mg 과 코비시스타트 150 mg을 단일제제로 1일 1회 다른 항레트로바이러스제와 병용투여 하는 최소 48주 제3상 단일군 임상시험 GS-US-216-0130에서 평가되었다.

GS-US-216-0130에서 다루나비르/코비시스타트 치료 동안 보고된 약물이상반응의 대부분은 경증이었다. 가장 빈번하게 보고된 (≥ 5%) 중등도에서 중증(2-4등급)의 약물이상반응은 설사와 발진이었다. 가장 빈번하게 보고된(≥ 1%) 중증(3 또는 4등급)의 약물이상반응은 약물과민반응이다. 이외의 3 또는 4등급의 약물이상반응은 1% 미만의 환자에서 보고되었고, 3.8%의 환자가 약물이상반응으로 인하여 치료를 중단하였다.

표 1. 2등급 이상의 약물이상반응 (48주)

기관분류, %	다루나비르/코비시스타트 800mg/150mg 1일 1회 +다른 배경 요법 N=313
위장관 장애	
복통	1.3 %
설사	5.4 %
소화불량	0.3 %
헛배부름	1.0 %
구역	3.5 %
구토	1.9 %
일반 장애 및 주사부위 반응	
피로	0.6 %
면역계 장애	
(약물)과민반응	1.9 %
면역 재구성 증후군	0.3 %
대사 및 영양계 장애	

당뇨병	0.6 %
근골격계 및 결합 조직 장애	
근육통	0.6 %
신경계 장애	
두통	2.9 %
정신계 장애	
비정상적인 꿈	0.3 %
피부 및 피하조직계 장애	
발진	5.4 %
가려움증	0.6 %

표 2. 약물이상반응으로 간주되는 2-4등급의 실험실적 이상 (48주)

실험실적 평가 변수(%)*	기준	다루나비르/코비시스타트 800mg/150mg 1일 1회 + 다른 배경 요법 N=313
췌장 아밀라제		
2등급	> 1.5 ~ ≤ 2.0 X ULN	6.5 %
3등급	> 2.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	2.6 %
리파아제		
2등급	> 1.5 ~ ≤ 3.0 X ULN	3.9 %
3등급	> 3.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	1.0 %
4등급	> 5.0 X ULN	1.3 %
크레아티닌		
2등급	1.4 - 1.8 ULN	3.2 %
총콜레스테롤		
2등급	240 - 300 mg/dL	10.6 %
3등급	> 300 mg/dL	1.0 %
글루코오스		
2등급	251 - 500 mg/dL	6.5 %
저밀도 지단백 콜레스테롤		
2등급	160 - 190 mg/dL	10.9 %
3등급	≥ 191 mg/dL	4.8 %
중성지방		
2등급	500 - 750 mg/dL	1.4 %
3등급	751 - 1200 mg/dL	1.4 %
ALT		

2등급	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	3.2 %
3등급	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	1.9 %
4등급	> 10.0 X ULN	1.0 %
알칼리인산분해효소		
2등급	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	1.0 %
AST		
2등급	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	6.1 %
3등급	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.3 %
4등급	> 10.0 X ULN	0.6 %
* 실험실적 평가변수에 따라 피험자 수는 다양할 수 있으나, %는 관찰된 이상의 실제 비율을 나타냄		

제3상 단일군 임상시험 GS-US-216-0130에서 Cockcroft-Gault 법으로 산출한 추정 사구체 여과율($eGFR_{CG}$)의 감소가 제2주에 확인되었으며, 제48주 동안 안정적으로 유지되었다. 기저 수치로 부터 평균 $eGFR_{CG}$ 변화는 제2주에서 -9.6 mL/분, 제24주에서 -11.5 mL/분, 제48주에서 -9.6 mL/분 이었다.

2) 임상시험 <TMC114-C211>

안전성 평가는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 피험자 689명에서의 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회 투여와 로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg 투여를 비교하는 192주 TMC114-C211 제3상 임상시험의 모든 안전성 자료에 근거하였다. 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회군 및 로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg군의 피험자의 총 환자 평균 노출년수는 각각 1072.0년 및 1021.4년 이었다.

다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회 치료 동안 보고된 약물이상반응(ADR)의 대부분은 경증이었다. 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회에서의 가장 빈번하게 보고된 (≥ 5%) 중등도에서 중증(2-4등급)의 약물이상반응은 설사와 두통, 복통이었다. 가장 빈번하게 보고된(≥1%) 3 또는 4등급의 약물이상반응은 실험실적 이상과 관련되었다. 이외의 3, 4등급의 약물이상반응은 1% 미만의 피험자에서 보고되었다. 다루나비르/리토나비르 군의 2.3% 피험자가 약물이상반응으로 인하여 치료를 중단하였다.

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서의 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회 투여시 나타난 중등도(2등급) 이상의 약물이상반응은 다음 표와 같다.

표 3. 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인 피험자에서 다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회에서 중등도(2등급) 이상의 약물이상반응* (192주)

기관분류, %	다루나비르/리토나비르 800mg/100mg 1일1회 +TDF/FTC N=343	로피나비르/리토나비르 1일 800mg/200mg +TDF/FTC N=346
신경계 장애		
두통	6.7%	5.5%
위장관 장애		
복통	5.8%	6.1%
급성 췌장염	0.6%	0.6%
설사	8.7%	15.9%
소화불량	0.3%	0.3%
헛배부름	0.9%	0.9%
구역	4.1%	3.8%
구토	2.0%	3.5%
피부 및 피하조직 장애		
혈관부종+	0.6%	0%
지방이상증(지방비후증, 지방이영양증, 지방 위축증)	0.9%	1.7%
가려움증	1.2%	0.9%
발진	2.9%	4.6%
스티븐스-존슨 증후군	0.3%	0%
두드러기+	1.2%	0.6%
근골격계 및 결합 조직 장애		
근육통	0.6%	1.4%
뼈괴사+	0.3%	0%
대사 및 영양계 장애		
식욕 감퇴	1.5%	0.9%
당뇨병	0.6%	0.9%
일반 장애 및 주사부위 반응		
무력증	0.9%	0%
피로	0.9%	2.9%
면역계 장애		
(약물)과민반응+	0.6%	1.4%
면역 재구성 증후군	0.3%	0.3%
간담도계 장애		
급성 간염	0.3%	0.9%

정신계 장애		
비정상적인 꿈	0.3%	0.3%
TDF = 테노포비르 (tenofovir disoproxil fumarate) FTC = 엠트리시타빈(emtricitabine) *약물이상반응으로 보고된 실험실적 이상을 제외함 +시판 후 조사로 확인된 약물이상반응		

표 4. 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 성인에서 2-4등급의 실험실적 이상* (192주)

실험실적 평가 변수 %	기준	다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일1회 +TDF/FTC (343명)	로피나비르/리토나비르 1일 800/200 mg +TDF/FTC (346명)
ALT			
2등급	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	8.8%	9.4%
3등급	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	2.9%	3.5%
4등급	> 10.0 X ULN	0.9%	2.9%
AST			
2등급	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	7.3%	9.9%
3등급	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	4.4%	2.3%
4등급	> 10.0 X ULN	1.2%	2.6%
ALP			
2등급	> 2.5 ~ ≤ 5.0 X ULN	1.5%	1.5%
3등급	> 5.0 ~ ≤ 10.0 X ULN	0%	0.6%
4등급	> 10.0 X ULN	0%	0%
고빌리루빈혈증			
2등급	>1.5 ~ ≤2.5 X ULN	<1%	5%
3등급	>2.5 ~ ≤5.0 X ULN	<1%	<1%
4등급	> 5.0 X ULN	0%	0%
중성지방			
2등급	500-750 mg/dL	2.6%	9.9%
3등급	751-1200 mg/dL	1.8%	5.0%
4등급	> 1200 mg/dL	1.5%	1.2%
총콜레스테롤*			
2등급	240-300 mg/dL	22.9%	27.1%
3등급	> 300 mg/dL	1.5%	5.5%
저밀도 지단백 콜레스테롤*			

2등급	160-190 mg/dL	14.1%	12.3%
3등급	≥ 191 mg/dL	8.8%	6.1%
증가된 당 수치			
2등급	126-250 mg/dL	10.8%	9.6%
3등급	251-500 mg/dL	1.2%	0.3%
4등급	> 500 mg/dL	0%	0%
췌장 리파아제			
2등급	> 1.5 ~ ≤ 3.0 X ULN	2.6%	1.7%
3등급	> 3.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	0.6%	1.2%
4등급	> 5.0 X ULN	0%	0.9%
췌장 아밀라제			
2등급	> 1.5 ~ ≤ 2.0 X ULN	4.7%	2.3%
3등급	> 2.0 ~ ≤ 5.0 X ULN	4.7%	4.1%
4등급	> 5.0 X ULN	0%	0.9%
TDF = 테노포비르(tenofovir disoproxil fumarate) FTC = 엠트리시타빈(emtricitabine) * 4등급 자료는 AIDS 등급 scale에서 적용가능하지 않음			

3) 중대한 약물이상반응

다루나비르/리토나비르를 투여한 제2b상 임상연구(TMC114-C213, TMC114-202, TMC114-C215, TMC114-C208)과 제3상 임상 연구(TMC114-C211, TMC114-C214, TMC114-C209, DUET-1 (TMC125-C206), DUET-2 (TMC125-C216))에서 발생한 중등도(2등급) 이상의 중대한 약물이상반응은 다음과 같았다.

: 복통, 급성 간염, 급성 췌장염, 식욕부진, 무력증, 당뇨병, 설사, 피로, 두통, 간효소 증가, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 고중성지방혈증, 면역 재구성 증후군(immune reconstitution syndrome), 저밀도지질단백질 증가, 구역, 췌장 효소 증가, 발진, 스티븐스-존슨증후군, 구토, 여성유방증, 복부팽만

4) 다른 임상시험에서 다루나비르/리토나비르를 복용한 성인피험자에게서 나타난 추가로 확인된 약물이상반응은 골괴사증이었다.

5) 시판 후 데이터

다음은 이 약의 시판 후 추가로 보고된 약물이상반응이다. 이 약물이상반응은 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 신뢰성 있게 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 빈도는 다음에 따라 나타내었다.

매우 흔하게 ≥1/10
흔하게 ≥1/100 및 <1/10
흔하지 않게 ≥1/1,000 및 <1/100
드물게 ≥1/10,000 및 <1,000
매우 드물게 <1/10,000, 분리된 보고 포함

- 지방재분포
- 드물게, 횡문근융해 (HMG-CoA 환원효소 저해제의 병용투여와 관련)
- 매우 드물게, 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 (DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 및 급성 전신 발진성 농포증(5. 일반적 주의 항 참조)

6) B형 및/또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자에서 이 약 사용에 대한 정보는 제한적이다. 다루나비르/리토나비르를 복용하며 B형 간염 혹은 C형 간염 바이러스와 동시감염된 환자들은 동시 감염되지 않은 환자들보다 간 효소 증가 이외에는 더 높은 이상사례 발생 및 임상화학적 이상을 경험하지 않았고 약동학적 노출도 유사하였다.

5. 일반적 주의

1) 환자에게 현 항레트로바이러스 치료법은 HIV를 치료하지 않으며, HIV의 전이를 방지하는 것으로 입증되지 않았음을 주지시켜야 한다. 적절한 주의 사항을 계속하여 주지시켜야 한다.
2) 중증 피부 반응 : 다루나비르 임상개발프로그램(N=3,063) 중, 다루나비르를 저용량 리토나비르와 병용투여 했을 때 열 그리고/또는 트랜스아미나제 상승을 동반한 중증 피부반응이 피험자의 0.4%에서 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군은 드물게 보고되었고 (<0.1%) 시판 후 경험에서 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 (DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 급성 전신 발진성 농포증이 매우 드물게 보고되었다(<0.01%). 중증 피부반응 징후나 증상이 나타나는 경우 이약의 투여를 즉시 중단한다. 중증 피부반응 징후나 증상은 다음 증상들이 포함되나, 이 증상들에 제한되는 것은 아니다; 중증 발진 또는 다음의 증상을 동반한 발진(발열, 전신 권태감, 피로, 근육통이나 관절통, 수포, 구강내 병변, 결막염, 간염, 호산구증가증). 다루나비르/리토나비르로 치료한 환자 중 10.3%가 발진 (모든 등급, 인과관계에 무관하게)을 경험하였다. 발진은 대부분 경증에서 중등도이었으며 흔히 치료 첫 4주 동안 발생하였고 투여를 유지하는 동안 회복되었다. 다루나비르/리토나비르 병용 투여 시 발진으로 인한 투

약중단율은 0.5% 였다.

발진은 랄테그라비르를 제외하고 다루나비르/리토나비르 투여 또는 다루나비르/리토나비르를 제외하고 랄테그라비르를 투여받은 환자에 비하여, 다루나비르/리토나비르와 랄테그라비르를 함께 투여받은 치료경험이 있는 환자에서 더 빈번하게 발생하였다. 그러나 약물과 관련된 것으로 여겨지는 발진은 세 군 모두에서 유사한 비율로 나타났다. 이들 발진의 중증도는 경증 내지 중등도이었고, 치료를 제한하지 않았다. 즉, 발진으로 인한 치료 중단은 없었다.

다루나비르 800mg 1일 1회 투여를 코비시스타트 150mg 1일 1회 투여 및 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한 단일군 시험에서, 15.7%의 환자가 발진을 경험하였고, 2.2%가 발진으로 인해 치료를 중단하였다. 발진은 대부분 경증에서 중등도이었으며, 흔히 치료 첫 4주 동안 발생하였고 투여를 유지하는 동안 회복되었다.

3) 설파 알레르기 : 다루나비르는 설폰아미드 체를 포함한다. 이 약은 설폰아미드 알레르기가 있는 환자에는 주의해서 사용해야 한다. 다루나비르/리토나비르 병용요법의 임상 연구에서, 발진의 빈도와 중증도는 설폰아미드 알레르기 병력이 있는 환자와 알레르기 병력이 없는 환자 간에서 유사하였다.

4) 혈우병 환자 : HIV 단백분해효소 억제제(PI)로 치료받은 혈우병 A 및 B 타입 환자에서 자발성 피부혈종 및 출혈성 관절증을 포함한 출혈 증가가 보고되었다. 몇몇의 환자에게 추가적으로 factor VIII가 주어졌다. 보고된 사례 중 반 이상에서, HIV 단백분해효소 억제제로 치료를 계속하거나 치료가 중단 후 재시작 되었다. 작용기전은 밝혀지지 않았지만, 인과관계가 제시되었다. 따라서 혈우병 환자에게 출혈 증가의 가능성에 대해 알려야 한다.

5) 당뇨병/고혈당증 : HIV 단백분해효소 억제제(PI)를 포함한 항레트로바이러스제 치료를 받는 환자에서 당뇨병의 발병, 고혈당 또는 기존 당뇨병의 악화가 보고되었다. 몇몇의 경우에서 고혈당이 중증이었고, 일부는 케톤산증과 관련이 있었다. 많은 환자들이 당뇨병 또는 고혈당 발생과 관련된 약물이 포함된 치료를 필요로 하는 기 동반 질환들을 가지고 있었다.

6) 지방 재분포 및 대사 장애 : 항레트로바이러스 병용치료는 HIV 감염 환자에서의 체지방 재분포(지방이영양증)와 관련된다. 이러한 사례의 장기간의 영향은 밝혀지지 않았고, 기전에 대한 정보는 불완전하다. 내장 지방종증과 HIV 단백분해효소 억제제(PI), 지방위축증과 NRTI 간의 연관성이 제기되어 왔다. 지방이영양증의 더 높은 위험성은 고령과 같은 개인적 인자, 그리고 항레트로바이러스 치료의 장기 지속 및 관련 대사 장애와 같은 약물 관련 인자와 관련되었다. 임상 검사는 지방 재분포의 신체적 징후에 대한 평가를 포함하여야 한다. 공복시 혈청 지방 및 혈당의 측정을 고려하여야 한다. 지방 장애는 임상

적으로 적절하게 관리되어야 한다.

7) 면역 재구성 증후군(Immune reconstitution syndrome) : 항레트로바이러스 병용 치료 시작 시점에 중증 면역결핍이 있는 HIV 감염 환자에서는 무증상 또는 잔류성 기회감염(조류형 결핵균 감염, 거대세포바이러스, 주폐포자충 폐렴, 또는 결핵 등) 대한 염증성 반응이 발생할 수 있고 중대한 임상적 상태, 또는 증상의 악화를 야기할 수 있다. 일반적으로 이러한 반응은 항레트로바이러스 병용치료의 첫 주 또는 첫 달 이내에 관찰되었다. 관련 예로, 거대세포바이러스망막염, 전신 그리고/또는 국소 마이코박테리아 감염, 뉴모시스티스지로베시폐렴이 있다. 모든 염증성 증상은 평가되어야 하고 필요시 치료가 시작되어야 한다.

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

8) HIV PI를 특히 NRTI와 병용투여했을 경우 증가된 CPK, 근육통, 근육염 그리고 드물게 횡문근융해가 보고되었다.

9) 골괴사증 : 비록 병인은 다인성 (코르티코스테로이드 사용, 알코올 섭취, 중증 면역억제, 높은 신체 질량 지수를 포함하여)으로 여겨지고 있으나, 골괴사증 사례는 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용요법)에 장기간 노출된 환자에서 주로 보고되었다. 관절통, 관절 경직, 또는 움직이기 어려움을 경험했다면 의사의 진찰을 받아야 한다.

10) 다루나비르를 포함하는 약제를 복용한 일부 환자에서 현기증이 보고되었다. 운전 또는 기계조작에 대한 환자의 능력을 고려할 때 이 점을 주의해야 한다.

6. 약물상호작용

1) 이 약을 CYP3A 및/또는 CYP2D6에 의해 주로 대사되는 다른 약물과 병용투여시 이러한 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있고, 이로 인해 치료효과가 증가 혹은 연장되고, 중대한 그리고/또는 생명을 위협하는 이상사례와 관련될 수 있다.

   다루나비르와 코비시스타트는 CYP3A에 의해 대사된다. CYP3A활성을 유도하는 약물은 다루나비르와 코비시스타트의 혈장 농도를 낮출 것으로 예상되며, 이는 잠재적으로 다루나비르 효능의 손실 및 가능한 내성 발생으로 이어질 수 있다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

   이 약과 CYP3A를 저해하는 다른 약물의 병용투여는 다루나비르와 코비시스타트의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 약동학적 증강이 필요한 다른 항레트로바이러스제와 병용 투여하면 안 된다. 이 약은 다루나비르, 리토나비르, 코비시스타트를 포함하는 약물

또는 요법과 동시에 사용하면 안 된다.

2) 이 약과 병용투여 시 주의해야 하는 HIV-항바이러스제는 다음과 같다.

① 뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NRTIs)

· 디다노신: 이 약과 디다노신은 용량 조절 없이 사용될 수 있다. 디다노신은 공복에 복용하는 것이 권장되므로, 디다노신은 이 약(음식과 함께 복용) 복용 1시간 전 혹은 2시간 뒤에 복용하도록 한다.

· 테노포비르디소프록실푸마르산염: 이 약과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 병용투여는 테노포비르디소프록실푸마르산염(P-당단백질 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 병용시 특히 신장질환을 가진 환자, 신독성 약물을 복용중인 환자에서는 신장기능에 대한 모니터링이 권고될 수 있다.

· 기타 NRTIs: 주로 신장에서 배설되는 기타 NRTIs의 각각 다른 제거경로에 근거하여, 이러한 약물들과 이 약의 약물상호작용은 없을 것으로 예측된다.

② 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTIs)

· 에파비렌즈, 에트라비린, 네비라핀: 이 약과의 병용투여는 다루나비르 그리고/또는 코비시스타트 농도(CYP3A 유도)를 감소시켜 치료 효과 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있다. 이 약과 병용투여 했을 때 네비라핀의 농도가 증가할 수 있다. 이 약과 NNRTI의 병용투여는 권장되지 않는다.

· 릴피비린: 이 약과 릴피비린의 병용투여는 릴피비린(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 릴피비린의 증가는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상되며, 이 약과 병용투여 시 릴피비린의 용량조절은 필요하지 않다.

③ CCR5 길항제

· 마라비록: 이 약과 마라비록의 병용투여는 마라비록(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용투여시 마라비록의 권장 용량은 150mg 1일 2회 투여이다.

④ Integrase strand transfer inhibitors(INSTIs)

· 랄테그라비르: 몇몇 임상시험은 랄테그라비르가 다루나비르의 농도를 약간 감소시킬 수 있음을 보여주었으며, 기전은 알려지지 않았다. 현재로서는 랄테그라비르가 다루나비르의 혈장 농도에 미치는 영향이 임상적으로 유의하지 않은 것으로 보인다. 이 약은 용량 조절 없이 랄테그라비르와 병용할 수 있다.

· 돌루테그라비르: 리토나비르와 병용 시 다루나비르는 돌루테그라비르의 약동학에 영향을 미치지 않았고, 코비시스타트와 병용 시에도 영향이 없을 것으로 예상된다. 약동학 자료를 교차 연구 비교한 결과, 돌루테그라비르는 다루나비르 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 약은 용량 조절 없이 돌루테그라비르와 병용할 수 있다.

· 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 : 이 약과 엘비테그라비르/코비시

스타트/엠트리시타빈/테노포비르의 병용투여는 금기이다.

⑤ HIV-1 단백분해효소 억제제(PI)

· 이 약과 병용 투여 시 약동학적 증강을 요하는 다른 HIV-1 단백분해효소 억제제의 혈중 농도가 감소할 수 있고 치료적 효과 소실 및 내성 발현이 나타날 수 있다. 또한 병용 투여시의 추천 용량이 확립되어 있지 않으므로, 이 약과의 병용 투여는 권장되지 않는다. 이 약은 다루나비르, 리토나비르, 코비시스타트를 포함하는 약물 또는 요법과 동시에 사용하면 안 된다.

3) 이 약과 병용투여시 주의해야 하는 기타 약제는 다음과 같다.

① 제산제: 이 약과 제산제는 용량조절 없이 병용투여할 수 있다.

② 항부정맥제, 항협심증제

· 아미오다론, 베프리딜, 디소피라미드, 플레카이니드, 전신 리도카인, 멕실레틴, 프로파페논, 퀴니딘: 이 약과의 병용투여는 이러한 항부정맥제(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용투여 시 주의해야 하고 가능한 경우 항부정맥제의 치료 농도 모니터링이 권장된다.

· 드로네다론, 라놀라진: 이 약과 드로네다론 또는 라놀라진과의 병용투여는 금기이다.

· 디곡신: 이 약과 디곡신의 병용투여는 디곡신(P-당단백질 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용투여 시 최초에 최저 용량의 디곡신을 처방해야 한다. 혈청 디곡신 농도를 모니터링하고 이를 목적하는 임상적 효과를 얻기 위해 디곡신 용량을 적정하는 데 사용해야 한다.

③ 항균제: 이 약과 항균제의 병용투여는 다루나비르, 코비시스타트 또는 항균제(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 클래리스로마이신은 병용시 신중히 투여해야 한다. 신장애를 가진 환자는 클래리스로마이신 권장용량을 위해 해당 제품의 사용설명서를 참고해야 한다.

④ 항종양제

- 다사티닙, 닐로티닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴: 이 약과 병용투여시 이들 항종양제의 농도가 증가될 수 있고(CYP3A 저해), 그 결과 약제와 관련된 이상사례를 일으킬 가능성이 있다. 다사티닙과 이 약의 병용투여를 피해야 하며, 만약 사용을 피할 수 없다면 독성에 대한 면밀한 모니터링과 용량감소를 고려해야 한다. 닐로티닙과 이 약의 병용투여는 금기이다. CYP450과 CYP3A4가 빈블라스틴 및 빈크리스틴의 대사에 관여하므로, 이 약과 병용투여시 주의해야 한다.

⑤ 항응고제

· 아픽사반, 다비가트란에텍실레이트, 리바록사반: 이 약과 항응고제의 병용투여는 항응고제(CYP3A 그리고/또는 P-당단백질 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 아픽사반

의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약과 다비가트란에텍실레이트의 병용투여는 금기이다. 이약과 리바록사반의 병용투여는 금기이다.

· 와파린: 이 약과 와파린의 병용투여는 와파린의 농도에 영향을 줄 수 있으므로, 병용투여 시 INR(international normalized ratio)을 모니터링하고 목적하는 임상 효과를 얻기 위한 와파린의 용량 적정에 사용해야 한다.

⑥ 항경련제

· 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인: 카바마제핀은 강력한 CYP3A 유도제로써, 코비시스타트와 다루나비르의 혈장 농도를 감소시켜 치료효과 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있다. 이 약과 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인의 병용투여는 금기이다.

· 클로나제팜, 에토석시미드: 이 약과의 병용투여는 항경련제(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 클로나제팜, 에토석시미드와 이 약의 병용투여 시 임상적 모니터링이 권장된다.

⑦ 항우울제

· 아미트립틸린, 데시프라민, 이미프라민, 파록세틴, 노르트립틸린, 설트랄린, 트라조돈: 이 약과 항우울제 병용투여는 항우울제(CYP2D6 그리고/또는 CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 병용투여시 임상적 모니터링이 권장되며 항우울제의 용량조절이 필요할 수 있다.

⑧ 항진균제

· 이트라코나졸, 클로트리마졸, 플루코나졸, 케토코나졸: 이 약과의 병용투여는 다루나비르, 코비시스타트 그리고/또는 항진균제(CYP3A 그리고/또는 P-당단백질 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 병용투여시 임상적 모니터링이 권장된다. 이 약과 병용투여 하는 경우 이트라코나졸 또는 케토코나졸의 일일용량은 200mg를 초과해서는 안 된다.

· 보리코나졸: 유익/위험 비율 평가가 보리코나졸의 사용을 정당화하지 않는다면, 이 약을 복용하는 환자에 보리코나졸을 투여해서는 안 된다.

⑨ 항히스타민제: 이 약과 병용투여시 항히스타민제의 노출이 증가할 수 있다. 아스테미졸, 테르페나딘과 이 약의 병용투여는 금기이다.

⑩ 콜키신: 이 약과 콜키신의 병용투여는 콜키신(CYP3A저해)의 노출을 증가시킬 수 있다. 권장용량을 위해 콜키신의 사용설명서를 참조한다. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 콜키신과 이 약의 병용투여는 금기이다.

⑪ 항마이코박테리아제: 이 약과 리파부틴, 리팜피신, 리파펜틴의 병용투여는 다루나비르 그리고/또는 코비시스타트 농도(CYP3A 유도)를 증가시켜 치료효과 손실을 야기할 수 있다. 이 약과 병용투여 시 리파부핀 농도가 증가할 수 있다. 이 약과 리파부틴 및 리파펜틴의 병용투여는 권장되지 않는다. 이 약과 리팜피신의 병용투여는 금기이다.

⑫ 베타차단제(카베디롤, 메토프로롤, 티모롤): 이 약과 β-차단제의 병용투여는 β-차단제(CYP2D6 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 병용투여 시 임상적 모니터링이 권장되며, 저용량 β-차단제의 사용을 고려해야 한다.

⑬ 칼슘채널차단제(펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀, 딜티아젬, 베라파밀): 연구된 바 없다. 이 약과 칼슘채널차단제의 병용투여는 칼슘채널차단제(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있으므로, 병용투여시 주의를 해야 하고 신중한 임상적 모니터링이 권장된다.

⑭ 피임제

· 에티닐에스트라디올, 노르에티드론: 이 약을 피임제와 함께 사용하는 것에 대한 권장용량은 없다. 비호르몬성 피임제의 대체요법 사용이 권장된다.

⑮ 코르티코스테로이드(흡입/비강/전신)

· 덱사메타손: 이 약과 전신성 덱사메타손의 병용투여는 다루나비르 그리고/또는 코비시스타트의 농도(CYP3A 유도)를 증가시켜 치료효과 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있으므로, 권장되지 않는다.

· 부데소니드, 플루티카손, 프레드니손: 이 약과 병용투여시 코르티코스테로이드 농도가 증가될 수 있다. 병용투여시 쿠싱증후군 및 부신억제를 포함한 전신성 코르티코스테로이드 효과 발생위험이 증가 할 수 있으므로, 임상적 모니터링이 권장된다. 장기간 투여의 경우 다른 약물로 대체하는 것을 고려해야 한다. 글루코코르티코이드 금단 현상이 있는 경우 장기간에 걸친 점진적인 용량 감량이 이루어져야 한다.

⑯ 엔도텔린 수용체 길항제: 보센탄과 이 약의 병용은 보센탄의 농도를 증가시킬 수 있으므로, 이 약과 보센탄의 병용투여는 권장되지 않는다.

⑰ 맥각알칼로이드: 이 약과 병용투여시 맥각알칼로이드의 노출이 증가할 수 있으므로, 병용투여는 금기이다.

⑱ 위장관운동 조절제: 시사프라이드는 이 약과 병용시 노출이 증가할 수 있으므로 병용금기이다.

⑲ H_2-수용체 길항제(시메티딘, 라니티딘, 파모티딘, 니자티딘): 기전을 고려했을 때(예. 위액산도 감소), 이 약이 H_2-수용체 길항제와 병용투여 되었을 때 상호작용은 예상되지 않는다. 용량 조절 없이 병용투여 할 수 있다.

⑳ C형 간염 바이러스에 직접 작용하는 항바이러스제(NS3-4A 단백분해효소 억제제)

· 이 약과 보세프레비르 또는 텔라프레비르의 병용투여시 다루나비르, 보세프레비르 그리고/또는 텔라프레비르 농도(기전은 알려지지 않음)가 감소할 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다.

· 시메프레비르: 이 약과 시메프레비르의 병용투여는 권장되지 않는다.

㉑ 생약제제: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)를 포함한 약물과 이 약의 병용투여는 다루나비르 또는 코비시스타트의 농도(CYP3A 유도)를 현저히 감소시켜 치료효과 손실 및 내성 발달을 야기할 수 있다. 병용투여는 금기이다.

㉒ HMG-CoA 환원효소 저해제

· 이 약과 HMG-CoA 환원효소 저해제의 병용투여는 지질 저하제(CYP3A 저해 그리고/또는 운송 저해)의 혈장농도를 증가시켜 근육병증과 같은 이상사례를 초래할 수 있다. 병용투여시 임상적 모니터링이 권장되며, 저용량의 지질 저하제 사용을 고려해야 한다. 아토르바스타틴과 이 약의 병용투여가 요구되는 경우에는, 10mg q.d. 아토르바스타틴으로 시작할 것이 권장된다. 임상적인 반응에 근거하여 아토르바스타틴의 점진적인 용량증가가 고려되어야 한다.

· 이 약과 로바스타틴 또는 심바스타틴의 병용투여는 금기이다.

㉓ 면역억제제

· 사이클로스포린, 에베로리무스, 시롤리무스, 타크로리무스: 이 약과 이러한 면역억제제의 병용투여는 면역억제제(CYP3A 저해) 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용투여 시 주의해야 하고 면역억제제의 치료적 농도 모니터링이 권장된다. 에베로리무스와 이 약의 병용투여는 피해야 한다.

㉔ 흡입용 베타작용제: 이 약과 살메테롤의 병용투여는 살메테롤(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있으므로 권장되지 않는다. 병용투여는 QT 연장, 심계항진 및 동성빈맥을 포함한 살메테롤의 심혈관계 이상사례의 위험성을 증가시킬 수 있다.

㉕ 마약성 진통제/아편류 의존성 치료제

· 이 약과의 병용투여시 부프레노르핀 또는 메타돈의 우선적인 용량조절은 요구되지 않는다. 하지만, 일부 환자에서 유지요법이 조정될 필요가 있을 수 있으므로 임상적 모니터링이 권장된다.

㉖ 항정신병제/신경이완제

· 페르페나진. 피모지드, 리스페리돈, 티오리다진: 이 약과 이러한 신경이완제의 병용투여시 신경이완제(CYP3A 또는 CYP2D6 억제)의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과의 병용투여시 임상적 모니터링이 권고되며, 저용량의 신경이완제 사용을 고려해야 한다. 이 약과 피모지드의 병용투여는 금기이다.

· 쿠에티아핀: 이 약과 쿠에티아핀의 병용투여는 쿠에티아핀(CYP3A 저해)의 노출을 증가시킬 수 있다. 쿠에티아핀과 이 약의 병용투여는 금기이다. 자세한 사항은 쿠에티아핀의 사용설명서를 참조한다.

㉗ PDE-5 저해제

· 이 약과 PDE-5 저해제의 병용투여는 PDE-5 저해제(CYP3A 저해)의 농도를 증가시켜 저

혈압, 실신, 시력장애, 지속발기증과 같은 이상사례 초래할 수 있다.

· 폐동맥 고혈압의 치료: 이 약과 실데나필의 병용투여는 금기이다. 타다라필을 이 약과 함께 사용하는 경우 다음과 같은 용량조절이 권고된다. 이 약을 1주일 이상 투여 받고 있는 환자에서는, 타다라필을 20mg 1일 1회로 시작하고, 개개인의 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다. 타다라필로 치료중이며, 이 약의 투여를 시작하는 환자는 이 약의 투여를 시작하기 최소 24시간 전에 타다라필 사용을 중단하고, 이 약을 시작하는 중에는 타다라필의 사용을 피한다. 이 약을 시작한 지 최소 1주일 후에는 타다라필을 20mg 1일 1회로 다시 시작하고, 개개인의 내약성에 따라 40mg 1일 1회까지 증량한다.

· 발기 기능장애의 치료: 48시간 내에 25mg을 초과하지 않는 단회용량의 실데나필, 72시간 내에 2.5mg을 초과하지 않는 단회용량의 발데라필, 혹은 72시간 내에 10mg을 초과하지 않는 단회용량의 타다라필을 PDE-5 저해제 관련 이상사례에 대한 면밀한 모니터링과 함께 사용할 수 있다. 이 약과 아바나필의 병용투여는 금기이다.

㉘ 혈소판 응고 저해제: 이 약과 티카그렐러의 병용투여는 티카그렐러(CYP3A 그리고/또는 P-당단백질 저해)의 농도를 증가시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

㉙ 프로톤 펌프 저해제(오메프라졸): 이 약과 프로톤 펌프 저해제는 용량조절 없이 병용될 수 있다.

㉚ 진정/수면제

· 부스피론, 클로라제핀, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 비경구 미다졸람, 졸피뎀: 이 약과 이러한 진정/수면제의 병용투여는 벤조디아제핀(CYP3A 저해)의 농도를 증가시킬 수 있다. 병용투여 하는 경우 임상적 모니터링이 권고되며, 저용량 진정/수면제의 사용을 고려해야 한다. 비경구 미다졸람 투여는 면밀한 모니터링 및 호흡저하 그리고/또는 지속적 진정작용이 있는 경우 적절한 의학적 조절이 보장되는 환경에서 행해야 한다. 특히 미다졸람을 단회용량 이상으로 투여하는 경우 비경구 미다졸림 투여의 감량을 고려해야 한다.

· 이 약과 경구 미다졸람 또는 트리아졸람의 병용투여는 금기이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에 있어 이 약에 대해 수행된 적절하고 잘 조절된 연구는 없다. 동물실험에서, 다루나비르와 코비시스타트의 임상적으로 유의한 노출에서 발달 독성 또는 생식독성에 대하여 직접적 또는 간접적으로 해로운 영향을 나타내지 않았다. 임신기간 중 이 약은 잠재적인 유익성이 잠재적인 위험을 상회할 경우에만 사용되어야 한다.

2) 수유부: 다루나비르, 코비시스타트 또는 그 대사체가 모유로 배설되는지는 밝혀지지 않았다. 동물실험에서는 다루나비르와 코비시스타트가 모유로 배설됨이 입증되었다. HIV 전

이에 대한 가능성 및 수유하는 유아에 있어서의 중대한 이상사례의 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하고 있는 수유부는 수유하지 않아야 한다.

3) 생식능: 사람에 대한 자료는 없다. 다루나비르 또는 코비시스타트를 투여받은 랫트에서 교배 및 생식능에 대한 영향은 없었다. 교배 및 생식능에 대한 영향은 기대되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 혹은 그 이상의 환자에서의 이 약 사용에 대한 정보는 제한적이다. 간 기능 저하 및 동반질환 혹은 다른 치료를 고려하여 노인 환자에 이 약을 투여할 때 주의를 기울여야 한다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

다루나비르와 코비시스타트를 병용한 신장애 환자 대상 임상시험은 수행되지 않았다.

코비시스타트는 실제 신장 사구체 기능에는 영향을 미치지 않는 크레아티닌의 세뇨관 분비 억제로 인해 추정 크레아티닌 청소율의 감소를 나타냈다. 다루나비르 및 코비시스타트가 신장으로 배설되는 양은 제한되어 있으므로, 신장애 환자에 있어서 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 이 약은 크레아티닌 청소율 70mL/min 미만인 환자에게 엠트리시타빈, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염 등 크레아티닌 청소율에 따라 용량조절이 필요한 약제들을 포함하여 투여를 시작하면 안 된다. 혈액투석 환자에게는 이 약 및 다루나비르, 코비시스타트 사용에 대한 임상자료가 없으므로 권장되지 않는다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

다루나비르와 코비시스타트를 병용한 간장애 환자 대상 임상시험은 수행되지 않았다.

다루나비르와 코비시스타트는 주로 간에 의해 대사된다. 경증 및 중등도 간장애(Child-Pugh Class A 및 B)를 가지는 피험자에서 저용량 리토나비르와 병용투여한 다루나비르의 항정상태 약물동태학 파라미터가 건강한 피험자의 파라미터와 유사하게 나타났다. 중등도 간장애 환자(Child-Pugh Class B) 및 건강한 피험자 사이에서 코비시스타트 약동학에 대한 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 경증 및 중등도 간장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 이러한 환자들 대상으로 이 약을 투여시 신중히 투여한다. 중증 간장애(Child-Pugh Class C) 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

12. 과량투여

1) 증상 및 징후

사람에 있어 이 약의 급성 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 다루나비르 경구 액제 단독으로 3,200mg 까지 및 리토나비르를 병용하여 다루나비르 정제로 1,600mg 까지 뜻밖의 증상을 보이는 영향 없이 투여되었다.

치료 용량보다 높은 용량의 코비시스타트 투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 두 개의 임상시험에서 코비시스타트 400mg의 단회용량이 총 60명의 건강한 시험대상자에게 투여되었다. 중증 약물이상반응은 보고되지 않았고, 더 높은 용량의 영향은 알려지지 않았다.

2) 치료

이 약의 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 이 약의 과량투여에 대한 치료는 생체신호의 모니터링 및 환자의 임상적 상태 관찰을 포함한 일반적인 보조요법으로 이루어진다. 구토로 흡수되지 않은 활성성분의 제거가 가능하다. 활성탄의 투여는 흡수되지 않는 활성성분의 제거에 있어 보조적인 수단으로 사용이 가능하다. 다루나비르와 코비시스타트는 단백질에 강하게 결합하므로, 활성성분의 상당한 제거에 있어 투석이 유용하지는 않을 것이다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조 제8호

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 의약품(단일제 또는 복합제 -> 새로운 조성(복합제))

제출자료 / 구분	자료번호																			
	1	2		3				4						5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)														
제출범위	○	○	○	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	
제출여부	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

목차

[심사자 종합의견 및 행정사항] ····· 24

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 ····· 24

1.1. 제품정보 ····· 24

1.2. 기원 및 개발경위 ····· 24

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) ····· 25

3. 안정성에 관한 자료 ····· 25

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) ····· 25

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2) ····· 25

6. 임상시험성적에 관한 자료 ····· 25

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수) ····· 25

6.2. 임상시험자료집 개요 ····· 25

6.5. 유효성 및 안전성 ····· 26

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 ····· 27

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 ····· 27

[심사자 종합의견 및 행정사항]

· 신청품목은 인간면역결핍바이러스(HIV) 감염환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법을 적응증으로 하며, 기허가성분인 다루나비르와 코비시스타트를 함유한 고정용량 복합제이다. 의약품정책과-118 (2015.06.19.)에 따라 희귀의약품으로 검토되었다.

· 동 규정 별표 6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(희귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

· 동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수재되어 있음.

· **기전**: 항 HIV-1 기전 중 protease inhibitor인 darunavir와 boosting agent로 cobisistat가 복합제로 구성되어 있음.

· **안전성 및 유효성 요약**

- 유효성 결과를 비교하였을 때 naive 환자에서 24주 결과를 기준으로 DRV/COBI 84.7% vs DRV/rtv 81.6%, experienced 환자에서는 24주 결과를 기준으로 DRV/COBI 61.1% vs DRV/COBI 70.1%으로 유효성을 입증하였음.
- 안전성의 경우 발현빈도를 비교시 DRV/COBI 87.9% vs DRV/rtv 95%로 DRV/COBI가 더 낮은 이상반응 발현빈도를 보임.
- 복약순응도 향상 및 보관 용이: 총 먹는 알약의 수를 3정에서 1정으로 줄일 수 있다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

· 제품명: 프레즈코빅스정(Prezcobix)

· 성분명: 다루나비르(darunavir)+코비시스타트(cobicistat)

· 기전: protease inhibitor + CYP3A4 inhibitor(boosting agent)

· 신청 적응증: 인간면역결핍바이러스(HIV) 감염환자의 치료를 위한 다른 항레트로바이러스제와의 병용 요법

1.2. 기원 및 개발경위

· 전 세계적으로 HIV 감염자는 약 3420 만명으로 추정된다. HIV 감염은 전 세계적으로 사람에게 및 사회경제적으로 심각한 영향을 미치는 후천성면역결핍증후군(acquired immonodeficiency syndrome, AIDS)을 유발할 수 있다.

· ART 병용요법의 도입으로 HIV-1 관련 사망률, HIV-1 감염자에서의 기회감염 및 기타 관련 감염이 극적으로 감소되었으나 정제 부담(pill burden)으로 인해 순응도 감소와 이후 바이러

스 내성 발생 및 치료 실패를 유발할 수 있다. 고정용량복합제(FDC)를 포함한 더 간단하고, 더 편리한 항레트로바이러스(antiretroviraL, ARV) 요법 개발의 일환으로 프레즈코빅스정을 개발하였다.

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

・기준 및 시험방법: 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1089호, 2014.08.21.) 제4조 제2호 나목에 따라 기시 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

・신청 저장방법 및 사용(유효)기간: 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

・제출자료

[장기보존] 24개월 간 안정성자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

・검토의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 장기보존시험에서 변화가 없가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화・변동 없이 품질이 유지되므로 신청한 사용기간은 인정되는 것으로 사료됨.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

・동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수재되어 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

・허가 당시 자료제출증명서(TOC) 제출: 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

・동 규정 별표 6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(희귀의

약품)에 따라 가교자료 제출 면제

6.5. 유효성 및 안전성

단계	대상환자	투여용량	평가항목
[GS-US-216-0115] Ritonavir와 비교하여 약리증강제 GS-9350와 병용 투여될 때 Darunavir의 상대 생체이용률 및 약동학을 평가하기 위한 제1상 반복 투여 시험			
1상	건강한 성인	**치료 A:** DRV(400 mg 정제 2개) + GS-9350 (150 mg 정제 1개), 1일 1회, 아침에 병용투여 **치료 B:** DRV(400 mg 정제 2개) + RTV (100 mg 캡슐 1개), 1일 1회, 아침에 병용투여 20일(각 치료당 10일)	1차 유효성 평가항목: PK parameter 2차 유효성 평가항목: 안전성
[TMC114IFD1003] A single-dose, open-label, 3-panel, randomized, pivotal crossover study to assess the bioequivalence of darunavir when coadministrated with cobicistat as either a fixed dose combination tablet (G006) or as single agents under fed and fasted conditions in healthy subjects.			
1상	건강한 성인	**치료 A:** DRV(400 mg 정제 2개) + GS-9350 (150 mg 정제 1개), Fasted **치료 B:** DRV(400 mg 정제 2개) + RTV (100 mg 캡슐 1개) FDC, Fasted **치료 C:** DRV(400 mg 정제 2개) + GS-9350 (150 mg 정제 1개), std breakfast **치료 D:** DRV(400 mg 정제 2개) + RTV (100 mg 캡슐 1개) FDC, std breakfast	1차 유효성 평가항목: PK parameter 2차 유효성 평가항목: 음식물 영향, 안전성, 내약성
[GS-US-216-0130] HIV-1에 감염되고, darunavir 내성 관련 돌연변이가 없으며, 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 및 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 성인에서 2가지 완전 활성화 뉴클레오시드 역전사효소 억제제와 병용되는 cobicistat 증강 darunavir의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제3b상, 공개, 단일군 시험			
3상	HIV-1에 감염되고, darunavir 내성 관련 돌연변이가 없으며, 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 및 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 성인	DRV 800mg (400 mg 정제 2개, 1일1회 식사와 함께)와 COBI 150mg (150 mg 정제 1개, 1일1회 식사와 함께), 그리고 스크리닝에서 내성 검사에 근거해 결정된, 2가지 시험자 선택 NRTI로 구성됨	일차목적 - 24주 치료 동안 안전성과 내약성 평가 이차목적 - 48주 치료 동안 안전성과 내약성 평가 - 제24주 및 제48주에 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 도달에 근거해 결정되는 요법의 유효성 평가 - 제24주 및 제48주에 군집결정인자 4(cluster determinant 4, CD4+)

단계	대상환자	투여용량	평가항목
			세포 수 베이스라인으로부터의 변화 평가

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성 결과를 비교하였을 때 naive 환자에서 24주 결과를 기준으로 DRV/COBI 84.7% vs DRV/rtv 81.6%, experienced 환자에서는 24주 결과를 기준으로 DRV/COBI 61.1% vs DRV/COBI 70.1%으로 유효성을 입증하였음.
- 안전성의 경우 발현빈도를 비교시 DRV/COBI 87.9% vs DRV/rtv 95%로 DRV/COBI가 더 낮은 이상반응 발현빈도를 보임.
- 복약순응도 향상 및 보관 용이: 총 먹는 알약의 수를 3정에서 1정으로 줄일 수 있다.