

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.12.04.	접수번호	20150209419
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신청인 (회사명)	길리어드사이언스코리아(유)		
제품명	젠보야정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	엘비테그라비르(미분화)[DMF등록번호: 수6273-6-ND, 수6273-7-ND] 엠트리시타빈[DMF등록번호: 1646-18-ND(1), 수4945-20-ND(1)] 테노포비르알라페나미드푸마르산염 [DMF등록번호: 수6273-8-ND, 수6273-9-ND] 이산화규소흡착코비시스타트 [DMF등록번호: 수6273-10-ND, 수6273-11-ND]		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1정(1082mg) 중 엘비테그라비르(미분화) 150.0밀리그램 엠트리시타빈 200.0밀리그램 테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2밀리그램 (테노포비르알라페나미드로서 10mg) 이산화규소흡착코비시스타트 288.5밀리그램 (코비시스타트로서 150mg)		
신청 사항	효능효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이 며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료	
	용법용량	이 약의 치료는 HIV 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다.  <u>투여량</u> 성인 및 만 12세 이상인 청소년(체중 35kg 이상) 1일 1회 1정을 음식과 함께 복용  <u>특수 환자군</u>	

		<p><b>1) 고령자</b> 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><b>2) 신장애</b> 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 만 12세 이상의 청소년(체중 35kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl) 가 30 mL/min 미만인 환자에 있어 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로, 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 이 약 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 미만으로 감소하는 경우 투여를 중단한다.</p> <p><b>3) 간장애</b> 경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh 등급 A 또는 B) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다(“사용상의 주의사항 4. 일반적 주의” 참조).</p> <p><b>4) 소아</b> 만 12세 미만 또는 체중이 35kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.</p> <p><b><u>투여 방법</u></b> 이 약은 식사와 함께 하루에 한번 경구 복용해야 한다. 필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다. 투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 음식과 함께 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 투여량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 이 약 복용 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다.</p>
최종 허가	허가일자	2016.09.13.
	효능·효과	붙임 참조

사항	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<b>FDA(Genvoya)</b> - 승인일자: 최초 2015.11.05. <b>EMA(GENVOYA)</b> - 승인일자: 최초 2015.11.19. <b>PDR 수재 품목(GENVOYA)</b>		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서	중앙계약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 황혜령, 우선욱, 김명호

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

## 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료

○ 용법·용량

이 약의 치료는 HIV 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다.

### 투여량

성인 및 만 12세 이상인 청소년(체중 35kg 이상)  
1일 1회 1정을 음식과 함께 복용

### 특수 환자군

#### 1) 고령자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

#### 2) 신장애

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 만 12세 이상의 청소년(체중 35kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 미만인 환자에 있어 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로, 이 약의 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 미만으로 감소하는 경우 투여를 중단한다.

#### 3) 간장애

경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh 등급 A 또는 B) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요

하지 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

#### 4) 소아

만 12세 미만 또는 체중이 35kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

#### 투여 방법

이 약은 식사와 함께 하루에 한번 경구 복용해야 한다. 필름코팅정은 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다.

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 정제를 음식과 함께 복용하고, 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 투여량을 복용하지 말고 다음번 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다.

이 약 복용 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다.

#### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

##### 1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 대부분의 이러한 사례는 여성에서 나타났다. 비만 및 뉴클레오사이드에의 장기간 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여하는 경우 각별히 주의해야 하며, 위험요소가 없는 환자에서도 사례가 보고된 바가 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기 전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

##### 2) HIV와 B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 환자

항레트로바이러스 치료를 받고 있는 만성 B형 또는 C형 간염 환자에서 심각하고 치명적일 수 있는 간 이상 반응의 위험이 증가한다.

HIV-1과 C형 간염(HCV)에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 HBV에 활성을 가지지만, 임상적 효능에 대해서는 아직

연구 중이며 완전히 입증되지 않았다.

HIV와 HBV에 동시 감염된 환자에 대한 이 약의 치료 중단은 감염의 심각한 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. HIV와 HBV 동시 감염 환자가 이 약의 치료를 중단한 경우 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 임상검사치 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 의약품과 병용 투여해서는 안된다.

### 3) 기타 항레트로바이러스제

이 약은 기타 항레트로바이러스제와 병용 투여해서는 안된다 ("사용상의 주의사항 5. 약물 상호작용" 참조).

### 4) 약물 상호작용으로 인한 이상반응 또는 바이러스 반응 소실 위험

이 약과 다른 약물의 병용투여는 알려진 또는 잠재적으로 중요한 약물 상호작용을 나타낼 수 있으며 그 중 일부는 다음과 같은 결과로 이어질 수 있다.

- 이 약의 치료효과 소실 및 내성 발현 야기
- 병용약물의 노출 증가로 인한 임상적으로 중요한 이상반응 발생

알려진 중요한 약물 상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 용량 권고사항을 포함한 절차는 표2를 참고한다. 이 약의 사용 전 또는 사용 중에 잠재적인 약물 상호작용을 고려하고, 이 약 치료 중 병용약물을 검토하며, 병용약물과 관련된 이상반응을 모니터링 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 다음 약물과의 병용 투여는 중대하거나 생명을 위협하는 이상반응 또는 바이러스 반응 소실 및 내성 발현을 일으킬 수 있으므로 금기임("사용상의 주의사항 5. 약물상호작용" 참조):

- 알파 1-교감신경수용체 길항제: 알푸조신
- 항부정맥제: 아미오다론, 퀴니딘
- 항경련제: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인
- 항결핵제: 리팜피신
- 맥각 유도제: 디하이드로에르고타민, 에르고메트린, 에르고타민
- 위장관 운동 활성화제: 시사프라이드
- 천연물의약품: 세인트존스워드(Hypericum perforatum)
- HMG Co-A 환원효소 억제제: 로바스타틴, 심바스타틴

- 신경이완제: 피모짓
- PDE-5 억제제: 폐동맥 고혈압 치료를 위한 실테나필
- 진정제/수면제: 경구용 미다졸람, 트리아졸람

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

### 3. 이상반응

#### 1) 안전성 프로파일 요약

이상반응의 평가는 2,396명의 환자가 이 약을 투여 받은 모든 2상 및 3상 임상시험의 안전성 데이터를 기반으로 한다. 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역질(10%), 설사(7%), 두통(6%)이었다(치료 경험이 없는 성인을 대상으로 48주간 진행된 3상 임상시험 GS US 292 0104 및 GS US 292 0111의 통합 데이터).

#### 2) 이상반응 요약 표

신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상 반응은 표 1과 같다. 빈도는 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ) 및 때때로( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ )로 정의하였다.

표 1: 이상반응 목록

빈도	이상반응
<b>혈액 및 림프계 장애</b>	
때때로	빈혈1
<b>정신질환</b>	
흔하게	비정상적인 꿈
때때로	우울증2
<b>신경계 장애</b>	
흔하게	두통, 어지럼증
<b>위장 장애</b>	
매우 흔하게	구역질
흔하게	설사, 구토, 복통, 헛배부름
때때로	소화불량
<b>피부 및 피하 조직 장애</b>	
흔하게	발진
때때로	혈관부종1, 3, 가려움증
<b>일반 장애 및 투여 부위 병태</b>	
흔하게	피로

<sup>1</sup> 이 이상반응은 이 약에 대한 3상 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 엠트리시타빈과 기타 항레트로바이러스제를 병용 투여한 임상시험 또는 시판 후 조사에서 관찰되었다.

<sup>2</sup> 이 이상반응은 이 약에 대한 3상 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 엘비테그라비르와 기타 항레트로바이러스제를 병용 투여한 임상시험에서 관찰되었다.

<sup>3</sup> 이 이상반응은 엠트리시타빈에 대한 시판 후 조사에서 관찰되었지만, 성인 및 소아를 대상으로 한 무작위 대조 엠트리시타빈 HIV 임상시험에서는 관찰되지 않았다. '때때로'로 빈도를 분류한 것은 이 임상시험에서 엠트리시타빈에 노출된 환자 수(n=1,563)에 기초한 통계 연산에 의해 추정된 것이다.

### **3) 특정 이상반응에 대한 설명**

#### **혈중 지질 및 혈당**

항레트로바이러스 치료를 받는 동안 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

#### **면역 재구성 증후군**

CART를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회감염에 대한 염증 반응이 발생할 수 있다. 자가 면역 질환(예: 그레이브스씨 병)도 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다 ("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

#### **골괴사증**

골괴사증의 사례는 특히 일반적인 인정되는 위험 요소인 진행된 HIV 질환이나 CART에 장기간 노출된 환자에서 보고되었으며, 발생 빈도는 알려지지 않았다("사용상의 주의사항 4. 일반적 주의" 참조).

#### **혈청 크레아티닌 변화**

코비시스타트는 신장 사구체 기능에 영향을 미치지 않고 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제함으로써 혈청 크레아티닌을 증가시킨다. 이 약의 임상시험에서 혈청 크레아티닌 증가는 치료 시작 후 2주 이내에 발생하였으며, 48주까지 안정적으로 유지되었다. 치료 경험이 없는 환자의 경우 치료 48주 후, 기저시점에서 평균  $0.08 \pm 0.12\text{mg/dL}$  ( $7.0 \pm 10.6\mu\text{mol/L}$ )의 변화가 관찰되었다.

#### **지질 임상검사치의 변화**

두 치료군 모두에서 48주차의 공복 지질 매개변수인 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방이 기저시점 대비 증가하는 것으로 나타났다. 기저시점에서 48주차에 이들 평가변수의 기저시점 대비 증가 정도 중앙값은 엘비테그라비르 150mg/코비시스타트 150mg/엠티리시타빈 200mg/테노포비르 디소프록실(푸마르산염) 245mg(E/C/F/TDF) 투여군 보다 이 약 투여군에서 더 크게 나타났다(공복 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 중성지방에 대한 치료군 간 차  $p < 0.001$ ). 48주차에, 총 콜레스테롤 대 HDL-콜레스테롤의 비율의 기저시점 대비 변화 중앙값(Q1, Q3)은 이 약 투여군에서 0.1 ( 0.3, 0.5), E/C/F/TDF 투여군에서 0.0 ( 0.5, 0.4)이었다(치료군 간 차  $p < 0.001$ ).

### 소아 환자

HIV-1에 감염된 치료 경험이 없는 만 12세 이상 18세 미만의 소아 환자를 대상으로 한 24주간의 공개라벨 임상시험(GS US 292 0106)에서 이 약에 대한 안전성이 평가되었다. 이 약으로 치료받은 50명의 청소년 환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

### 기타 특수 환자 모집단

#### 신장장애 환자

경증 또는 중등증 신장장애(콕크로프트 골트 방법을 사용하여, 사구체여과율 추정치 [eGFR<sub>CG</sub>]:30 - 69mL/min)를 가진 248명의 HIV-1 감염 환자 (치료 경험이 없는 환자 (n=6) 및 바이러스 억제 환자 (n=242))에 대한 공개라벨 임상시험에서 이 약의 안전성이 24주 동안 평가되었다 (GS US 292 0112). 경증 또는 중등증 신장장애가 있는 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사하였다.

#### HIV와 HBV 동시 감염 환자

현재 HIV 치료를 받고 있는 약 70명의 HIV/HBV 동시 감염 환자에 대한 공개라벨 임상시험(GS-US-292-1249)에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 제한적인 임상경험에 근거해 볼 때 HIV/HBV 동시 감염 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 HIV-1에 단일 감염된 환자와 유사하였다.

## **4. 일반적 주의**

1) 항레트로바이러스 치료를 통한 효과적인 바이러스 억제가 성관계에 의한 전염의 위험을 상당히 감소시키는 것으로 입증되었으나 위험성을 배제할 수 없다. 전염 방지를 위한 가이드라인에 따라 주의해야 한다.

## **2) 지방재분포**

항레트로바이러스 치료를 받는 환자에서 중앙부 비만증, 뒷목부위 지방 확대(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확대 및 쿠싱양 외모와 같은 체지방 재분포/축적이 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기간 결과는 현재 알려진 바가 없으며 인과관계 또한 입증되지 않았다.

## **3) 미토콘드리아 기능 장애**

뉴클레오시드와 뉴클레오티드 유사체는 *in vitro* 및 *in vivo*에서 다양한 정도의 미토콘드리아 손상을 야기하는 것으로 확인되었다. 자궁 내에서 및/또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출된 HIV 음성 영아에서 미토콘드리아 기능 장애가 보고된 바 있다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 장애 (빈혈, 호중구 감소증), 대사 장애 (고유산증, 고리파아제혈증)이며, 이러한 반응은 대부분 일시적이다. 일부 후기에 발병되는 신경 장애 (과다근육긴장증, 경련, 이상 행동)가 보고되었으며, 신경 장애가 일시적인지 또는 영구적인지는 현재 알려지지 않다. HIV 음성인 소아를 포함하여 자궁 내에서 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유사체에 노출된 모든 소아는 임상 및 임상검사치 추적 관찰을 받아야 하며 관련 징후 또는 증상이 나타날 경우에 대비하여 미토콘드리아 기능 장애에 대해 완전하게 조사를 받아야 한다. 이러한 연구 결과는 HIV의 수직 감염을 방지하기 위해 항레트로바이러스 치료를 사용하도록 하는 국가 권장 사항에 영향을 주지 않는다.

## **4) 면역 재구성 증후군**

엠티리시타빈을 포함한 항레트로바이러스제 병용치료를 받은 HIV 감염 환자에서 면역 재구성 증후군이 보고된 바 있다. 항레트로바이러스제 병용치료를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회병원체에 대한 염증 반응이 발생할 수 있으며, 심각한 임상적 질환 또는 증상 악화의 원인이 될 수 있다. 일반적으로 이러한 반응은 항레트로바이러스제 병용치료 시작 후 처음 몇 주 또는 몇 개월 이내에 관찰되었다. 이와 관련한 예로, 거대세포바이러스 망막염, 전신 및/또는 국소 미코박테리아 감염 및 사람 폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 폐렴이 있다. 염증 증상이 있으면 평가하여 필요시 치료를 시작할 수 있다.

면역 재구성 상태에서 자가면역 질환(예를 들어 그레이브스씨 병)이 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 몇 개월이 지난 뒤에 나타날 수도 있다.

## **5) 기회 감염**

이 약 또는 다른 항레트로바이러스 치료를 받는 환자의 경우 기회 감염 또는 HIV 감염과

관련된 합병증이 발생할 수 있으므로, HIV 관련 질병에 치료 경험이 있는 의사에 의해 면밀히 관찰되어야 한다.

## **6) 간질환**

심각한 기저 간질환을 가진 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다. 만성 활동성 간염을 포함한 간 기능 장애가 있는 환자는 항레트로바이러스 병용 치료 (CART) 중 간 기능 이상의 발생 빈도가 증가하므로 표준 방식에 따라 모니터링 되어야 한다. 이러한 환자에서 간질환 악화 증상이 보이는 경우, 치료 일시중단 또는 종료를 고려해야 한다.

## **7) 신장에 발생 또는 악화**

이 약의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 이 약의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다. 이 약을 투여받은 사구체여과율 추정치(eGFR) 50 mL/min 미만의 치료경험이 없는 환자 또는 바이러스 억제 환자에서, 신장 관련 중대한 이상사례 또는 신장 이상반응에 의한 중단은 1% 미만이었다. 기저시점 eGFR이 30 - 69 mL/min인 바이러스 억제 환자 대상 임상시험에서 이 약은 평균 43주 동안 투약되었으며, 기저시점 eGFR이 30 - 50 mL/min인 환자 80명 중 2명(3%)이 신기능 악화로 인해 투약을 영구중단 하였다("사용상의 주의사항 3. 이상반응" 참조). 이 약은 크레아티닌 청소율 추정치가 30 mL/min 미만인 환자에는 데이터가 부족하므로 권장되지 않는다.

신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 높다.

모든 환자에서 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백은 이약 치료 시작 전에 평가되어야 하며, 치료 기간중에 모니터링 되어야 한다. 만성 신장질환이 있는 환자의 경우 테노포비르 전구체 투여시 판코니 증후군 발생 위험이 더 크기 때문에, 혈청 인산 수치가 모니터링 되어야 한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

이 약의 구성성분인 코비시스타트에 의해 신사구체 기능에 영향 없이 크레아티닌의 세뇨관 분비 억제에 따른 혈청 크레아티닌 증가 및 크레아티닌 청소율 추정치 감소가 있을 수 있다("사용상의 주의사항 3. 이상반응" 참조). 이 증가는 일반적으로 치료 시작 후 2주 이내에 발생하며, 치료중단 시 다시 회복된다. 혈청 크레아티닌이 기저치 대비 0.4 mg/dL 이상 증가한 것으로 확인된 환자에 있어서는 신장 안전성을 면밀히 모니터링 해야 한다.

## 8) 골감소 및 무기질화 결함

골밀도(BMD):

독성시험 및 임상시험에서, 테노포비르알라페나미드푸마르산염(TAF) 및 테노포비르는 골밀도 감소 및 골 전환(bone turnover) 증가를 나타내는 골 대사 생화학적 표지자의 상승과 연관된 것으로 나타났다. 치료경험이 없는 성인 HIV-1 감염 환자에서 이 약을 투여받은 환자의 15%에서 유의한 골밀도 감소가 확인되었다(“사용상의 주의사항 3. 이상반응” 참조). 이러한 변화의 장기적인 임상적 영향은 알려져 있지 않다.

골절의 병력을 가지고 있거나 골다공증 또는 골감소증의 위험이 있는 성인 및 청소년 HIV-1 감염 환자에 대해서는 골밀도 측정을 고려해야 한다. 칼슘 및 비타민 D 보조제가 모든 환자에게 도움이 될 수도 있다. 골 이상이 의심되는 경우 적절한 진찰을 받도록 해야 한다.

무기질화 결함:

근위세뇨관증과 관련된 골연화증은 뼈의 통증 또는 사지 통증으로 증상이 나타나며 골절에도 영향을 미칠 수 있다. 이러한 골연화증 사례가 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용과 관련하여 보고되었다. 근위세뇨관증에 따른 부차적인 저인산혈증 및 골연화증은 테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함하는 약물 투여 중 지속적인 또는 악화된 뼈 또는 근육 증상을 보이는 신기능 장애 위험이 높은 환자에서 발생하였다. 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 이 약의 골연화증 위험은 아직 알려지지 않았다.

## 9) 내성

*In vitro*

엘비테그라비르에 대한 감수성 감소는 주요 통합효소 변이 T66I, E92Q 및 Q148R와 가장 흔하게 관련되었다. 세포배양 선별에서 추가적으로 관찰된 통합효소 변이는 H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q 및 R263K를 포함한다. 랄테그라비르 선별 치환 T66A/K, Q148H/K 및 N155H를 갖는 HIV-1은 엘비타그라비르에 대해 교차 내성을 보였다.

코비시스타트는 바이러스 활성이 없으므로 *in vitro* 내성이 확인될 수 없었다.

엠트리시타빈에 대한 감수성 감소는 HIV-1 역전사효소 (RT) 내 M184V/I 변이와 관련되었다.

테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성이 감소된 HIV 1 분리주에서 HIV- RT 내 K65R 변이가 발현되었다. 또한, HIV 1 RT 내 K70E 변이가 일시적으로 관찰되었다. K65R 변이가 있는 HIV-1 분리주는 아바카비르, 엠트리시타빈, 테노포비르 및 라미부딘에 대한 감수성

이 약간 감소되었다.

#### *치료 경험이 없는 환자*

통합 분석 시, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 및 GS-US-292-0102 임상시험에서 이 약을 투여받은 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자 중, 바이러스적 실패 확진 시점, 48주차 시점, 또는 시험약 조기중단 시점에 HIV-1 RNA > 400 copies/mL였던 환자의 혈장 HIV-1 분리주에 대한 유전자형 분석이 수행되었다. 48주차까지, 대응되는 기저시점 및 이 약 치료 실패 분리주로부터 평가 가능한 유전자형 데이터를 갖는 14명 중 7명 환자의 HIV-1 분리주에서 하나 이상의 주요 엘비테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드 내성 관련 변이의 발생이 관찰되었으며 (978명 중 7명 [0.7%]), 이와 비교하여 E/C/F/TDF 치료 군에서는 15명 중 7명의 환자에서 관찰되었다 (925명 중 7명 [0.7%]). 이 약 투여군에서 내성이 생긴 7명의 환자의 HIV-1 분리주에서 생겨난 변이는 RT의 경우 M184V/I (n = 7) 및 K65R (n = 1)이며, 통합효소의 경우 T66T/A/I/V (n=2), E92Q (n=2), Q148Q/R (n=1) 및 N155H (n=1)였다. E/C/F/TDF 군에서 내성이 발달한 7명의 환자의 HIV-1 분리주에서 생겨난 변이는 RT의 경우 M184V/I (n=7) 및 K65R (n=2)이며, 통합효소의 경우 E92E/Q (n=3) 및 Q148R (n=2)였다. 두 치료군에 있는 엘비테그라비르 내성 변이가 발달한 환자의 모든 HIV-1 분리주에서 엠트리시타빈 및 엘비테그라비르에 대한 내성 변이가 발달하였다. 내성 분석 집단 환자에 대한 표현형 분석에서는 이 약 투여군에서 14명 중 4명의 환자 (29%)의 HIV-1 분리주에서 엘비테그라비르에 대한 감수성이 감소되었으며, E/C/F/TDF 군에서는 15명 중 4명 환자 (27%)의 HIV-1 분리주에서 감수성이 감소되었다. 이 약 투여군에서 6명 환자 (43%), E/C/F/TDF 군에서는 5명 환자 (33%)의 HIV-1 분리주에서 엠트리시타빈에 대한 감수성이 감소되었으며, 두 치료군에 속한 모든 환자에서 테노포비르에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주는 관찰되지 않았다.

#### *바이러스 억제 환자*

엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트 및 세 번째 약물을 포함하는 요법에서 전환한 바이러스 억제 환자에 대한 임상시험(GS US 292 0109, n = 959)에서 이 약에 대한 발현성 HIV-1 내성을 가진 환자가 한 명 확인되었다(M184M/I).

#### *치료 경험이 없거나 바이러스가 억제된 HIV-1 감염 환자의 교차 내성*

엘비테그라비르 내성 바이러스는 변이의 종류와 수에 따라 통합효소 억제제 랄테그라비르에 대해 다양한 수준의 교차 내성을 보인다. 대부분의 다른 패턴에서 랄테그라비르에 대한 감수성이 감소를 보인 반면, T66I/A 변이를 발현하는 바이러스는 랄테그라비르에 대한 감

수성을 유지한다. 엘비테그라비르 또는 탈테그라비르 내성 변이를 발현하는 바이러스는 돌루테그라비르에 대한 감수성을 유지한다.

M184V/I 치환된 엠트리시타빈 내성 바이러스는 라미부딘에 대해 교차 내성을 보였지만, 디다노신, 스타부딘, 테노포비르 및 지도부딘에 대한 감수성은 유지하였다.

K65R 및 K70E 변이는 아바카비르, 디다노신, 라미부딘, 엠트리시타빈, 테노포비르에 대한 감수성을 감소시키지만, 지도부딘에 대한 감수성은 유지하였다.

## 5. 약물 상호작용

이 약은 기타 항레트로바이러스제와 함께 투여해서는 안 된다. 따라서, 기타 항레트로바이러스제 (단백분해효소 억제제[PIs] 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제[NNRTIs] 포함)와의 약물상호작용에 대한 정보는 제공되지 않는다("사용상의 주의사항 1. 경고" 참조). 상호작용 연구는 성인에서만 실시되었다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 포함하는 의약품과 병용 투여해서는 안 된다.

### 엘비테그라비르

엘비테그라비르는 주로 CYP3A에 의해 대사 작용을 하며, CYP3A를 유도하거나 억제하는 약물은 엘비테그라비르의 노출에 영향을 미칠 수 있다. 이 약과 CYP3A를 유도하는 약물을 병용 투여할 경우, 엘비테그라비르의 혈장 농도가 감소할 수 있으며 이 약의 치료 효과가 감소할 수 있다("사용상의 주의사항2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조). 엘비테그라비르는 CYP2C9 및/또는 유도 가능한 이인산우리딘 글루쿠론산전이효소(UGT) 효소를 유도할 가능성이 있다. 이는 이러한 효소 기질의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다.

### 코비시스타트

코비시스타트는 CYP3A의 강력한 메커니즘 기반 억제제이며 CYP3A의 기질이다. 또한 코비시스타트는 약한 CYP2D6 억제제이며, 적은 범위 내에서 CYP2D6에 의해 대사된다. CYP3A를 억제하는 약물은 코비시스타트 청소율을 감소시킬 수 있으며, 코비시스타트의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

CYP3A 대사에 크게 의존하고 높은 초회 통과 대사를 보이는 약물은 코비시스타트와 병용 투여하였을 때 약물의 노출을 크게 증가시킬 수 있다("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).

코비시스타트는 다음 전달체의 억제제이다: P-당단백질(P-gp), 유방암내성단백질(BCRP), 유기음이온전달단백질(OATP) 1B1 및 OATP1B3. P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3의 기

질이 되는 약물과 병용 투여할 경우, 해당 약물의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

#### 엠트리시타빈

In vitro 및 임상 약동학 약물 간 상호작용의 연구에서 엠트리시타빈과 다른 약물과의 CYP 매개 상호작용의 가능성이 낮음을 보여주었다. 엠트리시타빈을 활성 세노관 분비에 의해 배설되는 다른 의약품과 병용 투여할 경우, 엠트리시타빈 및/또는 병용 투여된 약물의 농도가 증가할 수 있다. 신장 기능을 감소시키는 약물은 엠트리시타빈의 농도를 증가시킬 수 있다.

#### 테노포비르 알라페나미드

테노포비르 알라페나미드는 P-gp 및 BCRP에 의해 전달된다. P-gp 및 BCRP 활동에 강한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 일으킬 수 있다. 그러나 테노포비르 알라페나미드와 코비시스타트를 포함한 이 약을 병용 투여하면 코비시스타트가 최대치에 가까운 수준으로 P-gp를 억제할 수 있기 때문에 테노포비르 알라페나미드의 사용성이 향상되어 결과적으로 노출 수준이 테노포비르 알라페나미드 25mg 단일 투여와 유사하게 된다. 그러므로 이 약 투여 시 테노포비르 알라페나미드 노출은 다른 P-gp 억제제(예: 케토코나졸)와 병용 시 더 증가할 것으로 예상되지는 않는다. 이 약과 잔틴 옥시데이즈 억제제(예: febuxostat)의 병용이 테노포비르의 전신 노출을 증가시키는지 여부는 알려지지 않았다. in vitro 및 임상 약동학 약물 간 상호작용의 시험에서 테노포비르 알라페나미드와 다른 약물과의 CYP 매개 상호작용의 가능성이 낮음을 보여주었다. 테노포비르 알라페나미드는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6의 억제제가 아니며, 생체 내 CYP3A4의 억제제가 아니다. 테노포비르 알라페나미드는 in vitro에서 OATP의 기질이다. OATP 및 BCRP의 억제제로는 시클로스포린이 있다.

#### 병용 투여 금기

이 약과 CYP3A에 의해 주로 대사되는 일부 약물을 병용 투여할 경우, 이들 약물의 혈장 농도가 증가되며, 말초혈관연축 또는 국소빈혈(예: 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 에르고메트린), 횡문근융해를 비롯한 근육병증(예: 심바스타틴, 로바스타틴), 진정 또는 호흡 억제의 연장 또는 증가(예: 미다졸람 또는 트리아졸람 경구 투여)와 같은 심각하거나 생명을 위협하는 이상 반응의 위험과 관련이 있다. 이 약을 폐동맥 고혈압을 위한 아미오다론, 퀴니딘, 시사프리트, 알푸조신 및 실테나필을 포함한 CYP3A에 의해 주로 대사되는 다른 약물과 병용 투여하는 것은 금지된다("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조). 이 약과 CYP3A를 유도하는 세인트존스워드(Hypericum perforatum), 리팜피신, 카바마제핀,

페노바비탈 및 페니토인을 비롯한 일부 약물과 병용 투여하는 것은 코비시스타트 및 엘비테그라비르 혈장 농도를 크게 감소시켜 결과적으로 치료 효과가 없어지고 내성이 생길 수 있다("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).

**기타 상호작용**

코비시스타트와 테노포비르 알라페나미드는 *in vitro*에서 사람 UGT1A1의 저해제가 아니다. 코비시스타트, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드가 다른 UGT 효소의 저해제인지 여부는 알려져 있지 않다.

이 약의 성분과 병용 투여될 가능성이 있는 약물의 상호작용은 아래 표 1과 같다(증가 "↑", 감소 "↓", 변화없음 "↔"). 나열된 상호작용은 이 약 또는 이 약의 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드)을 단일 제제 및/또는 복합 제제로 투여한 연구를 기반으로 하거나, 이 약과 병용 시 발생할 가능성이 있는 약물간 상호작용을 나타낸다.

**표 2: 이 약의 개별 성분과 다른 의약품 간의 상호작용**

치료군별 의약품	의약품 농도에 대한 영향. AUC, Cmax, Cmin의 평균 백분율 변화 <sup>1</sup>	이 약 병용 투여에 관한 권고
<b>항감염제</b>		
<b>항진균제</b>		
케 토 코 나 졸 (200mg 1일 2회)/ 엘 비 테 그 라 비 르 (150mg 1일 1회) <sup>2</sup>	엘비테그라비르: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 67% Cmax: ↔  케토코나졸 및/또는 코비시스타트의 농도는 이 약 병용 투여 시 증가할 수 있음.	케토코나졸을 이 약과 병용 투여할 경우 1일 최대 용량은 1일 200mg을 초과하지 않아야 함. 병용 투여 시 주의가 요구되며 임상 모니터링을 권장함.
이트라코나졸 <sup>3</sup> 보리코나졸 <sup>3</sup> 포사코나졸 <sup>3</sup> 플루코나졸	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음.  이트라코나졸, 플루코나졸 및 포사코나졸 농도는 코비시스타트와 병용 투여 시 증가할 수 있음.  보리코나졸 농도는 이 약과 병용 투여 시 증가하거나 감소할 수 있음.	이 약과 병용 투여 시, 임상 모니터링을 실시해야 함. 이트라코나졸을 이 약과 병용하여 투여할 경우 1일 최대 용량은 1일 200mg을 초과하지 않아야 함.  이 약과 보리코나졸을 병용 투여하려면, 이익/위험 비율을 평가하는 것이 권고됨.
<b>항결핵제</b>		
리파부틴 (150 mg)	CYP3A 유도물질인 리파부틴을 병용 투	강력한 CYP3A 유도제인 리파부틴

<p>이틀에 한 번)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)</p>	<p>여 시 코비시스타트와 엘비테그라비르 혈장 농도를 크게 감소시켜 결과적으로 치료 효과가 없어지고 내성이 발달할 수 있음.</p> <p>리파부틴: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔</p> <p>25 O 데사세틸 리파부틴 AUC: ↑ 525% Cmin: ↑ 394% Cmax: ↑ 384%</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↓ 21% Cmin: ↓ 67% Cmax:↔</p> <p>코비시스타트: AUC: ↔ Cmin: ↓ 66% Cmax:↔</p>	<p>과 병용 시 엘비테그라비르와 코비시스타트의 혈장 농도가 현저히 감소하여 치료 효과 소실과 내성 발현이 유발될 수 있음. 이 약과 리파부틴의 병용은 금기임</p>
<b>C형 간염 바이러스 치료제</b>		
<p>텔라프레비르 (750 mg 1일 3회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)<sup>4</sup></p>	<p>텔라프레비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↑ 29% Cmax:↔</p> <p>코비시스타트: AUC: ↔ Cmin: ↑ 232% Cmax:↔</p>	<p>텔라프레비르와 병용 투여 시 세포내 활성화 및 테노포비르 알라페나미드의 임상적 항 바이러스 효능에 악영향을 줄 수 있으므로, 이 약과 텔라프레비르의 병용 투여는 권장되지 않음.</p>
<p>레디파스비르 (90mg 1일 1회)/</p>	<p>레디파스비르: AUC: ↑ 79%</p>	<p>레디파스비르/소포스부비르 및 이 약의 병용 투여 시, 투여량 조절 요</p>

<p>소포스부비르 (400mg 1일 1회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)/ 엠트리시타빈 (200mg 1일 1회)/ 테노포비르 알라 페나미드 (10mg 1 일 1회)</p>	<p>Cmin: ↑ 93% Cmax: ↑ 65%</p> <p>소포스부비르: AUC: ↑ 47% Cmin: 해당 없음 Cmax: ↑ 28%</p> <p>소포스부비르 대사물 GS 566500: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>소포스부비르 대사물 GS 331007: AUC: ↑ 48% Cmin: ↑ 66% Cmax: ↔</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↑ 46% Cmax: ↔</p> <p>코비시스타트: AUC: ↑ 53% Cmin: ↑ 225% Cmax: ↔</p> <p>엠트리시타빈: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p> <p>테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ Cmin: 해당 없음 Cmax: ↔</p>	<p>법은 입증되지 않음</p>
<p>보세프레비르</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p>	<p>보세프레비르와 병용 투여 시 세포내 활성화 및 테노포비르 알라페나미드의 임상적 항 바이러스 효과에</p>

		<p>악영향을 줄 수 있으므로, 이 약과 보세프레비르의 병용 투여는 권장되지 않음.</p>
<p><b>마크롤라이드계 항생제</b></p>		
<p>클래리스로마이신</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>클래리스로마이신 및/또는 코비시스타트의 농도는 이 약 병용 투여 시 조정될 수 있음.</p>	<p>클래리스로마이신 용량은 코비시스타트의 CrCl 및 혈청 크레아티닌에 대한 영향을 고려하여 환자의 CrCl에 근거하여 정해져야 함(“사용상의 주의사항 3. 이상반응” 참조).</p> <p>CrCl가 60 mL/min 이상인 환자: 클래리스로마이신의 용량 조절은 필요하지 않음.</p> <p>CrCl가 30 mL/min - 60 mL/min 인 환자: 클래리스로마이신의 용량을 50%로 감소해야 함.</p>
<p>텔리스로마이신</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>텔리스로마이신 및/또는 코비시스타트의 농도는 이 약 병용 투여 시 변경될 수 있음.</p>	<p>이 약과 병용 투여시 임상 모니터링이 권장됨.</p>
<p><b>항경련제</b></p>		
<p>카바마제핀 (200mg 1일 2회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)</p>	<p>CYP3A 유도물질인 카바마제핀을 병용 투여 시, 코비시스타트 혈장 농도를 크게 감소시킬 수 있음.</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↓ 69% Cmin: ↓ 97% Cmax: ↓ 45%</p> <p>코비시스타트: AUC: ↓ 84% Cmin: ↓ 90% Cmax: ↓ 72%</p> <p>카바마제핀: AUC: ↑ 43%</p>	<p>카바마제핀은 엘비테그라비르 및 코비시스타트의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실과 내성 발현을 가져올 수 있음. 이 약과 카바마제핀의 병용 투여는 금지됨(“사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것” 참조)..</p>

	<p>Cmin: ↑ 51%</p> <p>Cmax: ↑ 40%</p> <p>카바마제핀 10,11-에폭시드:</p> <p>AUC: ↓ 35%</p> <p>Cmin: ↓ 41%</p> <p>Cmax: ↓ 27%</p>	
<b>글루코코르티코이드</b>		
<b>흡입/비강 코르티코스테로이드</b>		
플루티카손	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>흡입 또는 비강 플루티카손 프로피오네이트와 이 약을 병용 사용할 경우, 플루티카손 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 결과적으로 혈청 코르티솔 농도가 감소할 수 있음.</p> <p>↑ 플루티카손</p>	<p>이 약과 병용 투여 시 주의가 요구되며 임상 모니터링을 권장함.</p> <p>흡입용/비강내 투여 플루티카손 프로피오네이트 투여로 인한 이익이 전신 코르티코이드의 부작용 위험을 상회하지 않는 한 이약과의 병용은 권장되지 않음. 대체 흡입용/비강내 코르티코이드가 고려될 수 있음.</p>
<b>제산제</b>		
<p>마그네슘/알루미늄 함유 제산제 현탁액 (20mL 1회 투여량)/ 엘비테그라비르 (50mg 1회 투여량)/ 리토나비르 (100mg 1회 투여량)</p>	<p>엘비테그라비르(± 2시간 후 제산제 현탁액):</p> <p>AUC: ↔</p> <p>Cmin:↔</p> <p>Cmax:↔</p> <p>엘비테그라비르(동시 투여):</p> <p>AUC: ↓ 45%</p> <p>Cmin: ↓ 41%</p> <p>Cmax: ↓ 47%</p>	<p>엘비테그라비르 혈장 농도는 제산제 사용 시 위내 pH 변화가 아닌 위장관내 국소적인 복합체 형성으로 인해 더 낮아짐. 이 약과 제산제 투여간 시간 간격을 최소 4시간 분리하는 것이 권장됨.</p> <p>다른 제산제(예: H2 수용체 길항제 및 프로톤 펌프 억제제)에 관한 정보는 "다른 의약품과 함께 실시한 연구"를 참조.</p>
<b>식품보충제</b>		
종합 비타민 보충제	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.	이 약이 다른 종합 비타민 보충제와 병용 투여 될 때, 엘비테그라비르의 양이온 복합체 형성의 효과를 배제 할 수 없기 때문에, 이 약과 종합 비타민 보충제 투여간 시간 간격을 최소 4시간 분리하는 것이 권장됨.
<b>경구용 당뇨병약</b>		
메트포르민	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.	이 약을 복용하는 환자의 경우, 주의 깊은 모니터링이 요구되며 메트포르민의 용량을 조정하는 것

	코비시스타트는 MATE1을 가역적으로 억제하며, 이 약과 병용 투여 시 메트포르민의 농도가 증가할 수 있음.	이 권장됨.
<b>마약성 진통제</b>		
메타돈 (80-120mg)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)	메타돈: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔  코비시스타트: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔  엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	메타돈의 용량 조절은 필요하지 않음.
부프레노르핀/나록손 (16/4 ~ 24/6mg)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)	부프레노르핀: AUC: ↑ 35% Cmin: ↑ 66% Cmax: ↑ 12%  나록손: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓ 28%  코비시스타트: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔  엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	부프레노르핀/나록손의 용량 조절은 필요하지 않음.
<b>경구 피임약</b>		
노르게스티메이트 (0.180/0.215mg 1일 1회)/ 에티닐에스트라디올	노르게스티메이트: AUC: ↑ 126% Cmin: ↑ 167% Cmax: ↑ 108%	이 약과 호르몬 피임약을 병용 투여할 경우, 주의해야 함. 호르몬 피임약은 최소 30 $\mu$ g의 에티닐에스트라디올과 프로게스타겐으로 노르

<p>(0.025mg 1일 1회)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)<sup>4</sup></p>	<p>에티날에스트라디올: AUC: ↓ 25% Cmin: ↓ 44% Cmax: ↔</p> <p>엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>게스티메이트를 포함하거나, 다른 신뢰할 수 있는 피임 방법을 사용해야 함.</p> <p>프로게스테론 노출의 상당한 증가의 장기간의 영향에 대해서는 알려지지 않음.</p> <p>이 약과 노르게스티메이트가 아닌 프로게스타겐을 포함하는 경구 피임약을 병용 시 영향은 알려지지 않았으므로, 동시에 복용하지 않도록 함.</p>
<p><b>항부정맥제</b></p>		
<p>디곡신 (0.5mg 단회투여)/ 코비시스타트 (150mg 반복투여)</p>	<p>디곡신: AUC: ↔ Cmax: ↑ 41%</p>	<p>디곡신을 이 약과 병용 투여 시 디곡신 용량을 모니터링 하는 것이 권장됨.</p>
<p>디소프라미드 플레카이니드 전신 리도카인 멕실레틴 프로파페논</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>이러한 항부정맥제의 농도는 코비시스타트와 병용 투여 시 증가할 수 있음.</p>	<p>이 약과 병용 투여 시 주의가 요구되며 임상 모니터링을 권장함.</p>
<p><b>항고혈압제</b></p>		
<p>메토프롤롤 티몰롤</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>코비시스타트와 병용 투여 시 베타차단제의 농도가 증가할 수 있음.</p>	<p>이들 제제를 이 약과 병용 투여 시 임상 모니터링이 권장되며 용량 감량이 필요할 수 있음.</p>
<p>암로디핀 딜티아젬 펠로디핀 니카디핀 니페디핀 베라파밀</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>코비시스타트와 병용 투여 시 칼슘 통로 차단제의 농도가 증가할 수 있음.</p>	<p>이 약과 병용 투여 시 치료 효과 및 이상 반응에 대한 임상 모니터링이 권장됨.</p>
<p><b>엔도텔린 수용체 길항제</b></p>		
<p>보센탄</p>	<p>이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.</p> <p>이 약과 병용 투여 시 엘비테그라비르 및/또는 코비시스타트의 노출이 감소하고 치료 효과가 없어지고 내성이 생길 수 있음.</p>	<p>대체 엔도텔린 수용체 길항제를 고려할 수 있음.</p>

<b>항응고제</b>		
와파린	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  와파린 농도는 이 약과 병용 투여 시 조절될 수 있음.	이 약과 병용 투여 시 국제정상화 비율(INR)을 모니터링하는 것이 권장됨. 이 약 치료를 중단한 후 처음 1주 동안 INR에 대한 모니터링을 지속해야 함.
다비가트란	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  다비가트란 농도는 이 약과 병용 투여 시 증가할 수 있음.	다비가트란을 P-gp 억제제와 병용 투여 시 임상 모니터링이 권장됨. 응고 시험은 다비가트란 농도 증가로 인해 출혈 위험이 높아질 수 있는 환자를 확인하는데 도움이 됨.
<b>흡입용 베타 길항제</b>		
살메테롤	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  이 약과 병용 투여 시 살메테롤의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 중대하거나 생명을 위협하는 이상반응과 관련이 있을 수 있음.	살메테롤과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않음.
<b>HMG Co A 환원효소 억제제</b>		
로수바스타틴 (10mg 단회투여)/ 엘비테그라비르 (150mg 1일 1회)/ 코비시스타트 (150mg 1일 1회)	엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔  로수바스타틴: AUC: ↑ 38% Cmin:해당 없음 Cmax: ↑ 89%	엘비테그라비르 및 코비시스타트와 투여 시 로수바스타틴 농도가 일시적으로 증가함. 로수바스타틴을 이 약과 병용 투여 시 용량을 조절할 필요가 없음.
아토르바스타틴 피타바스타틴	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  엘비테그라비르 및 코비시스타트와 투여 시 아토르바스타틴 및 피타바스타틴 농도가 증가할 수 있음.	아토르바스타틴과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않음. 아토르바스타틴의 사용이 반드시 필요한 경우, 아토르바스타틴의 최저 투여량은 안전성 모니터링과 함께 투여되어야 함.  이 약과 피바스타틴을 병용 투여 시, 주의를 기울여야 함.
프라바스타틴 플루바스타틴	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  이러한 HMG Co A 환원효소 억제제는 엘비테그라비르 및 코비시스타트와 병용 투여 시 일시적으로 농도가 증가할 수	이 약과 병용 투여 시 용량을 조절할 필요가 없음.

	있음.	
로바스타틴 심바스타틴	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.	이 약과 로바스타틴 및 심바스타틴의 병용 투여는 금지됨("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).
<b>포스포디에스테라제-5(PDE 5) 억제제</b>		
실테나필 타다라필 바데나필	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  PDE-5 억제제는 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 투여 시 실테나필 및 타다라필의 혈장 농도가 증가할 수 있음. 이로 인해 PDE-5 억제제 관련 부작용이 발생할 수 있음  ↑ PDE-5 억제제	PDE5 억제제는 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용시 실테나필과 타다라필의 혈장 농도가 증가하여, PDE5 억제제 관련 이상반응을 초래할 수 있음. 폐동맥고혈압 치료를 위해 사용하는 경우 실테나필과 타다라필은 이 약과 병용금지임.  발기부전증 치료가 목적인 경우, 실테나필의 경우 48시간에 25mg, 바데나필의 경우 72시간에 2.5mg, 타다라필의 경우 72시간에 10mg를 넘지 않는 용량 내에서의 1회 투여는 이 약과 병용 가능함.
<b>항우울제</b>		
세르트랄린 (50 mg 단회투여)/ 이 약 (150/150/200/10 mg 1일 1회)	엘비테그라비르: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔  테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔  세르트랄린: AUC: ↔ Cmin:↔ Cmax:↔	세르트랄린 농도는 이 약과 병용 투여에 영향을 받지 않음. 병용 투여 시 용량 조절은 필요하지 않음.
삼환계 항우울제 (TCAs) 트라조돈 선택적 세로토닌	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  항우울제의 농도는 코비시스타트와 병용	항우울제에 대한 주의 깊은 용량 적정 및 항우울제 반응에 대한 모니터링이 권장됨.

재흡수 차단제 (SSRI) 에시탈로프람	투여 시 증가할 수 있음.	
<b>면역억제제</b>		
시클로스포린 시로리무스 타크롤리무스	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  이들 면역억제제의 농도는 코비시스타트와 투여 시 증가할 수 있음.	이 약과 병용 투여 시 치료적 모니터링이 권장됨.
<b>진정/수면제</b>		
부스피론 클로라제페이트 디아제팜 에스타졸람 플루라제팜 로라제팜 트리아졸람 졸피뎀	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  트리아졸람은 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 이 약과 병용 투여 시 이 의약품의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 중대하거나 생명을 위협하는 이상 반응과 관련이 있을 수 있음.  디아제팜을 비롯한 다른 벤조디아제핀 농도는 이 약과 투여 시 증가할 수 있음.  로라제팜의 비 CYP 매개 제거 경로에 기반하여, 이 약과 병용 투여 시 혈장 농도에 영향이 없을 것으로 예상됨.	이 약과 트리아졸람의 병용 투여는 금지됨("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조). 기타 진정제/수면제에 대해서는 용량 감량이 필요할 수 있으며 농도 모니터링을 권장함.
미다졸람 경구 투여 (2.5mg 단회투여)/ 테노포비르 알라페나미드 (25mg 1일 1회)  미다졸람 정맥 내 투여 (1mg 단회투여)/ 테노포비르 알라페나미드 (25mg 1일 1회)	미다졸람: AUC: ↔ Cmax: ↔  미다졸람은 주로 CYP3A에 의해 대사됨. 코비시스타트로 인해, 이 약과 병용 투여 시 이 의약품의 혈장 농도가 증가할 수 있으며, 이는 중대하거나 생명을 위협하는 이상반응과 관련이 있을 수 있음.	이 약과 경구 투여하는 미다졸람의 병용 투여는 금지됨("사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 참조).
<b>통풍억제제</b>		
콜키신	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.  이 약과 병용 투여 시 콜키신의 혈중 농도가 증가될 수 있음.	콜키신의 용량 감량이 필요할 수 있음. 신장애 또는 간장애가 있는 환자의 경우, 이 약을 콜키신과 병용 투여해서는 안 됨.

N/A = 해당 사항 없음

<sup>1</sup> 약물 상호작용 시험에서 사용할 수 있는 데이터가 있는 경우

<sup>2</sup> 리토나비르 증강된 엘비테그라비르를 사용한 연구

<sup>3</sup> 유사한 상호작용이 예상되는 등급 내 의약품

<sup>4</sup> 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마레이트를 사용한 연구

#### 다른 의약품과 함께 실시한 연구

이 약 또는 이 약의 성분에 대해 실시한 약물간 상호작용에 기초하여, 이 약의 성분과 다음 의약품 간에 임상적으로 유의한 약물 간 상호작용이 관찰되거나 예상되지 않는다: 엔테카비르, 팜시클로비르, 리바비린, 파모티딘 및 오메프라졸.

### **6. 임부 및 수유부에서의 사용**

#### **1) 가임기의 여성 / 남성 및 여성의 피임**

이 약은 효과적인 피임법과 병행해야 한다("사용상의 주의사항 5. 약물 상호작용" 참조).

#### **2) 임신**

임신한 여성들을 대상으로 한 충분하고 통제가 잘 된 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 임상시험은 없다. 임신한 여성에서의 이 약 사용과 관련된 데이터는 없거나 제한적이다(300건 미만의 임신 결과). 그러나, 임신 여성(1,000건 이상 노출 결과)에 대한 많은 결과는 엠트리시타빈과 관련된 기형 또는 태아/신생아 독성이 없음을 나타낸다.

동물 실험에서는 수정 능력, 임신, 태아 발달, 분만 또는 출생 이후 발달과 관련하여 엘비테그라비르, 코비시스타트 또는 엠트리시타빈 개별 투여의 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다. 동물을 대상으로 한 실험에서 테노포비르 알라페나미드의 수정 능력, 임신 또는 태아 발달에 유해한 영향은 나타나지 않았다.

임신 중 이 약은 잠재적 위험에 비해 잠재적 이익이 타당한 경우에만 사용해야 한다.

#### **3) 모유 수유**

엘비테그라비르, 코비시스타트 또는 테노포비르 알라페나미드가 인간의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 모유로 분비된다. 동물 실험에서는 엘비테그라비르, 코비시스타트 및 테노포비르가 모유로 분비되는 것이 밝혀졌다.

엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르가 신생아/유아에 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 동안 이 약을 사용해서는 안 된다.

유아에게 HIV가 전염되는 것을 방지하기 위해, HIV 감염 여성은 어떤 상황에서도 모유 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

#### 4) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 시험에서는 엘비테 그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드의 수태능에 유해한 영향이 나타나지 않았다.

#### 7. 소아에 대한 투여

12세 미만 또는 체중이 35kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다.

#### 8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

#### 9. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율 추정치 (estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 만 12세 이상 청소년 (체중 35kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

크레아티닌 청소율 추정치 (estimated CrCl) 가 30mL/min 미만인 환자에 대하여 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로, 이 약의 치료를 시작해서는 안된다.

이 약의 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만으로 감소하는 경우 투여를 중단한다 .

#### 10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh 등급 A 또는B) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다("사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것" 참조).

#### 11. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약 치료 기간 동안 현기증이 보고된 바 있음을 환자에게 알려야 한다.

#### 12. 과량투여시의 처치

과량 투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다("사용상의 주의사항 4. 이상반응" 참조). 이 약 과량 투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과

같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다.

엘비테그라비르 및 코비시스타트는 혈장 단백질과의 결합력이 높기 때문에 혈액투석 또는 복막투석으로 충분히 제거될 가능성은 낮다. 엠트리시타빈은 혈액투석을 통해 제거할 수 있으며, 엠트리시타빈 투여 후 1.5시간 내에 시작하여 3시간의 투석 기간 동안 엠트리시타빈 용량 중 약 30%가 제거된다. 테노포비르는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거할 수 있으며, 추출계수는 약 54%이다. 엠트리시타빈 또는 테노포비르가 복막투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다.

### 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 담아 보관한다.
- 3) 병을 밀폐하여 보관한다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 엘비테그라비르(미분화)

\* 주성분 제조원 : 유한화학

- 주소 : 경기도 안산시 단원구 지원로 45

- DMF 등록번호 : 수6273-6-ND

\* 주성분 제조원 : F.I.S - Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A.

- 주소 : Viale Milano 26, 36075, Montecchio Maggiore, Vicenza, Italy

- DMF 등록번호 : 수6273-7-ND

#### ○ 엠트리시타빈

\* 주성분 제조원 : 유한화학

- 주소 : 경기도 안산시 단원구 지원로 45

- DMF 등록번호 : 1646-18-ND(1)

\* 주성분 제조원 : Evonik Technochemie

- 주소 : GmbH Gutenbergstrasse 2, D-69221 Dossenheim, Germany

- DMF 등록번호 : 수4945-20-ND(1)

- 테노포비르알라페나미드푸마르산염
  - \* 주성분 제조원 : Gilead Alberta ULC
    - 주소 : 1021 Hayter Road NW, Edmonton, Alberta, T6S 1A1, Canada
    - DMF 등록번호 : 수6273-8-ND
  - \* 주성분 제조원 : Esteve Quimica, SA
    - 주소 : Poligon Industrial s/n, Celra, Girona, 17460, Spain
    - DMF 등록번호 : 수6273-9-ND
  
- 이산화규소흡착코비시스타트
  - \* 주성분 제조원 : 유한화학
    - 주소 : 경기도 안산시 단원구 지원로 45
    - DMF 등록번호 : 수6273-10-ND
  - \* 주성분 제조원 : Esteve Quimica, SA
    - 주소 : Poligon Industrial s/n, Celra, Girona, 17460, Spain
    - DMF 등록번호 : 수6273-11-ND

#### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제2항 (신약)

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상의약품임
  - 재심사기간 : 2016.09.13 ~ 2022.09.12 (6년)
  - 재심사신청기간 : 2022.09.13 ~ 2022.12.12. (3개월)
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2016-97호(2016.09.06.)을 준수할 것
3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2015.12.04.				2015.12.02.
보완요청 일자		2016.03.07.	2016.03.07.	2016.02.12.	1. 2016.03.08. 3. 2016.03.08. 4. 2016.03.08.
보완접수 일자		2016.05.18.	2016.05.18.	2016.09.06.	1. 2016.05.18. 3. 2016.05.18. 4. 2016.05.19.
최종처리 일자	2016.09.13.				1. 2016.06.29. 2. 2016.01.04. 3. 2016.06.29. 4. 2016.07.01.

1. 엘비테그라비르
2. 엠트리시타빈
3. 테노포비르알라페나미드푸마르산염
4. 이산화규소흡착코비시스타트

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

### 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] 1. 신약 2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품

제출 자료	자료번호																																			
	2								3				4					5				6		7	8	비 고										
	가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가				나									
구분	1) 1)	2) 2)	3) 3)	4) 4)	5) 5)	6) 6)	7) 7)	8) 8)	1) 1)	2) 2)	3) 3)	4) 4)												5) 5)	6) 6)	7) 7)		1) 1)	2) 2)	1) 1)	2) 2)	가	나	다	라	마
제출 범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×	○	○	

면제여부 : • 발암성시험자료: TAF가 TFV로 빠르게 변환되며 TDF에서 변환시 혈장에 노출되는 TFV의 농도와 비교해서 노출된 TFV의 농도가 낮으므로 단일제에 대한 발암성시험은 수행하지 않아도 되는 것으로 검토하였음(TDF에서 발암성은 관찰되지 않았음).

• 동 규정 제7조 제6호 가목 및 별표 6 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법에서, 제2호 나목(에이즈치료제)에 따라 가교시험자료 면제 가능

### ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 구조결정에 관한 자료
    - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
    - 3) 제조방법에 관한 자료
    - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
    - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
    - 6) 시험성적에 관한 자료
    - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
    - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
    - 2) 제조방법에 관한 자료

- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
  - 가. 원료의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 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
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

### [도입]

- 제품명: 젠보야정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항 HIV-1 기전의 복합제
- 효능·효과: 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료

### [배경]

- HIV-1 감염은 전 세계 감염자 수가 약 3,500만 명에 달하는, 생명을 위협하며 주요 공중보건 관심사인 심각한 질병이다. 표준적인 HIV-1 감염 치료에는 바이러스 복제를 검출 가능한 한계 미만으로 억제하고, CD4 세포 수를 증가시키며, 질병 진행을 막는 복합 항레트로바이러스요법(ART)이 이용된다. 현행 치료 지침에 따르면 초기 치료는 2개의 뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NRTIs)와 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI), 강화 단백질분해효소억제제(PI) 또는 통합효소 억제제(INSTI) 중 하나로 구성된다.
- 젠보야정은 3가지 기허가 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈)과 1가지 신물질(테노포비르 알라페나미드 푸마르산염)의 총 4가지 성분의 고정용량복합제(FDC)이다. 테노포비르(TFV)는 HIV-1 역전사를 억제하는 뉴클레오티드 유사제이며, 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF)은 테노포비르(TFV)의 전구물질(prodrug)이다. 기허가 전구물질인 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)보다 더 안정적이고 높은 활성 인산화 대사물 이인산 테노포비르(TFV-DP) 수준을 제공하며, 혈장 순환 수준이 비교적 낮아 TFV와 관련된 독성이 감소될 것으로 생각되었다. 또한 고정용량복합제(FDC) 형태로, 하루 한 번 투약으로 순응도 증가와 함께 임상 및 바이러스 결과의 개선 효과를 얻을 수 있다.
- 12세 이상 HIV-1 감염 환자를 대상으로 젠보야정의 치료적 확증 임상시험이 수행되었다. 2개의 치료적 확증 임상시험은 치료받은 적이 없는 환자에 대해(study 104, 111), 1개의 치료적 확증 임상시험은 적어도 6개월간 바이러스학적으로 억제되어 있는(즉 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인) 환자에 대해(study 109) 임상시험이 수행되었다.

### [독성시험자료]

- 3가지 기허가 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈)에 대한 독성학적, 약리학 적 특징은 이전에 검토되었으므로, 젠보야정의 신물질 TAF에 대해 초점을 맞추어 검토하였다. 반복경구투여독성시험(개 39주, 랫드 26주)에서, 신세뇨관 변성 및 신세뇨관 거대핵이 관찰되었고 골밀도 측정값 변화, 골 전환의 생화학적 표지 변화 등이 관찰되었다. 또한, 개 39

주 반복독성시험의 고용량 군에서 경증의 QT 연장과 관련된 가역적인 심박수 감소, 가역적인 PR 연장, 안구 후방 포도막염이 관찰되었다.

- 젠보야정의 성분 모두 유전독성 및 최기형성을 나타내지 않았고 수태능 및 초기배 발생에 영향을 미치지 않았다. 이에 대한 사항을 사용상의 주의사항 ‘7. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 항에 반영하였다. TAF는 TFV로 빠르게 변환되며 TDF에서 변환시 혈장에 노출되는 TFV의 농도와 비교해서 노출된 TFV의 농도가 낮으므로 단일제에 대한 발암성시험은 수행하지 않아도 되는 것으로 검토하였다. TDF에서 발암성은 관찰되지 않았다.

**[임상약리자료]**

- TAF는 사람 PBMC(말초 혈액 단핵구 세포)에서 카텡신 A(CatA)에 의해, 간세포에서 카르복실 에스테라아제 1에 의해 TFV로 빠르게 대사된다. TFV는 세포 내에서 인산화되어 활성 물질(active moiety)인 DP-TFV가 형성된다.
- TAF 8mg, 25mg, 40mg 및 TDF 300mg에 대해 10일 시점에서의 항바이러스 효과를 평가한 1상 시험(study 120-0104)에서, TAF 10mg와 코비시스타트 병용투여시 TAF 25mg 단독투여와 항바이러스 효과가 유사함을 확인하였다.
- 3상 임상시험(study 104, 111)에서 TAF 10mg 투여시 TFV의 혈장 농도가 TDF 300mg 투여시 TFV의 혈장 농도보다 90% 감소하였음을 확인하였다. TAF와 TFV의 혈중 반감기는 각각 0.51시간, 32.37시간이며, TFV는 주로 신배설이 이루어진다.
- 경증 및 중등증의 신장애 환자에 대한 임상시험(study 112)을 통해 유효성 및 안전성을 입증하였으나, 중증의 신장애 환자에 대한 자료는 없으므로 투여가 권장되지 않는다.

**[임상시험자료-유효성]**

- 젠보야정의 치료적 확증 임상시험에서 유효성 결과를 비교하면 다음과 같다. 48주 시점에서 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자의 비율이 1차 유효성 평가 변수이다.

젠보야정(ECF TAF)			
유효성 결과	ART-Naive adult		switch
	292-0104 (ECF TAF vs STB)	292-0111 (ECF TAF vs STB)	292-0109 (TDF->TAF or TDF 유지)
	93.1% (vs 92.4%)	91.6% (vs 88.5%)	95.6% (vs 92.9%)

- 젠보야정의 경증~중등증 신장애 환자에 대한 임상시험(study 112, naive 6명 및 suppressed 242명)에서, 24주 시점에서의 유효성 평가 결과 95%의 환자가 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 달성하였다.
- 젠보야정의 12세 이상 18세 미만의 청소년(23명) 환자에 대한 임상시험(study 106)에서, 24주 시점에서의 유효성 평가 결과 91%의 환자가 HIV-1 RNA < 50 copies/mL를 달성하였다.

**[임상시험자료-안전성]**

- 젠보야정의 치료적 확증 임상시험에서 안전성 결과를 비교하면 다음과 같다. 이상사례 프로 필이 대조군과 전반적으로 일치하였다.

안전성	ECF TAF 고정용량 복합제 vs Stribild		
	ART-Naive adult		switch
<b>이상반응 발현율</b>			
AE 발생률	91.0% vs 90.7%	88.6% vs 89.7%	79.7% vs 77.1%
설사	17.9% vs 18.8%	16.0% vs 19.1%	8.0% vs 7.5%
오심	14.3% vs 17.4%	16.2% vs 17.5%	-
상기도감염	11.5% vs 14.8%	11.4% vs 10.3%	12.1% vs 7.5%
두통	11.5% vs 11.8%	17.2% vs 13.1%	6.0% vs -
비인두염	-	10.0% vs 11.3%	6.7% vs 5.5%
사망	1명 vs 1명	1명 vs 2명	1명 vs 1명
SAE 발생률	8.5% vs 6.7%	7.7% vs 6.9%	4.4% vs 4.4%
약물 관련 SAE 발생률	0.7% vs 0.2%	0% vs 0.2%	0% vs 0.2%
약물 관련 AE 발생률	41.8% vs 45.4%	37.1% vs 38.6%	19.3% vs 12.8%
약물 관련 3/4등급 AE	2.1% vs 0.5%	0.7% vs 1.6%	0.3% vs 1.3%
중단 야기 AE	0.9% vs 1.4%	0.9% vs 1.6%	0 vs 0.2%
<b>골 안전성</b>			
고관절 BMD 기준선대비 감소율	19.0% vs 54.7%	14.5% vs 45.4%	1.95% 증가 vs 0.14% 감소
척추 BMD 기준선 대비 감소율	25.1% vs 45.4%	28.0% vs 46.2%	1.86% 증가 vs 0.11% 감소
<b>신장 안전성</b>			
시험 약물 중단 야기한 신기능관련 SAE	1명 (2등급 신장증후군) vs 1명 (2등급 급성신부전)	0명 vs 1명 (3등급 신부전)	없음
근위 신장 세뇨관 질환 (판코니 증후군 포함)	없음	없음	없음
혈청 크레아티닌 평균값 증가 (eGFRCG)	-6.8mL/min vs -10.4mL/min	-5.7mL/min vs -11.9mL/min	+1.8mL/min vs -3.7mL/min
eGFRCG 25% 감소환자수	12.4% vs 26.9%	12.4% vs 24.4%	없음
단백뇨	30.4% vs 37.4%	32.0% vs 36.2%	1.4% vs 1.3%

- 젠보야정의 TAF를 TDF와 비교하여 검토한 결과, 신장 및 뼈 독성을 개선할 것으로 예상되었다. 고관절 BMD 및 척추 BMD 모두 개선이 관찰되었으며, 판코니 증후군 또는 근위 세뇨관 병증이 보고된 사례는 없었다.

**[가교시험자료]**

- 동 규정 제7조 제6호 가목 및 별표 6 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법

에서, 제2호 나목(에이즈치료제)에 따라 가교시험자료 면제 가능

## [약어 및 정의]

3TC 라미부딘

ABC 아바카비르

AIDS 후천성면역결핍증후군

ART 항레트로바이러스요법

ARV 항레트로바이러스

ATR 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(복합제제, Atripla®)

ATP 아데노신 삼인산

ATV 아타자나비르

AUC 곡선하 면적

BCRP 유방암내성단백질(ABCG2)

BMD 골밀도

BMI 신체질량지수

CD4 균집 결정인자 4

cDNA 상보적 디옥시리보핵산

COBI, C 코비시스타트

CYP 시토크롬 P450

ddI 디다노신

DTG 돌루테그라비르

DRV 다루나비르

DXA 이중에너지 X선 흡수법

eGFR 추정사구체여과율

eGFRCG 코크로프트-골트 공식으로 계산된 추정사구체여과율

E/C/F/TAF 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드

ESRD 말기 신장 질환

EVG, E 엘비테그라비르

FDC 고정용량복합제

FTC, F 엠트리시타빈

FTC/TDF 엠트리시타빈/테노포비르 DF, TVD(Truvada®, Gilead)

hERG 인간 에테르-에이-고-고 관련 유전자

HIV-1 사람면역결핍바이러스 1형  
INSTI 통합효소 가닥 전달 억제제  
NNRTI 비뉴클레오티드 역전사효소 억제제  
NOAEL 최대무작용량  
NOEL 무작용량  
NRTI 뉴클레오시드 역전사효소 억제제  
N(t)RTI 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 역전사효소 억제제  
PBMC 말초 혈액 단핵세포  
P-gp 투과성 당단백질  
PI 단백질분해효소억제제  
QT ECG에서 Q파가 시작하는 부분과 T파가 끝나는 부분 사이의 간격  
RTV 리토나비르  
STB E/C/F/TDF(Stribild®, Gilead)  
STR 단일 정제 요법  
TAF 테노포비르 알라페나미드(GS-7340)  
TDF 테노포비르 DF  
TFV 테노포비르, PMPA  
TFV-DP 이인산테노포비르  
TVD Truvada  
ZDV 지도부딘, AZT(Retrovir®, GlaxoSmithKline)

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 젠보야정
- 분류번호 : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전 : 항 HIV-1 기전 중 Integrase Inhibitor(항 HIV-1 기전) + CYP3A inhibitor(boosting agent) + TAF/FTC(항 HIV-1 기전 중 NRTI)
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 테노포비르(TFV)는 HIV-1 역전사를 억제하는 뉴클레오티드 유사제이다. 젠보야정의 성분인 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF)은 TFV의 또 다른 전구물질(prodrug)로, 기허가성분(TDF)보다 더 안정적이고 더 높은 활성 인산화 대사물 이인산테노포비르(TFV-DP) 수준을 제공하며, 혈장 순환 수준이 약 90% 더 낮아 안전성 측면에서 개선된 임상 프로필의 가능성을 제시한다.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- TDF는 HIV-1 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 물질과의 병용에 선호되는 NtRTI이다. TDF는 HIV-1 감염 치료에 광범위하게 사용되고 있으며, 이 약물의 사용에 동반되는 주요 확인된 위험은 신독성이다. 이 위험은 일부 환자들의 크레아티닌 증가, 단백질 손실량 증가(특히 관) 및 간헐적인 근위신장세뇨관질환(PRT)(판코니 증후군 포함) 사례와 관련이 있다. 항레트로바이러스요법(ART) 시작 후 골밀도(BMD)의 감소가 관찰되었으며, 다른 NRTI를 사용할 때보다 TDF를 사용할 때 BMD가 크게 감소하는 것으로 확인되었다.
- TAF는 TFV의 경구 전구약물이다. TAF는 혈장에서 TDF 보다 더 안정적이고 더 높은 활성 인산화 대사물 이인산테노포비르(TFV-DP) 수준을 제공한다.
- 새롭게 HIV 진단을 받은 사람이 평생 동안 ART 요법을 사용할 수 있는 기간을 고려했을 때 젠보야정(E/C/F/TAF FDC 정제)은 내약성, 장기 안전성 및 지속적 유효성을 최적화하는 장기적 단일 치료를 제공한다. TDF 치료에 비해 단백뇨, 신장 모니터링 필요성, 뼈 무기질 침착에 미치는 영향을 크게 감소시킨다.
- E/C/F/TAF FDC에 사용되는 TAF 투여량(10 mg)(vs TDF 300 mg)이 상대적으로 낮아지면서 기타 여러 가지 제3의 ARV 제제와 복합제제로 사용할 수 있다. 이는 HIV 감염 바이러스 억제 환자들이 TDF 기반의 요법에서 유효성 감소 없이 신장 및 뼈 안전성 이익을 얻으면서 2가지 활성 제제와 함께 복합제제로 제조된 TFV 전구약물을 제공받는 치료로 전환할 수 있도록 한다.
- TAF와 관련하여 입증된 바는 다음과 같다.
  - Ⓢ ART 초치료 HIV 감염 시험대상자를 대상으로 한 연구에서는 E/C/F/TAF와 STB 모두에서 높은 바이러스 성공률이 확인되었으며 치료 발현성 바이러스 내성 비율은 낮은 편이

었다.

- ㉞ TDF/STB 대비 개선된 뼈 안전성 프로필이 확인되었다. 특히 ART 초치료 성인들의 고관절과 척추 BMD 변화량은 모두 더 적었으며 TDF 기반 요법에서 E/C/F/TAF 요법으로 전환한 시험대상자들의 BMD는 개선되었다.
- ㉟ TDF/STB 대비 개선된 신장 안전성 프로필이 확인되었다. 특히 ART 초치료 성인들의 혈청 크레아티닌, 단백뇨, 신세뇨관 단백질 변화량은 STB보다 더 낮았으며, TDF 기반 요법에서 E/C/F/TAF FDC 요법으로 전환한 시험대상자들의 혈청 크레아티닌 수치는 낮아졌고 신세뇨관 단백질 매개변수는 개선되었다. 유효성 및 안전성 프로필은 신장이 손상된 환자들에게 투여량을 조정하지 않는 사용방안을 뒷받침한다.
- ㊱ 노인 시험대상자(≥ 65세 80명)에서의 유효성 및 안전성 프로필은 젊은 시험대상자(12~65세)에서의 프로필과 유사했다.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HIV-1 감염은 전 세계 감염자 수가 약 3,500만 명에 달하는, 생명을 위협하며 주요 공중보건 관심사인 심각한 질병이다. 표준적인 HIV-1 감염 치료에는 바이러스 복제를 검출 가능한 한계 미만으로 억제하고, CD4 세포 수를 증가시키며, 질병 진행을 막는 복합 항레트로바이러스요법(ART)이 이용된다.
- ART 초치료 HIV 감염 환자의 현행 치료 지침에 따르면 초기 치료는 2개의 뉴클레오시(티)드 역전사효소 억제제(N[t]RTIs)와 비뉴클레오시드 역전사 효소 억제제(NNRTI), 강화 단백질분해효소억제제(PI) 또는 통합효소 억제제(INSTI) 중 하나로 구성된다. 바이러스 억제 HIV 감염 환자들은 안전성 또는 내약성 문제, 요법 단순화를 이유로 현재 요법을 바꿀 수 있다.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- TAF 및 TDF가 포함된 요법에서 골괴사증, 신독성 등 신장 및 뼈 안전성에 대한 우려가 있다.
- 항레트로바이러스 치료 중 혈중 지질 및 혈당 수치 증가, 면역 재구성 증후군, HIV 감염과 관련된 합병증, 항레트로바이러스제에 대한 내성 발생 등의 우려가 있다.

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

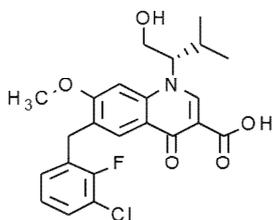
- 해당사항 없음.

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

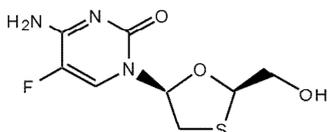
## 2.1. 원료의약품(Drug substance)

### 2.1.1. 일반정보

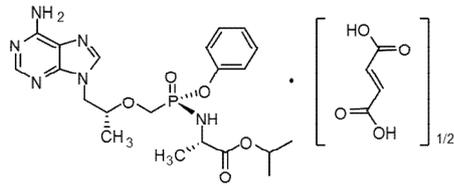
- 명칭 : 3-Quinolinecarboxylic acid,  
6-[(3-chloro-2-fluorophenyl)methyl]-1,4-dihydro-1-[(1S)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-7-methoxy-4-oxo-
- 일반명 : 엘비테그라비르(미분화), Elvitegravir
- 분자식 : C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFNO<sub>5</sub> (MW : 447.9)
- 구조식 :



- 명칭 : 5-Fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine
- 일반명 : 엠트리시타빈, Elvitegravir
- 분자식 : C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (MW : 247.24)
- 구조식 :



- 명칭 : Propan-2-yl N-[(S)-({(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl}oxy)methyl](phenoxy)phosphoryl]-l-alaninate, (2E)-but-2-enedioate (2:1)
- 일반명 : 테노포비르알라페나미드푸마르산염, Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF Fumarate)
- 분자식 : C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>7</sub>N<sub>6</sub>P (MW : 534.5)
- 구조식 :



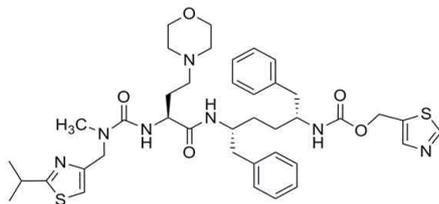
• 명칭 :

1,3-Thiazol-5-ylmethyl[(2R,5R)-5-[[[(2S)-2-[(methyl[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl]methyl} carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate

• 일반명 : 이산화규소흡착코비시타트, Cobicistat on Silicon Dioxide

• 분자식 : C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (MW : 247.24)

• 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

• 엘비테그라비르(미분화) : 별규

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

• 엠트리시타빈 : 별규

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
---

- 테노포비르알라페나미드푸마르산염 : 별규

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

- 이산화규소흡착코비시스타트 : 별규

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
--

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
<b>제제시험</b> <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

[엘비테그라비르]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	1차 : 이중 PE백 2차 : HDPE 드럼	적합
중간조건시험	30°C/75% RH		적합
가속시험	40°C/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

[엠트리시타빈]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	1차 : 이중 PE백 2차 : HDPE 드럼	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

[테노포비르알라페나미드푸마르산염]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5°C	1차 : 이중 PE백 2차 : HDPE 드럼	적합
가속시험	25°C/60% RH		적합
가속시험	40°C/75% RH 50°C/주변 RH 65°C/주변 RH -20°C		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

[이산화규소흡착코비스타트]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5°C	1차 : 이중 PE백 2차 : HDPE 드럼	적합
가속시험	25°C/60% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30°C/75% RH	HDPE 병포장	적합
가속시험	40°C/75% RH		적합
가혹시험	50°C/주변 RH 60°C/주변 RH -20°C		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: HDPE 병포장, 기밀용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 24개월
- 미국의약품집 기재사항: storage < 30°C (86°F)  
영국의약품집 기재사항: Shelf life 2 years. Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

### 3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료
  - 3배치 이상 48개월 (2배치 최대 60개월) 장기보존시험 동안 변화 변동이 없고 6개월 간 가속시험결과 유의적인 변화 없이 안정.
  - 가속시험 결과 4일 30°C/75%RH에서 3개월 간 안정성이 확인되었고 광안정성시험 결과 빛에 안정하므로 차광은 필요 없는 것으로 확인됨
- 완제
  - 24개월 간 장기보존시험 결과 기준에 적합하였으므로 신청한 사용기간(24개월)은 인정되는 것으로 사료됨.
  - 가속시험에서 테노포비르알라페나미드푸마르산염의 함량에 유의적인 변화를 보였음.
  - 광안정성시험 결과 차광 불필요, 단기간 온도 변화(-20°C 또는 50°C에서 4일간, 60°C에서 1일간)에서 정제의 품질에 영향을 주지 않았음.

## 4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

### 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 젠보야정은 트루바다, 스트리빌드 내에 허가된 EVG(150mg), COBI(150mg), FTC(200mg)가 동일용량 함유되어 있다. 3가지 기허가 성분은 각 성분에 대한 독성 프로파일의 특성이 규명되었고 현재 사람에서 병용 경험에 대한 정보가 있으며, 신물질에 대한 기본적인 모든 비임상시험이 수행되었다.

○ TAF (GS-7340-02)

시험종류		시험번호	종	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		R990133	랫드	경구	단회	0, 6.25, 25, 100, 400	Yes
		R990185	랫드	경구	단회	0, 100, 300, 1000	Yes
		D990181	비글견	경구	단회	0, 30, 90, 270	Yes
반복투여 독성시험		TX-120-2006	마우스	경구	2주	0, 100, 500, 1000	No
		R2000044	랫드	경구	6일	100, 400	No
		R000139	랫드	경구	7일	0, 6.25, 25, 100, 400	No
		TX-120-2003	토끼	경구	7일	0, 20, 50, 75	No
		TX-120-2007	마우스	경구	13주	0, 10, 30,100	Yes
		R990182	랫드	경구	4주	0, 1.5, 6.25, 25, 100, 400	Yes
		TOX-120-001	랫드	경구	26주	0, 5, 25, 100	Yes
		D990175	비글견	경구	4주	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10	Yes
		TOX-120-002	비글견	경구	39주	0, 2, 6, 18/12	Yes
		P2000114	붉은털 원숭이	경구	4주	0, 3, 30	Yes
유전독성 시험	복귀 돌연변이	V990212	Ames test TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA			100, 333, 1000, 3330, 5000 $\mu$ g/plate	Yes
	염색체 이상	V990213	L5178Y TK+/마우스 림프종			39.3, 78.5, 157, 313, 625, 1250, 2500, 5000 $\mu$ g/mL	Yes
	소핵	M2000113	마우스 골수 소핵			500, 1000, 2000 $\mu$ g/kg	Yes
생식· 발생 독성시험	Seg I	TX-120-2012	랫드	경구	(교배전~ GD6)	0, 20, 80, 160	Yes
	Seg II	TX-120-2001	랫드	경구	12일 (GD6-17)	5, 100, 200	Yes
		TX-120-2002	랫드	경구	12일 (GD6-17)	0, 25, 100, 250	Yes
		TX-120-2004	토끼	경구	13일 (GD7-20)	0, 5, 25, 50, 100	No
		TX-120-2005	토끼	경구	13일 (GD7-20)	0, 10, 30, 100	Yes
	Seg III	R990202	랫드	경구	(GD7-LD20 or GD24)	0, 50, 150, 450, 600	Yes
면역독성	LLNA	TX-120-2014	마우스	국소	3일	10, 25, 50% w/v 25 $\mu$ L 도포	

시험종류	시험번호	종	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
발암성시험	M990205	마우스	경구	104주	0, 100, 300, 600	Yes
	R990204	랫드	경구	104주	0, 10/300, 30, 100	Yes
의존성시험	-		-	-	-	-
국소독성시험 (국소내성시험)	TX-120-2013	소 각막	in vitro	불투명도 4-9시간, 투과성 90분	0.9% 식염수 내 20%(w/w)	Yes
	TX-120-2011	토끼	피부	4시간	0.5g/토끼	Yes

- 참고: TAF를 포함하여 기수행된 EVG, COBI, FTC에서 확인할 수 있는 독성시험자료는 다음과 같다.

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
<b>단회 투여 독성</b>		
EVG	경구	랫드, 개
EVG	IV	개
COBI	경구	마우스, 랫드
FTC	경구, IV	마우스, 랫드
TAF	경구	랫드, 개
<b>반복 투여 독성</b>		
EVG		
4주	경구	랫드, 개
13주	경구	마우스, 랫드
26주	경구	랫드
39주	경구	개
13주(rtv와 병용투여)	경구	랫드
COBI		
4주	경구	마우스, 개
13주	경구	마우스, 개
26주	경구	랫드
39주	경구	개
13주(ATV와 병용투여)	경구	랫드
EVG/COBI		

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
13주	경구	랫드
FTC		
4주	경구	마우스, 원숭이
13주	경구	랫드
26주	경구	마우스
1년	경구	원숭이
FTC/TDF		
4주	경구	개
TAF		
6-15일	경구	마우스, 랫드
4주	경구	랫드, 개, 원숭이
13주	경구	마우스
26주	경구	랫드
39주	경구	개
유전독성		
EVG		
Ames test	in vitro	박테리아
Chromosome Aberration	in vitro	중국햄스터폐세포
MonoNucleus	in vivo	랫드
COBI		
Ames test	in vitro	박테리아
Mouse Lymphoma TK	in vitro	마우스 림프종 세포
MonoNucleus	in vivo	랫드
FTC		
Ames test	in vitro	박테리아
Mouse Lymphoma TK	in vitro	마우스 림프종 세포
MonoNucleus	in vivo	랫드
TAF		
Ames test	in vitro	박테리아
Mouse Lymphoma TK	in vitro	마우스 림프종 세포
MonoNucleus	in vivo	랫드
FTC/TDF		
Ames test	in vitro	박테리아
Mouse Lymphoma TK	in vitro	마우스 림프종 세포

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
<b>생식독성</b>		
EVG		
수태능 및 초기배 발생시험	경구	랫드
배태자 발생시험	경구	랫드, 토끼
배태자 발생시험(rtv와 병용)	경구	랫드
출생 전후발생 및 모체기능시험	경구	랫드
COBI		
수태능 및 초기배 발생시험	경구	랫드
배태자 발생시험	경구	랫드, 토끼
출생 전후발생 및 모체기능시험	경구	랫드
FTC		
수태능 및 초기배 발생시험	경구	마우스, 랫드
배태자 발생시험	경구	마우스, 토끼
출생 전후발생 및 모체기능시험	경구	마우스
TAF		
수태능 및 초기배 발생시험	경구	랫드
배태자 발생시험	경구	랫드, 토끼
TDF		
출생 전후발생 및 모체기능시험	경구	랫드
<b>발암성(2년)</b>		
EVG	경구	마우스, 랫드
COBI	경구	마우스, 랫드
FTC	경구	마우스, 랫드
TDF	경구	마우스, 랫드
<b>기타</b>		
EVG		
눈자극	국소	소
광독성	경구	마우스
피부자극	국소	토끼
COBI		
눈자극	국소	소
피부자극	국소	토끼
TAF		
눈자극	국소	소(in vitro)

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
피부자극	국소	토끼
항원성-국소 림프절 검사	국소	마우스

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

#### • 랫트를 대상으로 한 단회 경구 투여 독성

수컷 및 암컷 스프래그-다우리 랫트(5/성별/군)에 0(부형약), 100, 300, 또는 1000 mg/kg(80, 240, 800 mg/kg 유리 염기 당량/kg)의 용량인 단일 경구 투여량(15 mL/kg)으로 GS-7340-02를 투여한 후 14일의 관찰 기간이 이어졌다. 랫트를 대상으로 단회 경구 투여한 GS-7340-02에 대한 NOAEL은 >1000 mg/kg으로 밝혀졌다.

#### • 개를 대상으로 한 단회 경구 투여 독성

수컷 및 암컷 비글 개(1/성별/군)에게 0(부형약), 30, 90, 또는 270 mg/kg(24, 72, 216 mg f.b.e./kg)의 용량인 단회 경구 투여량(15 mL/kg)으로 GS-7340-02를 투여한 후 14일의 관찰기간이 이어졌다. 치료 시작 전 한 번, 그리고 제2일 및 14일에 모든 동물을 대상으로 혈액학, 임상 생화학 및 소변검사를 수행하였다. 270 mg/kg에서 관찰된 경증 임상 징후(침분비, 구토, 활성 감소, 떨림, 협동 장애)는 투여 후 2일 경과 시 해결되었다. 270 mg/kg을 투여한 동물에게서 일시적인 혈액요소질소 증가가 있었다(연구 제2일에는 존재했으나 연구 제14일에는 없었음). 투여 후 14일 경과 시 임상 화학, 혈액학 또는 소변 매개변수 상에 기타 유의미한 변화는 없었다. 치료받은 모든 군의 흉선 무게가 대조군에 비해 감소하였으며, 90 및 270 mg/kg을 투여한 수컷에게서 흉선 위축이 있었다. 호염기구증가 및/또는 거대핵이 특징인 신노관 변화가 270 mg/kg으로 투여받은 수컷과 270 mg/kg 및 90 mg/kg으로 투여받은 암컷에 존재했다. 개를 대상으로 단회 경구 투여한 TAF에 대한 NOAEL은 30 mg/kg였다.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

#### • 마우스에 대한 2주 경구 독성 연구

CrI:CD1(ICR) 마우스(10/성별/군)에게 100, 500, 또는 1000 mg/kg/day(80, 400, 800 mg f.b.e./kg/day)의 GS-7340-02를 최대 14일까지 매일 경구 투여(10 mL/kg)했을 때 500 또는 1000 mg/kg/day를 투여받은 각각 20마리 및 20마리 마우스가 조기 사망했다. 확인된 위관 영양 오류 숫자, 제제의 점성, 육안 부검 시에 관찰된 비정상적인 폐 소견, 비치명적인 위관 영양 부상 및 2차 감염과 일치하는 조직 병리학적 변화 등에 근거하여 500 또는 1000 mg/kg/day를 투여받은 동물의 조기 사망 원인 중 일부는 50 및 100 mg/mL의 투여량 제제 농도의 특성 때문이라고

판단했다. 경중-중등도 임상 병리학 변화가 500 또는 1000 mg/kg/day를 투여받은 동물에게서 발생하였고 이러한 변화로는 약간 낮아진 절대 망상적혈구 수, 경미하게 또는 중등도 정도로 높아진 총 단백질 및 알부민 등이 있었다. 직장 상피의 유해하지 않은 현미경적 변화(상피의 미미 - 경미한 공포형성/세포자멸사)가  $\geq 100$  mg/kg/day를 투여받은 수컷 및 500 또는 1000 mg/kg/day를 투여받은 암컷에게서 관찰되었는데, 이는 상피가 손상되지 않은 상태로 유지되고 있었고 이로 인한 염증이나 괴사가 없었기 때문에 유해한 것으로 간주되지 않았다. 14일 동안 경구 영양에 의해 수컷 및 암컷 마우스에게 투여된 TAF에 대한 최대무독성량은 100 mg/kg/day이었다.

#### • 13주 경구 마우스 독성 연구

CrI:CD1(ICR) 마우스(15/성별/군)에게 최대 13주 동안 10, 30 또는 100 mg/kg/day(8, 24, 80 mg f.b.e./kg/day)의 GS-7340-02(10 mL/kg)를 매일 경구 투여했다. TAF를 투여한 결과 100 mg/kg/day 투여량의 수컷 및 모든 투여량 수준의 암컷에게서 체중 증가에 유해하지 않은 경미한 영향을 미쳤다. 30 또는 100 mg/kg/day를 투여 받은 마우스의 경우 투여 시작 시에 일시적으로 음식 섭취가 감소했다. 임상병리학, 장기 중량 매개변수 또는 육안적 관찰사항에 대한 시험 항목 관련 임상 징후 또는 영향은 없었다.

데이터를 통하여  $\geq 10$  mg/kg/day을 투여 받은 암수 마우스의 코선반에 존재하는 시험 항목 관련 현미경적 결과(호흡 점막 및 후각 점막의 호중구 내 미미-경미한 침윤물, 경중-중등도 후각 상피 퇴화[고투여량에서만 발생])의 발생률 및 중증도를 알 수 있었다. 코선반(루멘 단위의 삼출물)의 추가적인 유해 결과는  $\geq 30$  mg/kg/day를 투여 받은 암수 마우스에 존재했다. 대조 동물에서는 더 낮은 발생률로 미미한 침윤 및 미미한 후각 퇴화가 관찰되었다. 100 mg/kg/day를 투여 받은 암수 마우스의 직장에서도 시험 항목 관련 현미경적 결과(세포자멸사의 미미한 증가)가 존재했다. 코선반에 대한 현미경적 결과의 발생률 및 중증도 증가를 기반으로 마우스에게 13주 동안 투여된 TAF에 대한 NOAEL은 본 연구에서는 결정할 수 없었다. TAF에 대한 농도 데이터가 제한되어 있었기 때문에 AUC 값을 계산할 수 없었다. 제13주에, 10 mg/kg/day 투여 시에는 TFV AUCtau(암수 혼성)가  $0.213 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이었다.

#### • 랫트에 대한 4주 경구 독성 연구

28일 동안 CD(CrI: CD@SD)BR) 랫트(10/성별/군)에게 1.5, 6.25, 25, 100, 400 mg/kg/day(1.2, 5, 20, 80, 320 mg f.b.e/kg/day) 용량의 GS-7340-02(15 mL/kg)을 매일 경구 투여하였더니 체중 증가 감소, 음식 섭취 감소, 백혈구(WBC) 및 RBC 매개변수 감소, 칼슘뇨증, 골밀도(BMD) 감소, 1,25 디하이드록시비타민 D3 감소, 신장 거대핵, 흉선 위축, 대퇴골의 해면골 위축 등(400 mg/kg/day 용량에서 발생)을 포함하여 치료 관련 영향이 나타났다. 대부분의 영향은

400-mg/kg/day 군에게 제한되어 있었다. 그러나 선택된 변화는 25 mg/kg/day 정도로 낮은 용량에서도 관찰되었으며 1,25 디하이드록시비타민 D3 감소의 유의미하지 않은 감소가 6.25 mg/kg/day에서 관찰되었다. WBC 변화에 근거하여 TAF NOAEL은 6.25 mg/kg/day이라고 간주되었다(후속 랫트 대상 26주 독성 연구에서 100 mg/kg/day까지의 투여량에서는 WBC 수 변화가 관찰되지 않았다).

#### • 랫트에 대한 26주 경구 독성 연구

26주 동안 Crl: CD® (SD) BR 랫트(15/성별/군)에게 5, 25, 100 mg/kg/day (4, 20, 80 mg f.b.e./kg/day) 용량의 GS-7340-02(10 mL/kg)를 경구 투여했더니 미미한 신장 피질 세뇨관 거대핵(100 mg/kg/day) 및 미미-경미한 경골 해면골 위축(압컷, 100 mg/kg/day), 골밀도 측정 값 변화(100 mg/kg/day) 및 골 전환의 생화학적 표지 변화(25 및 100 mg/kg/day) 등과 같은 치료 관련 영향이 발생했다. 이러한 영향은 5 mg/kg/day에서는 관찰되지 않았다. GS-7340-02를 25- 및 100-mg/kg/day 용량 수준에서 투여했을 때 수컷의 경우는 골 전환의 생화학적 표지가 투여량에 따라 증가하고 수컷 및 암컷의 경우는 혈청 1,25-디하이드록시- 및 25-디하이드록시비타민 D3이 투여량과 관계 없이 감소하는 것으로 나타났다.

26주 치료 기간 동안에는 어떤 투여량 군에서도 치료 관련 사망이나 치료 관련 임상 징후는 없었다. 체중, 음식 섭취, 안과학, 혈액학 또는 정기적 생물화학, 또는 소변검사 매개변수에 미치는 유의미한 영향은 없었다. 장기 중량이나 육안적 결과에 미치는 치료 관련 영향은 없었다. 25 mg/kg/day에서 보이는 영향(골 전환의 생화학적 표지 증가 및 관련 호르몬 변화)은 미미하였기 때문에 최대무독성량은 25 mg/kg/day이라고 결론을 내렸다.

혈장 샘플에 대한 독성역학 분석을 통하여 TAF는 경구 투여 후에 신속하게 흡수되었으며 또한 신속하게 TFV로 변환되었다는 것이 입증되었다. 수컷과 암컷 랫트 간에는 혈장 약동학에 있어서 일관된 차이가 발견되지 않았다. 테노포비르는 혈장에서 소실되었으며 반감기의 범위는 7 - 13시간이었다. 각각의 연구 기간에서 암수 혼성 군에 대한 평균 TFV Cmax 및 AUC 값은 5 mg/kg/day - 100 mg/kg/day의 투여량 범위에서 투여량에 비례하여 증가했다.

#### • 토끼에 대한 1주 경구 독성 연구

본 비 GLP 연구에서는 연속 7일 동안 암컷 뉴질랜드 흰토끼에게 매일 경구 영양을 통해 투여한 경우의 TAF(GS-7340-02)에 대한 독성을 평가하고 독성역학을 측정했다. 본 연구는 후속 발생 독성 연구에게 투여량 선택에 대한 정보를 제공했다.

토끼(군당 3마리)에게 7일 동안 부형약 대조군(초순수로 조제한 0.1% [v/v] Tween 20, 0.1% [w/v] HPMC K100LV) 또는 10 mL/kg/day의 투여 용적을 이용하여 20, 50 또는 75 mg/kg/day 투여량의 GS-7340-02를 투여했다. 독성 평가는 사망률, 임상 징후, 체중 변화, 음식 섭취, 임상

병리학 매개변수에 근거하여 수행했다. 제1일 및 제7일에는 독성역학적 혈액 샘플을 채취했다. 모든 동물은 도살이 예정된 시점까지 생존했다. 임상 상태 또는 음식 섭취에 미치는 시험 항목 관련 영향은 없었다. 50 및 75 mg/kg/day(대조군에 비해 각각 74% 및 57%)에서는 평균 누적 체중 증가에 경미한 감소가 있었지만 체중이 감소되지는 않았다. 임상 병리학적 매개변수 또는 육안적 결과에 있어서 시험 항목 관련 변화는 없었다. 결론적으로 7일 동안 암컷 토끼에게 20, 50, 75 mg/kg/day 투여량의 GS-7340-02를 경구 투여하면 일반적으로 내약성이 우수했다. 음식 섭취, 임상 병리학 매개변수 또는 육안적 결과에 미치는 시험 항목 관련 영향은 없었다. 대조군에 비해 50 및 75 mg/kg/day에서는 평균 누적 체중 증가에 경미한 감소가 있었지만 체중에는 영향을 미치지 않았다. NOAEL은 75 mg/kg/day이었고 이는 투여된 가장 높은 투여량이었다. GS-7340 투여량을 20에서 75 mg/kg/day로 증가시키에 따라 일반적으로 TAF 및 TFV에 대한 노출도 증가했다. 75 mg/kg/day에서, TAF 및 TFV에 대한 평균 AUC<sub>0-t</sub> 값은 각각 1.2 및 10.1  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 이었다.

#### • 개에 대한 4주 경구 독성 연구

28일 동안 암수 비글 개에게(4/성별/군) 0.1, 0.3, 1, 3, 또는 10 mg/kg/day(0.08, 0.24, 0.8, 2.4, 8 mg f.b.e./kg/day) 용량의 GS-7340-02 (10 mL/kg)를 매일 경구 투여하였더니 고투여량 암컷 (10 mg/kg/day)에서만 AST가 미미하게 상승하였는데 독성학적으로 유의미한지는 의문의 여지가 있었으며 10 mg/kg/day에서는 모든 암수에게서 그리고 3 mg/kg/day에서는 암컷 1마리에게서 신세뇨관 거대핵 및/또는 호염기구증가가 발생했다. 그 밖의 유해한 영향은 없었다.

골 특이성 알칼리성 인산분해효소, N 텔로펩타이드, 부갑상선 호르몬, 1,25 디하이드록시비타민 D 및 25 하이드록시비타민 D에 대한 평균 값은 각각의 사례에 있어서 일반적으로 모든 군에서 유사했다. 말단골 정량적 컴퓨터 단층촬영(pQCT)에서 도출된 골 골다공증 매개변수(예: 총 슬라이스 및 섬유주 및 피질/피질하 구역의 골 미네랄 함량 및 골밀도)에 미치는 TAF 영향은 없었다. TAF 최대무독성량은 1 mg/kg/day이었다. 더 낮은 투여량에서는 대부분의 값이 분석의 정량 하한보다 낮았기 때문에 TAF에 대한 C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값만을 측정했다. TAF는 제1일에 신속하게 흡수되었으며, 피크 중간값은 각각의 1.0, 3.0, 10 mg/kg/day 용량에서 0.25 - 0.5시간 이내에 도달된 18.5, 38.7, 0.582  $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 피크 TFV 농도는 1시간 이내에 발생했다. 10-mg/kg/day 투여량 군의 경우 제28일 28 TFV C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>tau</sub>는 각각 0.44  $\mu\text{g/mL}$  및 5.26  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이었다(암수 혼성). 10-mg/kg/day 투여량 군의 제1일과 제28일 간의 비교를 통해 반복 투여 시 축적가능성이 있다는 것을 알 수 있었다. PBMC의 테노포비르는 10 mg/kg/day TAF를 투여한지 28일 후에 측정할 수 있었다(18.6  $\mu\text{g/mL}$ ).

#### • 개에 대한 39주 경구 독성 연구

13주(2/성별/군) 또는 39주(4/성별/군) 동안 2, 6, 또는 18/12 mg/kg/day(1.6, 4.8, 14.4/9.6 mg f.b.e./kg/day)의 투여량으로 암수 비글 개에게 매일 경구 투여(10 mL/kg)하였고 3개월 회복 단계(18/12 mg/kg/day에서 2/성별)를 가졌다. 39주 동안 GS-7340-02을 매일 경구 투여하였더니 18/12 mg/kg/day을 투여받은 모든 수컷 치료군과 암컷 치료군에서 39주가 되었을 때 체중 증가가 약물과 관련하여 감소되었다. 고투여량 군에서 제45일과 제51일 투여량 수준을 18 → 12 mg/kg/day로 감소시켰는데 수컷의 경우는 중증의 임상 징후가 나타났기 때문이었고 암컷의 경우는 체중이 감소했기 때문이었다.

고투여량 수컷에서 예상치 못한 사망 2건이 발생했다. 이들 중 1건은 위관 영양 사고 때문이었고 치료와 무관하다고 간주되었다. 다른 고투여량 수컷은 임상 상태 악화 때문에 제45일에 안락사시켰으며 치료와 관련이 있다고 간주되었다. 부검 전에 이 동물은 체중 감소, 음식 섭취 감소, AST와 글로불린 및 트리글리세리드 및 콜레스테롤 및 총 빌리루빈 등의 증가, 단핵구 및 혈소판 감소 등을 보였다. 육안으로 보았을 때, 하악 림프절이 양쪽 방향으로 비대해졌는데 이는 조직학적으로 검사했을 때 경미한 염증 및 형질세포증가증이 있었던 부위였다. 조직학적으로 검사했을 때 유의미한 결과로는 안구 후방 포도막의 경증 단핵 침윤, 신장 피질 세뇨관 변성, GALT 위축, 장간막 림프절 위축, 대식세포 침윤이 수반되는 흉선 위축, 위바닥샘의 점막 위축, 위날문샘의 점막 과다형성, 맹장 및 결장의 점막 변성 및/또는 재생 등이 있었다.

혈액학, 혈청 화학 및 소변검사 매개변수는 18/12 mg/kg/day를 투여받은 개에게서 평균 AST(대조군에 비해 약 2.6배) 및 총 빌리루빈(대조군에 비해 약 1.6배)이 증가했다는 점을 제외하고 정상적인 과거 범위 내에서 유지되었다. 2 mg/kg/day에서는 ECG 변화가 발생하지 않았다. 제 39주에는 6 mg/kg/day(약 +13%) 및 18/12 mg/kg/day (약 +24%) 군에서 투여량과 관련된 PR 간격 연장이 관찰되었다. GS-7340는 고투여량 군에서만 심장박동수를 원상회복이 가능할 정도로 감소시킨 것으로 나타났으며 이는 경증의 QT 간격 연장과 관련이 있었다. 이들 변화는 혈청 T3 감소와 관련이 있었다. 13주 회복 기간 후 혈청 T3 값은 대조군 동물과 비슷한 수준으로 회복되었다.

39주 동안 어린 비글 개에게 1일 1회 18/12 mg/kg/day 투여량의 GS-7340-02를 투여하여 치료하였더니 골 농도 측정 매개변수(이중 에너지 방사선 흡수법[DXA] 분석에 의해 측정)가 변했는데 이는 골 성장에 미치는 1차적 영향이 반영된 것으로 간주되었다. 이들 변화는 체중에 미치는 영향에 부수되는 것으로 간주되었습니다. 13주 중간 단계 및 39주 치료 단계 후에 간, 폐, 및 비장에서 화합물 관련 조직병리학 변화가 관찰되었다. 가장 긴 치료 기간 후에 추가로 확인된 표적 기관으로는 간, 부신이 있었다. 13주 치료 후에 신장 피질 세뇨관 변성/재생 및 거대핵 결과는 6 또는 18/12 mg/kg/day를 투여한 동물들로 제한되었다. 39주 치료 후의 결과도 유사했다. 이러한 변화는 영향받은 중간 투여량(6 mg/kg/day) 수컷 및 암컷에게서 미미-경미한 정도(1등급 - 2등급)로 나타났다. 고투여량 수컷(18/12 mg/kg/day)의 중증도는 경증-중등도(2등

급 - 3등급) 범위이었다. 색소로 가득 찬 대식세포 침윤은 양쪽 치료 기간 후에 18/12 mg/kg/day를 투여 받은 동물들의 비장 백색속질에서 매우 자주 발견되었다.

39주 치료 후에 18/12 mg/kg/day를 투여받은 개에게서 중심소엽 간세포 세포질내 호산성 봉입체가 확인되었으며, 반면에 6 또는 18/12 mg/kg/day를 투여 받은 동물에게서는 간 대식세포 및/또는 시누소이드세포(쿠퍼 세포) 내 색소 침착이 확인되었다. 또한 18/12 mg/kg/day를 투여 받은 몇몇 개에게서 부신의 시누소이드세포(조직 대식세포)에서 비슷한 세포 침착이 보였다. 13주 회복 기간 후 신장, 폐 및 간에서는 여전히 치료 관련 조직학적 변화가 관찰되었지만 발생률과 중증도는 감소했다. 이러한 소견을 토대로 이 연구에서 39주 치료 후 GS-7340-02의 NOAEL은 2 mg/kg/day로 밝혀졌다. 치료 관련 결과는 13주 회복 기간 후에 완전히 또는 부분적으로 원상태로 회복되었다.

#### • 붉은털원숭이에 대한 4주 경구 독성 연구

28일 동안 암수 붉은털원숭이(3/성별/군, 10mL/kg/day)에게 3 또는 30 mg/kg/day (2.4, 24 mg f.b.e./kg/day) 용량의 GS-7340-02 또는 15 mg/kg/day 용량의 TFV를 매일 경구 투여했을 때 이상 임상 징후가 없었으며 또한 체중, 혈청 화학, 혈장 화학, 혈액학(유동 세포 분석법에 의해 측정된 림프구 서브세트 포함), 표준 소변검사 매개변수, 장기 중량, 골 관련 또는 조직학적 매개변수에는 치료와 관련된 명백한 영향은 없었다. 30-mg/kg/day TAF 군에서 1건의 사망이 있었는데 치료와 무관했다. 미토콘드리아 무결성 지표에 대하여 분석된 신장, 간, 골격근 샘플에는 영향이 전혀 없는 것으로 나타났다.

#### • EVG, COBI 및 FTC 병용 투여

EVG, COBI 및 FTC 병용 투여시 FTC는 개별 제제의 알려진 독성을 악화할 가능성이 거의 없다. EVG의 경우 맹장 중량 및/또는 그 내용물 증가는 약한 항박테리아 활성으로 인한 가능성이 있으며 상부 소장내 유사 지질 공포는 높은 국소적 농도와 관련되어 있으며 임상 관련이 없는 것으로 간주된다. FTC를 사용한 장기간의 동물 연구에서 관찰된 독성은 여러 차례에 걸친 대규모 임상 노출에서 발생한 마우스의 원상 회복이 가능한 경미한 빈혈 및 원숭이의 경미한 적혈구 수 감소/MCH 증가뿐이었다(마우스의 경우 137배, 원숭이의 경우 20배). 따라서 이러한 혈액학적 사실은 임상 관련이 없는 것으로 간주된다. COBI는 PR 간격을 연장시킬 가능성이 있다. QT 연구를 통해 관찰된 PR 간격에 있어서 보통 정도의 투여량 관련 증가는 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. TAF는 39주 동안 개에게 18/12 mg/kg/day용량을 투여한 연구에서 PR 간격 연장 가능성(약 13-24%)이 일부 나타났으나 경미한 변화는 체중 증가량 감소, 골 및 신독성과 관련이 있었으며 유의미한 T3감소도 포함되었다. 최대 100 mg/kg 투여량의 TAF를 평가한 안전성 약리학 연구 또는 정밀 QT 연구에서는 PR 연장이나 기타 ECG 결과에

있어서의 변화가 발생하지 않았다.

TAF의 독성에 대한 광범위한 비임상 연구들을 통하여 FTC와는 달리 골수는 이 제제의 표적이 아니라는 것과 TAF에 대한 표적 장기(골 및 신장)는 뚜렷하게 차이가 난다는 것이 밝혀졌다. COBI, EVG, FTC는 골 독성을 일으킬 가능성이 없어 보였으며 따라서 골에 미치는 TAF의 영향을 악화시키지 않을 것으로 예상되었다. EVG, COBI 또는 FTC를 투여했을 때 신장의 병리학적 변화는 관찰되지 않았다.

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- **살모넬라-대장균/포유류 마이크로솜 복귀 돌연변이 분석에 있어서의 돌연변이 유발 시험(복귀돌연변이시험, in vitro)**

GS-7340-02의 돌연변이 유발 가능성을 시험관내 살모넬라-대장균/포유류 미세소체 복귀 돌연변이 분석에서 평가했으며 5000  $\mu\text{g/mL}$  (4000  $\mu\text{g f.b.e./mL}$ )까지의 GS-7340-02는 어떤 테스터 균주에서도 플레이트 1개당 복귀돌연변이체의 평균 숫자를 증가시키지 않았다.

- **확증 분석을 포함한 L5178Y TK+/- 마우스 림프종 전향 돌연변이 분석에서의 돌연변이 유발성 시험(염색체이상시험, in vitro)**

4시간이나 24시간의 노출 시간 후에 최대 5000  $\mu\text{g/mL}$ (4000  $\mu\text{g f.b.e./mL}$ )까지의 마우스 림프종 L5178Y 세포 내 tk 유전자자리에서 GS-7340-02가 전진 돌연변이를 유도할 수 있는 능력이 있는지 평가했다. AroclorTM- 유도 랫트 간에서 조제한 미세소체 효소가 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 모든 시험을 수행했다. GS-7340-02는 사용된 비활성 및 활성 조건에서 L5178Y 마우스 림프종 세포의 tk유전자 자리에서는 전진 돌연변이에 대하여 음성이었다.

- **마우스 소핵 분석(소핵시험, in vivo)**

골수에서의 생체내 염색체 손상 작용 및/또는 유사분열장치 붕괴를 평가하기 위해 Crl:CD-1@CR) BR 마우스에게 GS-7340-02를 투여했다. 500 및 1000 mg/kg(400 및 800 mg f.b.e./kg)를 투여한 5마리 수컷과 양성 대조 항목을 투여한 5마리 마우스를 투여한지 약 24시간에 안락사시키고 골수를 채집하여 소핵 여부에 대하여 평가했다. 2000 mg/kg를 투여한 5마리 수컷과 부형약 대조 항목을 투여한 5마리 마우스를 투여한지 약 24시간 및 48시간에 안락사시키고 골수를 채집하여 소핵 여부에 대하여 평가했다. GS-7340-02는 임상적 독성 징후를 유발하지 않았다.

24시간 및 48시간 채집 시점에 2000 mg/kg 투여군에서 골수에 대한 세포독성(다염성적혈구:정상색소 적혈구 [PCE:NCE] 비율의 통계적으로 유의미한 감소)이 나타났다. 소핵이 있는 PCE의 통계적으로 유의미한 증가는 발생하지 않았다. 본 연구에서 TAF는 유전독성에 대하여 음성이

었다. 양성 대조 동물에서는 통계적으로 유의미한 증가가 나타났다.

COBI, FTC 및 TAF는 유전독성 연구에서 음성으로 나타났다. EVG는 시험관내 염색체 이상 연구에서 영향이 불분명한 것으로 나타났으며 복귀 돌연변이 연구 및 2건의 생체내 소핵 연구에서는 음성을 나타냈으며 생체내에서는 유전 독성 가능성이 있을 것으로 예상되지 않는다. 따라서 4개 성분을 병용해도 개별 제제의 유전독성 프로파일과 비교했을 때 유전독성 프로필이 변하지 않을 것으로 예상된다.

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

##### 4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

###### • 스프레그-다우리 랫트에게 TAF 경구 투여 후의 수태능 및 초기배 발생시험(Seg I)

이 연구의 목적은 짝짓기 이전과 종료 시점(수컷) 또는 조기 임신(암컷)까지 수컷 및 암컷 랫트에게 경구 영양을 통해 매일 투여하는 경우 GS-7340-03가 짝짓기 및 생식 능력에 영향을 평가하는 것이었다. 이러한 평가에는 생식샘 기능, 짝짓기 행동, 착상, 암컷 발정 주기 및 암수 랫트의 일반적인 생식능력에 미치는 잠재적인 영향 평가도 포함되었다. 암수 CrI:CD(SD) 랫트를 4개 군(22마리/성별/군)에 배정했다. 각 군은 부형약 대조군 항목 또는 20, 80, 또는 160 mg f.b.e./kg/day (22, 90, 180 mg GS-7340-03/kg/day) 투여량의 GS-7340-03가 함유되어 있는 준비물을 10 mL/kg 투여 용적으로 투여받았다. 수컷은 투여한 지 최소 10주 후에 부검하여 생식기관의 무게를 측정하고 다음, 정자 운동성 및 총 농도를 평가했다. 암수 생식 기능은 짝짓기 및 임신 확정 결과를 기반으로 평가했다.

TAF 관련 사망은 없었다. 임상 상태의 유해한 변화는 TAF가 원인이 아니었다. 수컷의 경우 연구 내내 80 및 160 mg/kg/day에서 투여량에 따라 평균 체중 감소가 관찰되었다. 160 mg/kg/day에서는 평균 체중이 짝짓기 전 28일, 짝짓기 당시 3일, 7일, 10일 그리고 짝짓기 후 (PP) 0일부터 연구 종료 시까지 대조군에 비해 유의미하게 낮았는데 연구 종료 시 160-mg/kg 군 평균 체중은 대조군보다 12% 낮았다. 160 mg/kg/day에서는 PM 제17일의 암컷 평균 체중은 대조군보다 약간이지만 유의미하게 낮았다(6%). 임신 상태에서 평균 체중 증가는 GD 0일-7일 동안 160 mg/kg/day에서 유의미하게 감소(19%)되었다. 평균 음식 섭취는 짝짓기 이전 단계 대부분 동안 수컷 160 mg/kg/day 군에서 유의미하게 감소되었다. 암컷 평균 음식 섭취는 80 및 160 mg/kg/day의 경우 짝짓기 이전 동안 약간 감소했으며 160 mg/kg/day의 경우는 임신동안 유의미하게 감소되었다.

짝짓기 전의 발정 주기에는 주목할 만한 성별 차이는 없었다. 수컷 또는 암컷 생식 매개변수에 있어서 시험 항목과 관련된 차이는 없었다. 짝짓기/생산력/생식능력 지수는 대조군, 20, 80, 160 mg/kg/day 군 수컷에서는 각각 100/95/95, 95/100/95, 91/95/86, 95/95/91이었고 대조군, 20,

80, 160 mg/kg/day 군 암컷에서는 각각 100/95/95, 100/100/100, 100/95/95, 100/95/95이었다. 자궁 및 태자 매개변수에 미친 시험 항목 관련 영향은 없었으며 암컷 생식 장기 중량에는 유의미한 차이가 없었다.

수컷에게 있어서 160 mg/kg/day에서는 절대 고환 무게에서 약간의 증가(좌측 고환에서만 조정 평균에 있어서 유의미한 증가(9%))가 있었다. 이는 시험 항목과 관련이 있는 것으로 간주되었지만 다른 생식 장기 중량 또는 기능적 생식 영향은 없었기 때문에 유해하지는 않았다. 평균 부고환 정자 운동성 또는 정자 농도에 미치는 시험 항목 관련 영향은 관찰되지 않았다. 대조군, 20, 80, 160 mg/kg/day 군에서의 평균 정자 운동성은 각각 91.8%, 95.2%, 95.5%, 94.0%이었다. 대조군, 20, 80, 160 mg/kg/day 군에서의 평균 정자 농도는 미골부 부고환 무게의 각각 942.2, 833.2, 966.1, 928.5 millions/gram이었다.

결론적으로 암수 독성에 대한 TAF 최대무독성량은 80 mg/kg/day이었습니다. 생식 및 조기 배자 독성에 대한 TAF 최대무독성량은 160 mg/kg/day(투여된 최고 투여량)이었다.

#### 4.2.4.2. 배·태자발생시험

##### • 랫트의 배태자 발생 관찰을 위한 경구 투여량 결정 연구

본 연구의 목적은 암컷 랫트에 대한 후속 배태자 발생 연구에 사용할 수 있도록 경구 투여량 선택에 관한 정보를 제공하고 임신 및 배태자 발생에 미치는 GS-7340-02의 영향을 예비 평가하기 위한 것이었다. 또한 임신한 랫트에 대한 GS-7340-02의 독성역학 특성을 측정했다.

제때에 짝짓기한 62마리 암컷 Crl:CD(SD) 랫트를 4개의 연구군(11마리, 17마리, 17마리, 17마리)에게 배정하고 매일 부형 대조군 또는 부형약(4, 80, 160 mg f.b.e./kg/day)에 함유된 5, 100, 또는 200 mg/kg GS-7340-02를 투여했다. 투여 용적은 5 mL/kg이었다. 랫트에게 임신 6일에서 17일까지 투여했다. 모든 랫트는 예정된 부검 시까지 생존하였으며 TAF 관련 독성 임상 징후는 없었다.

200 mg/kg/day에서 체중 증가는 대조군에 비해 GD 8 및 10일에 유의미하게 낮아졌으며 GD10일 - 12일 및 16일 - 18일에서는 눈에 띄는 차이가 보였다. 200 mg/kg/day를 투여했을 때 GD 21일의 수정된 체중(체중 증가 마이너스 임신한 자궁 무게)은 대조군에 비해 5% 낮았으며 평균 체중 증가는 대조군에 비해 GD 6일 - 18일에서 18% 낮았다. 치료 기간 동안 200 mg/kg/day를 투여받은 랫트에게서 음식 섭취는 약간 감소(-10%)했다. TAF에서 기인한 모체의 육안적 결과는 없었다. 황체 수, 착상 부위, 암수 성비, 생존/사망 태자 발생율, 흡수, 착상전 및 착상후 손실 또는 임신한 자궁 무게 등에서 TAF 관련 영향은 관찰되지 않았다. 평균 태자 무게는 대조군에 비해 200 mg/kg/day 군에서는 통계적으로 유의미하게 낮았다(-7.7%). 그러나 이들 태자 무게는 과거 대조 범위 내에 있었으며 이는 유해하지 않은 것으로 간주되었다. 주요 태자 기형 또는 경미한 비정상은 관찰되지 않았다. 경구 영양 투여 후에 TAF 에 대한 대부분

의 농도 값은 정량 하한 미만 (< 10.0 ng/mL)이었기 때문에 TAF의 독성역학 매개변수를 계산할 수 없었다. TAF는 광범위하게 TFV로 변환되었고 TFV의 농도는 혈장에서 쉽게 나타났습니다. TFV에 대한 노출은 5 - 200 mg/kg 투여량 수준에서 투여량이 증가하면 노출도 증가했다. TFV Cmax 및 AUC0-t의 증가는 제17일 시점 5 - 200 mg/kg/day 투여량 수준에서의 Cmax의 증가를 제외하고 일반적으로 5 - 200 mg/kg/day 투여량 수준 사이에서는 투여량에 비례하여 더 많이 증가하였다. 임신한 랫트에게 TAF를 반복 투여한 후 TFV 축적이 관찰되었다.

결론적으로 GD 6일 - 17일 동안 5, 100, 200 mg/kg/day의 투여량 수준에서 경구 영양에 의해 암컷 랫트에게 TAF로 치료했더니 200 mg/kg/day에서 체중 증가(-18%) 및 음식 섭취(-10%)가 감소했다. 이들 결과에 근거하여 모계 독성에 대한 TAF 최대무독성량은 100 mg/kg/day인 것으로 간주되었고 배태자 발생에 대한 최대무독성량은 200 mg/kg/day인 것으로 간주되었다.

#### • 랫트에게 TAF 경구 투여 후의 배태자 발생시험(Seg II)

본 연구의 목적은 임신 및 배태자 발생에 미치는 GS-7340-02의 영향을 평가하기 위한 것이다. 25마리 임신한 암컷 CrI:CD(SD) 랫트의 4개 군에게 GD 6일 - 17일까지 경구 영양에 의해 1일 1회 TAF를 투여했다. 표적별 투여량 수준은 0(부형약 대조군), 25, 100, 250 mg/kg/day (0, 5, 20 및 50 mg/mL의 표적별 제제 농도)이었고 투여 용적은 5 mL/kg이었다. 임신한 랫트의 위성 군(각각 3, 9, 9, 9마리)에게 투여하여 독성역학 샘플 채취를 위해 사용했다. 투여 제제 분석을 통하여 각각의 5 mg/kg/day 랫트에게 GD 10일과 17일 간의 5-8일 동안 5 mg/mL 대신에 3.85 mg/mL의 GS-7340-02 농도를 투여했더니 이들 기간 동안 매일 19.3 mg/kg/day(표적 투여량의 77%)의 용량을 투여하게 되었다는 것이 밝혀졌다. 또한 투여 제제 분석을 통하여 각각의 20 mg/kg/day 랫트에게 GD 6일과 12일 간의 4-7일 동안 20 mg/mL 대신에 12.9 mg/mL의 GS-7340-02 농도를 투여했더니 이들 기간 동안 매일 64.6 mg/kg/day(표적 투여량의 65%)의 용량을 투여하게 되었다는 것이 밝혀졌다.

TAF와 관련되어 있을 수 있는 임상 징후는 일시적 침분비 밖에 없었으며 이는 250 mg/kg/day 군의 25마리 중 7마리에게서 관찰되었다. 250 mg/kg/day 군의 경우 치료 기간 동안 체중, 체중 증가 및 음식물 섭취 등이 유의미하게 감소되었다. GD 21일에 250 mg/kg/day 군의 평균 체중은 대조군보다 10 % 더 낮았다. 또한 평균 수정 체중(GD 21일의 체중 마이너스 임신한 자궁 무게) 및 평균 수정 체중 증가(GD 6일- 21일의 체중 증가 마이너스 임신한 자궁 무게)는 250 mg/kg/day를 투여받은 랫트에게서 더 낮았으며 수정 평균 체중 역시도 GD 21일의 대조군보다 10% 더 낮았다.

TAF 관련 육안적 결과는 관찰되지 않았다. 황체, 착상 부위, 수컷 태자, 암컷 태자, 생존 태자, 사망 태자, 또는 흡수 등의 총 숫자에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 착상 전후 손실은 대조군과 비슷한 것으로 간주되었다.

태자 무게(수컷, 암컷, 암수 혼성)는 투여량에 따라서 다르게 감소되었으며 과거 대조 데이터의 범위 내에서 유지되었지만 250 mg/kg/day에서의 태자 무게는 이 범위의 가장 낮은 극단에 있었다. 주요 기형, 미미한 외관, 내장 및 골격 이상 등의 발생율은 GS-7340-02에 의해 영향을 받지 않았다. 가슴뼈 변이형(1 - 4 및 5 - 6)은 250 mg/kg/day에서 증가했다.

TAF의 혈장 농도는 모두 25 mg/kg/day의 투여량 수준에서 정량 하한 미만이었다. TAF의 투여량 수준을 25에서 250 mg/kg/day로 증가시킴에 따라 TAF에 대한 노출도 증가했다. TAF의 투여량 수준을 25에서 250 mg/kg/day로 증가시킴에 따라 TFV에 대한 노출도 증가했다. 랫트에게 GS-7340-02를 반복 투여한 후 TFV 축적이 관찰되지 않았다. 랫트에게 GS-7340-02의 경구 투여 후 GS-7340은 TFV로 광범위하게 변환되었다. 결론적으로 25(전체적으로 달성된 평균 투여량 22 mg/kg/day), 100(전체적으로 달성된 평균 투여량 84 mg/kg/day), 250 mg/kg/day의 투여량 수준으로 랫트에게 경구 영양에 의해 1일 1회 TAF를 투여하였더니 250 mg/kg/day에서 체중 및 음식 섭취가 감소했다. 250 mg/kg/day에서는 태자 체중이 감소되었는데 이는 랫트의 골화가 한시적으로 경미하게 지연된 것과 관련이 있었다. 본 연구에서 TAF로 인한 배자독성 또는 기형유발성의 징후는 없었다. 이들 결과에 근거하여 모계 TAF 최대무독성량 및 배태자 발생에 대한 TAF 최대무독성량은 양쪽 모두 중간 투여량 수준이라고 간주되었고 그 결과 TFV 및 TAF에 각각에 대한 GD17 AUC<sub>0-t</sub> 값은 각각 17.4 및 0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 이었다.

#### • 토끼의 배태자 발생 관찰을 위한 경구 투여량 결정 연구

본 연구의 목적은 토끼에 대한 후속 배태자 발생 연구에 사용할 수 있도록 투여량 선택에 관한 정보를 제공하고 임신 및 배태자 발생에 미치는 GS-7340-02의 영향을 예비 평가하기 위한 것이었다. 또한 TAF의 독성역학 특성을 측정했다. 적합한 때에 짝짓기시킨 뉴질랜드 흰토끼 30마리를 5개 군(군당 6마리)에 배정하여 임신 제7일에서 20일까지 경구 영양에 의해 1일 1회 투여했다. 투여량 수준은 10 mL/kg 투여 용적으로 투여되는 0(부형약 대조군), 또는 5, 25, 50, 또는 100 mg/kg/day 투여량 수준의 GS-7340-02이었다.

모든 동물은 예정된 시험 종료시까지 살아남았다. 모든 군에서 연구 기간 내내 일부 경우에 배설물 감소가 관찰되었다. 100 mg/kg/day에서 6마리 중에서 4마리가 야위어 가는 것이 관찰되었다. 100 mg/kg/day에서는 GD 7일 - 21일 사이에 평균 체중의 경미한 감소(2.5%)가 관찰되었다. 100 mg/kg/day에서는 수정 평균 체중(GD 7일 - 29일의 체중 마이너스 임신한 자궁 무게)은 대조군에 비해 감소(8.5%)된 것이 관찰되었다. 치료 기간 동안 100 mg/kg/day에서 음식 섭취 감소가 관찰되었는데, 이는 종료 시까지 지속되었다.

어미 동물의 경우 TAF 관련 육안적 병리 결과는 없었다. 임신율은 모든 군에서 100%이었다. 황체, 착상 부위, 생존 및 사망 태자 및 흡수, 암수 비율, 착상 전후 손실 등의 숫자는 TAF 투여에 영향을 받지 않았다. 태자 무게는 각 투여량 수준에서 대조군과 비슷했다. 시험 항목 투

여와 관련이 있는 주요 외관 기형 또는 경미한 외관 이상은 없었다.

TAF 및 TFV에 대한 노출은 5 - 100 mg/kg/day 투여량 수준에서 투여량이 증가하면 노출도 증가했다. 5 - 100 mg/kg/day 투여량 수준들 간에 Cmax 및 AUC0-t 증가는 TAF의 투여량에 비해 높았으며 대략 TFV에 비례했다. TFV 누적은 관찰되지 않았다. 토끼에게 GS-7340-02 경구 투여 후 TAF는 TFV로 광범위하게 변환되었다.

결론적으로 GD 7일 - 20일에 5, 25, 50 및 100 mg/kg/day의 투여량 수준으로 경구 영양에 의해 임신한 토끼에게 TAF를 투여하였더니 100 mg/kg/day에서 약간의 체중 및 음식 섭취 감소를 통해 알 수 있는 바와 같이 어미 토끼가 영향을 받았다. 어떤 투여량 수준에서도 배자치사율이나 태자 독성, 기형유발성 징후는 없었다. 본 연구에 근거하여 모계 독성에 대한 TAF NOEL은 50 mg/kg/day(TFV 및 TAF에 대하여 각각 AUC0-t = 11.8 및 5.7  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )이고 배태자 발생에 대한 TAF NOEL은 100 mg/kg/day(TFV 및 TAF에 대하여 각각 AUC0-t = 23.5 및 10.7  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )이라고 간주되었다.

#### • 토끼에게 TAF 경구 투여 후의 배태자 발생시험(Seg II)

본 연구의 목적은 GD 7일부터 20일까지 임신한 뉴질랜드 흰토끼 및 착상으로부터 경구개 단힘까지 배자 및 태자의 발생에 미치는 GS-7340-02의 잠재적인 유해 영향을 찾아내는 것이었다. GS-7430-02는 제때에 짝짓기한 F0 세대 암컷 토끼(주연구에는 군당 암컷 20마리 그리고 독성역학 연구에는 군당 암컷 3마리)에게 경구 영양법을 사용해 10 mL/kg의 용량 단위로 0(부형약 대조군), 10, 30, 100 mg/kg/day 투여했다.

연구 동안 사망은 없었다. 100 mg/kg/day에서 부형약 대조군에 비해 배설물 감소가 발생하는 일이 자주 관찰되었는데 이는 음식 섭취 감소와 관련이 있었다. 또한 30 및 100 mg/kg/day를 투여받은 토끼에게서 더욱 자주 털이 노란색으로 변색되는 것이 관찰되었다.

치료 시작 후 첫 주 동안 100 mg/kg/day에서 체중 증가 감소가 관찰되었다. GD 8일 - 24일까지 100 mg/kg/day에서는 음식 섭취 감소가 관찰되었다. 이 투여량에서는 3마리가 투여 기간 동안 최소 4일 이상 30 g 미만을 섭취했다. TAF와 관련하여 육안적 변화는 없었다. 황체, 착상 부위, 생존 태자, 사망 태자, 흡수, 암수 비율, 착상 전후 손실 등의 숫자는 치료에 영향을 받지 않았다. 태자 무게에 미치는 TAF의 영향은 없었다. 주요 기형, 경미한 외관, 내장 및 골격 이상 및 공통된 골격 변종 등의 발생율은 TAF에 의해 영향을 받지 않았다.

GS-7340-02의 투여량 수준을 10에서 100 mg/kg/day으로 증가시킴에 따라 TAF에 대한 노출도 증가했다. GD 20일에 Cmax는 10 - 100 mg/kg/day 투여량 수준에서 투여량에 비해 더 많이 증가하였고 AUC0-t는 30 - 100 mg/kg/day 투여량 수준 사이에서 투여량에 비해 더 많이 증가했다. TAF의 투여량 수준을 10에서 100 mg/kg/day으로 증가시킴에 따라 TFV에 대한 노출도 증가했다. Cmax 및 AUC0-t는 일반적으로 10 - 100 mg/kg/day 투여량 수준에서는 대략적으로 투

여량에 비례하여 증가했다. 토끼에게 TAF를 반복 투여한 후 TFV축적이 관찰되었다. TFV의 농도는 TAF의 농도보다 훨씬 높았다. 따라서 TAF 경구 투여 후 TAF는 토끼에게서 TFV로 광범위하게 변환된다는 것을 알 수 있었다.

요약하자면 GD 7일 - 20일에 0(부형약 대조군), 10, 30, 100 mg/kg/day의 투여량 수준으로 경구 영양에 의해 임신한 토끼에게 TAF를 투여했다. 이렇게 치료한 결과 대조군에 비해 100 mg/kg/day에서 모체 체중 및 음식 섭취가 감소되었다. 어떤 투여량 수준에서도 배자치사율이나 태자 독성, 기형유발성 징후는 없었다. 모체 독성에 대한 TAF 최대무독성량은 30 mg/kg/day(TAF 및 TFV에 대하여 각각  $AUC_{0-t} = 1.1$  및  $5.0 \mu g \cdot h/mL$ )이고 배태자 발생에 대한 TAF NOEL은 시험한 최고 투여량인 100 mg/kg/day(TAF 및 TFV에 대하여 각각  $AUC_{0-t} = 11.0$  및  $27.3 \mu g \cdot h/mL$ )이었다.

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 출생 후 행동/기능 평가를 포함한 랫트에 대한 TDF 경구 투여 후의 출생전후 생식독성시험(Seg III)

임신했다고 추정된 125마리의 CrI:CD®(SD)IGS BR VAF/Plus® 랫트를 군당 25마리씩 무작위로 5개 투여량 군에 배정했다(F0 세대 랫트). 위성 독성역학 평가를 위해 II 군 - V 군 각각에 랫트를 12마리씩 추가로 배정했다. 자연 출산한 암컷 랫트에게 GD 7일에서 LD 20일까지 또는 GD 24(새끼를 낳지 않은 랫트)일까지 0(부형약), 50, 150, 450 및 600 mg/kg/day 투여량으로 시험 항목인 TDF(GS-4331-05)의 현탁액 또는 부형약 현탁액을 1일 1회 경구 투여했다. 투여 직전에 기록된 개별 체중에 따라 10 mL/kg 용량을 매일 투여했다. 각 연구일마다 하루 두 번 이상 랫트의 생존력을 관찰했다. 매일 투여 전과 투여 후 대략 60 ± 10분에 시험 항목의 영향에 대한 임상 징후, 유산, 조산 및 사망에 대해 관찰했다.

F0 세대 랫트에게서 TDF 관련 사망은 발생하지 않았다. 150 mg/kg/day 투여군의 랫트 한마리는 사망한 것으로 확인되었다. 0(부형약), 450 및 600 mg/kg/day 투여군 각각에서 한 마리 랫트가 빈사로 희생되었다. 이러한 모든 사망은 부형약 대조군 랫트를 제외하고는 삼관 오류와 관련이 있는 것으로 간주되었으며, 이상 분만이 있는 것으로 나타났다. 그 밖의 모든 랫트가 예정된 희생 시점까지 생존했다.

임신 기간 중에 150, 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 붉은 입주위 물질과 과다 침분비 같은 임상 결과가 관찰된 랫트 수가 증가했거나 통계적으로 유의하게( $p < 0.05$  -  $p < 0.01$ ) 증가했다. 과다 침분비 및 입주위 물질은 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었으며 시험 항목의 전신 독성을 반영하지 않았을 가능성이 크다.

임신 중에 시험 항목과 관련하여 임상 관찰한 결과, 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 소변이 묻은 복부 털이 관찰된 랫트 수가 통계적으로 유의하게 증가했고( $p < 0.05$  -  $p < 0.01$ ), 600

mg/kg/day 투여군에서 거친 느낌의 털이 관찰된 랫트의 수가 통계적으로 유의하게 증가했다( $p < 0.01$ ). 수유 기간 동안 450 및 600 mg/kg/day 투여군 각각에서 2마리 랫트에게서 묽은변 또는 물변이 발생했다. 수유 기간 동안 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 소변이 묻은 복부 털, 붉은 입주위 물질 및 거친 느낌의 털이 관찰된 랫트 수가 통계적으로 유의하게 증가했다. 또한, 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 탈수 증세 및 쇠약이 발생한 랫트의 수가 통계적으로 유의하게 증가했으며, 수유 기간 동안 600 mg/kg/day 투여군에서는 접촉 시 차가운 느낌이 드는 랫트의 수가 유의미한 수로 관찰되었다. 수유 기간 동안 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 각각 4마리 랫트에게서 묽은변 또는 물변이 발생했다. 다른 모든 임상 관찰 결과는 시험 항목과 무관한 것으로 간주되었다.

모든 부검 관찰 결과는 시험 항목의 투여와 무관한 것으로 간주되었다. 종말 체중, 양측 신장 중량 및 신장 중량 대 종말 체중 비율은 5개 투여군 간에 비슷했으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 150, 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 전체 임신 투여 기간(GD 7 - 20)과 전체 임신 기간(GD 0 - 20) 동안 체중 증가량이 통계적으로 유의하게 감소했다. GD 19일과 GD 20일에 150 mg/kg/day 투여군에서 임신 체중이 통계적으로 유의하게 감소되었으며, 이러한 감소는 450 mg/kg/day 투여군에서는 GD 16일과 GD 20일에, 600 mg/kg/day 투여군에서는 GD 10일 부터 GD 20까지 관찰되었다.

수유 기간 동안 모체 체중 증가량은 150, 450 및 600 mg/kg/day 투여군의 대조군 값에 비해 더 높거나 비슷했으며 전체 수유 기간(LD 1 - 21) 동안 450 및 600 mg/kg/day 투여군(LD 1 - 21)에서 통계적으로 유의하게 증가했다. 임신 시간 동안 발생한 체중 증가량 감소를 반영하며 450 mg/kg/day 투여군에서 LD 1 - LD 6일에, 600 mg/kg/day 투여군에서 LD 1 - LD 5일, LD 7 - LD 9일에 수유기간 체중이 통계적으로 유의하게 계속 감소했다.

전체 임신 투여 기간(GD 7 - 20)과 전체 임신 기간(GD 0 - 20) 동안 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 임신 중 절대(g/day) 및 상대(g/kg/day) 음식물 섭취 값이 통계적으로 유의하게 감소되었다. 수유 중에는 표에 제시된 전체 수유 기간(LD 1 - 14) 동안 450(절대만 해당) 및 600 mg/kg/day 투여군에서 절대 및 상대적인 음식물 섭취 값의 유의한 감소가 발생했다.

450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 출산기/출산 후 새끼 사망 및 사산 수가 증가했으며, 이로 인해 600 mg/kg/day 투여군에서 정상 출산 새끼의 백분율이 유의하게 감소했다. 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 LD 1일과 LD 2 - 4일에는 사망한 것으로 확인되었거나 잡아먹힌 것으로 추정된 새끼의 백분율이 증가하거나 통계적으로 유의하게 증가했으며, 이러한 2개 투여군에서 LD 2, 3일 또는 4일에는 생존한 새끼가 없는 어미 수(각각 5마리와 10마리)는 유의미했다. 또한, 600 mg/kg/day 투여군의 어미 한 마리의 경우 LD 5일에 생존한 새끼가 없었다. 이러한 새끼 사망의 결과로 450 mg/kg/day 투여군에서 생존률 지수가 감소했으며, 600 mg/kg/day 투여군에서는 통계적으로 유의하게 감소했다.

450 mg/kg/day 투여군에서 LD 8 - 14일에 사망했거나 잡아먹힌 것으로 추정되는 새끼의 수는 유의미했으며 그에 상응하여 수유 지수가 조금 감소했다. 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 LD 1, 4, 7, 14 및 21일에 새끼 체중이 통계적으로 유의하게 감소했다.

450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 F1 세대 한배 새끼 중에 접촉 시 차가운 느낌이 나는, 창백한, 배꼽탈장이 있는 새끼의 수가 통계적으로 유의하게 증가했다(대조군 값에 비해). 통계적으로 유의하게 증가한 한배 새끼 수에는 600 mg/kg/day 투여군에 중복 포함되지 않은 어미와 새끼가 있었다. 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 사망한 것으로 발견되어 부검을 한 새끼에서 위장에 모유가 없는 새끼 수가 증가했다. 450 및 600 mg/kg/day 투여군에서 신장의 중량이 통계적으로 유의하게 감소했으며, 이는 LD 21일에 이들 군 내 평균 체중이 통계적으로 유의하게 감소한 결과가 반영된 것이다. 신장 중량 대 종말 체중의 비율은 5개 투여군 간에 비슷했다. 그 밖의 모든 자연 분만 및 한배 새끼를 관찰한 결과 600 mg/kg/day 정도의 높은 시험 항목 투여량에 영향을 받지 않았다.

F1 세대 랫트 중 450-mg/kg/day 투여군의 수컷 랫트 1마리와 600 mg/kg/day 투여군의 수컷 랫트 2마리가 각각 사망한 것으로 밝혀졌다. 600 mg/kg/day 투여군의 수컷 랫트 한마리는 빈사로 희생되었다. 450 및 600 mg/kg/day 투여군 내 각각 암컷 랫트 2마리가 사망한 것으로 발견되었다. 450 mg/kg/day 투여군의 암컷 랫트 한마리는 빈사로 희생되었다. 150 mg/kg/day 투여군의 F1 수컷 사망은 모체 시험 항목 노출과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.

450 및 600 mg/kg/day 투여군의 사망은 (1) 450 및 600 mg/kg/day의 모체 유독 투여량에서 F1 세대 랫트에게 발생했으며 (2) 발생률이 투여량에 따라 달라졌기 때문에 시험 항목과 관련된 것으로 간주되었다. 다른 모든 F1 세대 랫트는 계획된 희생 일자까지 살아남았다. F1 세대 수컷 및 암컷 랫트에서는 시험 항목과 관련된 것으로 간주된 이상 임상 관찰 결과는 없었다.

빈 위장, 가스로 팽창된 소장 및 대장, 위장 선 점막 표면의 암적색 부위 및 황갈색 비장 같은 부검 관찰 결과는 죽거나 빈사 상태로 희생된 F1 세대 수컷 및 암컷 랫트와 관련이 있는 것으로 간주되었다. F1 세대 수컷 랫트에게서는 투여량에 따른 통계적으로 유의한 수준까지의 종말 체중 감소가 모든 투여량에서 관찰되었다.

450 및 600 mg/kg/day 투여군에서는 양측 고환 중량이 감소 및 통계적으로 유의하게 감소했고, 600 mg/kg/day 투여군의 경우 양측 부고환 중량이 통계적으로 유의하게 감소했다. 50 및 150 mg/kg/day 투여군에서는 양측 고환 중량이 감소했지만, 통계적으로 유의하게 감소하지는 않았다. 그 결과, 150, 450 및 600 mg/kg/day 투여군에 대한 부고환 대 체중 비율을 통계적으로 유의하게 증가되었다. 600 mg/kg/day 투여군 내에서 발생한 부고환 중량의 유의한 감소는 이 투여군에 속하는 수컷 랫트의 교배 및 생식능력에 영향을 주지 않았으므로 생물학적으로 중요한 결과로 간주되지 않았다.

이유 전 기간 동안의 새끼 체중 감소를 반영하며 모든 치료군의 F1 세대 랫트의 체중 및 체

중 증가량이 이유 후 기간(이유 후 1일 - 71일) 동안 감소했거나 통계적으로 유의하게 감소했다. F1 세대 암컷 랫트에 대한 임신 체중은 모든 치료군에서 통계적으로 유의한 정도까지 감소되었다. 임신 체중 증가량은 F1 세대 암컷 랫트 5개 군 간에 비슷했다. F1 세대 수컷의 이유 후 기간 동안 절대 음식물 섭취 값이 모든 치료군에서 통계적으로 유의하게 감소되었다. 시험 항목 600 mg/kg/day의 모체 투여로 인해 F1 세대 암컷의 이유 후 기간 동안 절대 음식물 섭취 값은 이유 후 기간 8일 - 15일에 걸쳐 통계적으로 유의하게 감소했다. 위에서 언급한 사항을 제외하고는 5개 군 모두에 대해 F1 세대 암컷에 대한 이유 후 기간 중 절대 음식물 섭취 값은 비슷했다.

50 mg/kg/day 이상 투여군의 경우 F1 세대 암컷의 이유 후 기간 동안 상대 음식물 섭취 값은 이유 후 1일 - 71일 동안 통계적으로 유의미한 수치까지 증가했다. 이러한 변화는 50 mg/kg/day 투여군에 대해 생물학적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. 어미가 시험 항목 450 및 600 mg/kg/day 용량을 투여받은 F1 세대 수컷 랫트의 경우 수컷 랫트에서 포피 분리가 뚜렷이 나타났던 평균 일이 통계적으로 유의하게 증가했으며 투여량에 따라 달랐다.

암컷 랫트의 질 개방 시점에 도달하는 데 걸리는 시간은 각각 450 또는 600 mg/kg/day가 투여된 어미의 F1 세대 암컷의 경우 통계적으로 유의하게 연장되거나 (450 mg/kg/day 군) 연장되었다(600 mg/kg/day 군).

수동적 회피 상황에서, F1 수컷 및 암컷의 450 mg/kg/day 투여군에서 통계적으로 유의하게 증가된 일차 시험 지연이 있었다. 600 mg/kg/day 투여군에서 시험된 동물은 거의 없었기 때문에 이 영향은 투여량에 의존하지 않았다. 이 상황의 단기 및 장기 기억력 또는 학습에 대해 생물학적으로 중요한 별다른 차이는 발생하지 않았다. 수중 미로 수영 과제의 수행에 의해 평가된 바와 같이 F1 세대 암컷 또는 수컷 랫트의 학습, 단기 기억력, 장기 기억력 또는 반응 억제에 대한 값에 있어서는 생물학적으로 중요한 차이가 없었다. 450 및 600 mg/kg/day 군에 속한 F1 세대 수컷 및 암컷의 학습, 단기 기억력, 장기 기억력 또는 반응 억제 값에서의 생물학적으로 중요한 차이는 부형약군에 비해 수동적 회피 상황의 경우 수행이 개선된 것으로 간주되었다.

F1 세대 수컷 및 암컷 랫트의 교미 수행은 F0 세대 어미에게 투여된 600 mg/kg/day 정도의 고용량 시험 항목에 영향을 받지 않았다. F1 세대 암컷 랫트의 제왕절개 및 한배새끼 매개변수는 F0 세대 어미에게 투여된 600 mg/kg/day 정도의 고용량 시험 항목에 영향을 받지 않았다.

결론적으로, TDF의 모체 NOEL은 50 mg/kg/day였다. 150, 450 및 600 mg/kg/day 투여로 임신 중 체중 증가량 감소 및 수유 중 체중 증가량 증가 같은 이상 임상 관찰 결과가 발생했으며 450 및 600 mg/kg/day 투여로 임신 및 수유 음식물 섭취 값이 감소되었다. 발달 NOEL은 150 mg/kg/day였습니다. 450 및 600 mg/kg/day 투여로 인해 출산 전/후 새끼 사망률이 증가했으며

새끼 생존률과 새끼 체중이 감소했다. F1 세대에서 TDF의 일반 독성 NOEL은 50 mg/kg/day (각각 150, 450 및 600-mg/kg/day 투여군에서 사망이 발생했거나 체중 및/또는 음식 섭취량이 감소됨)였다. TDF의 행동, 생식 및 발달 독성에 대한 F1 세대 수컷 및 암컷 NOEL은 150 mg/kg/day였다(450 및/또는 600 mg/kg/day 투여량에서 성적 성숙에 대한 영향이 관찰됨).

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- TAF를 최대 39주 동안 경구 투여하여 수행한 발암성 연구

최대 39주의 치료 기간 동안 마우스, 랫트, 개 및 원숭이를 대상으로 TAF의 경구 독성 연구에서는 신장(거대핵, 세뇨관 변성) 및 뼈(골간단 해면골의 위축)가 일차 표적 기관-TAF가 랫트와 개에게서 혈청 1, 25-디하이드록시비타민 D3과 25-하이드록시비타민 D3을 감소시키고 골교체 생화학 표지를 증가시키는 것으로 나타났다.

- 신장

TAF를 경구로 투여한 랫트와 개에게서 신장 세뇨관 거대핵이 관찰되었다. 4주간 400 mg/kg/day 용량이 투여된 랫트와 26주간 100 mg/kg/day 용량이 투여된 랫트에게서 최소한의 신장 피질 세뇨관 호염기구증가와 이와 관련된 최소한의 거대핵 집중 부위가 있었다. 4주간 3 및 10 mg/kg/day가 투여된 개와 13주 이상 6 또는 18/12 mg/kg/day가 투여된 개에서 신장 세뇨관 거대핵 및/또는 호염기구증가가 관찰되었다. 39주간 6 또는 18/12 mg/kg/day를 투여한 개에게서 신장 피질 세뇨관 변성/재생 및 거대핵 같은 유사한 결과가 관찰되었다. 고용량 수컷(18/12 mg/kg/day)의 중증도는 경증-중등도 수준이었다. 39주간 TAF 2 mg/kg/day가 투여된 수컷 2마리에서 경증 수준의 유사한 병변(거대핵 및 세뇨관 변성)이 관찰되었다. 13주 회복 기간 후 신장에서는 치료 관련 조직학적 변화가 여전히 관찰되었지만 발생률과 중증도는 감소하였다.

- 뼈

26주간 100 mg/kg/day 용량으로 TAF를 투여한 랫트에게서 골간단 해면골의 위축이 관찰되었다. TAF는 랫트( $\geq 25$  mg/kg/day)와 개(6일간  $\geq 37.5$  mg/kg/day)에게서 골교체의 생화학적 표지를 증가시키고 1, 25 디하이드록시비타민 D3와 25-하이드록시비타민 D3을 감소시켰다. 39주 개 연구에서는 18/12 mg/kg/day에서 체중 감소의 부차적인 결과로 골밀도 변화가 관찰되었지만, 이러한 변화와 함께 수컷에서만 혈청 1, 25 디하이드록시비타민 D3의 경미한 수준의 유의한 감소가 동반되었으며 암컷에서는 25-하이드록시비타민 D3가 유의한 증가가 관찰되었다.

비임상 독성학 연구에 따르면 랫트, 개, 원숭이는 동물의 전신 노출 수준이 권장 임상 용량을 이용하여 치료한 환자의 수준보다 각각 13배, 4배 및 > 20배 더 높게 나타나는 투여량에서 최

대 26주, 최대 39주, 최대 1개월 동안 TAF 이상사례가 발생하지 않았다.

• **마우스에게 TDF를 104주 동안 경구 투여하여 수행한 발암성 연구**

TDF의 발암성 연구에서, 스위스 CrI:CD1(ICR) BR 마우스(60/성별/군)는 104주 동안 매일 0, 100, 300, 또는 600 mg/kg/day의 용량을 경구 영양에 의해 투여 받았다. 치료 관련 임상 징후는 침분비로 제한되었다. 용량 투여 후의 침분비는 300 또는 600 mg/kg/day를 투여 받은 모든 동물에게서 관찰되었으며 600 mg/kg/day를 투여 받은 동물에게서 발생율이 더 높은 것으로 나타났다.

104주 치료 기간 동안 동시 대조 동물에 비해 300 mg/kg/day(수컷과 암컷 각각 4.2% 및 0.6%) 또는 600 mg/kg/day(수컷과 암컷 각각 4.6% 및 3.3%)를 투여 받은 동물들에게서 치료군 평균 체중 감소가 기록되었다. 대조군과 차이가 나는 것은 투여량과 관련이 있었으며 때때로 그 차이는 통계적으로 유의미했다. 100 mg/kg/day을 투여받은 동물에서는 체중에 영향이 없었다. 음식 섭취, 혈액학 매개변수 또는 검안경 검사 결과에서는 치료 관련 영향은 없었다.

골수, 십이지장, 신장, 간, 고환에서는 치료 관련 영향이 관찰되었다. 조직병리학 검사 결과를 통하여 600 mg/kg/day으로 투여한 경우 십이지장(선종/선암)에서는 치료 관련 변화 발생율이 낮다는 것이 밝혀졌다. 비종양 병변은 100, 300, 600 mg/kg/day의 투여량에서는 십이지장(상피 과다형성)에서 관찰되었고 300 또는 600 mg/kg/day에서는 간(호산구 및 호염기성 세포 병터, 간세포 비대, 핵내 봉입체, 세포/거대핵, 단일 세포 괴저, 시누소이드세포 증식) 및 고환(혈관 석회화)에서 관찰되었으며 600 mg/kg/day에서는 신장(거대핵) 및 골수(세포과다: 골수성)에서 관찰되었다. 본 연구에서는 비종양 병변에 대한 NOEL는 확정되지 않았다.

결론적으로 최대 300 mg/kg/day의 투여량 수준으로 104주 동안 평생 매일 TDF를 투여했을 때 스위스 CrI:CDR-1(ICR)BR 마우스에게서는 발암성의 증거가 나타나지 않았다. 600 mg/kg/day에서, 낮은 발생률의 십이지장 종양이 관찰되었는데 이는 치료와 관련되었을 수 있다.

• **랫트에게 TDF를 104주 동안 경구 투여하여 수행한 발암성 연구**

TDF의 발암성 연구에서, 스프래그-다우리 CD 랫트(60/성별/군)는 103/104주 동안 매일 0, 30, 100, 또는 300 mg/kg/day의 용량을 경구 영양에 의해 투여 받았다. 고투여량 동물(300 mg/kg/day)은 처음에는 저투여량 군으로서 배정하고 300 mg/kg/day까지 증가시킨 제10일이 될 때까지는 10 mg/kg/day를 투여하였다. 종료 시 생존율 범위는 27% - 47%이었으며 이 범위는 실험실에 대한 과거 범위 내에 있는 것이었다. 치료 관련 임상 징후로는 100 및 300 mg/kg/day 동물의 침분비가 있었다. 임상적으로 종괴가 관찰된 랫트의 수는 대조군과 치료군 간에 비슷했다.

연구의 3/4 기간 동안 수컷(100 및 300 mg/kg/day) 및 암컷(300 mg/kg/day)에 대하여 평균 체

중 감소가 기록되었다(때때로 통계적 유의미성에는 각기 다르게 도달). 모든 치료군의 평균 음식 섭취는 대조군과 유사했다. 제12개월, 제18개월, 제24개월에는 혈액학(RBC, WBC)에 변화가 없었다.

치료군에서는 신세뇨관 거대핵 발생률에 있어서 투여량 관련 증가가 관찰되었다. 이러한 관찰 결과는 랫트에 대한 TDF 반복 투여 연구의 이전 관찰내용과 일치한다.

연속 103/104주 동안 랫트에게 TDF를 1일 1회 경구 투여했을 때 검사한 다양한 기관과 조직 계통에서 중앙성 병변 발생율이 증가하지 않았다. 관찰된 양성 및 악성 종양은 패턴을 따르지 않았으며 본질상 자연 발생적이며 노화된 CD 스프래그-다우리 랫트에 대하여 보고된 한계 내에 있었다. 결론적으로 스프래그-다우리 랫트를 대상으로 TDF를 300 mg/kg/day의 투여량 수준으로 평생 매일 투여했을 때 발암성 증거가 나타나지 않았다.

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

##### • 소 각막을 이용한 안구 자극 연구

소 각막 불투명도 및 투과성 분석(BCOP)을 실시하여 시험관내 GS-7340-03의 안구 자극 가능성을 평가했다. 동시에 이미다졸을 양성 대조군으로 시험했다. 이 분석에는 시험관내 시험 항목의 안구 침식성 또는 중증 자극 가능성을 평가하는 수단으로서 분리된 소 각막이 사용되었다. 각막 불투명도와 투과성이라는 두 가지 평가변수를 측정하고 결합하여 시험관내 자극 점수를 부여했다. 이 점수는 OECD 지침 437에 따라 시험 항목을 분류하고 잠재적인 눈 자극제로서 등급을 매기는 데 사용할 수 있다. TAF는 4시간 배양에서 시험관내 실험 자극 점수  $21.0 \pm 8.7$ 을 도출했고 비부식성/심하지 않은 눈 자극제가 될 것으로 예상되었다.

##### • 토끼를 대상으로 한 피부 자극 연구

암컷 뉴질랜드 흰토끼 세 마리에게 GS-7340-03 약 0.5 g을 물에 적셔서 공급하는 방식으로 4시간 동안 1회 반폐쇄드레싱으로 경피 투여한 후 4일간 관찰했다. 연구 기간 내내 동물에게서 국소적 피부 반응은 관찰되지 않았다. 기본자극지수는 0.0이 되도록 계산했으며, TAF는 '무자극제'로 분류되었다.

##### • 마우스를 대상으로 한 국소 림프절 검사를 이용한 피부 민감화 가능성 평가(개별 동물 접근법)

각각 암컷 마우스 5마리로 구성된 세 개 군에 10, 25 또는 50% w/v 농도의 GS-7340-03을 투여했다. 비슷하게 구성된 군에 부형약(아세톤:올리브유(4:1 v/v)) 또는 p양성 대조 물질(25% v/v 헥실 신나믹 알데히드)을 투여했다. 마우스에게 3일 연속으로 양쪽 귀의 뒤쪽에 25  $\mu$ L의 적정 농도의 TAF 또는 컨트롤(부형약 또는 양성)을 매일 발랐다. LNC 현탁액의  $\beta$ -선허 계수로

3H-메틸 티비딘(3HTdR)의 통합을 측정하여 초기 투여 후 5일간 배출 청각 림프질의 림프절 세포(LNC)의 증식 반응을 평가했다. 반응은 림프절(dpm/절)당 방사능 붕괴 수와 SI(대조 림프절에 대해 기록된 값 대비 시험 림프절 LNC로의 3HTdR 통합 비(시험/대조 비))로 표현되었다. 화학물 농도 중 하나 이상이 SI 3 이상인 경우 시험 항목이 증감제로 간주된다.

10%, 25% 및 50% w/v에 대해 획득된 SI는 각각 0.9, 1.0 및 1.0이었으며, 이는 TAF가 피부민감화를 유도할 가능성을 보이지 않았음을 나타낸다. EC3 값(“3 추정 농도”는 LLNA 내에서 SI 3을 유도할 시험 항목의 농도)은 50% w/v 이상으로 확인되었다. 양성 대조 물질인 핵심 신나믹 알데히드의 SI는 6.3으로, 이 연구의 유효성을 입증한다.

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 3가지 기허가 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈)에 대한 독성학적, 약리학적 특징은 이전에 검토되었으므로, 젠보야정의 신물질 TAF에 대해 초점을 맞추어 검토하였다.
- 랫트를 대상으로 단회 경구 투여한 TAF에 대한 NOAEL은 >1000 mg/kg으로 밝혀졌고, 개를 대상으로 단회 경구 투여한 TAF에 대한 NOAEL은 30 mg/kg으로 밝혀졌다.
- 랫드 4주 경구독성시험에서, 체중 증가 감소, 음식 섭취 감소, 백혈구(WBC) 및 RBC 매개변수 감소, 칼슘뇨증, 골밀도(BMD) 감소, 1,25 디하이드록시비타민 D3 감소, 신장 거대핵, 흉선 위축, 대퇴골의 해면골 위축 등(400 mg/kg/day 용량에서 발생)을 포함하여 치료 관련 영향이 나타났다. 대부분의 영향은 400-mg/kg/day 군에게 제한되어 있었다. 그러나 선택된 변화는 25 mg/kg/day 정도로 낮은 용량에서도 관찰되었으며 1,25 디하이드록시비타민 D3 감소의 유의하지 않은 감소가 6.25 mg/kg/day에서 관찰되었다. WBC 변화에 근거하여 TAF NOAEL은 6.25 mg/kg/day이라고 간주되었다.
- 랫드 26주 경구독성시험에서, 미미한 신장 피질 세뇨관 거대핵(100 mg/kg/day) 및 미미-경미한 경골 해면골 위축(암컷, 100 mg/kg/day), 골밀도 측정 값 변화(100 mg/kg/day) 및 골 전환의 생화학적 표지 변화(25 및 100 mg/kg/day) 등과 같은 치료 관련 영향이 발생했다. 25 mg/kg/day에서 보이는 영향(골 전환의 생화학적 표지 증가 및 관련 호르몬 변화)은 미미하였기 때문에 NOAEL은 25 mg/kg/day이라고 결론을 내렸다.
- 개 4주 경구독성시험에서 10 mg/kg/day에서는 모든 암수에게서 그리고 3 mg/kg/day에서는 암컷 1마리에게서 신세뇨관 거대핵 및/또는 호염기구증가가 발생했다. 그 밖의 유해한 영향은 없었다. TAF NOAEL은 1 mg/kg/day이었다.
- 개 39주 경구독성시험에서, 조직학적으로 검사했을 때 유의미한 결과로는 안구 후방 포도막의 경증 단핵 침윤, 신장 피질 세뇨관 변성, GALT 위축, 장간막 림프절 위축, 대식세포 침윤이 수반되는 흉선 위축, 위바닥샘의 점막 위축, 위날문샘의 점막 과다형성, 맹장 및 결장

의 점막 변성 및/또는 재생 등이 있었다. 고용량 군에서 경증의 QT 연장과 관련된 가역적인 심박수 감소, 가역적인 PR 연장도 관찰되었다. 39주 치료 후 GS-7340-02의 NOAEL은 2 mg/kg/day로 밝혀졌다.

- COBI, FTC 및 TAF는 유전독성 연구에서 음성으로 나타났다. EVG는 시험관내 염색체 이상 연구에서 영향이 불분명한 것으로 나타났으며 복귀 돌연변이 연구 및 2건의 생체내 소핵 연구에서는 음성을 나타냈으며 생체내에서는 유전 독성 가능성이 있을 것으로 예상되지 않는다. 따라서 4개 성분을 병용해도 개별 제제의 유전독성 프로파일과 비교했을 때 유전독성 프로파일이 변하지 않을 것으로 예상된다.
- 스프래그-다우리 랫트에게 TAF 경구 투여 후의 수태능 및 초기배 발생시험(Seg I)에서, 암수 독성에 대한 TAF NOAEL은 80 mg/kg/day이었다. 랫트에게 TAF 경구 투여 후의 배태자 발생시험(Seg II)에서, 250 mg/kg/day에서 체중 및 음식 섭취 감소 및 태자 체중 감소가 관찰되었는데 이는 랫트의 골화가 한시적으로 경미하게 지연된 것과 관련이 있었다. 본 연구에서 TAF로 인한 배자독성 또는 기형유발성의 징후는 없었다. 토끼에게 TAF 경구 투여 후의 배태자 발생시험(Seg II)에서, 배태자 발생에 대한 TAF NOEL은 시험한 최고 투여량인 100 mg/kg/day였다.
- 젠보야정의 성분 모두 유전독성 및 최기형성을 나타내지 않았고 수태능 및 초기배 발생에 영향을 미치지 않았다. 이에 대한 사항을 사용상의 주의사항 ‘7. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 항에 반영하였다.
- EVG, COBI, FTC 및 TAF를 개별적으로 시험했을 때 랫트 또는 토끼의 배아-태자 발생에 대한 유의한 영향이 없었으며, RTV와 병용한 EVG 투여 시에도 영향이 없었다. 출산 전후발생 및 모체기능시험에서 모체 독성 용량으로 TDF가 새끼의 생존력 지수와 체중을 감소시켰고 COBI가 착상 후 손실을 증가시키며 태아 중량을 감소시켰지만, NOEL 및 NOAEL은 명확히 확인되었다. TFV 및 COBI 노출은 EVG/COBI/FTC/TAF FDC의 사람 노출보다 29배 및 1.8배 높았다.
- 장기간 발암성 연구에서 EVG, COBI, 또는 FTC를 투여 받은 마우스나 랫트에게서 임상적으로 관련된 종양 발생률 증가는 발견되지 않았다. 최대 300 mg/kg/day의 투여량 수준으로 104주 동안 평생 매일 TDF를 투여했을 때 스위스 CrI:CDR-1(ICR)BR 마우스에게서 발암성의 증거가 나타나지 않았다. TFV에 대한 노출은 TAF 투여보다는 TDF 투여 후에 높았는데, 이는 TAF의 낮은 발암 가능성을 뒷받침해준다.
- EVG/COBI/FTC/TAF 상호작용이 예상되지 않는 상황에서, 복합제 연구를 통해 새로운 영향이 밝혀질 가능성은 낮다. 따라서 추가적인 EVG/COBI/FTC/TAF 복합제 연구는 불필요한 것으로 사료된다.

## 5. 약리작용에 관한 자료

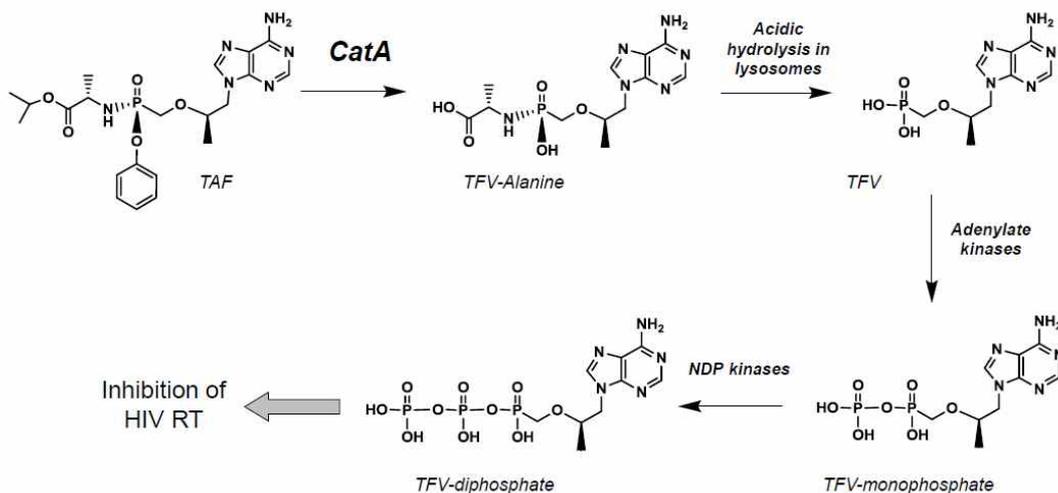
### 5.1. 약리작용시험 개요

- 3가지 기허가 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈)에 대한 약리학적 특징은 이전에 검토되었으므로, 젠보야정의 신물질 TAF에 대해 초점을 맞추어 검토하였다. TAF에 대한 효력시험자료, 안전성약리시험자료, 흡수분포대사배설에 관한 자료는 아래와 같다.

### 5.2. 효력시험

연구 종류/설명	GLP	시험체계	투여방법	시험기관	연구번호
<b>TAF 효력시험 (일차 약력학)</b>					
TAF가 CatA 가수분해효소 활성 및 TAF 항레트로바이러스 활성에 미치는 영향	없음	일차 CD4+ T림프구 및 대식세포	in vitro	Gilead sciences, Inc., USA	PC-120-2017
TAF가 CatA 매개 활성화 및 항레트로바이러스 활성에 미치는 영향	없음	정제 CatA 및 일차 CD4+ T-림프구	in vitro	Gilead sciences, Inc., USA	PC-120-2001

- TAF는 카르복실 에스테라아제 1과 카텡신 A(CatA) 등의 세포 효소를 통해 대사되며 혈장에서 TDF보다 더 안정적이기 때문에 HIV 표적 세포에서 더 높은 수치로 달성된다. TAF의 활성 구조(active moiety)인 TFV는 in vivo 및 in vitro에서 HIV-1의 약물 내성 균주 또는 야생형에 대해 강한 항레트로바이러스 활성을 나타낸다.
- TAF는 TDF와 달리 세포 내에서 TFV로 빠르게 변환한다. TFV로 대사된 후 세포 내에서 활성대사물인 TFV-DP(이인산테노포비르)로 대사된다. 이인산테노포비르는 HIV-1, HIV-2 및 HBV 중합효소를 억제하며, 레트로바이러스 역전사 과정 중 바이러스 DNA 사슬의 연장을 종료시킴으로써 감염 HIV 복제와 확산을 차단한다.



- TAF가 CatA 매개 활성화 및 항레트로바이러스 활성화에 미치는 영향
  - 바이러스 PI가 CatA의 효력 있는 억제제로 밝혀졌기 때문에, TAF 및 항바이러스제 PI의 약물 간 상호작용 가능성이 정제된 CatA를 사용하여 생화학적 분석에서 평가되었다. HIV PI DRV, ATV, LPV, RTV는 최대 50  $\mu$ M의 농도까지 각 약물의 임상 Cmax를 훨씬 초과하여 CatA를 매개로 하는 TAF의 가수분해를 억제하지 않았으나, HCV 단백질분해효소의 비가역 억제제 2개(텔라프레비르 및 보세프레비르)는 TAF의 CatA 매개 가수분해의 효력 있는 억제제로 확인되었으며, 각각의 IC50 값은 0.3 및 0.2  $\mu$ M이었다.
- 사람 PBMC(말초 혈액 단핵구 세포)에서의 테노포비르 세포내 대사
  - PBMC(호중구, 단핵구 등 lymphocyte가 있음)에 PHA(식물성적혈구응집소)를 넣으면 T세포 표면에 있는 당단백질에 결합하여 단백질이 응집되고, T세포의 빠른 세포분열과 증식이 일어난다.
  - 휴지기 세포(TFV-DP의 반감기 약 50시간)와 활성화된 PBMC(TFV-DP의 반감기 약 10시간)에 있어서 TFV-DP의 반감기에 차이가 있다. 반감기가 긴 것은 1일 1회 투여를 뒷받침한다.
- 길항작용 가능성 및 세포내 인산화 여부를 확인하기 위해 CEM-SS세포(T림프구성 급성백혈병세포)에서 테노포비르 단독 또는 테노포비르와 아바카비르 병용시의 인산화를 확인한 결과 약물상호작용 가능성은 적을 것으로 예상된다.
- in vivo 혈장 TFV 농도 및 PBMC 내 농도 측정: 30mg/kg [14C]TFV를 단회 투여받은 원숭이에서 혈장 및 세포 내의 TFV 농도를 측정하였다. 혈장 내 TFV농도는 50  $\mu$ M의 최대값에 도달한 다음 감소되었으며 t1/2는 5-7시간이었고, 활성화대사물 TFV-DP 세포내 농도는 0.9  $\mu$ M. TFV-DP의 t1/2는 >50시간으로 측정되었다. TFV는 혈장에 많이 존재하고 세포에 적은 양이 분포한다.
- TAF의 HIV-1 아형에 대한 활성화: TAF의 강력한 항바이러스 효과를 보여준다(농도 범위 0.1~12 nM, 평균 EC50=3.6nM). 참고로 TAF는 HIV-2에 대해 강력한 항바이러스 활성을 나타내었고 EC50은 0.91~2.63 nM이었다.
- HIV-1 역전사효소에 대한 동력학 억제 상수: HIV-1 역전사효소에 대한 TDF-DP의 동력학 억제 상수는 0.02  $\mu$ M으로서, 이는 사람 DNA 중합효소에 대한 Ki 값보다 200배 더 높은 것이다.

- 이차 약력학 시험의 일환으로 사람 PBMC 및 세포주의 세포 독성을 평가하였다.
  - TAF, TDF, TFV 및 임상적으로 관련 있는 항레트로바이러스제의 세포독성 프로파일(CC50 값)은 노출 5일 후 2개의 T-림프아형 세포주(MT-2 및 MT-4)를 대상으로 평가되었다.
  - TAF에서 MT-2 세포에서 검사된 최대 화합물 농도(53  $\mu$ M)까지 세포 독성이 관찰되지 않았다. TAF에 대한 CC50 값의 범위는 2 T-림프아형 세포주에서 23.2 - > 53.0  $\mu$ M였다.
  - TAF는 낮은 세포독성을 나타냈고, 기타 임상적으로 관련 있는 항레트로바이러스제와 비교했을 때 T-세포주에서 유사한 세포독성 프로파일을 나타냈다. 또한 TAF, TDF, TFV 및 임상적으로 관련 있는 항레트로바이러스제의 세포독성 프로파일(CC50 값)은 노출 5일 후 간 세포주(HepG2)를 대상으로 평가되었다. TAF에 대한 CC50 값은 간 세포주에서 > 44.4  $\mu$ M였다.
  - TAF는 HepG2 세포에서 검사된 최대 화합물 농도(44.4  $\mu$ M)에서 세포독성을 나타내지 않았다. 전체적으로, TAF는 기타 임상적으로 관련 있는 항레트로바이러스제와 비교했을 때 간 세포에서 유사한 세포독성 프로파일을 나타냈다.
  
- 신장 근위세뇨관 상피 세포(RPTEC)에서 TFV의 신장 근위세뇨관 독성 연구
  - 신장 근위세뇨관 독성에 대한 몇 가지 체외 모델을 대상으로 TFV의 영향을 연구하였고 구조적으로 관련된 뉴클레오타이드 유사체 3개 사이에서 관찰된 신독성의 체내 차이에 대한 이해도를 높이기 위해 시도포비르 및 아테포비르의 영향과 비교하였다. 정상 사람 RPTEC에서 TFV는 CC50 > 2,000  $\mu$ M을 가진 세포 증식에 대해 무시해도 되는 정도의 영향을 나타냈다. 또한, TFV는 25일간의 배양 기간 동안 정지 RPTEC의 장기간 생존력에 대해 어떠한 현저한 영향도 미치지 않았다.
  - 근위세뇨관 상피의 무결성은 혈액과 소변 사이에 선택적 장벽을 유지하기 위해 중요한 요소이다. 3 mM 정도의 농도에서 TFV는 10일 약물 배양 후 경상피내성을 측정하여 평가할 때 분화된 근위세뇨관 상피의 체외 무결성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.
  
- TFV가 일차 골모세포에 미치는 세포독성 영향
  - TDF를 포함한 항레트로바이러스제는 임상시험에서 골밀도 증가와 관련이 있었다. 따라서 임상적으로 관련된 TAF 농도가 PBMC 및 일차 골모세포에 미치는 세포독성 영향이 체외에서 평가되었다.
  - 일차 골모세포 또는 PBMC에 대한 세포독성은 관찰되지 않았다. 2시간 펄스와 휴약기를 포함한 일차 골모세포의 평균 TAF CC50는 > 500  $\mu$ M이었으며, 이는 TAF 혈장 Cmax 보다 > 1033배 더 높은 수치였다. 반면, 2 PI, 넬피나비르(NFV) 및 LPV의 세포독성은 각각의 Cmax 값보다 3.4 및 1.8배 더 높았다(단백질 결합에 보정되지 않음).
  - 요약하면, 일차 골모세포는 PBMC에 관해 TAF를 통해 우선적으로 부하되지 않았으며, 체외

PBMC와 비슷한 TFV-DP 수준에 도달했다. 또한, 임상적으로 관련한 TAF 농도에서 콜모세포 또는 PBMC 생존력에 아무런 변화도 보이지 않았다. 반면, HIV-1 PI NFV 및 LPV의 CC50 값은 각각의 Cmax 값보다 3.4 및 1.8배 정도만 더 높았다(혈장 단백질 결합은 고려하지 않음). 이러한 PI 모두 세포주에서 독성을 나타내 보이는 것으로 기록되고 체내 BMD 감소와 관련이 있다.

- 미토콘드리아 독성

- NRTI로 치료받은 HIV 감염 환자는 근육병증, 감각신경병증, 유산증 및 간지방증 등 다양한 임상적 부작용을 보였다. NRTI 유도 미토콘드리아 독성은 이러한 유해 증상에서 중요한 역할을 한다고 간주된다. ddC, ddI 및 d4T와 같은 여러 NRTI는 mtDNA 중합효소  $\gamma$  억제제로 인해 세포 내 mtDNA 결핍을 일으킬 수 있다. 이와는 반대로, 이전 연구에서는 TFV가 체외 미토콘드리아 DNA 합성에 미치는 영향은 미미한 것으로 입증되었다.
- TAF의 MtDNA 결핍 유도 가능성이 HepG2 세포를 대상으로 평가되었다. 정량적인 실시간 중합효소 연쇄반응 분석이 이 약물로 치료받은 HepG2 세포에서 관련 mtDNA 수준을 측정하기 위해 수행되었다. 이 분석에서, TAF(0.1, 0.3 또는 1.0  $\mu$ M)로 10일 동안 치료받은 HepG2 세포는 치료받지 않은 세포에 비해 mtDNA에서 유의미한 감소를 보이지 않았다. 반면, ddC(0.2, 2.0 또는 20.0  $\mu$ M)로 치료받은 세포는 mtDNA 함량에서 용량 의존적인 감소를 나타냈다. 이러한 데이터는 활성대사물 TFV-DP에 의한 미토콘드리아 DNA 중합효소의 확립된 억제 결핍과 일치하며 TAF는 mtDNA 합성을 억제하고 NRTI 관련 미토콘드리아 독성을 유도할 가능성이 낮다는 점을 시사한다.
- 미토콘드리아 DNA 및 염색체 DNA 수치를 정량화하는 교잡 분석을 수행하여 TFV와의 mtDNA 합성에 관련된 손상을 평가하였다. 3-300 mM 농도에서 TFV로 9일간 치료한 후 HepG2 세포에서, mtDNA 합성에 미치는 TFV의 영향은 관찰되지 않았다. 반면, ddC 및 ddI은 HepG2 세포에서 mtDNA의 현저한 결핍을 보였다. 스타부딘 및 ZDV는 300  $\mu$ M에서 30% - 40%의 관련 mtDNA 함량 감소로 덜 뚜렷한 영향을 보였다. TFV와 유사하게 3TC 및 ABC는 mtDNA 관련 수준을 유의미하게 변화시키지 않았다.

- TAF의 내성

- TAF는 TFV의 전구물질이기 때문에 모화합물인 TAF의 내성 분석은 TFV의 in vitro 내성 프로파일과 관련이 있다. 두 내성 프로파일이 유사함을 확인할 수 있다.

표 76. 선택된 바이러스의 특성 및 약물 감수성

약물	선택된 바이러스			WT 대조약(HIV-1 <sub>WT</sub> )의 EC <sub>50</sub> FC <sup>a</sup>				
	농도 (EC <sub>50</sub> 에 대한 FC)	시점	유전자형	TAF	TFV	FTC	EFV	EVG
TAF	224 nM(16X)	제 148 일	K65R	6.5*	5.5*	8.5*	1.4	1.7
TFV	56 μM(16X)	제 154 일	K65R S68S/N/R/K	6.5*	5.1*	6.7*	1.5	1.4

EFV = 에파비렌즈, FC = 배수 변화, WT = 야생형

a. MT-2 표준 분석의 HIV-1<sub>WT</sub>에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 TAF, TFV, EVG, FTC, EFV에 대하여 각각 10 nM, 2.9 μM, 1.2 nM, 0.77 μM, 1.5 nM 이었습니다. 평균 EC<sub>50</sub>의 배수 변화는 5 개의 독립 실험으로부터 구했습니다.

\* 야생형 대조군과의 비교에 대한 Student t-검정 p-값 < 0.05

출처: m5.3.5.4, PC-120-2011

- TFV에 대한 표현형 내성이 중간 수준, 연장 배양 시간 이후에는 추가적인 내성을 보이지 않은 RT돌연변이 K65R+S68N이 발생한다.
- 내성이 이미 존재하고 있는 HIV-1 분리주(돌연변이 K65R, 3TAMs, Q151M 복합체)를 이용한 내성 선택 시험 수행: 바이러스 잠복 NRTI-내성 관련 돌연변이(RAM)에서 TAF 또는 TFV에 따른 내성 선택 6개월 후에 바이러스 진화 및 표현형 변화를 통해 대체 내성 경로가 부족함을 시사한다.
- 선택된 바이러스의 특성 및 약물 감수성을 정리하면 다음과 같으며, TAF와 TFV가 유사함을 확인할 수 있다.
- TAF, TFV, TDF의 항-HIV 활성(EC50) 및 세포독성(CC50): TAF에 대한 선택 지수(SI=CC50/EC50)는 TAF가 TFV, TDF보다 높다(SI 순위: TAF >> TDF, TFV, EFV, RAL, ATV)
- 다른 ARV 약물 등급에 내성인 HIV-1 분리주(NNRTI-R, PI-R, INSTI-R 돌연변이)에 대해서도 강력한 항바이러스 활성을 입증하였다.

[참고: 임상 바이러스학]

- 6건의 ECF/TAF 2상 및 3상 연구(study 104, 111, 102, 109, 112, 106)의 시험대상자 중 내성 분석 모집단(RAP)의 기준을 충족하는 시험대상자에 대해 내성 시험을 실시하였다(1903명 중 총 41명(2.2%)).
- ECF/TAF 군과 STB 군에서 각각 0.4%, 1.8%의 내성이 발현되었고, 두 군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.
- study 104: ECF/TAF 2명, STB 3명에서 시험 약물에 대한 내성이 나타났다. M184V 5명, INSTI-R 2명, K65R 2명이 발생하였음을 확인하였다.
- study 111: ECF/TAF 2명, STB 2명에서 시험 약물에 대한 내성이 나타났다. M184V, E92Q 내성이 발생하였음을 확인하였다.
- study 102: ECF/TAF 0명, STB 2명에서 시험 약물에 대한 내성이 나타났다. M184V, E92Q, K70K/E 내성이 발생하였음을 확인하였다.
- study 109, study 112, study 106: ECF/TAF 1명(각각 M184M, T97A)에서 내성이 나타났음을 확인하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

시험항목	성분	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 준수
중추신경계	EVG	in vivo	랫드/SD, ♂, 군당 6수	경구	0, 100, 300, 2000	주목할만한 소견 없음. NOEL=2000mg/kg	Yes
	COBI	다차원관찰법 (Irwin시험)	랫드/SD, 암, 군당 8수	경구	0, 50, 150, 500	150 및 500에서 각성 및 보행 활성 저하. 침분비, 체온 및 운동근육 활성 저하 NOAEL=50mg/kg	Yes
		다차원관찰법 (Irwin시험)	랫드/SD, ♂, 군당 6수	경구	(COBI/GS-8374) 0, 0/1000, 50/100, 50/300, 50/1000	NOEL=50/1000mg/kg (병용시)	Yes
	FTC	다차원관찰법 (Irwin시험)	마우스/ICR, 수, 군당 10수	경구	10, 30, 100	모든 투여량에서 주목할만한 동물의 행동, 자율신경, 또는 신경학적 징후 소견을 유발하지 않음	없음
	TAF	다차원관찰법 (Irwin시험)	랫드/SD, ♂, 군당 10수	경구	0, 100, 1000 (NOEL)	주목할만한 소견 없음. NOEL=1000 mg/kg	Yes
호흡기계	EVG	in vivo	비글견, ♂, 군당 4수	경구	0, 10, 30, 100	주목할만한 소견 없음. NOEL=100mg/kg	Yes
	COBI	in vivo	랫드/SD, 암, 군당 6수	경구	0, 50, 150, 500	NOAEL=500mg/kg	Yes
		in vivo	랫드/SD, 암, 군당 8수	경구	(COBI/GS-8374) 0, 50/100, 50/300, 50/1000, 0/1000	NOEL=50/1000mg/kg (COBI/GS-8374 병용시. GS-8374는 PI계열 약물)	Yes
	FTC	일반 약리학	마우스/CD-1, 수, 군당 4수	경구	100, 250, 500, 750, 1000	육안적 영향을 나타내지 않음. 극히 미미한 호흡률 영향만 750mg/kg에서 21% 감소. 행동 반사는 최대 1000mg/kg의 투여량에서 영향을 받지 않음	없음
랫드/CD, 수, 군당 4수			경구	250, 500, 1000	랫드는 육안적 영향을 나타내지 않음. 극히 미미한 호흡률 영향만 750mg/kg에서(21% 감소) 및 대조군 동물들(29% 증가)에게서 관찰되었음. 1000mg/kg의 투여량에서 영향을 받지 않음.	없음	
심혈관	EVG	in vitro	5개 HEK293	in vitro	0, 1, 10 μM	1, 10 μM에서 각각 3.4% 및	Yes

계		(hERG assay)	replicates			24.3% 억제 IC50>10µM	
		in vitro (활동전위 매개변수)	6개 적출된 기니피그 유두 근육 replicates	in vitro	0.1, 1, 3 µM	기니피그 심근 세포의 활동전위에 미치는 영향 없음.	Yes
		in vivo	비글견, ♂, 군당 4수	경구	0, 10, 30, 100	주목할만한 소견 없음. NOEL=100 mg/kg	Yes
	COBI	in vitro (hERG assay)	3개 HEK293 replicates	in vitro	0.3, 1, 3, 10 µM	hERG IC50=1.8mcM	Yes
		in vivo	비글견, 수, 군당 4수	경구	0, 5, 15, 45 mg/kg	NOAEL=45mg/kg	Yes
		in vivo	비글견, 수, 군당 6수	경구	(COBI/GS-8374) 0, 15/0, 15/15, 15/75, 15/200, 0/200	NOEL=15mg/kg COBI 또는 15/200mg/kg COBI/GS-8374 병용시	Yes
	FTC	심혈관 기능	랫드/Wistar, 수, 군당 5수	경구	5, 10, 50	평균 심방 혈압 및 심장박동수에 대해서는 유의미한 영향이 발견되지 않음	없음
		심혈관, 호흡계 및 자율신경계 기능	비글견(마취), 수, 4수	정맥내	총 누적 투여량 38.5 mg/kg	평균 심방 혈압 또는 심장박동수에서 통계적으로 유의미한 변화가 나타나지 않음. 납 II 심전도에서는 약물 관련 부정맥이 관찰되지 않음. 호흡계 매개변수는 감소하지 않음. FTC 투여 후 10분 뒤에는 호흡률이 최대 3.8 breaths/minute까지 증가하였고 분당 호흡량이 최대 0.5 l/minute까지 증가했으나 이는 통계적으로 유의미하지 않았음. FTC로 치료받은 2마리 개의 최종 투여 후 30분 뒤 평균 혈장 수치는 140 mM였음. 이는 시험관내 최소 예상 항HIV/HBV IC50 값의 93배에 달함.	없음

	TAF	in vitro (hERG assay)	3개 HEK293 replicates	in vitro	0, 1, 10 $\mu$ M	유의미한 억제 IC50>10mcM 없음	Yes
		in vivo	비글견, 수, 군당 3수	경구	30, 100	주목할만한 소견 없음. NOEL=100 mg/kg	Yes

- TAF

테노포비르 알라페나미드의 체외 hERG 분석에서, hERG 칼륨 전류에 대한 TAF 억제 영향의 IC50 값은 사람 노출보다 훨씬 높은 10  $\mu$ M 이상으로 추정되었다. 1000 mg/kg을 투여받은 랫트의 CNS, 1000 mg/kg으로 투여받은 랫트의 신장계 또는 100 mg/kg으로 투여받은 개의 심장 혈관계(80 mg free base equivalents/kg)에서는 이상사례가 검출되지 않았다. 1000 mg/kg으로 투여받은 랫트는 위배출이 감소했으나, 100 mg/kg으로 투여받은 경우에는 그렇지 않았다.

#### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- TAF에 대해 제출된 약동학시험자료는 다음과 같다.

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
<b>흡수(단회)</b>		
TAF의 Caco-2 투과성	in vitro	
마우스에서의 TAF 약동학	경구	마우스
랫드에서의 TAF 약동학	경구	랫드
개에서의 TAF 약동학	경구	개
붉은털원숭이에서의 TAF 약동학	경구	원숭이
붉은털원숭이에서의 TDF 약동학	경구	원숭이
개에 대한 다양한 TDF 함유제제 약동학	경구	개
개에 대한 TAF의 7일 반복투여	경구	개
<b>분포</b>		
마우스에 대한 [14C]TAF 경구투여 후 ADME	경구	마우스
랫드에 대한 [14C]TAF 경구투여 후 ADME	경구	랫드
개에 대한 [14C]TAF 경구투여 후 분포	경구	개
TAF의 혈장 단백질 결합	in vitro	
TFV의 단백질 결합	in vitro	
<b>대사</b>		
시험관내 TAF의 대사(혈장안정성)	in vitro	
간 S9에서의 시험관내 TAF 대사	in vitro	
장 S9에서의 시험관내 TAF 대사	in vitro	
일차 사람 간세포에서의 시험관내 TAF 대사	in vitro	

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
개 혈장, 간/장 S9, 랫드 간 미세소체분획에서의 TFV 대사	in vitro	
마우스에서의 TAF 대사	경구	마우스
랫드에서의 TAF 대사	경구	랫드
개에서의 TAF 대사	경구	개
TAF의 사람 CYP450 억제 가능성	in vitro	
TFV의 사람 CYP450 억제 가능성	in vitro	
TAF의 사람 CYP 기전 기반 억제	in vitro	
TAF의 사람 CYP450 대사 반응 표현형	in vitro	
TAF에 의한 대사 효소 유도	in vitro	
사람 간세포에서의 TAF 유도 가능성 평가	in vitro	
TAF의 사람 UGT1A1 억제 가능성에 대한 평가	in vitro	
<b>배설</b>		
랫드에 대한 [14C]EVG 투여 후 용량이 방사능 회수율에 미치는 영향	경구	랫드
개에 대한 [14C]EVG 단회 투여 후 배설	경구	개
개에 대한 [14C]EVG 담도 배설 연구	경구	개
<b>약물-약물 상호작용</b>		
p-gp 및 BCRP 과대 발현 세포 단층을 통과하는 TAF의 양방향 투과성		
GS-7340의 사람 OATP1B1, OATP1B3, P-gp, BCRP 억제에 대한 시험관내 평가		
GS-9350이 GS-7340의 Caco-2 세포 통과 양방향 투과성에 미치는 영향		
사람 OATP1B1 및 OATP1B3 기질로서의 GS-7340 대한 시험관내 평가		
시험관내 HIV 단백질분해효소억제제와 약동학 활성제가 사람 장 준세포 분획 내 GS-7340 대사에 미치는 영향		
테노포비르 알라페나미드(GS-7340)가 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, BSEP에 대한 억제제 또는 OCT1 기질인지의 여부를 측정하는 연구		
카텝신 A, 카르복실에스테라아제 1, CYP3A4의 억제제가 일차 사람 간세포에서 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(GS-7340)의 대사에 미치는 영향		
HIV 단백질분해효소억제제가 다약제 내성 관련 단백질 2 및 4에 의한 테노포비르 운반에 미치는 영향		
HIV 단백질분해효소억제제 및 기타 치료제가 사람 신장 유기음이온 수송체 1형(OAT1)에 의한 테노포비르 운반에 미치는 영향		
HIV 단백질분해효소억제제가 사람 신장 유기음이온 수송체 3형(OAT3)에 의한 TFV 운반에 미치는 영향		
TFV의 세뇨관 재흡수에 대한 MRPI의 기여 부족		
테노포비르와 사람 OCT2 및 MATE1 수송체 간의 시험관내 억제 연구		
비고리 뉴클레오사이드 인산염 유사체와 사람 유기양이온 및 유기음이온 수송체 간의 시험관내 상호작용		

연구 종류 및 기간	투여 경로	종
시클로스포린 A 사전 처리가 개에서의 테노포비르 알라페나미드 약동학에 미치는 영향		
엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 코비시스타트(Quad)와 사람 OCT2 및 MATE1 수송체 간의 시험관내 억제 연구		
P-당단백질 과대 발현 세포 단층을 통한 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 코비시스타트의 양방향 투과성		
BCRP 과대 발현 세포 단층을 통한 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 테노포비르, 코비시스타트의 양방향 투과성		
시험관내 엠트리시타빈 및 테노포비르에 의한 사람 OATP1B1 및 OATP1B3 억제		
Quad 성분과 사람 OAT1, OAT3, MRP4 수송체 간의 시험관내 억제 연구		
Stribild 성분과 사람 OCT1 및 BSEP 수송체 간의 시험관내 억제 연구		

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- TAF의 Caco-2(인간결장선암세포주) 투과성(in vitro): Caco-2 세포 단층에서 TAF는 전방 투과성이 용량 의존적 방식으로 증가했으며, 유출 비율이 감소했다. 이는 포화 가능 유출 수송을 의미한다. 유출 수송체 억제제인 시클로스포린 A(CsA)를 추가했을 때는 유출 비율이 감소하였고 전방 투과성이 증가하였다.
- TAF, TFV의 단회 투여 체내 연구
  - TAF 및/또는 TFV의 단회 투여 혈장 약동학은 마우스에 경구(in vivo), 5, 25, 100mg/kg 투여 시 TAF가 빠르게 흡수되고 TFV로 변환되어 TAF 형태로 검출되지 않았다.
  - TAF 및/또는 TFV의 단회 투여 혈장 약동학은 개에 경구(in vivo), 10mg/kg TAF 투여 시 혈장 및 간 약동학 프로파일 측정으로 확인하였으며, TAF가 신속히 흡수 및 소실되어 혈장 tmax가 0.08시간, t1/2가 0.24로 관찰되었다. TAF의 경구 생체이용률은 체외에서 관찰된 용량 의존적 투과성과 마찬가지로 개에게 투여량을 증가시킴에 따라 증가했으며 10 mg/kg 투여량에서 관찰된 경구 생체이용률은 14.3%였다.
  - Caco-2 양방향 투과성 분석에서 90  $\mu$ M COBI가 존재할 때 TAF의 전방 투과성은 4.6배 증가했으며 유출 비율은 유의미하게 감소했다. 이는 P-gp 매개 약물 상호작용을 시사한다.
- TAF, TFV의 반복투여독성시험자료에서 확인할 수 있는 약동학적 특징은 다음과 같다.
  - 마우스 13주(경구, 0, 10, 30, 100mg/kg/day): 투여량 증가에 따른 TFV 축적은 발생하지 않았다. TAF가 빠르고 광범위하게 TFV로 변환되었다.
  - 랫드 4주(경구, 1.5, 6.25, 25, 100, 400mg/kg/day): 비선형적 약동학 반응. 혈장 누적은 관찰되지 않음.
  - 랫드 26주(경구, 0, 5, 25, 100mg/kg/day): 투여량에 비례하여 Cmax, AUC 증가하였다. 13

- 주~26주 사이의 평균 AUC가 1일보다 높으므로 약간의 축적이 발생함을 나타낸다.
- 개 4주(경구, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10mg/kg/day): TFV값이 선형적 형태로 나타남.
- 개 9개월(경구, 0, 2, 6, 18mg/kg/day): 7~8주차에 18mg/kg/day→12mg/kg/day로 변경(심각한 임상징후 및 체중, 음식물 섭취량 감소로 인한). tmax는 0.5~1시간. t1/2=25~31시간
- 원숭이 4주(경구, 0, 3, 30mg/kg/day): TFV 축적은 발생하지 않았다.

#### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

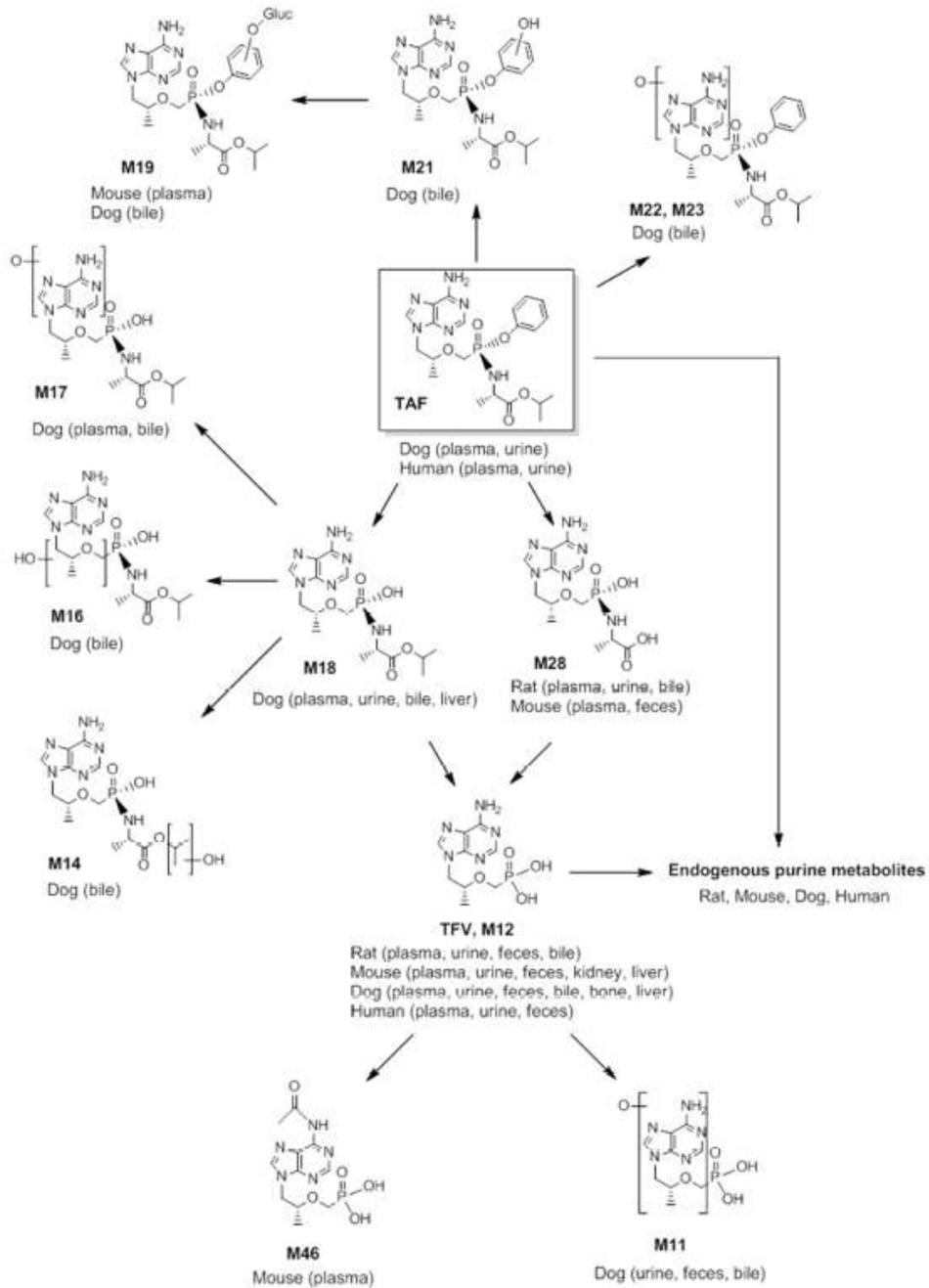
- TAF는 설치류 혈장에서 혈장 에스테라아제에 의한 가수분해로 인해 매우 불안정하므로, TAF의 혈장 결합 범위는 체외 개 및 사람혈장에서만 측정할 수 있었다.
- TAF 비결합 백분율은 개와 사람혈장에서 각각 48.0%, 46.8%이었다. 참고로 이는 임상(study 108, 114)에서 관찰된 비율(14~23%)보다 높은 편이다.
- 테노포비르는 사람 혈장 또는 혈청에서 매우 낮은 단백질 결합률을 보인다(사람 혈장에서 비결합률이 99.3%).
- 100 mg/kg[14C]TAF를 수컷 CD-1 마우스에게 경구 투여한 후, [14C]TAF 유도 방사능이 일차 채취 시점(투여 후 0.5시간)까지 대부분의 조직으로 광범위하게 분포되었다. 대부분 조직이 투여 후 1시간 시점에 최대 농도에 도달했다. GI관을 제외하고 최고 방사능 농도를 나타내는 조직에는 간, 담낭, 방광, 횡경막, 신피질, 신장 및 신수질이 포함되었다.
- 또한 마우스의 뇌에서 낮은 수치의 방사능이 검출되었으며, 이는 [14C]TAF 유도 방사능이 혈액:뇌 장벽을 약간만 초과함을 의미한다. 또한 마우스의 고환에서 낮은 수치의 방사능이 측정되었으며, 이는 [14C]TAF 유도 방사능이 혈액:고환 장벽을 약간만 초과함을 의미한다. CD-1 마우스보다 CD57 검정 마우스의 눈 수정체, 눈 포도막 및 눈에서 더 지속적인 노출이 관찰되었다. 하지만, 착색 피부와 피착색 피부 간에 분포의 차이가 관찰되지 않았으며, 이는 14C-TAF 관련 방사능이 멜라닌 함유 조직과 선택적으로 관련이 없음을 나타낸다.
- 수컷 개에게 15-mg/kg 또는 18.1 mg/kg 투여량으로 [14C]TAF를 경구 단회 투여하고 15-mg/kg 용량으로 GS-7340을 경구 반복 투여한 후 [14C]TAF의 흡수도와 분포도를 측정했다. 방사능이 광범위하게 분포되었지만 뇌, 눈 및 양수에서는 검출되지 않았다. 신장, 간, 위장관, 비장, 림프절 및 PBMC에서 높은 농도가 관찰되었다. TAF 또는 [14C]TAF를 수컷 개에게 반복 또는 단회 경구 투여했을 때 투여 후 24시 시점까지 간과 신장에서 최고 방사능 농도가 관찰되었다. 비표지 GS-7340을 반복 투여하고 나서 [14C]TAF를 단회 투여한 조직의 방사능 농도는 [14C]TAF만 단회 투여한 동물의 조직과 비교했을 때 훨씬 더 높았다.
- 배태자 발생시험으로서 25, 100 및 250 mg/kg 용량으로 12일 이상(임신 기간[GD] 6 ~ 17일) 경구 영양을 통해 GS-7340-02가 투여된 임신한 암컷 랫트의 혈장에서 테노포비르 농도를 측정했을 때, 배태자 발달 연구에서는 TAF와 TFV의 축적이 관찰되지 않았다.

- 임신한 암컷 토끼를 대상으로 임신일(GD) 7 ~ 20일에 1일 1회 경구 영양을 통해 GS-7340-02 투여 후 혈장에서 TAF 및 TFV의 독성역학을 확인했다. GS-7340-02를 경구 범위 결정 연구로서 5, 25, 50 및 100 mg/kg/day 용량 또는 배태자 발달 연구로서 10, 30 및 100 mg/kg/day 용량으로 투여했다. 토끼에게 GS-7340-02를 반복 투여한 후 TFV의 누적은 관찰되지 않았다. 토끼에게 GS-7340-02의 경구 투여 후 GS-7340이 TFV로 광범위하게 변환되었다.
- 붉은털원숭이에 대해 임신일 111일부터 TFV 30 mg/kg/day를 매일 피하 주입 후 TFV의 태반 전이 상태를 확인한 결과 TFV의 태반 전이가 유의한 수준인 것으로 나타났다.
- 테노포비르를 수용액으로 제조하여 원숭이를 4개 나이군에서 평가했다(신생 원숭이, 생후 1, 3 및 12개월 원숭이; n = 2/군). 테노포비르 30-mg/kg 용량을 등쪽 피하 조직 부위에 주입하였으며, 신생, 생후 1, 3 및 12개월 원숭이의 평균 TFV Cmax 값은 각각 51.8, 30.7, 34.6 및 18.8  $\mu\text{g/mL}$ 이었으며, 모든 나이군에 대한 tmax는 0.5시간이었다. TFV의 상응하는 혈장 청소율(CL/F)은 각각 0.18, 0.54, 0.41 및 1.02 L/h/kg로, 생후 1년까지 청소율이 증가됨을 나타낸다. 이러한 결과는 투여량이 동일할 때 더 어린 원숭이에게서 TFV 노출이 더 높음을 나타낸다.

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 테노포비르 알라페나미드는 TFV에 대한 세포내 대사로부터 영향을 받는다. 이에 따라 동화산물 TFV-MP 및 TFV-DP로 추가 인산화되며 TFV-DP는 약리학적 활성 형태이다. PBMC 또는 다른 림프계 조직의 세포내 대사 활성화에는 카텡신 A(CatA)에 의한 TFV로의 변환이 포함된다. PBMC와는 달리 일차 간세포에서는 TAF가 주로 카르복실에스테라아제 1에 의해 가수분해된다.
- HIV PI(DRV, ATV, LPV, RTV), 강화제제 COBI, HCV PI(텔라프레비르, 보세프레비르, TMC-435, BI-201355, MK-5172, GS-9256, GS-9451) 중 CatA를 억제하는 것으로 알려진 HCV PI 텔라프레비르와 보세프레비르는 유일하게 일차 CD4+ T 림프구 내 TAF의 항레트로바이러스 영향을 변화시켰다(각각 23배 및 3배 감소). 따라서 텔라프레비르 또는 보세프레비르를 제외한 다른 PI와 TAF를 병용할 경우 임상적으로 부정적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
- TAF의 대사 프로파일은 마우스의 혈장, 소변, 대변, 신장, 간 및 코선반, 랫트의 혈장, 소변, 담즙 및 대변, 개의 혈장, 소변, 담즙, 대변, 뼈 및 간에서 측정했다. 또한 [14C]TAF를 단회 경구 투여한 후 사람 혈장, 소변 및 대변에서 대사물 프로ファイルを 측정했다. 마우스, 랫트, 개 및 사람에 대한 결과에 따라 제안 변형 경로를 요약하면 다음과 같다.

그림 20. TAF 대사물



- in vitro 항바이러스 연구에서는 EVG나 COBI가 FTC 또는 TFV 활성화에 길항작용을 나타내지 않았으며 이로써 뉴클레오시드 유사체의 세포내 활성화에는 간섭이 발생하지 않는 것으로 나타났다. 약물 대사 효소는 FTC나 TFV의 소실에 크게 기여하지 않기 때문에 EVG나 COBI 분해와의 상호작용은 예상되지 않는다.
- CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP 2D6에 의한 TAF 대사는 검출되지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 CYP3A4에 의해 1.9 min<sup>-1</sup>의 속도로 느리게 대사되었으며, 이

속도는 양성 대조 물질인 테스토스테론의 26.6%에 해당되었다

- 마우스, 랫트, 개, 사람에 대한 연구에 근거했을 때 모든 종에서는 히포크산틴, 크산틴, 알란토인 및 요산 등의 내인 퓨린 대사물이 관찰되었다. 요산이 96시간 동안 총 AUC의 73.9%을 차지하는 주요 대사물이었던 사람 혈장 외에 모든 종의 혈장, 소변 및 대변에서는 테노포비르가 약물 관련 물질 중 대부분을 차지했다. M18은 랫트 담즙의 주요 대사물이었으며 담즙으로 회복된 총 방사능의 63%를 차지했다. M18과 관련 산화 대사물 M16은 개 담즙의 주요 대사물이었으며 담즙으로 회복된 총 방사능 중 29%와 38%를 차지했다. 개의 담즙에서는 다양한 산화 대사물이 발견되었다. 사람 고유의 대사물은 관찰되지 않았다.
- 랫드에서, 대부분의 방사능은 신장과 간에서 TFV와 관련이 있었으며, 랫드의 코션반에서는 크산틴(M7)이 주요 대사물로 확인되었다. 개에서는 TAF 관련 대사물이 뼈와 간에서 모니터링되었으며 이러한 조직 내 대부분의 방사능은 TFV와 관련이 있었다. M18(이소프로필알라니닐 TFV)과 M28(알라니닐 TFV)은 세포 내에서 TAF가 TFV로 변환되는 동안의 중간 대사물로 간주된다.
- M18은 혈장, 소변 및 간에서 미량 대사물로 검출되었으나, 담즙에서는 상대적으로 높은 수치가 관찰되었다.

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- [14C]TAG를 마우스, 랫트 및 개에게 경구 투여한 후 대부분의 방사능 동위원소는 모든 종에서 대변이나 소변으로 회복되었다. [14C]TAF 5-mg/kg을 BDC 수컷 스프래그-다울리 랫트에게 단회 투여한 후 [14C]TAF의 배설을 확인한 결과 투여된 방사능 중 평균 72.6%, 23.2% 및 2.11%가 투여 후 168시간까지 각각 대변, 소변 및 담즙으로 배설되었다. BDC 랫트의 담즙과 소변을 통한 방사능 회수율은 투여량의 약 25%가 흡수되었음을 나타낸다. BDC 랫트에게 경구 투여 후 평균 총 방사능 회수율은 99.9%였다.
- [14C]-TAF 15-mg/kg을 수컷 BDC 개에게 단회 경구 투여한 후 [14C]TAF의 배설을 확인했다. 투여된 방사능 중 평균 42.7%, 26.5% 및 14.0%가 투여 후 168시간 동안 각각 대변, 소변 및 담즙으로 배설되었다.
- 소변 및 담즙으로 배설된 방사능에 근거할 때, 경구 투여량의 최소 41% 가량이 흡수되었다. BDC 개의 담즙 내에서 다량의 방사능이 배출되었으며, 이는 개의 경우 담도 배설이 [14C]TAF 유도 방사능의 주요 소실 경로임을 나타낸다. BDC 개의 전체 방사능 회수율은 86.2%였다. 방사능은 투여 후 168시간 시점에 소변과 대변에서 측정할 수 있었으며, 이로써 낮은 회수율의 원인이 사체 내 잔류 방사능일 것으로 추측된다.
- 모유 배설: 수유 중인 암컷 성체 붉은털원숭이 2마리에게 30 mg/kg TFV를 단회 피하 투여한 후 모유를 채취했다. 투여 후 24시간 동안 모유 및 혈청 샘플을 모두 채취했다. 모듈 내

TFV의 농도는 첫 번째 동물의 경우 4시간 시점에, 두 번째 동물의 경우에는 1시간 시점에 걸보기 최대 농도에 도달했으며 도달했다. 모유 내 테노포비르 Cmax는 각각 2개 동물의 혈장에서 관찰된 Cmax의 4.04% 및 2.02%였으며, 걸보기 반감기 10.3시간과 10.9시간에 걸쳐 감소되었다. 모유 내 테노포비르 AUC0-∞는 2개 동물에 대해 혈장에서 관찰된 AUC0-∞의 각각 18.6%와 21.5%를 차지했다.

## 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 3가지 기허가 성분(엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈)에 대한 독성학적, 약리학 적 특징은 이전에 검토되었으므로, 젠보야정의 신물질 TAF에 대해 초점을 맞추어 검토하였다.
- 테노포비르 알라페나미드는 TFV의 전구약물이다. TAF는 흡수 후 CatA에 의해 세포 내에서 TFV로 빠르게 변환되며, 활성대사물 이인산테노포비르(TFV-DP)로 인산화된다. TAF는 혈장에서 TDF보다 더 안정적이기 때문에 HIV 표적 세포에서 더 높은 수치로 달성된다. 원숭이에 30mg/kg [14C]TFV를 단회 투여 후 혈장 및 PBMC 내 농도를 측정된 결과, TFV는 혈장에 많이 존재하고 세포에 적은량이 분포함을 확인하였다.
- TAF의 경우 신장, 뼈, 미토콘드리아 독성(NRTI로 치료받은 HIV-1 감염 환자에서 나타나는 근육병증, 감각신경병증, 유산증 및 간지방증 등의 임상적 부작용 관련)에 대한 안전성 우려가 있어 추가로 이차 약리학 시험을 시행하였다. 신장 근위세뇨관 상피 세포에서의 독성 연구 결과 증식 억제, 생존력, 상피 무결성 등에 유해한 영향을 미치지 않았고, 골모세포에 미치는 세포독성 영향 평가에서는 TAF가 골모세포 또는 PBMC 생존력에 아무런 변화도 보이지 않았다. 뉴클레오시드 역전사효소저해제는 현재 미토콘드리아 독성 등급 허가사항을 표기하고 있지만, FTC와 TAF는 모두 장기 독성 연구에서 낮은 미토콘드리아 독성을 보였다. EVG 및 COBI의 미토콘드리아 독성 가능성 또한 낮은 것으로 간주되므로 E/C/F/TAF FDC를 사용할 때 미토콘드리아 독성은 가능성이 낮을 것으로 예상된다.
- TAF의 HIV-1 아형에 대한 활성: 강력한 항바이러스 효과를 보여준다(농도 범위 0.1~12 nM, 평균 EC50=3.6nM). 선택된 바이러스의 특성 및 약물 감수성은 TAF와 TFV가 유사하다. 참고로 임상에서 발생한 내성 발현율은 ECF/TAF 0.4%, STB 1.8%로, 두 군의 차이는 통계적으로 유의하지 않다.
- 안전성약리시험: 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험에서, 주목할만한 소견은 보이지 않았다.
- TAF 및/또는 TFV의 단회 투여 혈장 약동학은 마우스에 경구(in vivo), 5, 25, 100mg/kg 투여 시 TAF가 빠르게 흡수되고 TFV로 변환되었다. 혈장 tmax가 0.08시간, t1/2가 0.24로 관찰되었다. 개에게 10 mg/kg 투여 후 관찰된 경구 생체이용률은 14.3%였다.

- TAF 비결합 백분율은 개와 사람혈장에서 각각 48.0%, 46.8%이었다. 100 mg/kg[14C]TAF를 수컷 CD-1 마우스에게 경구 투여한 후, [14C]TAF 유도 방사능이 일차 채취 시점(투여 후 0.5시간)까지 대부분의 조직으로 광범위하게 분포되었다. GI관을 제외하고 최고 방사능 농도를 나타내는 조직에는 간, 담낭, 방광, 횡경막, 신피질, 신장 및 신수질이 포함되었다. 간에서 높은 방사능 수치가 관찰되었으며, 신장에서도 높았다. 마우스의 뇌와 고환에서는 매우 낮은 수치가 관찰되었다.
- 랫드에서, 대부분의 방사능은 신장과 간에서 TFV와 관련이 있었으며, 랫드의 코선반에서는 크산틴(M7)이 주요 대사물로 확인되었다. 개에서는 TAF 관련 대사물이 뼈와 간에서 모니터링되었으며 이러한 조직 내 대부분의 방사능은 TFV와 관련이 있었다.
- 랫트에게 단회 투여한 후 [14C]TAF의 배설을 확인한 결과 투여된 방사능 중 평균 72.6%, 23.2% 및 2.11%가 투여 후 168시간까지 각각 대변, 소변 및 담즙으로 배설되었다.
- TAF는 대부분의 CYP효소 및 UGT1A1에 억제제 및 유도제로 작용하지 않는다. CYP3A의 약한 유도제이나 CYP3A4 억제제인 COBI와 병용하므로 임상적 영향은 미미할 것으로 예상된다. 또한 p-gp, BCRP(장), OATP1B1, OATP1B3(간)의 기질이며, OAT1, OAT3(신장)의 기질은 아니었다. 이는 TAF가 TFV의 신장 세뇨관 세포 부하에 기여하지 않을 것임을 예상할 수 있는 결과이다.
- 엠트리시타빈은 기질, 억제제 또는 유도자로서 약물 대사 효소와 상호작용하지 않는 반면, TAF는 CYP3A의 약한 기질 및 억제제이다. COBI가 CYP3A의 강력 억제제이므로 TAF에 의한 CYP3A 억제 작용은 최소 수준일 것이며 이들 제제와 EVG 또는 COBI 간 대사 약물 상호작용의 가능성은 매우 낮다. 또한 COBI에 EVG의 CYP3A-의존 대사 억제에 대한 약동학적 약물 상호작용을 제외 및 인체내에서 광범위하게 연구했다. 엠트리시타빈과 TAF는 뉴클레오시드 2종, 즉 각각 아데노신 및 시티딘의 유사체로 인산화를 통한 약동학 활성화를 위한 공통된 대사 경로를 공유하지 않는다. 활성 이인산염에 대한 TFV의 세포내 활성화가 FTC에 의해 부정적인 영향을 받지 않았으며 FTC-삼인산에 대한 FTC의 활성화가 TFV에 의해 부정적인 영향을 받지 않았다.
- EVG/COBI/FTC/TAF 상호작용이 예상되지 않는 상황에서, 복합제 연구를 통해 새로운 영향이 밝혀질 가능성은 낮으므로 EVG/COBI/FTC/TAF 복합제를 이용한 추가적인 연구는 불필요한 것으로 사료된다.
- 각 성분의 흡수, 분포, 대사, 배설의 특징을 요약하면 다음 표와 같다.

	EVG	COBI	FTC	TAF	TDF
흡수					
Tmax(h)	4	3	3	1	2
저지방 음식의 효과(공복 대비)	34% 증가				24% 증가

고지방 음식의 효과(공복 대비)	87% 증가				23% 증가
분포					
단백결합 비율(%)	~99	~98	<4	~80	<0.7%
단백결합 시험	ex vivo	in vitro	in vitro	ex vivo	in vitro
대사					
대사	CYP3A(major) UGT1A1/3(minor)	CYP3A(major) CYP2D6(minor)	유의하게 대사되지 않음	CatA(PBMC) CES1(간세포) CYP3A(minimal)	유의하게 대사되지 않음
배설					
주 배설 경로	대사	대사	사구체 여과 및 신배설	대사	사구체 여과 및 신배설
t <sub>1/2</sub> (h)	12.9	3.5	10	0.51	12-18
소변 배설되는 비율(%)	6.7	8.2	70	<1	70~80
대변 배설되는 비율(%)	94.8	86.2	13.7	31.7	-

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC 제출함.

### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- EVG/COBI/FTC/TAF: 14건  
FTC/TAF: 2건, TAF: 8건  
EVG/COBI/FTC/TDF: 6건
- 임상 유효성 및 안전성을 뒷받침하는 연구: 총 2396명
  - treatment naive adults 환자: study 292-0104(3상), study 292-0111(3상), study 292-0102(2상)
  - viral-suppressed adults 환자: study 292-0109(3상)
  - 경증 및 중증도 신장에 환자: study 292-0112(3상)
  - treatment naive adolescents 환자: study 292-0106(2/3상)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 292-0104, 292-0111, 292-0109이다.
- 제출된 임상자료는 다음과 같다.

시험번호	단계	목적	디자인	명수	선정기준
<b>EVG/COBI/FTC/TAF(제보야정)</b>					
GS-US-292-0103	1상	생물학적동등성	ECF/TAF(10mg) FDG vs E+C+F+TAF(25mg)	34	건강한 성인
GS-US-292-0101	1상	생물학적동등성	ECF/TAF(25mg) vs ECF/TAF(40mg) vs ECF/TDF(300mg) FDG vs TAF(25mg)	40	건강한 성인
GS-US-292-0108	1상	약동학	ECF/TAF(10mg) FDG	20	건강한 성인 (일본인 포함)
GS-US-292-0110	1상	외인성 PK (음식물영향)	공복 vs 가벼운식사 vs 고지방식사	43	건강한 성인
GS-US-292-1316	1상	외인성 PK (약물상호작용)	ECF/TAF(10mg) FDG vs ECF/TAF(10mg) FDG +SER(50mg)	43	건강한 성인
GS-US-342-1167	1상	외인성 PK (약물상호작용)	ECF/TAF(10mg) FDG vs ECF/TAF(10mg) FDG+SOF	24	건강한 성인
GS-US-337-1624	1상	외인성 PK (약물상호작용)	ECF/TAF(10mg) FDG vs ECF/TAF(10mg) FDG+SOF/LDV	30	건강한 성인

시험번호	단계	목적	디자인	명수	선정기준
GS-US-292-0102	2상	안전성, 유효성	ECF/TAF(10mg) vs ECF/TDF(300mg) FDG	171	HIV 감염, 초치료 성인
GS-US-292-0104	3상	안전성, 유효성	ECF/TAF(10mg) vs ECF/TDF(300mg) FDG	872	HIV 감염, 초치료 성인
GS-US-292-0109	3상	안전성, 유효성	ECF/TDF(300mg) FDG에서 ECF/TAF(10mg) FDG로 전환 vs F/TDF+3rd요법 유지	1443	HIV 감염, 6개월 후 전환 성인
GS-US-292-0111	3상	안전성, 유효성	ECF/TAF(10mg) FDG vs ECF/TDF(300mg)	872	HIV 감염, 초치료 성인
GS-US-292-0106	2 / 3 상	안전성, 유효성	ECF/TAF(10mg) FDG	48	HIV 감염, 초치료 청소년(12-18세)
GS-US-292-0112	3상	안전성, 유효성	ECF/TAF(10mg) FDG	252	HIV 감염, 초치료 및 경험있는 신장에 성인
GS-US-292-1249	3b상	안전성, 유효성	ECF/TAF(10mg) FDG	79	HIV/HBV 동시감염, 초치료 성인
<b>FTC/TAF</b>					
GS-US-311-0101	1상	외인성 PK (약물상호작용)	-F/TAF(40mg) vs F/TAF(40mg)+EFV -F/TAF(40mg) vs F/TAF(40mg)+DRV+cobi -F/TAF(25mg)+DRV+cobi vs DRV+cobi -TAF(8mg) vs TAF(8mg)+cobi	50	건강한 성인
GS-US-120-0109	1상	약동학	[14C]TAF(25mg)	8	건강한 성인
GS-US-120-0108	1상	내인성 PK (신장애)	TAF(25mg)	27	중증 이상 신장애 성인 (15-90이상mL/min)
GS-US-120-0114	1상	내인성 PK (간장애)	TAF(25mg)	40	경증-중등증 간장애 성인 (Child-pugh A, B)
GS-US-120-0117	1상	외인성 PK (약물상호작용)	TAF(25mg) vs TAF(25mg)+RPV	36	건강한 성인
GS-US-120-0118	1상	외인성 PK (약물상호작용)	F/TAF(10mg) vs F/TAF(10mg)+ATV+rtv	40	건강한 성인
GS-US-120-0107	1상	약동학	TAF(25mg) vs TAF(125mg) vs 목시플록사신	59	건강한 성인
GS-US-120-0104	1상	약동학, 약력학	TAF(8mg) vs TAF(25mg) vs	40	HIV 감염, 초치료

시험번호	단계	목적	디자인	명수	선정기준
			TAF(40mg) vs TDF(300mg)		성인
GS-US-120-1101	1 / 2 상	약동학, 약력학	-TAF(50mg) vs TDF(300mg) -TAF(150mg) vs TDF(300mg)	30	HIV 감염, 초치료 성인
GS-US-320-0101	1b상	약동학, 약력학	TAF(8mg) vs TAF(25mg) vs TAF(40mg) vs TAF(120mg) vs TDF(300mg)	50	HBV 감염, 초치료 성인
<b>EVG/COBI/FTC/TDF(스트리빌드정)</b>					
GS-US-236-0110	1상	생물학적동등성	ECF/TDF(300mg) FDG vs F/TDF(300mg)	42	건강한 성인
GS-US-236-0105	1상	외인성 PK (음식물영향)	ECF/TDF(300mg) FDG 공복 vs 가벼운 식사 vs 고지방 식사	24	건강한 성인
GS-US-236-0106	1상	외인성 PK (약물상호작용)	ECF/TDF(300mg) FDG vs ECF/TDF(300mg) FDG+NGM/EE	21	임신가능성 있는 건강 성인 여성
GS-US-236-0120	1상	외인성 PK (약물상호작용)	ECF/TDF(300mg) FDG vs EFV/F/TDF(300mg) FDG	32	건강한 성인
GS-US-236-0135	1상	외인성 PK (약물상호작용)	-ECF/TDF(300mg) FDG vs ECF/TDF(300mg) FDG+TVR -E(85mg)/rtv/ATV+TVR vs E(85mg)/rtv/ATV vs E(150mg)/rtv	54	건강한 성인
GS-US-236-0112	2 / 3 상	안전성, 유효성	ECF/TDF(300mg) FDG	50	HIV 감염, 초치료 청소년(12-<18세)
<b>EVG</b>					
GS-US-183-0102	1상	약동학	EVG(200mg) vs EVG/rtv	12	건강한 성인
GS-US-183-0113	1상	약동학	EVG(125mg)/rtv(20mg) vs EVG(125mg)/rtv(100mg) vs EVG(125mg)/rtv(50mg) vs EVG(125mg)/rtv(200mg)	24	건강한 성인
GS-US-183-0126	1상	약동학	EVG(50mg)/rtv(100mg)	8	건강한 성인
GS-US-183-0140	1상	약동학	EVG(125mg)/rtv(100mg) vs EVG(150mg)/rtv(100mg)	26	건강한 성인
GS-US-183-0103	1상	외인성 PK (약물상호작용)	FTC/TDF vs FTC/TDF+EVG(50mg)/rtv(100mg) vs EVG(50mg)/rtv(100mg) vs	26	건강한 성인

시험번호	단계	목적	디자인	명수	선정기준
			EVG(50mg)/rtv(100mg)+마그네슘/알루미늄 포함 제산제 현탁액		
GS-US-183-0119	1상	외인성 PK (약물상호작용)	EVG(50mg)/rtv(100mg) vs EVG(50mg)/rtv(100mg)+말록스 제산제 vs EVG(50mg)/rtv(100mg)+오메프라졸	26	건강한 성인
GS-US-183-0146	1상	외인성 PK (약물상호작용)	EVG(50mg)/rtv(100mg) vs EVG(50mg)/rtv(100mg)+KTZ	18	건강한 성인
GS-US-183-0128	1상	QTcF 영향 평가	목시플록사신(400mg) vs EVG(125mg)/rtv(100mg) vs EVG(250mg)/rtv(100mg)	126	건강한 성인
GS-US-183-0101	1 / 2 상	약동학, 약력학	EVG(400mg) vs EVG(800mg) vs EVG(1600mg) vs EVG(50mg)/rtv(100mg)	48	HIV 감염, 초치료 및 경험있는 성인
GS-US-183-0145	3상	안전성, 유효성	EVG vs RAL	724	HIV 감염, 경험있는 성인
<b>COBI</b>					
GS-US-216-0101	1상	약동학	cobi(50mg) vs cobi(100mg) vs cobi(200mg) vs rtv(100mg)	60	건강한 성인
GS-US-216-0111	1상	약동학	[14C]cobi(150mg)	8	건강한 성인
GS-US-216-0113	1상	약동학	cobi(300mg) vs cobi(400mg)	24	건강한 성인
GS-US-216-0121	1상	내인성 PK (신장장애)	cobi(150mg)/rtv(100mg) vs cobi(150mg) vs rtv(100mg) vs 이오핵솔	54	경증-중등증 신장장애 성인 (30-<90mL/min)
GS-US-216-0134	1상	외인성 PK (약물상호작용)	cobi(150mg) vs TDF(300mg) vs cobi/TDF	46	건강한 성인
GS-US-216-0107	1상	QTcF 영향 평가	cobi(250mg) vs cobi(400mg) vs 목시플록사신(400mg)	48	건강한 성인
GS-US-216-0112	1상	CYP2B6, 2D6, p-gp에 미치는 영향	-EFV(600mg)+cobi(150mg) -데시프라민(50mg) +cobi(150mg) -디콕신(0.5mg) +cobi(150mg)	53	건강한 성인
GS-US-216-0116	1상	약동학	EVG(150mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/rtv(100mg)	62	건강한 성인
GS-US-216-0114	3상	안전성, 유효성	ATV(300mg)/cobi(150mg)	698	HIV 감염, 초치료

시험번호	단계	목적	디자인	명수	선정기준
			/FTC/TDF(300mg) vs ATV(300mg)/rtv(100mg) /FTC/TDF(300mg)		성인
<b>EVG/COBI</b>					
GS-US-183-0133	1상	내인성 PK (간장애)	EVG(150mg)/cobi(150mg)	20	중등증 간장애 성인 (Child-pugh B)
GS-US-183-1004	1상	UGT1A1에 미치는 영향	EVG(150mg)/cobi(150mg)	36	건강한 성인
GS-US-216-0124	1상	내인성 PK (신장애)	EVG(150mg)/cobi(150mg)	24	중증 신장애 성인
GS-US-216-0120	1상	외인성 PK (약물상호작용)	EVG(150mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/cobi(150mg) +파모티딘 vs EVG(150mg)/cobi(150mg) +오메프라졸	33	건강한 성인
GS-US-216-0122	1상	외인성 PK (약물상호작용)	EVG(150mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/cobi(150mg) +파모티딘	16	건강한 성인
GS-US-216-0123	1상	외인성 PK (약물상호작용)	EVG(85mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/cobi(150mg)+로 수바스타틴(10mg) vs EVG(85mg)/cobi(150mg) +ATV(300mg)	34	건강한 성인
GS-US-216-0125	1상	외인성 PK (약물상호작용)	-EVG(150mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/cobi(150mg) +메타돈 -EVG(150mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/cobi(150mg) +BUP/NLX	17	건강한 성인
GS-US-216-0137	1상	외인성 PK (약물상호작용)	-EVG(150mg)/cobi(150mg) vs EVG(150mg)/cobi(150mg)+CBZ	14	건강한 성인
GS-US-344-0102	1상	외인성 PK (약물상호작용)	LDV(90mg) vs LDV(90mg)+DRV/rtv(800/100mg) vs LDV(90mg)+RPV(25mg) vs LDV(90mg)+RAL(400mg) vs LDV(90mg)+EVG/cobi(150/150mg) vs	168	건강한 성인

시험번호	단계	목적	디자인	명수	선정기준
			LDV(90mg)+ATV/rtv(300/100mg)		
<b>FTC</b>					
FTC-110	1상	생물학적동등성	FTC(200mg정제) vs FTC(20mL액제)	12	건강한 성인
FTC-111	1상	생물학적동등성 및 음식물영향	FTC(100mg 2정, 공복) vs FTC(200mg 1정, 공복) vs FTC(200mg, 1정, 식사상태)	24	건강한 성인
FTC-106	1상	약동학	[14C]FTC(200mg)	6	건강한 성인
143-001	1상	약동학	FTC 100mg vs 200mg vs 400mg vs 800mg vs 1200mg	18	HIV 감염 초치료 성인
FTC-101	1상	약동학	FTC 25mg, bid vs 100mg, bid vs 200mg, bid vs 100mg, qd vs 200mg, qd	41	HIV 감염 초치료 성인
FTC-102	1 / 2 상	약력학	FTC 25mg, qd vs 100mg, qd vs 200mg, qd vs 3TC 150mg, bid	81	HIV 감염 초치료 성인
FTC-107	1상	내인성 PK (신장애)	FTC 200mg 정상 신기능 vs 경증 신장애 vs 중등증 신장애 vs 중증 신장애 vs ESRD	29	신장애 성인
FTCB-101	1상	약력학	FTC 25mg vs 50mg vs 100mg vs 200mg vs 300mg	49	HIV 감염 초치료 성인
FTC-108	1상	외인성 PK (약물상호작용)	FTC(200mg) vs FTC(200mg)+FCV(500mg)	12	건강한 성인
FTC-301A	3상	안전성, 유효성	FTC(200mg) vs FTC(200mg)/d4T(80mg)	571	HIV 감염 초치료 성인
FTC-302	3상	안전성, 유효성	FTC(200mg)/d4T(80mg) vs FTC(200mg)/d4T(80mg)+ NVP(200mg) vs FTC(200mg)/d4T(80mg)+ EFV(1200mg)	512	HIV 감염 초치료 성인
FTC-303	3상	안전성, 유효성	3TC/d4T(or ZDV)+3rd 약제에서 FTC/d4T(or ZDV)+3rd 약제로 전환 vs 기존요법 지속	459	HIV 감염, 경험있는 성인
FTC-203	3상	안전성, 유효성	FTC/d4T+LPV/r	117	HIV 감염, 초치료 및 경험있는 소아 (3개월-17세)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항목	선정기 준	결과
<b>생물약제학 시험</b>						
<b>E/C/F/TAF BE(생물학적동등성)</b>						
1상 BA/ BE	GS-US -292- 0103	개별 성분 투여와 관련하여 E/C/F/TAF FDC로 EVG, COBI, FTC, TAF 및 TFV 투여시 PK 및 상대적 생체이용률 평가 (1상, 무작위배정, 개방표지, 단일 기관, 반복투여, 다중 코호트, 2기간, 교차 연구)	각 코호트 내에서 시험대상자들은 2개 치료 시퀀스 중 1개에 무작위배정됨 코호트 1: 14명 Ⓢ E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg) QD PO (A) Ⓢ EVG 150 mg + COBI 150 mg QD PO (B) 코호트 2: 20명 Ⓢ E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg) QD PO (A) Ⓢ FTC 200 mg + TAF 25 mg QD PO (C)	24일 (한 시퀀스 내에 각 치료 기간의 경우 12일)	건강한 성인 시험대 상자	FTC+TAF 25 mg 또는 E/C/F/TAF(GS-US-292 -0103) 단회 및 반복 투여 후 평균 TAF 노출은 서로 유사했으나(1일차 vs 12일차), 단회 투여 후 평균 TFV 노출 (AUCinf)은 TFV 반복 투여 노출(AUCtau)의 예측 인자로 작용했다.
<b>GS-7340 PK 매개변수</b>		<b>시험 평균(%CV)</b>	<b>비교 평균(%CV)</b>	<b>기하최소제곱 평균(GLS) 비율(% (90% CI)</b>		
<b>코호트 2 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg(시험) vs FTC + GS-7340 25 mg(비교)(N = 19)</b>						
AUC <sub>last</sub> (ng•h/mL)		250.2(24.7)	278.2(28.8)	91.42(84.12, 99.35)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)		176.9(35.1)	179.5(33.9)	98.68(84.57, 115.13)		
<b>TFV PK 매개변수</b>		<b>시험 평균(%CV)</b>	<b>비교 평균(%CV)</b>	<b>기하최소제곱 평균(GLS) 비율(% (90% CI)</b>		
<b>코호트 2 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg(시험) vs FTC + GS-7340 25 mg(비교)(N = 19)</b>						
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)		324.2(15.4)	265.9(22.2)	123.63(116.97, 130.67)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)		19.6(13.9)	19.2(76.0)	114.16(97.52, 133.64)		
C <sub>tau</sub> (ng/mL)		11.4(17.8)	9.2(23.5)	125.37(117.72, 133.51)		

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항목	선정기 준	결과
	<b>EVG PK 매개변수</b>		시험 평균(%CV)	비교 평균(%CV)		기하최소제곱 평균(GLS) 비율(% (90% CI)
	<b>코호트 1 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg(시험) vs EVG + COBI(비교)(N = 14)</b>					
	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	22067.1(26.3)	23099.2(22.7)	94.87(91.51, 98.36)		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1943.5(23.9)	2161.0(27.0)	90.32(85.07, 95.89)		
	C <sub>tau</sub> (ng/mL)	422.2(54.4)	418.6(42.2)	97.83(88.39, 108.27)		
	<b>COBI PK 매개변수</b>		시험 평균(%CV)	비교 평균(%CV)		기하최소제곱 평균(GLS) 비율(% (90% CI)
	<b>코호트 1 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg(시험) vs EVG + COBI(비교)(N = 14)</b>					
	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	11209.8(27.4)	10931.2(25.5)	102.00(98.10, 106.06)		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1560.7(26.1)	1489.4(23.2)	104.07(99.41, 108.94)		
	C <sub>tau</sub> (ng/mL)	34.6(85.5)	26.7(62.1)	116.43(102.05, 132.83)		
	<b>FTC PK 매개변수</b>		시험 평균(%CV)	비교 평균(%CV)		기하최소제곱 평균(GLS) 비율(% (90% CI)
	<b>코호트 2 EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg(시험) vs FTC + GS-7340 25 mg(비교)(N = 19)</b>					
	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	12352.6(13.5)	10520.9(13.8)	117.57(113.72, 121.55)		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1947.0(21.2)	1788.8(19.2)	108.99(102.81, 115.55)		
	C <sub>tau</sub> (ng/mL)	107.4(25.8)	87.5(20.6)	121.26(114.66, 128.24)		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 또는 FTC + GS-7340 25 mg 투여 후 평균 TFV 노출(AUC<sub>tau</sub> 및 C<sub>max</sub>)은 EVG/COBI/FTC/TDF STR 투여 후 과거 TFV 노출보다 현저히 낮은 반면, EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 투여는 FTC + GS-7340 25 mg에 비해 유사한 GS-7340 및 TFV 노출로 이어졌다.</li> <li>• EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 투여는 EVG + COBI 및 EVG + GS-7340 25 mg 투여 후 관찰된 것, 그리고 EVG/COBI/FTC/TDF STR 투여 후 과거에 관찰된 것과 유사한 EVG, COBI, FTC 노출을 제공하였다.</li> <li>• 안전성: EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg은 일반적으로 안전했으며 건강한 시험대상자에게서 내약성이 우수했다.</li> </ul>					
1상 건강 PK	GS-US -292- 0101	STB STR 및 TAF 단독투여와 비교하여 E/C/F/TAF FDC 2개 제제 중 1개로 투여한	각 코호트 내에서 시험대상자들은 4개 치료 시퀀스 중 1개에 무작위 배정되었으며 다음 치료를	54일 (각 시퀀스 사이	건강한 성인 시험대 상자	EVG, COBI, FTC 노출에 대해 생물학적 동등성에 대한 더 엄격한 80% - 125%



단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항목	선정기 준	결과
						일반적으로 EVG/COBI/FTC/GS-7340(40 mg) 대 EVG/COBI/FTC/GS-7340(25 mg) 후 용량에 비례했다. 테노포비르 노출 매개변수는 각각 코호트 1과 2와 비교하여 EVG/COBI/FTC/GS-7340 제제 1과 2(25 및 40 mg) 및 GS-7340 단독 제제 투여 후 더 낮았으며, GS-7340 단독 제제 후 평균 TFV 노출(AUCtau 및 Cmax)은 EVG/COBI/FTC/TDF와 비교하여 약 90% 더 낮았다. GS-7340 25 mg 및 40 mg을 함유한 EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 제제 1과 2 투여 후, EVG, COBI, FTC에 대한 AUCtau, Cmax, Ctau의 기하평균비율 및 90% CI는 EVG/COBI/FTC/TDF와 비교하여 70%-143%의 임상시험계획서 정의 상호작용 경계 부족 내에 포함되어, 임상적으로 관련된 차이를 나타내지 않았다. EVG, COBI, FTC 노출에 대해 생물학적 동등성에 대한 더 엄격한 80% - 125% 경계 기준 또한 충족되었다. EVG, COBI, FTC의 노출은 이전 연구의 과거 데이터와 일치하였다.

#### 6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
<b>임상약리학, 임상약동학시험</b>						
<b>E/C/F/TAF human PK/PD</b>						
1상 건강 PK	GS-US -292- 0108	건강한 일본인 및 백인 시험대상자를 대상으로 E/C/F/TAF FDC로 투여한 경우 EVG, COBI, FTC, TAF 및 TFV의 PK 조사(1상, 개방표지, 순차적 단회 및 반복 투여 연구)	① E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) QD PO (단회 20명, 반복 18명) 13 일 (제1일에 1회 단회투여 후 약효세척한 다음 제8일 - 19일에 시험치료에 대해 1일 1회 투여)  일본인 10명, 백인 10명	13 일	건강한 일본인 성인 또는 백인	약동학 결과: EVG, COBI, FTC, TAF, TFV의 약동학은 E/C/F/TAF의 단회 투여 이후뿐 아니라 E/C/F/TAF의 반복 투여 시 일본인 또는 시험대상자와 백인 시험대상자가 유사했다. 생성된 약동학 데이터는 E/C/F/TAF 투여 후 과거 데이터와 일치했다.  안전성 결과: 이 연구에서 E/C/F/TAF STR은 내약성이 우수했다. 백인 및 일본인 시험대상자는 안전성 매개변수에 유의한 차이가 나타나지 않았다.
1상 음식 PK	GS-US -292- 0110	E/C/F/TAF FDC로 투여한 경우 음식물	시험대상자들이 6개의 치료 시퀀스 중 1개에	15일 (제1일, 제8일	건강한 성인 시험대	음식과 함께(공복 대비) E/C/F/TAF 투여 시 TAF 및 TFV PK 매개변수의 미미한 변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		(고칼로리 식사 또는 가벼운/저칼로리 식사)이 TAF의 PK에 미치는 영향 평가(1상, 무작위배정, 개방표지, 단일 기관, 3기간, 6개 시퀀스, 교차, 음식물효과 연구)	무작위배정되고 다음 식사조건 하에 투여된 E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg) QD PO를 제공받았다. ① 공복 (A) ② 가벼운/저지방 (B) ③ 고칼로리/고지방 (C) 총 43명	및 제15일에 시험약물 투여)	상자	간주된다. TAF는 식물과 관계없이 투여할 수 있으며 이러한 소견은 모든 TAF 제제로 추론될 수 있다.
<p>약동학 결과: 식사 조건에서 E/C/F/TAF 투여는 전체적인 TAF 노출에 영향을 주지 않았지만, Cmax가 낮아졌으며 Tmax가 지연되었다. 가벼운/저지방 또는 고칼로리/고지방 식사와 함께 투여 시 TAF AUClast의 GLSM 비율은 각각 115%(90% CI: 107% - 124%) 및 117%(90% CI: 108% - 126%)였다. 가벼운/저지방 또는 고칼로리/고지방 조건에서 투여 시 TAF Cmax의 GLSM 비율은 각각 68%(90% CI: 59% - 79%) 및 63%(90% CI: 55% - 73%)였다. 음식물과 함께 투여 시 TAF 혈장 Cmax의 이와 같은 약 35% 감소는 가벼운/저지방 또는 고칼로리/고지방 식사와 함께 투여 시 0.05 시간에서 1.00 시간으로 중간값 Tmax의 지연이 수반되었다.</p> <p>이와 유사하게, 음식물은 전체 TFV 노출에 영향을 미치지 않았습니다. 가벼운/저지방 또는 고칼로리/고지방 식사와 함께 투여 시 TFV AUCinf GLSM 비율은 각각 114%(90% CI: 108% - 119%) 및 113%(90% CI: 107% - 118%)였다. 이와 마찬가지로, 내용물에 관계 없이 음식물 투여는 중간값 Tmax의 지연(0.75시간에서 1.50시간으로)과 함께 Cmax의 증가(약 15%)로 이어졌다.</p> <p>① 안전성: 공복 조건 및 2개의 다른 식사 조건(가벼운/저지방 식사 및 고칼로리/고지방 식사)에서 E/C/F/TAF STR의 단회 투여는 이 43명의 건강한 시험대상자 샘플에서 일반적으로 내약성이 우수했다.</p>						
1상 건강 PK	GS-US -292- 1316	건강한 시험대상자를 대상으로 엘비테그라비르/코비시스타트/엠프트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 단회 정제 요법과	등록시험대상자: 20명 -SER 50mg 단회(A) -ECF/TAF 단회(B) -SER+ECF/TAF 단회(C)	PK(약물 상호작용), 안전성, 내약성	건강한 성인 시험대상자	E/C/F/TAF 또는 SER 단독 투여와 비교하여 E/C/F/TAF FDC 및 SER 병용투여 이후 EVG, COBI, FTC, TAF, TFV, 또는 SER의 PK에는 임상적으로 관련된 변경이 관찰되지 않았다. EVG, COBI, FTC, TAF, TFV, 및 SER의 관련 PK 매개변수에 대한 90% CI는 임상시험계획서에서 지정한 PK 무변화 경계 범위 70% - 143%에 속했으며, E/C/F/TAF 및 SER 병용투여시 시토크롬 P450 매개 약물 상호작용의 결여를 나타냈다. 전체적으로,

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과															
		세르트랄린 사이의 약동학 및 약물 상호 작용을 평가하기 위한 1상, 공개, 고정 시퀀스 연구				E/C/F/TAF 및/혹은 SER의 투여 이후 전체 분석물질의 노출은 이력 데이터와 일치했다. 이러한 연구 결과를 토대로 할 때 E/C/F/TAF와 SER을 병용투여시 용량을 조절하지 않아도 된다. 안전성 결과: 본 연구 중 중증 이상사례나 사망, 또는 임신은 발생하지 않았으며 AE로 인해 연구를 중단한 사례는 없었다. 시험대상자 1명은 AE로 인해 동의를 철회하였다. SER 단회 용량의 투여 후 시험대상자 10.0%(20명 중 2명), E/C/F/TAF의 병용투여 후 치료기간 중 시험대상자 15.0%(20명 중 3명), E/C/F/TAF+SER 단회 용량 투여 후 시험대상자 31.6%(19명 중 6명)에게 1개 이상의 AE가 보고되었다. SER 단회 용량의 투여 후 시험대상자 5.0%(20명 중 1명), E/C/F/TAF의 병용투여 후 치료기간 중 시험대상자 5.0%(20명 중 1명), E/C/F/TAF+SER 단회 용량 투여 후 시험대상자 26.3%(19명 중 5명)에게 시험약물과 관련된 이상사례가 보고되었다. 모든 AE는 1등급이었다. 이 연구 중에 혈액학 또는 화학 매개변수는 기준선에 비해 임상적으로 관련된 변화가 없었다.															
I상 건강 PK	GS-US -342- 1167	건강한 시험대상자 대상으로 소포스부비르/G S-5816 FDC 정제와 항레트로바이러 스 에파비렌즈/엠펙 리시타빈/테노포 비르 디소프록실 푸마레이트(EFV	등록시험대상자: 102명 [시험군] -코호트 1: C: 공복, SOF/GS-5816+EFV/FT C/TDF 코호트 2: F: 중지방, SOF/GS-5816+FTC/RP V/TDF -코호트 3: I: 중지방,	PK(약물 상호작 용), 안전성, 내약성	건강한 성인 시험대 상자	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>코호트 1 (공복)</th> <th>코호트 2 (중지방)</th> <th>코호트 3 (중지방)</th> <th>코호트 4 (중지방)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>시험 군</td> <td>SOF/GS -5816 +EFV/F TC/TDF</td> <td>SOF/GS -5816 +FTC/R PV/TDF</td> <td>SOF/GS -5816 +DTG</td> <td>SOF/GS -5816 +EVG/c obi/FTC/ TAF</td> </tr> <tr> <td>대 조 군</td> <td>A: SOF/GS -5816 B: EFV/FT C/TDF</td> <td>D: SOF/GS -5816 E: FTC/RP V/TDF</td> <td>G: SOF/GS -5816 H: EVG/co bi/FTC/ TAF</td> <td>J: SOF/GS -5816 K: EVG/co bi/FTC/ TAF</td> </tr> </tbody> </table>		코호트 1 (공복)	코호트 2 (중지방)	코호트 3 (중지방)	코호트 4 (중지방)	시험 군	SOF/GS -5816 +EFV/F TC/TDF	SOF/GS -5816 +FTC/R PV/TDF	SOF/GS -5816 +DTG	SOF/GS -5816 +EVG/c obi/FTC/ TAF	대 조 군	A: SOF/GS -5816 B: EFV/FT C/TDF	D: SOF/GS -5816 E: FTC/RP V/TDF	G: SOF/GS -5816 H: EVG/co bi/FTC/ TAF	J: SOF/GS -5816 K: EVG/co bi/FTC/ TAF
	코호트 1 (공복)	코호트 2 (중지방)	코호트 3 (중지방)	코호트 4 (중지방)																	
시험 군	SOF/GS -5816 +EFV/F TC/TDF	SOF/GS -5816 +FTC/R PV/TDF	SOF/GS -5816 +DTG	SOF/GS -5816 +EVG/c obi/FTC/ TAF																	
대 조 군	A: SOF/GS -5816 B: EFV/FT C/TDF	D: SOF/GS -5816 E: FTC/RP V/TDF	G: SOF/GS -5816 H: EVG/co bi/FTC/ TAF	J: SOF/GS -5816 K: EVG/co bi/FTC/ TAF																	

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		/FTC/TDF; Atripla®) 또는 엠트리시타빈/릴 피비린/테노포비 르 디소프록실 푸마레이트(FTC /RPV/TDF; Complera®), 돌루테그라비르( DTG; Tivicay®), 또는 엘비테그라비르/ 코비시스타트/엠 트리시타빈 테노포비르 알페마미드 푸마레이트(EVG /COBI/FTC/TAF) 간의 약동학 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 1상 연구	SOF/GS-5816+DTG -코호트 4: L: 중지방, SOF/GS-5816+EVG/co bi/FTC/TAF [대조군] -코호트 1: A: 공복, SOF/GS-5816 B: 공복, EFV/FTC/TDF -코호트 2: D: 중지방, SOF/GS-5816 E: 중지방, FTC/RPV/TDF -코호트 3: G: 중지방, SOF/GS-5816 H: 중지방, EVG/cobi/FTC/TAF -코호트 4: J: 중지방, SOF/GS-5816 K: 중지방, EVG/cobi/FTC/TAF			<p>① 안전성 및 PK 데이터를 토대로 했을 때 SOF/GS-5816는 FTC/RPV/TDF, DTG, FTC/TDF, 또는 EVG/COBI/FTC/TAF와 병용 투여할 수 있으며 이들 중 어떤 제제도 용량 조정할 필요가 없다.</p> <p>② GS-5816 노출의 감소를 토대로 했을 때 SOF/GS-5816은 ARV 요법의 일환으로 EFV/FTC/TDF 또는 EFV와 병용투여해서는 안 된다.</p> <p>③ SOF/GS-5816 는 단독 투여 및 FTC/RPV/TDF, DTG, FTC/TDF, 또는 EVG/COBI/FTC/TAF와 병용투여 시 일반적으로 내약성이 우수했다.</p>
<p><b>소포스부비르, GS-566500, GS-331007, 및 GS-5816 PK에 대한 EFV/FTC/TDF(Atripla), FTC/RPV/TDF(Complera), DTG(돌루테그라비르), 또는 EVG/COBI/FTC/TAF의 영향</b></p> <p>SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, 또는 DTG의 병용 투여 후 SOF, GS-566500 또는 GS-331007의 전체 노출에는 변화가 없었다. EFV/FTC/TDF와 병용 투여했을 SOF Cmax 가 근소하게 증가한 경우를 제외하고, 모든 일차 PK 매개변수(AUCtau, Cmax, Ctau [측정 가능한 경우])의 %GLSM에 대한 90% CI는 사전에 지정된 PK 변화 부족 범위 70% - 143% 이내에 포함되었으며, 이에 따라 EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, 또는 DTG가 SOF 및 대사물에 미치는 영향이 부족한 것을 확인했다. EVG/COBI/FTC/TAF와 병용투여했을 때 SOF AUC(37%)와 GS-331007 AUC(48%) 및 Ctau (58%)의 증가가 관찰되었다. 특히, EVG/COBI/FTC/TAF와 병용투여했을 때 GS-331007 노출은 LDV/SOF 3상 연구에서 관찰된 GS-331007 노출 범위에 속했을 뿐 아니라 용량 조절 없이 SOF 투여가 허용된 경증 신장에 시험대상자에게 나타난 노출과</p>						

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>유사했다. GS-5816의 PK는 FTC/RPV/TDF 또는 DTG에 의해 변경되지 않았다. SOF/GS-5816 단독 투여에 비해 SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF를 투여한 후 GS-5816 전신 노출의 감소(약 50%)가 관찰되었다. SOF/GS-5816 단독 투여에 비해 SOF/GS-5816 + EVG/COBI/FTC/TAF를 투여한 후 GS-5816 전신 노출의 적절한 증가(약 50%)가 관찰되었다.</p> <p><b>에파비렌즈, 릴피비린, 들루데그라비르, 엘비데그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈, 테노포비르, 테노포비르 알라페나미드 PK에 대한 소포스부비르/GS-5816의 영향</b></p> <p>EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, DTG, 또는 EVG/COBI/FTC/TAF를 SOF/GS-5816와 병용투여한 후 EFV, RPV, DTG, EVG, 및 FTC의 PK는 변경되지 않았습니다. EFV, RPV, DTG, EVG, 및 FTC의 AUCtau, Cmax, Ctau 에 대한 %GLSM 90% CI는 임상시험계획서에서 사전에 정의한 PK 변화 부족 범위 70% - 143% 이내에서 유지되었다. EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 AUCtau 나 Cmax 는 증가하지 않고 COBI, Ctau (103%)의 증가가 관찰되었다. EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 AUCtau 가 감소하지 않고 TAF Cmax (20%)의 근소한 증가가 관찰되었다. EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 TFV의 PK는 변경되지 않았다.</p> <p>TFV의 AUCtau, Cmax, Ctau 에 대한 %GLSM 90% CI는 임상시험계획서에서 사전에 정의한 PK 변화 부족 범위 70% - 143% 이내에서 유지되었다. EFV/FTC/TDF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 TFV AUCtau, Cmax, 및 Ctau 가 각각 약 81%, 77%, 121%씩 적절히 증가했다. 이와 유사하게 FTC/RPV/TDF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 TFV AUCtau, Cmax, 및 Ctau 가 각각 약 40%, 44%, 84%씩 적절히 증가했다. SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF 및 SOF/GS-5816 + FTC/RPV/TDF를 투여한 후 유사한 절대 TFV 혈장 노출이 달성되었다. 또한 TFV 노출은 TDF와 사람면역결핍바이러스(HIV) 단백질분해소억제제의 병용 투여 시 달성된 것과 유사했으며, 이에 따라 용량 조정이 보장되지 않았다. 따라서 FTC/RPV/TDF나 FTC/TDF의 일환으로 투여되는 TDF는 SOF/GS-5816과 병용투여할 때 용량 조절을 보증하지 않는다.</p> <p><b>안전성 결과:</b> 본 연구에서는 사망, SAE 또는 임신이 보고되지 않았다. 전체적으로 시험대상자 42명(41.2%)가 AE를 보고했다. 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통(11.8%, 12명)과 변비(9.8%, 10명)였다. 시험대상자 1명 제외하고 모든 AE의 중증도는 1등급이었다. 시험대상자 11명(10.8%)은 시험자가 연구 치료와 관련이 있다고 판단한 AE를 보고했다. 가장 빈번하게 보고된 치료 관련 AE는 두통(5.9%, 6명), 구역질(3.9%, 4명), 설사(2.9%, 3명), 복통(2.0%, 2명), 구토(2.0%, 2명)였다. 총 2명(2.0%)은 연구를 조기에 중단했다. 시험대상자 1명은 일신상의 이유로 동의를 철회하였으며 나머지 1명은 시험자가 연구 치료와 관련이 있다고 평가한 1등급 두드러기 때문에 중단했다. 2등급 실험실 검사 결과 이상은 총 9명에게 보고되었다: 유일한 3등급 실험실 검사 결과 이상인 혈뇨는 7명(6.9%)에게 보고되었다. 7명 중 6명은 여성으로 내원 당시 월경 중이었으며 지속적인 간헐성 혈뇨가 나타난 남성 시험대상자는 추가 평가를 위해 비뇨기 전문의에게 의뢰되었다. 4등급의 실험실 검사 결과 이상은 없었다. 검사실 이상, 활력 징후 측정값, 또는 ECG 소견에는 임상적으로 유의미한 동향이 발견되지 않았다.</p>
1상 건강 PK	GS-US -337- 1624	레디파스비르/소 포스부비르(LDV /SOF)	등록시험대상자수: 30명 LDV/SOF (A)	PK(약물 상호작 용),	건강한 성인 시험대	<b>약동학:</b> LDV/SOF 단독투여와 비교할 때 LDV/SOF+E/C/F/TAF의 병용투여 후 SOF(28-47%) 및 GS-331007(48-66%) 일차 PK

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		고정용량-복합제 (FDC) 정제와 HIV 항레트로바이러스 요법 엘비테그라비르/코비시스타트/엠티리시타빈/테노포비르 알라페나미드(E/C/F/TAF) FDC 정제간 약동학 약물-약물 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구	ECF/TAF(B) LDV/SOF+ECF/TAF(C)	안전성, 내약성	상자	<p>매개변수의 증가가 관찰되었다. LDV/SOF+E/C/F/TAF의 병용투여는 LDV의 생체이용률을 증가시켜 LDV AUCtau, Cmax, 및 Ctau 가 각각 79%, 65%, 93%씩 증가했으며, 이는 COBI의 장 P-gp 및/혹은 BCRP 억제와 일치했다. LDV/SOF의 이러한 연구결과는 LDV/SOF+EVG+COBI 병용투여 후 나타난 이전 결과와 일치한다.</p> <p>E/C/F/TAF와 병용투여 시 LDV/SOF의 투여량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>E/C/F/TAF 단독투여와 비교할 때 LDV/SOF+E/C/F/TAF 병용투여 후 FTC, TAF, 및 TFV PK에 대해 LDV/SOF의 영향이 관찰되지 않았다. EVG AUCtau 및 Cmax에는 LDV/SOF의 영향이 관찰되지 않은 반면, EVG Ctau 는 LDV/SOF이 함유된 경우 약 46% 증가했다. LDV/SOF+E/C/F/TAF의 병용투여 후, COBI Cmax에는 LDV/SOF의 영향이 관찰되지 않았다. E/C/F/TAF 단독투여 대비 LDV/SOF+E/C/F/TAF의 투여 후 전체 COBI 노출의 변화는 임상적으로 관련이 없다고 판단되었으며, LDV/SOF와 병용투여할 경우에는 E/C/F/TAF의 용량 조절이 필요 없다.</p> <p><b>안전성 결과:</b> 전체적으로 LDV/SOF 및 E/C/F/TAF는 단독 또는 병용투여 시 일반적으로 내약성이 우수했다. 연구에서는 사망이나 중대한 이상사례, 임신이 보고되지 않았으며, AE로 인해 시험 약물을 영구 중단한 시험대상자도 없었다. 14명(46.7%)이 AE를 보고했다(LDV/SOF:7명[23.3%]; E/C/F/TAF:5명(16.7%);LDV/SOF+E/C/F/TAF:9명[30.0%]). 연구에 보고된 모든 AE는 중증도가 1등급(경증) 또는 2등급(중등도)이었다. LDV/SOF 치료군에서</p>

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						가장 일반적으로 보고된 AE는 설사(6.7%, 2명), 사지 통증(6.7%, 2명), E/C/F/TAF 치료군(치료 B)은 구역질(10.0%, 3명), 두통(6.7%, 2명), 구토(6.7%, 2 시험대상자), LDV/SOF+E/C/F/TAF 치료군(치료 C)은 두통(10.0%, 3명), 구역질(6.7%, 2명), 소화 불량(6.7%, 2명), 변비(6.7%, 2명)였다.
<b>F/TAF human PK/PD</b>						
1상 건강 PK	GS-US -311- 0101	1일 1회 FTC/GS-7340 고정용량복합제 와 에파비렌즈 또는 코비시스타트 강화 다루나비르의 약물 상호작용 평가 1상 연구	코호트 1 12명 F/TAF+EFV 코호트 2 12명 F/TAF+DRV/cobi 코호트 3 14명 F/TAF+DRV/cobi 코호트 4 12명 TAF+cobi	PK(약물 상호작용), 안전성, 내약성	건강한 성인 시험대 상자	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/GS-7340 FDC + EFV의 투여는 FTC/GS-7340 FDC 단독 투여와 비교할 때 FTC, TFV, GS-7340, 또는 EFV 노출에 임상적으로 관련이 있는 변화를 초래하지 않았다. 이러한 데이터를 토대로 EFV를 FTC/GS-7340 FDC 또는 GS-7340 단독 제제와 병용투여할 때 용량을 조절하지 않아도 된다고 판단된다.</li> <li>• FTC/GS-7340 FDC + DRV/co의 투여는 FTC/GS-7340 FDC 단독투여에 비해 GS-7340 및 FTC와 유사한 노출을 초래하였으나 TFV 노출은 현저히 증가했다(AUCtau 323.88% 증가, C<sub>max</sub> 316.03% 증가).</li> <li>• FTC/GS-7340 FDC + DRV/co의 투여는 COBI 강화 DRV 단독투여에 비해 DRV 및 COBI와 유사한 노출을 초래하였다.</li> <li>• GS-7340 + COBI의 투여는 GS-7340 단독 투여에 비해 GS-7340과 TFV 노출을 현저히 증가시켰다.</li> <li>• 단독 투여되거나 EFV 또는 DRV/co와 병용투여되는 FTC/GS-7340 FDC의 반복투여는 이 연구에서 내약성이 우수했다. 뿐만 아니라 단독 투여되거나 ECOBI 150 mg와 병용투여되는 GS-7340 8 mg의 반복투여는 내약성이 우수했다.</li> </ul>
1상 건강	GS-US -120- 0109	방사성 표지된 [14C]TAF의 단회, 경구	등록시험대상자: 8명 Ⓢ TAF 25 mg(라벨 표기되지 않은 TAF	안전성	건강한 성인 시험대	대변+소변 내 [14C]-방사능의 전체평균±표준편차 회수율은 84.4%±2.45%(N = 7)였으며, 회복된

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과																		
		투여 후 TAF의 질량균형을 결정 (1상, 개방표지, 질량 균형 연구)	및 [14C]TAF 혼합물) PO 단회투여		상자	<p>방사선량 백분율은 대변에서는 47.2%±4.62%(N = 7), 소변에서는 36.2%±5.62%(N = 8) 였다. 대변 및 소변에서 감지된 지배적 중은 TFV였으며, 방사능의 99%는 대변에서, 86%는 소변에서 회수되었다. 소변에서 TAF로 식별된 전체 방사선량은 1.41%±0.561%에 불과했기 때문에 신장 TAF 청소율이 극히 낮다는 것을 알 수 있다. 대변에서는 방사능 TAF가 검출되지 않았다.</p> <p>이 연구에서 TAF 25 mg 단회 투여량은 내약성이 우수했다. 시험대상자 2명(25.0%)에서 투여 후 발생한 AE가 1회 이상 나타났다. 시험대상자 1명 이상에서 보고된 AE는 단 1개였다 (시험대상자 2명에게 나타난 혈관 천자 부위 출혈). 모든 투여 후 발생한 이상사례의 중증도는 1등급으로 평가되었다. 본 연구 중 사망, 또는 기타 중증 이상사례는 발생하지 않았으며 AE로 인해 연구를 중단한 시험대상자는 없었다. 시험대상자 1명 (12.5%)은 시험자가 판단하기에 시험약물과 관련된 AE가 발생했다. 사례는 연구를 완료하기 전에 소실되었다.</p>																		
1상 신장 애	GS-US -120 -0108	중증 신장에 시험대상자를 대상으로 GS-7340의 약동학을 평가하기 위한 1상, 개방표지, 병행군 설계 연구	등록시험대상자: 28명 Ⓢ TAF 25 mg PO 단회투여	PK, 안전성	중증 신장에 환자 (CrCl 15-29 mL/min )	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">GLS 평균비% 중증 신장애 vs 정상</th> </tr> <tr> <th></th> <th>TAF GMR%</th> <th>TFV GMR%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PK parameter</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AUCinf(ng·h/mL)</td> <td>191.89</td> <td>573.76</td> </tr> <tr> <td>AUCtau(ng·h/mL)</td> <td>192.26</td> <td>545.91</td> </tr> <tr> <td>Cmax(ng/mL)</td> <td>179.43</td> <td>279.31</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>약동학 결과:</b> 중증 신장애 시험대상자는 AUCinf를 이용하여 평가했을 때 신기능이 정상인 시험대상자에 비해 TAF 전신노출이 1.9배 높게 나타났다. 이 차이는 2배 이하이기 때문에 임상적으로 무관하다고 판단된다. 중증 신장애 시험대상자는 AUCinf를 이용하여 평가했을 때 신기능이 정상인</p>	GLS 평균비% 중증 신장애 vs 정상				TAF GMR%	TFV GMR%	PK parameter			AUCinf(ng·h/mL)	191.89	573.76	AUCtau(ng·h/mL)	192.26	545.91	Cmax(ng/mL)	179.43	279.31
GLS 평균비% 중증 신장애 vs 정상																								
	TAF GMR%	TFV GMR%																						
PK parameter																								
AUCinf(ng·h/mL)	191.89	573.76																						
AUCtau(ng·h/mL)	192.26	545.91																						
Cmax(ng/mL)	179.43	279.31																						

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>시험대상자에 비해 TFV 전신노출이 6.05배 높게 나타났다. 이 연구에 참여한 중증 신장애 시험대상자에게 TAF 25 mg을 단회 투여한 후 나타난 TFV 노출은 다른 연구에서 신기능이 정상인 시험대상자와 환자에게 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 300mg을 투여한 이후 측정된 TFV 혈장 노출 범위에 속하거나 미달했다.</p> <p>1시간과 4시간째에 측정된 TAF 혈장 단백질 결합은 중증 신기능 시험대상자와 신기능이 정상인 시험대상자가 유사하게 나타났다(평균 비결합 비율은 두 치료군 모두 1시간째에 약 20%, 4시간째에 약 14%였다). 2시간과 4시간째에 측정된 테노포비르 혈장 단백질 결합은 중증 신기능 시험대상자와 신기능이 정상인 시험대상자가 유사하게 나타났다(평균 비결합 비율은 두 치료군 모두 2개 시점에서 97-99%였다).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 이 연구에서 TAF 25 mg 단회 투여량은 중증 신장애 시험대상자와 신기능이 정상인 시험대상자에게 내약성이 우수했다. AE는 모두 경증으로 판단되었다.</li> <li>• TDF에 대해 사용 가능한 광범위한 안전성 데이터와 이 연구에 참가한 중증 신장애 시험대상자의 TFV 노출이 신기능이 정상인 시험대상자에게 투여된 TDF 노출 범위에 속하거나 미달되었다는 점을 감안할 때, TAF 투여나 일정 조정이 필요하지 않으며 추가 연구가 가능하다.</li> </ul>
1상 간장애	GS-US -120- 0114	정상 간기능 시험대상자와 간장애 시험대상자를 대상으로 테노포비르 알라페나미드의	등록시험대상자: 40명 ① TAF 25 mg PO 단회투여 코호트 1: 경증 간장애 환자 vs 정상 환자 코호트 2: 중등증	PK, 안전성	경증, 중등증 간장애 환자 (CPT grade A, B)	TAF를 단회 투여한 후 짝지어진 정상 대조군 시험대상자와 비교할 때 경증이나 중등도 간장애가 있는 시험대상자에서 임상적으로 관련 있는 TAF 또는 TFV 약동학의 변화는 관찰되지 않았다. 간장애 시험대상자와 짝지어진 대조군은 TAF와 TFV의 단백질 결합에서 임상적으로 관련이

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		약동학을 평가한 1상 개방표지, 병행군, 단일 투여 연구	간장애 환자 vs 정상 환자			있는 차이가 나타나지 않았다. TAF 또는 TFV 노출 매개변수(AUCinf, AUClast, Cmax)와 CPT 점수 또는 개별 실험실 구성요소 간에 임상적으로 관련된 상관관계가 관찰되지 않았다. 이 연구의 결과에 따르면 경증 또는 중등도 간장애 시험대상자에게 TAF 용량 조정이 필요하지 않다. TAF 25 mg 단회 투여는 일반적으로 경증이나 중등도 간장애 시험대상자와 간기능이 정상인 시험대상자에게 내약성이 우수했다. AE는 대부분 경증이고 시험약물과 무관하다고 판단되었다.
1상 건강	GS-US -120- 0117	릴피비린과 테노포비르 알라페나미드의 약동학적 약물 상호작용 가능성을 평가하는 1상 단회 투여 연구	코호트 1 18명 F/TAF->F/TAF+RPV 코호트 2 18명 F/TAF+RPV->F/TAF	PK, 안전성	건강한 성인 시험대 상자	TAF 단독 투여 대비 RPV와 병용투여할 때 TAF 일차 PK 매개변수(AUC inf, AUClast 및 Cmax) (TAF AUCinf 96%(84%-110%), AUClast 96%(83%-110%), 및 Cmax 101%(83%-124%)의 기하 평균 비율(GMR)(90% CI)은 유사했다. TAF 단독 투여 대비 RPV와 병용투여할 때 TFV 일차 PK 매개변수 (TFV AUCinf 109%(102%-115%); AUClast 107%(102%-113%), 및 Cmax 118%(107%-130%)의 GMR(90% CI)도 유사했다. RPV 단독 투여 대비 TAF와 병용투여할 때 RPV 일차 PK 매개변수 (RPV AUCinf 89%(76%-104%), AUClast 93%(81%-108%), Cmax 95%(80%-112%)의 GMR(90% CI)에는 변동이 없었다. GMP의 90% CI는 전부 TAF나 RPV를 단독 투여할 때와 비교했을 때 TAF를 RPV와 병용투여할 때 TAF나 TFV, RPV의 노출이나 Cmax 에 대해 사전에 정한 무약물 상호작용 경계에 속하기 때문에, TAF와 RPV 간에는 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용이 없다. TAF 25 mg, TAF 25 mg + RPV 25 mg, RPV 25 mg 단회 투여량은 건강한

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						시험대상자들에 대해 대체적으로 내약성이 우수했다. 모든 AE는 경증이고 시험약물과 무관하다고 판단되었다.
1상 건강	GS-US -120- 0118	건강한 시험대상자를 대상으로 기능 강화된 단백질분해효소 억제제 또는 기능 강화되지 않은 통합효소 억제제를 투여하는 테노포비르 알라페나미드의 약물 상호작용 가능성을 평가하는 약동학 연구	등록시험대상자: 40명 코호트 1: FTC/TAF+ATV/rtv 코호트 2: FTC/TAF+DRV/rtv 코호트 3: FTC/TAF+LPV/rtv 코호트 4: FTC/TAF+DTG	PK, 안전성	건강한 성인 시험대상자	FTC+TAF와 DTG 병용 투여는 TAF나 TFV 노출에 있어 임상적으로 관련 있는 변화를 초래하지 않는다. FTC+TAF와 ATV/r 또는 LPV/r의 병용 투여는 TAF와 TFV 노출의 증가를 초래하였다. FTC+TAF와 DRV/r 병용 투여는 TAF에 임상적으로 관련 있는 변화를 초래하지 않았으나 TFV 노출은 증가시켰다. ATV/r이나 DRV/r, LPV/r과 FTC+TAF의 병용 투여는 FTC+TAF 단독 투여 대비 TFV 노출을 각각 약 162%, 105%, 316% 증가시켰다. DTG와 병용 투여한 후 TFV 노출은 변동이 없었다. FTC+TAF와 ATV/r, DRV/r, LPV/r, DTG 병용투여는 일반적으로 건강한 시험대상자에 대해 우수한 내약성을 나타냈다. 모든 AE는 1등급 또는 2등급으로 판단되었다. ATV/r 및 LPV/r과 관련된 AE를 제외하고, AE는 대부분 시험약물과 무관하다고 판단되었다.
건강 1상, QT/ QTc	GS-US -120- 0107	건강한 시험대상자를 대상으로 GS-9350이 QT/QTc간격에 미치는 영향을 평가하는 1상, 부분 맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군 연구	시험대상자들은 8개 치료시퀀스 중 1개에 무작위배정되었으며 다음 치료를 받았다. Ⓢ TAF 25mg+4×TAF에 대응되는 위약 QD PO (A, 58명) Ⓢ TAF 125mg(5×25mg) QD PO (B, 58명) Ⓢ TAF 대응 위약 (C, 59명) Ⓢ 목시플로사신 400	37일 (투여사이 11일 휴약, 4회 단회투여)	건강한 성인 시험대상자	아래 참고

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
			mg PO, 개방 표지 시험에서 투여 (D, 58명)			<p>약동학 결과: GS-9350은 용량과 관련하여 비선형 PK를 나타냈다. 250 mg 용량과 비교하여 400 mg일 때 AUCinf는 약 2.1배 증가하였으며 Cmax는 약 1.8배 증가한 것이 관찰되었다. 더 높은 용량에서 CL/F는 더 낮고 AUC는 더 높은 경우 GS-9350 T1/2의 변화 결핍은 250 mg과 비교할 때 400 mg에서 GS-9350 생체이용률이 증가함을 보여준다.</p> <p>약리학 결과: 투여 후 평가에서 QTc 간격 &gt; 480 msec 또는 치료 후 보정 계수를 사용할 때 투여 전 기준선 QTc &gt; 60 msec로부터 변화가 절대적인 환자는 없었다. GS-9350 치료 용량 250 mg 투여 후 QTcF 또는 QTcN 간격 &gt;450 msec 또는 GS-9350이나 위약의 치료 용량 또는 초과 치료 용량을 투여한 다음 QTcF, QTcN 또는 QTcI &gt;30 msec의 투여 전 기준선으로부터 변화가 절대적인 시험대상자는 없었다.</p> <p>투여 3시간 후와 5시간 후 적정한 투여 관련 PR 주기 상승은 7일간 1일 1회 건강한 시험대상자에게 GS-9350 300 mg을 투여하고 400 mg을 단회 투여하여 현재 연구에서 사용한 초과 치료 용량으로 달성한 노출과 비슷한 노출을 얻은 과거 임상 연구 (GS-US-216-0113)의 결과를 기반으로 예상하였다. 현재 연구에서 GS-9350과 위약의 치료 용량 또는 초과 치료 용량간 PR 간격의 최대 기준선 조정 치료 평균 차이는 각각+9.6 msec 및 +20.2 msec였으며, 둘 다 투여한지 3.5시간이 지난 시점이었다.</p> <p>5명의 시험대상자를 제외한 모든 시험대상자에 대해 절대 PR 간격은 ≤ 210 msec였다. 위약과 비교 시 치료 250 mg 또는 초과 치료 400 mg GS-9350 용량을 투여한 이후 QRS 간격, RR 간격, 또는 심장 박동수의 기준선으로부터 임상적으로 중요한 변화는 관찰되지 않았다.</p> <p>안전성 결과: 등록된 시험대상자 48명은 할당된 용량의 GS-9350, 위약 및 목시플록사신을 모두 복용하고 연구를 완료하였다. 두통은 전반적으로 가장 자주 일어나는 이상사례이자(4가지 모든 치료 전반에서 2.1% - 6.3%) 시험자가 생각하기에 시험 약물과 관련이 있는 것으로 생각되는 가장 자주 일어나는 이상사례였다(GS-9350 400 mg 투여 후 시험대상자의 6.3%). 다른 모든 이상사례는 치료별로 2명 미만의 시험대상자에 대해 보고되었다(≤ 2.1%). GS-9350 400 mg 투여 후 1명의 시험대상자에게서 발생한 중등도(2등급) 요통 1건을 제외한 모든 이상사례는 심각도가 경미했다(1등급). 연구 동안 간, 호르몬 또는 면역학적 이상사례나 임상적으로 중요한 심장 이상사례, 임상적으로 중요한 ECG 이상을 경험한 시험대상자는 없었다. 이 연구에서 사망, 임신, 중대한 이상사례, 또는 기타 중대한 AE는 발생하지 않았다.</p>
1상 용량 설정 근거	GS-US -120- 0104	TAF 또는 TDF 300mg에 대응하는 위약과 비교하여 TAF 8mg, 25mg 및 40mg의 단기	TAF 8mg (N=9명) TAF 25mg (N=8명) TAF 40mg (N=8명) TDF 300mg (N=6명) TAF 위약 (N=7명)	10일 유효성, PK, 안전성	HIV-1 감염환 자(90일 이내 ART 받지 않았음)	[유효성] · TAF 25mg에 대한 노출이 최대치에 가까운 강력한 항바이러스 활성을 제공함. (GS-7340 8 mg [-0.76 vs -0.01], 25 mg [-0.94 vs -0.01], 40 mg [-1.08 vs -0.01], p = 0.001, TDF 300 mg [-0.48 vs -0.01], p = 0.038).

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		항바이러스 역가 평가				<p>[약동학] · TAF는 선형 PK를 나타냈으며 용량 비례적인 방식으로 빠르게 흡수되었고 중간값 t<sub>1/2</sub>값은 약 0.4시간.</p> <p>[참고] · 항바이러스 활성 : TAF 8~10mg와 COBI 병용투여시 TAF 25mg 단독의 항바이러스 활성과 유사함을 확인함. (GS-US-292-0101, GS-US-311-0101)</p>
<p>• 유효성: GS-7340 8 mg의 항바이러스 효과는 TDF 300 mg와 유사했으며 GS-7340의 투여량의 증가에 비례했다. 기준선 대비 HIV-1 RNA 및 DAVG11의 변화량을 측정했을 때, TDF 300 mg 치료군에 비해 GS-7340 25 mg(p=0.017)과 40 mg (p=0.006)을 투여할 때 통계적으로 눈에 띄는 감소가 관찰되었다. 혈장 HIV-1 RNA(log<sub>10</sub> copies/mL) 수치에 대한 DAVG11 중간값은 GS-7340 대응 위약 치료군에 비해 GS-7340 치료군과 TDF 300 mg 치료군에서 크게 감소한 것으로 나타났다, GS-7340 25 mg와 40 mg 치료군의 DAVG11 중간값(log<sub>10</sub> copies/mL)은 TDF 300 mg 치료군(각각 -0.94 및 -1.08 vs -0.48, p = 0.017 및 p = 0.006)에 비해 크게 감소한 것으로 나타났으며, GS-7340 8 mg와 40 mg 치료군에도 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되었다(-0.76 vs -1.08, p = 0.003). GS-7340 25 mg(p=0.024)과 GS-7340 40 mg(p=0.003)이 투여된 치료군은 TDF 300 mg이 투여된 치료군에 비해 기준선부터 제11일까지 혈장 HIV-1 RNA 수치가 눈에 띄게 감소했다. HIV-1 RNA의 조기 감소 분석 결과 GS-7340 25mg과 40 mg의 투여가 TDF 300 mg보다 역가가 뛰어나다고 할 수 있다. 연구 기간 동안 방문한 치료군을 비교했을 때 기준선 대비 CD4 세포수 변화량은 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 본 연구에서는 GS-7340이나 TDF에 대한 바이러스 내성이 나타나지 않았다. 시험대상자 38명 중 37명(97.4%)은 기준선 이후 데이터가 제공되었다. 표준 유전자형 분석을 사용했을 때 NRTI-R, NNRTI-R, PI-R 돌연변이가 나타난 시험대상자는 없었다.</p> <p>• 약동학: TDF가 혈장에서 검출되지 않는 것과 비교하여 본 연구에서 GS-7340 투여시 혈장 PK는 혈장에서 GS-7340이 더욱 안정적이라는 기존의 증거를 입증한다. GS-7340은 투여 후 0.25시간이 되었을 때 검출 가능한 수치가 빠르게 흡수되었으며 t<sub>1/2</sub>는 약 0.40시간이었다. 테노포비르 혈장 농도는 TDF를 투여했을 때 크게 증가했다. GS-7340 8 mg, 25 mg, 40 mg을 반복 투여한 후 항정 상태에서 평균 TFV AUC<sub>tau</sub>는 TDF 300 mg을 투여할 때 관찰된 평균 TFV AUC<sub>tau</sub>에 비해 각각 97%, 86%, 79% 감소되었다. GS-7340 8 mg과 TDF 300 mg을 투여했을 때 말초 혈관 단핵세포 TFV-DP AUC<sub>tau</sub>는 유사한 반면, GS-7340 25 mg과 40 mg의 평균 TFV-DP AUC<sub>tau</sub>은 TDF 300 mg에 비해 각각 약 7배와 약 25배 더 높았다.</p> <p>• 안전성: HIV-1 감염 시험대상자를 대상으로 한 본 임상시험에서 GS-7340 8 mg와 25 mg, 40 mg은</p>						

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						내약성이 우수했으며 TDF 300 mg 치료군과 유사한 안전성 프로필을 보였다. 이러한 데이터는 GS-7340 후속 임상시험을 뒷받침하며 TDF 300 mg와 비교했을 때 TFV 순환의 현저한 감소로 저용량에도 항바이러스 효과가 뛰어난을 입증한다.
1상 용량 설정 근거	GS-US -120- 1101	항레트로바이러스 스제 초치료 만성 HIV-1 감염 환자 대상 GS-7340-02의 안전성, 내약성, 약동학, 항바이러스 활성에 대한 1/2상 무작위배정, 이중 맹검, 활성 대조, 용량 증가 연구	등록시험대상자수: 30명 TAF 50mg, qd TAF 150mg, qd TDF 300mg, qd	14일 유효성, PK, 안전성	HIV-1 감염환 자(90일 이내 ART 받지 않았음)	[유효성] ·TAF 50mg, 150mg 노출이 강력한 항바이러스 활성을 제공함. (GS-7340 50 mg -1.65 log10copies/mL, 150 mg -1.68 log10copies/mL, TDF 300mg -0.96 log10copies/mL)
<p><b>약동학 결과:</b> GS-7340-02를 투여 후 GS-7340는 투여 15분에서 45분 이내에 나타나며 순환에서 신속하게 관찰되었다. 높은 Cmax 값에 도달한 후에 GS-7340 농도는 신속하게 감소되었으며 이는 추정된 혈장 반감기 범위가 20분 - 40분임을 나타낸다. 단회 투여 후에 GS-7340-02의 테노포비르 농도는 테노포비르 DF를 이용하여 투여했을 때와 비교하여 Cmax 및 전신 노출(AUC0-t)보다 반비례적으로 낮았다. 반복 투여 시에 GS-7340-02를 투여받았던 시험대상자는 테노포비르 DF를 투여받은 시험대상자에 비해 배설 반감기가 더 길었으며 항정 상태에서 테노포비르의 축적이 더 많았다. 전반적으로 GS-7340-02는 테노포비르 DF에 비해 거의 용량에 비례하는 전신 테노포비르 노출(AUC0-∞)을 유발했다. 테노포비르는 테노포비르 DF 투여 후보다는 GS-7340-02 투여 후에 PBMC 내에서 좀 더 일찍, 더욱 일관적으로 그리고 더 높은 농도에서 검출이 가능했다.</p> <p><b>유효성 결과:</b> 14일의 단독 요법 후 혈장 HIV-1 RNA에서의 기준선 대비 시간 가중 평균 변화 내 중간값 변화는 테노포비르 DF 300 mg의 경우 -0.56 log10 copies/mL (범위: 0.89 - 0.12, 평균: 0.54)였으며 GS-7340-02 50 mg의 경우 -0.92 log10 copies/mL (범위: -1.54 - -0.54; 평균: -0.95), GS-7340-02 150 mg의 경우 -1.03 log10 copies/mL (범위: -1.35 - -0.88; 평균: -1.07)였다.</p> <p>14일의 단독 요법 후 혈장 HIV-1 RNA에 대한 기준선 대비 중간값 변화는 테노포비르 DF 300 mg의 경우 -0.96 log10 copies/mL(범위: -1.66 - 0.02, 평균: -0.94)였으며 GS-7340-02 50 mg의 경우 -1.65 log10 copies/mL(범위: -2.21 - -0.65, 평균: 1.57), GS-7340-02 150 mg의 경우 -1.68(범위: -2.24 - -1.33, 평균: -1.71)이었다.</p> <p>14일의 단독 요법 후 CD4 세포수의 기준선 대비 중간값 변화는 다음과 같았다: 테노포비르 DF 300 mg의 경우 24.75 cells/mm3(범위: -143.5 - 98.5, 평균: 14.75) GS-7340-02 50 mg의 경우 96.5 cells/mm3(범위: -120.0 - 249.0, 평균: 91.3) GS-7340-02 150 mg의 경우 31.25 cells/mm3(범위: -57.5 - 120.0, 평균: 32.7).</p>						

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>바이러스학 결과: 치료군들 중 어디에서도 GS-7340 또는 테노포비르에 대한 내성 돌연변이는 검출되지 않았다. 다른 종류의 HIV RT 돌연변이가 시험대상자 5명에게서 발생하였으며 HIV 유전자 서열의 자연적인 변이를 반영할 가능성이 있다. 동일한 돌연변이가 2명 이상의 시험대상자에게서 발생하지 않았으며 어떠한 돌연변이도 바이러스 수치 반등과 관련이 없었다.</p> <p><b>안전성 결과:</b> 테노포비르 DF 300 mg 치료군(10/10)과 GS-7340-02 50 mg 치료군(10/10)의 모든 시험대상자 및 GS-7340-02 150 mg 치료군의 시험대상자 중 80%(8/10)가 최소한 1건 이상의 이상사례를 보고했다. 가장 흔하게 관찰된 이상사례(치료군당 3명 이상의 시험대상자에게서 보고됨)로는 두통, 구역질, 고창 및 불면증 등이 있었다. 모든 이상사례는 시험자가 연구용 약물과 관련이 없거나 관련 가능성이 없을 것으로 간주했던 중증의 치은출혈 1건(테노포비르 DF 300 mg 치료군)을 제외하고는 경증 또는 중등도였다. 실험실 검사 결과 이상으로 인해 시험 약물을 중단한 시험대상자는 없었다. 본 연구 동안 사망이나 중대한 이상사례 또는 유의미한 이상사례는 발생하지 않았고 이상사례 때문에 치료를 중단한 시험대상자도 없었다. 어떤 시험대상자도 임상적으로 유의미하다고 여겨진 실험실 값 또는 실험실 검사 결과 이상에 있어서 임상적으로 유의미한 변화를 경험하지 않았다.</p>
1상 용량 설정 근거	GS-US -320- 0101	초치료 성인 B형 만성 간염 시험대상자를 대상으로 GS-7340의 안전성, 바이러스 동력학 및 항-HBV 작용을 평가하는 1상 무작위배정, 개방표지, 활성 대조 연구	등록시험대상자수: 50명 TAF 8 mg: 10명 TAF 25 mg: 10명 TAF 40 mg: 11명 TAF 120 mg: 10명 TAF 300 mg: 10명	28일 HBV에 대한 유효성, PK, 안전성	HBV 감염 환자	<p>유효성 결과: 28일 치료 후 TAF 치료군뿐 아니라 TDF 치료군에서도 HBV DNA 수치의 유사한 감소가 관찰되었다. TAF 8, 25, 40, 120 mg 및 TDF 300 mg에서 28일 치료 후 혈청 HBV DNA에 대한 DAVG4 중간값은 각각 -2.18, -2.05, -1.69, -2.15, 및 -2.31 log<sub>10</sub> IU/mL였다. DAVG1, DAVG2, 및 DAVG3 중간값은 TAF 40mg을 제외하고 전체 TAF 치료군과 TDF 치료군이 유사했다. TAF 40mg 치료군에서는 치료 2주 후부터 DAVG 값의 저하가 관찰되었으며, 이는 일부 시험대상자가 2주 이전에 분석 검출 하한(29 IU/mL)에 도달하여 이 치료군의 기준선 HBV DNA 값이 저하되었다는 사실을 반영한다. 모든 치료군은 28일(4주) 치료 기간 동안 유사한 바이러스 억제를 증명했으며 8-120 mg 용량 범위에서 TAF 역가는 눈에 띄는 차이가 나타나지 않았다. 4주 동안 TAF 8, 25, 40 및 120 mg의 바이러스 억제는 TDF 300 mg와 유사했다.</p> <p>안전성: 테노포비르 알라페나미드는 안전하고 내약성이 우수했다. TAF에 대한 안전성 프로파일은 투여군별로 차이가 없었으며 TDF와 유사했다. 뿐만 아니라</p>

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>제29일 시점에 TAF 25 mg에 나타난 CLcr 감소는 TDF 300 mg보다 낮은 것으로 나타났다.</p> <p>약동학: TAF 노출은 용량에 비례했으며 투여 범위 8-120 mg에 대해 제1일 선형을 유지했다. 저용량 TAF 투여량(8 mg 및 25 mg)에서는 TDF 300 mg의 TFV 노출에 비해 TFV 노출(<math>\geq 92\%</math>)의 현저한 감소가 관찰되었다.</p> <p>CHB 시험대상자에게 투여된 TAF 25 mg에 관찰된 TFV 노출 감소는 TAF 25 mg을 표준 치료제로 사용하여 치료한 HIV 감염 시험대상자에게 관찰된 감소와 유사하다. 뿐만 아니라 CHB 시험대상자에게 TAF 25 mg을 투여할 때 나타난 TFV 노출의 감소는 현재 HIV 감염 시험대상자를 대상으로 평가 중인 E/C/F/TAF STR에 포함될 경우 TAF 10 mg에서 관찰된 감소와 치료 효과가 일치한다 (TAF와 STR에 포함된 코비스타트의 억제 약물 상호작용으로 인해).</p>

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

- HIV 질병 상태는 건강한 시험대상자와 HIV 감염 시험대상자의 TAF 노출에 영향을 주지 않았으며 모집단 PK 분석에 근거했을 때 통계적 또는 임상적으로 관련이 있는 공변량이 아니었다. EVG AUC<sub>tau</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub> 값은 건강한 시험대상자와 HIV 감염 시험대상자 간에 서로 유사했다.

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령(소아, GS-US-292-0106)  
: E/C/F/TAF 투여 후 TAF 및 TFV 노출은 ART 초치료 HIV 감염 성인들에게서 관찰된 범위 내에 포함되었으며, 이는 연령(>12세)이 TAF 노출에 관련 영향을 미치지 않음을 의미한다.  
: 또한 TAF 모집단 PK 분석에 사용된 통합 2상 및 3상 연구 모집단에서 HIV 감염 청소년 시험대상자들의 TAF 및 TFV 노출은 HIV 감염 성인 시험대상자들과 유사했으며, 이로써 연

량은 임상적으로 관련된 공변량이 아님이 다시 한 번 입증되었다.

- 신장에 환자(GS-US-292-0112)

: 건강한 시험대상자와 중증 신장애 시험대상자의 TAF 노출에서는 임상적으로 관련된 차이가 관찰되지 않았다. 경증 및 중등도 신장애 시험대상자들의 혈장 TFV 노출은 건강한 HIV 비감염 시험대상자와 정상 신기능의 HIV 감염 환자 모두에게 TDF 300 mg을 투여한 이후의 TFV 혈장 노출 범위에 미달했다.

: 또한 통합 1, 2, 3상 연구 모집단의 TAF 및 TFV 모집단 PK 분석에 따르면 기준선 eGFR이 TAF PK에 영향을 주는 통계적 또는 임상적으로 관련된 공변량이 아니었다.

: 건강한 시험대상자와 중증 신장애 시험대상자의 EVG 또는 COBI PK에서는 임상적으로 관련된 차이가 관찰되지 않았다. EVG에 대한 모집단 PK 분석에서는 기준선 eGFR는 유의미한 공변량이 아니었다. 이것은 eGFR이 EVG PK에 아무런 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다. 이는 EVG의 미미한 신배설(약 6-7%)을 고려했을 때 예상되는 바였다.

: 연구 GS-US-292-0112의 집중적 PK 하위연구에서 eGFRCG 값이 30 - 69 mL/min인 시험대상자들에게 E/C/F/TAF를 투여한 이후의 FTC 노출은 투여량 조정이 필요하지 않은 경증 신장애 시험대상자들에게서 관찰된 것(50-80 mL/min)과 유사했다. 또한 연구 GS-US-292-0112의 안전성 프로파일은 eGFRCG < 50 mL/min 또는 eGFRCG ≥ 50 mL/min인 시험대상자들 간에 서로 유사했다.

**Table 8 Pharmacokinetics of GENVOYA in HIV-Infected Adults with Renal Impairment as Compared to Subjects with Normal Renal Function**

Creatinine Clearance (mL per minute)	AUC <sub>tau</sub> (microgram·hour per mL) Mean (CV%)		
	≥90 (N=18) <sup>a</sup>	60-89 (N=11) <sup>b</sup>	30-59 (N=18) <sup>c</sup>
Elvitegravir	22.6 (35.8)	24.2 (35.0)	29.0 (29.6)
Cobicistat	9.4 (35.0)	10.0 (47.5)	9.9 (45.0)
Emtricitabine	11.4 (11.9)	17.6 (18.2)	23.0 (23.6)
Tenofovir Alafenamide*	0.23 (47.2)	0.24 (45.6)	0.26 (58.8)
Tenofovir	0.32 (14.9)	0.46 (31.5)	0.61 (28.4)

\*AUC<sub>last</sub>

a. From a phase 2 study in HIV-infected adults with normal renal function

b. These subjects from Study 112 had an eGFR ranging from 60 to 69 mL per minute.

c. Study 112

\*출처: FDA허가사항(GENVOYA)

- 간장애 환자(GS-US-120-0114)

: 경증 및 중등도 간장애 시험대상자들의 TAF 또는 TFV PK에서는 임상적으로 관련된 차이가 관찰되지 않았다. 따라서 경증 및 중등도 간장애 시험대상자들에게는 TAF 투여량을 조

정할 필요가 없다. 중증 간장애가 TAF PK에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

: EVG와 COBI는 모두 간에 의해 일차 대사 및 제거된다. FTC는 간 효소에 의해 크게 대사되지 않는다. 중등도 간장애(Child-Pugh 등급 B) 시험대상자와 건강한 시험대상자의 EVG 또는 COBI PK에서는 임상적으로 관련된 차이가 관찰되지 않았다. 경증 및 중등도 간장애 환자들에게는 EVG COBI의 투여량을 조정할 필요가 없다. 중증 간장애(Child-Pugh 등급 C) 시험대상자들의 EVG 및 COBI PK는 평가되지 않았다.

- B형 간염 바이러스 및/또는 C형 간염 바이러스 동시 감염

: HBV 및 HCV 동시 감염 시험대상자들에게 사용하기 위한 적절히 억제된 TAF 투여량에 대한 데이터는 부족하다.

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)

1) E/C/F/TAF가 기타 약물에 영향을 미칠 가능성

TAF 및 TFV가 사람 CYP 매개 약물 대사에 영향을 미칠 가능성은 간 마이크로솜 분획과 효소 선택적 활성을 이용하여 시험관 내에서 조사하였다. TAF와 사람 간 마이크로솜 CYP 효소, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A의 억제활성은 최대 25  $\mu$ M 농도에서 평가했다. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6에 대해 계산된 억제상수(IC50) 값은 25  $\mu$ M보다 높았다.

TAF는 미다졸람 또는 테스토스테론의 CYP3A 매개 산화를 약하게 억제하였으며 해당 IC50 값은 각각 7.6 및 7.4  $\mu$ M였다. 100  $\mu$ M에서의 TFV는 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A를 억제하지 않았다.

TAF가 사람 CYP 효소, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 기전 기반 억제제일 가능성은 50  $\mu$ M의 TAF 농도에서 평가했다. TAF는 어떤 효소에 대해서도 시간 또는 공동인자 의존적 억제 효과를 보이지 않는 것으로 입증되었으며 대조군을 기준으로 CYP2C8와의 활성에서 나타난 최대 변화율은 17.4%였다.

TAF는 임상적 관련이 있는 농도에서 CYP3A를 약하게 억제하지만 간 CYP3A 활성에 영향을 미칠 가능성은 낮다. CYP3A 활성은 TAF 수치가 높게 달성될 때 영향을 받을 수도 있으나 장에서의 TAF 노출은 일시적이며 유의미한 약물 상호작용이 발생할 가능성은 낮다. 또한 E/C/F/TAF에는 강력하고 특이적인 CYP3A 억제제 COBI가 포함되므로 TAF에 의해 유발되는 영향은 미미할 것으로 예상된다. 더불어 TAF의 모든 유도 가능성은 COBI의 병용투여를 통해 상쇄된다.

2) 기타 약물이 Genvoya에 영향을 미칠 가능성

TAF는 P-gp를 통해 수송되며 장에서 발견되는 에스테라아제를 통해 대사된다. 장 P-gp는 TAF를 순환시켜 에스테라아제를 통한 전구약물의 대사를 매개한다. 따라서 P-gp 활성화에 강한 영향을 미치는 약물은 TAF 가용성에 변화를 줄 수 있다. 그러나 E/C/F/TAF에서 TAF를 병용투여하면 COBI가 최대치에 가까운 수준으로 P-gp를 억제할 수 있기 때문에 TAF의 가용성이 향상되어 결과적인 노출 수준이 TAF 25mg 단일제제와 유사하다. 그러므로 E/C/F/TAF 투여 후 TAF 노출은 다른 P-gp 억제제와 병용시 더 증가할 것으로 예상되지 않는다. 이에 대한 근거는 E/C/F/TAF와 P-gp 억제제인 연구용 제제 GS-5816을 이용한 임상연구에서 찾을 수 있다. 이 연구에서는 E/C/F/TAF와 GS-5816을 병용투여했을 때의 TAF 또는 TFV가 E/C/F/TAF를 단독 사용했을 때에 비해 임상적으로 관련된 변화를 보이지 않았다.

TAF는 간 운반체인 유기양이온 수송 폴리펩티드(OATP) B1 및 OATP1B3의 기질인 것으로 확인되었기 때문에 TAF 노출은 OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제 또는 이 수송체들의 수송 활동에 영향을 주는 유전적 다형성에 의해 영향을 받을 수 있다. 그러나 OATP1B1과 OATP1B3 활성화에서 나타나는 차이의 영향은 TAF의 수동적 투과성이 매우 높다는 점을 고려했을 때 임상적 관련이 있을 것으로 예상되지 않는다.

TAF 단일 제제를 EFV와 같은 약한 CYP 유도제와 병용투여하는 경우에는 TAF 노출이 다소 낮아졌으며(14%-22%) 그에 따라 TFV 노출도 낮아졌다. 따라서 E/C/F/TAF를 약한 CYP3A 유도제와 함께 투여하면 TAF 노출이 낮아질 수 있다. 그러나 강력한 CYP3A 억제제인 COBI가 있기 때문에 TAF와 TFV 변화의 중요도는 낮을 것으로 예상된다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상 유효성 및 안전성을 뒷받침하는 연구: 총 2396명
  - treatment naive adults 환자: study 292-0104(3상), study 292-0111(3상), study 292-0102(2상)
  - viral-suppressed adults 환자: study 292-0109(3상)
  - 경증 및 중증도 신장애 환자: study 292-0112(3상)
  - treatment naive adolescents 환자: study 292-0106(2/3상)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 292-0104, 292-0111, 292-0109이다.

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
----	------------------------	----------	--------	----------	----------	----

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
<b>안전성 및 유효성(핵심 임상시험)</b>						
3상 naive pivot al	GS-US -292- 0104	E/C/F/TAF FDC vs STB의 안전성 및 유효성을 평가하는 3상, 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 활성 대조 연구 (미국, 유럽, 아시아)	E/C/F/TAF FDC (N = 435) STB (N = 432)	제48주 유효성, PK, 안전성	Treatme nt-naive HIV환 자	<b>[유효성]</b> · 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 시험대상자의 백분율 => <b>E/C/F/TAF 93.1%, STB 92.4%</b> (CI= -2.6, -4.5). => -12% 한계보다 컸으므로 비열등.
<p><b>[유효성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율</li> <li>=&gt; 각각 <b>E/C/F/TAF 93.1%, STB 92.4%</b>(CI= -2.6, -4.5). -12% 한계보다 컸으므로 비열등.</li> <li>· 약동학: 전체적으로 TAF 및 TFV의 항정상태 혈장 노출과 TFV-DP의 세포 내 노출이 과거데이터 및 현재진행중인 3상 현재 연구데이터 범위에 포함됨.</li> </ul> <p><b>[안전성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· AE 발생률 유사(<b>E/C/F/TAF 91.0%(396명), STB 90.7%(392명)</b>).</li> <li>· 2명 사망(1명은 E/C/F/TAF군 시험대상자, 심방세동 상태가 출혈성 뇌졸중으로 발전하여 색전증 발작으로 사망. 1명 STB군 시험대상자는 담지중 제거 후에 발생한 심장마비로 인해 사망).</li> <li>· SAE 발생률 유사(E/C/F/TAF 8.5%(37명), STB 6.7%(29명)).</li> <li>· 시험 약물과 관련된 SAE 발생률은 두 치료군 =&gt;E/C/F/TAF 0.7%(3명), STB 0.2%(1명)</li> <li>· 시험약물과 관련된 AE 발생률 =&gt;E/C/F/TAF 41.8%(182명), STB 45.4%(196명)</li> <li>· 시험약물과 관련된 3/4등급 AE 발생률 =&gt;E/C/F/TAF 2.1%(9명), STB 0.5%(2명)</li> <li>· 시험약물 중단을 야기한 AE =&gt;E/C/F/TAF 0.9%(4명), STB 1.4%(6명)</li> <li>· 각 치료군 내 ≥10%의 시험대상자들에게서 보고된 PT별 AE는 다음과 같음. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ⓢ E/C/F/TAF군 - 설사(17.9%, 78명), 구역질(14.3%, 62명), 두통과 상기도 감염(각각 11.5%, 50명)</li> <li>Ⓢ STB군 - 설사(18.8%, 81명), 구역질(17.4%, 62명), 상기도 감염(14.8%, 64명), 두통(11.8%, 51명)</li> </ul> </li> </ul>						

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p><b>골 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 제48주 고관절 BMD의 기준선 대비 감소(E/C/F/TAF 19.0%, STB 54.7%) 또는 척추 BMD의 기준선 대비 감소(E/C/F/TAF 25.1%; STB 45.4%): 3% 넘게 감소한 시험대상자 수가 ECF TAF군에서 더 적음.</li> <li>· 골 교체 생물 표지자 C-텔로펩타이드(골 흡수) 및 PINP(골 형성)와 더불어 골 대사에 관여하는 호르몬 PTH의 기준선 대비 평균 백분율 증가는 E/C/F/TAF군이 STB군보다 적은 편.</li> <li>· 제48주 기준선 대비 골교체 생물지표 C-텔로펩타이드(골 흡수도), PINP(골 형성), PTH(골대사 관련 호르몬) 평균 증가율(%): STB군에 비해 ECF TAF군에서 더 적음</li> <li>=&gt; C-텔로펩타이드: ECF TAF 10.7%, STB 23.3%</li> <li>=&gt; PINP: ECF TAF 27.46%, STB 75.20%</li> <li>=&gt; PTH: ECF TAF 17.3%, STB 33.6%.</li> </ul> <p><b>신장 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 각 치료군 1명씩 시험약물 중단을 야기한 신기능 관련 SAE 발생(각 군 1명씩 각각 2등급 신장증후군, 2등급 급성 신부전). 시험약물관련.</li> <li>· 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함)은 보고된 바가 없었음.</li> <li>· 혈청 크레아티닌 평균 값의 기준선 대비 증가는 E/C/F/TAF군에서 더 적음.</li> <li>· 연구 중 덱스틱(소변검사)에 의한 치료 후 발생 단백뇨는 ECF TAF군에서 더 적음(30.4% vs 37.4%). 대부분 1등급 단백뇨.</li> </ul> <p><b>안구 안전성</b></p> <p>눈 질환 기관계 분류(SOC) AE 발생률은 두 치료군 간에 서로 유사(E/C/F/TAF 5.3%(23명), STB 6.3%(27명)). E/C/F/TAF군 내 5명(1.1%)의 시험대상자와 STB군 내 2명(0.5%)의 시험대상자는 시험자가 판단하기에 시험약물과 관련된 눈 질환 SOC AE가 발생. ECF TAF군의 1명 SOC(망막 박리) SAE 경험. 약물중단 없었음. 포도막염 AE 없었음.</p> <p><b>실험실 검사 결과 이상</b></p> <p>시험대상자 대부분에게서 최소 1건 이상의 실험실 검사 결과 이상이 나타남(E/C/F/TAF 93.1%(404명), STB 90.5%(390명)). 보고된 결과 이상의 대부분은 1등급 또는 2등급.</p>
3상 naive pivot al	GS-US -292- 0111	E/C/F/TAF FDC vs STB의 안전성 및 유효성을	E/C/F/TAF FDC (N = 431) STB (N = 435)	제48주 유효성, PK, 안전성	Treatme nt-naive HIV환 자	<b>[유효성]</b> · 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 시험대상자의 백분율

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		평가하는 3상, 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 활성 대조 연구 (미국, 유럽, 라틴아메리카, 남아메리카)				=> <b>E/C/F/TAF 91.6%, STB 88.5%</b> (CI= -1.0, -7.1). => -12% 한계보다 컸으므로 비열등.
<p><b>[유효성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율</li> </ul> <p>=&gt; <b>E/C/F/TAF 91.6%, STB 88.5%</b>(CI= -1.0, -7.1). -12% 한계보다 컸으므로 비열등.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 약동학: 전체적으로 TAF 및 TFV의 항정상체 혈장 노출과 TFV-DP의 세포 내 노출이 과거데이터 및 현재진행중인 3상 현재 연구데이터 범위에 포함됨.</li> </ul> <p><b>[안전성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· AE 발생률 유사(<b>E/C/F/TAF 88.6%(382명), STB 89.7%(390명)</b>).</li> <li>· 3명 사망(1명은 E/C/F/TAF군 시험대상자, 알콜중독. 2명 STB군 시험대상자, 수막구균수막염 증상이 발생한 후 2주 뒤 급성 심근경색으로 사망 및 급성 에탄올, 복수 약물 독성으로 사망).</li> <li>· 시험 약물과 관련된 SAE 발생률은 두 치료군 =&gt;E/C/F/TAF 0명, STB 0.2%(1명)</li> <li>· 시험약물과 관련된 AE 발생률</li> </ul> <p>=&gt;E/C/F/TAF 37.1%(160명), STB 38.6%(168명)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 시험약물과 관련된 3등급 AE 발생률. 4등급 AE는 없음.</li> </ul> <p>=&gt;E/C/F/TAF 0.7%(3명), STB 1.6%(7명)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 시험약물 중단을 야기한 AE</li> </ul> <p>=&gt;E/C/F/TAF 0.9%(4명), STB 1.6%(7명)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 각 치료군 내 ≥10%의 시험대상자들에게서 보고된 PT별 AE는 다음과 같음. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ⓢ E/C/F/TAF군 – 두통(17.2%, 74명), 구역질(16.2%, 70명), 설사(16.0%, 69명), 상기도 감염(11.4%, 49명), 비인두염(10.0%, 43명)</li> <li>Ⓢ STB군 – 설사(19.1%, 83명), 구역질(17.5%, 76명), 두통(13.1%, 57명), 비인두염(11.3%, 49명), 상기도 감염(10.3%, 45명)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>골 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 제48주 고관절 BMD의 기준선 대비 감소(<b>E/C/F/TAF 14.5%, STB 45.4%</b>) 또는 척추 BMD의 기준선 대비</li> </ul>						

단계	시험 (번호/ 저널명)	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>감소(E/C/F/TAF 28.0%; STB 46.2%): ECF/TAF군이 STB군에 비해 골안전성 개선.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 골 교체 생물 표지자 C-텔로펩타이드(골 흡수) 및 PINP(골 형성)와 더불어 골 대사에 관여하는 호르몬 PTH의 기준선 대비 평균 백분을 증가시키는 E/C/F/TAF군이 STB군보다 적은 편.</li> </ul> <p><b>신장 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· STB 1명에게 시험약물 중단을 야기한 신장 SAE 발생(중대하지 않은 3등급 신부전, 관련 AE는 고혈압 위기증과 뇌혈관 사고). 시험약물관련.</li> <li>· ECF/TAF군 1명에서 SAE(요관 결석) 발생. 약물관련아님.</li> <li>· 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함)은 보고된 바가 없었음.</li> <li>· 혈청 크레아티닌 평균 값의 기준선 대비 증가는 두 군 유사.</li> <li>· 연구 중 덤스틱(소변검사)에 의한 등급별 단백뇨가 최소 1건 기록된 시험대상자 수는 ECF/TAF군이 STB군보다 적었음(ECF/TAF 32.0%(137/428명), STB 36.2%(157/434명)).</li> </ul> <p><b>안구 안전성</b></p> <p>눈 질환 기관계 분류(SOC) AE 발생률은 두 치료군 간에 서로 유사(E/C/F/TAF 8.8%(38명), STB 8.3%(36명)). E/C/F/TAF군 내 11명(2.6%)의 시험대상자와 STB군 내 7명(1.6%)의 시험대상자는 시험자가 판단하기에 시험약물과 관련된 눈 질환 SOC AE가 발생. STB군의 1명 SOC(홍채섬모체염) SAE 경험으로 약물중단. 약물관련아님.</p> <p><b>실험실 검사 결과 이상</b></p> <p>시험대상자 대부분에게서 최소 1건 이상의 실험실 검사 결과 이상이 나타남(E/C/F/TAF 94.2%(403명), STB 89.6%(389명)). 보고된 결과 이상의 대부분은 1등급 또는 2등급.</p>
3상 전환 pivot al	GS-US -292- 0109	TDF 함유 조합 요법에서 E/C/F/TAF FDC로 전환 시 유효성, 안전성, 내약성을 평가하는 3상, 개방표지 연구	E/C/F/TAF FDC로 전환(N=959) FTC/TDF+제3제 제 지속(N=477)	제48주 유효성, 안전성	viral-su ppressed HIV환 자(전환 하는 환자)	[유효성] · 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 시험대상자의 백분을 => E/C/F/TAF 95.6%, 지속군 92.9%(CI= -0.3, -5.6). => -12% 한계보다 컸으므로 비열등.
						<p><b>[유효성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분을</li> </ul>

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>=&gt; E/C/F/TAF 95.6%, 지속군 92.9%(CI= -0.3, -5.6). -12% 한계보다 컸으므로 비열등.</p> <p><b>[안전성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· AE 발생률 유사(E/C/F/TAF 79.7%(764명), 지속군 77.1%(368명)).</li> <li>· 2명 사망(E/C/F/TAF군 시험대상자, 1명은 패혈성 쇼크, 다른 한명은 선암 4기).</li> <li>· SAE 발생률 유사(ECF/TAF 4.4%(42명), 지속군 4.4%(21명))</li> <li>· 시험 약물과 관련된 SAE 발생률은 두 치료군 =&gt;E/C/F/TAF 0명, 지속군 0.2%(1명)</li> <li>· 시험약물과 관련된 AE 발생률</li> </ul> <p>=&gt;E/C/F/TAF 19.3%(185명), 지속군 12.8%(61명)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 시험약물과 관련된 3등급 AE 발생률. 4등급 AE는 없음.</li> </ul> <p>=&gt;E/C/F/TAF 0.3%(3명), 지속군 1.3%(6명)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 시험약물 중단을 야기한 AE</li> </ul> <p>=&gt;E/C/F/TAF 0명, 지속군 0.2%(1명)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 각 치료군 내 ≥10%의 시험대상자들에게서 보고된 PT별 AE는 다음과 같음.</li> <li>Ⓢ E/C/F/TAF군-상기도 감염(12.1%, 116명), 설사(8.0%, 77명), 비인두염(6.7%, 64명), 두통(6.0%, 58명) 및 기침(5.1%, 49명)</li> <li>Ⓢ 지속군-상기도 감염(7.5%, 36명), 설사(7.5%, 36명), 비인두염(5.5%, 26명)</li> </ul> <p><b>골 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 제48주 고관절 BMD의 기준선 대비 E/C/F/TAF 1.95%, 지속군 -0.14%</li> <li>· 제48주 척추 BMD의 기준선 대비 E/C/F/TAF 1.86%, 지속군 -0.11%: ECF/TAF군이 STB군에 비해 골안전성 개선.</li> <li>· 골 교체 생물 표지자 C-텔로펩타이드(골 흡수) 및 PINP(골 형성)와 더불어 골 대사에 관여하는 호르몬 PTH의 기준선 대비 평균 백분율은 E/C/F/TAF군에서 증가, 지속군에서 감소.</li> </ul> <p><b>신장 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 지속군 1명에게 시험약물관련 SAE로 급성 신부전 경험.</li> <li>· ECF/TAF군 2명에서 AE(세뇨관 간질성 신염, 급성 신부전) 발생. 시험약물 중단. 약물관련아님.</li> <li>· 근위 신장세뇨관질환(관코니 증후군 포함)은 보고된 바가 없었음.</li> <li>· 혈청 크레아티닌 평균 값의 기준선 대비 증가는 두 군 유사.</li> <li>· 연구 중 덱스틱(소변검사) 이용에 따른 단백뇨 AE 보고 백분율 비슷(ECF/TAF 1.4%, 지속군 1.3%).</li> </ul>

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
	<b>안구 안전성</b>					
	<p>눈 질환 기관계 분류(SOC) AE 발생률은 두 치료군 간에 서로 유사(E/C/F/TAF 5.5%, STB 4.6%). E/C/F/TAF군 내 2명과 지속군 5명에서 중대하지 않은, 시험약물 관련 AE발생. 포도막염 없음. 눈장애 AE로 인한 시험약물 중단 없었음.</p>					
	<b>실험실 검사 결과 이상</b>					
	<p>시험대상자 대부분에게서 최소 1건 이상의 실험실 검사 결과 이상이 나타남(E/C/F/TAF 90.5%, 지속군 88.3%). 3~4등급 이상 경험 백분율은 ECF/TAF 19.8%, 지속군 25.4%.</p>					
2상 FDC 간 비교	GS-US-292-0102	E/C/F/TAF FDC vs STB의 안전성 및 유효성을 평가하는 2상, 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 활성 대조 연구	무작위배정 단계: E/C/F/TAF FDC + STB 대응 위약(N = 112) STB + E/C/F/TAF FDC 대응 위약(N = 58) 개방표지 연장 단계: E/C/F/TAF FDC 지속(N = 105) E/C/F/TAF FDC로 전환(N = 161) STB에서 E/C/F/TAF FDC로 전환(N = 53) D/C/F/TAF에서 E/C/F/TAF FDC로 전환(N = 70) DRV+COBI+TVD	제24주 유효성, PK, 안전성 48주간 투여	Treatment-naive HIV환자 및 virally suppressed HIV환자	<b>[유효성]</b> · 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제24주에 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 시험대상자의 백분율 => <b>E/C/F/TAF 88.4%, STB 89.7%</b>

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
			에서 E/C/F/TAF FDC로 전환(N = 38)			
						<p><b>[유효성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 유효성 평가변수</li> <li>: (초치료 시험대상자) FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제24주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율</li> <li>=&gt; <b>E/C/F/TAF 88.4%, STB 89.7%</b></li> <li>: (치료를 전환한 바이러스 억제 시험대상자) 제24주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율</li> <li>=&gt; 98.9%</li> <li>· 제48주에 HIV-1 RNA &lt; 50 copies/mL인 시험대상자의 백분율</li> <li>=&gt; <b>E/C/F/TAF 88.4%, STB 89.7%</b></li> </ul> <p><b>[안전성]</b> <b>(초치료)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· AE 발생률 유사(<b>E/C/F/TAF 95.5%(112명), STB 98.3%(57명)</b>).</li> <li>· 사망 없었음.</li> <li>· SAE 발생률 높음(ECF/TAF 10.7%(12명), STB 5.2%(3명))</li> <li>· 시험 약물과 관련된 SAE 발생률은 두 치료군 =&gt;E/C/F/TAF 9명(8.0%), STB 1.7%(1명)로 시험군이 더 높음.</li> <li>· 시험약물과 관련된 AE 발생률</li> <li>=&gt;E/C/F/TAF 38.4%(43명), STB 32.8%(19명)로 유사</li> <li>· 시험약물과 관련된 3등급, 4등급 AE 발생률.</li> <li>=&gt;E/C/F/TAF 0.9%(1명), STB 0명</li> <li>· 시험약물 중단을 야기한 AE</li> <li>=&gt;E/C/F/TAF 3.6%(4명), STB 0명</li> <li>· 각 치료군 내 ≥10%의 시험대상자들에게서 보고된 PT별 AE는 다음과 같음. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ⓢ E/C/F/TAF군 – 구역질(22.3%, 25명), 설사(17.0%, 19명), 상기도 감염 및 피로(양쪽 모두 16.1%, 18명), 우울증(10.7%, 12명)</li> <li>Ⓢ STB군 – 상기도 감염(20.7%, 12명), 설사(15.5%, 9명), 요통 및 두통(양쪽 모두 13.8%, 8명), 구역질(12.1%, 7명), 기침(10.3%, 6명)</li> </ul> </li> </ul> <p>구역질은 STB군에 비해 ECF/TAF군의 시험대상자 비율이 높은 것으로 보고되었으며, 시험약물과 관련이 있는 것으로 간주된 가장 흔한 AE였음. 일반적으로 치료 시작 후 첫 며칠 안에 발생하여 1-2일간 지속됨.</p>

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
						<p>대부분 1등급, 치료 없이 소실됨.</p> <p><b>골 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 제24주 고관절 BMD의 기준선 대비 E/C/F/TAF -0.42%, STB - 2.02% 척추는 각각 -0.93%, -2.55%</li> <li>· 제48주 고관절 BMD의 기준선 대비 E/C/F/TAF -0.67%, STB - 3.12% 척추는 각각 -1.02%, -3.24%</li> <li>· ECF/TAF군이 STB군에 비해 골안전성 개선(ECF/TAF군이 STB군보다 BMD 기준선대비 감소가 낮은편이었음).</li> <li>· 골 교체 생물 표지자 C-텔로페타이드(골 흡수) 및 PINP(골 형성)의 기준선 대비 증가는 두 군이 유사함.</li> </ul> <p><b>신장 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 신장AE로 인한 시험약물 중단사례 없었음.</li> <li>· 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함)은 보고된 바가 없었음.</li> <li>· 혈청 크레아티닌 평균 값의 기준선 대비 증가는 두 군 유사.</li> <li>· 연구 중 덤스틱(소변검사) 이용에 따른 단백뇨 AE 보고 백분율 비슷. 대부분 1등급(ECF/TAF 26.1%, STB 34.5%).</li> </ul> <p><b>안구 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ECF/TAF 시험대상자 7.1%에 대해 눈장애 기관계 분류(SOC) 이상사례 보고됨. STB에서는 없었음. 1개의 중대하지 않은 AE(빛에 대한 간헐적인 민감성)가 약물관련으로 간주됨. 나머지는 무관.</li> <li>· 전포도막염 또는 후포도막염 사례 보고되지 않음.</li> <li>· ECF/TAF 시험대상자 8.0%에 대해 결막염 보고됨. STB에서는 없었음. 약물관련아님.</li> </ul> <p><b>실험실 검사 결과 이상</b></p> <p>시험대상자 대부분에게서 최소 1건 이상의 실험실 검사 결과 이상이 나타남(E/C/F/TAF 95.5%, STB 94.8%). 3~4등급 이상 경험 백분율은 ECF/TAF 27.9%, STB 19.0%.</p>
3상 신장 애	GS-US -292- 0112	E/C/F/TAF FDC의 안전성, 유효성, 내약성을 평가하는 3상, 개방표지, 다가관 코호트 연구(경증 및	E/C/F/TAF FDC(N = 248) 코호트1(전환) 1) eGFR<50mL/min =80명 2) eGFR>50mL/min	제24주 유효성, 안전성	경증 및 중등도( eGFR 30~69m L/min) 신장애 HIV환 자.	[환자구성] 1) naive(6명) +suppressed(242명) 2) 30~50mL/min 80명 3) 95%성공(230/242명). 3명이 바이러스학적 실패.

단계	시험 (번호/ 저널명)	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		중등도 신장에 HIV 감염 성인)	=162명 코호트2(naive) 6명			
<p><b>[유효성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제24주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율</li> <li>=&gt;코호트 1에서, eGFRCG(mL/min) 50 미만은 95%(76/80명), 50 이상은 95.1%(154/162명).</li> <li>=&gt;전체 95.0%(230/242명)</li> <li>=&gt;코호트 2(naive)에서 83.3%(5/6명).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 유효성 제48주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율(FDA 정의 스냅샷 알고리즘)</li> <li>=&gt;코호트 1에서, eGFRCG(mL/min) 50 미만은 97.7%(43/44명), 50 이상은 92.4%(121/131명).</li> <li>=&gt;전체 93.7%(164/175명)</li> <li>=&gt;코호트 2(naive)에서 100%(2/2명).</li> </ul> <p><b>[안전성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 1명 사망(eGFRCG 50 이상 환자에서 심폐정지로 사망. 약물관련아님).</li> <li>· SAE 발생률 유사(50 이상 10.5%, 50 미만 11.3%, 전체 10.7%, 코호트 2는 없음). 모두 약물관련 아님.</li> <li>· 시험약물 중단을 야기한 AE=&gt;코호트 1에서 3.3%. 코호트 2에서 0%.</li> </ul> <p><b>골 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 제48주 고관절 BMD의 기준선 대비 코호트 1은 증가(0.73%), 코호트 2는 감소(-0.07%).</li> </ul> <p><b>신장 안전성</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 시험약물중단 야기하는 신장 또는 비뇨기질환 SOC에 대한 새로운 신장 SAE, AE 발생하지 않음.</li> <li>· 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함)은 보고된 바가 없었음.</li> <li>· 추정 사구체 여과율에서 상대적 임상변화가 관찰되지 않았음.</li> <li>· 연구 중 덤스틱(소변검사) 이용에 따른 단백뇨 독성 등급에서 변화를 보이지 않거나 개선됨.</li> </ul>						
2/3 상 청소 년	GS-US -292- 0106	E/C/F/TAF FDC의 PK, 안전성, 내약성, 항바이러스 활성을	E/C/F/TAF FDC(N = 48) 파트 A(24명): EVG 및 TAF에 대한 안정 상태	제24주 유효성,P K,안전 성	12세 이상 성인 및 청소년( 35kg	1) BMD평균 증가(+1.7% lumbar spine, +0.8% total body less head) 23명의 24주 유효성 결과: 91% 성공. 2명 바이러스학적 실패. 바이러스 내성 없었음.

단계	시험 (번호/ 저널명 )	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
		평가하는 2/3상, 개방표지, 다기관, 2중 파트, 단일군 연구	PK 평가 및 E/C/F/TAF FDC의 투여량 확인 파트 B(24명): E/C/F/TAF FDC의 안전성과 내약성 평가		이상, naive환자	
<p><b>[유효성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제24주에 HIV-1 RNA&lt;50 copies/mL인 시험대상자의 백분율 =&gt;전체 91.3%.</li> </ul> <p><b>[안전성]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 사망사례 없음.</li> <li>· 전체 AE 84.0%(42/50명). 가장 흔한 AE는 구토, 상기도감염, 호흡기감염 각 24%(12/48명).</li> <li>· 3/4등급 AE는 8.0%(4/50명).</li> <li>· SAE 발생률 8.0%(4/48명). 약물관련은 없음.</li> <li>· 시험약물 중단을 야기한 AE 없음.</li> </ul> <p><u>안구 안전성</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 포도막염 사례가 2명에서 보고됨. =&gt;1명 우간다 13세 여성. “자가면역 포도막염”으로 보고됨. 약물관련 SAE로 보고됨. 시각 장애 및 중간자가면역 포도막염의 SAE는 제166일에 해결됨. 시험약 투약 지속하였음. =&gt;1명 미국 17세 흑인남성. 수면 전 불법물질 사용으로 시력저하, 광선공포증. 시각변화는 그날 밤 해결됨.</li> </ul> <p><u>골 안전성</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 제24주 척추 BMD의 기준선 대비 감소(6.4%, 3/47명).</li> </ul> <p><u>신장 안전성</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 시험약물중단 야기하는 신장 또는 비뇨기질환 SOC에 대한 새로운 신장 SAE, AE 발생하지 않음.</li> <li>· 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함)은 보고된 바가 없었음.</li> <li>· 연구 중 덤스트릭(소변검사) 이용에 따른 단백뇨 1등급/2등급 보고는 36.0%(18/50명).</li> </ul>						

단계	시험 (번호/ 저널명)	제목(시험목적)	환자수(명)	평가항 목	선정기 준	결과
3b상 HBV 동시 감염	GS-US -292- 1249	HIV/HBV 동시 감염 환자에서 24주 및 48주에 혈장 HBV DNA가 29 IU/mL 이하인 환자의 비율을 통해 E/C/F/TAF FDC의 항 HBV 효능 프로파일을 평가(3b상, 공개, 단일군, 다기관, 이중 코호트 연구)	ⓄE/C/F/TAF(150 /150/200/10mg) QD PO: N = 79명 코호트1: naive 동시감염 성인 4명 코호트2: suppressed 동시감염 성인 75명	제48주 유효성, 안전성	HIV/H BV 동시감 염 성인환 자	현재 진행중

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 환자의 인구통계학적인 특성
  - ARV 초치료 또는 바이러스 억제 시험대상자의 중간값 연령은 기준선에서 33-41세였다. 모든 연구에서 총 97명의 시험대상자가  $\geq 65$ 세였다. 청소년 시험대상자들의 중간값 연령은 15세였으며 23명의 청소년 시험대상자가 제24주 전체 분석 세트(FAS)에 포함되었다.
  - 각 연구의 시험대상자들 중 대부분은 남성(80~90%), 백인(55~70%)이었다.
- 일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘(ART 초치료 및 바이러스 억제 환자들은 제48주, 신장에 시험대상자와 연구 GS-US-292-0102의 무작위배정 부분은 제24주)을 사용하였다. E/C/F/TAF와 활성 대조군 사용 시 치료 비열등성은 12%의 비열등성 한계를 사용한 양측 95% 신뢰구간(CI)으로 평가했다.

#### 6.5.2.1 ART 초치료 성인에 대한 유효성(study 104, 111)

- ARV 초치료 시험대상자들의 기준선 HIV-1 RNA 값은 약 4.5 log<sub>10</sub> copies/mL였으며 시험대상자들 중 약 25%는 기준선 HIV-1 RNA가 100,000 copies/mL를 초과하였다. 대부분 무증상 HIV-1 감염이었다.

- 중간값 CD4 수는 ARV 초치료 시험대상자들이 약 425 cells/ $\mu$ L였으며 바이러스 억제 시험 대상자들이 약 675 cells/ $\mu$ L였다.
- 통합 3상 데이터(FDA 정의 스냅샷 알고리즘 사용 시 제48주 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL)에 기반한 바이러스 성공 시험대상자 백분율은

⌚ E/C/F/TAF 92.4%

⌚ STB 90.4%

E/C/F/TAF는 성공률 차이의 양측 CI 하한(E/C/F/TAF - STB)이 사전 지정된 -12% 한계보다 높았기 때문에 STB보다 열등하지 않은 것으로 확인되었다(백분율 차이: 2.0%, 95% CI: -0.7% - 4.7%).

- 하위군 분석 및 주요 이차 유효성 평가변수 결과는 아래 요약한 바와 같이 치료군간 유사하였다.

⌚ 통합 하위군 분석에서 하위군 연령, 성별, 인종, 기준선 HIV-1 RNA 레벨, 기준선 CD4 세포수, 지역(미국 대 미국 외 지역) 또는 시험약물 순응도에 대한 제48주 바이러스 성공률은 E/C/F/TAF 및 STB 그룹간 유사하였다. 여성 시험대상자와 기준선 HIV-1 RNA  $\leq$  100,000 copies/mL인 시험대상자의 경우 바이러스 성공에 대한 95% CI 하한은 > 0이었으며 STB 집단에 비해 E/C/F/TAF 집단이 유리하였다. 이러한 결과는 주로 연구 GS-US-292-0111의 데이터에서 도출한 것으로 보였다. ART 초치료, 65세 이상 고령자 시험대상자에 대한 추가 분석 결과 E/C/F/TAF를 투여한 시험대상자에게서 바이러스 성공이 100% 입증되었다(4명 중 4명).

⌚ 집단 데이터에 대해 FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘을 사용했을 때 제48주에 HIV-1 RNA < 20 copies/mL인 시험대상자 비율은 E/C/F/TAF 84.4%, STB 84.0%이다.

⌚ 내성 변이의 발현은 E/C/F/TAF 및 STB군에 걸쳐 드물었다. 내성의 발현은 E/C/F/TAF군 (0.7%, 978명 중 7명)과 STB군(0.8%, 925명 중 7명)을 비교했을 때 유사했다.

### 6.5.2.2 바이러스 억제 성인에서의 유효성(study 109)

- FAS(FDA 정의 스냅샷 알고리즘 사용 시 제48주 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL)에 기반한 바이러스적 성공 시험대상자의 백분율은 다음과 같다.

⌚ E/C/F/TAF 95.6%

⌚ FTC/TDF+제3 제제 92.9%

- 성공률 차이의 양측 CI 하한(E/C/F/TAF - 대조약)이 사전 지정된 -12% 한계보다 높았기 때문에 E/C/F/TAF로의 전환은 제48주에 FTC/TDF+제3의 제제를 유지하는 것 보다 열등하지 않은 것으로 확인되었다(백분율 차이: 2.7%, 95.01% CI: -0.3% - 5.6%). FTC/TDF+제3의 제제에 대한 E/C/F/TAF의 비열등성은 PP 분석 세트를 사용한 분석에 의해 확인되었다.

- 하위군 분석 및 주요 이차 유효성 평가변수 결과는 아래 요약한 바와 같이 치료군간 유사하였다.
  - ① 제48주 FAS를 사용한 바이러스 성공률은 연령, 성별, 인종, 지리학적 위치, 과거 치료 요법 및 시험약물 순응 하위군에 대해 두 치료군 모두 균형이 유지되었다. 65세 이상 고령자 시험대상자에 대한 추가 분석 결과 E/C/F/TAF를 투여한 시험대상자에게서 바이러스 성공이 100% 입증되었다(10명 중 10명).
  - ② FDA에서 정의한 스냅샷 알고리즘을 사용했을 때 제48주에 HIV-1 RNA < 20 copies/mL인 시험대상자 비율은 E/C/F/TAF 92.2%, FTC/TDF+제3의 제제 90.4%.
  - ③ E/C/F/TAF군에서 한 명의 시험대상자(0.1%)(FTC/TDF+제3의 제제군의 시험대상자는 없음)에게서 바이러스 반동이 확인되었으며 이 시험대상자는 시험약물에 대해 내성이 검출되지 않았다.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

#### 6.5.3.1 경증 및 중등도 신장에 성인에서의 유효성(study 112)

- FAS(FDA 스냅샷 알고리즘 사용 시 제24주 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL)에 기반한 바이러스 성공 시험대상자 백분율은 다음과 같다.
  - ① 코호트 1(전환 시험대상자) 95.0%  
(기준선 eGFR<sub>CG</sub><50 mL/min: 95.0%, 기준선 eGFR<sub>CG</sub>≥50 mL/min: 95.1%).  
코호트 1에서의 바이러스 성공은 제48주까지 유지되었다(93.7%).
  - ② 코호트 2(ART 초치료 시험대상자) 6명 중 5명
- 제24주 바이러스 성공(스냅샷 알고리즘, HIV-1 RNA < 50 copies/mL)은 코호트 1에 대해 하위군(연령, 성별, 인종, 지역 또는 시험약물 순응도) 간에 임상적으로 유의미한 차이가 없었다. 65세 이상 고령자 시험대상자에 대한 추가 분석 결과 바이러스 성공이 92.1% 입증되었다(63명 중 58명).

#### 6.5.3.2 ART 초치료 청소년 시험대상자에서의 유효성(study 106)

- FAS(FDA 스냅샷 알고리즘 사용 시 제24주 혈장 HIV-1 RNA < 50 copies/mL)에 기반한 바이러스 성공 시험대상자 백분율은 91.3%였습니다(제24주 FAS에서 23명 중 21명).

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ART 초치료 성인에서, E/C/F/TAF FDC는 제48주 평가변수에서 STB보다 열등하지 않았다(GS-US-292-0104 및 GS-US-292-0111의 집단 분석에서 E/C/F/TAF 92.4%, STB 90.4%).
- 3상 연구에서 이러한 바이러스 성공률은 기타 INSTI 기반 요법을 포함하여 제48주에 ART

초치료 모집단에 대해 가장 높았으며(STB 및 돌루테그라비르: 연구 GS-US-236-0102 및 GS-US-236-0103), 현재 표준 치료와 비교하여 E/C/F/TAF의 유력한 항바이러스 유효성을 입증했다.

- 바이러스 억제 성인에서(GS-US-292-0109), E/C/F/TAF로 전환하는 것은 제48주에서 FTC/TDF+제3의 제제(STB, ATR, ATV/boosted+TVD)를 지속하는 것보다 열등하지 않았다(E/C/F/TAF 95.6%, FTC/TDF+제3의 제제 92.9%). 이러한 결과는 E/C/F/TAF가 표준 치료 요법에서 전환한 시험대상자에서 유효성을 유지한다는 것을 입증한다.
- 2상 연구 GS-US-292-0102에서 96주간의 치료를 통해 높은 바이러스 억제율이 달성되고 유지되어 지속적인 유효성을 입증하였다.
- 경증 및 중등도 신장애 시험대상자에서(연구 GS-US-292-0112), E/C/F/TAF로 전환한 시험대상자들은 높은 바이러스 성공률에 의해 입증된 바와 같이 제24주까지 바이러스 성공을 유지했다(E/C/F/TAF 95.0%). 이러한 결과는 현재 승인된 하루 한 정 단일제제 요법이 전혀 없는 모집단인 중등도 신장애 시험대상자에게 대한 E/C/F/TAF FDC 투여가 가능함을 시사한다.
- ART 초치료 청소년 시험대상자(연구 GS-US-292-0106)에서 제24주에 높은 바이러스 성공률을 보였으며(91.3%), 이는 ART 초치료 청소년에서의 유효성이 ART 초치료 성인에서의 유효성과 유사할 것임을 예상할 수 있다.

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2,394명의 전체 시험대상자가 2상 및 3상 연구에서 E/C/F/TAF를 받았으며, 제안 상용 용량은 150/150/200/10 mg, 노출 기간의 중간값(Q1, Q3)은 48.1주였다(42.3, 60.0).
- 노출 중간값은 ART 초치료(연구 GS-US-292-0104 및 GS-US-292-0111) 시험대상자, 바이러스 억제 시험대상자(GS-US-292-0109), 경증 및 중등도 신장애 시험대상자(GS-US-292-0112)에서 유사했다. 노출 기간의 중간값(Q1, Q3)은 연구 GS-US-292-0102의 연장 단계에서 E/C/F/TAF를 받은 ART 초치료 시험대상자의 경우 105.3주(98.0, 108.1)였으며 다수의 시험대상자(92.0%, 103명)가 96주의 치료를 완료했다.
- 전체 안전성
  - 이상사례(AE) 프로파일은 ART 초치료 성인, 바이러스 억제 성인, 경증 및 중등도 신장애 성인 및 ART 초치료 청소년에서 일반적으로 유사했다. ART 초치료 성인에서 가장 흔하게 보고된 AE는 설사, 구역질, 두통 및 상기도 감염, 그리고 STB 및 기타 TVD 기반 요법의 이전 연구의 증례들과 전반적으로 일치하는 증례들이다.
  - 다섯 명의 ART 초치료 시험대상자가 사망했다(E/C/F/TAF 시험대상자 2명[색전증 뇌졸중 및 알코올 중독], STB 시험대상자 3명[심장마비, 기분 전환 약물 및 알코올 과량투여, 급성

심근경색]). 연구 GS-US-292-0109에서 E/C/F/TAF군의 바이러스 억제 시험대상자 두 명이 연구 중 사망했다(1명은 색전증 뇌졸중, 1명은 4단계 폐 샘암종으로 인해 사망). 사망에 이르는 증례 중 시험자에 의해 시험약물과 관련된 것으로 간주된 것은 없었다.

- E/C/F/TAF로 전환한 시험대상자는 기존 요법에서 시험자에 의해 시험약물과 관련이 있는 것으로 간주되는 모든 AE에 대해 유지된 시험대상자에 비해 높은 발생률을 가졌다 (E/C/F/TAF 19.3%, 185명, FTC/TDF+제3의 제제 12.8%, 61명).

- 주요 안전성

- 1) 뼈 안전성

- BMD 감소는 기타 NRTI와 비교하여 TDF를 포함했을 때 큰 것으로 나타난다. TDF 포함 요법을 병행한 HIV-1 치료는 평생의 HIV 치료를 시작한 소아 환자, 특별히 골질량이 증가하는 사춘기 전 혹은 사춘기 연령인 환자에 대한 우려를 시사한다.
- ART 초치료 성인의 경우, E/C/F/TAF 치료 후 STB와 비교하여 기준선 대비 유의미하게 적은 BMD 변화가 고관절 및 척추 모두에서 관찰되었다.  
STB를 받은 시험대상자와 비교하여 E/C/F/TAF군에서 적은 수의 시험대상자가 기준선 대비 > 3% BMD 감소를 보였고, E/C/F/TAF군에서 더 많은 시험대상자가 기준선 대비 > 3% BMD 증가를 보였다. 또한, E/C/F/TAF군에서 적은 수의 시험대상자가 기준선 대비 악화된 BMD 임상 상태를 보였다(정상 vs 골감소증, 정상 vs 골다공증, 또는 골감소증 vs 골다공증).
- TDF 기반 요법에서 E/C/F/TAF로 전환한 바이러스 억제 성인의 경우, 고관절 및 척추 BMD 모두 개선이 관찰되었다. TDF 기반 요법에서 E/C/F/TAF로 전환한 중위 연령 58세의 고령 시험 모집단인 신장염 바이러스 억제 성인에게서 유사한 BMD 개선이 기록되었다.
- ART 초치료 청소년 시험대상자에서 E/C/F/TAF 치료는 제24주에 신장-연령 조정된 척추(평균 [SD] 변화: -0.08 [0.391]) 및 총 두부 제외 전신(TBLH) (평균 [SD] 변화: -0.10 [0.256]) BMD Z 점수의 기준선 대비 최소 변화를 야기했다. 이는 기준 모집단에 비해 골 무기질화에 끼치는 영향이 없음을 암시한다.

- 2) 신장 안전성

- E/C/F/TAF를 받은 시험대상자에 대해 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함) 또는 실험실 결과가 하위 임상 신장세뇨관질환과 일치하는 경우는 보고되지 않았다.
- HIV-1 감염 환자에 대한 TDF 치료는 일부 시험대상자에서 단백뇨 위험 증가 및 신기능 저하뿐만 아니라 근위세뇨관 기능장애를 포함하여 신독성과 관련이 있다. E/C/F/TAF 및 STB의 성분인 COBI는 크레아티닌의 세뇨관 분비를 억제하여 혈청 크레아티닌을 증가시키고 실제 GFR(aGFR)에 영향을 미치지 않는 상태로 eGFR을 감소시키는 것으로 확인되었다.

- ART 초치료 성인에서 E/C/F/TAF 치료는 STB 치료와 비교하여 더 적은 혈청 크레아티닌과 eGFRCG 변화 및 더 낮은 수치의 단백뇨(딥스틱 이용)와 관련이 있었다. 또한, E/C/F/TAF 치료 관련 단백뇨(UPCR) 및 알부민뇨(UACR)의 기준선 대비 감소 기록된 반면 STB 치료와 관련해서는 UPCR 및 UACR의 기준선 대비 증가가 관찰되었다.
- 제1주에 일찍이 ART 초치료 청소년 시험대상자에서 Schwartz 공식을 사용하여 계산된 혈청 크레아티닌 및 eGFRCG의 변화가 관찰되었으며 이후에 안정화되어 더 이상 진행되지 않았다. 이러한 변화들은 신장 세관 크레아티닌 분리에 대한 COBI의 알려진 억제 효과와 일치하며 이는 aGFR에 대한 효과 없이 혈청 크레아티닌 증가 및 eGFR 감소를 야기한다.
- E/C/F/TAF의 경우 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함) 또는 실험실 결과가 준임상적인 신장세뇨관질환과 일치하는 경우는 보고되지 않았다.

3) 공복 포도당 및 지질 매개변수

- 무작위배정 연구의 ART 초치료 시험대상자 및 바이러스 억제 시험대상자의 경우, E/C/F/TAF 치료 시험대상자에서 TDF 대조약 치료 시험대상자 대비 높은 공복 지질 매개변수 총 콜레스테롤, 직접LDL, 고밀도지질단백질(HDL), 총 콜레스테롤/HDL 비, 트리글리세리드 및 포도당 증가가 관찰되었다.
- TDF 포함 요법(STB 포함)과 비교하여 E/C/F/TAF 치료간 관찰된 대사 실험실 매개변수 차이 기전이 알려지지 않는 않지만 TFV의 알려진 지질 감소 효과, 및 이전에 논의된 E/C/F/TAF를 받은 시험대상자에서 TFV의 현저하게 낮은 혈장 농도와 관련이 있을 수 있다.

4) ECF/TAF에 대한 약물이상반응

기관계 분류 및 우선 용어별 이상사례	ECF/TAF (N=866)	STB (N=867)
위장 장애		
설사	147 (17.0%)	164 (18.9%)
구역질	132 (15.2%)	151 (17.4%)
구토	62 (7.2%)	54 (6.2%)
복통	33 (3.8%)	32 (3.7%)
소화불량	15 (1.7%)	26 (3.0%)
고창	25 (2.9%)	36 (4.2%)
일반 장애 및 투여 부위 병태		
피로	71 (8.2%)	71 (8.2%)
신경계 장애		
두통	124 (14.3%)	108 (12.5%)
피부 및 피하 조직 장애		
발진	55 (6.4%)	46 (5.3%)

- 기타 특수군 및 상황에 대한 안전성

- ① 사용 가능한 PK 데이터에 기반하여 경증 및 중등도 간장애 환자들에게는 E/C/F/TAF의 투여량을 조정할 필요가 없다. 중증 간장애 환자에게는 E/C/F/TAF 치료를 권장하지 않는다.
- ① C형 간염 항체 양성이었던 시험대상자는 E/C/F/TAF의 모든 2상 및 3상 연구에서 제외되었다.  
E/C/F/TAF의 모든 기타 2상 및 3상 연구 HBV 표면 항원 양성 시험대상자를 제외했다. HIV-1 및 HBV에 동시 감염된 환자에 대한 E/C/F/TAF 치료 중단은 FTC 및 TAF 성분으로 인한 간염의 심한 급성 악화와 관련이 있을 수 있다.
- ① 임신 여성을 대상으로 E/C/F/TAF 또는 E/C/F/TAF 성분에 대해 잘 통제된 대조임상 연구가 이루어지지 않았다. 동물 연구에서는 임신, 배아 및 태아 발달 또는 출생 이후 발달과 관련하여 EVG, COBI, FTC, 또는 TAF의 직간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다. E/C/F/TAF FDC 정제는 임신 중에 태아에게 미치는 잠재적 위험보다 잠재적 이익이 큰 경우에만 사용해야 한다. FDA pregnancy category에 따르면 E/C/F/TAF FDC 정제는 category B에 속한다.
- ① 수유중인 유아에 대한 HIV 전파, 중대한 이상사례 가능성 및 FTC에 대한 바이러스 내성 발생에 대한 위험 때문에 수유부에는 투여하지 않도록 한다.

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

#### [유익성]

- ART의 위협인자는 약물 내성 발달과 요법의 유효성 상실이다. 일반적으로 내성 발달의 위험은 유효성, 내약성 및 ART 요법 의존성에 따라 좌우된다. 결과적으로, 요법을 최적화하고 이러한 중요한 인자를 다루는 새로운 치료법을 개발하는 것이 중요하다. FDC는 이러한 문제에 대한 해결책을 제시한다.
- 청소년을 포함한 소아 환자의 치료를 위한 새로운 안전하고 효과적인 치료법 개발이 필요하다.
- E/C/F/TAF는 ART 초치료, 바이러스 억제 및 신장에 성인에서 매우 효과적이다-ART 초치료 시험대상자에 대한 핵심 연구에서 E/C/F/TAF FDC군 및 STB군 모두에 대해 제48주에 바이러스 성공률은 ART 초치료 HIV-1 감염 성인 시험대상자에 대한 임상 시험에서 가장 높은 것으로 보여 높은 활성 대조약과 비교하여 E/C/F/TAF FDC의 유력한 항바이러스 유효성을 입증했다.
- E/C/F/TAF를 복용하는 시험대상자에게서 내성 발달 빈도는 매우 낮았으며 다른 일차 대조약군의 내성 발달 빈도와 유사하였다.
- AE로 인한 시험약물 또는 시험약물 중단과 관련하여 고려된 SAE의 전체 발병률이 낮은 것

으로 입증되었듯이, 다른 사전 치료(ART 초치료 또는 바이러스 억제), 여러 중증도의 신기능(정상 기능 및 중등도 신장애), 광범위한 연령(12 - > 80세)의 여러 모집단에 걸쳐 E/C/F/TAF FDC 치료의 내약성이 좋았다. E/C/F/TAF FDC에서 가장 흔하게 보고된 AE는 설사, 구역질, 두통 및 상기도 감염, 그리고 일반적으로 STB 및 기타 TVD 기반 요법의 이전 연구의 증례들과 일치하는 증례들이었다.

- E/C/F/TAF는 TDF 포함 요법(STB 포함)과 비교하여 뼈 및 신장 안전성을 개선하였다.

[위해성]

- HBV 또는 HCV 및 HIV-1에 동시 감염된 환자에 대한 E/C/F/TAF의 안전성과 유효성은 규명되지 않았다. HIV-1 및 HBV에 동시 감염된 환자에 대한 E/C/F/TAF 치료 중단은 E/C/F/TAF의 FTC 및 TAF 성분으로 인한 감염의 심한 급성 악화와 관련이 있을 수 있다.
- 기타 INSTI 포함 요법 사용으로 자살 관념/자살 시도가 보고되었다. 자살 사례와의 인과 관계에 대한 증거는 아직 불충분하다.
- E/C/F/TAF FDC는 임신 중에 태아에게 미치는 잠재적 위험보다 잠재적 이익이 큰 경우에만 사용해야 한다. 수유중인 유아에 대한 HIV 전파 및 중대한 이상반응 가능성 때문에 E/C/F/TAF를 투약 받고 있는 여성에게 모유 수유하지 않도록 한다.
- 중증 장애 환자에 대해서는 E/C/F/TAF를 권장하지 않는다.
- 면역 재구성 증후군 및 뼈괴사가 복합 ART 사용 시 보고되었다.
- “9. 위해성 관리계획 주요 내용” 항목 참조.

## 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(동 규정 제7조 제6호 가목 및 별표 6 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교 시험 결정방법에서, 제2호 나목(에이즈치료제)에 따름).

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- HIV 감염 환자에 대한 임상시험에서, 젠보야정은 높은 바이러스 성공률을 나타냈다. 치료적 확증 임상시험에서 유효성 결과를 비교하면 다음과 같다. 아래 표의 유효성 평가변수는 48주 시점에서 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인 환자의 비율이다.

유효성 결과	젠보야정(ECF TAF)			스트리빌드(ECF TDF)			
	ART-Naive adult		switch	ART-Naive adult		switch	
	292-0104 (ECF TAF vs STB)	292-0111 (ECF TAF vs STB)	292-0109 (TDF->TAF or TDF 유지)	236-0102 (STB vs NNRTI)	236-0103 (STB vs PI)	236-0115 (PI->STB or PI 유지)	236-0121 (NNRTI-> STB or NNRTI 유지)
	93.1% (vs 92.4%)	91.6% (vs 88.5%)	95.6% (vs 92.9%)	80% (vs 75%)	77.6% (vs 74.6%)	93.8% (vs 87.1%)	93.4% (vs 88.1%)

- ART 초치료 성인에서, ECF/TAF FDC는 제48주 평가변수에서 STB에 대한 비열등성을 입증하였다. 바이러스 억제 성인에서도 ECF/TAF로 전환하는 것이 FTC/TDF+제3의 제제를 지속하는 것에 대한 비열등성을 입증하였다.
- 경증 및 중등도 신장애 시험대상자에서, ECF/TAF로 전환한 시험대상자들은 높은 바이러스 성공률에 의해 입증된 바와 같이 제24주까지 바이러스 성공을 유지했다(95%). 이러한 결과는 기준선에서 경증 신장애 또는 정상 신기능 시험대상자에 대한 연구(study 109)와도 일치하는 결과이다. 청소년(12세 이상) HIV 감염 환자의 경우에도 제24주에 높은 바이러스 성공률을 보였다(91.3%).
- ECF/TAF를 사용한 치료의 면역학적 장점은 CD4 세포수의 증가를 통해 입증되었다. 일반적으로, 평가된 다른 하위 모집단에 걸쳐 유효성 차이가 없었다. 이러한 결과는 ECF/TAF이 인구학적 특징, 기준선 바이러스 수치, 또는 기존 신기능과 상관없이 유효할 것이라는 점을 예측가능하게 해준다.
- ECF/TAF 투여 환자에서 바이러스 실패를 경험한 시험대상자의 내성 변이 발현은 드물었다. 내성이 발현된 바이러스 실패 시험대상자에 대한 교차 내성 프로파일은 과거 데이터와 일치하였으며, 새로운 내성 변이는 발견되지 않았다.
- 젠보야정의 치료적 확증 임상시험에서 안전성 결과를 비교하면 다음과 같다. 이상사례 프로파일 이전 연구의 증례들과 전반적으로 일치하였다.

안전성	ECF TAF 고정용량 복합제 vs Stribild		
	ART-Naive adult		switch
<b>이상반응 발현율</b>			
AE 발생률	91.0% vs 90.7%	88.6% vs 89.7%	79.7% vs 77.1%
설사	17.9% vs 18.8%	16.0% vs 19.1%	8.0% vs 7.5%
오심	14.3% vs 17.4%	16.2% vs 17.5%	-
상기도감염	11.5% vs 14.8%	11.4% vs 10.3%	12.1% vs 7.5%
두통	11.5% vs 11.8%	17.2% vs 13.1%	6.0% vs -
비인두염	-	10.0% vs 11.3%	6.7% vs 5.5%
사망	1명 vs 1명	1명 vs 2명	1명 vs 1명
SAE 발생률	8.5% vs 6.7%	7.7% vs 6.9%	4.4% vs 4.4%
약물 관련 SAE 발생률	0.7% vs 0.2%	0% vs 0.2%	0% vs 0.2%

안전성	ECF TAF 고정용량 복합제 vs Stribild		
	ART-Naive adult		switch
약물 관련 AE 발생률	41.8% vs 45.4%	37.1% vs 38.6%	19.3% vs 12.8%
약물 관련 3/4등급 AE	2.1% vs 0.5%	0.7% vs 1.6%	0.3% vs 1.3%
중단 야기 AE	0.9% vs 1.4%	0.9% vs 1.6%	0 vs 0.2%
<b>골 안전성</b>			
고관절 BMD 기준선대비 감소율	19.0% vs 54.7%	14.5% vs 45.4%	1.95% 증가 vs 0.14% 감소
척추 BMD 기준선 대비 감소율	25.1% vs 45.4%	28.0% vs 46.2%	1.86% 증가 vs 0.11% 감소
<b>신장 안전성</b>			
시험 약물 중단 야기한 신기능관련 SAE	1명 (2등급 신장증후군) vs 1명 (2등급 급성신부전)	0명 vs 1명 (3등급 신부전)	없음
근위 신장 세뇨관 질환 (판코니 증후군 포함)	없음	없음	없음
혈청 크레아티닌 평균값 증가 (eGFRCG)	-6.8mL/min vs -10.4mL/min	-5.7mL/min vs -11.9mL/min	+1.8mL/min vs -3.7mL/min
eGFRCG 25% 감소환자수	12.4% vs 26.9%	12.4% vs 24.4%	없음
단백뇨	30.4% vs 37.4%	32.0% vs 36.2%	1.4% vs 1.3%

- AE로 인한 약물 또는 시험약물 중단과 관련하여 고려된 SAE의 전체 발병률이 낮은 것으로 입증되었듯이, ECF/TAF 치료의 내약성은 우수했다. 가장 흔히 보고된 이상사례는 설사, 구역질, 두통이었다.
- ECF/TAF 치료는 TDF/STB와 비교하여 골대사 다중 시험에서 통계적으로 유의미한 차이로 우세한 뼈 안전성을 입증했다. 고관절 BMD 및 척추 BMD의 낮은 변화량을 보여 뼈 안전성 프로필이 개선되었음을 확인하였다.
- 또한 ECF/TAF 치료는 TDF/STB와 비교하여 우세한 신장 안전성 프로필을 입증했다. 이는 경증~중등증 신장에 환자들도 투여량 조정 없이 투여될 수 있다는 것과 일상적인 신기능 모니터링에 대한 표준 임상 절차 이외에 추가 절차가 필요하지 않을 수 있다는 것을 확인 해준다.
  - ART 초치료 성인에서 ECF/TAF 치료는 STB 치료와 비교하여 혈청 크레아티닌 및 eGFRCG의 작은 변화와 적게 발생한 단백뇨, 기준선 대비 단백뇨 및 알부민뇨의 감소와 관련이 있었다.
  - 바이러스 억제 성인에 대해 혈청 크레아티닌 감소 또는 최소한의 변화, eCFR 증가, 단백뇨 감소 등이 관찰되었다.
  - ECF/TAF에 대해 판코니 증후군 또는 근위 세뇨관 병증이 보고된 사례는 없었다.

- TDF 포함 요법과 비교하여 공복 지질 매개변수 총 콜레스테롤, 직접 LDL, HDL, 총 콜레스테롤 /HDL 비, 트리글리세리드 및 포도당의 높은 증가가 관찰되었다. 이러한 차이는 TFV의 지질 감소 효과, TDF 기반 요법과 비교하여 ECF/TAF와 TFV의 현저하게 낮은 혈장 농도와 관련이 있는 것으로 간주된다. 이는 TAF와 관련된 지질 효과가 적음을 시사한다.

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

·미국: Genvoya, FDA 최초 허가일자: 2015.11.05.

·유럽: Genvoya, EMA 최초 허가일자: 2015.11.19.

### 8. 국내유사제품과의 비교점토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	젠보야정	스트리빌드정
회사명	(유)길리어드사이언스코리아	(유)길리어드사이언스코리아
허가일	2016.09.13.	2013.02.15.
함량	엘비테그라비르 150밀리그램 엠트리시타빈 200밀리그램 코비시스타트이산화규소 288.5밀리그램(코비시스타트 150mg) 테노포비르 <b>알라페나미드</b> 푸마레이트 11.2밀리그램 (테노포비르 <b>알라페나미드</b> 10mg)	엘비테그라비르 150밀리그램 엠트리시타빈 200밀리그램 코비시스타트이산화규소 288.5밀리그램(코비시스타트 150mg) 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 300밀리그램 (테노포비르 디소프록실 245mg)
효능효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 스트리빌드 개별 성분에 대한 알려진 내성관련 치환이 없는 성인의 HIV-1 감염 치료

9. 위해성 관리계획 주요 내용

□ 품목 개요

<b>회사명</b>	길리어드사이언스코리아(유)	<b>허가일</b>	2016.09.13.
<b>제품명</b>	젠보야정	<b>위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)</b>	ver 0.1 (2015.11)
<b>주성분 및 함량</b>	이 약 1정 중 엘비테그라비르(미분화) 150밀리그램 엠트리시타빈 200밀리그램 테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2밀리그램 (테노포비르 알라페나미드 10mg) 이산화규소흡착코비시스타트 288.5밀리그램 (코비시스타트 150mg)		
<b>효능·효과</b>	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분 에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 및 청소년(만 12세 이 상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료		
<b>허가 정보</b>	심사결과정보 공개 웹브라우저 링크		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
HIV/HBV 동시감염환자들 에서 치료 후 간 플레이	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
우울증 또는 정신과적 질환의 선제성 병력이 있는 환자들에서 자살 사고/자살 시도	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>

신독성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
잠재적 근위세노관병증/ 골밀도(BMD) 소실로 인 한 골 이상반응	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
안구에의 영향 (후포도막염)	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
지방위축증	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
성인 및 청소년에서의 장기 안전성 정보	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
6세 이상 12세 미만 아 동에서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
임신 및 수유에서의 안 전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
중증 신기능장애 환자에 서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
중증 간기능 장애 (Child-Pugh-Turcotte [CPT] 점수 C) 환자에서 의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
HCV, HBV 동시 감염 환 자에서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
약물-약물 상호작용	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>
심장 전도장애 환자에 서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 첨부문서</li> <li>• 의약품 허가사항</li> </ul>