

델스트리고™정

□ 원료약품 및 그 분량

이 약 1 정(약 1599 mg) 중,
 유효성분: 도라비린 (별규) ----- 100.0 mg
 라미부딘 (EP) ----- 300.0 mg
 테노포비르디소프록실푸마르산염 (별규) ----- 300.0 mg
 (테노포비르디소프록실로서 ----- 245.0 mg)
 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 카르나우바납, 콜로이드성산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨,
 푸마르산스테아릴나트륨, 필름코팅시스템, 히프로멜로오스아세테이트속시네이트

□ 성상

한 면에 'MSD 로고'와 '776'이 새겨져 있는 노란색의 타원형 정제

□ 효능·효과

이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6 개월 이상 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 이 약의 각 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료.
 이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 항레트로바이러스 요법에 필요한 성분을 모두 포함한다.

□ 용법·용량

1. 권장 용량

이 약은 도라비린 100 mg, 라미부딘 300 mg, 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg 의 복합제이다. 성인은 1 일 1 회 이 약 1 정을 식사와 관계없이 경구로 복용한다.

2. 신장애

이 약은 고정된 용량의 복합제로 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용량을 조절할 수 없기 때문에, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 보다 저하된 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다. (4. 일반적 주의 및 8. 신장애 환자에 대한 투여 참고)

3. 리파부틴과의 병용투여

이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 리파부틴을 병용하는 기간 동안 이 약 투여 약 12 시간 후에 도라비린 100mg 1 정을 추가로 투여해야 한다(5. 상호작용 및 14. 약동학적 정보 참고).

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) HBV 와 HIV-1 에 동시감염된 환자에서 B 형 간염의 중증 급성 악화

모든 HIV-1 감염 환자는 항레트로바이러스 제제 투여를 시작하기 전에 HBV 유무를 검사해야 한다.

HIV-1 과 HBV 에 동시감염되고, 이 약의 구성성분인 라미부딘이나 테노포비르디소프록실푸마르산염을 영구 중단한 환자들로부터 B 형 간염의

중증 급성악화(예: 비대상성 간질환 및 간부전)가 보고된 바 있다. HIV-1 과 HBV 에 동시감염된 환자는 이 약 투여 중단 후 최소 몇 달 동안 추적관찰을 위한 임상적 및 실험실적 검사를 모두 실시하며 간기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 치료 후 간염 급성악화가 비대상성 간질환이나 간부전으로 진행될 수 있으므로 필요하다면 특히 진행성 간질환이나 간의 경화가 있는 환자에게 B 형 간염 치료를 시작할 수 있다 (4. 일반적 주의 참고).

2) 젖산 산증

뉴클레오시드 유사체의 사용에 의하여 일반적으로 간비대증 및 간지방증과 연관이 있는 젖산산증이 보고되었다. 초기 증상(중후성 고젖산혈증)은 오심·구토·복통과 같은 소화기계 증상, 비특이적인 병감(권태), 식욕 상실, 체중감소, 호흡기계 증상(빠른 및/또는 깊은 호흡) 또는 신경계 증상(운동쇠약 포함)을 포함한다.

젖산 산증은 사망률이 높고 체장염, 간부전, 신부전과 관련이 있다. 젖산 산증은 일반적으로 투약 몇 달 후에 발생한다. 중후성 고젖산 혈증, 대사성/젖산 산증, 진행성 간비대증, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승을 보이는 경우 뉴클레오시드 유사체의 투여를 중단해야 한다.

간비대증, 간염 또는 간질환에 대해 다른 위험인자(특정 약물 또는 알코올 포함)가 알려져 있거나, 간 지방증인 환자(특히 비만여성)들은 뉴클레오시드 유사체 투여시 반드시 주의를 기울여야 한다. 알파인테르페론과 리바비린을 병용투여 받고 있는 C 형 간염 바이러스에도 감염된 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다.

위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 도라비린의 혈장 농도가 유의하게 감소할 수 있고 이 약의 효과가 감소하므로 이 약과 강력한 Cytochrome P450 (CYP) 3A 효소 유도제를 병용해서는 안 된다(5. 상호작용 및 14. 약동학적 정보 참고). 그러한 약제로는 다음이 포함된다(이에 국한되지 않음):

- 항전간제 (카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페니토인)
- 안드로겐 수용체 저해제 (엔잘루타마이드)
- 항결핵제 (리팜핀, 리파펜틴)
- 세포독성제 (미토테인)
- 세인트존스워트(St. John's wort; Hypericum perforatum)

- 2) 과거에 라미부딘에 과민성 반응을 일으켰던 환자

3. 이상반응

- 1) 다음의 약물 이상 반응은 다른 항에 기재되어 있다.:

- HBV 와 HIV-1 에 동시감염된 환자에서 B 형 간염의 중증 급성 악화 (1. 경고 및 4. 일반적 주의 참고)
- 신기능 장애의 발생 또는 악화(4. 일반적 주의 참고)
- 골소실 및 무기질화 결함 (4. 일반적 주의 참고)
- 면역 재구성 증후군(4. 일반적 주의 참고)

- 2) 임상 시험에서의 경험

임상 시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상 시험에서 관찰된 약물이상반응 발생 확률은 다른 약물의 임상 시험에서의 약물이상반응 발생 확률과 직접 비교될 수 없으며 실제로 나타나는 발생 확률을 반영하지 못할 수도 있다.

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자에서 약물이상반응

항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에서 이 약의 안전성은 제 3 상, 무작위배정, 다국가, 다기관, 이중맹검, 활성약 대조 임상시험의 96 주 데이터 분석을 토대로 평가되었다. 총 747 명의 환자가 기저 요법으로 다른 항레트로바이러스 치료제와 병용하여 도라비린을 단일 약제로 투여(n=383)받거나, 이 약 고정용량을 투여(n=364) 받았으며 총 747 명의 환자가 대조군으로 배정되었다.

임상시험 DRIVE-AHEAD(Protocol 021)에서는 성인 환자 728 명이 이 약(도라비린/라미부딘/테노포비르디소프록실푸마르산염, DOR/3TC/TDF) (n=364) 또는 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르데옥시푸마레이트 (EFV/FTC/TDF) (n=364)을 1 일 1 회 투여 받았다. 96 주까지 이 약(DOR/3TC/TDF) 투여군 시험대상자 3%와 EFV/FTC/TDF 투여군 시험대상자 7%에서 시험약 영구중단을 초래한 이상사례가 발생했다.

표 1 은 DRIVE-AHEAD 의 모든 치료군에서 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 약물이상반응을 정리한 것이다.

표 1. DRIVE-AHEAD 의 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자에서 모든 치료군 시험대상자의 5%[†] 이상에서 보고된 약물이상반응*
(모든 등급)(96 주)

	이 약 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364
어지러움	7%	32%
오심	5%	7%
이상한 꿈	5%	10%
두통	4%	5%
불면증	4%	5%
설사	4%	6%
졸림	3%	7%
발진 [‡]	2%	12%
* 이상반응의 빈도는 연구자가 시행한 약물에 기인한 모든 이상사례에 근거함 [†] 이 약 치료군의 2 % 이상에서 2 등급 이상 (중등증 또는 중증)의 이상반응이 발생하지 않음. [‡] 발진: 발진, 홍반성발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성발진 포함		

이 약과 관련된 대부분(66%)의 약물이상반응은 1 등급(경증)이었다.

신경정신계 이상사례

표 2 는 임상시험 DRIVE-AHEAD 에서 48 주까지 신경정신계 이상사례가 발생한 시험대상자들을 분석한 결과이다. 1 개 이상의 신경정신계 이상사례를 보고한 환자의 비율은 이 약 투여군과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 24%, 57%였다.

사전 지정된 3 가지 범주인 어지러움, 수면장애 및 수면교란, 감각 신경 증추 변화에서 48 주까지 신경정신계 이상사례가 보고된 시험대상자의 비율은 EFV/FTC/TDF 투여군에 비해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮았다.

표 2. DRIVE-AHEAD - 신경정신계 이상사례가 발생한 시험대상자 분석*(48 주)

	이 약 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364	치료간 차이 이 약 - EFV/FTC/TDF 추정치 (95% CI) [†]
수면장애 및 수면 교란 [‡]	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)
어지러움	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)
감각 신경 증추 변화 [§]	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)
* 모든 인과관계와 모든 등급의 사례가 분석에 포함됨. [†] 95 % CI 는 Miettinen 과 Nurminen 의 방법을 사용하여 계산됨. 어지러움 (p <0.001), 수면장애 및 수면교란 (p <0.001), 감각신경 증추변화 (p = 0.033). [‡] 이상한 꿈, 저수면증, 초기 불면, 불면, 악몽, 수면장애, 몽유병을 포함하여 MedDRA 선호 용어에 따라 사전 정의됨. [§] 의식 상태 변화, 기면, 졸림, 실신을 포함하여 MedDRA 선호 용어에 따라 사전 정의됨.			

사전 정의된 범주의 우울증과 자살/자해의 신경정신계 이상사례는 이 약 및 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 4% 및 7%의 환자에서 보고되었다.

DRIVE-AHEAD 에서 48 주간의 치료를 통해 신경정신계 이상사례를 보고한 대다수의 환자는 경증부터 중등증이었다 (이 약과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 97% [83/86 명] 및 96% [198/207 명]), 대다수의 환자는 치료 첫 4 주 동안 이러한 증상을 보고했다 (이 약 투여군에서 72% [62/86 명], EFV/FTC/TDF 투여군에서 86% [177/207 명]).

신경정신계 이상사례는 이 약과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 1% (2/364 명)와 1% (5/364 명)의 시험대상자 치료 중단을 초래했다. 4 주째 신경정신계 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율은 이 약 투여군에서 17% (62/364 명), EFV/FTC/TDF 투여군에서 49% (177/364 명)였다. 48 주째 신경정신계 이상사례의 빈도는 이 약 투여군에서 12% (44/364 명), EFV/FTC/TDF 투여군에서 22% (81/364 명)였다. 96 주째 신경정신계 이상사례의 빈도는 델스트리고정 투여군에서 13 % (47/364), EFV/FTC/TDF 투여군에서 23 % (82/364)였다.

실험실적 이상

표 3 은 임상시험 DRIVE-AHEAD 에서 이 약 (DOR/3TC/TDF) 또는 EFV/FTC/TDF 를 투여 받은 시험대상자 중 지정된 실험실적 이상(기저 대비 약화)이 발생한 시험대상자의 백분율을 정리한 것이다.

표 3. 이전 항레트로바이러스 치료를 받은 적 없는 성인 환자를 대상으로 한 DRIVE-AHEAD 에서 보고된 실험실적 이상(96 주)

실험실적 파라미터 선택용어 (Unit)/Limit	이 약 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364
혈액화학		
총 빌리루빈		
1.1 - < 1.6 x ULN	5%	0%
1.6 - < 2.6 x ULN	2%	0%
≥ 2.6 x ULN	1%	<1%
크레아티닌 (mg/dL)		
>1.3 - 1.8 x ULN or Increase of >0.3 mg/dL above baseline	3%	2%
>1.8 x ULN or Increase of ≥ 1.5 x above baseline	3%	2%
아스파라긴산 아미노전이효소 (IU/L)		
2.5 - <5.0 x ULN	3%	3%
≥ 5.0 x ULN	1%	4%
알라닌 아미노전이효소(IU/L)		
2.5 - <5.0 x ULN	4%	4%
≥ 5.0 x ULN	1%	3%
알칼리성 포스파타제(IU/L)		
2.5 - <5.0 x ULN	<1%	1%
≥ 5.0 x ULN	0%	<1%
리파제		
1.5 - <3.0 x ULN	6%	4%
≥ 3.0 x ULN	2%	3%
크레아틴 키나제(IU/L)		
6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%
≥ 10.0 x ULN	4%	6%
공복 콜레스테롤(mg/dL)		
≥ 300 mg/dL	1%	<1%
공복 LDL 콜레스테롤 (mg/dL)		
≥ 190 mg/dL	<1%	2%

공복 중성지방 (mg/dL)		
> 500 mg/dL	1%	3%
환자는 가장 높은 독성 등급에서 파라미터당 한 번만 계산됨. 주어진 실험실적 파라미터에 대해 기저값과 하나 이상의 치료값을 가진 환자만 포함됨.		
ULN = Upper limit of normal range		

지질 수치의 기저 대비 변화

표 4는 임상시험 DRIVE-AHEAD에서 48주차에 관찰된 LDL 콜레스테롤, 비 HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤의 기저 대비 변화를 정리한 것이다. 96주차에 기저 대비 변화는 48주와 비슷했다.

LDL-콜레스테롤과 비-HDL-콜레스테롤 비교는 사전 지정된 분석이었고 표 4에 요약되어 있다. 차이가 통계적으로 유의함에 따라, 두 파라미터에서 모두 이 약의 우월성이 입증되었다. 이러한 결과들의 임상적인 유효성은 아직 밝혀지지 않았다.

표 4. 이전 항레트로바이러스 치료를 받은 적 없는 성인 환자를 대상으로 한 DRIVE-AHEAD에서 공복 지질의 기저 대비 변화 평균(48 주)

실험실적 파라미터 선호용어	이 약 1 일 1 회 N=320		EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=307		차이 추정치 (이 약 - EFV/FTC/TDF)
	기저수치	변화	기저수치	변화	차이 추정치 (95% CI)
LDL-콜레스테롤 (mg/dL)*	91.7	-2.1	91.3	8.3	-10.2 (-13.8, -6.7)
비 HDL 콜레스테롤 (mg/dL)*	114.7	-4.1	115.3	12.7	-16.9 (-20.8, -13.0)
총 콜레스테롤 (mg/dL) †	156.8	-2.2	156.8	21.1	-
중성지방 (mg/dL) †	118.7	-12.0	122.6	21.6	-
HDL-콜레스테롤 (mg/dL) †	42.1	1.8	41.6	8.4	-
이전부터 지질강화제를 사용 중이던 시험대상자는 이 분석에서 제외되었다(이 약 n=15, EFV/FTC/TDF n=10).					
기저 시점 이후에 지질강화제 투약을 시작한 시험대상자는 가장 마지막의 치료 중 공복 수치(지질강화제 시작 직전)를 대신 사용하였다(이 약 n=3, EFV/FTC/TDF n=8).					
* 치료 차이에 대한 사전 지정된 가설 검정의 P 값은 <0.0001 이었다.					
† 가설 검정이 사전 지정되지 않음.					

바이러스 수치가 억제된 성인에서의 이상반응

바이러스 수치가 억제된 성인에서 델스트리고정의 안전성은 무작위배정, 국제, 다기관, 공개 라벨 시험인 DRIVE-SHIFT 시험 (Protocol 024)의 670명 시험대상자의 48주간 데이터를 기반으로 했으며, 이 임상 시험에서 바이러스 수치가 억제된 시험대상자는 기존의 치료 요법인 2 개의 NRTIs와 프로테아제 억제제 (PI) + 리토나비르 또는 코비시스타트, 또는 엘비테그라비르 + 코비시스타트, 또는 비뉴클레오시드역전사 효소 억제제 (NNRTI)와의 병용 요법에서 델스트리고정으로 치료 요법을 변경(switch)하였다. 전반적으로, 바이러스 수치가 억제된 성인 환자에서의 안전성 프로파일은 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자와 유사하였다.

실험실적 이상

혈청 ALT와 AST의 상승: DRIVE-SHIFT 시험에서, 즉각적 치료요법 변경군(immediate switch group)의 경우 델스트리고정 투여 48주 동안 1.25 X ULN 이상의 ALT 및 AST 상승을 각각 22% 및 16%에서 경험했다. 이러한 ALT 및 AST 상승의 경우, 치료요법 변경과 관련된 개시 시간의 명백한 패턴은 관찰되지 않았다. 시험대상자의 1%에서 델스트리고정 투여 48주 동안 5 X ULN 보다 큰 ALT 또는 AST 상승이 있었다. ALT 및 AST 상승은 일반적으로 무증상이며 빌리루빈 상승과 관련이 없었다. 대조적으로, 지연된 치료요법 변경군(delayed switch group)의 경우 기존 요법 투여 24주 동안 1.25 X ULN 이상의 ALT 및 AST 상승을 각각 4% 및 4%에서 경험하였다.

지질 수치의 기저 대비 변화

표 5 에서 24 주차에 관찰된 PI+리토나비르 기반의 기존 요법 투여군의 LDL 콜레스테롤, 비 HDL 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤의 기저 대비 변화를 볼 수 있다. LDL 콜레스테롤과 비 HDL 콜레스테롤 비교는 사전 지정된 분석이었고 차이는 통계적으로 유의하며 두 파라미터에서 모두 델스트리고정으로 즉각적 치료요법 변경의 우월성이 입증되었다. 이러한 결과들의 임상적인 유효성은 아직 밝혀지지 않았다.

표 5. DRIVE-SHIFT 에서 기존요법으로 PI+리토나비르를 투여받았던 바이러스 수치가 억제된 성인 환자를 대상으로 한 기저대비 공복 지질 수치의 평균 변화 (24 주)

실험실적 파라미터 선호용어	델스트리고정 (Week 0-24)		PI+리토나비르 (Week 0-24)		차이 추정치
	1 일 1 회		1 일 1 회		
	N=244		N=124		
	기저수치	변화	기저수치	변화	차이(95% CI)
LDL 콜레스테롤(mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
비 HDL 콜레스테롤(mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
총 콜레스테롤(mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
중성지방(mg/dL) †	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
HDL 콜레스테롤(mg/dL) †	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

이전부터 지질강하제를 사용 중이던 시험대상자는 이 분석에서 제외되었다(델스트리고정 투여군 n=26 및 PI+리토나비르 투여군 n=13). 기저 시점 이후에 지질강하제 투약을 시작한 시험대상자는 가장 마지막의 치료 중 공복 수치 (지질강하제 시작 직전)를 대신 사용하였다(델스트리고정 투여군 n=4 및 PI+리토나비르 투여군 n=2).

* 치료 차이에 대한 사전 지정된 가설 검정의 P 값은 P <0.0001 이었다.

† 가설 검정이 사전 지정되지 않음.

3) 시판 후 경험

라미부딘 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함하는 처방을 투여받은 환자에서 시판 후 사용 중 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 시판 후 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 빈도를 정확하게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다.

- 라미부딘:

전신: 체지방의 재분포/축적

내분비 및 대사계: 고혈당증

일반적 증상: 쇠약

혈액 및 림프계: 빈혈(순수 적혈구 무형성증 및 치료에 따른 중증의 빈혈 진행을 포함)

간 및 췌장: 젖산산증 및 간지방증, 치료 후 B 형 간염 악화

과민반응: 아나필락시스, 두드러기

근골격계: 근육쇠약, CPK 증가, 횡문근 용해

피부: 탈모증, 소양증(가려움증)

- 테노포비르디소프록실푸마르산염:

면역계 장애: 알레르기 반응(혈관부종 포함)

대사 및 영양 장애: 유산산증, 저칼륨혈증, 저인산혈증

호흡계, 흉부 및 종격 장애: 호흡곤란

위장 장애: 췌장염, 아밀라아제 증가, 복통

간담낭 장애: 간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)

피부 및 피하 조직 장애: 발진

근골격계 및 결합 조직 장애: 횡문근 용해, 골연화증(골 통증으로 나타나며, 골절을 유발할 수 있음), 근육쇠약, 근병증

신장 및 비뇨기 장애: 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근위 신세뇨관병증, 간질성 신장염(급성인 경우 포함), 신성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨

일반 장애 및 투약 부위 병태: 무력증

상기 신체기관 하에 나열된 다음의 이상반응은 근위 신세뇨관병증의 결과로 발생할 수 있다: 횡문근 용해, 골연화증, 저칼륨혈증, 근육쇠약, 근병증, 저인산혈증

4. 일반적 주의

1) 신 기능 장애의 발현 또는 악화

이 약의 구성성분인 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용 시 급성 신부전과 판코니 증후군(중증 저인산혈증을 동반하는 신세뇨관 손상)을 포함하는 신장장애가 보고되었다.

신장독성이 있는 제제(예, 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) 고용량 또는 다회요법)를 현재 투여 중이거나 최근에 투여했다면 이 약의 투여는 피해야 한다(5. 상호작용 참고). 테노포비르디소프록실푸마르산염을 안정적으로 투여 중이고 신기능 장애 위험인자가 존재하는 HIV-1 감염 환자들에서 NSAID 고용량 요법 또는 다회요법 후 급성 신부전 발생 사례가 보고되었다. 이 중 일부 환자는 입원 및 신대체 요법이 필요했다. 신기능 장애 위험이 높은 환자에게는 필요 시 NSAID 대체제 사용을 고려해야 한다.

지속되거나 점점 악화되는 골 통증, 사지 통증, 골절, 근육 통증 또는 근육 쇠약은 근위 신세뇨관 병증의 증상일 수 있으며 고위험 환자의 신장 기능을 신중하게 평가해야 한다.

모든 환자를 대상으로 이 약 투여 시작 전 또는 투여 초기 및 투여 기간 동안 임상적으로 적절한 일정으로 혈중 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백수치를 측정해야 한다. 만성 신질환 환자의 경우에는 혈청 인 수치도 측정한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나 판코니 증후군의 증세가 보이는 환자에서는 이 약의 투여를 중단한다.

이 약의 구성성분인 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염은 주로 신장을 통해 배설된다. 고정된 용량의 복합제로는 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용법을 조절할 수 없기 때문에, 환자의 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 보다 감소하면 이 약의 투여를 중단해야 한다(9. 신장애 환자에 대한 투여 참고).

2) 약물 상호 작용으로 인한 이상반응의 위험 또는 바이러스 반응의 소실

이 약과 특정 약물의 병용 사용은 알려져 있거나 잠재적으로 의미있는 약물 상호작용을 일으킬 수 있으며 그 중 일부는 다음을 유발할 수 있다.(용법용량, 2. 다음 환자에는 사용하지 말 것, 및 5. 상호작용 참고)

- 이 약의 치료 효과 감소 및 내성 유발 가능성
- 이 약 성분의 과다 노출에 따른 임상적으로 유의한 이상반응 가능성

복용 권장 사항을 포함하여, 발생 가능하고 알려진 유의한 약물 상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 정보들을 표 6에 나타내었다. 이 약의 치료 전과 치료 중 약물 상호 작용 가능성, 치료 중 병용 약물 검토 및 이상반응 모니터링을 고려해야 한다.

3) 골 소실 및 무기질화 결함

골밀도

HIV-1 감염 성인 환자를 대상으로 한 임상시험들에서 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여는 약간의 골밀도 (bone mineral density, BMD) 감소 및 골 대사의 생화학적 지표 증가와 연관성을 보이며 대조군에 비해 골전환 (turnover)이 더 활발히 일어나는 것으로 보여 졌다. 혈청 부갑상선 호르몬 수치와 1,25 비타민 D 수치도 역시 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여군에서 더 높았다.

테노포비르디소프록실푸마르산염과 관련된 BMD와 생화학 지표의 변화가 장기적 뼈 건강과 향후 골절 위험에 어떤 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 병적 골절의 병력이 있거나 골다공증 또는 골 소실의 기타 위험 인자가 있는 HIV-1 감염 성인 환자에게는 BMD 평가를 고려해야 한다.

칼슘 및 비타민 D 보충제의 영향은 연구되지 않았지만, 이러한 보조제가 모든 환자들에게 유익할 수 있다. 골격계 이상이 의심되면, 적절한 진찰을 받도록 해야 한다.

무기질화 결합

골 통증이나 사지 통증을 동반하며 골질의 원인이 될 수도 있는, 근위 신세뇨관 병증을 동반한 골연화증 증례가 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용 시 보고되었다(3. 이상반응 참고). 근위 신세뇨관 병증 증례들에서 관절통과 근육 통증 또는 근육쇠약 역시 보고되었다. 테노포비르디소프록실푸마르산염이 포함된 약물 투여 중에 신기능 장애 위험이 높은 환자에서 골 증상 또는 근육 증상이 지속되거나 점점 악화되는 경우 저인산혈증과 근위 신세뇨관 병증의 이차적인 골연화증을 고려해야 한다(4. 일반적 주의 참고).

4) 다른 약제와 병용투여

이 약은 도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염을 함유하는 고정된 용량의 복합제이다. 이 약을 라미부딘을 함유하는 다른 약물 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염이나 테노포비르알라페나미드나 아데포비르디피복실을 함유하는 다른 약물과 병용투여해서는 안 된다. 용량 조절이 필요한 상황(예: 리파부틴)이 아니라면 이 약을 도라비린과 함께 투여해서는 안 된다(용법용량 및 5. 상호작용 참고).

5) 면역 재구성 증후군

복합 항레트로바이러스 요법으로 치료를 받는 환자들로부터 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 복합 항레트로바이러스 요법의 초기에 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(미코박테리움 아비움 (*Mycobacterium avium*) 감염, 거대세포바이러스 감염, 사람 폐포자충폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP]), 결핵 등)에 염증 반응을 나타낼 수 있으며 이는 더 정밀한 평가와 치료를 요할 수 있다. 면역 재구성이 일어나는 상황에서 자가면역 장애(그레이브스병, 다발근육염, 길랭-바레 증후군, 자가 면역성 간염 등) 역시 발생할 수 있는 것으로 보고되었다. 하지만 발현 시점이 다양하며 치료 시작 후 수 개월 후에 발병하기도 한다.

6) 만성 B 형 및 C 형 간염 환자

만성 B 형 또는 C 형 간염 환자에 대하여 항레트로바이러스제를 병용투여할 경우 심각한, 잠재적으로 치명적인 간 이상반응의 위험이 증가한다. B 형 또는 C 형 간염 환자에게 항바이러스제를 병용투여할 경우에 투여 약물들의 관련 정보를 참조해야 한다.

7) 미토콘드리아 기능 장애

뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체는 in vitro 와 in vivo 상에서 미토콘드리아 기능에 다양한 정도로 영향을 미칠 수 있다. 자궁 내 또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 장애가 나타났다는 보고가 있었다. 보고된 주요 이상반응은 혈액 장애(빈혈, 중성구감소증) 및 대사 장애(고젖산혈증, 고지질 분해 효소혈증)이며 이들 반응은 종종 일과성이었다. 후기 발병 신경학적 장애(근육 긴장 항진증, 경련, 이상 행동)도 드물게 보고되었다. 이러한 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려지지 않았다. HIV-음성일지라도 자궁 내에서 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 유사체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사를 받아야 하며 관련 증상 또는 징후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성 여부에 대해 철저히 검사 받도록 해야 한다.

8) 골 괴사

비록 병인은 다인성(코티코스테로이드 사용, 알코올 소비, 종종 면역억제, 더 높은 체질량지수를 포함하여)으로 여겨지고 있으나, 골 괴사의 사례는 진행성 HIV-1 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용 요법)에 장기간 노출된 환자에서 주로 보고되었다. 관절통, 관절경직을 경험하거나 움직이기 어렵다면, 의료 상담을 받도록 권고하여야 한다.

9) 기회감염

이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여중인 환자에서 기회감염이나 HIV-1 감염에 의한 다른 합병증이 나타날 수 있으므로 HIV-1 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사의 세심한 관찰이 요구된다.

5. 상호작용

1) 다른 항레트로바이러스 치료제와의 병용

이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 성분을 모두 포함하고 있으므로 이 약을 HIV-1 감염 치료 목적의 다른 항레트로바이러스제와 함께 사용하는 것은 권장되지 않는다. 다른 항레트로바이러스제와의 약물 상호작용 가능성에 관한 정보는 제공되지 않는다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약을 CYP3A 유도제와 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 감소하여 도라비린의 치료 효과가 줄어든 수 있다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 14. 약동학적 정보 참고). 이 약을 CYP3A 저해제인 약물과 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

표 6은 이 약과 다른 약물의 유의한 약물 상호작용을 정리한 것이다. 기재된 상호작용은 이 약 또는 이 약의 구성 성분 단일제로서 진행된 시험에 근거한다.

표 6. 이 약의 약물 상호작용

병용투여 약물 계열: 약물명	농도에의 영향	임상적 의의
안드로겐 수용체		
엔잘루타마이드	↓ 도라비린	엔잘루타마이드와 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
항진균제		
카르바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	↓ 도라비린	이들 항진균제와의 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
항결핵제		
리팜핀† 리파펜틴	↓ 도라비린	리팜핀, 리파펜틴과의 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
리파부틴†	↓ 도라비린	이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 도라비린 100mg 1 정을 이 약 투여 후 약 12 시간 후에 투여해야 한다. (용법용량 참고)
세포독성제		
미토테인	↓ 도라비린	미토테인과 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
C 형 간염 항바이러스제		
레디파스비르/소포스부비르 소포스부비르/벨파타스비르	↑ 테노포비르	테노포비르디소프록실푸마르산염 관련 이상반응에 대해 모니터링해야 한다.
식물추출물		
세인트존스워트(St. John's wort)	↓ 도라비린	세인트존스워트(St. John's wort)와 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
다른 약물		
소르비톨	↓ 라미부딘	라미부딘 및 소르비톨을 단회 병용투여한 결과 소르비톨 용량 의존적으로 라미부딘 노출량이 감소하였다. 가능한 라미부딘과 소르비톨 함유 의약품의 병용 투여는 피해야 한다.
† = 증가, ↓ = 감소 *이 표에 모든 정보가 다 포함되어 있지는 않다.		

* 이 약과 해당 약물과의 상호작용이 임상시험을 통해 평가되었다.

제시된 모든 기타 약물-약물 상호작용은 알려진 대사 및 소실 경로를 토대로 예상되는 것이다.

라미부딘과 테노포비르가 사구체 여과와 세뇨관 능동분비의 복합 작용을 통해 주로 신장으로 배설되기 때문에, 이 약을 신장 기능을 저하시키거나 세뇨관 능동분비에서 경쟁적인 다른 약물과 병용투여하면 라미부딘, 테노포비르 및/또는 기타 신장 배설 약물의 혈청 농도가 높아질 수 있다. 세뇨관 능동여과를 통해 소실되는 약물의 예로는 아시클로버, 시도포비르, 간시클로버, 발라시클로버, 발간시클로버, 아미노글리코사이드류(예: 겐타마이신), 고용량 또는 다회투여 NSAID 등이 있다(이에 국한되지 않음). (4. 일반적 주의 및 14. 약동학적 정보 참고)

다음의 약물과 병용했을 때 임상적으로 유의미한 이 약의 농도 변화는 없었다: 돌루테그라비르, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 리토나비르, 케토코나졸, 수산화알루미늄/수산화마그네슘/시메티콘 함유 제산제, 판토프라졸, 메타돈 (14. 약동학적 정보 참고)

타크롤리무스 또는 엔테카비르와 병용했을 때 임상적으로 유의미한 테노포비르의 농도 변화는 없었다 (14. 약동학적 정보 참고)

3) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

도라비린과 병용투여 했을 때, 다음의 약물의 임상적으로 유의미한 농도 변화는 없었다: 돌루테그라비르, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 아토르바스타틴, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐을 함유하는 경구피임약, 메토프로민, 메타돈, 미다졸람

건강한 지원자 대상 임상시험들에서는 테노포비르디소프록실푸마르산염과 다음 약물들 사이에 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 엔테카비르, 메타돈, 경구 피임약, 소포스부비르, 또는 타크롤리무스.

라미부딘은 CYP 효소에 의해 유의하게 대사되지도 이 효소 시스템을 억제 또는 유도하지도 않는다. 따라서 이 경로를 통한 임상적으로 유의한 약물 상호작용의 발생 가능성은 적다(14. 약동학적 정보 참고).

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

항레트로바이러스 임신 등록(Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)

이 약에 노출된 임신한 환자의 모체-태아 결과를 모니터링하기 위해, 국제 항레트로바이러스 임신 등록 (International Antiretroviral Pregnancy Registry, APR)이 구축되어 있다.

위험 요약

이 약의 중대한 선천성 결손 혹은 유산에 대한 위험은 알려져 있지 않다. APR 에 선천성 결손 및 유산의 위험을 적절히 평가하기 위한 전향적 연구 데이터가 충분하지 않다. 도라비린은 임신부를 대상으로 평가된 적이 없으나, 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염은 APR 에 보고된 소수의 사례를 통해 임신 중 사용이 평가되었다.

APR 의 유효한 데이터에서 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 전반적 선천성 결손 발생률은 Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (메트로폴리탄 아틀란타 선천성 결함 모니터링 프로그램, MACDP)의 미국 참조집단에서 집계된 자연 선천성 결손 발생률 2.7%와 차이가 없었다 (데이터 참조).

APR 에 유산 발생률은 보고되지 않았다. 미국의 일반 집단에서 임상적으로 확인된 유산의 비율은 15-20%로 추정된다. 외부 비교군으로 MACDP 을 사용하는 것은 APR 의 방법론적 한계이다. MACDP 집단은 질병 특이적이지 않으며, 제한된 지역의 개인 및 영아를 평가하고, 20 주 이전에 발생한 출생에 대한 영향을 포함하지 않는다.

동물의 생식독성 연구들에서, 기관 형성 시기에 임신한 토끼에게 라미부딘을 경구 투여했을 때 권장 임상 용량과 비슷한 전신 노출(AUC)에서 태자치사를 일으켰으나, 랫드에서는 권장 임상 용량의 35 배의 혈중 농도 (C_{max})를 기관 형성 시기에 경구 투여시켜도 발달에 미치는 영향이 없었다.

도라비린과 테노포비르디소프록실푸마르산염을 각각 권장 인체 용량(recommended human dose, RHD)의 8 배(도라비린) 및 14 배(테노포비르디소프록실푸마르산염) 이상 투여했을 때 발달에 미치는 영향은 없었다(데이터 참고).

데이터

인체데이터

- 도라비린: 임부를 대상으로 적절하고 잘 통제된 임상시험은 수행되지 않았다.
- 라미부딘: 라미부딘 포함 처방에 노출된 추적자료를 포함한 전향적 보고 중례 1 만 2000 건 이상(임신 초기에 5400 건 이상, 임신 중기에 5500 건 이상, 임신 후기에 1800 건 이상)이 APR 에 보고되었다. 라미부딘 포함 처방에 대해서 5,008 건의 정상 출산 중 151 건(3.0%, 95% CI: 2.6% to 3.5%)(임신 초기 노출); 7,356 건의 정상 출산 중 210 건(2.9%, 95% CI: 2.5% to 3.3%)(임신 중/후기 노출)의 선천성 결손이 발생하였다. 미국 참조 집단의 임부들을 살펴보면 자연 선천성 결손 발생률이 2.7%였다. APR 에서 관찰된 전반적 선천성 결손과 라미부딘 간에 상관관계는 없었다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 테노포비르디소프록실 포함 처방에 노출된 추적자료를 포함한 전향적 보고 중례 5,500 건 이상(임신 초기 3900 건 이상, 임신 중기 1000 건 이상, 임신 후기 500 건 이상)이 APR 에 보고되었다. 테노포비르디소프록실푸마르산염 포함 요법에 대해서 3,535 건의 정상 출산 중 82 건(2.3%, 95% CI: 1.9% to 2.9%)(임신 초기 노출); 1,570 건의 정상 출산 중 35 건(2.2%, 95% CI: 1.6% to 3.1%)(임신 중/후기 노출)의 선천성 결손이 발생하였다. 미국 참조 집단의 임부들을 살펴보면 자연 선천성 결손 발생률이 2.7%였다. APR 에서 관찰된 전반적 선천성 결손과 테노포비르 간에 상관관계는 없었다.

동물 데이터

- 도라비린: 도라비린은 임신한 토끼의 임신 7~20 일에 300 mg/kg/day 까지 경구 투여되었고, 랫트에 임신 6~20 일에 450 mg/kg/day 까지 투여되었으며 랫트의 임신 6 일~수유/산후 20 일까지 투여되었다. 랫트와 토끼에게 권장 인체 용량(recommended human dose, RHD)의 약 9 배(랫트) 또는 8 배(토끼)까지 투여했을 때, 배-태자 발달 (랫트, 토끼) 또는 산전/후 발달(랫트) 측면에서 해로운 영향을 미치지 않는 것이 확인되었다. 배-태자 연구들에서 도라비린이 태반을 통해 태아로 이동하였고 태아 혈장 농도가 임신 20 일째 모체 혈장 농도의 40% (토끼) 및 52% (랫트)까지만 것을 확인하였다.
- 라미부딘: 라미부딘을 임신한 랫트(90, 600, 4000 mg/kg/day) 및 토끼 (90, 300, 1000 mg/kg/day 및 15, 40, 90 mg/kg/day)에게 기관형성시기(임신 7~16 일[랫트] 및 임신 8~20 일[토끼])에 경구 투여하였다. 랫트 및 토끼에서 1 일 권장 임상 용량의 약 35 배의 혈중 농도(Cmax)를 투여했을 때 태아의 기형발생의 증거는 보여 지지 않았다. 토끼에게 투여했을 때 사람에게 보여지는 노출량과 비슷한 수준에서 초기 태아 치사의 증거가 보여졌지만, 랫트에서는 사람 노출량의 35 배에 해당하는 혈장 농도(Cmax)에서도 이러한 영향이 보여지지 않았다. 임신한 랫트를 대상으로 한 연구에서 라미부딘이 태반을 통해 태아로 이동하는 것이 확인되었다. 수태능/산전 및 산후 발달 연구에서 랫트에게 라미부딘을 경구로 180, 900, 4000mg/kg/day 투여하였다(교미전부터 산후 20 일까지). 라미부딘의 모태 투여로 인해 수태능 및 생식능력을 포함한 새끼의 발달에 영향을 미치지 않았다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 체표면적 기준으로 사람 용량의 최고 14-19 배에 해당하는 용량을 랫트와 토끼에게 투여한 생식독성 연구들에서 테노포비르디소프록실푸마르산염은 태자에게 아무 위해도 없었다.

2) 수유부

위험 요약

제한적인 공개된 데이터에 의하면 라미부딘과 테노포비르는 사람 모유에 존재한다. 도라비린이 사람 모유에 존재하는지는 알려지지 않았으나, 도라비린은 랫트의 유즙에 존재한다(아래 데이터 참고).

이 약 또는 이 약의 각 성분이 모유 생산에 영향을 주는지, 모유 수유중인 영아에게 영향을 주는지는 알려져 있지 않다. HIV-1 감염 (HIV 음성 유아에서), 바이러스 저항성 발달 (HIV-1 양성 유아에서), 모유 수유 영아에서 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여받는 산모에게는 모유수유를 하지 않도록 지도해야 한다.

데이터

- 도라비린: 도라비린은 임신 6 일부터 수유 14 일까지 랫트에게 경구투여했을 때(450 mg/kg/day) 랫트 유즙으로 분비되었고, 수유 14 일에 투여 후 2 시간째에 유즙 내 약물 농도가 관찰된 모체 혈장 농도의 약 1.5 배였다.

7. 소아 환자에 대한 투여

이 약의 18 세 미만 소아 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. (14. 약동학적 정보 참고)

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 충분한 수의 65 세 이상 환자가 포함되지 않았고 고령자에서 젊은 성인 환자와 다른 반응이 나타난다는 증거는 없었다. 일반적으로 간장, 신장 또는 심장 기능 저하와 수반되는 질병 또는 다른 약물 치료의 빈도가 높다는 것을 고려하여 고령자에 이 약 투여시 주의해야 한다(14. 약동학적 정보 참고)

9. 신장에 환자에 대한 투여

이 약은 고정 용량 복합제이고 이 약의 구성성분인 라미부딘과 테노포비르디소프록실푸마르산염의 용법용량을 조절할 수 없기 때문에, 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 보다 저하된 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다(4. 일반적 주의 및 14. 약동학적 정보 참고).

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증(Child-Pugh Class A) 또는 중등증(Child-Pugh Class B) 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자를 대상으로 이 약은 연구되지 않았다(14. 약동학적 정보 참고).

11. 과량 투여시의 처치

환자에서 이 약의 과량 투여에 대한 데이터는 없으며, 이 약의 과량투여 시 구체적으로 정해진 치료법은 없다. 과량투여가 발생하면 환자를 모니터링하고 필요한 대로 표준 보조치료를 실시해야 한다.

- 도라비린: 도라비린 과량투여 시 구체적으로 정해진 치료법은 없다.
- 라미부딘: 혈액투석(4 시간), 연속 보행 복막투석, 자동 복막투석을 통한 라미부딘의 제거량이 매우 적었기 때문에, 라미부딘 과량투여 시 연속 혈액투석을 실시하는 것이 임상적으로 유익한 지 알 수 없다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 치료 용량인 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg 을 초과한 용량의 임상 경험은 제한적이다. 한 연구에서 8 명의 대상자에게 테노포비르디소프록실푸마르산염 600 mg 을 28 일 동안 경구투여하였고 심각한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 과량투여의 효과는 알려져 있지 않다. 테노포비르디소프록실푸마르산염은 추출계수가 약 54%로 혈액투석을 통해 효과적으로 제거된다. 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg 단위투여 후 4 시간 동안 혈액투석을 실시했을 때 투여된 테노포비르 용량의 약 10%가 제거되었다.

12. 보관 및 취급 상의 주의사항

이 약은 원래의 병에 보관해야 한다. 습기로부터 보호를 위해 병을 꼭 닫아둔다. 방습제를 제거하지 않는다.

13. 약리작용

1) 작용 기전

이 약은 항바이러스제인 도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염으로 구성된 고정 용량 복합제이다(13.3) 미생물학 참고)

2) 약물동력학

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에서 이 약의 도라비린 (FTC/TDF 와 병용)의 권장 용량 0.25 ~ 2 배 용량 범위에서 평가한 임상 2 상 시험에서 도라비린의 효능에 대한 노출 - 반응 관계는 확인되지 않았다.

심장 전기생리학

도라비린 1200 mg 투여 시(승인된 권장 용량을 투여한 뒤 도달하는 최고 농도의 약 4 배를 유도), 도라비린은 임상적으로 의미있게 QT 간격을 연장시키지 않았다.

3) 미생물학

작용기전

- 도라비린: 도라비린은 HIV-1 에 대한 피리딘 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTI)로 HIV-1 역전사효소(reverse transcriptase, RT)를 비경쟁적으로 억제함으로써 HIV-1 복제를 억제한다. 생화학적 분석에서 재조합 wild-type HIV-1 RT 의 RNA 의존적 DNA 중합에 대한 도라비린의

50% 억제 농도(IC50)는 12.2±2.0 nM 였다(n=3). 도라비린은 사람 세포 DNA 중합효소 α 와 β 그리고 미토콘드리아 DNA 중합효소 γ 는 억제하지 않는다.

- 라미부딘: 라미부딘은 합성 뉴클레오시드 유사체이다. 라미부딘은 세포 내에서 인산화되어 활성 5'-삼인산염 대사체인 라미부딘삼인산염(lamivudine triphosphate; 3TC-TP)로 변환된다. 3TC-TP의 주된 작용 기전은 뉴클레오시드 유사체가 DNA 사슬에 끼어들어간 후 사슬을 끝내어 역전사효소를 억제하는 것이다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 테노포비르디소프록실푸마르산염은 아데노신일인산염의 비환형 뉴클레오시드 포스포네이트 디에스테르(nucleoside phosphonate diester) 유사체이다. 테노포비르디소프록실푸마르산염이 처음에 디에스테르 가수분해를 거치면 테노포비르가 떨어져 나오고 이것이 세포 내 효소에 의해 다시 인산화되면 테노포비르이인산염이 만들어진다. 테노포비르이인산염은 천연 기질인 데옥시아데노신 5' -삼인산염(deoxyadenosine 5' -triphosphate)과 경쟁하여 DNA 사슬에 끼어들어간 후 사슬을 끝냄으로써 HIV-1 역전사효소의 활성을 억제한다. 테노포비르이인산염은 포유류의 DNA 중합효소 α 와 β 그리고 미토콘드리아 DNA 중합효소 γ 를 약하게 억제한다.

세포 배양 실험에서 항바이러스 활성

- 도라비린: MT4-GFP 리porter 세포를 이용하여 100% 정상 사람 혈청(normal human serum, NHS)의 존재 하에 시험했을 때 wild-type HIV-1 실험실 균주에 대한 도라비린의 EC₅₀ 값은 12.0±4.4 nM 이었고 HIV-1 B 유형의 일차 분리주 (n = 118)에 대한 중간(median) EC₅₀ 값은 4.1 nM (범위 : 1.0 nM-16.0 nM)이었다. 도라비린은 다양한 HIV-1 분리균주들(A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H)에 항바이러스 활성을 나타냈고, 그 EC₅₀ 값의 범위는 1.2-10.0 nM 였다. 라미부딘 및 테노포비르디소프록실푸마르산염의 병용투여는 도라비린의 항바이러스 활성에 길항 작용을 나타내지는 않았다.
- 라미부딘: 표준 감수성 분석법에 따라 단핵구와 말초혈액 단핵구(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)를 포함하여 여러 세포주를 대상으로 HIV-1 에 대한 라미부딘의 항바이러스 활성을 평가하였다. EC₅₀ 값은 3 에서 15,000 nM 범위였다(1,000 nM = 230 ng per ml). 라미부딘의 EC₅₀ 값의 중앙값은 HIV-1 clade A-G 와 O 그룹 바이러스들(n = 3. 단, clade B 는 n = 2)에 대해 각각 60 nM (범위 20-70 nM), 35 nM (범위 30-40 nM), 30 nM (범위 20-90 nM), 20 nM (범위 3-40 nM), 30 nM (범위 1-60 nM), 30 nM (범위 20-70 nM), 30 nM (범위 3-70 nM), 30 nM (범위 20-90 nM)였다. MT-4 세포에서 만성 HCV 감염 치료제인 리바비린 (50 microM)을 함께 처리했을 때 라미부딘의 항-HIV-1 활성이 3.5 배 감소했다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: T 림프모구양(lymphoblastoid) 세포주, 일차 단핵구/대식세포, 말초 혈액 림프구를 이용하여 HIV-1 실험실 분리균주와 HIV-1 임상시험 분리균주에 대한 테노포비르의 항바이러스 활성을 평가하였다. 테노포비르의 EC₅₀ 값은 40-8,500 nM 범위였다. 테노포비르는 세포배양 실험에서 HIV-1 clade A, B, C, D, E, F, G, O 에 대해 항바이러스 활성을 나타냈다(EC₅₀ 값 500-2,200 nM 범위)

내성

세포 배양 실험

- 도라비린: 여러 기원과 유형의 wild-type HIV-1 과 NNRTI 내성 HIV-1 으로 시작한 세포배양 실험에서 도라비린 내성 균주를 선별하였다. 역전사효소에서 다음의 아미노산 치환이 관찰되었다: V106A, V106I, V106M, V108I, H221Y, F227C, F227I, F227L, F227V, M230I, L234I, P236L, Y318F. V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L 및 Y318F 치환은 도라비린에 대한 감수성이 3.4 배 ~ 70 배 감소되었다. V106A, V106M, V108I 및 F227C 와 조합된 Y318F 는 Y318F 단독보다 도라비린에 대한 감수성이 크게 감소하여 도라비린에 대한 감수성이 10 배 감소되었다.
- 라미부딘: 세포배양 검체와 라미부딘 투여 시험대상자를 대상으로 라미부딘 내성 HIV-1 균주를 선별하였다. 유전형 분석 결과, M184I 또는 V 치환들이 라미부딘에 내성을 유발하는 것이 보여졌다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: HIV-1 역전사효소의 K65R 치환이 일어난 HIV-1 분리균주가 테노포비르로 선별되었는데, 이 균주는 테노포비르에 대한 감수성이 2-4 배 감소한 것으로 증명되었다. 또한, HIV-1 역전사 효소의 K70E 치환도 테노포비르로 선별되었는데 이 균주는 아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘, 테노포비르에 대한 감수성이 약간 낮았다.

임상시험

치료 경험이 없는 성인 환자에서의 임상 시험 결과

- 도라비린: DRIVE-AHEAD 연구의 96 주 동안 도라비린 투여군 (n=364)에서 내성 분석 하위 집단(바이러스학적 실패 시점이나 조기 영구중단 시점에 HIV-1 RNA > 400 copies/mL 이고 기저 이후의 내성 샘플이 존재하는 시험대상자들) 24 명 중 10 명(42%) 시험대상자에서 도라비린 관련 내성 치환이 확인되었다. RT 에서 발생하는 도라비린 내성 관련 치환은 V90V/G, A98G, V106A, V106I, V106M/T, V108I, E138G, Y188L, H221Y, P225H, P225L, P225P/S, F227C, F227C/R, Y318Y/F 및 Y318Y/S 중 하나 이상을 포함했다. 도라비린 내성 관련 치환을 가진 10 명 중 6 명이 도라비린 표현형 내성을 보였고, 모두 도라비린 감수성을 100 배 이상 감소시켰다 (도라비린 감수성의 103 ~ 211 배 감소).

NNRTI 내성 치환체의 아미노산 혼합물만을 가지고 있는 다른 4 건의 바이러스학적 실패는 도라비린 표현형 변화가 2 배 미만임을 보여주었다.

DRIVE-AHEAD 임상 시험의 96 주 동안 EFV / FTC / TDF 투여군 (n = 364)에서 내성 분석 하위 집단 25 명 중 15 명 (60 %)의 피험자에서 에파비렌즈 내성 관련 치환이 나타났다.

- 라미부딘 및 테노포비르디소프록실푸마르산염: 이전 치료 경험이 없는 환자에게 도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염을 투여했을 때의 데이터를 통합한 분석에서 바이러스학적 실패 시점 또는 시험약 조기 영구중단 시점에 HIV-1 RNA > 400 copies/mL 인 모든 시험대상자를 대상으로 혈장 HIV-1 분리균주의 유전형 분석을 실시하였다. 그 결과, 96 주 동안 델스트리고정을 투여받은 평가 가능한 시험대상자 8 명으로부터 유전형 내성이 관찰되었다. 관찰된 내성 관련 치환은 RT M41L (n=1), A62A/V (n=1), K65R (n=2), T69T/A (n=1), V75V/I (n=1) 및 M184V/I (n=5)이었다.

DRIVE-AHEAD 임상 시험의 EFV / FTC / TDF 투여군에서 엠트리시타빈 또는 테노포비르에 대한 유전형 내성은 5 명에서 확인되었다. 확인된 내성 관련 치환은 RT K65R (n=1), D67G/K70E (n=1), L74V/V75M/V118I (n =1), M184I 또는 V (n=5) 및 K219K/E (n=1)였다.

바이러스 수치가 억제된 성인 환자에서의 임상 시험 결과

DRIVE-SHIFT 임상 시험 (15. 임상 시험 정보 2) 참고)에서, 계획서에서 정의된 바이러스학적 실패 기준(HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL)을 충족한 시험대상자는 즉각적 치료요법 변경군(n = 447)에서 6 명, 지연된 치료요법 변경군(n = 209)에서 2 명이였다. 즉각적 치료요법 변경군에서 바이러스학적으로 실패한 환자 6 명 중 2 명은 이용 가능한 내성 데이터를 가졌고 델스트리고정으로 치료하는 동안 도라비린, 라미부딘 또는 테노포비르에 대해 검출 가능한 유전자형 또는 표현형 내성이 없었다. 지연된 치료요법 변경군에서 바이러스학적으로 실패한 환자 2 명 중 1 명은 이용 가능한 내성 데이터를 가졌고 RT M184M/I 치환 내성이 있었으며 기저요법으로 치료하는 동안 엠트리시타빈 및 라미부딘에 표현형 내성이 있었다.

교차 내성

도라비린 내성 HIV-1 변이균주와 라미부딘/엠트리시타빈이나 테노포비르 간에 또는 라미부딘 혹은 테노포비르 내성 HIV-1 변이균주와 도라비린 간에 유의한 교차내성은 없었다.

- 도라비린: 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTI)에서 교차내성이 관찰되었다. 치료 후 도라비린 내성 관련 치환은 에파비렌즈, 릴피비린, 네비라핀, 에트라비린에 대한 교차내성을 초래할 수 있다.

Monogram PhenoSense 분석에 의하면 도라비린 표현형 내성이 생긴 바이러스학적 실패한 6 명 모두 에파비렌즈와 네비라핀에 대한 표현형 내성이 존재했고 4 명은 릴피비린에 대한 표현형 내성이 존재했고 3 명은 에트라비린에 대한 내성이 나타났다. 바이러스학적으로 실패한 환자 11 명은 에파비렌즈에 표현형 내성이 있었고 2 명은(18 %) 도라비린에 대한 감수성이 감소하였다 (18~36 배 감소). 치료 후 도라비린 내성 관련 치환 Y318F 는 에파비렌즈, 에트라비린 또는 릴피비린에 대한 감수성을 감소시키지 않았다.

NNRTI 관련 돌연변이가 존재하는 96 가지 임상 분리균주를 대상으로 도라비린에 대한 감수성을 조사하였다. Y188L 치환 단독이나 K103N 과 함께 치환 또는 V106I, V106A 치환과 함께 G190A, F227L 치환 또는 E138K 과 함께 Y181C, M230L 치환 임상 분리균주는 도라비린에 대한 감수성이 100 배 이상 감소했다.

- 라미부딘: NRTI 사이에서 교차내성이 관찰되었다. 라미부딘 내성 관련 치환 M184I/V 가 있으면 아바카비르, 디다노신 및 엠트리시타빈에도 내성을 나타낸다. 라미부딘도 K65R 치환에 대한 감수성을 감소시켰다.

- 테노포비르디소프록실푸마르산염: NRTI 사이에서 교차내성이 관찰되었다. 테노포비르로 선별된 HIV-1 역전사효소에 K65R 치환이 있는 균주가 아바카비르 또는 디다노신을 투여한 일부 HIV-1 감염 환자들에서도 선별되었다. K65R 치환이 있는 HIV-1 분리균주는 엠트리시타빈과 라미부딘에 대한 감수성도 낮았다. 따라서 바이러스에 K65R 치환이 있는 경우 이들 NRTI 간 교차내성이 일어날 수 있다. 테노포비르디소프록실푸마르산염으로 임상적으로 선별된 K70E 치환은 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 테노포비르에 대한 감수성이 낮았다. HIV-1 에 지도부딘 내성 관련 치환(M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E/N) 평균 3 가지가 발현된

시험대상자들(N=20)의 HIV-1 분리균주들은 테노포비르에 대한 감수성이 3.1 배 낮은 것으로 증명되었다. 바이러스에 지도부딘 내성 관련 치환 없이 역전사효소 L74V 치환이 발현된 시험대상자 (N=8)의 경우 테노포비르디소프록실푸마르산염에 대한 반응이 약화되었다. HIV-1 역전사효소에 Y115F 치환 (N=3), Q151M 치환(N=2), 또는 T69 삽입(N=4)이 발현된 시험대상자들은 모두 임상시험에서 반응 감소를 보였으나 수집된 데이터가 제한적이다.

14. 약동학적 정보

건강한 지원자(N=24)에게 공복 상태에서 이 약 1 정을 단회투여했을 때 도라비린, 라미부딘, 테노포비르의 노출량이 도라비린 정제(100 mg) + 라미부딘 정제(300 mg) + 테노포비르디소프록실푸마르산염 정제(300 mg) 투여 시의 노출량과 비슷했다. 이 약 각 성분의 약동학적 특성을 표 7 에 정리하였다.

표 7. 이 약 각 성분의 약동학적 특성

파라미터	도라비린	라미부딘	테노포비르
일반적 사항			
평형 상태 노출 *			
AUC ₀₋₂₄ (mcg• h/mL)	16.1 (29) [†]	8.87 ± 1.83 [‡]	2.29 ± 0.69 [§]
C _{max} (mcg/mL)	0.962 (19) [†]	2.04 ± 0.54 [‡]	0.30 ± 0.09 [§]
C ₂₄ (mcg/mL)	0.396 (63) [†]	해당 없음	해당 없음
흡수			
절대 생체이용률	64%	86%	25%
T _{max} (h)	2	해당 없음	1
음식의 영향[¶]			
AUC 비율	1.10 (1.01, 1.20)	0.93 (0.84, 1.03)	1.27 (1.17, 1.37)
C _{max} 비율	0.95 (0.80, 1.12)	0.81 (0.65, 1.01)	0.88 (0.74, 1.04)
C ₂₄ 비율	1.26 (1.13, 1.41)	해당 없음	해당 없음
분포			
V _{dss} [#]	60.5 L	1.3 L/kg	1.3 L/kg
혈장단백결합	76%	< 36%	<0.7%
제거			
t _{1/2} (h)	15	5-7	17
CL/F (mL/min)*	106 (35.2)	398.5 ± 69.1	1.043.7 ± 115.4
CL _{renal} (mL/min)*	9.3 (18.6)	199.7 ± 56.9	243.5 ± 33.3
대사			
주요 경로(s)	CYP3A	미미함	CYP 대사 없음
배설			
제거의 주요 경로	대사	사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비	사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비
노배출 (모약물)	6%	71%	70-80%
담즙/대변(모약물)	미미함	해당 없음	해당 없음

*기하 평균(%CV: 기하 변동 계수) 또는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시.

† HIV-1 감염 환자에 도라비린 100 mg 1 일 1 회 투여

60 명의 건강한 대상자에 라미부딘 300mg 1 일 1 회 7 일간 투여

\$ 공복 상태의 HIV-1 감염 환자에 TDF 300mg 단회 투여

* 파라미터의 기하 평균 비율[고지방식이/공복] 과 90% 신뢰구간. 고지방식은 약 1,000 kcal, 50% 지방으로 이루어짐. 음식의 영향은 임상적으로 유의미하지 않았다.

정맥주사 용법에 근거함

줄임말: AUC=area under the time concentration curve; C_{max} =maximum concentration; C_{24} =concentration at 24 hours; T_{max} =time to C_{max} ;

V_{dss} =apparent volume of distribution at steady state; $t_{1/2}$ =elimination half-life; CL/F=apparent clearance; CL_{renal} = renal clearance

- 도라비린: 경구투여 시 투여 후 2 시간째에 최고 혈장 농도에 도달한다. 도라비린의 절대 생체이용률은 100 mg 정제의 경우 약 64%이다. 미세용량 정맥투여 데이터에 근거할 때 도라비린의 분포용적은 60.5 L 이다. 도라비린의 혈장단백 결합률은 약 76%이다. In vitro 데이터에 따르면 도라비린은 주로 CYP3A 에 의해 대사된다. 도라비린의 최종 반감기($t_{1/2}$)는 약 15 시간이다. 도라비린은 주로 산화적 대사를 통해 제거된다. 모약물의 뇨 배설은 적다. 모약물의 담즙 배설은 유의할 것으로 예상되지 않는다.

- 라미부딘: 라미부딘은 경구투여 후 신속하게 흡수되고 광범위하게 분포한다. 건강한 지원자 60 명에게 7 일 동안 라미부딘 300 mg 을 1 일 1 회 다회 경구투여했을 때 정상상태 C_{max} ($C_{max,ss}$)는 2.04 ± 0.54 mcg/mL(평균 $\pm$ SD)였고 24 시간 정상상태의 AUC($AUC_{24,ss}$)는 8.87 ± 1.83 mcg $\cdot$ hour/mL 였다. 혈장단백 결합률은 낮다. 정맥투여 시에는 라미부딘 투여 용량의 약 70%가 모약물 형태로 뇨로 배설된다. 대사는 라미부딘의 부수적인 제거 경로이다. 인체에서 알려진 대사체로는 trans-sulfoxide 대사체가 유일하다(12 시간 후 경구투여 용량의 약 5%). HIV-1 감염 환자, HBV 감염 환자, 또는 건강한 지원자를 대상으로 투여 후 24 시간 동안 혈청 검체를 수집한 단회투여 임상시험 대부분에서 관찰된 제거 반감기($t_{1/2}$) 평균은 5-7 시간 범위였다. HIV-1 감염 환자의 경우, 총 청소율이 398.5 ± 69.1 mL/min(평균 $\pm$ SD)이었다.

- 테노포비르디소프록실푸마르산염: HIV-1 감염 환자에게 공복 상태에서 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg 을 단회 경구투여했을 때 1 시간안에 C_{max} 에 도달했다. C_{max} 와 AUC 는 각각 0.30 ± 0.09 μ g/mL, 2.29 ± 0.69 μ g $\cdot$ hr/mL 였다. 공복 상태에서 투여한 테노포비르의 경구 생체이용률은 약 25%였다. In vitro 의 0.01-25 μ g/mL 농도 범위에서 테노포비르의 0.7% 미만이 사람 혈장단백에 결합한다. 정맥투여 시에는 투여 후 72 시간 이내에 테노포비르 투여 용량의 약 70-80%가 모약물 형태로 뇨 배설된다. 테노포비르는 사구체 여과와 세뇨관 능동수송의 복합 작용을 통해 제거되며, 크레아티닌 청소율 80 mL/min 이상인 성인에서 신장 청소율은 243.5 ± 33.3 mL/min(평균 $\pm$ SD)이다. 단회 경구투여 후 테노포비르의 최종 제거 반감기는 약 17 시간이다.

음식이 경구 흡수에 미치는 영향

건강한 지원자에게 이 약 1 정을 고지방 식사와 함께 투여했을 때 도라비린의 C_{24} 는 26% 증가했으나 AUC 와 C_{max} 는 유의한 변화가 없었다. 고지방 식사와 함께 투여했을 때 라미부딘의 C_{max} 는 19% 감소하고 AUC 는 유의한 변화가 없었다. 고지방 식사와 함께 투여했을 때 테노포비르의 C_{max} 는 12% 감소하고 AUC 는 27% 증가했다. 이러한 PK 변화가 임상적으로 의미있지는 않다.

특수 환자 집단

이 약의 성분은 65 세 이상의 나이(도라비린), 성별(도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염), 인종/민족성(도라비린, 라미부딘)에 따라 임상적으로 유의한 약동학적 차이가 없었다. 라미부딘 및 테노포비르디소프록실푸마르산염의 나이에 따른 약동학적 영향, 테노포비르디소프록실푸마르산염의 인종에 따른 약동학적 영향은 알려지지 않았다. 18 세 미만의 환자에서 도라비린의 약동학은 알려지지 않았다.

신장장애 환자

- 도라비린: 도라비린의 신장 배설은 적다; 투여된 용량의 약 6%만이 모약물 형태로 뇨배설된다. 경증~중증 신장애 (Cockcroft-Gault 추정값 크레아티닌 청소율 (CL_{Cr})> 15 mL/min) 환자에서 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 말기 신장 질환 환자나 투석 중인 환자를 대상으로는 도라비린이 연구되지 않았다.

- 라미부딘: 신기능의 저하(CL_{Cr} 111 to <10 mL/min)에 따라 임상적으로 유의하게 라미부딘의 AUC_{inf} , C_{max} 및 반감기는 증가되었고 CL/F 는 감소하였다.

신장장애를 동반한 HIV-1 감염 성인 환자의 소규모 집단을 대상으로 라미부딘의 PK 특성이 평가되었다(표 8).

표 8. 크레아티닌 청소율에 따른 성인 시험군에서 라미부딘 300 mg 단회 경구투여 후 약물동태학 파라미터(평균± SD)

파라미터	크레아티닌 청소율 기준 (시험대상자 수)		
	>60 mL/min	10-30 mL/min	<10 mL/min
	N=6	N=4	N=6
크레아티닌 청소율 (mL/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2
C _{max} (mcg/mL)	2.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8	5.8 ± 1.2
AUC _∞ (mcg·h/mL)	11.0 ± 1.7	48.0 ± 19	157 ± 74
Cl/F (mL/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 신장애 환자에서는 테노포비르의 PK 가 달라진다. 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만이거나 투석이 필요한 말기 신장 질환을 앓는 환자의 경우, 테노포비르의 C_{max} 와 AUC 가 증가했다(4. 일반적 주의 및 9. 신장애 환자에 대한 투여 참고) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만이거나 투석이 필요한 말기신장질환환자의 경우, 테노포비르의 C_{max} 와 AUC 가 증가했다(4. 일반적 주의 참고)

간장애 환자

- 도라비린: 도라비린은 주로 간에서 대사되어 제거된다. 중등증 간장애(Child-Pugh score B) 환자와 간장애가 없는 환자를 비교한 임상시험에서 도라비린의 PK 에 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 중증 간장애 (Child-Pugh score C) 환자를 대상으로 도라비린은 연구되지 않았다.

- 라미부딘: 간기능 장애가 있는 성인을 대상으로 라미부딘의 약동학적 특성이 평가되었다. 간기능 저하에 따라 임상적으로 유의미하게 PK 파라미터가 변하지는 않았다. 비대상성(decompensated) 간 질환이 있는 상태에서 라미부딘의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 중등증 내지 중증 간장애 환자와 건강한 시험자를 대상으로 테노포비르디소프록실푸마르산염 300 mg 투여 후 테노포비르의 PK 가 평가되었다. 간장애 환자와 건강한 시험자 대조군 간에 테노포비르 PK 의 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.

약물 상호 작용

이 약은 HIV-1 감염 치료를 위한 항레트로바이러스 요법에 필요한 성분을 모두 포함한다. 따라서 이 약을 HIV- 1 감염 치료 목적의 다른 항레트로바이러스제와 함께 사용해서는 안 된다. 따라서 다른 항레트로바이러스제와의 약물 상호작용 가능성에 관한 정보는 포함되어 있지 않다.

아래 기술된 약물 상호작용 연구들은 각각 단일 약제인 도라비린, 라미부딘 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염으로 수행된 것이다. 도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염 모두를 병용투여하여 수행된 약물 상호작용 연구는 없었다. 도라비린, 라미부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염 사이의 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.

- 도라비린:

도라비린은 주로 CYP3A 에 의해 대사되므로 CYP3A 를 유도하거나 억제하는 약물은 도라비린의 청소율에 영향을 미칠 수 있다. 도라비린을 CYP3A 를 유도하는 약물과 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 도라비린을 CYP3A 를 억제하는 약물과 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

도라비린이 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 노출량에 임상적으로 의미있는 영향을 미칠 가능성은 적다. 도라비린은 CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 및 UGT1A1 을 포함하여 in vitro 에서 주요 약물 대사 효소를 억제하지 않았으며 CYP1A2, 2B6 또는 3A4 를 유도할 가능성이 낮다. In vitro 시험에 근거하여 도라비린은 OATP1B1, OATP1B3, P-glycoprotein, BSEP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2 를 억제할 가능성은 적다. 병용투여 가능성이 높거나 약동학적 상호작용의 기질로 흔히 사용되는 약물들과 도라비린 간의 약물 상호작용 연구가 수행되었다. 표 9 는 병용투여 약물이 도라비린의 C_{max}, AUC, C₂₄ 에 미친 영향을 요약한 것이다. 따로 언급이 되지 않은 이상 도라비린 100 mg 단회 용량이 투여되었다. 도라비린이 병용투여 약물의 약동학적 파라미터에 미친 영향은 표 10 에 요약되어 있다 (5. 상호작용 참고).

표 9. 상호작용: 병용약물에 따른 도라비린의 약동학적 파라미터 변화

병용투여 약물	병용투여 약물의 처방	도라비린의 처방	N	병용약물이 있을 때와 없을 때를 비교한 도라비린 약동학적 파라미터의 기하평균 비(90% CI) (영향 없음=1.00)		
				AUC*	C _{max}	C ₂₄
아졸계열 항진균제						
케토코나졸†	400 mg QD	100 mg SD	10	3.06 (2.85, 3.29)	1.25 (1.05, 1.49)	2.75 (2.54, 2.98)
항결핵제						
리팜핀	600 mg QD	100 mg SD	10	0.12 (0.10, 0.15)	0.43 (0.35, 0.52)	0.03 (0.02, 0.04)
리파부틴	300 mg QD	100 mg SD	12	0.50 (0.45, 0.55)	0.99 (0.85, 1.15)	0.32 (0.28, 0.35)
항 HIV 바이러스제						
리토나비르†	100 mg BID	50 mg SD	8	3.54 (3.04, 4.11)	1.31 (1.17, 1.46)	2.91 (2.33, 3.62)
돌루테그라비르	50 mg QD	200 mg QD	11	1.00 (0.89, 1.12)	1.06 (0.88, 1.28)	0.98 (0.88, 1.09)
에파비렌즈†	600 mg QD§	100 mg QD Day 1	17	0.38 (0.33, 0.45)	0.65 (0.58, 0.73)	0.15 (0.10, 0.23)
	600 mg QD¶	100 mg QD Steady State	17	0.68 (0.58, 0.80)	0.86 (0.77, 0.97)	0.50 (0.39, 0.64)
테노포비르디소프록실푸마르산 염	300 mg QD	100 mg SD	7	0.95 (0.80, 1.12)	0.80 (0.64, 1.01)	0.94 (0.78, 1.12)
라미부딘 + 테노포비르디소프록실푸마르산 염	300 mg 라미부딘 SD + 300 mg 테노포비르디소프록실 푸마르산염 SD	100 mg SD	15	0.96 (0.87, 1.06)	0.97 (0.88, 1.07)	0.94 (0.83, 1.06)
항 C 형간염 바이러스제						
엘바스비르 + 그라조프레비르	50 mg 엘바스비르 QD + 200 mg 그라조프레비르 QD	100 mg QD	12	1.56 (1.45, 1.68)	1.41 (1.25, 1.58)	1.61 (1.45, 1.79)
레디파스비르+ 소포스부비르	90 mg 레디파스비르 SD + 400 mg 소포스부비르 SD	100 mg SD	14	1.15 (1.07, 1.24)	1.11 (0.97, 1.27)	1.24 (1.13, 1.36)
제산제						
제산제(수산화 알루미늄/ 마그네슘 경구 현탁액)	20 mL SD	100 mg SD	14	1.01 (0.92, 1.11)	0.86 (0.74, 1.01)	1.03 (0.94, 1.12)
판토프라졸	40 mg QD	100 mg SD	13	0.83 (0.76, 0.91)	0.88 (0.76, 1.01)	0.84 (0.77, 0.92)

마약성 진통제						
메타돈	20-200 mg QD 개별 맞춤 용량	100 mg QD	14	0.74 (0.61, 0.90)	0.76 (0.63, 0.91)	0.80 (0.63, 1.03)
CI = 신회구간; QD = 1 일 1 회; BID = 1 일 2 회, SD= 단회 투여 *단회투여의 경우 AUC _{0-∞} , 1 일 1 회 투여의 경우 AUC ₀₋₂₄ † 도라비린 PK 값의 변화는 임상적으로 유의미하지 않음 § 에파비렌즈 치료를 중단하고 도라비린 100 mg QD 를 시작한 첫날. ¶ 에파비렌즈 치료를 중단하고 도라비린 100 mg QD 를 시작한 14 일째						

약물 상호작용 연구 결과에 근거하여 도라비린과 다음의 약물의 임상적으로 유의미한 약물 상호 작용은 없었다: 돌루테그라비르, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 케토코나졸, 리토나비르, 수산화알루미늄/수산화마그네슘/시메티콘 함유 제산제, 판토프라졸, 아토르바스타틴, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐을 함유하는 경구피임약, 메토프로민, 메타돈, 미다졸람

표 10. 약물 상호작용: 도라비린이 있을 때 병용투여 약물의 약동학적 파라미터의 변화

병용투여 약물	병용투여 약물의 처방	도라비린의 처방	N	도라비린이 있을 때와 없을 때를 비교한 병용투여 약물 약동학적 파라미터의 기하평균 비 (90% CI) (영향 없음=1.00)		
				AUC*	C _{max}	C ₂₄
CYP3A 기질						
미다졸람	2 mg SD	120 mg QD	7	0.82 (0.70, 0.97)	1.02 (0.81, 1.28)	-
항 HIV 바이러스제						
돌루테그라비르	50 mg QD	200 mg QD	11	1.36 (1.15, 1.62)	1.43 (1.20, 1.71)	1.27 (1.06, 1.53)
라미부딘	300 mg 라미부딘 SD + 300 mg 테노포비르디소프록실푸 마르산염 SD	100 mg SD	15	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	-
테노포비르디소프록 실푸마르산염	300 mg 라미부딘 SD + 300 mg 테노포비르디소프록실푸 마르산염 SD	100 mg SD	15	1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	-
항 C 형 간염 바이러스제						
엘바스비르	50 mg 엘바스비르 QD + 200 mg 그라조프레비르 QD	100 mg QD	12	0.96 (0.90, 1.02)	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.89, 1.04)
그라조프레비르	50 mg 엘바스비르 QD + 200 mg 그라조프레비르 QD	100 mg QD	12	1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)

레디파스비르	90 mg 레디파스비르 SD + 400 mg 소포스부비르 SD	100 mg SD	14	0.92 (0.80, 1.06)	0.91 (0.80, 1.02)	-
소포스부비르	90 mg 레디파스비르 SD + 400 mg 소포스부비르 SD	100 mg SD	14	1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	-
GS-331007	90 mg 레디파스비르 SD + 400 mg 소포스부비르 SD	100 mg SD	14	1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	-
경구 피임약						
에티닐에스트라디올	0.03 mg 에티닐에스트라디올 + 0.15 mg 레보노게스트렐 SD	100 mg QD	19	0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	-
레보노게스트렐	0.03 mg 에티닐에스트라디올 + 0.15 mg 레보노게스트렐 SD	100 mg QD	19	1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	-
스타틴 계열						
아토르바스타틴	20 mg SD	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	-
당뇨병 치료제						
메트포르민	1000 mg SD	100 mg QD	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	-
마약성 진통제						
메타돈 (R-메타돈)	20-200 mg QD 개별 맞춤 용량	100 mg QD	14	0.95 (0.90, 1.01)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
메타돈 (S-메타돈)	20-200 mg QD 개별 맞춤 용량	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)
CI = 신뢰구간(confidence interval); SD = 단회투여(Single Dose); QD = 1 일 1 회 *단회투여의 경우 AUC _{0-∞} , 1 일 1 회 투여의 경우 AUC ₀₋₂₄						

- 라미부딘:

트리메토프림/설파메톡사졸: 단일기관, 공개라벨, 무작위배정, 교차 임상시험 1 건에서 HIV-1 양성 환자 14 명에게 라미부딘과 트리메토프림/설파메톡사졸 (TMP/SMX)을 병용투여하였다. 각 시험대상자에게 교차 설계에 따라 라미부딘 300mg 1 일 1 회 단독 투여 및 4 일간 TMP 160 mg/SMX 800 mg 1 일 1 회 단독 투여 후, 5 일 후에 TMP 160 mg/SMX 800 mg 와 라미부딘 300mg 을 병용투여하였다.

트리메토프림/설파메톡사졸과 라미부딘을 병용투여했을 때 라미부딘의 AUC_∞ 가 43% ± 23% (평균±SD) 증가하고, 라미부딘의 경구 청소율이 29% ± 13% 감소하고, 라미부딘의 신장 청소율이 30% ± 36% 감소했다. 트리메토프림과 설파메톡사졸의 PK 특성은 라미부딘에 의해 달라지지 않았다.

소르비톨(첨가제): 라미부딘과 소르비톨을 단회 투여한 결과, 소르비톨 농도(3.2g, 10.2g, 13.4g) 의존적으로 라미부딘 AUC_∞ 가 14%, 32% 및 36%로, 라미부딘 C_{max} 가 28%, 52% 및 55%로 각각 감소하였다.

- 테노포비르디소프록실푸마르산염:

테노포비르는 사구체 여과와 세뇨관 능동수송의 복합 작용을 통해 주로 신장으로 배설된다. 신장 배설 경쟁으로 인한 약물-약물 상호작용은 관찰되지 않았지만, 테노포비르디소프록실푸마르산염을 세뇨관 능동여과를 통해 제거되는 약물과 병용투여하면 테노포비르나 병용투여 약물의 농도가 증가할 수 있다(4. 일반적 주의 및 5. 상호작용 참고).

테노포비르디소프록실푸마르산염과 다음 약물 간의 약물 상호작용 연구가 수행되었다: 엔테카비르, 메타돈, 경구 피임약(에티닐에스트라디올/노르게스티메이트), 타크로리무스.

타크로리무스는 테노포비르의 C_{max} 를 13% 증가시켰지만(90% CI: [$\uparrow$ 1% - $\uparrow$ 27%]) 테노포비르의 AUC 와 C_{min} 에는 영향을 미치지 않았다.

테노포비르는 타크로리무스의 C_{max} , AUC, C_{min} 을 변화시키지 않았다.

테노포비르의 C_{max} , AUC, C_{min} 은 엔테카비르에 의해 달라지지 않았다. 테노포비르는 엔테카비르의 AUC 를 13% 증가시켰지만(90% CI: [$\uparrow$ 11% - $\uparrow$ 15%]) 엔테카비르의 C_{max} 와 C_{min} 에는 영향을 미치지 않았다.

테노포비르는 메타돈 또는 에티닐에스트라디올/노르게스티메이트의 C_{max} , AUC, C_{min} 에 영향을 미치지 않았다.

15. 임상시험 정보

1) 치료 경험이 없는 성인 환자

이 약의 유효성은 이전 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자(n=728)를 대상으로 한 제 3 상, 무작위배정, 다기관, 이중 맹검, 활성약 대조 임상시험 (DRIVE-AHEAD, NTC02403674)의 96 주 데이터 분석을 토대로 평가되었다.

성인 환자들이 무작위 배정되어 이 약 또는 EFV 600mg/FTC 200mg/TDF 300mg 를 1 일 1 회 투여 받았다. 기저에 시험대상자 연령 중앙값은 31 세였고, 여성이 15%, 백인 이외 인종이 52%, B 형 간염 및/또는 C 형 간염 바이러스 동시감염 환자가 3%, AIDS 병력이 있는 환자가 14%, HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL 인 환자가 21%, CD4+ T 세포 수 > 200 cells/mm³ 인 환자가 88%였으며, 이들 특징은 치료군들 간 비슷했다. 표 11 은 임상시험 DRIVE-AHEAD 의 제 96 주 결과를 정리한 것이다.

임상시험 DRIVE-AHEAD 에서 이 약을 투여했을 때 인구통계학과 기저 예측 인자(성별, 인종, 민족성, 기저 HIV-1 RNA 수치[≤ 100,000 copies/mL 또는 >100,000 copies/mL], CD4+ T 세포 수, 바이러스 아형 등을 포함)에서 일관성 있는 유효성이 입증되었다. CD4+ T 세포 수 평균은 이 약 투여군과 EFV/FTC/TDF 투여군 각각 기저 대비 238 cells/mm³ 와 223 cells/mm³ 증가했다.

표 11. 96 주에서 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자에서 시행한 DRIVE-AHEAD 의 바이러스학적 결과

결과	이 약 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364
HIV-1 RNA <50 copies/mL	77%	74%
치료 차이(95% CI)*	3.8% (-2.4%, 10.0%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL†	15%	12%
제 96 주에 바이러스학적 데이터가 없음	7%	14%
이상사례 또는 사망으로 인한 임상시험 영구중단‡	3%	8%
기타 사유로 인한 임상시험 영구중단§	4%	5%
임상시험에 참여 중이지만 허용 범위 안에서 데이터가 결측됨	1%	1%
기저 수치와 인구통계학 범주 별 제 96 주에 HIV-1 RNA <50 copies/mL 에 도달한 시험대상자의 비율(%)		
성별		
남성	78% (N=305)	73% (N=311)
여성	75% (N=59)	75% (N=53)
인종		

백인	80% (N=176)	74% (N=170)
백인 이외	76% (N=188)	74% (N=194)
민족성		
히스패닉 또는 라틴계	81% (N=126)	77% (N=119)
히스패닉 또는 라틴계 이외	76% (N=238)	72% (N=239)
기저 HIV-1 RNA(copies/mL)		
≤ 100,000 copies/mL	80% (N=291)	77% (N=282)
>100,000 copies/mL	67% (N=73)	62% (N=82)
CD4+ T 세포 수 (cells/mm ³)		
≤ 200 cells/mm ³	59% (N=44)	70% (N=46)
>200 cells/mm ³	80% (N=320)	74% (N=318)
바이러스 아형 [†]		
B 형	80% (N=232)	72% (N=253)
B 형 이외	73% (N=130)	77% (N=111)
* 치료 차이에 대한 95% CI 는 총화 보정 Mantel-Haenszel 법으로 계산하였다. † 96 주 이전에 유효성 부족이나 소실을 이유로 시험약 또는 임상시험을 영구중단했고 96 주 범위(제 295-378 일) 안에 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL 인 시험대상자 포함 ‡ 시험대상자의 이상사례나 사망으로 인한 영구중단이 제 96 주 범위 안에 바이러스학적 데이터의 부재를 초래했다면 해당 시험대상자 포함 § 기타 사유: 추적조사 실패, 시험약 비순응, 의사의 결정, 임신, 계획서 위반, 스크리닝 실패, 시험대상자에 의한 철회 ¶ 민족성 또는 바이러스 아형이 알려지지 않은 시험대상자는 포함하지 않음		

2) 바이러스 수치가 억제된 성인 환자

기존의 치료 요법인 2 개의 NRTIs 와 프로테아제 억제제 (PI) + 리토나비르 또는 코비시스타트, 또는 엘비테그라비르 + 코비시스타트, 또는 비뉴클레오시드역전사 효소 억제제 (NNRTI)와의 병용 요법에서 델스트리고정으로 치료 요법을 변경(switch)하는 것의 유효성은 바이러스 수치가 억제된 HIV-1 감염 성인 환자를 대상으로 시행된 무작위배정, 국제, 다기관, 공개 라벨 임상시험(DRIVE-SHIFT, NCT02397096)을 통해 평가되었다. 이 임상시험에 참여한 환자들은 임상시험 참여 전 기저 치료요법으로 바이러스 수치가 최소 6 개월 이상 억제되고 (HIV RNA<50 copies/mL) 바이러스학적인 실패가 없어야 했다. 시험대상자들은 델스트리고정으로 바로 변경하는 투여군(n=447, 즉각적 치료요법 변경군(Immediate Switch Group; ISG)) 또는 기저 치료요법으로 24 주간 유지한 후 델스트리고정으로 변경하는 투여군(n=223, 지연된 치료요법 변경군(Delayed Switch Group; DSG))으로 무작위 배정되었다.

기저에서 시험대상자의 평균 연령은 43 세였고, 16 %는 여성, 24 %는 백인 이외였고, 21 %는 히스패닉 또는 라틴계 민족성이었으며, 3 %는 B 형 간염 및/또는 C 바이러스 동시감염, 17 %는 AIDS 병력이 있었고, 96%는 CD4 + T 세포 수가 200 cells/mm³ 이상이고, 70 %는 PI + 리토나비르를 포함하는 요법, 24 %는 NNRTI 를 포함하는 요법, 6 %는 엘비테그라비르 + 코비시스타트를 포함하는 요법, 1 %는 PI + 코비시스타트를 포함한 요법으로 치료받고 있었다; 이러한 특성은 투여군 간에 비슷하였다. 바이러스학적 결과는 표 12 에 기재되어 있다.

표 12. 델스트리고정으로 변경한 바이러스 수치가 억제된 HIV-1 환자를 대상으로 한 DRIVE-SHIFT 에서 바이러스학적 결과

결과	델스트리고정 1 일 1 회	
	ISG	기저 치료 요법
	Week 48	Week 24
	N=447	N=223
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL*	2%	1%
ISG-DSG, 차이 (95% CI) † ‡	0.7% (-1.3%, 2.6%)	

HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	95%
지정된 기한 동안의 바이러스학적 데이터가 없음	8%	4%
이상사례 또는 사망으로 인한 임상시험 영구중단 [§]	3%	<1%
기타 사유로 인한 임상시험 영구 중단 [¶]	4%	4%
임상시험에 참여 중이지만 허용 범위 안에서 데이터가 결측됨	0	0
기저 수치와 인구통계학 범주 별 HIV-1 RNA <50 copies/mL 에 도달한 시험대상자의 비율		
나이 (years)		
< 50	90% (N = 320)	95% (N = 157)
≥ 50	94% (N = 127)	94% (N = 66)
성별		
남성	91% (N = 372)	94% (N = 194)
여성	91% (N = 75)	100% (N = 29)
인종		
백인	90% (N = 344)	95% (N = 168)
백인 이외	93% (N = 103)	93% (N = 55)
민족성		
히스패닉 또는 라틴계	88% (N = 99)	91% (N = 45)
히스패닉 또는 라틴계 이외	91% (N = 341)	95% (N = 175)
CD4+ T-세포 수 (cells/mm ³)		
<200 cells/mm ³	85% (N = 13)	75% (N = 4)
≥ 200 cells/mm ³	91% (N = 426)	95% (N = 216)
기저 치료 요법 [#]		
PI + 리토나비르 또는 코비시스타트	90% (N=316)	94% (N=156)
엘비테그라비르+코비시스타트 또는 NNRTI	93% (N=131)	96% (N=67)
* 48 주(ISG) 또는 24 주(DSG) 이전에 유효성 부족이나 소실을 이유로 시험약 또는 임상시험을 영구중단 했고 48 주(ISG)/ 24 주(DSG) 범위안에 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL 인 시험대상자 포함 † 치료 차이에 대한 95% CI 는 층화 보정 Mantel-Haenszel 법으로 계산하였다. ‡ 비열등성 마진인 4%를 이용하여 계산함 § 시험대상자의 이상사례나 사망으로 인한 영구중단이 지정된 기한 범위 안에 바이러스학적 데이터의 부재를 초래했다면 해당 시험대상자 포함 ¶ 기타 사유: 추적조사 실패, 시험약 비순응, 의사의 결정, 임신, 계획서 위반, 스크리닝 실패, 시험대상자에 의한 철회 # 기저요법: PI+리토나비르 또는 코비시스타트 (특히 아타자나비르, 아루나비르, 로피나비르), 엘비테그라비르+코비시스타트, NNRTI (특히 에파비렌즈, 네비라핀, 릴피비린). 각각 두 개의 NRTIs 와 병용투여함.		

16. 독성시험 정보

발암성, 유전독성, 생식 독성

발암성

- 도라비린: 사람에게 RHD(권장인체용량) 투여 시의 최고 6 배(마우스) 및 7 배(랫트)에 해당하는 노출량을 유도하는 용량으로 마우스와 랫트에게 도라비린을 장기간 경구투여한 발암성 연구들에서 도라비린은 발암성이 없었다. 고농도를 투여했을 때 암컷 랫트에서만 볼 수 있는 갑상선 parafollicular 세포 선종과 암종의 통계학적으로 유의한 발병률은 대조군에서 관찰된 범위 내에 있었다.
- 라미부딘: 사람에게 RHD 투여 시의 최고 10 배(마우스) 및 58 배(랫트)에 해당하는 노출량을 유도하는 용량으로 마우스와 랫트에게 라미부딘을 장기간 투여한 발암성 연구들에서 발암성의 증거는 보여 지지 않았다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 사람에게 RHD 투여 시의 최고 16 배(마우스) 및 5 배(랫트)에 해당하는 노출량을 유도하는 용량으로 마우스와 랫트에게 테노포비르디소프록실푸마르산염을 장기간 경구투여하여 발암성 연구들이 수행되었다. 최고 용량을 투여한 암컷 마우스에서 사람에게 투여 시의 약 16 배에 해당하는 노출량 수준에서 간 선종의 발생률이 증가했다. 랫트의 경우, 사람에게 RHD 투여 시의 최고 5 배에 해당하는 노출량 수준에서도 발암성이 음성이었다.

유전독성

- 도라비린: 도라비린은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험, 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary) 세포의 염색체 이상 시험, 체내 랫트 소핵시험을 포함한 종합적 in vitro 시험과 in vivo 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
- 라미부딘: 라미부딘은 L5178Y 체외 마우스 림포마 시험에서 유전자 변이원성을 나타냈고 사람 림프구 배양 검체를 이용한 세포유전학 분석에서 염색체 변이원성을 나타냈다. 라미부딘은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험, in vitro 세포 전환 분석, 랫트 소핵시험, 랫트 골수 세포유전학 분석, 랫트 간에서의 unscheduled DNA 합성 분석에서 유전독성이 없었다. 랫트를 이용한 생체내 시험에서 2,000 mg/kg(HIV-1 감염에 대한 사람 권장용량의 35~45 배)까지 경구 투여했을 때 라미부딘은 유전독성을 나타내지 않았다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 테노포비르디소프록실푸마르산염은 체외 마우스 림포마 시험에서는 변이원성을 나타내고 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험(Ames test)의 결과는 음성이었다. 수컷 마우스에게 테노포비르디소프록실푸마르산염을 투여한 체내 마우스 소핵시험의 결과는 음성이었다.

생식 독성

- 도라비린: 도라비린을 랫트에 실험 최고 용량까지 투여했을 때 수태능, 교미 활동, 초기 배자 발달에 아무런 영향도 미치지 않았다. 도라비린의 전신 노출량(AUC)은 사람에게 RHD 투여 시의 약 7 배에 해당했다.
- 라미부딘: 생식능력 시험에서 4,000 mg/kg/day(사람 치료용량의 47~70 배)의 라미부딘을 랫트에 투여했을 때 생식능력 손상에 대한 증거는 없었고, 새끼의 생존, 성장 및 발달에 영향을 미치지 않았다.
- 테노포비르디소프록실푸마르산염: 체표면적 기준으로 사람에게 RHD 투여 시의 10 배에 해당하는 노출량을 유도하는 용량으로 테노포비르디소프록실푸마르산염을 교미 전 28 일 동안 수컷 랫트에게 투여하고 교미 15 일 전부터 수태 7 일까지 암컷 랫트에게 투여했을 때 수태능, 교미 활동성, 초기 배자 발달에 아무런 변화도 없었다. 하지만 암컷 랫트의 발정 주기 변화가 관찰되었다.

□ 저장방법

기밀용기, 실온보관(1~30°C)

□ 포장단위

30 정/병

수입자

한국엠에스디(주)

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23 층 (남대문로 5 가)

전화 : (02) 331-2000

작성일자 2020 년 09 월 15 일