

피펠트로™정 (도라비린)

□ 원료약품 및 그 분량

이 약 1 정(약 1030 mg) 중,

유효성분: 도라비린 (별규) ----- 100.0 mg

기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 유당일수화물, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소,
크로스카르멜로오스나트륨, 필름코팅시스템, 히프로멜로오스아세테이트속시네이트

□ 성상

한 면에 'MSD 로고'와 '700'이 새겨져 있는 흰색의 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) 도라비린에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 환자들의 HIV-1 감염 치료를 위한 다른 항레트로바이러스 제제와의 병용요법

□ 용법·용량

1. 권장 용량

성인은 1 일 1 회 100 mg 1 정을 식사와 관계없이 경구로 복용한다.

2. 리파부틴과의 병용투여

이 약을 리파부틴과 병용투여하는 경우, 이 약 1 정을 (약 12 시간 간격을 두고) 1 일 2 회 투여한다(4. 상호작용 및 13. 약동학적 정보 참고).

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

도라비린의 혈장 농도가 유의하게 감소할 수 있고 이 약의 효과가 떨어지므로 이 약과 강력한 Cytochrome P450 (CYP) 3A 효소 유도제를 병용해서는 안 된다(3. 일반적 주의, 4. 약물 상호작용, 13. 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. 이상반응

1) 다음의 약물 이상 반응은 다른 항에 기재되어 있다.

- 면역 재구성 증후군 (3. 일반적 주의 참고)

2) 임상시험에서의 경험

임상 시험은 광범위하게 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상 시험에서 관찰된 약물이상반응 발생 확률은 다른 약물의 임상 시험에서의 발생 확률과 직접 비교될 수 없으며 실제 상황에서 보여지는 확률을 반영하지 않을 수도 있다.

치료 경험이 없는 성인 환자에서의 약물이상반응

HIV-1 감염 환자에서 이 약과 다른 항레트로바이러스제 병용 투여시의 안전성은 제 3 상, 무작위배정, 다국가, 다기관, 이중맹검, 활성약 대조 임상시험 2 건(DRIVE-FORWARD [Protocol 018] 및 DRIVE-AHEAD [Protocol 021])의 96 주 데이터 분석을 토대로 평가되었다.

• 임상시험 DRIVE-FORWARD 에서는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자 766 명이 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염 (FTC/TDF)과 이 약(DOR) 100 mg (n=383)의 병용요법 또는 아바카비르/라미부딘 (ABC/3TC)과 다루나비르 800 mg + 리토나비르 100 mg (DRV+r) (n=383) 병용요법으로 1 일 1 회 투여 받았다. 96 주까지 이 약 투여군 시험대상자 1.6%와 다루나비르+리토나비르 투여군 시험대상자 3.1%에서 시험약 영구중단을 초래한 이상사례가 발생했다.

• 임상시험 DRIVE-AHEAD 에서는 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 성인 환자 728 명이 델스트리고정 (n=364) 또는 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염 (EFV/FTC/TDF) (n=364)을 1 일 1 회 투여 받았다. 96 주까지 델스트리고정 투여군 시험대상자 3%와 EFV/FTC/TDF 투여군 시험대상자 7%에서 시험약 영구중단을 초래한 이상사례가 발생했다.

표 1 은 DRIVE-FORWARD 와 DRIVE-AHEAD 의 모든 치료군에서 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 중등증 내지 중증의 치료 후 약물이상반응을 정리한 것이다.

표 1. DRIVE-FORWARD 및 DRIVE-AHEAD 의 모든 치료군 시험대상자의 5% 이상* 에서 보고된 중등증 내지 중증 치료 후 약물이상반응*(모든등급)(96 주)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	이 약 +2 NRTIs† 1 일 1 회 N=383	DRV+r +2 NRTIs† 1 일 1 회 N=383	델스트리고정 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364
오심	7%	8%	5%	7%
두통	6%	3%	4%	5%
피로	6%	3%	4%	4%
설사	6%	13%	4%	6%
복통	5%	2%	1%	2%
어지러움	3%	2%	7%	32%
발진	2%	3%	2%	12%
이상한 꿈	1%	<1%	5%	10%
불면	1%	2%	4%	5%
졸림	0%	<1%	3%	7%

* 이상반응의 빈도는 연구자가 시행한 약물에 기인한 모든 이상사례에 근거함

† 도라비린 치료군의 2% 이상에서 2 등급 이상 (중등증 또는 중증)의 이상반응이 발생하지 않음.

* NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor. NRTIs = FTC/TDF or ABC/3TC.

피로: 피로, 무력증, 병감(권태) 포함

복통: 복부불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 상복부의 불편감 포함

발진: 발진, 홍반성발진, 전신발진, 반상발진, 반상-구진 발진, 구진발진, 소양성발진, 농포성발진 포함

도라비린과 관련된 대부분(77%)의 약물이상반응은 1 등급(경증)이었다.

<신경정신계 이상사례>

표 2 는 임상시험 DRIVE-AHEAD 에서 48 주까지 신경정신계 이상사례가 발생한 시험대상자들을 분석한 결과다. 신경정신계 이상사례를 보고한 환자의 비율은 델스트리고정 투여군과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 24%, 57% 였다. 사전 지정된 범주인 어지러움, 수면장애 및 수면교란, 감각 신경 중추 변화에서 48 주까지 신 경정신계 이상사례가 보고된 시험대상자의 비율은 EFV/FTC/TDF 투여군에 비해 델스트리고정 투여군에서 통계적으로 유의하게 낮았다.

표 2. DRIVE-AHEAD - 신경정신계 이상사례 분석* (48 주)

	델스트리고정 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364	치료간 차이 델스트리고정 - EFV/FTC/TDF 추정치 (95% CI)†
수면장애 및 수면교란‡	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)
어지러움	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)
감각 신경 중추 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), 감각 신경 중추 변화 (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 델스트리고정 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 중등증이었고 (델스트리고정과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 97 % [83/86 명] 및 96 % [198/207 명]), 대다수의 환자는 치료 첫 4 주 동안 이러한 증상을 보고했다 (델스트리고정 투여군에서는 72 % [62/86 명], EFV/FTC/TDF 투여군에서는 86 % [177/207 명]).

신경정신계 이상사례는 델스트리고정과 EFV/FTC/TDF 투여군에서 각각 1 % (2/364 명)와 1 % (5/364 명)의 시험대상자의 치료 종단을 초래했다. 4 주째 신경정신계 이상사례를 보고 한 시험대상자의 비율은 델스트리고정 투여군에서 17 % (62/364 명), EFV/FTC/TDF 투여군에서 49 % (177/364 명)였다. 48 주째 신경정신계 이상사례의 빈도는 델스트리고정 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 투여 군에서 23 % (82/364)였다.

<실험실적 이상>

표 3 은 임상시험 DRIVE-FORWARD 에서 이 약 또는 다루나비르+리토나비르를 투여 받은 시험대상자와 임상시험 DRIVE-AHEAD 에서 델스트리고정 또는 EFV/FTC/TDF 를 투여 받은 시험대상자 중 지정된 (기저 대비 약화의 등급) 실험실적 이상이 발생한 시험대상자의 백분율을 정리한 것이다.

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

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	이 약 +2 NRTIs	DRV+r +2 NRTIs	델스트리고정 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364
실험실적 파라미터 선호용어 (Unit)/Limit	1 일 1 회 N=383	1 일 1 회 N=383		
혈액화학				
총 빌리루빈				

1.1 - < 1.6 x ULN	6%	2%	5%	0%
1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	2%	0%
≥ 2.6 x ULN	<1%	0%	1%	<1%
크레아티닌 (mg/dL)				
>1.3 - 1.8 x ULN or Increase of >0.3 mg/dL above baseline	4%	6%	3%	2%
>1.8 x ULN or Increase of ≥ 1.5 x above baseline	4%	4%	3%	2%
아스파라긴산 아미노전이효소 (IU/L)				
2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
≥ 5.0 x ULN	2%	2%	1%	4%
알라닌 아미노전이효소 (IU/L)				
2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
≥ 5.0 x ULN	2%	3%	1%	3%
알칼리성 포스파타제(IU/L)				
2.5 - <5.0 x ULN	<1%	1%	<1%	1%
≥ 5.0 x ULN	0%	<1%	0%	<1%
리파제				
1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	4%
≥ 3.0 x ULN	3%	4%	2%	3%
크레아티닌 키나제 (IU/L)				
6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
≥ 10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
공복콜레스테롤(mg/dL)				
≥ 300 mg/dL	0%	1%	1%	<1%
공복 LDL 콜레스테롤(mg/dL)				
≥ 190 mg/dL	<1%	4%	<1%	2%
공복 중성지방 (mg/dL)				
>500 mg/dL	1%	2%	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. Note: NRTIs = FTC/TDF or ABC/3TC.				

<지질 수치의 기저 대비 변화>

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

LDL 콜레스테롤과 비 HDL 콜레스테롤 비교는 사전 지정된 분석이었고 표 4 에서 확인할 수 있다. 차이는 통계적으로 유의하며 두 파라미터에서 모두 도라비린의 우월성이 입증되었다. 이러한 결과들의 임상적인 유효성은 아직 밝혀지지 않았다.

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

DRIVE-FORWARD					
	이 약 +2 NRTIs 1 일 1 회 N=320		DRV+r +2 NRTIs 1 일 1 회 N=311		
실험실적 파라미터 선택용어	기저수치	변화	기저수치	변화	차이 추정치 (95% CI)
LDL-콜레스테롤 (mg/dL)*	91.4	-4.6	92.3	9.5	-14.4 (-18.0, -10.8)
비 HDL 콜레스테롤(mg/dL)*	113.6	-5.4	114.5	13.7	-19.4 (-23.4, -15.4)
총 콜레스테롤(mg/dL) †	157.2	-1.4	157.8	18.0	-
중성지방 (mg/dL) †	111.0	-3.1	113.7	24.5	-
HDL-콜레스테롤 (mg/dL) †	43.6	4.0	43.3	4.3	-
DRIVE-AHEAD					
	델스트리고정 1 일 1 회 N=320		EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=307		
실험실적 파라미터 권장용어	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(DRIVE-FORWARD: 이 약 투여군 n=12 및 DRV+r 투여군 n=14;DRIVE-AHEAD: 델스트리고정 투여군 n=15 및 EFV/FTC/TDF 투여군 n=10). 기저 시점 이후에 지질강화제 투약을 시작한 시험대상자는 가장 마지막의 치료 중 공복 수치 (지질강화제 시작 직전)를 대신 사용하였다(DRIVE-FORWARD: 이 약 투여군 n=6 및 DRV+r 투여군 n=4; DRIVE-AHEAD: 델스트리고정 투여군 n=3 및 EFV/FTC/TDF 투여군 n=8). * 치료 차이에 대한 사전 지정된 가설 검정의 P 값은 DRIVE-FORWARD 와 DRIVE-AHEAD 모두 P <0. 0001 이었다. † 가설 검정이 사전 지정되지 않음.					

<이상사례로 인한 치료중단>

이전 치료 경험이 없는 환자 대상의 임상시험 2 건(DRIVE-FORWARD 및 DRIVE-AHEAD)의 데이터 통합 분석에 의하면, 48 주까지 이상사례 때문에 치료를 중단한 시험대상자의 비율이 에파비렌즈 투여군(6.1%)에 비해 도라비린(100 mg) 투여군(2.8%)에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다(치료 차이 -3.4%, p-값 0.012).

바이러스 수치가 억제된 성인에서의 이상반응

바이러스 수치가 억제된 성인에서 델스트리고정의 안전성은 무작위배정, 국제, 다기관, 공개 라벨 시험인 DRIVE-SHIFT 시험 (Protocol 024)의 670 명 시험대상자의 48 주간 데이터를 기반으로 했으며, 이 임상 시험에서 바이러스 수치가 억제된 시험대상자는 기존의 치료 요법인 2 개의 NRTIs 와 프로테아제억제제 (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 ALT 와 AST 의 상승: DRIVE-SHIFT 시험에서, 즉각적 치료요법 변경군(immediate switch group)의 경우 델스트리고정 투여 48 주 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 48 주 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 24 주 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) 1 일 1 회 N=244		PI+리토나비르 (Week 0-24) 1 일 1 회 N=124		차이 추정치
	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. 일반적 주의

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

이 약과 특정 약물의 병용 사용은 알려져 있거나 잠재적으로 의미있는 약물 상호 작용을 일으킬 수 있으며 그 중 일부는 이 약의 치료 효과를 감소시키고 내성을 유발할 수 있다. (용법용량, 1. 다음환자에는 사용하지 말 것, 4. 상호작용 참고)

복용 권장 사항을 포함하여, 발생 가능하고 알려진 유의한 약물 상호작용을 예방하거나 관리하기 위한 정보를 표 5 에서 확인할 수 있다. 이 약의 치료 전과 치료 중 약물 상호 작용 가능성, 치료 중 병용 약물 검토 및 이상반응 모니터링을 고려해야 한다.

2) 면역 재구성 증후군

복합 항레트로바이러스제 요법으로 치료를 받는 환자들로부터 면역 재구성 증후군이 보고되었다. 복합 항레트로바이러스제 요법의 초기에 면역계가 반응하는 환자는 무증상 또는 잔류성 기회감염(미코박테리움 아비움 (*Mycobacterium avium*) 감염, 거대세포바이러스 감염, 사람 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia[PCP]), 결핵 등)에 염증 반응을 나타낼 수 있으며 이로 인해 더 정밀한 평가와 치료가 필요할 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.

4. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약을 CYP3A 유도제와 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 감소하여 도라비린의 치료 효과가 줄어든 수 있다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3. 일반적 주의 및 13. 약동학적 정보 참고). 이 약을 CYP3A 저해제인 약물과 병용투여하면 도라비린의 혈장 농도가 증가할 수 있다.

표 6 은 이 약과 다른 약물의 유의한 약물 상호작용을 정리한 것이다.

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.
항전간제		
카르바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	↓ 도라비린	이들 항전간제와의 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, 이 약 1 정을 (약 12 시간 간격을 두고) 1 일 2 회 투여해야 한다(용법용량 참고)
세포독성제		
미토테인	↓ 도라비린	미토테인과 병용은 금기이다. 이 약 투여 시작 전 최소 4 주간의 휴지기가 권장된다.
HIV 항바이러스제		
에파비렌즈 ⁺ 에트라비린 네비라핀	↓ 도라비린	에파비렌즈, 에트라비린, 네비라핀과의 병용은 권장되지 않는다.

리토나비르 ^{††} 보강 (boosted) 단백분해 효소 저해제(아타자나비르, 다루나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 사퀴나비르, 티포라나비르) 리토나비르 보강 엘비테그라비르	↑ 도라비린 ↔ 보강 단백질분해효소 저해제 ↔ 엘비테그라비르	이 약을 리토나비르 보강 단백질분해효소 저해제 또는 리토나비르 보강 엘비테그라비르와 병용투여하면 (CYP3A 효소 억제를 통해) 도라비린의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 이 약을 리토나비르 병용 단백질분해효소 저해제 또는 리토나비르 병용 엘비테그라비르를 병용투여하는 경우, 도라비린의 용량 조절은 필요하지 않다.
코비시스타트 보강 단 백분해효소 저해제 (다루나비르, 아타자나비르) 코비시스타트 보강 엘비테그라비르	↑ 도라비린 ↔ 보강 단백질분해효소 저해제 ↔ 엘비테그라비르	이 약을 코비시스타트 보강 단백질분해효소 저해제 또는 코비 시스타트 보강 엘비테그라비르와 병용투여하면 (CYP3A 효소 억제를 통해) 도라비린의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 이 약을 코비시스타트 보강 단백질분해효소 저해제 또는 코비 시스타트 보강 엘비테그라비르를 병용투여하는 경우, 도라비린의 용량 조절은 필요하지 않다.
비보강(unboosted) 단백분해효소 저해제 (아타자나비르, 포삼 프레나비르, 인디나비르, 넬피나비르)	↑ 도라비린 ↔ 비보강 단백질분해 효소 저해제	이 약을 비보강 단백질분해효소 저해제와 병용투여하면 (CYP3A 효소 억제를 통해) 도라비린의 혈장 농도가 상승할 수 있다. 이 약을 비보강 단백질분해효소 저해제와 병용투여하는 경우, 도라비린의 용량 조절은 필요하지 않다.
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.
아졸 계열 항진균제		
플루코나졸 이트라코나졸 케토코나졸 [†] 포사코나졸 보리코나졸	↑ 도라비린 ↔ 아졸 계열 항진균제	이 약을 아졸 계열 항진균제와 병용투여하면 (CYP3A 효소 억제를 통해) 이 약의 혈장 농도가 상승할 수 있다. 이 약을 아졸 계열 항진균제를 병용투여하는 경우, 도라비린의 용량 조절은 필요하지 않다.
↑ = 증가, ↓ = 감소 * 이 표에 모든 정보가 다 포함되어 있지는 않다. † 이 약과 해당 약물과의 상호작용이 임상시험을 통해 평가되었다. †† 리토나비르 단일제와의 상호작용이 평가되었다. 제시된 모든 기타 약물-약물 상호작용은 알려진 대사 및 소실 경로를 토대로 예상되는 것이다.		

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 (13. 약동학적 정보 참고)

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

이 약과 병용투여 했을 때, 다음 약물의 임상적으로 유의미한 농도 변화는 없었다: 돌루테그라비르, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 아토르바스타틴, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐을 함유하는 경구피임약, 메트포르민, 메타돈, 미다졸람.

5. 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)이 구축되어 있다.

<위험 요약>

임부에서 주요 선천성 결손 혹은 유산에 대한 위험은 알려져 있지 않다. 이 약이 인체에서 임신 결과에 위험이 되는지 여부를 평가할 수 있는 적절한 임상시험 데이터는 존재하지 않는다. 임신 중인 여성에서 도라비린 사용은 평가되지 않았다.

동물 생식 연구에서 권장 인체 용량(recommended human dose, RHD) 노출량의 8 배 이상의 용량으로 투여했을 때 발달에 해로운 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. (아래 '데이터' 참고)

<데이터>

인체 데이터

임부에서 적절하고 잘 통제된 임상 시험은 수행되지 않았다.

동물 데이터

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 이와 별개로 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.

임신한 랫트 및 토끼의 연구들에서 도라비린이 태반을 통해 태아로 이동하고 태아 혈장 농도가 임신 20 일째 모체 혈장 농도의 40% (토끼) 및 52% (랫트)인 것이 확인되었다.

2) 수유부

<위험 요약>

도라비린이 사람의 모유에 존재하는지, 모유 생산에 영향을 주는지, 모유 수유중인 영아에게 영향을 주는지 는 알려져 있지 않다. 도라비린은 수유중인 쥐의 모유에 존재한다 (아래 '데이터' 참조). HIV-1 감염 (HIV 음성 유아에서), 바이러스 내성 발달 (HIV 양성 유아에서), 모유 수유 영아에서 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여받는 임신부에게는 모유수유를 하지 않도록 지도해야 한다.

<데이터>

동물 데이터

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

6. 소아환자에 대한 투여

이 약의 18 세 미만 소아 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. (13. 약동학적 정보 참고)

7. 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(13. 약동학적 정보 참고)

8. 신장에 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증의 신장에 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신질환 환자를 대상으로 적절하게 연구되지 않았고 투석 환자를 대상으로는 연구되지 않았다 (13. 약동학적 정보 참고).

9. 간장에 환자에 대한 투여

경증 (Child-Pugh Class A) 또는 중등증 (Child-Pugh Class B) 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증(Child-Pugh Class C) 간장애 환자를 대상으로는 연구되지 않았다(13. 약동학적 정보 참고).

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여 시 구체적으로 정해진 치료법은 없다. 과량투여가 발생하면 환자를 모니터링하고 필요한 대로 표준 보조치료를 실시해야 한다.

11. 보관 및 취급 상의 주의사항

이 약은 원래의 병에 보관해야 한다. 습기로부터 보호하기 위해 병을 꼭 닫아둔다. 건조제를 제거하지 않는다.

12. 약리작용

1) 작용 기전

도라비린은 항바이러스제이다. (12.3) 미생물학 참고).

2) 약물동력학

항레트로바이러스 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자에서 도라비린 100mg (FTC/TDF 와 병용)의 권장 용량 0.25~2 배 용량 범위에서 평가한 임상 2 상 시험에서 효능에 대한 노출-반응 관계는 확인되지 않았다.

심전도에 대한 영향

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

3) 미생물학

작용 기전

도라비린은 HIV-1 에 대한 피리디논(pyridinone) 비뉴클레오시드 역전사효소 저해제(NNRTI)로서, HIV-1 역전사효소(reverse transcriptase, RT)를 비경쟁적으로 억제하여 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.

세포 배양 실험에서 항바이러스 활성

100% 정상 인간 혈청(normal human serum, NHS)의 존재 하에 MT4-GFP 리포터 세포를 이용하여 wild- type HIV-1 실험실 균주로 시험했을 때 도라비린의 EC50 값은 12.0±4.4 nM 이었고 HIV-1 B 아형의 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 분리 균주들(A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H)에 항바이러스 활성을 나타냈고, EC50 값의 범위는 1.2-10.0 nM 이었다.

다른 항 HIV 바이러스제와 병용 투여 시의 항바이러스 활성

NNRTI 인 델라비딘, 에파비렌즈, 에트라비린, 네비라핀, 릴피비린; NRTIs 인 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 지도부딘; 단백질분해효소 저해제인 다루나비르, 인디나비르; gp-41 결합저해제 엔푸비르타이드; CCR5 수용체 길항제 마라비록; 통합효소 저해제 (integrase strand transfer inhibitor) 라테그라비르와의 병용투여가 도라비린의 항바이러스 활성에 길항 작용을 나타내지는 않았다.

내성

세포 배양 실험

여러 기원과 아형의 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.

임상시험

치료 경험이 없는 성인 환자에서의 임상 시험 결과

이전 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험 DRIVE-FORWARD 와 DRIVE-AHEAD 에서 96 주 동안 도라비린 투여군 (n=747)의 내성 분석 하위 집단(바이러스학적 실패 시점이나 조기 영구종단 시점에 HIV-1 RNA > 400 copies/mL 이고 기저 이후의 내성 샘플이 존재하는 시험대상자들) 36 명 중 13 명 시험대상자의 (36 %) HIV 에서 도라비린 내성 관련 치환이 확인되었다. 역전사효소(RT)에서 나타나는 도라비린 내성 관련 치환은 V90G/I, A98G, V106A, V106I, V106M/T, V108I, E138G, Y188L, H221Y, P225H, P225L, P225P/S, F227C, F227C/R, Y318Y/F, Y318Y/S 중 하나 이상을 포함했다. 도라비린 내성 관련 치환을 가진 13 명 중 8 명 (62 %)이 도라비린 표현형 내성을 보였고, 대부분 도라비린 감수성을 100 배 이상 감소시켰다 (도라비린 감수성의 95 ~ 211 배 감소). NNRTI 내성 치환체의 아미노산 혼합물만을 가지고 있는 다른 5 건의 바이러스학적 실패는 도라비린 표현형 변화가 2 배 미만임을 보여주었다. 내성 분석 하위 집단 36 명의 시험대상자 중 10 명 (28 %)이 DRIVE-FORWARD 및 DRIVE-AHEAD 의 용법에서 다른 약물 (아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘 또는 테노포비르)에 대한 유전형 및/또는 표현형 내성을 보였다. 내성 관련 치환체는 RT M41L (n=1), A62A/V (n=1), K65R (n=2), T69T/A (n=1), V75V/I (n=1) 및 M184 I 또는 V (n=7)였다.

DRIVE-FORWARD 임상시험 (n=383)의 다루나비르+리토나비르 투여군에서 내성이 나타난 9 명의 시험대상자 중 다루나비르 관련 내성 치환이 나타난 시험대상자는 없었으며, 라미부딘이나 테노포비르디소프록실푸마르산염에 대한 내성이 나타난 시험대상자도 없었다. DRIVE-AHEAD 임상시험의 EFV/FTC/TDF 투여군 (n=364)에서 내성 분석 하위 집단 20 명 중 12 명 (60 %)의 시험대상자에서 에파비렌즈 관련 내성 치환이 나타났고, 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) 및 M184V/I (n=5)였다.

바이러스 수치가 억제된 성인 환자에서의 임상 시험 결과

DRIVE-SHIFT 임상 시험 (14. 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.

교차내성

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

Monogram Phenosense 분석에 의하면 도라비린 내성이 생긴 시험대상자 8 명 중 6 명은 에파비렌즈에 대한 표현형 내성이 존재했고 4 명은 릴피비린에 대한 표현형 내성이 존재했고 3 명은 에트라비린에 대한 내성이 나타났다.

DRIVE-AHEAD 에서 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 분리군주를 대상으로 도라비린에 대한 감수성을 조사하였다. Y188L 치환이 단독이나 K103N 과 함께 치환 또는 V106I, V106A 치환과 함께 G190A, F227L 치환 또는 E138K 과 함께 Y181C, M230L 치환 임상 분리군주는 도라비린에 대한 감수성이 100 배 이상 감소했다.

13. 약동학적 정보

건강한 지원자와 HIV-1 감염 환자를 대상으로 한 임상시험들을 대상으로 도라비린의 약동학을 평가하였다.

표 7. 도라비린의 약동학적 특성

파라미터	도라비린
일반적 사항	
평형 상태 노출*,†	
AUC ₀₋₂₄ (mcg• h/mL)	16.1 (29)
C _{max} (mcg/mL)	0.962 (19)
C ₂₄ (mcg/mL)	0.396 (63)
평형상태에 도달하는 시간(날)	2
축적 비율	1.2 to 1.4
흡수	
절대 생체이용률	64%
T _{max} (h)	2
음식의 영향‡	
AUC 비율	1.16 (1.06, 1.26)
C _{max} 비율	1.03 (0.89, 1.19)
C ₂₄ 비율	1.36 (1.19, 1.55)
분포	
V _{dss} (L)§	60.5
혈장단백결합	76%
제거	
t _{1/2} (h)	15
CL/F (mL/min)†	106 (35.2)
CL _{renal} (mL/min)†	9.3 (18.6)
대사	
주요 경로(s)	CYP3A
배설	
제거의 주요 경로	대사
노배출 (모약물)	6%
담즙/대변(모약물)	미미함

* HIV-1 감염 환자에 도라비린 100 mg 1 일 1 회 투여 † 기하평균으로서 나타냄(%CV: 기하 변동 계수) ‡ 파라미터의 기하 평균 비율[high-fat meal/fasting] 과 90% 신뢰구간. 고지방식은 약 1,000 kcal, 50% 지방으로 이루어짐. 음식의 영향은 임상적으로 유의미하지 않았다. § 정맥주사 용법에 근거함 약자: AUC=area under the time concentration curve; C_{max}=maximum concentration; C₂₄=concentration at 24 hours; T_{max} time to C_{max}; V_{dss}= volume of distribution at steady state, t_{1/2}=elimination half-life; CL/F=apparent clearance; CL_{renal}=apparent renal clearance
--

흡수

경구투여 시 투여 후 2 시간째에 최고 혈장 농도에 도달한다. 도라비린의 절대 생체이용률은 100 mg 정제의 경우 약 64%이다.

분포

미세용량 정맥투여 데이터에 의하면 도라비린의 분포용적은 60.5 L 이다. 도라비린의 혈장단백 결합률은 약 76%이다.

대사

In vitro 데이터에 따르면 도라비린은 주로 CYP3A 에 의해 대사된다.

제거

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.

음식이 경구 흡수에 미치는 영향

건강한 지원자에게 이 약 1 정을 고지방 식사와 함께 투여했을 때 도라비린의 AUC 및 C₂₄ 는 각각 16% 및 36% 증가했으나 C_{max} 는 유의한 변화가 없었다.

특수 환자 집단

도라비린은 나이 (18 세~78 세), 성별, 인종/민족성, 경증~중증 신부전 (Cockcroft-Gault 추정값 크레아티닌 청소율 (CLcr)> 15 mL/min) 또는 중등증의 간장애 (Child-Pugh B)에 따라 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다. 말기 신장 질환이 있거나 투석 중인 환자, 중증 간장애 (Child-Pugh C) 또는 18 세 미만의 환자에서 도라비린의 약동학은 알려지지 않았다.

신장애 환자

도라비린의 신장 배설은 적다; 투여된 용량의 약 6%만이 모약을 형태로 뇨배설된다. 중증 신장애 환자 8 명을 신장애가 없는 환자 8 명과 비교한 임상시험에서는 단위투여한 도라비린의 노출량이 중증 신장애군에서 43% 더 컸다. 집단 PK 분석에 의하면, 신장 기능이 도라비린의 PK 에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 경증, 중등증, 중증 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신장질환 환자나 투석 중인 환자를 대상으로는 도라비린이 연구되지 않았다(8. 신장애 환자에 대한 투여 참고).

간장애 환자

도라비린은 주로 간에서 대사되어 소실된다. 중등증 간장애(Child-Pugh score B) 환자 8 명과 간장애가 없는 환자 8 명을 비교한 임상시험에서 도라비린의 PK 에 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 경증 내지 중등증 간장애 환자에게는 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애(Child-Pugh score C) 환자를 대상으로 도라비린은 연구되지 않았다(9. 간장애 환자에 대한 투여 참고).

약물 상호작용

도라비린은 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. 병용투여 약물이 도라비린의 노출량(Cmax, AUC, C24)에 미치는 영향은 표 8 에 요약되어 있다. 따로 언급이 되지 않은 이상 도라비린 100mg 단회 용량이 투여되었다. 도라비린이 병용투여 약물의 약동학적 파라미터에 미친 영향은 표 9 에 요약되어 있다(4. 상호작용 참고).

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
				아졸게열 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)
테노포비르디소프록실푸마르산염	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 + 테노포비르디소프록실푸마르산염	300 mg 라미부딘 SD + 300 mg 테노포비르디소프 록실푸마르산염 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 Q D	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 경구현탁액)	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 *단회투여의 경우 AUC _{0-∞} , 1 일 1 회 투여의 경우 AUC ₀₋₂₄ † 도라비린 PK 값의 변화는 임상적으로 유의미하지 않음 ‡ 도라비린 50 mg 단회투여 (승인 권장 용량의 0.5 배) § 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, 리토나비르, 테노포비르디소프록실푸마르산염, 라미부딘, 엘바스비르, 그라조프레비르, 레디파스비르, 소포스부비르, 케토코나졸, 수산화알루미늄/수산화마그네슘/시메티콘 함유 제산제, 판토프라졸, 아토르바스타틴, 에티닐에스트라디올과 레보노게스트렐을 함유하는 경구피임약, 메트포르민, 메타돈, 미다졸람

표 9. 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 테노포비르디소프록실 푸마르산염 SD	100 mg SD	15	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	-
테노포비르디소프록실푸마 르산염	300 mg 라미부딘 SD + 300 mg 테노포비르디소프록실 푸마르산염 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	20-200 mg QD	100 mg QD	14	0.95	0.98	0.95

(R-메타돈)	개별 맞춤 용량			(0.90, 1.01)	(0.93, 1.03)	(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 AUC₀₋₂₄

14. 임상 시험 정보

1) 치료 경험이 없는 성인 환자

이 약의 유효성은 이전 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 HIV-1 감염 환자(n=1494)를 대상으로 한 제 3 상, 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 활성약 대조 임상시험 2 건(DRIVE-FORWARD, NCT02275780 및 DRIVE- AHEAD, NCT02403674)의 96 주 데이터 분석을 토대로 평가되었다. 임상시험 DRIVE-FORWARD 에서는 성인 환자 766 명이 무작위 배정되어 시험자가 정한 대로 각각 엠트리시타빈/테노포비르디소프록실푸마르산염(FTC/TDF) 또는 아바카비르/라미부딘(ABC/3TC)과의 병용요법으로서 이 약 또는 다루나비르 800 mg+리토나비르 100 mg 을 1 일 1 회 투여 받았다. 기저에 시험대상자 연령 중앙값은 33 세였고, 여성이 16%, 백인 이외 인종이 27%, B 형 간염 및/또는 C 형 간염 바이러스 동시감염 환자가 4%, AIDS 병력이 있는 환자가 10%, HIV-1 RNA>100,000 copies/mL 인 환자가 20%, CD4+ T 세포 수 >200 cells/mm³ 인 환자가 86%, ABC/3TC 투여 경험이 있는 환자가 13%, FTC/TDF 투여 경험이 있는 환자가 87%였으며, 이들 특징은 치료군들 간 비슷했다.

임상시험 DRIVE-AHEAD 에서는 성인 환자 728 명이 무작위 배정되어 델스트리고정 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 10 은 임상시험 DRIVE-FORWARD 와 임상시험 DRIVE-AHEAD 의 제 96 주 결과를 정리한 것이다. 두 데이터를 나란히 제시한 것은 단순명료하게 보여주기 위함이며, 임상시험 디자인의 차이 때문에 임상시험 간 직접 비교는 불가능하다.

임상시험 DRIVE-FORWARD 에서 CD4+ T 세포 수 평균은 도라비린 투여군과 다루나비르+리토나비르 투여군 각각 기저 대비 224 cells/mm³ 와 207 cells/mm³ 증가했다.

임상시험 DRIVE-AHEAD 에서 CD4+ T 세포 수 평균은 이 약 투여군과 EFV/FTC/TDF 투여군 각각 기저 대비 238 cells/mm³ 와 223 cells/mm³ 증가했다.

표 10. 96 주에서 이전 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자에서 시행한 DRIVE-FORWARD 및 DRIVE- AHEAD 의 바이러스학적 결과

결과	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	이 약 + 2 NRTIs 1 일 1 회 N=383	DRV + r 2 NRTIs 1 일 1 회 N=383	델스트리고정 1 일 1 회 N=364	EFV/FTC/TDF 1 일 1 회 N=364
HIV-1 RNA <50 copies/mL	72%	65%	77%	74%
치료 차이(95% CI)*	7.5% (1.0%, 14.1%)		3.8% (-2.4%, 10.0%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL†	17%	20%	15%	12%
제 96 주에 바이러스학적 데이터가 없음	11%	15%	7%	14%
이상사례 또는 사망으로 인한 임상 시험 영구중단‡	2%	4%	3%	8%
기타 사유로 인한 임상시험 영구중단§	7%	9%	4%	5%
임상시험에 참여 중이지만 허용 범위 안에서 데이터가 결측됨	2%	3%	1%	1%

기저 수치와 인구통계학 범주 별 제 96 주에 HIV-1 RNA <50 copies/mL 에 도달한 시험대상자의 비율(%)				
성별				
남성	72% (N=319)	67%(N=326)	78%(N=305)	73%(N=311)
여성	73% (N=64)	54% (N=57)	75% (N=59)	75% (N=53)
인종				
백인	78% (N=280)	68%(N=280)	80%(N=176)	74%(N=170)
백인 이외	58% (N=103)	57%(N=102)	76%(N=188)	74%(N=194)
민족성				
히스패닉 또는 라틴계	76% (N=93)	63% (N=86)	81%(N=126)	77%(N=119)
히스패닉 또는 라틴계 이외	71% (N=284)	66%(N=290)	76%(N=238)	72%(N=239)
NRTI 배경치료				
FTC/TDF	71% (N=333)	64%(N=335)	-	-
ABC/3TC	80% (N=50)	67% (N=48)	-	-
기저 HIV-1 RNA (copies/mL)				
≤ 100,000 copies/mL	75%(N=300)	66%(N=309)	80%(N=291)	77%(N=282)
>100,000 copies/mL	61% (N=83)	59% (N=73)	67% (N=73)	62% (N=82)
CD4+ T 세포 수 (cells/mm ³)				
≤ 200 cells/mm ³	62% (N=42)	51% (N=67)	59% (N=44)	70% (N=46)
>200 cells/mm ³	74% (N=341)	68%(N=316)	80%(N=320)	74%(N=318)
바이러스 아형 [†]				
B 형	71% (N=266)	66%(N=272)	80%(N=232)	72% (N=253)
B 형 이외	75% (N=117)	62%(N=111)	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 임상 시험을 영구중단했고 96 주 범위안에 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 참고: NRTI = FTC/TDF 또는 ABC/3TC [¶] 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 11 에 기재되어 있다.

표 11. 델스트리고정으로 변경한 바이러스 수치가 억제된 HIV-1 환자를 대상으로 한 DRIVE-SHIFT 에서 바이러스학적 결과

결과	델스트리고정 1 일 1 회 ISG Week 48 N=447	기저 치료 요법 DSG Week 24 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	91% (N = 372)	94% (N = 194)
남성	91% (N = 75)	100% (N = 29)
여성		
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 $\geq$ 50 copies/mL 인 시험대상자 포함 [†] 치료 차이에 대한 95% CI 는 총화 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 병용투여 함.		

15. 독성시험 정보

발암성, 유전독성, 생식 독성

발암성

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 발암성의 증거는 보이지 않았다. 고농도를 투여했을 때 암컷 랫트에서만 볼수있는 갑상선 parafollicular 세포 선종과 암종의 통계학적으로 유의한 발병률은 대조군에서 관찰된 범위 내에 있었다.

유전독성

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.

생식독성

도라비린을 랫트에 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.

□ 저장방법

기밀용기, 실온보관(1~30°C 이하)

□ 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