

 보카브리아정 카보테그라비르나트름 전문의약품																																	
■ 원료약품 및 그 분량 : 1정(515밀리그램) 중 유효성분: 카보테그라비르나트름(이분화)(별규).....31.62밀리그램 (카보테그라비르로서 30.00밀리그램)																																	
참가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유) 기타 참가제: 미결정성셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 소, 오파드라이 흰색 OY-S-28876, 전분글리콜산나트륨(A형), 히프로멜로오스 ■ 성 상 : 흰색의 타원형 필름코팅정 ■ 효능 · 효과 바이러스학적으로 억제되어 있고 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 치료 실패 이력이 없으며 카보테그라비르 또는 필피비린에 알려진 또는 의심되는 내성이 없는 성인 환자에서 HIV-1 감염의 단기 치료를 위한 필피비린 정제와의 병용요법 - 장시간 작용형 카보테그라비르 및 필피비린 주사 투여 전에 카보테그라비르의 내역성 평가를 위한 경구 도입요법 - 카보테그라비르와 필피비린 주사요법을 일시적으로 대체하려는 환자에서의 경구요법 ■ 용법 · 용량 이 약은 HIV 감염 치료에 경험히 있는 의사에 의해 처방되어야 한다. 이 약은 필피비린 정제와 병용하여 HIV-1의 감염 치료에 사용되므로, 권장 용량에 대해 필피비린 정제의 허가사항을 참조해야 한다. 필피비린 정제와 동시에 복용할 때는 식사와 함께 복용해야 한다. 이 약의 치료 시작 전에 의료진은 주사요법의 투여 주기에 동의하는 환자를 신중하게 선택해야 하며 바이러스 억제를 유지하고 바이러스 반동 및 내성 발생 위험을 줄이기 위해 예정된 방문 준수와 중요성에 대해 환자에게 조언하여야 한다. 내역성 평가를 위해 이 약 시작 전에 경구 도입요법을 사용할 수 있다(표 1 참조, 사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의 1) 과민성' 참조). 1. 경구 도입요법 경구 도입요법을 위해 이 약을 투여하는 경우, 카보테그라비르 주사요법 시작 전 바이러스학적으로 억제된 환자들에서 내역성 평가를 위해 카보테그라비르 정제와 필피비린 정제를 약 1 개월(최소 28 일) 동안 복용해야한다 표 1. 성인에서 경구 도입요법 일정																																	
<table> <tr> <th>약품</th><th>경구 도입요법</th></tr> <tr> <td>카보테그라비르</td><td>30 mg 1회 1회</td></tr> <tr> <td>필피비린</td><td>25 mg 1회 1회</td></tr> </table>	약품	경구 도입요법	카보테그라비르	30 mg 1회 1회	필피비린	25 mg 1회 1회																											
약품	경구 도입요법																																
카보테그라비르	30 mg 1회 1회																																
필피비린	25 mg 1회 1회																																
2. 주사투여 대체요법 카보테그라비르와 필피비린 주사요법을 일시적으로 경구요법으로 대체하는 경우에는 카보테그라비르 정제(30mg)와 필피비린 정제(25mg)를 1일 1회 복용하며, 주사투여를 최대 2개월까지 대체할 수 있다. 또는 주사를 재개할 때까지 다른 완전 억제 경구용 항레트로바이러스 요법을 사용할 수 있다. 용법을 선택할 때는 최신의 HIV 치료 지침을 고려해야 한다. 자세한 내용은 필피비린 주사제 및 카보테그라비르 주사제의 허가사항을 참고한다. 3. 이 약의 투여를 잊은 경우 카보테그라비르 정제의 복용을 잊은 경우 환자는 가능한 한 빨리 누락된 복용량을 복용해야 한다. 4. 신장장애환자 경증 내지 중증 신장애(CrCl 30 mL/min이여 투석을 받고 있지 않는) 환자에서 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다. 5. 간장애환자 경도 또는 중등증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 A 또는 B)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애환자(Child-Pugh 점수 C)에 대해서는 연구되지 않았다. ■ 사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 함유된 다른 성분에 과민증이 있는 환자 2) 리파아제, 리파펜틴, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페니토인 또는 페노바르비탈과 병용투여해서는 안 된다. 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 유당분해효소 결핍증(lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 이 약은 HIV 감염 치료를 목적으로 필피비린과 병용하여 사용되기 때문에 필피비린의 정보에 대해서도 고려되어야 한다. 2. 이상반응 1) 임상시험에서 보고된 이상반응 이 약 및 필피비린 투여에 대한 이상반응은 제3상 임상시험인 FLAIR (임상시험 201584), ATLAS (임상시험 201585) (통합분석, N=591) 및 ATLAS-2M (임상시험 207966, N=1045)에서 48주에 확인되었다. 이 약과 필피비린을 병용 요법(1개월 주기 및 2개월 주기)으로 투여했다. 관련 이상반응은 아래 표2에 나열되었다. 관련 약물 이상반응은 카보테그라비르 및 필피비린 치료 요법에 기인한 것들을 포함하여 나열되었다. 치료상 연구를 간에 비하여 다른 경우, 가장 높은 빈도로 작성되었다. 1 개월 주기 투여 연구에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(~12%) 및 발열(10%)이었다. 2 개월 주기 투여 연구(ATLAS-2M)에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통(7%) 및 발열(7%)이었다. 이상 반응은 신체 기관계 대부분 및 빈도에 따라 겹쳐하였다. 빈도는 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게(≥1/100 to 1/100), 흔하지 않게 (≥1/1,000 to 1/100), 드물게(≥1/10,000 to 1/1,000), 매우 드물게 (1/10,000)로 정의되었다. 표 2. 카보테그라비르 및 필피비린에 대한 이상 반응* <table> <tr> <th>MedDRA 신체 기관계 분류 (SOC) 빈도</th><th>카보테그라비르+필피비린 병용시 이상반응</th></tr> <tr> <td>면역계 장애</td><td>흔하지 않게 과민성</td></tr> <tr> <td>각종 정신 장애</td><td>흔하게 우울증, 불안, 이상한 꿈, 불면</td></tr> <tr> <td></td><td>흔하지 않게 자살 시도, 자살 생각(특히 이전에 정신병력이 있는 환자)</td></tr> <tr> <td>각종 신경계 장애</td><td>매우 흔하게 두통</td></tr> <tr> <td></td><td>흔하게 어지러움</td></tr> <tr> <td>각종 위장관 장애</td><td>흔하지 않게 출혈</td></tr> <tr> <td>간담도 장애</td><td>흔하게 오심, 구토, 복통*, 고창, 설사</td></tr> <tr> <td>간담도 장애</td><td>흔하지 않게 간독성</td></tr> <tr> <td>피부 및 피하 조직 장애</td><td>흔하지 않게 발진*</td></tr> <tr> <td></td><td>흔하지 않게 두드러기*, 혈관부종*</td></tr> <tr> <td>근골격 및 결합 조직 장애</td><td>흔하게 근육통</td></tr> <tr> <td>전신 장애 및 투여 부위 병태</td><td>매우 흔하게 발열*</td></tr> <tr> <td></td><td>흔하게 피로, 무력증, 병감(권태)</td></tr> <tr> <td>임상검사</td><td>흔하게 체중 증가</td></tr> <tr> <td></td><td>흔하지 않게 아마노전이효소 증가</td></tr> </table> 1*확인된 이상반응의 빈도는 보고된 모든 사건 발생을 기반으로 하며 연구자가 약물과 조금이라도 관련이 있을 수 있다고 간주한 사건에 국한되지 않는다. 2*복통은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 복통, 상복부 통통. 3*발진은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진. 4*발열은 다음의 MedDRA 대표 용어 그룹을 포함한다: 발열, 열감, 체온 증가. 5*일반적 주의항 참고, 즉시행 및 지연형 과민반응을 모두 포함한다.	MedDRA 신체 기관계 분류 (SOC) 빈도	카보테그라비르+필피비린 병용시 이상반응	면역계 장애	흔하지 않게 과민성	각종 정신 장애	흔하게 우울증, 불안, 이상한 꿈, 불면		흔하지 않게 자살 시도, 자살 생각(특히 이전에 정신병력이 있는 환자)	각종 신경계 장애	매우 흔하게 두통		흔하게 어지러움	각종 위장관 장애	흔하지 않게 출혈	간담도 장애	흔하게 오심, 구토, 복통*, 고창, 설사	간담도 장애	흔하지 않게 간독성	피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게 발진*		흔하지 않게 두드러기*, 혈관부종*	근골격 및 결합 조직 장애	흔하게 근육통	전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게 발열*		흔하게 피로, 무력증, 병감(권태)	임상검사	흔하게 체중 증가		흔하지 않게 아마노전이효소 증가	
MedDRA 신체 기관계 분류 (SOC) 빈도	카보테그라비르+필피비린 병용시 이상반응																																
면역계 장애	흔하지 않게 과민성																																
각종 정신 장애	흔하게 우울증, 불안, 이상한 꿈, 불면																																
	흔하지 않게 자살 시도, 자살 생각(특히 이전에 정신병력이 있는 환자)																																
각종 신경계 장애	매우 흔하게 두통																																
	흔하게 어지러움																																
각종 위장관 장애	흔하지 않게 출혈																																
간담도 장애	흔하게 오심, 구토, 복통*, 고창, 설사																																
간담도 장애	흔하지 않게 간독성																																
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게 발진*																																
	흔하지 않게 두드러기*, 혈관부종*																																
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게 근육통																																
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게 발열*																																
	흔하게 피로, 무력증, 병감(권태)																																
임상검사	흔하게 체중 증가																																
	흔하지 않게 아마노전이효소 증가																																

FLAIR 연구의 96주차 및 124주차의 전반적인 안전성 프로파일은 48주차에 관찰된 것과 일치했으며 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다. FLAIR 연구의 확장단계에서 경구 도입요법 없이 카보테그라비르와 필피비린의 주사요법을 시작했을 때 경구 도입요법 생략과 관련된 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았다(“12. 임상시험 정보” 참고). ATLAS-2M 연구에서 152주차의 전반적인 안전성 프로파일은 48주차 및 96주차에 관찰된 것과 일치했으며 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다.

- 선별된 이상 반응에 대한 기술
 - 체중 증가

FLAIR과 ATLAS 임상 3상시험에서 제 48주 시점에 카보테그라비르와 필피비린을 투여 받은 시험대상자들은 체중이 1.5 kg (중앙값) 증가했고 기존 항레트로바이러스요법(CAR)을 유지한 대상자에서 1.0kg (중앙값) 증가했다(통합 분석). FLAIR 및 ATLAS 개별 임상 3상시험에서 카보테그라비르와 필피비린 병용 군의 체중 증가(중앙값)는 각각 1.3 kg과 1.8 kg이었고, CAR 군에서는 각각 1.5 kg과 0.3 kg이었다. ATLAS-2M 임상시험에서 제 48주 시점에 1개월 주기 및 2개월 주기 카보테그라비르와 필피비린 투여군 모두에서 체중 증가(중앙값)는 1.0 kg이었다.

 - 실험실 화학검사치의 변화

이 약과 필피비린 병용 투여 시 리파아제 증가가 관찰되었다. 3, 4.3등급 리파아제 증가는 기존 항레트로바이러스요법(CAR)과 비교하였을 때 이 약과 필피비린 병용군에서 더 높은 발생률로 발생하였다. 이러한 증가는 일반적으로 무증상이었고 이 약 중단으로 이어지지 않았다.

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

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

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

필피비린과 연관된 다른 이상반응들은 필피비린의 약역학 정보에서 고려되어야 한다.

- 일반적 주의
 - 과민성

카보테그라비르를 포함한 인테그레이스 억제제와 관련하여 과민성이 보고되었다. 이러한 반응은 발진, 전신 소진, 때때로 장기 기능 장애(간 손상 포함)의 특징을 보였다. 과민성의 징후나 증상(중증 발진 또는 발열, 전신 병감(권태), 피로, 근육통 또는 관절통, 수두, 구강 병변, 결막염, 안면 부종, 간염, 호산구증 또는 혈관 부종)이 동반되는 발진을 포함하되 이에 국한되지 않아야 한다.)이 발생하면 이 약 및 다른 의심되는 약역학의 투약을 즉시 중단해야 한다. 간 아마노전이효소를 포함한 임상 상태를 모니터링하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 과민성 발생 위험이 있을 수 있는 환자를 식별하는 데 도움이 되는 경구 도입요법 투여가 권장된다 (용법용량 및 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '2. 이상반응' 및 '12. 임상시험 정보' 참고).
- 간독성

기저 간질환과 무관계히 이 약을 투여한 제한된 수의 환자에서 간독성이 보고되었다 ('2. 이상반응' 참고). 간 화학검사가 모니터링이 권장되며 간독성이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다(카보테그라비르 주사제의 허가사항 참조).
- 약역물과의 상호작용

이 약의 노출을 감소시킬 수 있는 약역약품 함께 처방 시 주의해야 한다(4. 상호작용' 참고).
- HBV 또는 HCV 동시감염 환자

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

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

이 약은 필피비린과 병용요법으로 HIV-1 치료에 사용되므로, 필피비린의 약역학 정보를 참고해야 한다.
- 이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해 연구된 바 없다. 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 프로필을 염두에 두어야 한다.

- 상호작용

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

 - 카보테그라비르가 다른 약물의 약역학에 미치는 영향

In vivo에서 카보테그라비르는 사이토크롬 P450(CYP) 3A4의 probe인 미다졸람에 영향을 미치지 않았다. 카보테그라비르는 다음의 효소 또는 수송체에 대해 임상적으로 관련이 있는 저해제라 아니다: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 및 UGT2B17, P-gp, 유방암 내성 단백질 (BCRP), 펄름산염배출펌프 (BSEP), 유기양이온수송체 (OCT1 및 OCT2), OATP1B1, OATP1B3, 다중약물 및 독소 배출 수송체(MATE1 및 MATE 2-K), 대역암을 내성단백질(MRP2 및 MRP4).

In vitro에서 카보테그라비르는 유기이온수송체(OAT) 1 (IC50=0.81 μM) 및 OAT3 (CS50=0.41 μM)를 억제했으나 P8PK 모델링을 근거로 임상적 관련 농도에서 OAT 기질과의 상호작용은 예상되지 않는다.

In vitro에서 카보테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도하지 않았다.

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

In vitro 및 임상 약물 상호작용 프로파일을 근거로, 카보테그라비르는 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제, 인테그레이스 억제제, 전인입(entry) 억제제 또는 이발리주임을 포함한 다른 항레트로바이러스 약물의 농도를 변화시킬 것으로 예상되지 않는다.
- 다른 약물이나 카보테그라비르의 약동학에 미치는 영향

카보테그라비르는 주로 UGT1A1에 의해 대사되고 그 정도는 열하지만 UGT1A9에 의해서도 대사된다. UGT1A1은 HIV-1에 대한 EC50 농도에 필요한 카보테그라비르 혈장 농도를 감소시켜 치료효과를 감소시킬 수 있다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참고). PBPK모델링을 근거로 UGT를 억제하는 약역학을 카보테그라비르와 병용 투여하였을 때 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다. In vitro에서, 카보테그라비르는 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 또는 OCT 1의 기질이 아니었다.

카보테그라비르는 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 그러나, 높은 막투과성 때문에 P-gp 또는 BCRP 억제제와 함께 투여 시 약물 흡수에는 변화가 없을 것으로 예상된다. 카보테그라비르 주사제를 사용한 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 경구용 카보테그라비르를 이용한 연구에서 얻어진 약물상호작용 자료를 아래 표 3에 제시하였다.

- 상호작용 표
 3. 약물 상호작용
- | 치료영역별 병용투여약품 | 약물 상호작용 기(하용량변화)(%) | 병용투여 관련 권장사항 |
|-----------------------------|---|--|
| HIV-1 항바이러스 약품 | | |
| 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제: 에트리라비린 | 카보테그라비르 ↔ AUC ↑ 11% Cmax ↓ 14% Cr ↑ ~0% | 에트리라비린은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다. |

비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제: 필피비린	카보테그라비르 ↔ AUC ↑ 12% Cmax ↓ 5% Cr ↑ 14% 필피비린 ↔ AUC ↓ 1% Cmax ↓ 4% Cr ↓ 8%	필피비린은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 필피비린과 병용투여시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
항결핵약		
리파파진	카보테그라비르 ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 6%	리파파진은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시켰으며 이는 이 약의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 이 약을 리파파진과 병용투여해서는 안 된다. 리파파진과 카보테그라비르의 병용투여에 대한 투여 권고안은 확립되지 않았다.
리파펜틴	카보테그라비르 ↓	리파펜틴은 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
리파무린	카보테그라비르 ↓ AUC ↑ 21% Cmax ↓ 17% Cr ↑ 26%	리파무린은 카보테그라비르 정제의 혈장 농도를 유의하게 변화시키지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다. 카보테그라비르 치료 시작 전, 리파무린 병용에 관해 카보테그라비르 주사제에 대한 의약품 정보를 참조해야 한다.
기타 약물		
항경련제 카바마제핀 옥스카바제핀 페니토인 페노바르비탈	카보테그라비르 ↓	대사 유도제는 카보테그라비르 혈장 농도를 유의하게 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여해서는 안 된다.
제산제(예, 마그네슘, 알루미늄 또는 칼슘)	카보테그라비르 ↓	제산제 병용투여는 경구용 카보테그라비르의 흡수를 감소시킬 수 있는 가능성이 있으며 이는 연구된 바 없다. 다량 양이온을 함유한 제산제는 카보테그라비르 치료 투여 최소 2시간 전 또는 4시간 후에 투여하도록 권장된다.
경구피임약: Ethinyl estradiol (EE) 및 Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2% Cmax ↓ 8% Cr ↔~0% LNG ↔	카보테그라비르는 ethinyl estradiol 및 levonorgestrel 혈장 농도를 임상적으로 유의하게 변화시키지 않았다. 이 약과 병용 투여 시 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성

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

임신한 노출과 토끼에서의 연구 결과 이 약은 최기형성을 유발하지 않았으나, 치료 용량보다 높은 노출은 췌트 자손의 생존율과 생식능력의 감소와 연관 있는 분만 지연을 유발하였다. 사람에서의 임신과의 관련성은 알려지지 있지 않다.

이 약은 기대되는 유육성이 잠재적 위험성을 상화하는 경우에만 임신 중에 사용할 수 있다.
 - 수유부

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

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

동물 연구에서는 카보테그라비르가 수컷 또는 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
 - 소아에 대한 투여

소아 및 16세 미만 청소년 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
 - 고령자에 대한 투여

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

현재까지 이 약의 과량투여 사례는 없으며, 이 약의 과량투여에 대한 별도의 치료법은 없다. 과량투여 시 필요한 경우 적절한 모니터링과 함께 지지요법을 실시한다. 카보테그라비르는 혈장에서 단백질결합이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 투석으로 활성물질이 유리하게 제거될 가능성이 적다.
 - 보관 및 취급상의 주의사항
 - 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
 - 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 약리작용
 - 작용기전

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

 - 약역학적 효과
 - 세포 배양에서 항바이러스 활성

카보테그라비르는 아성형 HIV-1의 실험실 균주에 대해 항바이러스 활성을 보였으며, 바이러스 복제를 50% 감소시키는데 필요한 카보테그라비르의 평균 농도(EC50)는 미조알렉산데셀유(PBMC)에서 0.22 nM, 293T 세포에서 0.74nM 및 MT-4 세포에서 0.57nM이었다. 카보테그라비르는 24개의 HIV-1 임상 분리주(M clades A, B, C, D, E, F, 및 G)의 그룹에서 3개, 그 그룹의 3개) 패밀에 대해 세포 배양에서 항바이러스 활성을 나타냈으며, HIV-1에 대해 EC50 값은 0.02 nM-1.06 nM의 범위였다. 3개의 HIV-2 임상 분리주에 대한 카보테그라비르 EC50 값은 0.10 nM ~ 0.14 nM의 범위였다. HIV-2 환자에서 임상 활성 정보는 없다.

 - 다른 항바이러스제와 병용 시 항바이러스 활성

기후의 항HIV 활성이 있는 약물은 카보테그라비르의 항레트로바이러스 활성에 길항작용을 보이지 않았다(in vitro 평가는 필피비린, 리파무린, 테노포비르 및 엠트리시타빈과 병용하여 수행되었다).
 - 시험 혈청과 혈청 단백질의 영향

In vitro 연구에 따르면 100% 시험 혈청에서(임상법의 결과) 카보테그라비르의 IC50이 408배 변화하였고 MT4 세포에서 단백질 보정된 IC50 (PA- IC50)는 102nM였다.
 - In vitro 내성

아성형 HIV-1로부터의 분리과 내성 균주에 대한 활성: 균주 118의 112일 게대배양(passage) 중에 카보테그라비르가 EC50농도로 존재할 때 10배 증가를 보이는 바이러스는 관찰되지 않았다. 카보테그라비르 존재 하에 아성형 HIV-1(T124A 다형성을 가진)을 게대배양했을 때 다음과 같은 인테그레이스(N) 돌연변이가 나타났다: Q146L (fold-change = 2.8), 위치에서 언급한 바와 같이, T124A의 결핍은 카보테그라비르에 대한 차등 감수성이 없는 기존 소수 변종의 선택이다. 6.4 nM의 카보테그라비르 존재 하에 아성형 HIV-1-NL-432를 게대배양했을 때 제 56일까지 인테그레이스 부위의 아마노산 치환은 선택되지 않았다.

여러가지 돌연변이주 중에서 가장 높은 fold-change가 관찰된 돌연변이는 Q148K 또는 Q148R을 함유한 돌연변이였다. E138K/Q148R는 카보테그라비르에 대한 감수성이 0.92배 감소했지만 E138K/Q148K는 카보테그라비르에 대한 감수성이 8배 감소했다. G140C/Q148R 및 G140S/Q148R 은 각각 카보테그라비르에 대한 감수성이 각각 22배, 12배 감소했다. N155H는 카보테그라비르에 대한 감수성이 변화되지 않았지만, N155H/Q148R은 카보테그라비르에 대한 감수성이 6배 감소했다.

- in vivo 내성

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

ATLAS 및 FLAIR 시험 통합분석 결과에서 관찰된 장시간 작용형 카보테그라비르 주사에 대한 내성과 관련된 치환은 G140R (n=1), Q148R (n=2) 및 N155H (n=1)이었다. ATLAS-2M 시험에서 제 48주까지 CVF 기준을 충족한 대상자는 10명이었다. Q8W군 8명 (15%) 및 Q4W군 2명(0.4%), 제 24주 또는 그 전에 CVF 기준을 충족한 대상자는 8명이었다. SVF 시험에 CVF 기준을 충족한 대상자 10명은 HIV-1 아형 A(n=2), A1(n=2), B(n=4), C(n=1) 또는 복합(n=1)을 가졌다. Q8W군의 베이스라인에서 5명의 대상자는 Y181Y/C+H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y189L, E138A 또는 E138E/A의 필피비린 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었고, 1명의 대상자는 카보테그라비르 내성 돌연변이인 G140G/R(Y) Y188Y/F/H/L 필피비린 내성 관련 돌연변이와 더불어)을 가지고 있었다. Q8W군에서 SVF 시험에, 6명이 필피비린 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었고 베이스라인 대비 2명은 K101E를 추가로, 1명은 E138E/K를 추가로 가졌다. 필피비린 fold-change(FC)는 7명에서 생물학적 경계치 이상이었으며 범위는 2.40에서 157까지였다. 필피비린 내성 관련 치환을 가진 6명 중 5명은 INSTI 내성 관련 치환인 N155H(2); Q148R; Q148Q/R+H155N/H(2)도 가지고 있었다. 7명 중 4명에서 INSTI 치환인 L74I이 관찰되었다. 1명에서 인테그레이스 유전자형과 표현형 분석을 실패했고 또 다른 1명의 카보테그라비르 표현형은 확인 불가했다. Q8W 군 대상자들의 fold-change는 카보테그라비르에 대해 0.60에서 9.10였고, 돌루테그라비르에 대해 0.8 에서 2.2였으며 빅테그라비르에 대해서 0.8에서 1.70이었다.

Q4W군의 베이스라인에서는 어느 대상자도 필피비린이나 INSTI 내성 관련 치환을 가지고 있지 않았다. 1명은 NNRTI 다형성인 V189H와 함께 NNRTI 치환인 G190Q를 갖고 있었다. SVF 시험에, 1명은 치료 중 필피비린 내성 관련 돌연변이인 K101E+M230L을 가지고 있었고 다른 1명은 V179V/I(이 추가된 G190Q+V189I NNRTI 치환을 가졌다. 2명 모두 필피비린에 대한 표현형 감수성 감소를 보였다. 2명은 또한 SVF에 Q148R+E138K/ 또는 N155N/H의 INSTI 내성 관련 돌연변이를 가지고 있었고, 1명은 카보테그라비르에 대한 감수성 감소를 보였다. 어느 대상자도 INSTI 치환인 L74I를 갖고 있지 않았다. Q4W군 대상자들의 fold-change는 카보테그라비르에 대해 1.8에서 4.601었고, 돌루테그라비르에 대해서 1.0에서 1.4였고 빅테그라비르에 대해서 1.1에서 1.5였다.

- 약동학적 정보

카보테그라비르의 약동학은 건강한 대상자와 HIV에 감염된 대상자 간에 유사하다. 카보테그라비르의 PK 가변성은 중등도이다. 건강한 사람을 대상으로 한 제 1상 임상시험에서 AUC, Cmax 및 Cmin에 대한 대상자 간 CV%는 건강한 대상자 임상시험에서 26~34% 범위였고 HIV-1 감염 대상자 임상시험에서 28~56% 범위였다. 건강한 대상자 내 가변성(CV%)은 대상자 간 가변성보다 낮다.

 - 흡수

카보테그라비르는 경구 투여 후 빠르게 흡수되며 정제의 경우 Tmax 중앙값은 투여 후 3시간이었다. 카보테그라비르 약동학의 선형성은 용량과 제형에 의존적이다. 정제를 경구 복용하는 경우 5mg ~ 60mg 용량 범위에서 카보테그라비르의 노출은 용량에 비례하거나 약간 낮은 비율로 증가하였다. 1일 1회 경구투여 시, 7 일 내에 약동학적 정상 상태에 도달한다. 카보테그라비르는 음식과 상관없이 복용할 수 있다. 음식은 카보테그라비르의 흡수 정도를 증가시켰다. 카보테그라비르의 생체이용률은 음식 종류와 무관하다: 공복 조건에 비해 조식당 식사는 카보테그라비르 AUC(0-∞)를 14% 증가시켰고 Cmax를 14% 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않다. 카보테그라비르의 절대 생체이용률은 확립되지 않았다.
 - 분포

In vitro 자료를 근거로 할 때 카보테그라비르는 사람 혈장 단백질에 높은 결합률을 보인다 (99.99%). 정제의 경구 투여 후, 혈장 내 평균 결합기 분포 용적(Vz/F)은 12.3 L이었다. 사람에게 혈장 카보테그라비르의 결합기 중심구획용적(Vc/F) 추정치는 5.27 L01었고 Vp/F는 2.43 L이었다. 이러한 분포용적 추정치는 카보테그라비르의 높은 생체 이용률을 예측할 수 있게 하며 세포 외 공간에 카보테그라비르가 약간 분포함을 시사한다.

카보테그라비르는 여성 및 남성 생식기에 존재한다. 단위 400 mg 규칙주 4, 8, 및 12주 후 자궁경부 및 질 조직: 혈장 비율 중앙값은 0.16 ~ 0.28 범위였고 직장 조직: 혈장 비 중앙값은 ≤0.08였다.

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

카보테그라비르는 주로 UGT1A1에 의해 대사되며 UGT1A9 성분에 의해서도 약간 대사된다. 카보테그라비르는 혈청내 주 소한 화합물이며, 혈장 중 총 활성성탄소의 >90%를 차지한다. 사람에게 경구 투여 후, 카보테그라비르는 주로 대사를 통해 제거된다. 카보테그라비르 미변화체의 신배설은 낮으며(용량의 1%), 전체 경구 투여량의 47%가 대변에서 카보테그라비르 미변화체로 배설된다. 이는 전부 또는 일부가 흡수되지 않은 약물인 것인지, 추가 분해되어 구강 내강에서 또 화합물을 형성할 수 있는 glucuronide conjugate의 담즙 배설로 인한 것인지는 알려지지 않았다. 카보테그라비르는 심이자장 담즙 검체에서 관찰되었고 glucuronic acid 대체 일부(전부는 아님)도 관찰되었다. 총 경구 투여량의 27%가 소변으로 배설되며, 주로 glucuronide 대사체(소변 방사능의 75% 총 투여량의 20%)로 배설된다.
- 소설

집단 약동학 분석 결과, 카보테그라비르는 평균 소설 반감기가 41시간, 결합기 청소율(CL/F)은 0.21 L/h였다.
- 특수 환자군
 - 성별: 집단 약동학 분석에서 성별이 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌기 때문에 성별에 따라 용량 조절이 필요하지 않다.
 - 인종: 집단 약동학 분석에서 인종이 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌기 때문에 인종에 따라 용량 조절이 필요하지 않다.
 - 체질량지수(BMI): 집단 약동학 분석에서 체질량지수가 카보테그라비르의 노출에 미치는 영향이 임상적으로 관련성이 없는 것으로 밝혀졌기 때문에 체질량지수를 근거로 한 용량 조절이 필요하지 않다("12. 임상시험 정보" 참고).

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

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

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

⑦ 다형성(Polymorphisms): 건강한 대상자 및 HIV 감염 대상자 임상시험에 대한 메타 분석에서, 낮은 카보테그라비르 대사와 관련된 UGT1A1 유전자형을 가진 HIV 감염 대상자들은 정상 UGT1A1 유전자형을 가진 대상자들에 비해 정상 상태 카보테그라비르 AUC, Cmax, C1au에서 카보테그라비르를 주사투여 했을 경우 1.2배, 경구 복용했을 경우 1.38배 높았다. 이 결과는 건강한 대상자 및 HIV 감염 대상자를 종합하였을 때, 경구 카보테그라비르 복용 후 정상 상태 카보테그라비르 AUC, Cmax, C1au가 평균 1.3–1.5배의 증가를 보인 것과 유사하다. 이러한 차이는 임상적으로 관련 있는 것으로 간주되지 않는다. UGT1A9의 다형성은 카보테그라비르의 약동학적 차이와 연관 되어있지 않다. 따라서 UGT1A1 및 UGT1A9 다형성을 갖는 대상자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

12. 임상시험 정보

1) 1개월 주기 주사요법

카보테그라비르와 필피비린 주사의 유효성은 2건의 제3상 무작위배정, 다기관, 활성대조군, 평행군, 공개, 비열등성 시험인 FLAIR(201584) 연구와 ATLAS(201585) 연구에서 평가되었다. 일차 분석은 모든 대상자들이 제 48주 방문을 완료하거나 연구를 조기 중단한 후 수행되었다. FLAIR 연구에서 HIV-1 감염 환자 중 항레트로바이러스 치료(ART)를 경험한 적이 없는 629명의 대상자는 20주 동안 INSTI로서 돌루테그라비르가 포함된 요법 (돌루테그라비르/로비나비르/라미부딘, 또는 시험대상자가 HLA-B*57:01 양성인 경우 돌루테그라비르와 2개의 다른 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제)를 투여 받았다. 이후에 바이러사학적으로 억제된 (HIV-1 RNA <50 copies/mL, n=566) 대상자들은 11로 무작위 배정되어 카보테그라비르와 필피비린 치료를 받거나 기존 항레트로바이러스(CAR) 요법을 지속하였다. 카보테그라비르와 필피비린 요법에 무작위 배정된 대상자들은 최소 4주 동안 카보테그라비르 1정(30mg)과 필피비린 1정(25mg)으로 구성된 경구 도입요법을 매일 투여받았고, 이후 추가로 카보테그라비르 주사(제 1개월: 600 mg 주사, 제 2개월부터: 400mg 주사)와 필피비린 주사(제 1개월: 900 mg 주사, 제 2개월부터: 600 mg 주사)를 1개월 주기로 44주 동안, 최대 96주까지 치료를 받았다.

ATLAS연구에서는 HIV-1 감염 환자 중 항레트로바이러스 치료(ART)를 경험한 적이 있고 바이러사학적으로 억제된 (최소 6개월 동안, HIV-1 RNA <50 copies/mL) 대상자 616명(이 11로 무작위 배정되어 카보테그라비르와 필피비린 치료를 받거나 기존 항레트로바이러스 요법을 지속하였다. 카보테그라비르와 필피비린 요법에 무작위 배정된 대상자들은 최소 4주 동안 카보테그라비르 1정(30mg)과 필피비린 1정(25mg)으로 구성된 경구 도입요법을 매일 투여받았고, 이후 추가로 44주 동안 매일 카보테그라비르 주사(제 1개월: 600 mg 주사, 제 2개월부터: 400mg 주사)와 필피비린 주사(제 1개월: 900 mg 주사, 제 2개월부터 600 mg 주사)를 이용해 치료하였다. ATLAS 연구 베이스라인에서 각 50%, 17%, 33%의 시험대상자가 무작위배정 전 세 번째 치료제로 각각 NNRTI, PI 또는 INI를 투여 받았고, 이는 치료 군 간에 유사했다.

통합 분석의 베이스라인에서 카보테그라비르와 필피비린 군 대상자의 연령 중앙값은 38세였고 27%는 여성, 27%는 백인이 아닌 인종, 7%는 CD4+ 세포 수가 350 cells/mm³ 미만이었다. 이런 특성은 치료군 간에 유사하였다.

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

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

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

FLAIR 연구 및 ATLAS 연구의 주요 베이스라인 인자별 결과를 포함하여 일차 평가항목 및 기타 제 48주 결과는 표 4 및 5에 제시된다.

표 4. FLAIR 연구, ATLAS 연구 및 통합분석에서 무작위 배정 투여군의 제 48주차 바이러사학적 결과(스냅샷 분석)

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

* 베이스라인 층화 인자(stratification factors)에 대해 보정.

† 유효성 부족으로 중단. 억제되지 않은 상태에서 중단한 대상자 포함.

N = 각 투여군의 대상자 수. CI = 신뢰 구간. CAR = 원래의 항바이러스 요법.

표 5. 주요 베이스라인 인자별 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL 시험대상자의 비율 (스냅샷 결과).

		FLAIR 및 ATLAS 통합 자료	
		CAB+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
베이스라인 CD4+ (cells/mm³)	<350		
	≥350 to <500	5/120 (4.2)	2/54 (3.7)
	≥500	6/429 (1.4)	8 / 420 (1.9)

성별	남	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
여	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)	
인종	백인	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	흑인/아프리카계 미국인	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	아시아인 /기타	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m²	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥30 kg/m²	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
연령 (세)	>50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥ 50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
무작위배정시 베이스라인 항바이러스 요법	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTIs	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI= 체질량지수

PI= 프로테아제 억제제

INI= 인테그레이스 억제제

NNRTIs= 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제

FLAIR 및 ATLAS 연구에서, 베이스라인 특성 (CD4+ 수, 성별, 인종, BMI, 연령, 베이스라인에서의 3번째 치료약물군)에 따른 치료력 차이는 투여군 간 유사하였다. FLAIR 및 ATLAS 시험 대상자들은 첫째날 또는 연구 시작 이전에 각각 바이러사학적으로 억제된 상태였으며 CD4+ 수에 있어서 베이스라인에 비해 임상적으로 연관있는 변화는 관찰되지 않았다.

96주차 FLAIR 연구

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

124주차 FLAIR 연구 - 바로 주사요법

연구의 확장단계에서, 아비카비르/돌루테그라비르/라미부딘에서 카보테그라비르/필피비린으로 100주차에 전환한 환자들을 경구도입요법 선행여부에 따라 경구도입요법군과 바로 주사요법군으로 분류하였고, 124주차에 안전성과 유효성을 평가하였다.

124주차에서, 바이러사 억제율 (HIV-1 RNA <50 c/mL)은 바로 주사요법군(110/111 [99.1%]) 과 경구 도입요법군(113/121 [93.4%])에서 비슷하였다. 경구 도입요법 없이 카보테그라비르와 필피비린의 주사요법을 시작했을 때 경구 도입요법 생각과 관련된 새로운 안전성 문제가 확인되지 않았다.

2) 2개월 주기 주사요법

2 개월 주기로 투여한 카보테그라비르주사와 필피비린 주사의 유효성 및 안전성은 1건의 제 36상 무작위배정, 다기관, 평행군, 공개, 비열등성 임상시험인 ATLAS-2M 연구(207966)에서 평가했다. 일차 분석은 모든 대상자들이 제 48주 방문을 완료하거나 연구를 조기에 중단한 후 수행되었다.

ATLAS-2M 연구에서는 HIV-1 감염 환자 중 ART를 경험한 적이 있고 바이러사학적으로 억제된 대상자 1045명을 11로 무작위 배정하여 카보테그라비르와 필피비린 주사 요법을 2개월 또는 1개월 주기로 투여했다. 처음에 카보테그라비르와 필피비린 요법을 받고 있었었던 시험대상자들은 최소 4주 동안 매일 카보테그라비르 정제 1정(30mg)과 필피비린 정제 1정(25mg)으로 구성된 경구 도입요법을 받았다. 1개월 주기요법으로 배정된 시험대상자들은 카보테그라비르 주사(제1개월: 600 mg 주사, 제 2개월부터: 400 mg 주사)와 필피비린 주사 (제개월: 900 mg 주사, 제 2개월부터: 600 mg 주사)를 추가 44주 동안 투여 받았다. 2개월 주기요법으로 배정된 시험대상자들은 카보테그라비르 주사 (제 1, 2, 4개월 및 이후 2개월마다 600 mg 주사) 및 필피비린 주사 (제 1, 2, 4개월 및 이후 2개월마다 900 mg 주사)를 추가 44주 동안 투여 받았다. 무작위배정 전 63%, 13% 및 24%의 대상자가 각각 0 주, 1 ~ 24 주 및 >24주 동안 카보테그라비르와 필피비린을 투여 받았다.

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

ATLAS-2M 연구의 1차 유효성 평가변수는 제48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL를 보이는 대상자의 비율이었다(ITT-E 모집단에 대한 스냅샷 알고리즘). ATLAS-2M 연구에 대한 주요 베이스라인 인자별 결과를 포함한 1차 유효성 평가 변수와 기타 48주차 결과는 표 6 및 7과 같다.

ATLAS-2M 연구에서, 제 48주에 혈장 HIV-1 RNA ≥50 c/mL인 시험대상자의 비율에 대해 카보테그라비르와 필피비린 2 개월 주기 요법은 카보테그라비르 및 필피비린 1개월 주기 요법 대비 비열등성을 입증하였다(각 1.7% 및 1.0%). 카보테그라비르와 필피비린의 2 개월 주기요법과 1개월 주기 요법 군 간 보정된 치료력 차이(0.8; 95% CI : −0.6, 2.2)는 비열등성 기준을 충족하였다(95% CI의 상한값이 4% 미만). 또한 카보테그라비르와 필피비린 2개월 주기 요법은 카보테그라비르와 필피비린 1개월 주기 요법 대비 48주차에 혈장 HIV-1 RNA(50/mL인 시험대상자의 비율(각각 94%, 93%)에 있어 비열등하였다. 카보테그라비르와 필피비린 2개월 주기요법과 1개월 주기 요법의 보정된 치료력 차이 (0.8; 95% CI : −2.1, 3.7)는 비열등성 기준 (95% CI의 하한값이 −10% 초과)를 충족하였다. [표 6 참고].

표 6. ATLAS-2M 시험에서 무작위 배정 투여군의 제 48주차 바이러사학적 결과(스냅샷 분석)

	2 개월 주기 요법 (Q8W)		1개월 주기 요법 (Q4W)	
	N=522 (%)		N=523 (%)	
HIV-1 RNA≥50 copies/mL† (%)	9 (1.7)		5 (1.0)	
치료력 차이 % (95% CI)*	492 (94.3)		489 (93.5)	
치료력 차이 % (95% CI)*	0.8 (−2.1, 3.7)			
제48 주에 바이러사 결과 없음	21 (4.0)		29 (5.5)	
사유:				
이상 반응 또는 사망으로 인해 임상시험/시험약 중단(%)	9 (1.7)		13 (2.5)	
기타 사유로 임상시험/시험약 중단 (%)	12 (2.3)		16 (3.1)	
임상시험에는 참여하였으나 기간(window) 중 자료 소실 (%)	0		0	

* 베이스라인 층화 인자(stratification factors)에 대해 보정.

† 유효성 부족으로 중단. 억제되지 않은 상태에서 중단한 대상자 포함.

N = 각 투여군의 대상자 수. CI = 신뢰 구간. CAR = 원래의 항바이러스 요법

표 7. 주요 베이스라인 인자별 48주차에서 혈장 HIV-1 RNA ≥50 copies/mL 시험대상자의 비율 (스냅샷 결과).

		HIV-1 RNA ≥50 c/mL수/전체 평가 (%)	
		2 개월 주기 요법 (Q8W)	1개월 주기 요법 (Q4W)
베이스라인 CD4+ 세포 수 (cells/mm3)	<350	1/ 35 (2.9)	1/ 27 (3.7)
	350 to <500	1/ 96 (1.0)	0/ 89
	≥500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
성별	남성	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	여성	5/137 (3.5)	0/143
인종	백인	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	백인이 아닌 인종	4/152 (2.6)	0/130
	흑인/아프리카계 미국인	4/101 (4.0)	0/ 90
	흑인이 아닌 인종/아프리카계 미국인	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)

BMI	<30 kg/m²	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	≥30 kg/m²	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
연령(년)	<35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35 ~ <50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	≥50	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
CAB/RPV 노출이력	없음	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1–24 주	3/69 (4.3)	0/68
	≥24 주	1/126 (0.8)	0/128

BMI= 체질량지수. CAB=카보테그라비르. RPV=필피비린

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

96주차 ATLAS-2M 연구

96주차 유효성 결과는 48주차의 1차 유효성 평가 변수 결과와 일관되었다. 카보테그라비르/필피비린 2개월 주기 주사는 1개월 주기 주사에 비해 열등하지 않았다. 96주차에 혈장 HIV-1 RNA가 50c/mL 이상인 피험자의 비율은 카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 경우 (n=522)와 카보테그라비르/필피비린을 매일 투여한 경우(n=523) 각각 2.1%, 1.1%였다 (카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 요법과 매일 투여한 요법의 보정된 치료 차이 [1.0, 95% CI: −0.6, 2.5]). 96주차에 혈장 HIV-1 RNA가 50c/mL 미만인 피험자의 비율은 카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 경우와 카보테그라비르/필피비린을 매일 투여한 경우, 각각 91.0%, 90.2%였다 (카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 요법과 매일 투여한 요법의 보정된 치료 차이 [0.8, 95% CI: −2.8, 4.3]).

152주차 ATLAS-2M 연구

152주차 유효성 결과는 48주차 및 96주차의 1차 유효성 평가 변수 결과와 일관되었다. 카보테그라비르/필피비린 2개월 주기 주사는 1개월 주기 주사에 비해 열등하지 않았다. ITT 모집단 분석 결과에서 152주차에 혈장 HIV-1 RNA가 50c/mL 이상인 피험자의 비율은 카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 경우(n=522)와 카보테그라비르/필피비린을 매일 투여한 경우(n=523) 각각 2.7%, 1.0%였다 (카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 요법과 매일 투여한 요법의 보정된 치료 차이[1.7, 95% CI: 0.1, 3.3]). ITT 모집단 분석 결과에서 152주차에 혈장 HIV-1 RNA가 50c/mL 미만인 피험자의 비율은 카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 경우와 카보테그라비르/필피비린을 매일 투여한 경우, 각각 87%, 86%였다 (카보테그라비르/필피비린을 2개월마다 투여한 요법과 매일 투여한 요법의 보정된 치료 차이 [1.5, 95% CI: −2.6, 5.6]).

사후분석 결과(바이러사학적 실패와 관련된 인자)

3상 연구(ATLAS 연구 96주, FLAIR 연구 124주, ATLAS-2M 연구 152주) 통합분석에서 CVF의 위험에 영향을 미치는 다양한 인자에 대해 평가하였다. 베이스라인 인자 분석(BFA)을 통해 베이스라인 바이러스, 참여자 특성 및 투여 요법에 대해 평가하였다. 다변량 분석(MVA)은 베이스라인 인자를 포함하고 공변량 선택, 절차를 포함하는 화귀 모델링을 사용하여 바이러사학적 실패 확정(CVF) 시, 베이스라인 이후 예측 할당 약물 농도 자료를 조사했다. 총 429의 인년(person-year) 관찰 후 미보정 CVF 발병률은 100인년당 0.54명이었고 23 건의 CVF가 보고되었다(1651 명 중 1.4%).

BFA는 필피비린 저항 연관 변이 (발생률 비 IRR=21.65, p<0.0001), HIV-1 하위 유형 A6/A1 (IRR=12.87, p<0.0001), 체질량지수(BMI) 단위 증가당(IRR=1.09, p=0.04) 및 ≥ 30 kg/m² (IRR=3.97, p<0.01)에서 CVF와 관련이 있다는 것을 입증하였다. 4주 주기 또는 8주 주기 투여, 여성 성별 또는 CAB/INSTI 저항 변이는 CVF와 유의한 연관성이 없었다.

다음 주요 베이스라인 인자 중 적어도 2개의 조합은 CVF의 위험 증가와 관련이 있었다: 필피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1 또는 BMI ≥ 30 kg/m² (표 8 참고).

표 8. 필피비린 저항 연관 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1 그리고 BMI ≥ 30 kg/m²의 주요 베이스라인 인자별 바이러사학적 결과

베이스라인 인자 (수)	바이러사학적 성공(n/N)%²	확정된 바이러사학적 실패 (n/N)%³
0	84/970 (87.0)	4/970 (0.4)
1	343/404 (84.9)	8/404 (2.0)⁴
≥2	44/57 (77.2)	11/57 (19.3)⁵
전체 (95% 신뢰도 구간)	1231/1431 (86.0)	23/1431 (1.6)⁶ (1.0%, 2.4%)
		18/1224 (1.47)⁷

¹HIV Sequence 데이터베이스(2020년 6월)로부터 추출한, 로스 알라모스 국립

라이브러리 패널에 기반한 HIV-1 하위 유형 A1 또는 A6 분류

² RNA< 50 copies/mL의 FDA 스냅샷 알고리즘에 기반한다(ATLAS 연구 48주차, FLAIR 연구 124주차, ATLAS-2M 연구 152주차).

³ HIV RNA ≥ 200 copies/mL의 두번의 연속 측정으로 정의된다.

⁴ 양의 예측 값(PPV) (2%, 음의 예측 값(NPV) 98.5%, 민감도 34.8%, 특이도 71.9%

⁵ PPV 19.3%, NPV 99.1%, 민감도 47.8%, 특이도 96.7%

⁶ 베이스라인 인자에 대한 모든 비결측 공변량이 포함된 분석 데이터 세트(총 1654명 중)

⁷ 약물 농도를 포함한 다변량 모델링에 대한 모든 비결측 공변량이 포함된 분석 데이터 세트

MVA에서 다음의 5개 공변량은 PK/PD 모델에서 CVF 위험 증가와 유의하게 관련이 있었다 (각 보정된 발병률에 대해 p<0.05). 베이스라인에서 프로바이러스 DNA 유전형 분석에서 확인된 필피비린 저항성 변이, HIV-1 하위 유형 A6/A1, 최초 주사 후 4주차 예측 카보테그라비르 trough 농도, 44주차 주사 투여 후 예측 카보테그라비르/필피비린 trough 농도, BFA 결과와 유사하게 이러한 인자들의 조합은 CVF의 위험 증가와 관련이 있었다.

13. 독성시험 정보

1) 발암성 및 변이원성

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

2) 생식/발생 독성 시험

사유: 최대 1000mg/kg/day까지의 용량에서 수컷과 암컷의 생식 및 수태 능력에 대한 기능적 영향은 없었다.

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

랫트 출산 전 및 후 (PPN, pre- and post- natal) 연구에서 카보테그라비르는 1,000mg/kg/day 용량에서 분만 지연이 발생했으며 몇몇 랫트에서는 사산과 신생아 사망 건수가 증가했다. 카보테그라비르 저용량 5mg/kg/day은 분만 지연이나 신생아 사망과 관련이 없었다. 토끼와 랫트에 대한 연구에서 태아가 재양육개로 분만 되었을 때 생존에 아무런 영향도 미치지 않았다. 카보테그라비르 치료를 받은 어미가 낳은 새끼들을 대조군 어미가 태어날 때부터 적지 양육하였을 때 비슷한 신생아 사망률이 관찰되었다.

3) 반복투여 독성

랫트(26 주) 및 원숭이(39 주)에 대한 반복 경구 투여 독성 시험에서 장기간 고용량 카보테그라비르 매일 투여의 영향을 평가했다. 카보테