



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0074880  
(43) 공개일자 2022년06월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/4985 (2013.01)  
A61K 31/505 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7010390
- (22) 출원일자(국제) 2020년10월01일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년03월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/059185
- (87) 국제공개번호 WO 2021/064618  
국제공개일자 2021년04월08일
- (30) 우선권주장  
62/908,882 2019년10월01일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
비이브 헬스케어 컴퍼니  
미국 텔라웨어 (우편번호 19808) 월밍턴 리틀 폴  
즈 드라이브 251 코포레이션 서비스 컴퍼니  
얀센 사이언시즈 아일랜드 언리미티드 컴퍼니  
아일랜드 코 코크 링가스키디 바나헬리
- (72) 발명자  
크라우벨스, 헤르타 마리아 루도피카  
벨기에 베-2340 베르제 투른호우체베크 30  
포드, 수잔 엘.  
미국 27709-3398 노스 캐롤라이나주 리서치 트라  
이앵글 파크 무어 드라이브 5  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 오승현

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 카보테그라비르 및 릴피비린에 의해 HIV를 치료하는 방법

**(57) 요약**

카보테그라비르 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 릴피비린 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 조합물의 치료 유효량을 HIV의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 인간에서 HIV를 치료하는 방법이 발명된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/0019* (2013.01)  
*A61K 9/0053* (2013.01)  
*A61K 9/2054* (2013.01)  
*A61P 31/18* (2018.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**마르콜리스, 데이비스 앤드류**

미국 27709-3398 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이  
앵글 파크 무어 드라이브 5

**로세누, 스테판 로우이스 에프.**

벨기에 베-2340 베르제 투른호우체베크 30

**스프린, 윌리엄 로버트**

미국 27709-3398 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이  
앵글 파크 무어 드라이브 5

**판 즐링겐-리스트에아, 로디카 미헬라**

벨기에 베-2340 베르제 투른호우체베크 30

**윌리엄스, 피터 이반 오웬**

영국 에이치피12 4이지 버킹엄셔 하이 위컴 홀머스  
팜 웨이 50-100

(30) 우선권주장

62/908,995 2019년10월01일 미국(US)  
63/037,782 2020년06월11일 미국(US)  
63/052,214 2020년07월15일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

HIV-1를 치료하는 방법으로서,

카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고,

각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고,

1회 이상의 중단된 근육내 주사를 규칙적으로 투여되는 경구 요법으로 대체하는 것

을 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사가 별도로 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 800mg 근육내 주사로 1회, 이어서 1개월째에 400mg, 이어서 2개월째에 600mg, 이어서 이후에 600 mg으로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 1개월 +/- 7일마다 1회인 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 2개월 +/- 7일마다 1회인 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 둘 다의 경구 도입 용량이 근육내 주사를 규칙적으로 투여하기 전에 제공되는 것인 방법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염의 근육내 투여가 중단되고, 카보테그라비르 또는 그의 염의 1개의 30-mg 정제 1일 1회로 대체되는 것인 방법.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 투여가 중단되고, 릴피비린 또는 그의 염의 1개의 25-mg 정제 1일 1회로 대체되는 것인 방법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 규칙적인 근육내 투여가 상기 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 상기 경구 요법 이후에 재개되는 것인 방법.

**청구항 13**

HIV-1을 치료하는 방법으로서,

카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고,

각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고,

중단된 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 로딩 용량을 먼저 투여한 다음, 근육내 주사의 규칙적인 투여를 계속함으로써, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 중 하나 또는 둘 다의 근육내 투여를 재확립하는 것

을 포함하는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사가 별도로 투여되는 것인 방법.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 규칙적으로 투여되는 주사가 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 카보테그라비르 또는 그의 염, 및 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 릴피비린 또는 그의 염을 포함하는 것인 방법.

**청구항 16**

제13항에 있어서, 로딩 용량이 600mg 근육내 주사로 1회 투여되는 카보테그라비르 또는 그의 염을 포함하고/거나, 릴피비린 또는 그의 염이 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 17**

제13항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 18**

제13항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 800mg 근육내 주사로 1회, 이어서 1개월째에 400mg, 이어서 2개월째에 600mg, 이어서 이후에 600 mg으로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 19**

제13항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 1개월 +/- 7일마다 1회인 방법.

**청구항 20**

제13항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 2개월 +/- 7일마다 1회인 방법.

**청구항 21**

제13항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 둘 다의 경구 도입 용량이 근육내 주사를 규칙적으로 투여하기 전에 제공되는 것인 방법.

**청구항 22**

요법, 특히 HIV 감염의 치료는 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 중단된 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 로딩 용량을 먼저 투여한 다음, 근육내 주사의 규칙적인 투여를 계속함으로써, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 중 하나 또는 둘 다의 근육내 투여를 재확립하는 것을 포함하는 것인, 요법에서, 특히 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사가 별도로 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서, 규칙적으로 투여되는 주사가 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 카보테그라비르 또는 그의 염, 및 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 릴피비린 또는 그의 염을 포함하는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 25**

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 로딩 용량이 600mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 릴피비린 또는 그의 염을 포함하는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 26**

제22항 또는 제23항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 로딩 용량이 600mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 600 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 릴피비린 또는 그의 염을 포함하는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 28**

제22항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 1개월 +/- 7일마다 1회인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 29**

제22항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 2개월 +/- 7일마다 1회인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 30**

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 둘 다의

경구 도입 용량이 근육내 주사를 규칙적으로 투여하기 전에, 특히 근육내 주사를 시작하기 전에 제공되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 31**

요법, 특히 HIV 감염의 치료는 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 1회 이상의 중단된 근육내 주사를 규칙적으로 투여되는 경구 요법으로 대체하는 것을 포함하는 것인, 요법에서, 특히 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사가 별도로 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 34**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 400 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 600 mg 근육내 주사로 월 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 35**

제31항 또는 제32항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염이 600mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 600 mg으로 2개월에 1회 투여되고, 릴피비린 또는 그의 염이 900mg 근육내 주사로 1회, 이어서 이후에 900 mg 근육내 주사로 2개월에 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 37**

제31항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 1개월 +/- 7일마다 1회인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 38**

제31항에 있어서, 상기 규칙적인 투여가 2개월 +/- 7일마다 1회인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 39**

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 둘 다의 경구 도입 용량이 근육내 주사를 규칙적으로 투여하기 전에 제공되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 40**

제31항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 카보테그라비르 또는 그의 염의 근육내 투여가 중단되고, 카보테

그라비르 또는 그의 염의 1개의 30-mg 정제 1일 1회로 대체되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 41**

제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 투여가 중단되고, 릴피비린 또는 그의 염의 1개의 25-mg 정제 1일 1회로 대체되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**청구항 42**

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 규칙적인 근육내 투여가 상기 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 상기 경구 요법 이후에 재개되는 것인, 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 카보테그라비르 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 릴피비린 또는 그의 제약상 허용가능한 염과 조합하여 생체내 투여함으로써 인간에서 HIV를 치료하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 항레트로바이러스 요법 (ART)을 받은 적이 없는 성인에서 HIV-1 감염의 일선 치료에 대한 현행 표준 치료는 2가지 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NRTI), 및 부스팅된 프로테아제 억제제 (PI), 인테그라제 가닥 전달 억제제 (INSTI) 또는 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI) 클래스로부터의 1종의 다른 약물을 포함하는 3종 이상의 항레트로바이러스제의 레지멘이다. 그러나, 다양한 안전성 및 용인성 프로파일을 갖는 약물에 의한 평생 요법의 필요성과 관련하여 우려가 있다. 따라서, 평생 누적 약물 노출 및 잠재적인 장기 독성을 감소시키면서 바이러스학적 억제를 유도 및/또는 유지할 수 있는 2-약물 레지멘 (2DR)은 HIV-1 감염을 앓고 있는 사람에게 대해 대안적인 치료 옵션을 나타낼 것이다.

[0003] 초기 (2000-2014년) 2DR을 평가하는 실험은 결정적이지 않은 결과를 수득하였으며, 이는 아마도 부분적으로 작은 샘플 크기, 짧은 치료 기간, 및 이용가능한 치료의 제한 때문일 것이다. AIDS 임상 실험 그룹 연구 A5142 팀은 ART-나이프 참가자에서 96주 치료에 걸쳐 에파비렌즈 + 리토나비르-부스팅된 로피나비르를 포함하는 2DR의 바이러스학적 효능 (n=250)이 에파비렌즈 + 2 NRTI (n=250)과 유사하였음을 확인하였다. 그러나, 이 2DR은 약물 내성의 발생률 증가와 연관이 있었다. 마찬가지로, PROGRESS 연구는 리토나비르-부스팅된 로피나비르 + 랄테그라비르의 2DR (n=101)이 리토나비르-부스팅된 로피나비르 + 테노포비르 디소프록실 푸마레이트/엠펙트리스타빈의 3-약물 레지멘 (3DR) (n=105)과 비교하여 96주에 걸쳐 ART-나이프 참가자에서 유사한 항바이러스 효과를 발휘함을 입증하였지만, 이 연구에는 바이러스 로드 <100,000 카피/mL 및 CD4+ 세포 카운트 ≥200 세포/mm를 가진 참가자가 대부분 등록하였다. GARDEL 연구는 ART-나이프 참가자에서 48주 치료 후에 리토나비르-부스팅된 로피나비르 + 2 NRTI (n=202)와 비교하여 개방-표지 리토나비르-부스팅된 로피나비르 + 라미부딘 (n=214)의 비열등한 바이러스학적 효능을 입증하였다. 그러나, 이들 2DR에는 리토나비르-부스팅된 PI가 포함되고, 이는 다양한 대사 증후군 및 심혈관-관련 질환과 연관이 있으며, 감소된 약물 노출 및 누적 독성의 측면에서 임의의 예상되는 이익을 무효화시킬 수 있다. 이들 연구는 ART에 대한 옵션으로서 2DR의 잠재성 및 적절한 및 상보적인 바이러스학적 및 임상적 성질을 갖는 약물 선택의 중요성 둘 다를 설명한다.

[0004] 카보테그라비르 (GSK1265744)는 광범위한 HIV-1 균주에 대해 나노몰 이하의 효능 및 항바이러스 활성을 나타내는 인테그라제 가닥 전달 억제제 (INSTI) 돌루테그라비르의 유사체이다. 카보테그라비르의 1일 1회 경구 투여는 허용가능한 안전성 및 용인성 프로파일, 긴 반감기 (40 h), 및 적은 약물-약물 상호작용을 나타내었다. 릴피비린 (TMC278)은 HIV-1 치료를 위한 25 mg 1일 1회 경구 의약으로서 승인된 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI)이다.

[0005] LATTE-2 실험에서는, 먼저 환자를 20주 동안 경구 카보테그라비르 및 아바카비르/라미부딘의 레지멘을 적용하였다. 유도 기간 후에, 억제된 환자를 2:2:1로 무작위화하여, 지속-작용 주사가 가능한 카보테그라비르 및 릴피비린을 4주마다 또는 8주마다 제공하거나, 또는 3-약물 경구 레지멘을 계속하였다. 지속-작용 레지멘의 환자는 160

주까지 연장되었고, 경구 레지멘의 환자에게는 96주째에 레지멘을 4주마다 또는 8주마다로 전환시키는 옵션을 제공하였다. 160주째에, 각각 8주마다 및 4주마다 주사가 가능한 레지멘을 제공받은 115명의 참가자 중 104명 (90%) 및 115명의 참가자 중 95명 (83%)은 바이러스 억제를 유지하였다.

**발명의 내용**

[0006] 본 발명은 카보테그라비르 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 및 릴피비린 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 조합물의 치료 유효량의 투여를 포함하는, HIV의 치료를 필요로 하는 인간에서 HIV를 치료하는 방법을 포함한다. 대안적으로, 실시양태의 한 측면은 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에서 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 용도를 포함한다. 대안적으로, 실시양태의 한 측면은 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염을 포함한다.

[0007] 제1 주요 실시양태에 따라, 인간 면역결핍 바이러스 유형-1 (HIV-1) 인테그라제 가닥 전달 억제제 (INSTI)인 카보테그라비르, 및 HIV-1 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI)인 릴피비린의 조합물, 특히 2-약물 공동-포장된 제품 (집합적으로 "조합물")은 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하기 위해 성인에서 HIV-1 감염의 치료를 위한 완전한 레지멘으로서 나타내어진다. 한 실시양태에 따라, 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하는 완전한 레지멘으로서 성인에서 HIV 감염의 치료에 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염이 제공된다. 한 실시양태에 따라, 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없으며, NNRTI 및 INSTI 클래스의 작용제에 의한 이전의 바이러스학적 실패가 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하는 완전한 레지멘으로서 성인에서 HIV 감염의 치료에 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염이 제공된다. 한 실시양태에 따라, 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하는 완전한 레지멘으로서 성인에서 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 카보테그라비르 또는 그의 염은 릴피비린 또는 그의 염과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에 따라, 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없으며, NNRTI 및 INSTI 클래스의 작용제에 의한 이전의 바이러스학적 실패가 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하는 완전한 레지멘으로서 성인에서 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 카보테그라비르 또는 그의 염은 릴피비린 또는 그의 염과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에 따라, 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없으며, NNRTI 및 INSTI 클래스의 작용제에 의한 이전의 바이러스학적 실패가 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하는 완전한 레지멘으로서 성인에서 HIV 감염을 치료하기 위해 사용되는 릴피비린 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 그의 염은 카보테그라비르 또는 그의 염과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에 따라, 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없으며, NNRTI 및 INSTI 클래스의 작용제에 의한 이전의 바이러스학적 실패가 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하는 완전한 레지멘으로서 성인에서 HIV 감염을 치료하기 위해 사용되는 릴피비린 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 릴피비린 또는 그의 염은 카보테그라비르 또는 그의 염과 조합되어 사용된다.

[0008] 제2 주요 실시양태에 따라, HIV-1을 치료하는 방법으로서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 1회 이상의 중단된 근육내 주사를 규칙적으로 투여되는 경구 요법으로 대체하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 이 실시양태의 한 측면에 따라, 요법에서, 특히 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 상기 요법, 특히 HIV 감염의 치료는 상기 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 1회 이상의 중단된 근육내 주사를 규칙적으로 투여되는 경구 요법으로 대체하는 것을 포함한다.

[0009] 제3 주요 실시양태에 따라, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으

로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 중단된 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 로딩 용량을 먼저 투여한 다음, 근육내 주사의 규칙적인 투여를 계속함으로써, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 중 하나 또는 둘 다의 근육내 투여를 재확립하는 것을 포함하는, HIV를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 이 실시양태의 한 측면에 따라, 요법에서, 특히 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 요법, 특히 HIV 감염의 치료는 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 중단된 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 로딩 용량을 먼저 투여한 다음, 근육내 주사의 규칙적인 투여를 계속함으로써, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 중 하나 또는 둘 다의 근육내 투여를 재확립하는 것을 포함한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**[0010] 제1 주요 실시양태**

[0011] 제1 주요 실시양태에 따라, 인간 면역결핍 바이러스 유형-1 (HIV-1) 인테그라제 가닥 전달 억제제 (INSTI)인 카보테그라비르, 및 HIV-1 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI)인 릴피비린의 조합물, 특히 2-약물 공동-포장된 제품 (집합적으로 "조합물")은 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하기 위해 성인에서 HIV-1 감염의 치료를 위한 완전한 레지멘으로서 나타내어진다. 한 실시양태에서, 조합물은 카보테그라비르 지속-작용 제형 및 릴피비린 지속 작용 제형으로 이루어진다. 한 실시양태에서, 조합물은 카보테그라비르 지속-작용 근육내 주사 및 릴피비린 지속 작용 근육내 주사로 이루어진다.

[0012] 조합물은 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하기 위해 성인에서 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (HIV-1) 감염을 치료하기 위한 완전한 레지멘으로서 나타내어진다. 한 실시양태에서, 조합물은 바이러스학적으로 억제되고 (50 카피/mL 미만의 HIV-1 RNA), 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 공지된 또는 의심되는 내성이 없으며, NNRTI 및 INSTI 클래스의 작용제에 의한 이전의 바이러스학적 실패가 없는 사람에서 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 대체하기 위해 성인에서 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (HIV-1) 감염을 치료하기 위한 완전한 레지멘으로서 나타내어진다.

[0013] 주요 실시양태의 한 측면에 따라, 조합물의 용인성을 평가하기 위해 경구 도입이 투여되며, 카보테그라비르 및 릴피비린의 용인성을 평가하기 위해 조합물의 개시 전에 대략 1개월 (적어도 28일) 동안 경구 도입 (카보테그라비르의 1개의 30-mg 정제 및 릴피비린의 1개의 25-mg 정제 1일 1회, 예를 들어 31.62 mg 카보테그라비르 나트륨을 포함하는 1개의 정제 및 27.5 mg 릴피비린 히드로클로라이드를 포함하는 1개의 정제)이 사용되어야 한다.

[0014] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 근육내 주사에 의해 투여된다. 구체적으로,

**[0015] 개시 주사 (3-mL 투여 키트)**

[0016] 경구 도입 마지막 날에 주사를 개시한다. 성인에서 조합물의 권장되는 초기 주사 용량은 카보테그라비르의 단일 3-mL (600 mg) 근육내 주사 및 릴피비린의 단일 3-mL (900 mg) 근육내 주사이다. 카보테그라비르 및 릴피비린은 같은 방문 동안에 별도의 둔근 주사 부위에 투여되어야 한다.

**[0017] 연속 주사 (2-mL 투여 키트)**

[0018] 개시 주사 후에, 성인에서 조합물의 권장되는 연속 주사 용량은 카보테그라비르의 단일 2-mL (400 mg) 근육내 주사 및 릴피비린의 매월 단일 2-mL (600 mg) 근육내 주사이다. 카보테그라비르 및 릴피비린은 같은 방문 동안에 별도의 둔근 주사 부위에 투여되어야 한다. 환자에게는 매월 2-mL 주사 투여 스케줄의 날짜 전 또는 후 7일 까지 조합물이 제공될 수 있다.

[0019] 표 1. 성인에서 권장되는 투여 스케줄

	경구 도입 (적어도 28일)	근육내 개시 주사 (1회 투여)	근육내 연속 주사 (매월 1회)
약물	1개월	2개월째 (경구 도입 투여의 마지막 날에)	3개월째 이후
카보테그라비르	30 mg 1일 1회	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
릴피비린	25 mg 1일 1회	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

[0020]

[0021]

주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 매월 주사 투여 스케줄을 고수하는 것이 강력히 권장된다. 스케줄링된 주사 방문을 누락한 환자는 요법의 재개가 적절하게 유지되는지를 보장하기 위해 임상적으로 재평가되어야 한다. 주사를 누락한 후의 투여 권장사항에 대해서는 표 2를 참고한다.

[0022]

표 2. 주사 또는 경구 요법을 누락한 후의 주사 투여 권장사항

마지막 주사 이후 시간	권장사항
<2개월	가능한 한 빨리 매월 2-mL 주사 투여 스케줄을 계속한다.
≥2개월	환자에 대해 3-mL 용량을 재개한 다음, 매월 2-mL 주사 투여 스케줄을 계속해서 따른다.

[0023]

[0024]

주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 주사는 의료 전문가에 의해 투여되어야 한다. 완전한 용량은 2회 주사: 카보테그라비르의 1회 주사 및 릴피비린의 1회 주사를 필요로 한다. 조합물의 주사는 근육내 사용으로만 의도된다. 니들 길이가 둔근에 도달하기에 충분하도록 보장하기 위해 환자의 체질량 지수 (BMI)를 고려한다. 같은 방문 동안에 별도의 둔근 주사 부위에 각각의 주사를 투여한다. 둔부의 복면 부위가 권장된다.

[0025]

주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 카보테그라비르 및 릴피비린은 추가의 희석 또는 재구성을 필요로 하지 않는 근육내 주사를 위한 현탁액이다. 카보테그라비르 및 릴피비린 주사의 투여 순서는 중요하지 않다. 주사를 준비하기 전에, 냉장고로부터 조합물을 꺼내고, 의약이 실온이 되도록 적어도 15 분 동안 기다린다. 주사하기 전에 현탁액이 균일하게 보이도록 조합물의 각각의 바이알을 강력하게 진탕시킨다. 작은 기포가 예상되며 허용가능하다. 비경구 약물 제품은 용액 및 용기가 허용될 때마다 투여하기 전에 미립자 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 카보테그라비르 바이알은 유리에 갈색 색조가 있어서, 육안 검사가 제한될 수 있다. 의약이 미립자 물질 또는 변색을 나타내는 경우에는 조합물을 폐기한다.

[0026]

한 측면에 따라, 경구 도입은 카보테그라비르 나트륨, 특히 30 mg 염기 등가물에 의해 제공된다. 한 측면에 따라, 경구 도입은 릴피비린 히드로클로라이드, 특히 25 mg 염기 등가물에 의해 제공된다. 한 측면에 따라, 카보테그라비르 주사, 특히 근육내 주사는 카보테그라비르 염기에 의해 제공된다. 한 측면에서, 릴피비린 주사, 특히 근육내 주사는 릴피비린 염기에 의해 제공된다.

[0027]

주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 하기와 같이 공동-포장된 백색 내지 옅은 분홍색의 자유-유동성 연장-방출 주사가 가능한 현탁액으로서 카보테그라비르 200 mg/mL 및 백색 내지 회백색 연장-방출 주사가 가능한 현탁액으로서 릴피비린 300 mg/mL를 함유한다:

[0028]

2-mL 투여 키트

[0029]

- 400 mg의 카보테그라비르의 단일-용량 바이알

[0030]

- 600 mg의 릴피비린의 단일-용량 바이알

[0031]

3-mL 투여 키트

[0032]

- 600 mg의 카보테그라비르의 단일-용량 바이알

- [0033] · 900 mg의 릴피비린의 단일-용량 바이알
- [0034] 한 실시양태에서, 카보테그라비르 및 릴피비린의 상기 언급된 바이알은 공동-포장되지 않고, 별도로 포장된다.
- [0035] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 하기 환자에게는 금기이다:
- [0036] 카보테그라비르 또는 릴피비린에 대해 이전에 과민 반응이 있었음.
- [0037] 우리딘 디포스페이트 (UDP)-글루쿠로노실 트랜스퍼라제 (UGT)1A1 및/또는 시토크롬 P450 (CYP)3A 효소 유도로 인해 카보테그라비르 및/또는 릴피비린 혈장 농도에서 유의한 감소를 일으켜서 바이러스학적 반응의 손실을 일으킬 수 있는 하기 공동투여되는 약물을 제공받음:
  - [0038] ○ 항경련제: 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈, 페니토인
  - [0039] ○ 항마이코박테리아제: 리파부틴, 리팜핀, 리파펜틴
  - [0040] ○ 글루코코르티코이드 (전신): 텍사메타손 (단일-용량 초과외 처리)
  - [0041] ○ 허브 제품: 세인트 존스 워트 (하이페리쿰 페르포라툼(*Hypericum perforatum*))
- [0042] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물로 처리하기 전에 및 처리하는 동안에 예방조치가 취해진다. 호산구증가증 및 전신 증상을 갖는 약물 반응 사례 (DRESS)를 비롯하여 중증 피부 및 과민 반응이 경구 릴피비린-함유 레지멘에 의한 시판 후 경험 동안에 보고되었다. 일부 피부 반응은 열과 같은 전신 증상을 동반하는 반면에, 다른 피부 반응은 간 혈청 생화학에서의 상승을 비롯한 장기 기능장애와 연관이 있었다. 경구 릴피비린의 3상 임상 실험 동안에, 적어도 등급 2 중증도를 갖는 치료-관련 발진이 대상체의 3%에서 보고되었지만; 등급 4 발진은 보고되지 않았다.
- [0043] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 근육내 주사 단독으로 투여된다. 구체적으로, 근육내 주사는 경구 도입을 따르지 않고 투여된다. 한 실시양태에서, 경구 도입이 없이 근육내 주사로 진행되는 것은 근육내 주사 전에 경구 도입을 포함하는 치료와 유사한 효능을 입증한다. 20-주 유도 단계 동안에 무작위화하여 투여 (1:1)함으로써 매일 경구 돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘에 의해 바이러스학적 억제 (HIV-1 RNA <50c/mL)를 달성하는 ART-나이프 참가자는 매일 경구 돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘을 계속하거나 또는 LA로 전환한다. 매일 조합물 요법으로 무작위화된 참가자는 매일 주사가 가능한 조합물을 제공받기 전에 ≥4주 동안 조합물의 1일 1회의 경구 도입을 제공받았다. 100주 (W)째에 유지 단계를 완료한 후에, 돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘 아암 참가자를 조합물 요법 (연장 전환 집단)으로 바로 전환시키거나 (바로 주사 [DTI] 아암) 또는 4-주 경구 도입을 갖고 전환시켰다. 연장 전환 집단에 대해 W124에 평가되는 중점에는 바이러스 로드 (HIV-1 RNA ≥50c/mL 및 <50c/mL), 확인된 바이러스학적 실패 (CVF; 2회 연속 HIV-1 RNA ≥200c/mL), 안전성 및 용인성 측면이 포함된다. 경구 도입이 없이 조합물 요법으로의 전환은 W124에 경구 도입을 포함하는 치료와 유사한 효능을 입증하였다. 안전성 및 용인성은 치료 그룹간에 비슷하였다. 이는 임의적인 경구 도입을 갖는 조합물이 HIV-1에 감염된 바이러스학적으로 억제된 환자에 대해 잘 용인되고 효과적인 유지 요법임을 시사한다.
- [0044] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, C형 간염을 치료하기 위해 조합물을 사용한다. 한 실시양태에서, C형 간염 HIV 공동-감염을 치료하기 위해 조합물을 사용한다. 개방-표지 국제 3상 연구는 HIV-1 RNA <50 c/mL를 가진 성인 참가자에서 CAB (CAB LA) + RPV (RPV LA)의 조합물 제형의 매일 근육내 주사로의 전환 및 ART의 경구 표준 치료의 계속을 평가하였다. 조합물 아암에서, 참가자는 초기에 4주 동안 경구 CAB 30 mg + RPV 25 mg 1일 1회 제공하여, 안전성 및 용인성을 평가한 후에, 매일 주사가 가능한 요법을 시작하였다. HCV 치료를 필요로 하지 않는 간경변이 없이 만성 HCV 감염을 가진 참가자는 혈장 HIV-1 RNA >50 c/mL 및 <50 c/mL (스냅샷(Snapshot) 알고리즘)를 갖는 비율, CD4+ 세포 카운트로부터의 변화, 전반적인 및 간 안전성, 및 PK 파라미터에서 기준선에 대해 분석되었다. 조합물은 HIV 및 HCV로 공동-감염된 참가자에서 경구 표준 치료 요법에 대해 유사한 효능 및 안전성을 입증하였다.
- [0045] 다른 인테그라제 억제제와 연관된 과민 반응이 보고되었다. 이들 반응은 발진, 체질적 소견, 및 때때로 간 손상을 비롯한 장기 기능장애를 특징으로 하였다. 이러한 반응이 카보테그라비르와 관련하여 2 및 3상 임상 실험에서 관찰되지 않았지만, 과민 반응이 의심되는 경우에는 계속 방심하지 않고 조합물을 중단한다.
- [0046] 중증 피부 또는 과민 반응의 징후 또는 증상 (중증 발진, 또는 열에 의해 동반된 발진, 전신 권태, 피로, 근육통 또는 관절통, 수포, 점막 관여 [구강 수포 또는 병변], 결막염, 안면 부종, 간염, 호산구증가증, 맥관부종을 비롯하여 이로 제한되지 않음)이 발달하는 경우에는 조합물을 즉시 중단한다. 간 트랜스아미나제를 비롯한 임

상적 상태를 모니터링하고, 적절한 요법을 시작해야 한다. 조합물을 투여하기 전에 경구 도입을 투여하여, 파민 반응의 위험이 있을 수 있는 환자를 확인하는데 도움이 되도록 한다.

- [0047] 기존의 간 질환이 있거나 또는 없는 것으로 알려진 카보테그라비르를 제공받는 환자의 제한된 수에서 간독성이 보고되었다. 릴피비린-함유 정제 레지멘을 제공받는 환자에서 간 유해 사건이 보고되었다. 치료하기 전에 B형 또는 C형 간염 바이러스 감염 또는 트랜스아미나제의 현저한 상승이 있는 환자는 트랜스아미나제 상승의 악화 또는 발달에 대한 위험이 증가할 수 있다. 기존 간 질환 또는 다른 확인가능한 위험 인자가 없으며 릴피비린-함유 레지멘을 제공받는 성인 환자에서 몇가지 간독성이 보고되었다. 간 화학의 모니터링이 권장되고, 간독성이 의심되는 경우에는 조합물에 의한 치료를 중단해야 한다.
- [0048] 릴피비린에 의한 우울 장애 (우울 기분, 우울증, 불쾌감, 주요 우울증, 기분 변환, 부정적인 생각, 자살 시도, 및 자살 생각 또는 시도 포함)가 보고되었다. 중증 우울 증상을 가진 환자를 즉시 평가하여, 증상이 조합물과 관련이 있는지 여부를 평가하고, 계속된 요법의 위험이 이점을 능가하는지 여부를 결정한다.
- [0049] 조합물 및 다른 약물의 병용은 공지된 또는 잠재적으로 유의한 약물 상호작용을 일으킬 수 있고, 이 중 일부는 조합물의 치료 효과의 상실 및 가능하게는 바이러스 내성의 발달을 유도할 수 있다.
- [0050] 25 mg 1일 1회의 권장 용량에서 릴피비린은 QTc에 대한 임상적으로 관련된 효과와 연관이 없다. 릴피비린 주사 후에 릴피비린 혈장 농도는 QTc 간격을 연장시키지 않는 요법 동안에서의 혈장 농도와 비슷하다. 건강한 대상체에서, 75 mg 1일 1회 및 300 mg 1일 1회의 경구 릴피비린은 심전도의 QTc 간격을 연장시키는 것으로 나타났다. 조합물은 토르사드 드 포인트의 위험을 갖는 것으로 공지된 약물과의 조합 시에는 주의해서 사용되어야 한다.
- [0051] 투여 권장사항을 비롯하여 이들 가능한 및 공지된 유의한 약물 상호작용을 예방하거나 또는 관리하기 위한 단계에 대해서는 표 5를 참고한다. 조합물에 의한 요법 전에 및 동안에 약물 상호작용에 대한 잠재성을 고려하고, 조합물에 의한 요법 동안에 병용 약물을 검토한다.
- [0052] 카보테그라비르 및 릴피비린의 잔류 농도는 장기간 동안 (12개월까지 또는 더 오랫동안) 환자의 전신 순환에 남아있을 수 있다. 조합물을 중단할 때 카보테그라비르 및 릴피비린의 지속-작용 특징을 고려한다.
- [0053] 바이러스 내성의 발달 위험을 최소화하기 위해서는, 조합물의 최종 주사 용량 후 1개월 이내에 대안적이며 완전히 억제성인 항레트로바이러스 레지멘을 채택하는 것이 필수적이다. 바이러스학적 실패가 의심되는 경우에는, 가능한 한 빨리 대안적인 레지멘을 처방한다.
- [0054] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 임상 실험이 매우 다양한 조건 하에 수행되기 때문에, 약물의 임상 실험에서 관찰된 유해 반응 비율을 또 다른 약물의 임상 실험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영할 수 없다.
- [0055] 조합물의 안전성 평가는 2가지 국제, 다기관, 개방-표지 중추적 실험인 FLAIR 및 ATLAS에서 HIV-1 감염을 가진 1,182명의 바이러스학적으로 억제된 대상체로부터 통합 48-주 데이터의 분석을 기반으로 한다. 카보테그라비르 및 릴피비린 프로그램에서 초기 임상 실험으로부터의 추가의 안전성 정보는 조합물의 전반적인 안전성 프로파일을 평가하는데 고려되었다.
- [0056] 조합물 연장-방출 주사가 가능한 현탁액에 대한 노출 (시간 노출 중간값: 54주) 및 경구 도입 요법으로서 조합물로 투여된 카보테그라비르 정제 및 릴피비린 정제로부터의 데이터 (시간 노출 중간값: 5.3주) 후에 유해 반응이 보고되었다. 유해 반응에는 조합물 레지멘으로 투여되는 카보테그라비르 및 릴피비린의 경구 및 주사가 가능한 제형들 다로부터 기인하는 것들이 포함된다.
- [0057] FLAIR 및 ATLAS로부터의 통합 분석에서 성인 대상체 중  $\geq 2\%$ 에서 보고된 중증도와 무관하게 가장 흔한 유해 반응이 표 3에 제시된다. 카보테그라비르 + 릴피비린으로 처리한 대상체에서 등급 5의 유해 반응은 발생하지 않았다. 선택된 실험실 이상은 표 4에 포함된다.
- [0058] 중단을 유도하고 1명 초과 대상체에서 발생하는 비-주사-부위-관련 유해 사건은 A형 간염, 급성 B형 간염, 두통, 및 설사이며,  $\leq 1\%$ 의 유병률로 발생한다.
- [0059] 표 3. FLAIR 및 ATLAS 실험에서 HIV-1 감염을 가진 바이러스학적으로 억제된 대상체의 적어도 2%에서 보고된 유해 반응<sup>a</sup> (등급 1 내지 4) (48주 통합 분석)

유해 반응	카보테그라비르 + 릴피비린 (n = 591)		현재의 항레트로바이러스 레지멘 (n = 591)	
	모든 등급	적어도 등급 2	모든 등급	적어도 등급 2
주사 부위 반응 <sup>b</sup>	81%	37%	0	0
발열 <sup>c</sup>	8%	2%	0	0
피로 <sup>d</sup>	5%	1%	<1%	<1%
두통	4%	<1%	<1%	<1%
근골격계 통증 <sup>e</sup>	3%	1%	<1%	0
오심	3%	<1%	1%	<1%
수면 장애 <sup>f</sup>	2%	<1%	<1%	0
어지럼증	2%	<1%	<1%	0

[0060]

[0061] <sup>a</sup> 조사자에 의해 평가되는 바와 같이 "치료-관련"으로 정의되는 유해 반응.

[0062] <sup>b</sup> 주사 부위 반응에 대한 추가의 정보는 하기를 참고한다.

[0063] <sup>c</sup> 발열: 발열, 열감, 오한, 인플루엔자-유사 질병, 체온 상승이 포함된다.

[0064] <sup>d</sup> 피로: 피로, 권태감, 무력증이 포함된다.

[0065] <sup>e</sup> 근골격계 통증: 근골격계 통증, 근골격계 불편감, 요통, 근육통, 사지 통증이 포함된다.

[0066] <sup>f</sup> 수면 장애: 불면증, 불량한 수면의 질, 졸음이 포함된다.

[0067] 하기 유해 반응 (등급 2 내지 4)이 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공받은 대상체의 <1%에서 발생하였다: 위장 장애: 복통 (상복부 통증 포함), 설사, 고창, 오심, 구토, 전신 장애 및 투여 부위 상태: 무력증, 피로, 권태감, 간담도 장애: 간독성. 중추적인 3상 실험에서는 간독성 사례가 관찰되지 않았다. 1 및 2상 실험에서 카보테그라비르에 의한 사례가 확인되었다, 조사: 체중 증가. 48주째에, FLAIR 및 ATLAS에서 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공받은 대상체는 1.5 kg의 체중 증가 중간값을 가졌고; 현재의 항레트로바이러스 레지멘 그룹의 대상체는 1.0 kg의 체중 증가 중간값을 가졌다 (통합 분석). 개별 FLAIR 및 ATLAS 실험에서, 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공받은 대상체에서 체중 증가 중간값은 각각 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 제공받은 대상체에서 1.5 kg 및 0.3 kg인 것과 비교하여 1.3 kg 및 1.8 kg이었다, 근골격계 및 결합 조직 장애: 근육통, 신경계 장애: 어지럼증, 두통, 정신 장애: 불안증, 우울증, 불면증, 피부 및 피하 조직 장애: 발진 (홍반성 발진, 전신성 발진, 황반성 발진, 반구진성 발진, 홍역상 발진, 구진성 발진, 소양성 발진 포함). 하기 등급 1 유해 반응은 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공받은 대상체에서 발생하였다: 신경계 장애: 졸음 (<1%), 정신 장애: 이상한 꿈 (1%).

[0068] 국소 ISR (주사 부위 반응)은 조합물의 근육내 투여와 연관된 가장 빈번한 유해 사건이었다. 14,682건의 주사 후에, 3,663건의 ISR이 보고되었다. ISR을 보고한 대상체의 비율은 시간이 지남에 따라 감소하였다 (4주째, 70% 및 48주째, 16%). FLAIR 및 ATLAS에서 대상체의 총 1%가 ISR 때문에 조합물에 의한 치료를 중단하였다. FLAIR 및 ATLAS에서 48주째 분석 시, 대상체의 84%가 분석 기간에 걸쳐 일부 시점에서 적어도 1개의 국소 ISR을 가졌고, 주로 국소 통증/불편함 (79%)으로 이루어졌으며; 관련성과 무관하게 모든 등급을 기반으로 하였다. 분석 기간 동안에 걸쳐 대상체의 1% 초과에서 보고된 ISR의 다른 징후에는 결절 (14%), 경결 (12%), 부기 (8%), 홍반 (4%), 소양증 (4%), 멍 (3%), 온기 (2%), 및 혈종 (2%)이 포함되었다. 주사 부위에서 농양 및 봉와직염은 각각 대상체의 <1%에서 보고되었다. ISR의 중증도는 일반적으로 경증 (등급 1, 75%) 또는 중간 정도 (등급 2, 36%)였다. 대상체의 4 퍼센트 (4%)는 중증 (등급 3) ISR을 경험하였고, 등급 4 ISR을 경험한 대상체는 없었다. ISR 사건 기간의 중간값은 3일이었다. ISR을 보고한 대상체의 백분율은 시간에 따라 감소하였다 (4주째, 70% 및 48주째, 16%).

[0069] 기준선으로부터 악화 등급을 갖고 최악 등급 독성을 나타내는 선택된 실험실 이상은 표 4에 제시된다.

[0070] 표 4. FLAIR 및 ATLAS 실험에서 선택된 실험실 이상 (등급 3 내지 4; 48주째 통합 분석)

실험실 파라미터 선호 용어	카보테그라비르 + 릴피비린 (n = 591)	현재의 항레트로바이러스 레지멘 (n = 591)
ALT (>5.0 x ULN)	2%	<1%
AST (>5.0 x ULN)	2%	<1%
빌리루빈 (>2.5 x ULN)	<1%	<1%
크레아틴 포스포키나제 (≥10.0 x ULN)	8%	4%
리파제 (>3.0 x ULN)	5%	3%

[0071]

[0072] ULN = 정상 상한.

[0073] *트랜스아미나제에서의 변화*: 몇몇 대상체는 1 및 2상 실험에서 경구 카보테그라비르 노출과 관련하여 의심되는 간독성으로부터 기인한 트랜스아미나제 상승을 가졌다. 상승된 트랜스아미나제 (AST/ALT)는 중추적인 3상 실험 동안에 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공받은 대상체에서 관찰되었지만; 이들 상승의 주요 이유는 급성 바이러스 감염의 발생이었다 (A, B 또는 C형 감염).

[0074] *총 빌리루빈에서의 변화*: 총 빌리루빈에서 작은 비-진행성 증가 (임상적 황달 없음)가 카보테그라비르 + 릴피비린에 의해 관찰되었다. 이들 변화는 공통 제거 경로 (UGT1A1)에 대해 카보테그라비르와 비접합된 빌리루빈 사이의 경쟁을 반영할 가능성이 있어서, 이들은 임상적으로 관련이 있는 것으로 고려되지 않는다.

[0075] *크레아틴 포스포키나제에서의 변화 (CPK)*: 주로 운동과 관련하여 무증상 CPK 상승 또한 카보테그라비르 + 릴피비린에 의해 보고되었다.

[0076] 하기 유해 반응은 경구 릴피비린-함유 레지멘을 제공받은 환자에서 시판 후 경험 동안에 확인되었다. 이들 반응이 불특정한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그들의 빈도를 신뢰가능하게 추정하거나 또는 약물 노출과의 인과 관계: DRESS를 비롯한 중증 피부 및 과민 반응을 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

[0077] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물과 다른 의약의 공동투여는 모니터링되거나 또는 피해야 한다.

[0078] 조합물이 완전한 레지멘이기 때문에, HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 의약과의 공동투여는 권장되지 않는다. 조합물을 중단한 후에 다른 항레트로바이러스 의약의 사용에는 제한이 없다.

[0079] 카보테그라비르는 UGT1A9로부터의 일부 기여와 함께 UGT1A1에 의해 주로 대사된다. UGT1A1 또는 1A9의 강력한 유도제인 약물은 카보테그라비르 혈장 농도를 감소시킬 것으로 예상되고, 바이러스학적 반응의 손실을 초래할 수 있으며; 따라서, 이들 약물과의 공동투여는 금기이다. 생리학적 기반 약동학적 (PBPK) 모델링을 이용하는 시뮬레이션은 이들 효소를 억제하는 약물과 함께 카보테그라비르의 공동투여 동안에 임상적으로 유의한 상호작용이 예상되지 않음을 나타낸다.

[0080] 카보테그라비르는 시험관내에서 지방산 내성 단백질 (BCRP) 및 P-당단백질 (P-gp)의 기질이지만; 그의 높은 투과성 때문에, BCRP 또는 P-gp 억제제와 함께 공동투여될 때 카보테그라비르 흡수에서 변화가 없을 것으로 예상된다.

[0081] 릴피비린은 주로 CYP3A에 의해 대사되며, CYP3A를 유도하거나 또는 억제하는 약물은 릴피비린의 제거에 영향을 미칠 수 있다. 조합물 및 CYP3A를 유도하는 약물의 공동투여는 릴피비린의 감소된 혈장 농도 및 바이러스학적 반응의 손실 및 릴피비린 또는 비-뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NNRTI) 클래스에 대해 내성 가능성을 초래할 수 있다. 조합물 및 CYP3A를 억제하는 약물의 공동투여는 릴피비린의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

[0082] *QT-연장 약물*: 25 mg 1일 1회의 권장 용량에서 경구 릴피비린은 QTc에 대해 임상적으로 관련된 효과와 연관이 없다. 릴피비린 주사 후에 혈장 릴피비린 농도는 릴피비린 요법 동안의 혈장 농도와 비슷하다. 건강한 대상체에서, 75-mg 및 300-mg 1일 1회 경구 용량의 릴피비린은 심전도의 QTc 간격을 연장시키는 것으로 나타났다. 조

합물은 토르사드 드 포인트의 위험을 갖는 것으로 공지된 약물과 조합 시에는 주의해서 사용되어야 한다.

[0083] 카보테그라비르 및 릴피비린과의 잠재적인 약물 상호작용에 관한 정보는 표 5에 제공된다. 이들 권장사항은 개별 성분의 경구 투여 후 약물 상호작용 실험, 또는 예상되는 상호작용 규모 및 효능 상실에 대한 잠재성으로 인해 예상되는 상호작용을 기반으로 한다.

[0084] 표 5. 확립되고 다른 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

병용 약물 클래스: 약물 명칭	농도에 대한 효과	임상적 코멘트
항경련제: 카르바마제핀 옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	↓카보테그라비르 ↓릴피비린	치료 효과 상실 및 내성 발달에 대한 잠재성으로 인해 조합물과 함께 공동투여는 금기이다 [규모 (4) 참조].
항마이코박테리아제: 리팜핀 <sup>a</sup> 리파펜틴	↓카보테그라비르 ↓릴피비린	
항마이코박테리아제: 리파부틴 <sup>a</sup>	↓카보테그라비르 ↔리파부틴 ↓릴피비린	
글루코코르티코이드 (전신): 텍사메타손 (단일-용량 초과외 치료)	↓릴피비린	
허브 제품: 세인트 존스 워트 ( <i>하이페리쿰 페르포라툼</i> )	↓릴피비린	
마크롤리드 또는 케툴리드 항생제: 클라리트로마이신 에리트로마이신 텔리트로마이신	↔카보테그라비르 ↑릴피비린	가능한 경우, 아지트로마이신과 같은 대안을 고려한다.
마약성 진통제: 메타돈 <sup>a</sup>	↔카보테그라비르 ↓메타돈 ↔릴피비린	메타돈과 조합물의 공동투여로 시작할 때 용량 조정이 필요하지 않다. 그러나, 메타돈 유지 요법이 일부 환자에서 조정될 필요가 있을 수 있기 때문에, 임상적인 모니터링이 권장된다.

[0085]

↑ = 증가, ↓ = 감소, ↔ = 변화 없음.

[0086]

[0087] 약물 상호작용 연구 결과를 기반으로 하여, 하기 약물은 용량 조정이 없이 카보테그라비르와 함께 공동투여될 수 있다: 에트라비린, 미다졸람, 레보노르게스트렐 및 에티닐 에스트라디올을 함유하는 경구 피임약, 및 릴피비린.

[0088] 약물 상호작용 연구 결과를 기반으로 하여, 하기 약물은 릴피비린과 공동투여될 수 있다: 아세트아미노펜, 아토르바스타틴, 카보테그라비르, 클로르족사존, 돌루테그라비르, 에티닐 에스트라디올, 노르에틴드론, 띠틀레그라비르, 리토나비르-부스팅된 아타자나비르, 리토나비르-부스팅된 다루나비르, 실데나필, 테노포비르 알라켄아미드, 및 테노포비르 디소프록실 푸마레이트. 릴피비린은 디곡신 또는 메트포르민의 약동학에 대해 임상적으로 유의한 효과를 갖지 않는다. 릴피비린이 마라비로크, 리바비린, 또는 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제 (NRTI) 아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 및 지도부딘과 공동투여될 때, 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용이 예상되지 않는다.

[0089] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 특정한 환자 집단에 대한 조합물의 투여는 주의를 기울여야 한다.

[0090] 임신 동안에 조합물에 노출된 여성에서 임신 결과를 모니터링하는 임신 노출 등록부가 있다. 선천적인 결함 및

유산의 약물-연관된 위험을 적절하게 평가하기 위해 임신 동안에 조합물의 사용에 대한 인간 데이터는 충분하지 않다. 임신한 여성에서 카보테그라비르 사용은 평가된 적이 없지만; 임신 동안에 릴피비린 사용은 APR (항레트로바이러스 임신 등록부)에 보고된 200 건이 넘는 임신 첫 3개월 노출에서 평가되었다. APR로부터 이용가능한 데이터는 메트로폴리탄 애틀란타 선천성 결함 프로그램(Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MACDP)의 미국 참고 집단에서 2.7%의 주요 선천적인 결함에 대한 백그라운드 비율과 비교하여 임신 첫 3개월 동안 릴피비린 노출에 의한 전반적인 주요 선천적인 결함의 위험이 증가하지 않음을 나타낸다.

[0091] 유산율은 APR에서 축소 보고된다. 지정된 집단에서 주요 선천적인 결함 및 유산에 대한 백그라운드 위험은 알려져 있지 않다. 미국 일반 집단에서 임상적으로 인정되는 임신에서 추정되는 백그라운드 유산율은 15% 내지 20%이다. APR은 일반 집단에서 선천적인 결함에 대한 미국 기준 집단으로서 MACDP를 이용한다. MACDP는 제한된 지리적 지역으로부터의 여성 및 유아를 평가하며, 임신 20주 미만에서 발생하는 출생에 대한 결과는 포함하지 않는다.

[0092] 카보테그라비르 및 릴피비린은 조합물의 주사를 중단한 후에 12개월까지 또는 더 오랫동안 전신 순환에서 검출되었으며; 따라서, 임신 동안에 태아 노출에 대한 잠재성을 고려해야 한다.

[0093] 동물 생식 연구에서, 래트에서 (30 mg/일의 경구 카보테그라비르 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 최대 권장 인간 용량 [MRHD]에서 노출의 >30배) 또는 토끼에서 (30 mg/일의 경구 카보테그라비르의 MRHD에서 0.66배 노출 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 ~1배 노출) 경구 카보테그라비르에 의한 유해한 발달 결과의 증거가 관찰되지 않았다. 마찬가지로, 25 mg 1일 1회의 경구 릴피비린 및 600-mg 근육내 주사 용량의 릴피비린의 MRHD에서 노출의 ≥12배 (래트) 및 ≥57배 (토끼) 노출에서 경구 릴피비린에 의한 유해 결과가 없었다.

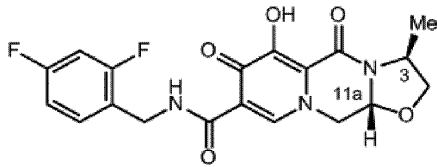
[0094] 임신 동안에 경구 릴피비린에 의한 더 적은 노출이 관찰되었다. 환자가 임신 동안에 조합물을 계속 제공받는 경우에는 바이러스 로드를 면밀히 모니터링해야 한다.

[0095] 인간 데이터: 릴피비린: 정상 출산을 일으키는 임신 동안에 경구 릴피비린에 대한 524건의 노출의 APR에 대한 전향적 보고서를 기반으로 하여, MACDP의 미국 기준 집단에서 2.7%의 백그라운드 선천적인 결함률과 비교하여 릴피비린에 대한 선천적인 결함의 전반적인 위험 사이에 차이가 없었다. 정상 출산에서 선천적인 결함의 유형률은 릴피비린-함유 레지멘에 대해 각각 제1 및 제2/제3 3개월 노출 후에 0.9% (95% CI: 0.2% 내지 2.5%) 및 1.24% (95% CI: 0.1% 내지 4.1%)였다. 임상 실험에서, 총 경구 릴피비린 노출은 일반적으로 산후 기간가 비교하여 임신 동안에 더 낮았다.

[0096] 동물 데이터: 카보테그라비르: 래트에 대한 산전 및 산후 발달 연구에서, 카보테그라비르를 기관 발생 동안에 및 분만 및 수유를 통해 0.5, 5 또는 1,000 mg/kg/일로 경구 투여하였다. 1,000 mg/kg/일에서 (30 mg/일 경구 투여 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 MRHD에서 전신 노출의 >30배), 카보테그라비르는 분만의 개시를 지연시켰고, 일부 래트에서 이러한 지연은 사산 및 출산 직후 신생아 사망률의 증가와 연관이 있었다. 1,000 mg/kg/일 이하의 용량에서 생존한 자손의 성장 및 발달에는 변화가 없었다. 카보테그라비르-처리된 어미에게서 태어난 래트 새끼를 대조군 어미가 출생 시 교차-양육하고 보살폈을 때, 유사한 신생아 사망률이 관찰되었고; 카보테그라비르-처리된 어미가 출생시부터 보살핀 대조군 새끼의 신생아 생존에는 영향이 없었다. 5 mg/kg/일의 더 낮은 용량의 카보테그라비르 (30 mg/일 경구 투여 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 MRHD에서 >10배 노출 [AUC])는 래트에서 지연된 분만 또는 신생아 사망률과 연관이 없었다. 카보테그라비르를 임신한 래트 및 토끼에게 기관 발생 동안에 경구 투여하였을 때 (각각 1,000 또는 2,000 mg/kg/일의 용량), 태아를 제왕절개에 의해 분만했을 때 생존에는 영향이 없었다. 2,000 mg/kg/일까지는 (30 mg/일 경구 투여의 MRHD에서 0.66배 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 ~1배 노출 [AUC]) 토끼 태아에서 배아-태아 발달에 대한 유해 효과가 관찰되지 않았고; 래트에서 1,000 mg/kg/일에서 (30 mg/일 경구 투여 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 MRHD에서 전신 노출의 >30배) 모체 독성 (감소된 체중 증가, 음식 섭취의 일시적인 감소)의 존재 하에 태아 성장에서의 변화 (감소된 체중)가 관찰되었지만; 어떠한 용량에서도 시험 물품-관련 태아 기형 또는 변이는 없었다. 임신한 래트에서의 연구는 카보테그라비르가 태반을 가로질러 태아 조직에서 검출될 수 있음을 나타낸다.

[0097] 릴피비린: 릴피비린을 임신한 래트 (40, 120, 또는 400 mg/kg/일) 및 토끼 (5, 10, 또는 20 mg/kg/일)에게 기관 발생을 통해 (각각 임신 6일 내지 17일, 및 6일 내지 19일) 경구 투여하였다. HIV-1-감염된 환자에서 25 mg 1일 1회 또는 600-mg 근육내 주사 용량의 릴피비린의 MRHD에서 인간 노출의 ≥12배 (래트) 및 ≥57배 (토끼)로 노출된 래트 및 토끼에서 릴피비린에 의해 수행한 배아-태아 독성 연구에서 유의한 독성 효과가 관찰되지 않았다. 릴피비린에 의한 산전 및 산후 발달 연구에서, 래트에게 수유를 통해 400 mg/kg/일 이하로 투여한 경우에, 약물과 직접적으로 관련된 유의한 유해 효과는 자손에서 관찰되지 않았다.

- [0098] 질병 통제 예방 센터는 미국에서 HIV-1-감염된 모체가 HIV-1 감염의 산후 전파 위험을 피하기 위해 그들의 유아에게 모유 수유하지 않을 것을 권장한다. 조합물의 성분이 인간의 모유에 존재하는지, 인간 모유 생성에 영향을 미치는지, 또는 수유된 유아에게 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 수유 중인 래트에게 투여하였을 때, 카보테그라비르 및 릴피비린은 모유에 존재하였다. 카보테그라비르 및 릴피비린은 마지막 주사를 투여한 후 12개월 동안 또는 더 오랫동안 인간 모유에 존재할 수 있다.
- [0099] (1) HIV-1 전파 (HIV-음성 유아에서), (2) 바이러스 내성의 발달 (HIV-양성 유아에서), 및 (3) 성인에서 보인 것과 유사한 모유 수유한 유아에서의 유해 반응의 잠재성 때문에, 모체가 조합물을 제공받고 있는 경우에 그들이 모유 수유하지 않도록 지시한다.
- [0100] **동물 데이터: 카보테그라비르:** 동물에서, 카보테그라비르가 모유로 직접 분비되는지 평가하는 연구는 수행하지 않았지만; 카보테그라비르는 수유 중인 래트 (1,000 mg/kg/일까지 투여됨)의 모유를 통해 노출된 래트 새끼의 혈장에 존재하였고, 새끼에서 평균 혈장 농도는 임신 20일째의 임신한 암컷 래트에서 발생하는 혈장 농도의 대략 70%였다.
- [0101] **릴피비린:** 동물에서, 릴피비린이 모유로 직접 분비되는지 평가하는 연구는 수행하지 않았지만; 릴피비린은 수유 중인 래트 (400 mg/kg/일까지 투여됨)의 모유를 통해 노출된 래트 새끼의 혈장에 존재하였다.
- [0102] 조합물의 성분의 안전성 및 효능은 소아 환자에서 확립되지 않았다.
- [0103] 조합물의 임상 실험은 65세 이상의 대상체가 더 젊은 대상체와 상이하게 반응하는지 여부를 결정하기에 충분한 수의 대상체를 포함하지 않았다. 일반적으로, 감소된 간, 신장 또는 심장 기능, 및 동반 질환 또는 다른 약물 요법의 빈도를 더 많이 나타내는 노인 환자에서 조합물의 투여 시에는 주의를 기울여야 한다.
- [0104] 조합물은 신장 손상이 있는 환자에서는 연구되지 않았다. 경구 카보테그라비르에 대한 연구 및 경구 릴피비린의 집단 약동학적 분석을 기반으로 하여, 경증 또는 중간 정도의 신장 손상 (크레아티닌 제거율  $\geq 30$  mL/min)을 가지며 투석을 받지 않는 환자의 경우에는 조합물의 용량 조정이 필요하지 않다. 그러나, 중증 신장 손상 (크레아티닌 제거율  $< 30$  mL/min) 또는 말기 신장 질환을 가진 환자에서는, 조합물을 주의해서 사용해야 하며, 유해 효과에 대한 모니터링을 증가시키는 것이 권장된다.
- [0105] 조합물은 간 손상을 가진 환자에서는 연구되지 않았다. 경구 카보테그라비르 및 경구 릴피비린에 의한 별도의 연구를 기반으로 하여, 경증 또는 중간 정도의 간 손상 (차일드-푸(Child-Pugh) 점수 A 또는 B)을 가진 환자의 경우에는 조합물의 용량 조정이 필요하지 않다. 카보테그라비르 또는 릴피비린의 약동학에 대한 중증 간 손상 (차일드-푸 점수 C)의 효과는 알려져 있지 않다.
- [0106] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물 중 하나 또는 두 성분 모두의 과다 투여에 대한 치료가 제공된다. 카보테그라비르 또는 릴피비린의 과다 투여에 대한 구체적인 치료는 알려져 있지 않다. 과다 투여가 발생하는 경우에는, 환자를 모니터링해야 하고, 필요에 따라 바이탈 사인 및 ECG (QT 간격)의 모니터링 뿐만 아니라 환자의 임상 상태의 관찰을 비롯한 표준 보조 치료를 적용해야 한다. 카보테그라비르 및 릴피비린 둘 다 혈장 단백질에 고도로 결합하기 때문에, 이들이 투석에 의해 유의하게 제거될 가능성은 없다. 치료 필요 및 회복을 평가할 때 주사 후에 카보테그라비르 및 릴피비린 (조합물의 성분)에 대한 연장된 노출을 고려한다.
- [0107] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 HIV NNRTI인 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액과 공동-포장된 HIV INSTI인 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액을 함유하며, 특히 조합물은 HIV NNRTI인 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액과 공동-포장된 HIV INSTI인 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액을 함유한다. 한 실시양태에서, 조합물은 HIV NNRTI인 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액과 별도로 포장된 HIV INSTI인 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액을 함유한다.
- [0108] **카보테그라비르:** 카보테그라비르의 화학명은 (3S,11aR)-N-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-6-히드록시-3-메틸-5,7-디옥소-2,3,5,7,11,11a-헥사히드로[1,3]옥사졸로[3,2-a]피리도[1,2-d]피라진-8-카르복사미드이다. 실험식은  $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ 이며, 분자량은 405.35 g/mol이다. 이는 하기 구조식을 갖는다:



[0109]

[0110] 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액은 근육내 주사의 경우 백색 내지 옅은 분홍색 자유-유동성 현탁액이다. 각각의 멸균성 단일-용량 바이알은 하기를 함유한다:

[0111] 2-mL 바이알

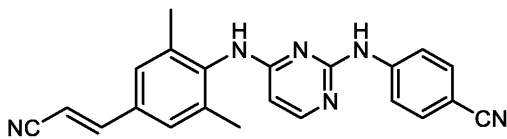
[0112] 카보테그라비르 400 mg 및 하기 비활성 성분: 만니톨 (70 mg), 폴리소르베이트 20 (40 mg), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 3350 (40 mg), 및 주사용수.

[0113] 3-mL 바이알

[0114] 카보테그라비르 600 mg 및 하기 비활성 성분: 만니톨 (105 mg), 폴리소르베이트 20 (60 mg), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 3350 (60 mg), 및 주사용수.

[0115] 카보테그라비르 정제는 카보테그라비르 나트륨으로서 카보테그라비르를 함유한다. 카보테그라비르 나트륨은 물에 약간 가용성인 백색 내지 거의 백색 고체이다. 경구 투여의 경우 카보테그라비르의 각각의 즉시-방출 필름-코팅된 정제는 30 mg의 카보테그라비르 (31.62 mg 카보테그라비르 나트륨과 등가임) 및 비활성 성분: 히프로멜로스, 락토스 일수화물, 스테아르산마그네슘, 미세결정질 셀룰로스, 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 함유한다. 정제 필름-코팅은 히프로멜로스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이산화티타늄을 함유한다.

[0116] **릴피비린:** 릴피비린에 대한 화학명은 4-[[4-[[4-[(E)-2-시아노에테닐]-2,6-디메틸페닐]아미노]-2-피리미디닐]아미노]벤조니트릴이다. 그의 분자식은  $C_{22}H_{18}N_6$ 이며, 그의 분자량은 366.42이다. 릴피비린은 하기 구조식을 갖는다:



[0117]

[0118] 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액은 근육내 주사의 경우 백색 내지 회백색 현탁액이다. 각각의 멸균성 단일-용량 바이알은 하기를 함유한다:

[0119] 2-mL 바이알

[0120] 릴피비린 600 mg 및 하기 비활성 성분: 폴록사머 338 (100 mg), 시트르산 일수화물 (2 mg); 글루코스 일수화물, 인산이수소나트륨 일수화물, pH를 조정하고 등장성을 보장하기 위한 수산화나트륨, 및 주사용수.

[0121] 3-mL 바이알

[0122] 릴피비린 900 mg 및 하기 비활성 성분: 폴록사머 338 (150 mg), 시트르산 일수화물 (3 mg); 글루코스 일수화물, 인산이수소나트륨 일수화물, pH를 조정하고 등장성을 보장하기 위한 수산화나트륨, 및 주사용수.

[0123] 바이알 스톱퍼는 천연 고무 라텍스로 제조되지 않는다.

[0124] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 특정한 임상적 약리학을 나타낸다.

[0125] QT 간격에 대한 조합물의 효과는 연구된 적이 없다.

[0126] **카보테그라비르:** 무작위화, 위약-대조군, 3-기간 교차 실험에서, 42명의 건강한 대상체를 6개의 무작위 순서로 무작위화하고, 3가지 경구 용량의 위약, 카보테그라비르 150 mg 12시간마다 (30-mg 1일 1회 용량의 대략 3배의  $C_{max}$ ), 및 단일 용량의 목시플록사신 400 mg (활성 대조군)을 제공하였다. 기준선 및 위약 조정 후에, 카보테그라비르에 대해 프리데리시아(Fridericia) 보정 방법 (QTcF)을 기반으로 하는 최대 시간-매칭된 평균 QTc 변화는 2.62 msec (1-측 95% 상위 CI: 5.26 msec)였다. 카보테그라비르는 투여 후 24시간에 걸쳐 QTc 간격을 연장시키지 않았다.

[0127] **릴피비린**: QTcF 간격에 대한 25 mg 1일 1회의 권장 경구 용량에서 릴피비린의 효과를 60명의 건강한 성인에서 정상 상태에서 24시간에 걸쳐 13회 측정에 의해 무작위화, 위약- 및 활성- (목시플록사신 400 mg 1일 1회) 대조군 교차 실험으로 평가하였다. 기준선 보정 후에 위약으로부터 QTcF 간격에서 최대 평균 시간-매칭된 (95% 신뢰 상한) 차이는 2.0 (5.0) msec (즉, 임상적 우려의 임계값 미만)이었다. 75-mg 및 300-mg 1일 1회 경구 용량의 릴피비린 (각각 권장된 경구 용량의 3배 및 12배)을 건강한 성인에서 연구하였을 때, 기준선 보정 후에 위약으로부터 QTcF 간격에서 최대 평균 시간-매칭된 (95% 신뢰 상한) 차이는 각각 10.7 (15.3) 및 23.3 (28.4) msec이었다. 릴피비린 75 mg 1일 1회 및 300 mg 1일 1회의 정상 상태 투여는 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액의 권장된 600-mg 매일 용량에 의해 관찰된 평균 정상 상태 C<sub>max</sub>에 비해 각각 대략 4.4배 및 11.6배 더 높은 평균 정상 상태 C<sub>max</sub>를 일으켰다.

[0128] 조합물의 성분의 약동학적 성질은 표 6에 제공된다. 다중-용량 약동학적 파라미터는 표 7에 제공된다.

[0129] 표 6. 조합물의 성분의 약동학적 성질

	카보테그라비르	릴피비린
흡수		
Tmax (일), 중간값	7	3 내지 4
분포		
인간 혈장 단백질에 대한 결합 %	>99.8	99.7
혈액-대-혈장 비	0.5	0.7
제거		
t <sub>1/2</sub> (주) (흡수율 제한), 평균	5.6 내지 11.5	13 내지 28
대사		
대사 경로	UGT1A1 UGT1A9 (부수적)	CYP3A
배설		
주요 제거 경로	대사	대사
소변에서 총 <sup>14</sup> C (변하지 않는 약물)로서 배설된 용량의 % <sup>a</sup>	27 (0)	6 (<1)
대변에서 총 <sup>14</sup> C (변하지 않는 약물)로서 배설된 용량의 % <sup>a</sup>	59 (47)	85 (26)

[0130]

[0131] <sup>a</sup> 질량 균형 연구에서 투여: [<sup>14</sup>C] 카보테그라비르의 단일-용량 경구 투여; [<sup>14</sup>C] 릴피비린의 단일-용량 경구 투여.

[0132] 표 7. 조합물의 성분의 매월 근육내 주사 후에 다중-용량 약동학적 파라미터

약물	용량	기하 평균 (95% CI) <sup>a</sup>		
카보테그라비르	400-mg 매월 IM 주사	AUC <sub>tau</sub> (mcg•h/mL)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>최저점</sub> (mcg/mL)
		2,461 (2,413, 2,510)	4.2 (4.1, 4.3)	2.9 (2.9, 3.0)
릴피비린	600-mg 매월 IM 주사	AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>최저점</sub> (ng/mL)
		65,603 (63,756, 67,503)	116 (113, 119)	82.2 (79.9, 84.6)

[0133]

[0134] <sup>a</sup> 약동학적 파라미터 값은 FLAIR 및 ATLAS에 등록된 대상체에 대한 별도의 카보테그라비르 및 릴피비린 집단 약동학적 모델로부터 개별 사후 추정치를 기반으로 하였다.

[0135] 뇌척수액 (CSF): 카보테그라비르는 CSF에 존재한다. 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 및 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 둘 다를 제공받은 HIV-1-감염된 대상체에서, 카보테그라비르 CSF-대-혈장 농도 비 중간값 (n = 16)은 0.304 내지 0.344 (범위: 0.218 내지 0.449)였고, 매월 또는 2개월마다 제공된 정상 상태 카보테그라비르 및 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 이후 1주체에 혈장에서 상응하는 미결합 카보테그라비르 농도 중간값에 비해 높았다. 릴피비린은 CSF에 존재한다. 동일한 16명의 대상체에서, 릴피비린 CSF-대-혈장 비 중간값은 1.07 내지 1.32% (범위: 1.69%로 정량화 불가능함)였다. CSF에서 치료적 카보테그라비르 및 릴피비린 농도와 일치하게, CSF HIV-1 RNA 농도 (n = 16)는 대상체의 100%에서 <50 카피/mL이고, 15/16 (94%)에서 <2 카피/mL였다. 동일한 시점에, 혈장 HIV-1 RNA 농도 (n = 18)는 대상체의 100%에서 <50 카피/mL이고, 12/18 (66.7%)에서 <2 카피/mL였다.

[0136] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 약동학은 구체적인 환자 집단마다 다르다.

[0137] 소아 환자: 조합물의 성분의 약동학은 소아 환자에서 연구되지 않았다.

[0138] 노인 환자: 집단 약동학 분석은 카보테그라비르 또는 릴피비린의 약동학에 대해 임상적으로 관련된 효과를 갖지 않았음을 나타내었다. 65세 이상의 대상체에서 약동학적 데이터는 제한된다.

[0139] 신장 손상을 가진 환자: 중증 신장 손상 (CrCL <30 mL/min, 투석을 받지 않음)을 가진 대상체와 매칭되는 건강한 대상체 사이에 경구 카보테그라비르에 의한 임상적으로 중요한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중증 신장 손상 (투석을 받지 않음)을 가진 환자에 대해서는 용량 조정이 필요하지 않다. 카보테그라비르는 투석을 필요로 하는 환자에서는 연구된 적이 없다.

[0140] 집단 약동학 분석은 경증 신장 손상이 경구 릴피비린의 노출에 대해 임상적으로 관련된 효과를 갖지 않음을 나타내었다. 중간 정도 또는 중증 신장 손상, 말기 신장 질환을 가진 환자, 또는 투석을 필요로 하는 환자에서 릴피비린의 약동학에 관한 정보는 제한적이거나 또는 전혀 없다.

[0141] 간 손상을 가진 환자: 중간 정도의 간 손상을 가진 대상체와 매칭되는 건강한 대상체 사이에 경구 카보테그라비르에 의한 임상적으로 중요한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다. 경증 내지 중간 정도의 간 손상 (차일드-푸 점수 A 또는 B)을 가진 환자에 대해서는 용량 조정이 필요하지 않다. 카보테그라비르의 약동학에 대한 중증 간 손상 (차일드-푸 점수 C)의 효과는 연구된 적이 없다.

[0142] 릴피비린 노출은 매칭된 대조군과 비교하여 경증 간 손상 (차일드-푸 점수 A)을 가진 대상체 (n = 8)에서 47% 더 높았고, 중간 정도의 간 손상 (차일드-푸 점수 B)을 가진 대상체 (n = 8)에서 5% 더 높았다. 릴피비린의 약동학에 대한 중증 간 손상 (차일드-푸 점수 C)의 효과는 연구된 적이 없다.

[0143] HBV/HCV 공동-감염을 가진 환자: 카보테그라비르 + 릴피비린은 B형 간염 공동-감염을 가진 환자에서 연구된 적

이 없다. 카보테그라비르 및 릴피비린을 제공받은 C형 간염 공동-감염을 가진 환자에서의 경험은 제한적이다.

- [0144] **성별 및 인종:** 집단 약동학적 분석은 성별 및 인종이 카보테그라비르 또는 릴피비린의 약동학에 대해 임상적으로 관련된 효과를 갖지 않음을 나타내었다.
- [0145] **약물 대사 효소에서 다형성:** 건강한 및 HIV-1-감염된 대상체 실험의 메타-분석에서, 불량한 카보테그라비르 대사를 부여하는 UGT1A1 유전자형을 갖는 HIV-감염된 대상체는 UGT1A1을 통한 정상적인 대사와 연관된 유전자형을 갖는 대상체와 비교하여 카보테그라비르 지속-작용 주사 후에 평균 정상 상태 카보테그라비르 AUC,  $C_{max}$ , 및  $C_{1au}$ 에서 1.2배 증가를 가졌다. UGT1A1 다형성을 갖는 대상체에 대해서는 용량 조정이 필요하지 않다.
- [0146] **체질량 지수 (BMI):** 집단 약동학적 분석은 카보테그라비르 및 릴피비린의 노출에 대한 BMI의 임상적으로 관련된 효과를 나타내지 않았으며; 따라서, BMI를 기반으로 하는 용량 조정을 필요하지 않다. 니들 길이가 둔근에 도달하기에 충분함을 보장하기 위해 환자의 BMI를 고려한다.
- [0147] **주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 개별 성분 및 다른 약물이 약동학적 상호작용에 대한 프로브로서 공동투여되거나 또는 일반적으로 사용될 가능성이 있기 때문에, 경구 카보테그라비르 또는 경구 릴피비린에 대해 약물 상호작용 연구를 수행하였다.**
- [0148] 카보테그라비르는 하기 효소 및 수송체의 임상적으로 관련된 억제제가 아니다: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 3A4; UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4, 2B7, 2B15, 및 2B17; P-gp; BCRP; 담즙염 방출 펌프 (BSEP); 유기 양이온 수송체 (OCT)1, OCT2; 유기 음이온 수송체 폴리펩티드 (OATP)1B1, OATP1B3; 다중약물 및 독소 압출 수송체 (MATE) 1, MATE 2-K; 다중약물 내성 단백질 (MRP)2 또는 MRP4.
- [0149] 시험관내에서, 카보테그라비르는 신장 유기 음이온 수송체 (OAT)1 ( $IC_{50} = 0.81 \text{ microM}$ ) 및 OAT3 ( $IC_{50} = 0.41 \text{ microM}$ )을 억제하였다. 그러나, PBPK 모델링을 기반으로 하여, 임상적으로 관련된 농도에서 OAT 기질과의 상호작용은 예상되지 않는다.
- [0150] 시험관내에서, 카보테그라비르는 CYP1A2, CYP2B6, 또는 CYP3A4를 유도하지 않았다. 이들 데이터 및 약물 상호작용 실험 결과를 기반으로 하여, 카보테그라비르는 이들 효소의 기질인 약물의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 예상된다.
- [0151] 릴피비린은 주로 CYP3A에 의해 대사된다. 릴피비린 주사는 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 노출에 대해 임상적으로 관련된 효과를 가질 가능성이 없다.
- [0152] 그들의 시험관내 및 임상적 약물 상호작용 프로파일을 기반으로 하여, 카보테그라비르 및 릴피비린은 프로테아제 억제제, NRTI, NNRTI, 인테그라제 억제제, 진입 억제제, 및 이발리주말을 비롯한 다른 항레트로바이러스 약의 농도를 변경시키지 않을 것으로 예상된다.
- [0153] 카보테그라비르는 주로 UGT1A1에 의해 대사되며, UGT1A9로부터의 일부 기여가 있다. UGT1A1 또는 1A9의 강력한 유도제인 약물은 카보테그라비르 혈장 농도를 감소시켜 효능의 결여를 초래할 것으로 예상되며; 따라서, 이들 약물과의 공동투여는 금기이다.
- [0154] 시험관내에서, 카보테그라비르는 OATP1B1, OATP1B3, 또는 OCT1의 기질이 아니다.
- [0155] 카보테그라비르는 시험관내에서 P-gp 및 BCRP의 기질이지만; 그의 높은 투과성 때문에, P-gp 또는 BCRP 억제제의 공동투여에 의해 카보테그라비르 흡수에서의 변화는 예상되지 않는다.
- [0156] 공동투여된 약물의 노출에 대한 카보테그라비르 또는 릴피비린의 효과는 표 8 및 10에 요약되며, 카보테그라비르 또는 릴피비린의 노출에 대한 공동투여된 약물의 효과는 각각 표 9 및 11에 요약된다. 주사를 위한 카보테그라비르 또는 릴피비린 연장-방출 현탁액에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 제공된 약물 상호작용 데이터는 경구 카보테그라비르 또는 경구 릴피비린에 의한 연구로부터 취득된다. 카보테그라비르 및 릴피비린과의 확립되고 다른 잠재적으로 유의한 약물-약물 상호작용의 결과로서 투여 권장사항은 표 5에 제공된다.

[0157] 표 8. 공동투여된 약물의 약동학에 대한 카보테그라비르의 효과

공동투여되는 약물(들) 및 용량(들)	카보테그라비 르의 용량	n	카보테그라비르의 존재/부재 하에 공동투여되는 약물의 약동학적 파라미터의 기하 평균 비 (90% CI) 효과 없음 = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>t</sub> 또는 C <sub>24</sub>
에티닐 에스트라디올 0.03 mg 1일 1회	30 mg 1일 1회	19	0.92 (0.83, 1.03)	1.02 (0.97, 1.08)	1.00 (0.92, 1.10)
레보노르게스트렐 0.15 mg 1일 1회	30 mg 1일 1회	19	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.07, 1.18)	1.07 (1.01, 1.15)
미다졸람 3 mg	30 mg 1일 1회	12	1.09 (0.94, 1.26)	1.10 (0.95, 1.26)	NA
렐피비린 25 mg 1일 1회	30 mg 1일 1회	11	0.96 (0.85, 1.09)	0.99 (0.89, 1.09)	0.92 (0.79, 1.07)

[0158]

[0159] CI = 신뢰 구간; n = 데이터가 있는 대상체의 최대 수; NA = 이용불가능함.

[0160] 표 9. 카보테그라비르의 약동학에 대한 공동투여된 약물의 효과

공동투여되는 약물(들) 및 용량(들)	카보테그라비 르의 용량	n	공동투여되는 약물의 존재/부재 하에 카보테그라비르 약동학적 파라미터의 기하 평균 비 (90% CI) 효과 없음 = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>t</sub> 또는 C <sub>24</sub>
에트라비린 200 mg 1일 2회	30 mg 1일 1회	12	1.04 (0.99, 1.09)	1.01 (0.96, 1.06)	1.00 (0.94, 1.06)
리파부틴 300 mg 1일 1회	30 mg 1일 1회	12	0.83 (0.76, 0.90)	0.77 (0.74, 0.83)	0.74 (0.70, 0.78)
리팜핀 600 mg 1일 1회	30 mg 단일 용량	15	0.94 (0.87, 1.02)	0.41 (0.36, 0.46)	NA
렐피비린 25 mg 1일 1회	30 mg 1일 1회	11	1.05 (0.96, 1.15)	1.12 (1.05, 1.19)	1.14 (1.04, 1.24)

[0161]

[0162] CI = 신뢰 구간; n = 데이터가 있는 대상체의 최대 수; NA = 이용불가능함.

[0163] 표 10. 공동투여된 약물의 약동학에 대한 릴피비린의 효과

공동투여되는 약물(들) 및 용량(들)	릴피비린의 용량	n	에듀란트의 존재/부재 하에 공동투여되는 약물 약동학적 파라미터의 기하 평균 비 (90% CI) 효과 없음 = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
아세트아미노펜 500-mg 단일 용량	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.97 (0.86 내지 1.10)	0.91 (0.86 내지 0.97)	NA
아토르바스타틴 40 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	1.35 (1.08 내지 1.68)	1.04 (0.97 내지 1.12)	0.85 (0.69 내지 1.03)
2-히드록시- 아토르바스타틴			1.58 (1.33 내지 1.87)	1.39 (1.29 내지 1.50)	1.32 (1.10 내지 1.58)
4-히드록시- 아토르바스타틴			1.28 (1.15 내지 1.43)	1.23 (1.13 내지 1.33)	NA
클로르록사존 릴피비린 2 시간 후에 투여되는 500-mg 단일 용량	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.98 (0.85 내지 1.13)	1.03 (0.95 내지 1.13)	NA
다루나비르/리토나비 르 800/100 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	15	0.90 (0.81-1.00)	0.89 (0.81-0.99)	0.89 (0.68-1.16)
디다노신 릴피비린 2 시간 전에 투여되는 400 mg 1일 1회 지연 방출 캡슐	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	13	0.96 (0.80-1.14)	1.12 (0.99-1.27)	NA
디곡신 0.5-mg 단일 용량	25 mg 1일 1회	22	1.06 (0.97 내지 1.17)	0.98 (0.93 내지 1.04) <sup>c</sup>	NA
에티닐에스트라디올 0.035 mg 1일 1회	25 mg 1일 1회	17	1.17 (1.06 내지 1.30)	1.14 (1.10 내지 1.19)	1.09 (1.03 내지 1.16)
노르에틴드론 1 mg 1일 1회			0.94 (0.83 내지 1.06)	0.89 (0.84 내지 0.94)	0.99 (0.90 내지 1.08)
케토코나졸 400 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	14	0.85 (0.80 내지 0.90)	0.76 (0.70 내지 0.82)	0.34 (0.25 내지 0.46)
로피나비르/리토나비 르 400/100 mg 1일 2회 (연결 겔 캡슐)	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	15	0.96 (0.88-1.05)	0.99 (0.89-1.10)	0.89 (0.73-1.08)

[0164]

메타돈 60-100 mg 1일 1회, 개별화된 용량 R(-) 메타돈  S(+) 메타돈	25 mg 1일 1회	13	0.86 (0.78 내지 0.95)  0.87 (0.78 내지 0.97)	0.84 (0.74 내지 0.95)  0.84 (0.74 내지 0.96)	0.78 (0.67 내지 0.91)  0.79 (0.67 내지 0.92)
메트포르민 850-mg 단일 용량	25 mg 1일 1회	20	1.02 (0.95 내지 -1.10)	0.97 (0.90 내지 1.06) <sup>b</sup>	NA
랄테그라비르 400 mg 1일 2회	25 mg 1일 1회	23	1.10 (0.77-1.58)	1.09 (0.81-1.47)	1.27 (1.01-1.60)
리팜핀 600 mg 1일 1회 25-데사세틸리팜핀	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	1.02 (0.93 내지 1.12)  1.00 (0.87 내지 1.15)	0.99 (0.92 내지 1.07)  0.91 (0.77 내지 1.07)	NA  NA
실테나필 50-mg 단일 용량  N-데스메틸-실테나필	75 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.93 (0.80 내지 1.08)  0.90 (0.80 내지 1.02)	0.97 (0.87 내지 1.08)  0.92 (0.85 내지 0.99) <sup>c</sup>	NA  NA
테노포비르 디소프록실 푸마레이트 300 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	1.19 (1.06-1.34)	1.23 (1.16-1.31)	1.24 (1.10-1.38)

[0165]

[0166] CI = 신뢰 구간; n = 데이터가 있는 대상체의 최대 수; NA = 이용불가능함.

[0167] <sup>a</sup> 이 상호작용 연구는 릴피비린에 대한 권장 용량 (25 mg 1일 1회)보다 높은 용량에서 수행되어, 공동투여된 약물에 대한 최대 효과를 평가하였다.

[0168] <sup>b</sup> n = AUC<sub>(0-∞)</sub> = 15에 대한 (데이터가 있는 대상체의 최대 수).

[0169] <sup>c</sup> AUC<sub>(0-마지막)</sub>.

[0170] 표 11. 릴피비린의 약동학에 대한 공동투여된 약물의 효과

공동투여되는 약물(들) 및 용량(들)	릴피비린의 용량	n	공동투여되는 약물의 존재/부재 하에 릴피비린 약동학적 파라미터의 기하 평균 비 (90% CI) 효과 없음 = 1.00		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
아세트아미노펜 500-mg 단일 용량	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	1.09 (1.01 내지 1.18)	1.16 (1.10 내지 1.22)	1.26 (1.16 내지 1.38)
아토르바스타틴 40 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.91 (0.79 내지 1.06)	0.90 (0.81 내지 0.99)	0.90 (0.84 내지 0.96)
클로르록사존 릴피비린 2 시간 후에 투여되는 500-mg 단일 용량	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	1.17 (1.08 내지 1.27)	1.25 (1.16 내지 1.35)	1.18 (1.09 내지 1.28)
다루나비르/리토나비르 800/100 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	14	1.79 (1.56 내지 2.06)	2.30 (1.98 내지 2.67)	2.78 (2.39 내지 3.24)
디다노신 릴피비린 2 시간 전에 투여되는 400 mg 1일 1회 지연 방출 캡슐	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	21	1.00 (0.90 내지 1.10)	1.00 (0.95 내지 1.06)	1.00 (0.92 내지 1.09)
에티닐에스트라디올/노르에틴드론 0.035 mg 1일 1회/1 mg 1일 1회	25 mg 1일 1회	15	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>
케토코나졸 400 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>b</sup>	15	1.30 (1.13 내지 1.48)	1.49 (1.31 내지 1.70)	1.76 (1.57 내지 1.97)
로피나비르/리토나비르 400/100 mg 1일 2회 (연질 겔 캡슐)	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	15	0.96 (0.88 내지 1.05)	0.99 (0.89 내지 1.10)	0.89 (0.73 내지 1.08)
메타돈 60-100 mg 1일 1회, 개별화된 용량	25 mg 1일 1회	12	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>b</sup>
탈테그라비르 400 mg 1일 2회	25 mg 1일 1회	23	1.12 (1.04 내지 1.20)	1.12 (1.05 내지 1.19)	1.03 (0.96 내지 1.12)
리피부틴 300 mg 1일 1회	25 mg 1일 1회	18	0.69 (0.62 내지 0.76)	0.58 (0.52 내지 0.65)	0.52 (0.46 내지 0.59)
리피부틴 300 mg 1일 1회	50 mg 1일 1회	18	1.43 (1.30 내지 1.56)	1.16 (1.06 내지 1.26)	0.93 (0.85 내지 1.01)
			(비교를 위한 참조 아암은 25-mg 1일 1회 릴피비린 단독 투여임)		
리팜핀 600 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.31 (0.27 내지 0.36)	0.20 (0.18 내지 0.23)	0.11 (0.10 내지 0.13)
실테나필 50-mg 단일 용량	75 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.92 (0.85 내지 0.99)	0.98 (0.92 내지 1.05)	1.04 (0.98 내지 1.09)
테노포비르 디소프록실 푸마레이트 300 mg 1일 1회	150 mg 1일 1회 <sup>a</sup>	16	0.96 (0.81 내지 1.13)	1.01 (0.87 내지 1.18)	0.99 (0.83 내지 1.16)

[0171]

[0172] CI = 신뢰 구간; n = 데이터가 있는 대상체의 최대 수; NA = 이용불가능함; ↔ = 변화 없음.

[0173] <sup>a</sup> 이 상호작용 연구는 릴피비린에 대한 권장 용량 (25 mg 1일 1회)보다 높은 용량에서 수행되어, 공동투여된 약물에 대한 최대 효과를 평가하였다.

[0174] <sup>b</sup> 과거 대조군을 기반으로 하는 비교.

[0175] 카보테그라비르는 인테그라제 활성 부위에 결합하고, HIV 복제 주기에서 필수적인 레트로바이러스 데옥시리보핵산 (DNA) 통합의 가닥 전달 단계를 차단함으로써 HIV 인테그라제를 억제한다. 정제된 제조품 HIV-1 인테그라제를 사용하는 가닥 전달 검정에서 카보테그라비르의 평균 50% 억제 농도 (IC<sub>50</sub>) 값은 3.0 nM이었다.

[0176] 릴피비린은 HIV-1의 디아릴피리미딘 NNRTI이며, HIV-1 역전사 효소 (RT)의 비-경쟁적 억제에 의한 HIV-1 복제를 억제한다. 릴피비린은 인간 세포 DNA 폴리머라제 α, β 및 γ를 억제하지 않는다.

[0177] 카보테그라비르는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 293 세포에서 0.22 nM 내지 1.7 nM의 평균 50% 유효 농도 (EC<sub>50</sub>) 값으로 HIV-1의 실험실 균주 (아형 B, n = 4)에 대한 항바이러스 활성을 나타내었다. 카보테그라비르는

0.19 nM (범위: 0.02 nM 내지 1.06 nM)의 EC<sub>50</sub> 중간값으로 24개의 HIV-1 임상적 단리물의 패널 (각각의 그룹 M 아형 A, B, C, D, E, F, 및 G에서 3개 및 그룹 O에서 3개)에 대해 PBMC에서 항바이러스 활성을 입증하였다. 아형 B 임상적 단리물에 대한 EC<sub>50</sub> 중간값은 0.05 nM (범위: 0.02 내지 0.50 nM, n = 3)이었다. 임상적 HIV-2 단리물에 대한 EC<sub>50</sub> 중간값은 0.12 nM (범위: 0.10 nM 내지 0.14 nM, n = 4)이었다.

[0178] 릴피비린은 0.73 nM (0.27 ng/mL)의 HIV-1<sub>IIIB</sub>에 대한 EC<sub>50</sub> 중간값으로 급성으로 감염된 T-세포주에서 야생형 HIV-1의 실험실 균주에 대한 활성을 나타내었다. 릴피비린은 0.07 nM 내지 1.01 nM (0.03 내지 0.37 ng/mL) 범위의 EC<sub>50</sub> 값으로 HIV-1 그룹 M (아형 A, B, C, D, F, G, 및 H) 일차 단리물의 광범위한 패널에 대해 항바이러스 활성을 입증하였고, 2.88 내지 8.45 nM (1.06 내지 3.10 ng/mL) 범위의 EC<sub>50</sub> 값으로 그룹 O 일차 단리물에 대해 덜 활성이었다.

[0179] 세포 배양에서, 카보테그라비르는 NNRTI 릴피비린, 또는 NRTI 엠트리시타빈 (FTC), 라미부딘 (3TC), 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 (TDF)와의 조합물에서 길항성이 아니었다.

[0180] 릴피비린의 항바이러스 활성은 NNRTI 에파비렌즈, 에트라비린, 또는 네비라핀; NRTI 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르, 또는 지도부딘; 프로테아제 억제제 암프레나비르, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 또는 티프라나비르; 융합 억제제 엔푸비르티드; CCR5 공동-수용체 길항제 마라비로크, 또는 INSTI 랄테그라비르와 조합되었을 때 활성은 길항성이 아니었다.

[0181] 세포 배양: 카보테그라비르의 존재 하에 MT-2 세포에서 HIV-1 균주 IIIB의 계대 동안에 카보테그라비르-내성 바이러스를 선택하였다. 카보테그라비르에 대해 감소된 감수성을 나타내고 부여하는 인테그라제에서의 아미노산 치환에는 Q146L (변화 배수: 1.3 내지 4.6), S153Y (변화 배수: 2.8 내지 8.4), S153Y (변화 배수: 6.3 내지 6.4), 및 I162M (변화 배수: 2.8)이 포함된다. 인테그라제 (IN) 치환 T124A 또한 단독으로 (변화 배수: 카보테그라비르 감수성에서 1.1 내지 7.4), S153Y (변화 배수: 카보테그라비르 감수성에서 3.6 내지 6.6) 또는 I162M (카보테그라비르 감수성에서 2.8배 변화)과 조합되어 나타났다. 인테그라제 치환 Q148H, Q148K 또는 Q148R을 보유하는 바이러스의 세포 배양 계대는 추가의 치환 (C56S, V72I, L74M, V75A, T122N, E138K, G140S, G149A, 및 M154I)을 위해 선택되었고, 치환된 바이러스는 2.0 내지 410배 변화의 카보테그라비르에 대한 감소된 감수성을 가졌다. E138K+Q148K 및 V72I+E138K+Q148K의 조합물은 각각 53 내지 260배 및 410배 변화의 최대 감소를 부여하였다.

[0182] 릴피비린-내성 균주는 상이한 기원 및 아형의 야생형 HIV-1 뿐만 아니라 NNRTI-내성 HIV-1로부터 시작하는 세포 배양에서 선택되었다. 릴피비린에 대한 감소된 표현형 감수성을 나타내고 부여하는 빈번하게 관찰되는 아미노산 치환에는 L100I; K101E; V106I 및 A; V108I; E138K 및 G, Q, R; V179F 및 I; Y181C 및 I; V189I; G190E; H221Y; F227C; 및 M230I 및 L이 포함되었다.

[0183] 임상 실험: 통합 3상 FLAIR 및 ATLAS 실험에서, 카보테그라비르 + 릴피비린에 대해 7건의 바이러스학적 실패 (2회 연속 HIV-1 RNA >200 카피/mL) (7/591, 1.2%)가 확인되었고, 현재의 항레트로바이러스 레지멘 (CAR)에 대해 7건의 바이러스학적 실패가 확인되었다 (7/591, 1.2%). 카보테그라비르 + 릴피비린 아암에서 7건의 바이러스학적 실패 중, 6건은 기준선-이후 내성 데이터를 가졌다. 6건 모두 역전사 효소에서 치료 중 릴피비린 내성-연관된 치환 K101E, E138A, 또는 E138K를 가졌고, 이들 중 5건은 릴피비린에 대해 감소된 표현형 감수성을 나타내었다 (범위: 2.4 내지 7.1배).

[0184] 추가로, 기준선-이후 내성 데이터를 갖는 6건의 카보테그라비르 + 릴피비린 바이러스학적 실패 중 4건 (67%)은 치료 중 INSTI 내성-연관된 치환 및 카보테그라비르에 대한 감소된 표현형 감수성을 가졌다 (Q148R [n = 2; 카보테그라비르에 대해 5배 및 9배 감소된 감수성], G140R [n = 1; 카보테그라비르에 대해 7배 감소된 감수성], 또는 N155H [n = 1; 카보테그라비르에 대해 3배 감소된 감수성]).

[0185] 비교하면, 기준선-이후 내성 데이터를 갖는 CAR 아암에서 7건의 바이러스학적 실패 중 2건 (29%)은 치료 중 내성 치환 및 그들의 항레트로바이러스 약물에 대한 표현형 내성을 가졌으며; 둘 다 그들의 레지멘에서 엠트리시타빈 또는 라미부딘에 대한 내성을 부여하는 치료 중 NRTI 치환, M184V 또는 I를 가졌고, 이들 중 1건은 그들의 레지멘에서 에파비렌즈에 대한 내성을 부여하는 치료 중 NNRTI 내성 치환 G190S를 가졌다.

[0186] 2상 임상 실험 LATTE-2에서, 카보테그라비르 + 릴피비린에 대한 바이러스학적 실패 또한 우발적인 유전자형 및

표현형 카보테그라비르 및 릴피비린 내성 (우발적인 INSTI 내성-연관된 치환 Q148R 및 NNRTI 내성-연관된 치환 K103N, E138G, 및 K238T를 가짐)을 나타내었다.

[0187] 2상 임상 실험 LATTE에서, 경구 카보테그라비르 + 릴피비린에 대한 바이러스학적 실패 또한 우발적인 유전자형 및 표현형 카보테그라비르 및 NNRTI 내성 (우발적인 INSTI 내성-연관된 치환 Q148R, E138K+Q148R, E138K+G140A+Q148R, 및 G140S+Q148R, 및 릴피비린 내성-연관된 치환 E138Q, K101K/E+E138E/A, K101K/E+E138E/K, K101E+M230L, 및 K101E를 가짐)을 나타내었다.

[0188] FLAIR 및 ATLAS에서 7건의 카보테그라비르 + 릴피비린 바이러스학적 실패 중 5건은 HIV-1 아형 A1을 가졌고, 기준선 및 실패 시점에서 검출되는 인테그라제 L74I 치환 (IN L74I)을 가졌다. 바이러스가 기준선에서 IN L74I를 갖지 않고 아형 A1 감염을 가진 대상체는 바이러스학적 실패를 경험하지 않았다 (표 12에 나타낸 FLAIR 결과). 추가로, 기준선에서 IN L74I의 존재에 의해 부여되는 카보테그라비르에 대한 검출가능한 표현형 내성이 없었다.

[0189] 다른 2건의 바이러스학적 실패는 아형 AG를 가졌고, IN L74I 치환을 갖지 않았다. 아형 A1 및 AG를 갖는 바이러스학적 실패 중 6건은 아형 A, A1 및 AG의 발생률이 높은 러시아로부터의 것이었다. 아형 A, A1 및 AG는 미국에서 흔하지 않다.

[0190] 미국에서 흔히 보이는 다른 아형, 예컨대 아형 B에서 IN L74I 치환의 존재는 바이러스학적 실패와 연관이 없었다 (표 12). 모든 바이러스학적 실패가 아형 A1 또는 AG인 3상 실험과는 대조적으로, 2상 임상 실험에서는 카보테그라비르 + 릴피비린 바이러스학적 실패의 아형에 A1, A, B 및 C가 포함되었다.

[0191] 표 12. FLAIR 실험에서 바이러스학적 실패율: 기준선 분석 (아형 A1 및 B, 및 IN L74I 존재)

바이러스학적 실패율	카보테그라비르 + 릴피비린 <sup>a</sup>	현재의 항레트로바이러스 레지멘 <sup>b</sup>
아형 A1	3/8 (38%)	1/4 (25%)
+IN L74I	3/5 (60%)	1/3 (33%)
-IN L74I	0/3	0/1
아형 B	0/174	2/174 (1.2%)
+IN L74I	0/12	0/11
-IN L74I	0/153	2/150 (41.3%)
누락	0/9	0/13
러시아인	4/54 (7.4%)	1/39 (2.6%)
+IN L74I	3/35 (9%)	1/29 (43.4%)
-IN L74I	1/12 (8.3%)	0/7
누락	0/7	0/3

[0192]

[0193] <sup>a</sup> 카보테그라비르 아암에서 4건의 바이러스학적 실패가 있었다. 카보테그라비르 아암에서 1건의 바이러스학적 실패는 아형 AG를 가졌다.

[0194] <sup>b</sup> CAR 아암에서 3건의 바이러스학적 실패가 있었다. 카보테그라비르 아암에서 2건의 바이러스학적 실패는 아형 B를 가졌다.

[0195] 카보테그라비르: INSTI 사이에서 교차-내성이 관찰되었다. 카보테그라비르는 하기 인테그라제 아미노산 치환을 보유하는 재조합 HIV-1 균주 NL432 바이러스에 대해 감소된 감수성 (>5배 변화)을 가졌다: G118R, Q148K, Q148R, T66K+L74M, E92Q+N155H, E138A+Q148R, E138K+Q148K/R, G140C+Q148R, G140S+Q148H/K/R, 및 Q148R+N155H (범위: 5.1 내지 81배). 치환 E138K+Q148K 및 Q148R+N155H는 각각 81 및 61배의 가장 큰 감수성 감소를 부여하였다.

[0196] 카보테그라비르는 NNRTI 치환 K103N 또는 Y188L, 또는 NRTI 치환 M184V, D67N/K70R/T215Y, 또는 V75I/F77L/F116Y/Q151M을 보유하는 바이러스에 대해 활성이었다.

- [0197] **릴피비린**: NNRTI 사이에서 교차-내성이 관찰되었다. 단일 NNRTI 치환 K101P, Y181I, 및 Y181V는 각각 릴피비린에 대해 52, 15 및 12배 변화 배수를 부여하였다. K103N 치환은 그 자체로는 릴피비린에 대해 감소된 감수성을 나타내지 않았다. 2 또는 3가지 NNRTI 내성-연관된 치환의 조합은 각각 치환의 38% 및 66%에서 릴피비린에 대해 3.7 내지 554배 변화를 제공하였다. 모든 이용가능한 세포 배양 및 임상적 데이터를 고려하여, 임의의 하기 아미노산 치환은 기준선에서 존재할 때 릴피비린의 항바이러스 활성을 감소시킬 가능성이 있다: K101E 및 P; E138A, G, K, R, 및 Q; V179L; Y181C, I, 및 V; Y188L; H221Y; F227C; M230I 및 L, 및 L100I/K103N 조합.
- [0198] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 발암성, 돌연변이 유발, 생식력 손상이 검토되었다.
- [0199] 카보테그라비르는 마우스 및 래트에서 장기간 연구에서 발암성이 아니었다.
- [0200] 릴피비린은 래트에서 발암성이 아니었다. 마우스에서, 릴피비린은 수컷 및 암컷 모두에서 간세포 신생물에 대해 양성이었다. 마우스에서 관찰된 간세포 소견은 설치류 특이적일 수 있다. 마우스에서 시험된 가장 낮은 용량에서, 릴피비린에 대한 전신 노출 (AUC를 기반으로 함)은 HIV-1-감염된 환자에서 25 mg 1일 1회 또는 600-mg IM 주사 용량의 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액의 MRHD에서 인간에서 노출의 >17배였다.
- [0201] 카보테그라비르는 박테리아 역 돌연변이 검정, 마우스 림프종 검정, 또는 생체내 설치류 소핵 검정에서 유전독성이 없었다.
- [0202] 릴피비린은 박테리아 역 돌연변이 검정, 마우스 림프종 검정, 또는 생체내 설치류 소핵 검정에서 유전독성이 없었다.
- [0203] 생식력에 대한 카보테그라비르의 효과에 대한 인간 데이터는 없다. 26주까지 수컷 및 암컷 래트에게 1,000 mg/kg/일 (30 mg/일 경구 투여 또는 400-mg 근육내 주사 용량의 MRHD에서 >30배 노출 [AUC])로 경구 투여될 때 카보테그라비르는 수컷 또는 암컷 생식기 또는 정자 형성에 유해 효과를 초래하지 않았다. 카보테그라비르를 1,000 mg/kg/일 이하의 용량으로 투여하였을 때, 교배 또는 생식력에 대한 기능적 효과는 수컷 또는 암컷 래트에서 관찰되지 않았다.
- [0204] 생식력에 대한 릴피비린의 효과에 대한 인간 데이터는 없다. 래트에서 수행한 연구에서, 모체 독성을 나타내는 릴피비린의 용량인 400 mg/kg/일까지 릴피비린에 의한 교배 및 생식력에 대한 영향은 없었다. 이 용량은 25 mg 1일 1회 또는 600-mg 근육내 주사 용량의 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액의 MRHD에서 인간에서의 노출의 >28배인 노출과 연관이 있다.
- [0205] 조합물의 효능은 2가지 3상 무작위화, 다기관, 활성-대조군, 평행-아암, 개방-표지, 비열등성 실험에서 평가되었다:
- [0206] 실험 201584 (FLAIR, [NCT02938520]), (n = 629): HIV-1-감염된, 항레트로바이러스 치료 (ART)-나이프 대상체에게 돌루테그라비르 INSTI-함유 레지멘을 20주 동안 제공하였다 (돌루테그라비르/아바카비르/라미부딘, 또는 대상체가 HLA-B\*5701 양성인 경우 돌루테그라비르 + 2가지 다른 NRTI). 이어서, 바이러스학적으로 억제된 대상체 (HIV-1 RNA <50 카피/mL, n = 566)를 무작위화하여 (1:1), 카보테그라비르 + 릴피비린 레지멘을 제공하거나 또는 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 계속하였다. 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공하기 위해 무작위화된 대상체는 적어도 4주 동안 1개의 30-mg 카보테그라비르 정제 + 1개의 25-mg 릴피비린 정제의 매일 경구 도입 투여에 의한 치료를 시작한 후, 추가 44주 동안 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 + 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액에 의한 치료를 시작하였다.
- [0207] 실험 201585 (ATLAS, [NCT02951052]), (n = 616): HIV-1-감염된, ART-경험이 있는, 바이러스학적으로-억제된 (적어도 6개월 동안; 이전 치료 기간의 중간값은 4.3 년임) 대상체 (HIV-1 RNA <50 카피/mL)를 무작위화하고, 카보테그라비르 + 릴피비린 레지멘을 제공하거나 또는 그들의 현재의 항레트로바이러스 레지멘을 계속하였다. 카보테그라비르 + 릴피비린을 제공하기 위해 무작위화된 대상체는 적어도 4주 동안 1개의 30-mg 카보테그라비르 정제 + 1개의 25-mg 릴피비린 정제의 매일 경구 도입 투여에 의한 치료를 시작한 후, 추가 44주 동안 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 + 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액에 의한 치료를 시작하였다.
- [0208] 일차 분석은 모든 대상체가 그들의 48주째 방문을 완료한 후에 또는 실험을 조기에 중단한 후에 수행하였다.
- [0209] 통합 분석의 기준선에서, 조합물을 제공받기 위해 무작위화된 대상체에서, 나이 중간값은 38세이고, 27%는 여성이고, 27%는 백인이 아니고, 7%는 CD4+ 세포 카운트 <350 세포/mm<sup>3</sup>이었고; 이들 특징은 치료 아암 사이에서 유사하였다. ATLAS에서, 대상체는 무작위화 전에 그들의 기준선 3차 작용제 클래스로서 NNRTI (50%), 인테그라제

억제제 (33%), 또는 프로테아제 억제제 (17%)를 제공받았고; 이는 치료 아암 사이에서 유사하였다.

[0210] FLAIR 및 ATLAS의 일차 종점은 48주째에 혈장 HIV-1 RNA  $\geq 50$  카피/mL를 갖는 대상체의 비율이었다 (치료 의향에 대한 스냅샷 알고리즘 - 효능 [ITT-E] 집단).

[0211] FLAIR 및 ATLAS의 통합 분석에서, 조합물은 48주째에 혈장 HIV-1 RNA  $\geq 50$  카피/mL를 갖는 대상체의 비율 (각각 1.9% 및 1.7%)에 있어서 현재의 항레트로바이러스 레지멘에 비해 열등하지 않았다. 통합 분석을 위해 조합물과 현재의 항레트로바이러스 레지멘 사이에서 조정된 치료 차이 (0.2; 95% CI: -1.4, 1.7)는 비열등성 기준을 충족하였다 (95% CI의 상한: 4% 미만). 추가로, 통합 분석에서, 조합물은 48주째에 혈장 HIV-1 RNA  $< 50$  카피/mL를 갖는 대상체의 비율 (각각 93.1% 및 94.4%)에 있어서 현재의 항레트로바이러스 레지멘에 비해 열등하지 않았다. 통합 분석을 위해 카보테그라비르 + 릴피비린 및 현재의 항레트로바이러스 레지멘 (-1.4; 95% CI: -4.1, 1.4) 사이에서 조정된 치료 차이는 비열등성 기준을 충족하였다 (95% CI의 하한: -10% 초과).

[0212] FLAIR 및 ATLAS에서 확립된 비열등성 결과는 조합물을 개시하기 전 HIV-1 RNA 바이러스학적 억제 기간 (즉,  $< 6$  개월 또는  $\geq 6$  개월)이 전반적인 반응률에 영향을 미치지 않았음을 입증하였다.

[0213] FLAIR 및 ATLAS의 경우 주요 기준선 인자에 의한 결과를 비롯하여 일차 종점 및 다른 48주째 결과는 표 13 및 14에 제시된다.

[0214] 표 13. 실험 48주째에 FLAIR 및 ATLAS에서 무작위화 치료의 바이러스학적 결과 (스냅샷 알고리즘)

	FLAIR		ATLAS	
	CAB + RPV (n = 283)	CAR (n = 283)	CAB + RPV (n = 308)	CAR (n = 308)
바이러스학적 결과				
HIV-1 RNA $\geq 50$ 카피/mL <sup>a</sup>	2%	2%	2%	1%
치료 차이	-0.4% (95% CI: -2.8%, 2.1%)		0.7% (95% CI: -1.2%, 2.5%)	
HIV-1 RNA $< 50$ 카피/mL	94%	93%	93%	95%
48주 윈도우에서 바이러스학적 데이터 없음	4%	4%	6%	4%
유해 사건 또는 사망으로 인한 중단	3%	$< 1\%$	4%	2%
다른 이유로 인한 중단	1%	4%	2%	2%
윈도우 동안에 데이터가 누락되었지만, 연구를 계속함	0	0	0	0

[0215]

[0216] <sup>a</sup> 효능의 결여로 중단되고, 억제되지 않은 상태에서 중단된 대상체를 포함한다.

[0217] <sup>b</sup> 무작위화 계층화 인자에 대해 조정된다.

[0218] n = 각각의 처리 그룹에서 대상체의 수, CI = 신뢰 구간, CAB = 카보테그라비르, RPV = 릴피비린, CAR = 현재의 항레트로바이러스 레지멘.

[0219] 표 14. 주요 기준선 인자에 대해 48주째에 혈장 HIV-1 RNA  $\geq 50$  카피/mL를 갖는 FLAIR 및 ATLAS 실험에서의 대상체의 비율 (스냅샷 알고리즘).

	FLAIR		ATLAS	
	CAB + RPV (N = 283) n/N (%)	CAR (N = 283) n/N (%)	CAB + RPV (N = 308) n/N (%)	CAR (N = 308) n/N (%)
기준선 인자				
기준선 CD4+ (세포/mm <sup>3</sup> )				
<350	0/19	1/27 (3.7%)	0/23	1/27 (3.7%)
≥350 내지 <500	3/64 (4.7%)	0/60	2/56 (3.6%)	0/60
≥500	3/200 (1.5%)	6/196 (3.1%)	3/299 (1.3%)	2/224 (0.9%)
성별				
남성	3/220 (1.4%)	6/219 (2.7%)	3/209 (1.4%)	3/204 (1.5%)
여성	3/63 (4.8%)	1/64 (1.6%)	2/99 (2.0%)	0/104
인종				
백인	6/216 (2.8%)	5/201 (2.5%)	3/214 (1.4%)	2/207 (1.0%)
아프리카계 미국인/아프리카인	0/47	2/56 (3.6%)	2/62 (3.2%)	1/77 (1.3%)
아시아인/기타	0/20	0/24	0/32	0/24
BMI				
<30 kg/m <sup>2</sup>	3/243 (1.2%)	7/246 (2.8%)	3/248 (1.2%)	1/242 (0.4%)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	3/40 (7.5%)	0/37	2/60 (3.3%)	2/66 (3.0%)
연령 (세)				
<50	5/250 (2.0%)	6/254 (2.4%)	4/242 (1.7%)	2/212 (0.9%)
≥50	1/33 (3.0%)	1/29 (3.4%)	1/66 (1.5%)	1/96 (1.0%)

[0220]

무작위화 시 기준선				
항바이러스 요법 프로테아제 억제제-함유 레지멘	0	0	1/51 (2.0%)	0/54
인테그라제 억제제-함유 레지멘	6/283 (2.1%)	7/283 (2.5%)	0/102	2/99 (2.0%)
비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제-함유 레지멘	0	0	4/155 (2.6%)	1/55 (0.6%)

[0221]

[0222] FLAIR 및 ATLAS 실험 둘 다에서, 기준선 특징 (CD4+ 카운트, 성별, 연령, 인종, BMI, 및 기준선 3차 작용제 클래스)에 대한 치료 차이는 비슷하였다.

[0223] FLAIR 및 ATLAS 실험 둘 다에서 대상체는 각각 1일차 이전에 또는 연구 시작 시에 바이러스학적으로-억제되었고, CD4+ 세포 카운트에서 기준선으로부터 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

[0224] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 하기와 같이 공동-포장된 카보테그라비르 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 200 mg/mL 및 릴피비린 연장-방출 주사가 가능한 현탁액 300 mg/mL를 함유하는 2개의 투여 키트로 공급된다:

- [0225] 하기를 함유하는 2-mL (NDC 49702-253-15):
- [0226] · 400 mg의 카보테그라비르를 함유하는 카보테그라비르 연장-방출 주사가능한 현탁액의 하나의 2-mL 단일-용량 바이알.
- [0227] · 600 mg의 릴피비린을 함유하는 릴피비린 연장-방출 주사가능한 현탁액의 하나의 2-mL 단일-용량 바이알
- [0228] 하기를 함유하는 3-mL (NDC 49702-240-15):
- [0229] · 600 mg의 카보테그라비르를 함유하는 카보테그라비르 연장-방출 주사가능한 현탁액의 하나의 3-mL 단일-용량 바이알.
- [0230] · 900 mg의 릴피비린을 함유하는 릴피비린 연장-방출 주사가능한 현탁액의 하나의 3-mL 단일-용량 바이알.
- [0231] 각각의 2-mL 및 3-mL 투여 키트는 2개의 시린지, 2개의 바이알 어댑터, 및 2개의 근육내 주사용 니들 (23-게이지, 1½ 인치)을 함유한다. 바이알 스톱퍼는 천연 고무 라텍스로 제조되지 않는다.
- [0232] 한 실시양태에서, 400 mg의 카보테그라비르를 함유하는 카보테그라비르 연장-방출 주사가능한 현탁액의 2-mL 단일-용량 바이알, 600 mg의 릴피비린을 함유하는 릴피비린 연장-방출 주사가능한 현탁액의 2-mL 단일-용량 바이알, 600 mg의 카보테그라비르를 함유하는 카보테그라비르 연장-방출 주사가능한 현탁액의 3-mL 단일-용량 바이알, 및 900 mg의 릴피비린을 함유하는 릴피비린 연장-방출 주사가능한 현탁액의 3-mL 단일-용량 바이알을 별도로 포장한다. 한 실시양태에서, 각각의 2-mL 및 3-mL 팩키지는 또한 시린지, 바이알 어댑터 및 근육내 주사용 니들 (23-게이지, 1½ 인치)을 함유한다. 바이알 스톱퍼는 천연 고무 라텍스로 제조되지 않는다.
- [0233] 주요 실시양태의 또 다른 측면에 따라, 조합물은 사용할 준비가 될 때까지 2°C 내지 8°C (36°F 내지 46°F)의 냉장고에서 보관된다. 바람직하게는, 조합물 및 조합물의 성분 모두 냉동되지 않는다. 바람직하게는, 조합물 및 조합물의 임의의 성분 모두 임의의 다른 생성물 또는 희석제와 혼합되지 않는다.
- [0234] 투여하기 전에, 바이알은 실온이 되어야 한다 (25°C [77°F]를 넘지 않음). 바이알은 실온에서 6시간 이하 동안 상자에 유지될 수 있다. 6시간 후에 사용하지 않으면, 이들을 폐기해야 한다.
- [0235] 현탁액이 각각의 시린지로 주입된 후에는, 가능한 한 빨리 주사를 투여해야 하지만, 시린지에서 2시간까지는 유지될 수 있다. 2시간이 초과하면, 의약, 시린지 및 니들을 폐기해야 한다.
- [0236] 전문에 걸쳐서, 관련 기술분야의 기술자는 용어 "매월" 또는 유의어가 "4주마다" 또는 "Q4W"와 상호교환적임을 인식한다. 유사하게, 2개월마다를 언급하는 용어는 8주마다 또는 "Q8W"에 의한 투여의 목적과 동등하다. 본문의 목적을 위해, 임의의개월 및 4주 기간 (또는 그의 배수)은 대안적인 실시양태로서 간주되어야 한다.
- [0237] **제2 주요 실시양태**
- [0238] 제2 주요 실시양태에 따라, HIV-1을 치료하는 방법으로서, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 1회 이상의 중단된 근육내 주사를 규칙적으로 투여되는 경구 요법으로 대체하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0239] HIV를 치료하는 방법은 적어도 1회의 카보테그라비르 및/또는 릴피비린 주사 후에 투여되는 카보테그라비르 및/또는 릴피비린 경구 요법의 이용을 포함한다. 한 실시양태에 따라, 카보테그라비르 경구 요법은 적어도 1회의 카보테그라비르 주사 후에 투여된다. 대안적으로, 릴피비린 경구 요법은 적어도 1회의 릴피비린 주사 후에 투여된다.
- [0240] 상기 실시양태에 따라, 환자가 스케줄링된 주사 방문을 누락할 계획이라면, 주사 스케줄의 개시 후에 1회 이상의 주사 대신에 경구 요법이 이용된다. 주사 투여는 경구 투여 후에 스케줄에 따라 재개될 수 있으며, 이 경우에 경구 용량은 주사들 사이의 가교 용량의 기능을 수행한다. 한 실시양태에서, 2개월 초과를 커버해야 하는 경우, 즉, 2회 초과 매월 주사를 누락하는 경우, 대안적인 경구 레지멘은 최종 근육내 주사 1개월 또는 2개월 (±7일) 후에 시작되어야 한다. 한 실시양태에서, 2개월 초과를 커버해야 하는 경우, 즉, 1회 초과 2개월마다 주사를 누락하는 경우, 대안적인 경구 레지멘은 최종 근육내 주사 2개월 (±7일) 후에 시작되어야 한다.
- [0241] 예를 들어, 환자가 스케줄링된 주사 방문을 7일 넘게 누락할 계획이라면, 경구 요법 (예를 들어 카보테그라비르의 1개의 30-mg 정제 및 릴피비린의 1개의 25-mg 정제 1일 1회)을 이용하여 주사를 대체할 수 있다. 바람직하게는, 경구 요법은 2회 이하의 주사를 대체한다. 경구 요법의 제1 용량은 누락한 주사가 투여될 때, 예를 들어

매월 투여 스케줄의 경우 마지막 주사 용량 1개월 후에 제공되어야 한다. 주사 투여는 경구 투여를 완료한 날에 재개되어야 한다 (상기 표 2 참고). 경구 요법의 제1 용량은 대략적으로 누락된 주사가 투여될 때, 예를 들어 2개월마다 투여 스케줄의 경우 마지막 주사 용량 2개월 (±7일) 후에 제공되어야 한다. 주사 투여는 경구 투여를 완료한 날에 재개되어야 한다.

[0242] 예를 들어, 릴피비린 지속 작용의 매월 주사 투여 중인 환자가 주사 또는 경구 요법을 누락하거나 또는 < 2개월 동안 경구 가교 요법 중인 경우, 환자는 가능한 한 빨리 매월 600 mg (2 mL) 주사 투여 스케줄을 계속해야 한다. 예를 들어, 릴피비린 지속 작용의 매월 주사 투여 중인 환자가 주사 또는 경구 요법을 누락하거나 또는 ≥2개월 동안 경구 가교 요법 중인 경우, 환자는 900 mg (3 mL) 용량을 환자에 대해 재개한 다음, 매월 600 mg (2 mL) 주사 투여 스케줄을 계속해서 따라야 한다. (표 15)

[0243] 예를 들어, 릴피비린 지속 작용의 2개월마다 주사 투여 중인 환자가 스케줄링된 주사 방문 또는 경구 요법을 누락하거나 또는 ≤ 2개월 동안 경구 가교 요법 중인 경우, 환자는 가능한 한 빨리 릴피비린 지속 작용 제형의 3 mL (900 mg) 주사를 재개하고, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 계속해야 한다. 한 실시양태에서, 환자는 주사 2 (3개월째)를 누락하였다. 예를 들어, 릴피비린 지속 작용의 2개월마다 주사 투여 중인 환자가 스케줄링된 주사 방문 또는 경구 요법을 누락하거나 또는 >2개월 동안 경구 가교 요법 중인 경우, 환자는 릴피비린 지속 작용 제형의 3 mL (900 mg) 주사에 의한 치료를 재개한 후, 1개월 후에 릴피비린 지속 작용 제형의 제2 3 mL (900 mg) 개시 주사를 제공 받아야 한다. 이어서, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 따른다. 한 실시양태에서, 환자는 주사 2 (3개월째)를 누락하였다. (표 16)

[0244] 예를 들어, 릴피비린 지속 작용의 2개월마다 주사 투여 중인 환자가 스케줄링된 주사 방문 또는 경구 요법을 누락하거나 또는 ≤ 3개월 동안 경구 가교 요법 중인 경우, 환자는 가능한 한 빨리 릴피비린 지속 작용 제형의 3 mL (900 mg) 주사를 재개하고, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 계속해야 한다. 한 실시양태에서, 환자는 주사 3 또는 그 이후 (5개월째 이후)를 누락하였다. 예를 들어, 릴피비린 지속 작용의 2개월마다 주사 투여 중인 환자가 스케줄링된 주사 방문 또는 경구 요법을 누락하거나 또는 >3개월 동안 경구 가교 요법 중인 경우, 환자는 릴피비린 지속 작용 제형의 3 mL (900 mg) 주사에 의한 치료를 재개한 후, 1개월 후에 릴피비린 지속 작용 제형의 제2 3 mL (900 mg) 개시 주사를 제공 받아야 한다. 이어서, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 따른다. 한 실시양태에서, 환자는 주사 3 또는 그 이후 (5개월째 이후)를 누락하였다. (표 16).

[0245] 표 15. 매월 주사 투여 중인 환자에 대해 누락된 주사 또는 경구 요법 후에 또는 경구 가교 요법 중에 릴피비린 지속-작용 투여 권장사항

마지막 주사 이후 시간	권장사항
≤2개월:	가능한 한 빨리 매월 600 mg (2 mL) 주사 투여 스케줄을 계속한다.
> 2개월:	환자에 대해 900 mg (3 mL) 용량을 재개한 다음, 매월 600 mg (2 mL) 주사 투여 스케줄을 계속해서 따른다.

[0246]

[0247] 표 16. 2개월마다 주사 투여 중인 환자에 대해 누락된 주사 또는 경구 요법 후에 또는 경구 가교 요법 중에 릴피비린 지속-작용 투여 권장사항

누락된 주사 방문	마지막 주사 이후 시간	권장사항 (모든 주사는 3 mL임)
주사 2 (3개월째)	≤ 2개월	가능한 한 빨리 900 mg (3 mL) 주사를 계속하고, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 계속한다.
	> 2개월	환자에 대해 900 mg (3 mL) 용량을 재개한 후, 1개월 후에 제2 900 mg (3 mL) 개시 주사를 제공한다. 이어서, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 따른다.
주사 3 또는 그 이후 (5개월째 이후)	≤ 3개월	가능한 한 빨리 900 mg (3 mL) 주사를 계속하고, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 계속한다.
	> 3개월	환자에 대해 900 mg (3 mL) 용량을 재개한 후, 1개월 후에 제2 900 mg (3 mL) 개시 주사를 제공한다. 이어서, 2개월마다 주사 투여 스케줄을 따른다.

[0248]

[0249]

**제3 주요 실시양태**

[0250]

제3 주요 실시양태에 따라, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하고, 각각의 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 적어도 1회의 상기 근육내 주사 후에, 상기 규칙적으로 투여되는 근육내 주사 중 하나 또는 둘 다를 중단하고, 중단된 카보테그라비르 또는 그의 염 및/또는 릴피비린 또는 그의 염의 로딩 용량을 먼저 투여한 다음, 근육내 주사의 규칙적인 투여를 계속함으로써, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염 중 하나 또는 둘 다의 근육내 투여를 재확립하는 것을 포함하는 HIV를 치료하는 방법이 제공된다.

[0251]

이 실시양태에 따라, 조합물의 재개 주사는 적어도 1회의 이전 주사 후에 및 허용가능한 치료 윈도우를 벗어나서 후속적으로 스케줄링된 주사의 지연 후에 제공되며, 여기서 재개 주사는 스케줄링된 주사보다 높은 용량이다.

[0252]

한 실시양태에 따라, 재개는 3-mL 용량의 카보테그라비르를 사용한 다음, 카보테그라비르에 대한 매월 2-mL 주사 투여 스케줄을 계속해서 따른다. 한 실시양태에 따라, 재개는 3-mL 용량의 릴피비린을 사용한 다음, 릴피비린에 대한 매월 2-mL 주사 투여 스케줄을 계속해서 따른다. 한 실시양태에 따라, 재개는 3-mL 용량의 조합물을 사용한 다음, 조합물에 대한 매월 2-mL 주사 투여 스케줄을 계속해서 따른다.

[0253]

**제4 주요 실시양태**

[0254]

제4 주요 실시양태에 따라, 빅테그라비르-함유 레지멘에 의한 바이러스 억제 후에, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하는 것을 포함하는, HIV를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 이 실시양태의 한 측면에 따라, 빅테그라비르-함유 레지멘에 의한 바이러스 억제 후에, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하는 것을 포함하는, 요법에서, 특히 HIV 감염의 치료에서 사용하기 위한 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염이 제공된다.

[0255]

이 실시양태에 따라, 빅테그라비르-함유 레지멘은 빅테그라비르/엠프트리시타빈/테노포비르 알라펜아미드 단일 정제 레지멘이다. 추가로, 이 실시양태에 따라, 빅테그라비르는 50 mg/일로 투여된다.

[0256]

이 실시양태에 따라, 규칙적으로 투여되는 근육내 주사는 대략 4주마다 투여되거나, 또는 대안적으로 매달 투여된다. 또 다른 실시양태에 따라, 규칙적으로 투여되는 근육내 주사는 대략 8주마다 투여되거나, 또는 대안적으로 2개월마다 투여된다.

[0257]

이 실시양태에 따라, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하는 방법은 빅테그라비르-함유 레지멘에 의한 치료에 비해 임상적으로 열등하지 않다. 추가의 실시양태에 따라, 카보테그라비르 또는 그의 염 및 릴피비린 또는 그의 염의 근육내 주사를 규칙적으로 투여하는 방법은 적어도 12개월의 기간에 걸쳐 임상적으로 열등하지 않다.

[0258]

**실시에 1**

[0259]

ATLAS (NCT02951052) 및 FLAIR (NCT02938520)는 현재의 항레트로바이러스 레지멘 (CAR)에 비해 CAB LA + RPV LA의 매월 근육내 (IM) 주사로의 전환의 비열등성을 입증한 2가지 무작위화, 개방-표지, 국제 3상 연구이다.

주사가능한 CAB + RPV LA 레지멘은 미리 지정된 시간 윈도우 내에서 매일 주사 방문을 필요로 하며, 이는 매일 경구 투여로부터 환자에 대한 패러다임-전환을 나타낸다.

[0260] 주사는 계획된 투여 날짜 ± 7일 투여 윈도우에 의해 Q4 주로 스케줄링되었다. LA 요법의 고수는 투여 윈도우 내에서 발생하는 정기적인 주사 방문의 횟수를 48주에 걸쳐 예상된 투여 방문의 횟수로 나누어서 계산되었다. 경구 가교 (계획된 누락된 주사를 커버하기 위해 경구 투여의 사용)는 임상 현장으로부터 계획된 부재의 경우 (예를 들어, 휴가 또는 여행의 경우) 대상체가 장기간 LA 투여를 유지하도록 하면서 투여 용통성을 가능하게 하도록 두 실험 프로토콜 모두에서 허용되었다. 미리 지정된 윈도우를 벗어나는 주사 방문, 및 경구 투여를 사용하고/사용하지 않고 누락된 주사 방문을 정량화하였다.

[0261] ATLAS 및 FLAIR 임상 실험으로부터, 주사들 사이의 경구 투여 (CAB 30 mg + RPV 25 mg)는 48주 연구 기간 동안 15명의 대상체에서 이용되었다.

[0262] 6명의 대상체는 경구 가교를 이용하였지만, 계획된 주사 방문을 누락하지 않았다.

[0263] 2명의 대상체는 LA 요법을 계속할 수 없었다.

[0264] 두 연구 모두에서 9건의 누락된 주사가 발생하였고, 8건은 경구 가교에 의해 커버되었다 (7명의 대상체).

[0265] 1명의 대상체는 32주째에 계획된 경구 가교에 의한 커버 없이 주사 방문을 누락하였지만 (급성 A형 간염으로 인해 충족된 중지 기준); LA 요법은 36주째에 계속되었고, 바이러스 역제가 유지되었다.

[0266] 표 17. 경구 정제에 의해 가교되는 누락된 주사를 갖는 7명의 대상체의 요약.

환자 #	ATLAS/ FLAIR	경구 가교에 의해 커버되는 주사 방문(들) (주)	경구 가교 기간 (일)	제시작 시 바이러스 로드 (카피/mL)	48주째에 바이러스 로드 (카피/mL)
1	FLAIR	16 및 20	53	<50	<50
2	FLAIR	48	29	<50	<50
3	FLAIR	48	20	<50	<50
4	ATLAS	32	28	<50	<50
5	ATLAS	32	28	<50	<50
6	ATLAS	24	21	<50	<50
7	ATLAS	16	29	<50	<50

[0267]

[0268] 계획된 누락된 주사 방문을 갖는 대상체의 경우, 경구 가교가 바이러스학적 역제를 유지하는데 효과적인 전략인 것으로 확인되었으며; 경구 가교 기간 동안에 또는 IM 투여의 재개 후에 확인된 바이러스학적 실패 사례는 관찰되지 않았다.

[0269] 실시예 2

[0270] 1차 경구 및 근육내 (IM) 흡수 및 1차 제거에 의한 2-구획 모델은 경구 및 LA 투여 후에 1647명의 대상체에서 23,926건의 농도 기록으로부터의 데이터를 기재한다 (Han K, Patel P, Baker M, et al. Population pharmacokinetics of cabotegravir in adult healthy subjects and HIV-1 infected patients following administration of oral tablet and long acting intramuscular injection. Abstract WEPDB0205. 22nd International AIDS Conference 23-27 July 2018, Amsterdam, the Netherlands).

[0271] 모델에서 유지된 공변량에는 성별, BMI, 니들 길이, 및 LA 투여 (KA LA) 후 일정한 흡수율에 대한 분할 주사, 및 현재의 흡연자 상태, 및 CL 및 부피에 대한 체중이 포함되었다. 평가된 공변량에 대한 CAB 용량 조정은 필요하지 않다.

[0272] 최종 모델 산출 (0.65 µg/mL)로부터 3상 연구에서 로딩 용량 후에 최저점의 개별 예측 농도 (IPRED)의 제5 백

분위수를 벤치마크로서 사용하여, 표준 레지멘에 대한 투여에서 변이의 영향을 평가하였다 (Orkin C, Arasteh K, Hernandez-Mora MG, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Abstract Number: 140. March 4-7, 2019, Seattle, WA.; Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Abstract Number: 139. March 4-7, 2019, Seattle, WA.). 투여 지연의 허용가능성을 평가할 때 단백질-조정된 IC90 (PA-IC90, 0.166 µg/mL) 또한 고려되었다.

[0273] 장기간 안전성 임계값은 13.1 µg/mL로 할당되었고, 이는 연구 LAI116482 (LATTE)에서 96주 동안 투여된 CAB 60 mg QD의 가장 높은 경구 용량 후에 정상 상태  $C_{max}$  중간값이다 (Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, et al. LAI116482 Study Team. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Oct;15(10):1145-1155).

[0274] 제2, 제3 및 제4 주사의 투여에서 1 내지 12주 지연이 시뮬레이션되었다 (표 1). Q4W 투여는 각각의 지연 후에 재개되었다.

[0275] 남성 (80%) 및 여성 (20%)의 혼합 집단은 예상된 집단을 나타내는 것으로 가정되었다. 각각의 시나리오는 5000명의 가상 대상체를 포함하여, 1000명의 여성 가상 대상체를 보장하였다. 개별 PK 파라미터는 대상체간 변동성의 추정된 분산-공변량 매트릭스에 의해 및 대상체-특이적인 공변량에 의해 결정되는 분포로부터 샘플링된 대상체-특이적인 NONMEM 개체간 오차 (ETA)인 집단 파라미터 추정치에 의해 계산되었다.

[0276] CAB 매월 치료 레지멘 (CAB LA 600mg (3mL) 초기 주사 후, RPV LA Q4W에 의해 400mg (2mL))에 대한 지연된 투여의 시나리오 (표 18)

[0277] 표 18

Sim #	늦은 용량	W D	제1 LA 용량 (제0 시점) 대비 시간 (주)																							
			0	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	22	24				
1	없음	0	3	2				2			2				2				2							
2	제2 IM 용량 지연	1	3		2				2				2					2								
3		2	3			2				2				2					2			2				
4		3	3					2				2				2					2					
5		4	3						2				2				2				2	2				
6		4	3							3				2				2			2	2				
7		6	3								2				2				2			2				
8		8	3										2				2				2	2				
9		8	3											3				2			2	2				
10		12	3													2					2	2				
11		12	3														3				2	2				
12		제3 IM 용량 지연	1	3	2					2				2				2								
13	2		3	2							2				2				2			2				
14	3		3	2								2				2					2					
15	4		3	2									2				2				2	2				
16	4		3	2										3				2			2	2				
17	6		3	2											2				2			2				
18	8		3	2													2				2	2				
19	8		3	2														3			2	2				
20	12		3	2																	2	2				
21	12		3	2																	3	2				
22	제4 IM 용량		1	3	2				2					2				2								
23		2	3	2				2						2				2			2					
24		3	3	2					2						2					2						
25		4	3	2						2						2					2	2				
26		지연	4	3	2				2								3				2	2				
27	6		3	2				2										2			2					
28	8		3	2				2												2	2					
29	8		3	2				2													3	2				
30	12		3	2				2														2				
31	12		3	2				2															3			

[0278]

[0279]

[0280] Sim: 시물레이션. WD: 지연된 주. 3= 600 mg (3 mL). 2= 400 mg (2 mL). 회색 음영: 지연 후에 로딩 용량으로 재개. 모든 방문이 20 내지 24주 사이에 나타난 것은 아니다.

[0281] CAB LA 투여가 재개되었을 때, 경구 가교는 1-2개월의 기간 동안 누락된 주사 시기에 시작되었다 (표 18). 제4 IM 용량은 누락한 것으로 가정되었다. 투여는 Q4W 패턴으로 재개되었다.

[0282] 표 19

Sim #	OB	제1 LA 용량(제0 시점) 대비 시간(주)											
		0	4	8	12	13	14	15	16	17	18	19	20
32	4	3	2	2	OB	OB	OB	OB	2				2
33	6	3	2	2	OB	OB	OB	OB	OB	OB	2		
34	8	3	2	2	OB	OB	OB	OB	OB	OB	OB	OB	2
35	8	3	2	2	OB	OB	OB	OB	OB	OB	OB	OB	3

[0283]

[0284]

[0285]

OB: 경구 가교 기간(주). Sim: 시뮬레이션. 3= 600 mg (3 mL). 2= 400 mg (2 mL). OB= 매일 경구 가교.

상기에 따라 작동시킨 시뮬레이션 결과는 도 1에 도시된다. a) 지연 없음 (Sim# 1), b) 1주 지연된 주사 2 (Sim# 2), c) 4주 지연된 주사 3, 2mL 또는 3mL 재개 (Sim# 15, Sim# 16), d) 4주 지연된 주사 4, 2mL 또는 3mL 재개 (Sim# 25, Sim# 26), e) 경구 가교의 존재 및 부재 하에 주사 4에서 4주 지연 (Sim# 25, Sim# 32) 및 f) 경구 가교의 존재 및 부재 하에 주사 4에서 8주 지연 (Sim# 29, Sim# 35)에 대해 시뮬레이션된 농도-대-시간 프로파일.

도면

도면1

