

# HIV 치료 임상 요약: 돌루트그라비 (Dolutegravir)

## 개요

Dolutegravir (DTG) 는 인테그라제 억제제 (INIs) 또는 인테그라제 스트렌드 전이 억제제 (INSTIs) 에 속하는 항레트로바이러스제 입니다.

인테그라제 억제제 HIV 가 바이러스 DNA 를 CD4 세포에 삽입하는 과정에서 필요한 효소인 인테그라제를 차단하는 역할을 합니다.

DTG 는 내성에 강한 항레트로바이러스제로서, HIV를 억제하는데 효과적입니다. DTG 는 1일 1회 투여하며, 내성에 대해 높은 장벽을 가지고 있습니다. DTG는 매우 효과적인 일차 치료제로 점차 인정받고 있습니다.

### 미국 식품의약청이 승인한 인테그라제 억제제

- Dolutegravir (DTG; Tivicay®)
- Elvitegravir (EVG; Vitekta®)
- Raltegravir (RAL; Isentress®)

## 임상시험

DTG는 다른 항레트로바이러스제들과 비교한 임상시험을 통해, 다른 약제들 만큼 대상자들에게 효능이 있음이 입증되었습니다. (아래표 참조). 이미 인테그라제 억제제에 대한 내성을 가지고 있는 치료경험자들에게 DTG를 사용한 결과, 24주차에 69%의 환자들에게서 바이러스 농도가 억제되었습니다.<sup>1</sup>



알약 크기 비교: efavirenz 600mg(상) 200mg(중) DTG 50mg (하)  
알약 색깔과 모양은 생산자에 따라 달라질 수 있음

## Dolutegravir 와 다른 약제들과의 비교 임상시험

시험명	비교대상약제	대상군	결과
SPRING-2 <sup>2,3</sup>	Dolutegravir vs. raltegravir	치료경험이 없는 경우	48주차에 dolutegravir는 88%, raltegravir는 85% 가 바이러스 억제를 보임.
SAILING <sup>4</sup>	Dolutegravir vs. raltegravir	치료경험이 있으나 실패한 경우	48주차에 dolutegravir는 71%, raltegravir는 64% 가 바이러스 억제를 보임 (p=0.03).
FLAMINGO <sup>5</sup>	Dolutegravir vs. darunavir	치료경험이 없는 경우	96주차에 dolutegravir는 80%, darunavir는 68% 가 바이러스 억제를 보임 (p=0.002).
SINGLE <sup>6</sup>	Dolutegravir with abacavir and lamivudine vs. efavirenz with tenofovir and emtricitabine	치료경험이 없는 경우	48주차에 dolutegravir 조합은 88%, efavirenz 조합은 81%가 바이러스 억제를 보임 (p=0.003); dolutegravir 투여 환자의 2%는 부작용 또는 다른 유해반응으로 인하여 치료를 중지하였고, efavirenz 투여 환자의 10%는 부작용 또는 다른 유해반응으로 치료를 중단하였음.
IMPAACT P1093 <sup>7</sup>	Dolutegravir with an optimized background regimen	치료경험이 있는 12 세부터 18 세까지의 청소년	48주차에 61%에서 바이러스 억제를 보임.
DAWNING <sup>8</sup>	Dolutegravir with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) vs. lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) with 2NRTIs	NNRTI + NRTIs 의 1차 치료 실패 경험이 있는 성인	24주차에 dolutegravir 군의 78%, lopinavir/ritonavir 군의 69% 가 바이러스 억제를 보임. Independent Data Monitoring Committee는 lopinavir/ritonavir 군 (P<0.001) 의 시험 중단을 권고 하였음.

치료경험이 없는 여성에게 DTG, abacavir (ABC), lamivudine (3TC) 조합은 48 주차에, atazanavir/ritonavir (ATV/r), tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine 조합과 비교하여, 통계적으로 우월한 바이러스 억제율을 보였습니다(HIV-1 RNA <50 copies/mL).<sup>9</sup>

## 시사점

DTG는 다른 항레트로바이러스제들과 함께 성인과 청소년 HIV 감염자의 치료에 사용됩니다. DTG는 이전 치료에서 다른 약제들에 대한 내성을 보였던 환자에게도 몸 안의 HIV 농도를 조절할 수 있는 강력한 효능이 있기에, 이미 다른 치료경험이 있는 환자들에게도 유용한 선택이 될 수 있습니다.

DTG는 미국 보건사회복지부 (DHHS), 유럽 에이즈 임상학회 (EACS), 그리고 미국 국제항바이러스학회(IAS-USA)에서 HIV 감염에 대한 1차 치료제로 권고되고 있습니다.

세계보건기구 (WHO) 는 2016년 HIV 감염 치료와 예방을 위한 항레트로바이러스제 사용지침에서, DTG를 대체 가능한 1차 항레트로바이러스제(ART)에 포함시켰습니다 (아래표 참조).

## 2016년 세계보건기구 (WHO) 의 권장 및 대체 가능한 성인 ART 요법

권장되는 1차 치료제	대체 가능한 1차 치료제
TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 TDF + 3TC (or FTC) + NVP

## 허가사항과 용량

DTG는 2013년 8월 미국 식품의약청 (FDA) 으로부터 사용 허가를 받았고, 유럽연합 (EU) 에서는 2014년 1월 사용을 허가 받았습니 다.

## 미국 식품의약청(FDA)의 dolutegravir 용량, 용법

12세 (체중 40kg 이상) 이상의 청소년과 성인에서는 DTG 50mg을 1일 1회 복용한다. 단 과거 항레트로바이러스제 혹은 다른 형태의 항레트로바이러스제를 복용한 적이 없어야 하며, 인테그라제 억제제 사용한 적이 없어야 한다.
인테그라제 억제제 사용하고 있거나 혹은 다른 인테그라제 억제제 대한 내성이 의심되는 경우, DTG 50mg을 1일 2회 복용한다.
인테그라제 억제제 이전 사용 여부와 상관없이 다음 의약품 (efavirenz, rifampin, ritonavir-boosted fosamprenvir, ritonavir-boosted tipranavir) 을 복용하고 있는 사람은 DTG 50mg을 1일 2회 복용한다.

## 유럽의학협회의 dolutegravir 용량, 용법

성인 용량	청소년 용량	
문서상 혹은 임상적으로 인테그라제 억제제 대한 내성이 의심되지 않는 사람의 경우 DTG 50mg을 1일 1회 복용	체중이 40kg 이상이고 인테그라제 억제제 대해 내성이 없는 12세 이상 18세 미만 청소년은 DTG 50mg을 1일 1회 복용	
문서상 혹은 임상적으로 인테그라제 억제제 대한 내성이 의심되는 사람의 경우 DTG 50mg을 1일 2회 복용	<b>6세 이상 12세 미만 어린이</b>	
	<b>Body weight (kg) (체중)</b>	<b>Dosing (용량)</b>
	15kg 이상 20kg 미만	1일 1회 20mg 복용(10mg 2정 복용)
efavirenz, nevirapine, rifampin, ritonavir-boosted tipranavir와 같은 약을 복용하고 있는 경우, DTG 50mg을 1일 2회 복용	20kg 이상 30kg 미만	1일 1회 25mg 복용
	30kg 이상 40kg 미만	1일 1회 35mg 복용(25mg 1정과 10mg 1정복용)
	40kg 이상	1일 1회 50mg 복용

## 부작용

등록된 연구에서, DTG는 efavirenz (EFV) 또는 darunavir/ritonavir (DRV/r)와 비교하여 낮은 복용 내성을 보여주고 있습니다. 또한 불면증 발생 위험이 높았지만, 우울증과 자살 충동 같이 심각한 중추신경계 관련 부작용은 드물었습니다. 판매 승인 이후, 임상적 사용 경험을 통한 연구들은, DTG가 임상시험에서 관찰되었던 것보다 더 높은 신경정신과적 부작용 발생 과 연관이 있을 가능성을 제시하였습니다.<sup>10</sup>

네덜란드에서는 556명의 환자들을 대상으로 연구를 실시하였고, 255일 동안 평균적으로 15.3%의 환자들에서 DTG의 사용이 중단되었습니다. 중단 사유는 복용불편감, 불면증, 수면장애, 소화기 부작용, 그리고 불안, 정신병, 우울증과 같은 신경정신과적 증상 등이었습니다.<sup>11</sup> Abacavir (ABC) 를 포함한 ART 요법을 사용할 경우, DTG 의 교체 필요성이 더욱 빈번해졌습니다.

독일에서 2007년부터 2016년까지 인테그라제 억제제 사용을 시작했던 1950명의 환자들을 대상으로 한 후향적 연구를 통해, 12개월 안에 복용 중단으로 이어졌던 특정 부작용 및 신경정신과적 부작용 비율을 측정하였는데, DTG는 7.6%에서 5.6%로, EVG는 7.6%에서 0.7%로, RAL은 3.3% 에서 1.9%로 나타났습니다.

DTG 중단으로 이어지는 신경정신과적 부작용은 여성, 60세 이상의 환자 및 HLA-B\*5701 음성 환자들 중 ABC를 동시에 시작한 환자들 사이에서 더욱 자주 관찰되었습니다.<sup>12</sup>

## 약물 상호 작용

DTG는 다른 몇몇의 항레트로바이러스제 및 다른 약품들과 상호 작용이 있을 수 있습니다. 용량 조절 또는 더욱 빈번한 관찰이 요구될 수 있습니다.

약품	상호작용	권고사항
Etravirine	DTG 농도의 감소	DTG는 atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, 또는 lopinavir/ritonavir 과 함께 투여되지 않는다면, etravirine와 공동 투여해서는 안된다.
Efavirenz	DTG 농도의 감소	치료경험이 없거나, 치료경험이 있어도 인테그라제 억제제를 사용한 적이 없는 경우, DTG 50mg을 1일 2회 복용을 권고함.
Nevirapine	DTG 농도의 감소	nevirapine와 공동 투여를 피해야함.
Fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir	DTG 농도의 감소	치료경험이 없거나, 치료경험이 있어도 인테그라제 억제제 사용한 적이 없는 경우, DTG 50mg을 1일 2회 복용을 권고함
Oxcarbazepine, phenytoin phenobarbital, carbamazepine, St. John's wort	DTG 농도의 감소	대사 유도제들과의 공동 투여를 피해야함.
다원자 양이온을 포함한 약물: 제산제 또는 하제, 수크랄페이트, 완충제 등의 양이온	DTG 농도의 감소	다원자 양이온을 포함한 약을 복용할 경우, DTG는 복용전 2시간 혹은 복용후 6시간 뒤에 투여하여야함.
칼슘 또는 철분 보충제 (칼슘이나 철분이 포함된 멀피비타민 포함)	DTG 농도의 감소	칼슘 혹은 철분을 포함하는 보충제를 복용할 경우, DTG는 복용전 2시간 혹은 복용후 6시간 뒤에 투여 하여야 함. 또는, DTG와 칼슘 혹은 철분을 포함하는 보충제를 음식과 같이 함께 복용할 수 있음.
Metformin	metformin 농도의 증가	두 약제를 같이 복용할 때, metformin 또는 dolutegravir 중 하나를 시작하는 시점에서, metformin은 1일 1000mg으로 제한한다. DTG를 중단할 때, metformin 용량을 조절할 필요가 있다. DTG를 중단할 때나, 두약제의 동시 투여를 시작할 때 혈당 모니터링이 권고됨.
Rifampin	DTG 농도의 감소	치료경험이 없거나 치료경험이 있더라도 인테그라제 억제제 사용경험이 없을때, DTG 50mg을 1일 2회 복용.

## 사용금지

DTG를 다음의 환자들에게 사용해서는 안됩니다.

- 과거, DTC 에 과민반응을 보인 경우.
- Dofetilide 혈장 농도의 증가 가능성 및 이와 관련된 생명에 위험한 부작용 (QT 연장과 다형성 심실성 빈맥과 같은) 때문에 , dofetilide (3급부정맥치료제) 을 투여받는 환자에서는 DTG 사용이 금지.

## 추가 근거가 필요한 주제들<sup>13</sup>

**임신:** 항레트로바이러스제 임신 등록 (APR), 유럽 임신 소아 HIV 코호트(EPPICC), DTC 등록 임상시험과 특별 사용 프로그램 등을 포함하는 자료들에서 태어나 신생아 기형이 관찰되지 않았습니다. 하지만 적은양의 데이터로 인해 완벽한 결론을 내릴 수는 없었습니다. 보스나와에서는 임신 여성에게 EFV 또는 TDF/FTC와 동반한 DTV 요법을 시행하는 연구를 시작하였는데, 주목할만한 특이한 출산시 이상 결과는 발견되지 않았습니다.<sup>14</sup>

**결핵:** DTG를 바탕으로 하는 치료법이 사용된 HIV/TB 동시감염자에 대한 정보는 제한적입니다. 관련 연구는 진행 중이거나 계획 중에 있습니다.

**저소득 및 중간소득 국가 (LMICs):** DTG 관련 연구들은 제한된 숫자의 저소득 국가 및 중간소득 국가 국민만 포함하였습니다. DAWNING 연구의 624 명의 모든 참가자들은 저소득 및 중간소득 국가 국민이고, 그들 중 106명은 아시아인입니다. 저소득 및 중간소득 국가에서의 여러가지 추가적인 연구들은 현재 진행 중에 있습니다. (e.g., ADVANCE<sup>15</sup> and NAMSAL<sup>16</sup> in South Africa and Cameroon).

## 남아시아 및, 동남아시아에서의 Dolutegravir에 대한 접근성

2014년 4월, 의약품 특허풀 (MPP) 은 DTG개발사인 ViiV Healthcare 와 계약을 체결하였습니다. ViiV Healthcare는 소아 및 성인용 복제약품의 제품 생산 및 유포에 대해 임의허가제 (voluntary license)<sup>17</sup> 를 승인하였습니다.

소아용 복제 약품에 대한 임의허가제(voluntary license)<sup>18</sup> 는 일반적인 DTG 제품을 121개 국가에서 로열티 지불 없이 판매할 수 있도록 승인 하였습니다. 성인용 제품에 대한 허가는<sup>19</sup> DTG 가 92개 국가 및 특허권이 아직 주어지지 않았거나 강제 승인권(compulsory license)<sup>20</sup> 이 발부된 몇몇 국가에서 판매되도록 승인하고 있습니다. ViiV Healthcare사의 DTG라는 브랜드 명칭을 가진 이 제품은 세계적으로 중국, 홍콩특별행정구, 말레이시아, 싱가포르, 대만 및 태국의 병원에서 널리 이용 가능합니다.

소아용으로만 복제약품으로 제품이 시판될 수 있는 남아시아 및 동남아시아국가	소아용 및 성인용 복제약품으로 제품이 시판될 수 있는 남아시아 및 동남아시아국가
말레이시아, 스리랑카, 태국	방글라데시, 부탄, 캄보디아, 인도, 인도네시아, 라오스, 미얀마, 네팔, 필리핀, 베트남

성인 및 소아용 복제약품으로 제품이 시판될 수 있는 전체국가목록은 각주 18 및 19 을 통해서 접근할 수 있습니다.

MPP 와 ViiV Healthcare의 임의허가제 (voluntary license) 를 통해서 인도의 복제약품 판매회사들은 2017년 2월부터 생산 및 영업을 개시하였습니다. 복제약품 형태의 제품은 인도 사설시장에서 (예, 정부 구입등을 제외) 30, 50 mg 정을 2990 인도루피(약US\$44.60<sup>21</sup>) 로 가격이 책정되었습니다. 하지만 정부가 지원하는 국가 HIV 프로그램들을 통해 대량 구매가 이루어지면서 가격이 점차 하락할 것으로 예상되고 있습니다.

## REFERENCES

1. Castagna A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study, *The Journal of Infectious Diseases*, August 2014.
2. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study, *The Lancet*, March 2013.
3. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial, *The Lancet Infectious Diseases*, November 2013.
4. Cahn P, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study, *The Lancet*, August 2013.
5. Jean MM, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study, *The Lancet HIV*, April 2015.
6. Sharon W, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection, *The New England Journal of Medicine*, November 2013.
7. Rolando V, et al. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG;GSK1349572) in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 24-week results from IMPAACT P1093. IDWeek 2013, San Francisco, USA, poster abstract number 172, October 2013.
8. About M, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study, abstract #TUAB0105LB, presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
9. Orell C, et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA Study). Presented at the International AIDS Conference (IAC), 18-22 July 2016, Durban, South Africa. Abstract #10215.  
[www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx](http://www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx)
10. Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
11. Boer M, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice, *AIDS*, November 2016.
12. Coffmann C, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients, *HIV Medicine*, January 2017.
13. Adapted from Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
14. Zash R, et al. Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana, abstract # MOAX0202LB presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
15. ClinicalTrials.gov. ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy (ADVANCE). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122262>
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings (NAMSAL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777229>
17. A voluntary license is an agreement that an originator company or a patent holder may make with other parties that provides the legal right to manufacture, import, and/or distribute the originator company's pharmaceutical product.
18. Medicines Patent Pool Foundation Paediatric Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/MPPF-Sublicence-Paediatric-Execution-version-20140401.pdf>
19. Medicines Patent Pool Foundation Adult Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/ViiV-MPPF-Adult-Amended-and-Restated-Sublicence-Adult11.pdf>
20. Compulsory licensing is when a government allows a party other than the original patent holder to produce a previously patented product or process without the consent of the patent owner.
21. 1 USD=66.96 Indian Rupees. <https://www.rbi.org.in/> accessed February 14, 2017.