전문의약품

의약품 분류번호 629

엡클루사정

원료약품 및 분량

이 약 1 정(1030 mg) 중

소포스부비르(별규)……..……....400.0 mg

벨파타스비르(별규) ……..……...100.0 mg

첨가제: 코포비돈, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘,
오파드라이 II 분홍색(85F94644)

성상

한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “7916”이 새겨진 분홍색의 마름모형 필름코팅정

효능/효과

이 약 또는 이 약을 리바비린과 병용하여 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 만성 C 형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 성인 및 만 12 세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 환자의 치료 [‘용법용량’ 및 ’13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조].

용법용량

1. 권장 치료 요법 및 기간

이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc 를 측정하여야 한다[‘사용상의 주의사항 1. 경고 1) HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B 형 간염 바이러스 재활성화 위험’ 참조].

표 1 에 환자 모집단에 기반하여 권장되는 치료 요법 및 기간이 제시되어 있다.

HCV/HIV-1 동시감염 환자의 경우, 표 1 의 간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자에 해당하는 용량 권장사항을 따른다[’13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조]. 병용 약물에 대한 용량 권장사항은 사용상의 주의사항 ‘5. 약물 상호작용’을 참조한다.

표 1 만 12 세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 HCV 환자 대상 권장 치료 요법 및 기간

환자 모집단	치료 요법 및 기간
간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자 [a]	이 약 12 주
비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자 [a]	이 약 + 리바비린 [b] 12 주

a. 성인 대상 임상시험에서, HCV NS3/4A 단백분해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르)를 병용하거나 병용하지 않은 페그인터페론 알파/리바비린이 요법에 포함되었음.
b. 리바비린 용량 권장사항은 ‘용법용량’을 참조.

약물 복용 3 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 3 시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다.

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18 시간 이내이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18 시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2 배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.

환자에게 음식물 또는 음식물 없이 필름코팅정 전체를 삼키도록 안내해야 한다. 필름코팅정은 쓴 맛 때문에 씹거나 으깨어 복용하지 않는 것이 바람직하다.

2. 성인 대상 권장 용량

성인 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1 일 1 회 1 정(소포스부비르 400 mg 및 벨파타스비르 100 mg) 경구 투여이다[‘13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학’ 참조].

이 약과 함께 투여 시, 리바비린의 권장 용량은 체중을 기준으로(식사와 함께 투여), 75 kg 미만 환자의 경우 1 일 1,000 mg, 75 kg 이상 환자의 경우 1,200 mg 이며, 1 일 2 회 나누어 투여한다. 리바비린 시작 용량 및 치료 중 용량은 헤모글로빈 및 크레아티닌 청소율을 기준으로 감량할 수 있다. 리바비린 용량 조절은 리바비린 허가사항을 참조한다[사용상의 주의사항 ‘9. 신장애 환자에 대한 투여’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조].

3. 만 12 세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 환자 대상 권장 용량

만 12 세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 환자 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1 일 1 회 1 정(소포스부비르 400 mg 및 벨파타스비르 100 mg) 경구 투여이다.

표 2 는 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린의 체중 기반 용량을 제시한다[사용상의 주의사항 ‘7. 소아에 대한 투여’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조].

표 2 만 12 세 이상 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린 권장 용량

체중(kg)	경구 리바비린 일일 용량 [a]
30-47	1 일 15 mg/kg (분할 용량 오전 및 오후)
47–49	1 일 600 mg (1 x 200 mg 오전, 2 x 200 mg 오후)
50–65	1 일 800 mg (2 x 200 mg 오전, 2 x 200 mg 오후)
66–80	1 일 1,000 mg (2 x 200 mg 오전, 3 x 200 mg 오후)
80 초과	1 일 1,200 mg (3 x 200 mg 오전, 3 x 200 mg 오후)

a. 리바비린의 일일 용량은 체중 기반이며 식사와 함께 2 회로 분할된 용량으로 경구 투여한다.

4. 신장애

투석이 필요한 환자를 포함하여 신장애 정도에 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 표 1 의 권장사항에 따라 이 약을 리바비린과 함께 또는 리바비린 없이 투여한다[사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 '13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험' 참조]. 크레아티닌 청소율(CrCl)이 50 mL/min 이하인 환자에서 리바비린 용량 조절은 리바비린의 허가사항을 참조한다.

사용상의 주의사항

1. **경고**

1) HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B 형 간염 바이러스 재활성화 위험

HCV/HBV 동시 감염 환자 중, HCV 직접 작용 항바이러스제로 치료 중 또는 치료를 완료하였으나, HBV 치료를 받지 않은 환자에서 HBV 재활성화가 보고되었다. 일부 사례는 전격성 간염, 간 부전 및 사망을 야기하였다. HBV 재활성화는 HBsAg 양성 및 HBV 감염 회복의 혈청학적 증거(예: HBsAg 음성 및 항-HBc 양성)가 있는 환자에서도 보고되었다. 또한 면역억제제 또는 화학요법제를 투여받은 환자에서도 HBV 재활성화가 보고되었다. 이러한 환자에서 HCV 직접 작용 항바이러스제 치료와 관련된 HBV 재활성화 위험성이 증가될 수 있다.

HBV 재활성화는 혈청 HBV DNA 수치의 급격한 증가로 나타나는 갑작스러운 HBV 복제 증가로 특징지어진다. HBV 감염이 회복된 환자에서 HBsAg 재출현이 나타날 수 있다. HBV 복제의 재활성화는 간염이 동반될 수 있으며(예: 아미노전이효소 수치 상승) 중증 사례의 경우 빌리루빈 수치 상승, 간 부전, 사망이 발생할 수 있다.

이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc 를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다. HBV 감염의 혈청학적 증거가 있는 환자는 이 약의 치료 기간 및 치료 후 추적관찰 기간 동안 간염의 급성 악화(Hepatitis Flare) 및 HBV 재활성화의 임상적 및 실험실 징후를 모니터링해야 한다. 임상적 필요에 따라 HBV 감염에 대한 적절한 환자 관리를 시작해야 한다.

2) 아미오다론과 병용투여 시 중대한 증상성 서맥

아미오다론을 소포스부비르 포함 요법과 병용투여할 때 증상성 서맥의 시판 후 사례 및 심박조율기 중재가 필요한 사례가 보고되었다. 소포스부비르 포함 요법(레디파스비르/소포스부비르)을 병용투여한 아미오다론 복용 환자에서 치명적인 심정지가 보고되었다. 서맥은 일반적으로 수시간 내지 수일 내에 발생했으나, HCV 치료 시작 후 최대 2 주까지 사례가 관찰되었다. 베타 차단제를 복용하는 환자 또는 기저 심장계 동반질환 및/또는 진행성 간질환이 있는 환자에서도 아미오다론 병용투여에 따른 증상성 서맥의 위험이 증가할 수 있다. 서맥은 일반적으로 HCV 치료 중단 후 회복되었다. 이러한 효과의 기전은 알려져 있지 않다.

아미오다론과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 실행 가능한 다른 대안 치료 옵션이 없는 아미오다론과 이 약 병용 투여 환자의 경우:

- 증상성 서맥의 위험에 대해 환자와 상담한다.
- 병용투여의 첫 48 시간 동안 입원 환경에서의 심장 모니터링이 권장되며, 이후 최소 첫 2 주 간의 치료 기간 동안 매일 외래 또는 자가 심박수 모니터링을 실시해야 한다.

이 약을 복용하고 있는 환자 중 다른 대안 치료 옵션이 없어 아미오다론 요법을 시작해야 하는 환자는 위에 개략된 것과 유사한 심장 모니터링을 받아야 한다.

아미오다론의 긴 반감기로 인해, 이 약을 시작하기 직전에 아미오다론을 중단한 환자도 위에 개략된 것과 유사한 심장 모니터링을 받아야 한다.

서맥의 징후 또는 증상이 발생하는 환자는 즉시 의학적 평가를 받아야 한다. 증상으로는 유사 실신 또는 실신, 어지러움 또는 현기증, 병감, 쇠약, 과도한 피로감, 숨가쁨, 흉통, 혼돈 또는 기억력 문제 등이 있을 수 있다[사용상의 주의사항 '3. 이상반응' 및 '5. 약물 상호작용' 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약과 리바비린 병용요법은 리바비린이 금기인 환자에게 사용해서는 안 된다. 리바비린에 대한 금기사항 목록은 리바비린 허가사항을 참조한다['사용상의 주의사항' 참조].
2) 리바비린과 병용시 임부 및 그 파트너 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 경우
3) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 이상반응

다음의 중대한 이상반응이 아래 및 기타 다른 항에 기술되어 있다.

- 아미오다론과 병용투여 시 중대한 증상성 서맥[사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조].

1) 임상시험 경험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 수행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

이 약과 리바비린을 함께 투여하는 경우, 리바비린 관련 이상반응에 대한 설명은 리바비린 허가사항을 참조한다.

<u>성인 대상 임상시험</u>

<u>간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자에서의 이상반응</u>

간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자 대상 이 약의 이상반응 자료는 12 주 동안 이 약을 투여한 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 에 감염된 총 1035 명의 시험대상자를 평가한 3 건의 제 3 상 임상시험(ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3)에서 도출되었다. 이 약은 위약대조 및 활성대조 임상시험에서 연구되었다['13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험' 참조].

이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 시험대상자의 비율은 12 주 동안 이 약을 투여받은 시험대상자의 0.2%였다.

12 주 동안 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 이상반응(시험자에 의해 인과관계가 있다고 평가된 이상반응, 10% 이상)은 두통 및 피로였다.

ASTRAL-1 에서 이 약으로 12 주 동안 치료를 받은 시험대상자의 5% 이상에서 관찰된 모든 등급의 이상반응에는 두통(22%), 피로(15%), 오심(9%), 무력증(5%), 불면증(5%)이 포함된다. 이 약을 투여받은 시험대상자 중 79%는 경증 중증도(1 등급)에 해당하는 이상반응을 경험하였다. 무력증을 제외하고, 이러한 이상반응은 각각 이 약 치료 시험대상자와 비교 시 위약으로 치료받은 시험대상자에서 유사한 빈도로 또는 더 빈번하게 발생했다(무력증: 위약군과 이 약 투여군에서 각각 3% 대 5%).

ASTRAL-2 및 ASTRAL-3 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 관찰된 이상반응은 ASTRAL-1 에서 관찰된 것과 일치하였다. 또한 ASTRAL-3 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 5% 이상에서 과민성이 관찰되었다.

HCV/HIV-1 동시감염 시험대상자에서의 이상반응

HCV/HIV-1 동시감염이 있는 시험대상자를 대상으로 한 이 약의 안전성 평가는 안정적인 항레트로바이러스 요법을 받고 있었던 106 명의 시험대상자를 대상으로 한 공개 임상시험(ASTRAL-5)에 근거한다[‘13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조]. HCV/HIV-1 동시감염 시험대상자에서의 안전성 프로파일은 HCV 단일감염 시험대상자에서 관찰된 것과 유사했다. 10% 이상의 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 피로(22%)와 두통(10%)이었다.

비대상성 간경변이 있는 시험대상자에서의 이상반응

비대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 HCV 에 감염된 시험대상자를 대상으로 한 이 약의 안전성 평가는 12 주 동안 이 약과 리바비린을 투여받은 87 명의 시험대상자를 포함한 1 건의 제 3 상 임상시험(ASTRAL-4)에 근거하였다. 87 명의 시험대상자는 모두 스크리닝 시 Child-Pugh B 간경변이 있었다. 이 약과 리바비린을 사용한 치료 첫날에, 각각 6 명 및 4 명의 시험대상자가 Child-Pugh A 및 Child-Pugh C 간경변을 가진 것으로 평가되었다[‘13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조].

12 주 동안 이 약과 리바비린을 투여받은 87 명의 시험대상자에서 가장 흔한 이상반응(시험자에 의해 인과관계가 있다고 평가된 이상반응, 빈도 10% 이상의 모든 등급의 이상반응)은 피로(32%), 빈혈(26%), 오심(15%), 두통(11%), 불면증(11%), 설사(10%)였다. 이러한 이상반응을 경험한 시험대상자 중 98%는 경증 내지 중등증에 해당하는 이상반응을 경험했다.

총 4 명(5%)의 시험대상자가 이상반응으로 인해 이 약과 리바비린을 영구 중단했으며, 1 명을 초과하는 시험대상자에서 발생한 중단을 초래한 이상반응은 없었다.

12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 각각 23% 및 7%에서 치료 중 헤모글로빈이 10 g/dL 및 8.5 g/dL 미만으로 감소한 것으로 관찰되었다. 12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 17%에서 이상반응으로 인해 리바비린을 영구 중단했다.

임상시험에서 보고된 덜 흔한 이상반응

다음의 이상반응은 12 주 동안 이 약으로 치료받은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 5% 미만에서 발생하였으며, 잠재적 인과관계로 인해 포함된다.

발진: ASTRAL-1 시험에서, 발진은 이 약으로 치료받은 시험대상자의 2%와 위약으로 치료받은 시험대상자의 1%에서 발생했다. 발진 관련 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 모든 발진은 경증 또는 중등증이었다.

우울증: ASTRAL-1 시험에서, 우울한 기분은 이 약으로 치료받은 시험대상자의 1%에서 발생했으며 위약을 투여받은 시험대상자에서는 보고되지 않았다. 우울한 기분 관련 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 모든 사례는 경증 또는 중등증이었다.

다음의 이상반응은 12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 비대상성 간경변이 있는 시험대상자의 10% 미만에서 발생했으며(ASTRAL-4), 잠재적 인과관계로 인해 포함된다.

발진: 발진은 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 5%에서 발생했다. 발진 관련 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 모든 발진은 경증 또는 중등증이었다.

<u>실험실 이상</u>

리파아제 상승: ASTRAL-1 에서, 3xULN 을 초과하는 단독, 무증상성 리파아제 상승은 12 주 동안 이 약과 위약으로 치료받은 시험대상자의 각각 3% 및 1%에서 관찰되었으며, ASTRAL-2 및 ASTRAL-3 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 각각 6% 및 3%에서 관찰되었다.

비대상성 간경변이 있는 시험대상자 대상의 제 3 상 시험(ASTRAL-4)에서, 아밀라아제 값이 1.5xULN 이상인 경우 리파아제가 평가되었다. 12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 2%에서 3xULN 을 초과하는 단독, 무증상성 리파아제 상승이 관찰되었다.

크레아틴 키나아제: ASTRAL-1 에서, 10xULN 이상의 단독, 무증상성 크레아틴 키나아제 상승은 12 주 동안 이 약과 위약으로 치료받은 시험대상자의 각각 1% 및 0%에서 보고되었으며, ASTRAL-2 및 ASTRAL-3 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 각각 2% 및 1%에서 보고되었다.

비대상성 간경변에 대한 제 3 상 임상시험(ASTRAL-4)에서, 10xULN 이상의 단독, 무증상성 크레아틴 키나아제 상승은 12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 1%에서 보고되었다.

간접 빌리루빈: 이 약과 아타자나비르/리토나비르 기반 항레트로바이러스 요법으로 치료받은 HIV-1/HCV 동시감염 시험대상자들에서 최대 3 mg/dL 까지 베이스라인을 초과하는 간접 빌리루빈 증가가 관찰되었다. 간접 빌리루빈 수치 상승은 임상 이상반응과 연관이 없었으며, 모든 시험대상자는 이 약 또는 HIV 항레트로바이러스제의 용량 조절 또는 치료 일시중지 없이 12 주 치료를 완료하였다.

<u>투석이 필요한 중증 신장애가 있는 성인에서의 이상반응</u>

(간경변을 동반하거나 동반하지 않은) 대상성 간질환과 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 총 59 명의 HCV 감염 성인이 12 주 동안 이 약을 투여받은 공개 임상시험(시험 4062)에서, 가장 흔한 이상반응은 오심(7%)이었다[전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조].

만 12 세 이상 소아 시험대상자에서의 이상반응

만 12 세 이상이거나 체중이 30 kg 이상인 소아 시험대상자를 대상으로 한 이 약의 안전성 평가는 12 주 동안 이 약으로 치료받은 102 명의 시험대상자를 등록한 제 2 상, 공개 임상시험(시험 1143)의 자료에 근거한다. 관찰된 이상반응은 성인 대상 이 약의 임상시험에서 관찰된 것과 일치하였다[사용상의 주의사항 '7. 소아에 대한 투여' 및 '13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험' 참조].

2) 시판 후 경험

소포스부비르의 허가 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 시판 후 반응은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 이 약 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않다.

심장 장애

아미오다론 복용 환자 중 소포스부비르 포함 요법으로 치료를 개시하는 환자에서 중대한 증상성 서맥이 보고되었다[사용상의 주의사항 '1. 경고' 및 '5. 약물 상호작용' 참조].

피부 및 피하조직 장애

피부 발진, 가끔 수포 또는 혈관부종성 부어오름을 동반함

혈관부종

※ 소포스부비르 단일제 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,873명(이 약/리바비린 병용 투여(N=1,808), 이 약/다클라타스비르 병용 투여(N=45), 이 약/리바비린 및 다클라타스비르 병용투여(N=20))을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결 과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 51.47%(964/1,873명, 총 1,894건)로 보고되었다.
이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이 상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

1) 이 약/리바비린 병용투여(N=1,808)

		중대한 약물 이상반응 0.17% (3/1,808명, 3건)	예상하지 못한 약물이상반응 9.79% (177/1,808명, 216건)
드물게 (≥0.01%이고	혈액 및 림프계 장애	빈혈	중성구 감소증, 저염색증, 저색소성 빈혈, 혈소판 감소증

<0.1%)	각종 위장관 장애	-	상복부의 불편감, 과민성 장 증후군, 치은 종창, 구강 불편감, 구강 이상 감각
	각종 신경계 장애	두통	실신, 편두통, 당뇨 신경 병증, 신경통, 미각 장애, 진전
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	흉부 불편감, 부종, 열감, 전신 건강 상태 악화
	피부 및 피하조직 장애	-	두드러기, 약물발진, 홍반성 발진
	감염 및 기생충 감염	-	단순 포진, 구강 헤르페스
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	가래 증가, 습성기침
	근골격 및 결합 조직 장애	-	옆구리 통증, 근육 쇠약
	대사 및 영양 장애	-	섭식 저하
	손상, 중독 및 시술 합병증	-	흉골 골절
	신장 및 요로 장애	-	요관 결석증, 빌리루빈뇨
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	-	양성 신생물
	각종 심장장애	두근거림	빈맥
	간담도 장애	-	고빌리루빈 혈증
	각종 눈 장애	-	시야 흐림, 눈피로
	각종 내분비 장애	-	갑상선종
	귀 및 미로 장애	-	현훈
	각종 면역계 장애	-	과민성
흔하지 않게 (≥0.1이고 <1%)	각종 위장관 장애	-	상복부 통증, 설사, 복통, 구토, 위염, 위식도역류 질환, 구내염, 복부 팽창, 하복부 통증, 위장관 장애
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	통증, 인플루엔자 유사 질병, 안면 부종, 오한, 전신 부종
	감염 및 기생충 감염	-	상기도 감염,
	임상검사	-	체중 감소
	각종 정신 장애	-	수면 장애
	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소
	각종 혈관 장애	-	홍조
	각종 심장장애	-	두근거림

흔하게 (≥1%이고 <10%)	각종 신경계 장애	-	어지러움
	피부 및 피하조직 장애	-	발진

2) 이 약/다클라타스비르 병용투여(N=45)

		예상하지 못한 약물이상반응 8.89% (4/45명, 6건)
흔하게 (≥1%이고 <10%)	각종 위장관 장애	소화불량, 하복부 통증
	피부 및 피하 조직 장애	소양증
	근골격 및 결합 조직 장애	근육통, 관절통

3) 이 약/리바비린 및 다클라타스비르 병용투여(N=20)

		예상하지 못한 약물이상반응 5.00%(1/20명, 1건)
흔하게 (≥1%이고 <10%)	대사 및 영양 장애	식욕 감소

4. 일반적 주의

1) 이 약과 P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP 유도제의 병용으로 인한 치료 효과 감소의 위험

P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4 유도제인 약물(예: 리팜핀, 세인트존스워트, 카르바마제핀)은 소포스부비르 및/또는 벨파타스비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시켜, 이 약의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 이 약과 이러한 약물들의 병용은 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 '5. 약물 상호작용' 참조].

2) 리바비린과 이 약의 병용치료와 관련된 위험

리바비린과 함께 이 약을 투여할 경우, 리바비린에 대한 경고 및 주의사항이 이 병용요법에 적용된다. 리바비린에 대한 경고 및 주의사항의 전체 목록은 리바비린 허가사항을 참조한다['용법용량' 참조].

5. 약물 상호작용:

1) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

소포스부비르 및 벨파타스비르는 약물 수송체 P-gp 및 BCRP 의 기질이지만 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)은 그렇지 않다. 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 에 의한 벨파타스비르의 느린 대사 전환이 관찰되었다.

P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4 유도제인 약물(예: 리팜핀, 세인트존스워트, 카르바마제핀)은 소포스부비르 및/또는 벨파타스비르의 혈장 농도를 감소시켜, 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이 약과 이러한 약물들의 병용은 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 '4. 일반적 주의' 및 '13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학' 참조]. 이 약은 P-gp, BCRP, CYP 억제제와 병용투여할 수 있다.

2) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

벨파타스비르는 약물 수송체 P-gp, 유방암 내성단백(BCRP), OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 의 억제제이다. 이 약과 이러한 운반체의 기질인 약물의 병용투여는 이러한 약물의 노출을 증가시킬 수 있다.

3) 확립된 약물 상호작용 및 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

직접 작용 항바이러스제를 통한 HCV 감염 치료 시 간기능의 변화로 인해 병용 약물의 안전성 및 효과에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 혈당 조절의 변화로 당뇨병 환자에서 심각한 저혈당 증상이 발생한 사례들이 시판 후 보고 및 역학 연구 논문으로 보고된 바 있다. 이들 사례에서 저혈당증 조절을 위해 당뇨병 치료에 사용되는 병용 약물의 중단 또는 용량 조절이 필요했다.

안전하고 효과적인 사용을 위하여, 관련 실험실 지표(예, 와파린 복용 환자에서의 국제표준화비율[INR], 당뇨 환자에서의 혈당 수치) 또는 좁은 치료역을 갖는 시토크롬 P450 기질(예: 특정 면역억제제)과 같은 병용 의약품의 약물 농도를 자주 모니터링하는 것이 권장된다. 병용 약물의 용량 조절이 필요할 수도 있다.

확립된 또는 임상적으로 유의한 잠재적 약물 상호작용에 대한 정보는 아래 표 3 과 같다. 약물 상호작용은 개별 제제로서 이 약의 성분(소포스부비르 및 벨파타스비르) 중 한 가지에 대해 수행된 연구를 바탕으로 설명되거나, 이 약과 관련하여 발생할 수 있는 예측된 약물 상호작용에 대해 설명된다[사용상의 주의사항 '1. 경고', '4. 일반적 주의' 및 '13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학' 참조].

표 3 잠재적으로 유의한 약물 상호작용: 약물 상호작용 시험 또는 예측된 상호작용에 기반하여 용량 또는 용법의 변경이 권장될 수 있음 [a]

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 [b]	임상적 영향/권장사항
제산제:	↓ 벨파타스비르	벨파타스비르 용해도는 pH 증가에 따라 감소한다. 위 내 pH 를 증가시키는 약물은 벨파타스비르의 농도를 감소시킬 것으로 예상된다.
제산제(예: 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘)		제산제와 이 약은 4 시간 간격을 두고 투여한다.
H_2 수용체 길항제 [c](예: 파모티딘)		H_2 수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1 일 2 회 투여량을 초과하지 않는 범위에서 이 약과 동시 투여하거나 이 약과 12 시간 간격을 두고 투여할 수 있다.
양성자 펌프 억제제 [c](예: 오메프라졸)		오메프라졸 또는 기타 양성자 펌프 억제제의 병용투여는 권장되지 않는다. 병용투여가 의학적으로 필요하다고 판단될 경우, 오메프라졸 20 mg 투여 4 시간 전에 식사와 함께 이 약을 투여해야 한다. 다른 양성자 펌프 억제제와의 사용은 연구되지 않았다.
항부정맥제: 아미오다론	아미오다론, 소포스부비르, 벨파타스비르 농도에 대한 영향은 알려져 있지 않다.	소포스부비르 함유 요법과 아미오다론의 병용투여는 중대한 증상성 서맥을 초래할 수 있다. 이러한 효과의 기전은 알려져 있지 않다. 아미오다론과 이 약의 병용투여는 권장되지 않으며, 병용투여가 필요할 경우 심장 모니터링이 권장된다[사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조].
디곡신 [c]	↑ 디곡신	이 약과 병용투여 시 디곡신 치료 농도 모니터링이 권장된다. 모니터링 및 50% 미만의 농도 증가에 대한 용량 조절 권장사항은 디곡신 허가사항을 참조한다.
항암제: 토포테칸	↑ 토포테칸	병용투여는 권장되지 않는다.
항경련제: 카르바마제핀 [c] 페니토인 페노바르비탈	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.
항미코박테리아제: 리파부틴 [c] 리팜핀 [c] 리파펜틴	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.
HIV 항레트로바이러스제: 에파비렌즈 [c]	↓ 벨파타스비르	이 약과 에파비렌즈 함유 요법의 병용투여는 권장되지 않는다.
테노포비르 DF 를 포함하는 요법	↑ 테노포비르	이 약을 테노포비르 DF 를 포함하는 요법과 병용해 투여받는 환자에서 테노포비르 관련 이상반응을

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 [b]	임상적 영향/권장사항
		모니터링한다. 신장 모니터링에 대한 권장사항은 테노포비르 DF 함유 제품의 처방 정보를 참조한다.
티프라나비르/리토나비르	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.
허브 보조제: 세인트존스워트(*Hypericum perforatum*)	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.
HMG-CoA 환원효소 억제제 로수바스타틴 [c]	↑ 로수바스타틴	이 약과 로수바스타틴의 병용투여는 로수바스타틴의 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으며, 이는 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가와 연관이 있다. 로수바스타틴은 10 mg 을 초과하지 않는 용량으로 이 약과 함께 투여할 수 있다.
아토르바스타틴 [c]	↑ 아토르바스타틴	이 약과 아토르바스타틴의 병용투여는 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가와 연관이 있을 수 있다. 근병증 및 횡문근융해증과 같은 HMG-CoA 환원효소 억제제 관련 이상반응을 면밀히 모니터링한다.

DF = 디소프록실 푸마르산염.

a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님

b. ↓ = 감소, ↑ = 증가.

c. 이러한 상호작용은 건강한 성인을 대상으로 연구되었음.

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

이 약의 성분(소포스부비르 또는 벨파타스비르) 또는 이 약으로 수행한 약물 상호작용 시험에 근거할 때, 다음 약물 관련 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다[‘13. 전문가를 위한 정보 1)약리학’ 참조].

- 이 약: 아타자나비르/리토나비르, 시클로스포린, 다루나비르/리토나비르, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드, 엠트리시타빈, 랄테그라비르 또는 릴피비린
- 소포스부비르: 에티닐 에스트라디올/노르게스티메이트, 메타돈 또는 타크로리무스
- 벨파타스비르: 에티닐 에스트라디올/노르게스티메이트, 케토코나졸 또는 프라바스타틴

특정 HIV 항레트로바이러스 요법과 이 약의 병용은 표 3 을 참조한다[사용상의 주의사항 하단의 ‘5. 약물 상호작용’ 참조].

6. 임부 및 수유부에서의 사용

1) 임신

위험성 요약

이 약과 리바비린을 함께 투여하는 경우, 병용요법은 임부와 여성 파트너가 임신한 남성에서 금기이다. 임신 중의 리바비린 관련 사용 위험에 관한 추가 정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

이 약이 임신 결과에 위험을 가하는지 여부를 확립할 수 있는 이용 가능한 적절한 사람에서의 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 권장 인간 용량(RHD)에서의 인간 대상 노출보다 더 높은 노출에서 이 약의 성분(소포스부비르 또는 벨파타스비르)과 관련해 유해한 발생 결과의 증거는 관찰되지 않았다[*자료 참조*]. 마우스, 랫트, 토끼에서 기관형성 동안 벨파타스비르에 대한 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인간에 대한 노출의 약 31 배(마우스), 6 배(랫트), 0.4 배(토끼)였던 반면, 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)에 대한 노출은 RHD 의 인간에 대한 노출의 약 4 배(랫트) 및 10 배(토끼)였다. 랫트 출생 전후 발생 시험에서, 벨파타스비르 및 GS-331007 에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인간에 대한 각 성분 노출의 약 5 배였다.

해당 적응증 환자군에서 주요 선천적 결손 및 유산이 발생할 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국의 일반적인 모집단의 경우, 임상적으로 인정된 임신에서의 주요 선천성 결손과 유산이 발생할 배경 위험 추정치는 각각 2~4% 및 15~20%이다.

자료

소포스부비르: 소포스부비르는 임신한 랫트(최대 500 mg/kg/day) 및 토끼(최대 300 mg/kg/day)에게 각각 임신 제 6 일~제 18 일 및 제 6 일~제 19 일에, 또한 랫트(최대 500 mg/kg/day 경구 용량)에게 임신 제 6 일~수유/산후 제 20 일에 경구 투여되었다. 시험된 최고 용량에서 배태자(랫트 및 토끼) 또는 출생 전후(랫트) 발생에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 임신 중 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)의 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인간 노출의 약 4 배(랫트) 및 10 배(토끼)였다.

벨파타스비르: 벨파타스비르는 임신한 마우스(최대 1000 mg/kg/day), 랫트(최대 200 mg/kg/day), 토끼(최대 300 mg/kg/day)에게 각각 임신 제 6 일~제 15 일, 제 6 일~제 17 일, 제 7 일~제 20 일에, 또한 랫트(최대 200 mg/kg 경구 용량)에게 임신 제 6 일~수유/산후 제 20 일에 경구 투여되었다. 시험된 최고 용량에서 배태자(마우스, 랫트, 토끼) 또는 출생 전후(랫트) 발생에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 임신 중 벨파타스비르의 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인간 노출의 약 31 배(마우스), 6 배(랫트), 0.4 배(토끼)였다.

2) 수유

위험성 요약

이 약과 그 대사체의 성분이 사람의 모유에 존재하는지, 사람의 모유 생성에 영향을 미치는지, 또는 모유를 먹는 영아에게 영향을 미치는지 여부는 알려져 있지 않다. 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)는 소포스부비르를 투여받은 수유 중인 랫트의 모유에서 관찰된 주요 성분이었으며, 수유 중인 새끼에 영향은 없었다. 수유 중인 랫트에게 투여 시, 벨파타스비르는 수유 중인 랫트의 모유와 수유 중인 새끼의 혈장에서 검출되었으며, 수유 중인 새끼에 대한 영향은 없었다[*자료 참조*].

모유 수유의 발달 및 건강상의 유익성은 산모에 대한 이 약의 임상적 필요 및 이 약 또는 기저 모체 상태로 인해 모유 수유를 받는 아기에게 미칠 수 있는 잠재적 유해효과와 함께 고려해야 한다.

리바비린과 함께 이 약을 투여할 경우, 리바비린의 수유부에 대한 정보도 이 병용요법에도 적용된다. 수유 중 사용에 관한 추가 정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

자료

소포스부비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 및 출생 후 발달에 대한 소포스부비르의 영향은 관찰되지 않았다. 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인간 노출의 약 5 배였으며, 수유 제 10 일에 수유 중인 새끼에서 모체 노출의 약 2% 노출이 관찰되었다. 수유 시험에서, 소포스부비르 대사체(주로 GS-331007)는 수유 제 2 일에 소포스부비르(20 mg/kg) 단회 경구 용량 투여 후 수유 중인 랫트의 모유로 분비되었으며, 모유 농도는 투여 후 1 시간 시점에 모체 혈장 농도의 약 10%였다.

벨파타스비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 및 출생 후 발달에 대한 벨파타스비르의 영향은 관찰되지 않았다. 벨파타스비르에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인간 노출의 약 5 배였다. 벨파타스비르는 벨파타스비르(30 mg/kg) 단회 경구 투여 후 수유 중인 랫트의 모유에 존재했으며(모체 혈장 농도의 약 173%), 수유 중인 새끼의 전신 노출(AUC)은 수유 제 10 일에 모체 노출의 약 4%였다.

3) 가임기 여성 및 남성

이 약을 리바비린과 함께 사용하는 경우 여성 환자 및 남성 환자의 여성 파트너의 임신을 피하기 위해 각별한 주의를 기울여야 한다. 리바비린에 노출된 모든 동물 종에서 유의미한 기형발생 및/또는 배자사망 영향이 입증되었다. 가임기 여성과 그 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에 권장된 바와 같이 치료 기간 및 치료가 끝난 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

만 12 세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 소아 환자의 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 감염 치료에 대한 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성은 공개, 다기관 임상시험에서 확립되었다(시험 1143, 102 명; 80 명은 치료 경험이 없는 환자, 22 명은 치료 경험이 있는 환자). 성인에서 관찰된 것과 비교하여 약동학의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 안전성과 유효성은 성인에서 관찰된 것과 유사했다[용법용량, 사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학' 및 2) 임상시험' 참조].

만 12 세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 소아 환자의 HCV 유전자형 5 형 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 성인 및 소아 환자에서의 소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르 노출에 의해 뒷받침된다[용법용량, 사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학' 및 2) 임상시험' 참조]. 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C)이 있는 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 감염 소아 환자에 대한 투여 권장사항을 뒷받침하기 위해 유사한 이론적 근거가 사용된다.

투석이 필요한 환자를 포함한 중증 신장애 환자에서, 소포스부비르의 비활성 대사체인 GS-331007 의 노출이 증가한다['13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학' 참조]. 신장애 소아 환자를 대상으로 한 이 약의 안전성에 관한 자료는 없다[사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].

만 12 세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 65 세 이상의 시험대상자 156 명이 이 약의 임상시험에 포함되었다(제 3 상 임상시험에서 총 시험대상자 수의 12%). 이러한 시험대상자들과 더 젊은 시험대상자들 간에 안전성이나 유효성 면에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 보고된 다른 임상 경험에서 고령인 환자와 더 젊은 환자 간에 반응 면에서의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자의 보다 큰 민감도를 배제할 수는 없다. 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 타당하지 않다['13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학' 참조].

9. 신장애 환자에 대한 투여

투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)를 포함하여 경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[용법용량, 사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학 및 2) 임상시험' 참조]. 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)을 포함한 중증 신장애와 비대상성 간경변을 모두 가진 시험대상자에 대해 이용 가능한 안전성 자료는 없다. 또한 신장애 소아 환자를 대상으로 한 안전성 자료는 없다[사용상의 주의사항 '7. 소아에 대한 투여' 참조]. 신장애 환자에서의 리바비린 사용에 관한 정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh A, B, 또는 C 등급) 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '13. 전문가를 위한 정보 1) 약리학 및 2) 임상시험' 참조].

임상적 필요에 따라, 이 약과 리바비린 치료를 받는 비대상성 간경변 환자에게는 임상 및 간 실험실 모니터링(직접 빌리루빈 포함)이 권장된다[사용상의 주의사항 '3. 이상반응' 참조].

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여가 발생하면 환자에 독성이 나타나는지 모니터링해야 한다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링 및 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 혈액투석 시 소포스부비르의 주요 순환 대사체인 GS-331007 은 53%의 추출률로 효과적으로 제거할 수 있다. 벨파타스비르는 혈장 단백질과 결합률이 높기 때문에 혈액투석으로 효과적으로 제거될 가능성은 낮다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1–30℃에서 보관한다.
- 원래 용기에 담아 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학

(1) 작용기전

소포스부비르는 바이러스 복제에 필요한 HCV NS5B RNA 의존적 RNA 중합효소의 억제제이다. 소포스부비르는 NS5B 중합효소에 의해 HCV RNA 에 통합될 수 있고 사슬 종결자로 작용할 수 있는 약리학적 활성 우리딘 유사체 삼인산(GS-461203)을 형성하기 위해 세포내 대사를 거치는 뉴클레오티드 전구약물이다. 생화학 분석에서, GS-461203 은 HCV 유전자형 1b, 2a, 3a, 4a 로부터 재조합 NS5B 의 중합효소 활성을 억제했으며, IC_{50} 값은 0.36~3.3 마이크로몰 범위였다. GS-461203 은 인간 DNA 및 RNA 중합효소의 억제제도 아니고, 미토콘드리아 RNA 중합효소의 억제제도 아니다.

벨파타스비르는 바이러스 복제에 필요한 HCV NS5A 단백질의 억제제이다. 세포 배양 및 교차 내성 시험에서의 내성 선택은 벨파타스비르가 그 작용기전으로 NS5A 를 표적으로 함을 시사한다.

<u>항바이러스 활성</u>

실험실 균주로부터 NS5B 및 NS5A 서열을 부호화하는 전장 또는 키메라 복제단위에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 EC_{50} 값은 표 4 에 제시되어 있다. 임상 분리주에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 EC_{50} 값은 표 5 에 제시되어 있다.

표 4 전장 또는 키메라 실험실 복제단위에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 활성

복제단위 유전자형	소포스부비르 EC_{50}, nM[a]	벨파타스비르 EC_{50}, nM[a]
1a	40	0.014
1b	110	0.016
2a	50	0.005–0.016[b]
2b	15[c]	0.002–0.006[b]
3a	50	0.004
4a	40	0.009
4d	33.4	0.004
5a	15[c]	0.021–0.054[d]
6a	14–25[c]	0.006–0.009
6e	NA	0.130[d]

NA = 이용 불가.

a. 동일한 실험실 복제단위에 대한 여러 실험의 평균값.

b. L31 또는 M31 다형성을 포함하는 전장 NS5A 유전자를 운반하는 전장 NS5A 복제단위 또는 키메라 NS5A 복제단위의 다양한 균주로부터 수집한 자료.

c. 유전자형 2b, 5a, 또는 6a 로부터 NS5B 유전자를 운반하는 안정적인 키메라 1b 복제단위를 시험에 사용하였다.
d. NS5A 아미노산 9-184 를 운반하는 키메라 NS5A 복제단위로부터 수집한 자료.

표 5 임상 분리주로부터의 NS5A 또는 NS5B 를 포함하는 일과성 복제단위에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 활성

복제단위 유전자형	임상 분리주로부터의 NS5B 를 포함하는 복제단위		임상 분리주로부터의 NS5A 를 포함하는 복제단위	
	임상 분리주 수	소포스부비르 중앙값 EC_{50}, nM(범위)	임상 분리주 수	벨파타스비르 중앙값 EC_{50}, nM(범위)
1a	67	62 (29–128)	23	0.019 (0.011–0.078)
1b	29	102 (45–170)	34	0.012 (0.005–0.500)
2a	1	28	8	0.011 (0.006–0.364)
2b	14	30 (14–81)	16	0.002 (0.0003–0.007)
3a	106	81 (24–181)	38	0.005 (0.002–1.871)
4a	NA	NA	5	0.002 (0.001–0.004)
4d	NA	NA	10	0.007 (0.004–0.011)
4r	NA	NA	7	0.003 (0.002–0.006)
5a	NA	NA	42	0.005 (0.001–0.019)
6a	NA	NA	26	0.007 (0.0005–0.113)
6e	NA	NA	15	0.024 (0.005–0.433)

NA = 이용 불가.

벨파타스비르는 소포스부비르 또는 인터페론-α, 리바비린, HCV NS3/4A 단백분해효소 억제제 또는 HCV NS5B 비뉴클레오시드 억제제와 병용 시 복제단위 세포에서 HCV RNA 수치를 감소시키는 데 있어 길항작용이 없었다.

<u>내성</u>

세포 배양

1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a 형을 포함한 여러 유전자형에서 소포스부비르에 대한 감수성이 낮은 HCV 복제단위를 선별하였다. 소포스부비르에 대한 감수성 감소는 검사된 모든 유전자형 복제단위에서 NS5B 치환 S282T 와 관련이 있었다. M289L 치환은 유전자형 2a, 5, 6 형 복제단위에서 S282T 치환과 함께 발생했다. 유전자형 1~6 형의 복제단위에서 S282T 치환의 부위 표적 돌연변이 유발은 소포스부비르에 대한 감수성을 2~18 배 감소시켰다.

세포 배양에서 벨파타스비르에 대한 감수성이 감소된 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a 형 복제단위 변이체를 선별하였다. 변이체는 NS5A 내성 관련 위치 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92, 93 에서

아미노산 치환이 발생하였다. 선별된 NS5A 치환의 부위 표적 돌연변이 복제단위에 대한 표현형 분석은 유전자형 1a 형에서의 L31V 및 Y93H/N 의 단일 및 이중 조합, 유전자형 1b 형에서의 L31V + Y93H 의 조합, 유전자형 3a 형에서의 Y93H/S, 유전자형 6 형에서의 L31V 및 P32A/L/Q/R 이 100 배를 초과하는 벨파타스비르 감수성 감소를 보였다. 유전자형 2a 형 복제단위에서, 단일 돌연변이 F28S 및 Y93H 는 벨파타스비르에 대한 감수성을 각각 91 배 및 46 배 감소시킨 것으로 나타났다. 단일 돌연변이 Y93H 는 유전자형 4a 형 복제단위에서 벨파타스비르에 대한 3 배 감소된 감수성을 보였다. 이러한 NS5A 치환의 조합은 흔히 단일 치환 단독에 비해 벨파타스비르에 대한 감수성에서 더 큰 감소를 보였다.

임상시험

간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

제 3 상 임상시험(ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3)에서 12 주 동안 이 약을 투여받은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 통합 분석에서, 바이러스학적 실패로 인한 내성 분석에 적합한 12 명의 시험대상자(유전자형 1[1a, 1c/h]형 2 명, 유전자형 3a 형 10 명)가 포함되었다. 유전자형 2, 4, 5, 6 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 바이러스학적 실패를 경험하지 않았다.

유전자형 1 형 바이러스학적 실패 시험대상자 2 명 중 1 명은 NS5A 내성 치환 Y93N 이 발생한 바이러스가 있었고, 다른 1 명은 바이러스학적 실패 시 NS5A 내성 치환 Y93H 와 저수준 K24M/T 및 L31I/V 가 발생한 바이러스가 있었다. 후자에 해당하는 시험대상자는 유전자형 1a 형과 비교하여 베이스라인 시 NS5A 내성 다형성(Q30R, L31M, H58P)을 가진 유전자형 1c/h 형 바이러스를 가지고 있었다. 2 명의 시험대상자에서 실패 시 소포스부비르 NS5B 뉴클레오시드 유사체 내성 관련 치환은 관찰되지 않았다.

유전자형 3a 형 바이러스학적 실패 시험대상자 10 명 중, NS5A 내성 치환 Y93H 가 실패 시 10 명의 시험대상자 모두에서 관찰되었다(7 명은 치료 후 Y93H 가 있었고, 3 명은 베이스라인 시 및 치료 후 Y93H 가 있었음). 치료 후 발생 소포스부비르 NS5B 치환 L314F(n=2) 및 L314I(n=1)는 재발한 유전자형 3a 형 시험대상자 3 명의 NS5B 중합효소에서 높은 빈도(15% 이상)로 관찰되었다(이 약 치료군에서 1 명, 소포스부비르 + 리바비린 24 주 치료군에서 2 명). 또한, ASTRAL-3 에서의 소포스부비르 + 리바비린 24 주 치료군의 1 명 및 ASTRAL-4 에서의 이 약 치료군의 1 명을 포함하여, 재발한 유전자형 3a 형 시험대상자 2 명에서 낮은 빈도(4% 미만)의 투여 후 발생 L314P 가 검출되었다. 이러한 치환의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

비대상성 간경변 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

12 주 동안 리바비린과 함께 이 약을 투여받은 비대상성 간경변 시험대상자를 대상으로 한 ASTRAL-4 시험에서, 3 명의 시험대상자(유전자형 1a 형 1 명 및 유전자형 3a 형 2 명)가 바이러스학적 실패로 인한 내성 분석에 적합했다. 12 주 동안 리바비린과 함께 이 약을 투여받은 유전자형 2 또는 4 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 바이러스학적 실패를 경험하지 않았다.

유전자형 1 형 바이러스학적 실패 시험대상자는 실패 시 NS5A 또는 NS5B 내성 치환이 없었다.

유전자형 3a 형 바이러스학적 실패 시험대상자 2 명은 NS5A 내성 치환 Y93H 를 가지고 있었으며, 실패 시 낮은 수준의 M28V 또는 S38P 가 나타났다. 이들 시험대상자 중 1 명은 또한 실패 시 낮은 수준의(5% 미만) NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 내성 치환 N142T 및 E237G 를 보였다.

ASTRAL-4 임상시험에서, 리바비린 없이 12 주 또는 24 주 동안 이 약을 투여받은 2 명의 시험대상자는 L159F 와 함께 낮은 수준(5% 미만)에서 소포스부비르 NS5B 내성 관련 치환 S282T 가 나타났다. 비대상성 간경변이 있는 환자에서 리바비린 없이 12 주 또는 24 주 동안 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

<u>내성 관련 치환의 지속성</u>

소포스부비르 또는 벨파타스비르 내성 관련 치환의 지속성에 대해 이용 가능한 자료는 없다. 다른 NS5A 억제제 투여 시 관찰된 NS5A 내성 관련 치환은 대부분의 환자에서 1 년 넘게 지속되는 것으로 밝혀졌다. 소포스부비르 또는 벨파타스비르 내성 관련 치환을 포함하는 바이러스의 출현 또는 지속성에 대한 장기적 임상 영향은 알려져 있지 않다.

<u>베이스라인 HCV 다형성이 치료 반응에 미치는 영향</u>

성인

ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 에서 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자 및 ASTRAL-4 에서 비대상성 간경변이 있는 시험대상자에 대해 15% 이상의 민감도 역치에서 집단 또는 딥 시퀀싱(Deep Sequencing)으로 확인된 재발률과 선재성 베이스라인 NS5A 내성 관련 다형성(RAP) 간의 연관성(NS5A 아미노산 위치 24, 28, 30, 31, 58, 92 또는 93 에서의 기준 대비 변화)을 탐색하기 위해 분석을 실시했다.

<u>간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험</u>

이 약을 12 주 동안 투여받은 시험대상자 중, 유전자형 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 가 있는 시험대상자 중 각각 18%(37/209), 32%(38/117), 64%(149/232), 20%(56/274), 63%(73/115), 9%(3/34), 83%(35/42)가 NS5A RAPs 가 있는 베이스라인 바이러스를 가지고 있었다.

<u>유전자형 1 형</u>: 베이스라인 NS5A RAPs 가 있었던 유전자형 1 형 시험대상자 75 명 중, 베이스라인 시 Q30R, L31M, H58P 다형성 및 대상성 간경변이 있는 시험대상자 1 명(1%)이 재발했다.

유전자형 3 형: 베이스라인 NS5A RAPs 가 있었던 ASTRAL-3 의 유전자형 3 형 시험대상자 56 명 중, 4 명(7%)이 재발했다(베이스라인 Y93H 3 명, 베이스라인 A30K 1 명). 전반적으로, 베이스라인 시 Y93H 다형성이 있는 유전자형 3 형 시험대상자의 20%(3/15)가 재발했다.

HCV 유전자형 3 형 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험의 통합 분석에서, 베이스라인 NS5A Y93H 다형성의 유병률은 6%(104/1842)였다. 12 주 동안 이 약으로 치료받은 Y93H 다형성이 있는 HCV 유전자형 3 형 감염 시험대상자 중, 간경변이 없는 시험대상자의 7%(2/28)가 재발했으며, 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 40%(6/15)가 바이러스학적 실패(재발 5 명, 치료 중 1 명)를 경험하였다.

유전자형 2, 4, 5, 6 형: 베이스라인 NS5A RAPs 의 존재는 유전자형 2, 4, 5, 6 형이 있는 시험대상자의 재발률에 영향을 미치지 않았다. 이들 모두 지속적인 바이러스 반응(SVR) 12 를 달성했다.

N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, S282G + V321I 를 포함한 베이스라인 NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 내성 다형성을 보인 시험대상자 77 명은 모두 SVR12 를 달성했다. 제 3 상 임상시험에서 1% 딥 시퀀싱 컷오프를 사용한 시험대상자의 베이스라인 NS5B 시퀀스에서 소포스부비르 NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 내성 치환 S282T 는 검출되지 않았다.

비대상성 간경변 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

ASTRAL-4 에서, 베이스라인 시 NS5A RAPs 의 발생률은 GT1, GT2, GT3, GT4 HCV 시험대상자에서 각각 24%(48/198), 60%(6/10), 11%(4/37), 63%(5/8)였다. 유전자형 2, 4, 6 형 시험대상자 중 재발한 시험대상자는 없었다. 이 임상시험에서 유전자형 5 형 시험대상자는 없었다.

유전자형 1 형 시험대상자의 경우, 전체 재발률은 이 약의 12 주 및 24 주 투여군에 비해 이 약과 리바비린 12 주 투여군에서 수치적으로 더 낮았다(2%; 1/66). NS5A RAPs 가 있는 시험대상자의 경우, 재발률은 0%(0/17)였던 데 비해, 이 약과 리바비린 12 주 투여군에서 NS5A RAPs 가 없는 시험대상자에서는 재발률이 2%(1/49)였다.

유전자형 3 형 시험대상자의 경우, 전체 바이러스학적 실패율은 이 약의 12 주 및 24 주 투여군에 비해 12 주 동안 리바비린과 함께 이 약으로 치료받은 투여군에서 수치적으로 더 낮았다(15%; 2/13). 비대상성 간경변이 있는 유전자형 3 형 시험대상자에서 HCV NS5A RAPs 의 영향을 확인하기 위한 자료는 충분하지 않다.

이 약과 리바비린 12 주 투여군의 시험대상자 3 명은 1% 딥 시퀀싱 컷오프를 이용한 베이스라인 NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 다형성(N142T 및 L159F)을 가지고 있었으며 3 명의 시험대상자가 모두 SVR12 를 달성했다.

소아

임상시험 1143 에서, NS5A 및 NS5B RAPs 의 존재는 치료 결과에 영향을 미치지 않았으며, 베이스라인 NS5A RAPs(16.3%, 16/98) 또는 NS5B 뉴클레오시드 억제제 RAPs(5.2%, 5/97)가 있는 만 12 세 이상의 모든 소아 시험대상자는 이 약으로 12 주 치료 후 SVR 을 달성했다.

교차 내성

소포스부비르 및 벨파타스비르는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제 및 NS3 단백분해효소 억제제와 같이 작용기전이 다른 타 직접 작용 항바이러스제에 대한 내성 관련 치환에 대하여 완전한 활성을 나타내었다. 이 약의 유효성은 이전에 NS5A 억제제를 포함하는 다른 요법을 사용한 치료에 실패한 환자에서는 확립되지 않았다.

(2) 약력학

심장 전기생리학

QTc 간격에 대한 소포스부비르 400 mg(권장 용량) 및 1200 mg(권장 용량의 3 배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 3 배 용량에서, 소포스부비르는 임상적으로 관련 있는 정도로 QTc 를 연장시키지 않는다.

벨파타스비르 500 mg(권장 용량의 5 배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 5 배 용량에서, 벨파타스비르는 임상적으로 관련 있는 정도로 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

(3) 약동학

이 약의 성분에 대한 약동학적 특성은 표 6 에 제시되어 있다. 소포스부비르 및 그 대사체인 GS-331007 과 벨파타스비르의 다회투여 약동학 지표는 표 7 에 제시되어 있다.

표 6 이 약의 성분에 대한 약동학적 특성

	소포스부비르	벨파타스비르
흡수		
T_{max}(h)	0.5–1	3
중등도 식사의 영향(공복 대비)[a]	↑ 60%	↑ 34%
고지방 식사의 영향(공복 대비)[a]	↑ 78%	↑ 21%
분포		
인간 혈장 단백질 결합 %	61–65	>99.5

혈액 대 혈장 비	0.7	0.52–0.67
대사		
대사	카텝신 A CES1 HINT1	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4
제거		
주요 제거 경로	SOF: 대사 GS-331007[b]: 사구체 여과 및 활성 세뇨관 분비	모약물로 담즙 배설(77%)
$t_{1/2}$(h)[c]	SOF: 0.5 GS-331007[b]: 25	15
소변으로 배설된 용량의 %[d]	80[e]	0.4
대변으로 배설된 용량의 %[d]	14	94

CES1 = 카르복실에스테라아제 1; HINT1 = 히스티딘 트리아드 뉴클레오티드 결합 단백질 1.

a. 값은 평균 전신 노출을 나타낸다. 중등도 식사 = 약 600 kcal, 30% 지방; 고지방 식사 = 약 800 kcal, 50% 지방. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
b. GS-331007 은 SOF 의 주요 순환 뉴클레오티드 대사체이다.
c. $t_{1/2}$ 값은 최종 혈장 반감기 중앙값을 나타낸다.
d. 질량 균형 시험에서의 [^{14}C] SOF 또는 [^{14}C] VEL 의 단회투여.
e. 주로 GS-331007 로.

표 7 HCV 감염 성인을 대상으로 이 약의 경구 투여 후 소포스부비르 및 그 대사체 GS-331007 와 벨파타스비르의 다회투여 약동학 지표

지표 평균(%CV)	**소포스부비르 [a]**	**GS-331007[b]**	**벨파타스비르 [c]**
C_{max} (ng/mL)	567 (30.7)	898 (26.7)	259 (54.3)
AUC_{tau} (ng• hr/mL)	1268 (38.5)	14372 (28.0)	2980 (51.3)
C_{trough} (ng/mL)	NA	NA	42 (67.3)

CV = 변동 계수; NA = 해당 없음.

a. 모집단 PK 분석으로부터, N = 666
b. 모집단 PK 분석으로부터, N = 1029
c. 모집단 PK 분석으로부터, N = 1025

소포스부비르 및 GS-331007 AUC_{0-24} 및 C_{max} 는 건강한 성인 시험대상자와 HCV 감염 시험대상자에서 유사했다. 건강한 시험대상자(N=331)와 비교하여, 벨파타스비르 AUC_{0-24} 및 C_{max} 는 HCV 감염 시험대상자에서 각각 37% 및 42% 더 낮았다.

건강한 자원자들에서 벨파타스비르 AUC는 5~50 mg에서 비례적인 수준 이상의 방식으로, 50~450 mg에서 비례적인 수준 미만의 방식으로 증가한다. 그러나, 벨파타스비르는 소포스부비르와 병용투여 시 HCV 감염 환자들의 25 mg~150 mg 노출에서 용량 비례적인 수준 이상의 증가 또는

거의 용량 비례적인 수준의 증가를 보였다. 소포스부비르 및 GS-331007 AUC는 200 mg~1200 mg 용량 범위에서 거의 용량 비례적이다.

특정 모집단

소아 환자: 소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르의 약동학은 아래 표 8 에 기술된 바와 같이 이 약의 일일 용량을 투여받은 만 12 세 이상의 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 감염 소아 시험대상자에서 평가되었다. 기하 평균 SOF AUC_{tau} 및 C_{max}와 VEL C_{max} 값은 성인에서 관찰된 것에 비해 30 kg 이상의 소아 시험대상자에서 72%, 75%, 85% 더 높았다. 이 차이는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았다. 소아 시험대상자에서의 GS-331007 노출과 벨파타스비르 AUC_{tau} 및 C_{tau} 값은 성인에서 관찰된 것과 유사했다.

표 8 체중이 30 kg 이상인 HCV 감염 소아 시험대상자에서의 이 약의 성분에 대한 약동학적 특성 [a]

체중군	용량	PK 지표	기하평균(%CV)		
			소포스부비르	GS-331007	벨파타스비르
≥30 kg[b]	400/100 mg	C_{max}(ng/mL)	946 (93.2)	1140 (24.5)	416 (34.8)
		AUC_{tau}(ng•hr/mL)	2040 (83.3)	13100 (27.4)	3810 (40.3)
		C_{trough}(ng/mL)	NA	NA	35 (87.2)

a. 모집단 PK 도출 지표

b. 소포스부비르 N=89; GS-331007 N=100; 벨파타스비르 N=100

만 12 세 미만이거나 체중이 30 kg 미만인 소아 시험대상자에서 소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르의 약동학은 확립되지 않았다[사용상의 주의사항 '7. 소아에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조].

고령 환자: HCV 감염 시험대상자의 집단 약동학 분석에서, 분석된 연령 범위(18~82 세) 내에서 연령은 소포스부비르, GS-331007 또는 벨파타스비르에 대한 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다[사용상의 주의사항 '8. 고령자에 대한 투여' 참조].

신장애 환자:

소포스부비르의 약동학은 경증(eGFR 50~80 mL/min/1.73 m^2), 중등도(eGFR 30~50 mL/min/1.73 m^2), 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2)가 있는 HCV 음성 시험대상자 및 혈액투석이 필요한 말기 신장애(ESRD) 시험대상자를 대상으로 소포스부비르 400 mg 단회투여 후 시험했다. 신기능이 정상인 시험대상자(eGFR > 80 mL/min/1.73 m^2)와 비교하여, 소포스부비르 $AUC_{0\text{-}inf}$는 경증, 중등도, 중증 신장애에서 61%, 107%, 171% 더 높았던 반면, GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$는 각각 55%, 88%, 451% 더 높았다.

신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 말기 신징애(ESRD) 시험대상자에서, 소포스부비르 및 GS-331007 $AUC_{0\text{-}inf}$는 소포스부비르를 혈액투석 전 1 시간 시점에 투여했을 때 28% 및 1280% 더 높았던 데 비해 혈액투석 후 1 시간 시점에 투여했을 때 60% 및 2070% 더 높았다. 4 시간 혈액투석 세션에서는 투여된 용량의 약 18%가 제거되었다[용법용량 및 사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].

벨파타스비르의 약동학은 중증 신장애(Cockcroft-Gault 에 의해 eGFR < 30 mL/min)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 한 100 mg 벨파타스비르 단회투여로 시험했다. 건강한 시험대상자와 중증 신장애 시험대상자 간에 벨파타스비르 약동학의 임상적으로 관련 있는 차이는 관찰되지 않았다[사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].

소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르의 약동학은 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주 동안 이 약을 투여하여 시험했다. 결과는 일반적으로 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 HCV 음성 시험대상자의 결과와 일치했다.

간장애 환자:

소포스부비르의 약동학은 중등도 및 중증 간장애(각각 Child Pugh B 등급 및 C 등급)가 있는 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 7 일간 400 mg 소포스부비르 투여 후 시험했다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여, 소포스부비르 $AUC_{0\text{-}24}$는 중등도 및 중증 간장애 시험대상자에서 126% 및 143% 더 높았던 반면, GS-331007 $AUC_{0\text{-}24}$는 각각 18% 및 9% 더 높았다. HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 간경변(비대상성 간경변 포함)이 소포스부비르 및 GS-331007 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 시사했다[사용상의 주의사항 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].

벨파타스비르의 약동학은 중등도 및 중증 간장애(Child Pugh B 등급 및 C 등급)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 한 100 mg 벨파타스비르 단회투여로 시험했다. 벨파타스비르 혈장 노출(AUC_{inf})은 중등도 간장애, 중증 간장애 시험대상자들과 간기능이 정상인 대조군 시험대상자들에서 유사했다. HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 간경변(비대상성 간경변 포함)이 벨파타스비르 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 시사했다[사용상의 주의사항 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].

인종: HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 인종이 소포스부비르, GS-331007, 또는 벨파타스비르 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 시사했다.

성별: HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 성별이 소포스부비르, GS-331007, 또는 벨파타스비르 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 시사했다.

2) 임상시험

(1) 임상시험에 대한 설명

표 9 는 만성 C 형 간염(HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 이 약으로 수행된, 다양한 치료군을 포함하는 임상시험 설계를 제시한다. 시험 설계와 권장 용법 및 기간에 대한 자세한 설명[용법용량 및 전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조].

표 9 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 한 이 약으로 수행한 임상시험

시험	모집단	이 약 및 대조군 (치료받은 시험대상자 수)
ASTRAL-1 [a] (NCT02201940)	유전자형 1, 2, 4, 5, 6 형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이 약 12 주(624) 위약 12 주(116)
ASTRAL-2 [c] (NCT02220998)	유전자형 2 형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이약 12 주(134) SOF + RBV 12 주(132)
ASTRAL-3 [c] (NCT02201953)	유전자형 3 형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이 약 12 주(277) SOF + RBV 24 주(275)
ASTRAL-5 [c] (NCT02480712)	유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV/HIV-1 동시감염 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이 약 12 주(106)
ASTRAL-4 [c] (NCT02201901)	유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 TN 및 TE [b], CP B 등급 비대상성 간경변이 있음	이 약 12 주(90) 이 약 + RBV 12 주(87) 이 약 24 주(90)
4062 [c] (NCT03036852)	유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음, 투석이 필요한 ESRD 가 있음	이 약 12 주(59)
1143 [c] (NCT03022981)	유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 만 12 세 이상의 TN 및 TE 소아 시험대상자	이 약 12 주(102)

TN = 치료 경험이 없는 시험대상자; SOF = 소포스부비르; RBV = 리바비린; CP = Child-Pugh; ESRD = 말기 신장애.

a. 이중눈가림, 위약대조.

b. TE = 치료 경험이 있는 시험대상자는 HCV 단백분해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르)를 병용하거나 병용하지 않은 페그인터페론 알파/리바비린 기반 요법에 실패한 시험대상자이다.
c. 공개.
d. TE = 치료 경험이 있는 시험대상자는 페그인터페론 알파/리바비린 또는 인터페론/리바비린 기반 요법에 실패한 시험대상자이다.

리바비린 용량은 체중 기준(75 kg 미만 환자의 경우 2 회 분할 용량으로 1 일 1000 mg 투여, 75 kg 이상 환자의 경우 1200 mg)이었으며, ASTRAL-2 및 ASTRAL-3 시험에서 소포스부비르와 병용 시, 또는 ASTRAL-4 시험에서 이 약과의 병용요법으로 2 회 분할 용량으로 투여했다. 리바비린 허가사항에 따라 리바비린 용량 조절을 실시했다. 혈청 HCV RNA 값은 정량 하한(LLOQ)이 15 IU/mL 인 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 검사(버전 2.0)를 이용하여 임상시험 기간 동안 측정했다. 치료 중단 후 12 주째에 HCV RNA 가 LLOQ 미만인 것으로 정의되는 SVR12 는 모든 임상시험에서 일차 평가변수였다. 재발은 치료 종료 시 LLOQ 미만의 HCV RNA 에 도달한 후 치료 후 기간 동안의 LLOQ 이상의 HCV RNA 로 정의된다. 치료 중 바이러스학적 실패는 돌파, 반동 또는 비반응으로 정의된다.

(2) 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

<u>유전자형 1, 2, 4, 5, 6 형 HCV 감염 성인(ASTRAL-1)</u>

ASTRAL-1 은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6 형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주의 위약과 비교하여 12 주의 이 약을 사용한 치료를 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 유전자형 1, 2, 4, 6 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 12 주 동안 이 약 또는 위약 투여에 5:1 의 비율로 무작위배정되었다. 유전자형 5 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 이 약 투여군에 등록되었다. 무작위배정은 HCV 유전자형(1, 2, 4, 6, 불확정) 및 간경변의 유무에 따라 층화되었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 이 약의 투여군과 위약군 간에 균형을 이루었다. 투여를 받은 시험대상자 740 명 중, 연령 중앙값은 56 세(범위: 18~82 세)였고; 시험대상자의 60%가 남성이었으며; 79%는 백인, 9%는 흑인이었고; 21%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m^2 이상이었으며; 유전자형 1, 2, 4, 5, 6 HCV 감염이 있는 시험대상자의 비율은 각각 53%, 17%, 19%, 5%, 7%였고; 69%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가졌으며; 74%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였고; 19%는 대상성 간경변이 있었으며; 32%는 치료 경험이 있었다.

표 10 은 ASTRAL-1 시험에서 이 약 투여군의 SVR12 및 기타 바이러스학적 결과를 HCV 유전자형별로 제시한다. 위약군에서 SVR12 를 달성한 시험대상자는 없었다.

표 10 시험 ASTRAL-1: 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 이 약 투여군 시험대상자의 HCV 유전자형별 바이러스학적 결과(치료 후 12 주)

	이 약 12 주 (N=624)							
	합계 (모든 GT) (N=624)	GT-1			GT-2 (N=104)	GT-4 (N=116)	GT-5 (N=35)	GT-6 (N=41)
		GT-1a (N=210)	GT-1b (N=118)	합계 (N=328)				
SVR12	99% (618/624)	98% (206/210)	99% (117/118)	98% (323/328)	100% (104/104)	100% (116/116)	97% (34/35)	100% (41/41)
SVR 이 없는 시험대상자의 결과								
치료 중 바이러스학적 실패	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
재발 [a]	<1% (2/623)	<1% (1/209)	1% (1/118)	1% (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
기타 [b]	1% (4/624)	1% (3/210)	0/118	1% (3/328)	0/104	0/116	3% (1/35)	0/41

GT = 유전자형; 위약군에서 SVR12 를 달성한 시험대상자는 없었다.

a. 재발의 분모는 마지막 투여 중 평가에서 HCV RNA < LLOQ 인 시험대상자의 수이다.

b. 기타에는 SVR 을 달성하지 못했고 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 않은 시험대상자가 포함된다.

<u>유전자형 2 형 HCV 감염 성인(ASTRAL-2)</u>

ASTRAL-2 는 유전자형 2 형 HCV 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 12 주간의 SOF 및 리바비린 치료와 비교하여 12 주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 무작위배정, 공개 시험이었다.
시험대상자는 1:1 의 비율로 투여군에 무작위배정되었다. 무작위배정은 대상성 간경변의 유무 및 이전 치료 경험(치료 미경험 대 치료 경험)에 의해 층화되었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 두 투여군 전체에서 균형을 이루었다. 투여를 받은 시험대상자 266 명 중, 연령 중앙값은 58 세(범위: 23~81 세)였고; 시험대상자의 59%가 남성이었으며; 88%는 백인, 7%는 흑인이었고; 33%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m^2 이상이었으며; 62%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가졌으며; 80%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였고; 14%는 대상성 간경변이 있었으며; 15%는 치료 경험이 있었다.

표 11 은 ASTRAL-2 시험의 SVR12 및 기타 바이러스학적 결과를 제시한다.

표 11 시험 ASTRAL-2: 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 2 형 HCV 시험대상자의 바이러스학적 결과(치료 후 12 주)

	이 약 12 주 (N=134)	**SOF + RBV 12 주 (N=132)**
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
	치료 차이 +5.2%; 95% 신뢰구간(+0.2% - +10.3%)	
SVR 이 없는 시험대상자의 결과		
치료 중 바이러스학적 실패	0/134	0/132
재발 [a]	0/133	5% (6/132)
기타 [b]	1% (1/134)	2% (2/132)

SOF = 소포스부비르, RBV = 리바비린.

a. 재발의 분모는 마지막 투여 중 평가에서 HCV RNA < LLOQ 인 시험대상자의 수이다.

b. 기타에는 SVR12 를 달성하지 못했고 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 않은 시험대상자가 포함된다.

<u>유전자형 3 형 HCV 감염 성인(ASTRAL-3)</u>

ASTRAL-3 은 유전자형 3 형 HCV 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 24 주간의 SOF 및 리바비린 치료와 비교하여 12 주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 무작위배정, 공개 시험이었다. 시험대상자는 1:1 의 비율로 투여군에 무작위배정되었다. 무작위배정은 대상성 간경변의 유무 및 이전 치료 경험(치료 미경험 대 치료 경험)에 의해 층화되었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전체에서 균형을 이루었다. 투여를 받은 시험대상자 552 명 중, 연령 중앙값은 52 세(범위: 19~76 세)였고; 시험대상자의 62%가 남성이었으며; 89%는 백인, 9%는 아시아인이었고; 20%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m^2 이상이었으며; 61%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가졌으며; 70%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였고; 30%는 대상성 간경변이 있었으며; 26%는 치료 경험이 있었다.

표 12 는 ASTRAL-3 시험의 SVR12 및 기타 바이러스학적 결과를 제시한다.

표 12 시험 ASTRAL-3: 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 3 형 HCV 시험대상자의 바이러스학적 결과(치료 후 12 주)

	이 약 12 주 (N=277)	**SOF + RBV 24 주 (N=275)**
SVR12	95% (264/277)	80% (221/275)
	치료 차이 +14.8%; 95% 신뢰구간(+9.6% ~ +20.0%)	
SVR 이 없는 시험대상자의 결과		

	이 약 12 주 (N=277)	**SOF + RBV 24 주 (N=275)**
치료 중 바이러스학적 실패	0/277	<1% (1/275)
재발 [a]	4% (11/276)	14% (38/272)
기타 [b]	1% (2/277)	5% (15/275)

SOF = 소포스부비르, RBV = 리바비린.

a. 재발의 분모는 마지막 투여 중 평가에서 HCV RNA < LLOQ 인 시험대상자의 수이다.

b. 기타에는 SVR 을 달성하지 못했고 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 않은 시험대상자가 포함된다.

선별된 하위군에 대한 SVR12 는 표 13 에 제시되어 있다.

표 13 시험 ASTRAL-3: 유전자형 3 형 HCV 가 있는 시험대상자를 대상으로 한 이전 치료 및 대상성 간경변 유무별 SVR12

	이 약 12 주		**SOF + RBV 24 주 [a]**	
	치료 미경험 (N=206)	치료 경험 (N=71)	치료 미경험 (N=201)	치료 경험 (N=69)
간경변 없음	98% (160/163)	94% (31/33)[b]	90% (141/156)	71% (22/31)
대상성 간경변 있음	93% (40/43)	89% (33/37)	73% (33/45)	58% (22/38)

SOF = 소포스부비르, RBV = 리바비린.

a. SOF + RBV 24 주 투여군에서 간경변 상태가 결측된 5 명의 시험대상자는 이 하위군 분석에서 제외되었다.

b. 이 약으로 치료받은 간경변이 없는 1 명의 치료 경험이 있는 시험대상자는 실패 시 유전자형 1a HCV 감염이 있어, HCV 재감염을 나타냈으며, 따라서 이 분석에서 제외된다.

(3) HCV/HIV-1 동시감염 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

ASTRAL-5 는 HIV-1 에 동시감염된 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 공개 시험이었다. 시험대상자들은 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르, 로피나비르/리토나비르, 릴피비린, 랄테그라비르 또는 엘비테그라비르/코비시스타트와 함께 투여되는 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 아바카비르/라미부딘을 포함한 안정적인 HIV-1 항레트로바이러스 요법을 투여받고 있었다.

투여를 받은 시험대상자 106 명 중, 연령 중앙값은 57 세(범위: 25~72 세)였고; 시험대상자의 86%가 남성이었으며; 51%는 백인, 45%는 흑인이었고; 22%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m^2 이상이었으며; 유전자형 1, 2, 3, 4 HCV 감염이 있는 시험대상자의 비율은 각각 74%, 10%, 11%, 5%였고; 이 약으로 치료받은 유전자형 5 또는 6 HCV 시험대상자는 없었으며, 77%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가졌고; 74%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000

IU/mL 였으며; 18%는 대상성 간경변이 있었고; 29%는 치료 경험이 있었다. 전체 평균 CD4+ 수는 598 cells/μL(범위: 183−1513 cells/μL)였고, 시험대상자의 57%는 CD4+ 수가 > 500 cells/μL 였다.

표 14 는 ASTRAL-5 시험에 대한 HCV 유전자형별 SVR12 를 제시한다.

표 14 시험 ASTRAL-5: 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 HIV-1 동시감염 시험대상자의 HCV 유전자형별 바이러스학적 결과(치료 후 12 주)

	이 약 12 주 (N=106)						
	합계 (모든 GT) (N=106)	GT-1			GT-2 (N=11)	GT-3 (N=12)	GT-4 (N=5)
		GT-1a (N=66)	GT-1b (N=12)	합계 (N=78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
SVR 이 없는 시험대상자의 결과							
치료 중 바이러스학적 실패	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
재발 [a]	2% (2/103)	3% (2/65)	0/11	3% (2/76)	0/11	0/11	0/5
기타 [b]	3% (3/106)	2% (1/66)	8% (1/12)	3% (2/78)	0/11	8% (1/12)	(0/5)

a. 재발의 분모는 마지막 투여 중 평가에서 HCV RNA < LLOQ인 시험대상자의 수이다.

b. 기타에는 SVR을 달성하지 못했고 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 않은 시험대상자가 포함된다.

치료 기간 동안 HIV-1 반동을 경험한 시험대상자는 없었으며, CD4+ 수는 치료 중에 안정적이었다.

(4) 비대상성 간경변 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

ASTRAL-4 는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 감염 및 스크리닝 시 Child-Pugh B 간경변이 있는 시험대상자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 시험이었다. 시험대상자는 12 주 동안의 이 약을 사용한 치료(N=90), 12 주 동안의 리바비린과 함께 이 약을 사용한 치료(N=87), 또는 24 주 동안의 이 약을 사용한 치료(N=90)에 1:1:1 의 비율로 무작위배정되었다. 무작위배정은 HCV 유전자형(1, 2, 3, 4, 5, 6, 불확정)으로 층화되었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전체에서 균형을 이루었다. 치료받은 267 명의 시험대상자 중, 연령 중앙값은 59 세(범위: 40~73 세)였고, 시험대상자의 70%는 남성이었으며, 90%는 백인, 6%는 흑인이었고, 42%는 베이스라인 체질량지수가 30 kg/m^2 이상이었다. 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 HCV 가 있는 시험대상자의 비율은 각각 78%, 4%, 15%, 3%, 1% 미만(1 명)이었다. 유전자형 5 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 등록되지 않았다. 76%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가지고 있었고; 56%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였으며; 55%는 치료

경험이 있었고; 시험대상자의 95%는 베이스라인에서 말기 간질환 모델(MELD) 점수가 15 이하였다. 모든 시험대상자는 스크리닝에서 Child-Pugh B 간경변이 있었지만, 시험대상자의 6% 및 4%는 치료 첫날에 각각 Child-Pugh A 및 Child-Pugh C 간경변이 있는 것으로 평가되었다.

12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료한 결과, 12 주 또는 24 주 동안 이 약으로 치료한 경우보다 수치적으로 더 높은 SVR12 비율을 보였다. 12 주 동안 리바비린과 함께 이 약을 투여하는 것이 권장 용량 요법이므로, 12 주 및 24 주간의 이 약 투여군의 결과는 제시되지 않는다.

표 15 는 ASTRAL-4 임상시험에서 12 주 동안 리바비린과 함께 이 약으로 치료받은 시험대상자의 SVR12 를 HCV 유전자형별로 제시한다. 유전자형 5 또는 6 형 HCV 가 있는 시험대상자는 12 주 동안 이 약과 리바비린으로 치료를 받지 않았다.

표 15 시험 ASTRAL-4: 비대상성 간경변이 있는 시험대상자의 12 주 치료 후 HCV 유전자형별 바이러스학적 결과

	이 약 + RBV 12 주 (N=87)	
	SVR12	**바이러스학적 실패 (재발 및 치료 중 실패)**
전체 SVR12[a]	94% (82/87)	3% (3/87)
유전자형 1 형	96% (65/68)	1% (1/68)[b]
유전자형 1a 형	94% (51/54)	2% (1/54)[b]
유전자형 1b 형	100% (14/14)	0% (0/14)
유전자형 3 형	85% (11/13)	15% (2/13)[c]

RBV = 리바비린.

a. 베이스라인 CPT C 간경변이 있는 시험대상자 포함: 4 명의 시험대상자가 모두 SVR12 를 달성했다.

b. 유전자형 1a 형인 이 시험대상자는 재발을 경험했다.

c. 1 명의 시험대상자가 투여 중 바이러스학적 실패를 경험했으며, 이 시험대상자의 약동학 자료는 미준수와 일치했다.

이 약과 리바비린으로 치료받은 유전자형 2 형(N=4) 및 유전자형 4 형(N=2) HCV 감염이 있는 모든 시험대상자는 SVR12 를 달성하였다.

(5) 투석이 필요한 중증 신장애가 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

시험 4062 는 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 59 명의 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 공개 임상시험이었다. 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 또는 불확정 HCV 감염이 있는 시험대상자의 비율은 각각 42%, 12%, 27%, 7%, 3%, 8%였다. 베이스라인에서, 시험대상자의 29%는 간경변이 있었고, 22%는 치료 경험이 있었으며(이전에 HCV NS5A 억제제에 노출된 시험대상자는 제외되었음), 92%는 혈액투석, 8%는 복막투석

중이었으며, 평균 투석 기간은 7 년(범위: 0~40 년)이었다. 전체 SVR 비율은 95%(56/59)였다. 12 주간의 이 약을 사용한 치료를 완료한 시험대상자 중 1 명이 바이러스 재발을 경험하였다.

(6) 소아 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

12 주 동안 1 일 1 회 투여하는 이 약의 유효성은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 만 12 세 이상의 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 HCV 치료 경험이 없거나(N=80) 또는 치료 경험이 있는(N=22) 소아 시험대상자 102 명을 대상으로 한 공개 임상시험(시험 1143)에서 평가하였다. 연령 중앙값은 15 세(범위: 12~17 세)였고; 시험대상자의 51%는 여성이었으며; 73%는 백인, 9%는 흑인, 11%는 아시아인, 14%는 히스패닉/라틴계였고; 평균 체질량지수는 23 kg/m^2(범위: 13~49 kg/m^2); 평균 체중은 61 kg(범위: 22~147 kg)이었으며; 58%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였고; 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 형 HCV 감염이 있는 시험대상자의 비율은 각각 74%, 6%, 12%, 2%, 6%였으며, 간경변이 알려진 시험대상자는 없었다. 대부분의 시험대상자(89%)는 수직 전파를 통해 감염되었다.

SVR 비율은 유전자형 1 형 HCV 감염이 있는 시험대상자에서 93%(71/76), 유전자형 2 형(6/6), 유전자형 3 형(12/12), 유전자형 4 형(2/2), 유전자형 6 형(6/6) HCV 감염이 있는 시험대상자에서 100%였다. 1 명의 시험대상자는 제 4 주에 투여를 중단했고 이후 재발했으며, SVR12 를 달성하지 못한 나머지 4 명의 시험대상자는 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 못했다(추적관찰 실패).

3) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 저하

<u>발암성 및 돌연변이 유발성</u>

소포스부비르: 소포스부비르는 박테리아를 이용한 돌연변이 유발성, 인간 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상, 생체 내 마우스 소핵 시험을 포함한 일련의 생체 외 또는 생체 내 시험에서 유전독성이 없었다.

소포스부비르는 2 년 마우스 시험(수컷에서 최대 200 mg/kg/day, 암컷에서 600 mg/kg/day) 및 2 년 랫트 시험(최대 750 mg/kg/day)에서 발암성이 없었으며, 그 결과 권장 인간 용량(HDR)에서의 인간에 대한 노출보다 수컷 및 암컷에서 약 3 배 및 15 배(마우스), 7 배 및 9 배(랫트)의 주요 순환 대사체 GS-331007 의 노출을 초래했다.

벨파타스비르: 벨파타스비르는 박테리아를 이용한 돌연변이 유발성, 인간 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상, 생체 내 랫트 소핵 시험을 포함한 일련의 생체 외 또는 생체 내 시험에서 유전독성이 없었다.

벨파타스비르는 6 개월 rasH2 유전자삽입 마우스 시험(최대 1000 mg/kg/day) 및 2 년 랫트 발암성 시험(최대 200 mg/kg/day)에서 발암성이 없었다. 2 년 랫트 시험에서 VEL 의 노출은 RHD 에서의 인간 노출의 약 6 배였다.

수태능 저하

소포스부비르: 소포스부비르는 랫트에서 평가 시 배태자 생존력 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고 용량에서, 주요 순환 대사체 GS-331007 에 대한 AUC 노출은 RHD 에서의 인간 노출의 약 4 배였다.

벨파타스비르: 벨파타스비르는 랫트에서 평가 시 배태자 생존력 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고 용량에서, 벨파타스비르 노출은 RHD 에서의 인간 노출의 약 6 배였다.

저장방법

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관.

포장단위

28정

[제조의뢰자] Gilead Sciences, Inc. (333 Lakeside Dr, Foster City, CA 94404, 미국)

[제조자]

Gilead Sciences Ireland UC (IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, 아일랜드)

Patheon Inc. (2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, 캐나다, L5N 7K9)

[수입자] 길리어드 사이언스 코리아(유), 서울특별시 중구 을지로5길 26 센터원빌딩 서관 15층

(대표전화: 02-6030-3300, 제품관련문의: 0079-814-800-9172 (수신자부담))

[판매자] 유한양행

[문안작성년월일] 2023. 5. 17

사용기한은 외부포장에 설명됨.

만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 정부의 “소비자분쟁해결기준”에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.

본 첨부문서의 최근 변경된 내용은 홈페이지(www.gilead.co.kr) 또는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

KR-MAY23-ICGPS(US)-AUG20-US-JUL20-EU-JUL21