

전문약품

의약품 분류번호 629

보세비®정

원료약품 및 분량

이 약 1 정(1339 mg) 중

소포스부비르(별규).....400.0 mg

벨파타스비르(별규)100.0 mg

복실라프레비르(별규)100.0 mg

첨가제: 코포비돈, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 베이지색 (85F170040)

성상

한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “3”이 음각된 베이지색의 장방형 필름코팅정

효능·효과

간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자 중

- NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료,
- NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3 형 만성 HCV 감염 환자의 치료

용법·용량

이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc 를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다.[사용상의 주의사항 '1. 경고 1.1. HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B 형 간염 바이러스 재활성화 위험' 참조]

1. 권장 용량

이 약의 권장 용량은 1 정이며 음식물과 함께 1 일 1 회 경구 복용한다. 권장 치료기간은 12 주이다. [사용상의 주의사항 '13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학' 참조]

복용을 놓친 경우

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.

약물 복용 4 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 4 시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '13. 전문가를 위한 정보 13.1.약리학'참조].

2. 신장장애

투석 중인 환자를 포함하여 신장장애 정도와 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '9. 신장장애 환자에 대한 투여' 및 '13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학' 참조].

3. 중등증 또는 중증 간장애

중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르의 노출이 더 높으므로 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 '1. 경고', '10. 간장애 환자에 대한 투여' 및 '13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학' 참조].

사용상의 주의사항

1. 경고

1.1. 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.

1.2. 진행성 간질환의 증거가 있는 환자에서 비대상성 간경변/간부전 위험

이 약을 포함한 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제 함유 요법으로 치료받은 환자에서 치명적인 결과를 포함한 비대상성 간경변 및 간부전의 시판 후 사례가 보고되었다. 보고된 사례는 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C)가 있거나 없는 베이스라인 간경변 환자에서 발생하였다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

대상성 간경변(Child-Pugh A)이나 문맥고혈압 등 간질환의 증거가 있는 환자에서는 임상적 필요에 따라 실험실적 간 검사를 실시하고, 황달, 복수, 간성뇌병증, 정맥류 출혈과 같은 비대상성 간경변의 징후와 증상이 나타나는지 모니터링 한다. 비대상성 간경변 및 간부전으로 진행된 증거가 있는 환자에서는 이 약을 중단한다.

이 약은 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C)가 있는 환자 또는 비대상성 간경변 병력이 있는 환자에게는 권장되지 않는다[용법용량, 사용상의 주의사항 ‘3. 이상반응’, ‘10. 간장애 환자에 대한 투여’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

1.3. 아미오다론과 병용투여 시 중증 증상성 서맥

아미오다론을 소포스부비르 포함 요법과 병용투여할 때 증상성 서맥의 발생으로 심박조율기 삽입을 요하는 사례가 시판 후 조사에서 보고된 바 있다. 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 순환기계 동반질환이 있거나 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 기술된 바와 마찬가지로 심장 모니터링을 받아야 한다.

아미오다론의 긴 반감기로 인해, 이 약을 시작하기 직전에 아미오다론을 중단한 환자도 위에 기술된 바와 마찬가지로 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 약은 리팜피신과 병용해서는 안된다[사용상의 주의사항 ‘5. 약물 상호작용’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게 투여해서는 안된다.

3. 이상반응

다음의 중대한 이상반응이 아래 및 기타 다른 항에 기술되어 있다.

- 아미오다론과 병용투여 시 중증의 증상성 서맥[사용상의 주의사항 ‘1. 경고’ 참조].

3.1. 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.

간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 HCV 감염 시험대상자에서의 이상반응

이 약의 이상반응 자료는 12 주 동안 이 약을 투여한 간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 에 감염된 총 445 명의 시험대상자를 평가한 2 건의 3 상 임상시험(POLARIS-1, POLARIS-4)에서 도출되었다. 이 약은 위약대조 및 활성대조(소포스부비르/벨파타스비르) 임상시험에서 연구되었다[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.2. 임상시험’ 참조].

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

12 주 동안 이 약을 투여받은 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 이상반응(시험자에 의해 인과관계가 있다고 평가된 이상반응, 10% 이상)은 두통, 피로, 설사, 오심이였다.

표 1 에는 3 상 임상시험에서 12 주간 이 약을 투여받은 시험대상자의 5% 이상에서 관찰된 이상반응(시험자에 의해 인과관계가 있다고 평가된 이상반응, 모든 등급)이 나열되어 있다. 두 연구간의 이상반응을 도표로 기술한 것은 표기의 편의를 위한 것이며, 임상시험마다 설계가 다르기 때문에 임상시험 간에 직접적으로 비교해서는 안 된다.

표 1: POLARIS-1 과 POLARIS-4 에서 이 약을 투여받은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 HCV 시험대상자의 5% 이상에서 보고된 이상반응(모든 등급)

	POLARIS-1		POLARIS-4	
	이 약 12 주 (N=263)	위약 12 주 (N=152)	이 약 12 주 (N=182)	SOF/VEL 12 주 (N=151)
두통	21%	14%	23%	23%
피로	17%	15%	19%	23%
설사	13%	9%	14%	3%
오심	13%	7%	10%	3%
무력증	6%	4%	4%	6%

불면증	6%	3%	3%	1%
-----	----	----	----	----

POLARIS-1 에서 이 약을 투여 받았고 이상반응을 경험한 시험대상자 중 99%는 그 정도가 경증 또는 중등증(1 등급 또는 2 등급)이었다. POLARIS-4 에서 이 약을 투여 받았고 이상반응을 경험한 시험대상자에서 보고된 모든 이상반응은 그 정도가 경증 또는 중등증(1 등급 또는 2 등급)이었다.

임상시험에서 보고된 덜 흔한 이상반응

다음은 12 주 동안 이 약으로 치료받은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 5% 미만에서 발생하였으며, 잠재적 인과관계로 인해 포함된 이상반응이다.

발진: POLARIS-1 과 POLARIS-4 임상시험에서 발진은 이 약으로 치료받은 시험대상자의 각각 1% 미만과 2%에서 발생했다. 발진은 POLARIS-1 에서 위약을 투여받은 시험대상자의 1%에서 보고되었고, POLARIS-4 에서 소포스부비르/벨파타스비르를 복용한 시험대상자에서는 보고되지 않았다. 발진의 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 모든 발진은 그 정도가 경증 또는 중등증이었다.

우울증: POLARIS-1 과 POLARIS-4 임상시험에서 우울한 기분은 이 약으로 치료받은 시험대상자의 각각 1% 미만과 1%에서 발생했다. 우울한 기분은 POLARIS-1 에서 위약을 복용한 시험대상자에서는 보고되지 않았으며, POLARIS-4 에서 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받은 시험대상자의 1%에서 보고되었다. 우울한 기분의 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 모든 사례는 그 정도가 경증 또는 중등증이었다.

실험실 검사치 이상

리파아제 상승: $3 \times \text{ULN}$ 을 초과하는 증상 없는 리파아제 단독 상승이 POLARIS-1 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 2%와 위약으로 치료받은 시험대상자의 3%, POLARIS-4 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 2%와 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받은 시험대상자의 1% 미만에서 관찰되었다.

크레아틴 키나아제: $10 \times \text{ULN}$ 이상의 증상 없는 크레아틴 키나아제 단독상승이 POLARIS-1 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 1%와 위약으로 치료받은 시험대상자의 1%, POLARIS-4 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 1% 미만에서 관찰되었으며 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받은 시험대상자에서는 관찰되지 않았다.

총 빌리루빈: $1.5 \times \text{ULN}$ 이하의 총 빌리루빈 증가는 복실라프레비르에 의한 OATP1B1 및 OATP1B3 억제로 인해 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 관찰되었다: POLARIS-1 및 POLARIS-4 에서 간경변이 없는 시험대상자의 각각 4% 및 6%, POLARIS-1 및 POLARIS-4 에서 대상성 간경변이 있는

시험대상자의 각각 7% 및 13%. 황달을 경험한 환자는 없었으며 총 빌리루빈 수치는 이 약 치료 완료 후 감소하였다.

3.2. 시판 후 경험

소포스부비르 포함 요법의 허가 후 사용 동안 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.

간담도 장애

NS3/4A 단백질분해효소 억제제 포함 요법으로 인한 비대칭성 간경변, 간 부전[사용상의 주의사항 ‘1. 경고’ 참조].

심장 장애

아미오다론 복용 환자 중 소포스부비르 포함 요법으로 치료를 개시하는 환자에서 중대한 증상성 서맥이 보고되었다[사용상의 주의사항 ‘1. 경고’ 참조].

피부 및 피하조직 장애

피부 발진, 가끔 수포 또는 혈관부종성 부어오름을 동반함

혈관부종

4. 일반적 주의

4.1. 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: 세인트존스워트, 카르바마제핀)은 소포스부비르, 벨파타스비르 및/또는 복실라프레비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시켜, 이 약의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 이 약과 이러한 약물들의 병용은 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘5. 약물 상호작용’ 참조].

5. 약물 상호작용:

5.1. 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

소포스부비르, 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 약물 수송체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)은 그렇지 않다. 또한 복실라프레비르는 OATP1B1 및

OATP1B3 의 기질이다. 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 에 의해 벨파타스비르, 그리고 CYP1A2, CYP2C8 및 주로 CYP3A4 에 의해 복실라프레비르의 느린 대사 전환이 관찰되었다.

P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4 유도제인 약물(예: 세인트존스워트, 카르바마제핀)은 소포스부비르, 벨파타스비르 및/또는 복실라프레비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시켜, 이 약의 치료 효과를 감소시켰다. 이 약과 이러한 약물들의 병용은 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘4. 일반적 주의’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조]. 이 약은 P-gp, BCRP, CYP 억제제와 병용 투여할 수 있다. 복실라프레비르의 노출을 상당히 증가시킬 수 있는 OATP 억제제(예: 사이클로스포린)와 이 약의 사용은 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

5.2. 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

벨파타스비르 및 복실라프레비르는 약물 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 의 억제제이다. 벨파타스비르는 또한 OATP2B1 의 억제제이다. 이 약과 이러한 운반체의 기질인 약물의 병용투여는 이러한 약물의 노출을 변화시킬 수 있다. 이 약과 BCRP 기질(예: 메토티렉세이트, 미톡산트론, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 로수바스타틴, 설파살라진, 토포테칸)의 병용투여는 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

5.3. 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 2 과 같다. 약물 상호작용은 개별 제제로서 이 약의 성분(소포스부비르, 벨파타스비르 및/또는 복실라프레비르) 중 한 가지에 대해 수행된 연구를 바탕으로 설명되거나, 이 약과 관련하여 발생할 수 있는 예측된 약물 상호작용에 대해 설명된다[사용상의 주의사항 ‘1. 경고’, ‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’, ‘4. 일반적 주의’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

표 2: 잠재적으로 유의한 약물 상호작용: 약물 상호작용 시험 또는 예측된 상호작용에 기반하여 용량 또는 용법의 변경이 권장될 수 있음^a

병용 약물 계열: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 영향/권장사항
제산제:	↓ 벨파타스비르	벨파타스비르 용해도는 pH 증가에 따라 감소한다. 위 내 pH를 증가시키는 약물은 벨파타스비르의 농도를 감소시킬 것으로 예상된다.
제산제(예: 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘)		제산제와 이 약은 4 시간 간격을 두고 투여한다.
H ₂ 수용체 길항제(예: 파모티딘) ^c		H ₂ 수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1 일 2 회 투여량을 초과하지 않는 범위에서 이 약과 동시 투여하거나 이 약과 간격을 두고 투여할 수 있다.
양성자 펌프 억제제(예: 오메프라졸) ^c		오메프라졸 20 mg 은 이 약과 병용투여할 수 있다. 다른 양성자 펌프 억제제와의 병용은 연구되지 않았다.
항부정맥제:		
아미오다론	아미오다론, 소포스부비르, 벨파타스비르, 복실라프레비르 농도에 대한 영향은 알려져 있지 않다.	이 약과 아미오다론의 병용투여는 중증의 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 불분명한 정도의 농도 증가에 대한 용량 조절 권장사항은 디곡신 허가사항을 참조한다.
항응고제:		
다비가트란 에텍실레이트 ^c	↑ 다비가트란	이 약과 병용투여 시 다비가트란의 임상 모니터링이 권장된다. 중등증 신기능 장애가 있는 경우 용량 조절 권장사항은 다비가트란 에텍실레이트 허가사항을 참조한다.
항경련제:		

병용 약물 계열: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 영향/권장사항
카르바마제핀 ^c 페니토인 페노바르비탈	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	병용투여는 권장되지 않는다.
항미코박테리아제:		
리팜피신 ^c	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↑ 복실라프레비르 (단회투여) ↓ 복실라프레비르 (다회투여)	리팜피신과 병용투여해서는 안된다[사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조].
리파부틴 ^c 리파펜틴	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	병용투여는 권장되지 않는다.
항레트로바이러스제:		
아타자나비르 ^c 로피나비르	↑ 복실라프레비르	이 약과 아타자나비르 또는 로피나비르 포함 요법의 병용투여는 권장되지 않는다.
티프라나비르/리토나비르	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다. 복실라프레비르에 대한 영향은 알려져 있지 않다.
에파비렌즈 ^c	↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	이 약과 에파비렌즈 포함 요법의 병용투여는 권장되지 않는다.
테노포비르 디소프록실 푸마르산염(테노포비르 DF) ^c	↑ 테노포비르	이 약을 테노포비르 DF 를 포함하는 요법과 병용해 투여받는 환자에서 테노포비르 관련 이상반응을 모니터링한다. 신장 모니터링에 대한 권장사항은 테노포비르 DF 함유 제품의 처방 정보를 참조한다.
허브 보조제:		
세인트존스워트	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	병용투여는 권장되지 않는다.

병용 약물 계열: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 영향/권장사항
HMG-CoA 환원효소 억제제		
프라바스타틴 ^c	↑ 프라바스타틴	이 약과 프라바스타틴의 병용투여는 프라바스타틴의 농도를 증가시키는 것으로 확인되었으며, 이는 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가와 연관이 있다. 프라바스타틴은 프라바스타틴 40 mg을 초과하지 않는 용량으로 이 약과 함께 투여할 수 있다.
로수바스타틴 ^c	↑ 로수바스타틴	이 약과 로수바스타틴의 병용투여는 로수바스타틴의 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으며, 이는 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가와 연관이 있다. 로수바스타틴과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
피타바스타틴	↑ 피타바스타틴	이 약과의 병용투여는 피타바스타틴의 농도를 증가시킬 수 있으며, 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가로 인해 권장되지 않는다.
아토르바스타틴 ^c 플루바스타틴 로바스타틴 심바스타틴	↑ 아토르바스타틴 ↑ 플루바스타틴 ↑ 로바스타틴 ↑ 심바스타틴	이 약과의 병용투여는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴의 농도를 증가시킬 수 있다. 스타틴 농도 증가는 횡문근융해를 포함한 근병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 승인된 가장 낮은 스타틴 용량을 사용한다. 더 높은 용량이 필요할 경우, 위험성/유익성 평가에 기반하여 필요한 최저 스타틴 용량을 사용한다.
면역억제제:		
사이클로스포린 ^c	↑ 복실라프레비르	사이클로스포린과 복실라프레비르의 병용투여는 복실라프레비르의 혈장 농도를 상당히 증가시키는 것으로 확인되었으며, 그 안전성은 확립되지 않았다. 사이클로스포린과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

- a. 이 표는 모든 내용을 포함하지는 않는다.
- b. ↓ = 감소, ↑ = 증가.
- c. 이러한 상호작용은 건강한 성인을 대상으로 연구되었다.

5.4. 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

이 약의 성분(소포스부비르, 벨파타스비르 및/또는 복실라프레비르) 또는 이 약으로 수행한 약물 상호작용 시험에 근거할 때, 다음 약물 관련 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다[사용상의 주의사항 '13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학' 참조].

- 이 약: 코비시스타트, 다루나비르, 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, 에티닐에스트라디올/노르게스티메이트, 겐피프로질, 릴피비린, 리토나비르, 테노포비르 알라페나미드, 보리코나졸
- 소포스부비르/벨파타스비르: 돌루테그라비르, 케토코나졸, 랄테그라비르
- 소포스부비르: 메타돈, 타크로리무스

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

6.1. 임신

위험성 요약

이 약이 임신 결과에 위험을 가하는지 여부를 확립하기 위해 이용 가능한 적절한 사람에서의 자료는 없다. 동물 생식 시험에서, 권장 인체 용량(recommended human dose, RHD)에서의 인체 노출보다 더 높은 노출에서 이 약의 성분(소포스부비르, 벨파타스비르 또는 복실라프레비르)과 관련해 유해한 발생 결과의 증거는 관찰되지 않았다[자료 참조]. 마우스, 랫트, 토끼에서의 기관형성 동안, 벨파타스비르의 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인간에 대한 노출의 약 23 배(마우스), 4 배(랫트), 0.5 배(토끼)였던 반면, 복실라프레비르의 노출은 RHD에서의 인간에 대한 노출의 약 141 배(랫트) 및 4 배(토끼)였다. 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)의 노출은 RHD에서의 인간에 대한 노출의 약 6 배(랫트) 및 16 배(토끼)였다. 랫트 출생 전후 발생 시험에서, 이 약의 각 성분에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인간에 대한 노출의 약 7 배(소포스부비르 대사체 GS-331007), 3 배(벨파타스비르), 238 배(복실라프레비르)였다.

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: 임신한 랫트(최대 500 mg/kg/day) 및 토끼(최대 300 mg/kg/day)에게 각각 임신 제 6 - 18 일 및 제 6 - 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 인체 노출의 약 6 배(랫트) 및 16 배(토끼)였다.

벨파타스비르: 임신한 마우스(최대 1000 mg/kg/day), 랫트(최대 200 mg/kg/day), 토끼(최대 300 mg/kg/day)에게 각각 임신 제 6 - 15 일, 제 6 - 17 일, 제 7 - 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 23 배(마우스), 4 배(랫트), 0.5 배(토끼)였다.

복실라프레비르: 임신한 랫트(최대 100 mg/kg/day) 및 토끼(최대 600 mg/kg/day)에게 각각 임신 제 6 - 17 일 및 제 7 - 19 일에, 또한 랫트(최대 100 mg/kg 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 복실라프레비르의 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인체 노출의 약 141 배(랫트) 및 4 배(토끼)였다.

6.2. 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. 수유 중인 랫트에 이 약의 성분을 투여하였을 때 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)과 벨파타스비르는 모유에서 검출된 반면, 복실라프레비르는 수유 중인 새끼의 혈장에서 검출되었는데 이는 모유 내 복실라프레비르의 존재로 인한 것일 가능성이 있다. 수유 중인 랫트새끼에서 약물의 유의한 영향은 관찰되지 않았다[자료 참조].

모유 수유의 발달 및 건강상의 유의성은 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.

자료

소포스부비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 또는 출생 후 발달에 대한 소포스부비르의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인체 노출의 약 7 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 또는 출생 후 발달에 대한 벨파타스비르의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 벨파타스비르에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인체 노출의 약 3 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.

복실라프레비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 또는 출생 후 발달에 대한 복실라프레비르의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 복실라프레비르의 모체 전신 노출(AUC)은 RHD 에서의 인체 노출의 약 238 배였으며, 수유 제 10 일에 수유 중인 새끼에서 모체 노출의 약 58% 노출이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 만 65 세 이상의 시험대상자 74 명이 포함되었다(POLARIS-1 및 POLARIS-4 3 상 임상시험에서 총 시험대상자 수의 17%). 이러한 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 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[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

9. 신장애 환자에 대한 투여

투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)를 포함하여 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[용법용량 및 사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh A) 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르 노출이 더 높으므로(HCV 비감염 시험대상자에서 최대 6 배) 권장되지 않는다. 중등증 또는 중증 간장애가 있는 HCV 감염 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다[용법용량 및 사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한

정보 13.1. 약리학' 참조]. 이러한 환자들에서 비대상성 간경변, 간 부전의 시판 후 사례가 보고되었다[사용상의 주의사항 '1. 경고' 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. 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 혈장 단백질과 결합률이 높기 때문에 혈액투석으로 효과적으로 제거될 가능성은 낮다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1-30°C에서 보관한다.
- 원래 용기에 담아 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

13.1. 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 유리된 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, IC₅₀ 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.

복실라프레비르는 HCV 부호화 다단백질(NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B 단백질의 성숙 형태)의 단백질 분해 절단 및 바이러스 복제에 필수적인 NS3/4A 단백질 분해효소의 가역적 비공유 결합 억제제이다. 생화학적 억제 분석에서, 복실라프레비르는 HCV 유전자형 1b 및 3a 형의 임상 분리주로부터 재조합 NS3/4A 효소의 단백질 분해 활성을 억제했으며 Ki 값은 각각 38 및 66 pM 이었다.

항바이러스 활성

HCV 복제단위 분석에서, 소포스부비르의 EC₅₀ 중앙값은 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a, 6a 형의 전장 또는 키메라 실험실 분리주와 임상 분리주에 대해 15~110 nM 이었다. 벨파타스비르의 EC₅₀ 중앙값은 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 4r, 5a, 6a, 6e 형의 전장 또는 키메라 실험실 분리주와 임상 분리주에 대해 0.002~0.13 nM 이었다. 복실라프레비르의 EC₅₀ 중앙값은 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 4r, 5a, 6a, 6e, 6n 형의 전장 또는 키메라 실험실 분리주와 임상 분리주에 대해 0.2~6.6 nM 이었다.

벨파타스비르 또는 복실라프레비르와 병용한 소포스부비르 및 벨파타스비르와 복실라프레비르의 병용에 대한 평가 결과 복제단위 세포에서의 HCV RNA 수치 감소에 있어 길항 효과가 확인되지 않았다.

내성

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 뉴클레오티드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 치환인 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. 복제단위 변이체는 NS5A 억제제 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 Y93H/N 단일 및 L31V + Y93H/N 의 조합, 유전자형 1b 형에서의 L31V + Y93H 의 조합, 유전자형 3a 형에서의 Y93H/S 단일 치환, 유전자형 6 형에서의 L31V 및 P32A/L/Q/R 단일 치환이 100 배를 초과하는 벨파타스비르 감수성 감소를 보였다. 유전자형 2a 형 복제단위에서, F28S 및 Y93H 단일 치환은 벨파타스비르에 대한 감수성을 각각 91 배 및 46 배 감소시킨 것으로 나타났다. Y93H 단일 치환은 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.

세포 배양에서 복실라프레비르에 대한 감수성이 감소된 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a 형 복제단위 변이체를 선별하였다. NS3/4A 단백질분해효소 억제제 내성 관련 위치인 41, 156 및 168 위치에서 아미노산 치환이 선별되었다. NS3 내성 관련 치환의 부위 표적 돌연변이는 유전자형 1a 형의 A156L/T, 유전자형 1b 형의 A156T/V, 유전자형 2a 형의 A156L/V, 유전자형 3a 형의 A156T/V, 유전자형 4 형의 A156L/T/V 이 100 배를 초과하는 복실라프레비르 감수성 감소를 보이는 치환이

였음을 보여주었다. 이러한 NS3 치환의 조합은 흔히 단일 치환 단독에 비해 복실라프레비르에 대한 감수성에서 더 큰 감소를 보였다.

임상시험

POLARIS-1 에서 12 주 동안 이 약으로 치료받은 263 명의 NS5A 억제제 경험이 있는 시험대상자 중 7/263 명(3%)(2 명은 유전자형 1a 형, 4 명은 유전자형 3a 형, 1 명은 유전자형 4d 형)이 SVR12 에 도달하지 못했고 내성 분석에 적합했다. 6 명은 재발했고 1 명은 바이러스 돌파현상을 경험했다. 모든 바이러스학적 실패는 간경변을 동반했고 모두 소포스부비르를 포함한 이전 DAA 요법을 받았다. 3 명은 이전에 레디파스비르/소포스부비르로 치료받았고, 2 명은 이전에 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받았으며, 2 명은 이전에 다클라타스비르 및 소포스부비르로 치료받았다. 7 건의 바이러스학적 실패 중 6 건은 30 또는 93 위치에서 베이스라인 NS5A 억제제 내성 관련 치환을 보였다. 7 건의 바이러스학적 실패 모두 바이러스 모집단의 1%에 해당하는 민감도 역치를 사용하여 실패 시 NS5A 내성 관련 치환을 보였다.

2 명의 유전자형 1a 형 바이러스학적 실패 시험대상자 중, 제 12 주에 바이러스 돌파를 보인 1 명의 시험대상자가 베이스라인과 실패 시 NS5A 내성 관련 치환 Q30T 가 있는 바이러스를 가지고 있었고, 돌파 시 NS5A 내성 관련 치환 L31M 과 Y93H 가 새로 출현했다. 다른 시험대상자는 베이스라인과 재발 시 NS5A 내성 관련 치환 Y93N 이 있는 바이러스를 가지고 있었고, 재발 시 NS5A 에서 저수준 K24R(1.2%) 및 NS3 에서 V36A(2%)가 새로 출현했다.

4 명의 유전자형 3a 형 바이러스학적 실패 시험대상자 중 1 명은 NS5A 내성 관련 치환 E92K 가 새로 출현한 바이러스를 가지고 있었다. 2 명의 시험대상자는 재발 시 베이스라인 대비 강화된 Y93H 가 있는 바이러스를 가지고 있었다. 나머지 시험대상자는 베이스라인 및 재발 시 NS5A 내성 관련 치환 A30K 가 있는 바이러스를 가지고 있었고, 재발 시 NS3 에서 저수준 Q41K(2%), V55A(3%), R155M(1%) 치환이 새로 출현했다.

재발한 유전자형 4d 형 시험대상자는 새로 출현한 NS5A 내성 관련 치환 Y93H 가 있는 바이러스를 가지고 있었다.

POLARIS-1 의 바이러스학적 실패 시험대상자에서 NS5B 뉴클레오티드 유사체 억제제 내성 관련 치환은 나타나지 않았다.

POLARIS-4 에서, 12 주 동안 이 약으로 치료받은 182 명의 NS5A 억제제를 투여받지 않은 DAA 경험이 있는 시험대상자 중 1/182 명(1%, 유전자형 1a 형)이 재발하여 내성 분석에 적합했다. 재발 시 이 시험대상자에서 NS5A 내성 관련 치환 M28T(7.5%)가 새로 출현했다. 재발 시 이 시험대상자에서 NS3/4A 단백질해효소 억제제 또는 뉴클레오티드 유사체 NS5B 억제제 치환은 관찰되지 않았다.

내성 관련 치환의 지속성

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

베이스라인 HCV 변이가 치료 반응에 미치는 영향

POLARIS-1 과 POLARIS-4 의 시험대상자에서 SVR12 비율과 기존 베이스라인 NS3/4A 단백질분해효소 억제제 및 NS5A 억제제 내성 관련 치환 간의 연관성을 탐색하기 위해 분석을 실시했다. 내성 분석에서 고려된 아미노산 위치에는 NS3 36, 41, 43, 54, 55, 56, 155, 156 및 168 위치와 NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92 또는 93 위치가 포함되었다. 자연 다형성 또는 아형 특이적 참고문헌에 관한 이전의 치료 발현성 치환을 포함할 수 있는 베이스라인 내성 관련 아미노산 치환은 바이러스 모집단의 15%에 해당하는 민감도 역치를 사용한 차세대 염기서열분석을 통해 식별되었다.

전반적으로, 베이스라인 NS3/4A 단백질분해효소 억제제, NS5A 억제제, 뉴클레오티드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환의 존재는 POLARIS-1 과 POLARIS-4 임상시험에서 12주 동안 이 약을 투여받은 DAA 경험이 있는 시험대상자의 SVR 비율을 변화시키지 않았다. 12주 동안 이 약으로 치료받은 시험대상자의 경우, POLARIS-1 과 POLARIS-4 임상시험에서 베이스라인 NS3 과 NS5A 내성 관련 치환이 있거나 없는 시험대상자에서 SVR12 비율은 모두 97% 이상이었다.

NS5A 억제제 경험이 있는 시험대상자를 포함한 POLARIS-1 에서, 79%(206/260)의 시험대상자가 모든 유전자형들에서 베이스라인 NS5A 내성 관련 치환을 보였다. 가장 일반적인 NS5A 내성 관련 치환은 일차 내성 관련 아미노산 위치인 30(97/206; 47%), 31(58/206; 28%), 93(103/206; 50%)이었다. 시험대상자의 55%(n=113/206)는 단일 NS5A 내성 관련 치환을 보인 반면, 2개의 내성 관련 치환은 65/206명(32%)에서 검출되었고 3개 이상은 28/206명(14%)에서 검출되었다. 모든 유전자형에서 NS3/4A 단백질분해효소 억제제 내성 관련 치환의 전체 유병률은 15%(37/248)였다. 가장 일반적인 NS3 내성 관련 치환은 유전자형 1a형의 36 위치(5/17; 29%)와 168 위치(7/17; 41%), 유전자형 1b형의 56 위치(8/12; 67%)였다. 36, 56 또는 168 위치의 치환은 각 유전자형 2, 3 또는 4형에 대해 1~2명의 시험대상자에서 검출되었다.

NS5A 억제제를 투여받지 않은 DAA 경험이 있는 시험대상자를 포함한 POLARIS-4 에서, 12주 동안 이 약을 투여받은 시험대상자의 32%(57/177)는 베이스라인 NS5A 억제제 내성 관련 치환을 보였다. 대부분의 시험대상자가 단일 NS5A 내성 관련 치환을 보였다(n=40; 70%). 가장 일반적인 NS5A 내성 관련 치환은 아미노산 위치 31(n=27; 47%)에서 이루어졌다. 베이스라인 NS3/4A 단백질분해효소 억제제 내성 관련 치환의 전체 유병률은 12%(21/169)였다. 가장 일반적인 NS3 내성 관련 치환은

유전자형 1a 형의 55 위치(5/10)와 168 위치(3/10), 유전자형 1b 형(3/5) 및 유전자형 2 형(3/3)의 56 위치, 유전자형 4 형의 168 위치(3/3)였다.

베이스라인 시 NS5A 내성 관련 치환 외에 S282T 뉴클레오티드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환이 있는 바이러스를 가진 2 명의 시험대상자를 포함하여 POLARIS-1 에서 베이스라인 뉴클레오티드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환이 있었던 19 명의 시험대상자 중 18 명(95%)에서 SVR12 에 도달했다. POLARIS-4 에서 총 14 명의 시험대상자가 베이스라인 시 뉴클레오티드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환을 보인 바이러스를 가지고 있었으며, 모두 SVR12 에 도달했다.

교차 내성

HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제와 HCV NS5A 억제제 간에는 계열별로 교차 내성이 있을 수 있다. 소포스부비르, 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 각각 다른 작용기전을 가진 다른 계열의 DAA 에 대한 내성 연관 치환에 대해 활성이 있었다(예: 복실라프레비르는 NS5A 내성 관련 치환 및 뉴클레오티드 유사체 NS5B 억제제 내성 관련 치환이 있는 바이러스에 대해 전체 활성이 있었음).

2) 약리학

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 유의한 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 유의한 정도로 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

복실라프레비르 900 mg(권장 용량의 9 배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 9 배 용량에서, 복실라프레비르는 임상적으로 유의한 정도로 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

3) 약동학

이 약의 성분에 대한 약동학적 특성은 표 3 에 제시되어 있다. 소포스부비르 및 그 대사체인 GS-331007, 벨파타스비르 및 복실라프레비르의 다회투여 약동학 지표는 표 4 에 제시되어 있다.

표 3: 이 약 성분의 약동학적 특성

	소포스부비르	벨파타스비르	복실라프레비르
흡수			

	소포스부비르	벨파타스비르	복실라프레비르
T _{max} (h)	2	4	4
음식물의 영향(공복 대비) ^a	↑ 64% ~ 144%	↑ 40% ~ 166%	↑ 112% ~ 435%
분포			
인간 혈장 단백질 결합 %	61-65	>99	>99
혈액 대 혈장 비	0.7	0.5-0.7	0.5-0.8
대사			
대사	카텝신 A CES1 HINT1	CYP2B6 CYP2C8 CYP3A4	CYP3A4
제거			
주요 제거 경로	소포스부비르: 대사 GS-331007 ^b : 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비	담즙 배설	담즙 배설
t _{1/2} (h) ^c	소포스부비르: 0.5 GS-331007 ^b : 29	17	33
소변으로 배설된 용량의 % ^d	80 ^e	0.4	0
대변으로 배설된 용량의 % ^d	14	94(모약물로서 77% ^f)	94(모약물로서 40% ^f)

CES1 = 카르복실에스테라아제 1(carboxylesterase 1); HINT1 = 히스티딘 트리아드 뉴클레오티드 결합 단백질 1(histidine triad nucleotide-binding protein 1).

- 값은 기하평균 전신 노출을 나타낸다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다.
- GS-331007 은 SOF 의 주요 순환 뉴클레오티드 대사체이다.
- t_{1/2} 값은 최종 혈장 반감기 중앙값을 나타낸다.
- 질량 균형 시험에서 [¹⁴C] SOF, [¹⁴C] VEL, [¹⁴C] VOX 의 단회투여.
- 주로 GS-331007 로.
- 용량 백분율

표 4: HCV 감염 성인을 대상으로 경구 투여 후 소포스부비르 및 그 대사물 GS-331007, 벨파타스비르, 복실라프레비르의 다회투여 약동학 매개변수

지표 평균(%CV)	소포스부비르 ^a	GS-331007 ^b	벨파타스비르 ^c	복실라프레비르 ^d
C _{max} (ng/mL)	678 (35.4)	744 (28.3)	311 (56.1)	192 (85.8)
AUC _{tau}	1665 (30.1)	12834 (29.0)	4041 (48.6)	2577 (73.7)

(ng•hr/mL)				
C_{trough} (ng/mL)	NA	NA	51 (64.7)	47 (82.0)

CV = 변동 계수(coefficient of variation); NA = 해당 없음(not applicable).

- 집단 PK 분석으로부터, N = 1038
- 집단 PK 분석으로부터, N = 1593
- 집단 PK 분석으로부터, N = 1595
- 집단 PK 분석으로부터, N = 1591

소포스부비르 및 GS-331007 AUC_{0-24} 및 C_{max} 는 건강한 성인 시험대상자와 HCV 감염 시험대상자에서 유사했다. 건강한 시험대상자(N=137)와 비교하여, 벨파타스비르 AUC_{0-24} 및 C_{max} 는 HCV 감염 시험대상자에서 각각 41% 및 39% 더 낮았다. 건강한 시험대상자(N=63)와 비교하여, 복실라프레비르 AUC_{0-24} 및 C_{max} 는 HCV 감염 시험대상자에서 모두 260% 더 높았다.

소포스부비르 및 GS-331007 AUC 는 200 - 1200 mg 용량 범위에서 거의 용량 비례적이다. 건강한 자원자들에서 벨파타스비르 AUC 는 5 - 50 mg 에서 비례적인 수준 이상의 방식으로, 50~450 mg 에서 비례적인 수준 미만의 방식으로 증가한다. 그러나, 벨파타스비르는 HCV 감염 환자들의 25 - 150 mg 노출에서 거의 용량 비례적인 수준의 증가를 보였다. 복실라프레비르 AUC 는 음식물과 함께 투여 시 100 - 900 mg 용량 범위에서 비례적인 수준 이상으로 증가한다.

특수 환자군

소아 환자: 소아 환자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다[사용상의 주의사항 ‘7. 소아에 대한 투여’ 참조].

고령 환자: HCV 감염 시험대상자의 집단 약동학 분석에서, 분석된 연령 범위(18~85 세) 내에서 연령은 소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르 또는 복실라프레비르에 대한—노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다[사용상의 주의사항 ‘8. 고령자에 대한 투여’ 참조].

신장장애 환자:

소포스부비르의 약동학은 경증(eGFR 50~80 mL/min/1.73 m²), 중등증(eGFR 30~50 mL/min/1.73 m²), 중증 신장장애(eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)가 있는 HCV 음성 시험대상자 및 혈액투석이 필요한 말기 신질환(ESRD) 시험대상자를 대상으로 소포스부비르 400 mg 단회투여 후 시험했다. 신기능이 정상인 시험대상자(eGFR > 80 mL/min/1.73 m²)와 비교하여, 소포스부비르 AUC_{0-inf} 는 경증, 중등증, 중증 신장장애에서 61%, 107%, 171% 더 높았던 반면, GS-331007 AUC_{0-inf} 는 각각

55%, 88%, 451% 더 높았다. 신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 말기 신질환(ESRD) 시험대상자에서, 소포스부비르 및 GS-331007 AUC_{0-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 $eGFR < 30 \text{ mL/min}$)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 한 100 mg 벨파타스비르 단회투여로 시험했다. 건강한 시험대상자와 중증 신장애 시험대상자 간에 벨파타스비르 약동학의 임상적으로 유의한차이는 관찰되지 않았다.

복실라프레비르의 약동학은 중증 신장애(Cockcroft-Gault 에 의해 $eGFR < 30 \text{ mL/min}$)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 100 mg 복실라프레비르 단회투여로 시험했다. 건강한 시험대상자와 중증 신장애 시험대상자 간에 복실라프레비르 약동학의 임상적으로유의한 차이는 관찰되지 않았다.

소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르의 약동학은 투석이 필요한 ESRD 가 있는 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주 동안 1 일 1 회 소포스부비르/벨파타스비르 400/100 mg 투여로 시험했다. 결과는 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 HCV 음성 시험대상자에서 관찰된 결과와 일치했다. 복실라프레비르의 약동학은 ESRD 시험대상자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러나, 이 약 투여 후 복실라프레비르 노출은 신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 투석이 필요한 ESRD 가 있는 HCV 감염 시험대상자에서 의미 있게 변화할 것으로 예상되지 않는다.

간장애 환자:

소포스부비르의 약동학은 중등증 및 중증 간장애(Child-Pugh B 및 C)이 있는 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 7 일간 400 mg 소포스부비르 투여 후 시험했다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여, 소포스부비르 AUC_{0-24} 는 중등증 및 중증 간장애 시험대상자에서 126% 및 143% 더 높았던 반면, GS-331007 AUC_{0-24} 는 각각 18% 및 9% 더 높았다. HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 소포스부비르 및 GS-331007 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음을 시사했다.

벨파타스비르의 약동학은 중등증 및 중증 간장애(Child-Pugh B 및 C)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 100 mg 벨파타스비르 단회투여로 시험했다. 벨파타스비르 혈장 노출(AUC_{inf})은 중등증 간장애, 중증 간장애 시험대상자와 간기능이 정상인 대조군 시험대상자에서 유사했다. HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 벨파타스비르 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않음을 시사했다.

복실라프레비르의 약동학은 중등증 및 중증 간장애(Child-Pugh B 및 C)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 100 mg 복실라프레비르 단회투여로 시험했다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여, 복실라프레비르 AUC_{inf}는 중등증 및 중증 간장애 시험대상자에서 각각 299% 및 500% 더 높았다. HCV 감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석은 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 시험대상자가 간경변이 없는 시험대상자보다 복실라프레비르 노출이 73% 더 높음을 시사했다[용법용량 및 사용상의 주의사항 ‘10. 간장애 환자에 대한 투여’ 참조].

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

13.2. 임상시험

1) 임상시험에 대한 설명

이 약의 유효성은 표 6에 요약된 바와 같이 DAA 경험이 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 한 2 건의 3 상 시험에서 평가되었다.

표 5: DAA 경험이 있는 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 이 약으로 실시한 시험

시험	모집단	시험군 및 대조군 (치료받은 시험대상자 수)
POLARIS-1 ^a (NCT02607735)	유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형의 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는, NS5A 억제제 경험이 있는 시험대상자 ^b	이 약 12 주(263) 위약 12 주(152)
POLARIS-4 ^c (NCT02639247)	유전자형 1, 2, 3, 4 형의 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는, NS5A 억제제를 투여받지 않은 DAA 경험이 있는 시험대상자 ^d	이 약 12 주(182) SOF/VEL 12 주(151)

DAA: 직접 작용 항바이러스제(direct-acting antiviral); SOF: 소포스부비르(sofosbuvir); VEL: 벨파타스비르(velpatasvir)

- 이중눈가림, 위약대조.
- 임상시험에서 이전 NS5A 억제제 경험에는 다클라타스비르, 엘바스비르, 레디파스비르, 옴비타스비르 또는 벨파타스비르가 포함되었다.
- 공개.

d. 임상시험에서 이전 치료 경험에는 페그인터페론 알파/리바비린, 리바비린, HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르)를 병용하거나 병용하지 않은 소포스부비르가 포함되었다.

혈청 HCV RNA 값은 정량 하한(lower limit of quantification, 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 지속 바이러스 반응(Sustained virologic response, SVR12)은 두 임상시험 모두에서 일차 평가변수였다. 재발은 치료를 완료한 시험대상자에서의 치료 종료 반응 후 LLOQ 이상의 HCV RNA 로 정의된다. 치료 중 바이러스학적 실패는 돌파, 반등 또는 비반응으로 정의된다.

2) HCV DAA 경험이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

NS5A 억제제 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 성인(POLARIS-1)

POLARIS-1 은 이전에 NS5A 억제제 포함 요법에 실패한 DAA 경험이 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주의 위약과 비교하여 12 주의 이 약 투여를 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 유전자형 1 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 각 군에 1:1 로 무작위배정되었다. 유전자형 2, 3, 4, 5, 6 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 이 약 투여군에 등록되었다. 무작위배정은 간경변의 유무에 따라 층화되었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전체에서 일반적으로 균형을 이루었다. 치료받은 시험대상자 415 명 중, 연령 중앙값은 59 세(범위: 27 - 84 세)였고 시험대상자의 77%가 남성이었으며, 81%는 백인, 14%는 흑인, 6%는 히스패닉 또는 라틴계였고, 33%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m² 이상이었으며 시험대상자의 대다수는 유전자형 1 형(72%) 및 유전자형 3 형(19%) HCV 감염이 있었고, 82%는 비-CC IL28B 유전자형(CT 또는 TT)을 가졌으며 74%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였고, 41%는 대상성 간경변이 있었다. POLARIS-1 임상시험에서, 이전 DAA 요법은 다음 NS5A 억제제를 포함했다: 레디파스비르(51%), 다클라타스비르(27%), 옴비타스비르(11%), 벨파타스비르(7%), 엘바스비르(3%).

표 6 은 POLARIS-1 시험에서의 HCV 유전자형별 SVR12 를 제시한다. 위약군에서 SVR12 에 도달한 시험대상자는 없었다.

표 6: POLARIS-1 임상시험: 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 이 약 투여 시험대상자의 HCV 유전자형별 바이러스학적 결과(치료 후 12 주)

	이 약 12 주 (N=263)								
	합계 (모든 GT) ^a (N=263)	GT-1			GT-2 (N=5)	GT-3 (N=78)	GT-4 (N=22)	GT-5 (N=1)	GT-6 (N=6)
		GT-1a (N=101)	GT-1b (N=45)	합계 ^b (N=150)					
SVR12	96% (253/263)	96% (97/101)	100% (45/45)	97% (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)
SVR 이 없는 시험대상자의 결과									
치료 중 바이러스학적 실패	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6
재발 ^c	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6
기타 ^d	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6

GT: 유전자형(genotype)

- a. 유전자형이 확인되지 않은 1 명의 시험대상자가 SVR12 에 도달했다.
- b. GT-1a 또는 GT-1b 외의 GT-1 아형을 가진 4 명의 시험대상자. 4 명의 시험대상자 모두 SVR12 에 도달했다.
- c. 재발의 분모는 치료 종료 평가에서 HCV RNA < LLOQ 인 시험대상자의 수이다.
- d. 기타에는 이상반응, 추적관찰 실패 또는 시험대상자 참여 중단으로 인해 중단한 시험대상자가 포함된다.

NS5A 억제제를 투여받지 않은 DAA 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 성인(POLARIS-4)

POLARIS-4 는 이전에 NS5A 억제제를 포함하지 않은 HCV DAA 포함 요법에 실패한 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4 형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12 주의 SOF/VEL 투여와 비교하여 12 주의 이 약 투여를 평가한 무작위배정, 공개 시험이었다. NS3/4A 단백질해효소 억제제 단독에 노출되었던 시험대상자는 제외되었다. 유전자형 1, 2, 3 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 각 군에 1:1 로 무작위배정되었다. 무작위배정은 HCV 유전자형 및 간경화의 유무에 따라 층화되었다. 유전자형 4 형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 이 약 투여군에 등록되었다. 유전자형 5, 6 형 감염이 있는 시험대상자는 등록되지 않았다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전체에서 일반적으로 균형을 이루었다. 치료받은 시험대상자 333 명 중, 연령 중앙값은 58 세(범위: 24 - 85 세)였고, 시험대상자의 77%가 남성이었으며 87%는 백인, 9%는 흑인, 8%는 히스패닉 또는 라틴계였고, 35%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m² 이상이었으며, 81%는 비-CC IL28B 유전자형(CT 또는 TT)을 가졌으며 75%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL 였고, 46%는 대상성 간경변이 있었다. POLARIS-4

임상시험에서, 이전 DAA 요법은 소포스부비르(85%)와 함께 페그인터페론 알파 및 리바비린 또는 리바비린(69%), HCV NS3/4A 단백질해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르; 15%), 임상시험용 DAA(<1%)를 포함했다. 이전에 소포스부비르에 노출되지 않은 시험대상자의 15%는 대부분 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 임상시험용 HCV DAA 또는 승인된 HCV NS3/4A 단백질해효소 억제제를 투여받았다.

HCV 유전자형 1a 및 3형 감염이 있는 시험대상자에서 12주 동안 이 약으로의 치료는 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르로의 치료 대비 수치적으로 더 높은 SVR12 비율을 보였다. 12주 동안 이 약으로 치료받거나 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받은 HCV 유전자형 1b 및 2형 감염이 있는 시험대상자에서 유사한 SVR12 비율이 관찰되었다. HCV 유전자형 4, 5, 6형에 대한 비교 자료는 이용 가능하지 않다. 이러한 자료를 고려할 때, 이러한 유전자형에 대한 이 약의 추가적인 유익성은 소포스부비르/벨파타스비르 대비 확인되지 않았으며, 이 약은 이전에 NS5A 억제제 없이 소포스부비르를 투여받은 성인에서의 HCV 유전자형 1a 또는 3형 감염의 치료에 대해서만 적응증이 있다.

표 7은 소포스부비르 포함 요법에 이전에 노출된 HCV 유전자형 1, 2, 3형 시험대상자에 대한 상대적 바이러스학적 결과 자료를 제시한다.

표 7: POLARIS-4 임상시험: 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 이 약 투여 시험대상자* 및 SOF/VEL 투여 시험대상자*의 HCV 유전자형별 바이러스학적 결과(치료 후 12주)

*SOF 포함 요법에 이전에 노출된 시험대상자	이 약 12주 (N=139)	SOF/VEL 12주 (N=125)
전체(유전자형 1, 2, 3형)		
SVR12	97% (135/139)	88% (110/125)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/139)	1% (1/125)
재발 ^a	1% (1/139)	10% (13/124)
기타 ^b	2% (3/139)	1% (1/125)
유전자형 1형		
SVR12	96% (52/54)	85% (34/40)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/54)	0% (0/40)
재발 ^a	2% (1/54)	13% (5/40)
기타 ^b	2% (1/54)	3% (1/40)
유전자형 1a형		
SVR12	97% (35/36)	82% (23/28)

*SOF 포함 요법에 이전에 노출된 시험대상자	이 약 12 주 (N=139)	SOF/VEL 12 주 (N=125)
SVR12 에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/36)	0% (0/28)
재발 ^a	3% (1/36)	18% (5/28)
기타 ^b	0% (0/36)	0% (0/28)
유전자형 1b 형		
SVR12	94% (17/18)	92% (11/12)
SVR12 에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/18)	0% (0/12)
재발 ^a	0% (0/18)	0% (0/12)
기타 ^b	6% (1/18)	8% (1/12)
유전자형 2 형		
SVR12	100% (31/31)	97% (32/33)
SVR12 에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/31)	3% (1/33)
재발 ^a	0% (0/31)	0% (0/32)
기타 ^b	0% (0/31)	0% (0/33)
유전자형 3 형		
SVR12	96% (52/54)	85% (44/52)
SVR12 에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/54)	0% (0/52)
재발 ^a	0% (0/54)	15% (8/52)
기타 ^b	4% (2/54)	0% (0/52)

a. 재발의 분모는 치료 종료 평가에서 HCV RNA < LLOQ 인 시험대상자의 수이다.

b. 기타에는 이상반응, 추적관찰 실패 또는 시험대상자 참여 중단으로 인해 중단한 시험대상자가 포함된다.

POLARIS-4 에서 이 약은 NS5A 억제제가 포함되지 않은 SOF 포함 요법에 이전에 노출된 18 명의 HCV 유전자형 4 형의 시험대상자(간경변이 있거나 없음)에게 12 주 동안 투여되었다. 모든 시험대상자가 SVR12 에 도달했다.

13.3. 비임상 독성

1) 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 저하

발암성 및 돌연변이 유발성

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 2년 마우스 시험(수컷에서 최대 200 mg/kg/day, 암컷에서 600 mg/kg/day) 및 2년 랫트 시험(최대 750 mg/kg/day)에서 발암성이 없었으며, 그 결과 권장 인간 용량(HDR)에서의 인간에 대한 노출보다 약 4 배 및 17 배(각각 수컷 및 암컷 마우스), 9 배(랫트)의 주요 순환 대사체 GS-331007의 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 6개월 rasH2 유전자삽입 마우스 시험(최대 1000 mg/kg/day) 및 2년 랫트 발암성 시험(최대 200 mg/kg/day)에서 발암성이 없었다. 2년 랫트 시험에서 VEL의 노출은 RHD에서의 인체 노출의 약 6 배였다.

복실라프레비르: 복실라프레비르는 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.

복실라프레비르에 대한 발암성 시험은 실시된 바 없다.

수태능 저하

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

벨파타스비르: 벨파타스비르는 랫트에서 평가 시 배태자 생존력 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고 용량에서, 벨파타스비르 노출은 RHD에서의 인체 노출의 약 4 배였다.

복실라프레비르: 복실라프레비르는 랫트에서 평가 시 배태자 생존력 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고 용량에서, 복실라프레비르 노출은 RHD에서의 인체 노출의 약 149 배였다.

저장방법

기밀용기, 실온보관(1-30°C)

포장단위

28정

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

[제조사]

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

[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] 2022년 3월 23일

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 한국약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

KR-MAR22-US-NOV19-EU-SEP21