의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.5.25.</td><td>접수번호</td><td>20210107235</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">길리어드사이언스코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엡클루사정</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">소포스부비르[수6273-1-ND, 수6273-2-ND, 수6273-4-ND]
벨파타스비르[수205-22-ND, 수205-23-ND]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">*필름코팅정/ 1정(1030 mg)중, 소포스부비르 400 mg, 벨파타스비르 100 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 성인 및 만 12세 이상 또는 체중이 30 kg 이상인 소아 환자의 치료 [‘용법용량’ 및 전문가를 위한 정보 ‘2. 임상시험’ 참조].</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1. 권장 치료 요법 및 기간
표 1에 환자 모집단에 기반하여 권장되는 치료 요법 및 기간이 제시되어 있다.
HCV/HIV-1 동시감염 환자의 경우, 표 1의 용량 권장사항을 따른다 [전문가를 위한 정보 ‘2. 임상시험’ 참조]. 병용 약물에 대한 용량 권장사항은 사용상의 주의사항 ‘5. 약물 상호작용’을 참조한다.
표 1 만 12세 이상이거나 체중이 30 kg 이상인 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 환자 대상 권장 치료 요법 및 기간
<table>
<tr><td>환자 모집단</td><td>치료 요법 및 기간</td></tr>
<tr><td>간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자a</td><td>이 약 12주</td></tr>
<tr><td>비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자a</td><td>이 약 + 리바비린b12주</td></tr>
</table>
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 3시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 3시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다.
투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 환자에게</td></tr>
</table>

가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.

2. 성인 대상 권장 용량
성인 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 1정(소포스부비르 400 mg 및 벨파타스비르 100 mg) 경구 투여이다[전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].
이 약과 함께 투여 시, 리바비린의 권장 용량은 체중을 기준으로(식사와 함께 투여), 75 kg 미만 환자의 경우 1일 1,000 mg, 75 kg 이상 환자의 경우 1,200 mg이며, 1일 2회 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 전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조].

3. 만 12세 이상이거나 체중이 30 kg 이상인 소아 환자 대상 권장 용량
만 12세 이상이거나 체중이 30 kg 이상인 소아 환자 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 1정(소포스부비르 400 mg 및 벨파타스비르 100 mg) 경구 투여이다.
표 2는 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린의 체중 기반 용량을 제시한다[사용상의 주의사항 '7. 소아에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조].
표 2 만 12세 이상 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린 권장 용량

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

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

4. 신장애
투석이 필요한 환자를 포함하여 신장애 정도에 관계없이 이 약의 용량

		조절은 필요하지 않다. 표 1의 권장사항에 따라 이 약을 리바비린과 함께 또는 리바비린 없이 투여한다[사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조]. 크레아티닌 청소율(CrCl)이 50 mL/min 이하인 환자에서 리바비린 용량 조절은 리바비린의 허가사항을 참조한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.2.17.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2016.06.28.) 등		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 윤호엽, 최경숙, 김영림 (위해성) 김보라, 김명미, 오정원 윤호엽, 최경숙, 김영림 (기시) 이희진, 손경훈
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민, 박미자, 강영아

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

1. 권장 치료 요법 및 기간

이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여야 한다 ['사용상의 주의사항 1. 경고 1) HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B형 간염 바이러스 재활성화 위험' 참조]

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

HCV/HIV-1 동시감염 환자의 경우, 표 1의 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 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 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 12주
비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C)이 있는 이전 치료 경험이 없는 환자 및 치료 경험이 있는 환자[a]	이 약 + 리바비린[b] 12주

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

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시

간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 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 1일 1회 1정(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 1일 1,000 mg, 75 kg 이상 환자의 경우 1,200 mg이며, 1일 2회 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 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 환자 대상 권장 용량

만 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 환자 대상 이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 1일 1회 1정(소포스부비르 400 mg 및 벨파타스비르 100 mg) 경구 투여이다.
표 2는 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 12세 이상 소아 환자에서 이 약과 병용 시 리바비린 권장 용량

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

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

4. 신장애

투석이 필요한 환자를 포함하여 신장애 정도에 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 표 1의 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 B형 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-HBc를 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 2주까지 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 48시간 동안 입원 환경에서의 심장 모니터링이 권장되며, 이후 최소 첫 2주간의 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.

성인 대상 임상시험
간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자에서의 이상반응
간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자 대상 이 약의 이상반응 자료는 12주 동안 이 약을 투여한 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV에 감염된 총 1035명의 시험대상자를 평가한 3건의 제3상 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 12주 동안 이 약을 투여받은 시험대상자의 0.2%였다.
12주 동안 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 발생한 가장 흔한 이상반응(시험자에 의해 인과관계가 있다고 평가된 이상반응, 10% 이상)은 두통 및 피로였다.
ASTRAL-1에서 이 약으로 12주 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(1등급)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-3에서 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 관찰된 이상반응은 ASTRAL-1에서 관찰된 것과 일치하였다. 또한 ASTRAL-3에서 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 106명의 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, 6형 HCV에 감염된 시험대상자를 대상으로 한 이 약의 안전성 평가는 12주 동안 이 약과 리바비린을 투여받은 87명의 시험대상자를 포함한 1건의 제3상 임상시험(ASTRAL-4)에 근거하였다. 87명의 시험대상자는 모두 스크리닝 시 Child-Pugh B 간경변이 있었다. 이 약과 리바비린을 사용한 치료 첫날에, 각각 6명 및 4명의 시험대상자가 Child-Pugh A 및 Child-Pugh C 간경변을 가진 것으로 평가되었다['13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험' 참조].
12주 동안 이 약과 리바비린을 투여받은 87명의 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 4명(5%)의 시험대상자가 이상반응으로 인해 이 약과 리바비린을 영구 중단했으며, 1명을 초과하는 시험대상자에서 발생한 중단을 초래한 이상반응은 없었다.
12주 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. 12주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 17%에서 이상반응으로 인해 리바비린을 영구 중단했다.

임상시험에서 보고된 덜 흔한 이상반응
다음의 이상반응은 12주 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 12주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 비대상성 간경변이 있는 시험

대상자의 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.

실험실 이상
리파아제 상승: ASTRAL-1에서, 3xULN을 초과하는 단독, 무증상성 리파아제 상승은 12주 동안 이 약과 위약으로 치료받은 시험대상자의 각각 3% 및 1%에서 관찰되었으며, ASTRAL-2 및 ASTRAL-3에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 각각 6% 및 3%에서 관찰되었다.
비대상성 간경변이 있는 시험대상자 대상의 제3상 시험(ASTRAL-4)에서, 아밀라아제 값이 1.5xULN 이상인 경우 리파아제가 평가되었다. 12주 동안 이 약과 리바비린으로 치료받은 시험대상자의 2%에서 3xULN을 초과하는 단독, 무증상성 리파아제 상승이 관찰되었다.
크레아틴 키나아제: ASTRAL-1에서, 10xULN 이상의 단독, 무증상성 크레아틴 키나아제 상승은 12주 동안 이 약과 위약으로 치료받은 시험대상자의 각각 1% 및 0%에서 보고되었으며, ASTRAL-2 및 ASTRAL-3에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 각각 2% 및 1%에서 보고되었다.
비대상성 간경변에 대한 제3상 임상시험(ASTRAL-4)에서, 10xULN 이상의 단독, 무증상성 크레아틴 키나아제 상승은 12주 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/dL까지 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 12주 치료를 완료하였다.

투석이 필요한 중증 신장애가 있는 성인에서의 이상반응
(간경변을 동반하거나 동반하지 않은) 대상성 간질환과 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 총 59명의 HCV 감염 성인이 12주 동안 이 약을 투여받은 공개 임상시험(시험 4062)에서, 가장 흔한 이상반응은 오심(7%)이었다['13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험' 참조].

만 12세 이상 소아 시험대상자에서의 이상반응
만 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 시험대상자를 대상으로 한 이 약의 안전성 평가는 12주 동안 이 약으로 치료받은 102명의 시험대상자를 등록한 제2상, 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

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['사용상의 주의사항' 참조].

5. 약물 상호작용:
1) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성
소포스부비르 및 벨파타스비르는 약물 수송체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)은 그렇지 않다. 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4에 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,

OATP2B1의 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 국제표준화 비율[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 3과 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 pH를 증가시키는 약물은 벨파타스비르의 농도를 감소시킬 것으로 예상된다.
제산제(예: 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘)		제산제와 이 약은 4시간 간격을 두고 투여한다.
H_2 수용체 길항제[c](예: 파모티딘)		H_2 수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1일 2회 투여량을 초과하지 않는 범위에서 이 약과 동시 투여하거나 이 약과 12시간 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 4시간 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	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.

페노바르비탈		
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 DF를 포함하는 요법	↑ 테노포비르	이 약을 테노포비르 DF를 포함하는 요법과 병용해 투여받는 환자에서 테노포비르 관련 이상반응을 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 mg을 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 3을 참조한다[사용상의 주의사항 하단의 '5. 약물 상호작용' 참조].

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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 참조

한다.
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 RHD에서의 인간에 대한 노출의 약 31배(마우스), 6배(랫트), 0.4배(토끼)였던 반면, 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)에 대한 노출은 RHD의 인간에 대한 노출의 약 4배(랫트) 및 10배(토끼)였다. 랫트 출생 전후 발생 시험에서, 벨파타스비르 및 GS-331007에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인간에 대한 각 성분 노출의 약 5배였다.
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 제6일~제18일 및 제6일~제19일에, 또한 랫트(최대 500 mg/kg/day 경구 용량)에게 임신 제6일~수유/산후 제20일에 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 RHD에서의 인간 노출의 약 4배(랫트) 및 10배(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 제6일~제15일, 제6일~제17일, 제7일~제20일에, 또한 랫트(최대 200 mg/kg 경구 용량)에게 임신 제6일~수유/산후 제20일에 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 RHD에서의 인간 노출의 약 31배(마우스), 6배(랫트), 0.4배(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 RHD에서의 인간 노출의 약 5배였으며, 수유 제10일에 수유 중인 새끼에서 모체 노출의 약 2% 노출이 관찰되었다. 수유 시험에서, 소포스부비르 대사체(주로 GS-331007)는 수유 제2일에 소포스부비르(20 mg/kg) 단회 경구 용량 투여 후 수유 중인 랫트의 모유로 분비되었으며, 모유 농도는 투여 후 1시간 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 RHD에서의 인간 노출의 약 5배였다. 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 제10일에 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 기형 발생 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 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 소아 환자의 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 감염 치료에 대한 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성은 공개, 다기관 임상시험에서 확립되었다(시험 1143, 102명; 80명은 치료 경험이 없는 환자, 22명은 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 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 소아 환자의 HCV 유전자형 5형 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, 6형 감염 소아 환자에 대한 투여 권장사항을 뒷받침하기 위해 유사한 이론적 근거가 사용된다.
투석이 필요한 환자를 포함한 중증 신장애 환자에서, 소포스부비르의 비활성 대사체인 GS-331007의 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 12세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
만 65세 이상의 시험대상자 156명이 이 약의 임상시험에 포함되었다(제3상 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 C등급) 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 간실험실 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 임상상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 혈액투석 시 소포스부비르의 주요 순환 대사체인 GS-331007은 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 RNA에 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-461203은 HCV 유전자형 1b, 2a, 3a, 4a로부터 재조합 NS5B의 중합효소 활성을 억제했으며, IC50 값은 0.36~3.3마이크로몰 범위였다. GS-461203은 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 NS5A를 표적으로 함을 시사한다.

항바이러스 활성

실험실 균주로부터 NS5B 및 NS5A 서열을 부호화하는 전장 또는 키메라 복제단위에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 EC50 값은 표 4에 제시되어 있다. 임상 분리주에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 EC50 값은 표 5에 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 6a로부터 NS5B 유전자를 운반하는 안정적인 키메라 1b 복제단위를 시험에 사용하였다.

d. NS5A 아미노산 9-184를 운반하는 키메라 NS5A 복제단위로부터 수집한 자료.

표 5 임상 분리주로부터의 NS5A 또는 NS5B를 포함하는 일과성 복제단위에 대한 소포스부비르 및 벨파타스비르의 활성

복제단위 유전자형	임상 분리주로부터의 NS5B를 포함하는 복제단위		임상 분리주로부터의 NS5A를 포함하는 복제단위	
	임상 분리주 수	소포스부비르 중앙값 EC50, nM(범위)	임상 분리주 수	벨파타스비르 중앙값 EC50, 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.

내성

세포 배양

1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a형을 포함한 여러 유전자형에서 소포스부비르에 대한 감수성이 낮은 HCV 복제단위를 선별하였다. 소포스부비르에 대한 감수성 감소는 검사된 모든 유전자형 복제단위에서 NS5B 치환 S282T와 관련이 있었다. M289L 치환은 유전자형 2a, 5, 6형 복제단위에서 S282T 치환과 함께 발생했다. 유전자형 1~6형의 복제단위에서 S282T 치환의 부위 표적 돌연변이 유발은 소포스부비르에 대한 감수성을 2~18배 감소시켰다.

세포 배양에서 벨파타스비르에 대한 감수성이 감소된 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a형 복제단위 변이체를 선별하였다. 변이체는 NS5A 내성 관련 위치 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92, 93에서 아미노산 치환이 발생하였다. 선별된 NS5A 치환의 부위 표적 돌연변이 복제단위에 대한 표현형 분석은 유전자형 1a형에서의 L31V 및 Y93H/N의 단일 및 이중 조합, 유전자형 1b형에서의 L31V + Y93H의 조합, 유전자형 3a형에서의 Y93H/S, 유전자형 6형에서의 L31V 및 P32A/L/Q/R이 100배를 초과하는 벨파타스비르 감수성 감소를 보였다. 유전자형 2a형 복제단위에서, 단일 돌연변이 F28S 및 Y93H는 벨파타스비르에 대한 감수성을 각각 91배 및 46배 감소시킨 것으로 나타났다. 단일 돌연변이 Y93H는 유전자형 4a형 복제단위에서 벨파타스비르에 대한 3배 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

제3상 임상시험(ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3)에서 12주 동안 이 약을 투여받은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 통합 분석에서, 바이러스학적 실패로 인한 내성 분석에 적합한 12명의 시험대상자(유전자형 1[1a, 1c/h]형 2명, 유전자형 3a형 10명)가 포함되었다. 유전자형 2, 4, 5, 6형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 바이러스학적 실패를 경험하지 않았다.

유전자형 1형 바이러스학적 실패 시험대상자 2명 중 1명은 NS5A 내성 치환 Y93N이 발생한 바이러스가 있었고, 다른 1명은 바이러스학적 실패 시 NS5A 내성 치환 Y93H와 저수준 K24M/T 및 L31I/V가 발생한 바이러스가 있었다. 후자에 해당하는 시험대상자는 유전자형 1a형과 비교하여 베이스라인 시 NS5A 내성 다형성(Q30R, L31M, H58P)을 가진 유전자형 1c/h형 바이러스를 가지고 있었다. 2명의 시험대상자에서 실패 시 소포스부비르 NS5B 뉴클레오시드 유사체 내성 관련 치환은 관찰되지 않았다.

유전자형 3a형 바이러스학적 실패 시험대상자 10명 중, NS5A 내성 치환 Y93H가 실패 시 10명의 시험대상자 모두에서 관찰되었다(7명은 치료 후 Y93H가 있었고, 3명은 베이스라인 시 및 치료 후 Y93H가 있었음). 치료 후 발생 소포스부비르 NS5B 치환 L314F(n=2) 및 L314I(n=1)는 재발한 유전자형 3a형 시험대상자 3명의 NS5B 중합효소에서 높은 빈도(15% 이상)로 관찰되었다(이 약 치료군에서 1명, 소포스부비르 + 리바비린 24주 치료군에서 2명). 또한, ASTRAL-3에서의 소포스부비르 + 리바비린 24주 치료군의 1명 및 ASTRAL-4에서의 이 약 치료군의 1명을 포함하여, 재발한 유전자형 3a형 시험대상자 2명에서 낮은 빈도(4% 미만)의 투여 후 발생 L314P가 검출되었다. 이러한 치환의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

비대상성 간경변 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

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

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

유전자형 3a형 바이러스학적 실패 시험대상자 2명은 NS5A 내성 치환 Y93H를 가지고 있었으며, 실패 시 낮은 수준의 M28V 또는 S38P가 나타났다. 이들 시험대상자 중 1명은 또한 실패 시 낮은 수준의(5% 미만) NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 내성 치환 N142T 및 E237G를 보였다.

ASTRAL-4 임상시험에서, 리바비린 없이 12주 또는 24주 동안 이 약을 투여받은 2명의 시험대상자는 L159F와 함께 낮은 수준(5% 미만)에서 소포스부비르 NS5B 내성 관련 치환 S282T가 나타났다. 비대상성 간경변이 있는 환자에서 리바비린 없이 12주 또는 24주 동안 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

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

베이스라인 HCV 다형성이 치료 반응에 미치는 영향
성인
ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3에서 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자 및 ASTRAL-4에서 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 93에서의 기준 대비 변화)을 탐색하기 위해 분석을 실시했다.

간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험
이 약을 12주 동안 투여받은 시험대상자 중, 유전자형 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV가 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 RAPs가 있는 베이스라인 바이러스를 가지고 있었다.
유전자형 1형: 베이스라인 NS5A RAPs가 있었던 유전자형 1형 시험대상자 75명 중, 베이스라인 시 Q30R, L31M, H58P 다형성 및 대상성 간경변이 있는 시험대상자 1명(1%)이 재발했다.
유전자형 3형: 베이스라인 NS5A RAPs가 있었던 ASTRAL-3의 유전자형 3형 시험대상자 56명 중, 4명(7%)이 재발했다(베이스라인 Y93H 3명, 베이스라인 A30K 1명). 전반적으로, 베이스라인 시 Y93H 다형성이 있는 유전자형 3형 시험대상자의 20%(3/15)가 재발했다.
HCV 유전자형 3형 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험의 통합 분석에서, 베이스라인 NS5A Y93H 다형성의 유병률은 6%(104/1842)였다. 12주 동안 이 약으로 치료받은 Y93H 다형성이 있는 HCV 유전자형 3형 감염 시험대상자 중, 간경변이 없는 시험대상자의 7%(2/28)가 재발했으며, 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 40%(6/15)가 바이러스학적 실패(재발 5명, 치료 중 1명)를 경험하였다.
유전자형 2, 4, 5, 6형: 베이스라인 NS5A RAPs의 존재는 유전자형 2, 4, 5, 6형이 있는 시험대상자의 재발률에 영향을 미치지 않았다. 이들 모두 지속적인 바이러스 반응(SVR) 12를 달성했다.
N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I, S282G + V321I를 포함한 베이스라인 NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 내성 다형성을 보인 시험대상자 77명은 모두 SVR12를 달성했다. 제3상 임상시험에서 1% 딥 시퀀싱 컷오프를 사용한 시험대상자의 베이스라인 NS5B 시퀀스에서 소포스부비르 NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 내성 치환 S282T는 검출되지 않았다.

비대상성 간경변 시험대상자를 대상으로 한 임상시험
ASTRAL-4에서, 베이스라인 시 NS5A RAPs의 발생률은 GT1, GT2, GT3, GT4 HCV 시험대상자에서 각각 24%(48/198), 60%(6/10), 11%(4/37), 63%(5/8)였다. 유전자형 2, 4, 6형 시험대상자 중 재발한 시험대상자는 없었다. 이 임상시험에서 유전자형 5형 시험대상자는 없었다.
유전자형 1형 시험대상자의 경우, 전체 재발률은 이 약의 12주 및 24주 투여군에 비해 이 약과 리바비린 12주 투여군에서 수치적으로 더 낮았다(2%; 1/66). NS5A RAPs가 있는 시험대상자의 경우, 재발률은 0%(0/17)였던 데 비해, 이 약과 리바비린 12주 투여군에서 NS5A RAPs가 없는 시험대상자에서는 재발률이 2%(1/49)였다.
유전자형 3형 시험대상자의 경우, 전체 바이러스학적 실패율은 이 약의 12주 및 24주 투여군에 비해 12주 동안 리바비린과 함께 이 약으로 치료받은 투여군에서 수치적으로 더 낮았다(15%; 2/13). 비대상성 간경변이 있는 유전자형 3형 시험대상자에서 HCV NS5A RAPs의 영향을 확인하기 위한 자료는 충분하지 않다.
이 약과 리바비린 12주 투여군의 시험대상자 3명은 1% 딥 시퀀싱 컷오프를 이용한 베이스라인 NS5B 뉴클레오시드 유사체 억제제 다형성(N142T 및 L159F)을 가지고 있었으며 3명의 시험대상자가 모두 SVR12를 달성했다.

소아
임상시험 1143에서, NS5A 및 NS5B RAPs의 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 12세 이상의 모든 소아 시험대상자는 이 약으로 12주 치료 후 SVR을 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 3배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 3배 용량에서, 소포스부비르는 임상적으로 관련 있는 정도로 QTc를 연장시키지 않는다.
벨파타스비르 500 mg(권장 용량의 5배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 5배 용량에서, 벨파타스비르는 임상적으로 관련 있는 정도로 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

(3) 약동학

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

c.t1/2 값은 최종 혈장 반감기 중앙값을 나타낸다.

d. 질량 균형 시험에서의 [14C] SOF 또는 [14C] VEL의 단회투여.

e. 주로 GS-331007로.

표 7 HCV 감염 성인을 대상으로 이 약의 경구 투여 후 소포스부비르 및 그 대사체 GS-331007와 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 AUC0-24 및 Cmax는 건강한 성인 시험대상자와 HCV 감염 시험대상자에서 유사했다. 건강한 시험대상자(N=331)와 비교하여, 벨파타스비르 AUC0-24 및 Cmax는 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 8에 기술된 바와 같이 이 약의 일일 용량을 투여받은 만 12세 이상의 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 6 감염 소아 시험대상자에서 평가되었다. 기하 평균 SOF AUCtau 및 Cmax와 VEL Cmax 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 AUCtau 및 Ctau 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 12세 미만이거나 체중이 30 kg 미만인 소아 시험대상자에서 소포스부비르, GS-331007, 벨파타스비르의 약동학은 확립되지 않았다[사용상의 주의사항 '7. 소아에 대한 투여' 및 '13. 전문가를 위한 정보 '2) 임상시험' 참조].
고령 환자: HCV 감염 시험대상자의 집단 약동학 분석에서, 분석된 연령 범위(18~82세) 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 m2), 중등도(eGFR 30~50 mL/min/1.73 m2), 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min/1.73 m2)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 m2)와 비교하여, 소포스부비르 AUC0-inf는 경증, 중등도, 중증 신장애에서 61%, 107%, 171% 더 높았던

반면, GS-331007 AUC0-inf는 각각 55%, 88%, 451% 더 높았다.
신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 말기 신장애(ESRD) 시험대상자에서, 소포스부비르 및 GS-331007 AUC0-inf는 소포스부비르를 혈액투석 전 1시간 시점에 투여했을 때 28% 및 1280% 더 높았던 데 비해 혈액투석 후 1시간 시점에 투여했을 때 60% 및 2070% 더 높았다. 4시간 혈액투석 세션에서는 투여된 용량의 약 18%가 제거되었다[용법용량 및 사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].
벨파타스비르의 약동학은 중증 신장애(Cockcroft-Gault에 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 12주 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 B등급 및 C등급)가 있는 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 7일간 400 mg 소포스부비르 투여 후 시험했다. 간기능이 정상인 시험대상자와 비교하여, 소포스부비르 AUC0-24는 중등도 및 중증 간장애 시험대상자에서 126% 및 143% 더 높았던 반면, GS-331007 AUC0-24는 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 B등급 및 C등급)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 한 100 mg 벨파타스비르 단회투여로 시험했다. 벨파타스비르 혈장 노출(AUCinf)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 9는 만성 C형 간염(HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 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 '13.

전문가를 위한 정보 '2) 임상시험' 참조].

표 9 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 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, 6형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이 약 12주(624) 위약 12주(116)
ASTRAL-2 [c] (NCT02220998)	유전자형 2형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이약 12주(134) SOF + RBV 12주(132)
ASTRAL-3 [c] (NCT02201953)	유전자형 3형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이 약 12주(277) SOF + RBV 24주(275)
ASTRAL-5 [c] (NCT02480712)	유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV/HIV-1 동시감염 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음	이 약 12주(106)
ASTRAL-4 [c] (NCT02201901)	유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 TN 및 TE [b], CP B등급 비대상성 간경변이 있음	이 약 12주(90) 이 약 + RBV 12주(87) 이 약 24주(90)
4062 [c] (NCT03036852)	유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 TN 및 TE [b], 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있음, 투석이 필요한 ESRD가 있음	이 약 12주(59)
1143 [c] (NCT03022981)	유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 만 12세 이상의 TN 및 TE 소아 시험대상자	이 약 12주(102)

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

이중눈가림, 위약대조.

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

공개.

TE = 치료 경험이 있는 시험대상자는 페그인터페론 알파/리바비린 또는 인터페론/리바비린 기반 요법에 실패한 시험대상자이다.

리바비린 용량은 체중 기준(75 kg 미만 환자의 경우 2회 분할 용량으로 1일 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 2회 분할 용량으로 투여했다. 리바비린 허가사항에 따라 리바비린 용량 조절을 실시했다. 혈청 HCV RNA 값은 정량하한(LLOQ)이 15 IU/mL인 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 검사(버전 2.0)를 이용하여 임상시험 기간 동안 측정했다. 치료 중단 후 12주째에 HCV RNA가 LLOQ 미만인 것으로 정의되는 SVR12는 모든 임상시험에서 일차 평가변수였다. 재발은 치료 종료 시 LLOQ 미만의 HCV RNA에 도달한 후 치료 후 기간 동안의 LLOQ 이상의 HCV RNA로 정의된다. 치료 중 바이러스학적 실패는 돌파, 반동 또는 비반응으로 정의된다.

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

유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 HCV 감염 성인(ASTRAL-1)

ASTRAL-1은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12주의 위약과 비교하여 12주의 이 약을 사용한 치료를 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 유전자형 1, 2, 4, 6형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 12주 동안 이 약 또는 위약 투여에 5:1의 비율로 무작위배정되었다. 유전자형 5형 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 740명 중, 연령 중앙값은 56세(범위: 18~82세)였고; 시험대상자의 60%가 남성이었으며; 79%는 백인, 9%는 흑인이었고; 21%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m2 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/mL였고; 19%는 대상성 간경변이 있었으며; 32%는 치료 경험이 있었다.

표 10은 ASTRAL-1 시험에서 이 약 투여군의 SVR12 및 기타 바이러스학적 결과를 HCV 유전자형별로 제시한다. 위약군에서 SVR12를 달성한 시험대상자는 없었다.

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

	이 약 12주 (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)
SVR이 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 SVR12를 달성한 시험대상자는 없었다.

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

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

유전자형 2형 HCV 감염 성인(ASTRAL-2)

ASTRAL-2는 유전자형 2형 HCV 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 12주간의 SOF 및 리바비린 치료와 비교하여 12주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 무작위배정, 공개 시험이었다. 시험대상자는 1:1의 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 266명 중, 연령 중앙값은 58세(범위: 23~81세)였고; 시험대상자의 59%가 남성이었으며;

88%는 백인, 7%는 흑인이었고; 33%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m2 이상이었으며; 62%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가졌으며; 80%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL였고; 14%는 대상성 간경변이 있었으며; 15%는 치료 경험이 있었다.

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

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

	이 약 12주 (N=134)	**SOF + RBV 12주 (N=132)**
SVR12	99% (133/134)	94% (124/132)
	치료 차이 +5.2%; 95% 신뢰구간(+0.2% - +10.3%)	
SVR이 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 < LLOQ인 시험대상자의 수이다.

b. 기타에는 SVR12를 달성하지 못했고 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 않은 시험대상자가 포함된다.

유전자형 3형 HCV 감염 성인(ASTRAL-3)

ASTRAL-3은 유전자형 3형 HCV 감염이 있는 시험대상자를 대상으로 24주간의 SOF 및 리바비린 치료와 비교하여 12주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 무작위배정, 공개 시험이었다. 시험대상자는 1:1의 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 552명 중, 연령 중앙값은 52세(범위: 19~76세)였고; 시험대상자의 62%가 남성이었으며; 89%는 백인, 9%는 아시아인이었고; 20%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m2 이상이었으며; 61%는 비-CC IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가졌으며; 70%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL였고; 30%는 대상성 간경변이 있었으며; 26%는 치료 경험이 있었다.

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

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

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

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

선별된 하위군에 대한 SVR12는 표 13에 제시되어 있다.

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

	이 약 12주		**SOF + RBV 24주[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.

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

이 약으로 치료받은 간경변이 없는 1명의 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-5는 HIV-1에 동시감염된 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12주간의 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 106명 중, 연령 중앙값은 57세(범위: 25~72세)였고; 시험대상자의 86%가 남성이었으며; 51%는 백인, 45%는 흑인이었고; 22%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m2 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/mL였으며; 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/μL였다.

표 14는 ASTRAL-5 시험에 대한 HCV 유전자형별 SVR12를 제시한다.

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

	이 약 12주 (N=106)						
	합계 (모든 GT)	**GT-1**			**GT-2 (N=11)**	**GT-3 (N=12)**	**GT-4 (N=5)**
		GT-1a	**GT-1b**	**합계**			

	(N=106)	(N=66)	(N=12)	(N=78)			
SVR12	95% (101/106)	95% (63/66)	92% (11/12)	95% (74/78)	100% (11/11)	92% (11/12)	100% (5/5)
SVR이 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-4는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 감염 및 스크리닝 시 Child-Pugh B 간경변이 있는 시험대상자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 시험이었다. 시험대상자는 12주 동안의 이 약을 사용한 치료(N=90), 12주 동안의 리바비린과 함께 이 약을 사용한 치료(N=87), 또는 24주 동안의 이 약을 사용한 치료(N=90)에 1:1:1의 비율로 무작위배정되었다. 무작위배정은 HCV 유전자형(1, 2, 3, 4, 5, 6, 불확정)으로 층화되었다.

인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전체에서 균형을 이루었다. 치료받은 267명의 시험대상자 중, 연령 중앙값은 59세(범위: 40~73세)였고, 시험대상자의 70%는 남성이었으며, 90%는 백인, 6%는 흑인이었고, 42%는 베이스라인 체질량지수가 30 kg/m2 이상이었다. 유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 HCV가 있는 시험대상자의 비율은 각각 78%, 4%, 15%, 3%, 1% 미만(1명)이었다. 유전자형 5형 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/mL였으며; 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.

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

표 15는 ASTRAL-4 임상시험에서 12주 동안 리바비린과 함께 이 약으로 치료받은 시험대상자의 SVR12를 HCV 유전자형별로 제시한다. 유전자형 5 또는 6형 HCV가 있는 시험대상자는 12주 동안 이 약과 리바비린으로 치료를 받지 않았다.

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

	이 약 + RBV 12주 (N=87)

	SVR12	바이러스학적 실패 (재발 및 치료 중 실패)
전체 SVR12[a]	94% (82/87)	3% (3/87)
유전자형 1형	96% (65/68)	1% (1/68)[b]
유전자형 1a형	94% (51/54)	2% (1/54)[b]
유전자형 1b형	100% (14/14)	0% (0/14)
유전자형 3형	85% (11/13)	15% (2/13)[c]

RBV = 리바비린.

a. 베이스라인 CPT C 간경변이 있는 시험대상자 포함: 4명의 시험대상자가 모두 SVR12를 달성했다.

b. 유전자형 1a형인 이 시험대상자는 재발을 경험했다.

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

이 약과 리바비린으로 치료받은 유전자형 2형(N=4) 및 유전자형 4형(N=2) HCV 감염이 있는 모든 시험대상자는 SVR12를 달성하였다.

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

시험 4062는 투석이 필요한 말기 신장애(ESRD)가 있는 59명의 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12주간의 이 약을 사용한 치료를 평가한 공개 임상시험이었다. 유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 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 7년(범위: 0~40년)이었다. 전체 SVR 비율은 95%(56/59)였다. 12주간의 이 약을 사용한 치료를 완료한 시험대상자 중 1명이 바이러스 재발을 경험하였다.

(6) 소아 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

12주 동안 1일 1회 투여하는 이 약의 유효성은 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 만 12세 이상의 유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 HCV 치료 경험이 없거나(N=80) 또는 치료 경험이 있는(N=22) 소아 시험대상자 102명을 대상으로 한 공개 임상시험(시험 1143)에서 평가하였다. 연령 중앙값은 15세(범위: 12~17세)였고; 시험대상자의 51%는 여성이었으며; 73%는 백인, 9%는 흑인, 11%는 아시아인, 14%는 히스패닉/라틴계였고; 평균 체질량지수는 23 kg/m2(범위: 13~49 kg/m2); 평균 체중은 61 kg(범위: 22~147 kg)이었으며; 58%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL였고; 유전자형 1, 2, 3, 4, 6형 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 1형 HCV 감염이 있는 시험대상자에서 93%(71/76), 유전자형 2형(6/6), 유전자형 3형(12/12), 유전자형 4형(2/2), 유전자형 6형(6/6) HCV 감염이 있는 시험대상자에서 100%였다. 1명의 시험대상자는 제4주에 투여를 중단했고 이후 재발했으며, SVR12를 달성하지 못한 나머지 4명의 시험대상자는 바이러스학적 실패 기준을 충족하지 못했다(추적관찰 실패).

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 수컷 및 암컷에서 약 3배 및 15배(마우스), 7배 및 9배(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 인간 노출의 약 6배였다.

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 인간 노출의 약 4배였다.
벨파타스비르: 벨파타스비르는 랫트에서 평가 시 배태자 생존력 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고 용량에서, 벨파타스비르 노출은 RHD에서의 인간 노출의 약 6배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30'C) 보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 벨파타스비르

1) 등록번호 : 수205-23-ND
제조소 명칭 및 소재지 : ㈜유한화학, 경기도 안산시 단원구 지원로 45 시화공단 5바 402호 (성곡동)

2) 등록번호 : 수205-22-ND

제조소 명칭 및 소재지 : ㈜유한화학, 경기도 화성시 마도면 청원산단8길 162

- 주성분명 : 소포스부비르

1) 등록번호 : 수6273-1-ND
제조소 명칭 및 소재지 : 에스티팜(주), 경기도 시흥시 협력로 231

2) 등록번호 : 수6273-2-ND
제조소 명칭 및 소재지 : Cambrex Charles City, Inc1205 11thStreet Charles City, lowa(IA) 50616 USA

3) 등록번호 : 수6273-4-ND
제조소 명칭 및 소재지 : AMPAC Fine Chemicals LLCHighway 50 & Hazel AvenueRancho Cordova, CA 95670 USA

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.05.25.	2021.05.25.	2021.05.25.	2021.05.25.	2021.05.25.

보완요청 일자	2021.08.19.	2021.08.19.	2021.08.19.	2021.08.13.	2021.08.19.
보완접수 일자	2021.11.18.	2021.11.18.	2021.11.18.	2021.10.12.	2021.11.18.
최종처리 일자	2022.2.17.	2022.02.16	2022.02.16.	2021.12.09.	2022.2.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○	○	○	○	△	×	×	○	×	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 허가사항: 전반적으로 미국 허가사항을 바탕으로 작성함

미국 Epclusa (2015.06.28.)	EPCLUSA is a fixed-dose combination of sofosbuvir, a hepatitis C virus (HCV) nucleotide analog NS5B polymerase inhibitor, and velpatasvir, an HCV NS5A inhibitor, and is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 3 years of age and older with chronic HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection (1): • without cirrhosis or with compensated cirrhosis • with decompensated cirrhosis for use in combination with ribavirin
엡클루사정, 629 신청 효능·효과	유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 성인 및 만 12세 이상 또는 체중이 30 kg 이상인 소아 환자의 치료 ['용법용량' 및 전문가를 위한 정보 '2. 임상시험' 참조

- 독성시험자료

- 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 발암성, 광 독성 자료를 제출함. 대부분의 핵심 비임상을 포함하여 GLP를 준수함
  1) 반복투여독성시험: 주요 표적기관은 간임
  2) 유전독성시험: 음성
  3) 생식독성: 음성
  4) 기타독성(광독성): 음성

- 약리에 관한 자료
  1) 효력시험: In vitro 및 in vivo 효력 제출
  2) 안전성약리시험: 중추신경계, 호흡기계 및 심혈관계 이상 영향은 없음
  3) 흡수·분포·대사·배설: 제출

- 임상약리시험

- SOF는 약물 운반체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007은 아님.
- VEL은 P-gp, BCRP, OATP, CYP2B6, CYP2C8 및 CYP3A4의 기질임.
- 강력한 P-gp 및/또는 중등도에서 강력한 CYP450 유도제(예: 리팜핀, St. John's wort)인 약물들은 SOF 및/또는 VEL 혈장 노출을 유의하게 감소시켜 SOF/VEL의 치료 효과를 감소시킬 수 있음.
- 리팜핀, St. John's wort 또는 기타 알려진 강력한 P-gp 유도제 및/또는 중등도에서 강력한 유도제인 CYP450과 함께 SOF/VEL을 투여하는 것은 권장되지 않음.
- VEL은 P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제임. 이러한 수송체와의 약물 상호작용에 대한 관여는 주로 과정(장 유출 및 간 흡수)으로 제한됨.
- SOF 및 VEL은 CYP 또는 UGT1A1 효소의 억제제 또는 유도제가 아님.
- VEL 및 SOF의 유효성 및 안전성 PK/PD 프로필 및 SOF/VEL 또는 그 성분과의 DDI 연구 결과에 따라 SOF/LDV 및 다음 약물에 대한 투여량 조정이 필요하지 않음
  → ATV/r, CsA, DRV/r, DTG, EVG/COBI/FTC/TAF, FTC, 케토코나졸, LPV/r, 메타돈, 경구 피임약, 프라바스타틴, RAL, RPV 또는 타크롤리무스.
- SOF 및 VEL 단일 제제의 1상 연구 결과는 사람을 대상으로 한 완전한 QTc 연구에서 QT 간격에 대한 SOF 또는 VEL의 영향을 보이지 않았음.
- SOF/VEL은 SOF 및 VEL 단일 제제 간장애 연구 결과에 근거하여 모든 등급의 간장애 환자에게 투여될 수 있으며 PK 및 PK/PD는 연구 GS-US-342-1137(ASTRAL-4)를 포함한 3상 연구에서 확립되었음.

- 다양한 정도의 신기능을 가진 피험자의 SOF 또는 VEL PK 평가는 경증 또는 중등도의 신장애 환자에게 SOF/VEL FDC 정제 투여를 지원함.
- SOF/VEL의 유효성과 안전성은 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환 환자에서 확립되었으며, 피험자 중 94.9%(56/59명)가 SVR12 도달.
- SOF/VEL에 대한 1상 음식물의 영향 연구 결과와 3상 임상 프로그램에서 음식물과 함께, 음식물 없이, 또는 때로 음식물과 함께 SOF/VEL을 복용한 HCV 감염 피험자에서의 이후 바이러스 반응 평가를 근거하여 SOF/VEL은 음식과 상관없이 투여될 수 있음.

• 안전성 · 유효성 시험

- 경화증이 없거나 대상성 경화증을 가진 피험자에서 (ASTRAL-1,2,3):
  · 12주 동안의 SOF/VEL은 HCV 유전자형과 무관하게 HCV 감염 치료에 매우 효과적
  · 이전에 바이러스 실패와 관련이 있었던 기준선 요인은 SOF/VEL 12주 치료에 대한 반응에 별 다른 영향 미치지 않음
  · 높은 SVR12 비율과 일관되게 바이러스 실패 비율은 낮았음.
- 비대상성 경화증을 가진 피험자에서 (ASTRAL-4):
  · 12주 동안의 SOF/VEL+RBV는 HCV 유전자형과 무관하게 HCV 감염 치료에 매우 효과적
  · SVR12를 달성한 많은 피험자는 CPT 및 MELD 점수 결과, 간 기능 개선됨을 보여줌.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

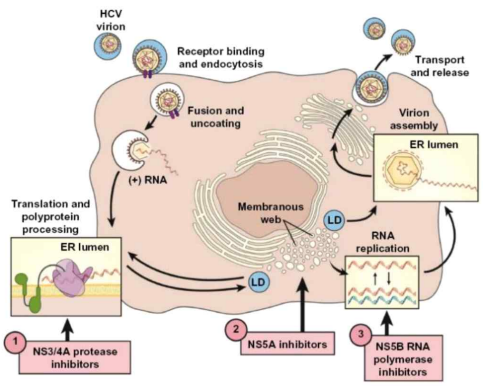
- 제품명: 엡클루사정(소포스부비르/벨파타스비르)
- 약리작용에 따른 분류: 기타의 화학요법제(629)
- 신청사항

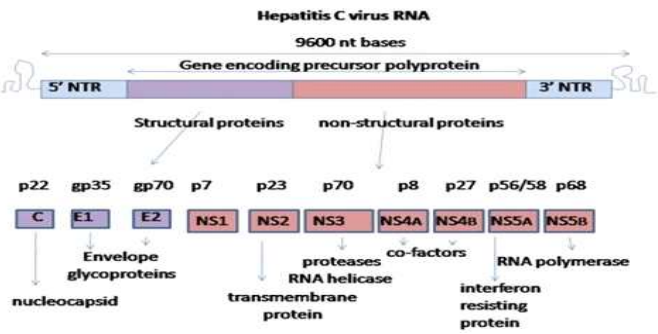
  - 효능효과: 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 성인 및 만 12세 이상 또는 체중이 30 kg 이상인 소아 환자의 치료
- 약리작용 기전 : 소포스부비르: NS5B 억제제; 벨파타스비르: NS5A 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- C형간염바이러스(hepatitis C virus, HCV):

  전세계 인구의 1.6%, 약 1억 1500만명이 HCV에 감염되어 있으며, HCV 감염은 만성간염, 간경변증 및 간세포암종의 주요 원인임. 우리나라 간경변증 및 간암 환자의 약 10-15%는 HCV감염이 원인임. 2009년 우리나라 성인 HCV 유병률은 0.78%로 약 29만명의 감염자가 있을 것으로 추산되었음. 최근 간학회에서 발표된 연구결과 2015년 우리나라 성인 HCV 항체 유병률은 0.60%로 2009년에 비해 감소하는 추세를 보였음. HCV 치료제는 1990년대 인터페론 단독요법으로 치료성공률이 불과 10%에 불과하였으나, 이후 약 20년동안 페그인터페론 알파와 리바비린의 병합요법으로 치료성공률은 약 50%로 향상하였음. 2014년부터 경구 항바이러스 치료제인 direct acting antiviral agents(DAA)의 성공적인 개발로 치료 성공률이 90% 이상으로 향상하였음(*DAA는 HCV 비구조(non-structural, NS) 단백의 특정 부위에 직접 작용하여 HCV 증식을 중단시켜 치료효과를 나타냄). 치료 성공률은 항바이러스 치료 종료 후 12주 또는 24주에 검사한 혈중 HCV RNA가 검출되지 않는 상태(sustained virological response, SVR)로 정의하는데 이는 실제적 HCV의 박멸을 의미함. 즉, 3-6개월의 경구항바이러스 치료제로 치료하면 만성 C형 감염을 완치 시키게 되었음. 그러나 치료 전에 이미 간경변증으로 진행한 경우에는 HCV치료로 SVR에 도달하여도 간암 발생 위험이 잔존하므로 HCV 박멸이 간경변증의 완치를 의미하지는 않음.





- HCV는 약 9600 kb 의 염기를 가진 RNA 바이러스로 간세포 내로 들어가면 세포질에서 약 3000개의 아미노산을 가진 단일 다단백으로 번역됨. 이 다단백은 숙주 및 HCV 단백분해효소에 의해 HCV 구조단백(Core, E1, E2) 및 비구조단백(p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B)으로 잘라짐. 이렇게 잘라진 비구조단백들이 세포질 내 소포체(endoplasmicreticulum)에서 모여 HCV RNA 증식에 주된 역할을 함. HCV 증식에 관여하는 비구조단백 중에 NS3/4A(단백분해효소), NS5A 및 NS5B(뉴클레오시드 중합효소)가 현재 개발된 DAA의 주된 약물 표적임. 즉, DAA는 NS3/4A 단백분해효소억제제(protease inhibitor, PI), NS5A 억제제 및NS5B 중합효소억제제로 구분됨. HCV는 매우 빨리 증식하고 오류발생률이 높은 중합효소(HCV RNA-dependent RNA polymerase)에 의해 증식하면서 염기서열의 변이가 심하게 존재함. HCV의 염기서열 변이에 따라 6개의 유전자형(genotype)으로 구분되는데(1~6형)각 유전자형 간에는 약 30%의 염기서열에서 차이가 남. 또 동일한 유전자형이라도 약 20%의 차이를 보이는 유전자아형(sub-genotype)으로 구분되는데 예를 들어 HCV 유전자아형 1a형과 1b형은 DAA 치료 약제에 따라 반응에 차이가 남. 따라서 만성 C형간염 환자를 치료하기 위해서는 혈중 HCV RNA 농도 측정과 HCV 유전자형 검사 및 유전자형 1 형의 경우 유전자아형이 1a인지 1b인지를 확인해야 함. 우리나라 환자에서 흔한 HCV 유전자형은 1b형(53%)과 2형 (45%)이며, 유전자형 1a형은 약 3%, 유전자형 3, 4 및 6형이 각각 0.8%, 0.2% 및 1%로 보고되었고, 아직 유전자형 5형은 보고가 없음. 또, 빠른 변이종의 출현으로 인해 작용기전이 다른 최소 2가지 이상의 DAA약제를 병합치료 해야 함. 만성 C형간염 환자들 중 15-56%에서 10-20여 년의 기간을 거치면서 간경변증으로 진행하게 되고, 간경변증 환자에서 연간 1-7%에서 간세포암이 발생하며 연간 3-6%에서 비대상 성 간경변증으로 진행함. 간섬유화 정도가 질병 진행을 예측하는 가장 중요한 지표이므로 간섬유화 단계가 높을수록 치료의 우선대상이 되지만 실제적으로는 모든 C형간염 환자들이 치료 대상임. DAA치료의 일반 원칙은 각 환자의 간기능 및 콩팥기능을 고려하여 약제 선택을 해야 하고, 기존에 복용하고 있는 약물과 DAA간에 약물상호작용 여부를 치료 전에 반드시 확인해야 함. 일반적으로 HCV 단백분해효소 억제제인 asunaprevir, grazoprevir, paritaprevir, gelcaprevir, voxilaprevir는 간독성 가능성이 있어 비대상성 간 경변증 환자에서 금기가 되며, HCV 중합효소단백억제제인 sofosbuvir 또는 ledipasvir/sofosbuvir 는 심한 콩팥기능 장애가 (GFR<30 ml/min) 있는 환자에서 금기임. 또, amiodarone 을 포함하는 항부정맥제 치료자도 sofosbuvir 포함하는 DAA 치료에 상대적 금기임.
- HCV 치료에 대한 현 치료 옵션:

Table 1. 2017년 10월 국내 승인 및 급여 인정되는 C형간염 경구 치료제

성분명	상품명	용법	비고(급여비용을 표시하였고, 환자부담금은 30%에 해당)
Sofosbuvir (400 mg 정제) (27656원/정)	SOVALDI	1정 1일 1회 식사와 상관없이 복용	GT* 2에서 리바비린과 병합요법 12주 비용은 2274만원
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg, 정제) (357142원/정)	HARVONI	1정 1일 1회 식사와 상관없이 복용	GT1a/1b 일부에서 12주 치료 12주 비용은 3000만원
Daclatasvir (60 mg 정제) (41114원/정)	DAKLINZA	1정 1일 1회 식사와 상관없이 복용	GT* 1b에서 내성검사 필수 Daclatasivr+asunaprevir 24주 비용은 864만원
Asunaprevir (100 mg 캡슐) (5154원/캡슐)	SUNVEPRA	1일 2회 식사와 상관없이 복용	GT* 1b에서 Daclatasvir와 병합요법 비대상성 간경변증은 금기
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OPr) (12.5 mg/75 mg/50 mg, 정제) (54333원/정)	VIEKIRAX	1일 2회 식사와 상관없이 복용	비대상성 간경변증은 금기
Dasabuvir (250 mg 정제) (5053원/정)	EXVIERA	1일 2회 식사와 함께 복용	GT* 1b 및 1a에서 OPr과 병합치료 12주비용 999만원
Elbasvir /grazoprevir (50 mg/100 mg 정제) (130,043원/정)	ZEPATIER	1일 1회 식사와 상관없이 복용	비대상성 간경변증은 금기 12주 치료비용 1092만원

*GT, genotype

**2017년 C형 간염 치료 업데이트 발췌*

- SOF/VEL 개발에 대한 이론적 근거:

- HCV 감염에 대한 효과적인 치료법을 개발하는 과학적 및 임상적 과제가 극복됨에 따라 HCV 감염 모집단을 식별하고, 치료에 연결하고, 치료해야 하는 지속적인 과제의 해결이 더욱 명확하고 중요해지고 있음. 치료 확대를 촉진하기 위한 최적의 요법은 고정 기간 동안의 1일 1회 단일 정제 요법임. 이러한 요법의 단순성은 순응을 지원하고 치료 전문 지식이 적은 의료 제공자가 치료 작업을 전환할 수 있도록 해줌. 매우 효과적인 범유전자형 요법은 치료를 HCV 유전자형에 맞출 필요가 없기 때문에 치료 알고리즘을 보다 단순화할 수 있음. 또한 심각한 독성이나 약물 간 상호작용(DDI)이 없는 내약성이 우수한 요법은 치료 중 모니터링을 단순화하고 의료 자원에 대한 접근성이 낮은 지역 사회로의 치료 확장을 촉진함.

- 치료 확대와 관련된 문제 외에도 보고된 SVR12 측면에서 또는 Peg-IFN 및/또는 RBV가 요법의 구성 요소이기 때문에 현재 치료 옵션이 차선책인 하위 모집단이 남아 있음. 예를 들어, 유전자형 3 HCV 감염이 있고 치료 경험을 가진 경화증 환자 중 24주 동안의 SOF+RBV 치료로 보고된 SVR12는 60%였고 12주 동안의 SOF+DCV 치료는 69%였음. SOF+Peg-IFN+RBV 요법을 통해, 유전자형 3 HCV 감염이 있고 치료 경험을 가진 경화증 환자에서 보고된 최고 SVR12 비율 86%를 달성했음. 이러한 상대적으로 효과적인 요법에도 불구하고 많은 환자가 IFN 치료에 대한 상대적 또는 절대적 금기 사항으로 인해 치료를 받지 않거나 독성에 대한 우려로 인해 IFN 기반 치료를 원하지 않음. 비슷하게, RBV가 일부 요법의 필수 구성 요소이지만, RBV와 관련된 혈액학적, 피부학적 및 신경정신학적 부작용은 환자에게 상당한 부담을 줌. 혈색소병증 또는 심혈관 질환을 가진 많은 환자가 RBV로 인한 용혈 때문에 RBV 함유 요법으로 치료를 받을 수 없음. 또한 RBV의 최기형성으로 인해 임신 가능성이 있는 남성과 여성은 치료 중 및 치료 후 최대 6개월 동안 피임 조치를 필요로 함. HCV 치료 요법의 일환으로 RBV 및 IFN을 제거하는 것은 환자뿐만 아니라 의료 서비스 공급자에게도 진전이 될 것임.

- 비대상성 간 질환이 있는 HCV 감염 환자를 위한 몇 가지 치료 옵션이 있음. 연구 GS-US-337-0123(SOLAR-1) 및 GS-US-337-0124(SOLAR-2)의 결과는 12주 및 24주 동안 LDV/SOF+RBV를 사용한 치료가 내약성이 우수하며 비대상성 간 질환이 있는 이식 전 환자와 경화증이 있거나 없는 이식 후 환자의 높은 SVR12를 나타내며, EU에서는 유전자형 1 또는 4 HCV 감염 환자의 치료를 위해 24주 요법이 승인되었음.

그러나 비대상성 경화증이 있는 유전자형 2, 3, 5 또는 6 HCV 감염 환자에 대해 승인된 치료법은 없음. 비대상성 간 질환 환자가 많고, 간 이식을 받을 수 있는 환자 수는 적으며, 간 이식을 받은 환자들에게서 보편적으로 감염이 재발하기 때문에 예후가 제한되어 있어, 비대상성 경화증을 가진 모든 HCV 유전자형에 감염된 환자에게 효과적이고 안전한 요법의 필요성이 대두되고 있음.

- 벨파타스비르는 시험관 내 유전자형 1~6 HCV 레플리콘에 대해 강력한 항바이러스 활성을 입증한 새로운 HCV NS5A 억제제임.. 3일 단일 요법 연구에서, 5~150 mg 범위의 용량으로 VEL을 3일간 투여한 결과, 유전자형 1~4 HCV 감염이 있는 피험자에게서 HCV RNA가 급격히 감소했음. 2상 용량 범위 연구는 12주 동안의 SOF 400 mg과 VEL 100 mg 병용투여가 이전의 치료 실패가 있는 피험자와 대상성 경화증이 있는 피험자를 포함하여 유전자형 1~6 HCV 감염이 있는 피험자에서 높은 SVR을 달성하는 데 최적이라는 것을 입증함. 소포스부비르 400 mg 및 VEL 100 mg은 1일 1회 경구 투여를 위해 FDC 정제로 개발되었음. SOF/VEL 3상 개발 프로그램은 12주에 걸쳐 SOF/VEL은 매우 효능이 좋 내성이 뛰어나며, 모든 유전자형에 효과적이고, 모든 HCV 감염 환자의 치료를 위한 단일 정제 요법임을 입증하도록 HCV 감염 피험자 모집단에서 SOF/VEL의 효능 및 안전성을 평가하였음.

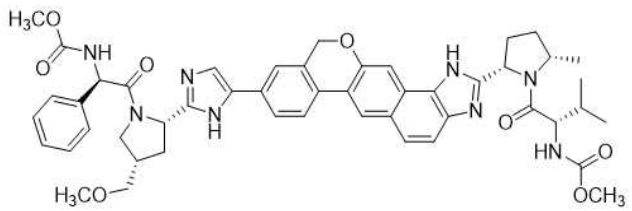
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

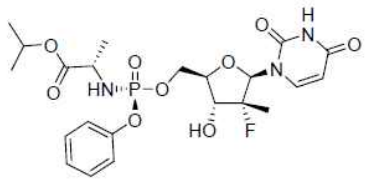
[벨파타스비르]

- 명칭: 벨파타스비르 (Velpatasvir)
- 일반명: Methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4′,3′:6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-9-yl}-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}carbamate
- 분자식: $C_{49}H_{54}N_8O_8$ (883.0 g/mol)
- 구조식



[소포스부비르]

- 명칭: 소포스부비르 (Sofosbuvir)
- 일반명: (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4 fluoro-3-hydroxy-4-methyl-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphorylamino)-propanoate
- 분자식: $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ (529.45 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

[벨파타스비르]

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

[소포스부비르]

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타) □ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

[벨파타스비르]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	이중 PE bag	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 온도, pH, 광 포함)

[소포스부비르]

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE bag	적합
	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	병 포장	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 48개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(48개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료 :

4.1. 독성시험자료 개별 요약

4.1.1. 단회투여 독성시험

- (SOF) 랫트에게 경구 투여 후 미미한 독성을 보임. 치사량 > 1800 mg/kg
- (VEL) 미수행

4.1.2. 반복투여 독성시험

(SOF)

- 마우스 대상 SOF에 대한 2주(0, 50, 150, 500, 1500 mg/kg/day) 및 13주(0, 100, 300, 1000 mg/kg/day) 반복 경구 투여 시험 수행. 마우스에서는 표적 기관이 식별되지 않음.
- 2주 범위 결정 시험에서, 1500 mg/kg/day(고용량)의 수컷들은 시험 기간 종료 시까지 체중이 감소했고 수컷 1마리는 제10일에 사망한 상태로 발견되었으나 고용량에서 암컷들에 대한 영향은 없음.

- 13주 마우스 독성 시험에서, 각각 300 및 1000 mg/kg/day의 수컷 및 암컷 마우스에서 체중 및 먹이 섭취량 감소가 관찰됨. 마우스를 대상으로 한 13주 시험에서 NOAEL은 수컷과 암컷에서 각각 100/300 mg/kg/day였음. 마우스를 대상으로 한 13주 시험의 NOAEL에서 제87일에 평균 GS-331007 Cmax는 수컷과 암컷에서 각각 3.59 및 16.1 μg/mL였고 AUClast는 각각 23.7 및 161 μg·h/mL였음.
- 랫드 대상 최대 2000 mg/kg/day 용량으로 SOF를 사용한 0, 1000, 2000 mg/kg/day 경구 투여 7일 시험에서, 유해효과가 관찰되지 않음. SOF/VEL FDC 투여 후 평균 AUC와 비교하여, 이 시험에서 NOAEL인 2000 mg/kg/day에서 GS-331007의 노출 안전역은 약 15배(성별 통합)임.
- 랫드를 대상으로 SOF와 GS-491241의 부분입체이성질체 혼합물인 GS-9851(2000 mg/kg/day)을 사용한 이전의 7일 범위 결정 독성 시험에서(0, 30, 250, 2000 mg/kg/day 7일 반복경구투여), 고용량은 조기 사망과 다병소성 심근섬유 변성을 가져옴. 2000 mg/kg/day에서 제1일 GS-331007 노출(AUC) (성별 통합)은 SOF/VEL FDC에서의 평균 임상 노출보다 15배 더 높았다. 500 mg/kg/day에서 GS-9851과 SOF를 비교하는 14일 가교 독성 시험에서, 수컷 랫트 한 마리(GS-9851군의 수컷 10마리 중)가 심첨에서 최소의 근섬유 변성을 보임. 그러나, 이 심장 소견은 랫트, 특히 수컷에서 흔한 자발성 변화이므로 SOF와 관련이 있는 것으로 평가되지 않았음. 이러한 자료는 종합적으로 GS-9851에서 관찰된 사망과 심장 독성이 부분입체이성질체 혼합물 GS-9851에 존재하는 GS-491241에 대한 높은 전신 노출의 결과였고 SOF와 관련이 없었음을 시사함. 이후 SOF를 사용한 4주(GS-9851을 사용하여 실시; 0, 20, 100, 500 mg/kg/day), 13주(0, 20, 100, 500 mg/kg/day), 26주(0, 20, 100, 500 mg/kg/day) 반복 투여 시험에서, 유해효과는 용매 관련 임상 징후의 발생률 증가로 국한되었음. 이 시험들의 NOAEL은 최고 용량인 500 mg/kg/day였음. 제26주에 평균 GS-331007 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 66.5 및 65.5 μg·h/mL였음.
- 개 대상 7일 범위 결정 독성 시험(0, 30, 150, 1500 mg/kg/day)에서 매우 높은 용량의 GS-9851(1500 mg/kg/day, 6시간 간격으로 750 mg/kg/용량 1일 2회 투여)은 내약성이 불량하여 국소 위장관 자극의 징후, 체중 및 먹이 섭취량 감소, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 및 빌리루빈 증가, 간세포 비대, 간 내 글리코겐 저하, 미세수포 형성, 간세포의 세포자멸사, QTc 간격 증가(19%; 수컷만), 혈중 거대 비염색 세포 수 및 담낭 내 단핵세포 침윤물 증가를 가져옴. 1500 mg/kg/day에서 제7일 GS-331007 노출(AUC) (성별 통합)은 SOF/VEL FDC와 비교하여 63배 더 높았음. 이러한 모든 영향은 투여 중단 후 14일째에 가역적이었음. NOAEL은 150 mg/kg/day의 중용량이었음. 평균 GS-9851 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 9.88 및 13.7 μg·h/mL였다. 평균 GS-331007 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 120 및 91.6 μg·h/mL였음.
- 개를 대상으로 한 4주(GS-9851을 사용하여 실시; 0, 20, 100, 500 mg/kg/day) 및 39주(m2.6.7, 7.1.10항, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day) 반복 투여 시험의 500 mg/kg/day에서, 그리고 13주 시험(m2.6.7, 7.1.9항, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day)의 ≥ 100 mg/kg/day 용량에서 국소 위장관 자극의 징후와 무른 변 및 구토 발생률 증가, 적혈구 지수/적혈구생성의 경미한 감소(10%)가 관찰되었음. 위의 모든 관찰사항은 투여 중단 후 가역적이었다. 13주 시험에서, 500 mg/kg/day의 수컷 1마리가 위 점막에서 흑색 병소를 보였으며, 이는 현미경적으로 고유판의 최소 출혈과 일치했음.

- 39주 시험에서, 500 mg/kg/day의 수컷 1마리가 갑작스러운 장출혈 발생 후 제172일에 빈사 상태로 안락사되었음. 이 개에서 관찰된 임상적 및 사후 소견은 젊은 성견에서 발생하는 원인 미상의 자발성 질환인 특발성 출혈성 위장염과 일치함. 39주 시험의 NOAEL은 100 mg/kg/day였다. 제39주에 평균 GS-331007 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 76.3 및 104 μg·h/mL였음.
- 최장 기간 시험에서 NOAEL 용량에서 혈장 GS-331007 AUC 값에 기반한 노출은 SOF/VEL FDC로 1일 1회 투여받은 시험대상자의 전신 노출보다 약 2배 및 12배(마우스; 각각 수컷과 암컷), 5배(랫트, 성별 통합), 6배(개, 성별 통합) 더 높았음.

(VEL)

- 경구 위관영양을 통해 마우스를 대상으로 한 4주 단기 반복 투여 시험(0, 100, 300, 1500 mg/kg/day), 랫트와 개를 대상으로 한 2주 단기 반복 투여 시험(각각 0, 20, 60, 200 mg/kg/day 및 0, 5, 20, 100 mg/kg/day), 랫트를 대상으로 한 26주 만성 독성 시험(0, 20, 60, 200 mg/kg/day), 개를 대상으로 한 39주 만성 독성 시험(0, 5, 20, 100 mg/kg/day)에서 유의한 VEL 관련 표적 기관 독성은 발견되지 않았음.
- 최적화된 용매에서 VEL 노출의 포화로 인해, 랫트와 개에서의 고용량은 각각 200 및 100 mg/kg/day였음. 마우스에서는 더 높은 노출이 달성되었음.
- 마우스에서 VEL 관련 소견은 1500 mg/kg/day를 투여받은 수컷에서 관찰된 평균 백혈구 수, 절대 호중구 및 절대 림프구 수의 유해하지 않은 경미한 감소로 국한되었음.
- 랫트에서는 13주 중간 부검에서 유선암종 한 건의 발생이 확인되었으며, 이는 다른 고용량 수컷 및 암컷 랫트들에서 13주 및 26주 VEL 투여 후 유선의 증식성 변화가 없었다는 점과 유사한 연령의 암컷 랫트에서 보고되는 유선암종의 발생률에 근거하여 VEL 투여와 관련이 없는 자발성 신생물로 평가되었음.
- 개를 대상으로 한 만성 시험에서 100 mg/kg/day를 투여받은 수컷과 암컷에서 관찰된 구토 발생률의 경미한 증가와 100 mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 관찰된 먹이 섭취량의 중등도 저하는 유해하지 않은 것으로 평가되었음. 100 mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 39주 후에 관찰된 피브리노겐 및 글로불린 농도의 경미한 감소와 알부민:글로불린 비율의 경미한 증가 또한 유해하지 않은 것으로 평가되었음. 개를 대상으로 한 만성 시험의 13주 중간 도태에서 관찰된 평균 전립선 무게의 유해하지 않은 일과성 증가는 현미경검사상 상관관계가 있는 소견을 동반하지 않았고 VEL과 관련된 것으로 평가되지 않았음.
- 마우스에서 NOAEL은 1500 mg/kg/day였음(제4주 AUClast220mg·h/mL[성별 통합]).
- 만성 독성 시험에서 NOEL/NOAEL은 랫트에서 200 mg/kg/day(제26주 AUClast12.2μg·h/mL;성별 통합), 개에서 100 mg/kg/day(제39주 AUClast27.8μg • h/mL;성별 통합)로, 각 종에서 시험한 최고 용량이었음. 최장 기간 시험들에서 NOEL/NOAEL 용량에서 혈장 VEL AUC 값에 기반한 노출은 SOF/VEL FDC로 1일 1회 투여받은 시험대상자들의 전신 노출보다 약 74배(마우스), 5배(랫트), 10배(개) 더 높았음.

4.1.3. 유전독성 시험

- (SOF) 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 사람 말초혈액림프구를 사용한 염색체 이상시험, in vivo 마우스 소핵시험에서 모두 음성
- (VEL) 박테리아 복귀 돌연변이 시험, 사람 말초혈액림프구를 사용한 염색체 이상시험, in vivo

랫드 소핵시험에서 모두 음성

4.1.4. 생식·발생독성시험

4.1.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- (SOF) 랫드 대상 수태능 시험에서 최대 500 mg/kg의 SOF 일일 경구 용량은 암수 모두에서 생식 기능에 유해한 영향을 미치지 않았음. 수태부터 주요 기관 발생기까지 임신한 어미에게 투여했을 때 배/태자 발생에 영향을 미치지 않았음(0, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day 및 0, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day). 합사 전 14일(암컷) 또는 28일(수컷) 동안과 합사 중 투여한 결과, ≥ 100 mg/kg/day로 SOF를 투여받은 동물들에서 평균 교미전(precoital) 간격의 미미한 감소가 관찰되었음. 그러나, 100 및 500 mg/kg/day(각각 2.90일 및 2.58일)의 평균 교미전 간격은 동일한 시험에서 용매 및 물 대조군 동물들에서 관찰된 범위(범위 1~15일) 내에 들었음. 또한, 평균 교미전 간격은 용매 투여 동물과 SOF 투여 동물 간에(500 mg/kg/day에서 3.38일 대 2.58일, p = 0.47), 그리고 용매 투여 동물과 및 물 대조군 동물 간에(3.38일 대 4.62일, p = 0.34) 통계적 차이가 없었음. 따라서, 평균 교미전 간격의 관찰된 비통계적 최소 감소는 생리학적으로 관련성이 없으며 인간에게 영향을 미칠 가능성이 낮음.
- (VEL) 랫트에서 VEL 일일 경구 투여는 합사 전 14일(암컷) 또는 28일(수컷) 동안과 합사 기간 동안 투여 시, 임상 징후, 체중, 먹이 섭취량, 부모 독성에 영향을 미치지 않았음(0, 20, 60, 200 mg/kg/day). 수컷 또는 암컷의 생식 능력에 대한 영향은 VEL에서 관찰되지 않았음. 발정 주기에서 생물학적으로 관련 있는 영향은 관찰되지 않았으며, VEL은 배/태자 생존력에 영향을 미치지 않았음. 평가한 모든 정자 매개변수들은 VEL의 영향을 받지 않았음. 랫트에서 수태능과 초기배 발생에 대한 NOEL은 이 시험에서 시험한 최고 용량인 200 mg/kg/day이다. SOF/VEL FDC 투여 후 평균 AUC와 비교하여, NOEL에서 VEL의 노출 안전역은 약 6배(성별 통합; 랫트를 대상으로 한 2주 시험의 제14일 VEL 노출 기준)임.

4.1.4.2. 배·태자 발생시험

- (SOF) 임신한 랫트에서 임신일(gestation days, GD) 6~18일 동안 최대 500 mg/kg의 SOF 일일 경구 투여는 자궁내 성장, 생존 또는 태자의 외부, 내장, 골격 형태에 영향을 미치지 않았다(0, 0, 30, 90, 300 mg/kg/day). 랫트에서 발생 독성에 대한 NOAEL은 시험한 최고 용량인 500 mg/kg/day였음(평균 GS-331007 Cmax및 AUClast는 GD 18일에 각각 3.5 μg/mL 및 72.1 μg·h/mL였다). 임신한 토끼에서 GD 6~19일 동안 최대 300 mg/kg의 SOF 일일 경구 투여는 자궁내 성장, 생존 또는 태자의 외부, 내장, 골격 형태에 유해효과를 나타내지 않았음. 토끼에서 발생 독성에 대한 NOAEL은 시험한 최고 용량인 300 mg/kg/day였음. GD 19일에 평균 SOF Cmax 및 AUClast는 각각 1.89 μg/mL 및 8.66 μg·h/mL였다. 평균 GS-331007 Cmax및 AUClast는 각각 22.2 μg/mL 및 200 μg·h/mL였음.
- (VEL) 마우스(0, 10, 30, 100, 1000 mg/kg/day), 랫트(0, 20, 60, 200 mg/kg/day), 토끼(0, 30, 100, 300 mg/kg/day)를 대상으로 발생 독성 시험을 실시함. 마우스와 랫트에서 모체 또는 배/태자 독성에 대한 영향은 없었으며, NOEL은 마우스의 경우 1000 mg/kg/day(GD 15일 AUClast 93μg·h/mL), 랫트의 경우 200 mg/kg/day(GD 17일 AUClast17.1μg·h/mL, 0, 20, 60, 200 mg/kg/day)로, 시험한 최고 VEL 용량이었음. 토끼에서는 300 mg/kg/day의 고용량군에서 시험약 관련 사망 한 건이 관찰되어, 모체 독성에 대한 NOEL은 100 mg/kg/day였고, 배/태자 발생에

대한 NOEL은 300 mg/kg/day였음(GD 20일 AUClast각각 1.94 µg·h/mL 및 2.06 µg·h/mL). 발생 NOEL에서 마우스, 랫트, 토끼에서의 VEL 노출은 SOF/VEL FDC의 임상 노출과 비교하여 약 31배, 6배, 0.7배였음.

4.1.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- (SOF) 일반 독성에 대한 모체 NOAEL과 어미의 생식과 자손의 생존력 및 성장에 대한 NOAEL은 500 mg/kg/day였음(수유 제10일에 GS-331007 노출은 400 mg에서의 평균 인간 노출보다 약 6배 더 높았다). 모유 분비를 통한 SOF 전달을 평가하기 위해 방사성 표지 SOF를 사용한 단회 투여 시험에서, SOF가 아니라 주요 대사물 GS-331007이 랫트의 모유로 분비되었으며, 투여 후 1시간 시점에 모유:혈장 비율은 0.1이었음.
- (VEL) 랫트를 대상으로 한 출생 전 및 출생 후 시험에서, VEL은 최대 200 mg/kg/day 용량에서 모체에 대한 영향이 없었으며, 자손의 행동, 생식 또는 발달에 대한 영향이 없었음. 출생 전 및 출생 후 발달 시험에서 모체 및 F1자손에 대한 NOEL에서 벨파타스비르의 모체(F0)노출(LD 10일 AUClast13.9µg·h/mL)은 SOF/VEL FDC의 평균 임상 노출보다 약 5배 더 높았음.

4.1.5. 발암성시험

- (SOF) 마우스 및 랫드 대상 2년 발암성 시험에서 마우스에서 최대 200/600(수컷/암컷) mg/kg/day까지, 랫트에서 750 mg/kg/day까지 발암성이 없는 것으로 평가되었다. 이러한 용량에서 노출 안전역(GS-331007 기준)은 SOF/VEL FDC 투여 후 SOF 임상 노출의 3배/15배(수컷/암컷 마우스) 및 8배(랫트, 성별 통합)였다.
- (VEL) rasH2 형질전환 마우스를 대상으로 한 6개월 시험과 랫트를 대상으로 한 2년 발암성 시험이 진행 중임.

4.1.6. 기타독성시험

• 국소내성

- (SOF) 개 대상 반복투여독성시험에서 위장관 국소 내성 평가 실시한 결과 소포스부비르 관련 구토 및 무른 변/설사가 대조군보다 ≥ 100 mg/kg/day 용량에서 더 빈번하게 관찰되었음. 13주 반복투여 시험에서 500 mg/kg/day의 수컷 개 6마리 중 한 마리의 위 점막에서 흑색 병소가 관찰되었으며, 이는 유문위 고유판에서의 최소 출혈과 일치했음. ≥ 500 mg/kg/day에서 구토 및/또는 무른 변/설사를 보인 다른 개들의 위장관에서 조직학적 변화가 없었으므로, 이 한 마리에서 관찰된 이 부검/조직학적 소견과 시험 전반에서 최대 1500 mg/kg/day 용량의 여러 동물들에서 관찰된 임상 관찰사항 사이의 관계가 불확실했음. 무른 변은 랫트를 대상으로 한 시험에서도 관찰되었지만, 용매 대조군 동물들에서 유사한 소견이 관찰되었고 SOF 관련 조직학적 상관관계가 없었으므로, 랫트의 위장관에 대한 이 잠재적 영향은 투여된 용매에 부분적으로 원인이 있을 수 있음.
- (VEL) 랫드 및 개 대상 반복투여독성시험에서 위장관 국소 내성 평가에서 주목할 만한 영향은 없었음.

• 피부자극

- (SOF) 영향 없음. 피부 조직에 축적 없음.
- (VEL) 영향 없음.

• 안자극

- (SOF) 영향 없음. 안구 조직에 축적 없음.

- (VEL) 심한 자극 물질로 분류되지 않음.

• 미토콘드리아 독성

- (SOF) 영향 없음.

• 광독성

- (SOF) 소포스부비르는 또한 290 ~ 700 nm 범위 내에서 빛을 흡수하지 않으며, SOF에 대해 광독성을 시사하는 비임상 또는 임상 소견이 없음

- (VEL) 벨파타스비르는 Balb/c 3T3 뉴트럴 레드 흡수 광독성 시험에서 양성이었음(0.013~40.3 mg/L). 롱-에반스 색소 침착 랫트를 대상으로 한 다회 투여 광독성 시험에서, VEL은 최대 200 mg/kg/day(임상 Cmax대비 5배의 노출 안전역) 용량에서 광독성을 나타내는 어떤 반응도 생성하지 않았으며(0, 20, 60, 200 mg/kg/day), 따라서 광독성이 없는 것으로 판단됨.

• 국소림프절시험

- (SOF) 감작 가능성 없음

- (VEL) 감작 가능성 없음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- SOF는 마우스에서 최대 3개월, 랫트에서 최대 6개월, 개에서 최대 9개월 동안 내약성이 양호했으며 임상적으로 관련 있는 표적 기관 독성은 없는 것으로 나타남. 마우스, 랫트, 개에서 각 NOAEL에서 GS-331007의 전신 노출 수준은 SOF/VEL FDC를 투여받은 시험대상자들에서의 전신 노출 수준보다 각각 2배/12배(수컷/암컷), 5배(성별 통합), 6배(성별 통합) 더 높았음.
- 마우스, 랫트, 개에서 VEL 사용 시 유해한 표적 기관 독성은 식별되지 않았음. 마우스를 대상으로 한 4주 시험과 랫트 및 개를 대상으로 한 만성 반복 투여 독성 시험의 NOEL/NOAEL에서의 VEL 노출은 노출은 SOF/VEL FDC를 투여받은 시험대상자에서의 임상 노출보다 약 74배, 5배, 10배 더 높았음(성별 통합). 랫트와 개를 대상으로 한 만성 반복 투여 독성 시험의 NOAEL에서의 VEL 노출은 임상 노출보다 각각 약 244배 및 96배 더 높았음(성별 통합).
- 각 개별 제제의 안전역 및 임상적으로 관련 있는 중첩되는 독성의 부재를 고려하여, SOF, VEL 병용은 알려진 독성을 악화시키거나 새로운 독성을 유발할 것으로 예상되지 않으므로 병용독성은 별도로 평가하지 않았으나 인정 가능할 것으로 사료됨. 참고로 HCV 임상시험 평가 가이드라인에 따르면 HCV 복합제 개발 시 병용요법 독성은 면제 가능함.
- SOF, VEL 세균 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 가능성에 대해 음성이었고, 인간 말초혈액 림프구를 사용한 염색체 이상 시험에서 음성이었으며, 생체 내 소핵 시험에서 음성이었음. 따라서 두 화합물 또는 세 화합물의 병용은 개별 제제와 비교하여 유전독성 프로파일을 변화시킬 것으로 예상되지 않음.
- SOF는 마우스에서 최대 17배, 랫트에서 최대 10배의 노출 안전역에서 발암물질로 간주되지 않음. VEL은 형질전환 마우스에서 최대 67배의 노출 안전역에서 발암성이 없음. 랫트를 대상으로 VEL에 대한 발암성 시험이 진행 중임.
- SOF, VEL는 랫트의 수태능, 마우스, 랫트, 토끼의 배/태자 발생, 랫트의 출생 전/출생 후 발달에 유해한 영향을 미치지 않았음. 따라서, 두 화합물 또는 세 화합물의 병용은 개별 제제와 비교하여 생식 독성을 변화시킬 것으로 예상되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료 :

5.1. 효력시험

- (SOF) 시험관 내에서 HCV RNA 복제의 강력한 억제를 보이는 HCV NS5B 중합효소 뉴클레오티드 억제제임. 인간 간세포에서 SOF는 활성 우리딘 삼인산 형태(GS-461203)로 전환됨. 이 대사물은 생화학 분석에서 IC50값 0.7 ~ 2.6 μM 범위에서 NS5B 중합효소 활성을 직접 억제하는 것으로 나타났음. SOF는 안정적 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a HCV 레플리콘에 대해 활성을 보이며, 그 EC50값은 0.014 ~ 0.11 μM이다. 또한, SOF는 유전자형 1a 및 2a HCV 세포 배양 감염성 바이러스에 대해서도 활성을 보인다(유전자형 1a 및 2a 바이러스계에서 각각 EC50=0.03및 0.02 μM). 전반적으로 SOF는 시험관 내에서 광범위한 유전자형의 HCV 복제에 대해 유의한 억제를 보임.
- (VEL) 바이러스 NS5A 단백질을 간섭하여 HCV 복제를 억제함. C형 간염 바이러스 레플리콘 시험에서, VEL은 HCV 유전자형 1~6에 대해 항바이러스 활성을 가지고 있으며, 해당 평균 EC50값은 0.002 ~ 0.13 nM 범위인 것으로 나타났음. NS5A는 알려진 효소 기능이 없으므로, 지금은 VEL에 의한 NS5A 억제를 생화학적으로 확인할 수 없음. 그렇지만, 다음을 포함하여 여러 실험적 증거들은 NS5A가 VEL의 표적이라는 결론을 뒷받침함:
  (1) 1세대 NS5A 억제제에 대한 일부 내성 돌연변이가 있는 레플리콘들이 VEL에 대해 교차 내성을 보임
  (2) 레플리콘 내성 선택 시험에서 NS5A 유전자 내에서 VEL 내성 돌연변이가 확인됨; 생화학 시험에서 VEL이 NS3/4A 단백분해효소, NS5B 중합효소 및 HCV 내부 리보솜 진입 부위(internal ribosome entry site, IRES)에 대한 활성이 없는 것으로 입증됨. 또한, 임상시험들에서 VEL 단일요법 중 NS5A 돌연변이의 선택이 입증되었음.
- (SOF/VEL) 시험관 내에서 SOF와 VEL의 병용은 부가적 항바이러스 활성을 보였음. SOF와 VEL의 병용 시험에서 항바이러스 길항작용은 관찰되지 않았으며 세포 생존력의 유의한 변화도 관찰되지 않았음. 시험관 내 시험들에서 다른 HCV 억제제 계열에 내성이 있는 HCV 돌연변이에 대해 개별적으로 시험한 결과, SOF와 VEL 간의 교차 내성은 보이지 않았음. SOF에 대한 낮은 수준의 감소된 감수성을 부여하는 NS5B S282T 돌연변이 레플리콘은 VEL에 취약했음. 이와 유사하게, SOF는 VEL에 대해 낮은 감수성을 보이는 NS5A 돌연변이 패널에 대해 완전한 활성을 보임. 게다가, 이중 계열 돌연변이(NS5B S282T+NS5A내성 관련 변이체[resistance-associated variants, RAV])는 레플리콘에서 야생형 또는 단일 NS5A RAV에 비해 상당히 감소된 복제능을 보였음. 종합하면, 시험관 내에서 관찰된 이들 두 약물 간의 부가적 항바이러스 상호작용과 교차 내성의 부재는 임상에서 SOF/VEL FDC 투여 시 관찰된 강력한 항바이러스 활성 및 유리한 내성 프로파일과 일치함.
- 비표적(off-target) 활성
  - (SOF) SOF는 인간 중합효소의 측정 가능한 억제를 나타내지 않았음. CYP 효소(GS-9851만 해당)를 포함하여 수용체, 효소 및 이온 통로 패널에 대한 비표적 활성의 잠재성을 평가하기 위해 GS-9851과 주요 대사물 GS-331007의 영향을 평가했음. 10 μM에서 GS-9851과 GS-331007은 일체의 표적에 대해 50%를 초과하는 억제나 유도를 보이지 않았음.
  - (VEL) VEL은 포유류의 효소, 이온 통로 및 수용체 패널에 대한 잠재적 비표적 활성이 평가되었음. 10 mM VEL에서 유의한 반응은 관찰되지 않았음.
- 이차약리

- (SOF/VEL) 다른 바이러스에 대한 SOF 또는 VEL의 항바이러스 활성과, SOF 또는 VEL이 다른 HCV 억제제 또는 항-인체면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 제제의 항바이러스 활성에 영향을 미치지 않았음.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)(GLP)

<SOF>

- 중추신경계: 랫드에 1000mg/kg까지 투여시 영향 없음.
- 호흡기계: 랫드에 1000mg/kg까지 투여시 영향 없음.
- 심혈관계: hERG assay에서 GS-9851과 대사물 GS-566500, GS-606965, GS-331007는 각각 최고 농도인 159(300 μM), 123(300 μM), 34(100 μM), 26(100 μM) μg/mL 농도에서 억제가 미미하여 IC50 값 산출 불가. telemetry 시험에서 GS-9851은 시험한 최고 용량인 1000 mg/kg 용량까지 심박수, 혈압, 맥박압, 체온 또는 심전도(electrocardiogram, ECG) 매개변수에 대한 유해효과를 보이지 않았고, GS-331007 노출(Cmax)은 임상 노출의 > 27배였음. 초기 용량 범위 결정 7일 반복 투여 시험에서 1500 mg/kg/day로 GS-9851을 투여받은 수컷 개에서 QTc 간격의 19% 연장이 관찰되었으나, 파형 변화는 없었으며, 암컷 개에서 동일한 용량 및 노출에서 ECG 소견은 관찰되지 않았음. 아미오다론(amiodarone), SOF 및 또 다른 HCV 직접 작용성 항바이러스제(direct-acting antiviral, DAA)를 투여받은 일부 환자들에서 시판 후 보고된 증상성 서맥에 대한 잠재적 기전을 조사하기 위해 일련의 시험을 실시했음. 생체 외(ex vivo) 기니피그 심장 시험에서 아미오다론을 SOF, 다클라타스비르(daclatasvir, DCV) 또는 시메프레비르(simeprevir, SMV)와 병용했을 때 아미오다론 단일요법과 비교하여 A-H 간격의 연장이 관찰되었음. 아미오다론, SOF 및 DCV의 삼중 병용은 A-H 간격의 가장 큰 연장을 가져왔으며, 이는 아미오다론, SOF 및 또 다른 HCV DAA를 투여받은 일부 환자들에서 관찰된 증상성 서맥과 일치했음. 기전을 설명하기 위한 추가 시도로서, 시험관 내 수동 패치 클램프 전기생리학 시험을 실시함. 아미오다론과 HCV DAA의 병용은 아미오다론 단일요법과 비교하여 hCav3.2 칼슘 전류 또는 HCN4 칼륨 전류의 억제를 변화시키지 않았으며, 이는 hCav3.2 및 hHCN4 통로가 관여하지 않았음을 시사함. 아미오다론을 다른 DAA와는 병용하지 않고 SOF 또는 레디파스비르(ledipasvir, LDV)와 병용한 경우, 아미오다론 단일요법에 비해 hCav1.2 칼슘 전류의 억제가 증가했음. 이 억제 증가의 기전은 현재 알려져 있지 않지만, 두 화합물 모두가 유사한 농도에서 hCav1.2 칼슘 전류에 거의 영향을 미치지 않으므로, hCav1.2 통로에 미치는 SOF 또는 LDV의 개별적인 직접 효과로 인한 것일 가능성은 낮음. hCav1.2 통로에 대한 이러한 소견은 아미오다론과 병용했을 때 SOF가 DCV(35.7 msec) 및 SMV(24.7 msec)에 비해 A-H 간격의 더 짧은 연장(19.5 msec)을 유발한 생체 외(ex vivo) 기니피그 심장 시험과 상반되었음.

<VEL>

- 중추신경계: 랫드에 200mg/kg까지 투여시 영향 없음
- 호흡기계: 랫드에 200mg/kg까지 투여시 영향 없음
- 심혈관계: hERG 칼륨 전류 억제 효과에 대한 VEL의 IC50은 6.5 μM을 초과하는 것으로 추정됨. 무선원격측정기를 삽입한 의식 있는 수컷 개를 대상으로 단회 경구 투여 후 VEL의 심혈관 영향을 시험함. ECG 또는 혈류역학 매개변수에서 VEL 관련 영향은 없었으며, 100 mg/kg의 고용량이 무영향량(no observed effect level, NOEL)인 것으로 평가되었음(Cmax 1.27 μg/mL). NOEL에서의 노출은 임상 노출보다 4배 더 높았음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

(SOF)

- 소포스부비르는 인공 위액 및 장액에서 배양했을 때 안정적이었음. 소포스부비르는 다양한 농도로 Caco-2 세포 단층과 배양했을 때 농도에 따라 증가하는 낮은 정방향 투과성과 부분적으로 포화 가능한 유출 수송을 보였음.
- SOF의 단회 투여 PK 프로파일은 마우스, 랫트 및 개에서 경구 투여 후 평가되었음. 설치류에서 GS-9851 투여는 혈장과 간에서 GS-331007이 신속하게 나타나는 결과를 가져왔음. GS-9851은 마우스 또는 랫트에서 투여 직후(15분 내에) 검출되지 않았으며, 이는 일부 설치류 종에서 발견되는 혈장 에스테라아제의 높은 순환 수치로 인한 GS-331007로의 신속한 전환을 시사함. 약리학적 활성 대사물인 GS-461203은 랫트의 간에서 효율적으로 형성되었으나, 더 낮은 용량을 투여받은 마우스에서는 검출되지 않았음. GS-461203은 소핵 시험에서 더 높은 용량으로 경구 투여 후 마우스의 간에서 검출되었음. 개에서 SOF는 잘 흡수되었고(Fa = 39.7%) 간에 의해 높게 추출되었으며(흡수 용량의 74%), 결과적으로 GS-461203의 간 수치는 높고(5 mg/kg 투여 후 Cmax = 47.5 μM) 지속적(t1/2 = 17.8시간)이었음. SOF 경구 투여 후 혈장 프로파일은 GS-9851 투여 후 관찰된 것과 유사함.
- 마우스, 랫드, 토끼, 개 대상 TK 시험에서 소포스부비르와 GS-9851은 높은 에스테라아제 활성으로 인해 마우스와 랫트의 혈장에서 불안정하므로, 이러한 종에서는 검출되지 않았음. 모니터링한 화합물들의 Cmax와 AUC는 대체로 용량에 비례하여 증가했음. 노출에서 현저한 성별 차이가 관찰되지 않았으며(일반적으로 < 2배), 반복 투여 후 축적 관찰되지 않음.

(VEL)

- 마우스, 랫트, 토끼, 개, 원숭이에서 단회 투여 PK 평가에서 VEL의 경구 생체이용률은 비임상 종에서 보통 수준으로, 랫트, 개, 원숭이에서 25% ~ 30% 범위임.
- 벨파타스비르는 고유(비이온화) 수성 용해도(pH 8.2에서 약 3 μg/mL)가 낮고, 공복 및 식후 상태의 인공 장액에서는 그 용해도가 약간 더 높음(각각 pH 6.5에서 28 μg/mL 및 pH 5.0에서 210 μg/mL). 낮은 용해도와 흡수의 포화로 인해 독성학 시험에서 얻을 수 있는 노출이 제한되었음. 비임상 독성학 시험에서 VEL에 대한 경구 노출을 극대화하기 위해, 랫트와 토끼를 대상으로 4가지 제형을 평가했고 개를 대상으로 2가지 제형을 평가했을 때 60% 유기 제형[45% (v/v) 프로필렌 글리콜 및 15% (v/v) Kolliphor® HS-15 역삼투수, Ph 2.0 +/- 0.1]이 랫트와 개에서 최적인 것으로 확인되었음. 토끼에서는 유기 용액 제형보다 수성 용매[0.5%(w/v) 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC), 0.1%(v/v) Tween 20 및 0.9%(v/v) 벤질 알코올의 역삼투수] 현탁액에서 더 높은 노출이 나타남. 마우스에서는 수성 용매(0.2% w/v HPMC, 0.2% v/v Tween 20Ò, 99.6% v/v 탈이온수) 현탁액이 최대 1000 mg/kg까지 노출 증가를 제공했음.

5.3.2. 분포

(SOF)

- SOF의 단백질 결합은 개와 인간의 혈장에서 낮았고(<70%) 농도와 관련이 없었음. 소포스부비르는 마우스, 랫트, 토끼의 혈장에서 안정적이지 않았으며, 이러한 기질에서의 혈장 결합은 판명되지 않았음. GS-331007의 단백질 결합은 마우스, 랫트, 토끼, 개, 인간의 혈장에서 미미했음(< 10%).

- 색소 침착 랫트와 색소 비침착 랫트에게 [^{14}C]SOF 경구 투여 후, 약물 관련 물질은 빠르게 흡수되어 조직에 광범위하게 분포했음. 조직 내 최고 방사능 농도는 소화관, 림프계 및 배설계에서 발견되었음. 총 방사능의 최저 농도는 CNS, 골, 수정체, 백색 지방에서 관찰되었음. 방사능은 마지막 시점(투여 후 144 또는 168시간)에 조직에서 거의 완전히 소실되었고, 대부분의 조직 농도는 투여 후 48시간까지 정량 한계 미만으로 감소했음. 랫트에서 SOF 또는 그 대사물과 멜라닌의 구체적인 연관성에 대한 증거는 없었음.
- 임신, 비임신, 산후 암컷 랫트를 대상으로 단회 경구 투여 후, [^{14}C]소포스부비르 유래 방사능은 흡수되어 조직에 광범위하게 분포했음. 약물 유래 방사능은 태반을 통해 비효율적으로 전달되었으며 양수에서 발견되었고 태자에게 흡수되었음. 산후 암컷에서 채취한 모유에서 낮은 수치의 약물 유래 방사능을 정량할 수 있었음. 비교적 적은 양의 약물 유래 방사능이 젖을 먹는 새끼에게 전달되었음. 젖을 먹는 새끼에서는 조직 분포가 제한적이어서 간과 위장관(gastrointestinal, GI) 내용물에서만 검출 가능한 수준이었음.

(Vel)

- 벨파타스비르는 마우스, 랫트, 개, 원숭이 및 인간을 포함하여 시험한 모든 종의 혈장에서 높은 단백질 결합을 보임(> 99.5% 결합). 시험관 내에서 평형 투석을 이용하여 인간 혈장에서 VEL 단백질 결합의 농도 의존성을 평가했음. 임상에서 관찰되는 Cmax(즉, 259 ng/mL 또는 0.293 μM)를 포괄하는 농도 범위인 0.1 ~ 2 μM VEL 범위에서 인간 혈장 내 VEL 단백질 결합의 주목할 만한 변화는 없었음.
- VEL은 시험된 모든 종에서 혈장 내 단백질 결합이 높음에도 불구하고(> 99.5% 결합) 광범위하게 분포하여 랫트, 개, 원숭이에서 분포용적(Vss)이 1.4 ~ 1.6 L/kg이었음.
- 마우스와 색소 침착 랫트 및 색소 비침착 랫트에게 [^{14}C]VEL 경구 투여 후, 약물 관련 물질은 대부분의 조직, 특히 간에 빠르게 분포했음. VEL은 멜라닌에 결합할 가능성이 높지만, 색소가 침착된 피부에서 신속하게 제거됨. 마우스의 뇌와 마우스 및 랫트의 고환에서 낮은 수치의 방사능이 일시적으로 검출되었으며, 이는 [^{14}C]VEL 유래 방사능이 마우스에서 혈액:뇌 장벽을, 마우스와 랫트에서 혈액:고환 장벽을 약하게 통과함을 시사함. 이 사실은 VEL이 유출 수송체의 기질이라는 점과 일치하는 것임.
- 임신한 랫트에게 임신 제13일 또는 18일에 [^{14}C]VEL 단회 경구 투여 후, [^{14}C]VEL벨파타스비르 유래 방사능은 흡수되어 모체 조직에 광범위하게 분포했음. [^{14}C]VEL 유래 방사능은 태반을 통과하지 않았으며 태자의 혈액 또는 전체 태자에서 방사능은 검출되지 않았음. 임신한 마우스, 토끼에서 VEL의 독성동태학 매개변수를 평가했음. 임신한 동물에서의 노출은 임신하지 않은 동물에서의 노출과 대체로 유사했음. 랫트를 대상으로 출생 전 및 출생 후 발달에 대한 VEL의 영향을 평가한 시험의 일환으로, 젖을 먹는 새끼들에서 VEL의 혈장 노출을 평가했음. 갓 태어난 새끼에서 VEL에 대한 혈장 노출이 검출되었으며, 이는 모체의 용량 수준이 증가함에 따라 비례적인 수준보다 크게 증가함. VEL에 대한 모체의 혈장 노출(AUC)은 새끼에서보다 > 20배 더 높았음.

5.3.3. 대사

(SOF)

- 소포스부비르는 뉴클레오티드 전구약물이며, 약리학적 활성 삼인산 대사물 GS-461203을 형성하기 위해 간세포에서 활성화되어야 함. 시험관 내에서 랫트, 개, 원숭이 및 인간에서 분리된 간세포에서 GS-461203의 형성이 관찰되었음. 인간의 간세포는 SOF 대사능이 높으며 GS-9851의 약리학적 정량보다 높은 농도에서도 포화되지 않음.

- SOF의 세포내 활성화의 첫 단계는 이소프로필 에스테르의 가수분해 절단임. 소포스부비르는 카텝신 A(cathepsin A, CatA)와 카르복실에스테라아제 1(carboxylesterase, CES1)의 효율적인 기질이지만, 생화학 분석에서는 CES2에 의해 절단되지 않았음. 에스테르 가수분해로 인해 이소프로판올이 방출되고 준안정 중간체가 형성되며 이는 화학적으로 분해되어 페놀과 중간체 대사물 GS-566500을 방출함. 이후 히스티딘 트라이애드 뉴클레오티드 결합 단백질 1(histidine triad nucleotide-binding protein 1, HINT1)에 의해 촉진되는 포스포라미드산염 결합의 절단으로 인해 내인성 아미노산 알라닌과 GS-606965가 방출됨. 뉴클레오티드 키나아제 우리딘 일인산-시티딘 일인산(nucleotide kinases uridine monophosphate-cytidine monophosphate, UMP-CMP) 키나아제와 뉴클레오시드 이인산 키나아제에 의해 촉진되는 2회의 순차적 인산화 단계로 인해 약리학적 활성 삼인산 대사물 GS-461203이 형성됨.
- SOF의 세포내 일차 대사 경로는 CatA와 CES1에 의한 이소프로필 에스테르의 가수분해 절단임. 다양한 조건 하에 배양한 인간의 간 미세소체에서 SOF와 그 대사물, GS-566500, GS-606965, GS-331007을 사용하여 완료한 시험들에 근거하여, CYP 동종효소, 플라빈 함유 모노옥시게나아제(flavin-containing monooxygenase, FMO) 효소 또는 우리딘 이인산-글루쿠론산전이효소(uridine diphosphate-glucuronosyltransferases, UGT)가 관여하는 경로는 SOF의 배치에 중요한 고려사항일 가능성이 높지 않음. 소포스부비르와 GS-331007은 반응 표현형 시험들에서 CYP 효소에 대한 기질이 아니었고, CYP 억제제인 리토나비르(ritonavir) 및 케토코나졸(ketoconazole)과의 공동배양은 일차 인간 간세포에서 GS-461203으로의 SOF 활성화를 현저히 감소시키지 않음.
- [14C]SOF를 경구로 투여한 마우스, 랫트, 개, 인간 시험대상자의 혈장, 소변, 대변에서 주요 대사물은 GS-566500과 GS-331007이었다. 1800 mg/kg GS-9851을 투여한 랫트의 혈장과 간에서도 LC/MS/MS에 의해 GS-566500의 형성이 검출되었음. GS-331007은 모든 종 및 기질에서 약물 관련 물질의 대다수를 차지했으며, 마우스, 수컷 랫트, 개, 인간에서 혈장 노출의 > 80%에 해당했다. 암컷 랫트에서는 GS-331007의 황산염 결합체(M1-황산염)가 관찰됨에 따라 GS-331007이 대사물에 대한 총 혈장 노출의 54%를 차지했음. 개 및 인간과 달리, 마우스와 랫트에서는 SOF가 검출되지 않았으며, 이는 일부 설치류 종에 존재하는 높은 수준의 혈장 에스테라아제 활성을 반영함.

(VEL)

- VEL의 시험관 내 대사 안정성은 비임상 종에서 관찰된 VEL의 낮은 전신 청소율(14~25% 간 혈류)과 일치함. VEL의 대사 전환율은 종 전반에서 간 미세소체와 함께 배양했을 때 및 인간의 간세포와 함께 배양했을 때 낮았음. CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4가 VEL의 대사 전환에 관여했음.
- 불변 VEL은 가장 풍부한 순환 성분으로, 경구 투여 후 마우스, 랫트, 개, 인간 시험대상자에서 [14] VEL 유래 방사능의 총 혈장 노출의 > 71%를 차지했음. 인간 혈장에서 주요 순환 대사물은 없었음. 불변 VEL은 또한 종 전반의(마우스, 랫트, 개, 인간 시험대상자) 대변에서 가장 풍부한 성분으로, 투여된 용량의 > 63%를 차지하였으며 이는 위장관에서 흡수되지 않았거나 담즙으로 제거되지 않은 약물을 반영하는 것임. 불변 모약물은 담관 삽관 랫트와 개의 담즙에서 회수된 방사능 중 각각 11.7% 및 55.5%를 차지했음. 여러 대사물이 확인되었고, 주로 산화 및/또는 O-탈메틸화를 통해 형성되었음. 인간의 검체에서 고유한 대사물은 관찰되지 않았음.

5.3.4. 배설

(SOF)

- 마우스, 랫트, 개에게 [^{14}C]SOF 경구 투여 후, 방사능은 주로 소변으로 배설되었으며 각각 투여된 방사성 표지 물질의 65.6%, 72%, 81%를 차지했음. 담관 삽관 랫트에서는 용량의 6%가 담즙으로 제거되었음. 마우스, 랫트, 개에서 방사성 표지 물질의 회수는 거의 정량적(> 85%)이었으며, 주로 용량 투여 후 48시간 내에 배설되었음.
- 모유에서 관찰된 주요 대사물은 뉴클레오시드 대사물 GS-331007이었으며, 모유:혈장 농도비는 투여 후 1시간 시점에 0.1이었음.

(VEL)

- 마우스, 랫트, 개에게 [^{14}C]VEL 경구 투여 후, 투여된 방사능의 93.6% ~ 96.9%가 대변으로 배설되었으며, 이는 위장관에서 흡수되지 않았거나 담즙으로 제거되지 않은 약물을 반영했음. 투여된 방사능 중 소변으로 배설된 것은 0.27% 미만이었음. 담관 삽관 랫트와 개에서 관찰된 결과에 근거하여, 흡수된 방사능 중 98% 이상이 담즙 배설을 통해 제거된 것으로 추정되었음. 담관 삽관 랫트에게 VEL 정맥내 투여 후, 총 용량의 약 16%가 담즙에서 불변 모약물로 회수되었음.
- 젖을 분비하는 랫트에게 [^{14}C]VEL 경구 투여 후, [^{14}C]VEL 유래 방사능이 모유로 분비되었고 T max는 4시간이었으며, 투여 후 24시간에는 검출되지 않았음. 평균 모유:혈장 노출(AUC) 비율은 1.74였음.

5.3.5. 약물-약물 상호작용

(SOF)

- 소포스부비르는 시험관 내에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6의 활성을 억제하지 않았음(IC50 > 100 μM). SOF에서 CYP3A 촉진 미다졸람 대사의 약한 억제가 관찰되었으나, 테스토스테론 대사의 억제는 관찰되지 않았음(IC50 값 각각 53.1 및 > 100 μM). GS-331007은 시험한 CYP 효소 중 어느 것도 억제하지 않았음(IC50 > 300 μM). SOF에 의한 기전 기반 CYP3A 억제의 증거는 관찰되지 않았음. 다른 SOF 대사물 GS-607596, GS-606965, GS-566500, GS-461203에 의한 CYP1A2, 2C19, 2C9, 2C8, 2D6, 3A4의 억제는 최대 100 μM 농도까지 관찰되지 않았음. 소포스부비르는 인간 UGT1A1의 약한 용량 의존적 억제를 보였으나(IC50 = 198 μM), GS-331007과 GS-606965에 의한 억제는 관찰되지 않았음(IC50 > 300 μM)
- 일차 인간 간세포에서 SOF 배양 후 약리학적 활성 뉴클레오시드 유사체 삼인산 GS-461203의 형성에 대한 CYP 억제제 및 항-HCV 제제의 영향 평가에서 HCV 억제제인 VEL, LDV(GS-5885), BMS790052(DCV), 테고부비르(tegobuvir), 베드로프레비르(vedroprevir) 또는 GS-9669, 또는 CYP 억제제인 리토나비르(ritonavir) 또는 케토코나졸(ketoconazole)과의 배양은 GS-461203 형성에 현저한 영향을 미치지 않았음(30% 미만 변화).
- SOF는 CYP2B6의 활성과 CYP2B6 및 CYP3A4 유도에 영향이 없는 것으로 확인되었음.
- Caco-2 단층을 통한 SOF의 흡수 투과성은 CsA와 항-HCV 제제에 의해 증가하였으며, 이는 SOF의 유출 수송의 억제로 인한 것이었음. LDV, 테고부비르 및 GS-9669 사용 시 중간 정도의 유출 감소(약 2배)가 관찰되었고, VEL 사용 시 약 4배의 중등도 영향이 관찰되었으며, CsA와 베드로프레비르는 유출 수송을 완전히 억제했음.
- 소포스부비르는 BCRP 및 P-gp의 기질임. 유기 양이온 수송체 1(organic cation transporter 1, OCT1), OATP1B1 또는 OATP1B3을 포함하여 기저 외측에서 발현되는 간 수송체에 의한 SOF 수송의

증거는 시험관 내에서 관찰되지 않았음. P-gp 또는 BCRP에 의한 GS-331007 수송의 증거는 시험관 내에서 발견되지 않았음. GS-331007은 또한 유기 음이온 수송체 1 및 3(organic anion transporter 1 and 3, OAT1, OAT3), OCT2, 다약제 및 독소 추출 1(multidrug and toxin extrusion 1, MATE1)을 포함한 신장 수송체의 기질이 아니었음.

- 소포스부비르와 GS-331007은 수송체 P-gp, BCRP, 다약제 내성 관련 단백질(multidrug resistance related protein, MRP) 2, 담즙산염 배출 펌프(bile salt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OCT1의 억제제가 아니었음. 소포스부비르는 최대 비결합 혈장 농도를 100배 이상 초과하는 농도에서 OATP1B3과 OCT1을 억제했다. GS-331007은 또한 신장 수송체 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1의 억제제가 아니었음.
- 아미오다론, SOF 및 또 다른 HCV DAA를 투여받는 일부 환자들에서 시판 후 증례인 증상성 서맥의 기전을 조사하기 위해, 혈장 또는 조직 변위 또는 수송체에 의해 유발된 약물-약물 상호작용 가능성을 평가하는 일련의 시험에서 친지질성이 더 높은 DAA에서 약간의 혈장 및 조직 변위 가능성이 관찰되었지만, 확정적인 기전은 확인되지 않았음.

(VEL)

- 벨파타스비르는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4를 포함하여 시험한 인간 CYP 효소들의 활성을 억제하지 않았음(IC50 > 25 μM). 결과적으로, VEL은 이러한 효소에 의해 대사되는 약물의 대사 청소율을 억제할 것으로 예상되지 않음. VEL은 시험관 내에서 인간 UGT1A1의 활성에 대해 억제 효과를 보였으며, 해당 IC50 값은 1.56 μM이었음. 인간 혈장에서의 비결합 Cmax(< 3 nM)를 크게 초과하는 IC50 값에 기반하여, VEL이 체순환에서 UGT1A1의 임상적으로 관련 있는 억제제가 될 가능성은 낮음.
- 벨파타스비르는 CYP mRNA 또는 활성의 유도를 거의 또는 전혀 유발하지 않았음. CYP2C9, P-gp 또는 UGT1A1에서는 농도 의존적 mRNA 증가가 없었음.
- 벨파타스비르는 P-gp와 BCRP의 기질이며, 그 흡수는 병용투여되는 P-gp 및 BCRP 유도제에 의해 감소하거나 억제제에 의해 증가할 수 있음. 수송 억제제 시클로스포린 A(cyclosporin A, CsA)를 사용한 임상 약물-약물 상호작용 시험에서 VEL의 흡수 증가가 나타남으로써 장내 흡수 과정에서 P-gp 및/또는 BCRP의 역할이 확인되었음. VEL이 OATP1B1, OATP1B3 또는 OCT1의 기질임을 보여주는 확실한 시험관 내 증거는 없었음. 그러나, 가해 약물 리팜핀(rifampin)을 단회 투여한 임상 시험에서 VEL이 OATP1B1 및/또는 OATP1B3에 의해 약하게 영향을 받는 것으로 나타났음.
- VEL은 시험관 내에서 여러 수송체의 억제제이지만, 혈장 단백질 결합이 높고 순환 수치가 낮으므로 전신 약물-약물 상호작용의 가능성은 낮음. P-gp, MRP2, NTCP, OATP1B1, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE1에 대한 VEL의 IC50은 혈장 단백질 비결합 Cmax(2.93 nM; 1% 단백질 결합을 가정)를 500배 넘게 초과함. 이는 이러한 수송체에 의해 매개되는 전신 약물 상호작용의 가능성이 없음을 보여줌. OATP1B1(0.26 μM) 및 BCRP(0.30 μM)에 대한 IC50은 VEL의 비결합 Cmax를 80배 넘게 초과함. 이는 이러한 수송체에 의해 매개되는 전신 약물-약물 상호작용의 가능성이 미미함을 보여줌.
- 추정되는 최대 장내 농도 453 μM에 기반하여, VEL은 장내에서 발현되는 P-gp, BCRP, OATP2B1을 억제할 가능성이 있음. 시험관 내 결과와 부합되게, VEL은 임상에서 병용투여 시 탐색자 BCRP 기질인 로수바스타틴(rosuvastatin)과 탐색자 P-gp 기질인 디곡신(digoxin)의 노출을 증가시킴.

- 벨파타스비르는 또한 추정된 비결합 간 입구 농도 0.305 μM(혈장 단백질 결합을 1%로 가정)에 근거하여, 일차 통과 중 간 흡수 수송체 OATP1B1(IC50 = 1.5 μM)과 OATP1B3(IC50 = 0.26 μM)을 억제할 약간의 가능성을 보였음. 이러한 시험관 내 소견은 임상 약물-약물 상호작용 시험의 기초가 되었으며, 해당 시험에서 VEL은 모델 OATP 기질인 프라바스타틴(pravastatin)의 수치가 중간 정도 증가(< 40%)하는 결과를 보였다. OATP 억제는 또한 동일한 시험에서 관찰된 로수바스타틴의 더 큰 증가에 원인으로 작용했을 가능성이 높음.

(SOF/VEL)

- 비임상시험에서 SOF와 VEL이 전통적인 약물 대사 효소계의 임상적으로 의미 있는 억제제 또는 유도제가 아니며, SOF와 VEL의 병용이 CYP 또는 UGT1A1 매개 약물-약물 상호작용을 야기할 가능성이 낮음을 시사함. UGT1A1 기질인 돌루테그라비르(dolutegravir)는 임상 약물-약물 상호작용 시험에서 SOF/VEL 병용투여에 의해 영향을 받지 않았음. SOF의 산화 대사에 대한 증거는 관찰되지 않았지만, VEL은 CYP3A4, CYP2B6 및 CYP2C8에 의한 산화 대사의 대상. 임상시험에서 VEL의 노출은 이러한 대사 효소들의 유도제에 의해 감소하였고 억제제에 의해 증가했음.
- SOF의 세포내 활성화 경로는 수용력이 낮으며, 흔히 병용투여되는 약물에 의해 억제될 가능성이 높지 않음. 시험관 내에서 일차 인간 간세포와 SOF 및 VEL을 공동배양한 결과, SOF의 약리학적 활성 삼인산 대사물인 GS-461203의 형성에 뚜렷한 영향이 없었음. 일차 인간 간세포에서 관찰된 이러한 결과와 부합되게, HCV 유전자형 1a, 2a, 3a, 4a 레플리콘계에서 SOF 및 VEL 병용 시 부가적 내지 약간의 상승적 항바이러스 활성이 관찰되었음.
- 소포스부비르와 VEL은 장내 흡수 과정에서 수송체 관련 약물-약물 상호작용에 관여할 수 있음. 소포스부비르와 VEL은 장내 유출 수송체의 기질이며, 그 장내 흡수는 장내 유출 수송체 억제제의 병용투여에 의해 증가하거나 유도제에 의해 감소할 수 있음. 소포스부비르는 P-gp와 BCRP의 기질이지만 억제제는 아님. VEL은 P-gp와 BCRP의 기질임. VEL은 흡수 중에 도달할 수 있는 농도에서 장내 P-gp, BCRP 및 OATP2B1을 억제할 가능성이 있음. 시험관 내에서 Caco-2 세포 단층을 통과하는 SOF의 투과성은 VEL을 포함한 수송 억제제가 존재하는 상태에서 증가했으며, 이는 SOF와 VEL 병용투여 후 관찰된 SOF 혈장 노출의 증가와 일치함.
- SOF와 VEL의 병용은 혈장 농도에 기반하여 체순환에서 수송체를 억제할 가능성을 보이지 않았음. 벨파타스비르는 임상시험에서 모델 OATP 기질인 프라바스타틴 수치의 중간 정도 증가로 입증된 바와 같이 OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제임. 소포스부비르와 그 주요 대사물 GS-331007은 OATP1B1, OATP1B3 또는 OCT1의 기질 또는 억제제가 아님.
- 소포스부비르 및 그 주요 대사물 GS-331007과 VEL은 임상적으로 관련 있는 농도에서 신장 수송체 OCT2, OAT1, OAT3 또는 MATE1을 억제하지 않았음. GS-331007은 사구체 여과와 활성 세뇨관 분비의 복합적인 작용에 의해 신장에서 제거되며 이러한 신장 수송체의 기질이 아님. SOF와 VEL의 병용은 이러한 신장 수송체의 억제를 통해 약물-약물 상호작용을 일으키지 않을 것임.

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 소포스부비르는 HCV 레플리콘과 감염성 바이러스계에 대한 시험관 내 활성으로 입증된 바와 같이 광범위한 유전자형의 HCV 복제에 대한 강력한 억제제임. SOF인 약리학적 활성 삼인산 대사물인 GS-461203 사용 시 NS5B 중합효소의 직접 억제가 관찰되었으며, 이는 NS5B 중합효소의 억제가 SOF가 HCV 복제를 억제하는 기전임을 나타냄.

- 벨파타스비르는 유전자형 1~6 전반에서 HCV RNA 복제의 강력한 시험관 내 억제를 보인 새로운 HCV NS5A 억제제임. 시험관 내에서 SOF와 VEL의 병용은 부가적 항바이러스 활성을 보였으며 길항작용은 검출되지 않았음. 이 두 제제 간 교차 내성의 부재와 더불어, 이러한 자료는 SOF와 VEL의 병용투여가 강력한 항바이러스 활성과 유리한 내성 프로파일을 제공할 것임을 시사함.
- SOF/Vel FDC로 투여 시, VEL에 의한 장내 P-gp 및 BCRP 억제로 인해 SOF에 대한 혈장 노출이 증가하지만, 주요 순환 대사물 GS-331007의 수치는 영향을 받지 않음. 두 제제의 상이한 특성으로 인해, 장내 흡수 후 SOF 및 VEL 병용투여의 영향은 예상되지 않음. 벨파타스비르는 시험관 내에서 일차 인간 간세포에서 약리학적 활성 뉴클레오시드 유사체 삼인산, GS-461203으로의 세포내 SOF 활성화에 영향을 미치지 않았음. 소포스부비르는 주로 탈인산화된 뉴클레오시드 대사물(GS-331007)로 신장에서 제거된다. 벨파타스비르는 담관 삽관 마우스, 랫트, 개에서 담즙 내 불변 모약물로 제거되는 것이 주요 제거 경로였음.
- SOF와 DCV 및 아미오다론의 병용은 기니피그에서 분리한 심장에서 A-H 간격을 연장시켰음. 이는 아미오다론, SOF 및 또 다른 HCV DAA를 투여받은 일부 환자들에서 관찰된 증상성 서맥과 일치했음. 아미오다론을 SOF/VEL 복합제와 병용투여하는 것은 권장되지 않음.
- 소포스부비르는 주요 대사물 GS-461203로 대사된 후 신장에서 제거되지만, VEL의 주요 제거 경로는 불변 모약물과 간 대사물로서의 담즙 배설임.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC: 제출(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상약리시험 39건(신장애 및 간장애 임상 4건 포함, SOF 및 VEL 각각 2건)
- 안전성·유효성 임상 8건(3건의 2상 및 5건의 3상)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 4건 (ASTRAL-1,2,3,4)
- 가교시험 자료 1건

6.3. 생물약제학시험

- 4 건

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	GS-US-342-0104	·제형 간 생체이용률 비교 ·food-effect	무작위 배정, 개방표지, 단회 투여 연구	건강한 성인 82명(모두 완료)	(A) 상대적 생체이용률: SOF, VEL 각각 또는 FDC로서 투여. (400 mg+25 또는 100mg) (B) food effect: 공복	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF/VEL(400mg/100 mg)을 중지방 식사 또는 고칼로리 고지방 식사와 함께 투여해도 SOF 대사물 또는 VEL의 혈장 노출 크게 변하지 않음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					또는 식사와 함께, FDC(400mg/100mg) 단회 투여			·단일제제 SOF 및 VEL 정제의 병용투여 시 FDC 약동학적 수치와 유사함 ·내약성 우수
1상	P7977-0111	·음식물 영향에 대한 상대적 생체이용률 비교	무작위 배정, 3 기간, 교차 연구, 단일 투여	건강한 성인 24명 (모두 완료)	(A) 공복 GS-9851 캡슐 2X100mg cap (B) 공복 SOF 정제 2X100mg (C) 고지방식이, SOF 2X100mg -휴약기 7일	단일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·식사 및 공복 조건에서의 AUCinf 값이 유사하므로, SOF는 음식 여부와 상관 없이 투여 가능 ·내약성 우수
1상	P7977-1318	·생물학적 동등성 및 음식물로 인한 생체이용률 영향 평가	무작위 배정, 3-기간, 교차 연구	건강한 성인 40명(안전성 모두 완료, PK 39명)	(A) 공복 SOF 400 mg T(2x200 mg) (B) 공복 SOF 400 mg T(1x400 mg) (C) 식사와 함께 SOF 400 mg(1x400 mg)	단일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·1x400 mg 정제 및 2x200 정제는 생물학적으로 동등함 ·고지방 음식 흡수 범위에 실질적인 변화 유발하지 않음, 음식과 관계없이 투약 가능 ·내약성 우수
1상	GS-US-334-0131	ARV(mg)및 SOF(mg) 병용투여 후 PK, SOF 단독 투여와 비교 평가	개방표지, 단일기관, 복합투여, 고정시퀀스	건강한 성인 88명 (86명 완료) (18-45세)	·SOF(400)+ATR(EFV600, FTC200,TDF300). 공복 ·SOF(400)+DRV/r(2x400). 식사 ·SOF(400)+RAL(1x400). 공복 ·SOF(400)+RPV(1x25). 식사 ·II형 SOF(400). 공복	코호트 1(19), 2~4(15), 5(1)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	· SOF 또는 평가된 ARV는 병용투여 시 용량 변경 불필요 · SOF 및 대사물 그리고 EFV, FTC, TFV, DRV/r, RPV, RAL 간 DDI 없음**(HIV/HCV 동시감염 시 SOF 400 mg을 다양한 ARV요법과 함께 병용투여 가능)** ·내약성 우수 ·SOF 및 SOF II형 동등함

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	GS-US-342-1167	DDI (SOF/VEL과 HIV ARV 간	개방표지, 다회 투여, 4중 코호트	건강한 성인 102명(100명	·코호트1 (A) 공복, SOF/GS-5816(400 mg/100mg)	QD, 14일	<약동학> PK 파라미터 <안전성>	·SOF/GS-5816은 FTC/RPV/TDF,DTG,FTC/TDF, 또는 EVG/COBI/FTC/TAF

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		DDI 가능성)		완료)	(B) 공복, EFV/FTV/TDF(600 mg/200mg/300mg) ·코호트2 (D) 중지방, SOF/GS-5816(400/200) (E) 중지방, FTC/RPV/TDF(200 /25/300) ·코호트3 (G) 중지방, SOF/GS-5816(400/100) (H) 중지방 DTG(50mg) ·코호트4 (J) 중지방 SOF/GS-5816(400/100)		이상반응 및 내약성 등	와 병용투여 가능, 용량조절 불필요 ·SOF/GS-5816은 ARV 요법의 일환으로 **EFV/FTC/TDF 또는 EFV와 병용투여 해서는 안됨** ·내약성 우수
1상	GS-US-342-1326	DDI(SOF/ VEL과 HIV ARV 간 DDI 가능성)	무작위 배정, 공개 라벨, 5-코호트, 반복 투여 연구	건강한 성인 18명	·코호트1 (C) SOF/GS-5816(400/100mg)+EVG/COBI/FTC/TDF(150/150/200/300mg) 음식물과 투여 ·코호트2 (E) SOF/GS-5816(400/100mg)+DRV(800mg)+RTV(100mg)+FTC/TDF(200/300mg) 음식물과 투여 ·코호트3 SOF/GS-5816(400/100mg)+ATV(300mg)+RTV(100mg)+FTC/TDF(200/300mg) 음식물과 투여 ·코호트4 SOF/GS-5816(400/100mg)+LPV/RTV(4x200/50mg)+FTC/TDF(200/300mg)	코호트1~4: 30일, 코호트 5: 21D 일	<약동학> PK 파라미터 (주성분 및 대사체) <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF와 SOF 대사물(GS-566500 및 GS-331007)를 ARV요법과 병용투여 시 PK변화는 유의미하지 않음, 병용투여에 지장 없음 ·SOF/GS-5816과 TFV 병용투여 시 노출 최대 40% 증가. ·내약성 우수

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					음식물과 투여 ·코호트5 SOF/GS-5816(400/100mg)+FTC/TDF(200/300mg) 음식물과 투여+RAL(400mg) 음식물과 투여			
1상	GS-US-342-1346	SOF/VEL과 H2-수용체 길항제(H2RA) 또는 PPI와 병용투여 시 SOF/VEL의 상대적 생체이용률 및 PK 평가	무작위 배정, 개방표지, 단일 기관, 반복 투여	만18세~45세, 유의한 병력이 없는 남성 및 비임신, 비수유 상태 여성	·(A) 공복, SOF/VEL(400/100mg) ·(B) 공복, SOF/VEL(400/100 mg) 및 40 mg 파모티딘 동시 투여 ·(C) 공복, SOF/VEL(400/100 mg) 1회 투여 12시간 전 식사와 1회 용량 파모티딘 40 mg 투여 ·(D) 공복, 오메프라졸 20 mg 6일, QD. 6일 아침 오메프라졸과 SOF/VEL(400/100 mg) 투여 ·(E) 오메프라졸 6일 공복 투여 및 6일 후 공복 상태에서 SOF/VEL 투여 12시간 전 투여	-	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF/VEL은 파모티딘 40 mg 또는 이에 동등한 용량과 병용투여 가능함 ·SOF/VEL은 PPI와 병용투여 금기 ·내약성 우수
1상	GS-US-342-1709	PPI 및 음식물과 병용투여 시 SOF/GS-5816 FDC의 상대 생체이용률 및 PK 평가	무작위배정, 개방표지, 단일기관, 4-코호트, 반복투여	건강한 성인 남성 및 비임신, 비수유 여성 (18세~45세)	·코호트1 (A) 단식, SOF/VEL(400/100 mg) 아침 투여 (B) 오메프라졸 아침 공복, 20 mg 6일 QD. 제6일 오메프라졸 투여 2시간 후 SOF/VEL(400/100mg) 음식과 단회 투여 ·코호트2 (C) 단식, SOF/VEL(400/100 mg) 아침 투여	-	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·음식물은 SOF/VEL 투여시 VEL PK에 대한 오메프라졸 효과 감소시킴 ·SOF/VEL을 음식물과 투여시 SOF와 그 대사산물 전체 노출은 오메프라졸의 영향 받지 않음 ·오메프라졸 20 mg을 시간 간격 두고 투여 시 VEL 노출 약간 감소시켰고, 음식과 함께 투여 시 SOF 또는 GS-331007 노출 감소

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					(D) 오메프라졸 20 mg 점심 1시간 전 6일 QD. 제6일, 오메프라졸 투여 4시간 전 음식물 섭취하고 SOF/VEL(400/100 mg)을 투여 ·코호트4 (G) 단식, SOF/VEL(400/100 mg) 아침 투여 (H) 오메프라졸 40mg 점심 1시간 전 6일 QD. 제6일, 오메프라졸 투여 4시간 전 음식물 섭취 후 SOF/VEL(400/100 mg 1회 투여)			하지 않음. ·오메프라졸 40 mg는 투여 간격 또는 SOF/VEL과 음식 병용 투여 관계없이 VEL 노출 감소시킴 ·내약성 우수
1상	P7977-0312	[14C]SOF의 제거 경로와 비율 조사	비무작위배정, 공개 라벨, 단일 투여, 질량균형연구	건강한 성인 7명 (모두 완료)	[12C]SOF와 방사능 약 100 µCi를 함유한 [14C]SOF를 포함한 SOF 단일 PO 투여 (1 × 400 mg 캡슐)	단일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF는 신속히 흡수되었으며, 소변에서 GS-331007로 제거됨. 새로운 대사물 없음 ·내약성 우수
1상	GS-US-281-1055	방사성표지 [14C]VEL의 단일 경구 용량 투여 후 VEL의 질량 균형 판별	공개 라벨, 질량 평형 연구	건강한 성인 남성 8명(모두 완료)	VEL 100 mg 캡슐 (라벨이 없는 VEL과 [14C]의 혼합물)	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816 주로 대변에서 배출, 경미한 경로로 신배설 ·혈장 내 주요 순환은 GS-5816(~99%) ·내약성 우수
1상	P7851-1101	GS-9851 및 대사물의 PK, 안전성 및 내약성 조사	무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 병용, 단회증가투여 연구	건강한 성인 42명 (37명 완료)	·코호트1: GS-9851 25 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 200 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 ·코호트2: GS-9851 50 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-9851: 25~800 mg 범위에서 내약성 우수, 독성 확인되지 않음. ·25~800 mg 범위에서 유해사례 빈도, 강도 증가 없음. ·전신 약물 노출 중 대부분은 GS-331007에서 유래함.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					50 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 · 코호트3: GS-9851 100 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 400 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 · 코호트4: GS-9851 100 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 400 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 ·코호트5: 위약 단일 투여 후 위약 단일 투여			·GS-331007은 >100 mg에서 노출이 비례 증가량보다 적었기에 투여량 범위에 대한 용량 비례 여부 밝혀지지 않음 ·전신 노출 시 간에서 약물이 신속하게 흡수됨이 입증됨.
1상	GS-US-334-0111	건강한 일본인 및 백인 성인에서 SOF/대사물, LDV 및SOF/LDV의 PK 및 안전성 평가	무작위배정, 공개라벨, 단일투여, PK연구	건강한 성인 18~45세, 64명 (전원 완료)	·코호트1: SOF 200 mg ·코호트2: SOF 400 mg ·코호트3: SOF 800 mg ·코호트4: SOF/LDV 400 mg/90 mg	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF/대사물, 또는 LDV의 PK에서 임상적으로 유의미한 차이 없음 ·SOF 800 mg까지의 SOF 단회 투여 또는 LDV/SOF(90/400mg) 내약성 우수
1상	GS-US-281-0101	VEL의 안전성, 내약성 및 PK, VEL PK에 관한 음식 영향, VEL과 SOF 및 그 대사물질 간 PK 상호작용 평가	단일기관, 공개라벨, 단일 및 다중투여, 식이상태	건강한 성인 18~45세, 102명 (전원 완료)	·코호트1~4: 1일차에 공복 상태에서 단회 경구 투여, 8~14일까지 7일 동안 공복 상태에서 QD 투여. -1: GS-5816 50 mg -2: GS-5816 150 mg -3: GS-5816 5 mg -4: GS-5816 400 mg ·코호트5~6: 1일차에 공복 상태에서 단회 경구 투여, 8일차에 섭식 상태에서 단회 투여 -5: GS-5816 100 mg -6: GS-5816 100 mg ·코호트7: 1일차에 단회 경구 투여, 5~13일까지 9일동안 QD투여. SOF 및 VEL은 14일차에 단회 병용투여(식사조건 하)	단일, 다중	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·VEL PK는 SOF와의 병용 투여에 영향 받지 않음. VEL 및 SOF는 병용 투여 할 수 있으며 용량 조정 필요 없음 ·음식물은 VEL 노출에 거의 영향 주지 않음 ·VEL은 평가된 단회 또는 반복 투여 용량 범위에서 비선형 PK를 보임. 노출 증가는 최소 50 mg까지는 용량에 비례, 50 mg 초과 시 그보다 작음. ·공복 또는 식이 상태에서 SOF와 함께 투여되는 VEL의 단회 및 반복투여 내약성 좋음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					-7: SOF 400 mg 및 GS-5816 150 mg			
1상	P7851-1102	GS-9851의 PK, 안전성, 내약성 평가	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 병용, 다투여량 상승연구	HCV1형 감염이 있는 성인 18~65세, 40명 (모두 완료)	·코호트1: 3일 QD 50 mg 또는 위약 ·코호트2: 3일 QD 100 mg 또는 위약 ·코호트3: 3일 QD 200 mg 또는 위약 ·코호트4: 3일 QD 400 mg 또는 위약	3일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·400mg 투여량은 최대 피험자 비율에서 가장 조기에 강력한 효과를 나타냄, 대부분의 피험자가 마지막 투여 후 2일간 HCV RNA의 지속적인 감소 보임. 3일간 치료 후 유전자형 내성 검출되지 않음 ·GS-331100은 혈장과 소변에서 주요 대사물로 검출됨 ·내약성 좋음, 독성 없음
1상	GS-US-281-0102	VEL의 안전성, 내약성, PK 및 항바이러스 작용 평가	무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 다중투여, 다기관 연구	HCV 1~6형 치료경험이 없는 성인 18~65세, 103명(86명 완료)	VEL 또는 위약 QD ·코호트1(1a): VEL 100 mg(2x50) 또는 위약 ·코호트2(1a): VEL 50 mg(1x50) 또는 위약 ·코호트3(1a): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트4(1a): VEL 5mg(1x5) 또는 위약 ·코호트5(2): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트7(3): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트8(4): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트9(1b): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트10(3): VEL 50mg(1x50) 또는 위약 ·코호트11(1a): VEL 25mg(5x5) 또는 위약 ·코호트12(3): VEL 25mg(5x5) 또는 위약	3일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <유효성> 혈장 HCV RNA 수치	·GS-5816은 모든 HCV유전자형에서 모든 투여량에 대해 강력한 항바이러스 활성을 보여줌 ·NS5A RAV는 GS-5816 단일요법을 받은 경우 나타남. Y93H는 모든 HCV 유전자형에서 나타나는 가장 일반적인 RAV ·GS-5816은 25 mg~150mg까지 노출이 거의 투여량에 비례하여 증가하였음. ·GS-5816의 혈장 PK는 HCV 유존자형 1~4 간 유사함 ·3일 QD 내약성 좋음
1상	P7977-0915	신장애 정도가 다양한 피험자와 건강한 피험자들에게 SOF 단일투여 후 SOF및 대사물의	개방표지, 단일투여 연구	정상 신기능 및 신장애 정도가 다양한 성인	·A(정상신기능): SOF 400 mg ·B(경도의만성신장애): SOF 400 mg ·C(중등도만성신장애): SOF 400 mg ·D(중도 만성 신장애로	단일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF는 신기능과 상관없이 내성 우수 ·신장애는 SOF 및 대사물의 신장 청소율을 감소시키고 혈장 노출을 증가시킴 ·SOF는 중증 신장애 또는 ESRD에게 사용 권장하지

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		PK 특성 분석		18세~80세, 30명	투석하지 않음): SOF 400 mg ·E(투석이필요한말기신장애): SOF 400 mg			않음 ·경증 또는 중등도 신장애 피험자들 대상 용량 변경없이 400mg투여 가능
1상	GS-US-281-1056	중증의 신장애가 있는 피험자와 건강한 피험자 대상 VEL의 단일 투여 PK 평가	공개 라벨, 평행군, 단일 투여, 다기관연구	중 증 신장애가 있는 성인	가벼운 아침 식사와 함께 VEL 100 mg (2x50) 단일 투여	단회	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816 PK는 정상 신기능과 중증 신장애 피험자에서 유의미한 변화 없음 ·경증,중등도 또는 중증 신장애 피험자에게 GS-5816 투여량 조정 필요 없음 ·단회 투여 내성 우수함
1상	P2938-0515	간장애 정도가 다 양 한 HCV감염자 대상 투여 후 7일동안의 SOF 및대사물의 PK를 과거 PK와 비교	개 방 표 지 , PK/PD연구	만 성 H C V 감 염 , Child-Pugh 등 급 , 18 세 이 상 성인	Child-Pugh B(중등도 간장애): SOF 400 mg QD Child-Pugh C(중증 간장애): SOF 400 mg QD	7일	<약동학> PK 파라미터 <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·PK및PD 결과에 따르면 경증, 중등도 또는 중증 간장애 피험자들에게 SOF 용량 조정 권장되지 않음 ·중등도 또는 중증 간장애 피험자들에게는 정상 간기능 과거 대조 피험자들에 비해 SOF 및 GS-566500 혈장 노출 높게 관찰됨 ·SOF는 간장애 피험자들에게 강력한 항바이러스 활성 제공함. ·GS-331007의 혈장 노출은 모든 간기능군에서 유사하게 관찰됨. ·돌연변이 관찰되지 않음 ·중등도 또는 중증 간장애 피험자에서 내약성 좋음
1상	GS-US-281-0112	중등도 또는 중증의 간손상 피험자와, 건강한 대조군에서 VEL의 단일 용량 PK평가	공 개 라 벨 , 평행군, 단일투여, 다기관 연구	중등도 신장애 및 중증 간장애가 있는 성 인 피험자와 건강한 대조군 피 험 자 40명	가벼운 아침 식사 후 VEL 100 mg (2x50 mg) 1회 투여	단회	<약동학> PK 파라미터 <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·정상 간기능 피험자 및 간장애 피험자 간 유사한 전체 노출에 기초할 때, 간장애 환자는 GS-5816 투여량 변경 필요 없음 ·GS-5816은 중등도 또는 중증 간장애 피험자에서 내성 우수함

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	GS-US-334-0131	·ATR, RTV, DRV/r, RAL, RPV와 병용투여한 SOF의 PK를 SOF단독투여와 비교 ·SOF와 병용투여한 TFV, FTC, EFV, DRV, RTV, RAL 및 RPV의 PK를 각 제제의 단독투여와 비교 ·SOF와 HIV 치료제 병용투여에 대한 안전성 및 내약성	개방표지, 복합투여량, 고정시퀀스, 단일기관	건강한 성인 18세~45세, 88명(86명 완료)	**코호트 1**: 1일차 공복상태에서 SOF 400 mg Po(1일) 단회투여, EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO(5~18일) 및 SOF 400 mg + EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg PO 단회투여(19일) **코호트 2**: 1일차 식이상태에서 SOF 400 mg PO, 5~14일차 DRV/r 800/100 mg QD, 15일차 SOF 400 mg + DRV/r 800/100 mg 단일 투여 **코호트 3**: 1일차 단식상태에서 SOF 400 mg PO 단일 투여, 5~14일차에 RAL 400 mg BID PO, 15일차에 SOF 400 mg + RAL 400 mg PO 단일 투여 **코호트 4**: 1일차 식이상태에서 SOF 400 mg PO 단일 투여, 5~14일차에 RPV 25 mg QD PO, 15일차에 SOF 400 mg PO + RPV 25 mg PO 단일 투여 **코호트 5**: 공복, 단일 투여 SOF II형 400 mg PO(1일)	코호트1: 19일, 코호트 2-4: 15일, 코호트5: 1일	<약동학> PK 파라미터 <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·안전성 및 PK데이터 결과, SOF 또는 평가된 ARV는 병용투여 시 용량변경 필요없음 ·SOF는 단독투여 및 개별 ARV와의 병용 시 내약성 우수 ·SOF/대사물 그리고 EFV, FTC, TFV, DRV/r, RPV, RAL 간 DDI 없음 ·SOF와 II형 SOF 및 대사물의 혈장 노출에서 PK 동등성 나타냄
1상	P7977-0814	항정 상태 SOF 400 mg이 (R)- 및 (S)-메타	개방표지, 단일 서열	아편중독으로 인한 해경 구	안정된 메타돈 요법에 있는 피험자가 제1일에서 제11일동안 메타돈 30~130 mg	5일 메타돈 단독,	<약동학> PK파라미터 <안전성> 이상반응 및	·SOF를 메타돈과 병용투여 시 메타돈 PK 또는 PD에 영향 없음 ·SOF는 메타돈과 병용투

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		돈의 항정상태 PK에 미치는 영향 평가		메타돈을 처방받은 건강한 성인 15명	QD 투여받고 제1~7일까지 SOF 400 mg QD 투여 받음	7 일 SOF + 메타돈	내약성 등	여 시 일반적으로 내약성 좋음 ·SOF와 메타돈 안전하게 병용투여 가능
1상	P7977-1819	SOF 병용투여가 CsA와 타크롤리무스 단일 투여에 미치는 영향 및 CsA, 타크롤리무스 병용투여가 SOF와 대사물의 PK에 미치는 영향 평가	무작위배정, 개방표지, 3기간 교차	건강한 성인 피험자 40명 (34명 완료)	**제1군**(SOF+CsA): SOF 400 mg PO 단일 투여, CsA 600 mg PO 단일 투여 및 SOF 400 mg PO + CsA 600 mg PO 단일 투여, 무작위배정된 치료 서열에 따른 약효세척 2주 간격 용량 **제2군**(SOF+타크롤리무스): SOF 400 mg PO 단일 투여, 타크롤리무스 5 mg PO 단일 투여 및 SOF 400 mg PO + 타크롤리무스 5 mg PO 단일 투여, 무작위배정된 치료 서열에 따라 약효세척 2주 간격 투여량	단 회 투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF는 시클로스포린 또는 타크롤리무스와 병용투여 시 내성 우수 ·SOF와 시클로스포린 또는 타크롤리무스 병용투여 시 용량 변경 필요 없음 ·시클로스포린은 SOF 및 GS-566500의 노출을 증가시켰으나 GS-331007 증가 없음 ·타크롤리무스는 SOF 및 대사물의 PK에 유의한 변화 유발 없음 ·결론적으로 SOF는 시클로스포린 또는 타크롤리무스와 이식 후 환경에서 병용투여 가능하며, 용량 변경 필요 없음
1상	P7977-1910	SOF가 다양한 ARV의 PK매개변수에 영향을 미치는지 평가. Peg-IFN 및 RBV를 이용한 SOF의 효능 및 안전성 평가	(A) 1상, 공개라벨, 단일서열 (B) 2상, 공개라벨	HIV/HCV 동시감염성 인 피험자	파트 A: **코호트 1**: SOF 400 mg QD PO + EFV 600 mg/ FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO **코호트 2**: SOF 400 mg QD PO + EFV 600 mg QD PO + ZDV 300 mg/ 3TC 150 mg BID PO **코호트 3**: SOF 400 mg QD PO + ATV/r 400/100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO **코호트 4**: SOF 400	파트 A : 14일, B : 12주	<약동학> PK 파라미터 <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF를 TVD, EFV, DRV/r, ATV/r, RAL과 병용투여 시 관찰된 PK변화는 유의미하지 않음 ·HIV/HCV 동시 감염자에서 12주간의 SOF+RBV로 인해 91.3% 피험자가 SVR12를 달성함 ·SOF+Peg-IFN+RBV 치료로 바이러스가 지속적으로 억제됨. ·HCV/HIV 동시감염 피험자에서 SOF에 의한 치료는 HIV/HCV 동시감염 피험자에서 평가된 모든 ARV 요법 및 Peg-IFN+RBV와 병용투여

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					mg QD PO + DRV/r 800/100 mg + FTC 200 mg/ TDF 300 mg QD PO			시 내성 우수 ·결과적으로, 안전성/PK/ 바이러스 동력학 결과는 HCV/HIV 동시감염 집단에서 SOF 400 mg을 다양한 ARV요법과 함께 투여 가능
1상	GS-US-334-0148	SOF가 VDV의 PK에 미치는 영향 및 VDV가 SOF와 대사물의 PK에 미치는 영향 평가	개방표지, 고정시퀀스	건강한 성인 20명	치료 A: 제1일에 식사와 함께 단회 투여 SOF 400 mg(1 × 400 mg 정제) 치료 B: 5~14일차에 음식물 섭취와 함께 VDV 80 mg(1 × 80 mg 정제) QD 치료 C: 음식과 함께 SOF 400 mg (1 × 400 mg 정제) + VDV 80 mg(1 × 80 mg 정제) 단회 투여(제15일) 모든 피험자는 같은 일정으로 각 치료를 받음	15일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF 및 대사물과 VDV 사이에 유의미한 DDI 없음 ·안전성 및 PK데이터 결과, VDV 및 SOF는 병용투여 가능, 투여량 변경 필요 없음 ·내약성 우수 ·결과적으로 SOF 400 mg와 VDV 80 mg QD 사용 가능함
1상	GS-US-334-0146	노르게스티메이트/에티닐에스트라디올의 PK에 대한 SOF 또는 LDV 영향 평가 및 SOF/대사물 및 LDV의 PK에 대한 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올 영향 평가	개방표지, 단일기관, 고정시퀀스, 반복투여	건강한 성인 여성 21명 (15명 완료)	**A:** 도입 기간(제1일~28일에 도입), Ortho Tri-Cyclen Lo(OC) QD **B:** 주기 1: 연구 제1일~28일에 대한 OC QD 주기 2: 연구 제29~56일에 대한 OC QD +연구 제36~42일의 SOF 400 mg 주기 3: 연구 제57~84일에 대한 OC QD +연구 제57~70일에 대한 LDV 90 mg QD	~112일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF 또는 SOF/LDV FDC와 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올을 포함하는 OC와의 병용투여 시 피임 효능 우려 없음. ·사망, SAE 또는 AE에 의한 중단 없음 ·내약성 우수
1상	GS-US-334-0101	SOF와 대사물의 PK에 대한	공개라벨, 고정시퀀스, 교차, 단일	건강한 성인 49명	**코호트 1:** SOF 400 mg 단회 투여 이후 3일 휴약기, 10일간 LDV	코호트 1: 15일,	<약동학> PK 파라미터	·SOF는 용량 조정 없이 DAA와 병용투여 가능. ·LDV 또는 GS-9669는

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		LDV 및 GS-9669의 영향 평가 및 건강한 피험자를 대상으로 한 경구 단회 및 반복 투여에 이은 GS-9669 PK평가	및 반복투여, 3-코호트, 단일기관	(47명 완료)	90 mg QD, SOF 400 mg 단회 투여 LDV 90 mg **코호트 2**: SOF 400 mg 단일 투여 후 3일 휴약, 10일간 GS-9669 500 mg QD, SOF 400 mg + GS-9669 500 mg 단일투여, 4일 휴약, 10일간 GS-9669 500 mg QD +LDV 90 mg QD, SOF400 mg + LDV 90 mg +GS-9669 500 mg 단일투여 **코호트 3**: GS-9669 2000 mg 단회 투여 이후 4일 휴약기, 6일간 GS-9669 1500 mg BID	코호트2: 30일, 코호트3: 11일	<안전성> 이상반응 및 내약성 등	SOF와 병용투여시 용량 조정 필요없음 ·GS-5885와 병용투여 시 GS-9669혈장 노출에서 약간의 증가 관찰됨. ·GS-9669의 과잉 치료 노출은 단회(2000 mg) 또는 반복(1500 mg BID)투여 시 도달함 ·과잉 치료 투여량에서, GS-9669는 일반적으로 경증의 위장 증상과 관련됨.
1상	GS-US-281-0115	OATP/BCRP 및 P-gp 기질에 관한 VEL 효과 및 DDI 가능성 평가: VEL과 CYP/P-gp 유도제 또는 억제제, 선택적 OATP 억제제 및 혼합 OATP와 DDI 가능성 평가 P-gp/MRP2 억제제	무작위 배정, 크로스오버, 공개라벨, 단일 및 다중 용량, 다중코호트, 다기관 연구	건강한 성인 76명 (75명 완료)	코호트1(OATP 기질 프라바스타틴 및 OATP/BCRP 기질 로수바스타틴) 코호트2(P-gp 기질 디곡신) 코호트3(CYP3A/CYP2C8/P-gp 유도제 리팜핀) 코호트4 (CYP3A/CYP2C8/P-gp 억제제 케토콘자졸) 코호트5 (혼합 OATP/P-gp/MRP2 억제제 시클로포린 및 OATP1B1/1B3	코1: 21일 코2: 15일 코3: 19일 코4: 15일 코5: 25일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816은 OATP 및 P-gp의 약한 억제와 BCRP 중간 정도의 억제를 초래. →OATP, P-gp 및/또는 BCRP기질과 투여 가능 ·프라바스타틴은 GS-5816과 투여량 조정없이 투여 가능 ·로수바스타틴은 GS-5816과 병용하는 동안 10 mg 이하의 투여량으로 사용 가능(근무력 또는 횡문근융해증을 포함하는 근육병증의 징후 및 증상에 대한 모니터링 필요) ·디곡신은 병용하는 동안 모니터링 권장 ·시클로스포린 및 GS-5816은 투여량 조정없이 병용투여 가능 ·GS-5816은 OATP, P-gp,

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					억제제 리팜핀)			MRP2, CYP3A4/2C8의 억제제와 투여량 조정없이 투여 가능.
1상	GS-US-281-0119	PPI 또는 H2RA와 병용투여 시 VEL의 상대적 BA 및 PK 평가	무작위 배정, 개방 표지, 단일 기관, 반복투여	건강한 성인 24명 (전원 완료)	피험자들은 4개의 치료 시퀀스(ABCD, BDAC, CADB, DCBA) 중 1개에 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받음 · AM 단식에서 VEL 100 mg(2 × 50 mg 정제) 단일 투여(A) · AM 단식에서 VEL 100 mg(2 × 50 mg 정제) 단일 투여 + 파모티딘 20 mg 단일 투여(B) · VEL 100 mg 단일 투여 전에 PM 7식이에서 파모티딘 20 mg 단일 투여 AM 단식에서(2 × 50 mg 정제)(C) · 6일 동안 단식하면서 AM에서 오메프라졸 20 mg QD + 6일차 AM에서 VEL 100 mg(2 × 50 mg 정제) 단일 투여(D)	10일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816을 H2RA와 동시 투여하거나 간격을 두고 투여하는 것은 AUC에 의해 측정된 생체이용률을 크게 변화시키지 않음. ·GS-5816은 오메프라졸이 존재할 때 GS-5816 노출이 크게 감소함. →PPI와 함께 투여 안됨 ·GS-5816은 공복상태에서 단독투여 또는 대표적인 PPI와 H2RA병용투여 시 내성 우수
1상	GS-US-281-1058	VEL이 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올의 PK에 미치는 영향 평가	공개 라벨, 단일 기관, 고정시퀀스, 다중투여	건강한 성인 여성	**파트 A**(리드인 기간): 주기 1 이전에 OC를 이용한 28일간 투여 **파트 B**(OC 복용 이력이 있는 피험자): 주기 1로 직접 등록함 연구 설계: 주기 1: 노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/에티닐 에스트라디올 0.025 mg(OC) QD - 식이 상태로	A+B: 84일 B : 56일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816을 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올과 함께 투여 결과, PK상 호작용 없음 ·GS-5816 또는 SOF/GS-5816 FDC와 투여시 피험효과 손실 없음 ·안전하고 내성 우수

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					1~28일차 주기 2: 노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/에티닐에스트라디올 0.025 mg(OC) QD 식이 상태에서 29~56일 + VEL 100 mg(2 × 50 mg 정제) 36~42 일			
1상	P7977-0613	치료 노출 및 과잉 치료 노출을 위한 단회 경구 투여 후 위약 대비 각 활성 요법의 기준선 조정 QTcF 영향 측정하여 SOF 투여가 심장 재분극에 미치는 영향 평가	단일 투여, 무작위배정, 맹검, 위약 및 양성 대조, 4시간 교차 연구	건강한 성인 60 명 (54 명 완료)	치료 A: SOF 400 mg PO, SOF 위약 PO,목시플록사신 위약 PO 치료 B: SOF 1200 mg PO, 목시플록사신 위약 PO 치료 C: SOF 위약 PO, 목시플록사신 위약 PO 치료 D: 목시플록사신 400 mg PO, SOF 위약	5일	<약동학> <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·QT/QTc 간격 연장 및 비항부정맥 약물의 부정맥 유발 가능성에 대한 ICH E14 임상 평가 요구사항에 따라 수행되었으며, 음성임. ·SOF 및 대사물 노출은 SOF용량이 증가함에 따라 대략적인 용량 비례 증가 보임. ·SOF는 일반적으로 내성 좋음. 사망 또는 SAE 발생하지 않음. 잠재적인 부정맥 유발 효과 암시하는 AE 발생하지 않음.
1상	GS-US-281-1054	VEL이 시간 일치, 기준선 조정, 위약 보정 QTcF에 미치는 영향 평가	부분 맹검, 위약 및 양성대조, 4기, 8-치료 시퀀스, 단일용량 교차, 단일기관 연구	건강한 성인 49 명 (48 명 완료)	피험자들은 8 개의 치료 시퀀스(ABCD, BDAC, CADB, DCBA, BCAD, CDBA, ABDC, DACB) 중 1 개로 무작위 배정되어, 식이 상태에서 다음의 치료를 받았음. · VEL 100 mg(2 × 50 mg 정제) + 8 × VEL PTM 정제 QD(A) · VEL 500 mg(10 × 50 mg 정제) QD(B) · 10 × VEL PTM 정제(C) · 목시플록사신 400 mg(정제 1알), 공개 라벨 투여(D)	4일	<약동학> <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·QTcF에 위약, 치료 및 과잉 치료 GS-5816 노출이 미치는 영향 적음 ·본 연구 결과, GS-5816 전신 노출은 GS-5816 과량투여 시 또는 추가/예상하지 못한 DDI 시 치료 및 과잉 치료 노출을 커버하기에 충분함. ·GS-5816 100/500 mg 내성 우수함.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	P2938-0212	GS-0938 단독 및 SOF와 병용투여 시 PK,PD, 안전성 및 내약성 평가	무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 2파트, 병용연구	유전자형 1 형 HCV 감염이 있는 성인 30 명 (전 원 완료)	코호트 2: SOF 300 mg QD(1~7일차), 그 후 SOF 400 mg + GS-0938 300 mg, 또는 위약 QD(8~14일차) 코호트 3: SOF 400 mg QD PO(1~7일차), 그 후 SOF 400 mg + GS-0938 300 mg, 또는 위약 QD PO(8~14일차) 코호트 4: SOF 400 mg + GS-0938 300 mg 또는 위약 QD PO(1~14일차)	14일	<약동학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-0938 및 SOF는 최대 14일 동안 단독 투여 시 또는 병용투여 시 일반적으로 내약성 좋음 ·GS-0938과 SOF의 병용투여에 따른 PK DDI는 미미함.(유의미하지 않음) ·SOF를 단독 투여받은 피험자는 7일간의 치료 후 기준선 대비 HCV RNA 평균감소량이 위약을 투여받은 피험자보다 큼 ·GS-0938을 단독 또는 SOF와 병용하여 받은 피험자는 14일간의 치료 후 기준선 대비 HCV RNA 평균 감소량이 위약을 제공받은 피험자보다 컸음 ·저항 관련 돌연변이 검출되지 않음.
2a상	P7977-0221	28 일 간 Peg-IFN+RBV와 병용투여된 SOF의 PK,PD, 안전성 및 내약성	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 병행군, 투여량범위 결정, 다기관 연구	만성 HCV1 형 감염, 비간경변, 치료경험 이 없 는 성인	SOF 100 mg +Peg-IFN+RBV 군: 0~27일차 SOF 100 mg QD PO 및 1~48주차 Peg-IFN+RBV SOF 200 mg + Peg-IFN+RBV 군: 0~27일차 SOF 200 mg QD PO 및 1~48주차 Peg-IFN+RBV SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV 군: 0~27일차 SOF 400 mg QD PO 및 1~48주차 Peg-IFN+RBV 위약+Peg-IFN+RBV 치료군: SOF 대조군 위약 QD PO(제0~27일) 및 Peg-IFN+RBV(1~48주차)	48주	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·48주 동안 PEG+RBV와 병용된 SOF는 위약+PEG+RBV 단독요법과 비교할 때 높은 SVR12 및 SVR24 비율을 나타냄 ·SOF 100 mg+PEG+RBV 군에서 SVR12 및 SVR24 비율이 가장 낮고 재발율은 가장 높았기에 SOF 200 mg+PEG+RBV 및 SOV 400 mg+PEG+RBV가 P7977-0422평가를 위해 진행됨 ·SOF 치료 기간 동안 바이러스 돌파 경험한 피험자 없음 ·S282T(시험관내 SOF에 의해 선택된 일차 NS5B 내성 관련 돌연변이)는 검출되지 않음. ·SOF는 빠르게 흡수되어

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					모든 군의 Peg-IFN 투여량은 180 μg/주 SC였으며 RBV 투여량은 1,000 또는 1,200 mg/일(분할 BID) PO임. 피험자에게 12주차에 HCV RNA가 검출되면 Peg-IFN+RBV 치료를 24주까지 계속했음. 피험자에게 24주차에 HCV RNA가 검출되면 Peg-IFN+RBV 치료는 중단됨.			평가된 모든 용량에서 시간 의존적 근접 선형 PK를 보임. 시간에 따른 유의한 축적 없음 ·내성 우수함. 모든 AE는 치료기간 동안 경도 또는 중등도였음.

6.4.1. 건강한 피험자 대상 PK시험과 초기 내약성

- SOF
  - (P7977-0312) 건강한 피험자를 대상으로 ^{14}C SOF의 PK, 배설 및 회복 작용을 평가하기 위한 연구로, SOF는 신속히 흡수되어 기본적으로 소변에서 GS-331007로 제거됨. 혈장의 총 순환 방사능 중 대부분은 SOF 대사물과 관련이 있었으며, 새로운 대사물은 확인되지 않음. 연구가 진행되는 동안 건강한 피험자에게 일반적으로 내약성 좋았음. 사망, SAE, 3 또는 4등급 AE, 또는 AE로 인한 시험 약물 중단 없음.
  - (P7851-1101) 건강한 피험자를 대상으로 SOF 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학을 조사하기 위한 연구로, 25 mg~800 mg 단일 투여량 범위에서 내약성 좋았으며 투여량을 제한하는 독성 확인되지 않음. 약동학 결과에서 전신 노출 시 간에서 약물이 신속히 흡수됨이 입증되었음. 전신 약물 노출 중 대부분은 뉴클레오시드 대사물인 GS-331007에서 유래함.
  - (GS-US-334-0111) 건강한 일본인 피험자와 백인 피험자를 대상으로 SOF와 LDV/SOF(Harvoni®)의 PK 및 안전성을 평가하기 위한 연구로, 일본인과 백인 피험자 간 임상적으로 유의미한 PK 차이는 관찰되지 않았으며, 내약성 또한 좋았음.
- VEL
  - (GS-US-281-1055) 건강한 피험자에서 VEL의 PK, 신진 대사 및 배설 작용을 평가하기 위한 연구로, VEL은 주로 대변을 통해 제거됨. 혈장 내 주요 순환 종은 VEL(~99%)로, 대사 영향 받지 않았으며, 내약성 좋았음. 사망, SAE, 3 또는 4등급 AE, 시험 약물의 중단으로 이어진 AE는 보고되지 않음.
  - (GS-US-281-0101) 건강한 피험자에게 공복 상태에서 5, 50, 150 및 450 mg으로 VEL의 단회 증가 용량 투여 시 VEL의 안전성 및 PK, VEL PK에 음식물이 미치는 영향, VEL과 SOF 및 그 대사산물 간 PK 상호작용을 평가한 연구로, VEL은 비선형 PK를 나타냈

음. 노출 증가는 최소 50 mg까지는 용량에 비례하였고, 초과 시에는 그보다 작음. 음식 영향 없었으며, VEL PK는 SOF와의 병용투여에 영향 받지 않음.

6.4.2. HCV 감염 피험자 대상 PK시험과 초기 내약성

- SOF
  - (P7851-1102) 만성 유전자형 1 HCV 간염 환자 대상으로 3일 투여 후 안전성, 내약성, 약동/약력학을 조사한 연구로, 내약성 좋았으며 투여량을 제한하는 독성 확인되지 않음. GS-9851 400 mg 투여량은 최대 피험자 비율에서 가장 조기에 강력한 항바이러스 효과를 나타내었으며, 대부분의 피험자가 마지막 투여 후 2일간 HCV RNA의 지속적인 감소를 나타냄. 유전자형 내성 또한 검출되지 않았음. GS-331007은 혈장과 소변에서 주요 SOF 관련 대사물로 검출되었음.
- VEL
  - (GS-US-281-0102) 만성 HCV 감염 피험자에서 VEL의 안전성, 내약성, 약동학 및 항바이러스 활성을 평가한 연구로, VEL은 모든 유전자형에 걸쳐 모든 용량(50~150 mg)에 대해 강력한 항바이러스 활성을 나타냄. VEL은 25~150 mg 용량 범위에서 거의 용량에 비례하는 노출 증가를 나타내었으며, 5~25 mg 범위에서 용량 비례 증가량보다 큰 노출 증가를 나타냄. 시간의 경과에 따라 보통의 VEL 축적(<1.5배)이 관찰되었으며, 14~20 시간 범위의 중앙값 t1/2와 일치함. VEL은 5~150 mg의 용량으로 3일 QD 투여 시 내약성 좋았음.

6.4.3. 내인성 인자에 대한 PK

- 신장애 (VEL)
  - (GS-US-281-1056) VEL의 PK에 중증 신장애가 미치는 영향을 HCV 비감염 피험자 및 정상 신기능 대조군 코호트 피험자를 대상으로 평가하였음(100 mg 단회 투여). VEL AUC 및 Cmax는 정상적 신기능을 가진 대조군과 비교하여 중증의 신장애가 있는 피험자에게서 약 50% 및 11% 높았음. VEL은 주로 대변으로 배설되는 것으로 나타났으며, 투여량의 <1%이 신장으로 배설됨. 탐구 분석에서 eGFR과 1차 VEL PK 매개변수(AUC 또는 Cmax)간 통계적으로 유의미한 상관관계 나타나지 않음. VEL 노출이 중증 신장애에 유의하게 영향을 미치지 않았으므로, 경증 또는 중증 신장애를 가진 피험자의 VEL PK평가는 수행되지 않음. 경증, 중등도, 중증 신장애 시 용량 조절 필요하지 않음.
- 신장애 (SOF)
  - (P7977-0915) SOF의 PK는 경증, 중등도 및 중증 신장애가 있는 HCV 비감염 피험자에 SOF 400 mg 단회 투여 및 투석이 필요한 ESRD 피험자 대상으로 투석 전 후 SOF 400 mg 단회 투여로 평가하였음. 경증 또는 중등도 신장애가 있는 환자들에게 SOF/VEL FDC 정제 투여 가능하며, 경증 또는 중등도 신장애가 있는 환자들에게 용량 조정 필요 없음. 중증 신장애 또는 혈액투석이 필요한 ESRD가 있는 피험자에 대한 SOF/VEL의 안전성 및 효능은 GS-US-342-4062 연구에서 평가되었음.
- 간장애 (VEL)
  - (GS-US-281-0112) VEL의 PK에 중등도(CPT B) 및 중증(CPT C) 간장애가 미치는 영향을 HCV 비감염 피험자 및 정상 간기능 대조군 코호트 피험자를 대상으로 평가하였으며 (100 mg 단회 투여), 결과적으로 경증, 중등증 또는 중증 간장애를 앓는 환자에게서

VEL의 용량 조절 필요 없음.

- 간장애 (SOF)
  - (P2938-0515) SOF의 PK는 중등도(CPT B) 및 중증(CPT C) 간장애가 있는 HCV에 감염된 피험자를 대상으로 7일 동안 SOF 다회 투여 후 평가되었음. 정상 간기능을 가진 피험자에 비해 SOF AUCtau는 중등도 및 중증 간장애가 있는 피험자에서 126% 및 143% 높았으며, GS-331007 AUCtau는 각각 18% 및 9% 더 높았음. 대상성 경화증은 HCV 감염 피험자들의 SOF 또는 GS-331007 노출에 영향을 미치지 않았으며, 모집단 PK 분석에 근거했을 때 임상적으로 관련 있는 공변이 아니었음. AUCtau 그리고 SOF 및 GS-331007의 Cmax에 대한% GMR의 90% CI는 89.9%~107.6%에 포함되었음. 결과적으로 경증, 중등도 또는 중증의 간 장애가 있는 환자들은 SOF 용량 조정을 권장하지 않음.
- 연령
  - (VEL) 연령은 18세~82세까지의 피험자를 포함하는 모집단 PK 분석을 기반으로, 통계적으로 유의한 공변량으로 식별되지 않음. VEL 노출에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았으며 AUCtau, Cmax 및 Ctau에 대한%GMR에 대한 90% CI는 91.2%에서 112.1% 사이였음.
  - (SOF) 연령은 18세에서 82세까지의 피험자를 포함하는 모집단 PK 분석을 기반으로, SOF 또는 GS-331007에 대한 통계적으로 유의한 공변량으로 식별되지 않았음. SOF 또는 GS-331007의 노출에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았으며 AUCtau, Cmax 및 Ctau에 대한%GMR에 대한 90% CI는 96.5%에서 121.9% 사이였음.
- 신체질량지수
  - (VEL) 체질량지수는 VEL PK에 대한 유의한 공변량으로 확인되지 않음. VEL 노출은 전체 BMI 사분위수에 걸쳐 유사함.
  - (SOF) SOF 또는 GS-331007 PK에 BMI는 유의미한 공변이 아님. 노출은 전체 BMI 사분위수에 걸쳐 유사함.
- 인종
  - (VEL) 인종은 VEL 노출에 대한 유의한 공변으로 확인되지 않음.
  - (SOF) 인종은 SOF 노출에 대한 유의한 공변으로 확인되지 않음.
- 성별
  - (VEL) 성별과 VEL 노출 간의 관계는 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지 않음.
  - (SOF) 성별은 SOF에 대해 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었음. 성별은 노출에 약간의 영향을 미쳤으며, SOF AUCtau 및 Cmax는 남성 피험자에 비해 여성 피험자에서 각각 약 19% 및 18% 더 높았음.
- 소아
  - 소아 피험자에 대한 SOF/VEL의 PK는 평가되지 않음.

6.4.4. 외인성 인자에 대한 PK

- 식이영향
  - (GS-US-342-0104) SOF/VEL FDC의 생체 이용률에 대한 중지방 식사 또는 고지방 고칼로리 식사의 효과를 평가한 연구에서 음식물의 영향은 임상적으로 유의미하다고 고려되지 않았으며

이러한 결과로 이어진 임상 개발 프로그램에서 음식물의 여부와 상관없이 투여되었음. HCV 감염이 있는 피험자에서 SOF/VEL QD 투여 시 결과, 음식물과 함께 투여해도 VEL, SOF의 생체이용률이 변하지 않았고, %GMR은 모든 노출 매개변수에 걸쳐 약 85%에서 110% 범위였음. VEL, SOF 및 GS-331007의 PK에 대한 음식의 영향을 평가하는 것 외에도 SOF/VEL을 항상 음식과 함께, 때때로 음식과 함께, 음식과 함께 투여받지 않은 HCV 감염 피험자의 바이러스 반응을 평가한 결과, 음식물의 유무에 따라 SOF/VEL을 투여해도 바이러스 결과엔 영향을 미치지 않았음.

- 약물 상호작용 가능성

・SOF/VEL이 기타 약물에 미칠 가능성:

- (VEL) SOF와 VEL 150 mg 병용투여 시 GS-331007 AUC에 영향을 미치지 않고 SOF(P-gp 및 BCRP의 기질) AUCinf 및 Cmax의 각각 138% 및 81% 만큼의 중간 정도의 증가가 관찰되었음(GS-US-281-0101). P-gp의 프로브 기질인 디곡신에 대한 혈장 노출(AUCinf 및 Cmax)은 VEL 100 mg 투여 후 각각 약 34% 및 88% 더 높았으며, 이는 VEL에 의한 P-gp의 억제와 일치함(연구 GS-US-281-0115). 장 유출 수송에 대한 VEL의 억제 효과는 에티닐에스트라디올의 PK에 대한 단일 제제로서 VEL을 투여한 후에도 관찰되었으며, 이는 AUC에서 유의한 변화 없이 에티닐에스트라디올 Cmax가 39% 증가한 결과를 나타냄(연구 GS-US-281-1058). OATP1B1/1B3에 대한 프로브 기질인 프라바스타틴을 VEL과 함께 투여하면 각각 약 35% 및 28% 더 높은 프라바스타틴 AUCinf 및 Cmax가 나타났으며, 이는 VEL이 약한 OATP 억제제임을 알 수 있음(연구 GS-US-281-0115). BCRP, OATP1B1/1B3 및 NTCP의 기질인 로수바스타틴과 함께 VEL을 투여한 결과, 로수바스타틴 단독 투여에 비해 각각 약 169% 및 161% 더 높은 로수바스타틴 AUCinf 및 Cmax가 나타났음.
- (SOF) 단일 제제로서의 SOF 400 mg 병용투여는 시험관내 데이터와 마찬가지로 CsA 또는 타크롤리무스, 메타돈, 에티닐에스트라디올 및 노르게스티메이트를 포함하는 피임 제제, VEL 또는 HIV ARVs EFV, TFV, FTC, DRV, RTV, RAL, 또는 RPV의 PK에 임상적으로 유의미한 변화를 유발하지 않았음. ARV 요법의 일부로 TDF와 함께 SOF/VEL을 투여하면 단독 투여에 비해 TFV 노출이 더 높았음.

・기타 약물이 SOF/VEL에 영향을 미칠 가능성:

(VEL)

- 체외 연구에 따르면, VEL은 유출 수송체 P-gp 및 BCRP 그리고 CYP450 효소(CYP2B6, CYP2C8 및 CYP3A4)의 기질임. 시험관 내에서 OATP1B1-, OATP1B3- 또는 OCT1 매개 VEL 흡수에 대한 명확한 증거 없음.
- VEL을 다중 수송 억제제인 CsA와 함께 투여 한 결과, VEL 혈장 노출이 다소(약 100%) 증가했음(연구 GS-US-281-0115). OATP 억제제인 단일 용량의 리팜핀과 VEL을 함께 투여한 결과, VEL 혈장 노출이 약간(약 46%) 증가하여 VEL이 OATP1B1 및/또는 OATP1B3의 약한 기질임을 시사함. 유출 수송체(P-gp) 및 CYP450 효소(CYP2B6, CYP2C8 및 CYP3A4)의 억제제인 케토코나졸과 VEL을 함께 투여하면 VEL 혈장 노출이 약 71% 증가하여 VEL이 CYP 억제에 그다지 민감하지 않음을 알 수 있음. 약물 수송체 및 대사 효소의 강력한 유도제인 리팜핀 다회 투여 후 VEL을 투여하면 VEL 혈장 노출이 크게 감소함(약 82%).
- VEL과 관련하여 DTG, FTC/RPV/TDF 또는 RAL(약한 CYP3A4 유도제)과 함께 SOF/VEL을

투여해도 VEL PK에 영향을 미치지 않음(각각 연구 GS-US-342-1167 및 GS-US-342-1326). EFV(중등도 CYP 유도제, EFV/FTC/TDF) 투여 후 VEL 노출은 약 50% 감소됨. ATV/r(FTC/TDF 포함) 및 COBI(EVG/COBI/FTC/TDF 및 E/C/F/TAF의 일부로)와 함께 VEL을 투여한 결과 약 VEL 전신 노출의 142% (ATV/r+FTC/TDF) 및 50%(E/C/F/TAF) 증가가 발생함. SOF/VEL의 유리한 안전성 프로필과 AUC에 대한 각각 마우스, 랫드 및 개에서 최소 74배, 5배 및 10배의 독성 연구 결과로부터 VEL 노출과 관련하여 계산된 적절한 안전 한계를 고려하면, SOF/VEL을 P-gp, BCRP, OATP 및 CYP 억제제와 함께 사용하는 것은 SOF/VEL 임상 개발 프로그램에서 허용되었음.

- 파모티딘(40 mg)과 함께 SOF/VEL을 동시에 또는 12시간 간격으로 투여해도 VEL 혈장 노출에 영향을 미치지 않았음(연구 GS-US-342-1346). 공복 조건에서 동시에 또는 시차를 두고(12시간) 오메프라졸 20 mg과 함께 SOF/VEL을 투여하면 VEL 혈장 노출이 감소함(각각 36% 및 55%). SOF/VEL을 음식과 함께 투여하면 오메프라졸 20 mg이 VEL에 미치는 영향이 감소함. 최대 오메프라졸 항분비 활성이 예상되는 오메프라졸 20 mg 투여 2시간 후 음식과 함께 SOF/VEL을 투여하면 VEL AUC가 38% 더 낮아짐(연구 GS-US-342-1709). 오메프라졸 항분비 작용이 감소할 것으로 예상되는 오메프라졸 20 mg 4 시간 전에 SOF/VEL(음식물 섭취)을 많이 투여한 결과, VEL AUC가 26% 감소됨. 동일한 조건(음식과 함께, PPI 4 시간 전) 에서 더 많은 용량의 오메프라졸(40 mg)을 투여하면 VEL 혈장 노출이 53% 감소함.

(SOF)

- 체외 데이터는 SOF가 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 OCT1, OATP1B1 또는 OATP1B3 약물 운반체의 기질은 아니라는 것을 시사함. GS-331007은 Pgp나 BCRP 또는 신장 운반체 OAT1, OAT3, OCT2 및 MATE1의 기질이 아님.
- 강력한 P-gp 및 BCRP 억제제인 CsA 600 mg을 병용투여하는 것은 시험관내 데이터와 마찬가지로 SOF AUCinf와 Cmax를 각각 353% 및 154%만큼 증가시켰음(연구 P7977-1819). 간이식 후 임상적으로 사용된 용량의 CsA (75~225 mg)에서 SOF 노출이 약간 증가(< 15% 증가)하는 것이 관찰되었음.
- SOF/VEL을 DTG, FTC/RPV/TDF 또는 RAL+FTC/TDF와 함께 투여한 후 SOF 또는 GS-331007의 PK에 변화가 관찰되지 않았음(각각 연구 GS-US-342-1167 및 GS-US-342-1326, 섹션 2.5.1.1 및 2.5.1.2). ATV/r(FTC/TDF 포함) 또는 COBI (EVG/COBI/FTC/TDF 또는 E/C/F/TAF의 일부로)와 같은 P-gp 및/또는 BCRP 수송체의 억제제와 함께 SOF/VEL을 투여한 결과, SOF AUCtau 및 Cmax의 증가가 전혀 없거나 적은 경우(< 40%), 이는 P-gp 및 BCRP의 두 번째 억제제(VEL 추가)를 투여해도 SOF 노출이 크게 증가하지 않음을 나타냄.
- COBI 함유 요법(예: EVG/COBI/FTC/TDF, 연구 GS-US-342-1326; E/C/F/TAF, 연구 GS-US-342-1167)과 함께 SOF/VEL을 투여하면 GS-331007 AUC의 증가(최대 48% [E/C/F/TAF])는 경미한 신장애 환자에서 관찰된 것과 유사하며, SOF 용량 조정이 필요하지 않음을 시사함. DRV(+ RTV 및 FTC/TDF) 또는 LPV(+ RTV 및 FTC/TDF)와 함께 SOF/VEL을 투여하면 둘 다 서로 다른 대사 효소 및 약물 수송체의 유도제 및/또는 억제제로 작용하여 SOF AUCtau(약 30%) 및 Cmax(약 40%)가 약간 감소함. SOF/VEL로 SOF에 대해 확립된 노출-반응 관계의 맥락에서 SOF 노출의 작은 감소는 임상적으로 관련이 있는

것으로 간주되지 않음.

- 파모티딘(40 mg)과 함께 SOF/VEL을 동시에 또는 12시간 간격으로 투여해도 SOF 혈장 노출에 영향을 미치지 않음(연구 GS-US-342-1346, 섹션 2.5.1.3). 동시 또는 시차(12 시간)를 둔 오메프라졸과 함께 공복 조건에서 SOF/VEL을 투여하면 SOF 혈장 노출이 감소함. SOF PK의 변화는 SOF가 pH 의존적 용해도를 나타내지 않기 때문에 VEL에 대한 PPI 효과에 이차적임. SOF/VEL과 함께 투여된 오메프라졸은 SOF/VEL을 음식과 함께 투여했을 때 SOF 노출에 영향을 미치지 않았음(연구 GS-US-342-1709). GS-331007의 PK는 H2RA 또는 PPI 투여의 영향을 받지 않았음.

▪ 알려진 약물 간 상호작용 및 잠재적인 약물 간 상호작용 관리:

- SOF는 약물 운반체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007은 아님. VEL은 P-gp, BCRP, OATP, CYP3A4, CYP2C8 및 CYP2B6의 기질임.
- P-gp의 강력한 유도제 또는 CYP450의 중등도에서 강력한 유도제(예: 리팜핀, St. John's wort)인 약물은 VEL 및 SOF의 혈장 노출을 모두 낮추어 SOF/VEL의 치료 효과를 감소시킬 수 있음. 병용 투여는 권장되지 않음.
- P-gp, BCRP, OATP 및/또는 CYP3A4, CYP2C8 또는 CYP2B6을 억제하는 약물과 SOF/VEL을 병용 투여하면, GS-331007 혈장 농도를 증가시키지 않고 SOF 및/또는 VEL 혈장 농도를 증가시킬 수 있음. 집합적 데이터는 SOF/VEL이 P-gp, OATP, BCRP 및 CYP450 억제제와 병용 투여될 수 있음을 시사함.
- VEL은 장 흡수 중 달성 가능한 농도에서 약한(P-gp 및 OATP) 또는 중간(BCRP) 약물 운반 억제제이며, SOF/VEL과 P-gp, OATP 및 BCRP 기질의 병용투여는 이들 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있음. SOF/VEL은 P-gp, OATP 및 BCRP 기질과 함께 투여될 수 있음.
- 단식 상태에서 SOF/VEL과 PPI를 병용 투여하면, VEL 노출이 감소하고 부차적으로 SOF 노출이 감소함. SOF/VEL을 음식물과 함께 투여했을 때 PPI를 병용하면, VEL에 관한 PPI의 효과가 감소하고 SOF에 관한 효과는 제거됨. 고용량의 PPI (오메프라졸 40 mg)는 음식이 있는 경우에도 VEL에 더 큰 영향을 미침. 따라서, SOF/VEL이 음식과 함께 투여될 때 오메프라졸 20 mg에 필적하는 PPI 용량은 SOF/VEL과 함께 투여될 수 있음.

• SOF/VEL에 대한 확립된 또는 잠재적으로 유의미한 약물 상호작용

병용 약물 분류: 약물 이름	농도에 대한 영향a	임상 소견
제산제:	↓ VEL	VEL 용해도는 pH가 증가하면서 감소합니다. 위액 pH를 증가시키는 약물은 VEL의 농도를 감소시킬 것으로 예상됩니다.
제산제(예: 알루미늄 및 수산화 마그네슘)		제산제와 SOF/VEL 투여를 4시간으로 분리하는 것이 좋습니다.
H2-수용체 길항제 (예: 파모티딘)b		H2-수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1일 2회 용량과 유사한 용량을 초과하지 않는 용량에서 SOF/VEL과 함께 또는 12시간 간격으로 투여할 수 있습니다.
양성자 펌프 억제제 (예: 오메프라졸)b		따라서, SOF/VEL이 음식과 함께 투여될 때 오메프라졸 20 mg에 필적하는 양성자 펌프 억제제는 SOF/VEL과 함께 투여될 수 있다.

병용 약물 분류: 약물 이름	농도에 대한 영향a	임상 소견
부정맥치료제: 아미오다론	아미오다론, VEL 및 소포스부비르 농도에 관한 효과는 알려지지 않음	SOF/VEL과 아미오다론을 병용 투여하면 심각한 증상이 있는 서맥이 발생할 수 있습니다. 이 효과의 메커니즘은 알 수 없습니다. 아미오다론과 SOF/VEL의 병용 투여는 권장되지 않습니다. 병용 투여가 필요한 경우, 심장 모니터링을 하는 것이 좋습니다.
디곡신b	↑ 디곡신	SOF/VEL과 디곡신을 병용 투여하면, 디곡신의 농도를 증가시킬 수 있습니다. SOF/VEL와 병용투여시 주의가 요구되며 디곡신의 치료 농도 모니터링이 권장됩니다.
항경련제: 카르바마제핀 페니토인 페노바르비탈 옥스카바제핀	↓ VEL ↓ 소포스부비르	카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈 또는 옥스카바제핀과 SOF/VEL을 병용 투여하면, SOF 및 VEL의 농도가 감소하여 SOF/VEL의 치료 효과가 줄어들 것으로 예상됩니다. 병용 투여를 권장하지 않습니다.
항결핵약제: 리파부틴 리팜피신b 리파펜틴	↓ VEL ↓ 소포스부비르	리팜핀, 리파부틴 및 리파펜틴을 SOF/VEL과 병용 투여하면, SOF 및 VEL의 농도가 감소하여 SOF/VEL의 치료 효과가 줄어들 것으로 예상됩니다. 병용 투여를 권장하지 않습니다.
HIV 항바이러스제		
에파비렌즈b	↓ VEL	SOF/VEL과 에파비렌즈를 병용 투여하면, VEL의 농도가 감소할 것으로 예상됩니다. SOF/VEL과 EFV 함유 요법의 병용은 권장되지 않습니다.
테노포비르 디소프록실 푸마르산염	↑테노포비르	SOF/VEL은 테노포비르 노출을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 테노포비르 DF를 받으면서 부수적으로 SOF/VEL을 투여받는 환자들은 테노포비르 DF에 관련된 유해 반응을 모니터링해야 합니다.
허브 제품: 성요한초	↓ VEL ↓ 소포스부비르	SOF/VEL과 성요한초를 병용 투여하면, SOF 및 VEL의 농도가 감소하여 SOF/VEL의 치료 효과가 줄어들 것으로 예상됩니다. 병용 투여를 권장하지 않습니다.
H MG-CoA 환원효소 억제제: 로수바스타틴b	↑로수바스타틴	SOF/VEL과 로수바스타틴을 병용 투여하면 로수바스타틴의 농도를 증가시킬 수 있는데, 이는 횡문근융해증을 비롯해 근육병증의 위험 증가와 관련이 있습니다. 로수바스타틴은 로수바스타틴 10 mg을 초과하지 않는 용량으로 SOF/VEL과 함께 투여될 수 있습니다.

6.4.5. 건강한 피험자 대상 PK/PD 및 PD 연구(QT/QTc 간격 연구)

- SOF
  - (P7977-0613) SOF의 단일 치료 용량인 400 mg 또는 단일 과잉 치료 용량인 SOF 1200 mg의 투여 후 QTc 간격 연장에 대한 SOF의 영향이 없음(QTcF의 일차 PD 평가변수 또는 QTcB, QTcN, 및 QTcI의 이차 PD 평가변수)을 증명하였으며, 이는 의약품 국제조화 회의(International Council for Harmonisation, ICH) E14 음의 "정밀 QT/QTc 시험"의 정의에 부합함(연구 P7977-0613). 임상적으로 유의미한 유해사례, ECG 이상, 또는 신체검사나 활력 징후의 변화는 관찰되지 않았음. 과잉 치료 용량(SOF 1200 mg)에서 GS-331007(AUC 및 Cmax) 및 SOF(AUC 및 Cmax)의 평균 노출은 SOF 400 mg과 VEL 100 mg를 HCV 감염 피험자에게 투여 후 달성한 평균 노출(모집단 PK 노출)보다 각각 2.0배, 2.4배, 2.0배 및 4.0배 더 높았음.

- VEL
  - (GS-US-281-1054) 각각 단회 치료 용량인 VEL 100 mg 또는 과잉 치료 용량인 500 mg을 투여한 이후 QTc 간격 연장에 대한 영향을 나타내지 않았으며 (QTcF의 일차 PD 평가변수 또는 QTcN의 이차 PD 평가변수), 이는 의약품 국제 조화 회의(ICH) E14 음의 "정밀 QT/QTc 시험"의 정의에 부합함. 임상적으로 유의미한 AE, ECG 이상 또는 활력징후의 변화는 관찰되지 않았음. 과잉 치료 용량 사용 시 벨파타스비르 혈장 노출의 경우, SOF 400 mg 및 VEL 100 mg를 투여받은 HCV 감염 피험자에 비해 Cmax는 약 5.0배, AUC는 약 4.8배 더 높았음.

6.4.6. HCV 감염 피험자 대상 PK/PD 및 PD 연구

- SOF
  - (P2938-0212) 유전자형1 HCV 감염이 있는 피험자 대상 GS-0938 단독 및 SOF와 병용 투여 시 PK,PD,안전성 및 내약성을 평가한 연구로, 최대 14일 동안 투여 시 내약성 좋았으며, 병용투여에 따른 PK 약물 상호작용은 임상적으로 유의미하지 않음. GS-0938을 단독 또는 SOF와 병용한 피험자들은 14일간 치료 후 기준선 대비 HCV RNA 평균 감소량이 위약을 투여받은 피험자보다 컸음.
  - (P7977-0221) 유전자형1 HCV 감염이 있는 피험자 대상 SOF를 단일 및 복합용량 상승 방식 (28일간 100, 200, 400 mg 정제)에 따라 평가되었음. SOF는 단일 경구 투여 및 반복 경구 투여 후 빠르게 흡수되어 Cmax는 투여 후 1시간 이내에 나타남(Tmax 중앙값). SOF는 평가된 모든 용량에서 시간 독립적 근접 선형 PK를 보임. SOF와 마찬가지로 GS-331007은 SOF 용량 증가 시 노출량이 용량 비례에 근접한 증가를 보임. 시간에 따른 유의한 축적 관찰되지 않음. PEG+RBV와 병용한 28일 과정의 SOF는 유전자 1형 HCV 감염 초치료 피험자들에게서 뚜렷한 항바이러스 활성을 나타냈으며, 이는 PEG+RBV와 병용한 위약과 비교했을 때 혈장 HCV RNA 수치의 급속한 억제로 이어졌음. 48주 과정의 PEG+RBV와 병용된 SOF는 위약 +PEG+RBV 단독 요법과 비교할 때 높은 SVR12 및 SVR24 비율을 보였음. 소포스부비르 100 mg+PEG+RBV군에서 SVR12 및 SVR24 비율이 예상과 달리 가장 낮고 재발율은 가장 높았기 때문에, 소포스부비르 200 mg+PEG+RBV 및 소포스부비르 400 mg+PEG+RBV가 긴 치료 기간 동안 연구 P7977-0422의 평가를 위해 진행되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy						
P7977-0422: 만성 HCV 감염 유전자형 1형 초치료 환자들에게 PSI-7977을 페길화 인터페론 및 리바비린과 병용하여 경구 투여하고 HCV 유전자형 2 또는 3형 환자의 PSI-7977 개방표지 평가를 한 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사한 다기관, 위약대조, 용량범위 연구 (PROTON)						
2b상	위약 대조	HCV 1,2,3형 감	무작위배정, 이중맹검군	12주	<약동학>	·PEG 및 RBV와 병용한 SOF 200

	군, 투여량 범위 결정, 다기관 연구, 공개라벨	염, 비간경변, 치료경험이 없는 성인	(유전자형 1): SOF 200 mg + Peg-IFN+RBV군: SOF 200 mg QD PO+Peg-IFN+RBV SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV 군: SOF 400 mg QD PO+Peg-IFN+RBV 위약+Peg-IFN+RBV 치료군: SOF 대응되는 위약 QD PO+ Peg-IFN+RBV 개방표지군 (유전자형 2/3): SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV군: SOF 400 mg QD PO + Peg-IFN+RBV 유전자형 1 피험자의 경우 Peg-IFN 투여량은 180 µg/주 SC였으며 RBV 투여량은 1,000 또는 1,200 mg/일(분할 BID) PO 투여. 유전자형 2/3 피험자의 경우 Peg-IFN 투여량은 180 µg/주 SC였으며 RBV 투여량은 800 mg/일(분할 BID) 투여		<유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	mg/400 mg은 HCV유전자형 1-3형에 감염된 피험자에게서 높은 바이러스 반응률을 보임(SVR12 90-92%) ·전체 치료 과정을 완료한 피험자들 사이의 재발은 모든 SOF 치료군에서 흔치 않았으며(2명), 모든 치료를 중단 후 첫4주 이내 나타남. ·SOF는 내성에 대한 높은 장벽을 갖고 있음 ·유전자 1형 HCV 경우, SOF+PEG+RBV 치료 후 PEG+RBV로 치료를 받는 동안 바이러스 돌파는 SOF 400 mg+PEG+RBV군보다 SOF 200 mg에서 일반적이였음.(→SOF 400 mg가 더 큰 항바이러스 활성 제공) ·내성 우수하며, SOF로 인한 중단 없음.
P7977-0724: 만성 HCV 감염 유전자 1형, 4형, 5형 또는 6형 초치료 환자들에게 PSI-7977을 페그 인터페론 및 리바비린과 병용하여 경구 투여한 후 안전성, 내성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 다기관, 개방표지, 무작위배정, 치료기간 결정 연구 (ATOMIC)						
2b상	무작위배정, 개방표지, 치료기간-조사, 다기관 연구	만성 유전자형 1,4,5,6 또는 불확정 HCV 감염, 비간경변, 치료경험이 없는 성인	**제A군**: 12주간 SOF 400 mg QD PO + Peg-IFN+RBV **제B군:** 24주간 SOF 400 mg QD PO + Peg-IFN+RBV **제C군:** 12주간 SOF 400 mg QD PO+Peg-IFN+PEG+RBV C군 피험자들은 12주 동안의 또다른 치료를 받기 위해 2개의 군 중 하나로 다시 무작위배정됨 **C1군:** 12주간 SOF 400	B군(24주), 나머지 군 12주	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·12주 동안 HCV 1형 피험자에게 SOF 400 mg를 PEG+RBV와 QD 병용하는 것은 >90%의 SVR12 및 SVR24로, 효과적이였음. ·HCV4형 및 6형 감염 피험자의 SVR24 비율 HCV 1형 피험자와 유사 ·12주의 SOF 400 mg+PEG+RBV 치료는 >90%의 SVR12 및 SVR24로, HCV 1형 피험자의 치료를 위한 24주 SOF 400 mg+PEG+RBV만큼 효과적이였음.

			mg QD PO **C2군:** 12주간 SOF 400 mg QD PO +RBV 모든 치료군에 대해, Peg-IFN 투여량은 180 µg/주 SC이었으며 RBV 투여량은 1,000 또는 1,200 mg/일 (분할 BID) PO			·SVR12 및 SVR24 사이에 재발한 피험자 없음 ·내성 우수 ·시험 약물의 영구 중단이나 용량 변경으로 이어진 AE는 B군 피험자에서 가장 높은 빈도로 보고됨. ·SOF가 PEG+RBV와 병용 시 추가적인 독성이나 증가된 독성 빈도 또는 중증도 보고되지 않음
P2938-0721: 만성 HCV 감염 환자에게 PSI-352938, PSI-7977 및 리바비린을 함유하는 요법 투여 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 국제, 다기관, 맹검, 무작위배정 연구 (QUANTUM)						
2상	무작위 배정, 이중맹검, 다기관 연구	HCV 1~6형 감염, 치료 경험이 없는 성인	**제C군**: SOF 400 mg QD PO + RBV 투여량은 1,000 또는 1,200 mg/일 BID 분할 PO **제G군**: SOF 400 mg QD PO + RBV 투여량은 1,000 또는 1,200 mg/일 BID 분할 PO GS-0938에 관련된 ALT 신호로 인해 GS-0938이 포함된 요법에 무작위배정된 모든 피험자들은 모든 치료를 중단해야 했음. 피험자들은 12주간 (안전성 추적 조사 기간) 치료를 중단했으며, 자격을 갖추고 동의하는 경우에 피험자를 다시 치료함 **재치료 치료군**: SOF 400 mg QD PO + RBV 1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID PO	C: 12주 G: 24주 재치료 25주	<유효성> <안전성> 이상반응 내약성 등	**C, G군:** ··유전자형 1~4 HCV 감염 초치료 피험자에서 12또는 24주간 SOF+RBV로 치료한 결과 SVR12 비율이 각각 56%와 52%였음. **재치료군:** ·24주 간의 SOF+RBV 재치료는 유전자형 1~4형 HCV 피험자의 SVR12 비율 69.7% ·24주 간의 SOF+RBV 재치료에서 유전자형 1형 피험자는 65.7%의 SVR12, 유전자형 2~4 피험자는 85.2%의 SVR12을 보임 ·SOF+RBV 병용투여로 HCV RNA 급속도로 억제됨. 피험자의 97.7%가 RVR 달성 ·SOF+RBV 재치료를 받은 소수의 피험자가 치료 중 바이러스 실패를 경험, 치료 후 8주 후에 바이러스 재발 피험자 없음 ·SOF+RBV 24주까지 내약성 우수함. 재치료 군에서 ALT 또는 AST의 3등급 또는 4등급 상승 관찰되지 않음. ·재치료군 내 바이러스 실패를 경험한 피험자 중 내성 발견되지 않음.
GS-US-334-0154: 신부전이 있는 유전자 1형 또는 3형 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 24주간의 200 mg 또는 400 mg 소포스부비르 + RBV 및 유전자 1형 또는 4형 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 12주간의 레디파스비르/소포스부비르(LDV/SOF) 고정용량복합(FDC) 정제의 2b상, 개방표지 연구						
2b상	개방표지, 다기관	중증 신장애가 있으며, 만성 유전자형 1또는3 (코호트1,2) 또는 유전자형 1 또	코호트1: SOF 200 mg+ RBV 200 mg을 24주 동안 음식물을 섭취하거나 섭취하지 않고 매일 1회 경구 복용	코호트1,2: 24주 코호트3: 12주	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성	·24주 동안 1일 1회 SOF+RBV 치료 그리고 12주 동안 1일 1회의 LDV/SOF 치료는 중증 신장애를 가진 HCV 감염 피험자에서 안전하고 내약성이 우수함

		는 4(코호트3) HCV에 감염된 18세 이상 성인	코호트2: SOF 400 mg+ RBV 200 mg을 24주 동안 음식물을 섭취하거나 섭취하지 않고 매일 1회 경구 복용 코호트3: LDV/SOF 90/400 mg의 단일 정제를 12주 동안 음식물을 섭취하거나 섭취하지 않고 매일 1회 경구 복용		등	·치료 발현성 사망, 치료 관련 3등급 또는 4등급 AE, 또는 치료 관련 SAE 관찰되지 않음 ☞경증 또는 중등도 신장애를 가진 피험자 외에도 경증, 중등도 또는 중증 신장애를 가진 HCV감염 환자에 대해 SOF함유 FDC 제품의 투여량 조정은 필요 없음.
GS-US-334-2130: 건강한 피험자에게서 소포스부비르 및 프로브 약물에 미치는 시토크롬 P450 및 약물 수송체의 영향을 평가하기 위한 1상 시험						
1상	개방표지, 반복투여, 다기관 연구	건강한 피험자의 단독투여와 비교했을 때, RFB 또는 CBZ의 병용투여가 SOF PK에 미치는 영향, RIF, RFB, 또는 CBZ투여가 P-gp, OATP, BCRP, CYP3A, CYP2C9 및 CYP1A2의 활성에 미치는 영향, PRA, ROS 및 DE의 병용투여가 프로브 약물의 PK에 미치는 영향 평가			<약동학> <안전성>	·RFB 및 CBZ를 투여할 때 SOF 청소는 약하게 유도됨(각각 SOF AUC의 24%와 48% 감소) ·리팜핀은 P-gp, OATP, CYP3A, CYP2C9 및 CYP1A2의 투여량 의존적 유도를 나타냄. ·리파부틴 유도 효능은 CYP3A에 대하여는 중간 수준, CYP2C9에 대하여 약한 수준. 카르바마제핀 유도 효능은 CYP3A에 대하여 중간 수준, OATP 중간 수준, P-gp, CYP2C9 및 CYP1A2 약한 수준 ·내약성 우수
GS-US-337-0122: 만성 HCV 감염의 치료를 위해 소포스부비르 포함 요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 연구 (ELECTRON-2)						
2상	무작위배정, 개방표지, 다기관 연구	만성 3형 HCV 감염, 비간경변, 치료 경험이 없는 성인 (104명; 102명 완료)	**치료군 1:** SOF 400 mg + VEL 25 mg QD **치료군 2:** SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID) **치료군 3:** 치료군 1: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD **치료군 4:** SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV	8주	<유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·경화증이 없는 HCV 3형 감염 초치료 피험자를 대상으로 한 8주간의 SOF+VEL 25 또는 100 mg ± RBV는 모든 치료군에서 높은 SVR12 비율을 나타냄 (87.5~100%). ·치료 중 바이러스 실패를 경험한 피험자 없음. 8주 동안 SOF+VEL(25 또는 100 mg ± RBV로 치료한 후 SVR12를 달성하지 못한 4명의 피험자 중 2명의 피험자가 재발함. ·치료 전 NS5A RAP는 SOF + VEL 25 또는 100 mg ± RBV를 투여받은 유전자형 3 HCV 감염이 있는 초치

						료 피험자에서 치료 결과에 부정적인 영향을 미치지 않았음. 단일 부류의 NS5A RAP(Y93H)가 8주 동안의 SOF + VEL 25 mg + RBV로 치료받은 후 재발한 2명의 피험자 중 1명에서 검출됨. ·SOF+VEL 100 mg± RBV 투여시에는 SOF+VEL 25 mg+RBV 투여에 비해 약 65% 더 높은 SOF 및 GS-566500 노출이 나타남. GS-331007 노출은 VEL 투여량 상관없이 유사함. VEL 노출은 25 mg과 100 mg 사이의 용량 비례 아님. ·안전하고 내성 우수함. RBV 포함된 요법으로 치료받은 피험자에서 헤모글로빈 감소와 망상적혈구 상승 관찰됨.
GS-US-337-4063(interim): 말기 신장 질환으로 인해 투석 중인 유전자 1형, 4형, 5형 및 6형 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 레디파스비르/소포스부비르의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 연구						
2상	다기관, 개방표지	ESRD로 인해 투석 중인 유전자형 1,2,4,5 또는 6 HCV 감염 피험자 대상으로 한 8주,12주 또는 24주차 LDV/SOF 치료의 항바이러스 유효성, 안전성 및 내약성 평가	LDV/SOF(90/400 mg)를 음식물과 함께 또는 음식물없이 1일 1회 경구투여 **치료군1:** 경화증이 없는 초치료 유전자형1 피험자는 LDV/SOF를 사용하여 8주 동안 치료 **치료군2:** 경화증이 없는 치료 유경험 유전자형1 피험자 및 초치료 또는 치료 유경험 유전자형2,4,5,6 피험자는 LDV/SOF를 사용하여 12주 동안 치료 **치료군3:** 대상성 경화증이 있는 피험자는 LDV/SOF를 사용하여 24주동안 치료	8,12,24주	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·경화증이 없고 ESRD에 대해 투석 중이며, HCV 유전자형 1형인 초치료 피험자 대상으로 한 8주간의 LDV/SOF 치료는 99.3%의 SVR12를 보임. ·경화증이 없고 ESRD에 대해 투석 중이며, 초치료이거나(2,4,5,6형) 치료 유경험인(1,2,4,5,6형) 피험자 대상 12주간 LDV/SOF 치료는 100% SVR12 보임. ·경화증이 있고 ESRD에 대해 투석 중이며, HCV1,2,4,5,6형 초치료 또는 치료 유경험 피험자 대상 24주간 LDV/SOF 치료는 78.9%의 SVR12 보임. ·NS5A 및 NS5B NI RAV는 ESRD로 인해 투석 중인 초치료 또는 치료 유경험 피험자에서의 치료 반응에 영향을 미치지 않았고, 바이러스 실패 없음 ·안전하고 내성 우수
GS-US-342-0109: 만성 HCV 감염 초치료 피험자들을 대상으로 12주 동안 투여한 소포스부비르+GS-5816의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 2상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구						
2상	무작위배정,	만성 GT 1 또는	**GT 3 HCV 감염의**	12주	<약동학>	·12주간 RBV 유무에 상관없이

	공개라벨, 다기관 연구	3 HCV 감염의 치료경험이 있는 피험자(323명; 319명 완료)	**비간경변 피험자**는 4개의 치료 치료군 중 1 개로 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음. · 치료군 1: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD · 치료군 2: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID) · 치료군 3: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD · 치료군 4: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID PO) **GT 3 HCV 감염의 간경변 피험자**는 4개의 치료 치료군 중 1 개로 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음. · 치료군 5: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD · 치료군 6: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV(1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID) · 치료군 7: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD · 치료군 8: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID PO) **GT 1 HCV 감염 피험자**는 4개의 치료 치료군 중 1 개로 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받음. · 치료군 9: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD · 치료군 10: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV		<유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	SOF + GS-5816 100 mg의 치료는 경화증 유무에 상관없이 유전자형 1 또는 3 HCV 감염 치료 유경험 피험자에서 SVR12 비율이 높은 것으로 나타남. SOF + GS-5816 25 mg ± RBV를 투여받은 환자에 비해 SOF + GS-5816 100 mg ± RBV를 투여받은 유전자형 3 HCV 감염 치료 유경험 환자에서 바이러스 실패가 더 적었음. ·SOF + GS-5816 100 mg ± RBV의 투여는 SOF + GS-5816 25 mg ± RBV의 투여에 비해 약간 더 높은 SOF(~20%) 및 GS-566500(~26%) 노출을 나타냄. GS-331007 노출은 GS-5816 용량에 관계없이 유사했음. GS-5816 노출은 GS-5816 25 mg 및 GS-5816 100 mg 간에 투여량 비례적이지 않음. ·12주간 SOF+GS-5816 ± RBV로 치료한 결과, NS5A RAP의 존재와 관계없이 유전자형 1 또는 3 HCV 감염 치료 유경험 비경화증 또는 경화증 피험자에서 SVR12 비율이 높은 것으로 나타남. 바이러스 재발을 경험한 피험자는 NS5A RAP가 있었지만 재발 시 SOF 유전자형 내성은 발견되지 않았음. ·일반적으로 내성이 우수함. 요법에 RBV 포함시 AE 등이 증가했지만 치료 완료율에는 영향 없었음.

			(1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID) · 치료군 11: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD · 치료군 12: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID PO)			
GS-US-342-0102: 만성 HCV 감염 초치료 피험자들을 대상으로 12주 동안 투여한 소포스부비르+GS-5816의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 2상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구						
2상	다기관, 무작위배정, 개방표지 연구	치료경험 없음; 만성 GT 1,2,3,4,5,6 HCV 감염이 있지만 간경변은 없는 피험자 379명(374명 완료)	피험자는 14개의 치료군 중 1개로 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음: · 치료군 1, 3, 5: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD · 치료군 2, 4, 6: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD · 치료군 7, 11: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD · 치료군 8, 12: SOF 400 mg + VEL 25 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID) · 치료군 9, 13: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD · 치료군 10, 14: SOF 400 mg + VEL 100 mg QD + RBV (1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID PO)	치료군 1~6: 12주 치료군7~14주: 8주	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·12주간 SOF+GS-5816 25 mg 또는 100 mg의 치료는 경화증이 없는 유전자형 1~6 HCV 감염 초치료 피험자에서 SVR12 비율이 높았음 ·8주간 SOF+GS-5816 25 mg 또는 100 mg ± RBV의 치료는 경화증이 없는 유전자형 1 또는 2 HCV 감염 초치료 피험자에서 12주간의 SOF+GS-5816 25 mg 또는 100 mg 치료보다 SVR12 비율이 낮았음 ·SOF+GS-5816 100 mg±RBV의 투여는 SOF+GS-5816 25 mg±RBV의 투여와 비교하여 약 50% 더 높은 SOF 및 GS-566500 노출과 6~8배 더 높은 GS-5816 노출을 야기함. GS-331007 노출은 GS-5816 용량에 관계없이 유사함. ·12주간 SOF+GS-5816 치료를 받은 피험자에서 기준선 NS5A RAP 유무에 관계없이 SVR12 비율이 높은 것으로 관찰되었음. 12주간 치료에서 바이러스 실패를 경험한 모든 피험자는 실패 시 NS5A RAP가 발견되었음. ·8주 또는 12주 간의 SOF+GS-5816은 일반적으로 내성이 우수함. 요법에 RBV 포함시 AE 등이 증가했지만 치료 완료율에는 영향 없었음.
GS-US-342-1143: 만성 HCV에 감염된 청소년 및 소아를 대상으로 소포스부비르/벨타파스비르의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 2상, 개방표지, 다기관, 다중 코호트 연구						
2상	개방표지, 다기관, 다중 코호트 연구	만성 HCV 감염의 3세~<18세 소아 피험자에서 SOF/VEL의 PK,	SOF/VEL FDC 정제를 (12~<18세) 피험자들에게 1일 1회 400/400 mg의 투여량(1 × 400/100 mg FDC 정제 또는 2 ×	12주	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응	·12세~<18세 만성 HCV 감염 피험자에서 12주간 SOF/VEL로 치료 결과, SVR12 비율은 95.1%, 실패 비율은 1.0%였음.

		안전성 및 항바이러스 활성 평가 (102명)	200/50 mg FDC 정제 1일 2회로 경구 투여함.		및 내약성 등	·치료전 NS5A 및/또는 NS5B RAV의 존재는 치료 결과에 영향 미치지 않음(치료 전 RAV가 나타난 모든 피험자가 SVR12를 달성함). HCV 1a 감염 피험자 1명은 SVR12 달성 못함. ·12세~<18세 피험자 대다수는 삼킴성 적절하였음. ·SOF/VEL 2/3상 모집단의 성인과 비교할 때 12세~<18세 피험자는 유사한 SOF,GS-331007 및 VEL 노출을 보여줌. ·안전하고 내성 우수; 사망 없음, AE로 인한 중단 없으며, SAE 및 3등급 또는 4등급 AE 거의 없음. ·12주간 SOF/VEL 치료가 발달 또는 성장에 미친 영향 없음
GS-US-342-4062: 말기 신장 질환으로 인해 투석 중인 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 12주 동안의 소포스부비르/벨파타스비르의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 연구						
2상	다기관, 개방표지 연구	ESRD로 인해 투석 중에 있는 모든 유전자형의 HCV가 있는 피험자에서 12주 동안 SOF/VEL의 항바이러스 유효성 안전성, 내성 평가	SOF/VEL FDC(400/100)를 12주동안 음식물과 함께 또는 음식물 없이 1일 1회 경구 투여	12주	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·ESRD에 대해 투석 중인 HCV 유전자형 1~6형 피험자 대상 12주 SOF/VEL 치료는 94.9%의 SVR12를 나타냄. ·바이러스 실패가 발생한 피험자에서 NS5A 및 NS5B RAV 나타나지 않음. ·12주 투여 안전하고 내성 우수
GS-US-342-1138: 만성 HCV 피험자를 대상으로 12주간 소포스부비르/ GS-5816 고정용량복합제의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정 이중맹검, 위약 대조군 연구**(ASTRAL-1)**						
3상	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 연구	만성 GT 1, 2, 4, 5 또는 6 HCV 감염의 간경변이 있거나 없으며, 치료 경험이 없거나 있는 피험자	GT 1, 2, 4 또는 6 HCV 감염 피험자들은 2개의 치료군 중 1개에 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음. GT 5 HCV 감염 피험자는 무작위 배정되지 않았고, 치료군 1에 등록되었음. **·치료군 1:** SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD **·치료군 2:** SOF/VEL PTM QD	12주	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <삶의 질>	·일차 평가변수 충족함 SVR 99%로, 사전 지정 85% 목표보다 우수했음 ·모든 유전자형 및 하위군에 걸쳐 높은 SVR12 비율 달성됨 (경화증, 99.2%; 이전치료 실패, 99.5%; NS5A RAV有, 99.2%) ·내성 우수하였으며, 안전성 프로파일은 위약 치료의 프로파일과 유사함. ·SAE 발생률 낮고(2.4%), AE로 인한 중단 발생함.(약물과 무관). 임상적으로 관련된 실험실 결과 이상 없음.
GS-US-342-1139: 만성 유전자형 2형 HCV 감염 피험자를 대상으로 12주간 소포스부비르 및 리바비린과 12주간 소포스부비르/GS-5816고정용량복합제의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구**(ASTRAL-2)**						
3상	무작위배정,	만성 GT 2 HCV	피험자들은 2개의 치료군	12주	<약력학>	·사전 정의된 일차 평가변수 충족함

	공개라벨, 다기관 연구	감염 피험자	중 1개에 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음. ·치료군 1: SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD ·치료군 2: SOF 400 mg QD PO + RBV(1,000 또는 1,200/일 분할 BID)		<유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <삶의 질>	·12주간 SOF/VEL치료로 인해 12주간 SOF+RBV에 비해 통계적으로 유리한 SVR12 비율 보임(P=0.018) ·SOF/VEL 치료군 피험자는 바이러스 실패 경험 없음 ·SOF/VEL 내약성 우수
GS-US-342-1140: 만성 유전자 3형 HCV 감염 피험자에서 12주간 소포스부비르/GS-5816 고정용량복합제와 24주간 소포스부비르 및 리바비린의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구**(ASTRAL-3)**						
3상	무작위배정, 공개라벨, 다기관 연구	만성 GT 3 HCV 감염 피험자	피험자들은 2개의 치료군 중 1개에 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음. ·치료군 1: SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD ·치료군 2: SOF 400 mg QD PO + RBV(1,000 또는 1,200 mg/일 분할 BID)	치료군1: 12주 치료군2: 24주	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <삶의 질>	·사전 정의된 일차 평가변수 충족함 ·2개의 치료군에서 SVR12 비율은 SOF+RBV 24주 치료군보다 SOF/VEL 12주 치료군이 지속적으로 유리하였음. ·기준선 NS5A RAV가 있는 SOF/VEL 치료 피험자의 16% 중에서, 기준선 NS5A RAV가 없는 피험자(97%의 SVR12 비율)에 비해 SVR12 비율이 낮았음(88%) ·내약성 우수 (SOF/VEL치료군은 사망, 4등급 AE 등 임상적 이상 관찰안됨)
GS-US-342-1137: 만성 HCV 감염 및 Child-Pugh 등급 B 간경변 피험자에서 소포스부비르/GS-5816 고정용량복합제의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 개방표지 연구**(ASTRAL-4)**						
3상	무작위배정, 공개라벨, 다기관 연구	만성 HCV 감염 및 CPT B 간경변 피험자	피험자들은 3개의 치료군 중 1개에 무작위 배정되어, 다음의 치료를 받았음. **·치료군 1**: SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD **·치료군 2**: SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD + RBV(1000 또는 1200 mg/일 분할 BID) **·치료군 3**: SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD	치료군 1,2: 12주 치료군3: 24주	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <삶의 질>	·**비대상성 경화증 피험자**에서 12주간 SOF/VEL±RBV 또는 24주간 SOF/VEL로 치료 시 SVR12 비율 높아짐. - SOF/VEL; SVR12 83.3% [75/90명] -SOF/VEL+RBV; SVR12 94.3% [82/87명] -SOF/VEL 24주; SVR12 85.6% [77/90명] ·SVR12 비율 12주간 SOF/VEL+RBV로 치료받은 피험자에서 가장 높았으며, 바이러스 실패 거의 없음 - 1형 감염자; 실패율 1.5%([1/68명] - 3형 감염자; 실패율 15.4%[2/13명], 1명은 치료 중 돌파 경험. ·2,4,6형 HCV 감염 피험자는 실패 없음 ·SOF/VEL 12주와 24주 치료 기간 사이 SVR12 비율은 모든 유전자형에 걸쳐서 유사함

						·치료 전 NS5A/NS5B RAV 존재 치료 결과에 영향 없음 ·SVR12 달성한 피험자 절반은 첫 CPT 및 MELD 점수 조기 향상 경험(알부민 향상, 빌리루빈 감소) ·다른 연구의 대상성 간질환 피험자와 본 연구 비대상성 경화증 피험자 사이에서 약동학적 노출 임상적 의미 없음 ·SOF/VEL 내성 우수; 3등급 및 4등급 AE, SAE, 및 실험실 이상은 진행성 간질환 및 RBV 독성의 임상적 후유증과 일치함.
GS-US-342-1202: 만성 C형 간염 바이러스(HCV)와 사람면역결핍바이러스(HIV)-1에 동시 감염된 피험자를 대상으로 12주간 투여한 소포스부비르/GS-5816 고정용량복합제의 유효성 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 개방표지 연구**(ASTRAL-5)**						
3상	개방표지, 다기관연구	HIV-1에 동시 감염된 만성 HCV 감염의 HCV초치료 및 치료 유경험 피험자	SOF/VEL FDC 음식물 섭취와 관계없이 400/100 mg	12주	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <삶의 질>	·경화증이 있거나 없는 피험자를 포함한 HCV/HIV 동시감염 HCV초치료 또는 치료 유경험 피험자에서 12주간의 SOF/VEL 치료는 높은 SVR12 비율(95.3%)을 보임 ·모든 유전자형 및 하위 그룹에서 SVR12 비율 높았음: (간경변, 100%; 사전치료실패 경험, 96.8%; NS5A 내성 피험자; 100%) ·실패율 낮았음(1.9%) 다른 연구에서 관찰된 실패율과 유사함. ·NS5A/NS5B RAV 존재는 치료에 영향 주지 않음. (유전자형 1a 감염 피험자 2명이 바이러스 재발 경험. 피험자 1명 N142D/S 수준 낮고, C289R NS5B RAP는 치료 후 나타남) ·다양한 ARV 요법과 함께 SOF/VEL 병용투여 후 SOF/VEL 또는 TFV PK에서 임상적 차이 없음. HCV/HIV 동시감염 피험자와 SOF/VEL 및 TFV의 노출은 HCV 단독감염 및 HIV 단독감염 피험자와 비슷 ·12주 치료 내성 우수; 모든 ARV 요법에 걸쳐 유사함. ·CD4 T세포 수 또는 HIV RNA 수치에 미치는 SOF/VEL 영향 없음
GS-US-342-5532: 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 소포스부비르/벨파타스비르 고정용량복합제 및 소포스부비르/레디파스비르						

/복실아프레비르 고정용량복합제 12주의 유효성 및 안전성을 조사하는 3b상, 다기관, 개방표지 연구 **(가교시험)**						
3b상	다기관, 개방표지, 가교	(한국) 만성 유전자형 1 또는 2형 HCV 감염, 경화증 유무에 대한 기록이 있는 ≥19세 이상 성인	**코호트1:** IFN 기반 치료로 초치료 또는 치료 유경험 유전자형 1 또는 2 HCV 감염 성인 피험자 12주간 매일 SOF/VEL (400/100mg) 투여 **코호트2:** 4주 이상 기간동안 NS5A 억제제 함유 요법으로 치료 유경험 유전자형1 HCV 감염 성인 피험자 12주간 매일 SOF/VEL/VOX(400/100/100 mg) 투여	12주	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF/VEL 치료 효과적 (SVR12 98.1%, 실패율 1.9%) ·SOF/VEL/VOX 효과적 (SVR12 100%, 실패 없음) ·NS5A 및/또는 NS5B NI RAV 존재는 치료 결과에 영향 없었음(SOF/VEL 군 및 SOF/VEL/VOX군) ·VOX 제외, HCV 감염 한국인의 분석 결과 미국 NDA 모집단에서 확인된 노출과 유사함. ·SOF/VEL 및 SOF/VEL/VOX 안전하고 내성 우수, 사망 없음. 시험 약물 중단 등 없음. SAE 및 3등급 또는 4등급 AE 거의 없음. 임상적으로 유의미한 실험실 결과 이상 거의 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. GS-US-342-1138 (ASTRAL-1): HCV 유전자형 1, 2, 4, 5 또는 6형 감염 피험자에서 12주간 위약 치료와 비교하여 SOF/VEL 치료군의 항바이러스 유효성, 안전성 및 내성 평가

- 치료 용량 및 방법

- 피험자는 다음과 같은 2개의 치료군 중 1개에 5:1의 비율로 등록됨

  1) SOF/VEL 12주 치료군(제1군): 12주간 1일 1회 SOF/VEL FDC (400/100 mg) 정제

  2) 위약 12주 치료군(제2군): 12주간 1일 1회 SOF/VEL 위약 정제

- 피험자 수

- 등록된 분석 세트: 741명
- FAS: 740명
- 안전성: 740명
- PK분석: 623명
- PK하위분석: 70명

- 선정・제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
・경화증이 있거나 대상성 경화증이 있는 피험자 ・스크리닝 시 HCV RNA ≥ $10^{\wedge 4}$ IU/mL ・HCV 유전형 1,2,4,5,6 ・만성 HCV 감염 ≥6개월 ・초치료 및 치료 유경험	・임상적으로 유의한 질병(HCV제외) 또는 치료, 평가 등 프로토콜 준수를 방해할 수 있는 의학적 장애의 현재 또는 이전 병력 ・스크리닝에서 허용 범위를 벗어난 실험실 결과 기준 ・이전에 SOF, 또는 NS5B/NS5A 노출 경험

· 피임에 동의함	· HBV 또는 HIV 감염

- 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: FAS에 대한 시험 약물 중단 후 12주 차에 HCV RNA<LLOQ 상태(SVR12)로 나타난 피험자 비율

- SOF/VEL 12주 치료군 1차 유효성 평가변수 충족시킴: 피험자의 99%(95% CI: 97.9%~99.6%)(618/624명)

Table 9-1. GS-US-342-1138: SVR12 (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 624)
SVR12	618/624 (99.0%)
95% CI	97.9% to 99.6%
P-Value (Compared to 85%)	< 0.001

2) 2차 유효성 평가변수: SVR4, SVR24, 시험 방문별 HCV RNA<LLOQ 피험자 비율, HCV RNA 절대값 및 기준선부터 치료 종료(EOT)까지의 변화, 바이러스 실패 피험자 비율

Table 9-2. GS-US-342-1138: Virologic Outcomes (SOF/VEL 12 Week Group; All Genotypes, Genotype 1 Subgroups [1a and 1b], and Genotype 1 Total) (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks			
	Total (All Genotypes) (N = 624)	GT1a (N = 210)	GT1b (N = 118)	GT1 Total (N = 328)
SVR12	618/624 (99.0%)	206/210 (98.1%)	117/118 (99.2%)	323/328 (98.5%)
Overall Virologic Failure	2/624 (0.3%)	1/210 (0.5%)	1/118 (0.8%)	2/328 (0.6%)
Relapse	2/623 (0.3%)	1/209 (0.5%)	1/118 (0.8%)	2/327 (0.6%)
Completed Study Treatment	2/622 (0.3%)	1/208 (0.5%)	1/118 (0.8%)	2/326 (0.6%)
Discontinued Study Treatment	0/1	0/1	0/0	0/1
On-Treatment Virologic Failure	0/624	0/210	0/118	0/328
Other	4/624 (0.6%)	3/210 (1.4%)	0/118	3/328 (0.9%)

Table 9-3. GS-US-342-1138: Virologic Outcomes (SOF/VEL 12 Week Group; Genotypes 2, 4, 5, and 6) (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks			
	GT2 (N = 104)	GT4 (N = 116)	GT5 (N = 35)	GT6 (N = 41)
SVR12	104/104 (100.0%)	116/116 (100.0%)	34/35 (97.1%)	41/41 (100.0%)
Overall Virologic Failure	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse	0/104	0/116	0/35	0/41
Completed Study Treatment	0/104	0/116	0/35	0/41
Discontinued Study Treatment	0/0	0/0	0/0	0/0
On-Treatment Virologic Failure	0/104	0/116	0/35	0/41
Other	0/104	0/116	1/35 (2.9%)	0/41

Table 9-4. GS-US-342-1138: SVR by Visit During Posttreatment Follow-Up (SOF/VEL 12 Week Group; All Genotypes, Genotype 1 Subgroups [1a and 1b], and Genotype 1 Total) (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks			
	Total (All Genotypes) (N = 624)	GT1a (N = 210)	GT1b (N = 118)	GT1 Total (N = 328)
SVR4	619/624 (99.2%)	207/210 (98.6%)	117/118 (99.2%)	324/328 (98.8%)
95% CI	98.1% to 99.7%	95.9% to 99.7%	95.4% to 100.0%	96.9% to 99.7%
SVR12	618/624 (99.0%)	206/210 (98.1%)	117/118 (99.2%)	323/328 (98.5%)
95% CI	97.9% to 99.6%	95.2% to 99.5%	95.4% to 100.0%	96.5% to 99.5%

Table 9-10. GS-US-342-1138: Proportion of Subjects with HCV RNA < LLOQ (15 IU/mL) While On Treatment by Visit (SOF/VEL 12 Week Group; All Genotypes, Genotype 1 Subgroups [1a and 1b], and Genotype 1 Total) (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks			
	Total (All Genotypes) (N = 624)	GT1a (N = 210)	GT1b (N = 118)	GT1 Total (N = 328)
Baseline				
< LLOQ	1/624 (0.2%)	0/210	0/118	0/328
95% CI	0.0% to 0.9%	0.0% to 1.7%	0.0% to 3.1%	0.0% to 1.1%
Week 1				
< LLOQ	117/624 (18.8%)	39/210 (18.6%)	19/118 (16.1%)	58/328 (17.7%)
95% CI	15.8% to 22.0%	13.6% to 24.5%	10.0% to 24.0%	13.7% to 22.3%
< LLOQ Detected	80/624 (12.8%)	29/210 (13.8%)	7/118 (5.9%)	36/328 (11.0%)
< LLOQ TND	37/624 (5.9%)	10/210 (4.8%)	12/118 (10.2%)	22/328 (6.7%)
Week 2				
< LLOQ	355/624 (56.9%)	113/210 (53.8%)	62/118 (52.5%)	175/328 (53.4%)
95% CI	52.9% to 60.8%	46.8% to 60.7%	43.1% to 61.8%	47.8% to 58.9%
< LLOQ Detected	203/624 (32.5%)	65/210 (31.0%)	32/118 (27.1%)	97/328 (29.6%)
< LLOQ TND	152/624 (24.4%)	48/210 (22.9%)	30/118 (25.4%)	78/328 (23.8%)
Week 4				
< LLOQ	564/623 (90.5%)	185/209 (88.5%)	107/118 (90.7%)	292/327 (89.3%)
95% CI	88.0% to 92.7%	83.4% to 92.5%	83.9% to 95.3%	85.4% to 92.4%
< LLOQ Detected	150/623 (24.1%)	52/209 (24.9%)	32/118 (27.1%)	84/327 (25.7%)
< LLOQ TND	414/623 (66.5%)	133/209 (63.6%)	75/118 (63.6%)	208/327 (63.6%)
Week 6				
< LLOQ	616/623 (98.9%)	207/209 (99.0%)	116/118 (98.3%)	323/327 (98.8%)
95% CI	97.7% to 99.5%	96.6% to 99.9%	94.0% to 99.8%	96.9% to 99.7%
< LLOQ Detected	49/623 (7.9%)	21/209 (10.0%)	8/118 (6.8%)	29/327 (8.9%)
< LLOQ TND	567/623 (91.0%)	186/209 (89.0%)	108/118 (91.5%)	294/327 (89.9%)
Week 8				
< LLOQ	620/622 (99.7%)	208/208 (100.0%)	118/118 (100.0%)	326/326 (100.0%)
95% CI	98.8% to 100.0%	98.2% to 100.0%	96.9% to 100.0%	98.9% to 100.0%
< LLOQ Detected	13/622 (2.1%)	3/208 (1.4%)	4/118 (3.4%)	7/326 (2.1%)
< LLOQ TND	607/622 (97.6%)	205/208 (98.6%)	114/118 (96.6%)	319/326 (97.9%)

- HCV RNA 수치 급격하게 감소되어 SOF/VEL 12주 치료군의 모든 HCV 유전자형 전반에 걸쳐 HCV RNA의 비슷한 감소 관찰됨.
- SOF/VEL 12주 치료군의 피험자 중 >88.5%가 제4주에 HCV RNA<LLOQ를 보임.
- 유전자형 1,2,4,5,6 감염 피험자 SVR4 달성하였고, 유전자 1a형 HCV 피험자 1명 제외 SVR12 결과와 동일함.

• 안전성 평가

- SOF/VEL 12주 치료군의 피험자와 위약 12주 치료군 피험자와 유사한 유형, 발생률

및 중증도의 AE가 나타남.

- 3등급(중증) 및 4등급(생명 위협) AE는 드물게 나타남. SOF/VEL 12주 치료군은 18/624명(2.9%), 위약 12주 치료군 1/116명(0.9%). SOF/VEL 12주 치료군에서 두 명의 피험자(0.3%)에게 4등급 AE 나타남. 시험 약물과 무관한 것으로 평가되었음.
- SAE는 드물게 발생, SOF/VEL 12주 치료군 15명(2.4%)에서 발생. 모든 SAE는 시험 약물과 무관한 것으로 평가됨. 위약 치료군은 SAE 없었음. 어떤 SAE도 치료 중단으로 이어지지 않음. 피험자 1명 사망 보고되었으나, 시험 약물과 무관한 것으로 평가됨. 피험 자 1명(0.2%)은 불안이라는 3등급 AE로 인해 치료 중단되었고, 위약 치료군 피험자 2명(1.7%)은 ALT 및/또는 AST 수치 측면에서 사전 지정 중단 기준으로 인해 치료 중단함.
- 대부분의 실험실 결과 이상은 중증도가 1 또는 2등급이었음.
- 시험 기간 동안 활력 징후(수축기 혈압 등)의 기준선 대비 변화 관찰되지 않음.
- ECG 소견에서 심장독성 동향 관찰되지 않음.

Table 11-2. GS-US-342-1138: Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 624)	Placebo 12 Weeks (N = 116)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Treatment-Emergent Adverse Event	485 (77.7%)	89 (76.7%)
Grade 3 or above Treatment-Emergent Adverse Event	18 (2.9%)	1 (0.9%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	305 (48.9%)	52 (44.8%)
Grade 3 or above Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	3 (0.5%)	0
Treatment-Emergent Serious Adverse Event	15 (2.4%)	0
Treatment-Emergent Treatment-Related Serious Adverse Event	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of the Study Drug	1 (0.2%)	2 (1.7%)
Adverse Event Leading to Interruption of the Study Drug	1 (0.2%)	0
All Death	1 (0.2%)	0

Table 11-3. GS-US-342-1138: Adverse Events Reported for at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 624)	Placebo 12 Weeks (N = 116)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	485 (77.7%)	89 (76.7%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Occurring in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term		
Headache	182 (29.2%)	33 (28.4%)
Fatigue	126 (20.2%)	23 (19.8%)
Nasopharyngitis	79 (12.7%)	12 (10.3%)
Nausea	75 (12.0%)	13 (11.2%)
Insomnia	50 (8.0%)	11 (9.5%)
Diarrhoea	48 (7.7%)	8 (6.9%)
Asthenia	41 (6.6%)	9 (7.8%)
Arthralgia	40 (6.4%)	9 (7.8%)
Cough	39 (6.3%)	4 (3.4%)
Back pain	29 (4.6%)	11 (9.5%)
Myalgia	25 (4.0%)	6 (5.2%)

6.5.2.2. GS-US-342-1139 (ASTRAL-2): HCV 유전자형 2형 감염 피험자에서 12주간의 SOF+RBV 치료와 비교하여 SOF/VEL의 항바이러스 유효성, 안전성 및 내성 평가

- 치료 용량 및 방법

- 피험자는 다음과 같은 2개의 치료군 중 1개에 무작위배정(1:) 되었음

  1) SOF/VEL 12주 치료군(제1군): 12주간 1일 1회 SOF/VEL FDC (400/100 mg) 정제

  2) 위약 12주 치료군(제2군): 12주간 1일 1회 SOF(400 mg) 정제+RBV(1000 또는 1200 mg/일의 분할 용량 1일 2회) 정제

- 피험자 수

- 무작위배정 세트: 269명

- FAS: 266명

- 안전성: 266명

- 선정・제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
・경화증이 있거나 대상성 경화증이 있는 피험자 ・HCV RNA ≥ 10^4 IU/mL ・HCV 유전형2 ・만성 HCV 감염 ≥6개월 ・건강한 피험자(만성 HCV 감염 제외) ・초치료 및 치료 유경험	・임상적으로 유의한 질병(HCV제외) 또는 치료, 평가 등 프로토콜 준수를 방해할 수 있는 의학적 장애의 현재 또는 이전 병력 ・스크리닝에서 허용 범위를 벗어난 실험실 결과 기준 ・비 HCV 병인의 만성 간 질환 ・HBV 또는 HIV 감염 ・임신

- 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: FAS에 대한 시험 약물 중단 후 12주 차에 HCV RNA<LLOQ 상태(SVR12)로 나타난 피험자 비율

- SOF/VEL 12주 치료군 1차 유효성 평가변수 충족시켰으며, SOF+RBV 12주 치료군의 SVR12 비율보다 비열등함이 통계적으로 입증됨

Table 9-1. GS-US-342-1139: SVR12 (Full Analysis Set)

			SOF/VEL 12 Weeks vs SOF+RBV 12 Weeks	
	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)	P-Value	Prop Diff (95% CI)
SVR12	133/134 (99.3%)	124/132 (93.9%)	0.018	5.2% (0.2% to 10.3%)
95% CI	95.9% to 100.0%	88.4% to 97.3%		

- SOF/VEL 12주 치료군: 피험자의 99.3% (95% CI: 95.9%~100%)(133/134명) SVR12 달성
- SOF/RBV 12주 치료군: 피험자의 93.9% (95% CI: 88.4%~97.3%)(124/132명) SVR12 달성

2) 2차 유효성 평가변수: SVR4, SVR24, 시험 방문별 HCV RNA<LLOQ 피험자 비율, HCV RNA 절대값 및 기준선부터 치료 종료(EOT)까지의 변화, 바이러스 실패 피험자 비율

Table 9-2. GS-US-342-1139: Virologic Outcomes (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
SVR12	133/134 (99.3%)	124/132 (93.9%)
Overall Virologic Failure	0/134	6/132 (4.5%)
Relapse	0/133	6/132 (4.5%)
On-Treatment Virologic Failure	0/134	0/132
Other	1/134 (0.7%)	2/132 (1.5%)

Table 9-3. GS-US-342-1139: SVR by Visit During Posttreatment Follow-Up (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
SVR4	133/134 (99.3%)	127/132 (96.2%)
95% CI	95.9% to 100.0%	91.4% to 98.8%
SVR12	133/134 (99.3%)	124/132 (93.9%)
95% CI	95.9% to 100.0%	88.4% to 97.3%

Table 9-6. GS-US-342-1139: Proportion of Subjects with HCV RNA < LLOQ (15 IU/mL) While On Treatment by Visit (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
Baseline		
< LLOQ	0/134	0/132
Week 1		
< LLOQ	17/133 (12.8%)	30/132 (22.7%)
95% CI	7.6% to 19.7%	15.9% to 30.8%
< LLOQ Detected	9/133 (6.8%)	22/132 (16.7%)
< LLOQ TND	8/133 (6.0%)	8/132 (6.1%)
Week 2		
< LLOQ	76/133 (57.1%)	79/132 (59.8%)
95% CI	48.3% to 65.7%	51.0% to 68.3%
< LLOQ Detected	53/133 (39.8%)	41/132 (31.1%)
< LLOQ TND	23/133 (17.3%)	38/132 (28.8%)
Week 4		
< LLOQ	120/133 (90.2%)	119/132 (90.2%)
95% CI	83.9% to 94.7%	83.7% to 94.7%
< LLOQ Detected	34/133 (25.6%)	26/132 (19.7%)
< LLOQ TND	86/133 (64.7%)	93/132 (70.5%)
Week 6		
< LLOQ	130/133 (97.7%)	131/132 (99.2%)
95% CI	93.5% to 99.5%	95.9% to 100.0%
< LLOQ Detected	13/133 (9.8%)	7/132 (5.3%)
< LLOQ TND	117/133 (88.0%)	124/132 (93.9%)
Week 8		
< LLOQ	133/133 (100.0%)	132/132 (100.0%)
95% CI	97.3% to 100.0%	97.2% to 100.0%
< LLOQ Detected	3/133 (2.3%)	0/132
< LLOQ TND	130/133 (97.7%)	132/132 (100.0%)

- SVR4 결과는 SOF+RBV 12주 치료군 피험자 3명 제외, SVR12 결과와 유사함.
- SOF/VEL 12주 치료군에서 피험자 134명 중 1명(0.7%)은 SVR12 달성 못함(집중의 어려움, 두통 및 불안의 AEFH 인하여 제1일에 치료 중단함.
- SOF/RBV 12주 치료군에서 피험자 132명 중 8명(6.1%)은 SVR12 달성 못함.
- HCV RNA 수치 급격히 하락하여 양쪽 치료군 모두에서 HCV RNA의 유사함 감소 관찰됨. HCV RNA 감소는 제2주에서 제12주까지 유지되었음. 양쪽 치료군 모두 피험자 중 90.2%가 제4주에 HCV RNA<LLOQ 보임.

• 안전성 평가

- SOF/VEL 또는 SOF+RBV 치료는 일반적으로 안전하였음. SOF+RBV 12주 치료군(76.5%, 101/132명)에 비해 SOF/VEL 12주 치료군에서 더 적은 비율의 피험자(68.7%, 92/134명)가 치료 관련 AE(SOF/VEL, 33.6%; SOF+RBV, 56.8%) 및 시험 약물 일시중지로 이어진 AE(SOF/VEL, 0; SOF+RBV, 9.8%)를 포함한 AE를 경험함
- 피로(14.9% 대 35.6%), 두통(17.9% 대 22%), 메스꺼움(10.4% 대 14.4%), 및 불면증(4.5% 대 13.6%)를 포함하여 가장 흔한 AE(각 치료군 피험자의 ≥5%에서 보고됨)는 SOF/VEL 12주 치료군 피험자가 SOF+RBV 12주 치료군에 비해 더 적은 비율로 보고됨.
- 대부분의 AE는 중등도 제1등급(경도) 또는 제2등급(중등도)였음. 3등급(중증) AE는 드물게 나타남. 4등급 AE는 없었음. 불안은 SOF/VEL 12주 치료군(n=2, 1.5%)에서 >1명의 피험자에서 보고된 유일한 3등급 AE임.

- 중대한 이상사례(SAE)도 또한 드물게 발생함(1.5%, 266명 중 4명[각 치료군에서 2명씩]).
- 대부분의 피험자에 대하여 적어도 1개의 실험실 결과 이상 보고됨. 대다수는 1등급(104/266명, 39.1%) 또는 2등급(70/266명, 26.3%) 중증도였음.
- 시험 기간 동안 활력 징후(수축기 혈압 등)의 기준선 대비 변화 관찰되지 않음.
- ECG 소견에서 심장독성 동향 관찰되지 않음.

Table 11-2. GS-US-342-1139: Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	92 (68.7%)	101 (76.5%)
Grade 3 or Above Treatment-Emergent Adverse Event	3 (2.2%)	3 (2.3%)
Grade 2 or Above Treatment-Emergent Adverse Event	38 (28.4%)	42 (31.8%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	45 (33.6%)	75 (56.8%)
Grade 3 or Above Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	1 (0.7%)	1 (0.8%)
Grade 2 or Above Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	14 (10.4%)	25 (18.9%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Event	2 (1.5%)	2 (1.5%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Serious Adverse Event	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of Any Study Drug	1 (0.7%)	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	1 (0.7%)	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of RBV	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	1 (0.7%)	0
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	0	13 (9.8%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF/VEL	0	0
All Deaths	2 (1.5%)	0

Table 11-3. GS-US-342-1139: Adverse Events Reported for at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	92 (68.7%)	101 (76.5%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Occurring in At Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term		
Fatigue	20 (14.9%)	47 (35.6%)
Headache	24 (17.9%)	29 (22.0%)
Nausea	14 (10.4%)	19 (14.4%)
Insomnia	6 (4.5%)	18 (13.6%)
Anxiety	8 (6.0%)	8 (6.1%)
Arthralgia	6 (4.5%)	8 (6.1%)
Irritability	4 (3.0%)	9 (6.8%)
Pruritus	6 (4.5%)	7 (5.3%)
Upper respiratory tract infection	8 (6.0%)	5 (3.8%)
Vomiting	5 (3.7%)	8 (6.1%)
Abdominal pain	5 (3.7%)	7 (5.3%)
Sinusitis	7 (5.2%)	5 (3.8%)
Dizziness	3 (2.2%)	8 (6.1%)
Nasopharyngitis	8 (6.0%)	2 (1.5%)
Back pain	2 (1.5%)	7 (5.3%)
Rash	2 (1.5%)	7 (5.3%)
Anaemia	0	8 (6.1%)

Table 11-4. GS-US-342-1139: Grade 3 Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Treatment-Emergent Adverse Event	3 (2.2%)	3 (2.3%)
Highest Grade		
Grade 3 (Severe)	3 (2.2%)	3 (2.3%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or Above Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Term And Highest Grade		
Abdominal pain		
Grade 3 (Severe)	1 (0.7%)	0
Anxiety		
Grade 3 (Severe)	2 (1.5%)	0
Arthralgia		
Grade 3 (Severe)	0	1 (0.8%)
Depression		
Grade 3 (Severe)	0	1 (0.8%)
Disturbance in attention		
Grade 3 (Severe)	1 (0.7%)	0
Headache		
Grade 3 (Severe)	1 (0.7%)	0
Sleep disorder		
Grade 3 (Severe)	0	1 (0.8%)

Table 11-6. GS-US-342-1139: Serious Adverse Events by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 134)	SOF+RBV 12 Weeks (N = 132)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event	2 (1.5%)	2 (1.5%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Serious Adverse Event by Preferred Term		
Abdominal pain	1 (0.7%)	0
Arthralgia	0	1 (0.8%)
Depression	0	1 (0.8%)
Enteritis	1 (0.7%)	0
Pneumonia	1 (0.7%)	0

6.5.2.3. GS-US-342-1140 (ASTRAL-3): HCV 유전자형 3형 감염 피험자에서 12주간의 SOF+RBV 치료와 비교하여 24주간 SOF/VEL 치료의 항바이러스 유효성, 안전성 및 내성 평가

- 치료 용량 및 방법

- 피험자는 다음과 같은 2개의 치료군 중 1개에 무작위배정(1:) 되었음

  1) SOF/VEL 12주 치료군(제1군): 12주간 1일 1회 SOF/VEL FDC (400/100 mg) 정제

  2) 위약 12주 치료군(제2군): 24주간 1일 1회 SOF(400 mg) 정제+RBV(1000 또는 1200 mg/일의 분할 용량 1일 2회) 정제

- 피험자 수

- 무작위배정 세트: 558명

- FAS: 552명

- 안전성: 552명

- 선정 · 제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
· 경화증이 있거나 대상성 경화증이 있는 피험자 · HCV RNA ≥ 10^4 IU/mL	· 임상적으로 유의한 질병(HCV제외) 또는 치료, 평가 등 프로토콜 준수를 방해할 수 있는 의학적 장애의

· HCV 유전형3 · 만성 HCV 감염 ≥6개월 · 피임 동의 · 초치료 및 치료 유경험	현재 또는 이전 병력 · 스크리닝에서 허용 범위를 벗어난 실험실 결과 기준 · 비 HCV 병인의 만성 간 질환 · HBV 또는 HIV 감염 · 임신

- 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: FAS에 대한 시험 약물 중단 후 12주 차에 HCV RNA<LLOQ 상태(SVR12)를 달성한 피험자 비율

- SOF/VEL 12주 치료군 1차 유효성 평가변수 충족시켰음; SOF/VEL 12주 치료군 SVR12 비율은 SOF+RBV 24주 치료군 SVR12 비율보다 통계적으로 비열등함을 입증함.
- SVR12에 대해 12주간 SOF/VEL 치료의 우월성 입증됨(p<0.001)

Table 9-1. GS-US-342-1140: SVR12 (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)	SOF/VEL 12 Weeks vs SOF+RBV 24 Weeks	
			P-value	Prop Diff (95% CI)
SVR12	264/277 (95.3%)	221/275 (80.4%)	< 0.001	14.8% (9.6% to 20.0%)
95% CI	92.1% to 97.5%	75.2% to 84.9%		

- SOF/VEL 12주 치료군: 피험자의 95.3%(95% CI:92.1%~97.5%)(264/277명)가 SVR12 달성
- SOF+RBV 24주 치료군: 피험자의 80.4%(95% CI:75.2%~84.9%)(221/275명)가 SVR12 달성

2) 2차 유효성 평가변수: SVR4, SVR24, 시험 방문별 HCV RNA<LLOQ 피험자 비율, HCV RNA 절대값 및 기준선부터 치료 종료(EOT)까지의 변화, SOF/VEL 및 SOF+RBV을 사용한 치료의 기준선, 치료 중 및 치료 후 HCV 약물 내성 치환에 대한 특성

Table 9-2. GS-US-342-1140: Virologic Outcomes (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
SVR12	264/277 (95.3%)	221/275 (80.4%)
Overall Virologic Failure	11/277 (4.0%)	39/275 (14.2%)
Relapse	11/276 (4.0%)	38/272 (14.0%)
Completed Study Treatment	11/275 (4.0%)	34/254 (13.4%)
Discontinued Study Treatment	0/1	4/18 (22.2%)
On-Treatment Virologic Failure	0/277	1/275 (0.4%)
Other	2/277 (0.7%)	15/275 (5.5%)

Table 9-3. GS-US-342-1140: SVR by Visit During Posttreatment Follow-Up (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
SVR4	268/277 (96.8%)	225/275 (81.8%)
95% CI	93.9% to 98.5%	76.7% to 86.2%
SVR12	264/277 (95.3%)	221/275 (80.4%)
95% CI	92.1% to 97.5%	75.2% to 84.9%

Table 9-8. GS-US-342-1140: Proportion of Subjects with HCV RNA < LLOQ (15 IU/mL) While On Treatment by Visit (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
Baseline		
< LLOQ	0/277	0/275
Week 1		
< LLOQ	51/277 (18.4%)	48/275 (17.5%)
95% CI	14.0% to 23.5%	13.2% to 22.5%
< LLOQ detected	42/277 (15.2%)	36/275 (13.1%)
< LLOQ TND	9/277 (3.2%)	12/275 (4.4%)
Week 2		
< LLOQ	171/276 (62.0%)	137/274 (50.0%)
95% CI	55.9% to 67.7%	43.9% to 56.1%
< LLOQ detected	115/276 (41.7%)	81/274 (29.6%)
< LLOQ TND	56/276 (20.3%)	56/274 (20.4%)
Week 4		
< LLOQ	253/276 (91.7%)	240/272 (88.2%)
95% CI	87.8% to 94.6%	83.8% to 91.8%
< LLOQ detected	74/276 (26.8%)	72/272 (26.5%)
< LLOQ TND	179/276 (64.9%)	168/272 (61.8%)
Week 6		
< LLOQ	267/276 (96.7%)	266/269 (98.9%)
95% CI	93.9% to 98.5%	96.8% to 99.8%
< LLOQ detected	38/276 (13.8%)	37/269 (13.8%)
< LLOQ TND	229/276 (83.0%)	229/269 (85.1%)
Week 8		
< LLOQ	275/276 (99.6%)	267/269 (99.3%)
95% CI	98.0% to 100.0%	97.3% to 99.9%
< LLOQ detected	9/276 (3.3%)	11/269 (4.1%)
< LLOQ TND	266/276 (96.4%)	256/269 (95.2%)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Naive, Cirrhosis: Missing	0/277	3/275
SVR12	0	2/3 (66.7%)
Overall Virologic Failure	0	0/3
Other	0	1/3 (33.3%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Experienced, Cirrhosis: Yes	37/277	38/275
SVR12	33/37 (89.2%)	22/38 (57.9%)
Overall Virologic Failure	4/37 (10.8%)	15/38 (39.5%)
Other	0/37	1/38 (2.6%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Experienced, Cirrhosis: No	34/277	31/275
SVR12	31/34 (91.2%)	22/31 (71.0%)
Overall Virologic Failure	3/34 (8.8%)	8/31 (25.8%)
Other	0/34	1/31 (3.2%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Experienced, Cirrhosis: Missing	0/277	2/275
SVR12	0	1/2 (50.0%)
Overall Virologic Failure	0	1/2 (50.0%)
Other	0	0/2

Table 9-7. GS-US-342-1140: Virologic Outcomes by Subgroup (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
Cirrhosis: Yes	80/277	83/275
SVR12	73/80 (91.3%)	55/83 (66.3%)
Overall Virologic Failure	7/80 (8.8%)	22/83 (26.5%)
Other	0/80	6/83 (7.2%)
Cirrhosis: No	197/277	187/275
SVR12	191/197 (97.0%)	163/187 (87.2%)
Overall Virologic Failure	4/197 (2.0%)	16/187 (8.6%)
Other	2/197 (1.0%)	8/187 (4.3%)
Cirrhosis: Missing	0/277	5/275
SVR12	0	3/5 (60.0%)
Overall Virologic Failure	0	1/5 (20.0%)
Other	0	1/5 (20.0%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Naive	206/277	204/275
SVR12	200/206 (97.1%)	176/204 (86.3%)
Overall Virologic Failure	4/206 (1.9%)	15/204 (7.4%)
Other	2/206 (1.0%)	13/204 (6.4%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Experienced	71/277	71/275
SVR12	64/71 (90.1%)	45/71 (63.4%)
Overall Virologic Failure	7/71 (9.9%)	24/71 (33.8%)
Other	0/71	2/71 (2.8%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Naive, Cirrhosis: Yes	43/277	45/275
SVR12	40/43 (93.0%)	33/45 (73.3%)
Overall Virologic Failure	3/43 (7.0%)	7/45 (15.6%)
Other	0/43	5/45 (11.1%)
Prior HCV Treatment Experience: Treatment-Naive, Cirrhosis: No	163/277	156/275
SVR12	160/163 (98.2%)	141/156 (90.4%)
Overall Virologic Failure	1/163 (0.6%)	8/156 (5.1%)
Other	2/163 (1.2%)	7/156 (4.5%)

- 2개의 치료군에서 SVR12 비율은 SOF+RBV 24주 치료군보다 SOF/VEL 12주 치료군이 지속적으로 유리하였음. 치료군 내 대부분의 하위군에 대한 SVR12 비율은 일반적으로 모집단에서 관찰된 비율과 유사하였음.
- SOF/VEL 12주 치료군에서 경화증이 있는 피험자와 경화증이 없는 피험자에 대한 SVR12 비율은 각각 91.3%(73/80명) 및 97%(191/197명)였으며, 초치료 피험자와 치료 유경험 피험자에 대한 SVR12 비율은 각각 97.1%(200/206명), 90.1%(64/71명)였음.
- SOF+RBV 24주 치료군에서, 경화증이 있는 피험자는 경화증이 없는 피험자(87.2%; 163/187명)보다 SVR12 비율 상당히 낮았으며(66.3%; 55/83명), 이전의 치료 경험이 있는 피험자는 초치료 피험자(86.3%; 176/204명)보다 SVR12 비율이 낮았음(63.4%; 45/71명).
- HCV RNA 수치는 급격히 하락하여 치료군 모두에서 HCV RNA의 유사한 감소 관찰됨. SOF/VEL 12주 치료군의 피험자 91.7%와 SOF+RBV 24주 치료군 피험자 88.2%는 제4주에 HCV RNA<LLOQ를 나타냄.
- 바이러스 내성 결과: NS5A RAV가 있는 SOF/VEL 치료 피험자가 NS5A RAV가 없는 피험자에 비해 SVR12 비율 낮았음(각각 88%대 97%). SOF/VEL 12주 치료군에서 NS5B NI RAV가 있는 모든 피험자는 SVR12를 달성함.

- 안전성 평가

- SOF+RBV 24주 치료군(94.5%; 260/275명)에 비해 SOF/VEL 12주 치료군에서 더 적은 피험자(88.4%; 245/277명)가 AE를 경험함. 대부분의 AE는 중증도가 제1등급(경도) 또는 제2등급(중등도)임. SOF/VEL 12주 치료군의 4.3%(12명)와 SOF+RBV 24주 치료군 7.3%(20명)에 대해 3등급(중증) AE가 보고됨. 4등급 AE(생명위협)은 SOF+RBV 24주 치료군에 대해 1.1%(3명) 보고됨.
- 가장 흔한 AE중, SOF/VEL 12주 치료군은 SOF+RBV 24주 치료군에 비해 피로, 불면증, 메스꺼움, 자극과민성, 기침, 가려움, 소화불량을 경험한 피험자 비율이 더 낮았음.
- SOF/VEL 12주 치료군의 2.2%(6명)와 SOF+RBV 24주 치료군의 5.5%(15명)에서 SAE가 보고됨. 3명의 피험자가 사망하였으며(SOF+RBV 24주 치료군), 총 9명의 피험자(SOF+RBV 24주 치료군)가 AE로 인해 치료를 조기 중단함(불면증; 1.1%, 3명).
- 대부분의 피험자는 적어도 1개의 실험실 결과 이상이 보고됨. 대다수는 1등급(39.1%; 200/551명) 또는 2등급(26.3%; 163/551명) 중증도였음.
- 활력징후(수축기 혈압 등)의 변화 보고되지 않음.

Table 11-2. **GS-US-342-1140: Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)**

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Treatment-Emergent Adverse Event	245 (88.4%)	260 (94.5%)
Grade 3 or above Treatment-Emergent Adverse Event	12 (4.3%)	23 (8.4%)
Grade 2 or above Treatment-Emergent Adverse Event	96 (34.7%)	135 (49.1%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	170 (61.4%)	215 (78.2%)
Grade 3 or above Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	3 (1.1%)	6 (2.2%)
Grade 2 or above Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	49 (17.7%)	86 (31.3%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Event	6 (2.2%)	15 (5.5%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Serious Adverse Event	0	1 (0.4%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of Any Study Drug	0	9 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF	0	9 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of RBV	0	9 (3.3%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	0	9 (3.3%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	0	30 (10.9%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF/VEL	0	0
All Deaths	0	3 (1.1%)

Table 11-3. GS-US-342-1140: Adverse Events Reported for at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	245 (88.4%)	260 (94.5%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event Occurring in At Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term		
Headache	90 (32.5%)	89 (32.4%)
Fatigue	71 (25.6%)	105 (38.2%)
Insomnia	31 (11.2%)	74 (26.9%)
Nausea	46 (16.6%)	58 (21.1%)
Nasopharyngitis	34 (12.3%)	33 (12.0%)
Irritability	23 (8.3%)	40 (14.5%)
Cough	14 (5.1%)	35 (12.7%)
Back pain	25 (9.0%)	20 (7.3%)
Pruritus	8 (2.9%)	35 (12.7%)
Asthenia	16 (5.8%)	26 (9.5%)
Diarrhoea	20 (7.2%)	21 (7.6%)
Dyspepsia	9 (3.2%)	30 (10.9%)
Dizziness	15 (5.4%)	21 (7.6%)
Constipation	13 (4.7%)	21 (7.6%)
Arthralgia	10 (3.6%)	22 (8.0%)
Dyspnoea	8 (2.9%)	22 (8.0%)
Abdominal pain	10 (3.6%)	19 (6.9%)
Muscle spasms	13 (4.7%)	16 (5.8%)
Rash	15 (5.4%)	14 (5.1%)
Anxiety	7 (2.5%)	21 (7.6%)
Vomiting	8 (2.9%)	20 (7.3%)
Dry skin	2 (0.7%)	25 (9.1%)
Anaemia	1 (0.4%)	24 (8.7%)
Myalgia	10 (3.6%)	15 (5.5%)
Sleep disorder	9 (3.2%)	15 (5.5%)
Dyspnoea exertional	3 (1.1%)	20 (7.3%)
Decreased appetite	8 (2.9%)	14 (5.1%)
Disturbance in attention	7 (2.5%)	14 (5.1%)
Pyrexia	4 (1.4%)	14 (5.1%)

Table 11-4. GS-US-342-1140: Grade 3 or 4 Adverse Events Reported for > 1 Subject in Any Treatment Group by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N=277)	SOF+RBV 24 Weeks (N=275)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or above Treatment-Emergent Adverse Event	12 (4.3%)	23 (8.4%)
Highest Grade		
Grade 3 (Severe)	12 (4.3%)	20 (7.3%)
Grade 4 (Life-Threatening)	0	3 (1.1%)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Grade 3 or above Treatment-Emergent Adverse Event by Preferred Term And Highest Grade		
Headache		
Grade 3 (Severe)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Abdominal pain		
Grade 3 (Severe)	0	2 (0.7%)
Anxiety		
Grade 3 (Severe)	0	2 (0.7%)

6.5.2.4. GS-US-342-1137 (ASTRAL-4): HCV 유전자형 1-6형 감염 피험자에서 12주간의 SOF/VEL±RBV와 비교하여 24주 SOF/VEL로 치료 시 항바이러스 유효성, 안전성 및 내성 평가

- 치료 용량 및 방법

- 피험자는 다음과 같은 3개의 치료군 중 1개에 무작위배정(1:) 되었음

1) SOF/VEL 12주 치료군(제1군): 12주간 1일 1회 SOF/VEL FDC (400/100 mg) 정제

2) SOF/VEL+RBV 12주 치료군(2군): 12주간 1일 1회 SOF/VEL FDC 정제+RBV(1000 또는 1200 mg/일의 분할 용량 1일 2회) 정제

3) SOF/VEL 24주 치료군(3군): 24주간 1일 1회 SOF/VEL FDC 정제

- 피험자 수

- FAS: 267명

- 안전성: 267명

- 선정・제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
・비대상성 경화증 피험자(CPT class B; 간이식 경험 무) ・HCV RNA ≥ 10^4 IU/mL ・만성 HCV 감염 ≥6개월 ・HCV 유전자형 1,2,3,4,5,6 ・초치료 및 치료 유경험	・고형 장기 이식, 심각한 폐 질환, 심장 질환 또는 포르피린증의 현재 또는 이전 병력 ・기준선/1일차로부터 6개월 이내 간세포암종(HCC)를 배제할 수 없는 상태 ・HIV 또는 HBV 감염 ・이전에 SOF, 또는 NS5B/NS5A 노출 경험

- 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: FAS에 대한 시험 약물 중단 후 12주 차에 HCV RNA<LLOQ 상태(SVR12)를 달성한 피험자 비율

- 3개 치료군 모두 우수한 SVR12 비율로 일차 평가변수 충족시킴(p<0.001)

- HCV1형: SOF/VEL+RBV 12주 치료군의 피험자(95.6%, 65/68명)가 SVR12 비율 가장 높았음

- HCV3형: SOF/VEL+RBV 12주 치료군의 피험자(84.6%, 11/13명)가 SVR12 비율 가장 높았음

Table 9-1. GS-US-342-1137: SVR12 by Genotype (Full Analysis Set)

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	GT-1a	GT-1b	GT-1 Total	GT-2	GT-3	GT-4	GT-6
SOF/VEL 12 Week Group, n	90	50	18	68	4	14	4	0
SVR12	75/90 (83.3%)	44/50 (88.0%)	16/18 (88.9%)	60/68 (88.2%)	4/4 (100.0%)	7/14 (50.0%)	4/4 (100.0%)	0
95% CI	74.0% to 90.4%	75.7% to 95.5%	65.3% to 98.6%	78.1% to 94.8%	39.8% to 100.0%	23.0% to 77.0%	39.8% to 100.0%	–
SOF/VEL+RBV 12 Week Group, n	87	54	14	68	4	13	2	0
SVR12	82/87 (94.3%)	51/54 (94.4%)	14/14 (100.0%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	0
95% CI	87.1% to 98.1%	84.6% to 98.8%	76.8% to 100.0%	87.6% to 99.1%	39.8% to 100.0%	54.6% to 98.1%	15.8% to 100.0%	–
SOF/VEL 24 Week Group, n	90	55	16	71	4	12	2	1
SVR12	77/90 (85.6%)	51/55 (92.7%)	14/16 (87.5%)	65/71 (91.5%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	76.6% to 92.1%	82.4% to 98.0%	61.7% to 98.4%	82.5% to 96.8%	19.4% to 99.4%	21.1% to 78.9%	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%

- SOF/VEL 12주 치료군: 피험자의 83.3%(95% CI:74%~90.4%)(75/90명)가 SVR12 달성

- SOF/VEL+RBV 12주 치료군: 피험자의 94.3%(95% CI:87.1%~98.1%)(82/87명)가 SVR12 달성

- SOF/VEL 24주 치료군: 피험자의 85.6%(95% CI: 76.6%~92.1%)(77/90명)가 SVR12 달성

2) 2차 유효성 평가변수: SVR4, SVR24, 시험 방문별 HCV RNA<LLOQ 피험자 비율, HCV

RNA 절대값 및 기준선부터 치료 종료(EOT)까지의 변화, SVR12를 달성한 피험자 및 SVR12를 달성하지 못한 피험자의 CPT 및 MELD 점수 변화, 바이러스 실패 피험자 비율

Table 9-6. GS-US-342-1137: Number (%) of Subjects with a Decrease, No Change, or Increase in CPT Score Between Baseline and Posttreatment Visits (Full Analysis Set, Subjects Who Achieved SVR12)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 75)	SOF/VEL +RBV 12 Weeks (N = 82)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 77)	Overall (N = 234)
CPT Score Between Baseline and Posttreatment Week 12				
Decrease (Improvement)	34/73 (46.6%)	33/81 (40.7%)	41/75 (54.7%)	108/229 (47.2%)
No Change	29/73 (39.7%)	40/81 (49.4%)	30/75 (40.0%)	99/229 (43.2%)
Increase (Worsening)	10/73 (13.7%)	8/81 (9.9%)	4/75 (5.3%)	22/229 (9.6%)
No Assessment	2	1	2	5

Table 9-10. GS-US-342-1137: Number (%) of Subjects with a Decrease, No Change, or Increase in MELD Score Between Baseline and Posttreatment Visits (Full Analysis Set, Subjects Who Achieved SVR12)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 75)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N = 82)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 77)	Overall (N = 234)
MELD Score Between Baseline and Posttreatment Week 12				
Decrease (Improvement)	46/73 (63.0%)	41/81 (50.6%)	40/75 (53.3%)	127/229 (55.5%)
No Change	17/73 (23.3%)	12/81 (14.8%)	16/75 (21.3%)	45/229 (19.7%)
Increase (Worsening)	10/73 (13.7%)	28/81 (34.6%)	19/75 (25.3%)	57/229 (24.9%)
No Assessment	2	1	2	5

Table 9-2. GS-US-342-1137: Virologic Outcomes by Genotype (Full Analysis Set)

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	GT-1a	GT-1b	GT-1 Total	GT-2	GT-3	GT-4	GT-6
SOF/VEL 12 Week Group, n	90	50	18	68	4	14	4	0
SVR12	75/90 (83.3%)	44/50 (88.0%)	16/18 (88.9%)	60/68 (88.2%)	4/4 (100.0%)	7/14 (50.0%)	4/4 (100.0%)	0
Overall Virologic Failure	11/90 (12.2%)	3/50 (6.0%)	2/18 (11.1%)	5/68 (7.4%)	0/4	6/14 (42.9%)	0/4	0
Relapse	11/90 (12.2%)	3/50 (6.0%)	2/18 (11.1%)	5/68 (7.4%)	0/4	6/14 (42.9%)	0/4	0
On-Treatment Virologic Failure	0/90	0/50	0/18	0/68	0/4	0/14	0/4	0
Other	4/90 (4.4%)	3/50 (6.0%)	0/18	3/68 (4.4%)	0/4	1/14 (7.1%)	0/4	0
SOF/VEL+RBV 12 Week Group, n	87	54	14	68	4	13	2	0
SVR12	82/87 (94.3%)	51/54 (94.4%)	14/14 (100.0%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	0
Overall Virologic Failure	3/87 (3.4%)	1/54 (1.9%)	0/14	1/68 (1.5%)	0/4	2/13 (15.4%)	0/2	0
Relapse	2/85 (2.4%)	1/53 (1.9%)	0/14	1/67 (1.5%)	0/4	1/12 (8.3%)	0/2	0
On-Treatment Virologic Failure	1/87 (1.1%)	0/54	0/14	0/68	0/4	1/13 (7.7%)	0/2	0
Other	2/87 (2.3%)	2/54 (3.7%)	0/14	2/68 (2.9%)	0/4	0/13	0/2	0
SOF/VEL 24 Week Group, n	90	55	16	71	4	12	2	1
SVR12	77/90 (85.6%)	51/55 (92.7%)	14/16 (87.5%)	65/71 (91.5%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
Overall Virologic Failure	8/90 (8.9%)	2/55 (3.6%)	1/16 (6.3%)	3/71 (4.2%)	0/4	5/12 (41.7%)	0/2	0/1
Relapse	7/88 (8.0%)	2/55 (3.6%)	1/16 (6.3%)	3/71 (4.2%)	0/4	4/10 (40.0%)	0/2	0/1
On-Treatment Virologic Failure	1/90 (1.1%)	0/55	0/16	0/71	0/4	1/12 (8.3%)	0/2	0/1
Other	5/90 (5.6%)	2/55 (3.6%)	1/16 (6.3%)	3/71 (4.2%)	1/4 (25.0%)	1/12 (8.3%)	0/2	0/1

Table 9-3. **GS-US-342-1137: SVR by Genotype by Visit During Posttreatment Follow-Up (Full Analysis Set)**

	Genotype							
	Total (All Genotypes)	GT-1a	GT-1b	GT-1 Total	GT-2	GT-3	GT-4	GT-6
SOF/VEL 12 Week Group, n	90	50	18	68	4	14	4	0
SVR4	83/90 (92.2%)	48/50 (96.0%)	17/18 (94.4%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	10/14 (71.4%)	4/4 (100.0%)	0
95% CI	84.6% to 96.8%	86.3% to 99.5%	72.7% to 99.9%	87.6% to 99.1%	39.8% to 100.0%	41.9% to 91.6%	39.8% to 100.0%	–
SVR12	75/90 (83.3%)	44/50 (88.0%)	16/18 (88.9%)	60/68 (88.2%)	4/4 (100.0%)	7/14 (50.0%)	4/4 (100.0%)	0
95% CI	74.0% to 90.4%	75.7% to 95.5%	65.3% to 98.6%	78.1% to 94.8%	39.8% to 100.0%	23.0% to 77.0%	39.8% to 100.0%	–
SOF/VEL+RBV 12 Week Group, n	87	54	14	68	4	13	2	0
SVR4	83/87 (95.4%)	52/54 (96.3%)	14/14 (100.0%)	66/68 (97.1%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	0
95% CI	88.6% to 98.7%	87.3% to 99.5%	76.8% to 100.0%	89.8% to 99.6%	39.8% to 100.0%	54.6% to 98.1%	15.8% to 100.0%	–
SVR12	82/87 (94.3%)	51/54 (94.4%)	14/14 (100.0%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	
95% CI	87.1% to 98.1%	84.6% to 98.8%	76.8% to 100.0%	87.6% to 99.1%	39.8% to 100.0%	54.6% to 98.1%	15.8% to 100.0%	–
SOF/VEL 24 Week Group, n	90	55	16	71	4	12	2	1
SVR4	81/90 (90.0%)	53/55 (96.4%)	16/16 (100.0%)	69/71 (97.2%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	81.9% to 95.3%	87.5% to 99.6%	79.4% to 100.0%	90.2% to 99.7%	19.4% to 99.4%	21.1% to 78.9%	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%
SVR12	77/90 (85.6%)	51/55 (92.7%)	14/16 (87.5%)	65/71 (91.5%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	76.6% to 92.1%	82.4% to 98.0%	61.7% to 98.4%	82.5% to 96.8%	19.4% to 99.4%	21.1% to 78.9%	15.8% to 100.0%	2.5% to 100.0%

Table 9-5. **GS-US-342-1137: Proportion of Subjects with HCV RNA < LLOQ While On Treatment by Visit (Full Analysis Set)**

	SOF/VEL 12 Weeks	SOF/VEL+RBV 12 Weeks	SOF/VEL 24 Weeks
	Total (All Genotypes) (N = 90)	Total (All Genotypes) (N = 87)	Total (All Genotypes) (N = 90)
Baseline			
< LLOQ	0/90	0/87	0/90
Week 1			
< LLOQ	2/90 (2.2%)	13/87 (14.9%)	10/90 (11.1%)
95% CI	0.3% to 7.8%	8.2% to 24.2%	5.5% to 19.5%
< LLOQ detected	2/90 (2.2%)	11/87 (12.6%)	8/90 (8.9%)
< LLOQ TND	0/90	2/87 (2.3%)	2/90 (2.2%)
Week 2			
< LLOQ	31/90 (34.4%)	43/87 (49.4%)	35/89 (39.3%)
95% CI	24.7% to 45.2%	38.5% to 60.4%	29.1% to 50.3%
< LLOQ detected	24/90 (26.7%)	29/87 (33.3%)	20/89 (22.5%)
< LLOQ TND	7/90 (7.8%)	14/87 (16.1%)	15/89 (16.9%)
Week 4			
< LLOQ	73/90 (81.1%)	70/87 (80.5%)	81/89 (91.0%)
95% CI	71.5% to 88.6%	70.6% to 88.2%	83.1% to 96.0%
< LLOQ detected	30/90 (33.3%)	21/87 (24.1%)	30/89 (33.7%)
< LLOQ TND	43/90 (47.8%)	49/87 (56.3%)	51/89 (57.3%)
Week 6			
< LLOQ	88/89 (98.9%)	83/85 (97.6%)	87/88 (98.9%)
95% CI	93.9% to 100.0%	91.8% to 99.7%	93.8% to 100.0%
< LLOQ detected	15/89 (16.9%)	13/85 (15.3%)	9/88 (10.2%)
< LLOQ TND	73/89 (82.0%)	70/85 (82.4%)	78/88 (88.6%)
Week 8			
< LLOQ	88/89 (98.9%)	83/84 (98.8%)	87/87 (100.0%)
95% CI	93.9% to 100.0%	93.5% to 100.0%	95.8% to 100.0%
< LLOQ detected	3/89 (3.4%)	4/84 (4.8%)	4/87 (4.6%)
< LLOQ TND	85/89 (95.5%)	79/84 (94.0%)	83/87 (95.4%)

- 대부분의 바이러스 실패는 재발 때문이였음. SOF/VEL+RBV 12주 치료군의 유전자3형 HCV 감염 피험자 1명은 치료 중 돌파가 발생했으며, SOF/VEL 24주 치료군의 유전자3형

HCV 피험자 1명에게 치료 중 돌파 발생함.

- SOF/VEL 12주 치료군 피험자 5명(7.4%) 및 SOF/VEL 24주 치료군 피험자 3명(4.2%)에 비해 SOF/VEL+RBV 12주 치료군에서는 바이러스 실패가 있는 유전자1형 HCV 감염 피험자는 1명(1.5%)였음.
- 12주 SOF/VEL+RBV 치료 시 유전자형, 이전 치료 경험, 기준선 HCV RNA 및 치료 전 NS5A 또는 NS5B 내성 관련 변종(RAV)의 존재와 관계없이 높은 SVR12 비율이 발생함. 연령, 성별, BMI 또는 IL28B 유전자형과 같은 인구통계학적 요인이 SOF/VEL+RBV 12주 치료군의 치료 결과에 미치는 영향은 없었음
- 전반적으로 피험자 108명(47.2%)은 CPT 점수가 향상되었고 반면에 99명(43.2%)은 변화가 없었음. 소수의 피험자(9.6%, 22명)는 기준선에서부터 치료후 12주까지 CPT 점수 증가(악화)를 경험했음. 기준선에서 치료후 제12주까지의 MELD 점수 향상에서는 12주간 SOF/VEL±RBV을 투여받은 피험자(40.7%~46.6%)보다 24주간 SOF/VEL를 투여받은 피험자(54.7%)의 비율이 더 높았음.
- 전반적으로, SVR12를 달성한 대다수의 피험자는 기준선과 치료후 제12주 사이에 MELD 점수가 감소(향상)(55.5%, 127/229명). 기준선에서 MELD 점수가 < 15이고 SVR12를 달성한 피험자 중에서, 203명 중 197명(97.0%)은 치료후 제12주에 < 15로 유지됨. SVR12를 달성하였고 기준선 MELD 점수가 ≥ 15인 총 16명의 피험자(61.5%)는 < 15까지 향상됨.
- 바이러스 내성: 치료군 전체에 걸쳐 26~29%의 피험자에서 치료 전 NS5A RAV가 관찰됨. 치료전 NS5A RAV 종재는 SOF/VEL+RBV 12주 치료군에서 치료 결과에 영향을 미치진 않음. 치료전 NS5A RAV가 있는 유전자 1형 HCV 감염 피험자에 비해 12주 또는 24주간 SOF/VEL로 치료 받고 NS5A RAV가 있는 유전자1형 HCV 감염 피험자에서 약간 더 낮은 SVR 비율이 관찰됨. 2,4,6 HCV 감염 피험자에서는 바이러스 실패 없음. 치료전 NS5B RAV 존재는 어떤 치료군에서도 결과에 영향을 미치지 않음.

- 안전성 평가
  - 일반적으로 안전함. 이상사례는 비대사성 경화증 환경에서 예상되는 임상적 후유증과 일치하였고, SOF/VEL+RBV 12주 치료군에서 알려진 RBV의 독성과 일치함.
  - SOF/VEL 12주 치료군 및 SOF/VEL 24주 치료군 피험자는 SOF/VEL+RBV 12주 치료군(90%)에 비해 AE를 경험한 비율이 낮았음. SOF/VEL+RBV 12주 치료군에서 관찰된 AE의 더 높은 빈도는 주로 RBV관련 독성과 관련된 AE 때문이였음.
  - 대부분 AE는 중증도가 제1등급(경도) 또는 제2등급(중등도)였음. 전반적으로 가장 흔하게 보고된 3 또는 4등급 AE는 패혈증이었음(비대사성 간질환 모집단 내 질병 진행의 자연적인 경과와 일치).
  - 9명의 피험자가 AE로 인해 시험 약물 중단함(SOF/VEL 12주 치료군: 1.1%, 1명; SOF/VEL+RBV 12주 치료군: 4.6%, 4명; SOF/VEL 24주 치료군: 4.4%, 4명). 총 31%(27/87명)의 피험자가 AE로 인해 RBV 투여를 수정하거나 중단, 10.3%(9/87명)는 SOF/VEL을 계속하는 동안 AE로 인해 RBV를 영구적으로 중단함.
  - 대다수 피험자 적어도 1개 이상의 3등급 또는 4등급 실험실 결과 이상(각각 42.7% 및 12.4%)이 있었으며, 더 높은 비율의 혈액학적 이상으로 인한 최고 비율은 SOF/VEL+RBV 치료군에서

관칠됨(3등급: 43.7%; 4등급: 18.4%).

Table 11-3. GS-US-342-1137: Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)

Number (%) of Subjects Experiencing Any	SOF/VEL 12 Weeks (N = 90)	SOF/VEL +RBV 12 Weeks (N = 87)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 90)	Total (N = 267)
Adverse Event	73 (81.1%)	79 (90.8%)	73 (81.1%)	225 (84.3%)
Grade 3 or Above Adverse Event	16 (17.8%)	11 (12.6%)	17 (18.9%)	44 (16.5%)
Treatment-Related Adverse Event	45 (50.0%)	60 (69.0%)	34 (37.8%)	139 (52.1%)
Grade 3 or Above Treatment-Related Adverse Event	0	2 (2.3%)	2 (2.2%)	4 (1.5%)
Serious Adverse Event	17 (18.9%)	14 (16.1%)	16 (17.8%)	47 (17.6%)
Treatment-Related Serious Adverse Event	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (0.7%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of Any Study Drug	1 (1.1%)	13 (14.9%)	4 (4.4%)	18 (6.7%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	1 (1.1%)	4 (4.6%)	4 (4.4%)	9 (3.4%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of RBV	NA	13 (14.9%)	NA	13 (4.9%)
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of All Study Drugs	1 (1.1%)	4 (4.6%)	4 (4.4%)	9 (3.4%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of Any Study Drug	0	27 (31.0%)	2 (2.2%)	29 (10.9%)
Adverse Event Leading to Interruption of SOF/VEL	0	0	2 (2.2%)	2 (0.7%)
Adverse Event Leading to Modification or Interruption of RBV	NA	27 (31.0%)	NA	27 (10.1%)
All Deaths	3 (3.3%)	3 (3.4%)	3 (3.3%)	9 (3.4%)

Table 11-7. GS-US-342-1137: Treatment-Related Adverse Events Reported in at Least 10% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Number (%) of Subjects Experiencing	SOF/VEL 12 Weeks (N = 90)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N = 87)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 90)
Any Treatment-Related AE	45 (50.0%)	60 (69.0%)	34 (37.8%)
Fatigue	15 (16.7%)	28 (32.2%)	14 (15.6%)
Headache	18 (20.0%)	10 (11.5%)	6 (6.7%)
Nausea	13 (14.4%)	13 (14.9%)	7 (7.8%)
Anaemia	0	23 (26.4%)	0
Insomnia	6 (6.7%)	10 (11.5%)	5 (5.6%)
Diarrhoea	2 (2.2%)	9 (10.3%)	1 (1.1%)

Table 11-4. GS-US-342-1137: Adverse Events That Occurred in at Least 10% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Number (%) of Subjects Experiencing	SOF/VEL 12 Weeks (N = 90)	SOF/VEL+RBV 12 Weeks (N = 87)	SOF/VEL 24 Weeks (N = 90)
Any AE	73 (81.1%)	79 (90.8%)	73 (81.1%)
Fatigue	23 (25.6%)	34 (39.1%)	21 (23.3%)
Nausea	22 (24.4%)	22 (25.3%)	18 (20.0%)
Headache	23 (25.6%)	18 (20.7%)	17 (18.9%)
Anaemia	4 (4.4%)	27 (31.0%)	3 (3.3%)
Diarrhoea	6 (6.7%)	18 (20.7%)	7 (7.8%)
Insomnia	9 (10.0%)	12 (13.8%)	9 (10.0%)
Pruritus	10 (11.1%)	4 (4.6%)	4 (4.4%)
Muscle spasms	3 (3.3%)	10 (11.5%)	4 (4.4%)
Dyspnoea	4 (4.4%)	9 (10.3%)	2 (2.2%)
Cough	2 (2.2%)	9 (10.3%)	0

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

GS-US-342-1202 (ASTRAL-5): HIV-1에 동시 감염된 만성 HCV 감염의 HCV 초치료 및 치료 유경험 피험자에서 12주간 투여된 SOF/VEL의 항바이러스 유효성, 안전성 및 내약성 평가

- 치료 용량 및 방법

- 피험자는 12주간 1일 1회 SOF/VEL FDC(400/100 mg) 음식물 섭취와 관계없이 투여받음.

- 피험자 수

- FAS: 106명

- 안전성: 106명

- 선정・제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
・스크리닝 시 HCV RNA≥10^4 IU/mL ・HCV 유전형 1,2,3,4,5,6 ・HIV-1 감염 ・임신 중 ・	・임상적으로 유의한 질병(HCV,HIV제외) 또는 치료, 평가 등 프로토콜 준수를 방해할 수 있는 의학적 장애의 현재 또는 이전 병력 ・HBV 감염 ・HCC 또는 기타 악성종양의 현재 또는 이전 병력

- 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: FAS에 대한 시험 약물 중단 후 12주 차에 HCV RNA<LLOQ 상태(SVR12)를 달성한 피험자 비율

- 전체적인 SVR12 비율: 95.3%(95% CI: 89.3%~98.5%).

Table 9-1. GS-US-342-1202: SVR12 by Genotype (Full Analysis Set)

	Overall Study Total (N = 106)	SOF/VEL 12 Weeks					
		GT-1a (N = 66)	GT-1b (N = 12)	GT-1 Total (N = 78)	GT-2 (N = 11)	GT-3 (N = 12)	GT-4 (N = 5)
SVR12	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
95% CI	89.3% to 98.5%	87.3% to 99.1%	61.5% to 99.8%	87.4% to 98.6%	71.5% to 100.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%

2) 2차 유효성 평가변수: SVR4, SVR24, 시험 방문별 HCV RNA<LLOQ 피험자 비율

- SVR12 달성 못한 피험자 5명 중 2명(1.9%)에게는 바이러스 재발 있었음. 2명(1.9%)은 추적조사 불능, 1명(0.9%)은 동의 철회.

Table 9-2. GS-US-342-1202: Virologic Outcomes by Genotype (Full Analysis Set)

	Overall Study Total (N = 106)	SOF/VEL 12 Weeks					
		GT-1a (N = 66)	GT-1b (N = 12)	GT-1 Total (N = 78)	GT-2 (N = 11)	GT-3 (N = 12)	GT-4 (N = 5)
SVR12	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
Overall Virologic Failure	2/106 (1.9%)	2/66 (3.0%)	0/12	2/78 (2.6%)	0/11	0/12	0/5
Relapse	2/103 (1.9%)	2/65 (3.1%)	0/11	2/76 (2.6%)	0/11	0/11	0/5
Completed Study Treatment	2/102 (2.0%)	2/64 (3.1%)	0/11	2/75 (2.7%)	0/11	0/11	0/5
Discontinued Study Treatment	0/1	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
On-Treatment Virologic Failure	0/106	0/66	0/12	0/78	0/11	0/12	0/5
Other	3/106 (2.8%)	1/66 (1.5%)	1/12 (8.3%)	2/78 (2.6%)	0/11	1/12 (8.3%)	0/5

- SVR4와 SVR24 결과는 SVR12 결과와 유사. 전반적으로 SVR12를 달성한 피험자는 SVR24를 달성하였음.
- HCV 유전자형, 이전 HCV 치료 경험 또는 경화증 상태와 관계없이 높은 SVR12 비율 달성됨. 간경변이 있는 피험자와 그렇지 않은 피험자에서 SVR12 비율은 각각 100%와 94.3%였음. 이전 치료에 실패한 피험자의 SVR12 비율은 초치로 피험자에서 96.8%와 94.7%였음.
- HCV RNA 수치는 급격히 하락, 모든 HCV 유전자형에 걸쳐 HCV RNA의 유사한 감소 관찰됨. 피험자의 ≥80%가 제4주에 HCV RNA<LLOQ를 나타냄. 제8주에 모든 피험자는 HCV RNA<LLOQ를 보였으며, 제12주까지 유지됨.

Table 9-3. GS-US-342-1202: SVR by Genotype by Visit During Posttreatment Follow-Up (Full Analysis Set)

	Overall Study Total (N = 106)	SOF/VEL 12 Weeks					
		GT-1a (N = 66)	GT-1b (N = 12)	GT-1 Total (N = 78)	GT-2 (N = 11)	GT-3 (N = 12)	GT-4 (N = 5)
SVR4	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
95% CI	89.3% to 98.5%	87.3% to 99.1%	61.5% to 99.8%	87.4% to 98.6%	71.5% to 100.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%
SVR12	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
95% CI	89.3% to 98.5%	87.3% to 99.1%	61.5% to 99.8%	87.4% to 98.6%	71.5% to 100.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%
SVR24	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
95% CI	89.3% to 98.5%	87.3% to 99.1%	61.5% to 99.8%	87.4% to 98.6%	71.5% to 100.0%	61.5% to 99.8%	47.8% to 100.0%

Table 9-4. GS-US-342-1202: SVR12 by Cirrhosis and HCV Treatment Experience (Full Analysis Set)

	Overall Study Total (N = 106)	SOF/VEL 12 Weeks					
		GT-1a (N = 66)	GT-1b (N = 12)	GT-1 Total (N = 78)	GT-2 (N = 11)	GT-3 (N = 12)	GT-4 (N = 5)
SVR12	101/106 (95.3%)	63/66 (95.5%)	11/12 (91.7%)	74/78 (94.9%)	11/11 (100.0%)	11/12 (91.7%)	5/5 (100.0%)
Cirrhosis Status							
Yes	19/19 (100.0%)	10/10 (100.0%)	3/3 (100.0%)	13/13 (100.0%)	2/2 (100.0%)	3/3 (100.0%)	1/1 (100.0%)
No	82/87 (94.3%)	53/56 (94.6%)	8/9 (88.9%)	61/65 (93.8%)	9/9 (100.0%)	8/9 (88.9%)	4/4 (100.0%)
Prior HCV Treatment							
Naive	71/75 (94.7%)	44/46 (95.7%)	9/10 (90.0%)	53/56 (94.6%)	8/8 (100.0%)	8/9 (88.9%)	2/2 (100.0%)
Experienced	30/31 (96.8%)	19/20 (95.0%)	2/2 (100.0%)	21/22 (95.5%)	3/3 (100.0%)	3/3 (100.0%)	3/3 (100.0%)

- 안전성 평가

  - SOF/VEL 치료는 HCV/HIV 동시 감염 피험자에서 일반적으로 안전함. 안전성 프로파일은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 HCV 단독 감염 피험자에 대한 SOF/VEL 3상 연구에서 관찰된 것과 유사했음.

  - 강화 TDF 함유 요법, 비강화 TDF 함유 요법 또는 TDF 비함유 요법을 받은 피험자에 대한 AE 발생률 유사함. 총 75명(70.8%) 피험자가 적어도 1건의 AE를 경험함. 대다수(91.5%)의 AE는 중등도가 1등급(경도) 또는 2등급(중등도)였음. 치료 관련 AE는 총 50명의 피험자에서 관찰됨(47.2%). 9명의 피험자(8.5%)에게는 3등급(중증) AE가 발생, 이 중 2건은 시험 약물과 관련되어 있다고 평가됨. 피험자 2명(1.9%)는 SAE가 발생, 1명에게 2등급 요절 신경 마비, 1명에게 국소 감염, 패혈증 및 요로 감염(모두 3등급) 나타남. 모든 SAE 시험 약물과 무관하다고 평가됨. 피험자 2명(1.9%)은 AE로 인해 SOF/VEL 조기 중단.

  - 실험실 결과 이상은 대부분 중증도 1등급 또는 2등급이였음.

  - 신장 안전성과 관련하여, 어떤 치료군에서도 신장 및 비뇨기 장애 기관계 분류에 따른 3등급 이상의 AE 보고 없었음. 총 5명의 피험자(강화 TDF 함유 요법을 받는 4명)에게는 치료 중 신기능의 변화와 일치하는 실험실 결과 이상이 나타남. 그러나 ARV 요법을 변경하지는 않음. 이들 사례의 대다수(80%, 4명)에 있어서, 이러한 실험실 결과 이상은 일과성이었고 무증상이었음. 실험실 결과 이상이 지속되고 있는 한 피험자는 만성 신장 질환이 있었으며 연구 치료를 앞두고 신장전문의의 관리를 받았음. 해당 피험자는 ARV 요법의 수정 없이 연구 치료를 완료함.

  - HIV 바이러스 반동 경험한 피험자 없고, CD4 T-세포 수치 치료동안 안정적.

Table 11-2. GS-US-342-1202: Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)

Number (%) of Subjects Experiencing Any	Boosted TDF-Containing Regimens (N = 56)	Non-Boosted TDF-Containing Regimens (N = 35)	Non-TDF-Containing Regimens (N = 15)	Total (N = 106)
AE	42 (75.0%)	24 (68.6%)	9 (60.0%)	75 (70.8%)
Grade 3 or Above AE	4 (7.1%)	3 (8.6%)	2 (13.3%)	9 (8.5%)
Grade 2 or Above AE	17 (30.4%)	12 (34.3%)	3 (20.0%)	32 (30.2%)
Treatment-Related AE	28 (50.0%)	17 (48.6%)	5 (33.3%)	50 (47.2%)
Grade 3 or Above Treatment-Related AE	2 (3.6%)	0	0	2 (1.9%)
Grade 2 or Above Treatment-Related AE	7 (12.5%)	4 (11.4%)	1 (6.7%)	12 (11.3%)
SAE	2 (3.6%)	0	0	2 (1.9%)
Treatment-Related SAE	0	0	0	0
AE Leading to Premature Discontinuation of SOF/VEL	1 (1.8%)	0	1 (6.7%)	2 (1.9%)
AE Leading to Interruption of SOF/VEL	0	0	0	0
Deaths	0	1 (2.9%)	0	1 (0.9%)

Table 11-3. GS-US-342-1202: Adverse Events Reported in at Least 5% of Subjects Overall by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Number (%) of Subjects Experiencing	Boosted TDF-Containing Regimens (N = 56)	Non-Boosted TDF-Containing Regimens (N = 35)	Non TDF-Containing Regimens (N = 15)	Total (N = 106)
Any AE	42 (75.0%)	24 (68.6%)	9 (60.0%)	75 (70.8%)
Fatigue	16 (28.6%)	7 (20.0%)	3 (20.0%)	26 (24.5%)
Headache	7 (12.5%)	6 (17.1%)	1 (6.7%)	14 (13.2%)
Upper respiratory tract infection	8 (14.3%)	1 (2.9%)	0	9 (8.5%)
Arthralgia	6 (10.7%)	1 (2.9%)	1 (6.7%)	8 (7.5%)
Diarrhoea	6 (10.7%)	2 (5.7%)	0	8 (7.5%)
Insomnia	4 (7.1%)	3 (8.6%)	0	7 (6.6%)
Nausea	4 (7.1%)	2 (5.7%)	1 (6.7%)	7 (6.6%)

Table 11-5. GS-US-342-1202: Treatment-Related Adverse Events Reported in at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group by Preferred Term (Safety Analysis Set)

Number (%) of Subjects Experiencing	Boosted TDF-Containing Regimens (N = 56)	Non-Boosted TDF-Containing Regimens (N = 35)	Non-TDF-Containing Regimens (N = 15)	Total (N = 106)
Any Treatment-Related AE	28 (50.0%)	17 (48.6%)	5 (33.3%)	50 (47.2%)
Fatigue	13 (23.2%)	7 (20.0%)	3 (20.0%)	23 (21.7%)
Headache	5 (8.9%)	6 (17.1%)	0	11 (10.4%)
Insomnia	4 (7.1%)	3 (8.6%)	0	7 (6.6%)
Nausea	3 (5.4%)	1 (2.9%)	1 (6.7%)	5 (4.7%)
Diarrhoea	3 (5.4%)	1 (2.9%)	0	4 (3.8%)
Vomiting	1 (1.8%)	0	1 (6.7%)	2 (1.9%)
Nervousness	0	0	1 (6.7%)	1 (0.9%)
Pain in extremity	0	0	1 (6.7%)	1 (0.9%)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12주 동안의 SOF/VEL 치료 유효성은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자를 대상으로 한 3건의 3상 연구(ASTRAL-1,2,3), 12주동안 SOF/VEL±RBV 또는 24주 동안 SOF/VEL치료의 유효성은 CPT B 경화증이 있는 피험자를 대상으로 한 1건의 연구(ASTRAL-4)에서 평가되었음.

- 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자:
  - 단일 약제로 투여된 SOF+VEL의 유효성은 3건의 2상 연구 GS-US-342-0102, GS-US-342-0109 및 GS-US-337-0122(ELECTRON-2, 코호트 4)에서 평가되었음. 전반적으로, SVR12 비율은 2상 프로그램과 3상에서 유사한 결과를 보임.
  - 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자를 대상으로 한 3건의 3상 연구는 일차 평가변수를 충족했음. 연구 GS-US-342-1138에서 12주 동안 SOF/VEL로 치료한 결과, SVR12 비율이 사전 지정된 목표인 85%보다 통계적으로 우수했음($p < 0.001$). 연구 GS-US-342-1139에서 SOF/VEL 12주 치료군의 SVR12 비율은 SOF + RBV 12주 치료군에 비해 통계적으로 우수했음($p = 0.018$). 연구 GS-US-342-1140에서 SOF/VEL 12주 치료군의 SVR12 비율은 SOF+RBV 24주 치료군에 비해 통계적으로 우수했음($p < 0.001$).
  - SVR12 비율 > 95%(범위: 95.3%~100.0%)가 모든 HCV 유전자형에서 달성되었음(하단 표 참조). 경화증이 있는 피험자에서 SVR12 비율은 > 91%(범위: 모든 HCV 유전자형에 걸쳐 91.3%~100.0%)였으며, 이전 치료 경험이 있는 피험자들의 SVR12 비율도 > 90%임.

표 31. GS-US-342-1138, GS-US-342-1139 및 GS-US-342-1140: SVR12(전체 분석 세트)

	SOF/VEL 12주						
	유전자 1형 (N = 328)	유전자 2형 (N = 238)	유전자 3형 (N = 277)	유전자 4형 (N = 116)	유전자형 5 (N = 35)	유전자형 6 (N = 41)	합계 (N = 1035)
전체	323/328 (98.5%)	237/238 (99.6%)	264/277 (95.3%)	116/116 (100.0%)	34/35 (97.1%)	41/41 (100.0%)	1015/1035 (98.1%)
95% CI	96.5%~ 99.5%	97.7%~ 100.0%	92.1%~ 97.5%	96.9%~ 100.0%	85.1%~ 99.9%	91.4%~ 100.0%	97.0%~ 98.8%
경화증	72/73 (98.6%)	29/29 (100.0%)	73/80 (91.3%)	27/27 (100.0%)	5/5 (100.0%)	6/6 (100.0%)	212/220 (96.4%)
95% CI	92.6%~ 100.0%	88.1%~ 100.0%	82.8%~ 96.4%	87.2%~ 100.0%	47.8%~ 100.0%	54.1%~ 100.0%	93.0%~ 98.4%
치료 유경험	109/110 (99.1%)	44/44 (100.0%)	64/71 (90.1%)	52/52 (100.0%)	11/11 (100.0%)	3/3 (100.0%)	283/291 (97.3%)
95% CI	95.0%~ 100.0%	92.0%~ 100.0%	80.7%~ 95.9%	93.2%~ 100.0%	71.5%~ 100.0%	29.2%~ 100.0%	94.7%~ 98.8%

  - 유전자1형: 유전자형 1 HCV 감염이 있는 피험자에서 SVR12 비율은 98.5%(328명 중 328명)였음. SVR12를 달성하지 못한 유전자형 1 HCV 감염이 있는 5명의 피험자에는 바이러스 실패를 경험한 피험자 2명 (0.6%)과 SVR12 평가를 완료하지 않은 피험자 3명(0.9%)이 포함됨. 유전자형 1

HCV 감염이 있는 피험자에서의 전반적으로 높은 SVR12 비율과 일치하여, 평가된 모든 하위군에서 SVR12 비율이 높았음. 경화증이 있는 피험자에서 SVR12 비율은 98.6% (73명 중 72명)였고, 경화증이 없는 피험자에서는 98.4%(255명 중 251명)임. 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1 HCV 감염 피험자의 SVR12 비율은 99.1%(110명 중 109명), 초치료 피험자에서는 98.2%(218명 중 214명)임.

- 유전자2형: SOF/VEL로 치료받은 유전자형 2 HCV 감염 피험자 238명은 연구 GS-US-342-1138 (N = 104) 및 GS-US-342-1139(N = 134)에 등록되었음. 이 연구에 등록된 모집단에는 경화증이 있는 피험자 29명(12.2%)과 이전 치료 경험이 있는 피험자 44명(18.5%)이 포함되었음. SOF/VEL로 치료받은 유전자형 2 HCV 감염 피험자 1명을 제외한 모든 피험자는 SVR12를 달성함(99.6%, 238명 중 237명). SOF/VEL로 치료받은 유전자형 2 HCV 감염 피험자에서 바이러스 실패는 없음.
- 유전자3형: 피험자 집단에는 높은 비율로 경화증이 있는 피험자(28.9%, 277명 중 80명)와 이전 치료 유경험 피험자(25.6%, 277명 중 71명)이 포함됨. 전체 SVR12 비율은 95.3%(277명 중 264명)이었음. 경화증이 있거나 또는 없는 초치료 피험자의 SVR12 비율은 각각 93.0%(43명 중 40명) 및 98.2%(163명 중 160명)였고, 경화증이 있거나 또는 없는 치료 유경험 피험자의 SVR12 비율은 89.2%(37명 중 33명) 및 91.2%(34명 중 31명)였음. 치료전 NS5A RAV를 가진 유전자형 3 HCV 감염 피험자의 SVR12 비율은 88.4%(43명 중 38명)였음. 반응에 대한 부정적인 예측 인자(NS5A RAV의 존재, 경화증, HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL, 이전 치료 경험)의 영향에 대한 탐색적 분석은 부정적인 인자의 수가 증가함에 따라 바이러스 실패율이 증가했음을 나타냄. 그러나, 이러한 요인이 3개인 피험자에서도 비율은84.2%(38명 중 32명)였음. SVR12를 달성하지 못한 유전자형 3 HCV 감염이 있는 13명의 피험자에는 바이러스 실패를 경험한 피험자 11명(4.0%)과 SVR12 평가를 완료하지 않은 피험자 2명(0.7%)이 있음. 기준선에서 유전자형 3 HCV 감염이 있는 한 피험자는 재발 시 유전자형 1a HCV 감염을 보였으며, 이는 바이러스 실패가 재감염으로 인한 것임을 알 수 있음.
- 유전자4형: 유전자형 4 HCV 감염이 있는 피험자 중 23.3%(116명 중 27명)는 경화증이 있었고, 44.8%(116명 중 52명)는 이전 치료 경험이 있었음. 유전자 4형 HCV 감염 피험자는 모두 SOF/VEL로 치료받고 SVR12를 달성했음.
- 유전자5형: 피험자 중 14.3%(35명 중 5명)는 경화증이 있었고, 31.4%(35명 중 11명)는 이전 치료 경험이 있었음. 1명을 제외한 모든 피험자는 SVR12를 달성했음(97.1%, 35명 중 34명). 유전자형 5 HCV 감염 피험자 35명에서 바이러스 실패는 없었음
- 유전자6형: 유전자형 6 HCV 감염이 있는 피험자 중 14.6%(41명 중 6명)는 경화증이 있었고, 7.3%(41명 중 3명)는 이전 치료 경험이 있었음. 유전자형 6 HCV 감염 피험자는 모두 SOF/VEL로 치료받고 SVR12를 달성했음.

• 비대상성 경화증이 있는 피험자:

- 12주 동안 SOF/VEL+RBV로 치료받은 CPT B 경화증 피험자는 12주 또는 24주 동안 SOF/VEL로 치료받은 피험자에 비해 SVR12 비율이 높고 바이러스 실패율이 낮았음.
- 전반적으로, 12주 동안 SOF/VEL+RBV로 치료받은 비대상성 경화증 피험자가 달성한 SVR12 비율 94.3%는 12주 동안 RBV없이 SOF/VEL로 치료받은 대상성 경화증이 있거나 또는 경화증이 없는 피험자가 달성한 SVR12 비율과 유사했음(각각 96.4% 및 98.5%).
- 2주 동안 SOF/VEL+RBV 치료를 받은 유전자형 1 또는 3 HCV 감염 피험자(각각 95.6% [68명 중 65

명] 및 84.6%[13명 중 11명])의 SVR12과 SOF/VEL+RBV로 치료받은 유전자형 2 또는 4 HCV 감염 피험자에서 바이러스 실패가 없다는 것은 HCV 유전자형에 관계없이 비대상성 경화증이 있는 피험자에서 12주 동안의 SOF/VEL+RBV 치료가 가장 효과적인 요법임을 알 수 있음.

- SOF/VEL을 사용한 이 3상 연구는 CPT B 경화증 피험자만 등록했지만, 비대상성 경화증이 있는 피험자를 대상으로 한 다른 SOF 기반 요법 연구 데이터를 참고하면 CPT C 경화증 환자에서도 12주 동안의 SOF/VEL+RBV 치료 유효성이 유사할 것으로 예상됨. 연구 GS-US-337-0123(SOLAR-1)에서, CPT B등급 경화증이 있는 유전자형 1 또는 4 HCV 감염 피험자는 87%의 SVR12 비율을 나타냈으며(30명 중 26명), CPT C등급 경화증이 있는 유전자형 1 또는 4 HCV 감염 피험자는 12주 동안 레디파스비르(LDV)/SOF(Harvoni®) + RBV로 치료받은 이후 86%(22명 중 19명)의 SVR12 비율을 나타냈음. 또한, 연구 GS-US-337-0123에서 CPT B 경화증이 있는 이식 전 및 이식 후 피험자에서도 유사한 SVR12 비율이 달성되었음(각각 87% 및 85%). 이러한 데이터는 12주 동안의 SOF/VEL+RBV 요법이 연구 GS-US-342-1137에서 CPT B 경화증이 있는 이식 전 피험자에서 입증된 바와 같이 CPT C 경화증이 있는 피험자와 이식 후 피험자에서 유사한 유효성을 가질 수 있음을 시사함. 다만 해당 자료가 제출되지 않아 정확한 검증을 위해 해당 자료를 요청하고자 함.

표 9. GS-US-342-1137(ASTRAL-4): 유전자형에 따른 SVR12(전체 분석 세트)

	유전자형							
	합계 (모든 유전자형)	GT1a	GT1b	GT1 전체	GT2	GT3	GT4	GT6
SOF/VEL 12주								
SVR12	75/90 (83.3%)	44/50 (88.0%)	16/18 (88.9%)	60/68 (88.2%)	4/4 (100.0%)	7/14 (50.0%)	4/4 (100.0%)	0
95% CI	74.0%~ 90.4%	75.7%~ 95.5%	65.3%~ 98.6%	78.1%~ 94.8%	39.8%~ 100.0%	23.0%~ 77.0%	39.8%~ 100.0%	—
SOF/VEL+RBV 12주								
SVR12	82/87 (94.3%)	51/54 (94.4%)	14/14 (100.0%)	65/68 (95.6%)	4/4 (100.0%)	11/13 (84.6%)	2/2 (100.0%)	0
95% CI	87.1%~ 98.1%	84.6%~ 98.8%	76.8%~ 100.0%	87.6%~ 99.1%	39.8%~ 100.0%	54.6%~ 98.1%	15.8%~ 100.0%	—
SOF/VEL 24주								
SVR12	77/90 (85.6%)	51/55 (92.7%)	14/16 (87.5%)	65/71 (91.5%)	3/4 (75.0%)	6/12 (50.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
95% CI	76.6%~ 92.1%	82.4%~ 98.0%	61.7%~ 98.4%	82.5%~ 96.8%	19.4%~ 99.4%	21.1%~ 78.9%	15.8%~ 100.0%	2.5%~ 100.0%

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제안된 적응증을 뒷받침하는 안전성 데이터는 SOF/VEL에 대한 4가지 3상 연구, SOF+VEL±RBV에 대한 3가지 2상 연구 및 SOF/VEL에 대한 5가지 1상 연구를 포함한 총 12가지 임상 연구에 제공됨.
- 통합 3상 안전성 모집단에서 12주 동안의 SOF/VEL 치료는 일반적으로 연령, 성별, 인종 또는 경화증 상태에 관계없이 내약성이 우수했으며, 약물 관련 SAE가 없었고, AE로 인한 SOF/VEL 중단이 거의 없었음. SOF/VEL을 투여받은 피험자에서 두통(28.6%), 피로(21.0%), 구역(13.0%) 및 코인두염(11.7%)이 가장 흔하게 보고된(발생률 ≥ 10%) AE였으며 위약을 투여받은 피험자와 유사한 발생률이였음(각각

28.4%, 19.8%, 11.2% 및 10.3%). 12주 또는 24주 동안의 SOF+RBV와 비교할 때 SOF/VEL은 빈혈, 불면증, 과민성, 불안증 및 운동 시 호흡곤란과 같은 RBV 함유 요법의 전형적인 AE 비율이 낮았음. 위약을 투여받은 피험자에 비해 SOF/VEL을 투여받은 피험자는 크레아틴 키나아제와 리파아제의 상승률이 더 높았음. 3등급 또는 4등급 크레아틴 키나아제 상승과 함께 SOF/VEL을 투여받은 피험자의 0.8%는 모두 일시적이었으며 횡문근융해증의 사례가 없는 운동 또는 신체 활동과 관련이 있었음. 3등급 또는 4등급 리파아제 상승과 함께 SOF/VEL을 투여받은 피험자의 3.2%는 모두 췌장염 또는 기타 암시적인 복부 징후 또는 증상이 없는 무증상 및 일시적 현상이었음.

- 광범위한 기관계(심장, 피부, 간, 근육, 췌장, 신경 및 신장)에 걸쳐 관심 대상 이상사례가 2상 및 3상 연구에서 평가되었음. 사례는 드물고, SOF/VEL과 관련된 것으로 평가된 사례는 없었음. 이러한 범주에서 SOF/VEL과 AE의 연관성에 대한 증거는 발견되지 않았음.
- 아미오다론을 다른 DAA와 함께 SOF와 병용투여했을 때 증상성 서맥의 시판 후 사례와 심박조율기 개입이 필요한 사례가 보고되었음. 이 사례는 일반적으로 몇 시간에서 며칠 이내에 발생했지만, HCV 치료 시작 후 최대 2주까지 관찰되었음. 이 효과의 메커니즘은 알려진 바가 없음. 따라서 아미오다론과 SOF/VEL의 병용 투여는 권장되지 않음. SOF/VEL 임상 개발 프로그램의 어떤 피험자도 아미오다론을 투여받지 않았으며 SOF/VEL로 치료하는 동안 증상성 서맥, 심장 마비 또는 심박조율기 개입을 경험한 사람은 없었음. 안정적인 베타 차단제 요법, 칼슘 통로 차단제 또는 둘 다 투여받지 않은 피험자 사이에서 심박수에 대한 SOF/VEL의 영향을 평가했으며, 어떤 치료군에서도 임상적으로 관련된 변화나 추세가 관찰되지 않았음. 아미오다론과 SOF/VEL 병용투여의 데이터 부족을 감안할 때, 이러한 약물의 병용에 대해 경고하고 대체 치료 옵션이 없는 환자에 대한 모니터링을 제안하는 것이 적절함. (Sovaldi 및 Harvoni 사용상의 주의사항에 제공된 지침과 일치)
- 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min) 또는 투석이 필요한 말기 신장 질환 환자들을 대상으로 SOF/VEL의 유효성 및 안전성은 GS-US-342-4062에서 평가되었음. 이 연구에서 피험자의 94.9%(56/59명)이 SVR12에 도달했으며, 도달하지 않은 3명 중 2명은 바이러스 실패를 경험함. 안전성 측면에선 전반적으로 치료군의 79.7%(47/59명)가 적어도 1건의 AE를 경험했으며, 15.3%는 치료 관련 AE 발생함. 가장 흔한 AE는 두통(16.9%, 10명), 피로(13.6%, 8명), 구역(13.6%, 8명) 및 구토(13.6%, 8명)임. 보고된 AE는 대부분 중증도 1등급 또는 2등급이였음. 피험자의 11.9%(7/59명)은 3등급 AE 발생함. 모두 시험약물과 무관한 것으로 평가됨. 결과적으로 SOF/VEL QD 요법은 중증 신장애가 있거나 투석이 필요한 ESRD 환자에서도 안전하고 내약성 우수함. 연구 GS-US-342-1138(ASTRAL-1), GS-US-342-1139(ASTRAL-2) 및 GS-US-342-1140(ASTRAL-3)에 등록된 경증 신장애(eGFR < 90 mL/min)가 있는 피험자에서 SOF/VEL의 안전성은 정상 신기능을 가진 사람과 다르지 않았음.
- 비대상성 간 질환이 있는 피험자는 3상 연구 GS-US-342-1137(ASTRAL-4)에서 12주 동안 SOF/VEL, 12주 동안 SOF/VEL+RBV 또는 24주 동안 SOF/VEL을 투여받도록 무작위 배정되었음. 전체 유효성 데이터는 SOF/VEL+RBV 치료군에서 가장 낮은 바이러스 실패율을 보여주었음. SOF/VEL에 RBV를 추가하면 주로 혈액학적 및 정신적 AE로 인해 연구 피험자가 경험하는 AE의 수가 크게 증가했음. RBV의 투여량 변경 또는 치료 중단은 피험자의 36.8%에서 발생했음. 그러나 AE로 인한 모든 연구 약물의 중단은 흔하지 않았으며 SOF/VEL+RBV를 투여받은 피험자의 4.6%에서만 발생. 모든 치료군에서 통합 3상 안전성 모집단의 안전성 데이터와 비교할 때 AE가 보다 일반적이었으며 3등급 또는 4등급 AE, SAE, 사망 및 실험실 결과 이상 비율이 더 높았음. 비대상성 간 질환을 가진 267명의 피험자를 대상으로 한 이 임상연구에서 SOF/VEL에 특정한 안전성 문제는 확인되지 않음.

6.6. 가교자료

6.6.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

(1) ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Drug characteristics	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross Reference)
Pharmacokinetics	Linear	None	1. SOF : 건강한 피험자들을 대상으로 한 200 mg - 1200 mg의 용량 범위에서 소포스부비르 및 GS-331007 노출이 용량 비례 증가량에 가까운 증가량으로 관찰됨. 2 VEL : HCV 감염 피험자 25-150 mg 용량에서 VEL 노출도(AUC 및 Cmax)는 용량 비례적으로 증가 *각 성분별 개별 약제로 평가하였으며 개별 약제와 FDC는 BE 입증함.
Pharmacodynamics	Flat	None	.SOF/VEL -SOF/VEL에 대한 3상 시험에서 평균 노출은 각각 용량-반응 곡선의 최대값 근처에서 유지되며 평균 예상 최대 HCV RNA 억제(Emax %)는 VEL 99.4%, SOF 83.8%, GS-331007은 95.9%.
Therapeutic Dose Range	Wide	None	- 건강한 피험자들과 HCV 감염 피험자를 대상으로 시험된 용량 범위(SOF; 1200 mg 및 VEL; 450 mg 이하)에서 특징적인 독성이 관찰되지 않음 - SOF/LDV 400mg/100 mg FDC 투여시 특징적인 독성 없음.
Metabolism	Minimal/multiple pathways	Low or None	1.SOF 소포스부비르는 사람 카르복시 에스테라아제1(CES1) 및 카텝신 A(CatA)에 의해 GS-566500 및 이후 GS-331007 (우리딘 뉴클레오시드)로 빠르게 변환되는 뉴클레오티드 전구약물이며, 소포스부비르 투여 이후의 순환종임. GS-606965는 이후 세포 내에서 이인산으로 인산화되며 결국 삼인산으로 인산화됨(GS-461203: 활성 우리딘 삼인산형). 2.VEL 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP4A4에 의한 VEL의 느린 대사 전환이 관찰됨. 건강한 성인 남성에 [14C]-VEL 경구투여 후, 혈장 노출은 약99%로 모약물이였음. VEL은 주로 대변으로 배출됨. VEL의 제거 경로는 담즙배설로 인함.

Bioavailability	High	Low or None	사람 물질 균형 연구(단일 경구 용량 [14C]-소포스부비르)에서는 최소 > 80%의 용량이 소변에서 회수되었으며, 이를 통하여 상당량이 흡수되었다는 것을 알 수 있음. 음식(고지방식)이 소포스부비르의 상대 생체이용률에 미치는 영향 평가 결과 소포스부비르 및 GS-331007의 PK에서는 유의미한 변화가 관찰되지 않았으며 소포스부비르 투여에 대한 임상적 권장 사항은 음식과 무관함. 고지방/고칼로리 또는 중지방/중칼로리 식사와 함께 SOF/VEL을 투여하면 VEL AUC가 각각 21%와 34% 증가했으며, VEL Cmax는 31% 증가로 변화하지 않음. 음식물은 생체이용률에서 미미한 변화만을 일으킴. GS-331007 경우, AUC의 변화없이 SOF/VEL을 음식물과 함께 투여한 후 약 25%에서 37% 낮은 Cmax관찰됨. SOF/VEL은 음식물의 여부와 상관없이 투여될 수 있음.
Protein Binding	Low	None	1.SOF 혈장단백결합률: 61-65%. 2.LDV 혈장단백결합률 >99.5%.
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug-Disease Interaction	Little	Low to None	- SOF/VEL과 투여될 수 있는 병용 약물을 사용한 약물 대 약물 상호작용 연구가 실시되었음. 연구 결과에 따르면 소포스부비르는 용량 조정이 필요하지 않음. -음식 영향 또는 민족 가교 연구의 소포스부비르 또는 GS-331007 PK에서는 식이요법 매개 변화가 관찰되지 않았음. -SOF/VEL의 PK에 대한 신장애 또는 간장애 영향: 간장애는 PK에 유의한 임상적 영향을 미치지 않음. Pop-PK 결과, HCV 감염 피험자에서 간경변은 SOF/GS-331007의 노출에 임상적 영향이 없음. SOF/VEL은 경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에 투여될 수 있음. 경증, 중등도 신장애 환자에게 SOF/VEL의 용량 조절은 필요 없음. 중증 신장애 환자(ESRD 포함)에서 GS-331007의 유의한 노출 증가가 나타남. 중증 신장애는 VEL의 PK에 영향 없음. SOF/VEL의 안전성 유효성은 중증 신장애 또는 투석이 필요한 ESRD에서 확

			립되지 않음.
Inappropriate Use	Little	None	작용 방식에 근거했을 때 가능성은 매우 낮음.

(2) 외국임상시험과의 비교

1) 약동학적 특성

- 한국인 대상시험 1상 시험은 별도 수행하지 않았으나 가교시험에서 PK 분석하였음
- 한국인에서의 SOF, GS-331007, VEL의 PK는 2/3상 통합 집단과 유사함

Table 6. GS-US-342-5532: Comparison of Mean (%CV) SOF, GS-331007, and VEL PK Parameters between HCV-Infected Subjects in the SOF/VEL Korea Population and the SOF/VEL Global Registrational Studies Population (PK Analysis Set)

PK Parameter (Mean [%CV])	SOF/VEL Korea Population (N = 54)	SOF/VEL Global Registrational Studies Population	%GLSM Ratio (90% CI)
SOF[a]			
AUC_{tau} (h•ng/mL)	1239 (27)	1261.6 (37.2)	100.81 (93.04, 109.23)
C_{max} (ng/mL)	605 (31)	566.3 (31.4)	104.79 (97.26, 112.91)
GS-331007[b]			
AUC_{tau} (h•ng/mL)	14,561 (25)	13,966.7 (28.0)	104.83 (98.58, 111.49)
C_{max} (ng/mL)	1036 (22)	868.2 (27.6)	121.07 (113.74, 128.88)
VEL[c]			
AUC_{tau} (h•ng/mL)	3296 (51)	2967.3 (50.2)	109.09 (97.44, 122.14)
C_{max} (ng/mL)	290 (63)	259.0 (53.9)	106.73 (94.13, 121.02)
C_{tau} (ng/mL)	49.2 (60.0)	41.5 (65.0)	118.84 (104.30, 135.41)

2) 가교에 이용된 시험(GS-US-342-1138; ASTRAL-1) 개요

Table 5. Overview of SOF/VEL Phase 3 Studies Utilized for the Korean Bridging Analysis

Study Number	Design	Study Objectives	Population	Number of Subjects by Treatment	Duration of Treatment
GS-US-342-5532	Phase 3b, open-label, multicenter study in subjects with chronic HCV infection in Korea	To determine the antiviral efficacy of treatment with SOF/VEL fixed-dose combination as measured by the proportion of subjects with SVR12. To evaluate the safety and tolerability of SOF/VEL fixed-dose combination as assessed by review of the accumulated safety data.	Treatment-naive and IFN-based treatment-experienced adult subjects with genotype 1 (genotype 1a and 1b) or genotype 2 HCV infection	**SOF/VEL**: 54 treated; 53 completed	12 weeks
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in treatment-naive and treatment-experienced subjects with chronic HCV infection	To determine the antiviral efficacy of combination treatment with SOF/VEL fixed-dose combination as measured by SVR12. To evaluate the safety and tolerability of SOF/VEL fixed-dose combination as assessed by review of the accumulated safety data.	Treatment-naive and treatment-experienced adult subjects with chronic HCV infection	**SOF/VEL (Genotype 1)**: 328 treated; 326 completed **SOF/VEL (Genotype 2):** 104 treated; 104 completed	12 weeks

- 시험 디자인:

시험번호	설계	투여방법, 투여기간	평가변수
GS-US-342-1138	1.SOF/VEL 12주 vs. placebo, 비교 3상 2.다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3.만성 GT1,2,4,5,6 HCV 감염의 간경변이 있거나 없으며, 치료 경험이 있거나 없는 피험자 대상.	- GT 1, 2, 4 또는 6 HCV 감염 피험자는 2개의 치료군 중 1개에 무작위 배정됨 - GT 5 HCV 감염 피험자는 무작위 배정되지 않았고, 치료군 1에 등록되었음. · **치료군 1:** SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD · **치료군 2:** SOF/VEL PTM QD - 12주동안 치료군 또는 위약을 1일 1회 투여 받음	SVR12
* HCV RNA 검사 : COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV v2.0, LLOQ <15 IU/mL			

- 시험 결과(ASTRAL-1):

(SVR12): 99.0%(95% CI: 97.9%~99.6%)

(바이러스 실패율): 0.3%

(HCV RNA<LLOQ 도달 시점): 1주차(14.7~28.6%), 2주차(>50%), 4주차(>88.5%)

3) 가교시험자료: GS-US-342-5532 제출

가. 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 소포스부비르/벨파타스비르 고정용량복합제 및 소포스부비르/레디파스비르/복실아프레비르 고정용량복합제 12주의 유효성 및 안전성을 조사하는 3b상, 다기관, 개방표지 연구

나. 디자인

- 대상 : 만성 유전자형 1(2개의 코호트 모두) 또는 유전자형2(코호트1) HCV 감염으로, 경화증 유무에 대한 기록이 있는 ≥19세의 남성 또는 비임신/비수유 여성.

- 투여방법 :

  · 코호트 1: 인터페론(IFN) 기반 치료로 초치료 또는 치료 유경험 유전자형 1 또는 2 HCV 감염이 성인 피험자가 12주간 매일 SOF/VEL 400/100 mg을 투여받음

  · 코호트 2: 4주 이상의 기간 동안 비구조 단백질(NS) 5A 억제제 함유 요법으로 치료 유경험 유전자형 1 HCV 감염 성인 피험자가 12주간 매일 SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg을 투여받음.

- 일차평가변수 : SVR12

디. 데이터 비교

- 인구특성: 대체적으로 유사함 (표 참조)
- 유효성 비교: SVR12는 가교시험(98.1%)과 GS-US-342-1138(98.8%)에서 유사하였음.
- 바이러스 실패율: 가교시험(1.9%)과 GS-US-342-1138(0.5%)에서 유사하였음.
- HCV RNA<LLOQ 도달: 가교시험 결과 4,8,12주차(100%), GS-US-342-1138 결과 4주차(90.5%), 8주차, 12주차(100%)에 LLOQ 도달

Table 12. GS-US-342-5532 (SOF/VEL) and GS-US-342-1138 (Genotype 1 or 2): Proportion of Subjects with HCV RNA < LLOQ (15 IU/mL) While On Treatment by Visit (Full Analysis Set)

	GS-US-342-5532 SOF/VEL (N = 53)[a]	GS-US-342-1138 Genotypes 1 and 2 (N=432)
Baseline		
<LLOQ	0/53	0/432
Week 2		
<LLOQ	48/53 (90.6%)	242/432 (56.0%)
95% CI	79.3% to 96.9%	51.2% to 60.8%
<LLOQ Detected	21/53 (39.6%)	139/432 (32.2%)
<LLOQ TND	27/53 (50.9%)	103/432 (23.8%)
Week 4		
<LLOQ	53/53 (100.0%)	390/431 (90.5%)
95% CI	93.3% to 100.0%	87.3% to 93.1%
<LLOQ Detected	5/53 (9.4%)	105/431 (24.4%)
<LLOQ TND	48/53 (90.6%)	285/431 (66.1%)
Week 8		
<LLOQ	52/52 (100.0%)	430/430 (100.0%)
95% CI	93.2% to 100.0%	99.1% to 100.0%
<LLOQ Detected	0/52	11/430 (2.6%)
<LLOQ TND	52/52 (100.0%)	419/430 (97.4%)
Week 12		
<LLOQ	52/52 (100.0%)	430/430 (100.0%)
95% CI	93.2% to 100.0%	99.1% to 100.0%
<LLOQ Detected	0/52	1/430 (0.2%)
<LLOQ TND	52/52 (100.0%)	429/430 (99.8%)

▪ 안전성 비교:

Table 14. GS-US-342-5532 (SOF/VEL) and GS-US-342-1138 (Genotype 1 or 2): Overall Summary of Adverse Events (Safety Analysis Set)

	GS-US-342-5532 SOF/VEL (N = 54)	GS-US-342-1138 Genotypes 1 and 2 (N=432)
Number (%) of Subjects Experiencing Any		
Treatment-Emergent Adverse Event	23 (42.6%)	338 (78.2%)
Grade 3 or above Treatment-Emergent Adverse Event	3 (5.6%)	14 (3.2%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	5 (9.3%)	225 (52.1%)
Grade 3 or above Treatment-Emergent Treatment-Related Adverse Event	1 (1.9%)	2 (0.5%)
Treatment-Emergent Serious Adverse Event	3 (5.6%)	11 (2.5%)
Treatment-Emergent Treatment-Related Serious Adverse Event	0	0
Adverse Event Leading to Premature Discontinuation of the Study Drug	1 (1.9%)	1 (0.2%)
Adverse Event Leading to Interruption of the Study Drug	2 (3.7%)	1 (0.2%)
All Death	0	0

Table 15. GS-US-342-5532 (SOF/VEL) and GS-US-342-1138 (Genotype 1 or 2): Adverse Events Occurring in at Least 5% of Subjects by Preferred Term (Safety Analysis Set)

	GS-US-342-5532 SOF/VEL (N = 54)	GS-US-342-1138 Genotypes 1 and 2 (N=432)
Number (%) of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	23 (42.6%)	338 (78.2%)
Headache	4 (7.4%)	134 (31.0%)
Fatigue	—	97 (22.5%)
Nasopharyngitis	—	51 (11.8%)
Nausea	—	51 (11.8%)
Diarrhoea	—	38 (8.8%)
Insomnia	—	38 (8.8%)
Arthralgia	—	35 (8.1%)
Asthenia	—	23 (5.3%)
Upper respiratory tract infection	—	23 (5.3%)
Back pain	—	22 (5.1%)

- 가교시험자료 상세내용
- 피험자 수

피험자 수(계획 및 분석된 수):

계획된 피험자 수: 약 80명(코호트 1 내 50명 및 코호트 2 내 30명)
분석된 피험자 수: 87명(코호트 1 내 54명 및 코호트 2 내 33명)

분석 세트	코호트 1 12주간의 SOF/VEL	코호트 2 12주간의 SOF/VEL/VOX	합계
등록된 모든 피험자	54(100.0%)	33 (100.0%)	87(100.0%)
안전성 분석 세트	54(100.0%)	33 (100.0%)	87(100.0%)
전체 분석 세트(FAS)	53(98.1%)	33 (100.0%)	86(98.9%)
기준선에서 검출 가능한 HCV RNA 없음	1(1.9%)	0	1(1.1%)
PK 분석 세트	54(100.0%)	33 (100.0%)	87(100.0%)
PK 하위연구 분석 세트	6(11.1%)	2 (6.1%)	8(9.2%)
농도 값 없음	2(3.7%)	1 (3.0%)	3(3.4%)
선택적 PK 하위연구에 참여하지 않음	46(85.2%)	30 (90.9%)	76(87.4%)

- 선정 · 제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
· 코호트1: 스크리닝 시 HCV 유전자형 1 또는 2 감염자로, HCV 치료 무경험 및 RBV를 동반하거나 동반하지 않은 인터페론 함유 요법에 대한 이전 치료 실패 경험 · 코호트2: 최소 4주동안 NS5A 억제제 포함 요법으로 치료 경험이 있으며 스크리닝 시 HCV 유전자형 1 감염자. · 간경변증 있거나 없는 자	· HBV 및 HIV 감염 · 코호트1: NS5A 또는 NS5B 억제제에 대한 이전 노출 · 임상적인 간 대상부전이 있는 자(예: CPT B/C)

- 유효성 평가

1) 1차 유효성 평가변수: FAS에 대한 시험 약물 중단 후 12주 차에 HCV RNA<LLOQ 상태(SVR12)를 달성한 피험자 비율

- SOF/VEL군: 피험자의 98.1%(95% CI: 89.9%~100.0%)(52/53명) SVR12 달성함

Table 13. GS-US-342-5532: SVR12 (Full Analysis Set)

	SOF/VEL 12 Weeks (N = 53)[a]	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 33)
SVR12	52/53 (98.1%)	33/33 (100.0%)
95% CI	89.9% to 100.0%	89.4% to 100.0%

2) 2차 유효성 평가변수: SVR4, 시험 방문별 HCV RNA<LLOQ 피험자 비율, HCV RNA절대값 및 기준선부터 12주차까지의 변화, 바이러스 실패 피험자 비율

- SVR12 달성 못한 피험자 53명 중 1명(1.9%)은 조기에 치료를 중단하고 치료 후 4주 방문 시 재발 확인됨.

- 2주간의 치료 후 HCV RNA 수치의 기준선 대비 변화 평균은 SOF/VEL군에서 -

4.78(0.857) log_{10} IU/mL였음. HCV RNA 감소는 2주차에서 12주차까지 유지됨. HCV RNA의 빠르고 지속적인 감소로, SOF/VEL 군 피험자의 90.6%가 2주차에 HCV RNA<LLOQ 도달함. 4주차 및 이후의 모든 치료 중 방문에서 피험자의 100%가 HCV RNA<LLOQ 도달.

- 치료전 NS5A 내성 관련 변종(RAV) 및 NS5B 뉴클레오시드 억제제(NI) RAV는 피험자의 58.4% 및 9.4%에서 각각 관찰되었음. 12주간 SOF/VEL 치료를 받고 치료 후 RAV가 있는 모든 피험자가 SVR12를 달성했으므로, 치료 후 NS5A 및/또는 NS5B NI RAV의 존재는 치료 결과에 영향을 주지 않음을 확인함. 1명의 피험자는 4주차에 치료를 중단하고 치료 후 4주차에 재발함. 이 피험자는 기준선 및 재발 시점에 NS5A RAV L31M이 있었음. 이 피험자는 기준선 또는 재발 시점에 NS5B NI RAV가 없었음.

- 안전성 평가:
  - SOF/VEL군에서, 42.6%의 피험자(54명 중 23명)에게 연구 중 1건 이상의 AE가 있었고, 9.3%(54명 중 5명)에게 치료 관련 AE가 발생함. 대부분의 AE는 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며, 54명 중 3명(5.6%)에게 3등급 AE가 있었고 4등급 AE는 보고되지 않음. 가장 자주 보고된 AE는 두통(7.4%, 4명) 및 메스꺼움(3.7%, 2명)임.
  - SOF/VEL군에서 3명의 피험자(5.6%)가 중대한 이상사례(SAE)를보였으며, 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 간주된 사례는 없었음. 2명의 피험자(3.7%)에게 시험 약물 중단으로 이어진 AE(둘 다 SAE)가 발생함. 1명의 피험자는 3등급 간기능 검사 수치 증가가 있었으며, 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 간주되었음. 해당 피험자는 ALT 및 AST의 증가가 사전 지정된 임상시험계획서 중단 기준을 충족했기 때문에 시험 약물이 중단됨.
  - SOF/VEL군의 피험자 대부분(51.9%, 54명 중 28명)에서 1건 이상의 실험실 결과 이상이 보고되었음. 대부분의 실험실 결과 이상은 중증도가 1등급(54명 중 15명, 27.8%) 또는 2등급(54명 중 9명, 16.7%) 2등급이었음. SOF/VEL군의 피험자 2명(3.7%)에게 3등급 혈액학 실험실 결과 이상이 있었음(헤모글로빈 감소와 혈소판 감소). SOF/VEL군의 피험자 2명(3.7%)에게 3등급 화학 실험실 결과 이상이 발생함. 1명의 피험자에서 ALT 및 AST에 대해 보고되었고 1명의 다른 피험자에서 혈청 포도당(고혈당증)에 대해 보고되었음.

6.6.2. 검토의견

- 만성 HCV 1,2형 감염 한국인 피험자 대상 가교시험 결과, GS-US-342-1138과 유사한 안전성 유효성을 보임.
- 초치료 및 치료 유경험인 한국인 피험자(HCV 1형, 2형)에서 이전 치료 경험 또는 대상성 간경변증 유무와 상관없이 높은 SVR12 비율을 보임(98.1%)
- SVR의 높은 비율 또한 가교시험 및 GS-US-342-1138과 유사함.
- 가교시험 및 GS-US-342-1138 모두 기준선 HCV NS5A RAV 존재에도 낮은 바이러스 실패율을 보임.
- 안전성/내약성은 가교시험 및 GS-US-342-1138과 유사하였으나, AE는 한국인 피험자에서 그 비율이 더 낮았음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 1상 연구 1건(GS-US-342-0104)는 SOF/VEL FDC(400/100 mg) 투여 시 SOF, SOF 대사물(GS-566500 및 GS-331007) 및 VEL에 대한 노출이 개별 정제로 투여된 SOF 400 mg+VEL 100 mg와 비교하여 유사하다는 것을 입증함. 모든 3상 연구는 SOF/VEL FDC로 진행되었음.
  - SOF 2상 용량 결정 연구(P7977-0221) 및 P7977-0422의 통합 유효성 및 안전성 데이터는 HCV 감염 치료를 위한 VEL 평가에 SOF 400 mg 용량 선택을 확립함
  - 2상 연구 3건 (GS-US-342-0102, GS-US-342-0109, GS-US-337-0122; 코호트4)은 경화증이 없거나 대상성 경화증을 가진 유전자형1~6 HCV 감염 피험자의 최적의 치료요법을 12주동안 VEL 100 mg+SOF 400 mg 투여하는 것으로 확립함
  - SOF/VEL의 유효성은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자 대상 3건의 3상 연구(ASTRAL-1,2,3)와 비대상성 경화증이 있는 피험자 대상으로 한 1건의 3상 연구(ASTRAL-4)에서 확립되었음.
  - 경화증이 없는 피험자 및 대상성 경화증이 있는 피험자 집단에서 12주 동안의 SOF/VEL 치료는 내약성 우수함. SOF/VEL 투여받은 >1000 명 피험자 중 AE로 인한 중단은 2건뿐임. 전반적인 SOF/VEL의 안전성 프로파일은 위약 치료와 유사함. 임상적으로 의미 있는 실험실 결과 이상 발견되지 않음. 비대상성 경화증이 있는 피험자에서도 내약성 우수하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: Epclusa®(sofosbuvir and velpatasvir) tablets, for oral use, 2016.06.28. (만3세 이상)
- EMA: Epclusa film-coated tablets 2016.07.28. (만3세 이상)
- 캐나다: Epclusa(Sofosbuvir and velpatasvir) tablets, 2016.07.11. (만12세 이상)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

회사	품목명	성분	기전	HCV 유전자형	허가일
길리어드사이언스코리아(유)	소발디	소포스부비르	NS5B 억제제	1,2,3,4	2015.09.10.
길리어드사이언스코리아(유)	하보니	소포스부비르 레디파스비르	NS5B 억제제 NS5A 억제제	1,2,4,5,6	2015.10.13.
한국애브비(주)	마비렛	글레카프레비르 피브렌타스비르	NS3/4A PI NS5A 억제제	1,2,3,4,5,6	2018.01.12.
한국엠에스디(주)	제파티어정	엘바스비르 그라조프레비르	NS5A 억제제 NS3/4A PI	1,4	2016.11.21.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	**허가일**	2022.2.17.
제품명	엡클루사정	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 0.2 (2021.10.04.)
주성분 및 함량	1정(1030 mg)중, 소포스부비르 400 mg, 벨파타스비르 100 mg		
효능·효과	이 약 또는 이 약을 리바비린과 병용하여 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(HCV)에 감염된 성인 및 만 12세 이상이고 체중이 30 kg 이상인 소아 환자의 치료 [‘용법용량’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험’ 참조].		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
.아미오다론과 병용 시 중증 서맥 및 심장 차단 .HBV/HCV 동시감염 환자에서의 HBV 재활성화	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사(6년, 800례)	.첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
.HCC 재발 .HCC 출현	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사(6년, 800례)	.첨부문서
3. 중요한 부족정보		
. 임신한 여성에서의 안전성 . 이전 HCC 환자에서의 안전성	.일반적인 의약품 감시 활동 .시판 후 조사(6년, 800례)	.첨부문서

끝.