의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.01.30.</td><td>접수번호</td><td>20150018291</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 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">하보니정</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">소포스부비르
[DMF등록번호: 수6273-1-ND, 수6273-2-ND, 수6273-4-ND]
레디파스비르 [DMF등록번호: 수6273-3-ND, 수6273-5-ND]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1정(1030mg) 중
소포스부비르 400 밀리그램
레디파스비르 90 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">성인의 만성 C형 간염(CHC) 치료에 사용한다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 치료는 만성 C형 간염 환자 관리에 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야 한다.

권장 투여 용량은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 1일 1회 1정 경구 투여이다.

표 1: 하보니 권장 치료 기간 및 특정 하위군에 대한 리바비린
<table>
<tr><th>환자군*</th><th>치료</th><th>기간</th></tr>
<tr><td colspan="3">유전자 1형 또는 4형 만성 C형 간염 환자</td></tr>
<tr><td>간경변이 없는 환자</td><td>하보니</td><td>12주
이전에 치료받지 않은 유전자 1형 만성 C형 간염 환자에게는 8주 치료기간이 고려될 수 있음

이전에 치료받은 환자 중 이후 사용할 재치료법이 명확하지 않은 환자에게는 24주 치료기간이 고려될 수 있음</td></tr>
<tr><td>대상성 간경변 환자</td><td>하보니</td><td>12주
임상적인 질환 진행 위험이 높아 보이고 이후 사용할 재치료법이 명확하지 않은 환자에게는24주가 고려될 수 있음.</td></tr>
<tr><td>비대상성 간경변 환자 또는 간 이식 전/후</td><td>하보니 + 리바비린</td><td>24주</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

환자		
유전자 3형 만성 C형 간염 환자		
간경변 환자 및/또는 이전 치료에 실패한 환자	하보니 + 리바비린	24주

병용 투여 권장 사용법

* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염된 환자 포함

리바비린과 병용투여 하는 경우 리바비린의 허가사항을 함께 참조한다.

리바비린 투여 용량 변경

이 약을 리바비린과 병용하고 환자가 잠재적으로 리바비린과 관련된 중대한 이상사례를 보이는 경우, 적절하다면 이상사례가 약화되거나 중증도가 감소할 때까지 리바비린의 투여 용량을 변경하거나 중단해야 한다. 환자의 헤모글로빈 농도 및 심장 상태에 근거한 투여 용량 변경 및 투여 중단 방법에 관한 추가정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

약물 복용 5시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 5시간 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. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.

특수 환자군

고령자

고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

신장애

		경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애 (사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73 m2)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성은 평가되지 않았다. 이 약을 리바비린과 병용하는 경우, 크레아티닌청소율(CrCl)이 50 mL/min 미만인 환자에 대한 리바비린의 허가사항을 참조한다. 간장애 경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh-Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 비대상성 간경변 환자에 대한 이 약의 안전성과 효능은 입증되었다. 소아 만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 효능은 입증되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다. 투여 방법 필름코팅정은 경구 투여용이다. 환자에게 음식물 또는 음식물 없이 필름코팅정 전체를 삼키도록 안내해야 한다. 필름코팅정은 쓴 맛 때문에 씹거나 으깨어 복용하지 않는 것이 바람직하다.
최종 허가 사항	허가일자	2015.10.13.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		GILEAD SCIENCES INC ○ 미국 : HARVONI, (소포스부비르 400mg, 레디파스비르 90mg), 2014.10.10. 허가(신약)

	○ 유럽 : HARVONI, (소포스부비르 400mg, 레디파스비르 90mg), 2014.11.17. 허가		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서	종양계약품과	**심사담당자**	(안유) 박소라, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	안창수, 서진주, 김상봉

* 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 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료

○ 용법·용량

이 약의 치료는 만성 C형 간염 환자 관리에 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야 한다.

권장 투여 용량은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 1일 1회 1정 경구 투여이다.

표 1: 이 약 권장 치료 기간 및 특정 하위군에 대한 리바비린 병용 투여 권장 사용법

<table>
<tr><th colspan="2">환자군</th><th>치료</th><th>기간</th></tr>
<tr><td colspan="4">유전자 1형 만성 C형 간염 환자*</td></tr>
<tr><td rowspan="2">이전 치료 경험이 없는 환자</td><td>간경변 없음</td><td>이 약</td><td>12주

• 이전 치료 경험이 없는 환자에서 기저시점의 HCV RNA ≤ 6,000,000 IU/mL인 경우 8주 치료기간이 고려될 수 있음</td></tr>
<tr><td>간경변 있음</td><td>이 약</td><td>12주</td></tr>
<tr><td rowspan="2">이전 치료 경험이 있는 환자</td><td>간경변 없음</td><td>이 약</td><td>12주

• 임상적인 질환 진행 위험이 높고 이후 사용할 재치료법이 명확하지 않은 환자에게는 24주 치료기간이 고려될 수 있음.</td></tr>
<tr><td>간경변 있음</td><td>이 약</td><td>24주

• 임상적인 질환 진행 위험이 낮고 이후 사용할 재치료법이 있는 환자에게는 12주 치료기간이 고려될 수 있음</td></tr>
<tr><td colspan="2">비대상성 간경변 환자 또는 간이식 전/후 환자</td><td>이 약 + 리바비린[a]</td><td>24주</td></tr>
<tr><td colspan="4">※ 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS® TaqMan®으로 측정하였다.</td></tr>
</table>

* 이전 치료 경험이 없는 환자 및 이전 치료경험에 실패한 환자(페그인터페론 알파/리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제 + 페그인터페론/리바비린 요법 포함)

a 비대상성 간경변 환자에서 리바비린과 병용시 리바비린의 초회 투여용량은 600mg을 1일 2회 나누어 투여하고, 내약성이 좋을 경우 체중에 따라 용량을 조절하여 1일 투여용량은 <75kg인 경우 1000mg, ≥75kg인 경우 1200mg 투여한다. 초회 투여 용량에 내약성이 좋지 않을 경우 헤모글로빈 농도 및 기타 리바비린 이상반응에 따라 감량한다. 리바비린은 식사와 함께 투여한다.

리바비린 투여 용량 변경

이 약을 리바비린과 병용하고 환자가 잠재적으로 리바비린과 관련된 중대한 이상사례를 보이는 경우, 적절하다면 이상사례가 약화되거나 중증도가 감소할 때까지 리바비린의 투여 용량을 변경하거나 중단해야 한다. 환자의 헤모글로빈 농도 및 심장 상태에 근거한 투여 용량 변경 및 투여 중단 방법에 관한 추가정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

특수 환자군

고령자

고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

신장애

경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73 m^2)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(End Stage Renal Disease, ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성은 평가되지 않았다. 이 약을 리바비린과 병용하는 경우, 크레아티닌청소율(CrCl)이 50 mL/min 미만인 환자에 대한 리바비린의 허가사항을 참조한다.

간장애

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh-Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

소아

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

투여 방법

필름코팅정은 경구 투여용이다.

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

약물 복용 5시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 5시간 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. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 소포스부비르를 함유하고 있는 다른 약물과 병용 투여해서는 안 된다.

2) 아미오다론과 병용 시 증상성 서맥

아미오다론을 이 약과 병용하는 경우, 심정지 사망 및 몇 건의 심박조율기 삽입이 필요한 경우를 포함해 증상성 서맥 사례에 대한 시판 후 보고가 있었다.

서맥은 일반적으로 C형 간염 치료를 시작한 지 수 시간 내지 수 일 내에 나타났으나 2주 후까지 관찰되기도 하였다. 베타차단제를 병용 중이거나 기저 심장 질환 및/또는 진행된 간 질환을 가진 환자에서 아미오다론 병용에 따른 증상성 서맥의 위험이 증가할 수 있다. C형 간염 치료 중단 후 서맥은 대부분 소실되었다. 이러한 영향의 기전은 알려지지 않았다.

아미오다론과 이 약의 병용은 추천되지 않는다. 다른 대체제 및 사용 가능한 치료법이 없는 아미오다론 복용 환자가 이 약을 병용 예정인 경우,

- 심각한 증상성 서맥의 위험에 대해 환자와 상의하고,
- 병용 투여 시작 첫 48시간 동안 입원 상태로 심장 모니터링을 하는 것이 권장되며, 이후 최소한 치료 첫 2주 간 매일 심박수를 외래 또는 자가 모니터링 하도록 한다.

이 약을 복용 중인 환자가 다른 대체제 및 사용 가능한 치료법이 없어 아미오다론 병용을 시작해야 하는 경우, 위에 기술한 것과 유사하게 심장 모니터링을 해야 한다.

아미오다론의 반감기가 길기 때문에, 이 약을 시작하기 직전에 아미오다론을 중지한 환자 역시 위에 기술 한 것과 유사하게 심장 모니터링을 해야 한다.

증상성 서맥의 징후나 증상이 나타나는 경우 즉시 의학적 검사를 받도록 한다. 증상으로는 실신 또는 실신에 가까운 상태, 현기증 또는 어지럼증, 몸의 불편감(malaise), 허약감, 과도한 피로감, 숨가쁨, 흉통, 혼돈 또는 기억장애가 해당될 수 있다. (4. 이상사례, 6. 약물상호작용 참조)

3) 임신 및 리바비린과의 병용

이 약을 리바비린과 병용하는 경우, 가임기 여성 또는 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에서 권고하는 바와 같이 치료 중 또는 치료 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임

법을 사용해야 한다. 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

4) 강력한 P-gp 유도제와의 병용

강력한 P-당단백질(P-gp) 유도제인 약물(예: 리팜피신, 카바마제핀, 페니토인)은 레디파스비르 및 소포스부비르 혈장 농도를 현저히 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이들 약물은 이 약과 함께 사용해서는 안 된다.

5) 특정 HIV 항레트로바이러스제 요법과 함께 사용

이 약은 특히 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 약동학 증강제(리토나비르 또는 코비시스타트)를 함유하고 있는 HIV 요법과 함께 사용할 경우 테노포비르 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 이 약과 약동학 증강제를 사용하는 치료 환경에서 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않았다. 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 증강된 HIV 단백질분해효소억제제(예, 아타자나비르 또는 다루나비르) 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 함유 고정용량복합제와 이 약의 병용 투여와 관련하여, 특히 신부전 위험이 증가한 환자에 대하여 잠재적 위험성 및 유익성이 고려되어야 한다. 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 증강된 HIV 단백질분해효소억제제와 동시에 이 약을 투여하는 환자는 테노포비르 관련 이상사례에 대해 모니터링되어야 한다. 신장 모니터링에 관한 권장 사항은 테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 또는 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 허가사항을 참조한다.

6) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)의 병용은 스타틴 농도를 현저히 증가시킬 수 있으며 근육병증 및 횡문근융해증의 위험을 증가시킨다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 로수바스타틴 또는 세인트존스워트(Hypericum perforatum)를 병용 투여하는 환자
3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
4) 이 약은 다른 약물과 병용하여 사용되므로, 해당 약물에 대한 금기사항이 병용요법에 대해서도 적용된다. 금기사항 목록은 각각 해당하는 약물의 허가사항을 참고한다(리바비린 허가사항 참조).
5) 리바비린과 병용시 임부 및 그 파트너 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이전 치료 경험이 있는 환자

레디파스비르/소포스부비르 치료에 실패한 환자 중 대부분의 경우 레디파스비르에 대한 감수성을 현저하게 감소시키는 NS5A 내성 돌연변이 선택이 관찰되었다. 제한된 데이터에서는 이러한 NS5A 돌연변이가 장기간의 추적 검사에서 복귀되지 않는 것으로 나타났다. 레디파스비르/소포스부비르 치료 실패 후 NS5A 억제제를 포함하는 요법으로 재치료 시의 효과를 입증하는 데이터는 없다. 이와 유사하게 NS3/4A 단백질분해효소억제제를 포함하는 이전 치료에 실패한 환자에게서 NS3/4A 단백질분해효소억제제 효과를 입증하는 자료도 없다. 이러한 환자는 다른 계열의 HCV 감염 치료 약물에 의존적일 수 있다. 따라서 재치료 요법이 명확하지 않은 환자에게는 더욱 긴 치료기간이 고려되어야 한다.

2) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상사례반응

1) 임상시험 경험

안전성 프로필 요약

레디파스비르/소포스부비르의 안전성은 레디파스비르/소포스부비르를 각각 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 215, 539, 326명의 환자 및 레디파스비르/소포스부비르 + 리파비린 병용요법을 각각 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 216, 328, 328명의 환자를 포함한 3상 임상연구에서 통합된 데이터를 기반으로 평가되었다. 레디파스비르/소포스부비르를 투여받지 않은 대조군은 포함되지 않았다. 추가 데이터는 155명의 간경변 환자를 대상으로 레디파스비르/소포스부비르(12주)와 위약의 이중 맹검 안전성 비교 연구 결과를 포함한다.

이상사례로 인해 치료를 영구 중단한 환자 비율은 레디파스비르/소포스부비르를 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 환자에서 각각 0%, < 1% 및 1%였고, 레디파스비르/소포스부비르 + 리바비린 병용요법을 8주, 12주, 24주 동안 투여 받은 환자에서 각각 < 1%, 0% 및 2%였다.

임상연구에서, 피로 및 두통은 위약에 비해 레디파스비르/소포스부비르로 치료받은 환자에서 더 흔했다. 레디파스비르/소포스부비르를 리바비린과 병용 투여한 경우 가장 빈번한 이상약물반응은 리바비린에 대해 알려진 안전성 프로필과 일치하였으며 예상되는 이상약물반응의 빈도 또는 중증도는 증가하지 않았다.

이 약 투여 시 다음의 이상약물반응이 확인되었다(표 2). 신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 아래와 같다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 때때로(≥1/1,000 - <1/100), 드물게(≥1/10,000 - <1/1,000) 또는 매우 드물게(<1/10,000)로 정의하였다.

표 2: 이 약 투여 시 확인된 이상약물반응

빈도	이 약
신경계 장애:	
매우 흔하게	두통

일반 장애:	
매우 흔하게	피로

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용에서 임상시험에서의 이상사례에 추가적으로 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이는 그 수가 파악되지 않은 환자군에서 자발적으로 보고된 것으로 발생률은 추정할 수 없다.

심장 이상

증상성 서맥 (아미오다론을 이 약과 병용 시) (1. 경고. 1) 아미오다론과 병용 시 증상성 서맥 항 참조)

5. 일반적 주의

1) 이 약은 소포스부비르를 함유하고 있는 다른 약물과 병용 투여해서는 안 된다.

2) C형과 B형 간염바이러스 동시 감염 환자에 대한 투여

C형과 B형 간염바이러스동시 감염 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

3) 내성

세포배양 결과

유전자 1a형 및 1b형에서 레디파스비르에 대한 감수성이 낮은 HCV 레플리콘을 선별하여 세포배양하였다. 유전자1a 및 1b형 모두 일차 NS5A 치환 Y93H가 레디파스비르에 대한 감수성 저하에 연관되었다. 추가로 유전자 1a형에서 Q30E 치환이 나타났다. NS5A RAV의 위치 지정 돌연변이로 인한 레디파스비르의 감수성은 유전자 1a형의 Q30H/RQ30H/R, L31I/M/V, P32L, Y93T 치환과 유전자 1b형의 P58D, Y93S 치환은 100배 초과 1,000배 이하의 정도로, 유전자 1a형의 M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S 치환과 유전자 1b형의 A92K, Y93H 치환은 1,000배 초과하여 감소하였다. 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a형을 포함한 다양한 유전자형을 세포배양하여 소포스부비르에 대해 감수성이 낮은 HCV 레플리콘이 선별되었다. 시험된 모든 레플리콘 유전자형에서 소포스부비르에 대한 감수성 감소는 일차 NS5B 치환 S282T와 연관되었다. 8개 유전자형의 레플리콘에 S282T 치환 위치 지정 돌연변이 발생하는 경우 해당 wild type과 비교 시 소포스부비르 감수성은 2-18배, 바이러스 증식 능력은 89-99%까지 감소하였다.

임상시험 결과

3상 임상시험에서 레디파스비르/소포스부비르를 투여 받았던 환자에 대한 통합분석에서, 37명(유전자 1a형 29명, 유전자 1b형 8명)의 환자가 바이러스학적 실패 또는 시험약 조기 중단으로 인해 내성 분석 대상에 포함되었다. 기저시점 후 HCV NS5A 및 NS5B 딥시퀀싱 데이터(분석 컷오프 1%)를 각각 37/37명 및 36/37명에서 얻을 수 있었다.

지속 바이러스 반응(SVR)에 도달하지 못한 29/37명(유전자 1a형 22/29명, 유전자 1b형 7/8명)의 환자로부터 기저시점 후 분리된 균주에서 NS5A 내성 관련 변이(RAV)가 관찰되었다. 내성검사 대상이 된 29명의 유전자 1a형 환자 중, 22/29명(76%)의 환자는 치료 실패 시점에 K24, M28, Q30, L31, S38, Y93 위치에 한 개 이상의 NS5A RAV를 가지고 있었고 나머지 7/29명은 치료 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있지 않았다. 가장 흔한 변이는 Q30R, Y93H, L31M이었다. 내성검사 대상이 된 8명의 유전자 1b형 환자 중, 7/8명(88%)는 치료 실패 시점에 L31, Y93 위치에 NS5A RAV를 가지고 있었고 1/8명은 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있지 않았다. 가장 흔한 변이는 Y93H였다. 치료 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있지 않던 8명 환자 가운데 7명은 8주 간 치료를 받았고 (3명: 레디파스비르/소포스부비르, 4명: 레디파스비르/소포스부비르+ 리바비린) 1명은 12주 간 레디파스비르/소포스부비르를 투여 받았다. 치료 실패 시점에 NS5A RAV를 가지고 있던 환자로부터 얻은 기저시점 후 분리균주에 대한 표현형 분석에서, 레디파스비르에 대한 감수성은 20배 내지 최소 243배(시험 최고용량에서)로 감소한 것으로 나타났다. 유전자 1a 및 1b형에서 Y93H 치환과 유전자 1a형에서 Q30R 및 L31M 치환 위치 지정 돌연변이 발생은 높은 수준의 레디파스비르 감수성 감소(544배에서 1,677배 범위의 EC50 변화)를 유발했다.
3상 임상시험 중 바이러스학적 실패 분리균주에서 소포스부비르 내성 관련 치환인 NS5B S282T 치환은 검출되지 않았다. 그러나 2상 임상시험(LONESTAR)에서 레디파스비르/소포스부비르로 8주 치료 후 실패한 한 1명의 환자에서 NS5A 치환 L31M, Y93H, Q30L과 NS5B S282T 치환이 확인되었다. 이 환자는 이어서 레디파스비르/소포스부비르+ 리바비린으로 24주간 재치료를 받았고 재치료 후 SVR에 도달하였다.

기저시점에서의 HCV 내성 관련 변이(RAV)가 치료 결과에 미치는 영향
기저시점에 이미 NS5A RAV를 가진 경우 치료 결과와의 연관성을 보기 위한 분석이 진행되었다. 3상 임상시험 통합분석에서, 통합 시퀀싱(population sequencing) 또는 딥 시퀀싱(deep sequencing) 시, 유전자형에 관계 없이 16%의 환자에사 기저시점 NS5A RAV가 확인되었다. 기저시점 NS5A RAV는 3상 임상시험 중 재발된 환자에서 과하게 나타났다.
치료 이력이 있는 환자(ION-2 시험의 치료군 1)에서 레디파스비르/소포스부비르(리바비린 병용 없음)로 12주간 치료 후, 레디파스비르 감수성 변화율이 100배 이하인 기저시점 NS5A RAV를 가진 4/4명의 환자는 SVR에 도달했다. 동일 치료군에서 기저시점에 어떠한 RAV가 없거나 변화율 100배 이하의 기저시점 RAV를 가진 경우 3/95명(3%)에서 재발하였고, 감수성 변화율이 100배 초과인 기저시점 RAV를 가진 환자는 4/13명(31%)에서 재발했다.
환자에서 확인된 감수성 변화율이 100배 초과한 NS5A RAV 그룹은 유전자 1a형 (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C), 유전자 1b형 (Y93H)이었다. 딥 시퀀싱으로 본 기저시점 NS5A RAV들의 비율은 매우 낮은(분석 컷오프 1%) 것부터 높은 (혈장 집단의 주요 부분) 것까지 다양했다.
3상 임상시험 참여 환자 중 통합 시퀀싱 또는 딥 시퀀싱으로 본 기저시점 NS5B 시퀀스에

서 소포스부비르 내성 관련 치환 S282가 검출된 환자는 없었다. 기저시점에 NS5B 뉴클레오시드 억제제 내성 관련 변이를 가진 환자 24명 (L159F+C316N 20명, L159F 1명, N142T=3명) 모두 SVR에 도달했다.

교차 내성

모든 NS5A의 레디파스비르 내성 관련 변이는 소포스부비르에 완전한 감수성을 보였고 레디파스비르는 NS5B의 소포스부비르 내성 관련 치환인 S282T에 완전한 활성을 보였다. 소포스부비르와 레디파스비르는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제, NS3 단백분해효소 억제제와 같이 작용기전이 다른 타 직접작용 항바이러스제에 대한 내성 관련 치환에 대하여 완전한 활성을 나타내었다. 레디파스비르 내성을 유발하는 NS5A 치환은 타 NS5A 억제제의 항바이러스 활성을 감소시킬 수 있다.

6. 약물 상호작용

이 약은 레디파스비르와 소포스부비르를 주성분으로 함유하고 있기 때문에 이들 성분에 대해 확인된 모든 약물 상호작용은 이 약 투여 시에도 발생할 수 있다.

1) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

레디파스비르는 in vitro에서약물 운반체 P-gp 및 유방암내성단백질(Breast cancer resistance protein, BCRP)을 억제하므로 병용투여된 이들 운반체에 대한 기질의 장내 흡수를 증가시킬 수 있다. in vitro 데이터는 레디파스비르가 CYP3A4, CYP2C 및 UGT1A1 등의 대사 효소의 약한 유도제가 될 수 있음을 나타낸다. 이들 효소의 기질인 성분은 이 약과 병용 투여 시 혈장 농도가 낮아질 수 있다. in vitro에서 레디파스비르는 장내 CYP3A 및 UGT1A1을 억제한다. 이러한 동종효소에 의해 대사되는 약물 중 치료범위가 좁은 약물의 경우 신중하게 사용되고 주의깊게 모니터링되어야 한다.

2) 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

레디파스비르 및 소포스부비르는 약물 운반체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007은 그렇지 않다. 강력한 P-gp 유도제인 의약품(예: 리팜피신, 세인트존스워트, 카바마제핀, 페니토인)은 레디파스비르와 소포스부비르의 혈장 농도를 떨어뜨려 레디파스비르/소포스부비르 치료 효과를 감소시킬 수 있으므로 이 약과 함께 사용해서는 안된다. P-gp 및/또는 BCRP를 억제시키는 의약품과 병용 투여하면 GS-331007 혈장 농도 증가 없이 레디파스비르와 소포스부비르의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 따라서 P-gp 및/또는 BCRP 억제제는 이 약과 병용 투여할 수 있다. CYP450 또는 UGT1A1 효소에 의해 매개되는 레디파스비르/소포스부비르와의 임상적으로 유의미한 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

3) 기타 상호작용

확립된 또는 임상적으로 유의미한 의약품 상호작용 가능성에 대한 정보는 아래 표 3과 같다.(기하최소제곱 평균(GLSM) 비율의 90% 신뢰구간(CI)은 사전 결정된 동등성 범위 이내인 경우 "↔", 초과인 경우 "↑", 미만인 경우 "↓"로 표시) 약물 상호작용은 레디파

스비르/소포스부비르 또는 개별 제제로서 레디파스비르 및 소포스부비르 중 한 가지에 대해 수행된 연구를 바탕으로 설명되거나 레디파스비르/소포스부비르와 병용 투여 시 발생할 수 있는 예측된 약물 상호작용에 대해 설명된다. 이 표가 모든 경우를 포함하지는 않는다.

표 3: 이 약과 기타 의약품 간의 상호작용

치료군별 의약품	**의약품 농도에 대한 영향. AUC, C_{max},C_{min}의 평균 비율(90% 신뢰구간)[a,b]**	**이 약 병용 투여에 관한 권고**
위산 분비 억제제:		
		레디파스비르 용해도는 pH 증가에 따라 감소되므로 위 내 pH를 증가시키는 약물은 레디파스비르 농도를 감소시킬 것으로 예상됨
제산제		
예: 알루미늄 또는 수산화 마그네슘; 탄산칼슘	상호작용 연구되지 않음 (위 pH의 증가)	제산제와 이 약은 최소 4시간 이상 간격을 두고 투여하도록 권고
항부정맥제		
아미오다론	아미오다론, 레디파스비르, 소포스부비르 농도에의 영향은 알려지지 않음.	아미오다론을 이 약과 병용 시 증상성 서맥이 나타날 수 있음. 이의 기전은 알려지지 않음. 아미오다론을 이 약과 병용하는 것은 권장되지 않음. 병용이 필요한 경우 심장 모니터링이 권장됨 (1. 경고. 1) 아미오다론과 병용 시 증상성 서맥 참조)
H_2수용체 길항제		
파모티딘 (40 mg 단일 투여)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[c]/소포스부비르 (400 mg 단일 투여)[c,d] 파모티딘은 이 약과 동시에 투여됨[d]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.80(0.69, 0.93) ↔ AUC 0.89(0.76, 1.06) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.15(0.88, 1.50) ↔ AUC 1.11(1.00, 1.24) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06(0.97, 1.14) ↔ AUC 1.06(1.02, 1.11) (위 pH의 증가)	H_2수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1일 2회 투여량을 초과하지 않는 범위에서 이 약과 동시 투여 또는 교대 투여될 수 있음
시메티딘[e] 니자티딘[e] 라니티딘[e]		
파모티딘 (40 mg 단일 투여)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[c]/소포스부비르	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.83(0.69, 1.00) ↔ AUC 0.98(0.80, 1.20)	

(400 mg 단일 투여)[c,d] 파모티딘은 이 약 투여 12시간 전에 투여됨[d]	소포스부비르 ↔ C_{max} 1.00(0.76, 1.32) ↔ AUC 0.95(0.82, 1.10) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13(1.07, 1.20) ↔ AUC 1.06(1.01, 1.12) (위 pH의 증가)	
양성자 펌프 억제제		
오메프라졸 (20 mg 단일 투여)/ 레디파스비르(90 mg 단일 투여)[c]/소포스부비르 (400 mg 단일 투여)[c] 오메프라졸은 이 약과 동시에 투여됨 란소프라졸[e] 라베프라졸[e] 판토프라졸[e] 에소메프라졸[e]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.89(0.61, 1.30) ↓ AUC 0.96(0.66, 1.39) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.12(0.88, 1.42) ↔ AUC 1.00(0.80, 1.25) GS-331007 ↔ C_{max} 1.14(1.01, 1.29) ↔ AUC 1.03(0.96, 1.12) (위 pH의 증가)	오메프라졸 20 mg에 해당하는 용량의 양성자 펌프 억제제는 이 약과 동시 투여될 수 있음. 양성자 펌프 억제제를 이 약 투여 전에 복용해서는 안 됨.
항부정맥제		
디곡신	상호작용 연구되지 않음 (P-gp 억제)	이 약과 디곡신 병용 투여는 디곡신 농도를 증가시킬 수 있음. 이러한 병용투여 시 주의가 요구되고 디곡신 치료 농도 모니터링을 권장함.
항응고제		
다비가트란 에텍실레이트	상호작용 연구되지 않음.	다비가트란 에텍실레이트와 이 약 병용 투여 시, 다비가트란의 농도를 증가시킬 수 있

	(P-gp 억제)	음. 다비카트란 에텍실레이트와 이 약 병용 투여 시, 출혈 및 빈혈 징후에 대한 임상적 모니터링을 권장함. 응고 시험은 다비가트란 농도 증가로 인해 출혈 위험이 높아질 수 있는 환자를 확인하는데 도움이 될 수 있음.
항경련제		
카바마제핀 페니토인 페노바르비탈 옥스카바제핀	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	이 약과 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈 또는 옥스카바제핀 병용 투여는 레디파스비르와 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이 약은 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈, 또는 옥스카바제핀과 함께 사용해서는 안 됨.
항결핵제		
리팜피신(600 mg 1일1회)/ 레디파스비르 (90 mg 단일 투여)[d]	레디파스비르 ↓ C_{max} 0.65(0.56, 0.76) ↓ AUC 0.41(0.36, 0.48) (P-gp 유도)	이 약은 강력한 P-gp 유도제인 리팜피신과 함께 사용해서는 안 됨.
리팜피신(600 mg 1일 1회)/ 소포스부비르 (400 mg 단일 투여)[d]	소포스부비르 ↓ C_{max} 0.23(0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28(0.24, 0.32) GS-331007 ↔ C_{max} 1.23(1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95(0.88, 1.03) (P-gp 유도)	이 약과 리파부틴 또는 리파펜틴 병용 투여는 레디파스비르와 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
리파부틴 리파펜틴	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	
C형 간염 바이러스 치료제		
시메프레비르 (150 mg1일 1회)/ 레디파스비르 (30 mg1일 1회)	시메프레비르 ↑ C_{max} 2.61(2.39, 2.86) ↑ AUC 2.69(2.44, 2.96)	레디파스비르, 소포스부비르 및 시메프레비르 농도는 시메프레비르가 이 약과 병용 투여될 경우 증가하므로 병용 투여를 권장하지 않음.

	레디파스비르 ↑ C_{max} 1.81(1.69, 2.94) ↑ AUC 1.92(1.77, 2.07)	
시메프레비르[h]	시메프레비르 ↔ C_{max} 0.96(0.71, 1.30) ↔ AUC 0.94(0.67, 1.33) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.91(1.26, 2.90) ↑ AUC 3.16(2.25, 4.44) GS-331007 ↓ C_{max} 0.69(0.52, 0.93) ↔ AUC 1.09(0.87, 1.37)	
HIV 항바이러스제: 역전사효소 억제제		
에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (600 mg/200 mg/300 mg/ 1일 1회)/레디파스비르 (90 mg 1일 1회)[c]/소포스부비르 (400 mg1일 1회)[c,d]	에파비렌즈 ↔ C_{max} 0.87(0.79, 0.97) ↔ AUC 0.90(0.84, 0.96) ↔ C_{min} 0.91(0.83, 0.99) 엠트리시타빈 ↔ C_{max} 1.08(0.97, 1.21) ↔ AUC 1.05(0.98, 1.11) ↔ C_{min} 1.04(0.98, 1.11) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.79(1.56, 2.04) ↑ AUC 1.98(1.77, 2.23) ↑ C_{min} 2.63(2.32, 2.97) 레디파스비르	이 약 또는 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약은 테노포비르의 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 이 약을 투여받는 환자는 테노포비르 관련 이상반응에 대해 모니터링 하고 신장 모니터링에 대하여 테노포비르 함유 제품의 허가사항을 참조한다.

	↓ C_{max} 0.66(0.59, 0.75) ↓ AUC 0.66(0.59, 0.75) ↓ C_{min} 0.66(0.57, 0.76) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.03(0.87, 1.23) ↔ AUC 0.94(0.81, 1.10) GS-331007 ↔ C_{max} 0.86(0.76, 0.96) ↔ AUC 0.90(0.83, 0.97) ↔ C_{min} 1.07(1.02, 1.13)	
엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (200 mg/25 mg/300 mg 1일 1회)/레디파스비르 (90 mg 1일 1회)[c]/소포스부비르 (400 mg1일 1회)[c,d]	엠트리시타빈 ↔ C_{max} 1.02(0.98, 1.06) ↔ AUC 1.05(1.02, 1.08) ↔ C_{min} 1.06(0.97, 1.15) 릴피비린 ↔ C_{max} 0.97(0.88, 1.07) ↔ AUC 1.02(0.94, 1.11) ↔ C_{min} 1.12(1.03, 1.21) 테노포비르 ↔ C_{max} 1.32(1.25, 1.39) ↑ AUC 1.40(1.31, 1.50) ↑ C_{min} 1.91(1.74, 2.10) 레디파스비르 ↔ C_{max} 1.01(0.95,	이 약 또는 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약은 테노포비르의 노출을 증가시키는 것으로 나타났다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 이 약을 투여받는 환자는 테노포비르 관련 이상반응에 대해 모니터링 하고 신장 모니터링에 대하여 테노포비르 함유 제품의 허가사항을 참조한다.

	1.07) ↔ AUC 1.08(1.02, 1.15) ↔ C_{min} 1.16(1.08, 1.25) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.05(0.93, 1.20) ↔ AUC 1.10(1.01, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.06(1.01, 1.11) ↔ AUC 1.15(1.11, 1.19) ↔ C_{min} 1.18(1.13, 1.24)	
아바카비르/라미부딘 (600 mg/300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르 (90 mg 1일 1회)[c]/소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[c,d]	아바카비르 ↔ C_{max} 0.92(0.87, 0.97) ↔ AUC 0.90(0.85, 0.94) 라미부딘 ↔ C_{max} 0.93(0.87, 1.00) ↔ AUC 0.94(0.90, 0.98) ↔ C_{min} 1.12(1.05, 1.20) 레디파스비르 ↔ C_{max} 1.10(1.01, 1.19) ↔ AUC 1.18(1.10, 1.28) ↔ C_{min} 1.26(1.17, 1.36) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.08(0.85, 1.35)	이 약 또는 아바카비르/라미부딘 용량 조절은 필요하지 않음.

	↔ AUC 1.21(1.09, 1.35) GS-331007 ↔ C_{max} 1.00(0.94, 1.07) ↔ AUC 1.05(1.01, 1.09) ↔ C_{min} 1.08(1.01, 1.14)	
HIV 항바이러스제: HIV 단백질분해효소억제제		
리토나비르 증강 아타자나비르 (300 mg/100 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[c,d]	아타자나비르 ↔ C_{max} 1.07(1.00, 1.15) ↔ AUC 1.33(1.25, 1.42) ↑ C_{min} 1.75(1.58, 1.93) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.98(1.78, 2.20) ↑ AUC 2.13(1.89, 2.40) ↑ C_{min} 2.36(2.08, 2.67) 소포스부비르 ↔ C_{max} 0.96(0.88, 1.05) ↔ AUC 1.08(1.02, 1.15) GS-331007 ↔ C_{max} 1.13(1.08, 1.19) ↔ AUC 1.23(1.18, 1.29) ↔ C_{min} 1.28(1.21, 1.36)	이 약 또는 아타자나비르(리토나비르 강화) 용량 조절은 필요하지 않음. 테노포비르/엠트리시타빈+ 아타자나비르/리토나비르 병용에 대해서는 아래 참조
리토나비르 증강 아타자나비르(300 mg/ 100 mg/1일 1회) + 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(200mg/300mg1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/소포스	아타자나비르 ↔ C_{max} 1.07(0.99, 1.14) ↔ AUC 1.27(1.18, 1.37) ↑ C_{min} 1.63(1.45, 1.84) 리토나비르	이 약을 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 아타자나비르/리토나비르와 함께 사용한 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킴. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염를 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되

부비르(400 mg 1일 1회)[c,d] 동시 투여[f]	↔ C_{max} 0.86(0.79, 0.93) ↔ AUC 0.97(0.89, 1.05) ↑ C_{min} 1.45(1.27, 1.64) 엠트리시타빈 ↔ C_{max} 0.98(0.94, 1.02) ↔ AUC 1.00(0.97, 1.04) ↔ C_{min} 1.04(0.96, 1.12) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.47(1.37, 1.58) ↔ AUC 1.35(1.29, 1.42) ↑ C_{min} 1.47(1.38, 1.57) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.68(1.54, 1.84) ↑ AUC 1.96(1.74, 2.21) ↑ C_{min} 2.18(1.91, 2.50) 소포스부비르 ↔ C_{max} 1.01(0.88, 1.15) ↔ AUC 1.11(1.02, 1.21) GS-331007 ↔ C_{max} 1.17(1.12, 1.23) ↔ AUC 1.31(1.25, 1.36) ↑ C_{min} 1.42(1.34, 1.49)	지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함. 아타자나비르 농도 증가에 따라 빌리루빈 수치/황달 증가 위험이 증가함. 이 위험은 리바비린이 HCV 치료의 일환으로 사용되는 경우 더 높아짐.
리토나비르 증강 다루나비르 (800 mg/100 mg 1	다루나비르 ↔ C_{max} 1.02(0.88, 1.19)	이 약 또는 다루나비르(리토나비르 증강) 용량 조절은 필요하지 않음.

일 1회)/ 레디파스비르 (90 mg1일 1회)[d]	↔ AUC 0.96(0.84, 1.11) ↔ C_{min} 0.97(0.86, 1.10) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.45(1.34, 1.56) ↑ AUC 1.39(1.28, 1.49) ↑ C_{min} 1.39(1.29, 1.51)	테노포비르/엠트리시타빈+ 다루나비르/리토나비르 병용에 대해서는 아래 참조
리토나비르 증강 다루나비르 (800 mg/100 mg 1일 1회)/ 소포스부비르 (400 mg1일 1회)	다루나비르 ↔ C_{max} 0.97(0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97(0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86(0.78, 0.96) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.45(1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34(1.12, 1.59) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97(0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24(1.18, 1.30)	
리토나비르 증강 다루나비르 (800 mg/100 mg/1일 1회) + 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (200 mg/300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[c,d] 동시 투여[f]	다루나비르 ↔ C_{max} 1.01(0.96, 1.06) ↔ AUC 1.04(0.99, 1.08) ↔ C_{min} 1.08(0.98, 1.20) 리토나비르 ↔ C_{max} 1.17(1.01, 1.35) ↔ AUC 1.25(1.15, 1.36) ↑ C_{min} 1.48(1.34, 1.63) 엠트리시타빈	이 약을 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 다루나비르/리토나비르와 함께 사용하는 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킴. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염를 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 대안이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.

	↔ C_{max} 1.02(0.96, 1.08) ↔ AUC 1.04(1.00, 1.08) ↔ C_{min} 1.03(0.97, 1.10) 테노포비르 ↑ C_{max} 1.64(1.54, 1.74) ↑ AUC 1.50(1.42, 1.59) ↑ C_{min} 1.59(1.49, 1.70) 레디파스비르 ↔ C_{max} 1.11(0.99, 1.24) ↔ AUC 1.12(1.00, 1.25) ↔ C_{min} 1.17(1.04, 1.31) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.63(0.52, 0.75) ↓ AUC 0.73(0.65, 0.82) GS-331007 ↔ C_{max} 1.10(1.04, 1.16) ↔ AUC 1.20(1.16, 1.24) ↔ C_{min} 1.26(1.20, 1.32)	
리토나비르 증강 로피나비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염	상호작용 연구되지 않음.	이 약을 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 로피나비르/리토나비르와 함께 사용하는 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킬 것으로 예상됨. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염를 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음.

		이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.
리토나비르 증강 티프라나비르	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	티프라나비르(리토나비르 증강)와 함께 이 약을 병용 투여하는 경우 레디파스비르 농도를 증가시켜 이 약 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
HIV 항바이러스제: 통합효소 억제제		
랄테그라빌 (400 mg 1일 2회)/ 레디파스비르 (90 mg1일 1회)[d]	랄테그라빌 ↓ C_{max} 0.82(0.66, 1.02) ↔ AUC 0.85(0.70, 1.02) ↑ C_{min} 1.15(0.90, 1.46) 레디파스비르 ↔ C_{max} 0.92(0.85, 1.00) ↔ AUC 0.91(0.84, 1.00) ↔ C_{min} 0.89(0.81, 0.98)	이 약 또는 랄테그라비르 용량 조절은 필요하지 않음.
랄테그라빌 (400 mg 1일 2회)/ 소포스부비르 (400 mg1일 1회)[d]	랄테그라빌 ↓ C_{max} 0.57(0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73(0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95(0.81, 1.12) 소포스부비르 ↔ C_{max} 0.87(0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95(0.82, 1.09) GS-331007 ↔ C_{max} 1.09(0.99, 1.19) ↔ AUC 1.02(0.97, 1.08)	

엘비테그라비르/ 코비시스타트/ 엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (150 mg/150 mg/200 mg/ 300 mg 1일 1회)/ 레디파스비르(90 mg 1일 1회)[c]/소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[c]	엘비테그라비르 ↔ C_{max} 0.88(0.82, 0.95) ↔ AUC 1.02(0.95, 1.09) ↑ C_{min} 1.36(1.23, 1.49) 코비시스타트 ↔ C_{max} 1.25(1.18, 1.32) ↑ AUC 1.59(1.49, 1.70) ↑ C_{min} 4.25(3.47, 5.22) 레디파스비르 ↑ C_{max} 1.63(1.51, 1.75) ↑ AUC 1.78(1.64, 1.94) ↑ C_{min} 1.91(1.76, 2.08) 소포스부비르 ↑ C_{max} 1.33(1.14, 1.56) ↑ AUC 1.36(1.21, 1.52) GS-331007 ↑ C_{max} 1.33(1.22, 1.44) ↑ AUC 1.44(1.41, 1.48) ↑ C_{min} 1.53(1.47, 1.59)	이 약을 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/ 테노포비르 디소프록실 푸마르산염과 함께 사용하는 경우 이 약은 테노포비르 농도를 증가시킬 것으로 예상됨. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 이 약 및 약동학 증강제(예: 리토나비르 또는 코비시스타트)와 함께 사용하는 경우 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 안전성은 확립되지 않음. 이러한 병용 투여는 다른 치료법이 없는 경우 신장 모니터링을 자주 하면서 신중하게 사용해야 함.
돌루테그라비르	상호작용 연구되지 않음.	용량 조절은 필요하지 않음.
허브 보조제		
세인트존스워트	상호작용 연구되지 않음. (P-gp 유도)	이 약과 세인트존스워트 병용 투여를 금지함
HMG-CoA 환원효소 억제제		
로수바스타틴[g]	↑ 로수바스타틴 (약물 운반체 OATP 및	이 약과 로수바스타틴 병용 투여는 로수바스타틴 농도를 현저하게 증가시킬 수 있으며 (AUC 수 배 증가) 이는 횡문근융해증을 포함하여 근육병증의 위험 증가와 관련됨. 이

	BCRP 억제)	약과 로수바스타틴 병용 투여를 금지함.
프라바스타틴[g]	↑ 프라바스타틴	이 약과 프라바스타틴 병용 투여는 프라바스타틴 농도를 현저하게 증가시킬 수 있으며 이는 횡문근융해증을 포함하여 근육병증의 위험 증가와 관련됨. 이러한 환자에게 임상 및 생화학적 통제가 권장되며 투여량 조정이 필요할 수 있음.
기타 스타틴	↑ 스타틴	다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와의 상호작용을 배제할 수 없음. 이 약과 병용 투여할 때 스타틴 감량이 고려되어야 하며 스타틴의 이상반응에 대한 주의 깊은 모니터링이 이루어져야 함.
마약성 진통제		
메타돈	상호작용 연구되지 않음.	이 약 또는 메타돈 용량 조절은 필요하지 않음.
메타돈 (메타돈 유지 요법 [매일 30 - 130 mg])/ 소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[d]	R-메타돈 ↔ C_{max} 0.99(0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01(0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94(0.77, 1.14) S-메타돈 ↔ C_{max} 0.95(0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95(0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95(0.74, 1.22) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.95(0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30(1.00, 1.69) GS-331007 ↓ C_{max} 0.73(0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04(0.89, 1.22)	
면역억제제		
시클로스포린[g]	상호작용 연구되지 않음.	이 약 또는 시클로스포린 용량 조절은 필요하지 않음.

시클로스포린 (600 mg 단일 투여)/ 소포스부비르 (400 mg 단일 투여)[h]	시클로스포린 ↔ C_{max} 1.06(0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98(0.85, 1.14) 소포스부비르 ↑ C_{max} 2.54(1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53(3.26, 6.30) GS-331007 ↓ C_{max} 0.60(0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04(0.90, 1.20)	
타크롤리무스	상호작용 연구되지 않음.	이 약 또는 타크롤리무스 투여량 조절은 필요하지 않음.
타크롤리무스 (5 mg 단일 투여)/ 소포스부비르 (400 mg단일 투여)[h]	타크롤리무스 ↓ C_{max} 0.73(0.59, 0.90) ↑ AUC 1.09(0.84, 1.40) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.97(0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13(0.81, 1.57) GS-331007 ↔ C_{max} 0.97(0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00(0.87, 1.13)	
경구 피임약		
노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올 (노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.25 mg/ 에티닐에스트라디올 0.025 mg)/레디파스비르 (90 mg 1일 1회)[d]	노렐게스트로민 ↔ C_{max} 1.02(0.89, 1.16) ↔ AUC 1.03(0.90, 1.18) ↔ C_{min} 1.09(0.91, 1.31) 노르게스트렐 ↔ C_{max} 1.03(0.87,	경구 피임약 투여량 조절은 필요하지 않음.

	1.23) ↔ AUC 0.99(0.82, 1.20) ↔ C_{min} 1.00(0.81, 1.23) 에티닐에스트라디올 ↑ C_{max} 1.40(1.18, 1.66) ↔ AUC 1.20(1.04, 1.39) ↔ C_{min} 0.98(0.79, 1.22)	
노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올(노르게스티메이트 0.180 mg/ 0.215 mg/0.25 mg/ 에티닐에스트라디올 0.025 mg)/소포스부비르 (400 mg 1일 1회)[d]	노르게스트로민 ↔ C_{max} 1.07(0.94, 1.22) ↔ AUC 1.06(0.92, 1.21) ↔ C_{min} 1.07(0.89, 1.28) 노르게스트렐 ↔ C_{max} 1.18(0.99, 1.41) ↑ AUC 1.19(0.98, 1.45) ↑ C_{min} 1.23(1.00, 1.51) 에티닐에스트라디올 ↔ C_{max} 1.15(0.97, 1.36) ↔ AUC 1.09(0.94, 1.26) ↔ C_{min} 0.99(0.80, 1.23)	

a. 단독 또는 병용 투여 약물 약동학 평균 비율(90% CI). 영향 없음 = 1.00.
b. 모든 상호작용 연구는 건강한 자원자에게 수행되었음.
c. 이 약(하보니)으로서 투여됨.
d. 약동학적 상호작용 부재 범위70-143%
e. 유사한 상호작용이 예상되는 계열에 속하는 약물
f. 아타자나비르/리토나비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 또는 다루나비르/리토나비르 + 엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 및 이 약(하보니)의 교대 투여(12시간 간격)는 동일한 결과를 나타냄.

g. 본 연구는 두 가지 다른 직접 작용 항바이러스 약물이 있는 상태에서 수행되었음.
h. 생물학적 동등성/동등성 범위 80%-125%.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/ 남성 및 여성의 피임

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

2) 임신

임신한 여성에서의 레디파스비르, 소포스부비르 또는 이 약의 사용은 데이터가 없거나 제한적(300건 미만의 임신 결과)이다.

동물 연구에서는 생식독성과 관련된 직접적 유해 영향이 나타나지 않았다. 랫트와 토끼에서 레디파스비르 또는 소포스부비르에 따라 태자 발달에 미치는 유의미한 영향이 관찰되지 않았다. 그러나 사람에 권장 임상 용량을 투여했을 때의 노출과 비교하여 랫드에서 소포스부비르 투여 시 도달되는 노출 한계를 완전히 추정하는 것은 불가능했다.

예방책으로서 임신 중에는 이 약의 사용을 피하는 것이 좋다. 이 약을 리바비린과 병용 투여하는 경우에는 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 그 파트너는 투여를 금한다. 임부에 대한 리바비린 사용에 대한 추가 정보는 리바비린 허가사항을 참조한다.

3) 모유 수유

레디파스비르 또는 소포스부비르 및 그 대사물이 사람의 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다.

동물에서의 약동학적 데이터는 대사물이 유즙을 통해 배설됨을 보여준다.

신생아/유아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 따라서 모유 수유 동안 이 약을 사용해서는 안 된다.

4) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 시험에서는 수태능에 유해한 영향이 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령 환자에 있어 용량을 조절할 필요는 없다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자의 경우 이 약의 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73 m2)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성은 평가하지 않았다. 이 약을 리바비린과 함께 사용하는 경우에는 크레아티닌청소율(CrCl)이 < 50 mL/min인 환자에 대한 리바비린 허가사항을 참조한다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh-Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자의 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

12. 과량투여시의 처치

레디파스비르와 소포스부비르의 최고 용량 기록은 각 1일 2회 120 mg 10일간 투여와 1,200 mg 단회 투여였다. 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서 이러한 용량 수준에서 관찰된 부작용은 없었으며 이상반응은 그 빈도와 중증도에 있어 위약군과 비슷했다. 이보다 높은 용량을 투여했을 때의 영향은 알려져 있지 않다.

이 약의 과다 투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과다 투여가 발생하면 환자에서 독성이 나타나는지 모니터링해야 한다. 이 약 과다투여에 대한 처치는 활력 징후(바이탈 사인) 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다. 레디파스비르는 혈장 단백질과 결합력이 높기 때문에 혈액투석으로 효과적으로 제거될 가능성은 거의 없다. 혈액투석으로 소포스부비르의 주요 순환 대사물인 GS-331007을 효과적으로 제거할 수 있다(53% 추출률).

13. 보관 및 취급 상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 원래 용기에 담아 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 소포스부비르

* 주성분 제조원 : 에스티팜(주)

- 주소 : 경기도 시흥시 협력로 231
- DMF 등록번호 : 수6273-1-ND

* 주성분 제조원 : AMPAC Fine Chemicals
  - 주소 : Highway 50 & Hazel Avenue Rancho Cordova, CA 95670 USA
  - DMF 등록번호 : 수6273-4-ND

* 주성분 제조원 : Cambrex Charles City, Inc
  - 주소 : 1205 11th Street Charles City, lowa(IA) 50616 USA
  - DMF 등록번호 : 수6273-2-ND

○ 레디파스비르

* 주성분 제조원 : 유한화학
  - 주소 : 경기도 안산시 단원구 지원로 45
  - DMF 등록번호 : 수6273-5-ND

* 주성분 제조원 : Esteve Quimica, S.A.
  - 주소 : Poligono Industrial s/n, Celra, Girona 17460, Spain
  - DMF 등록번호 : 수6273-5-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 신약 허가조건 부여(재심사 6년)

- 근거 : 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목
  신약등의 재심사기준 제6조제5항

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임. - 재심사기간 : 2015.10.13 ~ 2021.10.12. (6년) - 재심사신청기간: 2021.10.13. ~ 2022.01.12.
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61(2014.2.12.)을 준수할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2014-178호, 2014.10.31.)
-제2조제7호 [별표 1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성				독성									약리				임상		외국현황	국내현황
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	상호작용	임상	가교		
			장기/가속	가혹	장기/가속	가혹						국소	의존성	항원성	면역								
자료 범위	○	-	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○	△	○	○

<심사자 종합적 검토의견>

- 신청 품목은 소포스부비르/레디파스비르의 고정용량복합제로서 유전형 1, 4형의 만성 C형 간염(간경변 포함), 간경변 또는 이전 치료에 실패한 GT 3형, HCV/HIV 동시 감염, 비대상성 간경변 또는 간이식 전/후 환자에서 치료기간을 단축하고 경구요법으로 안전성 프로파일을 개선한 만성 C형 간염 치료제임.
- 주요 임상시험으로서 3상 시험 3건과 가교시험 1건, 기타 2상 시험을 수행하였으며 이전 치료 경험이 없거나 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1형 및 비대상성 간경변 환자 또는 간이식 전후 환자에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하였음.
- 전반적으로 SOF/LDV 요법은 치료기간이 단축되고 경구요법으로 진행되므로 이전 인터페론 기반 요법 대비 안전성 프로파일은 개선되었음.
- 가교시험은 한국, 대만, 베트남, 중국, 홍콩의 다국가 3상 임상시험에서 이전 치료 경험이 없거나 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1형의 한국과 대만의 SVR12 평가 보고서를 제출하였으며 한국인에서의 약동학은 다국가 코카시아인과 유사하였으며 유효성 결과 및 안전성 프로파일도 모시험과 유사한 경향을 보였음.
- 비임상시험자료 타당함. 미국, 유럽 등 국외 허가 및 PDR 수재 되었음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 제품 개발 근거

: 좀 더 나은 안전성/내약성 프로필과 함께 현 치료 표준보다 더 효과적인 간단한 치료 요법에 대한 충족하지 못한 중요한 의료 요구가 남아있음. PI 함유 요법으로 더 악화되었던 Peg-IFN+RBV 요법과 관련된 독성 및 내약성 문제로 인해 많은 환자가 치료를 원하지 않게 되었음. 또한, 상당 수의 환자들이 금기사항으로 인해 Peg-IFN 및/또는 RBV를 제공받지 못하고 있음. Gilead는 만성 HCV 감염 치료를 위한 IFN 비의존, RBV 비의존 모든 경구 요법에 대해 충족되지 않은 의료 요구를 2개의 강력한 직접 작용 항바이러스제(DAA)인 SOF와 LDV를 FDC 정제로 결합하여 해결할 것을 제안했음. SOF/LDV FDC 정제는 SOF 400 mg과 LDV 90 mg을 함유하고 있음. SOF/LDV는 만성 HCV 감염에 대해 간단하고 효과적인 모든 경구, 1일 1회 치료 요법이 될 수 있는 가능성이 있음. 이와 같이 Peg-IFN 및/또는 RBV와 관련된 금기사항뿐만 아니라 독성과 내약성 문제가 배제될 수 있음.

1.2. 약리작용기전

• 소포스부비르

: 시험관내 HCV RNA 복제의 강력한 억제를 나타낸 새로운 HCV의 NS5B 지향성 억제제

• 레디파스비르

: HCV NS5A 단백질 대상으로 HCV 복제 및 비리온 생성을 억제함.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

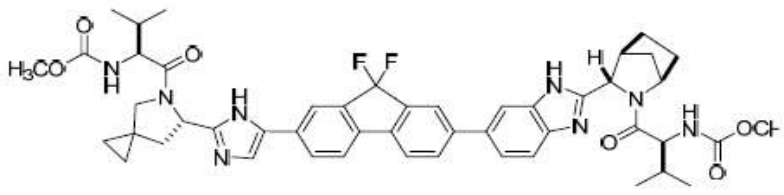
[레디파스비르아세톤용매화물]

• 화학명 : Methyl[(2S)-1-{(6S)-6-[5-(9,9-difluoro-7-{2-[(1R,3S,4S)-2-{(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl]-1H-benzimidazol-6-yl}-9H-fluoren-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate propan-2-one (1 : 1)

• 일반명 : 레디파스비르아세톤용매화물

• 분자식 : $C_{52}H_{60}F_2N_8O_7$: 947.08

• 구조식 :



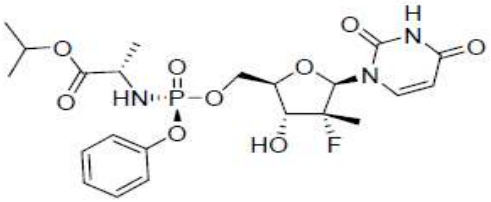
[소포스부비르]

• 화학명 : (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

• 일반명 : 소포스부비르

• 분자식 : $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$: 529.45

• 구조식 :



2.1.2. 원료의약품 시험항목

[레디파스비르아세톤용매화물]

■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

○ 신청 저장방법 및 사용(유효)기간

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

◯ 제출자료

장기: 18개월 간 안정성자료, 가속: 6개월 간 안정성자료

광안정성시험

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 요약표

- 제출자료

1) 소포스부비르(SOF)

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	SA-PSI-78 51-09-0001	랫트 M/F	X	단회	po	50, 300, 1800	치사 용량 1800 mg/kg 이상
반복투여 독성시험	0515-09260	마우스 M/F	X	14일	po	50, 150, 500, 1500	1500 mg/kg/일 투여 수컷 한 마리 사망 – 사망 원인은 밝혀지지 않음. 1500 mg/kg/일 투여 수컷들은 연구 종료시 체중 감소 NOAEL 500mg/kg
	SA-PSI-79 77-09-0008	마우스	O	3개월	po	SOF로서 100(M), 300(F), 1000	27건 조기사망 발생. 10건은 영양 관련 외상이나 투여 용액/위내용물 흡입이 원인으로 약물관련 아님 ≥300(M), ≥1000(F)에서 체중 감소 증가. 두 성별 모두 ≥1000에서 식이섭취 감소. 임상징후, 안과, 골수, 임상 및 해부 병리 영향 없음. 대사체 축적 없음. NOAEL 100(M, AUC 23.7), 300(F, AUC 161) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 수컷 3배, 암컷 22임.
	SA-PSI-78 51-08-001	랫트	O	7일	po	GS-9851로 30, 250, 2000	2000군에서 3일 및 5일째 조기 사망 7건 관찰. 암컷 1마리 사망 원인은 근섬유 무기질 침착을 동반한 급성 심근염임. 나머지는 원인불명. 일부에서 림프구 고갈 나타났음. 생존 랫트에서 임상 병리학적 영향 없음. 2000에서 식이섭취 감소, 체중감소, 탈수증발생증가, 묽은변/호흡기 마찰음/수포음 관찰. 투여말에 수컷에서 투여량 관련 갑상선 무게 증가. NOAEL 250(M, GS-331007 AUC 41.4/F GS-331007 AUC 20.9) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 암수

							모두 4배임.
	SA-PSI-78 51-09-0003	랫트 M/F	O	28일	po	GS-9851로 20, 100, 500	100 및 500군에서 코와 입주변 변색, 흐트러진 외형 등 임상적 징후 있음. 100(F), 500(F), 500(M)에서 묽은변 증가. 500에서 ALT, AST 증가 및 간세포 공포형성 및 간괴사 관찰됨.(약물 관련은 아님) 500에서 피질 및 수질 림프구 고갈(약물 관련 아님). NOAEL 500(M GS-331007 AUC 55, F GS-331007 AUC 59.39) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 암수 모두 8배임.
	SA-PSI-79 77-09-0007	랫트 M/F	O	90일 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500	20, 100, 500군에서 각각 사망례 있음(영양 관련 외상에 의함). NOAEL 500(M GS-331007 AUC 74.1, F GS-331007 AUC 62) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 암수 모두 9배임.
	SA-PSI-79 77-10-0004	랫트 M/F	O	6개월 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500	20, 100, 500군에서 각각 사망례 있으나 약물 관련 아님. 500에서 글루코즈 증가, TSH 감소, 부신무게 감소 있었음.(약물관련은 아님) NOAEL 500(M GS-331007 AUC 66.6, F GS-331007 AUC 65.5) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 암수 모두 9배임.
	SA-PSI-78 51-08-002	개 M/F	O	7일	po	GS-9851로 30, 150, 1500	1500에서 묽은 변, 구토 관찰. 일부 체중감소, 식이섭취 감소. 1500에서 ALP, ALT, AST, 비리루빈 증가. 간세포 비대, 간세포질의 미세 수포 발생 및 세포자멸사 등 간담도계 조직 변화 관찰. 신장, 간, 뇌하수체 무게 증가. 1500에서 QT 증가. ECG는 영향 없음. NOAEL 150
	SA-PSI-78 51-09-0002	개 M/F	O	28일	po	GS-9851로 20, 100, 500	500에서 구토, 묽은 변 증가. 체중 감소. 적혈구계 질량 감소. ALP 소량 감소. NOAEL 100
	SA-PSI-79 77-09-0006	개 M/F	O	90일 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500	500에서 적혈구 전구체 및 개별 골수 세포학 관찰. 경증의 갑상선/부갑상선 무게 변화. 부검시 500에서 복부 점막에 흑색 병소 관찰. NOAEL 100(M SOF AUC 24.4, F SOF AUC 19.9) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 12배, SOF는 26배임.
	SA-PSI-79 77-10-0003	개 M/F	O	9개월 (4주휴약)	po	20, 100, 500	500에서 묽은 변, 설사, 구토 증가. 체중 및 식이영향 없음.

								NOAEL 100(M GS-331007 AUC 76.3, F GS-331007 AUC 104) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 13배임
유전독성시험	복귀 돌연변이	SA-PSI-7851-08-003	S. typhimurium	O	48hr	in vitro	1.5-5000 ug/plate	음성
	염색체 이상	SA-PSI-7851-08-004	CHO cell	O	4-20hr	in vitro	0.5-5000 ug/mL	음성
	소핵	SA-PSI-7851-08-005	마우스	O		po	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	음성
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생	SA-PSI-7977-10-0005	랫트 M/F	O	M:교미전 28일~교미 F:교미전 14일~GD7일	po	SOF로서 0, 20, 100, 500 mg/kg/일	시험약 관련 조기 사망, 유해한 모체 영향 없음. 배자 크기, 태자 생존, 태자 성장에 영향 없음. 태자 외부 기형 영향 없음. NOAEL 500 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 8배임.
	배·태자 발생	SA-PSI-7977-10-0008	랫트 F	O	임신 6-18일	po	SOF로서 0, 20, 100, 500 mg/kg/일	모계 및 태자 영향 없음. NOAEL 500(모계 GS-331007 AUC 72.1) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 10배임.
		SA-PSI-7977-11-0006	토끼 F	O	임신 6-19일	po	SOF로서 0, 30, 90, 300 mg/kg/일	유산, 모체 임상 징후, 체중, 식이 영향 없음. 태자 기형 등 영향 없음. NOAEL 300(모계 SOF AUC 8.66 GS-331007 AUC 200) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 10배, SOF 28배임.
		SA-PSI-7977-11-0005(예비)	토끼	X	임신 6-19일	po	SOF로서 0 , 9, 30, 90, 300 mg/kg/일	모계 및 태자 영향 없음.
	출생전후 발생 및 모체기능	TX-334-2003	랫트	O	임신6일-출산20일	po	0, 50, 250, 500 mg/kg/일	임신 및 수유 기간 동안 모든 용량에서 f0에 영향 없음. SOF 관련하여 50, 250, 500에서 암컷에서만 입주변 투명, 빨간색 및 흰색 물질 증가 보임. F1에 대한 영향 없음. F2 태자 자궁내 성장 및 생존, 기형 영향 없음. NOAEL 500(F0~2) 모계 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 12배
발암성시험		TX-334-2002	마우스 M/F	O	24개월	po	M: 0, 20, 60, 200 mg/kg/일 F: 0, 60, 200, 600 mg/kg/일	발암성 없음.
		TX-334-2001	랫트 M/F	O	24개월	po	0, 75, 250, 750 mg/kg/일	발암성 없음.
국소독성(눈)		TX-334-2008	소각막 혼탁 및 투과도 시험	O		in vitro	20% w/w(불투명도=4시간;투과성=90분)	비부식성/심하지 않은 눈 자극제임
국소독성(림프절)		TX-334-2010	마우스	O			10, 25, 50% w/v	민감성 없음.
피부자극		TX-334-2009	토끼	O			0.5 g(4시간)	피부자극물질 아님

기타							
SOF에 GS-9851을 비교하는 14일 경구 가교 독성 연구	SA-PSI-7977-09-0001	랫트	O	14일	po	500 mg/kg/일	GS-9851, GS-7977의 독성 및 전신 노출 프로파일은 유사함. 사망, 체중, 혈액, 임상화학, 병리학적 차이 없음. GS-9851 수컷 1마리에서 심장의 근섬유 변성 나타났으나 약물관련아님. 각 약물 투여후 대사체 농도는 차이 없음.
SOF의 7일 경구 범위 결정 연구	SA-PSI-7977-11-002	비임신 토끼	X	7일	po	9, 30, 90, 300 mg/kg/일	영향 없음
SOF에 GS-9851을 비교하는 14일 경구 가교 독성 연구	SA-PSI-7977-09-0002	개	O			500 mg/kg/일	GS-9851, GS-7977의 독성 및 전신 노출 프로파일은 유사함.

유연물질 및 분해산물

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
반복투여 독성시험	SA-PSI-7977-11-0003	랫트	O	14일	po	공정관련 불순물 PSI-356822 포함 0, 500 (lot 40410003)	불순물 PSI-356822 포함. 사망, 체중, 식이, 안과, 임상 및 해부병리학 영향 없음. 유연물질 유무에 따른 독성 발현 차이 없음.
	TX-334-2007	랫트	O	14일	po	0, 100, 500 mg/kg/일	SOF 두 개 로트 40411001(500mg/kg/day), 5364-84-9(100 및 500mg/kg/day) 투여시 영향 없음. 잠재적 SOF 관련 공정 불순물에 대한 영향 없는 것으로 보임.

2) 레디파스비르(LDV)

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	-	-	-	-	-	-	-
반복투여 독성시험	TX-256-2018	마우스 M/F	O	29일	po	0, 20, 60, 300	-300 용량 수컷에서 간 무게 약간 증가, 정낭 무게 감소. 조직병리학적 변화는 없었음. -NOAEL 300mg/kg
	TX-256-2003	랫트 M/F	O	2주	po	10, 30, 100	-사망례 없음. -100 용량 수컷에서 체중 증가 감소 및 암컷에 비하여 콜레스테롤 최소 증가. -30-100 용량 범위에서 투여량 보다 작은 비율로 노출 증가. -NOAEL 100(M, 14일째 AUC 34.5), 100(F, 14일째 AUC 25.1)
	TX-256-2008	랫트 M/F	O	13주 또는 26주, 4주 휴약기	po	10, 30, 100	-100 용량 암컷에서 입, 코 또는 주변의 빨간 피모 발생 증가. -26주에서 100 용량 수컷에서 평균 체중과 체중 증가 감소. -수컷에서 약간 낮은 절대 망상적혈구수, 암컷에서 약간 높은 절대 중성구수. -수컷에서 포도당 미량 감소, 암컷에서 요소 질소 미량 감소, 글로불린 증가, 알부빈 대 글로불린

								비율 감소, 콜레스테롤 미량 증가, 중성지방 증가, 칼슘 증가 보임. -절대 망상적혈구 수치 및 콜레스테롤 영향은 비가역적임. -26주 100 용량에서 M/F 모두 부신 무게 증가. 30, 100 용량 F에서 간 무게 증가. -13주 100 용량 수컷에서만 약물 관련 장간막 림프절의 최소 림프질 림프구 과다형성, 전립선 염증 사례 증가됨(26주에서는 전립선 염증 없음). -NOAEL 100(26주 AUC M 60.8/F 51.2). 13주에 비해 26주에 2배 미만의 노출도 증가
		TX-256-2004	개 M/F	O	2주	po	3, 10, 30	-30 용량에서 M/F 모두 체중 감소 및 콜레스테롤 미량 증가. -NOAEL 10(14일 AUC M 121/F 75.4)
		TX-256-2009	개 M/F	O	13주 또는 39주, 4주 휴약기	po	3, 10, 30	-30 용량 M에서 활동저하, 굽은 자세, 체중감소, 체온 증가 보이며 78일째 빈사상태로 사망(병리학적으로 전신성 염증 보임. 약물 관련 아닌 것으로 결론). -30 용량에서 과도한 침분비 많이 발생. -NOAEL 30(39주 AUC M 41.3/F 80.3)
유전독성시험	복귀 돌연변이	TX-256-2005	S. typhimurium	O	48hr	in vitro	~5000 ug/plate	음성
	염색체 이상	TX-256-2006	사람 말초 림프구	O	22hr	in vitro	96-150 ug/mL	음성
	소핵	TX-256-2007	랫트	O		po	0, 112.5, 225, 450 mg/kg	음성
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생	TX-256-2017	랫트 M/F	O	M:교미전 28일~교미 F:교미전 15일~GD7일	po	0, 10, 30, 100	-시험약 관련 조기 사망, 유해한 모체 영향 없음. -M/F 모두 수태능 영향 없음. -M에서 정자 매개변수 영향 없음. -F에서 100 용량에서 황체수, 착상 및 생존 가능한 배아 수 감소. 착상 전후 영향은 없음. -배자 크기, 태자 생존, 태자 성장에 영향 없음. 태자 외부 기형 영향 없음. -NOAEL M F0 및 배자 100, F F0 100, 배자 30
	배·태자 발생	TX-256-2011	마우스	X	임신 6-17일	po	0, 10, 30, 100	-100 용량에서 모계 체중 감소, 체중 증가 감소, 음식 섭취 감소. -배태자 생존에 영향 없음. -100 용량에서 척추, 가슴뼈, 갈비뼈에 영향을 미치는 전체 태자 및 새끼의 흔한 골격 변화 발생률 증가. -NOEL 모계 30, 태자 100
		TX-256-2010	토끼 F	X	임신 7-20일	po	0, 30, 60, 100, 300	-300 용량에서 모계 식욕 부진, 체중 감소.

								-30, 60 용량에서 독성 관련 징후 없음. -유산, 모체 임상 징후, 체중, 식이 영향 없음. -태자 기형 등 영향 없음. -NOAEL 모계 100, -배태자 NOEL 300
		TX-256-2012	랫트	O	임신 6-17일	po	0, 10, 30, 100	-NOEL 모계 30 -배태자 NOAEL 100
		TX-256-2013	토끼	O	임신 7-20일	po	0, 30, 60, 180	-180 용량에서 모계 경미한 체중 감소. -임신율 영향 없음. -모계, 태자에 대한 영향 없음. -NOAEL 모계 180, -배태자 NOAEL180
	출생전후 발생 및 모체기능	TX-256-2020	랫트	O	임신6일-출산20일	po	0, 10, 30, 100	-F0 100 용량에서 GD18일에 체중 감소, 식이 감소, 창백한 눈과 코 및 비뇨생식 주변 빨간 물질. 자궁과 질의 암적색 내용물과 비뇨생식 부위 적색 피부 등이 있었음. -수유 4-7일, 17-21일에서 100 용량 F1에서 체중 증가 감소. -F2에서 자궁내 성장 및 생존, 신체 상태, 체중 등에 대한 영향 없음. -NOAEL F0~F1 30 / F1~F2 100
국소독성(눈)		TX-256-2029	소각막 혼탁 및 투과도 시험	O		in vitro	20% w/w(불투명도=4시간;투과성=90분)	비부식성/심하지 않은 눈 자극제임
피부자극		TX-256-2030	토끼	O			0.5g(4시간)	피부자극물질 아님
광독성		TX-256-2015	마우스	O		po	300mg/kg(4시간)	광독성 없음.
국소림프절		TX-256-2031	마우스	O				영향 없음.
LDV-타르타르산염-유리염기와의 브릿징 연구		TX-256-2014	랫트	O	2주		LDV 100, 타르타르산염 30, 100	-유해한 약물 관련 징후 없음.

유연물질 및 분해산물

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
반복투여 독성시험	TX-256-2035	랫트	O	14일	po	LDV 100, 또는 불순물 포함 LDV 30 또는 100	-100mg LDV, 불순물 포함 LDV에서 모두 체중 증가 감소. 음식 섭취 감소 보임. 불순물 포함 LDV에서 중성지방 약간 높음. -LDV, 불순물 포함 LDV 모두 NOAEL 100

병용 독성시험

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
LDV/테고부비어/GS-9256	TX-248-2002	비글견	O	13주	po	1/15/10, 3/45/30	-1/15/10 투여군에서 대조군 대비 구토 발생률 증가. ALT 증가 -3/45/30 투여군에서 구토, 식욕 감퇴, 비정상적 대변, 침분비, 탈수 증상, 활동 감소, 체중감소, 근긴장 저하, 등뼈 돌출, 접촉시 차가운 느낌을 보임. 총 단백질 및 알부빈 농두 감소. 담낭에 색소 침착 및 상피 과다형성 확인

							-NOAEL 1/15/10

4.2. 개요

1) 소포스부비르

- 마우스, 랫트, 개에 대하여 비임상시험을 실시하였음.
- 랫트 및 개에 대하여 반복투여독성시험으로 각각 6개월, 9개월 수행하였으며 뚜렷한 특이적 소견 없음.
- SOF의 표적기관은 심장, 간, 위장, 적혈구 지수/적혈구 생성이었음. 랫트에 고용량(200mg/kg/day) 7일 투여시 다병소 심근섬유 변성을 유발하였으나 26주 투여에서는 심장독성 없었음. 7일째 나타났던 심근섬유 변성 용량은 사람에서의 노출 한계의 29배에 해당함. 간담도계와 관련하여 개에서 1500mg/kg/day 7일 투여시 조직병리학적 결과와 관련된 ALT, AST, 빌리루빈 수치 증가하였음(개별 간세포의 간세포 비대, 간 세포질의 미세 수포 발생 및 세포자멸사, 간세포의 낮은 글리코겐, 쿠퍼 세포의 색소 침착 및 담낭의 단핵 세포 침윤물). 14일 휴약기에서 소실되었고 39주 투여시험에서는 관찰되지 않았음. 또한 임상시험에서도 간에 대한 임상적 유해 영향 없었음. 13주 500mg/kg/day 투여한 개에서 위점막 출혈 있었고 39주 500mg/kg/day 투여한 개에서 장출혈에 의한 빈사상태 안락사 있었는데 이는 부검 결과 특발성 출혈 위장염과 일치하였음. 위점막 출혈, 출혈 위장염은 SOF와의 인과관계 배제할 수 없음. 조혈계 관련하여 고용량 개에 반복투여시 적혈구 생성 감소하였으나 39주 개, 26주 랫트에서는 영향 없었음. 임상적으로 SOF 단독 요법으로 투여시 조혈계 영향 없었음.
- Ames test, CHO 염색체 이상, 소핵시험에서 유전독성 없음.
- 마우스 및 랫트에서의 2년 간 발암성 연구에서 발암성 없었음.
- 모체, 배태자에 대한 독성 없음.
- SOF의 불순물을 포함한 반복투여독성은 14일 28일 수행되었고 영향 없었음.
- 눈 및 피부자극시험 결과 심하지 않은 눈자극제였고 피부 자극제는 아님.

2) 레디파스비르

- LDV의 표적기관은 별도로 없음. 반복투여독성 2주 시험에서 체중 증가 및 음식물 섭취 감소가 있었으며, 26주 시험에서 부신 및 간의 무게가 감소하였으나 현미경적 상관성은 없었음. 13주 시험 100mg/kg/day 용량 수컷에서 장간막 림프절 최소 부피질 림프구 과다형성과 전립선 염증 사례가 있었으며 이는 약물 관련이나, 26주에서는 유사한 소견 없었으므로 유해한 것으로 보이지 않음.
- Ames test, 사람 말초 혈액 림프구 염색체 이상, 소핵시험에서 유전독성 없음.
- 100mg/kg 용량에서 황체 및 착상의 평균 수치 감소되었음. 수태능의 NOEL은 수컷 및 암컷에서 각각 임상용량 노출의 7배, 3배 초과임. 발달독성에서는 수컷 및 암컷의 임상 노출의 5배, 2배에서 기형 영향 없음.
- LDV의 불순물을 포함한 반복투여독성은 14일 수행되었고 영향 없었음.
- 광독성, 눈 및 피부자극시험 결과 영향 없음.

4.3. 검토의견

- 의약품등의 독성시험기준에 따르면, 신약허가를 위한 반복투여독성시험의 최소 투여기간은 임상사용 예상기간이 3개월 이상인 경우 설치류 6개월 및 비설치류 9개월이며 제출 자료는 SOF에 대하여 랫트 6개월, 개 9개월, LDV에 대하여 랫트 26주, 개 39주로 적합하고 뚜렷한 특이적 소견은 없었음.
- 생식발생독성시험, 유전독성시험, 발암성은 기준에 적합하게 실시하였음. 불순물에 대하여 특정 공정 관련 불순물에 대한 반복투여독성시험, SOF 고용량 로트에 대한 반복투여독성시험을 수행하여 잠재적 불순물에 대한 영향 없음을 확인함.

• 신청품목은 미국 및 유럽에서 허가받았으며, PDR 수재로 제28조 2항에 의거 비임상시험 면제가능.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험(in vitro)

1) 소포스부비르

• In vitro 항바이러스 활성

: 사람 간세포에서 SOF는 활성 우리딘 삼인산형(GS-461203)으로 변환되며 이는 0.7~2.6 μM 범위 IC50 값을 초래하는 농도에서 생화학적 분석에서 NS5B 중합효소 활동을 직접 억제함. 소포스부비어는 안정적인 전체 길이 유전자형 1a, 1b, 2a, 3a 및 4a HCV 레플리콘에 대해 0.040 ~ 0.11 μM의 EC50 값에서 활성을 보였음. 유전자형 2b, 5a 또는 6a로부터 NS5B를 인코딩하는 키메라 유전자형 1b 레플리콘에 대한 강력한 활성을 보였음(EC50 = 0.014–.015 μM). 또한, SOF는 유전자형 1a 및 2a HCV 세포 배양 감염 바이러스에 대한 활성이 있음(유전자형 1a 및 2a 바이러스 시스템에서 각각 EC50 = 0.03 및 0.02 μM). 사람혈청 또는 사람혈청알부민의 유무에서 SOF EC50 또는 EC95 값에 유의한 차이는 없었음. 전체적으로, SOF는 시험관내 HCV 복제에 대한 유의한 광범위 유전자형 억제를 보였음.

-. 소포스부비르(GS-7977)가 간세포에서 활성 대사체인 PSI-7409의 농도가 가장 높음.

-. (pc-psi-7977-09-0006) GS-7977, PSI-7976, 활성대사체 PSI-7409의 활성 평가에서 S-form인 소포스부비르의 EC50, EC90이 가장 우수하고 CC는 100uM까지 영향 없음.

-. (pc-psi-7977-09-0009) 다른 GT에 대한 활성(활성 대사체로 평가) 평가에서 활성 대사체인 PSI-7409에 대하여 GT1b, GT3a, GT4a에 활성 보임.

-. (pc-psi-7977-09-0012) PSI-7977(소포스부비르) 다른 GT에 대한 활성 평가에서 소포스부비르는 GT1b에서 EC50는 0.1, 0.13, GT1a는 0.12, GT2a는 0.5uM로 GT1a와 GT1b의 EC50 유사함.

-. (pc-psi-7977-09-0015) PSI-7977(소포스부비르) 다른 GT에 대한 활성 평가에서 소포스부비르는 GT1a는 0.03, GT2a는 0.02uM로 EC50 유사함.

-. (pc-psi-7977-10-0001) PSI-7977(소포스부비르)의 혈장단백에 의한 바이러스 활성 평가에서 소포스부비르의 바이러스 활성은 혈장단백 결합 정도에 영향을 받지 않음.

-. (pc-psi-7977-10-0002) PSI-7977(소포스부비르)와 리바비린과 병용에 대한 HCV 활성 평가에서 소포스부비리는 리바비린과 병용시 상가작용을 보이며 세포독성에는 차이 없음.

• 내성 치환에 대한 활성

-. (pc-psi-7977-10-0004) GT1a NS5B F415Y 내성치환에 대한 PSI-7977(소포스부비르) 활성 평가에서 소포스부비르는 NS5B F415Y 내성치환에 감수성 영향 없음.

-. (pc-psi-7977-09-0008) NS5B S282T 내성치환에 대한 PSI-7851, PSI-7976, PSI-7977 활성 평가에서 S282T가 있을 경우 소포스부비르의 감수성 EC50 10배, EC90 33배 감소함

-. (pc-334-2006) GT1b, 2a, 2b, 3a, 4a, and 5a의 S282T Mutant에 대한 소포스부비르, 리바비린, GS-5885의 활성 연구 결과 NS5B S282T 내성치환에 대하여 소포스부비르의 감수성 감소하였고 GS-5885는 영향 없음. 소포스부비르와 GS-5885의 교차 내성 없음. NS5B S282T 내성치환에 대하여 리바비린의 감수성은 유지되었으므로 소포스부비르는 리바비린과 병용시 감수성 유지될 수 있음.

-. (pc-334-2010) SOF에 대한 NS5B 내성 치환 감수성 연구 결과 GT2a, GT2b, GT3a, GT4a, GT5a, GT6a에서 S282T 내성치환이 감수성을 감소시켰음.

• 병용연구

-. (psi-7851-09-0010) HCV GT-1a replicon에 대하여 다른 기전의 항바이러스 제제와의 병용연구에서 활성 평가하였음.

-. (pc-334-2014) SOF+ GS-5885 또는 GS-5816과 병용시 GT1-4에서 활성 평가하였음.
-. (pc-334-2018) GT1a에서 인터페론, 보세프레비르, 텔라프레비르와의 병용시 활성 평가하였음.

• 다른 바이러스에 대한 영향 평가
: (pc-334-2011) HIV, HRV, RSV, 인플루엔자A에 대한 활성 평가 결과 다른 항바이러스에는 활성 없음.

2) 레디파스비르

• In vitro 항바이러스 활성
: (PC-256-2019) LDV는 NS3/4A NS3/4A serine protease, NS3 helicase, NS5B polymerase, HCV IRES에는 영향을 미치지 않으므로 NS5A 기전에 작용하는 것과 일치함.
: (PC-256-2013) HCV GT 1a 및 1b 에 대해 각각 평균 EC50 값 0.031 및 0.004 nM을 나타내며 강한 항바이러스 활성을 보였음.
: (PC-256-2032) GT1형 환자에서 분리한 리플리콘에 대한 EC50 결과 활성을 보임.
: (PC-256-2014, PC-256-2021, PC-256-2037, PC-281-2007) HCV GT 2 ~ 6 에 대해 0.15 ~ 530 nM 의 EC50 값을 나타내며 다양한 수준의 항바이러스 활성을 보였음. GT 3a와 GT 6e에 대하여 상대적으로 낮은 활성을 보였음(GT 3a EC50 168nM, GT 6e EC50 264nm)
각 세포주에서 세포독성 낮음(CC50=2.79 uM ~ >50 uM).

• 내성 치환에 대한 활성
: (PC-256-2016) GS-5885에 대한 WT, Y93H, P299Q, P299T, M2I에 대한 활성 평가
: (PC-256-2031) GT1a에서 NS5A 내성 치환체(Q30E, Y93H)에 대하여 LDV는 WT 대비 감수성이 997배, 3029배 감소하였음.
: (PC-256-2023) GT1a에서 치환체에 대한 내성 활성 평가

• 교차내성
: (PC-256-2017) LDV는 NS3/4A inhibitor의 내성 치환(V36M, T54A, R155K, A156T, or D168V), NS5B polymerase inhibitor의 내성 치환(S282T, M423T, M414T), non-nucleoside NS5B inhibitor GS-9190의 내성 치환(Y448H, Y448H/Y452H, C316Y/C445F/Y452H)에 대하여 활성을 보임. 그러나 NS5A inhibitor BMS-790052 내성 치환(L31V/M/F, Y93H)에 대해서는 감수성이 감소하였음.
: (PC-256-2033) SOF, LDV, GS-5816(NS5A inhibitor), GS-9669(NNI site II), RBV를 포함한 다른 클래스에 대한 교차 내성 없음.
: (PC-334-2006) GS-7977과 LDV의 NS5B 치환인 S282T에 대한 활성 평가 결과 GS-7977은 S282T에서 감수성이 감소하나 LDV는 감수성에 영향이 없으므로 두 성분의 병용요법은 가능함.

• 다른 바이러스에 대한 활성
: (PC-256-2018, PC-256-2036) BVDV, RSV, HBV, HIV, 인플루엔자 yellow fever virus에 대한 활성 없음.

• 병용요법
: (PC-256-2035) LDV, SOF 또는 GS-5816과 다른 NS3 PI(telaprevir, simeprevir, boceprevir), NS5A 저해제(daclatasvir)와의 병용시 상가작용을 보이며 세포독성에 대한 영향 없음.
: (PC-256-2034) GT1a에서 LDV와 SOF를 각각 HIV 치료제와 병용시 HCV, HIV에 대한 바이러스 활성 평가 결과 각각 EC50에 영향없음.
: (PC-334-2004) GS-7977과 다른 기전 약물과의 병용시 상가작용을 보임.

• 이외 다수 수행

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 개요

1) 소포스부비르

시험종류		시험계	투여경로	Study No.	GLP	결과
신경계	랫트(M/F)	100, 300, 1000mg/kg 단회	po	PSI7851-08-006	O	1000mg/kg까지 중추신경계 영향 없음. NOEL 1000mg/kg
심혈관계	hERG	HEK293 cells and K+ channel; 10, 300 μM	in vitro	PSI7851-08-009	O	10 및 100 μM에서 각각 0.6% 및 12.7%의 억제율 IC50 > 300 μM
		HEK293 cells and K+ channel; 10, 100, 300 μM	in vitro	PSI7851-08-023	X	대사물 GS-566500는 10, 100 및 300 μM에서 각각 -0.1%, 1% 및 4.5%의 억제율 IC50 > 300 μM
		HEK293 cells and K+ channel; 3, 10, 100 μM	in vitro	PSI7851-08-028	X	대사물 GS-606965는 3, 10 및 100 μM에서 각각 0.2%, 4.3% 및 3.7%의 억제율 IC50 > 100 μM
		HEK293 cells and K+ channel; 10, 100 μM	in vitro	PSI7851-09-001	X	대사물 GS-331007는 10 및 100 μM에서 각각 0.8% 및 0.6%의 억제율 IC50 > 100 μM
	ECG	dog 100, 300, 1000 mg/kg	po	PSI7851-08-007	O	심박수, 맥박압, 혈압, 체온, ECG 영향 없음. NOAEL 1000mg/kg
호흡기계	랫트(M/F)	100, 300, 1000mg/kg 단회	po	PSI7851-08-008	O	1000mg/kg까지 호흡기계 영향 없음. NOEL 1000mg/kg

2) 레디파스비르

시험종류		시험계	투여경로	Study No.	GLP	결과
신경계	랫트(M)	10, 30, 100mg/kg 단회	po	PC-256-2007	O	100mg/kg까지 중추신경계 영향 없음. NOEL 100mg/kg
심혈관계	hERG	HEK293 cells and K+ channel; 0.25, 0.5 μM	in vitro	PC-256-2008	O	IC50 > 0.5 μM
	ECG	dog 3, 10, 30mg/kg	po	PC-256-2005	O	심박수, 맥박압, 혈압, 체온, ECG 영향 없음. NOEL 30mg/kg
호흡기계	랫트(M)	10, 30, 100mg/kg 단회	po	PC-256-2006	O	100mg/kg까지 호흡기계 영향 없음. NOEL 100mg/kg

5.3. 흡수분포대사배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

1) 소포스부비르

- 설치류에서 GS-9851의 투여로 혈장 및 간에 GS-331007이 급속하게 출현. 투여 후(빠르면 15분 이내) 마우스나 래트에게서 GS-9851은 검출되지 않았는데, 이는 일부 설치류 종에서 볼 수 있는 혈장 에스테라아제의 높은 순환 수준으로 인한 GS-331007로의 빠른 전환을 암시함. 약리학적 활성대사물인 GS-461203은 래트 간에서 효율적으로 형성되었지만 마우스에서는 보이지 않았음. 개의 경우, SOF는 잘 흡수되고(Fa = 39.7%) 간에서 크게 추출되어(흡수된 투여량의 74%) GS-461203의 높고(5 mg/kg에서 투여 후 Cmax = 47.5 μM) 지속적인(t1/2 = 17.8 h) 간 수치를 보임.
- 독성학 연구에서 마우스, 래트, 토끼 및 개에게 경구 투여 후 혈장 내 SOF, GS-9851 및 선택 대사물의 독성역학 프로필 검사 및 지배 대사물인 GS-331007은 모든 연구에서 모니터링하였음. SOF와 GS-9851은 에스테라아제 활동으로 인해 마우스와 래트 혈장에서 불안정하여 이들 종에서는 검출되

지 않았음. 감시된 화합물의 Cmax 및 AUC는 일반적으로 투여량에 비례하여 증가하였음. 노출에서 뚜렷한 성별 차이는 관찰되지 않았으며(일반적으로 < 2배) 반복 투여 후 누적을 나타내는 증거는 관찰되지 않았음.

2) 레디파스비르

- 랫트, 원숭이, 비글견의 생체이용률은 각각 32%, 53%, 41%임. Tmax는 모든 종에서 4hr~4.7hr. 마우스, 랫트, 개의 경우 용량 비례 미만으로 노출도 증가함.

5.3.2. 분포

1) 소포스부비르

- **조직분포:** 렛트에 [14C]SOF를 경구 투여시 급속하게 흡수되고 조직으로 넓게 분포하고 소화관, 림프계 및 배설계에서 조직 내 방사능의 최고 농도(≥10 µg 등가[equiv]/g)를 보임. CNS, 뼈, 눈 수정체 및 백색지방에서 총 방사능(Cmax < 1 µg equiv/g)의 가장 낮은 농도를 보임. 조직으로부터 방사능의 제거는 마지막 시점에서 거의 완료되었으며(투여 후 144 또는 168시간), 대부분의 조직 농도는 투여 48시간 후 정량 한계 이하 수치(≤0.073 µg equiv/g)까지 감소되었음. 랫트에서 SOF 또는 그 대사물과 멜라닌과의 특정 관계에 대한 증거는 없었음.
- **단백결합**: I개와 인간 혈장에서 SOF의 단백질 결합은 낮았고(< 70%) 농도와는 무관하였음. 소포스부비어는 쥐, 래트 및 토끼 혈장에서 안정적이지 않았으며 이 기질의 혈장 결합은 확인되지 않았음. GS-331007의 단백질 결합은 쥐, 래트, 토끼, 개 및 인간 혈장에서 최소로 나타났음(< 10%)
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** [14C]소포스부비어 유도 방사능은 단일 경구 투여 후 임신, 비임신 및 분만후 암컷 래트의 조직에서 흡수되고 넓게 분포되었음. 약물-유도 방사능은 태반을 통해서 전달되어 양수에서 찾을 수 있었으며 태아에 흡수되었음. 태아 혈액 및 뇌의 약물 관련 물질 수치는 어미에게서 관찰된 값보다 높았음. 태아 간 조직 수치는 임신한 어미의 간에서 관찰된 값의 약 1/10 이었으며 태아 신장으로의 노출은 발견되지 않았음. 낮은 약물 유도 방사능 수치는 분만 후 암컷에게서 수집한 모유에서 정량화될 수 있었음. 비교적 낮은 양의 약물 유도 방사능이 수유 중인 새끼에게 전이되었음. 수유 중인 새끼에서의 조직 분포는 검출 가능한 수준의 간과 위장(GI) 내용물로 제한되었음.

2) 레디파스비르

- **조직분포:** 렛트에 [14C]LDV를 경구 투여시 3hr에 걸쳐 거의 모든 조직에 광범위하게 분포. GI관을 제외하고 최고 방사능 농도를 나타내는 조직은 담낭, 간, 하르더 샘 및 신장임. 고환에서 낮은 수치를 보였고 뇌에서 미량 검출되어 혈고환 장벽 및 혈뇌 장벽을 조금 통과함. 마우스에 [14C]LDV 투여시 혈액 및 혈장의 총 방사능 AUC0-72 값은 각각 53,842 및 92,257 ng 당량[14C]LDV 시간/g 였으며, 총 방사능의 제거 반감기($t_{\frac{1}{2}}$)는 혈장과 혈장에서 각각 12.3 시간과 10.9 시간임. 랫트에 [14C]LDV 10 mg/kg 용량으로 단일 투여 결과 1 시간에 걸쳐 거의 모든 조직에 광범위하게 분포되었음. SD와 LE 래트 모두에게서 GI 관을 제외하고 최고 방사능 농도를 나타내는 조직에는 간, 부신, 방광, 신장 및 췌장이 포함되었음. 낮은 수치의 [14C]LDV-유도 방사능이 착색 래트의 포도막에서 더 오래 지속되었으나, 착색/비착색 피부 분포 간에 뚜렷한 차이는 없었음. 뇌(소뇌 및 대뇌) 또는 고환에서 낮은 방사능 수치가 측정되었으며, 이는 [14C]LDV 유도 방사능이 혈고환 장벽 및 혈뇌 장벽을 조금 통과함을 의미함.
- **단백결합**: 모든 종에서 높은 단백결합력 보임(>99.8%). 10% 소태아혈청(CCM)을 포함하는 세포 배양 배지에서 투석되는 사람 혈장 내 LDV 평형 투석 후 사람 혈장의 LDV 농도는 CCM 에서보다 6.7 배가 높았음.
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** 10, 30 및 100 mg/kg/day으로 F0 암컷 래트에게 LDV 투여

시 임신일(GD) 6 일 ~ 수유일(LD) 10 일 기간 동안 모계 및 새로 태어난 새끼의 LDV 혈장 노출을 확인한 결과 F0 암컷 래트의 LDV 혈장 AUC0-24h 는 GD 6 과 LD 10 에 10 ~ 100 mg/kg/day 용량에 따라 거의 비례적으로 증가하였음. F1 새끼 래트의 LDV 노출이 10 ~ 100mg/kg/day 의 모계 용량 수준 증가에 따라 비례 증가량보다 더 많이 증가했으며, 성별 간에 큰 차이는 없었음(< 2 배). F1 새끼 래트의 LD 10 에 AUC0-24h 값(암수 혼성)은 0.598 ~ 9.77 μg•/mL 였으며, 이는 해당 F0 암컷 래트에서 보다 약 4 배나 낮은 수치였음.

5.3.3. 대사

1) 소포스부비르

- 세포내 대사 : 소포스부비어는 뉴클레오티드 전구약물이며 간세포내 활성화를 유도하여 약리학적 활성대사물인 GS-461203을 형성함. GS-461203의 형성은 래트, 개, 원숭인 및 사람에게서 분리된 시험관내 간세포에서 관찰되었음. 사람 간세포는 고성능 SOF 대사를 보이며 과잉 치료 용량의 SOF 농도에서도 포화되지 않았음.
- 대사경로 : 세포내 SOF 대사의 주요 경로는 CatA와 CES1에 의한 아이소프로필에스테르의 가수분해임. FMO 또는 UGT에 의한 SOF의 대사에 대한 증거는 관찰되지 않았음. GS-566500 및 GS-331007의 CYP, FMO 또는 UGT 대사에 대한 증거는 관찰되지 않았음. GS-606965의 대사에 있어 소량의 UGT 성분 및 SOF 대사의 CYP 성분에 대한 증거가 관찰되었음. 약간의 GS-606965의 소실 비율 증가(60분 동안 안정적에서 약 30% 저하)가 우리딘 5'-이인산글루쿠론산(UDPGA)의 존재 하에 관찰되었음. 비특정 CYP 억제제 1-아미노벤조트리아졸의 존재 하에 분명한 SOF의 소실 감소가 관찰되었지만, CYP 억제제인 리토나비어와 케토코나졸의 공동배양에서는 일차 사람 간세포에서 GS-461203에 대한 SOF의 유의한 활성 감소(< 20%)가 보이지 않았음.
- 생체 내 대사 : GS-566500 및 GS-331007은 경구 투여된 쥐, 래트, 개 및 건강한 사람 피험자의 혈장, 소변 및 대변에서 지배적인 대사물이었음. GS-331007와 GS-331007의 황산염 결합체 2개는 비임신, 임신 또는 분만후 암컷 래트의 혈장과 분만후 암컷의 모유에서 관찰된 주요 대사물이었음.

2) 레디파스비르

- NADPH CYP 환원효소와 공동 발현되는 cDNA 발현 사람 CYP 효소 제제를 사용하여 LDV 를 배양하는 방식으로 LDV 의 대사율을 확인한 결과 CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4 에 의한 검출 가능한 LDV 회수는 관찰되지 않았음.
- 단일 경구 투여 후 [14C]LDV 에서 유도된 방사능의 대사물 프로필을 평가한 결과 미변화제 모약물은 주요 순화 성분임. [14C]LDV 를 CD-1 쥐, rasH2 유전자이식 쥐, 래트, 개 및 사람에게 투여 후 미변화제 모약물은 각각 96.9%, 97.2%, 87.1%, 87.5% 및 98.3%의 총 혈장 AUC를 나타내었음. 미변화제 모약물은 쥐, 래트, 개, 사람 대변의 주요 성분으로, 총 대변량의 80% 이상을 차지하였음. 미변화제 모약물은 담관 캐뉼러 삽입 래트 및 쥐 각각에 대해 담즙에서 회수된 방사능의 43.5% 및 79.8%를 차지하였음. 모든 비임상종의 소변에 총 투여량의 1% 미만이 회복되었고, 피험자의 소변에 총 투여량의 1.14%가 회복되었음. 모든 종의 소변내 단일 대사물은 총 투여량의 1%를 초과하지 않았음.
- 샘플에서 기본적으로 산화 및 N-탈메틸카르복실화를 통해 형성된 여러 대사물이 확인되었고 Oxy-LDV-A (M19)가 쥐의 소변과 쥐 및 사람의 대변에 존재하였음. Oxy-LDV-B (M15)는 개 혈장에서 검출된 유일하게 정량 가능한 순화 대사물로, 총 순화 방사능의 약 5%를 차지했으며, 래트 및 개 담즙과 개 대변에서도 검출되었음. 산화 대사물인 Oxy-LDV-C (M16)가 래트 담즙에 존재하였음. *N*-디카르복시메틸-LDV(M9)가 쥐의 혈장과 대변, 래트의 담즙 및 대변, 그리고 개의 담즙에서 확인되었음.

- 소포스부비르/레디파스비르 : 시험관내 실험을 통해 SOF 배양 후 일차 사람 간세포에서 GS-461203 형성에 미치는 LDV 의 효과를 평가한 결과 2시간 10 μM SOF 배양 후 측정된 GS-461203 농도는 10 μM LDV 존재 여부에 따라 각각 69.8 및 49.7 pmol/million cells 로 나타났음. 이는 LDV 가 SOF 의 세포내 활성화에 크게 영향을 주지 않음을 시사함. 이러한 일차 사람 간세포를 사용한 시험의 결과와 일치하여, HCV 유전자형 1a 의 레플리콘 체계에서 SOF 및 LDV 의 조합 시 추가적인 항바이러스 활성이 관찰되었음.

5.3.4. 배설

1) 소포스부비르

- [14C]SOF를 마우스, 래트 및 개에게 경구 투여한 후, 방사능은 주로 투여된 방사성동위원소 물질을 각각 65.6%, 72% 및 81%을 차지하는 소변 복구를 통해 소변에 배출되었음. 담관 캐뉼러 삽입 래트의 결과는 담관에서 6%의 투여량이 제거되었음. 쥐, 래트 및 개의 방사성동위원소 물질의 복구는 첫 48시간 이내에 주로 배설되어 거의 정량적(> 85%)이었음.
- 모유 배설 : 낮은 약물 유도 방사능 수치는 모유에서 정량화되었음. 뉴클레오시드 대사물 GS-331007은 투여 1시간 후 모유:혈장 농도 비율이 0.1인 모유에서 관찰된 지배적인 대사물이었음.

2) 레디파스비르

- [14C]LDV를 마우스, 랫트, 개에 경구 투여한 결과 대체로 투여 후 48hr 이내 배설되었으며, 투여 방사능 중 평균 93.9%, 92.9% 및 95.8%가 각각 쥐, 래트 및 개의 대변을 통해 배설되었음. 모든 3 가지 종에 대해 투여된 방사능의 0.9% 미만이 소변으로 배출되었음.
- 담즙과 소변의 총 방사능량과 담즙에서 회수된 방사능량을 비교한 결과, 흡수된 용량의 약 86%와 98%가 각각 BDC 래트와 개의 담즙 배설을 통해 제거된 것으로 예측되었음. 미변화제 모약물이 각각 BDC 래트 및 개의 담즙에서 회수된 43.5%와 79.8% 방사능의 원인이었으므로, 미변화제 모화합물의 담즙 배설은 LDV 의 주요 제거 경로였음. BDC 개의 LDV 배설에 대한 또 다른 연구에서는 개를 대상으로 LDV 0.25 mg/kg 을 정맥내 투여 후 총 용량의 약 71%가 담즙에서 미변화제 모화합물로 회수되었음.

5.3.5. 약동학적 약물 상호작용

1) 소포스부비르

- 소포스부비어와 그 대사물인 GS-607596, GS-606965, GS-566500, GS-461203 및 GS-331007은 CYP 동위 효소 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8 및 CYP2D6에 대한 유의한 억제제가 아님.
- SOF, GS-606965 또는 GS-331007에 대한 UGT1A1의 유의한 억제(IC50 > 50 μM)는 관찰되지 않았음.
- Pgp 및 BCR의 기질임. 이러한 장 유출 운반체의 억제제와의 병용투여는 위장관에서 SOF의 흡수를 증가시킬 수 있음.
- HCV 치료제인 GS-5816, GS-5885, BMS790052(다클라타스비어), 테고부비어, GS-9451 또는 GS-9669 또는 CYP 억제제인 리토나비어 또는 케토코나졸과의 배양은 일차 사람 간세포에서 GS-461203의 형성에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음(< 30% 변화율). CES 억제제인 이(4-니트로페닐)인산 및 텔라프레비어(비교적 비특정한 단백질분해효소억제제)에 의한 일차 사람 간세포내 SOF 활성화 억제가 보고되었음. HIV 아스파틸 프로테아제의 억제제 또는 좀 더 선택적인 HCV 단백질분해효소억제제인 시메프레비어(TMC-435), MK5172 및 GS-9451에 의한 CatA의 억제는 찾을 수 없었지만, 독립적 연구에서는 보세프레비어가 CatA에 대해 텔라프레비어와 유사한 효능을 갖고 있으며

또한 CatA의 임상적으로 관련있는 억제제일 수 있다는 것이 보고되었음. 소포스부비어는 CatA 및 CES1에 의해 활성화되며, CES1은 간세포내 SOF 활성화에 주된 역할을 하는 것으로 예상됨. CatA의 억제제들 중 보세프레비어나 텔라프레비어 모두 CES1을 억제한다고 보고된 적이 없으며 텔라프레비어는 억제제가 아닌 것으로 알려졌음.(IC50 > 100 μM). 보세프레비어 및 텔라프레비어가 SOF 활성화 내 임상적으로 관련된 감소와 관련되어 있을 가능성은 없을 것으로 예상됨.

- 소포스부비어와 GS-331007은 신장 또는 간 운반체에 의해 매개된 약물 대 약물 상호작용에 대한 잠재성이 거의 없음. 소포스부비어와 GS-331007은 유기음이온운반체(OATP) 1B1 및 OATP1B3에 대한 간 흡수 운반체의 기질 또는 억제제가 아님.
- 소포스부비어와 GS-331007은 Pgp 및 BCRP의 억제제가 아니었으며 GS-331007 은 이러한 운반체의 기질이 아님. 소포스부비어와 GS-331007은 간 운반체인 유기양이온운반체(OCT)1 및 담즙염 배출 펌프(BSEP)의 억제제가 아님. 신장에서 청소되는 GS-331007은 기질이 아니었으며 신장에서 발현되는 운반체인 유기음이온 운반체(OAT)1, OAT3, OCT2 및 다약제 및 독소배출 1(MATE1) 운반체에 대한 억제가 거의 또는 전혀 없었음.
- CYP 유도 : 소포스부비어는 CYP 활동을 거의 또는 아예 유도하지 않았으며 일차 사람 간세포에서 CYP 전령 RNA(mRNA)의 증가를 거의 또는 아예 유발하지 않았음. CYP2B6 활동과 CYP2B6 및 CYP3A4 mRNA 수치의 완만한 증가는 양성 대조군, 페노바르비탈 및 리팜핀에 의한 값의 < 15%이었음.

2) 레디파스비르

- LDV는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 및 2D6 의 활성을 억제하지 않음(IC50 값 > 25 μM). 레디파시비어는 CYP3A 에 의해 촉매 작용되는 테스토스테론의 대사에 대해 IC50 이 9.9 μM 인 값을 나타냈으나 미다졸람의 대사를 억제하지는 않았음.
- LDV는 UGT1A1 의 활성에 대한 억제 효과를 나타내었음. 혈장의 비결합 Cmax (< 1 nM) 값을 크게 초과하는 IC50 값에 근거하면, LDV 는 UGT1A1 또는 CYP3A 효소의 임상적으로 관련된 억제제일 가능성이 낮고, 체순환에서 이러한 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율을 억제할 것으로 보이지 않음.
- 리팜피신, 미페프리스톤 및 안드로스타놀 치료로 정보제공 유전자 발현 활성화가 각각 27.3 배, 15.6 배 및 5.8 배 증가되었음 10 μM 의 농도에서조차 LDV 에 의한 PXR 활성화 정도는 PXR 의 약한 유도제인 안드로스타놀보다 적었음. 따라서 레디파스비어가 AhR 을 매개로 하거나(예: CYP1A2) PXR 을 매개로 하는(예: CYP3A4) 경로를 통해 임상적으로 관련이 있는 유도제로 작용할 것으로는 예상되지 않음.
- LDV 는 시험관내에서 Pgp 및 BCRP 에 대한 기제임. 간 흡수 운반체인 OCT 1을 억제하지 않았으나 OATP1B1 및 OATP1B3 에 대한 용량 종속적인 억제를 나타냈음(IC50 값 3.5 μM 및 6.5 μM). 신장 운반체인 MRP4, OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE1 의 억제는 나타나지 않았음. LDV는 내인성 담즙산 및 BSEP 을 위한 간 유출 펌프를 억제할 가능성이 아주 적은 것으로 나타났음(IC50 값 약 6 μM). 이는 LDV 가 장 흡수 중에 Pgp 및 BCRP 기질의 유출 운반체를 억제할 가능성이 있음을 의미함. 혈장(< 1 nM)에서 얻은 비결합율 Cmax 의 1,000 배가 넘는 억제 상수에 근거하면, LDV 가 체순환에서 임상적으로 관련된 운반체 억제를 일으킬 제한적인 가능성을 갖고 있음을 의미할 수 있음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 68건, 1상 39건, 2상 17건, 3상 9건, 3b상(가교 포함) 3건
  - 1상 시험으로 단회, 반복투여 실시, 고정용량복합제와 개별 성분 정제에 대한 BA 평가
  - 간장애, 신장애, 식이 영향 평가, 약물상호작용시험 19건, 개별 성분 또는 FDC로 DDI 평가
- 핵심 임상시험은 GU-US-337-0102, GU-US-337-108, GU-US-337-0109이며 이외 신청 효능 효과 관련한 임상시험은 GU-US-337-0123, NIAID-13-I-0159 study, 가교 GU-US-337-0131 임.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. SOF- [P7977-1318] PSI-7977 정제 제제 200 mg의 PSI-7977정제 제제 400 mg에 대한 생물학적 동등성과 음식이 400 mg 정제 제제 생체이용률에 미치는 영향을 평가하기 위한 단일 투여, 무작위배정, 3 기간, 교차 연구.(11.8.2-11.9.6)				
1상	-건강한 성인(18-55세) -40명	-단회, 400mg 용량, 공복 및 고지방식이 후 투여 -A:공복 SOF 200mg X 2T -B:공복 SOF 400mg X 1T -C고지방 SOF 400mg X 1T -휴약기 7일	-약동학 -안전성 -내약성	-주 순환체 GS-331007에 대한 PK 결과 200mg과 400mg 정제 사이 동등성 입증. -식이영향 평가 결과 고지방식이시 흡수율 느리게 하였으며 PK는 감소하였으나 임상적 의미 없음. 식이 상관없이 투여 가능 -사망, SAE, 약물중단 없음. -약물관련 AE 두통, 구역질, 복통, 소화불량, 근육통, 부비동 두통 -혈청리파아제 증가 1명 보고
2. SOF - [GS-US-334-0131] GS-7977과 항레트로바이러스제 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(EFV/FTC/TDF), 단백질분해효소억제제 병용, 다루나비어/리토나비어(DRV/r), 통합효소 억제제, 랄테그라비어(RAL) 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 릴피비린(RPV) 간의 약동학 약물-약물 상호작용 연구(1상, 개방표지)(12.3.6-12.5.7)				
1상	-건강한 성인(18-45세) -코호트1 17명 -코호트2 19명 -코호트3 19명 -코호트4 17명 -코호트5 16명	-코호트1: 공복 1일째 400mg SOF, 3일 휴약, 5-18일째 ATR(EFV 600mg/FTC 200mg/TDF 300mg), 19일째SOF+ ATR -코호트2: 식후 1일째 400mg SOF, 3일 휴약, 5-14일째 DRV(400mgX2T)/r (100mgX1T), 15일째 SOF+ DRV/r -코호트3: 공복 1일째 400mg SOF, 3일 휴약, 5-14일째 RAL 400mg, 15일째 SOF+ RAL -코호트4: 식후 1일째 400mg SOF, 3일 휴약, 5-14일째 RPV 25mg, 15일째 SOF+ RPV -코호트5 새로운 II형 SOF 단회, 공복 400mg *SOF는 기존 및 새로운 II형 400mg 정제임	-약동학 -안전성	-SOF와 병용시 ATR의 TFV Cmax 25% 증가, RAL 병용시 RAL AUC 및 Cmax 27%, 43% 감소. 이외 동등성 경계 70-143% 범위로 임상적 의미 없음. -SOF는 ATR과 병용시 SOF의 Cmax 19% 감소, RPV와 병용시 Cmax 21% 증가. DRV/r과 병용시 SOF AUC 37% 증가, Cmax 45% 증가 -GS-566500는 RAL, RTV 병용시 동등성 경계범위(70-143%) 이내. ATR과 병용시 AUC 22%, Cmax 28% 감소. DRV/r 병용시 AUC 82%, Cmax 80% 증가 -GS-331007은 ATR 병용시 Cmax 23% 감소. 이외 동등성 경계범위(70-143%) 이내. -II형 SOF 제형과 이전 I형 SOF 제형은 동등성 입증. -사망, SAE, 중단사례 없음. -가장 흔한 AE:어지러움, 두통, 구역질, 설사, 변비, 반상출혈, 복통, 요통, 월경통, 악몽, 가려움, 발진. -시험약물관련 AE:어지러움, 두통, 변비, 혈청 리파아제 증가, 혈뇨
3. SOF - [P7977-0111] PSI-7977 정제 제제 및 음식물의 영향에 대한 PSI-7851 캡슐 제제의 상대적 생체이용률을 평가하기 위한 단일 투여, 무작위배정, 3 기간, 교차 연구(09.11.30-10.1.27)				
1상	-건강한 성인(18-51세) -24명	-A: 공복 GS-9851 캡슐 2X100mg cap -B: 공복 SOF 정제 2X100mg T -C: 고지방식이, SOF 2X100mg T	-약동학 -안전성	-정제는 캡슐에 비하여 노출도 높음. -GS-331007은 캡슐과 정제에서 동등하지 않음. :GS-331007 Cmax는 캡슐 대비 207%, AUC는

		-휴약기 7일		148% 높음. -고지방식이는 정제의 흡수율 느리게 하였으나 임상적 의미있는 노출 증가는 보이지 않음. -안전성:사망, SAE, 중단사례 없음. -약물관련AE:두통, 상복부 통증
4. LDV - [GS-US-256-0110] 새 정제 GS-5885(LDV)의 상대적 생체이용률 및 안전성과 새 정제에 대한 제산제의 영향 평가를 위한 코호트1-무작위배정, 공개, 단일투여, 3기간 교차 설계 / 코호트2-공개, 반복투여한 1상 연구(12.1.4-12.5.4)				
1상	-건강한 성인 -코호트1 14명 평가 가능 -코호트2 12명 평가 가능	1.코호트1(단일투여) -A:기존 제형 30mg -B:개발 제형 30mg -C:6일 동안 OME 투여 후 GS-5885 개발 제형투여 -GS-5885는 식후투여 2.코호트2(반복투여) -개발 제형 120mg 저지방식이와 함께 11일 동안 bid 투여.	-약동학 -안전성	-기존제형과 개발 제형 사이 PK는 개발 제형에서 20-28% PK 높았음. 개발 제형 선정 -OME와 병용시 PK는 42-48% 낮았으며 GS-5885의 BA 감소했음. 병용투여 금기 -GS-5885 11일 120mg bid 투여시 누적됨(AUC 8.45배, Cmax 6.16배) -안전성 :중대한 유해사례, 사망례 없음. 내약성 좋음. :심장 관련 영향 없음.
5. SOF/LDV - [GS-US-337-0101] 건강한 자원자를 대상으로 GS-7977 및 GS-5885 고정용량복합제 정제에 대한 상대적 생체이용률 및 음식의 영향을 평가하기 위한 1상, 단일 투여 연구(12.7.10-12.10.31)				
1상	-건강한 성인 -코호트1 28명 -코호트2 30명	-코호트1 :1, 11일 총 2회 투여 :공복 SOF/LDV 400/90mg FDC 또는 개별 정제 투여 -코호트2 :1, 11, 21일 총 3회 투여 :고지방식이 및 저지방식이 후 또는 공복시 SOF/LDV 400/90mg FDC	-약동학 -안전성	-FDC와 개별 성분 제제와 비교시 SOF, GS-331007, LDV 모두 동등성을 입증하였음. -코호트2에서 FDC의 식이영향 평가에서 SOF, GS-566500의 AUC 및 Cmax는 2배 미만 증가하였으나, GS-331007은 AUC 변화 없고, Cmax는 18-30% 낮았음. LDV의 AUC 및 Cmax는 식이영향을 받지 않음. -안전성 :중대한 유해사례, 사망례 없음. :FDC 투여 후 가장 흔한 AE - 의원성 부상, 두통. :1명에서 질 출혈 보고, 1건의 자연유산 발생. 이는 시험 등록전 및 시험 수행 7일까지 실시한 임신 결과 음성이었고 시험 완료 후 16일 임신 검사에서 양성으로 약물 관련 아닌 것으로 간주. :혈뇨 1건, 혈소판감소증 및 고혈당 이상 2명 보고. :저지방식이 FDC 투여시 유해사례 보고되었으며. 월경곤란, 변비, 복통 보고됨.
§ 임상약리학시험				
1. SOF - [P7851-1101] 건강한 자원자를 대상으로 한 PSI-7851 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학을 조사하기 위한 이중맹검, 병행, 무작위배정, 위약 대조, 단일 상승 용량 연구(09.3.30-09.5.19)				
1상	-건강한 성인(19-44세) -33명	-PSI-7851 활성용량 25, 50, 100, 200, 400, 800mg 또는 위약	-약동학 -안전성	-PSI-7851(GS-9851) 및 PSI-352707(GS-566500) 노출은 일반적으로 낮았음. 전신노출 중 대부분은 PSI-6206에 의한 것임. -PSI-6206(GS-331007)의 용량 비례성은 >100mg일 때 노출이 비례증가량 미만의 증가량을 보였으며 25-800mg에서 확인되지 않았음. -가장 흔한 AE:홍반, 가려움
2. SOF - [P7851-1102] 만성 유전자형 1형 C형 간염 환자를 대상으로 한 PSI-7851 경구 투여 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 이중맹검, 병행, 무작위배정, 위약 대조, 복합 상승 용량 연구(09.5.26-09.9.1)				
1상	-HCV GT1형 감염 성인(24-61세) -40명	-코호트1 3일 GS-9851 50mg(2X25mg cap) 단회 -코호트2 3일 GS-9851 100mg(1X100mg cap) 단회 -코호트3 3일 GS-9851 200mg(2X100mg cap) 단회 -코호트4 3일 GS-9851 400mg(4X100mg cap) 단회	-약동학 -안전성	-GS-9851 용량 증가 시 GS-9851, GS-566500 및 GS-331007의 Cmax 및 AUC에서는 100 mg 대비 용량 비례 증가 미만으로 증가. -GS-331007은 혈장과 소변에서 주요 GS-9851 관련 대사물임. GS-331007 반감기와 마찬가지로 3일간의 투여 후 GS-331007이 낮거나 경미한 수준으로 축적되며 정상상태에 근접함. GS-9851과 중간 대사물인 GS-566500은 3일간의 투여 후 축적되지 않음.

		-위약		-높은 GS-331007 최저 농도(> 60 ng/mL) 또는 AUC0-tau(> 3500 ng·h/mL) 값은 제4일의 낮은 HCV RNA 수준과 관련이 있는 것으로 예측. -GS-9851 400 mg 용량은 피험자 중 가장 큰 비율에서 최초 및 가장 강력한 항바이러스 효과를 나타냈으며, 대부분의 피험자가 마지막 GS-9851 투여 후 2일째에 지속적인 HCV RNA 감소(≥ 1.0 log10)를 보임. 3일간 GS-9851 치료 후 유전자형 내성은 검출되지 않았음.
3. SOF - [P7977-0312] 건강한 성인 피험자에게 단일 경구 투여된 [14C]PSI-7977의 약동학, 배설 및 회복을 조사하기 위한 개방표지, 비무작위배정, 단일 투여, 질량 균형 연구(10.6.7-10.7.23)				
1상	-건강한 성인(19-44세) -7명	-[14C] SOF 및 [14C] SOF 혼합물 포함하는 SOF 400mg cap. 단회 경구 투여	-약동학 -안전성	-SOF는 주로 소변에서 GS-331007로 제거. 혈장의 총 순환 방사능 중 대부분이 주대사물인 GS-331007임. -혈장 대비 전혈 내 총 방사능 AUC0-inf 평균 비율은 약 0.708로, 총 방사능이 적혈구와 크게 관련이 없음을 나타냄. -방사능 투여량의 평균 총 회복률은 92.6%로, 각각 76.1%, 14.0% 및 2.5%가 소변, 대변 및 호기에서 회복. -새로운 대사물 없음. -사망, SAE, 중단사례 없음. -1명에서 약물관련AE 보고:어지러움, 오한, 무력증, 근골격 경직, 설사, 근육통
4. SOF - [P2938-0515] 다양한 등급의 간장애가 있는 HCV 감염 피험자를 대상으로 PSI-7977(SOF) 또는 PSI-352938(GS-0938)의 복합 경구 용량에 대한 약동학 및 약력학을 특성화하는 개방표지 연구(11.5.20-12.4.13)				
1/2a상	-HCV 감염 경, 중등증, 중증 간장애 대상자 성인 (44-72세) -25명 SOF 투여군 :경증(Child-Pugh A) 없음 :중등증(Child-Pugh B) 9명 :중증(Child-Pugh C) 8명 (GS-0938 중등증 8명) -기저 HCV RNA 3.9-6.6 log10 IU/mL	-GS-0938 300mg qd 7일 또는 SOF 400mg(2TX200mg) qd 7일 투여	-약동학 -안전성 -약력학	-정상 간기능에 대한 PK는 P2938-0212의 결과를 이용함. -중등증에서 SOF는 정상 대비 Cmax 172%, AUC 225.8%. -중증에서 SOF는 정상 대비 Cmax 184.6%, AUC 243.3%. -중등증에서 GS-566500은 정상 대비 Cmax 149.3%, AUC 165.5%. -중증에서 GS-566500은 정상 대비 Cmax 159.8%, AUC 187.1%. -중등증에서 GS-331007은 정상 대비 Cmax 93.7%, AUC 117.5%. -중증에서 GS-331007은 정상 대비 Cmax 90.6%, AUC 108.7%. -SOF 투여군에서 RNA 감소량 3.5log10 보다 컸으며 강력한 항바이러스 활성을 보임. -중등증, 중증에서 SOF 용량 조절 필요없음. -14일째 SOF 관련 내성 없음. -사망, SAE, 중단사례 없음. -고빌루리빈혈증 1건 있었으나 약물관련 아님. -중등도 구역질 1건 있었으며 약물관련가능성 있음.
5. SOF - [P799-0915] 다양한 신기능 등급의 피험자를 대상으로 한 PSI-7977 단일 경구 투여에 대한 약동학 연구(개방표지)(11.3.28-11.8.5)				
1상	-HCV비감염 신기능 장애 성인 (43-78세) -정상 6명 -경도 6명 -중등증 6명	-각 군별 400mg 단회 -단, 말기신장애의 경우 400mg 투석전후 2회 단일 투여 * SOF는 200mg 정제로 투여	-약동학 -안전성	-SOF는 경증에서 정상 대비 Cmax 127.9%, AUC 161%, 중등증에서 정상 대비 Cmax 153.5%, AUC 206.8%, 중증에서 정상 대비 Cmax 176.9%, AUC 270.9%, ERSD 1차 Cmax 120.9%, AUC 127.9%, 2차 Cmax 97.9%, AUC 160%. -GS-566500은 경증에서 정상 대비 Cmax

	-중증 6명 -말기 6명			141.5%, AUC 160.7%, 중등증에서 정상 대비 Cmax 165.9%, AUC 235.4%, 중증에서 정상 대비 Cmax 195.6%, AUC 3441.1%, ERSD 1차 Cmax 146.3%, AUC 186.7%, 2차 Cmax 187.9%, AUC 359.1%. -GS-331007은 경증에서 정상 대비 Cmax 128.4%, AUC 154.3%, 중등증에서 정상 대비 Cmax 110%, AUC 164.2%, 중증에서 정상 대비 Cmax 134.4%, AUC 292.6%, ERSD 1차 Cmax 110.4%, AUC 261.9%, 2차 Cmax 180.4%, AUC 503.7%. -주요 순환체 GS-331007은 경증 및 중등증에서 Cmax 110-128.4%, AUC 154.3-164.2% 증가하였으나, 중증에서는 AUC 292.6% 증가하였음. 따라서 경증 및 중등증에서는 용량조절 필요없으나 중증, ERSD에서는 사용 권장하지 않음. -신장애가 신장 청소율을 낮추고 SOF와 대사물의 혈장 노출을 증가시킴. -사망, SAE, 중단 사례 없음. -가장 흔한 AE: 설사, 구토, 구역질, 사지통증, 이상미각, 두통, 어지러움이었음. 대부분 경도~중등증임.
6. SOF - [P7977-1910] **파트 A:** 사람면역결핍바이러스 및 C형 간염 바이러스(HIV/HCV) 동시감염 환자들에 대한 GS-7977과 에파비렌즈, 테노포비어, 엠트리시타빈의 항레트로바이러스요법(ARV) 조합, 에파비렌즈, 지도부딘, 라미부딘의 ARV 조합, 아타자나비어/리토나비어, 테노포비어, 엠트리시타빈의 ARV 조합, 다루나비어/리토나비어, 테노포비어, 엠트리시타빈의 ARV 조합, 랄테그라비어, 테노포비어, 엠트리시타빈의 ARV 조합 간 약물 상호작용 연구. **파트 B**: 사람면역결핍바이러스 및 C형 간염 바이러스(HIV/HCV) 동시감염 환자들 중 초치료 피험자들을 대상으로 12주간 GS-7977와 페그인터페론 알파 2a 및 리바비린을 함께 사용했을 때 효능과 안전성을 조사하기 위한 2상, 개방표지 연구.(12.2.27~12.9.12)				
1 / 2상	-HCV/HIV 동시 감염 환자 (31-70세) -33명 -파트A :코호트1 12명 :코호트2 4명 :코호트3 8명 :코호트4 5명 :코호트5 5명 :HCV 1, 2, 3, 4형 참여	1.파트A -코호트1: 공복 SOF 400mg + ATR(EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg), 7일 -코호트2: 공복 SOF 400mg + EFV 600mg + ZDF 300mg/3TC 150mg, 7일 -코호트3: 식사시 SOF 400mg+ATV 400mg + RTV 100 mg + TVD(FTC 200mg/TDF 300mg), 7일 -코호트4: 식사시 SOF 400mg + DRV 800mg + RTV 100mg + TVD(FTC 200mg/TDF 300mg), 7일 -코호트5: 식사시 SOF 400mg + RAL 400mg + TVD(FTC 200mg/TDF 300mg), 7일 -대조: SOF 제외하고 동일하게 복용 *SOF는 200mg 또는 400mg 정제로 투여	-약동학 -안전성	-SOF는 TVD, EFV, DRV/r, RAL과 병용시 PK 변화는 임상적으로 의미 없음. -GS-331007의 노출도는 TVD, EFV, DRV/r, RAL과 병용시 PK 변화는 임상적으로 의미 없음. -EFV는 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -TFV는 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -엠트리시타빈은 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -지도부딘은 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -라미부딘(3TC)은 병용시 PK 영향 없음. -아타자나비르(ATV)는 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -다루나비르(DRV)는 SOF와 병용시 임상적 의미있는 영향 없음 -리토나비르(r)는 SOF와 병용시 임상적 의미있는 영향 없음 -랄테그랄비르(RAL)는 SOF와 병용시 임상적 의미있는 영향 없음 -HCV/HIV 동시 감염에서 7일 동안 SOF 복용시 HCV RNA 감소 관찰됨. -사망, SAE, 중단사례 없음. -약물관련 AE로 치핵 2등급 -HIV RNA, CD4+ 수는 안정적으로 유지되었음.
7. SOF - [P7977-1819] 건강한 피험자를 대상으로 PSI-7977과 시클로스포린 또는 타크롤리무스의 병용 투여가 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 개방표지, 무작위배정, 3 기간, 교차, 약물 상호작용 연구(11.10.20~12.2.14)				
1상	-건강한 성인 (19-46세) -40명	-각 군별 3개 period로 진행 -1군:SOF 400mg 단회, Cyc 600mg, SOF 400mg+Cyc	-약동학 -안전성	-시클로스포린은 SOF 노출을 AUCinf 3.6배, GS-566550 노출을 AUCinf 3배 증가시켰으나 GS-331007은 아니었음.

		600mg -2군:SOF 400mg 단회, Tac 5mg, SOF 400mg+Tac 5mg *공복 SOF 200mg 정제로 투여		-타크로리무스는 SOF 및 대사물의 PK에 영향 미치지 않음. -시클로스포린과 타크로리무스와 SOF와 병용시 용량 조절 필요없음 -사망, SAE 없음. -가장 흔한 AE:두통, 구역질, 요통, 기침.
8. SOF - [P7977-0814] 안정 메타돈 유지 요법을 제공받는 건강한 피험자들을 대상으로 한 PSI-7977 400 mg Q 및 메타돈 간의 정상 상태 시 잠재적 상호작용을 조사하기 위한 I상, 개방표지, 단일 시퀀스 약물-약물 상호작용 시험(10.12.29-11.5.18)				
1상	-안정 메타돈 유지 요법을 받는 건강한 성인 (18-46세) -15명	-12일 메타돈 지속 복용 후 메타돈+SOF 1-7일 400mg qd *SOF는 200mg 정제로 투여	-약동학 -안전성	-SOF(대사체 포함)와 메타돈은 병용시 서로 PK에 영향 미치지 않음. -사망, SAE 없음. -가장 흔한 AE:두통 -크레아틴키나아제, 트리아실글리세롤리파아제 이상 관찰됨.
9. SOF/LDV - [GS-US-334-0146] 소포스부비어 또는 GS-5885가 대표적인 호르몬 피임약 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올의 약동학에 미치는 영향을 평가한 1상, 개방표지, 약물 상호작용 연구(12.11.3-13.5.13)				
1상	-건강한 여성 (26-45세) -파트A 21명 -파트B 15명	1.파트A -1-21일 노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/에티닐에스트라디올 0.025 mg(OC) -29-56일 노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/에티닐에스트라디올 0.025 mg(OC), 36-42일 SOF 400mg 병용 2.파트B -57-84일 노르게스티메이트 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/에티닐에스트라디올 0.025 mg(OC), 57-70일 레디파스비르 병용	-약동학 -안전성	-OC와 SOF, 또는 LDV 병용시 노르게스티메이트의 전신 노출은 영향 없음. 에티닐에스트라디올의 Cmax는 LDV 병용시 40% 증가. -황체형성호르몬, FSH, 프로게스테론 농도는 SOF, LDV 병용시에도 유지되었음. -사망, SAE 없음. -가장 흔한 AE:구역질, 두통, 혈관천자부위통증, 하복통, 심계항진, 안구통증, 시야흐림, 복부팽창, 요통, 배뇨통, 전신가려움. -치료관련AE는 없었음.
10. SOF - [P7977-0613] 건강한 자원자들을 대상으로 QT/QTc 간격에 따라 계획 치료 용량 및 과량 투여로 PSI 7977을 사용했을 때의 영향을 조사하기 위한 단일 투여, 무작위배정, 맹검, 위약 및 양성 대조군, 4기간 교차 연구(11.1.17-11.4.4)				
1상	-건강한 성인 (20-50세) -60명	-A:SOF 400mg+목시플록사신 -B:SOF 1200mg+목시플록사신 위약 -C:SOF 위약+목시플록사신 위약 -D:SOF 위약+목시플록사신 *SOF 200mg 정제로 투여	-QT/QTc -안전성	-SOF는 QT/QTc 간격에 매우 약한 음의 선형 관계가 성립하였으나 임상적 의미 없음. -PR간격, QRS 편향, RR 또는 심박수에 영향 없음. -치료 발현성 U파 이상, 비특이적 T파 이상은 없었음. -ECG 이상 없음.
11. SOF - [P2938-0212] 유전자형 1형 만성 C형 간염 감염 환자들을 대상으로 PSI-352938의 복합 상승 용량과 PSI-352938 및 PSI-7977 조합에 대한 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 2 파트, 이중맹검, 병행, 무작위배정, 위약 대조군 연구(10.7.13-11.2.28)				
1상	-HCV GT1형 감염 환자 (26-61세) -파트A 40명 -파트B 40명	1.파트1 -GS-0938 100mg qd, 7일 -GS-0938 200mg qd, 7일 -GS-0938 300mg qd, 7일 -GS-0938 100mg bid, 7일 2.파트2 -GS-0938 300mg qd, 14일 -GS-0938 300mg qd 7일 후 GS-0938 300mg qd+SOF 400mg qd 7일	-약동학 -안전성	-GS-0938은 200mg qd, 300mg qd, 100mg bid 반복투여 후 소량 누적됨. -GS-0938과 SOF(대사체 포함)는 병용시 서로 PK에 임상적 의미있는 영향 미치지 않음. -사망, SAE 없음.

		-SOF 300mg qd 7일 후 GS-0938 300mg qd + SOF 400mg qd 7일 -GS-0938 300mg qd + SOF 400mg qd 14일 *SOF 200mg 정제로 투여		
12. LDV - [GS-US-256-0101] 건강한 피험자를 대상으로 GS-5885의 상승, 단일 경구 투여 용량의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 연구(10.4.30-10.6.24)				
1상	-건강한 성인 (18-54세) -코호트1~3,5,6 10명씩 -코호트6 11명	*단일투여 -코호트1 공복 3mg 또는 위약 -코호트2 공복 10mg 또는 위약 -코호트3 공복 30mg 또는 위약 -코호트4 공복 60mg 또는 위약 -코호트5 공복 100mg 또는 위약 -코호트6 식후 30mg 또는 위약 *1, 10mg 정제 사용	-약동학 -내약성	-3-100mg 용량에서 선형 PK 보임. -고지방식이는 Tmax 지연시킴. -공복 vs. 식사후의 GLS 90%CI는 AUC 56.71, Cmax 54.9임. -3mg 용량의 평균 농도는 GT1 레플리콘 세포주의 EC50의 2.4배임. -안전성 :가장 흔한 AE - 두통 :이외 ADR - 근육통, 요통, 구역질, 혈뇨. :중등도 AE - 근육통, 요통, 월경통, 두통, 치통 :AE는 용량 비례적이지 않음. :5명에서 3등급 이상 실험실 검사 이상(혈뇨, 크레아티닌 키나아제 증가, 트리글리세리드 증가, 고콜레스테롤혈증, 고빌리루빈혈증, 혈청 리파아제 증가)
13. LDV - [GS-US-256-0108] GS-5885의 약동학, 대사 및 배설을 평가하는 1상 연구(12.3.27-12.5.17)				
1상	-건강한 남성 -8명	-LDV 88.35mg, 100 μCi [14C]-방사성 표지된 LDV 모두 함유한 캡슐 투여	-약동학	-대변 및 소변에서 [14C]-방사능 회수률 87%. 대변에서 회수율 86%. -[14C] 투여후 전신 노출은 98% 이상 모약물임. -대변에서 검출된 것은 LDV가 70%정도이며 산화 대사물인 M19가 2.2%임. -안전성 :가장 흔한 AE는 두통. :약물 관련 중등도 AE 없음.
14. SOF/LDV - [GS-US-334-0111] 건강한 일본인 및 백인 피험자를 대상으로 GS-7977 및 GS-7977/GS-5885 FDC의 약동학, 안전성 및 내약성을 조사하는 1상 단일 투여 연구(12.4.13-12.11.2)				
1상	-건강한 일본인 및 백인 성인 -64명, 군당 16명 (일본인 8명, 백인 8명)	*공복, 단일투여 -1군:SOF 단일제 200mg -2군:SOF 단일제 400mg -3군:SOF 단일제 800mg -4군:SOF/LDV FDC 400/90mg	-약동학 -안전성	-SOF 모든 용량에서 단일제 투여시 일본인과 백인의 SOF의 AUCinf, AUClast, Cmax는 GLS 90%CI 96-125%로 유사. SOF는 400-800mg 용량에서 선형성을 보였음. -GS-331007는 SOF 400mg 단일제 투여시 일본인과 백인의 SOF의 AUCinf, AUClast, Cmax는 GLS 90%CI 94-113%로 유사. 200, 800mg 용량에서는 일본인에서 약간 낮았음. 400-800mg 용량에서 용량 비례 보다 낮은 증가 보임. -FDC 투여시 SOF, GS-331007, GS-566500, LDV의 PK는 일본인과 백인 유사. -안전성 :백인과 일본인 사이 안전성 차이 없음. :2명 이상에서 나타난 AE는 요통, 두통. :약물 관련 AE는 힘줄염 1건임. :2 또는 3등급 AE는 혈뇨로 여성 5명에서 발생. 치료시 해결되거나 최종 타임 포인트였음. 월경혈의 오염 가능성 있음.
15. LDV - [GS-US-256-0102] 만성 유전자형 1형 C형 간염 바이러스 감염인 초치료 피험자를 대상으로 GS-5885의 상승, 반복, 경구 투여의 안전성, 내약성, 약동학 및 항바이러스 활성을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조군 연구(10.7.16-11.12.5)				

1상	-naive HCV GT 1형 간염 성인 환자(27-64세) -RNA>5logIU/mL -코호트1 GT1a 12명 -코호트2 GT1a 12명 -코호트3 GT1a 12명 -코호트4 GT1b 12명 -코호트5 GT1b 12명 -코호트6 GT1b 12명	*공복, 3일 qd 투여 -코호트1(GT1a) 3mg 또는 위약 -코호트2(GT1a) 10mg 또는 위약 -코호트3(GT1a) 30mg 또는 위약 -코호트4(GT1b) 1mg 또는 위약 -코호트5(GT1b) 10mg 또는 위약 -코호트6(GT1b) 90mg 또는 위약 *1, 10mg 정제 사용	-약동학 -바이러스활성 -안전성	-바이러스 활성은 3mg 이상 용량에서 2일까지 ≥ 3logIU/mL 감소 보임. 최대 감소량은 중앙값 2일임. 90mg 용량에서 추가적인 활성 증거는 없으나 바이러스 억제 지속기간 연장됨. -1b형에서 바이러스 억제 지속 기간 더 길었음. -Emax 모델링에서 30mg 이상 투여시 1a 환자에서 >95% 활성 예상됨. →내성 바이러스 변종과 식이영향을 고려하여 90mg 용량 선택 -내성 :M28T, Q30H는 GT1a형 1, 3, 10mg에서만 검출. 30, 90mg 용량에서는 검출되지 않음. :Y93H는 GT1b에서 10mg 투여받은 모든 환자에서 치료 후 잠복하고 있었음. -Cmax, AUC는 1-90mg 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가. -1~90mg 용량에서 1a형에 대한 단백결합조정 평균 EC90값의 2.6, 9.12, 51.1, 127.4배 높음. -10mg 용량에서 GT1a, 1b 사이 유사한 PK 보임. -안전성 :72명에서 총 41건 AE 보임. :LDV 투여받은 환자에서 가장 흔한 AE는 두통임. :2명 이상에서 보고된 ADR은 두통, 혈액점도증가, 기면. :ECG, 신체검사, 실험실 검사 결과 유의미한 이상 없음.
16. LDV - [GS-US-248-0117] 간기능이 정상인 피험자와 간기능이 약간 손상된 피험자를 대상으로 GS-5885/GS-9451 ±} 테고부비어 병용투여의 약동학을 평가하는 1상, 개방표지, 병행군, 반복 투여 연구(11.8.24-12.3.9)				
1상	-HCV 비감염 간기능 정상 또는 중등도 간장애 성인 환자 -코호트1 20명 -코호트2 29명	*12일 투여, 저지방 식이 후 투여 -코호트1:GS5885(10mg X 3T) + GS-9451(100mg X 2T) qd -코호트2:GS5885(10mg X 3T) + GS-9451(100mg X 2T) qd + TGV(30mg X 2cap) bid	-약동학 -안전성	-코호트1에서 2제 병용시 GS-5885는 정상 간기능 대비 중등도 간장애에서 AUC 및 Cmax는 36% 낮았음. -코호트2에서 3제 병용시 GS-5885는 정상 간기능 대비 중등도 간장애에서 AUC는 유사하였고 Cmax는 9% 낮았음. -코호트1과 2의 간장애 환자에서 2제 또는 3제 병용시 GS-5885의 PK는 유사함. -GS-9451의 AUC 및 Cmax는 코호트1에서 중등도 간장애에서 72%, 39% 높았으며 3제 병용시에는 유사하였음. -TGV는 정상 간기능 대비 중등도 간장애에서 AUC 59%, Cmax 66% 높았음. -안전성 :사망, SAE, 3등급 이상 AE로 인한 약물 중단 없음. :일부 3등급 이상 실험실 결과 이상이 있었으나 일시적이고 기저에서 중등도 이상이 있었던 환자임. :코호트1에서 가장 흔한 AE-피로, 근긴장, 설사, 복부팽만, 습진. 간장애에서 더 많이 발생한 AE는 피로. 근긴장, 복부팽만은 정상 간기능에서만 보고. :정상 간기능과 간장애 사이 이외 안전성 프로파일 차이는 없음.
17. LDV - [GS-US-344-0101] 정상 간기능 피험자와 중증 간장애 피험자를 대상으로 GS-5885의 약동학을 평가한 1상 개방표지, 병행군, 단일투여 연구(12.10.24-13.5.3)				
	-HCV 비감염 정상 간기능 및 중증 간장애 성인(38-66세) -정상 10명	-저지방 식이 후 단일 90mg 용량 투여	-약동학 -안전성	-중증 간장애와 정상 간기능 사이 PK 유사함. -간장애에서 Cmax 35% 낮았고 AUC 25% 낮음. T1/2은 더 길었음. -안전성 :가장 흔한 AE-두통

	-중증 간장애 11명			:이외 설사, 졸음, 두통, 드문 배변활동, 어지러움 있음. :4등급 이상 실험실 검사 이상 엇음. :간장애 환자에서 3등급 실험실 검사 수치 이상 발생. 2등급 혈청 알부민 감소, 혈소판 감소, 혈청 포도당 증가 있었음.
18. LDV - [GS-US-344-0108] 정상적인 신기능과 중증 신장애를 앓고 있는 피험자를 대상으로 레디파스비르의 약동학을 평가하는 1상 개방표지 병행군 단일 투여 연구(13.4.3-13.7.25)				
1상	-HCV 비감염 정상 신기능 및 중증 신장애 성인(45-78세) -중증 신장애 10명 -정상 신기능 10명	-공복 90mg 단회 투여	-약동학 -안전성	-중증 신장애에서 LDV는 PK에 영향 없음. -안전성 :가장 흔한 AE-두통으로 ADR임. :두통, 수면장애응 2등급이고 이외 AE는 1등급임. :3등급 이상 실험실 검사 수치 이상 3명에서 보고. 혈당 상승 및 요당 상승. 크레아티닌 상승.
19. LDV - [GS-US-119-0113] GS-6620의 약동학에 대한 GS-9451+GS-5885 효과를 평가하기 위한 1상 연구(11.10.24-11.11.28)				
1상	-건강한 성인(22-45세) -12명	-1일 GS6620 400mg 단일용량 투여 후 6-14일에 식사와 함께 GS-5885 90mg+GS-9451 200mg 투여 후 15일째 GS6620+GS-5885+GS-9451 투여	-약동학 -안전성	-GS-6620 단일용량을 GS-5885+GS-9451과 병용시 GS-6620의 AUClast 147%, Cmax 106% 증가. GS-465124(대사체)의 AUClast 377%, Cmax 280% 증가. -GS-5885와 GS-9451은 GS-6620에 영향 받지 않음. -안전성 :여성에서 2건의 3등급 혈뇨 보고. 이외 실험실 검사 이상은 1~2등급. :가장 흔한 실험실 검사 이상-고빌리루빈혈증, 혈뇨
20. LDV - [GS-US-169-0105] 건강한 사람에서 GS-9451 정제에 대한 제산제 영향과 GS-9451과 GS5885 병용시 약동학, 내약성, 안전성 평가(11.11.21-12.1.15)				
	-건강한 성인 -코호트1:14명 -코호트2:28명 -코호트3:16명 -코호트4:15명	1.treatment -A:GS-9451 200mg 대조 -B:GS-9451 200mg 제형1 -C:GS-9451 200mg 제형2 -D:오메프라졸 20mg 5일 투여 -E:오메프라졸 20mg +GS-9451 200mg 제형 1 -F:오메프라졸 20mg +GS-9451 200mg 제형 2 -G:GS-9451 1600mg 대조 제형 투여. 단회. 식사와 함께 -H:GS-5885 360mg 단회 2.코호트1:GS9451 대조 제형, 제형1, 제형2를 가지고 A~C 투여 3.코호트2:GS9451 대조 제형, 제형1, 제형2를 가지고 파트A-B,D,E / 파트B-C,D,F 4.코호트3:G 5.코호트4:H	-약동학 -안전성	-GS-9451 PK는 대조, 2개 제형 사이 동등하지 않음. -오메프라졸은 GS-9451 제형1의 BA를 약간 감소시킴.(AUC 23%, Cmax 32%) -오메프라졸은 GS-9451 제형2의 BA를 약간 감소시킴.(AUC 36%, Cmax 45%) -코호트3에서 GS-9451은 200mg 투여시 보다 용량 비례 이상으로 증가. -안전성 :SAE, 3등급 이상 AE, 사망 없음. :여성에서 3등급 이상 혈뇨 있음. :GS-9451 1600mg에서 2등급 고빌리루빈혈증 있었음.
21. LDV - [GS-US-248-0102] HCV 감염의 치료를 위한 직접 작용 경구 항바이러스제의 이중 및 삼중 조합의 안전성, 내약성 및 약동학 약물-약물 상호작용에 대한 1상, 개방표지, 병행군, 반복 투여 연구(10.11.10-10.12.30)				
	-건강한 성인 환자(21-55세) -75명	-모든 코호트에서 식이와 함께 투여	-약동학 -안전성	-GS-9256은 GS-5885의 AUC 5배 증가시킴. GS-9451은 GS-5885의 AUC 91% 증가시킴. -GS-5885 단독 또는 2~3개 DAA 병용에 RBV 단일 투여시 PK 영향 없음. -안전성 :GS-5885는 단독으로 투여되거나 다른 DAA 또는 RBV와 병용시 내약성 좋음.

				:4명에서 GS-5885 치료 중 9건 AE 보고. :코호트1에서 ADR 발진 5명 보고.호중구증가 있었음. 코호트2-5에서는 발진, 호중구 증가 없음. :GS-9256 투여시 6건의 AE 보고. 단독 또는 다른 DAA, RBV와 병용시 고빌리루빈혈증 보고. :GS-9451 투여시 AE는 일시적이고 실험실 검사 이상 없음. :TGV에 대한 실험실 검사 이상 없음.
22. LDV - [GS-US-248-0104] 대표적 H2-수용체 길항제 또는 양자 펌프 억제제로 병용투여 시 GS-9451 및 GS-5885의 상대적 생체이용률 및 약동학을 평가하기 위한 1상 연구(11.2.11-11.3.23)				
	-건강한 성인 (18-45세) -1-3군 군당 14명 -4-6군 군당 11명	-1군:1-10일 GS-9451 200mg qd→11일 GS-9451 200mg + 파모티딘 20mg 동시투여 -2군:1-9일 GS-9451 200mg →10일 GS-9451 200mg 투여 후 12시간 후 파모티딘 20mg→11일 GS-9451 200mg -3군:1-10일 GS-9451 200mg qd→11-20일 오메프라졸 20mg 투여 후 2시간 후 GS-9451 200mg -4군:1-10일 GS-5885 30mg qd→11일 GS-5885 200mg + 파모티딘 20mg 동시투여 -5군:1-9일 GS-5885 30mg →10일 GS-5885 30mg 투여 후 12시간 후 파모티딘 20mg →11일 GS-5885 30mg -6군:1-10일 GS-5885 30mg qd→11-20일 오메프라졸 20mg 투여 후 2시간 후 GS-5885 30mg	-약동학 -안전성	-파모티딘 투여는 동시투여 또는 GS-5885 투여 후 12시간 이후 투여시 모두 GS-5885 BA에 영향 미치지 않음. -GS-9451과 파모티딘 동시 투여는 GS-9451 단독투여시 대비 Cmax 42%, AUCtau 30% 감소. 12시간 간격으로 투여시 Cmax 27%, AUCtau 22% 감소. -오메프라졸은 2시간 투여 간격을 투여 GS-5885, GS-9451 투여시 모두 BA 감소하였음. -안전성 :GS-9451 단독 또는 병용시 가장 흔한 AE-구강 인두통증이었으며 대부분 AE는 일시적이고 경도임. :GS-9451+ 파모티딘 병용시 여성 1명에서 3등급 혈뇨 있었음. :GS-5885 단독 또는 병용시 가장 흔한 AE-상기도감염이고 대부분 AE는 일시적이고 경증임. 실험실 관련 이상은 1~2등급임.
23. LDV - [GS-US-248-0107] HCV 감염의 치료를 위한 직접 작용 경구 항바이러스제 조합의 안전성, 내약성 및 약동학 약물-약물 상호작용에 대한 1상, 개방표지, 교차설계, 반복 투여 연구(11.11.7-11.12.29)				
	-건강한 성인 (19-45세) -코호트1 16명 -코호트2 20명	-코호트1:10일간 GS-9669 250mg bid 또는 10일간 GS-9451 200mg qd + GS-5885 90mg qd + GS-9669 250mg bid -코호트2:10일간 GS-9451 200mg qd + GS-5885 90mg qd + GS-9669 250mg bid 또는 10일간 GS-5885 90mg qd + GS-9451 200mg qd	-약동학 -안전성	-GS-9451+ GS-5885 병용시 GS-9669 단독투여시 대비 GS-9669 Cmax 3배, AUC 4배 높음. GS-5885. GS-9451의 PK는 영향 없음. -안전성 :가장 흔한 AE-두통. 이외 구역질, 변비 있음. :2명에서 ADR 구역질, 1명은 구토. :1명에서 3등급 칼륨 증가. 3명이 3등급 혈뇨 경험.
24. LDV - [GS-US-248-0125] 경구 항바이러스(OAV) 조합 GS- 9451/GS-5885/테고부비어 및 시험 약물 사이의 운반체 매개 약물-약물 상호작용을 평가하는 1상 연구(11.8.22-11.11.19)				
	-건강한 성인 -코호트1:23명 -코호트2:10명 -코호트3:31명 -코호트4:30명 -코호트5:32명	-코호트1:프라바스타틴 40mg qd→3일 휴약, 로수바스타틴 10mg qd→10일 휴약(A)→16일간 GS-9451 200mg/GS-5885 90mg qd + TGV 30mg bid. 10일째 프라바스타틴 40mg, 14일째 로	-약동학 -안전성	-프라바스타틴은 GS-5885+ GS-9451+ TGV 병용시 단독투여시보다 AUC 및 Cmax는 2.7-2.8배 높음. -로수바스타틴과 DAA와 병용시 로수바스타틴 AUC는 8~9배 증가. Cmax 18배 증가. -디곡신은 DAA와 병용시 AUC 1.3~1.6배, Cmax 1.2배 높음.

		수바스타틴 10mg 단일 투여(B) -코호트2:디곡신 0.25mg 단일 투여(C)→14일 휴약→13일간 GS-9451 200mg+GS-5885 90mg qd + TGV 30mg bid, 10일째 디곡신 0.25mg 단독(D) -코호트3:GS9451 200mg+GS-5885 90mg+TGV 30mg 단독(E)→10일 휴약→7일간 리팜핀 600mg qd→8일째 GS-9451 200mg+GS-5885 90mg+TGV 30mg 단일(F) -코호트4:GS-9451 200mg+GS-5885 90mg+TGV 30mg 단일투여→10일 휴약→11일간 베라파밀 SR 240mg qd, 8일째 GS-9451 200mg+GS-5885 90mg+TGV 30mg 단독(H) -코호트5:시클로스포린 300mg(I) 단독→10일 휴약→12일간 GS-9451 200mg+GS-5885 90mg qd+TGV 30mg bid, 10일째 사이클로스포린 300mg 단독(J)		-리팜핀과 DAA와 병용시 GS-9451 AUC 83%, Cmax 67% 낮음. GS-5885 AUC 56~59%, Cmax 35% 낮음. TGV AUC 60%, Cmax 25% 낮음. -베라파밀과 DAA 병용시 GS-9451 AUC 2배, Cmax 1.6배 높음. GS-5885 AUC 1.5~1.7배 높음. TGV AUC 1.3~1.4배 높음. -시클로포스포린과 DAA 병용시 GS-9451 AUC 2배, Cmax 1.8배 높음. GS-5885와 TGV는 영향 없음. -시클로포스포린은 DAA와 병용시 PK 영향 없음. -안전성 :가장 흔한 AE-두통, 구역질, 상기도 감염, 어지러움 :디곡신과 DAA 병용시 약물 관련 AE는 3등급 및 SAE로 간질성 폐렴이 보고됨. 가장 흔한 AE는 두통. :코호트3에서 가장 흔한 AE-두통, 구역질, 하복부 통증, 변비, 전실신, 발진. 1명 이상에서 보고된 ADR 없음. :코호트4에서 베라파밀 제외한 1명 이상에서 발생한 ADR은 없음. 가장 흔한 AE는 두통. :코호트5에서 가장 흔한 AE는 구역질, 구토, 어지러움, 두통, 혈관 천자 부위 통증임.
25. LDV - [GS-US-248-0127] GS-9451+GS-5885+테고부비어 및 Atripla®(EFV/FTC/TDF) 경구 항바이러스(OAV) 조합 사이의 1상, 개방표지, 약동학 약물-약물 상호작용 연구(11.9.20-11.11.7)				
	-건강한 성인 -27명	-코호트1:14일 동안 GS-5885 90mg qd+GS-9451 200mg qd+TGV 30mg bid(A) 투여→1일 휴약→GS5885+GS-9451+TGV+ATR(C) -코호트2:14일 동안 ATR 단독(B)투여→1일 휴약→GS-5885 90mg qd+GS-9451 200mg qd+TGV 30mg bid+ATR(C) *ATR-EFV 600mg/FTC200mg/TDF300mg FDC로 투여	-약동학 -안전성	-3DAA+ATR 병용시 AUC는 GS-5885 33%, GS-9451 76%, TGV 26% 감소. -ATR은 3DAA와 병용시 ATR 단독투여시와 유사한 PK 보임. -안전성 :가장 흔한 AE는 어지러움, 두통. 모든 AE는 일시적이고 경도임. :여성에서 3건의 3등급 혈뇨 있음. 실험실 결과 이상은 1~2등급으로 가장 흔한 실험실 수치 이상은 혈청 아밀라제 증가임. :DAA와 ATR 병용시 AE 빈도 또는 중증도 변화 없음.
26. LDV - [GS-US-248-0127] TMC435 및 GS-5885에 대한 1상, 무작위배정, 개방표지, 약동학 약물-약물 상호작용 연구(10.12.27-11.2.16)				
	-건강한 성인 -50명	-코호트1:10일간 TMC435 단독(A) 또는 TMC435+GS-5885(B) -코호트2:10일간 GS-5885 단독(C) 또는 10일간 TMC435+GS-5885(D) *각 치료군 사이 휴약기 7일 *TMC435-식사와 함께 150mg qd *GS-5885-식사와 함께	-약동학 -안전성	-TMC435와 GS-5885 병용시 GS-5885의 Cmax는 181.09%, AUCtau 191.56% 증가. TMC435의 AUC는 268.93%, Cmax는 261.15% 증가. -안전성 :가장 흔한 AE-두통. 이외 어지러움, 여드름. :ADR은 두통, 동성빈맥, 위장염임. :여성 2명에서 3등급 혈뇨 있음. :실험실 검사 이상은 1-2등급이고 혈청 아밀라아제 및 혈뇨가 가증 빈번한 이상임.

		30mg(10mg 정제) qd		
27. SOF/LDV - [GS-US-337-0127] 소포스부비르/레디파스비르(SOF/LDV) 고정용량복합제(FDC) 정제와 항레트로바이러스 요법 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(EFV/FTC/TDF; Atripla®) 또는 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(FTC/RPV/TDF; Complera®) 간의 약동학 약물-약물 상호작용을 평가하고, 대표적인 H2-수용체 길항제 또는 양성자 펌프 억제제와 투여되는 SOF/LDV FDC의 상대 생체이용률 및 약동학을 평가하기 위한 1상 연구(13.5.1-13.6.28)				
	-건강한 성인 -코호트1:64명 -코호트2:28명	1.코호트1 -1군:14일 동안 SOF/LDV(A) 또는 ATR(B) 투여→14일 동안 SOF/LDV+ ATR(C) -2군:10일 동안 SOF/LDV(D) 또는 CPA(E) 투여→10일 동안 SOF/LDV+ CPA(F) 2.코호트2 -1군:SOF/LDV 단일(G)→10일 휴약→SOF/LDV+ 파모티딘 단일(H)→10일 휴약→파모티딘 단일, SOF/LDV 단일(I) -2군:SOF/LDV 단일(J)→10일 휴약→5일 동안 오메프라졸(K)→SOF/LDV 단일(L) *SOF/LDV(4000mg/90mg) FDC로 투여 *ATR(EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 정제) *CPA(FTC 200 mg/RPV 25 mg/TDF 300 mg 정제) *파모티딘 40mg *오메프라졸 20mg *SOF/LDV+ ATR 공복 *SOF/LDV+ CPA 저지방 식이 후 투여 *SOF/LDV+ 파모티딘 저지방 식이 후 투여 *SOF/LDV+ 오메프라졸 공복 투여	-약동학 -안전성	-SOF/LDV와 ATR, CPA 병용시 SOF, GS-566500, GS-331007, LDV의 PK 영향 없음. :ATR과 병용시 LDV의 AUC는 34% 감소하였으나 HCV GT1형 EC90 보다 191배 높은 수치로 바이러스 활성에 영향 없음. -SOF/LDV와 ATR, CPA 병용시 EFV, RPV, FTC의 PK 변화 없음. :ATR과 병용시 TFV의 AUCtau, Cmax는 2배, 1.8배 증가 :CPA와 병용시 TFV AUCtau 1.4배, Cmax 1.3배 증가. -SOF/LDV와 파모티딘 병용시 SOF 및 그 대사체의 PK 영향 없음. LDV의 Cmax는 17-20% 감소하였으나 AUC 영향 없음. -SOF/LDV와 오메프라졸 병용시 SOF 및 그 대사체의 PK 유의한 영향 없음. LDV의 AUC는 4-8% 감소, Cmax 11% 감소하였으나 임상적 유의성 없음. -안전성 :AE로 인한 시험약물 중단은 3명에서 보고. 구역질, 불면, 심방세동 :가장 흔한 AE-구역질, 두통, 어지러움. :코호트1-복통, 어지러움, 불면, 측복통, 심방세통 및 월경과다가 2등급이고 이외 1등급임. ADR로는 구역질, 구토, 소화불량이 가장 흔함. 3등급 혈뇨는 월경 중이던 여성에서 보고. 2등급 이상 공복 포도당 증가 및 혈뇨.
28. SOF/LDV - [GS-US-344-0102] GS-5885와 항바이러스제 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(EFV/FTC/TDF), 강화 단백질분해효소억제제 다루나비어 및 리토나비어(DRV/r), 비뉴클레오시드 역전사효소저해제 릴피비린(RPV), 통합효소 억제제 랄테그라비어(RAL) 간 및 소포스부비르/GS-5885 FDC와 강화 통합효소 억제제 엘비테그라비어 및 코비시스타트(EVG+ COBI) 또는 강화 단백질분해효소억제제 아타자나비어 및 리토나비어(ATV+ RTV) 간 약동학 약물-약물 상호작용을 조사한 1상, 개방표지 연구(12.9.4-13.2.18)				
	-건강한 성인 -168명	-코호트1(2개 시퀀스) :A:1-14일 식사와 함께 LDV :B:1-14일 공복 EFV/FTC/TDF :C:16-29일 식사와 함께 LDV + 공복 EFV/FTC/TDF(LDV는 ATR 투여 2시간 후 투여) -코호트2(6개 시퀀스) :A:10일간 식사와 함께 LDV :D:10일간 식사와 함께 DRV/r :E:10일간 식사와 함께 LDV+DRV/r -코호트3(6개 시퀀스) :A:10일간 식사와 함께 LDV :F:10일간 식사와 함께 RPV	-약동학 -안전성	-LDV와 ARV인 EFV, FTC, DRV, RPV의 PK에 영향 미치지 않음. :EFV/FTC/TDF와 LDV 병용시 TFV AUCtau 38%, Ctau 55% 감소. Cmax 유지. :RAL AUC tau 15%, Cmax 18% 감소. :EVG의 PK는 SOF/LDV에 의한 영향 없으나 Ctau는 36% 높음. EVG+ COBI와 SOF/LDV 병용시 COBI AUCtau 59% 증가. Ctau 325% 증가. :ATV의 PK는 SOF/LDV에 의해 영향 없음. :SOF/LDV와 ATV/r 병용시 RTV Ctau 56%증가. -LDV와 EFV/FTC/TDF 병용시 LDV 노출은 단독시보다 20-30% 감소. -LDV와 DRV/r 병용시 LDV PK는 단독시보다 39-45% 증가.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>:G:10일간 식사와 함께 LDV+RPV
-코호트4(6개 시퀀스)
:A:10일간 식사와 함께 LDV
:H:10일간 식사와 함께 RAL
:I:10일간 식사와 함께 LDV+RAL
-코호트5(6개 시퀀스)
:J:10일간 식사와 함께 SOF/LDV
:K:10일간 식사와 함께 EVG+COBI
:L:10일간 식사와 함께 SOF/LDV+EVG+COBI
-코호트6(6개 시퀀스)
:J:10일간 식사와 함께 SOF/LDV
:M:10일간 식사와 함께 ATV/r
:N:10일간 식사와 함께 SOF/LDV+ATV/r
*LDV 90mg qd
*EFV/FTC/TDF(1 × EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg 정제, 1일 1회)
*DRV 800mg qd
*RTV 100mg qd
*RPV 25mg qd
*RAL 400mg bid
*EVG 150mg qd
*COBI 150mg qd
*ATV 300mg qd</td><td></td><td>-SOF/LDV와 EVG/COBI 병용시 LDV AUCtau 78%, Cmax 63%, Ctau 91% 증가.
-SOF/LDV와 ATV/r 병용시 LDV AUCtau 113%, Cmax 98%, Ctau 136% 증가.
-안전성
:전체적으로 가장 흔한 AE-변비, 두통, 황달, 구역질
:4등급 SAE는 월경과다 1명 발생
:가장 흔한 LDV 또는 SOF/LDV 관련 AE-두통, 구역질
:ARV 관련 AE-황달, 어지러움, 구역질
:조기 중단 야기한 AE는 8명에서 9건 발생-LDV 또는 SOF/LDV 관련으로는 구역질, 복통, 월경과다임.
:코호트3에서 3등급 이상 실험실 검사 이상으로 빌리루빈상승 관찰.</td></tr>
<tr><td colspan="5">29. LDV - [MK-5172-pn023] 건강한 사람에서 MK-5172와 GS-5885의 약물상호작용 평가 1상</td></tr>
<tr><td></td><td>-건강한 성인</td><td>-A:MK-5172 400mg qd+위약, 7일
-B:MK-위약+GS-5885 90mg qd, 7일
-C:MK-5172 400mg+GS-5885 90mg qd, 7일
-D:MK-5172 위약+GS-5885 위약, 7일</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-MK-5172와 GS-5885 병용시
:MK-5172의 AUC 1.48배, Cmax 1.22배 증가
:GS-5885의 AUC 1.87배, Cmax 1.96배 증가</td></tr>
<tr><td colspan="5">30. LDV - [GS-US-344-0109] 레디파스비르(GS-5885)가 건강한 피험자의 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하는 1상, 부분 맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군 연구(13.2.26-13.5.8)</td></tr>
<tr><td></td><td>-건강한 성인 (27-41세)
-60명</td><td>-6개 시퀀스
A:10일간 LDV 120mg bid
B:위약 대조
C:목시플록사신 400mg 단회
<table><tr><th>Sequence</th><th>Treatment</th><th>Washout</th><th>Treatment</th><th>Washout</th><th>Treatment</th></tr><tr><td>I (n = 10)</td><td>A (Days 1-10)</td><td>Days 11-24</td><td>B (Days 25-34)</td><td>Days 35-48</td><td>C (Day 49)</td></tr><tr><td>II (n = 10)</td><td>A (Days 1-10)</td><td>Days 11-24</td><td>C (Day 25)</td><td>Day 26-31</td><td>B (Days 32-41)</td></tr><tr><td>III (n = 10)</td><td>B (Days 1-10)</td><td>Days 11-24</td><td>A (Days 25-34)</td><td>Days 35-48</td><td>C (Day 49)</td></tr><tr><td>IV (n = 10)</td><td>B (Days 1-10)</td><td>Days 11-24</td><td>C (Day 25)</td><td>Days 26-31</td><td>A (Days 32-41)</td></tr><tr><td>V (n = 10)</td><td>C (Day 1)</td><td>Days 2-7</td><td>A (Days 8-17)</td><td>Days 18-31</td><td>B (Days 32-41)</td></tr><tr><td>VI (n = 10)</td><td>C (Day 1)</td><td>Days 2-7</td><td>B (Days 8-17)</td><td>Days 18-31</td><td>A (Days 32-41)</td></tr></table>*LDV 30mg 정제로 투여, 식사와 함께 투여</td><td>-QTc
-약동학
-안전성</td><td>-QTcF 간격은 90% CI 상한은 10msec 미만으로 영향 적음. QTcN, QTcI의 90% CI 상한은 10msec로 영향 적음
-LDV 120mg bid 투여시 90mg 단회 투여에 비하여 Cmax 및 AUC는 3-3.4배 높음.
-LDV 또는 위약군에서 평균 PR 간격, QRS 간격, RR 간격 또는 심박수에 있어 임상적 유의한 변화 없음.
-LDV 과량투여시 건강한 성인에서 QTc 간격에 대한 영향 없음.
-안전성
:위약과 LDV군에서 안전성 프로파일 차이 없으나 LDV군에서 3등급 이상 AST 상승, 위약군에서 3등급 혈뇨 있었음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">31. SOF/LDV - [GS-US-334-0101] GS-7977 및 해당 대사물의 약동학에 대한 GS-5885 및 GS-9669의 효과를 평가하기 위한 1상 연구(12.2.23-12.5.22)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인</td><td>1.시험군</td><td>-약동학</td><td>-SOF 단독투여 대비 GS-5885와 병용시 SOF</td></tr>
</table>

	(18-45세) -코호트1:17명 -코호트2:18명 -코호트3:14명	-코호트1:SOF 공복 400mg 단회투여(1일) 후 3일 휴약, 10일간(5-14일) GS-5885투여 후 (15일)SOF 400mg + GS-5885 90mg(30mg X 3T) 공복 단회투여 -코호트2:SOF 단회투여(1일) 후 3일 휴약, 10일간(5-14일) GS-9669 투여 후 (15일)GS-5885+ GS-9669 단회, 4일 휴약, 10일간 GS-5885+ GS-9669 투여 후 30일째 SOF+ GS-5885 + GS-9669 단회투여 -코호트3:식사와 함께 GS-9669(250mgX8T) qd 후 4일 휴약, 6일간 GS-9669(250mgX6T) bid 투여 2.대조군 -코호트1:1일 SOF 공복 400mg, GS-5885 10일 동안 공복 투여 -코호트2:1일 SOF 공복 400mg, GS-9669 10일 동안 식사와 함께 투여, 10일간 GS-5885+ GS-9669 식사와 함께 투여 *SOF:400mgX1T(코호트1~3) *GS-5885:30mgX3T(코호트1~3) *GS-9669:250mgX2T(코호트2)	-안전성	Cmax 및 AUC는 2.2-2.3배 증가, GS9669과 병용시 1.3-1.4배 증가, GS-5885+ GS-9669와 병용시 2.8-3배 증가 -GS-331007은 GS-5885, GS-9669, GS+ 5885+ GS9669에 의해 영향 받지 않음. -GS-9669에 GS-5885 첨가시 GS-9669 단독에 비해 GS-9669의 AUC 및 Cmax는 1.5배 높았음. -GS-5885에 SOF를 첨가해도 GS-9669 노출이 더 증가하지 않았음. -SOF, GS-566500, 및 GS-331007과 GS-5885, GS-9669 또는 GS-5885+ GS-9669 사이에 임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용은 관찰되지 않았음. -안전성 :사망, SAE 없음. :코호트3(GS-9669)에서 2명이 과량투여로 설사, 구토로 치료 중단. 과량 투여 용량에서 GS-9669은 위장관 관련 증상 있음. :코호트1에서 AE 없음. :코호트2-3에서 가장 흔한 AE는 구역질, 설사, 구토, 복통. :ADR은 구역질, 설사, 구토, 복통, 두통, 다한증, 위식도역류질환, 근육연축, 불안감, 근육통임. :4등급 이상 실험실 검사수치 이상 없음.
32. SOF - [GS-US-334-0148] 건강한 피험자를 대상으로 소포스부비르와 GS-9451 사이에 1상, 개방표지, 약동학적 약물-약물 상호작용 연구(12.11.20-13.1.4)				
1상	-건강한 성인	-1일 SOF 400mg →2-4일 휴약→5-14일 VDV 80mg → 15일 SOF+ VDV	-약동학	-VDV와 SOF 병용시 SOF 및 GS-566500의 AUCinf 144%, 111%, Cmax 116%, 118% 증가. GS-331007의 노출도는 영향 없음. VDV의 PK는 영향 없음.
33. SOF/LDV - [GS-US-337-0128] 소포스부비르/레디파스비르(SOF/LDV) 고정용량복합제 (FDC) 정제와 아바카비어/라미부딘(Epzicom®) 간 약동학 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 1상 연구(13.6.3-13.8.19)				
1상	-건강한 성인 -시퀀스1 17명 -시퀀스2 18명	1.시퀀스 1-1-10일 A, 11-20일 C 2.시퀀스 2-1-10일 B, 11-20일 C -A:저지방식이후 SOF/LDV FDC qd -B:저지방식이후 ABC/3TC(600/300mg) qd -C:저지방식이후 SOF/LDV FDC 및 ABC/3TC(600/300mg) qd	-약동학	-SOF/LDV 및 ABC/3TC 병용시 각각 성분의 PK에 단독투여시 대비 영향 미치지 않음. -안전성 :4명이 AE로 연구 중단-4등급 간기능 검사 이상, 복통, 상기도감염. :이외 내약성 좋음.
§ 유효성 및 안전성				
1. SOF - [P7977-0221] 만성 HCV 감염 유전자형 1형 초치료 환자들에게 PSI-7977을 표준 치료(페길화 인터페론 및 리바비린)와 병용하여 경구 투여 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 다기관, 이중맹검, 병행군, 무작위 배정, 위약대조 용량범위 연구(10.1.18-11.8.25)				
2a	-naive HCV GT1	-SOF 100mg+ PR 4주→PR 4	-RVR, SVR1	-SOF+ PR은 위약군 대비 SVR12, SVR24 높았으

	감염 환자(23-62세) -SOF 100mg+PR 16명 -SOF 200mg+PR 18명 -SOF 400mg+PR 15명 -위약 + PR 14명	4주 -SOF 200mg+PR 4주→PR 44주 -SOF 400mg+PR 4주→PR 44주 -위약 + PR 4주→PR 44주 *SOF는 100, 200mg 정제로 투여 *PR은 허가용법용량으로 투여	2, SVR24 -약동학 -안전성	며 SOF의 용량이 높을수록 반응 좋았음. -SOF 내성인 S282T는 없었음. -SOF 및 대사체는 용량 증가에 따라 노출 증가 보였음. -SOF 투여기간 동안 AE로 인한 약물 중단 없음. -모든 AE는 경증 또는 중등증이고 전형적인 PR 안전성 프로파일임. -모든 군에서 가장 흔한 AE:피로. 이외 구역질, 두통, 오한, 빈혈, 관절통 및 가려움임. -오한, 두통, 관절통 및 가려움은 SOF에서 빈도 높았음. SOF 치료기간 동안 4등급 혈액학적 이상 없음.
2. SOF - [P2938-0721] 만성 HCV 감염 환자를 대상으로 PSI-352938(GS-0938), PSI-7977(GS-7977) 및 리바비린을 포함한 요법 투여 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 국제, 다기관, 맹검, 무작위배정 연구(11.9.14-13.4.29)				
2상	-HCV GT1, 2, 3, 4형 감염 환자(17-74명) -간경변 9.8% 포함 -239명 등록	-A:GS-0938 300 mg, 12주 -B:GS-0938 300mg+SOF 400mg, 12주 -C:SOF 400mg +R 12주 -D:GS-0938 300mg+SOD 400mg+PR 12주 -E:GS-0938 300mg 24주 -F:GS-0938 300mg+SOF 400mg 24주 -G:SOF 400mg +R 24주 -H:GS-0938 300mg+SOF 400mg +PR 24주 -I:위약 24주 -GS-0938의 12주 치료받았던 환 자군은 ALT≤50IU/mL 및 RNA≥25IU/mL이면 재치료:SOF+PR 24주 *SOF는 200mg 정제로 투여, 식사와 함께 투여	-SVR12 -안전성 -PK	-GT1, 2, 3, 4형 재치료군에서 SVR12 69.7%. -SOF+R 24주 재치료에서 GT1형의 SVR12는 65.7%. 2, 3, 4형 SVR12는 85.2% -SOF와 R 병용으로 RNA 급격이 억제됨. -SOF+R로 재치료시 바이러스 실패 환자 없었음. -C, G군에서 navie 1, 2, 3, 4형은 SOF+R 12주 치료에서 SVR12 56%, 24주 치료에서 SVR12 52%. -24주까지 내약성 우수. 사망, 치료관련 SAE 없음. -재치료군에서 가장 흔한 AE:피로, 두통, 불면증. -4등급 SAE로 심근경색증 있음. -대부분의 AE는 RBV 안전성 프로파일과 유사함. -재치료군에서 내성 없음. -ECG 영향 없음.
3. SOF - [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 조사하기 위한 다기관, 위약 대조군, 용량범위 연구(10.8.16-12.5.11)				
2b상	-naive HCV GT-1, 2, 3 감염 성인 환자 (23-66세) :간경변 제외(섬유화 포함) :RNA≥50,000IU/mL -총 147명 :GT1 122명 :GT2,3 25명	-GT1 :위약+PR 12주→PR 36주 :SOF 200mg +PR 12주→36주 :SOF 400mg +PR 12주→36주 -GT2, 3 :SOF 400mg +PR 12주 *SOF 100mg 정제로 투여. 식사 상관없이 투여 *RNA LOD<15IU/mL LLOQ<25IU/mL	-내약성 -안전성	-GT1에서 3일부터 SOF 투여군에서 바이러스 감소 효과 나타남. -4주째 RVR은 SOF 200mg군에서 97.9%, SOF 400mg 군에서 97.9%임.(위약 19.2%). EOT에서 LOD 미만은 200mg에서 93.8%. -SOF 200mg군에서 SVR12 89.6%, 400mg군에서 91.5%, 위약 57.7%임. -GT2,3에서 SOF 400mgrnx에서 RNA 수치는 3일에 -3.4log10로 급격히 감소. RVR은 96%임. -GT2,3에서 SVR12 92%임. -치료 실패인 경우 S282T 없음. -대부분의 AE는 PR의 안전성 프로파일과 유사. -SOF 투여기간과 전체 치료 기간 동안 AE 차이 없음. -가장 흔한 AE:피로, 오한, 구역질, 두통, 불면증, 발진, 통증, 관절통 -SOF군에서 위약 대비 2배 이상 보고된 AE:설사, 발열. 용량 반응은 아님. -SOF 또는 위약 관련 AE:피로, 오한, 구역질, 두통, 불면증, 통증, 관절통. -3 또는 4등급의 가장 빈번히 보고된 AE:호중구감소증 -치료발현성 SAE:망막정맥폐쇄, 림프관염, 급성심

				근경색, 우울증, 자살관념, 흉통, 심전도 ST 분절 상승으로 PR 관련이었음. -SOF 치료기간 동안 3 또는 4등급 AST 증가 있었음.
4. SOF - [P7977-0523] 만성 HCV 감염 유전자형 2 또는 유전자형 3형 초치료 환자들에게 페길화 인터페론과 함께 및 페길화 인터페론 없이 PSI-7977 400 mg 및 리바비린을 12주간 경구 투여한 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 다기관, 개방표지 탐색적 연구(10.11.18~12.7.26)				
2a상	-HCV GT1, 2, 3형 감염 성인 환자 (19-68세) -간섬유화는 포함되나 간경화는 제외 -RNA≥50000IU/mL 이전 무반응:기저치로부터 <2log10IU/mL 감소	1.파트1(naive GT 2, 3형) -SOF 400mg+R 12주 -SOF 400mg+PR 4주→SOF 400mg+R 8주 -SOF 400mg+PR 8주→SOF 400mg +R 4주 -SOF 400mg+PR 12주 2.파트2(naive GT 2, 3형) -SOF 400mg 12주 -SOF 400mg +PR 8주 3.파트3(naive GT 1형, fail GT 2, 3형) -SOF 400mg+R 12주 4.PR 무반응 GT1형 -SOF 400mg+R 12주 *SOF 200mg 정제로 투여. 식사와 상관없이 투여. *RNA 검사:COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV assay	-SVR12	-naive GT 2, 3형에서 SOF+R 또는 SOF+PR 투여군에서 모두 SVR12 도달. SOF 단독투여시 6/10명에서 SVR12 도달. -fail GT 2, 3형에서 SOF+R 12주군에서 68%가 SVR12 도달 -naive GT1형에서 SOF+R 12주군에서 84%가 SVR12 도달 -이전 무반응 GT1형에서 SOF+R 12주군에서 10%가 SVR12 도달. -모든 군에서 대부분 2주에 RNA <LOD를 보였고, 4주에 <LOD를 보임. -SOF 치료 후 재발한 25명 중 24명에서 NS5B 시퀀싱 분석한 결과 S282T는 없었음. -4주째 GS-331007 PK는 이전 임상시험에서의 결과와 유사함. -사망 없음. -SAE로 협심증, 요도손상, 종기 보고되었으나 SOF와 관련 없음. -SOF 치료 중 가장 흔한 AE:두통, 피로, 불면, 발진, 근육통, 구역질, 식욕감퇴, 어지러움, 가려움. -AE는 PR의 안전성 프로파일과 유사. -SOF 단독투여군에서 가장 흔한 AE:두통, 불면, 피로, 구역질. -SOF+PR 병용시 가장 흔한 실험실 검사 이상은 헤모글로빈 수치, 호중구 감소. -SOF 단독시 림프구 감소가 1건 보고됨. -ECG 영향 없음.
5. SOF - [P7977-0724] 만성 HCV 감염 유전자형 1, 4, 5 또는 6형 초치료 환자들에게 PSI-7977을 페길화 인터페론 및 리바비린과 병용하여 경구 투여한 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사한 다기관 개방표지 무작위배정 치료기간 결정 연구(11.3.23-12.8.27)				
2b상	이전 치료경험이 없는 HCV GT 1, 4, 5, 6형 감염 성인 환자(18-74세) -RNA>5,000IU/mL -간섬유화 포함되나 간경변 제외 -총 332명 :A GT1 52명 :B GT1, 4, 6 125명 :C 155명 GT1 →150명 (GT5는 없었음)	-A:SOF 400mg+PR 12주 -B:SOF 400mg+PR 24주 -C:SOF 400mg +PR 12주 -> 처음 12주간 중단되거나 추적검사 불능으로 150명을 다시 무작위 배정하여 C1, C2로 함. C1:SOF 400mg 12주 C2:SOF 400mg+R 12주 *PR은 허가용법으로 투여 *SOF 200mg 정제로 투여, 식사 상관없이 투여	-SVR24 -안전성	-GT1형에서 90% 이상이 SVR24 도달. GT1형에서 12주, 24주 치료 차이 없었음. -SOF 단독(C1)과 SOF+R(C2)의 SVR24 차이 없었음. -GT4, 6형에서 SVR24는 87.5%였음. GT6형은 5명이었으며 5명 모두 SVR24 도달. GT4형은 11명 중 9명에서 SVR24 도달. -모든 치료군에서 3주째부터 RNA<LOD 도달. -3명 제외한 모든 환자에서 RVR 도달. -IL28B 영향 없음. -SVR12에 도달한 사람은 모두 SVR24 도달. 12주 SOF 400mg+PR은 24주 치료 만큼 SVR 도달. -치료 실패한 사람 중 시퀀싱 분석 가능한 경우 :모두 S282T 없었음. :1명에서 L564V가 있었으나 SOF에 대한 감수성에는 영향 없었음. -안전성 :모든 치료군에서 유사한 양상의 안전성 프로파일 보였으며 전형적인 PR 프로파일임. :모든 군에서 가장 흔한 AE:피로, 두통, 구역질, 발

				열, 오한, 관절통, 불면, 발진, 빈혈, 식욕감퇴. :SOF에 의한 추가적 AE는 없음. :3등급 이상 AE는 호중구감소증, 피로, 빈혈로 PR 안전성 프로파일 양상임. :12명에서 치료 발현성 SAE 보임. 이중 빈혈, 자가면역간염, 신우신염, 범혈구감소증이 PR과 관련 있음. SOF 관련은 없음. :30명에서 약물 중단 AE 발행하였는데 PR 관련임. :혈액실험실 관련 AE로는 헤모글로빈감소, 호중구감소가 3 등급 이상으로 빈번히 보고됨. :화학실험실 관련 AE로는 고혈당증, AST 상승이 3 등급 이상으로 빈번히 보고됨. :ECG와 관련하여 큰 변화는 없었으나 3명에서 활력징후 매개변수 또는 ECG에서 변화 있었음. 심박수 증가, QTcB 증가 등이 있었으나 약물 관련은 아닌 것으로 보이며 곧 회복됨.
6. SOF - [P7977-2025] 이식 후 C형 간염 바이러스(HCV) 재발 예방을 위해 이식 전 리바비린과 GS-7977의 병용 투여 시 임상 효능을 조사하기 위한 개방표지 연구(12.3.27-15.2.12)				
3상	-간이식전 HCC가 밀란 기준에 부합하고 1년 이내 간이식을 받을 예정인 HCV 감염 환자 (46-73세) (MELD 점수 < 22, HCC 가중 MELD 점수 ≥22, Child-Pugh Turcotte(CPT) 점수 5~8) -모두 간경변임. -총 61명 :GT1a 24명 :GT1b 21명 :GT2a 1명 :GT2b 7명 :GT3a 7명 :GT4a 1명 :CC 13명 :CT 39명 :TT 8명 :missin 1명	이식 전:SOF 400mg+R 최대 24주 또는 간이식 시점까지(둘 중 빠른 시점) -이식 후 면역억제 요법 •솔루메드롤/프레드니손(약 7일 동안 투여) •타크롤리무스(5-2 ng/mL 혈청 수치 유지) •미코페놀레이트 모페틸(최대 2 g/day)	-이식후12주차에 RNA<LLOQ 도달 -안전성	-30명은 치료 받는 중 간이식 받음. 1명은 48주 치료 완료 뒤 이식받음. 2명은 24주 치료 완료 후 질병 진행으로 연구 중단. 6명은 48주 연구 완료. 7명은 치료 후 f/u에서 재발되어 24주 추가 재치료(SOF+R) 받음. -이식전 효능 :SOF+R 치료 시작 후 1주째 RNA 3.87log10 IU/mL 감소 보임. 4주째에는 93.1%가 <LLOQ 도달. 12주 치료 후 93.8%가 <LLOQ도달. -이식후 효능 :44명 간이식 받음. 44명 중 41명은 간이식 당시 RNA<LLOQ 상태. -이식후 제12주의 이식후 바이러스 반응 :이식전 마지막 RNA<LLOQ이고 치료 받은 41명 중 37명은 이식 후 12주까지 추적되어 pTVR 62.2%(23/37)이 RNA<LLOQ임. 이 중 21명은 이식후 24주까지 RNA<LLOQ, 5명은 48주까지 RNA<LLOQ임. :14명이 pTVR 실패. 10명은 이식후 재감염됨. 이식후 HCV 재감염 10명 중 9명은 이식 후 첫 4주 이내 재감염 확인됨. 3명은 이식후 4-14일에 사망, 1명은 시험 철회함. -내성분석 :61명 중 59명의 서열 분석 결과 S282T 없음. :이식후 단계에서 내성 검사에 적합한 17명에서 S282T 없음. :SOF+R 치료 24주 후 바이러스 재발한 11명 중 7명은 동일요법으로 재치료하였음. 재발 당시 S282T는 없었으며 1-6 치환 존재하였음. 재치료 7명은 재치료시 RNA 억제됨. -안전성 :평균 SOF+R 노출기간 21.4주. :24주 치료 28명, 24주 이상 10명, 24주+ 재치료 7명. 48주 1명 :18%에서 3등급 AE 발생. 이미 간질환이 악화된 환자이므로 다른 시험보다 높음. :이식전 5등급 AE(치사)로 박테리아성 복막염, 패혈증 2명, 패혈증 1명, 폐렴 1명

				:4등급 HCC 및 종양혈전증 발생. 이는 기저질환에 의한 것으로 약물관련 없음. :약물관련 3등급 AE 빈혈 2명 :이식전 SAE 11명이었으며 약물관련 없음. 이식전 재치료 단계에서 1명이 치료 발현성 간성뇌병증 SAE 경험했으며 약물관련 아님. :이식전 3등급 이상 실험실 결과 이상 45.9%. 혈액학 이상이 가장 흔한 실험실 결과 이상임. 3등급 이상 헤모글로빈 감소 및 림프구감소는 리바비린 관련임. 이외 3등급 이상 고빌리루빈혈증 및 고혈당증이 많음.
7. SOF - [P7977-1231] 만성 유전자형 2 또는 3형 HCV 감염 초치료 환자를 대상으로 24주간 페길화 인터페론/리바비린 대비 12주간 PSI-7977 및 리바비린의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 활성 대조 연구 (11.12.19~13.4.8)				
3상	-naive HCV GT2 또는 3형 감염자 (19-77세) -총 499명 배정 (시험 256명, 위약 243명) :FAS군 496명 (시험 253명, 대조 243명) :GT2 137명 :GT3 359명 :GT1 3명 -기저 RNA> 10,000IU/mL -Child-Pugh A 간경변 20% 포함	1.시험군 :SOF 400mg qd + R* 12주 2.대조군 :위약+ PR* 24주 *대조군 PR은 GT2 허가용법용량 P:IFNα-180ug qw(Pegasys로 투여, 로슈) R:800mg(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) *시험군 R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 200mg 정제로 투여, 식사 상관없이 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.가설 :PR 대비 비열등성 입증. 2.SVR12 1)전체 집단, GT 2+3 :SOF+R 67.2% vs. PR 66.7%로 비열등성 마진 만족함. 2)GT2 -SOF+R 97.1% vs. PR 77.6% -간경변이 없을 때 98.3%, 있을 때 90.9%로 대조군 보다 모두 높았음. -CC에서 100%, non-CC에서 94.9%로 대조군 보다 모두 높았음. 3)GT3 -SOF+R 55.7% vs. PR 62.5% -간경변이 없을 때 61.4%로 대조군 71.2% 보다 낮았음. 간경변이 있을 때 34.2%로 대조군 29.37% 보다 높았음. -CC에서 57.3%로 대조군 75% 보다 낮았음. non-CC에서 55.7%로 대조군 53.4%와 유사. 4)층화분석에 따른 SVR12 -GT2, SOF+R 군에서 간경변 유무에 상관없이 기저 RNA<6log10인 경우 SVR12 100%. 기저 RNA>6log10이고 간경변이 있는 경우 85.7%, 간경변이 없는 경우 97.6%임. 모두 대조군 대비 우월함. -GT3, SOF+R 군에서 간경변이 없을 경우가 있을 경우보다 SVR12 높고, RNA<6log10인 경우 SVR12 높음. 간경변 없고 기저 RNA>6log10인 경우 대조군이 반응 좋았음. 3.기저특성에 따른 SVR12 분석 자료 제출 4.SVR12와 SVR24 상관성 -전체 집단에서 SVR24는 SOF+R 66.8%로 SVR12 도달 중 1명을 제외하고 모두 SVR24 도달함. 5.바이러스 반응 :전체 집단에서 치료 2주에 SOF+R군에서 92% RNA<LLOQ 도달(대조군 31.5%) 6.바이러스실패 :SOF+R 29.6% vs. PR 26.3%,. 7.재발 :SOF+R 29.7% vs. PR 21.2% 8.치료중 바이러스 실패 :SOF+R 0.4% vs. PR 7.4% 9.내성 :바이러스실패 도는 조기종료 포함하여 79명에서 NS5B 서열 획득.

				:SOF 또는 R 관련 감수성 감소와 관련된 치환 없음. 10.안전성 :대조군 대비 SOF+R군에서 전체 AE는 85.9% vs. 95.9%로 SOF 투여군에서 유리하였음. :3등급 이상 AE는 7% vs. 18.5%, 치료 관련 AE는 71.5% vs. 93.8%, 시험약 중단 AE 1.2% vs. 11.9%로 SOF 투여군에서 유리하였음. :가장 일반적인 AE:피로(SOF 35.9% 대조 55.1%) :사망례 2건이었으나 시험약 관련 없음.(코카인과 헤로인 중독 사망. 대조군에서 뇌종양으로 사망) :실험실 결과 이상은 1~2등급으로 전반적으로 SOF군에서 더 높았으나(32.2% vs. 8.7%) 3등급 이상은 SOF에서 더 낮았음. :빌리루빈 상승은 SOF 군에서 가장 자주 보고된 3등급 이상 혈액화학검사였고 대조군 보다 높았음(2.4% vs. 0.8%)(대조군에서 RBV 용량이 낮은 영향으로 보임) :SOF군에서 3등급 이상 ALT 상승 없음. :SOF 투여군에서의 안전성 프로파일은 RBV의 프로파일과 일치하고 SOF에 의한 추가된 AE는 없음.
8. SOF - [GS-US-334-0107] 인터페론 내약성이 없거나 인터페론 부적격자 또는 인터페론 복용 의사가 없는 유전자형 2형 또는 3형 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 12주간의 GS-7977 + 리바비린 병용 투여의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 연구(12.3.7~13.2.4)				
3상	-IFN 부적격자, 불내성, 복용의사가 없는 HCV GT2 또는 3형 감염 환자 (21-75세) -기저 RNA> 10,000IU/mL -간경변 포함 -IFN 복용의사 없음: 시험 동의 전 3개월 이상 IFN 기반 요법에 대한 치료 거절 기록이 있어야 함. -IFN 부적격:IFN치료로 악화될 위험 요소가 있는 최소 1개 이상 동반질환(자가면역질환, 정신질환, 발작, 갑상선 기능이상, 망막이상, 당뇨, 이외 IFN 금기)이 시험자가 IFN 부적격으로 확인한 자 -IFN 불내:시험 동의 전 3개월 이상 시점에서 IFN 요법을 12주 이내 완료하고 IFN AE, 정신질환, 인지손상, 신경장애, 위장장애, 혈소판감소, 호중구	1.시험군 :SOF 400mg qd + R* 12주 2.대조군 :SOF 위약 + R 위약 *R(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) *시험군 R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 400mg 정제로 투여, 식사 상관없이 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.가설 :위약 대비 우월성 입증. p<0.05 2.SVR12 1)전체 집단, GT 2+3 -SOF+R 77.8% vs. 위약 0%, p<0.001로 우월성 입증 -기저특성에 따른 SVR12 :CC, non-CC 유사함 :IFN 불내, 부적, 복용의사 없는 경우 모두 유사함. :이전 IFN 치료경험이 없거나 12주 미만 치료시에 12주 이상 치료시 보다 높음. 2)GT2 -SOF+R 92.7% vs. 위약 0% -간경변 유무 유사함(없을 때 92.4% vs. 있을 때 94.1%) -모든 IL28B에서 유사하나 CT에서 가장 높음(CC 88.9%, CT 98%, TT 85.7%) -IFN 불내, 부적, 복용의사 없는 경우 모두 유사하나 불내인 경우 100%로 가장 높음. -나이, 인종, 성별, 기저 RNA 영향 없음. 3)GT3 -SOF+R 61.2% vs. 위약 0% -간경변이 없을 때 SVR12 더 높음(없을 때 67.9% vs. 있을 때 21.4%) -TT에서 가장 낮음. CC 및 CT 유사함(CC 65.4%, CT 61.8%, TT 41.7%) -IFN 부적격자에서 SVR 가장 높음. -나이, 기저 RNA 영향 없음. -여성이 남성 보다 SVR 높음(75.6% vs. 49.1%) 3.SVR12 실패 :전체 집단(GT2, 3)에서 바이러스 실패 20.3%(재발 20.5%), 치료 중 실패 0%) 4.SVR12와 SVR24 상관성 :SVR12에서 100% SVR24 도달

	감소, flu 유사 증상, 대장염, 췌장염, 안과질환, 자가면역질환, 기타 등으로 중단한 경우 -총 278명(FAS) :시험군 207명 :위약 71명 :GT2 109명 :GT3 98명			5.바이러스 반응 :전체 집단(GT2,3)에서 4주째 99.9% RNA<LLOQ 도달 6.내성 :바이러스실패한 중 41명에서 40명의 NS5B 서열 획득. 5개의 NS5B 치환이 관찰되었으나 SOF 또는 R 관련 감수성 감소와 관련된 치환 없음. :2명 이상에서 보인 치환에 대한 SOF 감수성 분석 결과 SOF 감수성에 영향을 미친 내성치환 없음. 7.안전성 -전반적으로 가장 빈번히 보고된 AE:피로, 두통, 구역질. 대부분 1~2등급. -사망례 없음. -SAE 16명에서 24건 보고. 이 중 SOF에서 3건, 감각장애, 습진, 스틸병 성인 발병이 약물관련임. -시험약물중단 AE는 8건으로 SOF 군에서 5명 보고. 중단으로 이어진 AE 중 1건이 시험약물 관련으로 불명증과 빈혈임(RBV 중단 후 SOF만 투여하여 SVR12 도달함). -SOF군에서 시험 약물 변경 또는 중단은 29명에서 나타났으며 빈혈, 헤모글로빈 감소, 피로임. -실험실 결과 이상은 1~2등급. 대조군 대비 SOF군에서 더 낮았음. SOF 군에서 4등급 이상이 발생하였으나 일시적 현상으로 치료 유지하고 회복됨. -헤모글로빈감소, 망상적혈구 상승은 RBV에 기인한 것으로 SOF군에서 발생하였으며 치료후 4주에 회복함. -빌리루빈 상승은 RBV 관련 용혈 빈혈에 의한 예상된 결과임. -SOF군에서 가장 빈번히 보고된 3등급 이상 결과 이상은 총빌리루빈 증가, 리파아제 증가, 포도당 증가임. -SOF+R군에서 가장 흔한 AE는 RBV 안전성 프로파일과 일치함.
9. SOF - [GS-US-334-0108] 만성 유전자형 2형 또는 3형 HCV에 감염된 치료 유경험 피험자를 대상으로 한 12주 또는 16주간 GS-7977 + 리바비린 투여의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검 연구 (12.6.4~13.2.11)				
3상	-최소 12주 이상 IFN 기반 요법을 받고 치료에 실패한 HCV GT2 또는 3형 감염 환자 (24-70세) :재발-치료 중 또는 치료 후 4주 이내에는 RNA 불검출이나 이후 검출 :무반응-치료 중 RNA 검출 -기저 RNA> 10,000IU/mL -간경변 포함 -총 202명 배정 -FAS군 195명 :12주군 100명	1.SOF 400mg qd + R* 12주 →SOF 위약 /R 위약 4주 추가 2.SOF 400mg qd + R* 16주 *R(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 400mg 정제로 투여, 식사 상관없이 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.가설 :12주, 16주 각각 SVR12 25% 이상 양측검정 5% 2.SVR12 1)전체 집단, GT 2+3 -SOF+R 12주 50% vs. 16주 72.6%, p<0.001 :두 군 모두 가설인 25% 이상 우월성 입증함. -기저특성에 따른 SVR12 :두 군 모두 CC, non-CC 유사함 :두 군 모두 이전 치료에 재발, 무반응 유사하나 재발인 경우 SVR 조금 높음. :두 군 모두 간경변이 없을 경우 SVR 더 높음. 2)GT2 -SOF+R 12주 86.1% vs. 16주 93.8% -간경변 없을 경우 SVR 더 높음.(12주 없을 때 96.2% vs. 있을 때 60%/16주 없을 때 100% vs. 있을 때 77.8%) -모든 IL28B에서 유사. 16주군에서는 non-CC에서 조금 높음 -두 군 모두 이전 치료에 재발/돌파가 무반응인 경우보다 조금 높음.(12주 재발 92.3% vs. 무반응 70%/16주 재발 95.8% vs. 무반응 87.58%) -50세 이상, 여성에서 SVR 조금 높음.

	:16주군 95명 :GT2 109명 :GT3 98명 :재발 22명 :부분반응 10명 :완전무반응 40명			-기저 RNA 영향 없음. 3)GT3 -SOF+R 12주 29.7% vs. 16주 61.9% -간경변 없을 경우 SVR 더 높음.(12주 없을 때 36.8% vs. 있을 때 19.2%/16주 없을 때 62.5% vs. 있을 때 60.9%) -모든 IL28B에서 유사. 12주군에서는 CC에서 조금 높음 -두 군 모두 이전 치료에 재발/돌파가 무반응인 경우보다 조금 높음.(12주 재발 30.6% vs. 무반응 26.7%/16주 재발 65.2% vs. 무반응 52.9%) -50세 이상에서 SVR 조금 높음. -기저 RNA, 연령 영향 없음. 3.SVR12 실패 :전체 집단(GT2, 3)에서 바이러스 실패 12주군 50%(재발 47%, 치료중 실패 0%), 16주군 24.7%(재발 27.4%, 치료중 실패 0%) 4.SVR12와 SVR24 상관성 :SVR12에서 각 군당 1명을 제외하고 모두 SVR24 도달. 98% 5.바이러스 반응 :두 군 모두 전체 집단(GT2, 3)에서 4주째 95%이상, 치료 10주째 100% RNA<LLOQ 도달 6.내성 :바이러스실패한 중 77명의 NS5B 서열 획득. S282T 없음. 2명 이상에서 나타난 NS5B 치환은 11개 관찰되었으나 SOF 또는 R 관련 감수성 감소와 관련된 치환 없음. 7.안전성 -12주군에서 :가장 빈번히 보고된 AE:피로, 두통, 구역질. 대부분 1~2등급. 3등급은 7.8%(8명). :3명에서 3등급 악성 간종양 보고. :2명에서 3등급 빈혈 :사망례 없음. :5명(4.9%)에서 SAE 보고. 약물 관련 아님. :조기 치료 중단은 12주 SOF 완료 후 위약 투여 중 발열, 복통으로 중단함. -16주군에서 :가장 빈번히 보고된 AE:피로, 두통, 불면증. 1~2등급. 3등급은 3.1%(3명). :악성 간종양 없음. :3등급 빈혈 없음. -사망례 없음. -3등급 이상 실험실 결과 이상은 12주(19.4%), 16주(19.4%) 유사함. 4등급 실험실 결과 이상은 일시적이고 치료후 4주 이내 회복되었음. -혜모글로빈감소, 망상적혈구 상승은 RBV에 기인한 것으로 두 군 모두에서 발생하였으며 치료후 4주에 회복함. -가장 빈번히 보고된 3등급 이상 혈액화학결과 이상은 총빌리루빈 증가, 리파아제 증가, 포도당 증, ALT 증가임. :두 군 모두에서 가장 일반적으로 증가한 3등급 이상 이상은 포도당 증가로 12주군 5.8%, 16주군 5.1%임. :3등급 ALT 증가는 16주군 2명에서만 보고되었고 바이러스 재발과 관련 있음.

				-SOF+R군에서 가장 흔한 AE는 RBV 안전성 프로파일과 일치함. -12주군과 16주군의 AE는 차이 없으므로 16주 연장 투여하여도 내약성은 좋음.
10. SOF - [GS-US-334-0133] 만성 유전자형 2 또는 3형 HCV 감염 초치료 및 치료 유경험 피험자들에게 12주 동안 투여한 GS-7977 +리바비린의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 연구 (12.9.19-13.10.2)				
2b상	-naive 또는 이전 치료 유경험 HCV GT2, 3형 감염 환자 (20-69세) -치료 유경험 :IFN 불내 또는 치료 실패. :IFN 불내:시험 동의 전 3개월 이상 시점에서 IFN 요법을 12주 이내 완료하고 IFN AE, 정신질환, 인지손상, 신경장애, 위장장애, 혈소판감소, 호중구감소, flu 유사 증상, 대장염, 췌장염, 안과질환, 자가면역질환, 기타 등으로 중단한 경우 :IFN 실패:IFN 12주 이상 치료 받고 실패한 경우로 무반응-치료 중 RNA 검출, 재발-치료 중 또는 EOT 4주 이내는 불검출이나 이후 검출 -기저 RNA> 10,000IU/mL -간경변 포함 -총 419명 등록 -FAS군 334명 :GT2 73명 :GT3 12주 11명 :GT3 24주 250명	1.GT2 :SOF 400mg qd + R* 12주 2.GT3 -SOF 400mg qd + R* 12주 -SOF 400mg qd + R* 24주 3.위약 *R(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 400mg 정제로 투여, RBV와 함께 식사와 함께 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 1)GT2 -SOF+R 12주 93.2% -간경변 없을 경우 SVR 더 높음.(없을 때 95.2% vs. 있을 때 81.8%) -CC에서 SVR 더 높음.(CC 100%, non-CC 89.8%) -naive에서 유경험 보다 SVR 조금 높음.(naive 96.9% vs. 유경험 90.2%) -성별 영향 없음. -50세 이상, 기저 RNA 낮을수록 SVR 높음. 3)GT3 -SOF+R 12주 27.3% vs. 24주 85.2% -간경변 없을 경우 SVR 더 높음.(12주 없을 때 33.3% vs. 있을 때 0%/24주 없을 때 90.5% vs. 있을 때 68.3%) -CC에서 SVR 높음.(12주 CC 50% vs. non-CC 14.3%, 24주 CC 89.5% vs. non-CC 82.9%) -naive에서 유경험 보다 SVR 조금 높음.(12주 naive 0% vs. 유경험 33.32%, 24주 naive 94.3% vs. 유경험 78.6%). -IFN 무반응과 이전 치료 재발에서 SVR 유사함. IFN 불내가 100%로 가장 높으나 n수 적음. -50세 미만, 여성에서 SVR 높음. -기저 RNA가 낮을수록 SVR 높음. 3.SVR12 실패 1)GT2 바이러스 실패 6.8%(재발 6.8%, 치료중 실패 0%) 2)GT3 바이러스 실패 12주 54.5%(재발 54.5%, 치료중 실패 0%, 기타 18.2%), 24주 14%(재발 13.7%, 치료중 실패 0.4%, 기타 0.8%) 4.SVR12와 SVR24 상관성 :GT2에서 SVR12는 100% SVR24 도달 :GT3에서 12주 투여는 SVR12는 100% SVR24 도달 :GT3에서 24주 투여는 SVR12는 99% SVR24 도달 5.바이러스 반응 :GT2는 4주째 100%, GT3 24주 투여군에서 6주째 100% RNA<LLOQ 도달 6.기저 내성 치환 -시퀀싱 분석한 418/419명에서 기저 내성치환으로 S282T, L320F, V321A 치환은 없었음. 7.치료 관련 내성 치환 :바이러스실패한 52명 중 48명이 내성 분석을 수행하였고 이 중 43명이 GT3a, 3명이 GT2임. 2명은 GT1b였음. 47명에서 NS5B 서열 획득하였고 모두 S282T 없음. :7명에서 치료 관련 내성인 L159F, V321A이 있었음. SOF 내성치환과 직접적 관련은 없음. 7.안전성 -안전성 분석은 12주, 24주 투여군으로 나누어 분석함.

				-위약군 대비 시험군에서 AE 발생률 높음(71.8 vs. 91.2%) -3등급 이상 AE와 SAE는 모든 군에서 유사하였으나 SAE는 SOF 12주 투여군에서 가장 낮았음. -사망례는 없음. -대부분 AE는 1~2등급. 3등급 AE는 빈혈, 피로이고 4등급 AE로 SOF 24주 투여군에서 자살시도 있었음. 이는 로라제팜 복용에 따른 것으로 시험약물 관련 없음. -가려움, 무력증, 불면, 피부건조, 호흡곤란, 기침은 12주, 24주 유사. -설사 및 과민성은 24주군에서 2배 높음. -구역질은 위약 대비 치료군에서 더 높았음. -실험실 결과 이상은 대부분 1~2등급임. -3등급 이상 실험실 결과 이상은 위약(8.2%) 대비 12주(19%), 24주(17.2%)에서 더 많이 나타남. -가장 흔한 3등급 AE는 헤모글로빈 감소로 위약 1.2%, 12주 8.3%, 24주 11.2%였음. 이는 치료 종료시 기저 대비 수치는 12주와 24주에서 차이 없었음. -SOF 투여군에서 치료 후 4주 방문시 4등급 ALT, 3등급 AST상승을 보임. 24주군에서 4등급 리파아제 증가 있었으나 췌장염과 관련되지 않았고 치료 종료하였음. -12주군과 24주군의 AE는 차이 없으므로 24주 연장 투여하여도 내약성은 좋음.
11. SOF - [GS-US-334-0110] 만성 유전자형 1, 4, 5 또는 6형 HCV 감염 초치료 피험자를 대상으로 한 12주간 페그인터페론 알파 2a 및 리바비린과 GS-7977의 병용 투여에 대한 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 개방표지 연구(12.6.18-13.4.16)				
3상	naive HCV GT1, 4, 5, 6형 감염 성인 환자(19-70세) -기저 RNA>100,000IU/mL -간경변 포함 -328명 등록 -FAS군 327명 :GT1a/1b 1명 :GT1a 225명 :GT1b 66명 :GT4 28명 :GT5 1명 :GT6 6명 :대상성 간경변 54명 :비간경변 270명 :CC 95명 :CT 181명 :TT 51명	-GT1, 4, 5, 6형 모두 :SOF 400mg qd +PR* 12주 *PR 허가용법용량으로 투여 *P(pegasys로 투여, 로슈) *R(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) P:180ug/mL 주1회 R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 400mg 정제로 투여, RBV와 함께 식사와 함께 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.가설 :SVR12 60% 이상 p<0.05 우월성 입증 2.SVR12 :전체 집단 SVR12 90.2%로 가설 검증 입증함. :전체 집단에서 간경변이 없을 경우 SVR 더 높음.(92.3% vs. 79.6%) :CC에서 더 높음. :기저 RNA 낮을수록, 50세 미만, 여성에서 SVR 높음. :인종 차이 없음. 1)GT1 -89.4%(GT1a, 1b, 1a/1b) -GT1a 91.6%, 1b 81.8% 3)GT4,5,6 -97.1% 3.SVR12 실패 :전체 집단으로 분석한 결과 바이러스 실패는 8.6%(재발 8.6%, 치료중 실패 0%, 기타 1.2%) 4.SVR12와 SVR24 상관성 :모든 환자에서 SVR12는 100% SVR24 도달 5.바이러스 반응 :전체 집단에서 6주째 100% RNA<LLOQ 도달 6.기저 내성 치환 -시퀀싱 분석한 324/327명에서 기저 내성치환으로 S282T 치환은 없었음. 7.치료 관련 내성 치환 :바이러스 실패한 32명 중 29명에서 NS5B 서열 획득하였고 모두 SOF 및 RBV 내성 치환 없음.

				:이외 나타난 치환에 대하여 SOF는 기저치 대비 감수성을 유지하였음. :2명 이상에서 나타난 내성 치환은 1개로 R/Q300Q임. 8.안전성 -가장 빈번하게 보고된 AE 및 치료 관련 AE:피로, 두통, 구역질로 PR 관련 AE임. -대부분 1~2등급이고 15%가 3등급 이상이었음. -가장 빈번히 보고된 3등급 이상 AE:호중구감소증, 빈혈, 피로, 두통. -총 8건의 SAE 중 4건(빈혈, 한랭글로불린혈증, 백혈구감소증, 발열)은 시험 약물 관련임. -치료 중단 AE:빈혈, 호중구감소증으로 PR의 안전성 프로파일과 일치함. -3등급 이상 실험실 결과 이상은 헤모글로빈 및 호중구감소이며 대부분 치료 후 4주 방문시 회복하였음. -가장 흔한 3등급 이상 혈액화학실험실 검사 이상은 AST, ALT, 혈청 포도당 상승임. 1명에서 4등급 리파아제 상승 있었으나 췌장염과 관련 없음. 이후 정상으로 회복됨. 3등급 이상 빌리루빈 상승은 없었음. -SOF에 의한 추가적 AE 없음. -ECG 영향 없음.
12. SOF - [GS-US-334-0123] 만성 유전자형 1, 2 및 3형 C형 간염 바이러스(HCV) 및 사람면역결핍 바이러스(HIV) 동시 감염 피험자를 대상으로 GS-7977 + 리바비린 병용 투여의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 개방표지 연구 (interim 12.7.20-13.9.30, ongoing)				
3상	naive HCV GT1형, naive 및 치료 유경험 HCV GT2, 3형 감염 성인 환자 (24-71세) -기저 RNA>100,000IU/mL -HIV 8주 이상 안정적 요법 받고 HIV RNA<50copies/mL, CD4+>200cells/mm2 -총 223명 등록 -FAS군 210명 :naive GT2, 3 68명 :치료유경험 GT2, 3 28명 :naive GT1 114명 :간경변 22명	1.naive GT2, 3형 :SOF 400mg qd +R 12주 2.치료 유경험 GT2, 3형 :SOF 400mg qd +R 24주 3.naive GT1형 :SOF 400mg qd +R 24주 *R(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 400mg 정제로 투여, RBV와 함께 식사와 함께 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 -naive GT2형 88.5%(23/26) -치료유경험 GT2형 93.3%(14/15) -naive GT3형 66.7%(28/42) -치료유경험 GT3형 92.3%(12/13) -naive GT1형 76.3%(87/114) -모든 군에서 IL28B, 기저 RNA 수치 관계없이 SVR 유사. -GT2, 3형에서는 간경변 영향 없이 SVR 유사하였으나 GT1형에서는 간경변 없을 때 SVR 더 높음. -이전 치료 경험으로 IFN 무반응, 재발, 불응 순으로 SVR 높음. 2.HIV 치료 영향 :ARV 치료 받는 동안 효과적으로 HIV-1 유지되었음. SOF+R 투여 중 HIV-1 rebound 2명 발생. 1명은 HIV 치료 순응도 낮았으며 HCV도 재발하였음. 다른 1명은 HIV 치료 순응도 낮았고 HIV 치료 중단함. :등록 당시 ARV 치료 받지 않은 11명 중 8명에서 기저에서 HIV 검출되었으며 명확한 항바이러스 활성은 밝혀지지 않음. 나머지 3명은 치료 기간동안 <100카피/mL 유지함. :CD4+ 수는 SOF 치료기간 동안 감소하였으나 전체적으로 안정하였음. 4.안전성 -전반적인 AE는 이전 SOF 3상 시험에서의 결과와 유사함. -12주 투여군 보다 24주 투여군에서 AE 빈도 높음 (83.8% vs. 92.3%) -가장 흔한 AE:피로, 불면, 구역질로 12주와 24주 유사하였음. 기침, 어지러움은 24주에서 더 많았음. -3등급 이상 AE는 모든 군에서 유사함. -치료 중단 AE는 모든 군에서 2.4-44%로 발생하였음. -1명에서 자살 발생. naive GT2/3으로 SOF 치료 마지막

				투여 후 9일째 자살하여 약물 관련 아닌 것으로 판단함. -총 14명에서 1개 이상 SAE 경험. 이 중 RBV 관련으로 살모넬라 위장관염 있었음. 1명 이상 보고된 SAE는 급성신부전, 세포염, 폐렴, 과다복용이었음. -모든 군에서 총 41명에서 3등급 이상 실험실 결과 이상 있음. 혈액학적 이상은 없었음. -가장 흔한 3등급 이상 실험실 검사 이상은 총 빌리루빈 상승으로 14.4%임. 이는 ARV 요법으로 아타나자비르 투여받는 군에서 많이 발생함. 이는 기존 아타자나비르와 PR 요법을 받는 경우 보고된 AE이었고 이후 다른 약물로 변경하여 ARV 치료 받음. 아타자나비르를 투여받지 않은 환자에서는 2명에서 3등급 이상 빌리루빈 상승을 보였고 이는 이전 실시한 SOF 임상시험에서 나타난 결과와 유사한 빈도임. -12주, 24주에서 모두 내약성 좋았으며 일반적으로 RBV 안전성 프로파일과 유사하고 SOF 다른 임상에서의 결과와 유사한 양상임.
13. SOF/LDV - [NIAID-13-I-0159=CO-US-337-0116] HCV 유전자형 1형 및 HIV 동시감염 피험자들에 대한 GS-5885 및 GS-7977 고정용량복합제의 안전성, 내성 및 효능을 평가하기 위한 개방표지 시험(13.6.11~ongoing, cutoff 14.6.30)				
2상	-naive 간경변 없는 HCV GT 1형 및 HIV 동시 감염 환자 -50명 :ARV 초치료 13명 :ARV 치료 유경험 37명	-SOF/LDV(400/90mg) FDC qd 12주 투여 HCV RNA 분석:Roche Taqman HCV test with LLOQ of 43IU/ml.	-HCV RNA 불검출 비율 -약동학 -안전성	-ARV 초치료 환자 13명 모두 SVR12 도달 -ARV 치료 유경험자 37명 중 36명이 SVR4 도달, 26명이 SVR12 도달. -안전성 :가장 흔한 ADR-피로, 근육통, 절대호중구감소증, 저인산혈증, 알부민 감소 :3등급으로 ANC 감소(ADR), 폐렴, AST 상승, 우상복부 통증. :4등급으로 비정상 CPK
14. SOF/LDV - [GS-US-337-0131] 만성 유전자형 1 HCV 감염 초치료 및 치료 유경험 한국인 및 대만인 피험자들을 대상으로 투여한 소포스부비르/레디파스비르 고정용량복합제의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3b상, 다기관, 개방표지 연구(13.12.10-14.8.28)				
3b상	-naive 및 치료 유경험 HCV GT 1형 감염 한국 및 대만 성인 환자(20-75세) -RNA≥10000IU/mL -대상성 간경변 포함(26명) -총 178명 :1b 92.1% :CC 72.5% :ＲＮＡ≥８００００００ 89.3% -치료 유경험 90명 :이전 치료 재발/돌파 57명 :무반응 28명 :IFN 불내 5명 :이전 치료에 실패한 환자 중 PR+PI(보세프레비르 12명, 연구용 바니프레비르) 실패 포함 -한국인 93명	-SOF/LDV FDC 12주 투여 *SOF/LDV 400/90mg qd, 식사 상관 없이 투여 *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<25 IU/mL	-SVR12 -안전성	1.SVR12(FAS 군) -전체(한국+ 대만) SVR12 98.3%(175/178) :naive 100%(88/88) :experienced 96.7%(87/90) -한국 SVR12 98.9%(92/93) :naive 100%(88/88) :experienced 97.9%(46/47) -대만 SVR12 97.6%(83/85) :naive 100%(42/42) :experienced 95.3%(41/43) 2.바이러스 실패 -치료 중 바이러스 실패 없음. -치료 종료 후 f/u 중 2명 재발(한국1, 대만1) -이전 PR+PR(BOC 또는 바니프레비르)에 실패한 14명 모두 SVR12 도달. -치료 중 바이러스 실패 :돌파-치료 중 <LLOQ이었다 ≥LLOQ인 경우 :반동-치료 중 기저치 대비 >1log 이상 증가 :무반응-치료 8주까지 ≥LLOQ :재발-EOT에서 <LLOQ이나 치료 후 ≥LLOQ 3.바이러스 감소 -1주 치료 후 naive에서 -4.73log10(한국 -4.83, 대만 -4.63), experienced(한국 -4.67, 대만 4.63)

	:naive 46명 :유경험 47명 -대만 85명 :naive 42명 :유경험 43명 *IFN 불내:시험 동의 전 3개월 이상 시점에서 IFN 요법을 12주 이내 완료하고 IFN AE, 정신질환, 인지손상, 신경장애, 위장장애, 혈소판감소, 호중구감소, flu 유사 증상, 대장염, 췌장염, 안과질환, 자가면역질환, 기타 등으로 중단한 경우 *무반응:무반응-치료 중 RNA 검출, *재발-치료 중 또는 EOT 4주 이내는 불검출이나 이후 검출 *대상성 간경변 :Metavir=4 또는 Ishak≥5 또는 :Fibroscam >12.5kPa			에서 -4.65log10 감소. 대부분 2주~12주까지 유지. -naive, experienced 상관없이 치료 4주부터 치료 종료까지 <LLOQ임. 4.기저 특성에 따른 SVR12 제출 5.내성 -내성 분석 세트 172명 중 38명에서 NS5A 내성 치환 있으며 이 중 37명(97%)이 SVR12 도달. -한국에서 NS5A 내성 치환 있는 20 중 19명(95%) SVR12 도달. -대만에서 NS5A 내성 치환 있는 18 중 18명(100%) SVR12 도달. -기저 S282T 검출 없음. -NS5B 억제제 RAV L159F+C316N(n = 4) 또는 N142T±}C316N(n = 2) 모두 SVR12 도달. -바이러스 재발한 1명은 기저 NS5A RAV, 1명은 재발시 NS5A RAV 검출됨 -NS5B 관련 내성치환은 없었음. 5.약동학 -전체, 한국 또는 대만 각각 SOF, GS-331007, LDV의 PK는 코카시아인가 유사함. 6. 환자 기저 특성 :한국 및 대만 모두 대부분 1b, CC임. 7.안전성 -대부분 안전성 프로파일은 한국, 대만과 유사하였으나 대만에서 더 높았음. -전체 집단에서 가장 흔한 AE는 두통, 피로, 상기도 감염, -한국에서 치료 관련 AE는 두통. 대만에서는 권태감. -대부분 AE는 1~2등급. 1명에서 3등급 이상 AE로 소세포폐암이 있었으며 약물 관련은 아님. 한국에서는 3등급 이상 AE 없음. -전체 집단에서 2명(1.1%)에서 AE로 인한 약물 중단 보임. 1명은 구강궤양(한국), 1명은 소세포폐암(대만). 조기중단한 두명 모두 SVR12 도달 -임상적 의미있는 혈액학적 변화 없음. -한국인에서 헤모글로빈 감소가 있었으나 임상적 의미있는 변화 아님. -가장 일반적인 3등급 이상 실험실 검사 이상은 고혈당증, ALT 증가, AST 증가.
15. SOF/LDV - [GS-US-337-0102-ION-1] 만성 유전자형 1형 HCV 감염 초치료 피험자들을 대상으로 12주 및 24주 동안 투여한 소포스부비르/GS-5885 고정용량복합제 ±} 리바비린의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구(12.9.26-14.3.30)				
3상	-naive HCV GT 1형 감염 성인 환자 -RNA≥10000IU/mL -대상성 간경변 :Metavir=4 또는 Ishak≥5 또는 :Fibroscam >12.5kPa :Fibrotest>0.75&AST :APRO>2 -총 865명(FAS) :1군 214명 :2군 217명 :3군 217명 :4군 217명	-1군:SOF/LDV qd, 24주 -2군:SOF/LDV qd +RBV bid 24주 -3군:SOF/LDV qd, 12주 -4군:SOF/LDV qd +RBV bid 12주 *SOF/LDV(400/90mg)는 FDC로 투여, 식사 상관없이 투여 *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<25 IU/mL	-SVR12	1.SVR12 -모든 군에서 historical control 60% 이상(p<0.001) -SOF/LDV 12주 98.6%(211/214) -SOF/LDV+RBV 12주 97.2%(211/271) -SOF/LDV 24주 982%(213/217) -SOF/LDV+RBV 24주 99.1%(215/217) -간경변 유무에 따른 SVR12 차이 없음. 2.기저 특성에 따른 SVR12 제출 3.바이러스 감소 -1주 치료 후 모든 군에서 -4.44~-4.52log10 감소 -2주째 각 군에서 80% 이상에서 <LLOQ -4주째 99.1~100%가 <LLOQ 4.바이러스 내성 -내성분석세트 861명 중 140명(16.3%)에서 NS5A

				RAV 보임. :이 중 136명은 SVR12 도달 5.바이러스 실패 -치료 중 바이러스 실패 :돌파-치료 중 <LLOQ이었다 ≥LLOQ인 경우 :반동-치료 중 기저치 대비 >1log 이상 증가 :무반응-치료 8주까지 ≥LLOQ -재발-EOT에서 <LLOQ이나ㅣ 치료 후 ≥LLOQ: -SVR12에 도달하지 못한 15명 중 12명은 f/u 미수행 또는 동의 철회. 3명만 바이러스 실패임. -1명은 SOF/LDV 24주에서 약물 비순응으로 8주째 치료 중 바이러스 돌파 -2명은 치료 후 바이러스 재발 :SOF/LDV 12주, SOF/LDV 24주 각 1명. :각각 기저 NS5A RAV L31M, Y93H를 가지고 있었고 실패 시점에는 추가 NS5A RAV 없었음. 6.SVR12, SVR24 상관성 :SVR12와 SVR24는 100% 상관성 보임. 7.기저특성 제출 8.안전성 -SOF/LDV 12주군에서 TEAE 51.4%, 시험약 변경 또는 중단으로 이어진 AE 0.5%로 다른 군에 비하여 가장 낮았음. -SOF/LDV 12주와 24주에서 AE는 각각 80.8%, 82%로 차이가 없었음. -RBV 추가에 따라 RBV 투여 기간이 길수록 AE 및 치료 중단으로 이어지는 AE 빈도가 높았음. -RBV가 없는 군에서 가장 흔한 AE는 두통, 피로, 구역질. -RBV 포함된 군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 불면증. -12주 치료시 RBV 포함할 경우 피로, 불면, 구역질, 기침, 가려움, 빈혈, 호흡곤란 및 피부건조가 5% 이상 증가함. -SOF/LDV 12주 투여에서 3등급 이상 AE가 가장 낮음.(1.9%) 24주 9.7%, +RBV 12주 6.5%, +RBV 24주 5.5%. -1명 이상에서 보고된 3등급 AE는 피로, 두통, 빈혈, 저칼륨혈증 -SAE는 SOF/LDV 12주에서 1명, +RBV 12주에서 7명, SOF/LDV 24주에서 18명, +RBV 24주에서 7명. :1명 이상에서 보고된 SAE는 세포염, 흉통, 위장염, 손골절, 비심인성 흉통, 폐렴이며 모두 약물 관련 아닌 것으로 간주. -1명 이상에서 치료 중단으로 이어진 AE로 SOF/LDV+RBV 24주에서 불안 및 심계항진, SOF/LDV 24주에서 심계항진이 있었음. -실험실 수치 이상은 대부분 2등급 이하이며, 4등급 이상은 AST/ALT, 헤모글로빈 감소, 림프구 감소, 리파아제 증가, 총 빌리루빈 증가가 있었음. -SOF/LDV군에서는 혈액학적 변화는 거의 없었음. -가장 흔한 3등급 이상 화학 실험실 검사 이상은 리파아제 증가로 SOF/LDV 12주에서 2.3%. 4등급 ALT/AST 상승 1명 있었음.
16. SOF/LDV - [GS-US-337-0109-ION-2] 만성 유전자형 1 형 HCV 감염 치료 유경험 피험자들을 대상으로 12 주 또는 24 주 동안 투여한 소포스부비르/GS-5885 고정용량복합제 ± 리바비린의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3 상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구(13.1.3-14.2.20)				

3상	-치료 유경험 HCV GT 1형 감염 성인 환자 -RNA≥10000IU/mL -이전 치료에 실패 :PR 및 NS3/4A PI+PR에 실패 :무반응-치료 중 RNA ≥ LLOQ :재발/돌파-치료 중 또는 EOT 4주 이내 <LLOQ였다가 SVR 미도달. -대상성 간경변 :Metavir=4 또는 Ishak≥5 또는 :Fibrotest>0.75&AST :APRO>2 -총 440(FAS)	-1군:SOF/LDV qd 24주 -2군:SOF/LDV qd +RBV bid 24주 -3군:SOF/LDV qd 12주 -4군:SOF/LDV qd +RBV bid 12주 *SOF/LDV(400/90mg)는 FDC로 투여, 식사 상관없이 투여 *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<25 IU/mL	-SVR12 -약동학 -안전성	1.SVR12 -모든 군에서 historical control 25% 이상(p<0.001) -SOF/LDV 12주 93.6%(102/109) -SOF/LDV+RBV 12주 96.4%(107/111) -SOF/LDV 24주 99.1%(108/109) -SOF/LDV+RBV 24주 99.1%(110/111) -간경변이 없는 경우 SOF/LDV 12주 또는 24주 투여는 SVR12 차이가 없으나 -간경변이 있는 경우 SOF/LDV 12주(86.4%) 보다 SOF/LDV 24주(100%) 투여시 SVR12 높고, 재발률도 24주에서 낮음. -이전 치료 경험 종류에 따른 SVR12는 의미있는 차이 없음. -1a가 1b보다 SVR12 높으며, 1a에서는 SOF?LDV 12주, 24주 투여, RBV 포함 여부 상관없이 유사함. 1b에서는 SOF/LDV 12주 보다 RBV 포함 12주, SOF/LDV 24주에서 더 높은 SVR12 보임. -CC형에서는 치료군별 SVR12 차이 없으나, CT에서는 SOF/LDV 12주 보다 24주 또는 RBV 포함시 SVR12 더 높음. -기저 RNA 수치에 따른 각 군별 SVR12 차이는 없음. 2.기저 특성에 따른 SVR12 -SOF/LDV 투여군에서는 연령 상관없이 SVR12 유사. -RBV 포함시 고연령에서 SVR12 낮음. -성별, 인종 차이 없음. -간경변이 있는 경우 RBV 비포함 SOF/LDV 24주가 12주 보다 SVR12 높음.(86.4% vs. 100%) RBV 유무는 SVR12에 영향 없음. -이전 치료제 종류에 따른 SVR12 영향 없음. 3.바이러스 감소 -1주 치료 후 모든 군에서 -4.57~-4.47log10 감소 -치료 2주에 각 군 >80%에서 <LLOQ -치료 4주에 99.1~100%에서 <LLOQ 4.바이러스 내성 -NS5A 서열 분석 가능 439명 중 62명(14.1%)에서 내성 관련 RAV 보임. 이 중 54명(87.1%)가 SVR12 도달. :SOF/LDV 12주에서 76.5%, +RBV 12주에서 88.2%. 24주에서 100%, +RBV 24주에서 93.3%가 SVR12 도달. :S282T는 검출되지 않음. :서열 분석한 438명 중 4명에서 NI RAV(L159F+C316N, N142T)가 있었으며 모두 SVR12 도달. 5.바이러스 실패 -12명은 SVR12 미도달 :재발 11명, 1명 치료 중 실패 :12명 모두 실패 시점에 NS5A RAV 있었으나 NS5B NI RAV는 없었음. 따라서 LDV에 대한 감수성은 감소하였으나 SOF, RBV에 의한 감수성은 유지. 6.SVR12, SVR24 상관성 :SVR12와 SVR24는 100% 상관성 보임. 7.기저특성 제출 8.안전성 -SOF/LDV 12주와 24주에서 AE는 각각 67%, 80.7%로 치료 연장시 AE 빈도 높음. -RBV 추가에 따라 RBV 투여 기간이 길수록 AE 및 치료 중단으로 이어지는 AE 빈도가 높았음.

				-RBV가 없는 군에서 가장 흔한 AE는 두통, 피로, 구역질. -RBV 포함된 군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 구역질. -12주 치료시 RBV 포함할 경우 피로, 구역질, 불면, 기침, 호흡곤란, 관절통, 과민성, 발진, 빈혈, 근육연축이 5% 이상 증가함. -1명 이상에서 보고된 3등급 AE는 피로, 두통, 편두통 -3등급 이상 AE는 12주 보다 24주에서 RBV 상관없이 모두 더 높음(RBV 없을 경우 1.8% vs. 8.3%) -SAE는 24주 투여군에서만 보고됨. -4등급 이상 실험실 검사 이상은 RBV 군에서만 발생(림프구 감소, 리파아제 증가) -3등급 이상 실험실 검사 이상은 RBV 군에서 더 높았음. :SOF/LDV+RBV 24주 23.4%, 12주 11.7% :SOF/LDV 24주 8.3%, 12주 4.6% -3등급 이상 혈액학적 이상은 해모글로빈 감소였으며 이는 RBV 포함시에만 발생. -3등급 이상 화학 실험실 검사 이상은 고혈당증, 리파아제 증가.리파아제 증가 중 췌장염으로 이어진 환자는 없음. -3등급 빌리루빈 증가는 RBV 포함군에서만 발생.
17. SOF/LDV - [GS-US-337-0108-ION-3] 만성 유전자형 1형 HCV 감염 초치료 피험자들을 대상으로 8주 동안 소포스부비르/레디파스비르 고정용량복합제 ± 리바비린 및 12주 동안 소포스부비르/레디파스비르 고정용량복합제 투여시 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 개방표지 연구(13.5.6-14.3.7)				
3상	-naive HCV GT 1형 감염 성인 환자 -RNA≥10000IU/mL -간경변 없음. -총 647명(FAS) :1군 216명 :2군 216명 :3군 215명	-1군:SOF/LDV qd, 12주 -2군:SOF/LDV qd +RBV bid 8주 -3군:SOF/LDV qd, 8주 *SOF/LDV(400/90mg)는 FDC로 투여, 식사 상관없이 투여 *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<25 IU/mL	-SVR12	1.SVR12 -모든 군에서 historical control 60% 이상(p<0.001) -SOF/LDV 12주 95.46%(206/216) -SOF/LDV+RBV 8주 93.1%(201/216) -SOF/LDV 8주 94%(202/215) 2.기저 특성에 따른 SVR12 제출 3.바이러스 감소 -1주 치료 후 모든 군에서 -4.65~-4.60log10 감소 -4주째 99.1~100%가 <LLOQ 4.바이러스 내성 -내성분석세트 647명 중 116명(17.9%)에서 NS5A RAV 보임. 이 중 SOF/LDV 8주군에서 89.5%, SOF/LDV+RBV 8주군에서 84.2%, SOF/LDV 12주군에서 95%가 SVR12 도달 -23명 재발하였으며 이 중 10명에서 기저 NS5A RAV가 있었음. 기저 NS5A RAV가 없었던 13명 중 6명은 재발시 RAV가 있었음. S282T는 기저에서나 재발시 없었음. 5.바이러스 실패 -치료 중 바이러스 실패 :돌파-치료 중 <LLOQ이었다 ≥LLOQ인 경우 :반동-치료 중 기저치 대비 >1log 이상 증가 :무반응-치료 8주까지 ≥LLOQ -재발-EOT에서 <LLOQ이나 치료 후 ≥LLOQ: 6.SVR12, SVR24 상관성 :SVR12와 SVR24는 100% 상관성 보임. 7.기저특성 제출 8.안전성 -SOF/LDV 8주군에서 AE는 다른 군에 비하여 가장 낮았음. -8주에서 12주로 SOF/LDV 치료 기간 늘리면 AE는 67.4% vs. 69%, TEAE는 38.1% vs. 43.1%로

				치료기간 단축이 AE 발생률 낮았음. -RBV 추가에 따라 AE 빈도가 높았음. -RBV가 없는 군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 구역질, 설사. -RBV 포함된 군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 구역질. RBV 포함시 피로, 두통, 구역질, 불면, 과민성, 발진, 가려움, 빈혈, 호흡곤란 발생이 ≥5% 증가. 치료적 개입 AE도 ≥10% 증가 -SAE는 SOF/LDV 8주에서 4명, +RBV 8주에서 1명, SOF/LDV 12주에서 5명. :1명 이상에서 보고된 SAE는 없었음. -치료중단으로 이어진 AE는 +RBV 8주군에서 1명, SOF/LDV 12주에서 2명. -실험실 수치 이상은 대부분 2등급 이하이며, 4등급 이상은 AST/ALT, 리파아제 증가, 혈청 포도당 감소였으며 +RBV 8주군에서 가장 빈도 높음. -가장 흔한 3등급 이상 화학 실험실 검사 이상은 리파아제증가, 고혈당증이었음. 리파아제 증가는 지속되지 않았으며 췌장염으로 이어지지 않았음. -+RBV 8주군에서 1명에서 4등급 ALT/AST 증가를 보임. 이는 부비동염에 의한 레보플록사신 복용에 따른 것으로 보임.
18. SOF/LDV - [GS-US-337-0118-Lonestar] 만성 유전자형 1형 HCV 감염 피험자들을 대상으로 한 소포스부비르/GS-5885 고정용량복합제±리바비린의 2상, 무작위배정, 개방표지 연구(12.10.22-13.7.17, ongoing)				
2상	-naive 또는 치료 유경험 HCV GT 1형 감염 성인 환자(21-73세) -RNA≥10000IU/mL -naive는 비경화증 -experienced는 경화 및 비경화 포함 -이전 치료에 실패 :PR 및 PI+PR에 실패 -대상성 간경변 :Metavir=4 또는 Ishak≥5 또는 :Fibrotest>0.75&AST :APRO>2 -총 100(FAS) :1군 20명 :2군 21명 :3군 19명 :4군 19명 :5군 21명	1.코호트1(naive, 비경화증) -1군:SOF/LDV qd 8주 -2군:SOF/LDV qd +RBV bid 8주 -3군:SOF/LDV qd 12주 2.코호트2(experienced, 경화증 포함) -4군:SOF/LDV 12주 -5군:SOF/LDV qd +RBV bid 12주 *SOF/LDV(400/90mg)는 FDC로 투여, 식사 상관없이 투여 *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<25 IU/mL	-SVR12 -약동학 -안전성	1.SVR12 -naive SOF/LDV 8주 95% 도달 -naive SOF/LDV+RBV 8주 100% -experienced SOF/LDV+RBV 12주 100% -experienced SOF/LDV 12주 95% 2.바이러스 감소 -치료 4주에 experienced SOF/LDV 12주군을 제외하고 모두 100%에서 <LLOQ 3.바이러스 내성 -9명에서 NS5A 내성 관련 RAV 보임. 이 중 7명 SVR12 도달, 2명 재발 재발한 1명에서 기저 L31M이, 실패 시점에 Y93H 및 Q30L, S282T있었음. 나머지 1명에서 기저 및 재발시점에 Q30H+Y93H 보임. -딥시퀀싱에서 33명에서 NS3 PI RAV 검출되었으며 이들은 모두 SVR12 도달. -기저에 S282T는 없었음. -기저 NS5A RAV가 있는 경우 SVR12 도달 정도 4.바이러스 실패 -SOF/LDV 8주에서 1명, SOF/LDV 12주군에서 1명 재발. 5.SVR12, SVR24 상관성 :SVR12와 SVR24는 100% 상관성 보임. 6.약동학 제출 7.안전성 -RBV 포함시 AE 더 높음. -가장 흔한 AE는 구역질, 빈혈, 상기도 감염. -빈혈은 RBV 포함군에서만 있었음. -대부분 AE는 2등급 이하이고 3등급 AE는 RBV

				군에서 있었음. 1명 이상에서 보고된 3등급 이상 AE는 빈혈임. -약물 중단 또는 변경을 야기한 AE는 빈혈, 운동성 호흡곤란, 부종, 위궤양으로 빈혈은 RBV 포함군에서만 보고. SOF/LDV 군에서 위궤양으로 1명 중단함. -실험실 검사 이상은 대부분 2등급 이하이고 3등급 이상은 naive 8주, experiened 12주에서 각각 1, 2명씩 있었음. RBV 안전성 프로파일과 일치하여 헤모글로빈 감소, 망상적혈구, 빌리루빈, 혈소판 상승임. -3등급 이상 화학 실험실 검사 이상은 리파아제, 고혈당증 및 저혈당증이었음. 4등급 이상으로 고혈당증, 고칼륨혈증이었음. -3등급 이상의 ALT, 총 빌리루빈 변화는 없었음.
19. SOF/LDV - [GS-US-337-0122-ELECTRON-2] 만성 HCV 감염의 치료를 위해 소포스부비르 포함 요법의 효능과 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 연구(13.4.3-13.11.14, ongoing)				
2상	-HCV GT 3형 감염 성인 환자(22-64세) -RNA≥10000 -대상성 간경변 포함 :비간경변 43명 :간경변 8명 -51명 :3군 25명 :4군 26명	-3군:SOF/LDV qd 12주 -4군:SOF/LDV qd +RBV bid 12주 *SOF/LDV(400/90mg)는 FDC로 투여, 식사 상관없이 투여 *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<15 IU/mL	-SVR12 -안전성	1.SVR12 -SOF/LDV 12주 64%(16/25) -SOF/LDV+RBV 12주 100%(26/26) 2.바이러스 실패 -SOF/LDV 군에서 치료 완료 후 재발 8명. 3.안전성 -SOF/LDV+RBV군에서 3명이 빈혈로 인하여 RBV 용량 감량하였으며 모두 SVR12 도달함. -SOF/LDV에서 모든 피험자, SOF/LDV+RBV 군 중 23명에서 1가지 이상 AE 경험. :두 군에서 가장 흔한 AE는 두통, 상기도 감염, 구역질. :SOF/LDV 군에서 3명에서 3등급 AE로 복통, 상복부 통증, 대장 게실 천공이 있었음. 모두 SAE이며 복통, 상복부 통증은 ADR임. -실험실 검사 이상은 대부분 2등급 이하이며 SOF/LDV 1명에서, +RBV 7명에서 3등급 이상을 보임. 3등급 이상은 헤모글로빈 감소, 빌리루빈 증가로 대부분 +RBV 군에서 나타났음.
20. SOF/LDV - [GS-US-337-0123-SOLAR-1] 진행성 간질환을 앓고 있거나 간 이식을 받은 만성 HCV에 감염된 피험자에게 소포스부비르/레디파스비르 고정용량복합제 + 리바비린 투여시 안전성과 효능을 연구하는 2상, 다기관, 개방표지 연구(13.9.6-14.5.21) 보완접수시 논문 제출(*Gastroenterology,* 2015.5.8)				
2상	-진행성 간질환이 있거나 간이식을 받은 경험이 있는 GT 1 또는 4형 감염 성인 환자 -CPT A(5-6):경화증과 경증 간장애-대상성 -CPT B(7-9):경화증과 중등도 간장애-비대상성 -CPT C(10-12):경화증과 중증 간장애-비대상성 -총 337명 -코호트A:108 -코호트B: -GT 1 336명 -GT 4 1명	코호트A 및 B의 각 군에 1:1로 SOF/LDV+RBV 12주 또는 SOF/LDV+RBV 24주 투여 *SOF/LDV(400/90mg)는 FDC로 투여, 식사 상관없이 투여 *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg *비대상성 간경변의 경우 초회 투여용량은 600mg을 1일 2회 분복하고 내약성 좋을 경우 1000 또는 1200mg 투여. 초회 용량에서 내약성 좋지 않을 경우 리바비린 혜모글로빈, AE에 따른 용량 조절에 따라 감강함. :리바비린 용량은 최저 200mg 투여되었음.	-SVR12	1.군별 질환 -1군:경화증+중등도 간장애-비대상성(CPT B) -2군:경화증+중증 간장애-비대상성(CPT C) -3군:이식 후 비경화증(섬유증 F0-3)이거나 간 대상 기능 장애 없음 112명 -4군:이식 후 경화증+경도 간장애-대상성(CPT A) -5군:이식 후 경화증+중등도 간장애-비대상성(CPT B) -6군:이식 후 경화증+중증 간장애-비대상성(CPT C) -7군:간이식 후 담즙울혈이 확인되어 공격성 재발 질환이 발생한 섬유성 담즙울체성 간염 2.SVR12 3.바이러스실패 -그룹1,2 -그룹3 -그룹4,5,6

		*RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<15 IU/mL		

Cohort	Liver Disease Status (Group)	Study Treatment	SVR12 (n/N [%])	90% CI	Relapse (n/N [%])[a]	90% CI
A	CPT B Cirrhosis (Group 1)	LDV/SOF+RBV 12 Week	26/30 (86.7%)	72.0% to 95.3%	3/29 (10.3%)	2.9% to 24.6%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	24/27 (88.9%)	73.7% to 96.9%	1/25 (4.0%)	0.2% to 17.6%
	CPT C Cirrhosis (Group 2)	LDV/SOF+RBV 12 Week	19/22 (86.4%)	68.4% to 96.2%	1/20 (5.0%)	0.3% to 21.6%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	20/23 (87.0%)	69.6% to 96.3%	2/22 (9.1%)	1.6% to 25.9%
B	Stage F0-F3 Fibrosis (Group 3)	LDV/SOF+RBV 12 Week	53/55 (96.4%)	89.0% to 99.4%	2/55 (3.6%)	0.6% to 11.0%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	55/56 (98.2%)	91.8% to 99.9%	0/55	0.0% to 5.3%
	CPT A Cirrhosis (Group 4)	LDV/SOF+RBV 12 Week	25/26 (96.2%)	83.0% to 99.8%	0/25	0.0% to 11.3%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	24/25 (96.0%)	82.4% to 99.8%	0/24	0.0% to 11.7%
	CPT B Cirrhosis (Group 5)	LDV/SOF+RBV 12 Week	22/26 (84.6%)	68.2% to 94.6%	1/23 (4.3%)	0.2% to 19.0%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	23/26 (88.5%)	72.8% to 96.8%	0/23	0.0% to 12.2%
	CPT C Cirrhosis (Group 6)	LDV/SOF+RBV 12 Week	3/5 (60.0%)	18.9% to 92.4%	2/5 (40.0%)	7.6% to 81.1%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	3/4 (75.0%)	24.9% to 98.7%	1/4 (25.0%)	1.3% to 75.1%
	Fibrosing Cholestatic Hepatitis (Group 7)	LDV/SOF+RBV 12 Week	4/4 (100.0%)	47.3% to 100.0%	0/4	0.0% to 52.7%
		LDV/SOF+RBV 24 Week	2/2 (100.0%)	22.4% to 100.0%	0/2	0.0% to 77.6%

Table 9-3. GS-US-337-0123: SVR by Posttreatment Visit Through Posttreatment Week 12 and Virologic Outcomes Following Treatment With LDV/SOF+RBV for 12 or 24 Weeks in Subjects With Decompensated (CPT B or CPT C) Cirrhosis (Groups 1 and 2) (Full Analysis Set)

	CPT B (Group 1)		CPT C (Group 2)	
	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N = 30)	LDV/SOF+RBV 24 Weeks (N = 29)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N = 23)	LDV/SOF+RBV 24 Weeks (N = 26)
Subjects Who Had Undergone Transplantation Prior to SVR4	0	2	1	3
SVR2[a]	29/30 (96.7%)	25/27 (92.6%)	21/22 (95.5%)	23/24 (95.8%)
SVR4[a]	27/30 (90.0%)	24/27 (88.9%)	20/22 (90.9%)	22/23 (95.7%)
SVR8[a]	26/30 (86.7%)	24/27 (88.9%)	19/22 (86.4%)	22/23 (95.7%)
SVR12[a]	26/30 (86.7%)	24/27 (88.9%)	19/22 (86.4%)	20/23 (87.0%)
Overall Virologic Failure	3/30 (10.0%)	1/27 (3.7%)	1/22 (4.5%)	2/23 (8.7%)
Relapse[b]	3/30 (10.0%)	1/27 (3.7%)	1/22 (4.5%)	2/23 (8.7%)
On-Treatment Virologic Failure	0/30	0/27	0/22	0/23
Other	1/30 (3.3%)	2/27 (7.4%)	2/22 (9.1%)	1/23 (4.3%)

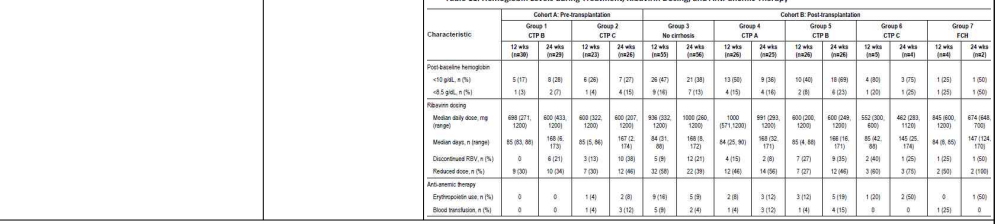
Table 9-4. GS-US-337-0123: SVR by Posttreatment Visit Through Posttreatment Week 12 and Virologic Outcomes Following Treatment With LDV/SOF+RBV for 12 or 24 Weeks in Posttransplantation Subjects With Stage F0-F3 Fibrosis (Group 3) (Full Analysis Set)

	Stage F0-F3 Fibrosis (Group 3)	
	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N = 55)	LDV/SOF+RBV 24 Weeks (N = 56)
SVR2[a]	55/55 (100.0%)	55/56 (98.2%)
SVR4[a]	53/55 (96.4%)	55/56 (98.2%)
SVR8[a]	53/55 (96.4%)	55/56 (98.2%)
SVR12[a]	53/55 (96.4%)	55/56 (98.2%)
Overall Virologic Failure	2/55 (3.6%)	0/56
Relapse[b]	2/55 (3.6%)	0/55
On-Treatment Virologic Failure	0/55	0/56
Other	0/55	1/56 (1.8%)

Table 9-5. GS-US-337-0123: SVR by Posttreatment Visit Through Posttreatment Week 12 and Virologic Outcomes Following Treatment With LDV/SOF+RBV for 12 or 24 Weeks in Posttransplantation Subjects With Compensated (CPT A) or Decompensated (CPT B or CPT C) Cirrhosis (Groups 4, 5, and 6) (Full Analysis Set)

	CPT A (Group 4)		CPT B (Group 5)		CPT C (Group 6)	
	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N = 26)	LDV/SOF+RBV 24 Weeks (N = 25)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N = 26)	LDV/SOF+RBV 24 Weeks (N = 26)	LDV/SOF+RBV 12 Weeks (N = 5)	LDV/SOF+RBV 24 Weeks (N = 4)
SVR2[a]	25/26 (96.2%)	25/25 (100.0%)	23/26 (88.5%)	24/26 (92.3%)	5/5 (100.0%)	3/4 (75.0%)
SVR4[a]	25/26 (96.2%)	25/25 (100.0%)	23/26 (88.5%)	24/26 (92.3%)	5/5 (100.0%)	3/4 (75.0%)
SVR8[a]	25/26 (96.2%)	25/25 (100.0%)	23/26 (88.5%)	23/26 (88.5%)	3/5 (60.0%)	3/4 (75.0%)
SVR12[a]	25/26 (96.2%)	24/25 (96.0%)	22/26 (84.6%)	23/26 (88.5%)	3/5 (60.0%)	3/4 (75.0%)
Overall Virologic Failure	0/26	0/25	1/26 (3.8%)	0/26	2/5 (40.0%)	1/4 (25.0%)
Relapse[b]	0/26	0/25	1/25 (4.0%)	0/26	2/5 (40.0%)	1/4 (25.0%)
On-Treatment Virologic Failure	0/26	0/25	0/26	0/26	0/5	0/4
Other	1/26 (3.8%)	1/25 (4.0%)	3/26 (11.5%)	3/26 (11.5%)	0/5	0/4

4.기저특성에 따른 SVR12 제출
5.MELD score 개선 제출
6.내성
-재발한 13명 중 5명에서 치료 이전 NS5A RAP 있었음. 재발한 사람 중 치료 후 재발 시점에 모두 NS5A RAP 있었고 S282T 또는 SOF 관련 내성은 없었음.
7.기저 특성 제출
8.안전성
-12주와 24주 치료 사이 AE 빈도 차이 없으나 3등급 이상 AE 또는 SAE는 24주 치료에서 간경화 환자(1, 2, 4, 5, 6군)의 경우 12주 치료보다 높았음.
-치료 후 사망 10건이나 약물 관련 아님.
-전체 치료군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 빈혈로 피로와 빈혈은 RBV 관련임.
-전반적으로 69명에서 131건의 SAE 보고. 이 중 14건은 약물 관련으로 간주.

				-약물 중단 야기한 AE는 9건으로 호흡곤란, 복막출혈이 많았음. -가장 흔한 3등급 이상 실험실 검사 이상은 혜모글로빈, 림프구 감소. -가장 흔한 3등급 이상 화학 실험실 검사 이상은 고혈당증, 고빌리루빈혈증임. 7.리바비린 용량 Table 11. Hemoglobin Levels during Treatment, Ribavirin Dosing, and Anti-anemic Therapy 

Characteristic	Cohort A: Pre-transplantation				Cohort B: Post-transplantation									
	Group 1 CTP B		Group 2 CTP C		Group 3 No cirrhosis		Group 4 CTP A		Group 5 CTP B		Group 6 CTP C		Group 7 FCH	
	12 wks (n=30)	24 wks (n=29)	12 wks (n=23)	24 wks (n=26)	12 wks (n=55)	24 wks (n=56)	12 wks (n=26)	24 wks (n=25)	12 wks (n=26)	24 wks (n=26)	12 wks (n=5)	24 wks (n=4)	12 wks (n=4)	24 wks (n=2)
Post-baseline hemoglobin														
<10 g/dL, n (%)	5 (17)	8 (28)	6 (26)	7 (27)	26 (47)	21 (38)	13 (50)	9 (36)	10 (40)	18 (69)	4 (80)	3 (75)	1 (25)	1 (50)
<8.5 g/dL, n (%)	1 (3)	2 (7)	1 (4)	4 (15)	9 (16)	7 (13)	4 (15)	4 (16)	2 (8)	6 (23)	1 (20)	1 (25)	1 (25)	1 (50)
Ribavirin dosing														
Median daily dose, mg (range)	688 (271, 1200)	600 (433, 1200)	600 (322, 1200)	600 (207, 1200)	936 (332, 1200)	1000 (280, 1200)	1000 (571,1200)	891 (293, 1200)	600 (200, 1200)	600 (249, 1200)	553 (200, 600)	462 (283, 1120)	845 (600, 1200)	674 (648, 700)
Median days, n (range)	85 (83, 88)	168 (6, 173)	85 (5, 88)	167 (2, 174)	84 (31, 88)	168 (8, 172)	84 (25, 90)	168 (32, 171)	85 (4, 88)	168 (16, 171)	85 (42, 88)	145 (25, 174)	84 (8, 85)	147 (124, 170)
Discontinued RBV, n (%)	0	6 (21)	3 (13)	10 (38)	5 (9)	12 (21)	4 (15)	2 (8)	7 (27)	9 (35)	2 (40)	1 (25)	1 (25)	1 (50)
Reduced dose, n (%)	9 (30)	10 (34)	7 (30)	12 (46)	32 (58)	22 (39)	12 (46)	14 (56)	7 (27)	12 (46)	3 (60)	3 (75)	2 (50)	2 (100)
Anti-anemic therapy														
Erythropoietin use, n (%)	0	0	1 (4)	2 (8)	9 (16)	5 (9)	2 (8)	3 (12)	3 (12)	5 (19)	1 (20)	2 (50)	0	1 (50)
Blood transfusion, n (%)	0	0	1 (4)	3 (12)	5 (9)	2 (4)	1 (4)	3 (12)	1 (4)	4 (15)	0	0	1 (25)	0

21. 참고 - SOF - [GS-US-334-0115] 만성 유전자형 1형, 2형, 3형 및 6형 HCV 감염 초치료 피험자 및 만성 유전자형 2형 HCV 감염 치료 유경험 피험자에게 소포스부비르와 리바비린의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3b상, 다기관, 개방표지, 무작위배정 연구(13.12.10-14.8.26, ongoing)

3b상	-naive HCV GT1, 2, 3, 6형 및 치료 유경험 HCV GT2형 감염 환자 (22-82세) -치료 유경험 :IFN 불내 또는 치료 실패. :IFN 불내:시험 동의 전 3개월 이상 시점에서 IFN 요법을 12주 이내 완료하고 IFN AE, 정신질환, 인지손상, 신경장애, 위장장애, 혈소판감소, 호중구감소, flu 유사 증상, 대장염, 췌장염, 안과질환, 자가면역질환, 기타 등으로 중단한 경우 :무반응-치료 중 RNA 검출 :재발/돌파-치료 중 또는 EOT 4주이내 불검출이었으나 이후 검출 -기저 RNA> 10,000IU/mL -간경변 포함 -총 216명 등록 -FAS군 216명 :한국인 naive 105명/치료유경험 24명 :대만 naive 43명/치료유경험 44명 *한국,대만은 GT2형만 포함함	-GT2형 :SOF 400mg qd + R* 12주 *R(Ribasphere로 투여, Kadmon LLC, 400mg bid) R:<75kg 1000mg/day ≥75kg 1200mg/day *SOF 400mg 정제로 투여, RBV와 함께 식사와 함께 투여 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver. 2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 1)한국 -naive 96.9%(125/129), 유경험 100%(24/24) -성별, 연령, 간경변 유무, IL28B, 기저 RNA 수치, IFN 적용 가능 유무 영향 없음. 2)대만 -naive 100%(87/87), 유경험 100%(44/44) -성별, 연령, 간경변 유무, IL28B, 기저 RNA 수치, IFN 적용 가능 유무 영향 없음. 3)한국+ 대만 -naive 98.1%(212/216), 유경험 100%(68/68) 2.SVR12 실패 1)한국 -바이러스 실패 naive 1.9%(재발 1%, 치료중 실패 1%, 기타 1.9%), 치료유경험 0% 2)대만 -바이러스 실패 naive 0%, 치료유경험 0% 3.SVR12와 SVR24 상관성 :중간분석 결과자료로 아직 SVR24 결과 나오지 않음. 4.바이러스 반응 :모두 4주째 100% RNA<LLOQ 도달 5.기저 내성 치환 -전체 216명 중 184명(한국 122명, 대만 62명) 서열분석한 결과 기저에 S282T, L159F, V321A 없었음. 6.치료 관련 내성 치환 :SVR12 실패한 한국인 2명에서 NS5B 내성 치환 없었음. 7.인구특성 제출 8.PK 1)한국 vs. SOF 2/3상 시험 결과 :한국인에서의 SOF, GS-331007의 노출도는 코카시아인과 유사하였음. :한국인에서 CrCL, 연령, BMI에 따른 PK 차이 없음. 2)대만 vs. SOF 2/3상 시험 결과 :대만에서의 SOF, GS-331007의 노출도는 코카시아인과 유사하였음.대만인에서 CrCL, 연령, BMI에 따른 PK 차이 없음. 9.안전성

				-한국 및 대만 전체에서 가장 흔한 AE는 가려움, 두통, 불면이고 치료 관련 AE는 가려움, 두통, 빈혈임. 대부분 1~2등급임. -최소 1건 이상 AE는 한국에서 68.2%, 대만에서 74.7% 경험. -전체 6명(모두 한국)에서 8건의 3등급 이상 AE 보고되었고 약물 관련은 빈혈이었음. -SAE는 배부손상, 소뇌경색, 급성쓸개염, 허혈결장염, 진탕, 폐의 악성신생물, 구토였으나 약물관련 아님. -전체 1.4%(3명)에서 SOF 중단 AE가 있었으며, 2명은 한국인으로 급성 쓸개염, 허혈결장염이었음. 약물 관련은 아님. -용량 변경 또는 중단으로 이어진 가장 흔한 AE는 빈혈임. -혈액검사이상은 RBV 관련인 헤모글로빈감소(한국인 13.2%), 망상적혈구 미 혈소판 증가가 있었으며 EOT 4주 시점에 회복되었음. -한국인 2명에서 3등급 총 빌리루빈 증가, 1명은 3등급 포도당 증가, 1명은 활성화 트롬보플라스틴시간, 국제정상화비율을 경험함. -AE는 모두 예상 가능한 AE이고 코카시아인과 경향 유사함.
기타				
1. SOF - [NIAID-11-I-0258] HCV 유전자형 1형, 단독 감염 초치료 참여자를 대상으로 전체 용량 또는 저용량 RBV와 병용 투여 시 GS-7977의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 무작위 대조 연구(interim analysis)				
1/2a상	-naive HCV GT1형 감염 성인 -기저 RNA>100,000IU/mL -파트1(초-중등 간경변): 10명 -파트2(모든 단계 간경변): 50명	1.파트1 :SOF 400mg qd + R 1000mg 또는 1200mg 24주 2.파트2 :SOF 400mg qd + 체중기반 R 1000mg 또는 1200mg / 저용량 R 600mg 24주 *SOF는 400mg 정제로 투여	-안전성 및 내약성	-SVR12 :파트1 90%, 파트2 체중기반 R 68%, 저용량 R 48% -안전성 :가장 빈번한 AE-두통, 빈혈, 피로 :일시적 리파아제 상승, 췌장염 동반한 담석증 있었음.
2. LDV - [GS-US-248-0120] 만성 유전자형 1형 HCV 감염 초치료 피험자들을 대상으로 GS-9451, 테고부비어 및 리바비린(RBV)을 GS-5885와 병용투여한 2상, 무작위배정, 개방표지 연구(11.5.23-13.3.11)				
2상	-naive HCV GT1형 감염 성인 환자(18-67세) -RNA>10000 -총 140명 :1군 46명 :2군 94명	-1군:LDV 30mg qd+TGV 30mg bid+VDV 200mg qd+RBV bid 24주 -2군:LDV 90mg qd+TGV 30mg bid+VDV 200mg qd+RBV bid 24주, 2주에 <LLOQ 인 경우 12주 투여. *RBV 체중 기반 1000 또는 1200mg	-SVR24	-24주 LDV 30 mg + TGV+VDV+RBV(1군)는 12주 또는 24주 LDV 90 mg + TGV+VDV+RBV(2군) 보다 SVR24 낮았으나 통계적 유의성 없음.(47.8% vs. 58.5%, p=0.18) -1군에서 2군 보다 바이러스 돌파 더 높음(19.6% vs. 10.6%) -2군에서 12주 치료 보다 24주 치료시 SVR 24 더 낮음.(78.8% vs. 93.5%) -바이러스돌파 19명, 재발 12명 발생. :치료 중 바이러스 돌파한 경우 모두 NS5A RAV 보임. :재발한 12명 중 11명에서 NS3, NS5A 및 또는 NS5B RAV 보였음. -안전성 :가장 흔한 AE는 1군에서 피로, 두통, 구역질, 빈혈, 2군에서 피로, 두통, 설사. :두 군에서 3등급 이상 AE 빈도 유사 :두 군에서 실험실 검사 이상 유사하며 가장 흔한 3등급 실험실 검사 이상은 헤모글로빈 감소, 빌리루빈 증가.

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>:2군에서 일부 AST, ALT 상승 보임.</td></tr>
<tr><td colspan="5">3. LDV - [GS-US-248-0121] 만성 유전자형 1형 C형 간염 바이러스 감염 및 IL28B CC 유전자형 초치료 피험자들을 대상으로 페그인터페론 알파 2a(PEG)와 리바비린(RBV) 및 GS-5885와 GS-9451의 2상, 무작위배정, 개방표지, 탐색적 시험 연구(11.7.22-13.6.20) → 시험 중단(12.9.19일에 LDV+ VDV+ PR을 투여받고 있는 환자에서 모든 시험약물 중단에 대한 안전 지시서 발부. NS3 단백질분해효소억제제(GS-9256 또는 VDV) 및 이차 DAA와 PR 병용투여에 대한 모든 연구의 임상적 보류가 FDA로부터 발부됨. ← PR과 다른 DAA와의 병용투여에서 범혈구감소증이 발생됨에 따름.</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>-naive HCV GT1형 IL28B CC 감염 성인 환자
-1군 123명
-2군 121명</td><td>-1군:LDV 30mg qd+ VDV 200mg qd+ PR, RGT에 따라 6주 또는 12주
-2군:PR RGT에 따라 24주
-재치료로서 24주간 추가적인 LVD30mg qd+ VDV 200mg qd+ PR 치료</td><td>-SVR24</td><td>-시험 중단
-RGT:4주에 rRVR 도달하고 RNA<LLOQ시, 6주에 치료 중단, 그렇지 않을 경우 12주까지 치료 지속
-SVR24
:1군 86.8%, 2군 82.7%
:1군 내에서 6주 보다 12주에서 더 높은 SVR24 보임
-안전성
:두 군에서 가장 흔한 AE는 두통, 피로, 구역질, 발진
:3등급 이상 AE는 1군에서 7.3%, 2군에서 5.8%.
:1군에서 3명에서 5건의 SAE 보고. 결핵, 발진, 황반성 발진 및 피부궤양은 치료 관련으로 평가됨.
:두 군에서 가장 흔한 실험실 검사 이상은 헤모글로빈 감소, 호중구 감소임.</td></tr>
<tr><td colspan="5">4. LDV - [GS-US-248-0131] 만성 유전자형 1a형 또는 1b형 C형 간염 바이러스(HCV) 감염 치료 유경험 피험자를 대상으로 GS-5885, GS-9451과 테고부비어 또는 RBV 병용과 비교 시 GS-5885, GS-9451, 테고부비어 및 리바비린(RBV)의 2상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 연구(11.9.21-13.7.29)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>-치료 유경험 HCV GT 1a 또는 1b 감염 환자
:이전 IFN 치료에 무반응, 부분반응, 돌파, 재발한 환자
-총 169명
1군 57, 2군 56, 3군 56</td><td>-1군:LDV 90mg qd+ VDV 200mg qd+ TGV 30mg bid+ RBV bid
-2군:LDV 90mg qd+ VDV 200mg qd+ TGV 30mg bid+ 위약
-3군:LDV 90mg qd+ VDV 200mg qd+ 위약+ RBV bid
*RBV는 체중 기반 1000 또는 1200mg</td><td>-SVR24</td><td>-SVR24
<table>
<tr><th>종말점</th><th>제1군
LDV+VDV+TGV+RBV
(N = 57)</th><th>제2군
LDV+VDV+TGV
(N = 56)</th><th>제3군
LDV+VDV+RBV
(N = 56)</th></tr>
<tr><td>치료 종료
[95% CI]</td><td>26/57(45.6%)
[32.4% - 59.3%]</td><td>17/56(30.4%)
[18.8% - 44.1%]</td><td>9/56(16.1%)
[7.6% - 28.3%]</td></tr>
<tr><td>SVR4
[95% CI]</td><td>20/57(35.1%)
[22.9% - 48.9%]</td><td>13/54(24.1%)
[13.5% - 37.6%]</td><td>6/55(10.9%)
[4.1% - 22.2%]</td></tr>
<tr><td>SVR12
[95% CI]</td><td>19/57(33.3%)
[21.4% - 47.1%]</td><td>12/54(22.2%)
[12.0% - 35.6%]</td><td>5/55(9.1%)
[3.0% - 20.0%]</td></tr>
<tr><td>SVR24
[95% CI]</td><td>19/57(33.3%)
[21.4% - 47.1%]</td><td>12/54(22.2%)
[12.0% - 35.6%]</td><td>5/55(9.1%)
[3.0% - 20.0%]</td></tr>
</table>
-안전성
:각 치료군간 안전성 유사
:가장 흔한 AE는 피로, 두통, 가려움, 구역질, 기침 등임.
:실험실 검사 이상으로 가장 흔한 AE는 빌리루빈 상승, 헤모글로빈 감소, 포도당 증가. 4등급 이상은 요산염 증가, AST 증가임.</td></tr>
<tr><td colspan="5">5. LDV - [GS-US-248-0132] 만성 유전자형 1a 또는 1b형 HCV 감염된 IFN에 부적절하거나 불내성인 환자에서 GS-5885, GS-9451, Tegobuvir, Ribavirin 병용과 GS-5885, GS-9451, Tegobuvir 요법 및 GS-5885, GS-9451, Ribavirin 요법의 위약 대조 이중 맹검, 무작위배정 2상 시험(11.9.21-13.1.29)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>-IFN 기반 요법에 부적, 불내인 HCV GT1형 감염 성인 환자
-160명
:1군 54, 2군 53, 3군 53</td><td>-1군:LDV 90mg qd+ VDV 200mg qd+ TGV 30mg bid+ RBV bid
-2군:LDV 90mg qd+ VDV 200mg qd+ TGV 30mg bid+ 위약
-3군:LDV 90mg qd+ VDV 200mg qd+ 위약+ RBV bid
*RBV는 체중 기반 1000 또는 1200mg</td><td>-SVR24</td><td>-SVR24
:1군 51.9%, 2군 28.3%, 3군 30.2%
-안전성
:가장 흔한 AE는 두통, 피로, 불면, 구역질이며 3군에서 유사하였음.
:1명 이상에서 보고된 3등급 이상 AE는 빈혈, 자살충동임.
:가장 흔한 SAE는 자살충동, 빈혈, 과량투여.
:실험실 검사 이등은 대부분 2등급 이하이고 가장 흔한 3등급 이상은 헤모글로빈 감소, 빌리루빈 증가, ALT증가.</td></tr>
<tr><td colspan="5">6. LDV - [GS-US-256-0124] 만성 유전자형 1형 C형 간염 바이러스 감염 치료 유경험 피험자들을 대상으로 경구 항바이러스제(GS-5885, 테고부비어 및/또는 GS-9451)를 페그인터페론 알파 2a 및 리바비린과 함께 사용하여 반응 유도 치료를 평가하는 2b상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 시험(11.6.30-13.3.26) → TGV+ PR, PI 투여받은 환자에서 범혈구감소증/재생불량성 빈혈이 보고됨에 따라 FDA와 협의하여 TGV+ PR 및 DAA 병용요법 중단함. 따라서 모든 대상자는 TGV 및 위약 중단함.</td></tr>
</table>

2상	-치료 유경험 HCV GT 1형 감염 환자 -총 163명 :1군 6명, 2군 151명, 3군 6명	1. 최초 -1군:LDV 위약 + VDV 200mg qd + TGV 30mg bid + PR -2군:LDV 30mg qd + VDV 200mg qd + TGV 위약 + PR -3군:LDV 30mg qd + VDV 위약 + TGV 30mg bid + PR → TGV 및 위약 중단 2. 변경 -1군:VDV 200mg qd +PR -2군:LDV 30mg qd + VDV 200mg qd + PR -3군:LDV 30mg qd +PR	-SVR24	-RGT:eRVR인 경우 24주에서 치료 완료. 그렇지 않은 경우 LDV 및 VDV 치료 중단, 48주까지 PR 연장 -SVR24 :1군 83.3%, 2군 68.9%, 3군 66.7% -2군에서 1a 및 1b에 따른 SVR24는 1b에서, IL28B 유형에서는 CC에서 높았음. -안전성 :2군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 구역질, 발진, 빈혈, 불면, 우울, 과민성, 근육통, 가려움, 기침, 발열, 설사, 관절통, 오한, 식욕감퇴, 인플루엔자 유사 질환, 호중구감소증 등임. :2명 이상에서 보고된 3등급 이상 AE는 호중구감소증, 빈혈, 뇌졸중. :LDV+VDV+PR 중 가장 흔한 3등급 이상 실험실 검사 이상은 저혈색소증, 저호중구수, 저백혈구수임.
7. LDV - [GS-US-256-0148] 만성 HCV GT 1형 감염된 치료 경험이 없는 환자에서 GS-5885 단독 또는 GS-9451, 페그인터페론 알파2a 및 리바비린과의 병용요법에서 response guided therapy 평가를 위한 위약 대조, 이중맹검, 무작위배정 2b상(11.6.22-13.6.14) → 시험 중단(PR과 DAA 병용시 범혈구감소증 발생 빈도 높음. LDV+VDV+PR을 투여받고 있는 환자에서 모든 시험약물 중단에 대한 안전 지시서 발부.)				
2b상	-naive HCV GT 1형 감염 성인 환자 -348명	-1군:LDV 30mg qd + VDV 200mg qd + PR, RGT에 따라 12주 또는 24주 -2군:LDV 30mg qd + VDV 위약 + PR, RGT에 따라 24주 또는 48주	-SVR24	-시험중단 -SVR24 :1군 82.8%, 2군 60.3% -안전성 :AE는 두 군에서 유사. :가장 흔한 AE 피로, 두통, 구역질, 인플루엔자 유사 증상, 분열, 가려움, 발진, 기침, 근육통, 빈혈, 발열 :4등급 SAE로 뇌출혈 발생하여 사망함. 약물 관련 가능성 있음. :3등급 이상 실험실 검사 이상은 빌리루빈 증가, 헤모글로빈 감소, 림프구 감소, 호중구 감소, 백혈구 감소.
8. SOF/LDV - [GS-US-337-0113] 만성 유전자형 1형 HCV 감염인 초치료 및 치료 유경험 일본인 피험자를 대상으로 하여 소포스부비르/레디파스비르 고정용량복합제 ± 리바비린의 효능과 안전성을 조사하기 위한 3b상, 무작위배정, 다기관, 개방표지 연구(13.10.15-14.6.4)				
3b상	-naive 및 치료 유경험 HCV GT1형 감염 일본인 성인 환자	1.naive -1군:SOF/LDV 12주 -2군:SOF/LDV+RBV 12주 2.experienced -1군:SOF/LDV 12주 -2군:SOF/LDV+RBV 12주 *RBV는 치료 유경험에서는 600mg으로 시작	-SVR12	1.naive -SOF/LDV 12주 100%(83/83) :비간경화 100%(70/70) :간경화 100%(13/13) -SOF/LDV+RBV 12주 98.2%(83/83) :비간경화 97.2%(71/71) :간경화 91.7%(12/12) 2.experienced -SOF/LDV 12주 100%(88/88) :비간경화 100%(60/60) :간경화 100%(28/28) -SOF/LDV+RBV 12주 100%(87/87) :비간경화 100%(64/64) :간경화 100%(23/23) 3.바이러스 실패 :모든 군에서 치료 중 바이러스 실패 없음. :재발은 1명에서 발생. 4.바이러스 감소 :4주부터 모든 군에서 100% <LLOQ임. 5.약동학

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>:일본인과 코카시아인의 SOF, GS-331007, LDV의 PK는 유사함.</td></tr>
<tr><td colspan="5">9. 보완접수시 추가 자료 SOF - [GS-US-334-1344] A Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions between Rifampin (RIF) and Sofosbuvir (SOF)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>건강한 성인(23-45세)
-18명</td><td>-A:SOF 400mg 단회투여
-B:리팜핀 600mg, 7일 연속 투여 후 8일째 SOF 400mg 단회투여</td><td>-PK</td><td>-PK
:SOF
Table 10-2. GS-US-334-1344: Statistical Comparisons of SOF PK Parameters for Test Versus Reference Treatments (SOF PK Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">SOF PK Parameter</th><th colspan="2">GLSMs by Treatment</th><th rowspan="2">GLSM Ratio (%)</th><th rowspan="2">90% CI</th></tr>
<tr><th>Test Treatment (RIF+SOF) (N = 17)</th><th>Reference Treatment (SOF) (N = 17)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h*ng/mL)</td><td>183.45</td><td>665.32</td><td>27.57</td><td>(23.67, 32.12)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>177.42</td><td>660.72</td><td>26.85</td><td>(22.97, 31.40)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>177.86</td><td>759.49</td><td>23.42</td><td>(18.64, 29.42)</td></tr>
</table>
:GS331007
Table 10-6. GS-US-334-1344: Statistical Comparisons of GS-331007 PK Parameters for Test Versus Reference Treatments (GS-331007 PK Analysis Set)
<table>
<tr><th rowspan="2">GS-331007 PK Parameter</th><th colspan="2">GLSMs by Treatment</th><th rowspan="2">GLSM Ratio (%)</th><th rowspan="2">90% CI</th></tr>
<tr><th>Test Treatment (RIF+SOF) (N = 17)</th><th>Reference Treatment (SOF) (N = 17)</th></tr>
<tr><td>AUC_{inf} (h*ng/mL)</td><td>11,317.21</td><td>11,858.16</td><td>95.44</td><td>(88.45, 102.98)</td></tr>
<tr><td>AUC_{last} (h*ng/mL)</td><td>10,721.46</td><td>11,220.17</td><td>95.56</td><td>(88.62, 103.03)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>1473.04</td><td>1195.88</td><td>123.18</td><td>(113.63, 133.52)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

6.1.2. Efficacy

1. 임상시험 중 제형 변경

- 소포스부비르와 레디파스부비르는 개발단계에서 제형 변경이 있었으며 각 단계별 제형 동등성 평가하였음.
- SOF, LDV의 최종 단일제제의 제형으로 선택된 제형과 두 성분의 고정용량복합제(FDC, 단층)의 생물학적동등성 입증하였음.

2. 식이 영향

- SOF 단일성분은 식이 영향과 관련하여 I형 400mg 정제에 대하여 식이영향을 평가하였으며 식사 상관없이 복용 가능함.
- SOF/LDV FDC로서 식이영향에 대한 평가 결과 신청용법인 식사와 상관없이 투여는 타당함.

3. 약동학

- SOF는 건강한 사람 대상 약동학 분석 결과 racemic mixture 캡슐로서 단회 투여시 100mg 이상에서 GS-331007은 용량비례 증가 미만으로 증가. HCV 감염 환자 대상 약동학 분석 결과 100-400mg 용량 범위에서 용량 비례 증가 미만으로 증가. 다회 투여시 유의한 축적은 없었음. 유전형에 따른 노출도 차이는 없었음.
- LDV는 건강한 사람에서 3-100mg 용량에서 단회 투여시 용량 비례적으로 증가함. HCV GT1형 감염 환자 대상 반복투여 결과 3-30mg 또는 1-90mg 투여시 1-90mg에서 용량 비례적으로 증가하였으며 1a와 1b 사이 약동학 차이 없음.
- SOF/LDV 병용시 GS-331007의 노출도는 영향이 없음. 다수 2-3상 FDC로 수행된 임상시험에서 안전성 프로파일은 양호함.

4. 인종간 약동학

- 건강한 일본인 및 코카시아인 대상 SOF/LDV FDC 단일투여시 약동학 비교 결과 민족적 차이 없음.
- SOF/LDV FDC로 투여한 한국인 가교시험자료와 다국가 임상시험에서의 코카시아인 비교시 노출도

차이는 없었음.

5. 간장애 및 신장애 평가

- 개별 성분에 대하여 각각 간장애, 신장애 평가하였으며 신청 용법용량 타당함.

6. 기타

- 심장 안전성 평가(QTc)연구 결과 소포스부비르 및 레디파스비르는 영향을 미치지 않음.
- 약물상호작용에 대한 평가는 다수 성분에 대하여 FDC 또는 개별 성분에서 평가하였음.

7. 안전성 및 유효성

(1) 치료 용량 및 기간 설정

- SOF는 2상 임상시험에서 400mg 용량에서 최대 바이러스 활성이 보였으며, LDV는 1상 시험 결과 90mg용량에서 추가적인 바이러스 활성은 없었으나 바이러스 억제 지속기간이 연장되었으며 내성 바이러스 변종과 식이영향을 고려하여 90mg으로 용량 확정하였음. 따라서 SOF/LDV의 고정용량복합제는 400mg/90mg으로 확정하여 2, 3상 시험을 수행함. 질환 세부 유형에 따른 치료 기간 또는 리바비린과의 병용요법에 대하여 2, 3상 시험을 수행하여 확립하였음.

(2) SVR12와 SVR24와의 상관성

- 신청 효능효과 중 GT 1형에 대하여 이전 치료 경험 유무, GT, IL28B 등 SVR에 영향을 미치는 모든 조건에서 SVR12와 SVR24는 상관성을 보였음.

(3) naive, 치료 유경험 GT 1형

1) 시험 설계 : 3편의 3상 임상시험을 수행하였으며 naive에서는 60%, 치료 유경험에서는 25%을 기준으로 설정하였으며 이에 대하여 우월성 입증.
   -. 각 시험에서의 시험군의 기저 인구 특성은 대조군과 1:1로 무작위 배정되어 기저 특성에 따른 결과 영향은 없을 것으로 판단됨. 1차 평가변수로 SVR12 설정 타당함. 이전 치료에 실패한 환자로서 NS3/4A 저해제 PI(보세프레비르 등)+ PR 요법에 실패한 환자도 포함되었음.(각 군별 약 50%)
2) 시험결과
   -. 3편의 임상시험 결과에 따르면, 가설 입증하였음. naive 간경변이 없는 경우 하보니 12주요법과 하보니 8주요법의 유효성 유사함.
   -. 추가적으로 수행한 분석에서 기저 RNA가 높을 경우 12주 치료시 재발이 낮으나 8주 치료시 재발 위험이 높은 것으로 나타났음. 따라서 기저 RNA≥6000000 IU/mL인 경우 12주 치료가 재발률이 낮았음. 8주 또는 12주 치료에서 기저 RNA<6000000 IU/mL인 경우 재발률은 1.6%, RNA≥6000000 IU/mL인 경우 재발률은 각각 8주에서 9.8%, 12주에서 1.2%였음.
   -. 따라서, 신청 내용인 naive이고 간경변이 없는 경우 H 8주 고려 가능은 “기저 RNA<6000000 IU/mL인 경우”로 제한하는 것이 타당함.
   -. 전반적으로 간경변 유무에 따라 치료기간 별로 SVR12와 재발률에 차이가 있음.
   -. GT 아형에 따른 치료기간 또는 RBV 유무의 영향은 미비함.
   -. CC, CT, TT 모두에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였으며 전반적으로 모든 IL28B에서 유사하였음.
   -. SOF의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 S282T임. 시험 대상자 중 기저 S282T는 없었음. LDV의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 Q30E, Y93H이며 이외 Q30K, L31M, L31V 등이 있음. 임상시험 결과 전반적으로 재발률이 낮고, 일부 재발한 경우 기저 또는 실패한 시점에 NS5A RAV가 있었으나 기저 prevalence가 낮음.

(4) 비대상성 간경변 환자 또는 간이식 전/후 환자

1) 시험 설계 : 비대상성 간경변, 이식후 간섬유증, 대상성 간경변 및 비대상성 간경변인 GT 1형 감염(GT 4형 1명 포함) 환자 대상 임상시험으로 하보니+리바비린 12주, 하보니+리바비린 24주을 비교함.(GS-US-337-0123)(SCI 논문 수재. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease, *Gastroenterology,* 2015.5.8)

2) 시험결과(SVR12)

-. 하보니+리바비린 12주와 하보니+리바리린 24주 요법 사이 SVR12, 재발율은 24주 투여에서 조금 더 개선된 결과를 보였음.

(5) naive 또는 치료 유경험 GT 4, 간경변 환자 및 또는 이전 치료에 실패한 GT 3형, HCV/HIV 동시 감염

: 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성에 대한 타당한 근거자료 미제출 및 제출 자료 자격요건 불충분

(8) 내성 치환

- 소포스부비르의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 S282T이며 3상 시험 중 치료 실패한 환자에서 S282T의 기저 내성치환은 없었으며 치료 실패한 환자에서 신생 내성 치환으로도 발견되지 않았음.
- 기저 NS5A RAV가 있을 경우에도 SVR12 도달하는 환자가 많았으며, 일부 재발하거나 바이러스 실패한 환자에서 기저 NS5A RAV 또는 실패 시점에 NS5A RAV가 있었으나 발생률은 낮음.
- SOF의 감수성을 감소시키는 내성치환은 S282T이며, LDV은 NS5A RAV가 일부 있음. 임상시험에서 S282T는 없었으며 NS5A RAV는 기저 내성이 있을 경우 또는 재발시 일부 검출되기는 하였으나 발생률은 미비함.

(9) 결론

- 3편의 임상시험 결과에 따르면, naive 간경변이 없는 경우 하보니 12주요법과 하보니 8주요법의 유효성 유사함. 추가적으로 수행한 분석에서 기저 RNA가 높을 경우 12주 치료시 재발이 낮으나 8주 치료시 재발 위험이 높은 것으로 나타났음. 따라서 기저 RNA≥6000000 IU/mL인 경우 12주 치료가 재발률이 낮았음. 8주 또는 12주 치료에서 기저 RNA<6000000 IU/mL인 경우 재발률은 1.6%, RNA≥6000000 IU/mL인 경우 재발률은 각각 8주에서 9.8%, 12주에서 1.2%였음. 신청 내용인 naive이고 간경변이 없는 경우 하보니 8주요법 고려 가능은 “기저 RNA<6000000 IU/mL인 경우”로 제한하는 것이 타당함.
- 비대상성 간경변 또는 간이식 전후 환자에서 하보니+리바비린 12주와 하보니+리바리린 24주 요법 사이 SVR12, 재발율은 24주 투여에서 조금 더 개선된 결과를 보였음.
- 전반적으로 간경변 유무에 따라 치료기간 별로 SVR12와 재발률에 차이가 있음.
- GT 아형에 따른 치료기간 또는 RBV 유무의 영향은 미비함.
- CC, CT, TT 모두에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였으며 전반적으로 모든 IL28B에서 유사하였음.
- naive 또는 치료 유경험 GT 4, 간경변 환자 및 또는 이전 치료에 실패한 GT 3형, HCV/HIV 동시 감염 환자에서 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성에 대한 타당한 근거자료 미제출 및 제출 자료 자격요건 불충분

6.1.3. Safety

- 시험 전체에서 안전성 프로파일은 내약성 좋음.
- SOF/LDV 요법일 경우 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 구역질이었고 혈액학적 실험실 검사수치 이상으로는 고혈당증, 리파아제증가 등이 있으나 일시적이었으며 리파아제 증가는 췌장염으로 이어지지 않았음.
- RBV를 추가할 경우 및 RBV 추가시 투여기간이 길수록 AE 빈도는 높았음. RBV를 추가할 경우에는 RBV의 안전성 프로파일과 같았음.
- SOF/LDV 요법일 경우 투여기간, 노출도에 따른 안전성 프로파일은 차이 없음.
- HCV/HIV 동시감염, 비대상성 간질환 환자 등에서도 안전성 프로파일은 차이 없음.
- 전반적으로 SOF/LDV 요법은 치료기간이 단축되고 경구요법으로 진행되므로 이전 인터페론 기반 요법 대비 안전성 프로파일은 개선되었음.

6.1.4. 검토의견

- 개발 단계 중 제형 동등성, 개별 성분 제제 및 고정용량복합제 사이, 식이영향에 의한 동등성 입증하였음.
- 인종간 약동학 차이는 없으며, 간장애 및 신장애 용량 조절은 신청 사항 타당함.
- 3편의 임상시험 결과에 따르면, naive 간경변이 없는 경우 하보니 12주요법과 하보니 8주요법의 유효성 유사함. 추가적으로 수행한 분석에서 기저 RNA가 높을 경우 12주 치료시 재발이 낮으나 8주 치료시 재발 위험이 높은 것으로 나타났음. 따라서 기저 RNA≥6000000 IU/mL인 경우 12주 치료가 재발률이 낮았음. 8주 또는 12주 치료에서 기저 RNA<6000000 IU/mL인 경우 재발률은 1.6%, RNA≥6000000 IU/mL인 경우 재발률은 각각 8주에서 9.8%, 12주에서 1.2%였음. 신청 내용인 naive이고 간경변이 없는 경우 하보니 8주 요법 고려 가능은 “기저 RNA<6000000 IU/mL인 경우”로 제한하는 것이 타당함.
- 비대상성 간경변 또는 간이식 전후 환자에서 하보니+리바비린 12주와 하보니+리바리린 24주 요법 사이 SVR12, 재발율은 24주 투여에서 조금 더 개선된 결과를 보였음.
- 전반적으로 간경변 유무에 따라 치료기간 별로 SVR12와 재발률에 차이가 있음.
- GT 아형에 따른 치료기간 또는 RBV 유무의 영향은 미비함.
- CC, CT, TT 모두에서 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였으며 전반적으로 모든 IL28B에서 유사하였음.
- naive 또는 치료 유경험 GT 4, 간경변 환자 및 또는 이전 치료에 실패한 GT 3형, HCV/HIV 동시 감염 환자에서 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성에 대한 타당한 근거자료 미제출 및 제출 자료 자격요건 불충분
- 전반적으로 SOF/LDV 요법은 치료기간이 단축되고 경구요법으로 진행되므로 이전 인터페론 기반 요법 대비 안전성 프로파일은 개선되었음.
- SOF/LDV 8주, 12주 투여시 투여기간 차이에 따른 안전성은 크게 차기는 없으나 RBV가 포함될 경우 RBV 포함하고 치료기간이 길수록 이상반응 빈도는 높았음.
- 비대상성 간질환 등의 환자에서도 안전성 프로파일은 차이 없음.

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

• 가교자료 제출

: Interim report

(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	Nonlinear	1.SOF : 건강한 백인 및 일본인 피험자들을 대상으로 한 200 mg - 800 mg(백인의 경우 최대 1200 mg)의 용량 범위에서 소포스부비르 및 GS-331007 노출이 용량 비례 증가량에 가까운 증가량으로 관찰됨. 2.LDV : 건강한 대상자 3-100mg 용량에서 LDV 노출도는 용량 비례적으로 증가 *각 성분별 개별 약제로 평가하였으며 개별 약제와 FDC는 BE 입증함.
Pharmacodynamics	Flat	Steep	1.SOF -소발디 3상 프로그램에서 단독 및 병용요법에서 400 mg 소포스부비르 용량 사용 시 관찰된 평균 소포스부비르 및 GS-331007 노출이 최대 항바이러스 활성에 가까운 값(> 80% Emax)을 보임. -건강한 피험자들과 HCV 감염 피험자를 대상으로 시험된 용량 범위(각각 1200 mg 및 400 mg 이하)에서 특징적인 독성이 관찰되지 않음. -소포스부비르, GS-331007의 노출도-AE 반응 양상 없음. 2.LDV GT1형 감연 환자 대상 1, 3, 10, 30, 90mg 용량 투여시 3~90mg 용량에서 EC90 상회함. Ctau는 EC90(0.91ng/ml) 보다 2.6~127.4배 높음. 10, 30, 90mg 용량에서 최대 항바이러스 반응이 유사하였음. 30mg과 90mg 용량 비교시 90mg 투여에서 SVR24 달성률 높음. 3.SOF/LDV -SOF/LDV에 대한 3상 시험에서 LDV, SOF, GS-331007의 평균 노출은 각각 용량-반응 곡선의 최대값 근처에서 유지되며 평균 예상 최대 RNA 억제(Emax %)는 LDV 99.9%, SOF 85.2%, GS-331007은 94.7%. -바이러스 반응률은 노출-반응 관계에 일관된 경향성은 없었음. -SOF, GS-331007, LDV(AUCtau 및 Cmax)의 노출은 AE 또는 실험실 결과 이상 존재 여부와 관계없이 비슷했는데, 이는 피로, 두통, 구역질, 불면증 또는 리파아제 이상과 약물의 관련성에 대한 시그널이 적음을 의미함.
Therapeutic Dose	Broad	Narrow	1.SOF

Range			건강한 피험자들과 HCV 감염 피험자를 대상으로 시험된 용량 범위(각각 1200 mg 및 400 mg 이하)에서 특징적인 독성이 관찰되지 않음 2.LDV 건강한 피험자 대상 120mg bid 까지 특징적인 독성 관찰되지 않음. 3.SOF/LDV SOF/LDV 400mg/90mg 병용 또는 FDC 투여시 특징적인 독성 없음.
Metabolism	Minimal/multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	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.LDV -in vitro에서 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6, CYP3A4에 의해 검출된 LDV 대사 없음. -90mg[14C]-LDV 단회 투여 후 전신 노출은 >98% 모약물임. -대변 및 소변에 포함된 [14C]-방사선량의 평균 총 회수량은 87%임. 대부분 약 86%는 대변에서 회수되었으며 산화대사산물 M19가 2.2%를 차지함. 3.SOF/LDV SOF의 세포내 활성에 미치는 LDV의 영향을 사람 간세포에서 평가한 결과 GS-331007과 LDV에 대한 DDI 영향 없음. SOF의 AUC를 2.3배, Cmax 2.2배 증가시킴. 이는 LDV에 의한 P-gp, BCRP 억제 때문임. FDC 투여시 SOF의 전신노출은 5%, GS-331007은 85%임.
Prodrug Administration	Not administered as prodrug	Administered as a prodrug	1.SOF : 전구 약물임. 2.LDV : 전구약물 아님
Bioavailability	High	Low	1.SOF 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. 2.LDV 직접적인 BA 연구는 수행되지 않았으나 p-gp 억제제, BCRP 운반체에 대한 DDI 평가 결과 ≤30%으로 예상. 3.SOF/LDV -건강한 사람 대상 식이영향 평가 결과 중간 정도 지방 또는 고지방에서 공복에 비하여 SOF AUCinf 2배 증가,

			Cmax 영향 없음. GS-331007 및 LDV의 AUC 및 Cmax는 영향 없음. -3상 시험은 식이영향 상관없이 FDC 투여
Protein Binding	Low-medium	High	1.SOF 단백질 결합을 조사한 시험관 내 및 체외 연구 결과 소포스부비르는 18%의 비결합율(중간 단백질 결합)을 보였으며 단백질 결합은 약물 분해에 영향을 미치지 않음. 2.LDV 혈장단백결합률 >99.8%.
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug-Disease Interaction	Low-medium/ notsusceptibletodietaryeffects	High/ susceptible	1.SOF -소포스부비르와 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. -간장애 또는 신장애가 소포스부비르 PK에 미치는 영향이 평가되었음. 소포스부비르 및 GS-331007 PK에서는 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않았으며 소포스부비르 400 mg은 경도, 중등도 및 중도 간장애(Child-Pugh A, B 및 C) 피험자들에게 투여할 수 있음. 경도 또는 중등도 신장애 피험자들에게는 소포스부비르 400 mg을 투여할 수 있음. -중도 신장애 및 ESRD 피험자들에게서는 유의미한 GS-331007 노출 증가가 발견되었음. 중도 신장애 또는 ESRD 피험자들에게서 확인된 바와 같이 높은수치의 GS-331007이 존재할 때 소포스부비르의 안전성은 알려진 바가 없음. 2.LDV 대상성 간장애(경증~중증) 대상에서 용량 조절 필요 없음. 중증 신장애에서 LDV는 PK 영향 없음. 3.SOF/LDV -SOF/LDV 병용요법 또는 FDC에 대한 DDI 평가 결과 대부분 용량조절 필요없음. -LDV는 중증 신장애에서 PK 영향 없으나 SOF와의 병용에 따라 중증 신장애 또는 혈액투석이 필요한 ESRD에서는 권장하지 않음. -SOF/LDV의 대상성 간장애 환자에서 용량 조절 필요없음. -간경변 유무에 따른 SOF, LDV의 PK 영향 없음.
Co-medication	Low	High	SOF, LDV는 각각 단독투여 금기이며 두 약물 병용하여야 함.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	
Inappropriate Use	Low	High	작용 방식에 근거했을 때 가능성은 매우 낮음.

(2) 외국임상시험과의 비교

1) 약동학적 특성

- 한국인 대상시험 1상 시험은 별도 수행하지 않았으나 가교시험에서 PK 분석하였음.

- 한국인에서의 소포스부비르, GS-331007, LDV의 PK는 코카시아인(2/3상 통합)과 유사함. LDV의 AUC는 한국인에서 1.1배 높으나 임상적 유의한 차이는 아님.

2) 가교에 이용된 모시험(GS-US-337-0102, GS-US-337-0109, GS-US-337-0108)

3) 가교시험자료 : GS-US-337-0131

가. naive 및 치료 유경험 HCV GT 1형 감염 피험자에게 SOF/LDV 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3b상, 다기관, 개방표지, 무작위배정 연구

나. 디자인

- 다국가, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 단일군시험으로 시험 계획시 한국 및 대만에서 SVR12 분석 보고서 제출함.
- 대상질환 : 한국에서는 naive 및 치료유경험 GT1형
- 투여방법 : SOF/LDV FDC 400/90mg qd
- 일차평가변수 : SVR12

다. 데이터 비교 :

① 인구특성

- 모시험과 가교시험에서 기저치 특성은 유사하였음.

② 유효성 비교

-. SVR12는 가교시험과 각 모시험에서 유사하였음. 한국인 naive에서 SVR12 100%, 이전 치료 경험이 있는 경우 97.9%(간경변 유무와 상관없이 유사함). 모시험 naive에서 SVR12 97.7%, 95.4%, 이전 치료 경험이 있는 경우 93.6%임(간경변 유무와 상관없이 유사함)

-. RNA<LLOQ 도달 시점은 가교 및 모시험에서 대부분 치료 4주째부터 RNA<LLOQ 에 도달하였음.

-. 동일 임상시험계획서에서 수행된 대만인에 대한 SVR은 한국인에서와 유사하였음.

-. 한국인에서 유효성은 기저특성에 관계없이 일관적이고 모시험과 유사한 SVR12를 보였고 2차 유효성 평가변수도 모시험과 유사한 경향을 보였음.

-. 내성 관련하여 가교시험에서 NS5A RAV가 있었던 한국인 20명 중 19명이 SVR12에 도달하였음. 기저 S282T는 없었음. 한국인에서 재발한 1명은 1b였으며 기저 Y93H가 있었으며 실패 시점에도 Y93H가 있었음.

-. 통계 검토 결과 적합

③ 안전성 비교

-. 한국인에서 49.5%에서 최소 1개 이상 AE가 보고되었고 치료 관련 AE는 18.3%(17/93)에서 발생. 3등급 이상은 AE는 없었음. SAE는 3.2%(3명)에서 보고되었으며 약물 관련은 아님. 1명이 구강 궤양으로 SOF/LDV를 영구중단하였음. 구강궤양은 약물 관련으로 평가되었고 치료 후 38일째 해소되었음.

-. 모시험에서도 전반적으로 79.1% 이상에서 최소 1개 이상 AE가 보고되었고 3등급 이상 AE는 전반적으로 4.7%였음. 2.6%에서 1개 이상 SAE 보고되었고 이 중 치료 관련 SAE는 빈혈, 요소VIII 억제, 장간막 정맥 혈전증, 난관염, 두통이었음. 전체적으로 RBV 없이 SOF/LDV 투여받은 환자에서 치료 중단은 0.7%(13명)에서 보고되었고 두근거림 및 불안증에 의한 것임. 모시험에서는 RBV를 포함한 치료요법에서, 치료기간이 길수록 AE 발생률이 높았음.

-. 대만과 한국인에서 안전성 프로파일은 유사하며 한국에서 발생률이 더 낮았음.

-. 한국인에서 가장 흔한 AE는 두통(7.5%), 피로(6.5%), 상기도감염(5.4%)이었음. 모시험에서는 피로(29.3%), 두통(23.1%), 구역질(13.5%) 순으로 나타났으며 한국인에서보다 빈도수 높았음. 한국인에서 비인두염의 빈도가 높았는데 이는 시험 수행 기간이 겨울철로 이에 대한 영향일 가능성이 높음.

-. 중대한 SAE로 한국인에서는 접촉성피부염, 단독, 서혜부탈장이 있었으며 약물 관련 SAE는 아님. (대만에서는 선근증, 자궁내막증, 소세포폐암이 있었음) 모시험에서는 비심장성 흉통, 흉통, 결장염, 위장염, 손골절, 고혈압, 추간판 돌출, 폐렴이 있었음. 이중 약물 관련은 5명에서 발생하였으며 빈혈, VIII 억제, 장간막 정맥 혈전증, 난관염, 두통 등이었음.

-. 혈액학적 검사수치 이상은 한국인에서 3등급 혈소판 이상 1명, 호중구, 혈소판, 림프구 및 백혈구 이상 1명이었음. 모시험에서 RBV 포함시 RBV에 의한 혈액학적 이상이 었었으며 대부분 3등급 또는 4등급 혈액학적 검사수치 이상은 모든 치료군에서 1% 미만이었음. SOF/LDV 투여군에서는 헤모글로빈, 망상적혈구, 혈소판 등 임상적 유의한 변화는 없었음.

-. 혈액화학적 검사수치 이상은 한국인에서 3등급 이상 고혈당증 4.3%, ALT 상승 1.1%, AST 상승 1.1%였으며 4등급은 없었음. 모시험에서는 가장 흔한 3등급 이상 화학적 검사수치 이상은 리파아제 증가, 고혈당증, 고빌리루빈혈증이었으며 3등급 이상은 모든 치료군에서 1% 미만이었음. 리파아제 상승은 일시적이었으며 췌장염으로 이어지지 않았음.