

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.01.18.	접수번호	20150002474											
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약													
신청인 (회사명)		길리어드사이언스코리아(유)													
제품명		소발디정(소포스부비르)													
주성분명 (원료의약품등록 번호)		소포스부비르[DMF등록번호:수6273-1-ND, 수6273-2-ND, 수6273-4-ND]													
제조/수입 품목		수입품목													
제형/함량		이 약 1정(1236mg) 중 소포스부비르 400.0밀리그램													
신청 사항	효능효과	성인의 만성 C형 간염(CHC) 치료를 위해 다른 약물과 병용한다.													
	용법용량	이 약의 치료는 만성 C형 간염 환자 관리에 경험이 있는 의사가 시작하 고 모니터링해야 한다.													
		권장 투여 용량은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 400 mg 1정 1일 1회 경구 투여이다.													
		이 약은 다른 약물과 병용하여 사용해야 한다. 소발디 단독 요법은 권장 되지 않는다. 이 약과 병용하는 의약품의 허가사항을 함께 참조하도록 한다. 이 약과 병용투여가 권장되는 약물과 치료기간은 표 1과 같다.													
		표 1: 소발디 병용 요법에 권장되는 병용 투여 약물 및 치료 기간													
		<table><tr><th>환자군*</th><th>치료</th><th>기간</th></tr><tr><td rowspan="2">유전자 1, 4, 5 또는 6형 만성 C형 간염 환자</td><td>소발디 + 리바비린 + 페그인터페론 알파</td><td>12주^{a,b}</td></tr><tr><td>소발디 + 리바비린</td><td rowspan="2">24주</td></tr><tr><td></td><td>페그인터페론 알파를 투여하기에 부적격 또는 내약성 이 없는 환자에 한해 사용 ('사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)</td></tr><tr><td>유전자 2형 만성 C형 간염 환자</td><td>소발디 + 리바비린</td><td>12주^b</td></tr></table>	환자군*	치료	기간	유전자 1, 4, 5 또는 6형 만성 C형 간염 환자	소발디 + 리바비린 + 페그인터페론 알파	12주 ^{a,b}	소발디 + 리바비린	24주		페그인터페론 알파를 투여하기에 부적격 또는 내약성 이 없는 환자에 한해 사용 ('사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)	유전자 2형 만성 C형 간염 환자	소발디 + 리바비린	12주 ^b
환자군*	치료	기간													
유전자 1, 4, 5 또는 6형 만성 C형 간염 환자	소발디 + 리바비린 + 페그인터페론 알파	12주 ^{a,b}													
	소발디 + 리바비린	24주													
	페그인터페론 알파를 투여하기에 부적격 또는 내약성 이 없는 환자에 한해 사용 ('사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)														
유전자 2형 만성 C형 간염 환자	소발디 + 리바비린	12주 ^b													

유전자 3형 만성 C형 간염 환자	소발디 + 리바비린 + 페그인터페론 알파	12주 ^b
	소발디 + 리바비린	24주
간이식 대기 중인 만성 C형 간염 환자	소발디 + 리바비린	간이식 시점까지 ^c

* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염 환자 포함

a 이전에 치료 받은 유전자 1형 C형 간염 바이러스 감염 환자에 있어 소발디, 리바비린, 페그인터페론 알파 병용에 대한 데이터는 없다.

b 치료 기간을 12주 이상 최대 24 주로 연장할 가능성에 대하여 고려해야 한다. 특히 이전에 인터페론 기반 요법에 대한 낮은 반응률과 연관된 요소(예: 진행성 섬유화/간경변, 높은 기준선 바이러스 농도, 흑인 인종, IL28B 비CC 유전자형, 과거 페그인터페론 알파 및 리바비린 요법에 대한 무반응)를 1가지 이상 가지고 있는 환자의 경우 치료 기간 연장이 고려되어야 한다.

c 아래의 '특수 환자군 - 간이식 대기 환자'를 참조한다.

이 외의 C형 간염 바이러스에 직접 작용하는 항바이러스제(direct-acting antivirals)와의 병용 투여에 대해서는 사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의'를 참조한다.

용량 변경

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

이 약을 페그인터페론 알파와 병용투여하여 환자가 약물과 연관 가능성이 있는 중대한 이상사례를 보이는 경우, 페그인터페론 알파 투여 용량을 감량하거나 중단해야 한다. 페그인터페론 알파 감량 및/또는 투여 중단 방법에 대한 추가 정보는 페그인터페론 알파의 허가사항을 참조한다.

환자가 리바비린과 연관 가능성이 있는 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 대한 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

투여 중단

이 약과 병용투여되는 약물을 영구적으로 중단하는 경우 이 약 투여도 중단해야 한다.

특수 환자군

1) 고령자

고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 신장애

경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73m²)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 적정 용량은 확립되지 않았다.

3) 간장애

경증, 중등증 또는 중증 간장애(Child Pugh Turcotte [CPT] 등급 A, B 또는 C) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 비대칭성 간경변 환자에 대한 소발디의 안전성과 효능은 확립되지 않았다.

4) 간이식 대기 환자

간이식 대기 환자에 대한 소발디 투여 기간은 개별 환자에 대한 잠재적 이익 및 위험 평가에 따라 정해져야 한다.

5) 소아

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 소발디의 안전성 및 효능은 확립되지 않았으며 이용 가능한 데이터가 없다.

투여 방법

필름코팅정은 경구 투여용이다. 환자에게 필름코팅정 전체를 삼키도록 안내해야 한다. 필름코팅정은 주성분의 쓴 맛 때문에 씹거나 으개서는 안된다.

약물 복용 2시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 2시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다. 이는 투여량의 대부분이 투여 후 2

		시간 이내에 흡수됨을 보여 주는 소포스부비르 및 GS 331007의 흡수 약동학에 근거한다. 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 알려야 한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2015.09.10.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		- 미국 허가(13.12.06 허가, last update 14.11.14) - 유럽 허가(14.01.16 허가, last update 15.01.27)	
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자 송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서		종양계약품과	심사담당자 (안유) 박소라, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자 안창수, 황혜령, 우선욱, 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

다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 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 400 mg 1정 1일 1회 경구 투여이다.

이 약은 다른 약물과 병용하여 사용해야 한다. 이 약의 단독요법은 권장되지 않는다. 이 약과 병용하는 의약품의 허가사항을 함께 참조하도록 한다. 이 약과 병용투여가 권장되는 약물과 치료기간은 표 1과 같다.

표 1: 이 약의 병용요법에 권장되는 병용 투여 약물 및 치료 기간

환자군*	치료		기간
유전자형 1형 및 4형 만성 C형 간염 환자	HCV 단독 감염	이 약 + 리바비린 ^e + 페그인터페론 알파	12주 ^{a,b}
		이 약 + 리바비린 ^e 페그인터페론 알파를 투여하기에 부적격 또는 내약성이 없는 환자에 한해 사용 (* 사용상의 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것* 참조)	24주 ^a
	HIV 동시 감염	이 약 + 리바비린 ^e	24주
유전자 2형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^e		12주 ^{b,c}
유전자 3형 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^e		24주 ^c
간이식 대기 중인 만성 C형 간염 환자	이 약 + 리바비린 ^e		48주 또는 간이식 시점 중 빠른 시점까지 ^d
※ 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS [®]			

TaqMan[®]으로 측정하였다.

* 사람면역결핍바이러스(HIV)에 동시 감염 환자 및 대상성 간경변 환자 포함

- a 이전 치료에 실패한 유전자형 1형 및 4형 C형 간염 바이러스 감염 환자에 있어 이 약의 병용요법에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.
- b 치료 기간을 12주 이상 최대 24 주로 연장할 가능성에 대하여 고려해야 한다. 특히 이전에 인터페론 기반 요법에 대한 낮은 반응률과 연관된 요인(예: 진행성 섬유화/간경변, 높은 기저 바이러스 수치, IL28B 비CC 유전자형, 과거 페그인터페론 알파 및 리바비린 요법에 대한 완전무반응)을 1가지 이상 가지고 있는 환자의 경우 치료 기간 연장이 고려되어야 한다.
- c 이전 치료 경험이 없거나, 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전 페그인터페론 알파 치료에 실패한 환자
- d 아래의 '특수 환자군 - 간이식 대기 환자'를 참조한다.
- e 리바비린과 병용시 리바비린은 1일 2회 체중에 따라 용량을 조절하여 투여한다. 1일 투여 용량은 <75kg인 경우 1000mg, ≥75kg인 경우 1200mg이며 식사와 함께 투여한다.

용량 변경

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

이 약을 페그인터페론 알파와 병용투여하여 환자가 약물과 연관 가능성이 있는 중대한 이상사례를 보이는 경우, 페그인터페론 알파 투여 용량을 감량하거나 중단해야 한다. 페그인터페론 알파 감량 및/또는 투여 중단 방법에 대한 추가 정보는 페그인터페론 알파의 허가사항을 참조한다.

환자가 리바비린과 연관 가능성이 있는 중대한 이상사례를 보이는 경우 적절하다면 이상사례가 악화되거나 중증도가 감소할 때까지 리바비린의 투여 용량을 변경하거나 중단해야 한다. 환자의 헤모글로빈 농도 및 심장 상태에 근거한 투여 용량 변경 및 투여 중단 방법에 대한 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

투여 중단

이 약과 병용투여하는 약물을 영구적으로 중단하는 경우 이 약 투여도 중단해야 한다.

특수 환자군

1) 고령자

고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 신장애

경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애(사

구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73m²)또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환 (ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 페그인터페론 알파 또는 리바비린과 병용하는 경우 크레아티닌 청소율(CrCL) < 50mL/min인 경우 투여 용량 및 투여 중단은 페그인터페론 및 리바비린의 허가사항을 참조한다.

3) 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 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 간이식 대기 환자

간이식 대기 환자에 대한 이 약의 투여 기간은 개별 환자에 대한 잠재적 이익 및 위험 평가에 따라 정해져야 한다.

5) 소아

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

투여 방법

필름코팅정은 경구 투여용이다. 환자에게 필름코팅정 전체를 삼키도록 안내해야 한다. 필름 코팅정은 주성분의 쓴 맛 때문에 씹거나 으개서는 안 된다.

약물 복용 2시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 2시간 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 알려야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아미오다론과 다른 C형 간염 직접 작용 항바이러스제와 병용 시 증상성 서맥

이 약을 다클라타스비르 또는 시메프레비르와 함께 복용하면서 아미오다론을 병용하는 경우, 증상성 서맥 및 몇 건의 심박조율기 삽입을 필요로 하는 사례에 대한 시판 후 보고가 있었다. 아미오다론을 이 약을 포함하는 요법(하보니정 (레디파스비르/소포스부비르)과 병용한 환자에서 심정지 사망이 보고되었다. 서맥은 일반적으로 C형 간염 치료를

시작한 지 수 시간 내지 수 일 내에 나타났으나 2주 후까지 관찰되기도 하였다. 베타차 단제를 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.

이 약과 다른 직접 작용 항바이러스제(DAA)를 함께 복용하는 환자에서 아미오다론 병용은 추천되지 않는다. 다른 대체제 및 사용 가능한 치료법이 없는 아미오다론 복용 환자가 이 약과 다른 직접 작용 항바이러스제를 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 다른 직접 작용 항바이러스제와 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 기술한 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)

2) 임신 및 리바비린과의 병용

이 약을 리바비린 또는 페그인터페론 알파/리바비린과 병용하는 경우, 가임기 여성 또는 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에서 권고하는 바와 같이 치료 중 또는 치료 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다. 추가 정보는 리바비린의 허가사항을 참조한다.

3) 강력한 P-gp 유도제와의 병용

장 내 P-당단백질(P-gp)의 강력한 유도제인 약물[예: 리팜피신, 세인트존스워트(Hypericum perforatum), 카바마제핀, 페니토인]은 소포스부비르 혈장 농도를 현저히 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이들 약물과 이 약을 병용해서는 안 된다.

2. 다음과 같은 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 이 약은 다른 약물과 병용하여 사용되므로, 해당 약물에 대한 금기사항이 병용요법에 대해서도 적용된다. 금기사항 목록은 각각 해당하는 약물의 허가사항을 참고한다(페그인터페론 알파 및 리바비린 허가사항 참조).
- 3) 리바비린 또는 페그인터페론/리바비린과 병용시 임부 및 그 파트너 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유전자형 1, 4 형 C형 간염 바이러스 감염에 있어 인터페론을 사용하지 않는 요법

유전자형 1, 4형 C형 간염 바이러스 감염 환자에서 인터페론을 사용하지 않는 이 약의 요법에 대한 3상 임상 연구는 수행되지 않았다. 따라서 최적의 치료법 및 치료 기간은 확립되지 않았다. 이러한 치료법은 인터페론 치료에 내약성이 없거나 부적절한 환자이면서 치료가 시급히 요구되는 경우에 한해 사용되어야 한다.

HIV와 C형 간염 바이러스 동시감염 환자를 대상으로 한 2건의 공개라벨 임상시험 (PHOTON-1, PHOTON-2)에서, 유전자형 1a형 및 1b형에 대한 소포스부비르+리바비린 24 주 치료 시 SVR12(12차의 지속적 바이러스 반응)는 PHOTON-1 시험에서 각각 82% (74/90명), 54% (13/24명), PHOTON-2 시험에서 각각 84% (84/100명), 91% (10/11명)이었다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

리바비린 또는 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용하여 소포스부비르로 치료하는 동안 가장 자주 보고된 이상약물반응은 리바비린 및 페그인터페론 알파 치료 시 예상되는 안전성 프로파일과 일치했으며, 예상되는 이상약물반응의 빈도 또는 중증도 증가도 없었다.

이상반응 평가는 5개의 3상 임상연구(대조 및 비대조 방식)에서 통합된 데이터를 근거로 한다.

이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 피험자의 비율은 위약을 투여 받은 피험자의 경우 1.4%, 소포스부비르 + 리바비린을 12주 간 투여 받은 피험자의 경우 0.5%, 소포스부비르 + 리바비린을 16주 간 투여 받은 피험자의 경우 0%, 페그인터페론 알파 + 리바비린을 24주 간 투여 받은 피험자의 경우 11.1% 및 소포스부비르 + 페그인터페론 알파 + 리바비린을 12주 간 투여 받은 피험자의 경우에는 2.4%였다.

2) 이상반응 요약 표

이 약은 페그인터페론 알파를 포함하거나 포함시키지 않은 상태로 주로 리바비린과 병용하는 요법으로 연구되었다. 이러한 맥락에서 소포스부비르에 특정한 이상약물반응이 확인되지 않았다. 소포스부비르 및 리바비린 또는 소포스부비르, 리바비린 및 페그인터페론 알파를 투여받은 피험자에게서 발생한 가장 흔한 이상약물반응은 피로, 두통, 구역질 및 불면증이었다.

소포스부비르를 리바비린과 병용 또는 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용 시 다음과 같은 이상약물반응이 확인되었다(표 2). 신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 아래와 같다. 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 - < 1/10$), 때때로 ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$) 또는 매우 드물게($< 1/10,000$)로 정의하였다.

표 2: 소포스부비르를 리바비린과 병용하거나 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용 시 확인된 이상약물반응

빈도	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
감염 및 전염:		
흔하게	비인두염	
혈액 및 림프계 장애:		
매우 흔하게	헤모글로빈 감소	빈혈, 호중구 감소증, 림프구 수 감소, 혈소판 수 감소
흔하게	빈혈	
대사 및 영양 장애:		
매우 흔하게		식욕 감퇴
흔하게		체중감소
정신질환:		
매우 흔하게	불면증	불면증
흔하게	우울증	우울증, 불안증, 초조
신경계 장애:		
매우 흔하게	두통	어지러움, 두통
흔하게	주의력 장애	편두통, 기억력 장애, 주의력 장애
안질환:		
흔하게		시야 흐림
호흡기, 가슴 및 종격 장애:		
매우 흔하게		호흡곤란, 기침
흔하게	호흡곤란, 운동성 호흡곤란, 기침	운동성 호흡곤란
위장장애:		
매우 흔하게	구역질	설사, 구역질, 구토
흔하게	복부 불편감, 변비, 소화 불량	변비, 구강건조, 위식도역류
간담도 장애:		
매우 흔하게	혈액 빌리루빈 증가	혈액 빌리루빈 증가
피부 및 피하 조직 장애:		
매우 흔하게		발진, 가려움
흔하게	탈모증, 피부 건조증, 가려움	탈모증, 피부 건조증
근골격 및 결합조직 장애:		
매우 흔하게		관절통, 근육통

흔하게	관절통, 요통, 근육연축, 근육통	요통, 근육연축
일반 장애 및 투여 부위 병태:		
매우 흔하게	피로, 과민성	오한, 피로, 인플루엔자 유사 질환, 과민성, 통증, 발열
흔하게	발열, 무력증	홍통, 무력증

^a SOF = 소포스부비르; ^b RBV = 리바비린; ^c PEG = 페그인터페론 알파

3) 기타 환자군

사람면역결핍바이러스와 C형 간염 바이러스 동시 감염

사람면역결핍바이러스와 C형 간염 바이러스 동시 감염 피험자에서 소포스부비르와 리바비린의 안전성 프로파일은 소포스부비르 및 리바비린으로 치료한 C형 간염 바이러스 단독 감염 피험자에 대한 3상 임상 연구에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사했다.

간이식 대기 환자

간이식을 받기 전 C형 간염 바이러스에 감염된 피험자에서의 소포스부비르 및 리바비린의 안전성 프로파일은 3상 임상 연구에서 소포스부비르 및 리바비린으로 치료한 피험자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사했다.

4) 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 (이 약과 다른 C형 간염 직접 작용 항바이러스제를 함께 복용하면서 아미오다론을 병용 시) (1. 경고. 1) 아미오다론과 다른 C형 간염 직접 작용 항바이러스제와 병용 시 증상성 서맥 항 참조)

5. 일반적 주의

1) 이 약의 단독 투여는 권장되지 않으며 C형 간염 치료를 위해 다른 약물과 병용 처방되어야 한다. 이 약과 병용하는 다른 약물을 영구적으로 중단하는 경우 이 약도 중단해야 한다(‘용법·용량’ 참고). 이 약으로 치료를 시작하기 전 병용 약물의 허가사항을 참조한다.

2) C형 간염 바이러스에 직접 작용하는 항바이러스제와의 병용 투여

이 약과 텔라프레비르 또는 보세프레비르의 병용 투여를 뒷받침해 주는 데이터는 없다. 이러한 병용 투여는 권장되지 않는다(‘6. 상호작용’ 참조)

3) C형 과 B형 간염 바이러스 동시 감염

C형과 B형 간염 바이러스 동시 감염 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

4) 내성

세포배양 결과

1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a 등 여러 유전자형에 대하여, 소포스부비르에 감수성이 낮은 HCV 레플리콘을 선별하여 세포배양하였다. 시험한 모든 유전형 레플리콘에서 소포스부비르에 대한 낮은 감수성은 일차 NS5B 치환 S282T와 연관되었다. 8개 유전형의 레플리콘에서 S282T 치환 위치 지정 돌연변이가 있는 경우 소포스부비르 감수성은 2-18배 감소하고 해당 wild type과 비교 시 항바이러스 활성은 89-99%까지 감소하였다. 생화학적 분석 시, S282T 치환을 발현하는 유전자 1b, 2a, 3a, 4a형 에서 얻은 재조합 NS5B 폴리머라제는 해당 wild type과 비교해 GS 461203에 대한 감수성이 낮았다.

임상시험 결과

3상 임상에서 소포스부비르를 투여 받은 피험자 991명에 대한 통합분석에서, 226명이 바이러스학적으로 실패했거나 시험약 조기 중단 후 HCV RNA > 1,000 IU/mL이 되어 내성 분석 대상이 되었다. 이들 226명 가운데 225명에서 NS5B 염기서열 확인이 가능했고, 221명은 딥 시퀀싱(deep sequencing) (분석 컷오프 1%)이 가능했다. 이 가운데 딥 시퀀싱 또는 또는 통합 시퀀싱 (population sequencing) 검사에서 소포스부비르와 연관된 S282T 치환이 확인된 경우는 없었다. 2상 임상에서 이 약 단독으로 치료 받은 1명의 대상자에서 NS5B의 S282T 치환이 검출되었다. 기저시점에서 1% 미만이었던 이 피험자의 HCV 282T는 치료종료 4주 후 >99%가 되었고 소포스부비르의 감수성이 13.5배 감소하고 항바이러스 활성이 감소했다. S282T 치환은 이후 8주에 걸쳐 wild type으로 복귀되어 치료종료 12주 후 딥 시퀀싱에서 검출되지 않았다.

3상 임상에 참여한 다수의 유전자 3형 HCV 감염 환자에서 얻은 치료 후 재발한 샘플에서 L159F 및 V321A, 2가지의 NS5B 치환이 검출되었다. 이들 치환 균주를 보유한 환자에서 소포스부비르 또는 리바비린에 대한 표현형 감수성의 변화는 나타나지 않았다. 또한 부분 치료반응을 보인 이식 전 환자에서 치료 중 딥 시퀀싱으로 S282R 및 L320F 치환이 검출되었다. 이것이 갖는 임상적 의미는 알려지지 않았다.

간 이식 대기 중인 환자에서 이식 전 이 약과 리바비린을 최대 48주까지 투여한 시험에서, 바이러스학적 실패(바이러스 돌과 및 재발)를 보인 유전자형 1형 HCV 감염 환자 다수에서 L159F 치환이 검출되었다. 또한 기저시점에 L159F 및/또는 C316N 치환은 이식 후 이 약 관련 바이러스 돌과 및 재발과 관련 있었다. 치료 중 바이러스학적 실패를 보인 환자에서 L159F, V321A, L320F, 또는 S282R/S282G 가 검출되었다.

기저시점에서의 HCV 다형성(polymorphism)이 치료 결과에 미치는 영향

3상 임상에 참여한 1,292명의 환자에서 통합 시퀀싱을 통해 기저시점에서의 NS5B 염기서열을 확인하였다. 기저시점 염기서열이 확보된 환자 가운데 S282T 치환은 검출되지 않았다. 기저시점에서의 다형성이 치료 결과에 미치는 영향에 대한 분석에서, 기저시점에서의 HCV NS5B 변이 존재 여부와 치료 결과 사이에는 통계적으로 유의한 연관성이 나타나지 않았다.

교차 내성

소포스부비르 관련 S282T 내성치환을 발현하는 HCV 레플리콘에 다른 계열의 항HCV 약제는 완전한 감수성을 나타내었다. 타 뉴클레오시드 억제제의 내성에 관련된 NS5B 치환 L159F와 L320F에 대해 소포스부비르는 활성을 유지했다. 소포스부비르는 NS5B 비뉴클레오시드 억제제, NS3단백분해효소 억제제, NS5A 억제제와 같이 작용기전이 다른 타 직접작용 항바이러스제에 대한 내성에 연관된 치환에 대하여 완전한 감수성을 보였다.

6. 약물 상호작용

소포스부비르는 뉴클레오티드 전구약물이다. 이 약은 경구 투여 후, 소포스부비르는 신속하게 흡수되며 광범위한 간 초회-통과 및 장 대사의 대상이 된다. 카르복실에스테라아제1을 포함한 효소들에 의해 촉진되는 세포 내 가수분해성 전구약물 분해 및 뉴클레오티드 키나아제에 의해 촉진되는 순차적인 인산화 단계는 약리학적 활성을 가진 우리딘 뉴클레오시드 유사체 삼인산을 형성한다. 약물 관련 물질 전신 노출의 90% 이상을 차지하는 주요 비활성 순환 대사물 GS-331007은 활성대사물 형성의 순차적 경로 또는 병렬적 경로를 통하여 형성된다. 모약물 소포스부비르는 약물 관련 물질 전신 노출의 약 4%를 차지한다. 임상약리연구에서 약동학 분석을 위해 소포스부비르 및 GS-331007이 모니터링되었다.

소포스부비르는 약물 운반체 P-gp 및 유방암내성단백(BCRP)의 기질이지만 GS-331007은 그렇지 않다. 장 내 강력한 P-gp 유도제인 약물[예: 리팜피신, 세인트존스워트(Hypericum perforatum), 카바마제핀, 페니토인]은 소포스부비르 혈장 농도를 현저히 떨어뜨려 이 약의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 함께 사용해서는 안된다. P-gp 및/또는 BCRP를 억제시키는 약물과 이 약을 병용 투여하면 GS-331007 혈장 농도 증가 없이 소포스부비르 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 P-gp 및/또는 BCRP 억제제는 이 약과 병용 투여할 수도 있다. 소포스부비르 및 GS-331007은 P-gp 및 BCRP의 억제제가 아니므로 이러한 운반체의 기질인 약물의 노출을 증가시키지는 않을 것으로 예상된다.

소포스부비르의 세포 내 대사 활성화 경로는 보통 병용 약물의 영향을 거의 받지 않는 저 친화성 및 고용량의 가수분해효소와 뉴클레오티드 인산화 경로를 통해 매개된다.

기타 상호작용

병용 투여할 가능성이 있는 의약품과 이 약의 약물 상호작용 정보는 아래 표 3과 같다(기하 최소제곱 평균(GLSM) 비율의 90% 신뢰구간(CI)이 사전에 설정한 동등성 범위 이내인 경우 “↔”, 초과한 경우 “↑”, 미만인 경우 “↓”로 표시). 이 표가 모든 경우를 포함하지는 않는다.

표 3: 이 약과 기타 의약품 간의 상호작용

치료군별 의약품	약물 농도에 대한 영향 AUC, C_{max} , C_{min} 의 평균 비율 (90% 신뢰구간) ^{a,b}	이 약 병용 투여에 관한 권고
각성제		
모다피닐	상호작용 연구되지 않음	이 약과 모다피닐 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
항경련제		
카바마제핀 페니토인 페노바르비탈 옥스카바제핀	상호작용 연구되지 않음	이 약과 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈 또는 옥스카바제핀 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음. 이 약은 카바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈 또는 옥스카바제핀, 강력한 장 P-gp 유도제 등과 함께 사용해서는 안 됨.
항부정맥제		
아미오다론	아미오다론과 소포스부비르의 농도에의 영향은 알려지지 않음.	아미오다론을 이 약 다른 직접 작용 항바이러스제와 병용 시 증상성 서맥이 나타날 수 있음. 이의 기전은 알려지지 않음. 이 약과 다른 직접 작용 항바이러스제를 함께 복용하는 환자가 아미오다론을 병용하는 것은 권장되지 않음. 병용이 필요한 경우 심장 모니터링이 권장됨 (1. 경고. 1) 아미오다론과 다른 C형 간염 직접 작용 항바이러스제와 병용 시 증상성 서맥 항 참조)
항결핵제		
리파부틴 리파펜틴	상호작용 연구되지 않음	이 약과 리파부틴 또는 리파펜틴 병용 투여는 소포스부비르 농도를 감소시켜 이 약의 치료 효과를 감소시킬 것으로 예상됨. 이러한 병용 투여는 권장되지 않음.
리팜피신(600 mg 1일 1회)/ 소포스부비르 (400 mg 단일 투여) ^f	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)	이 약은 강력한 장 P-gp 유도제인 리팜피신과 함께 사용해서는 안 됨.

	(P-gp 유도)	
<i>허브 보조제</i>		
세인트존스워트 (<i>Hypericum perforatum</i>)	상호작용 연구되지 않음	이 약은 강력한 강 P-gp 유도제인 세인트존스워트와 함께 사용해서는 안 됨.
<i>HCV 항바이러스제: HCV 단백질분해효소억제제</i>		
보세프레비르(BOC) 텔라프레비르(TPV)	상호작용 연구되지 않음	이 약과 보세프레비르 또는 텔라프레비르 병용 투여에 관한 약물-약물 상호작용 데이터 없음.
<i>마약성 진통제:</i>		
메타돈 ^f (메타돈 유지 요법 [1일 30 - 130 mg])	<i>R-메타돈</i> ↔ C_{max} 0.99(0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01(0.85, 1.21) ↔ C_{min} 0.94(0.77, 1.14) <i>S-메타돈</i> ↔ C_{max} 0.95(0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95(0.77, 1.17) ↔ C_{min} 0.95(0.74, 1.22) <i>소포스부비르</i> ↓ C_{max} 0.95^c(0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30^c(1.00, 1.69) C_{min}(NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.73^c(0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04^c(0.89, 1.22) C_{min}(NA)	소포스부비르와 메타돈을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 메타돈의 용량 조정은 필요하지 않음.
<i>면역억제제</i>		
사이클로스포린 ^e (600 mg 단위 투여)	<i>사이클로스포린</i> ↔ C_{max} 1.06(0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98(0.85, 1.14) C_{min}(NA) <i>소포스부비르</i> ↑ C_{max} 2.54(1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53(3.26, 6.30) C_{min}(NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.60(0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C_{min}(NA)	소포스부비르와 사이클로스포린을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 사이클로스포린의 투여량 조정은 필요하지 않음.
타크롤리무스 ^e (5 mg 단위 투여)	<i>타크롤리무스</i> ↓ C_{max} 0.73(0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40)	소포스부비르와 타크롤리무스를 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 타크롤리무스의 투여량 조정은 필요하지 않음.

	$C_{min}(NA)$ 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.97(0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13(0.81, 1.57) $C_{min}(NA)$ GS-331007 ↔ C_{max} 0.97(0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00(0.87, 1.13) $C_{min}(NA)$	
<i>HIV</i> 항바이러스제: 역전사효소 억제제		
에파비렌즈 ^f (600 mg 1일 1회) ^d	에파비렌즈 ↔ C_{max} 0.95(0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96(0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96(0.93, 0.98) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.81(0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94(0.76, 1.16) $C_{min}(NA)$ GS-331007 ↓ C_{max} 0.77(0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84(0.76, 0.92) $C_{min}(NA)$	소포스부비르와 에파비렌즈를 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 에파비렌즈의 투여량 조절은 필요하지 않음.
엠트리시타빈 ^f (200 mg 1일 1회) ^d	엠트리시타빈 ↔ C_{max} 0.97(0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99(0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04(0.98, 1.11) 소포스부비르 ↓ C_{max} 0.81(0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94(0.76, 1.16) $C_{min}(NA)$ GS-331007 ↓ C_{max} 0.77(0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84(0.76, 0.92) $C_{min}(NA)$	소포스부비르와 엠트리시타빈을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 엠트리시타빈의 투여량 조절은 필요하지 않음.
테노포비르 디소프록실 푸마르산염 ^f (300 mg 1일 1회) ^d	테노포비르 ↑ C_{max} 1.25(1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98(0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99(0.91, 1.07)	소포스부비르와 테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염의 투여량 조절은 필요하지 않음.

	<i>소포스부비르</i> ↓ C_{max} 0.81(0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94(0.76, 1.16) C_{min}(NA) <i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0.77(0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84(0.76, 0.92) C_{min}(NA)	
릴피비린^f (25 mg 1일 1회)	<i>릴피비린</i> ↔ C_{max} 1.05(0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06(1.02, 1.09) ↔ C_{min} 0.99(0.94, 1.04) <i>소포스부비르</i> ↑ C_{max} 1.21(0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09(0.94, 1.27) C_{min}(NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 1.06(0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01(0.97, 1.04) C_{min}(NA)	소포스부비르와 릴피비린을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 릴피비린의 투여량 조정은 필요하지 않음.
<i>HIV 항바이러스제: HIV 단백질분해효소억제제</i>		
리토나비르 병용 다 루나비르^f (800/100 mg 1일 1 회)	<i>다루나비르</i> ↔ C_{max} 0.97(0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97(0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86(0.78, 0.96) <i>소포스부비르</i> ↑ C_{max} 1.45(1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34(1.12, 1.59) C_{min}(NA) <i>GS-331007</i> ↔ C_{max} 0.97(0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24(1.18, 1.30) C_{min}(NA)	소포스부비르와 다루나비르(리토나비르 병용)를 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 다루나비르의 투여량 조정은 필요하지 않음.
<i>HIV 항바이러스제: 통합효소 억제제</i>		
랄테그라빌^f (400 mg 1일 2회)	<i>랄테그라빌</i> ↓ C_{max} 0.57(0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73(0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95(0.81, 1.12) <i>소포스부비르</i> ↔ C_{max} 0.87(0.71, 1.08)	소포스부비르와 랄테그라빌을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 랄테그라빌의 투여량 조정은 필요하지 않음.

	↔ AUC 0.95(0.82, 1.09) C _{min} (NA) <i>GS-331007</i> ↔ C _{max} 1.09(0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03(0.97, 1.08) C _{min} (NA)	
경구 피임약		
노르게스티메이트/에티닐에스트라디올	<i>노르게스트로민</i> ↔ C _{max} 1.06(0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05(0.92, 1.20) C _{min} (NA) <i>노르게스트렐</i> ↔ C _{max} 1.18(0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19(0.98, 1.44) C _{min} (NA) <i>에티닐에스트라디올</i> ↔ C _{max} 1.14(0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08(0.93, 1.25) C _{min} (NA)	소포스부비르와 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올을 동시에 사용하는 경우 소포스부비르 또는 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올의 투여량 조정은 필요하지 않음.

NA = 사용불가/해당 없음.

- 소포스부비르 포함/미포함 상태에서의 병용 투여 약물 약동학의 평균 비율 (90% CI) 및 병용 투여 약물 포함/미포함 상태에서의 소포스부비르와 GS-331007의 평균 비율. 영향 없음 = 1.00
- 모든 상호작용 연구는 건강한 자원자에게 수행되었음.
- 과거 대조군에 근거한 비교
- 고정용량복합제로서 투여됨
- 생물학적 동등성 범위 80%-125%
- 동등성 범위 70%-143%

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/ 남성 및 여성의 피임

이 약을 리바비린 또는 페그인터페론 알파/리바비린과 함께 사용하는 경우 여성 환자와 남성 환자의 여성 파트너의 임신을 피하기 위해 각별한 주의를 기울여야 한다. 리바비린에 노출된 모든 동물 중에서 유의미한 기형 발생 및/또는 태자 사망 영향이 입증되었다. 가임기 여성과 그 남성 파트너는 리바비린의 허가사항에 따라 치료 기간 및 치료가 끝난 후 일정 기간 동안 효과적인 형태의 피임법을 사용해야 한다. 임부에 대한 추가 정보는 리바비린

의 허가사항을 참조한다.

2) 임신

임신한 여성에서의 소포스부비르 사용은 데이터가 없거나 제한적(300건 미만의 임신 결과)이다.

동물 연구에서는 생식독성과 관련된 직간접적 유해 영향이 나타나지 않았다. 랫트와 토끼에 대해 시험한 가장 높은 투여량에서 태자 발달에 미치는 어떤 영향도 관찰되지 않았다. 그러나 사람에 권장 임상 용량을 투여했을 때의 노출과 비교하여 랫트에서 소포스부비르 투여 시 도달되는 노출 한계를 완전히 추정하는 것은 불가능했다.

예방책으로서 임신 중에는 이 약의 사용을 피하는 것이 좋다.

이 약을 리바비린과 병용투여하는 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

소포스부비르 또는 그 대사물이 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 동물에서의 약동학 데이터는 대사물이 유즙을 통해 배설됨을 보여 준다. 신생아/유아에 대한 위험은 배제할 수 없으므로 수유 중 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

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

9. 노인에 대한 투여

고령 환자에 있어 용량을 조절할 필요는 없다.

10. 신장장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장장애 환자의 경우 이 약의 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신장장애(사구체여과율측정치[eGFR] < 30 mL/min/1.73m²) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환(ESRD) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 적정 용량은 확립되지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

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 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

12. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 다소 영향을 미쳤다. 페그인터페론 알파 및 리바비린과 병용하여 소포스부비르로 치료하는 동안 피로 및 주의력 장애, 어지러움 및 시야 흐림이 보고되었음을 환자에게 알려야 한다(‘4. 이상반응’ 참조).

13. 과량투여시의 처치

소포스부비르의 최고 용량 기록은 59명의 건강한 피험자에 투여한 1,200 mg의 단회 과량 투여 용량이었다. 해당 연구에서 이러한 용량 수준에서 관찰된 부작용은 없었으며 이상반응은 그 빈도와 중증도에 있어 위약 및 소포스부비르 400 mg 치료군에서 보고된 것과 비슷했다. 이보다 높은 용량을 투여했을 때의 영향은 알려져 있지 않다.

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량 투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링해야 한다. 이 약 과량 투여에 대한 처치는 활력 징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다. 혈액 투석으로 주요 순환 대사물 GS-331007을 효과적으로 제거할 수 있다(53% 추출률). 4시간의 혈액 투석으로 투여된 용량의 18%가 제거되었다.

14. 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

○ 소포스부비르

* 주성분 제조원 : AMPAC Fine Chemicals LLC

- 주소 : Highway 50 & Hazel Avenue, Rancho Cordova, CA 95670, USA

- DMF 등록번호 : 수6273-4-ND

○ 소포스부비르

* 주성분 제조원 : Cambrex Charles City, Inc

- 주소 : 1205 11th Street, Charles City, Iowa(IA) 50616, USA

- DMF 등록번호 : 수6273-2-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 신약 허가조건 부여(재심사 6년)

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임.
- 재심사기간 : 2015.9.10~ 2021.9.9
- 재심사신청기간: 2021.9.10~ 2021.12.9
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2013-251(2013.12.20.)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

제출 자료 구분	자료번호																																		
	1	2														3				4						5				6		7	8	비고	
		가								나						가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)																2)
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

면제여부 : 해당없음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 소포스부비르는 유전형 1, 2, 3, 4형의 만성 C형 간염, HCV/HIV 동시 감염 및 간이식 대기 중인 환자에서 각 유전형 별로 기존 치료받지 않은 환자 또는 기존 치료에 실패하거나 불내/부적합 환자에게 리바비린과의 병용요법으로 치료기간을 단축하고 경구요법으로 안전성 프로파일을 개선한 새로운 만성 C형 간염 치료제임.
- 주요 임상시험으로서 3상 시험 6건과 가교시험 1건을 수행하였으며 제출한 임상시험에서 GT 1, 2, 3, 4형, HIV 동시감염, 간이식 대기 중인 환자에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하였음.
- 시험 전체에서 안전성 프로파일은 페그인터페론, 리바비린의 안전성 프로파일과 일치하였으며 소포스부비르에 의해 추가된 이상반응은 없음
- 전반적으로 소포스부비르 요법은 치료기간이 단축되고 경구요법으로 진행되므로 이전 인터페론 기반 요법 대비 안전성 프로파일은 개선되었음.
- 가교시험자료는 한국, 대만의 다국가 3상 임상시험이 제출되었으며 한국에서 naive 및 이전 치료 경험이 있는 유전자형 2형에 대한 SVR12 평가 보고서를 제출하였음. 한국인에서의 약동학은 다국가 코카시아인과 유사하였으며 유효성 결과 및 안전성 프로파일도 모시험과 유사한 경향을 보였음.
- 비임상시험자료는 허가에 적합함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 소발디정(소포스부비르)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전 : 시험관내 HCV RNA 복제의 강력한 억제를 나타낸 새로운 HCV의 NS5B 지향성 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

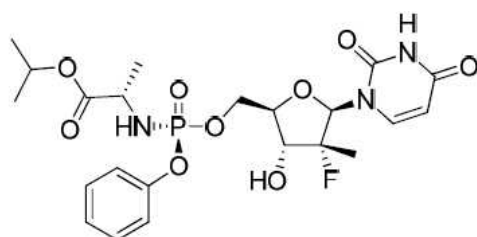
- Gilead에서는 만성 HCV 감염 치료를 위해 DAA 제제 SOF를 개발했다. SOF+RBV 요법은 현재 사용 가능한 PEG+RBV 기반 요법(치료 및 GT에 대한 이전 반응에 따라 24주 - 48주)과 비교할 때 단기 투여 기간(GT 2 HCV 감염 환자의 경우 12주, GT 3 HCV 감염 환자의 16주)과 향상된 안전성 및 내성으로 GT 2 또는 3 HCV 감염 환자를 치료할 가장 효과적인 전경구 요법을 제공하기 위해 개발되었다. PEG+RBV 요법과는 달리, SOF+RBV는 반응 유도 요법이 필요하지 않다. 따라서 환자에 대한 부담이 적고 치료를 받는 동안 환자를 면밀하게 모니터링이 필요하지 않다. 12주 또는 16주 SOF+RBV는 IFN 복용 능력 또는 복용 필요 여부와 관계없이 GT 2 또는 3 HCV 감염 피험자를 위한 유망한 치료 요법이다. 이 요법은 치료 상의 큰 이점을 제공하며, GT 2 또는 3 HCV 감염 모집단에 대해 현재 적절한 요법을 선택할 수 없을 경우(즉, IFN 부적격이거나 IFN 내성이 없거나 IFN 복용 의사가 없는 GT 2 또는 3 HCV 감염 환자, 이전 PEG+RBV 요법에 실패한 GT 2 또는 3 HCV 감염 환자) 치료를 제공한다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

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



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 소포스부비르 : 별규

☒ 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 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 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: 24개월 간 안정성자료, 중간: 24개월 간 안정성자료, 가속: 6개월 간 안정성자료
광안정성시험

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH 30℃/75% RH	HDPE 병포장	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
가혹시험	50℃/실내 25℃/80% RH 5℃		적합
광안정성	조도 120만 Lx		적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)
단회투여 독성시험	랫트 M/F	단회	po	50, 300, 1800
반복투여 독성시험	마우스 M/F	14일	po	50, 150, 500, 1500
	마우스	3개월	po	SOF로서 100(M), 300(F), 1000
	랫트	7일	po	GS-9851로 30, 250, 2000
	랫트 M/F	28일	po	GS-9851로 20, 100, 500
	랫트 M/F	90일 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500
	랫트 M/F	6개월 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500
	개 M/F	7일	po	GS-9851로 30, 150, 1500
	개 M/F	28일	po	GS-9851로 20, 100, 500
	개	90일	po	SOF로서

		M/F	(4주휴약)		20, 100, 500
		개 M/F	9개월 (4주휴약)	po	20, 100, 500
유전독성시험	복귀돌연변이	S. typhimurium	48hr	in vitro	1.5-5000 ug/plate
	염색체 이상	CHO cell	4-20hr	in vitro	0.5-5000 ug/mL
	소핵	마우스		po	0, 500, 1000, 2000 mg/kg
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생	랫트 M/F	M:교미전28일~ 교미 F:교미전 14일~GD7일	po	SOF로서 0, 20, 100, 500 mg/kg/일
	배·태자 발생	랫트 F	임신 6-18일	po	SOF로서 0, 20, 100, 500 mg/kg/일
		토끼 F	임신 6-19일	po	SOF로서 0, 30, 90, 300 mg/kg/일
		토끼	임신 6-19일	po	SOF로서 0, 9, 30, 90, 300 mg/kg/일
	출생전후 발생 및 모체기능	랫트	임신6일~출산20일	po	0, 50, 250, 500 mg/kg/일
발암성시험		마우스 M/F	24개월	po	M: 0, 20, 60, 200 mg/kg/일 F: 0, 60, 200, 600 mg/kg/일
		랫트 M/F	24개월	po	0, 75, 250, 750 mg/kg/일
국소독성(눈)		소각막 혼탁 및 투과도 시험		in vitro	20% w/w(불투명도=4시간;투과성=90분)
국소독성(림프절)		마우스			10, 25, 50% w/v
피부자극		토끼			0.5 g(4시간)
기타					
SOF에 GS-9851을 비교하는 14일 경구 가교 독성 연구		랫트	14일	po	500 mg/kg/일
SOF의 7일 경구 범위 결정 연구		비임신 토끼	7일	po	9, 30, 90, 300 mg/kg/일
SOF에 GS-9851을 비교하는 14일 경구 가교 독성 연구		개			500 mg/kg/일
유연물질 및 분해산물					
시험종류	종 및 계통	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	
반복투여 독성시험	랫트	14일	po	공정관련 불순물 PSI-356822 포함 0, 500 (lot 40410003)	
	랫트	14일	po	0, 100, 500 mg/kg/일	
유전독성시험					

- 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). 14 일 휴약기에서 소실되었고 39주 투여시험에서는 관찰되지 않았음. 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.

4.1. 독성시험자료 개요

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

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- In vitro 항바이러스 활성

: 사람 간세포에서 SOF는 활성 우리딘 삼인산형(GS-461203)으로 변환되며 이는 0.7~2.6 μM 범위IC50 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 μM 의 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.

-. (pc-psi-7977-09-0010) GS-7977(S form), PSI-7976(R form), PSI-7851(mixture)의 활성대사체 PSI-7409의 간세포 농도 : 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

: S-form인 소포스부비르의 EC50, EC90이 가장 우수하고 CC는 100uM까지 영향 없음.

-. (pc-psi-7977-09-0009) 다른 GT에 대한 활성(활성 대사체로 평가)

- : 활성 대사체인 PSI-7409에 대하여 GT1b, GT3a, GT4a에 활성 보임.
- . (pc-psi-7977-09-0012) PSI-7977(소포스부비르) 다른 GT에 대한 활성
- : 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
- : 소포스부비르는 GT1a는 0.03, GT2a는 0.02uM로 EC50 유사함.
- . (pc-psi-7977-10-0001) PSI-7977(소포스부비르)의 혈장단백에 의한 바이러스 활성
- : 소포스부비르의 바이러스 활성은 혈장단백 결합 정도에 영향을 받지 않음.
- . (pc-psi-7977-10-0002) PSI-7977(소포스부비르)와 리바비린과 병용에 대한 HCV 활성
- : 소포스부비르는 리바비린과 병용시 상승작용을 보이며 세포독성에는 차이 없음.
 - 내성 치환에 대한 활성
- . (pc-psi-7977-10-0004) GT1a NS5B F415Y 내성치환에 대한 PSI-7977(소포스부비르) 활성
- : 소포스부비르는 NS5B F415Y 내성치환에 감수성 영향 없음.
- . (pc-psi-7977-09-0008) NS5B S282T 내성치환에 대한 PSI-7851, PSI-7976, PSI-7977 활성
- : 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-334-2006) GS-7851(S/R mixture)에 대한 GT1b 내성 치환 감수성 연구 결과
- . (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 병용연구수행
- . (pc-334-2014) SOF+GS-5885 또는 GS-5816과 병용시 GT1-4에서 활성 평가
- . (pc-334-2018) GT1a에서 인터페론, 보세프레비르, 텔라프레비르와의 병용시 활성 평가
 - 다른 바이러스에 대한 영향 평가
- : (pc-334-2011) HIV, HRV, RSV, 인플루엔자A에 대한 활성 평가 결과 다른 항바이러스에는 활성 없음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

시험종류		시험계	투여 경로	결과
신경계	랫트(M/F)	100, 300, 1000mg/kg 단회	po	1000mg/kg까지 중추신경계 영향 없음. NOEL 1000mg/kg
심혈관계	hERG	HEK293 cells and K ⁺ channel; 10, 300 μ M	in vitro	10 및 100 μ M에서 각각 0.6% 및 12.7%의 억제율 IC50 > 300 μ M
		HEK293 cells and K ⁺ channel; 10, 100, 300 μ M	in vitro	대사물 GS-566500는 10, 100 및 300 μ M에서 각각 -0.1%, 1% 및 4.5%의 억제율 IC50 > 300 μ M
		HEK293 cells and K ⁺ channel; 3, 10, 100 μ M	in vitro	대사물 GS-606965는 3, 10 및 100 μ M에서 각각 0.2%, 4.3% 및 3.7%의 억제율 IC50 > 100 μ M

		HEK293 cells and K ⁺ channel; 10, 100 μ M	in vitro	대사물 GS-331007는 10 및 100 μ M에서 각각 0.8% 및 0.6%의 억제율 IC ₅₀ > 100 μ M
	ECG	dog 100, 300, 1000 mg/kg	po	심박수, 맥박압, 혈압, 체온, ECG 영향 없음. NOAEL 1000mg/kg
호흡기 계	랫트(M/F)	100, 300, 1000mg/kg 단회	po	1000mg/kg까지 호흡기계 영향 없음. NOEL 1000mg/kg

- 최대 1000 mg/kg을 투여한 경우 SD 래트의 중추신경계(CNS) 또는 호흡계 기능에 대한 GS-9851의 어떠한 유해 효과도 나타나지 않음.
- 시험한 최고 농도인 각각의 최대 무단백질 농도 159(300 μ M), 123(300 μ M), 34(100 μ M) 및 26(100 μ M) μ g/mL에서 시험관내 hERG 흐름의 최소 억제가 나타났음.
- 원격 관찰된 개의 단일 경구 투여 심혈관 연구에서 시험된 최고 투여량인 최대 1000 mg/kg까지 투여한 경우 GS-9851은 심박수, 혈압, 맥박압, 체온 또는 심전도(ECG) 매개변수에 대한 유해 효과를 발생시키지 않았음. 초기 용량 범위 결정 7일 반복 투여 연구에서 1500 mg/kg/일의 GS-9851을 투여한 수컷 개에게서 QTc 간격의 19% 연장이 나타났으나, 동일한 투여량과 노출에서 암컷 개에게 파형 변화와 ECG 결과가 관찰되지 않았음. 심전도계 매개변수는 500 mg/kg/일의 SOF를 최대 9개월까지 또는 GS-9851을 28일간 경구 투여한 개의 경우 영향을 받지 않았음. 7일 연구에서 개에 대한 1500 mg/kg/일의 유해한 투여량에서 이렇게 높은 투여량의 지배적 순환 대사물 GS-331007에 대한 노출(C_{max})은 1일 1회 투여된 400 mg의 SOF 치료 용량을 제공받은 HCV 감염 피험체에서 측정된 혈장 농도보다 약 90배(암수 혼성) 이상 높았음(임상 C_{max} = 0.582 μ g/mL). 또한, 1200 mg의 과잉 치료 용량에서 건강한 피험체를 상대로 수행된 철저한 QT 연구는 SOF와 QTc의 효과를 나타내지 않았고 ECG 또는 파동 형태에서 임상적으로 의미있는 변화가 없었음. 따라서 SOF가 임상적으로 의미있는 QT 연장을 유도할 수 있는 가능성은 낮은 것으로 간주됨.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수

- 설치류에서 GS-9851의 투여로 혈장 및 간에 GS-331007이 급속하게 출현. 투여 후(빠르면 15분 이내) 마우스나 래트에게서 GS-9851은 검출되지 않았음. 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 C_{max} = 47.5 μ M) 지속적인(t_{1/2} = 17.8 h) 간수치를 보임.
- 독성학 연구에서 마우스, 래트, 토끼 및 개에게 경구 투여 후 혈장 내 SOF, GS-9851 및 선택 대사물의 독성역학 프로파일 검사 및 지배 대사물인 GS-331007은 모든 연구에서 모니터링하였음. SOF와 GS-9851은 에스테라아제 활동으로 인해 마우스와 래트 혈장에서 불안정하여 이들 중에서는 검출되지 않았음. 감시된 화합물의 C_{max} 및 AUC는 일반적으로 투여량에 비례하여 증가하였음. 노출에서 뚜렷한 성별 차이는 관찰되지 않았으며(일반적으로 < 2배) 반복 투여 후 누적을 나타내는 증거는 관찰되지 않았음.

5.4.2. 분포

- **조직분포:** 랫트에 [14C]SOF를 경구 투여시 급속하게 흡수되고 조직으로 넓게 분포하고 소화관, 림프계 및 배

설계에서 조직 내 방사능의 최고 농도($\geq 10 \mu\text{g}$ 등가[equiv]/g)를 보임. CNS, 뼈, 눈 수정체 및 백색지방에서 총 방사능($C_{\text{max}} < 1 \mu\text{g equiv/g}$)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($\leq 0.073 \mu\text{g equiv/g}$)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:** $[^{14}\text{C}]$ 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 1/10이었으며 태아 신장으로도 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.

5.4.3. 대사

- **세포내 대사 :** 소포스부비어는 뉴클레오티드 전구약물이며 간세포내 활성화를 유도하여 약리학적 활성대사물인 GS-461203을 형성함. GS-461203의 형성은 래트, 개, 원숭이 및 사람에게서 분리된 시험관내 간세포에서 관찰되었음. 사람 간세포는 고성능 SOF 대사를 보이며 과잉 치료 용량의 SOF 농도에서도 포화되지 않았음. 세포내 활성화 경로의 첫 번째 단계는 카텝신 A(CatA)와 카르복실에스테라아제 1(CES1)에 의한 아이소프로필에스테르의 가수분해임. 그 이후의 활성화 단계에는 히스티딘 세중후 뉴클레오티드 결합 단백질 1(HINT1)에 의한 아미노산의 제거와 약리학적 활성대사물 GS-461203을 형성하기 위한 우리딘 일인산 시티딘 일인산 활성화효소 및 뉴클레오시드 이인산 활성화효소에 의한 순차적 인산화를 포함함.
- **대사경로 :** 세포내 SOF 대사의 주요 경로는 CatA와 CES1에 의한 아이소프로필에스테르의 가수분해임. CYP 동종효소, 플라빈 함유 단일산화효소(FMO) 또는 우리딘이인산-글루쿠로노실전이효소(UGT)는 여러 조건에서 배양된 사람 간 마이크로솜에서 SOF와 그 대사물인 GS-566500, GS-606965 및 GS-331007로 완료된 연구를 기반으로 한 SOF의 분해에 있어 중요하지 않았음. 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-331007은 모든 종과 $>80\%$ 의 혈장 노출을 포함하는 기질에서 다수의 약

물 관련 물질을 차지하였습음. 일부 설치류 중에 존재하는 높은 수준의 혈장 에스테라아제 활성을 반영하는 SOF는 쥐와 래트에서 검출되지 않았음. GS-331007와 GS-331007의 황산염 결합체 2개는 비임신, 임신 또는 분만후 암컷 래트의 혈장과 분만후 암컷의 모유에서 관찰된 주요 대사물이었음.

5.4.4. 배설

- [14C]SOF를 마우스, 래트 및 개에게 경구 투여한 후, 방사능은 주로 투여된 방사성동위원소 물질을 각각 65.6%, 72% 및 81%를 차지하는 소변 복구를 통해 소변에 배출되었음. 담관 캐놀러 삽입 래트의 결과는 담관에서 6%의 투여량이 제거되었음. 마우스, 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.

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용

- 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 μ M)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 비특정된 단백질 분해효소억제제)에 의한 일차 사람 간세포내 SOF 활성화 억제가 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 알려졌다(IC₅₀ > 100 μ M).
- 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-331007은 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 완전한 증가는 양성 대조군, 페노바르비탈 및 리팜핀에 의한 값의 < 15%이었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 29건, 1상 16건, 2상 7건, 3상 5건, 3b상(가교) 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 P7977-2025, P7977-1231, GU-US-334-0107, GU-US-334-0108, GU-US-334-0133, GU-US-334-0110, GU-US-334-0123 study임.

6.2. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [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.				
1상	-건강한 성인 (18-55세) -40명	-단회, 400mg 용량, 공복 및 고지방 식이 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. [GS-US-334-0131] GS-7977과 항레트로바이러스제 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트 (EFV/FTC/TDF), 단백질분해효소억제제 병용, 다루나비어/리토나비어(DRV/r), 통합효소 억제제, 라테그라비어(RAL) 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 릴피비린(RPV) 간의 약동학 약물-약물 상호작용 연구(1상, 개방표지)				
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	-약동학 -안전성	-SOF와 병용시 ATR의 TFV Cmax 25% 증가, RAL 병용시 RAL AUC 및 Cmax 27%, 43% 감소. -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. -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, 혈노
3. [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				
1상	-건강한 성인 (18-51세) -24명	-A: 공복 GS-9851 캡슐 2X100mg cap -B: 공복 SOF 정제 2X100mg T -C: 고지방식이, SOF 2X100mg T -휴약기 7일	-약동학 -안전성	-정제는 캡슐에 비하여 노출도 높음. -GS-331007은 캡슐과 정제에서 동등하지 않음. -GS-331007 Cmax는 캡슐 대비 207%, AUC는 148% 높음. -고지방식은 정제의 흡수율 느리게 하였으나 임상적 의미 있는 노출 증가는 보이지 않음. -안전성:사망, SAE, 중단사례 없음. -약물관련AE:두통, 상복부 통증

6.3. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
----	------	----------------	------	----

§ 임상약리학시험				
1. [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				
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 비례 증가량 미만의 증가량을 보였으며 25-800mg에서 확인되지 않았음. -가장 흔한 AE:홍반, 가려움
2. [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				
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 -위약	-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. -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($\geq 1.0 \log_{10}$)를 보임. 3일간 GS-9851 치료 후 유전자형 내성은 검출되지 않았음.
3. [P7977-0312] 건강한 성인 피험자에게 단일 경구 투여된 [14C]PSI-7977의 약동학, 배설 및 회복을 조사하기 위한 개방표지, 비 무작위배정, 단일 투여, 질량 균형 연구				
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, 근육경직, 설사, 근육통
4. [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				
1/2a상	-HCV 감염, 중등증, 중증 간장애 대상자 성인 (44-72세) -25명	-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 $3.5\log_{10}$ 보다 컸으며 강력한 항바이러스 활성을 보임. -중등증, 중증에서 SOF 용량 조절 필요없음. -14일째 SOF 관련 내성 없음. -사망, SAE, 중단사례 없음. -고빌리루빈혈증 1건 있었으나 약물관련 아님. -중등도 구역질 1건 있었으며 약물관련가능성 있음.
5. [P799-0915] 다양한 신기능 등급의 피험자를 대상으로 한 PSI-7977 단일 경구 투여에 대한 약동학 연구(개방표지)				
1상	-HCV 비 감염 신기능 장애	-각 군별 400mg 단회 -단, 말기신장애의 경우 400mg 투석	-약동학 -안전성	-SOF는 경증에서 정상 대비 Cmax 127.9%, AUC 161%, 중등증에서 정상 대비 Cmax 153.5%, AUC 206.8%, 중증에서

	성인(43-78세)	전후 2회 단일 투여		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 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. -신장장애가 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. [GS-US-334-0131] GS-7977과 항레트로바이러스제 에파비렌스/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(EFV/FTC/TDF), 단백질분해효소억제제 병용, 다루나비어/리토나비어(DRV/r), 통합효소 억제제, 라테그라비어(RAL) 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 릴피비린(RPV) 간의 약동학 약물-약물 상호작용 연구(1상, 개방표지)				
1상	-건강한 성인 (18-45세)	-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	-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-566500은 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, 약물, 가려움, 발진. -시험약물관련 AE:어지러움, 두통, 변비, 혈청 리파아제 증가, 혈노
7. [P7977-1910] 파트 A: 사람면역결핍바이러스 및 C형 간염 바이러스(HIV/HCV) 동시감염 환자들에 대한 GS-7977과 에파비렌스, 테노포비어, 엠트리시타빈의 항레트로바이러스요법(ARV) 조합, 에파비렌스, 지도부딘, 라미부딘의 ARV 조합, 아타자나비어/리토나비어, 테노포비어, 엠트리시타빈의 ARV 조합, 다루나비어/리토나비어, 테노포비어, 엠트리시타빈의 ARV 조합, 라테그라비어, 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 리바미린을 함께 사용했을 때 효능과 안전성을 조사하기 위한 2상, 개방표지 연구.				
1/2상	-HCV/HIV 동시 감염 환자 (31-70세) -33명	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 100mg +TVDF(FTC 200mg/TDF 300mg), 7일 -코호트4: 식사시 SOF 400mg + DRV 800mg + RTV 100mg + TVDF(FTC 200mg/TDF 300mg), 7일	-약동학 -안전성	-SOF는 TVDF, EFV, DRV/r, RAL과 병용시 PK 변화는 임상적으로 의미 없음. -GS-331007의 노출도는 TVDF, 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 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -아타자나비르(ATV)는 SOF와 병용시 PK 영향 없음. -다루나비르(DRV)는 SOF와 병용시 PK 다소 감소하나 임상적 의미 없음.

		-코호트5: 식사시 SOF 400mg + RAL 400mg +TVD(FTC 200mg/TDF 300mg), 7일 -대조: SOF 제외하고 동일하게 복용		-리토나비르(r)는 SOF와 병용시 PK 다소 감소하나 임상적 의미 없음. -랄테그랄비르(RAL)는 SOF와 병용시 PK 160% 이상 증가하나 n수가 부족하고 임상적 의미는 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.
8. [P7977-1819] 건강한 피험자를 대상으로 PSI-7977과 시클로스포린 또는 타크로리무스의 병용 투여가 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 개방표지, 무작위배정, 3 기간, 교차, 약물 상호작용 연구				
1상	-건강한 성인 (19-46세) -40명	-각 군별 3개 period로 진행 -1군:SOF 400mg 단회, Cyc 600mg SOF 400mg+Cyc 600mg -2군:SOF 400mg 단회, Tac 5mg, SOF 400mg+Tac 5mg	-약동학 -안전성	-시클로스포린은 SOF 노출을 AUCinf 3.6배, GS-566550 노출을 AUCinf 3배 증가시켰으나 GS-331007은 아니었음. -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 -SOF 단독투여한 3명에서 두통, 빈혈, 알라닌아미노전달효소 상승으로 약물 중단하였으나 SOF 관련은 아님.
9. [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				
1상	-안정 메타돈 유지 요법을 받는 건강한 성인 (18-46세) -15명	-12일 메타돈 지속 복용 후 메타돈+SOF 1-7일 400mg qd	-약동학 -안전성	-SOF(대사체 포함)와 메타돈은 병용시 서로 PK에 영향 미치지 않음. -사망, SAE 없음. -가장 흔한 AE:두통 -크레아티닌나아제, 트리알실글리세롤리파아제 이상 관찰됨.
10. [GS-US-334-0146] 소포스부비어 또는 GS-5885가 대표적인 호르몬 피임약 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올의 약동학에 미치는 영향을 평가한 1상, 개방표지, 약물 상호작용 연구				
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 -가장 흔한 AE:구역질, 두통, 혈관천자부위통증, 하복통, 심계항진, 안구통증, 시야흐림, 복부팽창, 요통, 배뇨통, 전신 가려움. -치료관련AE는 없었음.
11. [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				
1상	-건강한 성인 (20-50세) -60명	-A:SOF 400mg+목시플록사신 -B:SOF 1200mg+목시플록사신 위약 -C:SOF 위약+목시플록사신 위약 -D:SOF 위약+목시플록사신	-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.
12. [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				
1상	-HCV GT1형 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	-약동학 -안전성	-GS-0938은 200mg qd, 300mg qd, 100mg bid 반복투여후 소량 누적됨. -GS-0938과 SOF(대사체 포함)는 병용시 서로 PK에 임상적 의미있는 영향 미치지 않음. -사망, SAE 없음.

		2.파트2 -GS-0938 300mg qd, 14일 -GS-0938 300mg qd 7일 후 GS-0938 300mg qd+SOF 400mg qd 7일 -SOF 300mg qd 7일 후 GS-0938 300mg qd +SOF 400mg qd 7일 -GS-0938 300mg qd +SOF 400mg qd 14일		
--	--	---	--	--

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [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, 무작위배정, 위약대조 용량범위 연구				
2a	-naive HCV GT1 감염 환자 (23-62세)	-SOF 100mg+PR 4주→PR 44주 -SOF 200mg+PR 4주→PR 44주 -SOF 400mg+PR 4주→PR 44주 -위약 + PR 4주→PR 44주	-RVR, SVR12, SVR24 -약동학 -안전성	-SOF+PR은 위약군 대비 SVR12, SVR24 높았으며 SOF의 용량이 높을수록 반응 좋았음. -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. [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				
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 환자는 ALT≤50IU/mL 및 RNA≥25IU/mL이면 재치료:SOF+PR 24주	-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 급격히 억제됨. -SOF+R로 재치료시 바이러스 실패 환자 없었음. -C, G군에서 naive 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. [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				
2b상	-naive HCV GT-1, 2, 3 감염 성인 환자 (23-66세) :간경변 제외 (섬유화 포함) :RNA≥50,000IU/mL -총 147명	-GT1 :위약+PR 12주→PR 36주 :SOF 200mg +PR 12주→36주 :SOF 400mg +PR 12주→36주 -GT2, 3 :SOF 400mg +PR 12주	-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 400mg에서 RNA 수치는 3일에 -3.4log10로 급격히 감소. RVR은 96%임.

	:GT1 122명 :GT2,3 25명			-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, 급성심근경색, 우울증, 자살관념, 흉통, 심전도 ST 분절 상승으로 PR 관련이었음.
4. [P7977-0523] 만성 HCV 감염 유전자형 2 또는 유전자형 3형 초치료 환자들에게 폐길화 인터페론과 함께 및 폐길화 인터페론 없이 PSI-7977 400 mg 및 리바비린을 12주간 경구 투여한 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 다기관, 개방표지 탐색적 연구				
2a상	-HCV GT1, 2, 3형 감염 성인 환자 (19-68세) 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	-SVR12	-naive GT 2, 3형에서 SOF+R 또는 SOF+PR 투여군에서 모두 SVR12 도달. SOF 단독투여시 6/10명에서 SVR12 도달. -치료 경험이 있는 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 -제2주에 HCV RNA 수치의 거의 최대 억제가 HCV RNA 값 < LOD인 피험자 대부분에서 관찰되었으며, 제4주에 모든 치료군에서 HCV RNA 값의 최대 억제(HCV RNA < 15 IU/mL인 피험자 100%)를 달성하였음 -SOF 치료 후 재발한 25명 중 24명에서 NS5B 시퀀싱 분석한 결과 S282T는 없었음. -내성치환이 있는 경우 SOF의 감수성 분석 결과 -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. [P7977-0724] 만성 HCV 감염 유전자형 1, 4, 5 또는 6형 초치료 환자들에게 PSI-7977을 폐길화 인터페론 및 리바비린과 병용하여 경구 투여한 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사한 다기관 개방표지 무작위배정 치료기간 결정 연구				
2b상	이전 치료경험이 없는 HCV GT 1, 4, 5, 6형 감염 성인 환자(18-74세) -총 332명	-A:SOF 400mg+PR 12주 -B:SOF 400mg+PR 24주 -C:SOF 400mg +PR 12주 -> 처음 12주간 중단되거나 추적검사 불응으로 150명을 다시 무작위배정하여 C1, C2로 함. C1:SOF 400mg 12주 C2:SOF 400mg+R 12주	-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. -SVR12에 도달한 사람은 모두 SVR24 도달. -안전성 :모든 치료군에서 유사한 양상의 안전성 프로파일 보였으며

				전형적인 PR 프로파일임. :모든 군에서 가장 흔한 AE:피로, 두통, 구역질, 발열, 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 3등급 이상으로 빈번히 보고됨. :화학실험실 관련 AE로는 고혈당증, AST 상승이 3등급 이상으로 빈번히 보고됨. :ECG와 관련하여 큰 변화는 없었으나 3명에서 활력 징후 때 개변수 또는 ECG에서 변화 있었음. 심박수 증가, QTcB 증가 등이 있었으나 약물 관련은 아닌 것으로 보이며 곧 회복됨.
6. [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				
2상	-간이식전 밀란 기준에 부합하고 1년 이내 간이식을 받을 예정인 HCV 감염이고 HCC인 환자 (46-73세) (MELD 점수 < 22, HCC 가중 MELD 점수 ≥ 22, Child-Pugh Turcotte(CPT) 점수 ≤ 7, 8점 3명 포함) -총 61명	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 2g/day)	-이식후12주차에 RNA<LLOQ 도달 -안전성	-30명은 치료 받는 중 간이식 받음. 3명은 48주 치료 완료 뒤 이식받음. 2명은 24주 치료 완료 후 질병 진행으로 연구 중단. 5명은 48주 연구 완료. 7명은 치료 후 f/u에서 재발되어 24주 추가 재치료(SOF+R) 받음. 6명은 조기 중단 -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 :46명 간이식 받음. 46명 중 43명은 간이식 당시 RNA<LLOQ 상태. -1차 평가변수:이식후 제12주의 이식후 바이러스 반응 :이식전 마지막 RNA<LLOQ이고 치료 받은 32명 중 24명은 이식 후 12주까지 추적되어 pTVR 75%(24/32)이 RNA<LLOQ 임 -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 재치료를 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 중앙혈전증 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 약물 관련 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. [P7977-1231] 만성 유전자형 2 또는 3형 HCV 감염 초치료 환자를 대상으로 24주간 폐길화 인터페론/리바비린 대비 12주간 PSI-7977 및 리바비린의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 활성 대조 연구

3상	-naive HCV GT2 또는 3형 감염자 (19-77세) -총 499명 배 정	1.시험군 :SOF 400mg qd +R* 12주 2.대조군 :위약+PR* 24주	-SVR12 (FAS군) -안전성 1.SVR12 1)전체 집단, GT 2+3 :SOF+R 67.2% vs. PR 66.7%로 가설 입증함. 2)GT2 -SOF+R 97.1% vs. PR 77.6% -간경변이 없을 때 98.3%, 있을 때 90.9%로 대조군 보다 모두 높 았음. -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 대 조군 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. 2.SVR12와 SVR24 상관성 -전체 집단에서 SVR24는 SOF+R 66.8%로 SVR12 도달 중 1명 을 제외하고 모두 SVR24 도달함. 3.바이러스 반응 :전체 집단에서 치료 2주에 SOF+R군에서 92% RNA<LLOQ 도 달(대조군 31.5%) 4.바이러스실패 :SOF+R 29.6% vs. PR 26.3% 5.재발 :SOF+R 29.7% vs. PR 21.2% 6.치료 중 바이러스 실패 :SOF+R 0.4% vs. PR 7.4% 7.기저특성: 두군 유사함 8.내성 :바이러스실패 도는 조기종료 포함하여 79명에서 NS5B 서열 획득. :SOF 또는 R 관련 감수성 감소와 관련된 치환 없음. 8.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 중 독 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%)(대조군 에서 RBV 용량이 낮은 영향으로 보임) :SOF군에서 3등급 이상 ALT 상승 없음. :SOF 투여군에서의 안전성 프로파일은 RBV의 프로파일과 일 치하고 SOF에 의한 추가된 AE는 없음.
----	--	--	---

8. [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

3상	-IFN 부적격자, 불내성, 복용의사가 없는 HCV GT2 또는 3형 감염 환자 (21-75세) -총 278명	1.시험군 :SOF 400mg qd + R* 12주 2.대조군 :SOF 위약 + R 위약	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 1)전체 집단, GT 2+3 -SOF+R 77.8% vs. 위약 0%, p<0.001로 우월성 입증 -기저특성에 따른 SVR12는 유사함 2)GT2 -SOF+R 92.7% vs. 위약 0% -기저특성에 따른 SVR12는 유사함 3)GT3 -SOF+R 61.2% vs. 위약 0% -간경변이 없을 때 SVR12 더 높음(없을 때 67.9% vs. 있을 때 21.4%) 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 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 분석결과 SOF 감수성에 영향을 미친 내성치환 없음. 7.인구특성 :두 군 차이 없음 8.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 총 빌리루빈 증가, 리파아제 증가, 포도당 증가임. -SOF+R군에서 가장 흔한 AE는 RBV 안전성 프로파일과 일치함.
9. [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				
3상	-최소 12주 이상 IFN 기반 요법을 받고 치료에 실패한 HCV GT2 또는 3형 감염	1.SOF 400mg qd + R* 12주→SOF 위약 /R 위약 4주 추가 2.SOF 400mg qd + R* 16주	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 1)전체 집단, GT 2+3 -SOF+R 12주 50% vs. 16주 72.6%, p<0.001 :두 군 모두 가설 입증함. 2)GT2 -SOF+R 12주 86.1% vs. 16주 93.8%

	환자 (24-70세) -총 202명		-간경변 없을 경우 SVR 더 높음. -모든 IL28B에서 유사. -두 군 모두 이전 치료에 재발/돌파가 무반응인 경우보다 조금 높음. 3)GT3 -SOF+R 12주 29.7% vs. 16주 61.9% -간경변 없을 경우 SVR 더 높음. -모든 IL28B에서 유사. 2.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%) 3.SVR12와 SVR24 상관성 :SVR12에서 각 군당 1명을 제외하고 모두 SVR24 도달. 98% 4.바이러스 반응 :두 군 모두 전체 집단(GT2, 3)에서 4주째 95%이상, 치료 10주째 100% RNA<LLOQ 도달 5.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. 6.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. -헤모글로빈감소, 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. [GS-US-334-0133]	만성 유전자형 2 또는 3형 HCV 감염	초치료 및 치료 유전형	피험자들에게 12주 동안 투여한 GS-7977 + 리바비린의 안전성 및 효능을 조사하기 위한 3상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 연구 :최초 계획시 GT2, 3형 모두 12주 투여였으나 GT3은 12주 치료를 완료하지 못한 경우 24주로 연장하는 것으로 변경함. :개정 전 GT3에서 8명만 12주 투여 완료하였고 3명은 중단함.
2b상	-naive 또는 이전 치료 유	1.GT2 :SOF 400mg qd + R* 12주	-SVR12 (FAS군) 1.SVR12 1)GT2

	경험 HCV GT2, 3형 감염 환자 (20-69세) -총 419명	2.GT3 -SOF 400mg qd + R* 12주 -SOF 400mg qd + R* 24주 3.위약	-안전성	-SOF+R 12주 93.2% 3)GT3 -SOF+R 12주 27.3% vs. 24주 85.2% 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%, 치료 중 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. 8.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 시험약물관련 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 AST 상승을 보임. 24주군에서 4등급 리파아제 증가 있었으나 췌장염과 관련되지 않았고 치료 종료하였음. -12주군과 24주군의 AE는 차이 없으므로 24주 연장 투여하여도 내약성은 좋음.
11. [GS-US-334-0110] 만성 유전자형 1, 4, 5 또는 6형 HCV 감염 초기 치료 피험자를 대상으로 한 12주간 페그인터페론 알파 2a 및 리바비린과 GS-7977의 병용 투여에 대한 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3상, 다기관, 개방표지 연구				
3상	naive HCV GT1, 4, 5, 6형 감염 성인 환자(19-70세) -328명 등록	-GT1, 4, 5, 6형 모두 :SOF 400mg qd +PR* 12주	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 :전체 집단 SVR12 90.2%로 가설 검증 입증함. 1)GT1 -SVR12 89.4%(GT1a, 1b, 1a/1b) 2)GT4 -SVR12 93% 2.SVR12 실패 :전체 집단으로 분석한 결과 바이러스 실패는 8.6%(재발

			8.6%, 치료중 실패 0%, 기타 1.2%) 3.SVR12와 SVR24 상관성 :모든 환자에서 SVR12는 100% SVR24 도달 4.바이러스 반응 :전체 집단에서 6주째 100% RNA<LLOQ 도달 5.기저 내성 치환 -시퀀싱 분석한 324/327명에서 기저 내성치환으로 S282T 치환은 없었음. 6.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. 7.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. [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			
3상	naive HCV GT1형, naive 및 치료 유경험 HCV GT2, 3형 감염 성인 환자 (24-71세) -총 223명	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	-SVR12 (FAS군) -안전성 1.SVR12 -naive GT2형 88.5% -치료유경험 GT2형 91.7% -naive GT3형 66.7% -치료유경험 GT3형 94.1% -naive GT1형 76.3% 2.HIV 치료 영향 :ARV 치료 받는 동안 효과적으로 HIV-1 유지되었음. :CD4+ 수는 SOF 치료 전후 안정하였음. 3.223명 중 218명에서 내성 분석. NS5B S282T, L320F, V321A는 기저에서 없었음. 1b에서 L159F+C316N이 기저에서 있었던 2명 중 1명에서 바이러스 재발함. SVR24 미도달 49명 중 RAP 분석 대상자에서 S282T는 없었음. L159F 6명, V321A 2명에서 신생 내성 치환 보였음. 4.PK -HCV 단독감염시의 historical PK 자료와 HIV/HCV 동시감염에서의 PK 비교 결과 전반적으로 유사하였음. 5.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. naïve GT2/3으로 SOF 치료 마지막 투여 후 9 일째 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 아타자나비르 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. [GS-US-334-0115] 만성 유전자형 1형, 2형, 3형 및 6형 HCV 감염 초기 치료 피험자 및 만성 유전자형 2형 HCV 감염 치료 유경험 피험자에게 소포스부비르와 리바비린의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3b상, 다기관, 개방표지, 무작위배정 연구				
3b상	-naïve HCV GT1, 2, 3, 6형 및 치료 유경험 HCV GT2형 감염 환자 (22-82세) -총 216명	-GT2형 :SOF 400mg qd + R* 12주	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.SVR12 1)한국 -naïve 96.9%, 유경험 100% -성별, 연령, 간경변 유무, IL28B, 기저 RNA 수치, IFN 적용 가능 유무 영향 없음. 2)대만 -naïve 100%, 유경험 100% -성별, 연령, 간경변 유무, IL28B, 기저 RNA 수치, IFN 적용 가능 유무 영향 없음. 3)한국+대만 -naïve 98.1%, 유경험 100% 3.SVR12 실패 1)한국 -바이러스 실패 naïve 1.9%(재발 1%, 치료 중 실패 1%, 기타 1.9%), 치료유경험 0% 2)대만 -바이러스 실패 naïve 0%, 치료유경험 0% 2.바이러스 반응 :모두 4주째 100% RNA<LLOQ 도달 3.기저 내성 치환 -전체 환자에서 서열 분석한 결과 기저에 S282T, L159F, V321A 없었음. 5.치료 관련 내성 치환 :SVR12 실패한 환자에서 NS5B 내성 치환 없었음. 8.PK 1)한국 vs. SOF 2/3상 시험 결과 :한국인에서의 SOF, GS-331007의 노출도는 코카시아인과 유사하였음. 2)대만 vs. SOF 2/3상 시험 결과 :대만에서의 SOF, GS-331007의 노출도는 코카시아인과 유사하였음. 9.안전성 -한국 및 대만 전체에서 가장 흔한 AE는 가려움, 두통, 불편이고 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, 급성췌장염, 허혈성장염, 진탕, 폐의

				약성신생물, 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. -혈액검사 이상은 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. [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)				
1/2 a 상	-naive HCV GT1형 성인	1.파트1 :SOF 400mg qd + R 1000mg 또는 1200mg 24주 2.파트2 :SOF 400mg qd + 체중기반 R 1000mg 또는 1200mg / 저용량 R 600mg 24주	- 안전성 및 내약성	-SVR12 :파트1 90%, 파트2 체중기반 R 68%, 저용량 R 48% -안전성 :가장 빈번한 AE-두통, 빈혈, 피로 :일시적 리파아제 상승, 채장염 동반한 담석증 있었음.

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) 치료 용량 및 기간 설정

- 2상 임상시험에서 400mg 용량에서 최대 바이러스 활성이 보였으며 각 유전형별로 치료기간에 따른 SVR을 평가하여 치료 기간을 설정하였음.

(2) SVR12와 SVR24와의 상관성

- 이전 치료 경험 유무, GT, IL28B 등 SVR에 영향을 미치는 모든 조건에서 SVR12와 SVR24는 90% 이상 상관성을 보였음.

(3) naive, IFN 불내, 부적, 복용의사 없거나 치료 유경험 GT 2형

- 4편의 3상 임상시험을 수행함. 1)naive에서 SOF+R 12주 vs. PR 24주의 활성 대조군 대비 SVR12에 대한 비열등성 입증(P7977-1231), 2)IFN 불내, 부적, 복용의사가 없는 환자에서 SOF+R 12주 vs. 위약 대조 대비 SVR12에 대한 통계적 유의한 개선 입증(GS-US-334-0107), 3)이전 IFN 기반 요법에 실패한 환자에서 SOF+R 12주 vs. 16주 비교(GS-US-334-0108). 4)이전 치료에 실패한 환자에서 SOF+R 12주 평가한 3상 시험(GS-US-334-0133)에서 안전성 및 유효성을 평가하였음.
- SVR12 : naive, IFN 불내 등, 이전치료에 실패한 경우 SVR12는 설정 대조군 대비 가설 검증을 입증하였음.
- 간경변 유무 : 전반적으로 간경변 유무에 상관없이 각 시험에서 설정 대조군 대비 SVR12 개선을 보였음.
- 기저 내성 관련 : 소포스부비르의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 S282T임. 시험 대상자 중 기저 S282T는 없었음.
- GT2형에서 naive, IFN 불응, 부적, 이전 치료에 실패한 환자에 대한 신청품목 요법의 SVR12는 한국인에서 일반적인 PR 요법의 SVR24 보다 개선되었으며 페그인터페론을 제외한 경구요법으로 치료기간을 단축하여 안전성 및 유효성을 개선하였음.

(4) naive, IFN 불내, 부적, 복용의사 없거나 치료 유경험 GT 3형

- 1) 4편의 3상 임상시험을 수행함. 1)naive에서 SOF+R 12주 vs. PR 24주의 활성 대조군 대비 SVR12에 대한 비열등성 입증(P7977-1231), 2)IFN 불내, 부적, 복용의사가 없는 환자에서 SOF+R 12주 vs. 위약 대조 대비 SVR12에 대한 통계적 유의한 개선 입증(GS-US-334-0107), 3)이전 IFN 기반 요법에 실패한 환자에서 SOF+R 12주 vs. 16주 비교(GS-US-334-0108), 4)이전 치료에 실패한 환자에서 SOF+R 24주 평가한 3상 시험(GS-US-334-0133)에서 안전성 및 유효성을 평가하였음.
- 2) SVR12 : naive, IFN 불내 등, 이전치료에 실패한 경우 SVR12는 설정 대조군 대비 가설 검증을 입증하였음.
- 3) 간경변 유무 : 전반적으로 간경변이 없을 때 SVR12는 더 높았음.
- 4) 기저 내성 관련 : 소포스부비르의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 S282T임. 시험 대상자 중 기저 S282T는 없었음.
- 5) GT3형에서 신청품목 요법의 SVR12는 한국인에서 일반적인 PR 요법의 SVR24 보다 개선되었으며 페그인터페론을 제외한 경구요법으로 치료기간을 단축하여 안전성 및 유효성을 개선하였음.

(5) GT 1, 4, 5, 6형

- 1) 3상 임상시험 1편 제출. naive 환자 대상으로 GT 1, 4, 5, 6형에 대한 시험을 수행하였음.
- 2) GT 1형에서 SVR : 89.4%(GT1a 91.6%, 1b 81.8%)로 가설 검증 입증하였음. GT4형에서 SVR12는 93%임.
- 3) 간경변 유무 : GT1형에서 간경변이 없는 경우에 SVR12 높음.
- 4) 기저 내성 관련 : 소포스부비르의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 S282T임. 시험 대상자 중 기저 S282T는 없었음.
- 5) 본 신청 요법은 SOF+PR 12주 치료로 현재 치료기간을 단축 시켰으며 이에 따라 안전성 프로파일도 개선되었음. SVR12는 기허가 대비 개선되었음.

(6) HCV/HIV 동시 감염(GT 1, 2, 3, 4, 5, 6형, GT1,4,5,6형-naive, GT 2,3-naive, IFN 불용, 부적, 복용의사가 없음, 치료 유경험)

- 1) HCV/HIV 동시감염 환자에서 SVR12 평가하였음.
- 2) 전반적인 SVR : 현재 표준요법 대비 모든 경우에 SVR12 개선을 보였음.
- 3) 간경변 유무 : 본 시험에서 간경변은 SVR12에 영향을 미치지 않았음.
- 4) 기저 내성 관련 : 소포스부비르의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 S282T임. 시험 대상자 중 기저 S282T는 없었음.
- 5) 소포스부비르와의 병용요법은 HIV 치료에 영향을 미치지 않았음.
- 6) HIV 치료(항레트로바이러스 치료요법)과의 약물상호작용 1상 시험에서 HIV 치료제와의 DDI 영향 없었음.

(7) 간이식 대기 중인 환자(HIV 동시 감염 포함)

- 1) 간이식 대기 중인 환자 대상으로서 이식후 유효성 평가하였음.
- 2) 전반적인 pTVR12(post transplant virologic response) : 이식받은 환자 중 이식 당시 RNA<LLOQ인 경우 93.2%

이고 pTVR12 75%.

(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. 리바비린 또는 다른 NS5A inhibitor와 교차내성 없이 감수성을 유지하였음.
- 치료 관련 신생 내성 치환으로 GT3a형에서 L159F, V321A가 나타났으나 이는 소포스부비르의 감수성에 영향 없었음.

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- GT 1, 2, 3, 4형, HIV 동시감염, 간이식 대기 중인 환자에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하였음.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 전체에서 안전성 프로파일은 페그인터페론, 리바비린의 안전성 프로파일과 일치하였으며 소포스부비르에 의해 추가된 이상반응은 없음.
- 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 구역질, 불면증이었고 혈액학적 실험실 검사수치 이상으로는 헤모글로빈 감소, 호중구감소가 있었음. 혈액화학적 검사수치 이상으로는 고빌루리빈혈증이 많았으나 이는 모두 리바비린에 의한 예상된 AE임.
- 시험 중 3명에서 간세포암이 있었으나 이는 이미 기저 간경변이 있었던 것으로 소포스부비르 약물 관련은 아님. 심장 관련 AE는 없었음. 리파아제 상승은 있었으나 췌장염과는 관련 없었음.
- SOF 투여기간, 노출도에 따른 안전성 프로파일은 차이 없음.
- HCV/HIV 동시감염, 간이식 대기 환자에서도 안전성 프로파일은 차이 없음.
- 전반적으로 소포스부비르 요법은 치료기간이 단축되고 경구요법으로 진행되므로 이전 인터페론 기반 요법 대비 안전성 프로파일은 개선되었음. 전반적으로 3등급 이상, 치료 영구 중단, 용량조절 유도한 AE는 소포스부비르 투여군에서 낮았음.

<검토의견>

- 개발 단계 중 제형 동등성, 식이영향에 의한 동등성 입증하였음.
- 인종간 약동학 차이는 없으며, 간장애 및 신장애 용량 조절은 신청 사항 타당함.
- GT 1, 2, 3, 4형, HIV 동시감염, 간이식 대기 중인 환자에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하였음.
- 안전성은 시험 전체에서 안전성 프로파일은 페그인터페론, 리바비린의 안전성 프로파일과 일치하였으며 소포스부비르에 의해 추가된 이상반응은 없음.
- 전반적으로 소포스부비르 요법은 치료기간이 단축되고 경구요법으로 진행되므로 이전 인터페론 기반 요법 대비 안전성 프로파일은 개선되었음. 전반적으로 3등급 이상, 치료 영구 중단, 용량조절 유도한 AE는 소포스부비르 투여군에서 낮았음.
- SOF 투여기간, 노출도에 따른 안전성 프로파일은 차이 없음.

6.5. 가교자료

6.5.1 가교시험

- 가교자료 제출

6.5.2. 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	<u>Linear</u>	Nonlinear	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.
Pharmacodynamics	<u>Flat</u>	Steep	-소말디 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.
Therapeutic Dose Range	<u>Broad</u>	Narrow	건강한 피험자들과 HCV 감염 피험자를 대상으로 시험된 용량 범위(각각 1200 mg 및 400 mg 이하)에서 특징적인 독성이 관찰되지 않음
Metabolism	<u>Minimal/multiple pathways</u>	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	소포스부비르는 사람 카르복시 에스테라아제1(CES1) 및 카텡신 A(CatA)에 의해 GS-566500 및 이후 GS-331007 (우리딘 뉴클레오시드)로 빠르게 변환되는 뉴클레오타이드 전구약물이며, 소포스부비르 투여 이후의 순환종임. GS-606965는 이후 세포 내에서 이 인산으로 인산화되며 결국 삼인산으로 인산화됨(GS-461203: 활성 우리딘 삼인산형).
Prodrug Administration	Not administered as prodrug	<u>Administered as a prodrug</u>	소포스부비르는 전구 약물임.
Bioavailability	High	<u>Low</u>	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.
Protein Binding	<u>Low-medium</u>	High	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.
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug-Disease Interaction	<u>Low-medium/ not susceptible to dietary effects</u>	High/susceptible	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 신장장애가 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 신장에 피험자들에게는 소포스부비르 400mg을 투여할 수 있음. 중도 장애 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
Co-medication	Low	High	단독투여 금기이며 다른 약제와 병용하여 투여하여야 함.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	진신작용함
Inappropriate Use	Low	High	작용 방식에 근거했을 때 가능성은 매우 낮음.

6.5.3. 가교자료평가

• 외국임상시험과의 비교

1) 약동학적 특성

- 한국인에서의 소포스부비르, GS-331007의 PK는 코카시아인(2/3상 통합)과 유사함

2) 가교에 이용된 시험(P7977-123, GS-US-334-0107, GS-US-334-0108, GS-US-334-0133)

3) 가교시험자료 : GS-US-334-0115 중간보고서 제출

가. naive HCV GT 1, 2, 3 및 6형 감염 및 치료 유경험 HCV GT2형 감염 피험자에게 소포스부비르와 리바비린의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 3b상, 다기관, 개방표지, 무작위배정 연구

- 한국 및 대만에서 SVR12 평가
- 대상질환 : 한국에서 naive 및 치료유경험 GT2형
- 투여방법 : SOF 400mg qd + 리바비린
- 일차평가변수 : SVR12

다. 데이터 비교 :

① 인구특성

- 모시험과 가교시험에서 기저치 특성은 유사하였음.

② 유효성 비교

- SVR12는 가교시험과 각 모시험에서 유사하였음.
- 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 평가 변수도 모시험과 유사한 경향을 보였음.

③ 안전성 비교

- 한국인에서 68.2%에서 최소 1개 이상 AE가 보고되었고 3등급 이상은 4.7%에서 보고되었음. SAE는 3.9%에서 보고되었음. 소포스부비르를 영구 중단한 사례는 없었으며 일시 중단한 사례는 2명에서 있었음.
- 모시험에서도 전반적으로 80% 이상에서 최소 1개 이상 AE가 보고되었고 3등급 이상 AE는 전반적으로 5% 내외였음.
- 가교시험에서 가장 흔한 AE는 두통, 가려움, 비인두염으로 리바비린의 안전성 프로파일과 일치함. 12주 투여한 모시험에서는 피로, 두통, 불면증, 구역질 순으로 나타났음.
- 소포스부비르 관련 중대한 SAE는 없음.

- 혈액학적 검사수치 이상은 한국인에서 3등급 헤모글로빈 감소 7.8%, 3등급 이상 호중구감소 1.6% 발생하였으며 이는 모시험에서 9.1%, 0.2%로 더 높은 빈도로 나타났음. 이는 리바비린의 안전성 프로파일과 일치함.
- 혈액화학적 검사수치 이상은 한국인에서 3등급 이상 ALT, AST 상승은 없었고, 3등급 혈청 포도당 상승 0.8%, 3등급 고빌리루빈혈증 1.6% 나타났음. 모시험에서는 3등급 이상 ALT 0.2%, 3등급 이상 크레아틴혈청 효소 2%, 3등급 이상 포도당 상승 2.5%, 3등급 고빌리루빈혈증 2.3%으로 모시험에서 더 높은 빈도로 나타났음.
- 전반적으로 안전성 프로파일은 리바비린의 안전성 프로파일과 일치하였으며 모시험 보다 낮은 빈도로 발생하였음. 소포스부비르에 의한 추가적인 AE는 없었음.