

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.05.02.	접수번호	20170094564																					
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약																							
신청인 (회사명)		한국애브비(주)																							
제품명		마비렛정																							
주성분명 (원료의약품등록 번호)		글레카프레비르 [DMF 등록번호 : 수325-7-ND] 피브렌타스비르 [DMF 등록번호 : 수325-8-ND]																							
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반																					
제형/함량		이 약 1정(963.8mg) 중 글레카프레비르 100.0 밀리그램 피브렌타스비르 40.0 밀리그램																							
신청 사항	효능효과	만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 형에 감염된 성인 환자의 치료																							
	용법용량	이 약은 글레카프레비르와 피브렌타스비르가 함유된 고정 용량 복합 정제이다. 이 약의 권장 경구 투여 용량은 1일 1회, 3정을 음식과 함께 복용하는 것이다. 이 약은 씹거나, 부수거나, 자르지 말고 통째로 삼켜야 한다. 표 1과 2에 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반하고 신장 애(투석 환자 포함)가 있거나 없는 HCV 단독 감염 환자 집단 및 HCV/HIV-1 동시 감염 환자 집단에 근거한 이 약에 대한 권장 치료 기간이 제시되어 있다. 표 1. 치료 경험이 없는 환자들에 대한 권장 치료 기간 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유전자형</th> <th colspan="2">권장 치료 기간</th> </tr> <tr> <th>간경변 없는 경우</th> <th>대상성 간경변 있는 경우</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1, 2, 3, 4, 5, 6형</td> <td>8주</td> <td>12주</td> </tr> </tbody> </table> 표 2. 치료 경험이 있는 환자들에 대한 권장 치료 기간 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">유전자형</th> <th rowspan="2">이전 치료 경험</th> <th colspan="2">권장 치료 기간</th> </tr> <tr> <th>간경변 없는 경우</th> <th>대상성 간경변 있는 경우</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,2,4,5,6형</td> <td>인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르</td> <td>8주</td> <td>12주</td> </tr> <tr> <td>1형</td> <td>이전 NS5A 저해제 치료경험이 없</td> <td colspan="2">12주</td> </tr> </tbody> </table>			유전자형	권장 치료 기간		간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우	1, 2, 3, 4, 5, 6형	8주	12주	유전자형	이전 치료 경험	권장 치료 기간		간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우	1,2,4,5,6형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	8주	12주	1형	이전 NS5A 저해제 치료경험이 없	12주
유전자형	권장 치료 기간																								
	간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우																							
1, 2, 3, 4, 5, 6형	8주	12주																							
유전자형	이전 치료 경험	권장 치료 기간																							
		간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우																						
1,2,4,5,6형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	8주	12주																						
1형	이전 NS5A 저해제 치료경험이 없	12주																							

		고, NS3/4A 단백질분해효소 저해제 ¹ 치료경험이 있을 경우	
		이전 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험이 없고, NS5A 저해제 ² 치료경험이 있을 경우	16주
	3형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	16주
1. 임상시험에서, 시메프레비르 및 소포스부비르 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프레비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음 2. 임상시험에서, 레디파스비르 및 소포스부비르 또는 다클라타스비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음			
간장애 환자에 대한 투여 경증 간장애(Child-Pugh A)가 있는 환자들의 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에 권장되지 않으며 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게는 투여 금기이다. 신장애 환자에 대한 투여 경증, 중등증 또는 투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 약물 복용을 놓친 경우 약물 복용을 놓치고: - 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 미만이 경과한 경우 - 환자에게 해당 용량을 즉시 복용하고, 다음 용량을 원래 복용하던 시간에 복용하도록 조언한다. - 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 이상 경과한 경우 - 환자에게 놓친 용량을 복용하지 말고 다음 용량을 원래 복용하던 시간에 복용하도록 조언한다.			
최종 허가 사항	허가일자	2018.01.12	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	

국외 허가현황	미국('17.8.3), 유럽('17.7.26)		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경 주무관, 이윤숙 연구관, 최영주 과장
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 박소라 주무관, 김소희 연구관, 오호정 과장 *통계: 박봉서 주무관 (기시) 김동환 주무관, 윤경은 연구관, 오호정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	박찬웅 심사관, 우선욱 연구관, 정명훈 과장

* 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

만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 형에 감염된 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 글레카프레비르와 피브렌타스비르가 함유된 고정 용량 복합 정제이다.

이 약의 권장 경구 투여 용량은 1일 1회, 3정을 음식과 함께 복용하는 것이다. 이 약은 씹거나, 부수거나, 자르지 말고 통째로 삼켜야 한다.

표 1과 2에 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반하고 신장애(투석 환자 포함)가 있거나 없는 HCV 단독 감염 환자 집단 및 HCV/HIV-1 동시 감염 환자 집단에 근거한 이 약에 대한 권장 치료 기간이 제시되어 있다.

표 1. 치료 경험이 없는 환자들에 대한 권장 치료 기간

유전자형	권장 치료 기간	
	간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우
1, 2, 3, 4, 5, 6형	8주	12주

표 2. 치료 경험이 있는 환자들에 대한 권장 치료 기간

유전자형	이전 치료 경험	권장 치료 기간	
		간경변 없는 경우	대상성 간경변 있는 경우
1,2,4,5,6형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	8주	12주
1형	이전 NS5A 저해제 치료경험이 없고, NS3/4A 단백질분해효소 저해제 ¹ 치료경험이 있을 경우	12주	
	이전 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험이 없고, NS5A 저해제 ² 치료경험이 있을 경우	16주	
3형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	16주	

1. 임상시험에서, 시메프레비르 및 소포스부비르 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프레비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음
2. 임상시험에서, 레디파스비르 및 소포스부비르 또는 다클라타스비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음

간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh A)가 있는 환자들의 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에 권장되지 않으며 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게는 투여 금기이다.

신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

약물 복용을 놓친 경우

약물 복용을 놓치고:

- 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 미만이 경과한 경우 - 환자에게 해당 용량을 즉시 복용하고, 다음 용량을 원래 복용하던 시간에 복용하도록 조언한다.
- 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 이상 경과한 경우 - 환자에게 놓친 용량을 복용하지 말고 다음 용량을 원래 복용하던 시간에 복용하도록 조언한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

B형 간염 재활성화 위험

HBV/HCV 동시 감염 환자에서 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus; HBV) 재활성화 사례(일부에서 간부전이나 사망이 유발됨)가 HCV에 직접 작용하는 항바이러스제로 치료하는 동안 보고되었다. HBV 재활성화는 혈청 HBV DNA 수치 증가로 발현되는 급작스런 HBV 복제 증가가 특징이다. HBV 감염이 해결된 환자들(HBsAg 음성이고 항-HBc 양성)에서, HBsAg가 다시 나타날 수 있다. HBV가 재활성화되면 종종 간기능 검사 수치 이상(즉, 아미노기 전이효소 및/또는 빌리루빈 수치 상승)이 나타날 수 있으며 심할 경우 간부전 또는 사망이 유발될 수 있다.

치료를 시작하기 전에 모든 환자에 대하여 HBV 선별검사를 실시해야 한다. 현재 또는 이전 HBV 감염 환자는 이 약의 치료 중 및 치료 후 간염의 급성 악화(hepatitis flare) 또는 재활성화 확인을

위해 임상적 및 실험실학적 검사(예, HBsAg, HBV DNA, ALT, 빌리루빈 등)로 주기적으로 모니터링해야 한다. HBV의 재활성화가 나타난 경우, 전문가와 상의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)

3) 아타자나비르, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 강력한 P-gp 및 CYP3A 유도제[리팜핀, 카바마제핀, St. John's Wort(hypericum perforatum) 등]와의 병용

4) 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 안 된다.

3. 이상반응

간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 만성 C형 간염 환자에서의 이 약에 대한 안전성 평가는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 형 C형 간염에 감염되어 있고 이 약을 8, 12 또는 16주 동안 투여 받은 약 2,300명의 환자를 평가한 2상 및 3상 임상시험들로부터의 통합자료에 근거한 것이다.

약물이상반응 때문에 치료를 영구 중단한 대상자의 전체 비율은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 0.1%였다.

2상 및 3상 임상시험들에 걸쳐, 8, 12 또는 16주 동안 이 약으로 치료 받은 환자에서 가장 흔한(환자의 10% 이상에서 발생) 약물이상반응은 두통과 피로였다.

8, 12 또는 16주 동안 이 약으로 치료 받은 환자의 5% 이상에서 관찰된 약물이상반응은 두통(13.2%), 피로(11.4%), 및 구역(7.6%)이었다. 이 약을 투여 받고 약물이상반응을 경험한 환자 중 80%는 경증(1등급) 약물이상반응을 경험했다. 위약 대조 임상시험에서, 이러한 이상반응은 이 약으로 치료 받은 환자와 위약으로 치료 받은 환자에서 유사한 빈도로 발생했다. 활성약-대조 임상시험에서, 이상반응은 이 약으로 치료 받은 환자와 소포스부비르 및 다클라타스비르로 치료 받은 환자에서 유사한 빈도로 발생했다.

이 약을 8, 12 또는 16주 동안 투여 받은 환자들에 대한 전체적인 안전성 면에서 차이는 없었다. 대상성 간경변이 있는 환자에서 약물이상반응의 유형과 중증도는 간경변이 없는 환자들에서 관찰된 것과 유사했다.

투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증 신장장애가 있는 환자들에서의 이상반응

만성 신질환(투석을 받고 있는 환자를 포함하는 4기 또는 5기 신질환)을 앓고 있고, 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 만성 C형 간염에 감염되어 있으며, 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 환자에서의 이 약의 안전성은 이 약을 12주 동안 투여받은 104명의 대상자에서 평가되었다 (EXPEDITION-4). 이 약으로 12주 동안 치료 받은 환자에서 가장 흔한 약물이상반응은 가려움증과 피로였다. 12주 동안 이 약으로 치료 받은 환자의 5% 이상에서 관찰된 약물이상반응은 가려움증 (17.3%), 피로(11.5%), 구역(8.7%), 무력증(6.7%), 및 두통(5.8%)이었다. 이 약으로 치료 받고 이상반응을 보고한 환자 중 55%가 경증 약물이상반응을 경험했다. 중대한 약물이상반응을 경험한 대상자는 없었다. 약물이상반응 때문에 치료를 영구 중단한 대상자의 비율은 1.9%였다.

실험실 검사치 이상

혈청 빌리루빈 상승

이 약을 12주 동안 투여받은 유전자형 2형 HCV 감염 환자 대상의 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 3.5%가 치료 시작 후 정상상한치(ULN)의 최소 2배를 초과하는 혈청 빌리루빈 상승을 경험하였다(위약군 0%). 2상 및 3상 임상시험 통합자료에서는 이 약을 투여받은 전체 환자의 1.2%가 치료 시작 후 정상상한치(ULN)의 최소 2배를 초과하는 혈청 빌리루빈 상승을 경험하였다. 이 약은 OATP1B1/3을 저해하고, UGT1A1의 약한 억제제로 직접 및 간접 빌리루빈을 포함하여 빌리루빈의 운반 및 대사에 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 완료 후 황달 및 총 빌리루빈 감소를 경험한 사례는 없었다.

4. 상호 작용

이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 잠재성

글레카프레비르와 피브렌타스비르는 P-당단백(P-glycoprotein; P-gp), 유방암 내성 단백질(breast cancer resistance protein; BCRP), 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptide; OATP) 1B1/3에 대한 저해제이다. 이 약 병용 투여는 P-gp, BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질인 약물들의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 사이토크롬 P450 (CYP) 3A, CYP1A2, 및 uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1에 대한 약한 저해제이다. 이 약을 CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, 또는 UGT1A4의 기질과 병용 투여했을 때, 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.

다른 약물들이 이 약에 영향을 미칠 잠재성

글레카프레비르와 피브렌타스비르는 P-gp 및/또는 BCRP의 기질이다. 글레카프레비르는 OATP1B1/3의 기질이다. 간의 P-gp, BCRP, 또는 OATP1B1/3을 저해하는 약물과 이 약을 병용 투여할 경우, 글레카프레비르 및/또는 피브렌타스비르의 혈장 농도가 증가될 수 있다.

P-gP/CYP3A를 유도하는 약물과 이 약을 병용 투여할 경우, 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 혈장 농도가 감소될 수 있다.

확립된 약물 상호 작용 및 기타 잠재적 약물 상호 작용

표 3에는 병용 약물들의 농도에 대한 이 약 병용 투여의 영향과 글레카프레비르 및/또는 피브렌타스비르에 대한 병용 약물의 영향이 제공되어 있다.

표 3. 약물 상호 작용 시험에서 용량 조절이 필요할 수도 있는 것으로 확인된 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

표 3. 약물 상호 작용 시험에서 용량 조절이 필요할 수도 있는 것으로 확인된 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

병용 약물 군: 약물 명	혈중 농도에 대한 영향	임상적 의견
항부정맥약		
디곡신	↑ 디곡신	이 약과 병용 시 디곡신 용량을 50% 감량해야 한다.
항응고제		
다비가트란 에테실레이트	↑ 다비가트란	병용투여는 권장되지 않는다.
복합 경구 피임제와 같은 에틸에스트라디올 함유 제품		
경구 피임제와 같은 에티닐 에스트라디올 함유 제제	↔ 글레카프레비르 ↔ 피브렌타스비르	이 약과 에티닐 에스트라디올 함유 품목을 병용투여하는 것은 ALT 상승의 위험성을 증가시키므로 병용투여는 권장되지 않는다.
항 HIV 제제		
다루나비르 로피나비르 리토나비르	↑ 글레카프레비르 ↑ 피브렌타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.
에파비렌즈	↓ 글레카프레비르 ↓ 피브렌타스비르	병용투여 시 이 약의 치료효과가 감소할 수 있으므로 병용 투여는 권장되지 않는다.
HMG-CCoA 환원효소 저해제		
프라바스타틴 로수바스타틴	↑ 프라바스타틴 ↑ 로수바스타틴	병용투여시 프라바스타틴, 로수바스타틴의 혈중 농도가 높아질 수 있어 횡문근융해증을 포함한 근육병증 위험이 높아질 수 있다. 프라바스타틴 용량은 50% 감소해야 한다. 이 약과 로수바스타틴을 병용투여 할 경우, 로수바스타틴 용량은 일일 5mg을 초과해서는 안된다.
로바스타틴	↑ 로바스타틴	병용투여시 로바스타틴의 혈중 농도가 높아질 수 있어 횡문근융해증을 포함한 근육병증 위험이 높아질 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다. 프라바스타틴 또는 로수바스타틴과 같은 다른 대체 치료를 고려해야 한다.
면역억제제		
사이클로스포린	↑ 글레카프레비르 ↑ 피브렌타스비르	안정적인 사이클로스포린 용량으로 하루 100mg 초과가 요구되는 환자에서 이 약의 복용은 권장되지 않는다.
↑ = 증가, ↓ = 감소, ↔ 영향 없음		

이 약과 임상적으로 유의한 상호작용을 하지 않는 약물들

이 약을 다음 약물과 병용 투여하는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다: 아바카비르, 암로디핀, 부프로피온, 카페인, 텍스트로메토판, 돌루테그라비르, 엘비테그라비르/코비시스타트, 엠트리시타빈, 펠로디핀, 라미부딘, 라모트리진, 로사르탄, 메타돈, 미다졸람, 날록손, 노르에틴드론 또는 기타 프로게스틴-단일제 피임약, 오메프라졸, 탈테그라비르, 릴피비린, 소포스부비르, 타크롤리무스, 테노포비르 알라페라미드, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 톨부타미드, 및 발사르탄.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에게 글레카프레비르 또는 피브렌타스비르를 사용한 자료는 없거나 제한적이다.

글레카프레비르 또는 피브렌타스비르에 대한 동물 시험에서 생식 독성과 관련된 직접적인 유해 효과는 나타나지 않았다. 배태자 발생 시험에서 토끼에서의 모체 독성으로 인해 임상 노출에서의 글레카프레비르 평가는 수행되지 않았다. 예방책으로서, 이 약을 임신 중에 사용하는 것은 권장되지 않는다[10. 4) 독성시험 정보항 참조].

2) 수유

글레카프레비르 또는 피브렌타스비르가 사람의 모유로 분비되는 지는 알려져 있지 않다. 동물에서 이용 가능한 약동학 자료는 글레카프레비르와 피브렌타스비르가 유즙으로 배설됨을 나타냈다. 신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 소아에 대한 모유 수유의 유익성과 모체에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할 지, 또는 이 약 치료를 중단할 지 고려해야 한다.

3) 수태능

글레카프레비르와 피브렌타스비르가 수태능에 미치는 영향에 관한 사람에서의 자료는 없다. 동물 시험에서 글레카프레비르나 피브렌타스비르가 권장 용량에서의 인체 노출보다 높은 노출 수준에서 수태능에 해로운 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

6. 소아에 대한 투여

만18세 미만 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약에 관한 임상시험들에서, 328명(2상 및 3상 임상시험 통합자료에서 전체 환자의 14%)의 환자가 만65세 이상이었고, 47명의 환자는 만75세 이상이었다. 이러한 환자들과 더 젊은 환자들 간에 안전성이나 유효성 면에서 전체적인 차이는 관찰

되지 않았으며, 보고된 다른 임상 경험에서 고령인 환자와 더 젊은 환자들 간에 반응 면에서의 차이는 확인되지 않았다.

8. 과량 투여시의 처치

건강한 지원자에게 최대 투여 용량은 글레카프레비르 1200 mg을 1일 1회, 7일 동안, 그리고 피브렌타스비르 600 mg을 1일 1회, 10일 동안 투여한 것이다. 글레카프레비르를 700mg 이상 다회투여한 대상자에서 무증상성 3등급 ALT 상승이 있었다. 과량 투여가 발생하면, 독성에 대한 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터해야 한다. 즉시 적절한 대증 치료를 시작해야 한다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 혈액투석으로 유의하게 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 원래 용기에 담아 30℃ 이하에서 보관한다.
- 2) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

건강한 시험대상자에서 이 약 성분들의 약동학적 성질이 표 4에 제공되어 있다. 집단 약동학 분석에 근거한, 간경변이 없는 HCV-감염 환자들에서 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 항정-상태 약동학 변수 중앙값이 표 5에 제공되어 있다.

표 4. 건강한 시험대상자에서 이 약 성분들의 약동학적 성질

	글레카프레비르	피브렌타스비르
흡수		
T _{max} (h) ^a	5.0	5.0
식이에 의한 영향 (공복 대비) ^b	83~163% 상승	40~53% 상승
분포		
인체 혈장 단백질 결합 비율 (%)	97.5	> 99.9
혈액-대-혈장 비율	0.57	0.62
대사		
대사	이차적, CYP3A	해당사항 없음
소실		
주요 소실 경로	담즙-대변	담즙-대변
t _{1/2} (h)	6	13
소변으로 배출되는 용량 (%) ^c	0.7	0
대변으로 배출되는 용량 (%) ^c	92.1	96.6
a. 건강한 시험대상자에서 글레카프레비르 및 피브렌타스비르 단일 용량 복용 후 T _{max} 중앙값		
b. 중등~고지방 식이에 대한 평균 전신 노출		
c. 질량 균형 시험에서 [¹⁴ C]글레카프레비르 또는 [¹⁴ C]피브렌타스비르의 단일 용량 투여		

표 5. 간경변이 없는 HCV-감염 환자들에서 이 약 투여 후 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 항정-상태 약동학 변수

약동학 파라미터	글레카프레비르	피브렌타스비르
C _{max} (ng/mL) ^a	597 (150)	110 (49)
AUC _{24,ss} (ng h/mL) ^a	4800 (198)	1430 (63)
a. 개별적으로 평가된 C _{max} 및 AUC ₂₄ 값의 기하학적 평균값 (%CV)		

건강한 시험대상자(N=230)와 비교했을 때, 간경변이 없는 HCV-감염 환자에서 글레카프레비르 C_{max}는 51% 더 낮았고 AUC_{24,ss}는 유사했다(10% 차이); 피브렌타스비르의 C_{max}와 AUC_{24,ss}는 각각 63% 및 34% 더 낮았다.

특수 집단

인종/민족

인종이나 민족에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

성별/체중

성별이나 체중에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

소아 환자

소아 환자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다.

고령 환자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. HCV-감염 환자들에 대한 집단 약동학 분석에서 분석된 연령 범위(18~88세) 내에서 연령이 글레카프레비르나 피브렌타스비르의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았던 것으로 나타났다.

신장에 환자

경증, 중등증, 중증 또는 투석을 받지 않는 말기 신장장애를 앓고 있는 HCV-미감염 시험대상자에서 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 AUC는 신기능이 정상인 시험대상자에 비해 ≤ 56% 증가했다. 투석에 의존적인 HCV-미감염 시험대상자에서 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 AUC는 투석을 받고 있는 시험대상자와 투석을 받지 않는 시험대상자에서 유사했다(≤ 18% 차이). HCV-감염 시험대상자에 대한 집단 약동학 분석에서, 신기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 투석을 받고 있거나 받지 않고 말기 신질환을 앓고 있는 환자들 경우 글레카프레비르 AUC는 86%, 피브렌타스비르 AUC는 54% 더 높게 관찰되었다.

간장애 환자

임상 용량에서, 간기능이 정상인 HCV-미감염 시험대상자와 비교했을 때, 글레카프레비르 AUC는 Child-Pugh A 시험대상자의 경우 33%, Child-Pugh B 시험대상자의 경우 100%, Child-Pugh C 시험대상자의 경우 11배 더 높았다. 피브렌타스비르 AUC는 Child-Pugh A 시험대상자의 경우 비슷했고, Child-Pugh B 시험대상자의 경우 26%, Child-Pugh C 시험대상자의 경우 114% 더 높았다.

집단 약동학 분석은 대상성 간경변이 있는 HCV 감염 시험대상자에게 이 약을 투여한 후, 글레카프레비르의 노출은 간경변이 없는 HCV 감염 시험대상자의 약 2배였고, 피브렌타스비르의 노출은 유사했음을 나타냈다.

약물 상호 작용

글레카프레비르/피브렌타스비르와 병용 투여될 가능성이 있는 다른 약물들, 그리고 약동학적 상호 작용에 대한 탐침으로서 흔하게 사용되는 약물들을 이용하여 약물 상호작용 임상시험들이 수행되었다. 표 6과 표 7에는 임상적으로 관련 있는 변화를 나타낼 잠재성이 있는 것으로 입증된 다른 약물들과 글레카프레비르/피브렌타스비르를 병용 투여한 경우의 약동학이 요약되어 있다.

표 6. 약물 상호 작용: 병용 투여 약물 존재 하에서 글레카프레비르 또는 피브렌타스비르의 약동학 변수 변화

병용약물	병용약물 용량(mg)	글레카프레비르/ 피브렌타스비르 용량(mg)	N	DAA	중앙값 비율 (90% CI)		
					Cmax	AUC	Cmin
카바마제핀	1일 200mg 2회	300/120mg 단회	10	글레카프레비르	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	-
				피브렌타스비르	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	-
리팜핀	600mg (초 회)	300/120mg 단회	12	글레카프레비르	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	-
				피브렌타스비르	↔	↔	-
	1일 1회 600mg	300/120mg 단회 ^a	12	글레카프레비르	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	-
				피브렌타스비르	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	-
사이클로스포 린	100mg 단 회 투여	300/120mg 1일 1회	12	글레카프레비르	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)
				피브렌타스비르	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)
	400mg 단	300/120mg	11	글레카프레비르	4.51 (3.63, 5.08)	5.08 (4.11, 6.11)	-

	회투여	단회			6.05)	6.29)	
				피브렌타스비르	↔	1.93 (1.78, 2.09)	-
아타자나비르 +리토나비르	300+100 1 일 1회 투 여	300/120mg 1일 1회 ^b	12	글레카프레비르	≥ 4.06(3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)
				피브렌타스비르	≥ 1.29(1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)
다루나비르+ 리토나비르	800+100 1 일 1회 투 여	300/120mg 1일 1회	8	글레카프레비르	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)
				피브렌타스비르	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)
로피나비르+ 리토나비르	400/100 1 일 2회 투 여	300/120mg 1일 1회	9	글레카프레비르	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)
				피브렌타스비르	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)
↔ = 변화 없음 (중앙값 비율 0.80에서 1.25)							
a. 최종 리팜핀 용량 투여 24시간 후 글레카프레비르 및 피브렌타스비르에 미치는 리팜핀의 영향							
b. 글레카프레비르 및 피브렌타스비르의 초회 용량에 대한 아타자나비르 및 리토나비르의 영향							

표 7. 약물 상호 작용: 글레카프레비르/피브렌타스비르 복합제 존재 하에서 병용 투여된 약물들에 대한 약동학 변수

병용약물	병용약물 용량(mg)	글레카프레비르/피 브렌타스비르 용량 (mg)	N	중앙값 비율 (90% CI)		
				Cmax	AUC	Cmin
디곡신	0.5 mg 단회투여	400/120mg 1일 1회	12	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--
다비가트란	다비가트린 에테실레 이트 150mg 단회투여	300/120mg 1일 1회	11	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--
프라바스타틴	10mg 1일 1회	400/120mg 1일 1회	12	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--
로수바스타틴	5mg 1일 1회	400/120mg 1일 1회	11	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--
아토르바스타틴	10mg 1일 1회	400/120mg 1일 1회	11	22.0 (16.4, 29.6)	8.28 (6.06, 11.3)	--
로바스타틴	로바스타틴 10 mg 1 일 1회	300/120mg 1일 1회	12	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--

로바스타틴 대 사체, 로바스타 틴 산				5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--
심바스타틴	심바스타틴 5 mg 1일 1회	300/120mg 1일 1회	12	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--
심바스타틴 대 사체, 심바스타 틴 산				10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--
에티닐 에스트 라디올1 (EE)	EE/노르게스티메이트 35 µg/250 µg 1일 1 회	300/120mg 1일 1회	11	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)
노르게스트렐				1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)
노르게스트로민				↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)
에티닐 에스트 라디올	EE/레보노르게스트렐 20 µg/100 µg once daily	300/120mg 1일 1회	12	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)
노르게스트렐				1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
↔ = 변화 없음 (중앙값 비율 0.80에서 1.25)						

내성

세포 배양

세포배양에서 글레카프레비르에 대한 감수성을 감소시키는 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 3a, 4a 또는 6a형 복제단위가 선택되었으며 여기에는 NS3의 A156 또는 D/Q 168 위치에서 가장 흔하게 일어나는 아미노산 치환이 발현되었다. 부위 특이적인 돌연변이에 의해 HCV 복제단위에 발현되는 NS3 아미노산 위치 A156에서의 개별 치환은 일반적으로 글레카프레비르에 대해 매우 큰 감수성의 감소(>100 배)를 일으켰다.

NS3의 D/Q168 위치에서 개별 치환은 HCV 유전자형/아형 및 특정 아미노산 변화에 따라 글레카프레비르 감수성에 다양한 영향을 미쳤으며, 유전자형 1a(D168F/Y), 3a(Q168R) 및 6a(D168A/G/H/V/Y) 형에서 가장 큰 감소 (>30 배 이상)를 나타내었다. NS3의 Y56H 및 D/Q 168 치환의 조합은 글레카프레비르 감수성을 더 많이 감소시켰다. 유전자형 3a 형에서 NS3의 Q80R치환은 글레카프레비르 감수성을 21배 감소시켰으나, 1a 및 1b형 (1a Q80K 포함) 에서의 Q80 치환은 글레카프레비르 감수성을 감소시키지 않았다. 다른 HCV 단백질분해효소에 대한 내성과 관련 있는, NS3에서의 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 또는 170 위치에서의 각각의 개별 아미노산 치환은 글레카프레비르 감수성을 감소시키지 않았다.

피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키는 HCV 유전자형 1a, 2a 또는 3a형 복제단위가 선택되었으며 여기에는 유전자형 1a형 복제단위에서 Q30D/결손, Y93D/H/N 또는 H58D+Y93H, 유전자형 2a형 복제단위에서 F28S+M31I 또는 P29S+K30G, 유전자형 3a형 복제단위에서 Y93H를 포함하는, NS5A 억제제 내성과 관련있는 위치로 알려진 아미노산 치환의 발생을 야기하였다. NS5A의 24, 28, 30, 31, 58, 92 또는 93 위치에서 다른 HCV NS5A 저해제에 대한 내성과 관련이 있는 개별 아미노산 치환의 대부분은 피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키지 않았다. 피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키는 개별 NS5A 아미노산 치환은 유전자형 1a형 복제단위에서 M28G 또는 Q30D (각각 244배 및 94배), 유전자형 1b형 복제단위에서 P32 결손 (1,036 배)을 포함한다. NS5A 저해제 내성과 관련된 아미노산 치환의 두 개 또는 그 이상의 일부 조합은 피브렌타스비르 감수성을 더 크게 감소시킬 수 있다.

임상시험

간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 치료 경험이 없는 시험대상자와 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르로 치료 받은 경험이 있는 시험대상자들에 대한 임상시험

2상 및 3상 임상시험에서 NS3/4A 단백질해효소 저해제 및 NS5A 저해제 치료 경험이 없고, 이 약으로 8, 12, 또는 16주 동안 치료 받은 환자에 대한 통합 분석에서, 바이러스학적 실패를 경험한 22명에 대해 치료 중 발생한 내성분석이 이루어졌다. (유전자형 1형 감염자 2명, 유전자형 2형 감염자 2명, 유전자형 3형 감염자 18명). 유전자형 4, 5, 6형 감염 환자에서는 바이러스학적 실패를 경험한 환자는 없었다.

바이러스학적 실패를 경험한 유전자형 1형에 감염된 환자 2명 모두 아형 1a형이었다. 이 중 한 명은 치료 중 발생한 NS3에서의 A156V 치환과 NS5A에서의 Q30R, L31M 및 H58D 치환을 경험했고 (Q30R 및 L31M 역시 베이스라인에서 낮은 빈도로 검출되었음), 한 명은 NS5A에서 치료 중 발생한 Q30R 및 H58D 치환(그러나 베이스라인과 치료 후에 Y93N이 존재했음)을 경험했다.

바이러스학적 실패를 경험한 유전자형 2형에 감염된 환자 2명 모두 아형 2a형이었으며, NS3 또는 NS5A에서 치료 중 발생한 치환이 관찰되지 않았다.

유전자형 3형에 감염되어 바이러스학적 실패를 경험한 환자 18명 중 11명에서 치료 중 발생한 NS3 치환 Y56H/N, Q80K/R, A156G, 또는 Q168L/R이 관찰되었다. 환자 5명에서 베이스라인 및 치료 후에 A166S 또는 Q168R이 존재했다. 환자 16명에서 치료 중 발생한 NS5A 치환 M28G, A30G/K, L31F, P58T, 또는 Y93H이 관찰되었고, 13명은 베이스라인과 치료 후에 A30K (n=9) 또는 Y93H (n=5)이 관찰되었다.

간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 NS3/4A 단백질해효소 저해제 및/또는 NS5A 저해제에 대한 치료 경험이 있는 시험대상자에서의 임상시험

MAGELLAN-1 시험에서 이전 NS3/4A 단백질해효소 저해제 또는 NS5A 저해제 치료 경험이 있고, 리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 이 약을 투여받은 환자 중 바이러스학적 실패를 경험한

유전자형 1형 감염 환자 11명(1a형 10명, 1b형 1명)에 대하여 치료 중 발생한 내성에 대해 분석이 이루어졌다.

치료 중 발생한 NS3 치환 V36A/M, Y56H, R155K/T, A156G/T/V 또는 D168A/T 가 분석 대상자 중 73% (8/11)에서 관찰되었다. 10명 중 9명 (90%, 실패 시점에서 NS5A 자료가 누락된 1명 제외)에서 치료 중 NS5A 치환 M28A/G (또는 유전자형 1b형에서 L28M), P29Q/R, Q30K/R, H58D 또는 Y93H/N 이 발생하였다. 11명 모두 베이스라인에서 NS5A 저해제 내성과 관련된 치환이 관찰되었으며, 11명 중 7명에서 NS3 단백분해효소 저해제 내성과 관련된 치환이 베이스라인에서 검출되었다.(NS3/4A 단백분해효소 저해제 또는 NS5A 저해제 치료 경험이 있는 환자에서 치료 반응에 대한 베이스라인 내성 관련 치환의 영향은 교차 내성 항목을 참고한다.)

치료 반응에 대한 베이스라인에서의 HCV 아미노산 다형(Polymorphisms)의 영향 (NS3/4A 단백분해효소 저해제 및 NS5A 저해제 치료 경험이 없는 환자)

베이스라인에서의 다형과 치료 결과 간의 상관성을 탐색하고 바이러스학적 실패 시 관찰된 치환을 설명하기 위해서 2상 및 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 NS3/4A 단백분해효소 저해제 및 NS5A 저해제 치료 경험이 없는 환자에 대한 통합 분석이 수행되었다. 차세대 서열분석을 이용하여 15% 검출 역치에서 내성과 관련있는 NS3 중 155, 156, 및 168번 아미노산 위치와 NS5A 중 24, 28, 30, 31, 58, 92, 및 93번 아미노산 위치에서의 아형-특이적(subtype-specific) 참고 서열과 비교한 베이스라인 다형을 평가하였다. 이 약을 8주, 12주 또는 16주 투여받은 환자 중에서, NS3에서의 베이스라인 다형은 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 및 6형에 감염된 환자 중 각각 1% (9/845), 1% (3/398), 2% (10/613), 1% (2/164), 42% (13/31), 및 3% (1/34)에서 검출되었다. 모든 유전자형에서 NS3 156번 아미노산 위치에서는 베이스라인 다형이 검출되지 않았다. NS5A에서의 베이스라인 다형은 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 및 6형에 감염된 환자 중 각각 27% (225/841), 80% (331/415), 22% (136/615), 50% (80/161), 13 % (4/31), 및 54% (20/37)에서 검출되었다.

유전자형 1, 2, 4, 5, 및 6형: 유전자형 1, 2, 4, 5, 및 6형에서의 베이스라인 다형은 치료 결과에 영향을 미치지 않았다.

유전자형 3형: 간경변이 없고, 치료 경험이 없는 유전자형 3형에 감염된 환자에서 이 약을 8주 동안 투여하였을 때, 10% (18/181)에서 NS5A A30K 다형이 검출되었으며, 이 중 78% (14/18)는 SVR12를 달성하였다. 이 약의 권장 용법을 투여받은 환자 중 대상성 간경변이 있거나(1명, SVR12) 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는(1명, 재발) 유전자형 3형 감염 환자에서 A30K 다형의 영향을 평가하기에는 자료가 제한적이다. 이 약의 권장용법을 투여받고, 베이스라인에서 NS5A의 Y93H 치환을 가진 유전자형 3형에 감염된 환자 모두 (100%, 16/16) SVR12를 달성하였다.

교차-내성

세포 배양 복제단위 연구 및 HCV 감염 환자에서 관찰된 내성 패턴에 근거할 때, 글레카프레비르와 다른 HCV NS3/4A 단백분해효소 저해제 사이에서, 피브렌타스비르와 다른 HCV NS5A 저해제 사이에서 교차 내성이 발생할 수 있다. 이 약과 소포스부비르, 페그인터페론 또는 리바비린 사이에

교차 내성은 예상되지 않는다.

MAGELLAN-1 시험에서, 이전에 NS3/4A 단백분해효소 저해제 및/또는 NS5A 저해제 치료에 실패한 HCV 유전자형 1형에 감염된 환자들에게 이 약을 12주 또는 16주 투여하고 차세대 서열분석을 이용하여 15% 검출 역치에서 베이스라인 서열을 분석하였다.

MAGELLAN-1에서 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험이 있고, NS5A 저해제 치료경험이 없는 환자에서 이 약을 12주간 투여하였을 때, 23명(비-바이러스학적 실패를 보인 2명 제외) 중 2명에서 각각 베이스라인에서 NS3 R155K 또는 D168 E/V 치환이 있었다.; 23명 모두 SVR12를 획득하였다.

MAGELLAN-1에서 NS5A 저해제 치료경험이 있고, NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험이 없는 환자에서 이 약을 16주간 투여하였을 때, 베이스라인 NS5A 내성 관련 치환[R30Q(n=1), Y93H/N (n=5), M28A+Q30R (n=1), Q30H+Y93H (n=1), Q30R+L31M (n=2), L31M+H58P(n=1)]은 73% (11/15)에서 검출되었으며, 이 중 91% (10/11)가 SVR12를 달성하였다. SVR12를 달성하지 못한 대상자는 유전자형 1a형에 감염된 환자로 치료중 바이러스학적 실패를 경험하였으며, 베이스라인에서 NS5A Q30R 및 L31M 치환이 있었다.

내성 관련 치환의 지속성

글레카프레비르 및 피브렌타스비르 내성관련 치환의 지속성에 관한 자료는 이용가능하지 않다. 다른 NS5A 저해제로 치료한 환자에서 관찰된 NS5A 내성 관련 치환은 1년 이상 지속되는 것으로 확인되었다. 다른 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료 경험에 있는 환자 중에서, NS3 내성 관련 치환과 함께 바이러스의 수가 일부 환자에서 치료 후 24주 및 48주차에 걸쳐 감소하는 것으로 나타났다. 글레카프레비르 또는 피브렌타스비르 내성 관련 치환을 포함하는 바이러스의 발현 또는 지속성이 장기적으로 임상에 어떠한 영향을 미치는 지 알려진 바 없다.

2) 임상시험 정보

표 8에는 과거 치료 경험 및 간경변 상태에 따라 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형 감염 및 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 환자들에 이 약의 유효성일 입증하기 위해 수행된 임상시험들이 요약되어 있다.

표 8. HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 및 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 성인 환자들에 이 약을 투여하여 수행된 임상시험

유전자형	임상시험	투약 기간*
간경변 없는, 치료경험이 없거나 이전 인터페론, 페그인터페론, 리마비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 환자 대상		
1형	ENDURANCE-1	이 약 8주 (n=351) 또는 12주 (n=352) 투약
2형	SURVEYOR-2	이 약 8주 (n=197) 투약
3형	ENDURANCE-3	이 약 8주 (n=157) 또는 12주 (n=233) 투약 소포스부비르 + 다클라타스비르 12주 (n=115)
	SURVEYOR-2	이 약 16주 (n=22) (페그인터페론, 리마비린 및/또는 소포스부비르)

		르 치료경험이 있는 경우)
4,5,6형	ENDURANCE-4	이 약 12주 (유전자형 4형 n=76, 유전자형 5형 n=26, 유전자형 6형 n=19)
	SURVEYOR-1	이 약 12주 (유전자형 4형 n=20, 유전자형 5형 n=1, 유전자형 6형 n=11)
	SURVEYOR-2	이 약 8주 (유전자형 4형 n=46, 유전자형 5형 n=2, 유전자형 6형 n=10)
대상성 간경변이 있는, 치료경험이 없거나 이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비의 치료경험이 있는 환자 대상		
1,2,4,5,6 형	EXPEDITION-1	이 약 12주 (n=146)
3형	SURVEYOR-2	이 약 12주 (n=40) (치료경험이 없는 경우) 또는 16주 (n=47) (페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료경험이 있는 경우)
대상성 간경변이 있거나 없는, 만성 신질환 Stage 4 및 Stage 5 환자 대상		
1-6형	EXPEDITION-4	이 약 12주 (n=104)
대상성 간경변이 있거나 없는, NS5A 저해제 및/또는 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험이 있는 환자 대상		
1형	MAGELLAN-1	이 약 12주 (n=25) 또는 16주 (n=17)
*표에서 제시한 일부 임상시험의 치료 기간은 각각의 유전자형, 이전 치료경험 및/또는 간경변 유무에 따른 권장되는 용법용량을 반영하지 않는다. 성인에 대해 권장 용법용량은 '용법용량' 항목을 참고한다.		

임상시험 기간 동안 정량 하한 (lower limit of quantification; LLOQ)이 15 IU/mL인 로슈의 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 검사(버전 2.0)를 이용하여 혈청 HCV RNA 수치를 측정했다 (단, SURVEYOR-1 및 SURVEYOR-2 시험에서는 LLOQ가 25 IU/mL인 로슈의 COBAS TaqMan 실시간-역전사효소-PCR (RT-PCR) 분석 v. 2.0이 사용되었다). 모든 시험에서 1차 유효성 평가변수는 지속적인 바이러스학적 반응(Sustained virologic response; SVR12)이었으며, 이는 치료 종료 후 12주시점에서 HCV RNA가 LLOQ 미만인 경우로 정의되었다. 재발은 치료를 완료한 환자들에서 치료 종료후 반응 이후 HCV RNA가 LLOQ 이상인 것으로 정의되었다. 이상사례, 동의 철회 또는 추적 관찰 실패로 인해 시험을 중단한 것과 같이, HCV RNA 자료를 누락한 환자는 SVR12 실패로 계산되었다.

치료 경험이 없거나, 또는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)을 동반한 성인 환자에 대한 임상시험의 인구학적 및 베이스라인 특성

EXPEDITION-4 및 MAGELLAN-1을 제외하고, 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않은, 치료 경험이 없거나 이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 병용요법으로 치료 받은 적이 있는 환자 2,152명에서, 연령 중앙값은 54세(범위: 19~88세)였고; 73%는 치료 경험이 없었고, 27%는 소포스부비르, 리바비린 및/또는 인터페론, 페그인터페론을 함유하는 병용 요법으로 치료 받은 경험이 있었다; 39%는 HCV 유전자형 1형; 21%는 HCV 유전자형 2형; 29%는 HCV 유전자형 3형; 7%는 유전자형 4형; 4%는 유전자형 5-6형 이었다; 13%는 65세 이상이었고; 54%는 남성이었고; 5%가 흑인이었으며; 12%가 대상성 간경변을 앓고 있었다; 20%는 체질량지수가 30 kg/m²이상이었다; 베이스라인에서의 HCV RNA 수치 중앙값은 6.2 log₁₀ IU/mL였다.

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르로 치료경험이 있는, 간경변이 없는 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자

치료 경험 없이 또는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 병용요법으로 치료 받은 적이 있고, 간경변이 없는 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6형 만성 C형 간염에 감염된 성인 환자들에서의 이 약의 유효성은 8주 또는 12주의 치료 기간을 이용한 4건의 임상시험에서 입증되었다. ENDURANCE-1, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 (Part 2), SURVEYOR-2 (Part 2, Part 4).

ENDURANCE-1은 HCV에 단독 감염되었거나 HCV/HIV-1에 동시 감염된 (n=33), 간경변이 없는 유전자형 1형 감염 환자에서 이 약 8주 치료와 12주 치료의 유효성을 비교한 무작위 배정(1:1), 공개 임상시험이었다. 표 9는 8주 치료군의 SVR12 결과를 제시한다.

표 9. ENDURANCE-1: 치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는, 간경변이 없는 유전자형 1형 감염 성인 환자에서의 유효성

	유전자형 1형 8주 (N=351)
SVR12	99% (348/351)
SVR12를 도달하지 못한 환자에서의 결과	
치료중 바이러스학적 실패	<1% (1/351)
재발	0/349
기타*	<1% (2/351)
*이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.	

공개 시험 SURVEYOR-2 (Part 2 및 4), ENDURANCE-4 및 SURVEYOR-1 (Part 2) 에서의 SVR12가 표 10에 유전자형 별로 통합되어 제시되었다.

표 10. SURVEYOR-2 (Part 2 and Part 4), ENDURANCE-4 및 SURVEYOR-1 (Part 2): 치료 경험이 없거나, 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있고, 간경변이 없는 유전자형 2, 4, 5, 6형에 감염된 성인 환자에서의 유효성

	SURVEYOR-2 8주				ENDURANCE-4 및 SURVEYOR-1 12주	
	유전자형 2형 N=197	유전자형 4형 N=46	유전자형 5형 N=2	유전자형 6형 N=10	유전자형 5형 N=27	유전자형 6형 N=30
SVR12	98% (193/197)	93% (43/46)	100% (2/2)	100% (10/10)	100% (27/27)	100% (30/30)
SVR12를 도달하지 못한 환자에서의 결과						
치료중 바이러스 학적 실패	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
재발	1%	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29

	(2/195)					
기타*	1% (2/197)	7% (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30

* 이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는, 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 병용요법으로 치료경험이 있는, 대상성 간경변(Child-Pugh A)을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자에서 이 약의 유효성은 단일군의 공개시험 EXPEDITION-1에서 이 약을 12주 동안 투여한 146명에서 연구되었다.

표 11. EXPEDITION-1: 치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는, 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자에서의 유효성

	이 약 12주 (N=146)					
	총 (N=146)	유전자형1형 (N=90)	유전자형2형 (N=31)	유전자형4형 (N=16)	유전자형5형 (N=2)	유전자형6형 (N=7)
SVR12	99% (145/146)	99% (89/90)	100% (31/31)	100% (16/16)	100% (2/2)	100% (7/7)
SVR12를 도달하지 못한 환자에서의 결과						
치료중 바이 러스학적 실패	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
재발	<1% (1/144)	1%(1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 3형에 감염된 성인 환자

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 3형에 감염된 성인 환자에서 이 약의 유효성은 ENDURANCE-3 및 SURVEYOR-2 Part 3를 통해 연구되었다.

ENDURANCE-3은 치료 경험이 없는 환자에서의 부분-무작위 배정, 공개, 활성약-대조 임상시험이었다. 대상자들은 12주 동안 이 약을 투여 받거나 12주 동안 소포스부비르와 다클라타스비르를 병용 투여 받는 시험군 중 하나에 무작위 배정되었다(2:1); 이후 이 시험에는 8주 동안 이 약을 투여 받는 세 번째 시험군(무작위 배정되지 않았음)이 포함되었다. SVR12 자료가 표 12에 요약되었다.

표 12. ENDURANCE-3: 치료 경험이 없고, 간경변이 없으며, 유전자형 3형에 감염된 성인 환자에서의 유효성

	이 약 8주 ¹ (N=157)	이 약 12주* (N=233)	소포스부비르+다클라타스비르 12주 (N=115)
SVR12	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)*	96.5% (111/115)
SVR12를 도달하지 못한 환자에서의 결과			
치료중 바이러스학적 실패	1% (1/157)	<1% (1/233)	0/115
재발	3% (5/150)	1% (3/222)	1% (1/114)
기타 ²	1% (2/157)	3% (7/233)	3% (3/115)

1 이 약 8주 투여군은 비-무작위 군이었다.

2 이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.

*이 약 12주 투여에 대한 자료는 무작위 시험 설계를 반영하여 기술하였다. 이 약 무작위 배정 12주 투여 군 및 소포스부비르+다클라타스비르 12주 투여 군 간의 치료 차이는 -1.2% (95% 신뢰구간 -5.6, 3.1) 이었다.

SURVEYOR-2 Part 3는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있고 간경변이 없는 유전자형 3형에 감염된 성인 환자를 12주 또는 16주 치료에 무작위 배정한 공개 임상시험이었다; 또한 이 시험에서는 12주(치료 경험이 없는 대상자만 해당) 및 16주(페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료 경험이 있는 대상자만 해당)의 치료 기간을 이용하는 두 가지의 전용 치료군에서 대상성 간경변이 있고 유전자형 3형에 감염된 환자들에서의 이 약의 유효성도 평가하였다. 치료 경험이 있는 환자 중 49% (34/69)가 이전에 소포스부비르가 포함된 요법에 실패했다.

표 13. SURVEYOR-2 Part 3: 치료경험이 없거나, 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는, 대상성 간경변이 있거나 없고, 유전자형 3형에 감염된 성인 환자에서의 유효성

	대상성 간경변이 있고, 치료 경험이 없는 경우	대상성 간경변이 있거나 없고, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료경험이 있는 경우
	이 약 12주 (N=40)	이 약 16주 (N=69)
SVR12	98% (39/40)	96% (66/69)
SVR12를 도달하지 못한 환자에서의 결과		
치료중 바이러스학적 실패	0/40	1% (1/69)
재발	0/39	3% (2/68)
기타*	3% (1/40)	0/69
대상성 간경변 상태에 따른 SVR12		
간경변 없음	해당사항 없음	95% (21/22)
간경변 있음	98% (39/40)	96% (45/47)
*이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.		

만성 신질환 stage 4 및 5를 동반하고, 치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있고, 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않은, 만성 HCV 감염

성인 환자

EXPEDITION-4는 중증의 신기능 장애 (만성 신질환 stage 4 및 5)와 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한, 공개, 단일군, 다기관 임상시험이다. 104명의 환자가 등록되었으며, 82%는 혈액투석 중이었고, 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형에 감염된 환자는 각각 53%, 15%, 11%, 19%, 1% 및 1% 이었다. 전반적으로, 19% 의 환자가 대상성 간경변을 동반하고 있었으며, 81%의 환자는 비-간경변성이었다. 치료 경험이 없는 환자 및 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 환자는 각각 58% 및 42% 이었다. 전체적인 SVR12 비율은 98% 이었으며, 바이러스학적 실패를 경험한 환자는 없었다. 신기능 장애는 유효성에 영향을 미치지 않았다. 시험 기간 동안 투여량 조절이 필요하지 않았다.

간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한, NS5A 저해제 또는 NS3/4A 단백분해효소 저해제에 대한 치료 경험이 있는 성인 환자

MAGELLAN-1은 이전에 NS5A 저해제 및/또는 NS3/4A 단백분해효소 저해제를 함유하는 요법에 실패했고, 유전자형 1형 또는 4형에 감염된 성인 환자 141명을 대상으로 수행된 무작위 배정, 여러 부분(multipart), 공개 임상시험이었다. 파트1(n=50)은 글레카프레비르 300mg과 피브렌타스비르 120mg, 글레카프레비르 200mg과 피브렌타스비르 80mg을 리바비린과 병용하거나 병용하지 않는 12주 용법을 탐색하는 무작위 배정 임상시험이었다(글레카프레비르 300mg + 피브렌타스비르 120mg을 리바비린과 병용하지 않는 용법이 이 분석에 포함되었다). 파트2 (n=91)에는 이 약으로 12주 또는 16주 동안 치료 받은 대상성 간경변이 있거나 없는 유전자형 1형 또는 4형에 감염된 환자들이 무작위 배정되었다.

파트1 및 파트2에 배정된, 이전에 NS5A 저해제 치료경험이 있거나 (16주 투여군 배정) 또는 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료 경험이 있는 (12주 투여군 배정) 유전자형 1형 감염 환자 42명에서, 연령 중앙값은 58세 (범위: 34-70세)이었다; 40% 가 NS5A 저해제 단독 치료 경험이 있었고, 60%가 NS3/4A 단백분해효소 저해제 단독 치료받은 경험이 있었다; 24%가 대상성 간경변을 동반하였으며; 19% 가 65세 이상이었고; 남성은 69%이었다; 26%가 흑인이었다.; 43%는 체질량 지수가 30kg/m²이상이었다.; 67%는 베이스라인에서의 RNA 수치가 1,000,000 IU/mL 이상이였다.; 79%가 유전자형 1a형이었으며, 17%는 1b형, 5%는 1a/1b형 모두 아니었다.

표 14. MAGELLAN-1: 이전 NS5A 저해제 및/또는 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료 경험이 있고, 대상성 간경변이 있거나 없는 유전자형 1형 감염 성인 환자에서의 유효성

	NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험 ¹ (NS5A 저해제 치료경험 없음)	NS5A 저해제 치료경험 ² (NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료경험 없음)
	12 주 투여 (N=25)	16주 투여 (N=17)
SVR12	92% (23/25)	94% (16/17)
SVR12를 도달하지 못한 환자에서의 결과		
치료중 바이러스학적 실패	0/25	6% (1/17)
재발	0/25	0/16

기타 ³	8% (2/25)	0/17
1. 이전에 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 (시메프레비르/소포스부비르, 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프레비르/페그인테페론 및 리바비린) 치료 경험이 있고, NS5A 저해제 치료 경험이 없는 환자를 포함한다.		
2. 이전에 NS5A 저해제 (레디파스비르/소포스부비르 또는 다클라타스비르/페그인테페론 및 리바비린) 치료 경험이 있고, NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료 경험이 없는 환자를 포함한다.		
3. 이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.		

고령 환자

이 약의 임상시험에는 만65세 이상 환자 328명이 포함되었다(2상 및 3상 임상시험에 참여한 전체 환자의 14%). 만65세 이상 환자들에 대하여 관찰된 반응률(97.9%)은 여러 치료군에 걸쳐 만65세 미만 환자들에서 관찰된 것(97.3%)과 비슷했다.

반응의 지속성

전반적으로, 2상 및 3상 임상시험의 586명의 환자에서, SVR 12 및 SVR24 시점에서의 HCV RNA 결과를 확인하였다. 이 환자들에서, SVR24에 대한 SVR12의 양성 예측도는 99.8%이었다.

3) 약리작용

작용 기전

이 약은 HCV 바이러스의 생애주기 중 여러 단계를 표적으로 하는 두 가지의 범-유전형, 직접-작용 항바이러스제인 글레카프레비르(NS3/4A 단백질분해효소 저해제)와 피브렌타스비르(NS5A 저해제)를 함유하는 고정 용량 복합제이다

글레카프레비르

글레카프레비르는 HCV에 의해 부호화되는 다기능단백질(polyprotein)을 (성숙한 형태인 NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B 단백질로) 단백질분해에 의해 분해하는 데 필요하고 바이러스 복제를 위해 필수적인 HCV NS3/4A 단백질분해효소에 대한 범-유전형(pangenotypic) 저해제이다. 생화학 분석에서, 글레카프레비르는 HCV 유전형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 및 6a 임상 분리주에서 얻은 재조합 NS3/4A 효소의 단백질분해 활성을 저해했으며, IC₅₀ 수치는 3.5 ~ 11.3 nM 범위였다.

피브렌타스비르

피브렌타스비르는 바이러스의 RNA 복제와 비리온 조립(virion assembly)에 필수적인 HCV NS5A에 대한 범-유전형 저해제이다. 피브렌타스비르의 작용 기전은 세포 배양 항바이러스 활성과 약물 내성 맵핑 연구에 근거하여 분석되었다.

항바이러스 활성

HCV 복제단위 분석에서, 글레카프레비르는 유전자형 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a 및 6a형의 실험실 및 임상 분리주에 대해 EC50 중앙값은 0.08~4.6 nM를 나타내었다. 피브렌타스비르는 유전자형 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e 및 6p형의 실험실 및 임상 분리주에 대해 EC50 중앙값은 0.5~4.3 pM를 나타내었다.

복합 항바이러스 활성

글레카프레비르와 피브렌타스비르의 병용요법에 대해 평가하였을 때 HCV 유전자형 1형 복제단위 세포 배양 분석에서 항 바이러스활성에 대한 길항 작용을 나타내지 않았다.

심전도에 대한 영향

피브렌타스비르(최대 240 mg)와 병용한 글레카프레비르(최대 600 mg)가 QTc 간격에 미치는 영향을 활성약(목시플록사신 400 mg)과 비교한 QT 연구에서 평가하였다. 치료 농도의 20배에 해당하는 글레카프레비르와 5배에 해당하는 피브렌타스비르 농도에서, 글레카프레비르와 피브렌타스비르 병용은 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

4) 독성시험 정보

발암성 및 돌연변이원성

글레카프레비르와 피브렌타스비르는 박테리아 복귀돌연변이 시험, 사람 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상 시험 및 생체 내 설치류 소핵 시험을 비롯한 생체 외 또는 생체 내 시험에서 유전독성이 없었다.

글레카프레비르와 피브렌타스비르를 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

생식 및 발생 독성

시험된 최고 용량까지에서 설치류에서 교미, 암컷 또는 수컷의 수태능, 및 초기 배아 발달에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르에 대한 전신 노출(AUC)은 권장 용량에서의 인체 노출보다 각각 약 63배 및 102배 더 높았다.

생식발생독성시험에서 이 약의 개별 성분으로 투여시 사람에서의 임상 권장 용량보다 글레카프레비르에 대하여 랫드에서 53배, 피브렌타스비르에 대하여 마우스 및 토끼에서 각각 51배, 1.5배 더 높은 노출도에서 발달에 대한 유해한 영향은 없었다. 일부 시험에서 배태자 독성(착상후 소실 및 재흡수 증가) 및 모체독성이 나타나 토끼에서 사람에서의 임상 권장용량에서의 노출 수준에서 배태자독성은 평가되지 않았다. 설치류에서의 출생전·후발생시험에서 사람에서의 임상 권장용량에서의 노출 수준 보다 모체에서의 글레카프레비르 47배, 피브렌타스비르 74배 높은 노출도에서 유해한 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 글레카프레비르

- * 주성분 제조원 : AbbVie Ireland NL B.V.
- 주소 : Manorhamilton Road, Sligo, Ireland
- DMF 등록번호 : 수325-7-ND

○ 피브렌타스비르

- * 주성분 제조원 : AbbVie Ireland NL B.V.
- 주소 : Manorhamilton Road, Sligo, Ireland
- DMF 등록번호 : 수325-8-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제2항 (신약) <붙임 2 참조>

1. 신약
2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임
 - 재심사 기간 : 2018.01.12. ~ 2024.01.11.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2024.01.12. ~ 2024.04.11.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-11, 2018.01.12.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.05.02				^{1,2} 2017.04.27
보완요청 일자		2017.08.10	2017.08.10	2017.07.19	^{1,2} 2017.08.21 ¹ 2017.10.12(GMP)
보완접수 일자		2017.11.24	2017.11.24	2017.11.08	^{1,2} 2017.10.23 ¹ 2017.11.22(GMP)
보완요청 일자				2017.11.08	
보완접수 일자				2017.11.20	
최종처리 일자	2017.01.12				^{1,2} 2017.12.15

1. 글레카프레비르

2. 피브렌타스비르

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)

- 제2조 제7호 [별표1] 1. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호																																	
		1	2														3				4						5				6		7	8	비 고
			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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가			
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 바. 기타(국소내성, 광독성)

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 DAA인 글레카프레비르, 피브렌타스비르의 고정용량복합제(마비렛정)로 유전형 1, 2, 3, 4, 5, 6형의 만성 C형 간염(대상성 간경변 포함), HCV/HIV 동시 감염 치료제로 신물질 의약품이다.
- 현재 DAA제제로서 만성 C형 간염 치료제는 PR과의 병용요법으로 보세프레비르, DAA 요법만으로 다클라타스비르, 아수나프레비르, 소포스부비르, 소포스부비르/레디파스비르, 그라조프레비르/엘바스비르, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르, 다사부비르가 국내 허가받았다.
- 신청 효능효과 및 용법용량에 대하여 제출된 주요 임상시험에서 안전성 및 유효성을 입증하였다. 가교자료는 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험 자료로 제출되었으며 한국인은 코카시아인과 안전성 및 유효성에 있어서 유사한 경향을 보였다.
- 안전성과 관련하여 시험 전반적으로 내약성은 좋았다. 가장 흔한 약물이상반응은 두통, 피로, 구역 등이었다.
- RMP 제출하였다.
- 비임상시험자료는 허가에 적합하며 특별한 안전성 징후는 없었다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 마비렛정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제(629)
- 약리작용 기전
 - Glecaprevir (ABT-493) : NS3/4A protease 저해제
 - Pibrentasvir (ABT-530) : NS5A 저해제
- 신청한 차세대 DAAs는 HCV nonstructural (NS; 비구조) 3/4A 단백질분해효소 저해제인 glecaprevir (ABT-493)와 NS5A 저해제인 pibrentasvir (ABT-530)이다. ABT-493과 ABT-530 각각은 생체 외에서 유전형 1부터 6까지에 대하여(범유전형; pangenotypic) 항바이러스 활성을 가지며, 일반적인 내성-관련 변이체에 대한 활성 손실이 전혀 없거나 거의 없다. 본 허가 신청을 뒷받침하여 제출된 자료는 ABT-493/ABT-530 고정 용량 복합제를 치료 경험이 없는 환자와 치료 경험이 있는 환자, 대상성 간경변, 신부전 및 인체 면역결핍 바이러스 동시 감염이 있는 환자들을 포함하여 만성 HCV 유전형 1-6에 감염된 환자들의 치료를 위해 투여했을 때 이 약이 긍정적인 유익성-위험 양상을 제공함을 입증한다. ABT-493/ABT-530은 인터페론 및 리바비린과 병용하지 않고도 8주 정도의 짧은 치료 기간 동안 안전하고 매우 효과적인 범유전형 치료를 제공한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목인 차세대 DAAs는 HCV NS3/4A PI인 글레카프레비르(GLE, ABT-493)와 NS5A 저해제인 피브렌타스비르(PIB, ABT-530)의 고정용량복합제이다. GLE와 PIB 각각은 생체 외에서 유전형 1부터 6까지에 대하여 강력한 항바이러스 활성을 가지며, 일반적인 내성-관련 치환에 대한 활성 손실이 전혀 없거나 거의 없다. GLE와 PIB 병용 시, 생체 외에서 부가적인 또는 상승적인 항-HCV 활성이 나타났다. GLE와 PIB는 고정 용량 복합정제(이후 GLE/PIB로 칭함)에 함께 제조되며, 이에 따라 환자가 고정-용량 복합 치료 용법(100 mg/40 mg 정 3정을 QD로 복용)을 편리하게 1일 1회(QD) 복용하도록 하여 치료 순응도를 극대화할 수 있다.
- GLE/PIB 허가 프로그램에는 모든 유전형에 걸쳐 대상성 간질환(간경변이 있는 경우와 없는 경우)이 있는 광범위한 시험대상자 집단이 포함되었으며 RBV를 병용하지 않고 300 mg/120 mg 용량을 투여하였다. 치료 경험이 없는(Treatment-naïve; TN) 시험대상자들과 페그인터페론(pegIFN), RBV, SOF, NS5A 저해제, 또는 PIs를 병용한 어느 용법에 대해서든 치료 경험이 있는 시험대상자들이 허가 프로그램에 참여할 수 있었다. 또한, 인체 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus; HIV)에 동시 감염된 시험대상자(시험 M13-590)와 진행된 신질환(만성 신질환[chronic kidney disease; CKD] 병기 4 - 5)이 있는 시험대상자(시험 M15-462)도 임상 시험에서 평가되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 인터페론을 병용하지 않는(IFN-free) 여러 가지 DAA 용법 (레디파스비르[LDV]/ 소포스부비르[SOF], SOF, 시메프레비르[SMV], 다클라타스비르[DCV], 옴비타스비르[OBV]/ 파리타프레비르[PTV]/ 리토나비르[r] + 다사부비르[DSV], 엘바스비르[ELB]/ 그라조프레비르[GZV], 및 SOF/ 벨파타스비르[VEL])이 이용가능해지면서 HCV에 대한 치료가 크게 개선되었다. 그러나, 허가된 권장 요법들이 모든 HCV 유전형과 하위집단에 걸쳐 동등한 효력을 나타내지는 않는다. 여러 가지 현행 용법들에 대한 추가적인 제약 사항에는 특정 집단의 경우 리바비린(RBV)이 필요하다는 점, 유의한 약물-약물 상호작용이 있다는 점, 신기능 부전이 있는 시험대상자들의 경우 선택이 제한적이라는 점, 베이스라인에서 HCV 비구조 바이러스 단백질 5A(NS5A) 저해제나 비구조 바이러스

단백질 3/4A (NS3/4A) 단백질분해효소 저해제(protease inhibitors; PIs)에 대한 감수성 감소와 관련된 아미노산 다형이 있는 환자들에서는 유효성이 감소한다는 점, 그리고 IFN-free 치료 용법에 실패한 환자들의 경우 선택권 제한적이라는 점이 포함된다. GT3형 감염 환자들, 특히 치료 경험이 있거나(treatment-experienced; TE) 간경변이 있는 환자들에서도 유효성이 최적 미만이며 다른 유전형에 대하여 관찰된 유효성보다 낮다.

- 현재 국내 허가받은 직접작용항바이러스제제로는 다클라타스비르, 아수나프레비르, 소포스부비르, 소포스부비르/레디파스비르, 그라조프레비르/엘바스비르, 움비타스비르/파리타프레비르/리토나비르/±다사부비르가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 직접작용항바이러스제 치료 중 B형 바이러스 재활성화가 보고된 바 있다(경고항 설정).
- 신청품목의 임상시험 동안 가장 흔한 이상반응은 두통, 피로였으며 대부분 경증이었으며 전체적으로 안전성 양상은 긍정적이었다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

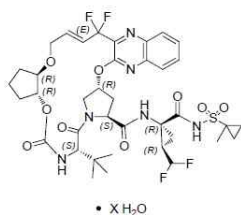
- 국내 임상시험계 획승인받았음.(M14-868, M13-590, M15-464, M16-127)

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

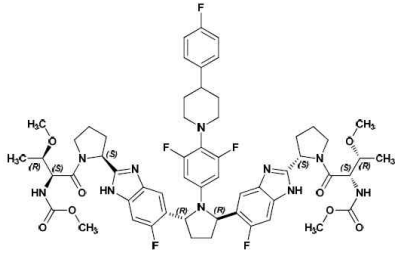
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : (3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-*tert*-butyl-*N*[(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropyl) sulfonyl] carbamoyl] cyclopropyl]-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*,9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide
- 일반명 : 글레카프레비르(Glecaprevir)
- 분자식 : C₃₈H₄₆F₄N₆O₉S (MW 838.87)
- 구조식



- 명칭 : Methyl {(2*S*,3*R*)-1-[(2*S*)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}-5-(6-fluoro-2-[(2*S*)-1-[*N*(methoxycarbonyl)-*O*-methyl-L-threonyl]pyrrolidin-2-yl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)pyrrolidin-2-yl]-6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-1-yl]-3-methoxy-1-oxobutan-2-yl}carbamate
- 일반명 : 피브렌타스비르(Pibrentasvir)
- 분자식 : C₅₇H₆₅F₅N₁₀O₈ (MW 1113.18)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 글레카프레비르(Glecaprevir)

☒ 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*

- 피브렌타스비르(Pibrentasvir)

☒ 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
☒ 봉해/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

- 글레카프레비르(Glecaprevir)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30±2℃/75±5% RH	double LDPE Bag	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		적합
가속시험 (광안정성)	120만 룩스 (UV 200 와트시/m ² 이상 포함)	노출/double LDPE Bag	불안정

- 피브렌타스비르(Pibrentasvir)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30±2℃/75±5% RH	double LDPE Bag	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		적합
가속시험 (광안정성)	120만 룩스 (UV 200 와트시/m ² 이상 포함)	노출/double LDPE Bag	불안정

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH		
가속시험 (광안정성)	전체 1,200,000 lux 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	블리스터	빛에 민감하지 않음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

[원료의약품] 글레카프레비르, 피브렌타스비르

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 12개월 간 장기보존시험에서 안정하였으므로 외삽하여 신청한 사용기간(제사용기간:제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨.

[완제의약품]

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 가속시험 및 12개월 장기보존시험에서 기준에 적합하므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

1) glecaprevir (ABT-493)

시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)
반복투여 독성시험	마우스 M/F	X	7일	po	-0, 150, 300, 600, 800(bid로 분할 투여) -150, 300(qd)
	마우스 M/F	X	7일	po	0, 100, 200, 300

		마우스 M/F	O	4주	po	0, 40, 125, 300(qd)
		랫드 M/F	X	2주	po	0, 40, 120, 600(bid로 분할 투여)
		랫드 M/F	O	13주	po	0, 10, 40, 120(bid로 분할 투여)
		랫드 M/F	O	26주+4주 휴약	po	0, 10, 40, 120(bid로 분할 투여)
		비글견 M/F	X	2주	po	0, 40, 100, 200(bid로 분할 투여)
		비글견 M/F	O	13주	po	0, 20, 60, 200(bid로 분할 투여)
		비글견 M/F	O	39주	po	0, 20, 50, 200(bid로 분할 투여)
유전 독성 시험	복귀 돌연변이	S. typhimurium	O	52hr	in vitro	15, 50, 150, 500, 1500, 5000 ug/plate(±S9)
	염색체 이상	사람말초림프구세포	O	4hr, 20hr, 4hr	in vitro	150, 200, 256(-S9, 4hr), 20, 40, 60 ug/mL(-S9, 20hr) 100, 150, 185 ug/mL(+S9, 4hr)
	소핵	랫드	O	1일	po	0, 500, 1000, 2000 mg/kg
생식 발생 독성 시험	수태능 및 초기배발생	랫드 M/F	O	M:교미전14일~교미 F:교미전14일-GD7일	po	0, 10, 40, 120(bid 로 분할 투여)
	배·태자 발생	랫드	O	임신 6-18일	po	0, 10, 40, 120(bid 로 분할 투여)
		랫드	O	임신 6-18일	po	0, 10, 40, 120(bid 로 분할 투여)
		토끼	O	임신 7-19일	po	0, 50, 300(bid 로 분할 투여)
		토끼	O	임신 7-19일	po	0, 30, 100, 300(bid 로 분할 투여)
		토끼	O	임신 7-19일	po	0, 20, 60(bid 로 분할 투여)
	출생전후 발생 및 모체기능	랫드	O	임신6일-출산20일	po	0, 10, 40, 120
국소내성		랫드		2주	po	120, 300, 600
광독성	Balb/c 3T3 fibroblasts	O			in vitro	0.032, 0.100, 0.316, 1.00, 3.16, 10.00, 31.65, 100 ug/mL
	랫드	O		3일	po	0, 10, 40, 600
PEG-400:tween 20:poloxamer124		토끼		4일	po	25. 50
병용 독성시험						
시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	
반복투여독성	랫드 M/F	O	4주	po	0, 12.5/20	

2) pibrentasvir (ABT-530)

시험종류	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)
단회투여	토끼	X	1일	po	5, 50

독성시험						
반복투여 독성시험		마우스 M/F	x	7일	po	0, 30, 100, 300 qd
		마우스 M/F	x	2주	po	0, 10, 30, 300 qd
		마우스 M/F	O	28일	po	0, 3, 10, 100 qd
		마우스 M/F	O	13주	po	0, 3, 10, 100 qd
		마우스 M/F	O	26주+8주 휴약	po	0, 3, 10, 100 qd
		랫드 M/F	X	21일	po	0, 30, 100 qd
		랫드 M/F	O	13주	po	0, 3, 10, 30 qd
		비글견 M/F	X	14일	po	0, 10, 30, 300 qd
		비글견 M/F	O	13주+4주 휴약	po	0, 3, 10, 100 qd
		비글견 M/F	O	39주+8주 휴약	po	0, 3, 10, 100 qd
유전 독성 시험	복귀 돌연변이	S. typhimuriu, E.coli	O	52±4hr	in vitro	25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500, 5000 μg/plate(±S9)
	염색체 이상	사람 말초혈액 림프구	O	3hr	in vitro	(-S9)7.81, 125, 250 μg/mL, 22hr (±S9)15.6, 125, 250 μg/mL, 3hr
	소핵	마우스	O	1일	po	0, 500, 1000, 2000 mg/kg
생식 발생 독성 시험	수태능 및 초기배발생	마우스 M/F	O	M:교미전14일~교미 F:교미전14일~교미 후16일	po	0, 3, 10, 100
	배·태자 발 생	마우스	O	임신 6-15일	po	0, 3, 10, 100
		마우스	O	임신 6-15일	po	0, 3, 10, 100
		토끼	O	임신 7-19일	po	0, 10, 100
		토끼	O	임신 7-19일	po	0, 10, 100
		토끼	X	10일	iv	0, 2.5, 5, 10
		토끼	X	임신 7-19일	iv	0, 2, 5, 10
	출생전후 발 생 및 모체 기능	마우스	O	임신6일-출산20일	po	0, 3, 10, 100
광독성		Mouse Fibroblasts	O		in vitro	0.00095, 0.0030, 0.0095, 0.030, 0.095, 0.30, 0.95, 3 μg/mL
PEG300:D5W:T ween80		토끼		10일	iv	89.5:10:0.5 v/v/v 1mL/kg/day

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 피브렌타스비르(ABT-530) 단일제에 대한 토끼에서 iv 단회투여독성시험 결과 5mg/kg 용량까지 내약성 좋았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

1) 글레카프레비르 (ABT-493)

- 랫드(최대 26주), 마우스(최대 4주), 및 개(최대 39주)에서 글레카프레비르를 이용한 반복투여독성 시험들이 수행되었으며 유해한 소견은 관찰되지 않았다. 각 시험에서 달성된 최대 글레카프레비르 혈장 노출 및 이와 관련된 NOAEL은 랫드, 마우스, 및 개를 대상으로 한 최대 기간의 시험들에서 각각 735(랫드 26주, 120mg/kg/day), 737(마우스 4주, 300mg/kg/day) 및 1440(비글견 39주, 200mg/kg/day) $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 이었다.
- 현미경으로 관찰된 병리학적 변화는 2주 및 13주 독성 시험($\geq 20 \text{ mg/kg/day}$; $16 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)에 투입된 개에서 관찰된 담낭의 최소한도~경증 부종으로 국한되었다. 상피 염증이나 상피의 손상이 동반되지 않아 유해한 정도는 아니다. 더 높은 노출이 달성되었던 개를 대상으로 한 39주 독성 시험에서는 담낭 부종이 관찰되지 않았다. 개에서만 임상 병리학적 변화가 관찰되었으며, 여기에는 13주 및 39주 시험에 투입된 개별 동물들에서 관찰된 ALP(13주 시험에서 $\geq 60 \text{ mg/kg/day}$ 에서 증가), ALT(13주 시험에서 200mg/kg/day, 39주 시험에서 50, 200mg/kg/day에서 증가) 및 GGT(39주 시험에서 200mg/kg/day에서 증가)의 활성 증가가 포함되었다. 간효소 상승은 담낭 부종이라는 현미경학적 관찰 소견에 대한 징후로 고려되지 않는다.

2) 피브렌타스비르 (ABT-530)

- 랫드(최대 13주), 마우스(최대 26주) 및 개(최대 39주)에서 피브렌타스비르를 이용한 반복투여독성시험에서 실현 가능한 최대 노출(랫드 $8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 마우스 $123 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 개 $25 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)에서 유해한 영향이나 조직병리학적 변화는 확인되지 않았다. NOAEL은 랫드 13주 30mg/kg/day, 마우스 26주 100mg/kg/day, 비글견 39주 100mg/kg/day이었다.
- 비임상 동물종에서 독성학적 영향은 개에서의 임상 병리학적 변화에 국한되었으며, 39주 시험 중 100 mg/kg/day 용량에서 투여 92일차부터 투여 277일차까지 관찰된 절대 망상적혈구수의 경증 ~ 중등증 감소 (-25% ~ -62%)(베이스라인에서의 개별 평균 수치와 비교)가 포함되었다. 이러한 감소는 인체 권장 용량보다 17배 높은 노출에서 발생했으며, 감소 정도와 적혈구 질량이 함께 감소하지 않았던 것에 근거할 때 유해한 것으로 고려되지 않았다. 이러한 변화는 56일의 회복 기간이 종료된 시점에서 가역적이었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

1) 글레카프레비르 (ABT-493)

- Ames 시험, 사람 말초 림프구 염색체이상시험 및 in vivo 골수 소핵시험에서 모두 음성이었다.

2) 피브렌타스비르 (ABT-530)

- Ames 시험, 사람 말초 림프구 염색체이상시험 및 in vivo 골수 소핵시험에서 모두 음성이었다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

1) 글레카프레비르 (ABT-493)

- 수행 가능한 최대 노출에서 랫드의 수태능에 대한 영향 없었다. NOAEL 120mg/kg/day(AUC $559 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)

2) 피브렌타스비르 (ABT-530)

- 마우스 수태능에 대한 영향 없었다. (AUC 수컷 $153 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험

1) 글레카프레비르 (ABT-493)

- 랫드 대상 배태자발생시험에서 최대 용량인 120mg/kg/day까지 모체 및 태자 독성 없었다. NOAEL 120mg/kg/day
- 토끼 대상 주시험에서 최대 용량인 60mg/kg/day에서 모체 독성 및 태자 독성 없었다. NOAEL 60mg/kg/day(AUC 0.7 ug · hr/mL)
- 토끼 대상 용량탐색 예비시험에서 중간 용량군과 고용량군(100 및 300 mg/kg/day; 각각 2.2 및 14.6 µg · hr/mL)에서 모체 독성(사료 섭취량 및 체중 감소)이 관찰되었다. 이에 상응하여 착상-후 손실과 재흡수 수가 증가하고(300 mg/kg/day) 평균 태자 체중이 감소했다(100 및 300 mg/kg/day). 이러한 조건들은 모체 독성에 대한 이차적인 것으로 고려되었고 모체 독성이 나타난 상태에서 발생했다. 모체 독성이 나타난 시험군이나 어느 용량군에서도 시험약과 관련된 태자의 외형 또는 내장의 기형이나 변형은 없었다(NOAEL 30mg/kg/day(AUC 0.4µg · hr/mL), 평균 모체 노출[AUC]은 최대 14.6 µg · hr/mL).

2) 피브렌타스비르 (ABT-530)

- 마우스 대상 시험에서 최대 용량인 100mg/kg/day까지 모체 및 태자 독성 없었다. NOAEL 100mg/kg/day
- 토끼 대상 시험에서 경구 투여시 모든 용량에서 모체 독성(임상 징후, 탈수, 체중감소 등)은 나타났으나 100mg/kg/day 용량에서 배태자 발달에 유해한 영향은 없었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

1) 글레카프레비르 (ABT-493)

- 랫드 대상 시험에서 F0 및 F1에 대한 영향 없었다. NOAEL F0 120, F1(M/F) 120mg/kg/day

2) 피브렌타스비르 (ABT-530)

- 마우스 대상 시험에서 F0 및 F1에 대한 영향 없었다. NOAEL F0 100, F1(M/F) 100mg/kg/day

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

1) 글레카프레비르 (ABT-493)

- 글레카프레비르 원료의약품 공정 중 존재할 수 있는 유연물질(A-1265055, A-1345526)에 대하여 이를 포함한 글레카프레비르로서 13주 반복투여독성시험에서 평가되었으며 독성학적 우려 역치 미만 수준으로 관리된다.
- in vitro 광독성 시험에서 양성이었으나 랫드 in vivo 시험에서 음성이었다.
- 글레카프레비르/피브렌타스비르 병용투여에 대한 독성시험은 랫드 대상 4주 반복투여독성시험으로 수행되었으며 병용투여에 따른 독성 발현은 없었다.

2) 피브렌타스비르 (ABT-530)

- in vitro 광독성 시험에서 음성이었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험은 GLP 기관에서 수행하였다.
- 의약품등의 독성시험기준에 적합한 독성시험자료가 제출되었으며 반복투여독성시험은 글레카프레비르에 대하여 랫드 26주, 개 39주, 피브렌타스비르에 대하여 마우스 26주, 개 39주로 적합하고 유해한 소견은 관찰되지 않았다. 글레카프레비르에 대한 병리학적 변화로는 2주 및 13주 독성시험에서의 개에서 관찰된 담낭의 최소~

경증의 부종으로 국한되었으며 임상 병리학적 변화는 개에서만 관찰되었고 13주 및 39주 시험에서 ALP, ALT 및 GGT 활성 증가가 있었다. 피브렌타스비르에 대한 임상 병리학적 변화는 개에 국한되었으며 39주 독성시험에서 절대 망상적혈구수의 정도~중등증 감소가 있었다.

- 생식발생독성시험, 유전독성시험은 의약품등의 독성시험기준에 적합하게 실시하였다. 유전독성시험 결과 두 성분 모두 음성이었으며, 생식발생독성시험에서는 두 성분 모두 수태능에 영향이 없었고, 배태자발생시험에서 모체 및 태자 독성은 없었다. 다만, 글레카프레비르의 용량탐색 예비시험에서 사료 섭취량 및 체중감소와 이에 상응하는 착상 후 손실과 재흡수 수 증가의 모체 독성이 관찰되었다. 출생전후발생 시험에서 두 성분 모두 영향 없었다. 발암성은 임상적으로 6개월 미만 투여로 별도 수행하지 않았다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 병용요법에 대한 반복투여독성시험은 1개월 수행하였으며 병용요법에 의한 특별한 추가된 안전성 프로파일은 없었다.
- 허가사항과 관련하여 사람 대상의 임부 및 수유부, 수태능에 대한 시험은 수행되지 않았으며 생식발생독성시험 결과를 반영하여 허가사항을 기재하였다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로서 ABT-493은 HCV NS3/4A 단백분해효소 절단 효소(cleavage enzyme) 분석과 HCV 하위 유전체(subgenomic) 복제단위(replicon) 세포-기반 분석 모두에서 HCV 저해에 대하여 평가되었다. 유전형 1a, 1b, 2a, 2b, 4a 복제단위 세포주에서 ABT-493에 의해 NS3에서 선택된 주요 아미노산 치환은 A156T, A156V였다. 유전형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a 및 4a 복제단위에서 156번 일부 치환, 1a, 1b, 3a, 4a에서 NS3 168번 일부 치환에서 감수성 감소를 보였다. ABT-530은 세포 배양 분석에서 HCV 하위 유전체 복제 단위의 복제를 저해하였다. 유전형 1a, 3a 복제단위에서 ABT-530에 의해 선택된 주요 치환은 NS5A 내 Y93H, 유전형 2a 세포주내에서 F28S + M31I 또는 P29S + K30G가 검출되었다. 유전형 3a에서 A30K, Y93H가 함께 있는 경우 감수성 감소하였다. ABT-493과 ABT-530을 병용한 것은 in vitro에서 부가적이거나 상승적 상호작용을 보였다.
- ABT-493 또는 ABT-530에 대하여 개별 성분으로 안전성약리시험이 수행되었다. 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었다.
- ABT-493의 경구 생체이용률은 마우스 및 랫드에서 >90%였으나, 개 및 원숭이에서는 각각 43.9%, 26%로 낮았다. 조직분포는 [14C]ABT-493을 랫드에 단회 경구 투여시 주로 간에 분포되었으며 대부분의 다른 조직에는 거의 분포되지 않았다. 임신한 랫드에서, [14C]ABT-493은 양수, 태반, 태자 조직으로 분포되었으며 태자의 간과 혈액에서 최고 농도로 관찰되었다. ABT-493은 여러 동물종에서 혈장 단백질에 많이 결합하였다. in vitro 대사에서 tert-butyl (M2), cyclopentyl, 또는 difluorobutenyl, 또는 quinoxaline기 (M4 & M5, 정의되지 않음)의 산화를 보였으며, 마우스, 랫드 및 사람의 생체내에서는 아미드 가수분해, 탈수소화도 포함되었다. 수유 중인 랫드에서, 유즙으로 분비된 방사활성의 대부분은 미변화 모약물이었으나 수유 중인 새끼들에 대한 영향은 없었다. 주 배설경로는 담즙과 대변 경로였다. ABT-530의 경구 생체이용률은 마우스 8.8%, 개 29.83%였다. 모든 종에서 단백질결합률은 높았다. 랫드에 [14C]ABT-530을 경구 투여시, 천천히 조직내 분포되었으며 특정 조직 내 축적 근거는 없었다. 임신한 랫드에게 [14C]ABT-530 경구투여시 최소량이 태반을 통과하고 태자 조직내로 분포되었다. 모든 종에서 최소한의 대사를 거치며 수유 중인 랫드에서, 유즙으로 분비된 방사활성의 100%가 미변화 모약물이었다. 수유 중인 새끼들에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 주 배설경로는 담즙과 대변이었다.

- ABT-493 및 ABT-530에 대한 생체의 대사 및 운반체 상호작용을 평가하였다.

5.2. 효력시험

1) 글레카프레비르(ABT-493)

- In vitro 항바이러스 활성
 - NS3/4A protease enzyme inhibiton(biochemical assay) : 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a 및 6a에 대한 IC50는 3.5~11.3 nM이었다.
 - HCV replicon replicaion 억제(cell culture) 평가 결과 1a-H77, 1b-Con1, 2a-JFH1 및 유전자형 2b, 3a, 4a 및 6a 임상 검체에서 얻은 NS3를 함유하는 키메라(chimeric) 복제단위에 대하여 각각 EC50는 0.85, 0.94, 2.2, 4.6, 1.9, 2.8 및 0.86 nM이었다. 사람 혈장 40% 존재시 1a-H77 및 1b-Con1 replicon에 대한 활성 6-11배 낮았다.
 - HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d 및 5a에 감염된 시험대상자들에서 얻은 40가지 임상 검체 패널에 대하여 활성을 유지했으며, 생체 외 복제단위에 대한 일과성 전달감염(in vitro replicon transient transfection) 평가에서 EC50 중앙값 0.30 nM (범위: 0.05 ~ 3.8 nM). 1a 또는 1b 임상 분리주에서 EC50는 0.078nM(0.05-0.12nM) 또는 0.37nM(0.2-0.68nM)이었다.
- 내성
 - 1a-H77, 1b-Con1, 2a JFH-1, 2b 및 4a 복제단위 세포주에서 글레카프레비르에 의해 NS3에서 선택된 주요 아미노산 치환인 GT1a A156T와 GT1b A156V는 1400-4500배 내성 보였다. 3a 복제단위 세포주에서는 A156G, Y56H + Q168R이었으며 이는 1100 또는 1500배 감수성 감소되었다. 6a 복제단위 세포주에서는 D168H 및 D168V가 있었다.
 - NS3에서 (저해제 계열에 대하여) 36, 43, 54, 55, 56, 80 또는 155에서 발생한 치환 중 대다수는 글레카프레비르에 민감했다. 유전자형 1a-H77, 1b-Con1, 2a-JFH1, 2b, 3a 및 4a 복제단위에서, 156번 위치에서의 일부 아미노산 치환이 글레카프레비르에 대한 내성을 나타냈다. 유전자형 2a 및 2b 복제단위에서 168번 위치에서의 치환은 글레카프레비르의 활성에 영향을 미치지 않았으나, 유전자형 1a, 1b, 3a, 또는 4a에서 NS3 168번 위치에서의 일부 치환은 이 약에 대한 감수성을 3~55배 감소시켰다. 유전자형 6a에서 168번 위치에서의 치환은 글레카프레비르에 대한 감수성을 38~191배 감소시켰다.
- 다른 바이러스에 대한 평가
 - : HIV 및 HBV에 대한 활성은 나타내지 않았다.

2) 피브렌타스비르(ABT-530)

- In vitro 항바이러스 활성
 - HCV replicon replicaion 억제(cell culture) : 1a-H77, 1b-Con1 및 유전형 2a, 2b, 3a, 4a, 5a 및 6a 임상 검체에서 얻은 NS5A를 함유하는 키메라(chimeric) 복제단위에 대하여 각각 EC50는 1.8, 4.3, 2.3, 1.9, 2.1, 1.9, 1.4 및 2.8 pM이었다. 5% FBS+40% 사람 혈장 존재시 활성 35-47배 감소하였다.
 - HCV 유전형 1-6에 감염된 시험대상자들에서 얻은 74가지 임상 검체 패널에 대하여 활성을 유지했으며, 생체 외 복제단위에 대한 일과성 전달감염(in vitro replicon transient transfection) 평가에서 EC50 중앙값 1.1 pM (범위: 0.27 ~ 3.5 pM).
- 내성
 - GT1a에서 EC50 수치의 1000배 이상에 해당하는 내성 colony는 없었으며, GT1b에서 10배 이상에 해당하는 내

성 colony 없었다.

- 1a-H77 복제단위에서 EC50 수치의 10배에서 피브렌타스비르에 의해 선택된 주요 치환은 NS5A 내 Y93H이었으며 100배 이상은 Q30D, Q30 deletion, Y93D, Y93H+H58D이었다. 3개 집락에서 NS5A 유전형 2a 세포주 내에서 F28S + M31I 또는 P29S + K30G가 검출되었다.
- 1a에서, Y93H/N는 피브렌타스비르에 대해 최소한의 내성을 가졌으며 유전자형 1b에서 피브렌타스비르의 활성화에 영향을 미치지 않았다. 93번 위치에서의 다른 치환들은 유전자형 1에서의 피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키지 않았다. 유전자형 3a에서, A30K나 Y93H은 임상 검체들에서 베이스라인에서 흔했다. 이러한 치환들은 개별적으로는 피브렌타스비르의 활성화에 아무런 영향을 미치지 않았으나, 이 두 가지 치환이 함께 있는 경우에는 피브렌타스비르에 대한 감수성이 69배까지 감소했다. NS5A에서 (저해제 계열에 대하여) 특징적인 (signature) 아미노산 위치인 24, 28, 30, 31, 58, 92 또는 93에서 발생한 치환 중 대다수는 여전히 피브렌타스비르에 민감했으나, 유전형 1a와 3a에서 이러한 위치에서의 치환 중 일부 조합은 감수성 감소를 나타냈다.
- 다른 바이러스에 대한 활성
: HIV 및 HBV에 대한 활성은 나타나지 않았다.

3) Combination(ABT-493/530)

- ABT-493/530 각 단독성분에 대하여 EC50는 1b-Con1에서 ABT-493에 대해 0.94nM, ABT-530에 대해 0.0043nM이었으나, 병용시 ABT-493에 대해 0.234-7.5nM, ABT-530에 대해 0.0008-0.025nM로 병용시 상가작용 보였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

1) 글레카프레비르(ABT-493)

시험종류		시험계	투여 경로	GLP	결과
신경계	랫트	Functional Observational Battery(FOB) 5, 20, 60 mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향없음(60mg/kg에서 Cmax 56.2µg/mL)
심혈관계	hERG	HEK293 cells 24.7 µg/mL	in vitro	X	hERG tail current 28.8% 억제
		HEK293 cells 8.4, 25, 84 µg/mL	in vitro	O	IC50 85.6 µg/mL
	Anesthetized Dog	1.7, 5.5, 16.6mg/kg/30min	iv	X	최대 용량까지 영향없음(16.6mg/kg에서 Cmax 110µg/mL)
	Conscious Dog	10, 30 100 mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향없음(100mg/kg에서 Cmax 85.8ug/mL)
호흡기계	랫드	5, 20, 60mg/kg	po	O	20mg/kg에서 영향없음(Cmax 31.1ug/mL) 60mg/kg(Cmax 56.7ug/mL)에서 호흡수 약간 증가, 호흡량 감소 모든 용량에서 총 호흡능력은 영향없음

2) 피브렌타스비르(ABT-530)

시험종류		시험계	투여 경로	GLP	결과
신 경 계	마우스	Functional Observational Battery(FOB) 3, 10, 100 mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향없음(100mg/kg에서 Cmax 9.8µg/mL)
심 혈 관 계	hERG	HEK293 cells 0.51 ug/mL	in vitro	X	hERG tail current 8.4% 억제
		HEK293 cells 1.113 ug/mL	in vitro	O	hERG tail current <2% 억제
	Anesthetized Dog	56, 187, 562ug/kg/30min	iv	X	최대 용량까지 영향없음(Cmax 1.5ug/mL)
	Conscious Dog	3, 10, 100 mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향없음(Cmax 2.2ug/mL)
호 흡 기 계	마우스(M)	3, 10, 100 mg/kg	po	O	최대 용량까지 영향없음(Cmax 6.3ug/mL)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

1) 글레카프레비르(ABT-493)

- 담관 삽관한 Sprague-Dawley 수컷 랫드에서, [14C] 글레카비르 투여량 중 65% 이상이 흡수되었다. 액제 투여 시 글레카비르의 생체이용률은 마우스와 랫드에서 >90%였으나, 개(43.9%)와 원숭이(26.0%)에서는 더 낮았다.
- 최적화된 지질 기반 용액 제제를 투여한 경우, 랫드, 토끼 및 개에서 10-100 mg/kg 사이의 용량에서 혈장 노출은 AUC가 대략적으로 선형으로 증가함을 나타냈으나, 용량을 추가적으로 증가시켰을 때는 AUC가 유의하게 증가하지 않았다.
- 글레카프레비르의 경우 마우스, 랫드, 및 개에서 성별 간의 차이가 명확하지 않았으며, 세 가지의 동물 중 모두에서 하루에 여러 번 투여했을 때 명확한 축적은 없었다. 글레카프레비르는 마우스, 랫드, 및 개에서 광범위한 간 분포를 나타냈고, 간 노출이 혈장 노출보다 10-100배 더 높았다.

2) 피브렌타스비르(ABT-530)

- 용액 제제를 저용량으로 투여한 경우 경구 전신 생체이용률이 마우스에서 8.8% ~ 개에서 29.8% 범위로, 생체 외 수동적 투과도가 낮다(Papp <1 x 10⁻⁶ cm/sec). 담관 삽관한 랫드에서, [3H]피브렌타스비르 경구 투여량의 약 3.2%가 흡수되었다.
- 최적화된 지질 기반 용액 제형은 마우스와 개의 항정상태에서 표적화된 임상 노출보다 ~15-50-배 더 높은 실현 가능한 최대 노출을 나타냈다. 마우스나 개에서 피브렌타스비르의 노출에 대하여 명확한 성별 의존적 차이는 없었다. 마우스에 다회 투여한 후 축적은 관찰되지 않았다 개에서는 반감기 및 일일 투여 간격에 따라 축적되기 때문에 일일 다회 투여한 후 약간 더 높은 노출이 나타났다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

1) 글레카프레비르(ABT-493)

- **조직분포:** [[14C]글레카프레비르를 Long Evans 랫드에게 단회 경구 투여한 후, 이 약은 주로 간에 분포되었으며 대부분의 다른 조직에는 거의 분포되지 않았다. [14C]글레카프레비르는 투여 후 0.5시간째에 뇌에서만 약물-유래 방사활성이 측정가능한 정도의 소량으로 존재하며, 멜라닌-함유 조직에 선택적으로 결합하지 않았다.
- **단백결합:** 혈장 단백질에 대한 글레카프레비르의 결합률은 높았으며, 0.1 ~ 30 μ M 농도 범위에서 농도와 무관했다. 글레카프레비르의 1 μ M에서의 평균 미결합 분획(fu)은 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람에서 각각 0.026, 0.0035, 0.018, 0.049 및 0.025였다. 여러 동물종들 간에 평균 혈액-대-혈장 농도비가 0.55-0.75로, 적혈구에 우선적으로 분배되는 현상은 관찰되지 않았다.
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** 임신한 랫드에서, [14C]글레카프레비르는 양수, 태반, 및 태자 조직으로 분포되었으며, 태자의 간과 혈액에서 최고 농도로 관찰되었다

2) 피브렌타스비르(ABT-530)

- **조직분포:** 랫드에서, [14C]피브렌타스비르 약물에서 유래된 방사활성은 투여 후 4-8시간째에 최고 농도에 도달하면서 천천히 흡수되어 조직 내로 분포되었으며, 특정 조직 내 축적에 대한 근거는 없었다. [14C]피브렌타스비르는 멜라닌-함유 조직에 선택적으로 결합하지 않았으며, 뇌로는 분포되지 않았다.
- **단백결합:** 시험된 모든 동물종에서 fu 수치가 0.000045 ~ 0.000061 범위로, 용량에 관계 없이 단백질결합률이 매우 높다. 피브렌타스비르는 혈액-대-혈장 농도비가 0.57-0.66으로, 모든 동물 종에서 혈장 컴파트먼트 내로 우선적으로 분포된다.
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** [14C]피브렌타스비르를 경구 투여한 임신 랫드에서, 최소량이 태반을 통과하고 태자 조직 내로 분포되는 것이 관찰되었다. 약물 농도가 검출 가능한 태자 조직은 간과 혈액으로 한정되었으며, 투여 후 첫 12시간까지 측정가능했다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

1) 글레카프레비르(ABT-493)

- 생체의 대사는 tert-butyl (M2), cyclopentyl, 또는 difluorobutenyl, 또는 quinoxaline기 (M4 & M5, 정의되지 않음)의 산화에 국한된 것으로 나타났다. macrocycle 내의 difluoromethyne이 케톤(M7)으로 전환되는 것도 관찰되었다. 마우스, 랫드, 및 인간의 생체 내에서 글레카프레비르의 생체 내 변환은 마이크로솜과 간세포에서 분석된 양상과 비슷했으나, acyl methylcyclopropane-sulfonamide에서의 아미드 가수분해(M6 및 M8)와 cyclopentyl 기에서의 탈수소화(M10 및 M11)도 포함되었다. 개의 생체 내에서 quinoxaline기 또는 difluorobutenyl 부분(moiety)에서의 글루타치온(glutathione) 및 시스테인 축합체들도 낮은 농도로 관찰되었다.
- 건강한 성인 시험대상자에게 [14C] ABT-493을 단회 경구 투여시, 미변화 모약물이 사람 혈장 내에서 약물과 관련된 유일한 방사화학적 성분이었으며, 총 혈장 방사활성의 100%에 해당했다. 4가지 대사체(M2, M4, M5 및 M13)가 미량으로 검출되었으며, 방사화학적 시험법을 이용하여 분석했을 때는 검출 한계 미만이었다.
- 사람의 대변에서, 투여량의 22.6%가 미변화 모약물로서 회수되었다. M6는 주요한 방사화학적 성분(투여량의 41.7%)이었으며, 장내에서 모약물의 아미드 가수분해에 의해 생성된다 산화성 대사체들과 이들의 sulfonamide 가수분해 산물들도 대변에서 관찰되었으며, 이러한 대사체들에는 M2, M4, M5, M22, M23 및 M24이 포함되고,

각각 투여량의 1.5, 0.3, 1.8, 8.3, 12.3 및 2.0%에 해당했다.

- 랫드에서는 모약물이 혈장과 담즙 내에서의 주요 성분이었으며, 순환 대사체들은 미량으로 존재했다 M6는 랫드의 대변 중에 존재하는 주요 대사체였으며, 이는 글레카프레비르의 아마이드 가수분해가 주로 장내에서 이루어짐을 가리킨다.
- 수유 중인 랫드에서, 유즙으로 배설된 방사활성 중 대부분은 미변화 모약물(유즙 방사활성의 96.5%)이었으나, 수유 중인 새끼들에 대한 영향은 없었다.

2) 피브렌타스비르(ABT-530)

- 모든 종에 걸쳐 최소한의 대사를 거치는 것으로 나타났다. 사람과 마우스에서 O-탈메틸화를 통해 M4로 대사는 사례가 제한적으로 관찰되었다 비임상 동물종에서 피롤리딘 고리와 4-fluorophenyl piperidine에서의 산화도 관찰되었다.
- [14C] ABT-530을 사람에게 단회 경구 투여시, 미변화 [14C] ABT-530이 혈장과 대변에서 관찰된 유일한 약물-관련 방사화학적 성분이었다. M4 (O-탈메틸화)가 유일한 대사체였으며, 미량으로 관찰되었다(0.2%). 모약물은 비임상 동물 종들에서 경구 투여한 후 혈장과 대변 내 주요 성분이었다.
- 수유 중인 랫드에서, 유즙으로 배설된 방사활성 중 100%가 미변화 모약물이었다 수유 중인 새끼들에서 어떠한 영향도 관찰되지 않았다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

1) 글레카프레비르(ABT-493)

- 담관 삽관한 랫드에게 [14C]ABT-493을 (경구) 투여시, 방사활성 투여량의 62.5%가 담즙에서 회수되었고, 23.3%가 대변에서, 1.9%가 소변에서 회수되었다. 개에서, 투여량의 76.4%가 대변에서 회수되었고, 투여량의 5.3%가 소변에서 회수되었다. 사람을 대상으로 한 방사성-표지 질량 균형 시험들에서, 글레카프레비르 투여량의 92.1%가 대변에서 관찰되었고, 0.66%가 소변에서 회수되었으며, 방사활성의 총 평균 회수율은 92.8%였다.

2) 피브렌타스비르(ABT-530)

- CD-1 마우스에서, [14C]ABT-530 경구 투여량의 95.2%가 대변에서 회수되었고, 소변에서는 방사활성이 검출 가능하지 않았다. 담관 삽관한 수컷 Sprague-Dawley 랫드에서, [3H]피브렌타스비르 경구 투여량의 91.5%가 대변에서, 2.8%가 담즙에서, 0.4%가 소변에서 회수되었다. 개에서, 경구 투여량의 85.0%가 대변에서 회수되었고, 투여량의 0.1%가 소변에서 회수되었다. 피브렌타스비르에 대한 인체 방사성표지 시험에서, 투여량의 96.6%가 대변에서 회수되었고, 소변에는 검출 가능한 방사활성이 존재하지 않았다.

[약동학적 약물 상호작용]

- 글레카프레비르는 P-gp, BCRP, OATP1B1, 및 OATP1B3의 기질이다.
- 피브렌타스비르는 P-gp 및/또는 BCRP의 기질이다.
- CYP 효소의 유도 또는 저해가 글레카프레비르나 피브렌타스비르의 노출에 큰 영향을 미칠 것으로는 예상되지 않는다. CYP3A4/P-gp 저해제인 리토나비르와 글레카프레비르 또는 피브렌타스비르 각각을 이용한 임상시험에서, 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 노출이 증가했는데, 이는 리토나비르가 P-gp 및/또는 BCRP을 저해했기 때문이었다. 병용 요법의 경우, 글레카프레비르 또는 피브렌타스비르의 노출 증가는 주로 OATP, P-gp,

BCRP 및 CYP3A4를 저해하는 약물들(예, 리토나비르는 아타자나비르와 사이클로스포린의 작용을 증가시킴)이나 OATP 및 P-gp를 저해하는 약물(리팜핀 단회 투여)과 함께 투여한 경우 운반체와의 상호작용 때문이었다.

- 글레카프레비르는 CYP3A4의 저해제이다. 글레카프레비르는 OATP1B1 및 OATP1B3를 저해하고 피브렌타스비르는 OATP1B1를 저해한다. 두 약물 모두 프라바스타틴(OATP 기질), 로수바스타틴(OATP, BCRP 기질), 아토르바스타틴(CYP3A4, OATP 기질), 및 심바스타틴산(OATP 기질)과 병용 시 임상적으로 관찰되는 상호작용을 유발한다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 P-gp 및 BCRP를 저해한다. 이는 디곡신(P-gp 기질), 다비가트란(P-gp 기질), 로수바스타틴(OATP, BCRP 기질), 및 소포스부비르(P-gp, BCRP 기질)의 노출이 임상적으로 증가한 것과 일치한다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 UGT1A1 저해제이고, 피브렌타스비르는 UGT1A4 저해제이다. 라테그라비르(UGT1A1 기질)와 약하지만 임상적으로 관련 있는 상호작용이 관찰되었으며, 라모트리진(UGT1A4 기질)과는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 신장 배설이 최소한이며, 신장 운반체인 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2K과 영향을 받는 물질(victims)로서 또는 영향을 미치는 물질(perpetrators)로서 임상적으로 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vitro 시험을 통하여 ABT-493은 HCV NS3/4A 프로테아제를 억제하였으며, ABT-530은 HCV NS5A 단백질 저해제임이 확인되었다. 각 성분에 대한 내성 평가도 적절하게 수행되어 규명되었다. 두 성분 모두 안전성 약리 시험에서 관찰된 소견으로는 사람에게 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로 판단된다. 비임상시험에서 두 성분 모두 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, 두 성분 모두 주요 배설 경로는 담즙 및/또는 대변이었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험자료는 GCP를 준수하였다.
- 임상시험에 대한 자료제출증명서 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 54건, 1상 42건, 2상 6건, 3상 5건, 가교자료 제출
 - 1상 시험으로 단회, 반복투여 실시, 제형,식이영향에 대한 BA 평가
 - 간장애, 신장애, 약물상호작용시험, QT 평가
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 M13-590, M14-172, M15-462, M14-868, M15-464, M13-594, M15-410임.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
[M14-714] 건강한 성인 피험자에서 필름코팅된 이중층 정제에 대한 생체이용률 및 음식의 영향 결정				
1상	-건강한 성인	ABT-493/530 3X100/40mg FDC 또는 개별 정제로 공복, 저	-약동학 -안전성	1.약동학 -공복, FDC 투여시 2b상 정제보다 AUC ABT-493

		지방 식이, 고지방 식이	-내약성	56%, ABT-530 36% 낮았음. -식후(저지방, 고지방), FDC 투여시 2b상 정제와 두 성분 노출도 유사 -FDC에서 저지방 식후 투여시 공복시보다 AUC는 ABT-493 2.6배, ABT-530 1.4배, Cmax는 ABT-493 3.2배, ABT-530 1.9배였음. -FDC에서 고지방 식후 투여시 공복시보다 AUC는 ABT-493 1.8배, ABT-530 1.5배, Cmax는 ABT-493 2.1배, ABT-530 2.1배였음. 2.안전성 -임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음
[M14-214] 건강한 피험자에서 ABT-493 시험 정제에 대한 단회 투여 생체이용률 시험				
1상	-건강한 성인	개발 단계 제형	-약동학	1.약동학 -400mg 용량에서 2b상 제형 B는 2a상 제형보다 Cmax, AUC 약 80% 낮았으며, 50mg 용량에서 2b상 제형 B는 FIH 제형의 Cmax 2.5배, AUC 1.4배임 2.안전성 :임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음.

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험				
1. [M13-890] 경구용량 투약 이후 건강한 남성 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530의 단일 용량 생체이용률 시험과 [14C] ABT-493 및 [14C] ABT-530의 흡수, 분포, 대사 및 배설(ADME) 시험				
1상	-건강한 성인 남성	-ABT-493 400mg, ABT-530 120mg 투여 -[14C]ABT-493, [14C]ABT-530 액상 캡슐 경구 투여	-ADME	1.ADME -ABT-493의 방사성 회수율 92.8%. 92.1%가 분변에서 회수. 0.661%만 소변에서 회수. 주로 담즙/분변 제거됨 -ABT-530의 방사성 회수율 96.6%, 모두 분변에서 회수. 주로 담즙/분변 제거됨 2.안전성 -내약성 좋음. -1명에서 AST, ALT 상승과 함께 횡문근융해증 보임
2. [M13-355] 단일 및 다중 용량 ABT-530의 안전성, 내약성 및 약동학(음식의 영향을 포함)을 평가하기 위한 건강한 지원자에서 맹검, 무작위 배정, 위약-대조시험.				
1상	-건강한 성인	1.5mg~600mg 단회, 식후 또는 위약 60mg~600mg qd 10일 투여, 식후 또는 위약(리토나비르 병용 포함)	-약동학	1.약동학 -15~600mg 범위에서 단회투여시 반감기 12~17hr, Tmax 3~5hr -단회투여시 1.5~120mg 범위에서 용량비례보다 더 큰 노출도를 보였고, 120~600mg 범위에서 선형비례적 노출 보임 -10일 다회투여시 10일에 항정상태에서 1일에 비하여 Cmax 및 AUC는 4~53% 높아 미미한 축적 보임. Tmax 4~5hr, 반감기 20~22hr. 항정상태는 5일째 도달 -120mg 투여시 식후투여는 공복에 비하여 Cmax 1.13배, AUC 0.86배였음. -리토나비르와 식후 병용투여시 단독투여보다 ABT-530 Cmax 60%, AUC 88% 높았음. 2.안전성 -전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG,

				실험실 검사 이상 없음.
3. [M13-356] 단일 및 다중 용량 ABT-493의 안전성, 내약성 및 약동학(음식의 영향 포함)을 평가하기 위한 건강한 지원자들에서 맹검, 무작위배정, 위약-대조시험.				
1상	건강한 성인	25mg~800mg 단회, 식후 또는 위약 200mg~800mg qd 10일 투여, 식후 또는 위약(리토나비르 병용 포함)	-약동학 -안전성	1.약동학 -25-800mg 범위에서 단회투여시 용량비례보다 큰 비선형적 노출도를 보였음. -200-800mg 범위 다회투여시 용량비례보다 큰 비선형적 노출도를 보였음. -반감기 6~7hr -200mg 투여시 식후투여는 공복에 비하여 Cmax 1.2배, AUC 1.3배였음. -리토나비르 병용시 ABT-493 Cmax 80%, AUC 100% 증가 2.안전성 -전반적 내약성 좋음. -2명 이상에서 보고된 TEAE:복부 불편감, 두통
4. [M14-716] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530의 단일 용량 병용투여의 약동학, 안전성 및 내약성 시험				
1상	-건강한 성인	-A,C:위약 -B:ABT-493 400mg + ABT-530 120mg, 단회, 식후 -D:ABT-493 800mg+ ABT-530 240mg, 단회, 식후	-약동학 -안전성	1.약동학 -ABT-493 노출도는 800mg에서 400mg에 비하여 8-13배 증가 -ABT-530 노출도는 ABT-493/530 800/240mg 투여시 400/120mg 투여시보다 2-3배 증가 2.안전성 -두 성분 병용시 각 용량수준에서 임상적 유의한 QTc 간격 연장 영향 없음 -ABT-493/530 400/120mg 용량에서 $\Delta\Delta QTcF$ -2.1~1.8msec, 투여후 5시간에 1.7msec, 24시간에 1.8msec로 최고를 보였음. -ABT-493/530 800/240mg 용량에서 $\Delta\Delta QTcF$ -5.8~0.5msec, 투여후 1시간에 0.5msec, 2시간에 0.4msec로 최고를 보였음. -전반적 내약성 좋았음.
5. [M15-432] 건강한 중국인, 일본인, 백인 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530 병용요법의 다회투여에 대한 약동학 및 안전성 평가				
1상	건강한 중국인, 일본인, 백인 성인	ABT-493 100mg, 200mg 또는 300mg qd (1~7일)→ABT-493 100mg 또는 200mg qd +ABT-530 120mg qd(8-14일) 또는 ABT-530 80mg 또는 120mg qd (1~7일)→ABT-493 200mg 또는 300mg qd +ABT-530 120mg qd(8-14일)	-약동학 -안전성	1.약동학 -중국인, 일본인, 백인에서 ABT-493 200 또는 300mg qd+ ABT-530 80 또는 120mg qd 병용투여는 항정상태의 각 성분 노출도는 유사하였음. :ABT-493 300mg 투여시 Cmax 및 AUC는 200mg 투여시보다 약 3배 높았음. -ABT-493 반감기 5.7~9.7hr -ABT-493 항정상태는 7일내 도달 -ABT-493은 비선형적으로 용량비례 보다 큰 노출을 보였으며 민족간 차이는 없음 -ABT-493에 대한 ABT-530의 영향은 ABT-493 200 또는 300mg 단독투여 후 ABT-530 120mg 투여시 14일째 ABT-493 노출은 ABT-493 단독투여 7일째 노출도와 비교하여 20% 높았음. ABT-493에 대한 ABT-530의 영향은 민족간 유사하였음. -ABT-530 반감기 19.3~29hr

				-ABT-530 항정상태는 7일내 도달 -ABT-530은 80-120mg 범위에서 용량비례 보다 큰 노출을 보였음(120-160mg에서는 용량비례 이하로 증가하였음.) 민족간 차이는 없음 -ABT-530에 대한 ABT-493의 영향은 ABT-530 단독 투여시보다 ABT-493와 병용시 14일째 ABT-530 노출은 단독투여 7일째 노출도와 비교하여 3배 높았음. ABT-530에 대한 ABT-493의 영향은 민족간 차이없음 -ABT-493과 ABT-530 약동학은 민족간 차이 없음 2.안전성 -새로운 안전성 프로파일 없으며 민족간 유사함.
6. [M14-066] 건강한 중국인, 일본인, 백인 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530 병용요법의 다회 투여에 대한 약동학 및 안전성 평가				
1상	건강한 중국인, 일본인, 백인 성인	ABT-493 700mg qd(1-7일) → A B T - 4 9 3 700mg+ ABT-530 160mg qd(8-14일) 또는 ABT-530 160mg qd(1-7일)→ABT-493 700mg +ABT-530 160mg qd(8-14일)	-약동학 -안전성	1.약동학 -각 성분 단독투여 또는 병용투여시 두 성분의 노출도는 세 민족간 유사하였음. -ABT-493은 단독투여시와 비교하여 ABT-530과 병용시 Cmax 1.2~1.3배, AUC 1.2~1.6배였으며 세 민족간 유사하였음. -ABT-530은 단독투여시와 비교하여 ABT-493과 병용시 Cmax 3.1~5배, AUC 5~7.5배였음. 세 민족간 유사함. 2.안전성 -한명에서 무증상의 임상적 유의한 3등급 ALT 증가, 2등급 AST 증가, 2명에서 각 3등급, 2등급 총빌리루빈 증가가 있었음. -ABT-493 노출이 높은 경우에 ALT, AST, 빌리루빈 증가 발생 -일본인 1명에서 무증상의 1등급 크레아티닌 증가있었음.
7. [M13-604] 정상 간기능 및 간기능 부전 피험자에서 ABT-493 및/또는 ABT-530의 약동학 및 안전성				
1상	HCV 비감염 건강 및 경증~중증 간기능 장애 성인	ABT-530 120mg 단독 또는 ABT-493 200mg, 300mg 또는 ≤300mg와 병용	-약동학 -안전성	1.약동학 -ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 용법에서, ABT-493 AUC는 경증 간장애에서 33% 증가, 중등증에서 100% 증가, 중증 11배였음. Cmax는 경증에서 유사, 중등증에서 38% 증가, 중증에서 4.8배였음. ABT-530 AUC는 경증 간장애에서 0.8배, 중등증에서 1.26배 증가, 중증에서 2.1배였음. Cmax는 경증 0.8배, 중등증에서 1.26배, 중증에서 0.59배였음. -경증 또는 중등증 간장애 환자에서 ABT-493 및 경증~중증에서 ABT-530의 비결합 분획은 정상과 유의한 차이 없었으나, 중증에서 ABT-493의 비결합 분획은 정상 보다 유의하게 높았음. 2.안전성 -간기능 정도에 따른 안전성 차이 없음
8. [M13-600] 신기능 정상 및 신기능 부전인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530의 약동학 및 안전성을 평가				
1상	HCV 비감염 정상 및 경증~중증, ESRD(비투석, 혈액투석) 신장애	-정상~ESRD(비투석)-ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg qd -ESRD(혈액투석)-ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg qd	-약동학 -안전성	1.약동학 -ABT-493의 Cmax는 경증~비투석 ESRD 신장애에서 정상과 유사하였으며, AUC는 정상대비 경증에서 1.1배, 중등증에서 1.3배, 중증에서 1.4배, ESRD(비투석)에서 1.5배임. 투석 ESRD에서 Cmax는 정상 대비 0.9배, AUC 유사했음.

	성인			-ABT-530의 Cmax는 경증은 정상과 유사, 중증은 정상 대비 1.1배, 중증은 1.2배, 비투석 ESRD는 1.2배였음. AUC는 정상대비 경증에서 1.1배, 중증에서 1.3배, 중증에서 1.4배, ESRD(비투석)에서 1.5배임. 투석 ESRD에서 Cmax는 0.8배, AUC 0.9배였음. 2.안전성 -1명에서 약물 관련 아닌 크레아티닌 상승이었음. -전반적으로 경증~ESRD에서 내약성 좋음
9. [M13-577] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 병합과 Darunavir 및 Ritonavir의 병용-투여 또는 ABT-493과 ABT-530 병합과 Rilpivirine 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개 시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg QD + ABT-530 120mg QD 또는 darunavir 800mg QD + ritonavir 100mg QD와 병용 또는 rilpivirine 25mg QD 또는 Rilpivirine 25mg QD와 병용	-약동학	1.약동학 -다루나비르+ 리토나비르와 병용한 DAA는 DAA 단독 투여시의 ABT-493 Cmax 3.1배, AUC 5배였고 ABT-530 Cmax 0.8배, AUC 1.2배였음. -다루나비르의 Cmax는 DAA와 병용시 단독시의 1.3배, AUC 1.3배, C24 0.9배였으며, 리토나비르의 Cmax는 DAA와 병용시 단독시의 2배, AUC 1.9배, C24 0.8배였음. -릴피비린과 병용한 DAA는 DAA 단독투여시와 Cmax 및 AUC 유사 -릴피비린의 Cmax는 DAA와 병용시 단독시의 2배, AUC 1.8배, C24 1.8배임. 2.안전성 -전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG 또는 실험실 검사치 이상 없었음.
10. [M13-578] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Felodipine 또는 Amlodipine 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	펠로디핀 2.5mg 단독 또는 ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg qd와 병용 아로디핀 5mg 단독 또는 ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg qd와 병용	-약동학 -안전성	1.약동학 -펠로디핀과 DAA 병용시 DAA 단독시의 ABT-493, ABT-530의 Cmax, AUC, C24 유사 -펠로디핀은 DAA와 병용시 단독시의 Cmax 1.3배, AUC 1.3배였음. -아로디핀과 DAA 병용시 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 0.8배, AUC 0.8배, C24 1.1배, ABT-530 Cmax, AUC, C24 유사 -아로디핀은 DAA와 병용시 단독시의 Cmax 1.2배, AUC 1.2배였음. 2.안전성 -전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음.
11. [M13-579] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및ABT-530 복합과 Pravastatin, Rosuvastatin, 및 Atorvastatin 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개 임상시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 400mg+ ABT-530 120mg 또는 프라바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴과 병용	-약동학	1.약동학 -ABT-493+ ABT-530과 병용시 프라바스타틴의 Cmax는 단독투여시의 2.2배, AUC는 2.3배, 로수바스타틴의 Cmax는 5.6배, AUC 2.2배, 아토르바스타틴의 Cmax는 22배, AUC 8.3배였음. -프라바스타틴과 병용시 ABT-493+ ABT-530는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 1.6배, AUC 1.4배, ABT-530 Cmax 1.2배, AUC 1.2배였음.

				-로수바스타틴과 병용시 ABT-493+ABT-530는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 1.3배, AUC 1.2배, ABT-530 Cmax 1.2배, AUC 1.2배였음. -아토르바스타틴과 병용시 ABT-493+ABT-530는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 0.9배, AUC 1.0배, ABT-530 Cmax 1.1배, AUC 1.1배였음. 2.안전성 -전반적으로 내약성 좋음. -임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음.
12. [M13-582] 건강한 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Digoxin 사이에 잠재적 약동학 상호작용을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개 임상시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 400mg+ABT-530 120mg 또는 디곡신과 병용	-약동학 -안전성	1.약동학 -디곡신과 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 및 AUC 유사. ABT-530 Cmax 및 AUC 유사 -디곡신의 Cmax는 DAA와 병용시 단독시의 1.7배, AUC 1.5배였음. 2.안전성 -전반적인 내약성 좋음. -임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음.
13. [M13-584] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Cyclosporine 병용-투여 약동학, 안전성 및 내약성을 평가한 임상 1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ABT-530 120mg qd 또는 사이클로스포린과 병용	-약동학 -안전성	1.약동학 -사이클로스포린과 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 1.3배, AUC 1.4배, C24 1.3배, ABT-530 Cmax 1.1배, AUC 1.2배, C24 1.3배 -사이클로스포린의 Cmax 및 AUC는 DAA와 병용시 단독시와 유사 2.안전성 -전반적인 내약성 좋음. -임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음.
14. [M13-585] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 dabigatran 또는 lamotrigine 병용-투여 약동학, 안전성 및 내약성을 평가한 임상 1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ABT-530 120mg 또는 다비카트란과 병, 또는 ABT-493 300mg+ABT-530 120mg 또는 라모트리진과 병용	-약동학 -안전성	1.약동학 -다비카트란과 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.8배, AUC 0.8배, C24 1.0배, ABT-530 Cmax 0.9배, AUC 0.9배, C24 0.9배 -다비카트란의 Cmax는 DAA와 병용시 단독시의 2배, AUC 2.4배였음. -라모트리진과 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.8배, AUC 0.8배, C24 0.8배, ABT-530 Cmax 0.9배, AUC 1.0배, C24 0.9배 -라모트리진의 Cmax 및 AUC는 DAA와 병용시 단독시와 유사 2.안전성 -전반적인 내약성 좋음. -임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없음.
15. [M13-586] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 병용투여, 및 Ritonavir와 ABT-450 및 ABT-530과의 병용투여의 다중-용량 약동학 및 안전성을 평가				
1상	건강한 성인	ABT-493+ABT-530 또는	-약동학	1.약동학

		ritonavir와 병용 또는 ABT-450+ ABT-530	-안전성	-ABT-493 400mg은 ABT-530 120mg과 병용시 단독투여의 Cmax 1.4배, AUC 1.4배, C24 1.2배. -ABT-493 100mg→700mg은 ABT-530 160mg과 병용시 단독투여의 Cmax 1.7배, AUC 1.8배, C24 1.7배였음. -ABT-530 120mg은 ABT-493 400mg과 병용시 단독투여의 Cmax 2.9배, AUC 3.5배, C24 4배 -ABT-530 40mg→160mg은 ABT-493 700mg과 병용시 단독투여의 Cmax 7.9배, AUC 7배, C24 10배였음. -ABT-530 40mg은 ABT-493 400mg과 병용시 단독투여의 Cmax 6.2배, AUC 6.3배, C24 6.5배 -ABT-530 40mg은 ABT-493 100mg과 병용시 단독투여의 Cmax 1.5배, AUC 1.5배, C24 1.6배 -ABT-450/r 150/100mg과 병용한 ABT-530은 단독투여시의 Cmax 2배, AUC 3배였음. 2.안전성 -1명에서 2등급 피부염, 1명에서 2등급 총빌리루빈 상승 및 3등급 ALT 및 AST 상승으로 조기중단. -ABT-493 700, 1200mg 용량에서 총빌리루빈, ALT, AST 상승있었음. 투약 종료 후 호전 및 정상화됨.
16. [M13-587] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Lopinavir/ritonavir (LPV/r)병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 LPV/r 와 병용	-약동학	1.약동학 -LPV/r과 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 2.5배, AUC 4.4배. ABT-530 Cmax 1.4배, AUC 2.5배 -DAA와 병용한 LPV/r은 단독투여시의 로피나비르 Cmax 1.1배, AUC 1.2배, C12 1.5배. 리토나비르 Cmax 1.2배, AUC 1.2배, C12 1.4배였음. 2.안전성 -전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없었음. -TEAE는 LPV/r과 병용시 더 흔히 보고됨
17. [M13-592] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 tacrolimus 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 타크롤리무스와 병용	-약동학	1.약동학 -타크롤리무스와 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 및 AUC 유사, C24 0.9배. ABT-530 Cmax, AUC 및 C24 유사 -DAA와 병용한 타크롤리무스는 단독투여시의 Cmax 1.5배, AUC 1.5배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없었음.
18. [M13-593] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Raltegravir 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 랄테그라비르와 병용	-약동학	1.약동학 -랄테그라비르와 병용한 DAA는 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax, AUC 및 C24 유사. ABT-530 Cmax, AUC 및 C24 유사

				-DAA와 병용한 칼테그라비르는 단독투여시의 Cmax 1.3배, AUC 1.5배, C12 2.6배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없었음.
19. [M13-597] HIV-단일-감염된 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530과 Atripla(efavirenz, emtricitabine, 및 tenofovir disoproxil fumarate) 정제의 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상1상, 표지-공개 임상시험.				
1상	HIV 단독 감염 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 Atripla(efavirenz, emtricitabine, 및 tenofovir disoproxil fumarate)와 병용	-약동학	1.약동학 -Atripla와 병용한 DAA는 과거 다른 임상에서의 DAA 단독투여시의 노출 보다 낮았음 -DAA와 병용한 에파비렌즈는 단독투여시의 Cmax, AUC, C24와 유사. 엠트리시타빈도 유사, 테노포비르는 Cmax 1.2배, AUC 13.배, C24 1.4배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상 없었음.
20. [M13-598] 건강한 폐경전 여성 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 병합치료와 경구 피임약 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개 임상시험.				
1상	건강한 폐경전 여성	ABT-493 300mg + ABT-530 120mg 또는 EE/NGM와 병용, 또는 ABT-493 300mg + ABT-530 120mg 또는 NET와 병용, 또는 ABT-493 300mg + ABT-530 120mg 또는 EE/LNG와 병용	-약동학	1.약동학 -EE/NGM과 병용한 DAA는 DAA 단독시의 ABT-493, ABT-530의 Cmax, AUC, C24는 유사 -DAA와 병용한 EE/NGMN은 단독투여시의 EE Cmax 1.3배, AUC 1.3배, C24 1.4배였음. NG Cmax 1.5배, AUC 1.6배, C24 1.7배였음. NGMN Cmax 1.2배, AUC 1.4배, C24 1.4배였음. -NET와 병용한 DAA는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 1.3배, AUC 1.2배, C24 0.8배. ABT-530의 Cmax, AUC, C24는 유사 -DAA와 병용한 NET는 단독투여시의 Cmax 0.8배, AUC 0.9배, C24 0.9배였음. -EE/LNG와 병용한 DAA는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 0.9배, AUC 0.8배, C24 0.9배. ABT-530의 Cmax, 0.8배 AUC 0.배, C24 0.8배. -DAA와 병용한 EE/NG는 단독투여시의 EE Cmax 1.3배, AUC 1.4배, C24 1.6, NG Cmax 1.4배, AUC 1.7배, C24 1.8배였음. 2.안전성 :일부에서 고빌리루빈혈증을 동반하지 않은 무증상 ALT, AST 상승 있었음. 에티닐 에스트라디올 함유 경구피임약과 병용시 AST, ALT 상승있음. 프로게스틴 단독 피임약과는 상관성 없음.
21. [M13-599] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530과 Losartan 또는 Valsartan 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개임상시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg qd + ABT-530 120mg 또는 로자탄 또는 발사르탄과 병용	약동학	1.약동학 -로자탄과 병용한 DAA는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax, AUC 유사, C24 0.83배, ABT-530의 Cmax 1.15배, AUC, C24는 유사 -DAA와 병용한 로자탄은 단독투여시의 로자탄 Cmax 2.5배, AUC 1.6배, C24 1.6배였음. 로자탄 카복실산 Cmax 2.2배, AUC 1.2배, C24 1.1배였음.

				-발사르탄과 병용한 DAA는 DAA 단독시의 ABT-493 Cmax 0.85배, AUC 0.86배, C24 0.77배. ABT-530의 Cmax 0.97배, AUC 0.92배, C24 0.88배 -DAA와 병용한 발사르탄은 단독투여시의 Cmax 1.36배, AUC 1.35배, C24 1.31배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 실험실 검사 이상 없음.
22. [M13-602] 안정 유지요법 중인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Methadone 또는 Buprenorphine/naloxone 병용-투여의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 표지-공개 임상1상시험				
1상	안정적 유지요법 중인 Methadone 또는 Buprenorphine/naloxone 병용 중인	ABT-493 300mg qd+ ABT-530 120mg 또는 메타돈과 병용, 또는 ABT-493 300mg qd+ ABT-530 120mg 또는 부프레노르핀/날록손과 병용	약동학	1.약동학 -DAA와 병용한 메타돈은 단독투여시의 (R), (S) 메타돈 Cmax, AUC, C24 유사하였음. -DAA와 병용한 부프레노르핀/날록손은 부프레노르핀 단독투여시의 Cmax 1.1배, AUC 1.17배, C24 1.24배였으며, 날록손 Cmax 0.88배, AUC 1.07배, 노르부프레노르핀 Cmax 1.25배, AUC 1.30배, C24 1.21배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 실험실 검사 이상 없음.
23. [M13-603] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 Atazanavir 및 Ritonavir 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상 1상, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg qd+ ABT-530 120mg 또는 아타자나비르/리토나비르와 병용	약동학	-코호트1에 대해 조기 종료로 아타자나비르, 리토나비르의 약동학 평가 불가. 2기에서 4명이 아타자나비르 + 리토나비르+ DAA 병용시 ALT, AST 상승으로 약물 중단하고 코호트1 중단함. 아타자나비르+ 리토나비르를 병용하지 않은 DAA에서는 ALT 상승 없었음. -두 코호트 모두에서 모든 피험자는 아타자나비르+ 리토나비르 노출 후 간접 고빌리루빈혈증 발생하였음 (UGT 억제에 의한 아타자나비르의 알려진 영향). 63%에서 황달 발생. -ALT, AST 또는 빌리루빈 상승이 발생한 피험자들은 투약 중단이나 시험 종료 후 정상화됨. -3명에서 ECG에서 임상적 유의한 이상 발생.
24. [M13-605] 건강한 성인 피험자들에서 ABT-493 및 ABT-530 복합과 CYP 기질들:Caffeine, Midazolam, Tolbutamide, Omeprazole, Dextromethorphan과의 병용-투여 또는 Cyclosporine과의 병용-투여의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 임상1, 표지-공개시험.				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 카페인/톨부타미드/오메프라졸/미다졸람/텍스트로메토판 또는 시클로스포린과 병용	약동학	1.약동학 -DAA와 병용한 CYP 혼합물의 약동학은 CYP 단독요법시의 카페인 Cmax 1.02배, AUC 1.35배, 1,7-디메틸잔틴 Cmax 0.93배, AUC 1.1배, 톨부타미드 Cmax 0.92배, AUC 1.03배, 오메프라졸 Cmax 0.57배, AUC 0.79배, 5-히드록시-오메프라졸 Cmax 0.61배, AUC 0.84배, 미다졸람 Cmax 1.03배, AUC 1.27배, 1-히드록시미다졸람 Cmax 1.1배, AUC 1.34배, 텍스트로메토판 Cmax 0.7배, AUC 0.75배, 텍스트로판 Cmax 1.1배, AUC 1.32배 -시클로스포린과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 4.5배, AUC 5.1배, ABT-530 Cmax 1.2배, AUC 1.9배였음. -DAA와 병용한 시클로스포린의 약동학은 단독투여시의 Cmax 0.9배, AUC 1.01배였음.

				2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 약물 병용에 따른 치료 관련 임상적 유의한 활력징후, ECG, 실험실 검사 이상은 없었음.
25. [M14-532] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530을 소포스부비르와 병용투여시 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상의 개방표지시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 소포스부비르와 병용	약동학	1.약동학 -소포스부비르와 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.98배, AUC 0.99배, C24 1.11배였으며 ABT-530 Cmax 0.99배, AUC 1.04배, C24 1.16배였음. -DAA와 병용한 소포스부비르의 약동학은 소포스부비르 단독투여시의 Cmax 1.66배, AUC 2.25배, GS-331007 Cmax 0.85배, AUC 1.21배, C24 1.85배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 검사실 측정, ECG 영향 없음
26. [M14-715] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493/ABT-530의 약동학, 안전성 및 내약성에 대한 제산제의 영향을 평가하기 위한 1상, 개방표지시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 오메프라졸과 병용	약동학	1.약동학 -오메프라졸 20mg과 병용한 DAA의 약동학은 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.78배, AUC 0.71배, ABT-530 Cmax 1.00배, AUC 0.97배 -오메프라졸 40mg(오전)과 병용한 DAA의 약동학은 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.36배, AUC 0.49배, ABT-530 Cmax 0.85배, AUC 1.14배 -오메프라졸 40mg(저녁)과 병용한 DAA의 약동학은 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.54배, AUC 0.51배, ABT-530 Cmax 0.93배, AUC 1.00배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 검사실 측정, ECG 영향 없음
27. [M14-721] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530과 심바스타틴 또는 로수바스타틴 병용 투여시 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상, 개방 표지 시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 심바스타틴 또는 로수바스타틴과 병용	약동학	1.약동학 -심바스타틴과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.8배, AUC 0.9배, ABT-530 Cmax 0.96배, AUC 1.1배 -DAA와 병용한 심바스타틴의 약동학은 단독투여시의 심바스타틴 Cmax 1.99배, AUC 2.32배, 심바스타틴 히드록시산 Cmax 10.72배, AUC 4.48배였음. -로바스타틴과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 1.34배, AUC 1.1배, ABT-530 Cmax 0.99배, AUC 0.98배 -DAA와 병용한 로바스타틴의 약동학은 단독투여시의 로바스타틴 Cmax 1.17배, AUC 1.70배, 로바스타틴 산 Cmax 5.73배, AUC 4.10배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 검사실 측정, ECG 영향 없음
28. [M14-723] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530과 리팜핀 병용 투여시 약동학, 안전성 및 내약				

성을 평가하기 위한 1상, 개방 표지 시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 리팜핀과 병용	약동학	1.약동학 -리팜핀 단일투여시 리팜핀과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 6.5배, AUC 8.6 배였으나 ABT-530의 Cmax, AUC는 유사 -리팜핀 다회투여시 리팜핀과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 1.4배, AUC 1.05배, ABT-530 Cmax 0.21배, AUC 0.17배였음. -리팜핀 마지막투여시 리팜핀과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.14배, AUC 0.12배, ABT-530 Cmax 0.17배, AUC 0.13배였음. -DAA와 병용한 리팜핀의 약동학은 단독투여시의 Cmax 1.18배, AUC 1.13배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 검사실 측정, ECG 영향 없음
29. [M14-724] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530과 카르바마제핀 병용 투여시 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상, 개방 표지 시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 카르바마제핀과 병용	약동학	1.약동학 -카르바마제핀과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독 투여시의 ABT-493 Cmax 0.33배, AUC 0.34배, ABT-530 Cmax 0.5배, AUC 0.49배였음. -DAA와 병용한 카르바마제핀의 약동학은 단독투여시의 카르바마제핀 Cmax 0.98배, AUC 1.02배, C12 1.03배, CBZE Cmax 1.04배, AUC 1.05배, C12 1.07배였음. 2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 검사실 측정, ECG 영향 없음
30. [M15-584] 건강한 성인 피험자에서 ABT-493 및 ABT-530과 Genvoya(Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide) 또는 Triumeq(Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine)정제를 병용투여시 약동학, 안전성 및 내약성 평가를 위한 1상, 개방표지시험				
1상	건강한 성인	ABT-493 300mg+ ABT-530 120mg 또는 젠보야정 또는 트리메퀴정과 병용	약동학	1.약동학 -젠보야정과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 2.50배, AUC 3.05배, C24 4.58배, ABT-530 Cmax 1.24배, AUC 1.57배, C24 1.89배였음. -DAA와 병용한 젠보야정의 약동학은 단독투여시의 엘비테그라비르 Cmax 1.36배, AUC 1.47배, C24 1.71배, 코비시스타트 Cmax 1.29배, AUC 1.42배, C24 1.72배, 엠트리시타빈 Cmax 1.07배, AUC 1.12배, C24 1.18배, 테노포비르 Cmax 1.04배, AUC 1.06배, C24 1.25배였음. -트리메퀴정과 병용한 DAA의 약동학은 DAA 단독투여시의 ABT-493 Cmax 0.74배, AUC 0.75배, C24 0.82배, ABT-530 Cmax 0.74배, AUC 0.72배, C24 0.73배였음. -DAA와 병용한 트리메퀴정의 약동학은 단독투여시의 아바카비르 Cmax 0.96배, AUC 1.05배, C24 1.31배, 돌루테그라비르 Cmax 1.10배, AUC 1.13배, C24 1.22배, 라메부딘 Cmax 0.99배, AUC 1.03배, C24 0.95배였음.

				2.안전성 :전반적 내약성 좋음. 임상적 유의한 활력징후, 검사실 측정, ECG 영향 없음 :1명에서 3등급 호흡곤란 감소로 시험 중단함.
31. [M15-543] 건강한 성인 지원자에서 ABT-493 및 ABT-530의 단일 용량 병용 투여 후 잠재적인 심장 재분극 영향에 대한 위약 및 활성 통제 교차 시험				
1상	건강한 성인	ABT-493+ ABT-530 또는 목시플록사신	-QTc	-권장용량 이상 ABT-493, ABT-530 투여는 400mg, 120mg에서 보인 노출도보다 각각 3.6-3.9배, 1.8-2.1qo 높았음. -ABT-493 600mg+ ABT-530 240mg 최고조 ΔΔ QTcF 평균 3.1msec, 95% 상한은 5.1msec(<10msec). -ABT-493 400mg+ ABT-530 120mg 최고조 ΔΔ QTcF 평균 2.9msec, 95% 상한은 4.9msec(<10msec) -통계적 유의한 QTcF의 농도 의존적 영향 없었음. -모든 요법에서 기저부터 QTcF 변화가 30msec 이상인 경우 없었음. 보정되지 않은 QT 또는 QTcF 간격이 450msec 보다 큰 경우 없었음. T, U 파의 형태학적 이상 패턴 없었음.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 식후투여로 건강한 성인에서 글레카프레비르(이하 GLE)는 단독으로 25~800mg 범위에서 용량 비례 이상으로 비선형적으로 증가하였으며 200~800mg 다회투여시에도 용량 비례보다 큰 비선형적 노출도를 보였다. GLE 400mg+ 피브렌타스비르(이하 PIB) 120mg 또는 800mg+ 240mg 단회 병용투여시 GLE는 800mg에서 400mg 보다 8~13배 노출도가 증가하였다. PIB는 240mg에서 120mg 보다 2~3배 증가하였다. GLE 400mg과 PIB 120mg 병용 다회투여시 7회째 투여시 AUC는 초회 투여시보다 23% 증가하여 축적은 낮았고 5~6일 이내 항정상태에 도달하였다. 혈장 단백결합률은 97.5%로 높았다. GLE는 주로 담즙/분변 제거되었다.
- 건강한 성인에서 PIB 단독으로 1.5~120mg 범위에서 단회투여시 용량 비례 이상으로 비선형적으로 증가하였으며 120~600mg 범위에서 선형적 약동학을 보였다. 다회투여시 항정상태는 5일째 도달하였다. GLE 400mg과 PIB 120mg 병용 다회투여시 7회째 투여시 AUC는 초회 투여시보다 27% 증가하여 축적은 낮았다. GLE 300mg과 병용시에는 5~6일에 항정상태에 도달하였다. 혈장 단백결합률은 >99.9%로 높았다. PIB는 주로 담즙/분변으로 제거되었다.
- HCV 감염 환자에서의 약동학을 2상 및 3상 시험에서 GLE 300mg+PIB 120mg 병용시 항정상태에서 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 건강한 대상자에서의 범위 이내였다. 대상성 간경변이 있는 경우 비대상성 간경변에 비해 GLE 노출 2배 높았으며 PIB 노출도는 유사하였다.
- GLE 300mg + PIB 120mg 병용시 GLE 노출도는 GLE 단독투여시보다 PIB 유무에 상관없이 유사하였고(17% 차이) PIB는 PIB 단독투여시보다 Cmax 및 AUC는 약 3배 높았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

[성별, 연령, 체중]

- GLE, PIB의 노출도에 대한 성별, 연령, 체중의 영향은 임상적으로 유의하지 않았다.

[인종]

- 건강한 중국인, 일본인 대상자에서의 약동학은 코카시아인과 비교하여 아시아인에서 PIB의 겔보기 청소율이 19% 감소하였고 GLE와 PIB의 노출도는 인종간 유사하였다.

[간장애]

- GLE + PIB을 개별 성분 제형으로 투여한 비-HCV 간장애(경증~중증) 환자 대상으로 약동학을 평가하였다.
- GLE 300mg + PIB 120mg 요법에서 정상 간기능 성인과 비교하여 GLE의 약동학은 경증 간장애 환자에서 정상 간기능의 C_{max}와 유사, AUC는 1.3배였으며, 중등증 간장애 환자에서 정상 간기능의 C_{max} 1.4배, AUC 2배, 중증 간장애 환자에서 정상 간기능의 C_{max} 4.8배, AUC 11배였다. PIB의 약동학은 경증 간장애 환자에서 정상 간기능의 C_{max} 0.8배, AUC 0.8배, 중등증 간장애 환자에서 정상 간기능의 C_{max} 1.26배, AUC 1.26배, 중증 간장애 환자에서 정상 간기능의 C_{max} 0.59배, AUC 2.1배였다.
- 중등증 이상에서 두 성분의 노출도 증가 및 비대상성 간경변 환자에서 안전성 및 유효성이 평가되지 않은 점을 고려하여 중등증 이상 간기능 장애 환자에서는 투여하지 않도록 설정할 필요가 있다.

[신장애]

- GLE + PIB을 개별 성분 제형으로 투여한 비-HCV 신장애(경증~ESRD(비투석, 혈액투석 포함) 환자 대상으로 약동학을 평가하였다.
- GLE 300mg + PIB 120mg 요법에서 GLE의 약동학은 경증 신장애 환자에서 정상 신기능의 C_{max}와 유사, AUC 1.1배, 중등증 신장애 환자에서 정상 신기능의 C_{max}와 유사, AUC 1.3배, 중증 신장애 환자에서 정상 신기능의 C_{max}와 유사, AUC 1.4배, ESRD(비투석) 환자에서 정상 신기능의 C_{max}와 유사, AUC 1.5배, ESRD(혈액투석) 환자에서 정상 신기능의 C_{max} 0.9배, AUC 유사하였다. PIB의 약동학은 경증 신장애 환자에서 정상 신기능의 C_{max}와 유사, AUC 1.1배, 중등증 신장애 환자에서 정상 신기능의 C_{max} 1.1배, AUC 1.3배, 중증 신장애 환자에서 정상 신기능의 C_{max} 1.2배, AUC 1.4배, ESRD(비투석) 환자에서 정상 신기능의 C_{max} 1.2배, AUC 1.5배, ESRD(혈액투석) 환자에서 정상 신기능의 C_{max} 0.8배, AUC 0.9배였다. 투석전후 GLE, PIB의 C_{max} 및 AUC 유사하였다. 또한 3상 임상시험(M15-462)에서 투석환자를 포함한 CKD 병기 4 또는 5에 해당하는 HCV 감염 환자에서 용량조절 없이 투여하여 집단 약동학 분석을 수행한 결과 신장애 정도는 두 성분의 겔보기 청소율 감소에 유의한 공변량이었고 투석을 받거나 받지 않는 5기 CKD 환자에서 노출도는 정상 간기능 HCV 감염 환자보다 GLE 86%, PIB 54% 높았으나 임상적 유의한 영향은 없었다. 혈액투석환자에서 투석전후의 두 약물의 C_{max} 및 AUC는 유사하였다. 따라서 경증~ESRD(혈액투석 포함) 신장애 환자에서 용량 조절 없이 투여 가능한 것으로 사료된다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

[식이 영향]

- 공복상태에서 고정용량복합제(이하 FDC) 투여시 2b상 개별 정제 공복 투여시 보다 ABT-493,

ABT-530 AUC는 각각 56%, 36% 낮았으며 식후 FDC 투여시 2b상 정제 공복 투여시와 노출도 유사하였다.

- FDC에 대하여 식이영향 평가 결과 표준식이 및 고지방식후 투여시 공복 시보다 ABT-493 Cmax 2~3.5배, AUC 1.7~2.5배 증가, ABT-530 Cmax 1.8~2배, AUC 1.5~1.6배 증가하였다.
- 3상 임상시험은 식후 투여로 수행되었으며 특별한 안전성 문제는 없었다.

[약물상호작용]

- 아타자나비르, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 강력한 P-gp 및 CYP유도제와 병용시 각 병용약물 또는 글레카프 레비르 또는 피브렌타스비르의 노출도가 증가하므로 병용하여 투여하지 않도록 설정하였다.
- 사이클로스포린 100mg를 초과하여 병용시 글레카프레비르 및 피브렌타스비르의 노출도가 증가하므로 사이클 로스포린을 안정적으로 하루 100mg을 초과하여 투여하는 환자에서 병용투여는 권장하지 않는다.
- 프라바스타틴, 로수바스타틴과 병용시 프라바스타틴 또는 로수바스타틴의 노출도는 증가하므로 프라바스타틴 의 용량은 50% 감량하며 로수바스타틴은 한국인에서의 로수바스타틴 허가사항을 반영하여 감량하도록 설정하 였다.
- 디곡신과 병용시 디곡신의 노출도는 증가하므로 감량하도록 설정하였다.
- 에스트로겐 포함 피임약과 병용시 ALT 상승 위험성을 증가시킬 수 있으므로 병용투여는 권장하지 않는다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- QTcF 연장에 대한 두 성분의 임상치료 용량 초과 투여시 QTc 연장을 유발하지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단 계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [M14-213] 경험이 없는 유전자형 유전자형 3형 만성 C형 간염 바이러스 감염 피험자에서 피험자에서 리바비린 (ribavirin; RBV)을 포함하거나 포함하지 않고 ABT-450과 리토나비르(ABT - 450/t)와 함께 ABT-530의 병용투여시 항바이 러스 활성, 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 개방표지예비시험				
2a 상	-naive GT 3 형 HCV 환 자	ABT-450/r 150/100mg qd+ABT-530 120mg qd+RBV 12주	-안전성 -유효성(바 이 러 스 반 응, SVR12) 등	1.ABT-450/r 150/100mg qd+ABT-530 120mg qd+RBV 12 주 요법에 등록된 환자 90%가 SVR12 달성하였으며 SVR12에 도달한 환자는 모두 SVR24 도달함. 2.1명은 치료 6주차에 바이러스 음전보임(기저에서 NS3에 서 A166S, NS5A에서 A30K 변이있었으며, 치료 후 발생 한 NS5A의 S24F 및 M28K 변이 검출) 3.안전성 -전반적 내약성 좋음. -모든 TEAE는 1 또는 2등급 -가장 흔한 TEAE:피로, 호흡곤란, 어지러움, 근육통, 메스 끼움, 발진 -빌리루빈 증가는 치료 첫주에 RBV 관련 용혈 및 ABT-450의 빌리루빈 수송체 혼합 효과로 빈번히 발생
2. [M14-867] 유전자형 1, 4, 5, 6형 만성 C형 간염바이러스(Hepatitis C Virus; HCV) 감염환자에서 ABT-493 및 ABT-530을 리 바비린의 유무와 관계없이 병용투여시 유효성, 안전성 및 약동학을 평가하기 위한 개방표지, 다기관시험(SURVEYOR-I)				

2상	-대상성 간경변 있는 GT1, 간경변 없거나 있는 GT 1, 4, 5, 6형 HCV	ABT-493 200mg 또는 300mg+ABT-530 80mg 또는 120mg 12주 또는 8주	-SVR12 -바이러스 반응 -안전성 등	1.유효성 결과 -간경변 없는 naive 또는 PR 무반응 GT1 :200/120mg qd 12주 SVR 12 100%(40/40) -200/40mg qd 12주 SVR12 97.4%(38/39), 1명 재발(2.6%, 1/39) -간경변 없는 naive 또는 PR 경험 GT1, 300/120mg 8주 SVR12 97.1%(33/34), 1명 조기중단 -대상성 간경변 naive 또는 PR 경험 GT1, 200/120mg 12주 SVR12 96.3%(26/27), 1명 재발(3.7%, 1/27) -간경변 없는 naive 또는 PR 경험 GT 4, 5, 6, 300/120mg 12주 SVR12 100%(32/32), 34명 등록했으나 32명 약물 투여함. -SVR24 : SVR12에 도달(총 171명)하고 RNA 자료 이용 가능한 168명 모두 SVR24 도달 2.내성 -기저 치환체는 유효성 결과에 영향 미치지 않았음. -GT1a 감염된 2명에서 재발 경험하였으며 재발 시점에서 치료 후 각각 NS5A Q30K+H58D+E62Q, L31M+Y93N 변이 있었으며 기저에서 각각 E62A, L31M 있었음. 3.RVR 도달 :대부분 4주차에 <LLOQ 도달 4.약동학 -ABT-493 노출도는 간경변 없는 경우 보다 대상성 간경변이 있는 경우에 가장 높이 나타났음. -ABT-530 노출도는 간경변 유무에 상관없음. 5.안전성 -용량 의존적 AE 없음. -대상성 간경변이 있는 경우와 없는 경우 안전성 프로파일 유사 -치료 관련 중대한 또는 치료 중단 유도한 AE 없음. -가장 흔한 TEAT는 모든 집단에서 유사하였으며 피로, 두통, 구역, 설사, 어지러움 등임 -3등급 이상 실험실 검사 이상 없음
3. [M14-868] 유전자형 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus; HCV) 감염 환자에서 리바비린의 유무와 관계없이 ABT-493 및 ABT-530과 병용투여시 유효성, 안전성, 약동학을 평가하기 위한 무작위, 개방표지, 다기관시험 (SURVEYOR-II)				
2상	-간경변 있거나 없는 naive 또는 치료 경험이 있는 GT 2, 3, 4, 5, 6	ABT-493 200mg 또는 300mg+ABT-530 80mg 또는 120mg 또는 RBV 병용, 8주, 12주 또는 16주	-SVR12 -바이러스 반응 -안전성 등	1.SVR12 1)GT2 -간경변 없는 naive 또는 exp GT2 :1-A-300/120mg 12주 96%, 1명 조기중단 :1-B-200/120mg 12주 100% :1-C-200/120mg+RBV 12주 100% :2-J-300/120mg 8주 98.1%, 1명 조기중단 :4-S-300/120mg 8주 97.9%, 2명 재발(1.4%), 1명 조기 중단 2)GT3 -간경변 없는 naive 또는 exp GT3 :300/120mg 12주 93.3%, 1명 재발(3.4%), 1명 missing :200/120mg 12주 93.3%, 2명 재발(6.7%) :200/120mg+RBV 12주 93.5%, 1명 치료중 실패(3.2%), 1명 재감염 :200/40mg 12주 83.3% 1명 치료 중 실패(3.3%), 2명 재발(7.1%), 1명 조기중단, 1명 missing -간경변 없는 naive GT3 300/120mg 8주 96.6%, 1명 miss

				ing -간경변 없는 exp GT3 300/120mg 12주 91.7%, 1명 치료 중 실패(4.2%), 1명 재발(4.3%) -간경변 있는 naive GT3 300/120mg 12주 100% -간경변 있는 exp GT3 300/120mg 16주 75%, 1명 재발(25%) -간경변 있는 naive 또는 exp GT3 300/120mg+RBV 12주 100% -간경변 없는 exp GT3 300/120mg 12주 90.9%, 2명 재발(9.1%) -간경변 있는 naive GT3 300/120mg 12주 97.5%, 1명 missing -간경변 없는 exp 300/120mg 16주 95.5%, 1명 재발(4.5%) -간경변 있는 exp 300/120mg 16주 95.7%, 1명 재발(2.1%), 1명 치료중 실패 2.1% 3)간경변 없는 naive 또는 exp GT4-6 -300/120mg 8주 93.1%, 1명 조기중단, 3명 missing 2.내성 -파트 1, 2 :GT2에서 기저 아미노산 치환체는 유효성에 영향 미치지 않음. :GT3에서 바이러스 실패한 10명 중 8명에서 기저 NS5A 위치에서 다형성 있었음. :바이러스 실패 시점에서 NS3에서 Y56H/N, Q80R, Q168K/L/R, NS5A에서 S24F, M28K/G, L31I/F, Y93H 있었음. -파트3 :기저 다형성 존재는 간경변 있는 naive 또는 exp GT3에서 유효성에 영향 미치지 않음. :간경변 없는 exp GT3에서 기저 NS5A 다형성 있을 경우 SVR12 낮음(66.7%). :간경변 없고 바이러스 실패한 2명 exp의 경우 기저 A30K 있었음. -파트4 :기저 다형성 존재는 유효성에 영향 미치지 않음. 3.SVR24 :각 집단에서 SVR12-SVR24 일치는 95.8~100% 4.안전성 -전반적으로 용량 의존적인 AE 없음 -가장 흔한 AE:두통, 피로, 두통, 구역 -약물 유도 간손상 또는 간기능 부전 사례 없음. -간경변 유무에 따른 안전성 프로파일 유사
4. [M15-410] 이전에 직접작용 항바이러스제(Direct-Acting Antiviral Agent; DAA)가 포함된 요법에 실패한 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus; HCV) 감염환자에서 리바비린을 포함하거나 포함하지않은 ABT-493 및 ABT-530(또는 ABT-493/ABT-530) 병용투여의 유효성, 안전성, 약동학을 평가하기 위한 무작위, 개방, 다기관 시험				
2상	-이전 DAA 포함 요법에 실패한 GT1 또는 GT4형 HCV 감염 환자	ABT-493 200mg 또는 300mg+ABT-530 80mg 또는 120mg, 12주 또는 16주	-SVR12 -안전성 등	1.SVR12 -(간경변 없는 GT1) 200+80mg 12주 100% -(간경변 없는 GT1) 300+120mg+RBV 800mg 12주 95.5%, 1명 재발(4.8%) -(간경변 없는 GT1) 300+120mg 12주 86.4%, 1명 치료 중 실패(4.5%), 2명 missing -(간경변 있거나 없는 GT1,4) 300/120mg 12주 88.6%, 1명 치료중 실패(2.3%), 재발 4명(9.3%) -(간경변 있거나 없는 GT1,4) 300/120mg 16주 91.5%, 4명

				치료중재발 8.5% -파트2에서 PI 경험이 있고 NS5A 무경험인 경우 SVR12 100% -파트2에서 PI+NS5A 모두 경험있는 경우 12주 치료 78.6%, 16주 치료 81.3% -파트2에서 PI 무경험, NS5A 경험있는 경우 12주 치료 87.5%, 16주 치료 94.4% 2.내성 -파트1에서 재발한 2명은 GT1a형으로 1명은 NS3에서 기저 다형성 없었고 NS5A에서 L31M+H58D 있었음. 다른 1명은 NS3에서 Y56H 및 D168A/T, NS5A에서 M28V, Q30R, H58가 있었음. 경향 분석은 어려움 -파트2에서 PI 경험이 있고 NS5A 경험이 없는 피험자 사이에서 모든 피험자는 SVR12를 달성했으므로 NS3 그리고/또는NS5A 베이스라인 다형성의 존재는 치료 결과에 영향을 미치지 않았다. NS5A 베이스라인 다형성은 이전에 NS5A 저해제 단독투여를 받았는지 NS5A저해제와 P I를 같이 투여받았는지 관계없이 NS5A 경험이 있는 피험자에서 가장 높은 출현율을 보였다(80.6%). NS5A 경험이 있고 PI 경험이 있는 피험자 중, 집단D에서 NS5A 베이스라인 다형성만을 보인 피험자의 71.4%가 SVR12에 도달한 반면 집단E에서 NS5A 베이스라인 다형성만을 보인 피험자는 모두 SVR12에 도달하였다. 각 저해제에 모두 경험이 있고 각 위치에 모두 다형성을 보인 피험자는 NS3 단독, NS5A 단독, 또는 다형성이 없는 피험자와 비교하여 가장 낮은 SVR12비율을 보였다. 3.약동학 -개별 제형투여시와 FDC 투여시 약동학 유사. -ABT-493은 간경변 있는 경우 없는 경우보다 노출도 높음. ABT-530은 유사 4.안전성 -용량 의존적 AE 없음 -가장 흔한 AE:두통, 피로, 관절통, 구역 -3등급 이상 간기능 수치 이상 없음 -파트2에서 12주와 16주의 안전성 프로파일 유사.
5. [M13-595] 유전자형1 만성간염C바이러스(HCV) 감염을 가진 성인 피험자들에서 다중용량 ABT-493 및ABT-530의 안전성, 내약성, 약동학 및 항바이러스 활동을 평가하기 위한 무작위배정, 표지-공개, 용량결정시험.				
2 a 상	-대상성 간경변 있거나 없는 naive GT1형 HCV 환자	ABT-493 100 mg 또는 200mg 또는 400mg 또는 700mg(Days 1 - 3)→ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ABT-333 250 mg BID + RBV 12주 ABT-530 15 mg 또는 40mg 또는 120 mg 또는 300mg 또는 ≤ 400 mg 또는 400mg(Days 1 - 3), →ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ABT-333 250 mg BID + RBV 12주	-ABT-493 또는 530 단독요법 단독요법 동안 기저부터 log10 HCV RNA 최대 감소	1.기저부터 최대 HCV RNA 감소 1)ABT-493 단독요법 :ABT-493 단독요법 3일 동안 100-700mg 범위에서 평균 HCV RNA 최대 감소는 유사하였음. 2)ABT-530 단독요법 :ABT-530 단독요법 3일 동안 HCV RNA 감소는 15mg에서 -3.38log10 IU/mL, 400mg에서 -4.25log10 IU/mL이었음. 15mg과 더 높은 용량사이 통계적 유의하게 HCV RNA 감소 차이 있었음. 2.SVR12 -ABT-493 또는 530 단독요법 후 ABT-450/r/ABT-267 150/100/25 mg QD + ABT-333 250 mg BID + RBV 병용 후치료 후 SVR12는 모든 집단을 통합분석시 95.5%이었음. -치료중 실패 1명(ABT-530 120mg 투여받은 7군) -조기 중단 2명(ABT-493 100mg 투여받은 1군, ABT400mg 투여받은 8군)

			3.단독요법 기간 동안 HCV RNA 평균 변화량 -ABT-493:100-700mg 모든 용량에서 1일째 HCV 바이러스 로드를 보였음. 3일 이후 모든 용량에서 평균 4log10 감소 보였음. -ABT-530:10, 120, 400mg 용량에서 1일째 바이러스 로드 보였음. 3일후 해당 용량에서 4log10 감소 보임. 4.약동학 -ABT-493 노출은 100-700mg 범위에서 용량비례이상이었음. 대상성 간경변이 있는 200mg 용량에서 노출도는 간경변이 없는 200-300mg 노출 사이였음. -ABT-530 노출은 15-120mg 범위에서 용량비례이상이었고 120-400mg 범위에서는 용량비례보다 낮았음. 비간경변과 대상성 간경변 사이 노출도는 유사하였음. 5.안전성 -ABT-493 단독요법시 TEAE 44.9%에서 보고. 가장 흔한 TEAE는 두통, 복부불편감, 설사, 피로, 소양감 -ABT-530 단독요법시 TEAE 25.5%에서 보고. 가장 흔한 TEAE는 두통, 변비, 구역 -보고된 TEAE는 1~2등급 -Hy/law 없음. -추가 병용요법 동안 84.1%에서 TEAE 보고되었고 가장 흔한 TEAE는 피로, 두통, 어지러움, 불면증임. 대부분 1~2등급. ALT, AST, GGT 감소 있었음. -새로운 안전성 신호 없음.
6. [M13-594] 만성 간염 C바이러스 유전자형3 감염을 가진 성인들에서 Daclatasvir와 병용-투여된 Sofosbuvir에 대비한 ABT-493/ABT-530의 효능 및 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 표지-공개, 유효-대조군, 다기관시험(ENDURANCE-3)			
3상	-간경변 없는 naive GT 3형 HCV 감염 환자	ABT-493/530 300/120mg qd 8주 또는 12주 또는 SOF 400mg + DCV 60mg qd 12주 -SVR12 -안전성	1.가설 -1차 유효성 평가(ITT) :SOF+DCV와 ABT-493/530 12주 요법의 SVR12 비열등성 입증 :ABT-493/530 8주 요법과 12주 요법의 SVR12 비열등성 입증 -2차 유효성 평가 :비열등성 입증시 2차 유효성 분석으로 SOF+DCV 요법 대비 ABT-493/530 12주 요법의 우월성 검증 2.1차 유효성 평가 결과(SVR12) -SVR12 이 약 8주 요법군 95.3%(95% CI 92.6, 98.0), SOF+DCV 요법군 96.5%(95% CI 93.2, 99.9), 이 약 12주 요법군 94.9%(95% CI 91.5, 98.3) :8주 요법군과 SOF+DCV 요법군의 차이는 -1.2%(95% CI, -5.6, 3.1)로 비열등성 입증 :12주 요법군과 8주 요법군 차이는 -0.4%(97.5% CI, -4.8, 4.0). 3.SVR12 미도달 -바이러스 실패 이 약 8주 요법군 :8주 요법군 치료중실패 0.4%, 재발 1.4% :SOF+DCV 군 치료중실패 0, 재발 0.9% :12주 요법군 치료중실패 0.6%, 재발 3.3% -비바이러스학적 실패 :8주 요법군 시험조기종료 1.7%, missing 1.3% :SOF+DCV 시험조기종료 0.9%, missing 1.7% :12주 요법군 missing 1.3% 4.SVR12 하위분석 -3개 군에서 대부분의 환자는 3a형이었으며 군별 유사함

				-8주 요법군과 12주 요법군에서 CC, non CC에서 SVR12 유사. -기저 RNA 수치는 영향은 없음 -전반적 기저 특성에 대한 SVR12는 유의한 경향을 보이지는 않았음. 5.기저 다형성(NSG, 15% 역치) -NS3A에서 모든 군에서 가장 많은 다형성은 A166S/T, Q168K/R임. -NS5A에서 모든 군에서 가장 많은 다형성은 A30L/M/S/T/V, Y93H, A30K임. 6.기저 다형성에 따른 SVR12 -8주 요법군에서 기저 NS3 다형성만 있는 경우 1명으로 SVR12 도달, NS5A만 있는 경우 97.4%, NS3+NS5A 모두 있는 경우 66.7% -12주 요법군에서 기저 NS5A 다형성만 있는 경우 92.7%, NS3+NS5A 모두 있는 경우 50% -NS3에서 A166 또는 Q168이, NS5A에서 A30 또는 Y93이 있는 경우 SVR12 낮았으나 명백한 영향은 아니었음. 다만, A30K는 SVR12를 감소시키는 것으로 보임. 7.기저 환자 특성은 고루 배정되었음. 8.안전성 -가장 흔한 AE:두통, 피로, 구역, 설사, 구토 등임. -가장 흔한 ADR:두통, 피로, 구역, 설사 -대부분 경증임. -2명에서 약물 관련 3등급 이상 AE 경험(각 편두통, 홍분) -약물 관련 SAE 없음. -4명에서 약물 조기 중단 사례 AE경험. 8주 요법군 및 SOF+DCV 군 1명에서 약물 관련성 있음. -기저 대비 3/4등급 실험실 검사 이상으로 간수치와 관련하여 8주 요법군에서 1명 AST >5XULN, 1명 GGT >13.9U/L 등이 있었으며 나머지군에서 없었음. -치료 기간 동안 최저 수준 이후 ALT ≥3XULN 상승은 8주 요법군에서는 없었으며 12주 요법군에서 1명 있었음. -8주 요법과 12주 요법의 안전성 프로파일 유사
7. [M15-464] 유전자형 2형 만성 C형 간염 바이러스 감염 성인에서 ABT-493/ABT-530의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위, 이중맹검, 위약통제, 다기관시험(ENDURANCE-2)				
3상	-간경변 없는 naive, 이전 PR 또는 SOF+PR 치료 경험이 있는 GT2형 HCV 감염 성인 환자	ABT-493/530 300/120mg qd 12주 또는 위약 12주 투여 후 이 약 12주	-SVR12 -안전성	1.가설 -1차 평가변수 SVR12에 대해 이전 SOF+PR 경험있는 사람 제외된 대상자에서 SOF+R 요법의 SVR12에 대해 비열등성 입증 2.1차 평가변수 SVR12 -SVR12는 99.5%(195/196)(95% CI 98.5-100%)로 비열등성 입증. -SVR12 미도달 1명은 missing :SVR12는 100%로 모든 하위분석에서 100%로 기저특성에 영향 없음. 3.주요 2차 유효성 평가 -SVR12 99.5%로 현재 표준요법인 SOF+R의 historical control(SVR 12 95%)에 대비 우월성 입증 -이전 SOF+PR 치료받은 6명 모두 SVR12 도달 4.기저 특성에 따른 SVR12 :SVR12는 99.5%였으며 1명은 missing에 의한 것으로 모든 하위분석에서 기저특성 영향 없이 SVR12 도달함.

			5.바이러스학적 실패 :없음 6.기저 다형성 영향 -NS3에서 주요 아미노산 치환 위치인 155, 156, 168에서 기저 치환체 없었음. 2a에서 Y56F, 2b에서 Y56F/H가 있었음. -NS5A에서 주요 아미노산 치환 위치인 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93에서 83.2%에서 치환체 있었음. 주로 2a에서 L31M, 2b에서 M31L, L28F 등, 2c에서 R30K, F28C, L31F/M 등이 있었음. -기저 다형성은 SVR12에 영향 미치지 않았음. 7.약동학 :치료기간 동안 두 성분의 노출도는 유지되었으며 뚜렷한 축적은 없었음. Tmax는 약 7hr 8.안전성 -위약 치료 기간 동안 AE 또는 DAA와 관련 있는 것으로 간주된 AE는 시험군과 위약군 집단간 유사 -위약 기간 동안 가장 흔한 AE:두통, 피로, 설사 등 -위약 기간 동안 가장 흔한 ADR:두통, 피로, 무력, 오심, 설사 -AE는 대부분 경중이었으며 3등급 이상으로 시험군에서 2.5%, 위약후 시험약 투여군 1%있었음. 시험군에서 약물 관련 있는 3등급 이상 ADR은 ALT, 상승, AST, 상승, GGT 상승 각 1명씩 있었음. -약물 관련 사망례 없음. -약물 중단을 야기한 AE:시험군에서 1건 -잠재적 간독성(ALT>5XULN+≥2X기저 또는 ALT 최저수치 2등급 이상 상승(>3XULN)+총 빌리루빈 ≥2XULN)으로 시험군에서 1명 있었음(87일째 3등급 ALT, AST, GGT, Alkaline phosphatase 상승). 이는 담석의 일시적 경과에 따른 것으로 보여지며(초음파 결과 담석증 있음) 약물 유도 간손상으로 고려되지 않음. -비대상성 간부전 없음. -3/4 등급 혈액화학적 검사 이상은 일부 있었으나 임상적 유의하지 않음.
8. [M13-583] 만성 간염 C 바이러스 유전자형 4, 5, 6 감염을 가진 성인들에서 ABT-493/ABT-530의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 단일-시험군,표지-공개시험(ENDURANCE-4).			
2상	-간경변 없는 naive, 이전 PR 또는 SOF+R 치료 경험이 있는 GT4, 5, 6형 HCV 감염 성인 환자	-ABT-493/530 300/120mg qd 12주	-SVR12 -안전성 1.별도 가설 없음 2.1차 유효성 평가 변수 -평가대상자: ITT -평가변수: SVR12 3.1차 유효성 평가 결과 -SVR12 99.2%(95%CI 97.6, 100) :GT4 98.7% :GT5 100% :GT6 100% 4.기타 유효성 평가 결과 -4주까지 LLOQ 미만 도달율 93.3% 5.바이러스학적 실패 -없음 6.기저 다형성 영향 -NGS 15% 역치로 GT4형에서 NS3 주요 아미노산 치환은 없었으며, NS5A에서는 61.1%. GT5에서는 NS3 46.2%, NS5A 15.4%, 두 개 모두 7.7%였음. GT6에서는 NS3 9.1%, NS5A 63.6%, 두 개 모두 9.1%에서 있었음. -NS3에서 주요 아미노산 치환으로 GT5형에서 D168E가

				46.2%로 가장 많았고, GT6형에서 L80K, D168E가 있었음. -NS5A에서 주요 아미노산 치환으로 GT4형에서 T38A/P가 GT4d에서 77.8%가장 높았고, GT4a에서는 L28M, L30R이, GT4f에서 Q30R, GT4g에서 L30C, M31L, H93Y가, GT4k에서 M31L 등이 있었음. GT5a에서는 Q30L/R 등, GT6에서는 F28L 등이 있었음. -기저 다형성은 SVR12에 영향 미치지 않았음. 7.안전성 -약물 관련 가능성 있는 AE 50.4%에서 경험 -약물 관련 SAE 1명 보고(일과성 허혈 발작 2등급) -DAA의 AE로 인한 약물 중단 2명 :1명(일과성 허혈 발작, 12일 복용) :1명(소화불량, 73일 복용, 순응도 87%) -이상반응에 따른 조기중단 1명(일과성 허혈 발작) →SVR12 미도달로 결과 처리 -가장 흔한 TEAE:두통, 피로, 구역, 무력, 가려움, 설사 -대부분 AE는 경증~중등증임. -잠재적 간독성, 비대상성 간부전 사례 없음. -실험실 검사 이상으로 치료 기간 동안 기저 대비 악화된 3/4등급 실험실 검사 이상은 1명에서 INR>2.5XULN 있었음. -치료 중 최저 대비 ALT≥3XULN 사례 없었음.
--	--	--	--	--

9. [M13-590] 만성 간염 C 바이러스 유전자형1 감염을 가진 성인들에서 ABT-493/ABT-530의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 표지-공개, 다기관시험(ENDURANCE-1).

3상	-간경변 없는 naive 또는 PR, SOF 포함 요법 치료 경험이 있는 GT1형 단독 감염 또는 HIV 동시감염 GT1형 감염 성인 환자	ABT-493/530 300/120mg qd, 12주 또는 8주	-SVR 12 등 -안전성	1.가설 -첫번째 유효성 평가:12주요법군에서 ITT-PS 집단에서 SVR12는 95%CI 하한 > 91% -두번째 유효성 평가:ITT-PS-PP 집단에서 8주요법군은 12주요법군과 비교하여 비열등성 입증 -세번째 유효성 평가:ITT-PS 집단에서 8주요법군은 12주요법군과 비교하여 비열등성 입증 2.1차 유효성 평가 결과 SVR12 -첫번째 유효성 평가 결과 ITT-PS 집단에서 12주요법군 99.7% 가설 입증 -두번째 유효성 평가 결과 ITT-PS-PP 집단에서 12주요법군 100%, 8주요법군 100%로 두 군 비열등성 입증 -세번째 유효성 평가 결과 ITT-PS 집단에서 12주요법군 99.7%, 8주요법군 99.1%으로 비열등성 입증 -ITT-PS 집단에서 12주요법군에서 SVR12 미도달 1명은 missing, 8주요법군에서 치료 중 바이러스 실패 1명, 조기 중단 1명, missing 1명 3.2차 유효성 평가 결과 -ITT-MS 집단에서 SVR12 12주요법군 99.7%, 8주요법군 99.1% -ITT 집단에서 HCV/HIV 동시감염 12주요법군 100%, B군 100% 4.기저 다형성 영향 결과 -전반적으로 기저 아미노산 치환에 대한 치료 영향 없음 5.HIV 동시감염 환자에서 HIV 바이러스 억제제는 치료 기간 동안 유지되었으며 CD4+ 세포 수, %eh 기저 대비 감소 없었음. 6.기저 특성 : 두 군 고루 배정되었음. 7.안전성
----	--	--	------------------------------	---

				-DAA 약물 관련 ADR 발생률은 A군 38.6%, B군 35%로 두군에서 유사. 대부분 경증 -SAE는 12주요법군 4명(1.1%), 8주요법군 5명(1.4%) -약물 관련 SAE 없음 -약물 관련 3등급 이상 AE:12주요법군 1명(0.3%) -치료 중단을 유도한 AE:12주요법군 1명(0.3%), 8주요법군 1명(0.3%) -가장 흔한 TEAE:두통, 피로, 비인두염, 구역, 가려움증, 불면이었으며 두 군 유사 -잠재적 간독성, 비대상성/간부전, 간세포암 사례 없음. -HIV 동시감염과 HCV 단독감염의 안전성 프로파일 유사
10. [M14-172] 유전자형 1, 2, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스 감염 및 대상성 간경변증이 있는 성인에서 ABT-493/ABT-530의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 단일집단, 개방표지시험(EXPEDITION-1)				
3상	대상성 간경변이 있고 naive 또는 이전 PR, SOF+RBV±pegIFN 치료에 실패한 GT 1, 2, 4, 5, 6형 HCV 감염 성인 환자	ABT-493/530 300/120mg qd, 12주	-SVR12	1.1차 유효성 평가 결과 -평가변수 : ITT에서 SVR12 -SVR12 99.3% -SVR12 미도달 1명 치료후 재발임. -2명 시험 조기중단 -GT1에서 naive, 대상성 간경변에서 비키라의 93%와 비교하여 5.8%차이 보였음. -GT2에서 naive, 대상성 간경변에서 SOF+RBV의 82%와 비교하여 18% 차이 보였음. 2.2차 유효성 평가 결과 -4주째 HCV RNA<LLOQ 도달 92.5% 3.기저 다형성 영향 -주요 아미노산 치환 :NS3 155, 156, 168 :NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 -전반적으로 기저 아미노산 치환체는 SVR12에 영향을 미치지 않았음. 4.안전성 -약물 관련 SAE 없음 -3등급 이상 AE는 6.8%에서 보고되었으나 약물 관련성은 없음. -ADR: 41.1%(60/146) -AE는 대부분 경증. -가장 흔한 TEAE:피로, 두통, 가려움증, 구역, 설사 등 -잠재적 간독성 사례 없음 -3/4등급 간기능 검사 이상 없었음. -ALT의 최저 대비 증가 없었음.
11. [M15-462] 유전자형 1-6형 만성 C형 간염바이러스 감염된 신장장애가 있는 성인에서ABT-493/ABT-530의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 단일 집단, 개방표지시험(EXPEDITION-4)				
3상	-투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애 (stage 4, 5)가 있는 naive 또는 이전 P R, SOF+RBV ±pegIFN 치료에 실패한 GT 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 감염 성인	-ABT-493/530 300/120mg 12주	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.1차 유효성 평가 결과 -평가변수 : ITT에서 SVR12 -SVR12 98.1% -SVR12 미도달 1명 조기 중단, 1명 missing 2.2차 유효성 평가 결과 -4주째 SVR4 도달 99% 3.기저 다형성 영향 -주요 아미노산 치환 :NS3 155, 156, 168 :NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93 -전반적으로 기저 아미노산 치환체는 SVR12에 영향을 미치지 않았음.

환자			4.기저특성:하위분석 참고 5.약동학 -ABT-493은 투석 전후 동맥, 정맥의 혈중 농도 차이는 의미있는 차이 없음 -ABT-530은 투석 전후 동맥, 정맥의 혈중 농도 차이는 의미있는 차이 없음 6.안전성 -약물 관련 SAE 없음 -3등급 이상 AE는 24%, DAA 약물 관련성 3등급 이상 ADR 4.8% -3등급 이상 DAA 관련 ADR은 가려움증 1.9%, 빈혈, 무력, 설사 각 1명씩 -투여 중단을 유도한 DAA 관련 ADR 1.9% -ADR: 49% -AE는 대부분 경증 또는 중등증 -가장 흔한 TEAE:가려움증, 피로, 구역, 무력, 설사, 식욕 감소, 두통, 구토, 어지러움, 소화불량 -투석 중인 환자와 그렇지 않은 환자의 치료 관련 SAE는 유사 -잠재적 간독성, 비대상성/간부전, 간세포암 사례 없음
----	--	--	---

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 유효성

(1) GT 1형

- 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1형 단독감염 또는 HIV 동시감염 성인 환자 대상 3상 1편(M13-590), 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M14-172), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462)을 핵심임상시험으로 수행하였다.
- 각 임상시험에서 가설은 M13-590에 대해 HCV GT1형 단독감염이고 DAA naive 환자에서 12주 요법의 우월성 입증 및 8주와 12주 요법 사이 비열등성 입증 등이었으며, M14-172 및 M15-462 시험은 공식적인 가설은 없었다.
- M13-590 시험에서의 시험군의 기저 인구 특성은 대조군과 1:1로 무작위 배정되어 기저 특성에 따른 결과 영향은 없을 것으로 판단된다. 1차 평가변수로 SVR12 설정 타당하다. 이전 치료에 실패한 환자 대상 임상시험에서 SOF 치료 경험이 있는 환자는 일부 포함되었다.
- 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1형 단독감염 또는 HIV 동시감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M13-590),
 - 첫 번째 유효성 평가에서 유효성 평가집단인 ITT-PS 집단(TT 중 HCV GT1형 단독감염이고 DAA naive)에서 SVR12는 99.7%로 가설 입증하였으며, 두 번째 유효성 평가에서 ITT-PS-PP 집단에서 이 약 8주 요법 SVR12 100%, 12주 요법 SVR12 100%로 8주 요법은 12주 요법에 대하여 비열등성을 만족하였다. 세 번째 유효성 평가에서도 ITT-PS 집단에서 8주 SVR12 99.1%, 12주 SVR12 99.7%로 8주 요법은 12주 요법과 비열등성을 만족하였다.
 - SVR12 미도달 환자 중 바이러스 실패를 보인 환자는 8주 요법에서 1명 뿐이었다.

- naive 및 SOF(NS5B 저해제) 포함한 PRS 유경험 환자에서 12주 요법과 8주 요법의 SVR12는 유사하였다.
- GT1a, 1b, IL28B, F0~3, 연령, 기저 바이러스 수치 등 기저 상태에 따른 SVR12 차이 없었다.
- 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M14-172),
 - SVR12는 GT1형 전체 98.9%, naive GT1형에서 100%, PRS GT1형에서 95.8%이었다.
 - SVR12 미도달 1명은 치료후 재발을 경험하였다.
 - Child-Pugh score에 따른 SVR12는 차이 없음.
- 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M15-462), SVR12는 GT1형 96.4%이었으며 바이러스학적 실패를 보인 경우는 없었다.
- 내성 분석에서 NS3의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 155, 156, 168이며 주요 치환체는 Q80K/L/R(GT1a), S122A/C/G/N/T(GT1a), Y56F/L(GT1b) V170A/I/T(GT1b)이었다. NS5A의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93이며 주요 치환체는 M28T/V(GT1a), H58D/P/L/Q/R/Y (GT1a), Q54C/E/H/K/L/N/R/S/Y(GT1b), Y93F/H/S(GT1b) 등이었다. 전반적으로 SVR12에 대한 기저 아미노산 치환체 영향은 없었다.

(2) GT 2형

- 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT2형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험(이중 맹검 위약 대조 12주 투여 후 위약군 공개 12주 투여로 전환) 1편(M15-464), 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M14-172), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462)을 핵심임상시험으로 수행하였다.
- 각 임상시험에서 가설은 M15-464에 대해 1차 유효성 평가는 이중맹검 기간 동안 12주 투여군(ITT)에서 이전 SOF+PR 경험이 있는 사람을 제외한 집단에 대해 historical control(SOF+R 요법)의 SVR12에 대해 비열등성 입증이었으며, M14-172 및 M15-462 시험은 공식적인 가설은 없었다.
- M15-464 시험에서의 시험군의 기저 인구 특성은 대조군과 1:1로 무작위 배정되어 기저 특성에 따른 결과 영향은 없을 것으로 판단된다. 1차 평가변수로 SVR12 설정 타당하다. 이전 치료에 실패한 환자 대상 임상시험에서 SOF 치료 경험이 있는 환자는 일부 포함되었다.
- 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT2형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M15-464),
 - 1차 유효성 평가에서 이중맹검 기간 동안 12주 투여군(SOF+PR 경험자 제외, ITT 집단)에서 SVR12는 99.5%(95% CI 98.5, 100.0)로 historical control(SOF+R 요법)의 SVR12에 대해 비열등성을 입증하였다.
 - 이중맹검 후 이 약 12주 투여군에서 SVR12 100%이었다.
 - SVR12 미도달 1명은 missing data로 바이러스학적 실패는 없었다.
 - IL28B, F0~3, 연령, 기저 바이러스 수치 등 기저 상태에 따른 SVR12 차이 없음.
- 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M14-172),
 - SVR12는 GT2형 전체 100% naive GT2형 100%, PRS GT2형 100% 이었다.

- Child-Pugh score에 따른 SVR12는 차이 없었다.

- 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M15-462), GT2형 전체 SVR12는 100%이었다.
- 내성 분석에서 NS3의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 155, 156, 168이며 GT 2형에서 Y56F, Y56F/H 등이 있었음. NS5A의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93이며 주요 치환체는 L31M, M31L, L28F, R30K, F28C, L31F/M 등이었으며, 전반적으로 SVR12에 대한 기저 아미노산 치환체 영향은 없었다.

(3) GT 3

- 간경변 없는 naive GT3형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험(DCV+SOF 12주 투여 활성 대조, 8주 요법과 12주 요법 3군 비교) 1편(M13-594), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462)을 핵심임상시험으로 수행하였다.
- M13-594 시험에서 가설은 12주 요법에 대하여 DCV+SOF 와 비교하여 비열등성 입증, 8주 요법은 12주 요법과 비열등성 입증이였다.
- M13-594 시험에서의 시험군의 기저 인구 특성은 대조군과 1:1로 무작위 배정되어 기저 특성에 따른 결과 영향은 없을 것으로 판단된다. 1차 평가변수로 SVR12 설정은 타당하다.
- 간경변 없는 naive GT3형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험(DCV+SOF 12주 투여 활성 대조, 8주 요법과 12주 요법 3군 비교) 결과(M13-594),
 - 12주 요법에서 SVR12 95.3%(95% CI 92.6, 98.0), 대조군(DCV+SOF) SVR12 96.5%(95% CI 93.2, 99.9)로 두 군 차이 -1.2%(95% CI -5.6, 3.1)으로 12주 요법은 DCV+SOF 요법과의 비열등성 입증에 입증하였다. 12주 요법에서 SVR12 95.3%(95% CI 92.6, 98.0), 8주 요법에서 SVR12 94.9%(95% CI 91.5, 98.3)로 두 군 차이 -0.4%(97.5% CI, -5.4, 4.6)으로 8주 요법은 12주 요법과 비열등성은 만족하였으나 95% CI 하한 92% 초과는 만족하지 않았다.
 - 12주 요법에서 SVR12 미도달 11명 중 바이러스학적 실패는 총 4명이 경험하였으며, 1명이 치료 중 실패(0.4%), 3명이 재발(1.4%)을 경험하였다. 8주 요법에서 SVR12 미도달 8명 중 바이러스학적 실패는 총 6명이 경험하였으며, 1명이 치료 중 실패(0.6%), 5명이 재발(3.3%)을 경험하였다.
 - 12주 요법에서 IL28B, F0~3, 연령, 기저 바이러스 수치 등 기저 상태에 따른 SVR12 차이는 없으나 8주 요법에서 Fibrosis stage가 F2, 3에서 SVR12 약간 낮았다.
 - 기저 A30K만 있을 경우 12주 요법에서 SVR12 100%, 8주 요법에서 SVR12 75%이고, 기저 A30K를 포함하고 있을 경우 12주 요법에서 SVR12 90%, 8주 요법에서 SVR12 75%이었으나 기저 A30K의 영향을 평가하기에 n수는 제한적이었다.
- 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M15-462)에서 GT3형의 전체 SVR12는 100%이었다.
- 내성 분석에서 NS3의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 155, 156, 168이며 GT 3형에서 A166S/T, Q168K/R 등이 있었다. NS5A의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93이며 주요 치환체는 A30L/M/S/T/V, Y93H, A30K 등이었다. NS3에서 A166 또는 Q168이, NS5A에서 A30 또는 Y93이 있는 경우 SVR12 낮았으나 명백한 영향은 아니었다. A30K가 있는 경우 SVR12가 낮았으나 상관성을 평가하기에 n수는 제한적이다.

(4) GT 4-6

- 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 12주 투여 3상 1편(M14-172), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 12주 투여 3상 1편(M15-462)을 핵심임상시험으로 수행하였다.
- 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M14-172),
-. SVR12는 GT4형 전체 100%이었으며, GT5형 및 6형 전체 100%이었다.
- 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험 결과(M15-462) SVR12는 GT4형 전체 100%, GT5형 및 6형 전체 100%이었다.
- 내성 분석에서 NS3의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 155, 156, 168이며 GT 2형에서 Y56F, Y56F/H 등이 있었음. NS5A의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93이며 주요 치환체는 L31M, M31L, L28F, R30K, F28C, L31F/M 등이었으며 전반적으로 SVR12에 대한 기저 아미노산 치환체 영향은 없었다.

(5) HIV 동시감염

- 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1형 단독감염 또는 HIV 동시감염 성인 환자 대상 3상 1편을 수행하였다.
- 세 가지 1차 유효성 평가로 가설 검증 수행하였으며, HCV 단독감염 환자에 대해서만 가설 검증 수행하였으며 HCV 단독감염 환자에서 가설 입증을 하였다.
- 본 임상시험에 포함된 HIV 동시감염 환자에서 12주 요법에서의 SVR12는 100%, 8주 요법에서의 SVR12는 100%이었다.
- HIV 동시감염 환자에서 HIV 바이러스 역제는 치료 기간 동안 유지되었으며, CD4+ 세포수, %도 기저 대비 감소는 없었다.
- HIV 동시감염 환자에서 안전성 프로파일은 HCV 단독감염과 유사하였다.

(6) 간이식 환자

- 간이식 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

(7) 내성 변이(내성 통합 분석 자료 제출)

- NS3의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 155, 156, 168이며, NS5A의 기저 주요 아미노산 치환체 위치는 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93이었으며 15% 검출 역치로 수행된 차세대 서열 분석을 수행하였다.
- GT1형에서 NS3 주요 치환체는 Q80K/L/R(GT1a), S122A/C/G/N/T(GT1a), Y56F/L(GT1b) V170A/I/T(GT1b) 등이며, NS5A 주요 치환체는 M28T/V(GT1a), H58D/P/L/Q/R/Y (GT1a), Q54C/E/H/K/L/N/R/S/Y(GT1b), Y93F/H/S(GT1b) 등이었다.
- GT2형에서 NS3 주요 치환체는 Y56F, Y56F/H 등이며, NS5A 주요 치환체는 L31M, M31L, L28F, R30K, F28C, L31F/M 등이었다.
- GT3형에서 NS3 주요 치환체는 A166S/T, Q168K/R 등이며, NS5A 주요 치환체는 A30L/M/S/T/V, Y93H,

A30K 등이었다.

- GT4-6형에서 NS3 주요 치환체는 Y56F, Y56F/H 등이며, NS5A 주요 치환체는 L31M, M31L, L28F, R30K, F28C, L31F/M 등이었다.
- GT1, 2, 4, 5, 6형에서 SVR12에 대한 기저 아미노산 치환체 영향은 없었다.
- GT3형에서 기저 NS5A A30K는 SVR12를 감소시키는 경향을 보였다. A30K가 있는 경우 SVR12는 75%, 없을 경우 SVR12 98.3%이었다. 다만 A30K의 유병률은 6.3%로 낮았으며 A30K가 있는 경우 결과 해석에 있어 n수는 제한적이었다.
- 바이러스학적 실패를 경험한 22명의 시험대상자에 대하여 베이스라인 다형과 치료 중 발생한 치환 분석을 수행하였다.
- GT1a형에서 2명 중 한 명은 치료 중 발생한 NS3에서의 A156V 치환과 NS5A에서의 Q30R /L31M/H58D 치환을 경험했고, 한 명은 치료 중 발생한 NS5A에서의 Q30R/H58D 치환(그러나 베이스라인과 치료 후에 Y93N이 존재했음)이 있었다.
- GT2a형에서 2명에서는 NS3 또는 NS5A에서 치료 중 발생한 치환이 관찰되지 않았다.
- GT3형에서 18명 중, 대다수가 실패 당시 NS3(61.1%, 11/18)와 NS5A (88.9%, 16/18)에서 치료 중 발생한 변이체들을 가지고 있었다. 시험대상자 11명에서 치료 중 발생한 NS3 치환인 Y56H/N, Q80K/R, A156G, 및 Q168L/R가 관찰되었고, 시험대상자 5명에서는 베이스라인과 치료 후 모두에 A166S 또는 Q168R이 존재했다. 시험대상자 16명에서 치료 중 발생한 NS5A 치환 M28G, A30G/K, L31F, P58T, 또는 Y93H이 관찰되었고, 13명은 베이스라인과 치료 후에 A30K (n=9) 또는 Y93H (n=5)이 있었다.
- PI-경험이 있고/NS5A 저해제 경험이 없는 시험대상자들에서, 한 가지 또는 두 가지 모두의 표적에서 베이스라인 다형이 있는 것은 치료 결과에 아무런 영향을 미치지 않았으며, 이러한 시험대상자 모두가 SVR12를 달성했다. NS5A 저해제 경험이 있는 시험대상자들에서, 두 가지 치료 기간에 걸친 바이러스학적 실패율은 두 가지 표적 모두에서 베이스라인 다형이 있었던 시험대상자들에서 더 높았다.
- 바이러스학적 실패를 경험했고 GT1에 감염된 시험대상자 10명 중 7명에서 치료 중 발생한 NS3 치환 V36A/M, Y56H, R155K/T, A156G/T/V, 또는 D168A/T이 관찰되었다. 이러한 10명 중 5명은 베이스라인과 치료 후에 NS3에서 V36M, Y56H, R155K/T, 또는 D168A/E 조합이 있었다. 바이러스학적 실패를 경험한 GT1-감염 시험대상자 전원이 베이스라인에서 한 가지 이상의 NS5A 치환 L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32삭제, H58C/D, 또는 Y93H이 있었으며, 치료 실패 당시 이 시험대상자들 중 7명에서 추가적으로 치료 중 발생한 NS5A 치환 M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, 또는 Y93H이 관찰되었다.

• 안전성

- 시험 전체에서 안전성 프로파일은 내약성 좋았다.
- 노출 기간 중앙값은 시험대상자들(N = 2,265) (시험 M15-462 제외)에서 75.4일이었고, 시험 M15-462에 참여한 시험대상자들(N = 104)에서는 83.5일이었다. 전체 시험대상자 2,369명 중, 어떤 사유로든 시험약을 조기 중단한 시험대상자의 수는 낮았으며(1.6%), 0.5%가 AEs 때문에 시험약을 조기 중단했다.
- 가장 흔한 AE 및 ADR은 두통, 피로, 구역 등이었다.
- 2상 및 3상 분석 세트에서 중대한 AEs(serious AEs; SAEs) (2.1%)와 조기 시험약 중단을 유발한 AEs(0.4%)의 발생률은 낮았다. 시험약 중단을 유발한 SAEs 또는 AEs의 유형 관련 경향은 없었다.
- 대부분의 시험대상자들은 최대 중증도가 1등급(경증)인 AEs를 경험했다. 중증도가 3등급 이상인 AEs를 경험한

시험대상자들의 비율은 낮았다 (2.9%).

- 중증도가 3등급 이상인 AEs를 경험한 시험대상자들의 비율은 시험 M15-464에서 GLE/PIB와 위약 간에, 시험 M13-594에서 GLE/PIB와 SOF + DCV 간에 유사했다.
- 위약-대조 분석 세트에서, GLE/PIB 치료군과 위약 치료군 시험대상자 중 $\geq 10.0\%$ 가 경험한 AEs는 두통(각각 11.9% 및 12.0%)과 피로(각각 11.4% 및 10.0%)였다. 전체적으로, AE를 경험한 시험대상자의 비율은 GLE/PIB 군과 위약군에서 유사했다. 설사, 고혈압, 및 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가에 대한 위험 차이(GLE/PIB versus 위약)가 통계학적으로 유의했으나, 시험약-관련 AEs를 두 치료군 간에 비교했을 때는 그 차이가 더 적거나 통계학적으로 유의하지 않았다.
- 활성약-대조 분석 세트에서, GLE/PIB 및 SOF + DCV 치료군 시험대상자의 $\geq 10.0\%$ 가 경험한 DAA-관련 AEs는 두통(각각 16.7% 및 14.8%), 피로(각각 14.2% 및 12.2%), 및 구역 (각각 11.6% 및 12.2%)이었다.
- 2상 및 3상 분석 세트에 대하여 베이스라인으로부터 각 시험 방문 시까지의 혈청학 및 화학 변수들의 평균 변화에 있어서 임상적으로 관련 있는 변화는 관찰되지 않았다. 평가된 모든 변수들에 대하여 2상 및 3상 분석 세트에서 CTCAE 혈액학 또는 화학 수치가 베이스라인에 비해 악화된 시험대상자의 비율은 낮았다 ($< 1\%$).
- 간 관련 관심대상 이상반응으로 노출-반응 분석에서 ALT 이상을 경험한 대상자에서 노출 의존적인 ALT 상승은 없었다. 3등급 빌리루빈 상승은 0.4%로 드물었으며 동반된 질환은 없었다. 총빌리루빈 상승은 무증상성이고 주로 간접 빌리루빈에 의한 것이다. 간 대상부전을 경험한 대상자는 없었다. 약물 관련성에 의해 새로 발생한 HCC는 없었다.
- 간경변이 있는 시험대상자에서의 이상사례는 간경변이 없는 시험대상자와 비교했을 때 유형, 빈도, 및 중증도 면에서 유사했다.
- 중증 신질환을 앓고 있고 투석을 받고 있는 시험대상자들에서 SAEs 및 3등급 이상 AEs의 빈도는 CKD 병기 4 또는 5를 앓고 있지 않은 시험대상자들에 비해 더 높았으나, SAEs 중 DAA와 관련된 것은 없었고, 3등급 이상 AEs 중 일부만이 DAA와 관련이 있었다. 시험 M15-462에 참여한 시험대상자들에서의 안전성 양상은 기저 ESRD 및 이와 관련된 동반이환이 있는 경우와 일치했다. 가려움증은 이 시험에 참여한 시험대상자들에서 가장 흔한 AE였다. 베이스라인 크레아티닌 청소율이 30 이상 ~ 60 mL/min 미만, 60 이상 ~ 90 mL/min 미만, 및 90 mL/min 이상인 시험대상자가 참여한 시험 M15-462를 포함한 2상 및 3상 분석 세트에 속한 시험대상자들에서 안전성 양상은 비슷했다.
- 심전도 징후는 확인되지 않았다.
- HCV/HIV 동시감염, 대상성 간질환 환자 등에서도 안전성 프로파일은 차이 없었다.

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

- 보조 2상 임상시험에서 이전 치료 경험이 있는 GT1형 간경변이 없는 환자에서 8주 요법은 일부에서 평가되었으며 모두 SVR12 도달하였다. 보조 2상 임상시험에서 이전 DAA가 포함된 요법에 실패한 간경변이 없는 GT1형에서 GLE+PIB+RBV 12주 요법에서 SVR12는 95.5%이었으며 1명이 바이러스학적 실패(재발)를 경험하였다(PI 경험, NS5A 경험자). GLE+PIB 12주 요법에서 SVR12는 86.4%이었으며 1명이 바이러스학적 실패(치료 중 실패)를 경험하였다(PI 경험, NS5A 경험자).
- 보조 2상 임상시험(M14-868)에서 간경변 없는 naive GT2형 12주 요법에서 SVR12는 95.5%, 8주 요법에서 SVR12는 97.9%이었다. 간경변 없는 exp GT2형 12주 요법에서 SVR12는 100%, 8주 요법에서 SVR12는 100%이었다. 간경변 없는 naive GT2형 8주 요법에서 SVR12는 99.2%, 간경변 없는 exp GT2형 8주 요법에서의

SVR12는 87.5%이었다. 추가로 제출된 자료에서 간경변 없는 naive GT2형 12주 요법에서의 SVR24는 98.0%를 보였다.

- 보조 2상 임상시험(M14-868)에서, 간경변 없는 naive GT3형 8주 요법에서 SVR12는 96.6%, 간경변 없는 exp GT3형 12주 요법에서 SVR12는 91.7%(1명 치료중실패, 1명 재발), 간경변 없는 exp(SOF 요법 포함) GT3형 12주 요법에서 SVR12는 90.9%(2명 재발), 간경변 없는 exp(SOF 요법 포함) GT3형 16주 요법에서 SVR12는 95.5%(1명 재발)이었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 신청 요법(병용약물, 용량, 투여기간)에 대하여 1, 2상 임상시험에서 바이러스 감소, 바이러스 실패, 내성 프로파일, 안전성 및 노출-반응 상관성 등을 고려하여 최종 용량을 설정하였다.
- 노출-반응 상관도 로지스틱 회귀분석에서 피브렌타스비르의 노출도가 SVR12의 유의한 예측인자로 나타났다.
- 2상 및 3상 임상시험의 통합분석에서 SVR12와 SVR24의 상관성은 98%~100% 이었다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- GT1형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 핵심임상시험으로 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1형 단독감염 또는 HIV 동시감염 성인 환자 대상 3상 1편 (M13-590), 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M14-172), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462)을 수행하였으며 이외 보조 2상 임상시험에서 GT1형에 대하여 평가하였으며 각 임상시험에서 가설로 설정한 비열등성 또는 우월성에 대하여 만족하였다.
- 이전 치료 경험이 없고 간경변이 없는 GT1형의 경우 8주 요법, 이전 치료 경험이 없고 대상성 간경변인이 있는 GT1형의 경우 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- PRS 경험이 있고 간경변이 없는 경우 GT 1형의 경우 2상 및 3상 임상시험 전체의 유효성을 고려하였을 때 8주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다. PRS 경험이 있고 대상성 간경변이 있는 GT 1형의 경우 2상 및 3상 임상시험 전체의 유효성에서 바이러스학적 실패가 낮은 점을 고려하였을 때 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- 본 신청 약제는 SOF와 교차 내성 우려가 적고 SOF의 내성 관련 치환체에 영향을 받지 않으므로 PRS 경험이 있는 경우 신청 요법의 유효성이 있을 것으로 기대된다.
- GT 1형, DAA 치료제 경험이 있는 경우 이전 NS3/4A PI 저해제 및 NS5A 저해제의 내성 치환체 및 신청 약제의 해당 내성 치환체에서의 바이러스학적 활성을 고려하고 본 약제로 최대의 유효성을 기대할 수 있는 환자군을 고려하여 NS3/4A PI 경험이 없고 NS5A 저해제 치료 경험이 있는 경우 16주 요법, NS3/4A PI 경험이 있고 NS5A 저해제 치료 경험이 없는 경우 12주 요법으로 타당할 것으로 사료된다.

- GT2형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 핵심임상시험으로 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT2형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험(M15-464), 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M14-172), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462)을 수행하였으며 이외 보조 2상 임상시험에서 GT2형에 대하여 평가하였으며 가설 검증이 있었던 M15-464시험에서 이 약을 투여한 경우 가설로 설정한 비열등성에 대해 만족하였다.
- GT 2형, 간경변이 없는 경우 8주 요법에 대하여 2상 및 3상 임상시험에서 평가되어 안전성 및 유효성을 확인하였으며 높은 SVR12를 보임에 따라 12주의 치료기간 연장시 치료효과가 더 높아질 것으로 예상되지 않아 naive 또는 PRS 경험이 있는 간경변이 없는 환자에서 8주 요법 인정 가능할 것으로 사료된다.
- GT 2형, 대상성 간경변이 있는 경우 12주 요법에서 안전성과 유효성이 확인되었으며 높은 SVR12를 보였다. 따라서 신청사항인 naive 또는 PRS 경험이 있는 대상성 간경변 환자에서 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- GT3형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 핵심임상시험으로 간경변 없는 naive GT3형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험(M13-594), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462)을 수행하였으며 이외 보조 2상 임상시험에서 GT3형에 대하여 평가하였다. 가설 검증이 있었던 M13-594 시험에서 12주 요법은 대조군 대비 비열등성을 만족하였다.
- 이전 치료경험이 없고 간경변이 없는 GT3형의 경우 전반적인 2상 및 3상의 유효성 결과 대상 환자군에서 8주 요법은 높은 SVR12를 보이므로 신청사항 인정 가능할 것으로 사료된다.
- 이전 치료경험이 없고 대상성 간경변인 GT 3형의 경우 12주 요법에서 높은 SVR12를 보였고 바이러스학적 실패는 없었다. 따라서 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- PRS 경험이 있는 간경변이 없는 GT 3형의 경우 SVR12, 바이러스학적 실패 등을 고려하였을 때 16주 요법 인정 가능할 것으로 사료된다.
- PRS 경험이 있는 대상성 간경변인 GT 3형의 경우 16주 요법에서 안전성 및 유효성이 확인됨에 따라 16주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- GT4-6형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 핵심임상시험으로 대상성 간경변이 있는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1, 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M14-172), 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 naive 또는 PRS 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 3상 1편(M15-462), 이외 보조 2상 임상시험에서 GT4-6형에 대하여 평가하였으며 추가적으로 EXPEDITION-2, ENDURANCE-56 시험이 진행 중이며 현재까지 수집된 결과가 제출되었다.
- GT 4형에 대하여 간경변이 없는 naive 또는 PRS 경험이 있는 환자의 8주 요법에서 2상 및 3상, 추가 제출한 EXPEDITION-2 시험 결과 전체 SVR12 100%로 바이러스학적 실패 없었으며, 대상성 간경변이 있는 경우 12주 요법에서 SVR12는 100%를 보였다.
- GT 5-6형에 대하여 간경변이 없는 naive 또는 PRS 경험이 있는 환자의 8주 요법에서 2상 및 3상, 추가 제출한 EXPEDITION-2, ENDURANCE-56 시험 결과에서 모두 SVR12에 도달하였으며, 대상성 간경변이 있는 경우에도 12주 요법에서 모두 SVR12에 도달하였다.
- GT 4-6형은 전세계적으로 유행률이 낮음을 고려하여, 간경변이 없는 naive 또는 PRS 경험이 있는 환자에서 8주 요법은 전반적 임상시험 결과를 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 사료된다.

- GT 4-6형에서 대상성 간경변에 대한 12주 요법은 평가된 n 수는 제한적이나 전세계적으로 GT 4-6형의 유병률이 낮음을 고려하고 전반적인 임상개발 프로그램에서의 유효성을 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 사료된다.
- HIV 동시감염 환자에서도 모두 SVR12를 보였으며 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 환자에서도 안전성 및 유효성을 입증하였다. 따라서 해당 환자군에서의 이 약의 사용은 인정 가능할 것으로 사료된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 전체에서 안전성 프로파일은 내약성 좋았다.
- 노출 기간 중앙값은 시험대상자들(N = 2,265) (시험 M15-462 제외)에서 75.4일이었고, 시험 M15-462에 참여한 시험대상자들(N = 104)에서는 83.5일이었다. 전체 시험대상자 2,369명 중, 어떤 사유로든 시험약을 조기 중단한 시험대상자의 수는 낮았으며(1.6%), 0.5%가 AEs 때문에 시험약을 조기 중단했다.
- 가장 흔한 AE 및 ADR은 두통, 피로, 구역 등이었다.
- 2상 및 3상 분석 세트에서 중대한 AEs(serious AEs; SAEs) (2.1%)와 조기 시험약 중단을 유발한 AEs(0.4%)의 발생률은 낮았다. 시험약 중단을 유발한 SAEs 또는 AEs의 유형 관련 경향은 없었다.
- 대부분의 시험대상자들은 최대 중증도가 1등급(경증)인 AEs를 경험했다. 중증도가 3등급 이상인 AEs를 경험한 시험대상자들의 비율은 낮았다 (2.9%).
- 중증도가 3등급 이상인 AEs를 경험한 시험대상자들의 비율은 시험 M15-464에서 GLE/PIB와 위약 간에, 시험 M13-594에서 GLE/PIB와 SOF + DCV 간에 유사했다.
- 위약-대조 분석 세트에서, GLE/PIB 치료군과 위약 치료군 시험대상자 중 $\geq 10.0\%$ 가 경험한 AEs는 두통(각각 11.9% 및 12.0%)과 피로(각각 11.4% 및 10.0%)였다. 전체적으로, AE를 경험한 시험대상자의 비율은 GLE/PIB 군과 위약군에서 유사했다. 설사, 고혈압, 및 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가에 대한 위험 차이(GLE/PIB versus 위약)가 통계학적으로 유의했으나, 시험약-관련 AEs를 두 치료군 간에 비교했을 때는 그 차이가 더 적거나 통계학적으로 유의하지 않았다.
- 활성약-대조 분석 세트에서, GLE/PIB 및 SOF + DCV 치료군 시험대상자의 $\geq 10.0\%$ 가 경험한 DAA-관련 AEs는 두통(각각 16.7% 및 14.8%), 피로(각각 14.2% 및 12.2%), 및 구역 (각각 11.6% 및 12.2%)이었다.
- 2상 및 3상 분석 세트에 대하여 베이스라인으로부터 각 시험 방문 시까지의 혈청학 및 화학 변수들의 평균 변화에 있어서 임상적으로 관련 있는 변화는 관찰되지 않았다. 평가된 모든 변수들에 대하여 2상 및 3상 분석 세트에서 CTCAE 혈액학 또는 화학 수치가 베이스라인에 비해 악화된 시험대상자의 비율은 낮았다 ($< 1\%$).
- 간 관련 관심대상 이상반응으로 노출-반응 분석에서 ALT 이상을 경험한 대상자에서 노출 의존적인 ALT 상승은 없었다. 3등급 빌리루빈 상승은 0.4%로 드물었으며 동반된 질환은 없었다. 총빌리루빈 상승은 무증상성이고 주로 간접 빌리루빈에 의한 것이다. 간 대상부전을 경험한 대상자는 없었다. 약물 관련성에 의해 새로 발생한 HCC는 없었다.
- 간경변이 있는 시험대상자에서의 이상사례는 간경변이 없는 시험대상자와 비교했을 때 유형, 빈도, 및 중증도 면에서 유사했다.
- 중증 신질환을 앓고 있고 투석을 받고 있는 시험대상자들에서 SAEs 및 3등급 이상 AEs의 빈도는 CKD 병기 4 또는 5를 앓고 있지 않은 시험대상자들에 비해 더 높았으나, SAEs 중 DAA와 관련된 것은 없었고, 3등급 이상 AEs 중 일부만이 DAA와 관련이 있었다. 시험 M15-462에 참여한 시험대상자들에서의 안전성 양상은 기저 ESRD 및 이와 관련된 동반이환이 있는 경우와 일치했다. 가려움증은 이 시험에 참여한 시험대상자들에서

가장 흔한 AE였다. 베이스라인 크레아티닌 청소율이 30 이상 ~ 60 mL/min 미만, 60 이상 ~ 90 mL/min 미만, 및 90 mL/min 이상인 시험대상자가 참여한 시험 M15-462를 포함한 2상 및 3상 분석 세트에 속한 시험대상자들에서 안전성 양상은 비슷했다.

- 심전도 징후는 확인되지 않았다.
- HCV/HIV 동시감염, 대상성 간질환 환자 등에서도 안전성 프로파일은 차이 없었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 만성 C형 간염 치료에 대하여 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형과 HIV 동시감염 환자, 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장에 환자에서 유효성을 입증하였다.
- 안전성과 관련하여 전반적으로 내약성이 좋았다. 가장 흔한 약물이상반응은 두통, 피로, 구역 등이었다. 대부분 경증으로 안전성 양상은 긍정적이었다.
- 신청 질환에서 유익성-위해성 평가시 임상적 이득이 있을 것으로 사료된다.

6.6. 가교자료

- 가교자료는 한국인이 포함된 다국가 임상시험으로 자료로 제출되었으며 안전성 및 유효성은 유사한 경향을 보였다.

6.6.1. 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	<u>GLE, PIB</u> <u>Nonlinear</u>	GLE는 100 mg ~ 700 mg 용량 범위에서 노출이 용량-비례율보다 더 크게 증가했다. PIB는 80 mg ~ 120 mg 용량 범위에서 노출이 용량-비례율보다 더 크게 증가했고, 120 mg ~ 160 mg 용량 범위에서는 노출이 용량-비례율보다 적게 증가했다. GLE와 PIB에 대한 이러한 비-선형 용량-노출 관계는 중국 한인, 일본인, 및 백인 시험대상자들에서 유사했다.
Pharmacodynamics	<u>GLE, PIB</u> Flat	<u>Steep</u>	• GLE 용량 ≥ 100 mg QD 또는 PIB 용량 ≥ 40 mg QD는 HCV GT1-감염 시험대상자들에게 단독요법으로 3일 투여시 바이러스 부하량을 약 4log10 감소시켰다. 300 mg 용량에서의 GLE 노출과 120 mg 용량에서의 PIB 노출은 거의 최대의 항바이러스 효과를 달성할 것이며, 이보다 높은 용량에서 HCV RNA 수치가 추가적으로 더 유의미하게 감소되지 않았다. • 노출-SVR 분석에서 PIB AUC가 GLE/PIB 300 mg/120 mg으로 치료 받은 시험대상자들에서 SVR12 비율에 대한 유의한 예측인자로 확인되었다. • GLE와 PIB는 넓은 안전역을 나타낸다.
Therapeutic Dose Range	<u>GLE, PIB Broad</u>	Narrow	GLE와 PIB는 치료역이 좁은 약물로 고려되지 않는다. GLE 및 PIB 병용에 대하여 GLE/PIB를 넓은 노출 범위로 다회 병용 투여한 것을 평가한 결과 안전역이 넓고 양호한 안전성 및 유효성이 입증되었다.

Metabolism	<u>GLE, PIB</u> <u>Minimal/multiple pathways</u>	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	GLE와 PIB는 최소한의 대사를 거친다. GLE는 97.5%가 혈장 단백질에 결합한다. 방사성 표지한 인체 내 흡수, 분포, 대사, 및 배설(ADME) 시험에서, 혈장에서 검출된 유일한 성분은 미변화 GLE였고, 이는 주로 담즙-대변 경로를 통해 배설되며, 대사는 이차적인 역할을 담당한다. PIB는 > 99.9%가 혈장 단백질에 결합하며 주로 담즙-대변 경로를 통해 미변화체로 배설되고, 인체 ADME 시험에서 검출 가능한 대사체는 관찰되지 않았다.
Prodrug Administration	<u>GLE, PIB Not administered as prodrug</u>	Administered as a prodrug	GLE, PIB 모두 전구약물 아님
Bioavailability	High	<u>GLE, PIB Low</u>	- GLE는 투과율이 낮고 수성 용매에서 낮은 용해도를 나타내며, PIB는 투과율이 낮고 수성 용매에 녹지 않는다. GLE와 PIB 모두는 생물약제학 분류 체계에 따르면 Class 4에 속하며, 생체이용률이 낮을 것으로 예상된다. - GLE는 시험대상자 간에 다양한 노출을 나타낸 것에 근거할 때, 생체이용률 면에서 시험대상자-간 변동률이 높은 것으로 나타났다. 권장 용량을 투여했을 때, GLE Cmax 및 AUC 수치의 %CV는 건강한 시험대상자에서 58% ~ 270%였고, 간경화가 없는 HCV-감염 시험대상자들에서 150% ~ 198%였다. PIB는 GLE에 비해 생체이용률 면에서 시험대상자-간 변동이 상대적으로 더 낮은 것으로 나타났다. 권장 용량을 투여했을 때, PIB Cmax 및 AUC 수치의 %CV는 건강한 시험대상자에서 30% ~ 81%였고, 간경화가 없는 HCV-감염 시험대상자들에서 49% ~ 63%였다. - GLE와 PIB 모두는 음식에 의해 노출이 증가했다.
Protein Binding	Low-medium	<u>GLE, PIB High</u>	GLE는 97.5%가 혈장 단백질에 결합한다. PIB는 > 99.9%가 혈장 단백질에 결합한다.
Drug - Drug Interaction / Drug - Food Interaction / Drug - Disease Interaction	Low-medium / not susceptible to dietary effects	<u>GLE, PIB High/susceptible</u>	GLE와 PIB 모두는 음식에 의해 노출이 증가했다. 중등도 또는 고지방 아침 식사 후, GLE 노출은 공복 상태에 투여한 경우에 비해 1.8~3.2배 증가했고, PIB 노출은 1.4~2.1배 증가하였다.
Co-medication	Low	<u>High</u>	각각 단독투여 금기이며 병용하여야 함.
Mode of Action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	
Inappropriate Use	Low	High	작용 방식에 근거했을 때 가능성은 매우 낮음.

6.6.3. 외국임상시험과의 비교

1) 약동학적 특성

- 2상 및 3상 임상시험 통합하여 GLE/PIB 300/120mg 투여받은 일본인, 백인, 중국인에서의 약동학은 인종간 유사하였다.
- 가교자료에 포함된 한국인에 대하여 약동학이 평가되었으며 집단 약동학을 통한 한국인에서의 GLE, PIB의 노출도는 전체 집단에서의 노출도와 유사하였으며 AUC₂₄는 전체 집단에서의 분포 범위내였다.

2) 가교자료 : 한국인이 포함된 다국가 3상 임상시험 자료 3편으로 제출되었다.

- ① M13-590 : 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT1형 단독감염 또는 HIV 동시감염 성인 환자 대상 3상 임상시험
- ② M15-464 : 간경변 없는 naive 또는 PRS(PR, SOF) 치료 경험이 있는 GT2형 감염 성인 환자 대상 3상 임상시험(이중 맹검 위약 대조 12주 투여 후 위약군 공개 12주 투여로 전환)
- ③ M14-868 : 유전자형 2, 3, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C Virus; HCV) 감염 환자에서 리바비린의 유무와 관계없이 ABT-493 및 ABT-530과 병용투여시 유효성, 안전성, 약동학을 평가하기 위한 무작위, 개방표지, 다기관시험(SURVEYOR-II) 중 파트4(간경변 없고, naive 또는 PRS, 8주)

④ 유효성 결과

- M13-590(GT1형)에서 한국인 12주 요법, 8주 요법 모두 SVR12 100%이었다.
- M14-868(GT2형)에서 한국인 8주 요법 SVR12 100%이었다.
- M15-464(GT2형)에서 한국인 12주 요법 SVR12 100%, 위약후 공개 12주 SVR12 100%이었다.

⑤ 안전성 결과

- 가장 흔한 TEAEs는 글로벌 시험대상자의 경우 두통, 피로 및 구역이었고, 대만인 시험대상자들의 경우 불면증, 상기도 감염, 어지럼증, 피로, 가려움증, 및 요통이었다. 한국인 시험대상자들의 경우 이러한 흔한 TEAEs의 발생률이 더 낮았다.
- 여러 시험대상자 집단들에 걸쳐 치료 중 발생한 중대한 이상사례의 발생률은 전반적으로 낮았다.
- 한국인과 전체 집단에서의 가장 흔한 AE는 두통, 가려움증, 무기력, 설사 등이었으며 두 집단간 유사하였다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료는 다국가 핵심임상시험에 포함된 한국인 자료로서 제출되었으며 참여한 한국인 GT1형 및 GT2형 모두에서 SVR12 100%로 유효성은 전체 집단과 유사한 경향을 보였다. 안전성과 관련하여 한국인을 포함한 아시아인에서 새로운 이상반응은 없었으며 전체 집단과 유사한 양상을 보였다.
- 따라서 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 현재 HCV DAA로서 국내 기허가 품목은 보세프레비르, 다클라타스비르, 아수나프레비르, 소포스부비르, 소포스부비르/레디파스비르, 엘바스비르/그라조프레비르, 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르, 다사부비르가 있다.
- 개발 단계 중 제형 BA, 개별 성분 제제 및 고정용량복합제 BA, 식이영향에 의한 평가, DDI에 대한 평가를 적절히 수행하였다.
- 제출한 임상시험에서 신청 효능효과 및 용법용량에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하였다.
- GT1형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 제출된 핵심임상시험에서 가설로 설정한 비열등성 또는 우월성에 대하여 만족하였다.
 - 이전 치료 경험이 없고 간경변이 없는 GT1형의 경우 8주 요법, 이전 치료 경험이 없고 대상성 간경변인이 있는 GT1형의 경우 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
 - PRS 경험이 있고 간경변이 없는 경우 GT 1형의 경우 2상 및 3상 임상시험 전체의 유효성을 고려하였을

때 8주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다. PRS 경험이 있고 대상성 간경변이 있는 GT 1형의 경우 2상 및 3상 임상시험 전체의 유효성에서 바이러스학적 실패가 낮은 점을 고려하였을 때 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.

- 본 신청 약제는 SOF와 교차 내성 우려가 적고 SOF의 내성 관련 치환체에 영향을 받지 않으므로 PRS 경험이 있는 경우 신청 요법의 유효성이 있을 것으로 기대된다.
- GT 1형, DAA 치료제 경험이 있는 경우 이전 NS3/4A PI 저해제 및 NS5A 저해제의 내성 치환체 및 신청 약제의 해당 내성 치환체에서의 바이러스학적 활성을 고려하고 본 약제로 최대의 유효성을 기대할 수 있는 환자군을 고려하여 NS3/4A PI 경험이 없고 NS5A 저해제 치료 경험이 있는 경우 16주 요법, NS3/4A PI 경험이 있고 NS5A 저해제 치료 경험이 없는 경우 12주 요법으로 타당할 것으로 사료된다.
- GT2형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 제출된 핵심임상시험에서 가설 검증이 있었던 M15-464시험에서 이 약을 투여한 경우 가설로 설정한 비열등성에 대해 만족하였다.
- GT 2형, 간경변이 없는 경우 8주 요법에 대하여 2상 및 3상 임상시험에서 평가되어 안전성 및 유효성을 확인하였으며 높은 SVR12를 보임에 따라 12주의 치료기간 연장시 치료효과가 더 높아질 것으로 예상되지 않아 naive 또는 PRS 경험이 있는 간경변이 없는 환자에서 8주 요법 인정 가능할 것으로 사료된다.
- GT 2형, 대상성 간경변이 있는 경우 12주 요법에서 안전성과 유효성이 확인되었으며 높은 SVR12를 보였다. 따라서 신청사항인 naive 또는 PRS 경험이 있는 대상성 간경변 환자에서 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- GT3형의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 제출된 핵심임상시험에서 이전 치료경험이 없고 간경변이 없는 GT3형의 경우 전반적인 2상 및 3상의 유효성 결과 대상 환자군에서 8주 요법은 높은 SVR12를 보이므로 신청사항 인정 가능할 것으로 사료된다. 이전 치료경험이 없고 대상성 간경변인 GT 3형의 경우 12주 요법에서 높은 SVR12를 보였고 바이러스학적 실패는 없었다. 따라서 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다. PRS 경험이 있는 간경변이 없는 GT 3형의 경우 SVR12, 바이러스학적 실패 등을 고려하였을 때 16주 요법 인정 가능할 것으로 사료된다. PRS 경험이 있는 대상성 간경변인 GT 3형의 경우 16주 요법에서 안전성 및 유효성이 확인됨에 따라 16주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- GT 4-6형은 전세계적으로 유병률이 낮음을 고려하여, 간경변이 없는 naive 또는 PRS 경험이 있는 환자에서 8주 요법은 전반적 임상시험 결과를 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 사료됨.
- GT 4-6형에서 대상성 간경변에 대한 12주 요법은 평가된 n 수는 제한적이나 전세계적으로 GT 4-6형의 유병률이 낮음을 고려하고 전반적인 임상개발 프로그램에서의 유효성을 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 사료됨.
- HIV 동시감염 환자에서도 모두 SVR12를 보였으며 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장장애가 있는 환자에서도 안전성 및 유효성을 입증하였다. 따라서 해당 환자군에서의 이 약의 사용은 인정 가능할 것으로 사료된다.
- 이 약의 안전성과 관련하여 전반적으로 내약성이 좋았다. 가장 흔한 약물이상반응은 두통, 피로, 구역 등이었다. 대부분 경증으로 안전성 양상은 긍정적이었다.
- 신청 질환에서 유익성-위해성 평가시 임상적 이득이 있을 것으로 사료된다.

- 안전성과 관련하여 한국인을 포함한 아시아인에서 새로운 이상반응은 없었으며 전체 집단과 유사한 양상을 보였다. 따라서 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(17.08.03)
- 유럽 허가(17.07.26)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	허가신청품목	기허가품목						
제품	마비렛정	순베프라캡슐 100밀리그램	다클린자정 60밀리그램	소발디정	하보니정	제파티어정	비키라정	엑스비라정
회사	한국애브비(주)	한국비엠에스	한국비엠에스	길리어드사이언스코리아(유)	길리어드사이언스코리아(유)	한국엠에스디(유)	한국애브비(주)	한국애브비(주)
허가	2018.01.12	2015.04.28	2015.04.28	2015.09.10	2015.10.13	2016.11.21	2017.03.17.	2017.03.17.
원료 성분	이약 1 정(963.8mg) 중 글레카프레비르 100mg 피브렌타스비르 40mg	이약 1 캡슐 (780.8mg) 중 아수나프레비르 100mg	이 약 1정(315mg) 중 다클라타스비르염산염 66mg(다클라타스비르로 서 60mg)	이 약 1정(1236mg)중 소포스부비르 400mg	이 약 1정(1030mg) 중 소포스부비르400mg, 레디파스비르 90mg	이 약 1정(1548mg) 중 엘바스비르 50mg, 그라조프레비르 100mg	이 약 1정(1116mg) 중 옴비타스비르 12.5mg, 파리타프레비르 75mg, 리토나비르 50mg	이 약 1정(696.65mg) 중 다 사 부 비 르 나 트 립 270.26밀리그램(다사부 비르로서 250mg)
효능 효과	만성 C형 간염 바이러 스 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6형에 감염된 성인 환자의 치료	대상성 간질환(간경변 을 포함)을 가진 성인 환자에서 다클라타스비 르와 병용하여 유전자 형 1b형 만성 C형 간 염의 치료	성인 환자에서 다른 약 제와 병용하여 만성 C 형 간염의 치료	다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1,2,3,4형 만성 C형 간 염 치료	이 약 또는 이 약을 다 른 약물과 병용하여 성 인의 유전자형 1,4,5,6 형 만성 C형 간염 치료	성인에서 유전자형 1형 및 4형 만성 간염의 치 료	다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 및 4형 만성 C형 간염 치료	다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1형 만성 C형 간염 치료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	허가일	2018.01.12
제품명	마비렛정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.1
주성분 및 함량	1정 중 글레카프레비르 100mg, 피브렌타스비르 40mg		
효능·효과	만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 형에 감염된 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
HBV 재활성화	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.
2. 중요한 잠재적 위해성		
HCC의 조기 재발 또는 새로운 발생의 증가(약리학적 계열 위험)	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	처방용의약품으로만 사용한다.
약물간 상호작용	일반적인 의약품 감시활동	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.
내성 발생	일반적인 의약품 감시활동	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.
3. 중요한 부족정보		
중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.
간이식 환자에서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.
임신한 환자에서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.

소아 환자에서의 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판후조사(사용성적조사)	첨부분서에 관련 문구 기재. 처방용의약품으로만 사용한다.
--------------	-----------------------------------	------------------------------------