

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.06.22.	접수번호	20210161389				
신청구분	신약						
신청인 (회사명)	길리어드사이언스코리아(유)						
제 품 명	보세비정						
주성분명 (원료의약품등록 번호)	소포스부비르 [수6273-1-ND, 수6273-2-ND, 수6273-4-ND] 벨파타스비르 [수205-22-ND, 수205-23-ND] 복실라프레비르 [수205-24-ND, 수205-25-ND]						
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input checked="" type="checkbox"/> 전문/일반 <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반						
제 형/함량	필름코팅정/ 1정(1339mg)중, 소포스부비르 400 mg, 벨파타스비르 100 mg, 복실라프레비르 100mg						
신청 사항	효능효과	직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral, DAA) 경험 이 있으면서 간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자의 치료					
	용법용량	<p>1. 권장 용량</p> <p>이 약의 권장 용량은 1정이며 음식물과 함께 1일 1회 경구 복용한다[전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조]. 권장 치료 요법 및 기간은 표 1을 참조한다.</p> <p>표 1: 모든 HCV 유전자형에 대한 이 약의 권장 치료 기간</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>환자군</th><th>치료 기간</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나</td><td rowspan="2">12주</td></tr> <tr> <td>대상성 간경변이 있는 환자</td></tr> </tbody> </table> <p>DAA: 직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral)</p> <p>2. 신장애</p> <p>투석 중인 환자를 포함하여 신장애 정도와 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p> <p>3. 중등증 또는 중증 간장애</p> <p>중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르의 노출이 더 높으므로 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 '1. 경고', '10. 간장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p>		환자군	치료 기간	DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나	12주
환자군	치료 기간						
DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나	12주						
대상성 간경변이 있는 환자							
최종 허가	허가일자	2022.3.23.					

사 항	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2017.7.18.), 유럽(2017.7.26.) 등		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정, 강석연, 김진석	
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원, 백주현, 김영립, 박운주 (위해성) 김보라, 김명미, 신경승 서정원, 백주현, 김영립 (기시) 김현지, 강진욱, 손경훈	
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	김종민, 박미자, 강영아	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

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

○ 용법·용량

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

1. 권장 용량

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

복용을 놓친 경우

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.

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

2. 신장장애

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

3. 중등증 또는 중증 간장애

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1.1. HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B형 간염 바이러스 재활성화 위험

HCV/HBV 동시 감염 환자 중, HCV 직접 작용 항바이러스제로 치료 중 또는 치료를 완료하였으나, HBV 치료를 받지 않은 환자에서 HBV 재활성화가 보고되었다. 일부 사례는 전격성 간염, 간 부전 및 사망을 야기하였다. HBV 재활성화는 HBsAg 양성 및 HBV 감염 회복의 혈청학적 증거(예: HBsAg 음성 및 항-HBc 양성)가 있는 환자에서도 보고되었다. 또한 면역억제제 또는 화학요법제를 투여받은 환자에서도 HBV 재활성화가 보고되었다. 이러한 환자에서 HCV 직접 작용 항바이러스제 치료와 관련된 HBV 재활성화 위험성이 증가될 수 있다.

HBV 재활성화는 혈청 HBV DNA 수치의 급격한 증가로 나타나는 갑작스러운 HBV 복제 증가로 특징지어진다. HBV 감염이 회복된 환자에서 HBsAg 재출현이 나타날 수 있다. HBV 복제의 재활성화는 간염이 동반될 수 있으며(예: 아미노전이효소 수치 상승) 중증 사례의 경우 빌리루빈 수치 상승, 간 부전, 사망이 발생할 수 있다.

이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다. HBV 감염의 혈청학적 증거가 있는 환자는 이 약의 치료 기간 및 치료 후 추적관찰 기간 동안 간염의 급성 악화(Hepatitis Flare) 및 HBV 재활성화의 임상적 및 실험실 징후를 모니터링해야 한다. 임상적 필요에 따라 HBV 감염에 대한 적절한 환자 관리를 시작해야 한다.

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

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

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

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

1.3. 아미오다론과 병용투여 시 중증 증상성 서맥

아미오다론을 소포스부비르 포함 요법과 병용투여할 때 증상성 서맥의 발생으로 심박조율기 삽입을 요하는 사례가 시판 후 조사에서 보고된 바 있다. 소포스부비르 포함 요법(레디파스비르/소포스부비르)을 병용투여한 아미오다론 복용 환자에서 치명적인 심정지가 보고되었다. 서

맥은 일반적으로 수시간 내지 수일 내에 발생했으나, HCV 치료 시작 후 최대 2주까지 사례가 관찰되었다. 베타 차단제를 복용하는 환자 또는 기저 순환기계 동반질환이 있거나 진행성 간 질환이 있는 환자에서도 아미오다론 병용투여에 따른 증상성 서맥의 위험이 증가할 수 있다. 서맥은 일반적으로 HCV 치료 중단 후 회복되었다. 이러한 효과의 기전은 알려져 있지 않다. 아미오다론과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 실행 가능한 다른 대안 치료 옵션이 없는 아미오다론과 이 약 병용 투여 환자의 경우:

- 증상성 서맥의 위험에 대해 환자와 상담한다.
- 병용투여의 첫 48시간 동안 입원 환경에서의 심장 모니터링이 권장되며, 이후 최소 첫 2 주 간의 치료 기간 동안 매일 외래 또는 자가 심박수 모니터링을 실시해야 한다.

이 약을 복용하고 있는 환자 중 다른 대안 치료 옵션이 없어 아미오다론 요법을 시작해야 하는 환자는 위에 기술된 바와 마찬가지로 심장 모니터링을 받아야 한다.

아미오다론의 긴 반감기로 인해, 이 약을 시작하기 직전에 아미오다론을 중단한 환자도 위에 기술된 바와 마찬가지로 유사한 심장 모니터링을 받아야 한다.

서맥의 징후 또는 증상이 발생하는 환자는 즉시 의학적 평가를 받아야 한다. 증상으로는 유사 실신 또는 실신, 어지러움 또는 현기증, 병감, 쇠약, 과도한 피로감, 숨가쁨, 흉통, 혼돈 또는 기억력 문제 등이 있을 수 있다[사용상의 주의사항 ‘3. 이상반응’ 및 ‘5. 약물 상호작용’ 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 리팜피신과 병용해서는 안된다[사용상의 주의사항 ‘5. 약물 상호작용’ 및 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게 투여해서는 안된다.

3. 이상반응

다음의 중대한 이상반응이 아래 및 기타 다른 항에 기술되어 있다.

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

3.1. 임상시험 경험

임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 수행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 HCV 감염 시험대상자에서의 이상반응

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

이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 시험대상자의 비율은 12주 동안 이 약을 투여받은 시

험대상자의 0.2%였다.

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

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

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

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

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

임상시험에서 보고된 덜 흔한 이상반응

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

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

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

실험실 검사치 이상

리파아제 상승: 3×ULN을 초과하는 증상 없는 리파아제 단독 상승이 POLARIS-1에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 2%와 위약으로 치료받은 시험대상자의 3%, POLARIS-4에서 이 약으로 치료받은 시험대상자의 2%와 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받은 시험대상자의 1%

미만에서 관찰되었다.

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

총 빌리루빈: $1.5 \times \text{ULN}$ 이하의 총 빌리루빈 증가는 복실라프레비르에 의한 OATP1B1 및 OATP1B3 억제로 인해 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 관찰되었다: POLARIS-1 및 POLARIS-4에서 간경변이 없는 시험대상자의 각각 4% 및 6%, POLARIS-1 및 POLARIS-4에서 대상성 간경변이 있는 시험대상자의 각각 7% 및 13%. 황달을 경험한 환자는 없었으며 총 빌리루빈 수치는 이 약 치료 완료 후 감소하였다.

3.2. 시판 후 경험

소포스부비르 포함 요법의 허가 후 사용 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 시판 후 반응은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 이 약 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않다.

간담도 장애

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

심장 장애

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

피부 및 피하조직 장애

피부 발진, 가끔 수포 또는 혈관부종성 부어오름을 동반함
혈관부종

4. 일반적 주의

4.1. 이 약과 P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP 유도제의 병용으로 인한 치료 효과 감소의 위험

P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4 유도제인 약물(예: 세인트존스워트, 카르바마제핀)은 소포스부비르, 벨파타스비르 및/또는 복실라프레비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시켜, 이 약의 치료 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 이 약과 이러한 약물들의 병용은 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘5. 약물 상호작용’ 참조].

5. 약물 상호작용

5.1. 다른 약물이 이 약에 영향을 미칠 가능성

소포스부비르, 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 약물 수송체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)은 그렇지 않다. 또한 복실라프레비르는 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4에 의해 벨파타스비르, 그리고 CYP1A2, CYP2C8 및 주로 CYP3A4에 의해 복실라프레비르의 느린 대사 전환이 관찰되었다.

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

5.2. 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

벨파타스비르 및 복실라프레비르는 약물 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3의 억제제이다. 벨파타스비르는 또한 OATP2B1의 억제제이다. 이 약과 이러한 운반체의 기질인 약물의 병용투여는 이러한 약물의 노출을 변화시킬 수 있다. 이 약과 BCRP 기질(예: 메토크세이트, 미톡산트론, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 로수바스타틴, 설파살라진, 토포테칸)의 병용투여는 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

5.3. 확립된 약물 상호작용 및 잠재적으로 유의한 약물 상호작용

직접 작용 항바이러스제를 통한 HCV 감염 치료 시 간기능의 변화로 인해 병용 약물의 안전성 및 효과에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 혈당 조절의 변화로 당뇨병 환자에서 심각한 저혈당 증상이 발생한 사례들이 시판 후 보고 및 역학 연구 논문으로 보고된 바 있다. 이들 사례에서 저혈당증 조절을 위해 당뇨병 치료에 사용되는 병용 약물의 중단 또는 용량 조절이 필요했다.

안전하고 효과적인 사용을 위하여, 관련 실험실 지표(예, 와파린 복용 환자에서의 국제표준화 비율[INR], 당뇨 환자에서의 혈당 수치) 또는 좁은 치료역을 갖는 시토크롬 P450 기질(예: 특정 면역억제제)과 같은 병용 의약품의 약물 농도를 자주 모니터링하는 것이 권장된다. 병용 약물의 용량 조절이 필요할 수도 있다.

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

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

병용 약물 계열: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 영향/ 권장사항
제산제:	↓ 벨파타스비르	벨파타스비르 용해도는 pH 증가에 따라 감소한다. 위 내 pH를 증가시키는 약물은 벨파타스비르의 농도를 감소시킬 것으로 예상된다.
제산제(예: 수산화알루미늄 및 수산화마그네슘)		제산제와 이 약은 4시간 간격을 두고 투여한다.

H ₂ 수용체 길항제(예: 파모티딘) [○]		H ₂ 수용체 길항제는 파모티딘 40 mg 1일 2회 투여량을 초과하지 않는 범위에서 이 약과 동시 투여하거나 이 약과 간격을 두고 투여할 수 있다.
양성자 펌프 억제제(예: 오메프라졸) [○]		오메프라졸 20 mg은 이 약과 병용투여할 수 있다. 다른 양성자 펌프 억제제와의 병용은 연구되지 않았다.
항부정맥제:		
아미오다론	아미오다론, 소포스부비르, 벨파타스비르, 복실라프레비르 농도에 대한 영향은 알려져 있지 않다.	이 약과 아미오다론의 병용투여는 중증의 증상성 서맥을 초래할 수 있다. 이러한 효과의 기전은 알려져 있지 않다. 아미오다론과 이 약의 병용투여는 권장되지 않으며, 병용투여가 필요할 경우 심장 모니터링이 권장된다[사용상의 주의사항 '1. 경고' 참조].
디곡신 [○]	↑ 디곡신	이 약과 병용투여 시 디곡신 치료 농도 모니터링이 권장된다. 모니터링 및 불분명한 정도의 농도 증가에 대한 용량 조절 권장사항은 디곡신 허가사항을 참조한다.
항응고제:		
다비가트란 에텍실레이트 [○]	↑ 다비가트란	이 약과 병용투여 시 다비가트란의 임상 모니터링이 권장된다. 중등증 신기능 장애가 있는 경우 용량 조절 권장사항은 다비가트란 에텍실레이트 허가사항을 참조한다.
항경련제:		
카르바마제핀 [○] 페니토인 페노바르비탈	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	병용투여는 권장되지 않는다.
항미코박테리아제:		
리팜피신 [○]	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↑ 복실라프레비르 (단회투여) ↓ 복실라프레비르 (다회투여)	리팜피신과 병용투여해서는 안된다[사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조].
리파부틴 [○] 리파펜틴	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	병용투여는 권장되지 않는다.
항레트로바이러스제:		
아타자나비르 [○] 로피나비르	↑ 복실라프레비르	이 약과 아타자나비르 또는 로피나비르 포함 요법의 병용투여는 권장되지 않는다.
티프라나비르/리토나비르	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르	병용투여는 권장되지 않는다. 복실라프레비르에 대한 영향은 알려져 있지 않다.
에파비렌즈 [○]	↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	이 약과 에파비렌즈 포함 요법의 병용투여는 권장되지 않는다.
테노포비르 디소프록실 푸마르산염(테노포비르 DF) [○]	↑ 테노포비르	이 약을 테노포비르 DF를 포함하는 요법과 병용해 투여받는 환자에서 테노포비르 관련 이상반응을 모니터링한다. 신장 모니터링

		에 대한 권장사항은 테노포비르 DF 함유 제품의 처방 정보를 참조한다.
허브 보조제:		
세인트존스워트	↓ 소포스부비르 ↓ 벨파타스비르 ↓ 복실라프레비르	병용투여는 권장되지 않는다.
HMG-CoA 환원효소 억제제		
프라바스타틴 ^c	↑ 프라바스타틴	이 약과 프라바스타틴의 병용투여는 프라바스타틴의 농도를 증가시키는 것으로 확인되었으며, 이는 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가와 연관이 있다. 프라바스타틴은 프라바스타틴 40 mg을 초과하지 않는 용량으로 이 약과 함께 투여할 수 있다.
로수바스타틴 ^c	↑ 로수바스타틴	이 약과 로수바스타틴의 병용투여는 로수바스타틴의 농도를 유의하게 증가시킬 수 있으며, 이는 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가와 연관이 있다. 로수바스타틴과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
피타바스타틴	↑ 피타바스타틴	이 약과의 병용투여는 피타바스타틴의 농도를 증가시킬 수 있으며, 횡문근융해증을 포함한 근병증 위험 증가로 인해 권장되지 않는다.
아토르바스타틴 ^c 플루바스타틴 로바스타틴 심바스타틴	↑ 아토르바스타틴 ↑ 플루바스타틴 ↑ 로바스타틴 ↑ 심바스타틴	이 약과의 병용투여는 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴의 농도를 증가시킬 수 있다. 스타틴 농도 증가는 횡문근융해를 포함한 근병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 승인된 가장 낮은 스타틴 용량을 사용한다. 더 높은 용량이 필요할 경우, 위험성/유익성 평가에 기반하여 필요한 최저 스타틴 용량을 사용한다.
면역억제제:		
사이클로스포린 ^c	↑ 복실라프레비르	사이클로스포린과 복실라프레비르의 병용투여는 복실라프레비르의 혈장 농도를 상당히 증가시키는 것으로 확인되었으며, 그 안전성은 확립되지 않았다. 사이클로스포린과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

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

5.4. 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

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

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

6.1. 임신

위험성 요약

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

해당 적응증 환자군에서 주요 선천적 결손 및 유산이 발생할 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국의 일반적인 모집단의 경우, 임상적으로 인정된 임신에서의 주요 선천성 결손과 유산이 발생할 배경 위험 추정치는 각각 2 - 4% 및 15 - 20%이다.

자료

소포스부비르: 임신한 랫트(최대 500 mg/kg/day) 및 토끼(최대 300 mg/kg/day)에게 각각 임신 제6-18일 및 제6-19일에, 또한 랫트(최대 500 mg/kg/day 경구 용량)에게 임신 제6일-수유/산후 제20일에 경구 투여되었다. 시험된 최고 용량에서 배태자(랫트 및 토끼) 또는 출생 전후(랫트) 발생에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 임신 중 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)의 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인체 노출의 약 6배(랫트) 및 16배(토끼)였다.

벨파타스비르: 임신한 마우스(최대 1000 mg/kg/day), 랫트(최대 200 mg/kg/day), 토끼(최대 300 mg/kg/day)에게 각각 임신 제6-15일, 제6-17일, 제7-20일에, 또한 랫트(최대 200 mg/kg 경구 용량)에게 임신 제6일-수유/산후 제20일에 경구 투여되었다. 시험된 최고 용량에서 배태자(마우스, 랫트, 토끼) 또는 출생 전후(랫트) 발생에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 임신 중 벨파타스비르의 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인간 노출의 약 23배(마우스), 4배(랫트), 0.5배(토끼)였다.

복실라프레비르: 임신한 랫트(최대 100 mg/kg/day) 및 토끼(최대 600 mg/kg/day)에게 각각 임신 제6-17일 및 제7-19일에, 또한 랫트(최대 100 mg/kg 경구 용량)에게 임신 제6일-수유/산후 제20일에 경구 투여되었다. 시험된 최고 용량에서 배태자(랫트 및 토끼) 또는 출생 전후(랫트) 발생에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 임신 중 복실라프레비르의 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인체 노출의 약 141배(랫트) 및 4배(토끼)였다.

6.2. 수유

위험성 요약

이 약과 그 대사체의 성분이 사람의 모유에 존재하는지, 사람의 모유 생성에 영향을 미치는지, 또는 모유를 먹는 영아에게 영향을 미치는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중인 랫트에 이 약의 성분을 투여하였을 때 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)과 벨파타스비르는 모유에서 검출된 반면, 복실라프레비르는 수유 중인 새끼의 혈장에서 검출되었는데 이는 모유 내 복실라프레비르의 존재로 인한 것일 가능성이 있다. 수유 중인 랫트새끼에서 약물의 유의한 영향은 관찰되지 않았다[자료 참조].

모유 수유의 발달 및 건강상의 유익성은 산모에 대한 이 약의 임상적 필요 및 이 약 또는 기저 모체 상태로 인해 모유 수유를 받는 아기에게 미칠 수 있는 잠재적 유해효과와 함께 고려해야 한다.

자료

소포스부비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 또는 출생 후 발달에 대한 소포스부비르의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 소포스부비르의 주요 순환 대사체(GS-331007)에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인체 노출의 약 7배였으며, 수유 제 10일에 수유 중인 새끼에서 모체 노출의 약 2% 노출이 관찰되었다. 수유 시험에서, 소포스부비르 대사체(주로 GS-331007)는 수유 제2일에 소포스부비르(20 mg/kg) 단회 경구 용량 투여 후 수유 중인 랫트의 모유로 분비되었으며, 모유 농도는 투여 후 1시간 시점에 모체 혈장 농도의 약 10%였다.

벨파타스비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 또는 출생 후 발달에 대한 벨파타스비르의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 벨파타스비르에 대한 모체 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인체 노출의 약 3배였다. 벨파타스비르는 벨파타스비르(30 mg/kg) 단회 경구 투여 후 수유 중인 랫트의 모유에 존재했으며(모체 혈장 농도의 약 173%), 수유 중인 새끼의 전신 노출(AUC)은 수유 제10일에 모체 노출의 약 4%였다.

복실라프레비르: 랫트를 대상으로 시험한 최고 용량에서 수유 중인 새끼의 성장 또는 출생 후 발달에 대한 복실라프레비르의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 복실라프레비르의 모체 전신 노출(AUC)은 RHD에서의 인체 노출의 약 238배였으며, 수유 제10일에 수유 중인 새끼에서 모체 노출의 약 58% 노출이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 만 65세 이상의 시험대상자 74명이 포함되었다(POLARIS-1 및 POLARIS-4 3상 임상시험에서 총 시험대상자 수의 17%). 이러한 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 간에 안전성이나 유효성 면에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 보고된 다른 임상 경험에서 고령인 환자와 더 젊은 환자 간에 반응 면에서의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자의 보다 큰 민감도를 배제할 수는 없다. 고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 타당하지 않다[사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조].

9. 신장장애 환자에 대한 투여

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

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh A) 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르 노출이 더 높으므로(HCV 비감염 시험 대상자에서 최대 6배) 권장되지 않는다. 중등증 또는 중증 간장애가 있는 HCV 감염 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다[용법용량 및 사용상의 주의사항 ‘13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학’ 참조]. 이러한 환자들에서 비대칭성 간경변, 간 부전의 시판 후 사례가 보고되었다[사용상의 주의사항 ‘1. 경고’ 참조].

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여가 발생하면 환자에 독성이 나타나는지 모니터링해야 한다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링 및 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 혈액투석 시 소포스부비르의 주요 순환 대사체인 GS-331007은 53%의 추출률로 효과적으로 제거할 수 있다. 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 혈장 단백질과 결합률이 높기 때문에 혈액투석으로 효과적으로 제거될 가능성은 낮다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1-30℃에서 보관한다.
- 원래 용기에 담아 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

13.1. 약리학

1) 작용기전

소포스부비르는 바이러스 복제에 필요한 HCV NS5B RNA 의존적 RNA 중합효소의 억제제이다. 소포스부비르는 NS5B 중합효소에 의해 HCV RNA에 통합될 수 있고 사슬 종결자로 작용할 수 있는 약리학적 활성 유리된 유사체 삼인산(GS-461203)을 형성하기 위해 세포내 대사를 거치는 뉴클레오타이드 전구약물이다. 생화학 분석에서, GS-461203은 HCV 유전자형 1b, 2a, 3a, 4a로부터 재조합 NS5B의 중합효소 활성을 억제했으며, IC₅₀값은 0.36 - 3.3마이크로몰 범위였다. GS-461203은 인간 DNA 및 RNA 중합효소의 억제제도 아니고, 미토콘드리아 RNA 중합효소의 억제제도 아니다.

벨파타스비르는 바이러스 복제에 필요한 HCV NS5A 단백질의 억제제이다. 세포 배양 및 교차 내성 시험에서의 내성 선택은 벨파타스비르가 그 작용기전으로 NS5A를 표적으로 함을 시사한다. 복실라프레비르는 HCV 부호화 다단백질(NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B 단백질의 성숙 형태)

의 단백질 분해 절단 및 바이러스 복제에 필수적인 NS3/4A 단백질 분해효소의 가역적 비공유결합 억제제이다. 생화학적 억제 분석에서, 복실라프레비르는 HCV 유전자형 1b 및 3a형의 임상 분리주로부터 재조합 NS3/4A 효소의 단백질 분해 활성을 억제했으며 K_i 값은 각각 38 및 66 pM이었다.

항바이러스 활성

HCV 복제단위 분석에서, 소포스부비르의 EC_{50} 중양값은 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a, 6a형의 전장 또는 키메라 실험실 분리주와 임상 분리주에 대해 15~110 nM이었다. 벨파타스비르의 EC_{50} 중양값은 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 4r, 5a, 6a, 6e형의 전장 또는 키메라 실험실 분리주와 임상 분리주에 대해 0.002~0.13 nM이었다. 복실라프레비르의 EC_{50} 중양값은 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 4r, 5a, 6a, 6e, 6n형의 전장 또는 키메라 실험실 분리주와 임상 분리주에 대해 0.2~6.6 nM이었다.

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

내성

세포 배양

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

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

세포 배양에서 복실라프레비르에 대한 감수성이 감소된 HCV 유전자형 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a형 복제단위 변이체를 선별하였다. NS3/4A 단백질 분해효소 억제제 내성 관련 위치인 41, 156 및 168 위치에서 아미노산 치환이 선별되었다. NS3 내성 관련 치환의 부위 표적 돌연변이는 유전자형 1a형의 A156L/T, 유전자형 1b형의 A156T/V, 유전자형 2a형의 A156L/V, 유전자형 3a형의 A156T/V, 유전자형 4형의 A156L/T/V이 100배를 초과하는 복실라프레비르 감수성 감소를 보이는 치환이 있음을 보여주었다. 이러한 NS3 치환의 조합은 흔히 단일 치환 단독에 비해 복실라프레비르에 대한 감수성에서 더 큰 감소를 보였다.

임상시험

POLARIS-1에서 12주 동안 이 약으로 치료받은 263명의 NS5A 억제제 경험이 있는 시험대상자 중 7/263명(3%)(2명은 유전자형 1a형, 4명은 유전자형 3a형, 1명은 유전자형 4d형)이 SVR12에 도달하지 못했고 내성 분석에 적합했다. 6명은 재발했고 1명은 바이러스 돌파현상을 경험했다. 모든 바이러스학적 실패는 간경변을 동반했고 모두 소포스부비르를 포함한 이전 DAA 요법을 받았다. 3명은 이전에 레디파스비르/소포스부비르로 치료받았고, 2명은 이전에 소포스부비르/벨파타스비르로 치료받았으며, 2명은 이전에 다클라타스비르 및 소포스부비르로 치료받았다. 7건의 바이러스학적 실패 중 6건은 30 또는 93 위치에서 베이스라인 NS5A 억제제 내성 관련 치환을 보였다. 7건의 바이러스학적 실패 모두 바이러스 모집단의 1%에 해당하는 민감도 역치를 사용하여 실패 시 NS5A 내성 관련 치환을 보였다.

2명의 유전자형 1a형 바이러스학적 실패 시험대상자 중, 제12주에 바이러스 돌파를 보인 1명의 시험대상자가 베이스라인과 실패 시 NS5A 내성 관련 치환 Q30T가 있는 바이러스를 가지고 있었고, 돌파 시 NS5A 내성 관련 치환 L31M과 Y93H가 새로 출현했다. 다른 시험대상자는 베이스라인과 재발 시 NS5A 내성 관련 치환 Y93N이 있는 바이러스를 가지고 있었고, 재발 시 NS5A에서 저수준 K24R(1.2%) 및 NS3에서 V36A(2%)가 새로 출현했다.

4명의 유전자형 3a형 바이러스학적 실패 시험대상자 중 1명은 NS5A 내성 관련 치환 E92K가 새로 출현한 바이러스를 가지고 있었다. 2명의 시험대상자는 재발 시 베이스라인 대비 강화된 Y93H가 있는 바이러스를 가지고 있었다. 나머지 시험대상자는 베이스라인 및 재발 시 NS5A 내성 관련 치환 A30K가 있는 바이러스를 가지고 있었고, 재발 시 NS3에서 저수준 Q41K(2%), V55A(3%), R155M(1%) 치환이 새로 출현했다.

재발한 유전자형 4d형 시험대상자는 새로 출현한 NS5A 내성 관련 치환 Y93H가 있는 바이러스를 가지고 있었다.

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

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

내성 관련 치환의 지속성

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

베이스라인 HCV 변이가 치료 반응에 미치는 영향

POLARIS-1과 POLARIS-4의 시험대상자에서 SVR12 비율과 기존 베이스라인 NS3/4A 단백질분해효소 억제제 및 NS5A 억제제 내성 관련 치환 간의 연관성을 탐색하기 위해 분석을 실시했다. 내성 분석에서 고려된 아미노산 위치에는 NS3 36, 41, 43, 54, 55, 56, 155, 156 및 168 위치와

NS5A 24, 28, 30, 31, 58, 92 또는 93 위치가 포함되었다. 자연 다형성 또는 아형 특이적 참고문헌에 관한 이전의 치료 발현성 치환을 포함할 수 있는 베이스라인 내성 관련 아미노산 치환은 바이러스 모집단의 15%에 해당하는 민감도 역치를 사용한 차세대 염기서열분석을 통해 식별되었다.

전반적으로, 베이스라인 NS3/4A 단백분해효소 억제제, NS5A 억제제, 뉴클레오타이드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환의 존재는 POLARIS-1과 POLARIS-4 임상시험에서 12주 동안 이 약을 투여받은 DAA 경험에 있는 시험대상자의 SVR 비율을 변화시키지 않았다. 12주 동안 이 약으로 치료받은 시험대상자의 경우, POLARIS-1과 POLARIS-4 임상시험에서 베이스라인 NS3과 NS5A 내성 관련 치환이 있거나 없는 시험대상자에서 SVR12 비율은 모두 97% 이상이었다.

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

NS5A 억제제를 투여받지 않은 DAA 경험에 있는 시험대상자를 포함한 POLARIS-4에서, 12주 동안 이 약을 투여받은 시험대상자의 32%(57/177)는 베이스라인 NS5A 억제제 내성 관련 치환을 보였다. 대부분의 시험대상자가 단일 NS5A 내성 관련 치환을 보였다(n=40; 70%). 가장 일반적인 NS5A 내성 관련 치환은 아미노산 위치 31(n=27; 47%)에서 이루어졌다. 베이스라인 NS3/4A 단백분해효소 억제제 내성 관련 치환의 전체 유병률은 12%(21/169)였다. 가장 일반적인 NS3 내성 관련 치환은 유전자형 1a형의 55 위치(5/10)와 168 위치(3/10), 유전자형 1b형(3/5) 및 유전자형 2형(3/3)의 56 위치, 유전자형 4형의 168 위치(3/3)였다.

베이스라인 시 NS5A 내성 관련 치환 외에 S282T 뉴클레오타이드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환이 있는 바이러스를 가진 2명의 시험대상자를 포함하여 POLARIS-1에서 베이스라인 뉴클레오타이드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환이 있었던 19명의 시험대상자 중 18명(95%)에서 SVR12에 도달했다. POLARIS-4에서 총 14명의 시험대상자가 베이스라인 시 뉴클레오타이드 유사체 NS5B 중합효소 억제제 내성 관련 치환을 보인 바이러스를 가지고 있었으며, 모두 SVR12에 도달했다.

교차 내성

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

2) 약력학

심장 전기생리학

QTc 간격에 대한 소포스부비르 400 mg(권장 용량) 및 1200 mg(권장 용량의 3배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 3배 용량에서, 소포스부비르는 임상적으로 유의한 정도로 QTc를 연장시키지 않는다.

벨파타스비르 500 mg(권장 용량의 5배)의 영향은 활성 대조(목시플록사신 400 mg) QT 정밀평가 시험에서 평가되었다. 권장 용량의 5배 용량에서, 벨파타스비르는 임상적으로 유의한 정도로 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

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

3) 약동학

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

표 3: 이 약 성분의 약동학적 특성

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

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

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

f. 용량 백분율

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

지표 평균(%CV)	소포스부비르 ^a	GS-331007 ^b	벨파타스비르 ^c	복실라프레비르 ^d
C_{max} (ng/mL)	678 (35.4)	744 (28.3)	311 (56.1)	192 (85.8)
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	1665 (30.1)	12834 (29.0)	4041 (48.6)	2577 (73.7)
C_{trough} (ng/mL)	NA	NA	51 (64.7)	47 (82.0)

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

- a. 집단 PK 분석으로부터, N = 1038
- b. 집단 PK 분석으로부터, N = 1593
- c. 집단 PK 분석으로부터, N = 1595
- d. 집단 PK 분석으로부터, N = 1591

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

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

특수 환자군

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

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

신장에 환자:

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

55%, 88%, 451% 더 높았다. 신기능이 정상인 시험대상자와 비교하여 말기 신질환(ESRD) 시험대상자에서, 소포스부비르 및 GS-331007 AUC_{0-inf} 는 소포스부비르를 혈액투석 전 1시간 시점에 투여했을 때 28% 및 1280% 더 높았던 데 비해 혈액투석 후 1시간 시점에 투여했을 때 60% 및 2070% 더 높았다. 4시간 혈액투석 세션에서는 투여된 용량의 약 18%가 제거되었다 [용법용량 및 사용상의 주의사항 ‘9. 신장애 환자에 대한 투여’ 참조].

벨파타스비르의 약동학은 중증 신장애(Cockcroft-Gault에 의해 $eGFR < 30 \text{ mL/min}$)가 있는 HCV 음성 시험대상자를 대상으로 한 100 mg 벨파타스비르 단회투여로 시험했다. 건강한 시험대상자와 중증 신장애 시험대상자 간에 벨파타스비르 약동학의 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

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

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

간장애 환자:

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

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

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

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

13.2. 임상시험

1) 임상시험에 대한 설명

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

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

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

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

- 이중눈가림, 위약대조
- 임상시험에서 이전 NS5A 억제제 경험에는 다클라타스비르, 엘바스비르, 레디파스비르, 옴비타스비르 또는 벨파타스비르가 포함되었다.
- 공개.
- 임상시험에서 이전 치료 경험에는 페그인터페론 알파/리바비린, 리바비린, HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르)를 병용하거나 병용하지 않은 소포스부비르가 포함되었다.

혈청 HCV RNA 값은 정량 하한(lower limit of quantification, LLOQ)이 15 IU/mL인 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 검사(버전 2.0)를 이용하여 임상시험 기간 동안 측정했다. 치료 중단 후 12주째에 HCV RNA가 LLOQ 미만인 것으로 정의되는 지속 바이러스 반응(Sustained virologic response, SVR12)은 두 임상시험 모두에서 일차 평가변수였다. 재발은 치료를 완료한 시험대상자에서의 치료 종료 반응 후 LLOQ 이상의 HCV RNA로 정의된다. 치료 중 바이러스학적 실패는 돌파, 반등 또는 비반응으로 정의된다.

2) HCV DAA 경험에 있는 시험대상자를 대상으로 한 임상시험

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

POLARIS-1은 이전에 NS5A 억제제 포함 요법에 실패한 DAA 경험에 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 감염 시험대상자를 대상으로 12주의

위약과 비교하여 12주의 이 약 투여를 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 유전자형 1형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 각 군에 1:1로 무작위배정되었다. 유전자형 2, 3, 4, 5, 6형 HCV 감염이 있는 시험대상자는 이 약 투여군에 등록되었다. 무작위배정은 간경변의 유무에 따라 층화되었다.

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

표 6은 POLARIS-1 시험에서의 HCV 유전자형별 SVR12를 제시한다. 위약군에서 SVR12에 도달한 시험대상자는 없었다.

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

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

GT: 유전자형(genotype)

- a. 유전자형이 확인되지 않은 1명의 시험대상자가 SVR12에 도달했다.
- b. GT-1a 또는 GT-1b 외의 GT-1 아형을 가진 4명의 시험대상자. 4명의 시험대상자 모두 SVR12에 도달했다.
- c. 재발의 분모는 치료 종료 평가에서 HCV RNA < LLOQ인 시험대상자의 수이다.
- d. 기타에는 이상반응, 추적관찰 실패 또는 시험대상자 참여 중단으로 인해 중단한 시험대상자가 포함된다.

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

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

인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전체에서 일반적으로 균형을 이루었다. 치료받은 시험대상자 333명 중, 연령 중앙값은 58세(범위: 24 - 85세)였고, 시험대상자의 77%가 남성이었으며 87%는 백인, 9%는 흑인, 8%는 히스패닉 또는 라틴계였고, 35%는 베이스라인 체질량 지수가 30 kg/m² 이상이었으며, 81%는 비-CC IL28B 유전자형(CT 또는 TT)을 가졌으며 75%는 베이스라인 HCV RNA 수치가 최소 800,000 IU/mL였고, 46%는 대상성 간경변이 있었다. POLARIS-4 임상시험에서, 이전 DAA 요법은 소포스부비르(85%)와 함께 페그인터페론 알파 및 리바비린 또는 리바비린(69%), HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르; 15%), 임상시험용 DAA(<1%)를 포함했다. 이전에 소포스부비르에 노출되지 않은 시험대상자의 15%는 대부분 페그인터페론 알파 및 리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 임상시험용 HCV DAA 또는 승인된 HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제를 투여받았다.

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

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

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

*SOF 포함 요법에 이전에 노출된 시험대상자	이 약 12주 (N=139)	SOF/VEL 12주 (N=125)
전체(유전자형 1, 2, 3형)		
SVR12	97% (135/139)	88% (110/125)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/139)	1% (1/125)
재발 ^a	1% (1/139)	10% (13/124)
기타 ^b	2% (3/139)	1% (1/125)
유전자형 1형		
SVR12	96% (52/54)	85% (34/40)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/54)	0% (0/40)
재발 ^a	2% (1/54)	13% (5/40)
기타 ^b	2% (1/54)	3% (1/40)
유전자형 1a형		
SVR12	97% (35/36)	82% (23/28)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/36)	0% (0/28)
재발 ^a	3% (1/36)	18% (5/28)
기타 ^b	0% (0/36)	0% (0/28)
유전자형 1b형		
SVR12	94% (17/18)	92% (11/12)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/18)	0% (0/12)
재발 ^a	0% (0/18)	0% (0/12)
기타 ^b	6% (1/18)	8% (1/12)
유전자형 2형		
SVR12	100% (31/31)	97% (32/33)
SVR12에 도달하지 못함		
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/31)	3% (1/33)
재발 ^a	0% (0/31)	0% (0/32)
기타 ^b	0% (0/31)	0% (0/33)
유전자형 3형		
SVR12	96% (52/54)	85% (44/52)
SVR12에 도달하지 못함		

치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/54)	0% (0/52)
재발 ^a	0% (0/54)	15% (8/52)
기타 ^b	4% (2/54)	0% (0/52)

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

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

POLARIS-4에서 이 약은 NS5A 억제제가 포함되지 않은 SOF 포함 요법에 이전에 노출된 18명의 HCV 유전자형 4형의 시험대상자(간경변이 있거나 없음)에게 12주 동안 투여되었다. 모든 시험대상자가 SVR12에 도달했다.

13.3 비임상 독성

1) 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 저하

발암성 및 돌연변이 유발성

소포스부비르: 소포스부비르는 박테리아를 이용한 돌연변이 유발성, 인간 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상, 생체 내 마우스 소핵 시험을 포함한 일련의 생체 외 또는 생체 내 시험에서 유전독성이 없었다.

소포스부비르는 2년 마우스 시험(수컷에서 최대 200 mg/kg/day, 암컷에서 600 mg/kg/day) 및 2년 랫트 시험(최대 750 mg/kg/day)에서 발암성이 없었으며, 그 결과 권장 인간 용량(HDR)에서의 인간에 대한 노출보다 약 4배 및 17배(각각 수컷 및 암컷 마우스), 9배(랫트)의 주요 순환 대사체 GS-331007의 노출을 초래했다.

벨파타스비르: 벨파타스비르는 박테리아를 이용한 돌연변이 유발성, 인간 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상, 생체 내 랫트 소핵 시험을 포함한 일련의 생체 외 또는 생체 내 시험에서 유전독성이 없었다.

벨파타스비르는 6개월 rasH2 유전자삽입 마우스 시험(최대 1000 mg/kg/day) 및 2년 랫트 발암성 시험(최대 200 mg/kg/day)에서 발암성이 없었다. 2년 랫트 시험에서 VEL의 노출은 RHD에서의 인체 노출의 약 6배였다.

복실라프레비르: 복실라프레비르는 박테리아를 이용한 돌연변이 유발성, 인간 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상, 생체 내 랫트 소핵 시험을 포함한 일련의 생체 외 또는 생체 내 시험에서 유전독성이 없었다.

복실라프레비르에 대한 발암성 시험은 실시된 바 없다.

수태능 저하

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

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

복실라프레비르: 복실라프레비르는 랫트에서 평가 시 배태자 생존력 또는 수태능에 영향을

미치지 않았다. 시험된 최고 용량에서, 복실라프레비르 노출은 RHD에서의 인체 노출의 약 149배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30'C) 보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 벨파타스비르

1) 등록번호 : 수205-23-ND

제조소 명칭 및 소재지 : (주)유한화학, 경기도 안산시 단원구 지원로 45 시화공단 5
바 402호 (성곡동)

2) 등록번호 : 수205-22-ND

제조소 명칭 및 소재지 : (주)유한화학, 경기도 화성시 마도면 청원산단8길 162

- 주성분명 : 소포스부비르

1) 등록번호 : 수6273-1-ND

제조소 명칭 및 소재지 : 에스티팜(주), 경기도 시흥시 협력로 231

2) 등록번호 : 수6273-2-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Cambrex Charles City, Inc1205 11thStreet Charles City,
Iowa(IA) 50616 USA

3) 등록번호 : 수6273-4-ND

제조소 명칭 및 소재지 : AMPAC Fine Chemicals LLC Highway 50 & Hazel
Avenue Rancho Cordova, CA 95670 USA

- 주성분명 : 복실라프레비르

1) 등록번호 : 수205-24-ND

제조소 명칭 및 소재지 : (주)유한화학, 경기도 안산시 단원구 지원로 45 시화공단 5
바 402호 (성곡동)

2) 등록번호 : 수205-25-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Esteve Química, S.A., C/Ter, 94 Polígon Industrial 17460
Celrà (Girona), Spain

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.06.22.	2021.06.22.	2021.06.22.	2021.06.22.	2021.06.22.
보완요청 일자	2021.09.14.	2021.09.14.	2021.09.14.	2021.09.09.	2021.09.14.
보완접수 일자	2021.12.13.	2021.12.13.	2021.12.13.	2021.12.15.	2021.12.13.
최종처리 일자	2022.3.23.	2022.03.10	2022.03.15	2022.01.18.	2022.3.23.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유	복합제 독성시험 자료 미제출하였으나, 인정 가능함.																																		

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 소포스부비르, 벨파스타비르 및 복실라프레비르의 고정용량복합제로 유전형 1, 2, 3, 4, 5, 6형의 만성 C형 간염(대상성 간경변 포함) 치료제로 허가신청하였음.
- 이전에 NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형 만성 HCV 감염 환자에 대해서는 위약 대비 사전 지정된 SVR12 비율(85%)을 초과 달성하여 유효성을 입증하였으나,
- 이전에 NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 환자에 대해서는 유전자형별로 하위분석한 자료에서 12주 동안 이 약으로 치료받거나 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르로 치료 받은 HCV 유전자형 1b 및 2형 감염이 있는 시험대상자에서 유사한 SVR12 비율이 관찰되었고, GT4형은 이 약으로만 치료되었으며, HCV 유전자형 1a 및 3형 감염이 있는 시험대상자에서 소포스부비르/벨파타스비르 치료 대비 수치적으로 더 높은 SVR12 비율을 보였으므로, 이전에 소포스부비르 포함 요법으로 치료실패한 HCV 환자에 대해서는 유전자형 1a 및 3형 감염이 있는 환자에서만 유효성이 인정됨.
- 독성시험자료
 - 동 규정 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 단회, 반복, 유전, 생식·발생, 발암성, 광 독성 자료를 제출함. 대부분의 핵심 비임상을 포함하여 GLP를 준수함
 - 1) 반복투여독성시험: 주요 표적기관은 간, 위, 담관 및 담낭임
 - 2) 유전독성시험: 음성
 - 3) 생식독성: 음성
 - 4) 기타독성(광독성): 음성
 - 복합제의 독성시험자료는 단일성분 각각에 대한 독성시험자료에서 내약성이 양호하였고, 중복되는 독성 가능성이 낮으며, 새로운 독성을 초래할 것으로 예상되지 않는다고 판단하였음. 또 임상시험에서 보고된 관련(위장관계) 이상사례는 대부분 경증이었으며, 시판후 경험에서 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았으므로 복합제 투여로 인한 안전성 문제 발생 우려가 낮을 것으로 판단되어 인정가능함.
- 약리에 관한 자료
 - 1) 효력시험: In vitro 및 in vivo 효력 제출
 - 2) 안전성약리시험: 중추신경계, 호흡기계 및 심혈관계 이상 영향은 없음
 - 3) 흡수·분포·대사·배설: 제출
- 임상약리시험
 - 소포스부비르, 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 약물 수송체 P-gp 및 BCRP의 기질이지만 GS-331007(소포스부비르의 주요 순환 대사체)은 그렇지 않음. 또한 복실라프레비르는 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질임. 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4에 의해 벨파타스비르, 그리고 CYP1A2, CYP2C8 및 주로 CYP3A4에 의해 복실라프레비르의 느린 대사 전환이 관찰되었음.
 - P-gp 유도제 및/또는 중등도 내지 강력한 CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4 유도제인 약물(예: 세인트존스워트, 카르바마제핀)은 소포스부비르, 벨파타스비르 및/또는 복실라프레비르의 혈장 농도를 유의하게 감소시켜, 이 약의 치료 효과를 감소시켰으므로 이 약과 이러한 약물들의 병용은 권장되지 않음
 - 이 약은 P-gp, BCRP, CYP 억제제와 병용 투여할 수 있음. 복실라프레비르의 노출을 상당히 증가시

킬 수 있는 OATP 억제제(예: 사이클로스포린)와 이 약의 사용은 권장되지 않음

- 벨파타스비르 및 복실라프레비르는 약물 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3의 억제제이고, 벨파타스비르는 또한 OATP2B1의 억제제임. 이 약과 이러한 운반체의 기질인 약물의 병용투여는 이러한 약물의 노출을 변화시킬 수 있기 때문에 이 약과 BCRP 기질(예: 메토티렉세이트, 미톡산트론, 이마티닙, 이리노테칸, 라파티닙, 로수바스타틴, 셀파살라진, 토포테칸)의 병용투여는 권장되지 않음.
- SOF, VEL, VOX 단일 제제의 1상 연구 결과는 사람을 대상으로 한 완전한 QTc 연구에서 QT 간격에 대한 SOF 또는 VEL의 영향을 보이지 않았음.
- SOF/VEL/VOX는 SOF, VEL, VOX 단일 제제 간장애 연구 결과에 근거하여 중등도 및 중증 간장애 환자에서는 권장되지 않으며, PK 및 PK/PD는 연구 GS-US-367-1171(POLARIS-1)를 포함한 3상 연구에서 확립되었음.
- 다양한 정도의 신기능을 가진 시험자의 SOF 또는 VEL PK 평가는 경증 또는 중등도의 신장애 환자에게 SOF/VEL/VOX FDC 정제 투여를 지원함. SOF/VEL의 유효성과 안전성은 중증 신장애(eGFR < 30 mL/min) 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환 환자에서 확립되었으며, 시험자 중 94.9%(56/59명)가 SVR12 도달.
- SOF/VEL/VOX에 대한 1상 음식물의 영향 연구 결과와 3상 임상 프로그램에서 음식물과 함께, 음식물 없이, 또는 때로 음식물과 함께 SOF/VEL/VOX를 투여했을 때, VOX 노출은 단독 또는 SOF/VEL/VOX 병용투여로서 음식과 함께 투여한 후 유사했으며, VEL과 VOX 간의 DDI 영향을 완화하기 위해 식후 투여하였고, 3상 임상연구 결과로 뒷받침됨.

• 안전성·유효성 시험

- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 3상 핵심임상시험 4편 및 2상 임상시험 4편을 제출하였음.
- 신청품목의 안전성 및 유효성을 입증하기 위하여 핵심임상시험으로 DAA 유경험 만성 HCV 감염 시험자 대상으로 한 3상 임상시험 2편과 DAA 초치료 시험자 대상으로 3상 임상시험 2편을 수행하였으며 이외 보조 2상 임상시험에서 SOF/VEL/VOX 치료요법에 대하여 평가하였으며 2상 및 3상 임상시험 전반에 걸쳐 높은 SVR12를 보였음. 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 이전 DAA 치료 경험이 없거나 치료 경험이 있는 HCV 감염 환자에서 12주 요법은 타당함. 이전 DAA 치료 경험이 있는 경우 이전 NS3/4A PI 저해제 및 NS5A 저해제의 내성 치환체 및 신청 약제의 해당 내성 치환체에서의 바이러스학적 활성을 고려하였을 때, 내성 여부와 상관없이 12주 요법이 타당할 것으로 사료됨.
- 중증 또는 ESRD 신장애 환자에서 SOF/VEL/VOX를 투여한 것은 아니나 VOX가 신장에서 제거되지 않고 혈장에서 단백결합율이 높은 점과 신장애가 SOF, GS-331007 및 VEL과의 병용투여 시 VOX에 영향을 받지 않을 것으로 예측되기 때문에 가장 제한적인 요소로 SOF에 따라 결정되는 것이 타당하며 이에 대한 근거자료로 투석을 포함한 중증 또는 ESRD 신장애가 있는 naive 또는 DAA 치료 경험이 있는 GT1, 2, 3, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 대상 2상 3편을 수행하였고, 안전성 및 유효성을 입증하였음.
- 전반적인 SVR12의 상관성을 2, 3상 시험 3편을 통합 분석하여 경화증 유무에 상관없이 DAA 유경험 시험자에 대하여 SOF/VEL/VOX 12주 치료는 유전자형 또는 이전 DAA 치료와 상관없이 높은 SVR12 비율을 보였고 RAV 감염에 매우 효과적이었으며, 바이러스 실패율은 낮았고, 치료결과에 대한 기준선 RAV의 영향은 없었음. 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 DAA 초치료 시험자에 대대하는 SOF/VEL/VOX 8주 치료 시 유전자 1~6형 HCV 감염에서 전체적으로 높게 나타나 범유전형 유효성을 입증하였음.

- 안전성 측면에서, 전반적으로 내약성이 좋았으며, 가장 흔한 AE 및 ADR은 두통, 피로, 설사, 메스꺼움 등이었음.
- 내성 평가는 통합 분석으로 수행하였음.
- 가교자료는 한국인 대상 가교 임상시험자료 1편이 제출되었으며 시험에 참여한 한국인은 SVR12 100% 나타났음. 한국인에서의 안전성 및 유효성은 핵심임상시험 대비 이상반응이 적게 나타났음. 통계 검토 결과 적합함.
- 비임상시험자료는 허가에 적합하며 특별한 안전성 징후는 없었음.
- 개발 단계 중 제형 BA, 개별 성분 제제 및 고정용량복합제, 식이영향에 의한 약동학 평가 수행하였으며 신청 내용 타당함.
- 각 성분에 대한 바이러스 감소, 바이러스 실패, 내성 프로파일, 안전성 및 노출-반응 상관성 DDI에 다른 PK를 고려하여 최종 용량 설정하였음.
- 인종간 약동학 차이는 없음.
- 자료제출증명서 제출
- RMP 제출
- 임상 실사 면제(임상정책과-4202호, 2021.8.10.)

[약어 및 정의]

- SOF: 소포스부비르
- VEL: 벨파타스비르
- VOX: 복실라프레비르

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 보세비정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전
 - 소포스부비르(SOF, GS-7977) 뉴클레오타이드 유사체 비구조 단백질 NS5B 중합효소 억제제
 - 벨파타스비르(VEL, GS-5816) NS5A 억제제
 - 복실라프레비르(VOX, GS-9857) 범유전자형 HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제
- 신청사는 만성 C형 간염 바이러스(HCV) 감염 치료를 위한 경구 고정용량복합제(FDC) 정제(SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg)로서 소포스부비르(SOF; GS-7977), 벨파타스비르(VEL; GS-5816), 복실라프레비르(VOX; GS-9857)에 대한 신약 시판 허가를 신청하였다. 소포스부비르는 미국(US), 유럽 연합(EU), 캐나다 등 전 세계에서 성인을 대상으로 만성 HCV 감염 치료를 위해 기타 제제와 병용으로 사용하도록 승인된 뉴클레오타이드 유사체 비구조 단백질 NS5B 중합효소 억제제이다(상품명 Sovaldi®). 벨파타스비르는 미국(US), 유럽 연합(EU), 캐나다 등 전 세계에서 성인을 대상으로 만성 HCV 감염 치료를 위해 SOF와 병용으로 사용하도록 승인된 NS5A 억제제이다(상품명 Epclusa®). 복실라프레비르는 HCV 유전자형 전반에 걸쳐 강력한 항바이러스 활성을 가지며 다른 개발된 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제(PI)에 비해 향상된 내성 프로파일을 가진 범유전자형 HCV

NS3/4A PI이다. 신청품목은 직접 작용 항바이러스제(DAA)를 사용하여 이전 치료에 실패한 HCV 감염 환자의 치료를 위한 매우 효과적이고 내약성이 뛰어난 단일 정제 요법을 제공할 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 임상 연구 및 "실제" 코호트 모두에서 나타난 DAA 치료 후 높은 SVR 비율에도 불구하고 DAA 기반 치료에 실패한 환자 모집단이 있다. 더 많은 수의 환자가 DAA로 HCV 감염 치료를 받으면서, 치료에 실패하는 환자의 수도 증가할 것인데, 2020년까지 미국에서 117,000명의 환자가 DAA 기반 요법으로 SVR을 달성하지 못할 것으로 추정되며, 이들 요법 중 58%에는 NS5A 억제제가 포함되어 있다. 미국에는 NS5A 및/또는 NS5B 억제제 치료에 실패한 환자에게는 승인된 재치료 옵션이 없으며, 캐나다에는 NS5A 및/또는 NS5B 억제제 치료에 실패한 환자의 재치료를 지원하는 승인된 치료 옵션이 없다. EU에는 DAA 치료에 실패한 환자를 위한 제한된 치료 옵션이 있다. Epclusa에 대한 EU 제품 특성 요약(SmPC)은 DAA 치료에 실패한 환자에게 해당 제제를 사용할 것을 권장하지만 여기에는 "특별 경고 및 사용상 주의 사항"(EU SmPC의 섹션 4.4)이 수반되며, 해당 요약에서는 최적의 사용을 뒷받침해주는 임상 데이터가 부족하다는 점과 이러한 사용이 특정 환자 소집단(임상 질환 진행 위험이 높고 대체 치료 옵션이 없는 것으로 보이는 환자)을 위해 보류되어야 함을 강조한다.
- 현재까지 NS5A 억제제 함유 요법에 실패한 피험자를 등록시킨 3상 임상연구는 없었으며, 이들 환자의 재치료에 관한 매우 제한된 데이터는 2상 임상연구에서 나온 것이었다.
- 한 연구에서, 8주 또는 12주 LDV/SOF 함유 요법에 실패하고 LDV/SOF로 24주 재치료를 받은 유전자형 1 HCV 감염 피험자의 SVR12 비율은 71%였으며, 해당 모집단에서 기준선 NS5A RAV의 존재는 바이러스 실패와 관련이 있었다. 두번째 소규모 연구에서는 이전 SOF+VEL로 치료에 실패한 피험자(대부분 12주 미만/이상의 기간동안 VEL 25 mg를 투여 받은 피험자)를 대상으로 24주 SOF/VEL+RBV 재치료를 평가했는데, 이들 피험자는 전체적으로 더 높은 91%의 SVR12 비율을 달성했으며, 유전자형 3 HCV 감염을 앓고 있는 피험자 소집단의 경우 SVR12 비율은 76%로, 이들 대부분은 기준선에서 NS5A RAV를 가지고 있었다.
- 이와 유사하게, SOF와 같은, NS5B 억제제를 포함한 이전 HCV 치료 요법에 실패한 환자를 위한 승인된 치료 옵션을 뒷받침하는 임상 데이터는 현재 제한적이다. 소포스부비르는 내성에 대한 높은 장벽을 가지고 있으며 데이터는 SOF 표지자 돌연변이 S282T를 포함한 NS5B 중합효소 관련 HCV 변종이 상대적으로 부적합하고 빠르게 야생형으로 복귀한다는 점을 입증했다. 이는 치료 기간을 연장하거나 해당 요법에 약물을 추가하는 방식으로 강화된 SOF 함유 요법으로 SOF 요법에 실패한 환자를 성공적으로 재치료하는 것이 가능함을 시사했다. 이점은 소규모 재치료 연구에서 SOF 및 다른 DAA가 함유된 요법으로 SOF+RBV±Peg-IFN 치료에 실패한 피험자를 재치료하는 것으로 뒷받침되었는데, 특히 LDV/SOF+RBV 12주 치료로 이전에 SOF 함유 요법으로 치료에 실패한 피험자의 98%(51명 중 50명)에서 SVR12가 달성되었다. DAA 요법의 유효성이 증가함에 따라, 초기 요법을 사용한 SVR 달성을 불가능하게 만드는 내인성 숙주 인자로 인해 치료에 실패한 환자를 치료하는 것이 점점 더 어려워질 수 있다.
- 3가지 약물 등급을 결합한 매우 강력한 DAA 요법이 이전 DAA 치료에 실패한 환자에게 개선되고 광범위한 유효성을 제공할 수 있으므로 SOF 400 mg, VEL 100 mg 및 VOX 100 mg(SOF/VEL/VOX)을 결합한 FDC 정제가 해당 환자 모집단을 위한 구제 요법으로 개발되었다. 복실라프레비르는 HCV 유전자형 전반에 대해 강력한 항바이러스 활성을 지니는 HCV NS3/4A PI로 이전에 개발된 HCV NS3/4A PI에 비해 개선된 내성 프로필을 가진다. 2상 임상연구는 SOF/VEL 및 VOX복합제 12주 치료로 대상성 경화증이 있으며, 이전 NS5A 억제제 경험이 있는 피험자를 포함한 DAA 유경험 피험자에서 HCV 유전자형 전반에 걸쳐 높은 SVR12 비율이 달성되었음을 보여주었다. 3상 임상 개발의 주요 목표는 SOF/VEL/VOX가 이전 NS5A 및/또는 NS5B 억제제를 사용한 요법에 실패한 환자를 포함

하여 DAA 치료에 실패한 HCV 감염 환자를 위한 매우 효과적이고, 내약성이 우수한, 범 유전적, 단일 정제 요법임을 입증하는 것이었다.

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국허가(2017.7.18.), 유럽허가(2017.7.26.),

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- C형 간염 바이러스 감염은 전 세계적으로 1억 5천만명이 감염된 것으로 추정되는 전 세계적인 건강 문제다(세계보건기구(WHO) 2015). HCV 감염의 질병 부담은 만성 간 질환의 진행으로 인한 것이며, 이는 경화증, 간부전, 간세포암(HCC) 및 사망으로 이어질 수 있다. 세계적으로 모든 경화증의 27% 및 모든 HCC의 25%가 HCV 감염에 기인한다. 만성 HCV 감염 환자에서 HCC 발생률이 더 높을 뿐만 아니라 저온 글로불린 혈증, 신장 질환, 지연 피부포르피린증과 같은 HCV의 간 외 발현이 일어날 수 있다. HCV 감염의 치료는 HCC 위험 70% 감소, 간 관련 사망률 및 간 전이 위험 90% 감소를 포함한 여러 건강 유익성과 관련이 있다. 증가하고 있는 전 세계적인 질병 부담을 처리하기 위해 HCV 감염의 예방, 관리, 치료에 대한 통합적인 접근법의 개발이 필요하다.
- 지난 5년 동안 HCV 치료는 강력하고 광범위한 유전자형 활성을 가진 HCV NS5B 지시 억제제인 SOF와 같은 HCV 복제에 필수적인 바이러스 단백질 및 세포 과정을 표적으로 하는 DAA의 개발 및 승인으로 변화했다. 최근에 개발된 FDC 정제 Epclusa에는 강력한 범 유전적 차세대 HCV NS5A 억제제인 VEL이 SOF와 결합해 있어 HCV 유전자형, 인구 통계 및 기타 질병 특성에 관계없이 거의 모든 HCV 감염 환자들에게 12주 치료 옵션을 제공한다. 일 세대 NS5A 억제제와 비교했을 때, VEL은 증가된 공통 NS5A 내성 관련 변종(RAV) 범위를 지니고 있어 향상된 시험관 내 내성 프로파일 제공한다. SOF/VEL의 등록 임상시험은 12주간의 SOF 400 mg 및 VEL 100 mg의 복합제 투여가 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자에 대해 HCV 유전자형 전체에 걸쳐 우수한 내약성을 보이며 지속 바이러스 반응(SVR) 속도를 높여준다는 점을 입증했다. 해당 및 기타 최근에 승인된 DAA 기반 치료 요법은 내약성이 우수하고 매우 효과적이어서 치료받은 환자의 95% 이상에서 HCV 감염을 치유했다.
- NS3/4A PI(예: 텔라프레비르, 보세프레비르, 시메프레비르(SMV))가 있거나 없는 페그 인터페론(Peg-IFN) 및 리바비린(RBV)에 실패한 환자들이 재치료 옵션을 사용할 수 있다. 대규모 등록 임상시험에서 이전에 Peg-IFN 및 RBV로 치료를 받았으나 치료에 실패한 피험자를 치료 경험이 없는 피험자를 초치료하는 것과 유사한 방식으로 재치료 할 수 있음이 입증되었으며, 따라서 현재 승인된 DAA 요법은 Peg-IFN 및 RBV 치료에 실패한 환자를 대상으로 하는 사용에 권장된다. 게다가 Harvoni®(레디파스비르의 FDC[LDV: NS5A 억제제] 및 SOF) 및 Epclusa를 포함한 승인된 요법이 있는데, 이들 요법은 이전에 Peg-IFN 및 RBV를 함유한 NS3/4A PI 치료에 실패한 환자를 치료하기 위해 사용된다.
- 그러나 DAA만 사용한 치료, 특히 NS5A 억제제를 포함하는 요법에 실패한 환자에게는 재치료 옵션이 제한된다. 미국간질환연구학회(AASLD)/미국전염병학회(IDSA) 및 유럽간연구학회(EASL)의 현재 HCV 치료 지침은 DAA 유경험 환자들에 대한 재치료 권장을 뒷받침하는 임상 데이터가 제한적임을 인정하며, 더 많은 데이터 및/또는 추가 옵션을 사용할 수 있을 때까지 긴급하게 재치료를 필요로 하지 않는 모든 환자에 대해 치료를 연기할 것을 제안한다.
- 현재 국내 허가받은 직접작용항바이러스제(DAA)로는 다클라타스비르, 아수나프레비르, 소포스부비르, 소포스부비르/레디파스비르, 그라조프레비르/엘바스비르, 옴니타스비르/파리타프레비르/리토나비르/±다사부비르, 글레카프레비르/피브렌스타스비르가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- DAA치료의 일반 원칙은 각 환자의 간기능 및 콩팥기능을 고려하여 약제 선택을 해야 하고, 기존에

복용하고 있는 약물과 DAA간에 약물상호작용 여부를 치료 전에 반드시 확인해야 함. 일반적으로 HCV 단백분해효소 억제제인 asunaprevir, grazoprevir, paritaprevir, gelcaprevir, voxilaprevir는 간독성 가능성이 있어 비대상성 간 경변증 환자에서 금기가 되며, HCV 중합효소단백억제제인 sofosbuvir 또는 ledipasvir/sofosbuvir 는 심한 콩팥기능 장애가 (GFR<30 ml/min) 있는 환자에서 금기임. 또, amiodarone 을 포함하는 항부정맥제 치료자도 sofosbuvir 포함하는 DAA 치료에 상대적 금기임.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험계획 승인현황
 - [GS-US-342-5532] 만성 HCV 감염이 있는 시험대상자에서 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르 고정 용량 복합제 및 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르 고정 용량 복합제의 유효성과 안전성을 조사하는 제3b상 다기관, 공개 임상시험 (A Phase 3b Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination and Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection) (임상승인번호: 32466, 2019.10.1.) 가교자료포함

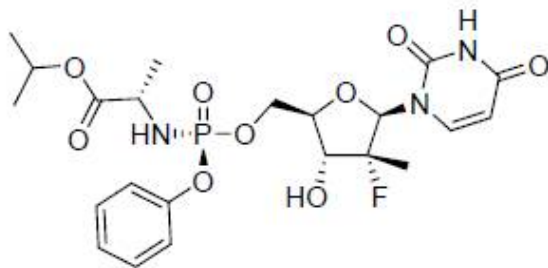
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

① 소포스부비르

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

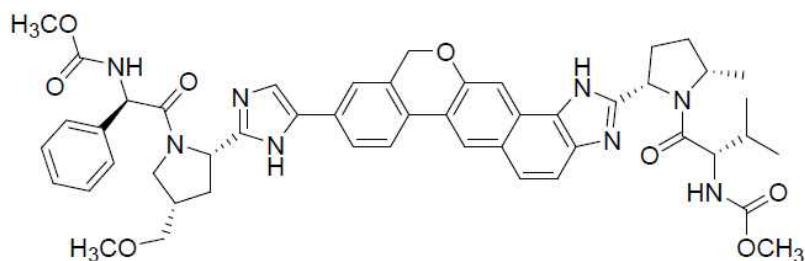


② 벨파타스비르

- 명칭 : Velpatasvir
- 일반명 : Methyl {(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-meth

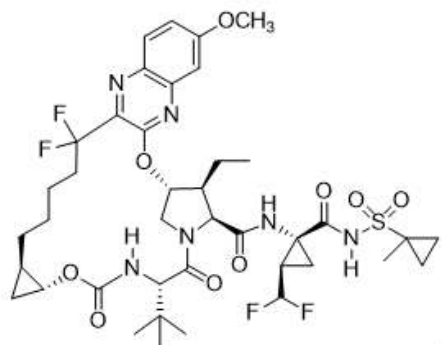
ylbutanoyl]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho
[1,2-d]imidazol-9-yl]-1H-imidazol-2-yl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1
-phenylethyl}carbamate

- 분자식 : $C_{49}H_{54}N_8O_8$ M.W. 883.0
- 구조식



③ 복실라프레비르

- 명칭 : Voxilaprevir
- 일반명 : (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-tert-butyl-N-((1R,2R)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methyl cyclopropanesulfonyl) carbamoyl]cyclopropyl)-9-ethyl-18,18-difluoro-14-methoxy-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-methanocyclopropana[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-b]quinoxaline-8-carboxamide
- 분자식 : $C_{40}H_{52}F_4N_6O_9S$ M.W. 868.9
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

① 소포스부비르

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률	■ 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질	■ 잔류용매시험	<input type="checkbox"/> 중금속	■ 기타)
<input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분			
<input type="checkbox"/> 특수시험	■ 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

② 벨파타스비르

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

③ 복실라프레비르

■ 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)

- 해당사항 없음

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 ☐ 엔도독신/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

① 소포스부비르

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/75% RH	이중 PE 백 (2차 포장 HDPE drum)	기준 내 적합
	30℃/75% RH		

가속시험	40℃/75% RH	이중 PE 백 (2차 포장 HDPE drum)	기준 내 적합함
------	------------	------------------------------	----------

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

② 벨파타스비르

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	이중 PE 백 (2차 포장 HDPE drum)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	이중 PE 백 (2차 포장 HDPE drum)	기준 내 적합함

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

③ 복실라프레비르

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	이중 PE 백 (2차 포장 HDPE drum)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	이중 PE 백 (2차 포장 HDPE drum)	기준 내 적합함

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	HDPE병, PP마개	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병, PP마개	기준 내 적합함

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 48개월
- 외국의 허가현황 : 해당사항 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 복합제의 독성시험자료는 단일성분 각각에 대한 독성시험자료에서 내약성이 양호하였고, 중복되는 독성 가능성이 낮으며, 새로운 독성을 초래할 것으로 예상되지 않는다고 판단하였음. 또 임상시험에서 보고된 관련(위장관계) 이상사례는 대부분 경증이었으며, 시판후 경험에서 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았으므로 복합제 투여로 인한 안전성 문제 발생 우려가 낮을 것으로 판단됨.

4.1. 독성시험자료 개요

1) 소포스부비르(SOF, GS-7977) : 기검토자료와 동일

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	SA-PSI-78 51-09-0001	랫트 M/F	X	단회	po	50, 300, 1800	치사 용량 1800 mg/kg 이상
반복투여 독성시험	0515-09260	마우스 M/F	X	14일	po	50, 150, 500, 1500	1500 mg/kg/일 투여 수컷 한 마리 사망 - 사망 원인은 밝혀지지 않음. 1500 mg/kg/일 투여 수컷들은 연구 종료시 평균 2.5g의 체중 감소 NOAEL 500mg/kg
	SA-PSI-79 77-09-0008	마우스	O	3개월	po	SOF로서 100(M), 300(F), 1000	27건 조기사망 발생. 10건은 영양 관련 외상이나 투여 용액/위내 용물 흡입이 원인으로 약물관련 아님 ≥300(M), ≥1000(F)에서 체중 감소 증가. 두 성별 모두 ≥1000에서 식이섭취 감소. 임상징후, 안과, 골수, 임상 및 해부 병리 영향 없음. 대사체 추적 없음. NOAEL 100(M, AUC 23.7), 300(F, AUC 161) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 수컷 3배, 암컷 22임.
	SA-PSI-78 51-08-001	랫트	O	7일	po	GS-9851로 30, 250, 2000	2000군에서 3일 및 5일째 조기 사망 7건 관찰. 암컷 1마리 사망 원인은 근섬유 무기질 침착을 동반한 급성 심근염임. 나머지는 원인불명. 일부에서 림프구 고갈 나타났음. 생존 랫트에서 임상 병리학적 영향 없음. 2000에서 식이섭취 감소, 체중 감소, 탈수증발생증가, 묽은변/호흡기 마찰음/수포음 관찰. 투여말에 수컷에서 투여량 관련 갑상선 무게 증가. NOAEL 250(M, GS-331007

						AUC 41.4/F GS-331007 AUC 20.9) 대사체 GS-331007의 노출도 는 NOAEL 대비 HED로 비교 시 암수 모두 4배임.
TX-334-20 12	랫트 M/F	O	7일	po	0, 1000, 2000 bid	치료 관련 유해한 효과는 나타 나지 않음 심장과 간조직 내 검출된 주요 대사산물은 뉴클레오시드 (GS-331007)와 활성삼인산 (GS-461203)이었으며, 성별간 차이 없음. GS-461203 수치는 간과 비교하여 심장조직에 서 100배 이상 낮았음 -NOAEL 2000 (평균 임상 AUC와 비교시 16배)
SA-PSI-78 51-09-0003	랫트 M/F	O	28일	po	GS-9851로 20, 100, 500	100 및 500군에서 코와 입주변 변색, 흐트러진 외형 등 임상적 징후 있음. 100(F), 500(F), 500(M) 에서 묽은변 증가. 500에서 ALT, AST 증가 및 간세포 공포형성 및 간괴사 관 찰됨.(약물 관련은 아님) 500에서 피질 및 수질 림프구 고갈(약물 관련 아님). NOAEL 500(M GS-331007 AUC 55, F GS-331007 AUC 59.39) 대사체 GS-331007의 노출도 는 NOAEL 대비 HED로 비교 시 암수 모두 8배임.
SA-PSI-79 77-09-0007	랫트 M/F	O	90일 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500	20, 100, 500군에서 각각 사 망례 있음(영양 관련 외상에 의함). NOAEL 500(M GS-331007 AUC 74.1, F GS-331007 AUC 62) 대사체 GS-331007의 노출도 는 NOAEL 대비 HED로 비교 시 암수 모두 9배임.
SA-PSI-79 77-10-0004	랫트 M/F	O	6개월 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500	20, 100, 500군에서 각각 사 망례 있으나 약물 관련 아님. 500에서 글루코즈 증가, TSH 감소, 부신무게 감소 있었음.(약물 관련은 아님) NOAEL 500(M GS-331007 AUC 66.6, F GS-331007 AUC 65.5) 대사체 GS-331007의 노출도 는 NOAEL 대비 HED로 비교 시 암수 모두 9배임.
SA-PSI-78 51-08-002	개 M/F	O	7일	po	GS-9851로 30, 150, 1500	1500에서 묽은 변, 구토 관찰. 일부 체중감소, 식이섭취 감

								<p>소.</p> <p>1500에서 ALP, ALT, AST, 비리루빈 증가. 간세포 비대, 간세포질의 미세 수포 발생 및 세포자멸사 등 간담도계 조직 변화 관찰.</p> <p>신장, 간, 뇌하수체 무게 증가. 1500에서 QT 증가. ECG는 영향 없음.</p> <p>NOAEL 150</p>					
SA-PSI-78 51-09-0002								개 M/F	O	28일	po	GS-9851로 20, 100, 500	500에서 구토, 묽은 변 증가. 체중 감소. 적혈구계 질량 감소. ALP 소량 감소. NOAEL 100
SA-PSI-79 77-09-0006								개 M/F	O	90일 (4주휴약)	po	SOF로서 20, 100, 500	500에서 적혈구 전구체 및 개별 골수 세포학 관찰. 경증의 갑상선/부갑상선 무게 변화. 부검시 500에서 복부 점막에 흑색 병소 관찰. NOAEL 100(M SOF AUC 24.4, F SOF AUC 19.9) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 12배, SOF는 26배임.
SA-PSI-79 77-10-0003								개 M/F	O	9개월 (4주휴약)	po	20, 100, 500	500에서 묽은 변, 설사, 구토 증가. 체중 및 식이영향 없음. NOAEL 100(M GS-331007 AUC 76.3, F GS-331007 AUC 104) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 13배임
유전독성시험	복귀돌연변이	SA-PSI-78 51-08-003	S. typhimurium	O	48hr	in vitro	1.5-5000 ug/plate	음성					
	염색체 이상	SA-PSI-78 51-08-004	CHO cell	O	4-20hr	in vitro	0.5-5000 ug/mL	음성					
	소핵	SA-PSI-78 51-08-005	마우스	O		po	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	음성					
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생	SA-PSI-79 77-10-0005	랫트 M/F	O	M:교미전 28일~교미 F:교미전 14일~GD7일	po	SOF로서 0, 20, 100, 500 mg/kg/일	시험약 관련 조기 사망, 유해한 모체 영향 없음. 배자 크기, 태자 생존, 태자 성장에 영향 없음. 태자 외부 기형 영향 없음. NOAEL 500 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시 8배임.					
	배·태자 발생	SA-PSI-79 77-10-0008	랫트 F	O	임신 6-18일	po	SOF로서 0, 20, 100, 500 mg/kg/일	모계 및 태자 영향 없음. NOAEL 500(모계 GS-331007 AUC 72.1) 대사체 GS-331007의 노출도는 NOAEL 대비 HED로 비교시					

								10배임.
		SA-PSI-79 77-11-0006	토끼 F	O	임신 6-19일	po	SOF로서 0, 30, 90, 300 mg/kg/일	유산, 모체 임상 징후, 체중, 식이 영향 없음. 태자 기형 등 영향 없음. NOAEL 300(모계 SOF AUC 8.66 GS-331007 AUC 200) 대사체 GS-331007의 노출도 는 NOAEL 대비 HED로 비교시 10배, SOF 28배임.
		SA-PSI-79 77-11-0005 (예비)	토끼	X	임신 6-19일	po	SOF로서 0, 9, 30, 90, 300 mg/kg/일	모계 및 태자 영향 없음.
	출생전 후 발생 및 모체 기능	TX-334-20 03	랫트	O	임신6일- 출산20일	po	0, 50, 250, 500 mg/kg/일	임신 및 수유 기간 동안 모든 용량에서 f0에 영향 없음. SOF 관련하여 50, 250, 500 에서 암컷에서만 임주변 투명, 빨간색 및 흰색 물질 증가 보 임. F1에 대한 영향 없음. F2 태 자 자궁내 성장 및 생존, 기형 영향 없음. NOAEL 500(F0~2) 모계 대사체 GS-331007의 노 출도는 NOAEL 대비 HED로 비교 시 12배
발암성시험		TX-334-20 02	마우스 M/F	O	104주	po	M: 0, 20, 60, 200 mg/kg/일 F: 0, 60, 200, 600 mg/kg/일	발암성 없음.
		TX-334-20 01	랫트 M/F	O	104주	po	0, 75, 250, 750 mg/kg/일	발암성 없음.
국소독성 (눈)		TX-334-20 08	소각막 혼탁 및 투과도 시험	O		in vitro	20% w/w(불투명도 =4시간; 투과성=90 분)	비부식성/심하지 않은 눈 자극 제임
국소독성(립 프절)		TX-334-20 10	마우스	O			10, 25, 50% w/v	민감성 없음.
피부자극		TX-334-20 09	토끼	O			0.5 g(4시간)	피부자극물질 아님
광독성								미수행
면역원성								미수행
기타								
S O F 에 GS-9851을 비 교 하 는 14일 경구 가교 독성 연구		SA-PSI-79 77-09-0001	랫트	O	14일	po	500 mg/kg/일	GS-9851, GS-7977의 독성 및 전신 노출 프로파일은 유사 함. 사망, 체중, 혈액, 임상화학, 병리학적 차이 없음. GS-9851 수컷 1마리에서 심 장의 근섬유 변성 나타났으나 약 물관련아님. 각 약물 투여후 대사체 농도는 차이 없음.
SOF의 7일 경구 범위		SA-PSI-79 77-11-002	비임신 토끼	X	7일	po	9, 30, 90, 300 mg/kg/일	영향 없음

결정 연구							
S O F 에 GS-9851을 비교하는 14 일 경구 가 교 독성 연 구	SA-PSI-79 77-09-0002	개	O			500 mg/kg/일	GS-9851, GS-7977의 독성 및 전신 노출 프로파일은 유사 함.
유연물질 및 분해산물							
시험종류	Study No.	종 및 계통	GL P 준 수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
반복투여 독성시험	SA-PSI-7977 -11-0003	랫트	O	14일	po	공정관련 불순물 PSI-356822 포함 0, 500 (lot 40410003)	불순물 PSI-356822 포함. 사망, 체중, 식이, 안과, 임상 및 해부병리학 영향 없음. 유연물질 유무에 따른 독성 발현 차이 없음.
	TX-334-2007	랫트	O	14일	po	0, 100, 500 mg/kg/일	SOF 두 개 로트 40411001(500mg/ kg/day), 5364-84-9(100 및 500mg/kg/day) 투여시 영향 없음. 잠재적 SOF 관련 공정 불순물에 대한 영향 없는 것으로 보임.
유전독성시 험							미수행

2) 벨파타스비르 (VEL, GS-5816)

시험종류	Study No.	종 및 계통	GL P 준 수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	-	-	-	-	-	-	-
반복투여 독성시험	TX-281-2028 (8303286)	마우스	O	4주	po	0, 100, 300, 1500	-약물 관련 이상 징후 없음 -NOAEL 1500 -제28일 평균 Cmax 16300ng/mL, AUCt 220000ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 54 배)
	TX-281-2001 (8254010)	랫드	X	5일	po	0, 50, 150, 450	-약물 관련 이상 징후 없고 우 수한 내약성 관찰됨 -NOAEL 450 -제5일 평균 Cmax 1420ng/mL, AUCt 16100ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 4 배)
	TX-281-2003 (8259488)	랫드	O	2주	po	0, 20, 60, 200	-약물 관련 이상 징후 없음

					1주 회복			-소핵시험 음성 -NOAEL 200 -제14일 평균 Cmax 1291ng/mL, AUCt 17130ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 4배)
		TX-281-2007 (8265705)	랫드	O	26주 4주 회복	po	0, 20, 60, 200	-약물 관련 이상 징후 없음 -13주 중간부검에서 발견된 유선암 종 발생 1건은 13주 및 26주 이후 다른 고용량 수컷 및 암컷 유선에서 증식성 변화없음으로 자연적 신생물로 간주됨 -NOAEL 200 -제26주 평균 Cmax 1170ng/mL, AUCt 12200ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 3배)
		TX-281-2004 (8259489)	개	O	2주 1주 회복	po	0, 5, 20, 100	-약물 관련 이상 징후 없음 -NOEL 100 -제26주 평균 Cmax 1716ng/mL, AUCt 22510ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 6배)
		TX-281-2008 (8265712)	개	O	39주 4주 회복	po	0, 5, 20, 100	-약물 관련 이상 징후 없음 -고용량 구토발생률 약간 증가, 고용량 암컷에서 먹이섭취 약간 감소했지만 부작용 없음 -고용량 암컷의 39주 피브리노겐 및 글로불린 농도 감소, 알부민대 글로불린 비율 약간 증가하였고 비가역적이었지만 미약한 수준 -NOAEL 100 -제39주 평균 Cmax 2060ng/mL, AUCt 27800ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 7배)
유전독성 시험	복귀 돌연 변이	TX-281-2005 (8259484)	S. typhimurium 및 E. coli	O	52±4hr	in vitro	16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 3330, 5000 ug/plate(±S9)	음성
	염색체 이상	TX-281-2006 (8259485)	사람말초림프구세포	O	3hr, 24hr, 3hr	in vitro	172, 350, 500 ug/mL(-S9, 3hr), 84, 245, 500 ug/mL(-S9, 3hr) 172, 245, 500	음성

							ug/mL(-S9, 24hr) 172, 245, 500 ug/mL(+S9, 3hr)	
	소핵	TX-281-2003 (8259488)	랫드	O	2주 1주회복	po	0, 20, 60, 200	-약물 관련 이상 징후 없음 -소핵시험 음성 -NOAEL 200 -제14일 평균 Cmax 1291ng/mL, AUCt 17130ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 4배)
생식발생독성시험	수태능 및 초기 배발생	TX-281-2012 (8287559)	랫드 M/F	O	M:교미전 28일~교 미 F:교미전 14일~GD7 일	po	0, 20, 60, 200	-수태능, 생식기능, 초기배아 발달에 영향 없음 -NOAEL F0 M 200 F 200
	배·태자 발생	TX-281-2032 (WL-604127)	마우스	O	임신 6-15일	po	0, 10, 30, 100, 1000	-모체 및 태자 영향 없음 -NOEL F0 F 1000, F1 1000 -GD15일 모체 평균 AUCt 93000ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 23배)
		TX-281-2009 (8272785) 예비	랫드	O	임신 6-17일	po	0, 20, 60, 200	-영향없음 -NOEL F0 200, F1 200 -GD17일 모체 평균 AUCt 17100ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 4배)
		TX-281-2013 (8287560)	랫드	O	임신 6-17일	po	0, 20, 60, 200	-모성 또는 배태자 독성에 영향 없음 -NOEL F0 200, F1 200
		TX-281-2010 (8272786) 예비	토끼	O	임신 7-20일	po	0, 100, 300, 600	-치료와 관련한 소견 없음 -NOEL F0 200, F1 200 -GD20일 평균 Cmax 719ng/mL, AUCt 9010ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 2배)
		TX-281-2014 (8287561)	토끼	O	임신 7-20일	po	0, 30, 100, 300	-300 용량에서 모체 독성(사 망), 태자독성 증거는 없음. -어느 용량에서도 기형에 대한 영향 없음. 내장기형 증가가 유 의미하게 나타났으나 기형발 생률이 낮고 대부분 단일태아 에서 나타났으며 명확한 용량 관계 없거나 과거 대조군 범 위를 초과하지 않아 VEL 치 료와 관련없음으로 간주됨 -NOEL F0 100, F1 300 -모체독성 GD20일 모체 평균 Cmax 258ng/mL, AUCt

							1940ng*h/mL -배태자 GD20일 모체 평균 Cmax 218ng/mL, AUCt 2060ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 0.5배)
	출생전후 발생 및 모체기능	TX-281-2027 (WIL-604093)	랫드	O	임신6일- 출산20일	po	0, 20, 60, 200 -영향 없음 -NOEL F0 모체 전신 독성, F1 신생아/발달 독성, F1 부 모 전신 독성, F1 생식 독성 및 F2 신생아/출생후 초기 200 -암컷(LD10): AUCt 13900ng*h/mL -F1새끼(PND10): AUCt 583ng*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 4 배)
발암성시험		TX-281-2043 (8320063)	마우스 M/F	O	182일	po	0, 30, 100, 1000 발암성 없음.
		TX-281-2030	랫드 M/F	O	104주	po	0, 20, 60, 200 발암성 없음.
국소독성 (눈)		TX-281-2039	소각막 혼탁 및 투과도 시험	O		in vitro	20% w/w (불투명도 =4시간; 투과성=90분) 비부식성/심하지 않은 눈 자극 제임
국소독성(립 프질) 항원성		TX-281-2041	마우스	O			10, 25, 50% w/v 민감성 없음.
피부자극		TX-281-2040	토끼	O			0.5 g(4시간) 피부자극물질 아님
광독성		TX-281-2015 (Charles River 20043662)	Balb/c 3T3 fibroblasts	O		in vitro	0.013, 0.040, 0.127, 0.40, 1.28, 4.05, 12.8, 40.3 mg/L (90min, 30 min) 광독성 양성, 세포독성 가능성 없음
		TX-281-2016 (Charles River 20046981)	랫드	O	3일	po	0, 20, 60, 200 비 광독성임 NOEL 200
면역원성							미수행
유연물질 및 분해산물: GS-604527							
시험종류	Study No.	종 및 계통	GL P 준 수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여	TX-281-2044 (Covance 8333810)	랫드	O	1일	po	0, 200	-주목할 만한 소견 없음 -NOAEL 200 <2 로트 시험> -Lot No. 201412120109 -Lot No. C150225207-G15003
	TX-281-2045 (Covance 8333926)	랫드	O	1일	po	0, 200	-주목할 만한 소견 없음 -NOAEL 200 <2 로트 시험> -Lot No. 19WG08A-50.HQ00010 -Lot No. 1511IM0127-01
반복투여 독성시험	TX-281-2042 (8316383)	랫드	O	2주	po	0, 60, 200	VEL 및 VEL-B 관련 200 mg/kg/ 일 투여 시 비부작용성 적혈구 질 량 소폭 감소 발생함.

							NOAEL VEL/VEL-B 200
유전 독성 시험	복귀 돌연 변이	TX-281-2033 (Covance 8316206)	S. typhimuriu m 및 E. coli	O	52±4hr	in vitro	initial 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 ug/plate(±S9) conformatory 0.016, 0.050, 0.160, 0.500, 1.60, 5.00, 16.0, 50.0 ug/plate 또는 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 ug/plate(-S9) ±S9 5.00 ug/플레이트의 TA98 및 TA100 군주에서 양성이었으 며, 모든 기타군주에서 ±S9 최대 5000 µg/plate까지 음성

3) 복실라프레비르 (VOX, GS-9857)

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	-	-	-	-	-	-	-
반복투여 독성시험	TX-230-2006 (8284527)	랫트	O	2주	po	10, 15, <u>30</u> , 100	-100 mg/kg/day 투여된 동물의 비선조직부 위, 비장 골수에서 관련 현미경 소견 발견되었고, 비선조직부 위 관련 소견은 경미한 상피증식/과각화증 및 혼합세포염증/부종 등의 미세한 변화 나타났으므로 NOAEL 30 mg/kg/day 임 -제14일 평균 Cmax 4.49ug/mL, AUCt 32.7ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 13배)
	TX-338-2001 (8292512)	랫트	O	13주	po	10, 30, <u>100</u>	-여러가지 무해한 임상병리 변화(경미한 출혈, 적절한 재생 반응 및 염증반응) 나타났으나, 상관결과가 없기 때문에 독성학적 관련성 없는 것으로 간주됨 - NOAEL 100 mg/kg/day -제90일 평균 Cmax 45.8ug/mL, AUCt 558ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 216배)
	TX-338-2006 (8312351)	랫트	O	26주	po	10, 30, <u>70</u>	-약물 관련 이상징후 없음 - NOAEL 70 mg/kg/day 최소수준 축적(2.2배) 관찰됨 -26주차 평균 Cmax 56.1ug/mL, AUCt 631ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시

								244배) -20mg/kg/day 투여군에서 암컷의 체중감소와 함께 구토증가 및 먹이 섭취 감소는 부작용으로 간주됨 -NOAEL 10 mg/kg/day -제14일 평균 Cmax 5.59ug/mL, AUCt 47.5ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 18배)
		TX-230-2007 (8284528)	비글견	O	2주	po (캡슐)	3, <u>10</u> , 20	-약물 관련 이상징후 없음 -NOAEL 15 mg/kg/day -제87일 평균 Cmax 18.6ug/mL, AUCt 246ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 96배)
		TX-338-2002 (8292954)	비글견	O	13주	po (캡슐)	3, 10, <u>15</u>	-약물 관련 이상징후 없음 -NOAEL 15 mg/kg/day -39주차 평균 Cmax 20.7ug/mL, AUCt 253.0ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 96배)
		TX-338-2007 (8312352)	비글견	O	39주	po (캡슐)	3, 10, <u>15</u>	
유전독성시험	복귀돌연변이	TX-230-2003 (Covance 8284526)	S. typhimurium, E.coli	O	52±4hr	in vitro	5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 µg/plate(±S9)	음성
	염색체 이상	TX-230-2004 (Covance 8284523)	사람 말초혈액 림프구	O	3시간(±S9) 또는 24시간 (-S9만)	in vitro	S9 미포함 및 포함 3.39, 4.84, 6.92, 9.89, 14.1, 20.2, 28.8, 41.2, 58.8, 84.0, 120, 172, 245, 350, 500 µg/mL (-S9)41.2, 58.8, 84.0 µg/mL, 3hr (-S9)3.39, 4.84, 6.92 µg/mL, 24hr (+S9) 28.8, 41.2, 58.8 µg/mL, 3hr	음성
	소핵	TX-230-2005 (Covance 8284524)	랫트	O	48시간	po	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	음성
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생	TX-338-2010 (WIL-604135)	랫트 M/F	O	M:교미전 28일~인태사1일전 F:교미전 14일~임신7일	po	0, 10, 30 100	-영향 없음 -NOAEL F0 M 100, F0 F 100 -제28일 평균 Cmax 28.45ug/mL, AUCt 385.5ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 149배)

	배·태자 발생	TX-338-2004 (Covance 8292514) (예비)	랫트	O	임신 6-17일	po	0, 10, 30 100	-모든 용량에서 모체, 태자 독성 없음 -NOAEL F0 F 100, NOEL F1 100 -제17일 평균 Cmax 30.5ug/mL, AUCt 365.0ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 141배)
		TX-338-2008 (Covance 8312349)	랫트	O	임신 6-17일	po	0, 10, 30 100	-모든 용량에서 모체, 태자 독성 없음 -NOEL F0 F 100, F1 100
		TX-338-2005 (Covance 8292515) (예비)	토끼	O	임신 7-19일	po	0, 100, 200, 300	-300 mg/kg/일 투여시 투여 (GD 7-19) 및 투여후(GD 20-29) 단계 동안 각각 24%, 47% 체중증가 감소 및 투여 후 단계동안 음식섭취 감소 (27%) 관찰됨 -NOAEL F0 F 200, GD19일 평균 Cmax 0.122ug/mL, AUCt 0.672ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 0.3 배) -NOEL F1 300, GD19일 평균 Cmax 1.06ug/mL, AUCt 4.09ug*h/mL
		TX-338-2009 (Covance 8312350)	토끼	O	임신 7-19일	po	0, 100, 300, 600	-모든 용량에서 모체와 태자 독성 없음 -NOAEL F0 F 600, NOEL F1 600 -GD19일 평균 Cmax 1.26ug/mL, AUCt 9.06ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 4 배)
	출생전후 발생 및 모체기능	TX-338-2011 (Covance WIL-604136)	랫트	O	임신6일-출산20일	po	0, 10, 30, 100	-모체에서 약물 관련 임상 징후, 수유 등 영향 없음. F1 발달독성, F1 부모 전신독성, F1 생식독성 및 F2 신생아/산후초기 독성 없음 -NOAEL F0 F 100, F1 100, F2 100 -F0 암컷 LD1일 평균 Cmax 42.4ug/mL, AUCt 613ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 238배) -F1 성별통합 PND10일 평균 Cmax 18.5ug/mL, AUCt 357ug*h/mL (임상 평균AUC와 비교 시 138 배)
발암성시험								미수행 (ICH S1A, 치료기간

							6개월 미만)
국소독성 (국소내성)	TX-338-2032 (Envigo HM07NL) 소 각막 혼탁 및 투과성	소 각막	O	불투명도 평가(4시간 , 이어 투과성 평가(90분)	in vitro	20%w/w	시험관내 자극점수=1.3 비자극제로 분류
	TX-338-2033 (Envigo FS67SL) 피부부식	인간 표피	O	3분 및 60분	in vitro	25mg	비부식성으로 분류
	TX-338-2037 (Envigo XD81QW) 피부자극	인간 표피	O	치료 15분, 배양 42시간	in vitro	10mg	비자극제로 분류
항원성	TX-338-2034 (Envigo QP12RG)	Mouse/CB A/Ca	O	3일	국소	10, 25, 50%(w/v)	영향 없음
광독성	TX-338-2013 (Charles River 20068379)	랫드/ Crl:LE (Long-Evan s)	O	3일	po	0, 10, 30, 100	영향 없음
	TX-338-2012 (Charles River 20068378)	Balb/c 3T3 fibroblasts	O		in vitro	0.056, 0.100, 0.178, 0.316, 0.562, 1.00, 1.78, 3.16 mg/L (90min, 30 min)	광독성 및 세포독성 가능성 있 음
면역독성							미 실시
유연물질							
시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
반복투여	TX-338-2026 (Covance 8330301)	랫드	-	14일	po	0, 30 mg/kg/일 (VOX) 15 및 30 mg/kg/일 (VOX-B)	치료와 관련된 소견 없음 VOX: Cmax 12,100ng/mL, AUCt 85,600ng*h/mL VOX-B: Cmax 12,200ng/mL, AUCt 80,200ng*h/mL

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

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

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

(SOF)

- 잠재적으로 밀접한 관련이 있는 표적기관은 간(개) 및 위장관(개)이었음. 적혈구 수치/생성에 있어 약간 (<10%)의 혈액학적 변화가 개에서 관찰됨.
- 마우스 대상 SOF에 대한 2주(0, 50, 150, 500, 1500 mg/kg/day) 및 13주(0, 100, 300, 1000 mg/kg/day) 반복 경구 투여 시험 수행. 마우스에서는 표적 기관이 식별되지 않음.

- 2주 범위 결정 시험에서, 1500 mg/kg/day(고용량)의 수컷들은 시험 기간 종료 시까지 체중이 감소했고 수컷 1마리는 제10일에 사망한 상태로 발견되었으나 고용량에서 암컷들에 대한 영향은 없음.
- 13주 마우스 독성 시험에서, 각각 300 및 1000 mg/kg/day의 수컷 및 암컷 마우스에서 체중 및 먹이 섭취량 감소가 관찰됨. 마우스를 대상으로 한 13주 시험에서 NOAEL은 수컷과 암컷에서 각각 100/300 mg/kg/day였음. 마우스를 대상으로 한 13주 시험의 NOAEL에서 제87일에 평균 GS-331007 Cmax는 수컷과 암컷에서 각각 3.59 및 16.1 $\mu\text{g/mL}$ 였고 AUClast는 각각 23.7 및 161 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 였음.
- 랫드 대상 최대 2000 mg/kg/day 용량으로 SOF를 사용한 0, 1000, 2000 mg/kg/day 경구 투여 7일 시험에서, 유해효과가 관찰되지 않음. SOF/VEL/VOX FDC 투여 후 평균 AUC와 비교하여, 이 시험에서 NOAEL인 2000 mg/kg/day에서 GS-331007의 노출 안전역은 약 16배(성별 통합)임.
- 랫드를 대상으로 SOF와 GS-491241의 부분입체이성질체 혼합물인 GS-9851(2000 mg/kg/day)을 사용한 이전의 7일 범위 결정 독성 시험에서(0, 30, 250, 2000 mg/kg/day 7일 반복경구투여), 고용량은 조기 사망과 다병소성 심근섬유 변성을 가져옴. 2000 mg/kg/day에서 제1일 GS-331007 노출(AUC) (성별 통합)은 SOF/VEL/VOX FDC에서의 평균 임상 노출보다 16배 더 높았다. 500 mg/kg/day에서 GS-9851과 SOF를 비교하는 14일 가교 독성 시험에서, 수컷 랫트 한 마리(GS-9851군의 수컷 10마리 중)가 심장 끝에서 최소의 근섬유 변성을 보임. 그러나, 이 심장 소견은 랫트, 특히 수컷에서 흔한 자발성 변화이므로 SOF와 관련이 있는 것으로 평가되지 않았음. 이러한 자료는 종합적으로 GS-9851에서 관찰된 사망과 심장 독성이 부분입체이성질체 혼합물 GS-9851에 존재하는 GS-491241에 대한 높은 전신 노출의 결과였고 SOF와 관련이 없었음을 시사함. 이후 SOF를 사용한 4주(GS-9851을 사용하여 실시; 0, 20, 100, 500 mg/kg/day), 13주(0, 20, 100, 500 mg/kg/day), 26주(0, 20, 100, 500 mg/kg/day) 반복 투여 시험에서, 유해효과는 부형제 관련 임상 징후의 발생률 증가로 국한되었음. 이 시험들의 NOAEL은 최고 용량인 500 mg/kg/day였음. 제26주에 평균 GS-331007 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 66.5 및 65.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 였음.
- 개 대상 7일 범위 결정 독성 시험(0, 30, 150, 1500 mg/kg/day)에서 매우 높은 용량의 GS-9851(1500 mg/kg/day, 6시간 간격으로 750 mg/kg/용량 1일 2회 투여)은 내약성이 불량하여 국소 위장관 자극의 징후, 체중 및 먹이 섭취량 감소, ALT, AST 및 빌리루빈 증가, 간세포 비대, 간 내 글리코겐 저하, 미세수포 형성, 간세포의 세포자멸사, QTc 간격 증가(19%; 수컷만), 혈중 거대 비염색 세포 수 및 담낭 내 단핵세포 침윤물 증가를 가져옴. 1500 mg/kg/day에서 제7일 GS-331007 노출(AUC) (성별 통합)은 SOF/VEL/VOX FDC와 비교하여 69배 더 높았음. 이러한 모든 영향은 투여 중단 후 14일째에 가역적이었음. NOAEL은 150 mg/kg/day의 중간투여량이었음. 평균 GS-9851 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 9.88 및 13.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 였다. 평균 GS-331007 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 120 및 91.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 였음.
- 개를 대상으로 한 4주(GS-9851을 사용하여 실시; 0, 20, 100, 500 mg/kg/day) 및 39주(m2.6.7, 7.1.10항, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day) 반복 투여 시험의 500 mg/kg/day에서, 그리고 13주 시험(m2.6.7, 7.1.9항, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day)의 ≥ 100 mg/kg/day 용량에서 국소 위장관 자극의 징후와 무른 변 및 구토 발생률 증가, 적혈구 지수/적혈구생성의 경미한 감소(10%)가 관찰되었음. 위의 모든 관찰사항은 투여 중단 후 가역적이었음. 13주 시험에서, 500 mg/kg/day의 수컷 1마리가 위 점막에서 흑색 병소를 보였으며, 이는 현미경적으로 고유판의 최소 출혈과 일치했음.
- 39주 시험에서, 500 mg/kg/day의 수컷 1마리가 갑작스러운 장출혈 발생 후 제172일에 빈사 상태로 안락사되었음. 이 개에서 관찰된 임상적 및 사후 소견은 젊은 성견에서 발생하는 원인 미상의 자발성 질환인 특발성 출혈성 위장염과 일치함. 39주 시험의 NOAEL은 100 mg/kg/day였다. 제39주에 평균 GS-331007 AUClast는 수컷과 암컷에서 각각 76.3 및 104 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 였음.
- 가장 긴 기간 연구에서 NOAEL 용량에서 혈장 GS-331007 AUC 값에 기반한 노출은 SOF/VEL/VOX FDC로 1일 1회 투여받은 시험대상자의 전신 노출보다 약 2배 및 13배(마우스; 각각 수컷과 암컷), 5배(랫트; 성별 통합), 7배(개; 성별 통합) 더 높았음.

(VEL)

- 경구 위관영양을 통해 마우스를 대상으로 한 4주 단기 반복 투여 시험(0, 100, 300, 1500 mg/kg/day), 랫트와 개를 대상으로 한 2주 단기 반복 투여 시험(각각 0, 20, 60, 200 mg/kg/day 및 0, 5, 20, 100 mg/kg/day), 랫트를 대상으로 한 26주 만성 독성 시험(0, 20, 60, 200 mg/kg/day), 개를 대상으로 한 39주 만성 독성 시험(0, 5, 20, 100 mg/kg/day)에서 유의한 VEL 관련 표적 기관 독성은 발견되지 않았음.
- 최적화된 부형제에서 VEL 노출의 포화로 인해, 랫트와 개에서의 고용량은 각각 200 및 100 mg/kg/day였음. 마우스에서는 더 높은 노출이 달성되었음.
- 마우스에서 VEL 관련 소견은 1500 mg/kg/day를 투여받은 수컷에서 관찰된 평균 백혈구 수, 절대 호중구 및 절대 림프구 수의 유해하지 않은 경미한 감소로 국한되었음.
- 랫트에서는 13주 중간 부검에서 유선암종 한 건의 발생이 확인되었으며, 이는 다른 고용량 수컷 및 암컷 랫트들에서 13주 및 26주 VEL 투여 후 유선의 증식성 변화가 없었다는 점과 유사한 연령의 암컷 랫트에서 보고되는 유선암종의 발생률에 근거하여 VEL 투여와 관련이 없는 자발성 신생물로 평가되었음.
- 개를 대상으로 한 만성 시험에서 100 mg/kg/day를 투여받은 수컷과 암컷에서 관찰된 구토 발생률의 경미한 증가와 100 mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 관찰된 먹이 섭취량의 중등도 저하는 유해하지 않은 것으로 평가되었음. 100 mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 39주 후에 관찰된 피브리노겐 및 글로불린 농도의 경미한 감소와 알부민:글로불린 비율의 경미한 증가 또한 유해하지 않은 것으로 평가되었음. 개를 대상으로 한 만성 시험의 13주 중간 도태에서 관찰된 평균 전립선 무게의 유해하지 않은 일과성 증가는 현미경검사상 상관관계가 있는 소견을 동반하지 않았고 VEL과 관련된 것으로 평가되지 않았음.
- 마우스에서 NOAEL은 1500 mg/kg/day였음(제4주 AUClast 220 mg·h/mL[성별 통합]).
- 만성 독성 시험에서 NOEL/NOAEL은 랫트에서 200 mg/kg/day(제26주 AUClast 12.2 µg·h/mL;성별 통합), 개에서 100 mg/kg/day(제39주 AUClast 27.8 µg·h/mL;성별 통합)로, 각 종에서 시험한 최고 용량이었음. 가장 긴 기간 연구에서 NOEL/NOAEL 용량에서 혈장 VEL AUC 값에 기반한 노출은 SOF/VEL/VOX FDC로 1일 1회 투여받은 시험대상자들의 전신 노출보다 약 54배(마우스), 3배(랫트), 7배(개) 더 높았음.

(VOX)

- 경구 위관영양을 통해 랫트 및 개를 대상으로 한 2주 단기 반복 투여 시험(각각 0, 10, 15, 30, 100 mg/kg/day 및 0, 3, 10, 20 mg/kg/day), 랫트 및 개의 13주 반복 투여 시험(각각 0, 10, 30, 100 mg/kg/day 및 0, 3, 10, 15 mg/kg/day), 랫트를 대상으로 한 26주 만성 독성 시험(0, 10, 30, 70 mg/kg/day), 개를 대상으로 한 39주 만성 독성 시험(0, 5, 20, 100 mg/kg/day)에서 수행되었음. 랫트 26주 및 개 39주 연구 시 시험된 최고 용량에서 부작용은 관찰되지 않았음. VOX와 잠재적으로 밀접한 관련이 있는 표적기관은 랫트에서 위장관(비선조직부 위)과 담관 및 개의 담낭이었음.
- 반복투여 연구에서 유해하지 않은 위장관계 변화(랫트, 개), 간담도계(랫트, 개), 혈액계(랫트) 및 신장계(랫트, 개) 결과가 관찰되었지만, 이러한 효과가 관찰된 노출정도가 높은 수준(30배 초과)이고 개별동물의 건강에 미치는 영향이 미미한 정도로 임상적 관련성은 확실시되지 않았음.
- 랫트의 경우 VOX 관련 현미경 소견은 주로 비선조직부 위에 국한되었으며, 각 연구에서 시험된 가장 높은 투여량의 VOX에서 상피 과다형성/과다각화증을 동반한 최소 또는 중등도 혼합 세포 침윤 및 점막하 부종을 포함했음. 5일간의 연구에서도 최소에서 경미한 출혈 및/또는 최소의 미란/궤양의 병변이 일부 동물에서 관찰되었음. 동물의 선위에서 최소의 혼합 세포 침윤 발생률의 유해하지 않은 증가 역시 10 mg/kg/일(13주), 70 mg/kg/일(26주) 투여량에서 관찰되었음. 이들 변화는 13주 동안 100 mg/kg/일을 투여한 동물에서 최소에서 경미한 점막하 부종을 동반함. 관찰된 추가 현미경 변화에는 13주(100 mg/kg/일) 및 26주(30 mg/kg/일 이상) 연구에서 암컷 랫트의 최소의 담관 과다형성이 포함됨. 26주 연구의 고용량 투여군에서 회복 단계 도태 시 담관의 변화가 있었음. 13주 연구의 100 mg/kg/일 투여군에서 관찰된 상대 심장 무게의 13%에서 15% 증가는 현미경적 상관 관계가 없었고, 과거 대조군과 유사하였으며, VOX와 관련없을 것으로 보임. 26주

연구에서 절대 또는 상대 심장 무게의 변화는 없었음.

- 경미한 혈액 손실 및 적절한 적혈구 재생 반응과 일치하는 혈액학적 변화 및 염증 반응이 모든 반복 투여 랫트 연구에서 관찰됨. 2차 변화는 조혈 증가와 일치했는데, 2주 및 13주 연구에서 이들 변화에는 비장 무게 증가 및 최소 내지 경미한 대퇴골 및/또는 흉골 골수의 세포충실성 증가와 관련이 있는, 최소 내지 경미한 비장의 골수 외 조혈의 증가가 포함됨. 이들 변화가 랫드를 대상으로 한 5일 연구에서 비 선성 위에서 관찰된 출혈 및 염증의 현미경적 소견과 관련이 있을 수도 있지만, 뒤이어 수행된 반복 투여 연구에서 위장에서 출혈의 증거는 확인되지 않았음.
- 2주 및 13주 연구의 경우 100 mg/kg/일, 26주 연구의 경우 70 mg/kg/일의 용량에서 랫드의 간 무게 증가는 최소 내지 약간 더 높은 빌리루빈 농도(대조군에서 0.6~0.7 mg/dL 대 0.1 mg/dL)와 관련이 있었으며, 이는 OATP 억제에서 기인했을 가능성이 있으며, 유해한 변화로 간주되지 않았음. 2주, 13주 및 26주 연구에서 전해질, 높은 소변량 및 낮은 요비중에 대한 영향은 2주 연구에서 수컷의 신장 무게 증가 및 100 mg/kg/일의 용량으로 수행된 13주 연구에서 암컷의 신장 무게 증가와 관련이 있음. 그러나 이러한 소견은 현미경적 상관 관계가 없었으며 유해한 것으로 간주되지 않았고, 26주 연구에서는 신장 무게의 유사한 변화가 관찰되지 않음.
- 개의 음식물을 포함한 구토는 2주, 13주 및 39주 연구에서 주로 20 mg/kg/일의 높은 VOX 용량에서 더 자주 관찰됨. 이는 2주 연구에서의 음식 섭취 감소 및 체중 감소(암컷만 해당)와 관련이 있었으며 유해한 것으로 간주되었음. 그러나 13주 연구에서 체중이나 음식 섭취에 대한 영향은 관찰되지 않았으며, 15 mg/kg/일의 고용량으로 수행된 39주 연구에서 음식 섭취에 대한 영향은 미미했음. 잠재적으로 VOX와 관련이 있는 것으로 간주되는 임상 병리학적 결과는 20 mg/kg/일의 용량을 투여한 남녀 모두에서 최소로 더 높은 총 빌리루빈 농도(대조군에서 0.1 mg/dL 대 ≤ 0.1 mg/dL)로 국한되었으며, 2주 연구에서 20 mg/kg/일을 투여한 여성의 소변 우로빌리노겐 농도(5배)의 최소 증가가 있었음. 이러한 사소한 차이는 독성학적으로 중요한 것으로 간주되지 않았음.
- 2주, 13주 및 39주에서 개의 담낭에 존재하는 VOX 관련 현미경 소견은 3 mg/kg/일 및 10 mg/kg/일 이상을 투여한 동물에서 관찰된 최소 내지 경미한 상피 과다형성으로 이루어졌으며, 해당 소견은 회복이 종료될 때 부분적으로 복구됨. 13주 투여 후, 10 mg/kg/일(수컷 1/4, 암컷 1/4) 및 15 mg/kg/일(수컷 3/4, 암컷 3/4)을 투여한 동물의 신장에서 최소의 세뇨관 상피 세포 공포형성 증가가 관찰됨. 15 mg/kg/일을 투여한 암컷 2마리에서 맹장 및/또는 직장에서 최소 내지 경미한 호중구 침윤, 출혈 및/또는 미란이 관찰됨. 39주 연구에서는 신장, 맹장 및 직장에서의 유사한 변화가 관찰되지 않았음. 담낭, 신장, 맹장 또는 직장에서의 확인된 결과는 모두 이러한 결과가 나타난 각 동물의 건강에 영향을 미치지 않았기 때문에 부작용으로 간주되지 않았으며, 관련된 임상 병리학적 결과도 나타나지 않았음.
- 만성 독성 시험에서 NOEL/NOAEL은 랫트에서 70 mg/kg/day(제26주 AUClast 631 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; 성별 통합), 개에서 15 mg/kg/day(제39주 AUClast 253 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; 성별 통합)로, 각 종에서 시험한 최고 용량이었음. 가장 긴 기간 연구의 NOEL/NOAEL 용량에서 혈장 VEL AUC 값에 근거한 노출은 임상 노출보다 약 244배(랫트), 96배(개) 더 높았음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

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

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- (SOF) 랫드 대상 수태능 시험에서 최대 500 mg/kg의 SOF 일일 경구 용량은 암수 모두에서 생식 기능에 유해한 영향을 미치지 않았음. 수태부터 주요 기관 발생기까지 임신한 어미에게 투여했을 때 배/태자 발생에 영향을 미치지 않았음(0, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day 및 0, 0, 20, 100, 500 mg/kg/day). 합사 전 14일(암컷) 또는 28일(수컷) 동안과 합사 중 투여한 결과, ≥ 100 mg/kg/day로 SOF를 투여받은 동물들에서 평균 교미전(precoital) 간격의 미미한 감소가 관찰되었음. 그러나, 100 및 500 mg/kg/day(각각 2.90일 및 2.58일)의 평균 교미전 간격은 동일한 시험에서 용매 및 물 대조군 동물들에서 관찰된 범위(범위 1~15일) 내에 들었음. 또한, 평균 교미전 간격은 용매 투여 동물과 SOF 투여 동물 간에(500 mg/kg/day에서 3.38일 대 2.58일, $p = 0.47$), 그리고 용매 투여 동물과 물 대조군 동물 간에(3.38일 대 4.62일, $p = 0.34$) 통계적 차이가 없었음. 따라서, 평균 교미전 간격의 관찰된 비통계적 최소 감소는 생리학적으로 관련성이 없으며 인간에게 영향을 미칠 가능성이 낮음.
- (VEL) 랫트에서 VEL 일일 경구 투여는 합사 전 14일(암컷) 또는 28일(수컷) 동안과 합사 기간 동안 투여시, 임상 징후, 체중, 먹이 섭취량, 모체 독성에 영향을 미치지 않았음(0, 20, 60, 200 mg/kg/day). 수컷 또는 암컷의 생식 능력에 대한 영향은 VEL에서 관찰되지 않았음. 발정 주기에서 생물학적으로 관련 있는 영향은 관찰되지 않았으며, VEL은 배/태자 생존력에 영향을 미치지 않았음. 평가한 모든 정자 매개변수들은 VEL의 영향을 받지 않았음. 랫트에서 수태능과 초기배 발생에 대한 NOEL은 이 시험에서 시험한 최고 용량인 200 mg/kg/day이다. SOF/VEL FDC 투여 후 평균 AUC와 비교하여, NOEL에서 VEL의 노출 안전역은 약 6배(성별 통합; 랫트를 대상으로 한 2주 시험의 제14일 VEL 노출 기준)임.
- (VOX) 랫트에서 VOX 일일 경구 투여는 합사 전 14일(암컷) 또는 28일(수컷) 동안과 합사 기간 동안 투여시, 임상 징후, 체중, 먹이 섭취량, 모체 독성에 영향을 미치지 않았음(0, 10, 30, 100 mg/kg/day). 수컷 또는 암컷의 생식 능력에 대한 영향이 관찰되지 않았음. 발정 주기에서 생물학적으로 관련 있는 영향은 관찰되지 않았으며, VOX은 배/태자 생존력에 영향을 미치지 않았음. 평가한 모든 정자 매개변수들은 VOX의 영향을 받지 않았음. 랫트에서 수태능과 초기배 발생에 대한 NOEL은 이 시험의 최고 용량인 100 mg/kg/day이다. SOF/VEL/VOX FDC 투여 후 평균 AUC와 비교하여, NOEL에서 VOX의 노출 안전역은 약 149배(성별 통합; AUClast 385 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)임.

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

- (SOF) 임신한 랫트에서 임신일(gestation days, GD) 6~18일 동안 최대 500 mg/kg의 SOF 일일 경구 투여는 자궁내 성장, 생존 또는 태자의 외부, 내장, 골격 형태에 영향을 미치지 않았다(0, 0, 30, 90, 300 mg/kg/day). 랫트에서 발생 독성에 대한 NOAEL은 시험한 최고 용량인 500 mg/kg/day였음(평균 GS-331007 Cmax 및 AUClast는 GD 18일에 각각 3.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 72.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 였다). 임신한 토끼에서 GD 6~19일 동안 최대 300 mg/kg의 SOF 일일 경구 투여는 자궁내 성장, 생존 또는 태자의 외부, 내장, 골격 형태에 유해효과를 나타내지 않았음. 토끼에서 발생 독성에 대한 NOAEL은 시험한 최고 용량인 300 mg/kg/day였음. GD 19일에 평균 SOF Cmax 및 AUClast는 각각 1.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 8.66 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 였다. 평균 GS-331007 Cmax 및 AUClast는 각각 22.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 였다.
- (VEL) 마우스(0, 10, 30, 100, 1000 mg/kg/day), 랫트(0, 20, 60, 200 mg/kg/day), 토끼(0, 30, 100, 300 mg/kg/day)를 대상으로 발생 독성 시험을 실시함. 마우스와 랫트에서 모체 또는 배/태자 독성에 대한 영향은 없었으며, NOEL은 마우스의 경우 1000 mg/kg/day(GD 15일 AUClast 93 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), 랫트의 경우

200 mg/kg/day(GD 17일 AUClast 17.1 µg·h/mL, 0, 20, 60, 200 mg/kg/day)로, 시험한 최고 VEL 용량이었음. 토끼에서는 300 mg/kg/day의 고용량군에서 시험약 관련 사망 한 건이 관찰되어, 모체 독성에 대한 NOEL은 100 mg/kg/day였고, 배/태자 발생에 대한 NOEL은 300 mg/kg/day였음(GD 20일 AUClast 각각 1.94 µg·h/mL 및 2.06 µg·h/mL). 발생 NOEL에서 마우스, 랫트, 토끼에서의 VEL 노출은 SOF/VEL FDC의 임상 노출과 비교하여 약 31배, 6배, 0.7배였음.

- (VOX) 랫드의 경우 0, 10, 30 100 mg/kg/일 투여 및 토끼의 경우 0, 100, 300, 600 mg/kg/일 투여로 인한 유해한 모체 및 태아 독성은 없었으며, 모체 및 태아 독성에 대한 NOEL은 각각 100 및 600 mg/kg/day로, 각 시험의 최고 투여량임. 발생 NOEL에서, VOX 노출은 랫트(GD17일 AUClast 365 µg·h/mL) 및 토끼(GD 19일 AUClast 9.1 µg·h/mL)에서 관찰된 임상 노출보다 각각 141배 및 4배 더 높았음.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- (SOF) 일반 독성에 대한 모체 NOAEL과 어미의 생식과 자손의 생존력 및 성장에 대한 NOAEL은 500 mg/kg/day였음(수유 제10일에 GS-331007 노출은 400 mg에서의 평균 인간 노출보다 약 6배 더 높았다). 모유 분비를 통한 SOF 전달을 평가하기 위해 방사성 표지 SOF를 사용한 단회 투여 시험에서, SOF가 아니라 주요 대사물 GS-331007이 랫트의 모유로 분비되었으며, 투여 후 1시간 시점에 모유:혈장 비율은 0.1이었음.
- (VEL) 랫트를 대상으로 한 출생 전 및 출생 후 시험에서, VEL은 최대 200 mg/kg/day 용량에서 모체에 대한 영향이 없었으며, 자손의 행동, 생식 또는 발달에 대한 영향이 없었음. 출생 전 및 출생 후 발달 시험에서 모체 및 F1자손에 대한 NOEL에서 벨파타스비르의 모체(F0)노출(LD 10일 AUClast 13.9 µg·h/mL)은 SOF/VEL FDC의 평균 임상 노출보다 약 5배 더 높았음.
- (VOX) 랫드에서 최대 100 mg/kg/일 용량의 VOX(GD 6 to LD 10)가 모체에 미치는 유해한 영향은 없었으며 새끼의 행동, 번식 또는 발생에 미친 영향도 없었음. 부형약 대조군과 비교했을 때 출생 후(PNDs) 10~21 일 동안 100 mg/kg/일 투여군에서 F₁ 자손 체중 및 체중 증가가 더 낮았고, 이는 PNDs 21~35일(암컷) 및 PNDs 21~49일(수컷)동안 지속되었지만, 그 값은 과거 대조군 데이터와 유사했으며 유해하지 않은 것으로 간주되었음. 모체, F₁ 발생, F₁ 부모 전신, F₁ 생식 및 F₂ 신생아/산후 초기 독성에 대한 NOAEL은 100 mg/kg/일이었음. 이는 LD10일에서 F0 암컷에 대한 613 µg·h/mL의 AUC₀₋₂₄ 및 PND 10일의 F₁ 새끼(성별 합산)에 대한 357 µg·h/mL와 일치하며, 관찰된 임상 노출보다 각각 238배 및 138배 높았음.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (SOF) 마우스 및 랫트 대상 2년 발암성 시험에서 마우스에서 최대 200/600(수컷/암컷) mg/kg/day까지, 랫트에서 750 mg/kg/day까지 발암성이 없는 것으로 평가되었다. 이러한 용량에서 노출 안전역(GS-331007 기준)은 SOF/VEL FDC 투여 후 SOF 임상 노출의 3배/15배(수컷/암컷 마우스) 및 8배(랫트, 성별 통합)였다.
- (VEL) rasH2 형질전환 마우스를 대상으로 한 6개월 시험과 랫트를 대상으로 한 2년 발암성 시험이 진행 중임.
- (VOX) 미실시(치료기간 6개월 미만, 근거: ICH S1A, 품목규정 제7조제4호다목)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성

- (SOF) 개 대상 반복투여독성시험에서 위장관 국소 내성 평가 실시한 결과 소포스부비르 관련 구토 및 무른 변/설사가 대조군보다 ≥ 100 mg/kg/day 용량에서 더 빈번하게 관찰되었음. 13주 반복 투여 시험에서 500 mg/kg/day의 수컷 개 6마리 중 한 마리의 위 점막에서 흑색 병소가 관찰되었으며, 이는 유문위 고유판에서의 최소 출혈과 일치했음. ≥ 500 mg/kg/day에서 구토 및/또는 무른 변/설사를 보인 다른 개들의 위장관에서 조직학적 변화가 없었으므로, 이 한 마리에서 관찰된 이 부검/조직학적 소견과 시험 전반에서 최대 1500 mg/kg/day 용량의 여러 동물들에서 관찰된 임상 관찰사항 사이의 관계가 불확실했음. 무른 변은 랫트를 대상으로 한 시험에서도 관찰되었지만, 용매 대조군 동물들에서 유사한 소견이 관찰되었고 SOF 관련 조직학적 상관관계가 없었으므로, 랫트의 위장관에 대한 이 잠재적 영향은 투여된 용매에 부분적으로 원인이 있을 수 있음.
- (VEL) 랫드 및 개 대상 반복투여독성시험에서 위장관 국소 내성 평가에서 주목할 만한 영향은 없었음.
- (VOX) VOX에 대한 반복 투여 경구 독성 연구를 진행하는 동안 위장관에 대한 국소 내약성을 평가함. 랫드의 경우, 국소적 자극을 시사하는 최소 내지 경미한 점막하 부종, 과다형성/과다각화증 및 혼합 세포 침윤이 위장에서 관찰됨. 이 변화는 고용량 투여군(최대 13주까지 100 mg/kg/일, 26일 동안 70 mg/kg/일)으로 크게 국한되었으며, 가역적이었고, 주로 위장의 비선 영역에 있었는데, 사람에는 동일기관이 없음. 개의 경우, 구토는 각 연구에서 시험된 최고 용량에서 더 자주 관찰되었고, 임상 투여량의 여러 배수에서 관찰되었으며, 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되었음.

- 피부자극

- (SOF) 영향 없음. 피부 조직에 축적 없음.
- (VEL) 피부자극 없음.
- (VOX) 비부식성, 비자극성임.

- 안자극

- (SOF) 영향 없음. 안구 조직에 축적 없음.
- (VEL) 심한 자극 물질로 분류되지 않음.
- (VOX) 영향 없음.

- 미토콘드리아 독성

- (SOF) 영향 없음.

- 광독성

- (SOF) 소포스부비르는 또한 290 ~ 700 nm 범위 내에서 빛을 흡수하지 않으며, SOF에 대해 광독성을 시사하는 비임상 또는 임상 소견이 없음
- (VEL) 벨파타스비르는 Balb/c 3T3 뉴트럴 레드 흡수 광독성 시험에서 양성이었음(0.013~40.3 mg/L). 룡-에반스 색소 침착 랫트를 대상으로 한 다회 투여 광독성 시험에서, VEL은 최대 200 mg/kg/day(임상 Cmax대비 5배의 노출 안전역) 용량에서 광독성을 나타내는 어떤 반응도 생성하지 않았으며(0, 20, 60, 200 mg/kg/day), 따라서 광독성이 없는 것으로 판단됨.
- (VOX) 복실라프레비르는 BALB/c 3T3 뉴트럴 레드 흡수 광독성 분석(0.056~3.16 mg/L)에서 광독성 및 세포독성 양성이었으며, 룡-에반스 착색 랫트에서 최대 100 mg/kg/day(임상 Cmax 대비 19배)까지 음성이었으므로 광독성이 없는 것으로 간주됨

- 국소림프절시험: 모두 감작 가능성 없음

- 대사물: VEL 및 VOX는 시험물질 관련된 고유 대사산물이 사람에서 확인되지 않았음. SOF에 대한 대사산물 평가는 마우스, 랫트, 개 대상으로 한 반복투여, 배태자 발생 독성, 출생전후 발생 및 모체기능 연구에서 충분히

이루어짐.

- 항원성: 항원성 특성 부족을 근거로 미수행
- 불순물/분해산물
 - SOF/VEL/VOX와 관련된 불순물 및 분해산물이 API 또는 완제의약품의 배치에서 확인되었음. SOF/VEL/VOX FDC의 출발 물질, 공정 중간체 및 실제 불순물, 잠재적 불순물에 대한 인실리코 평가 및 전 문가 검토에서, 1개의 VEL 출발 물질, 3개의 출발 물질 불순물, 1개의 공정 중간체 및 3개의 공정 불순물에 대한 잠재적 돌연변이 유발성이 예측되었음(m3.2.S.2.6, 섹션 1.3.3.5). 발생 및 공정 검증 중에 시험하는 것으로 이들 불순물이 독성학적 허용량 한계치(TTC) 아래의 수준으로 조절되었음이 입증됨.
 - SOF, VEL 및 VOX의 공정 불순물에 대한 랫트를 대상으로 비임상 독성시험을 수행하였고, 유해한 영향은 관찰되지 않았음. 여러 로트를 사용하여 동물시험이 실시되었고, 이러한 불순물 프로파일을 근거로 comercial batch에서 불순물 및 분해산물 한계를 설정하였음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- SOF는 마우스에서 최대 3개월, 랫트에서 최대 6개월, 개에서 최대 9개월 동안 내약성이 양호했으며 임상적으로 관련 있는 표적 기관 독성은 없는 것으로 나타남. 마우스, 랫트, 개에서 각 NOAEL에서 GS-331007의 전신 노출 수준은 SOF/VEL FDC를 투여받은 시험대상자들에서의 전신 노출 수준보다 각각 2배/12배(수컷/암컷), 5배(성별 통합), 6배(성별 통합) 더 높았음.
- 마우스, 랫트, 개에서 VEL 사용 시 유해한 표적 기관 독성은 식별되지 않았음. 마우스를 대상으로 한 4주 시험과 랫트 및 개를 대상으로 한 만성 반복 투여 독성 시험의 NOEL/NOAEL에서의 VEL 노출은 노출은 SOF/VEL FDC를 투여받은 시험대상자에서의 임상 노출보다 약 74배, 5배, 10배 더 높았음(성별 통합). 랫트와 개를 대상으로 한 만성 반복 투여 독성 시험의 NOAEL에서의 VEL 노출은 임상 노출보다 각각 약 244배 및 96배 더 높았음(성별 통합).
- VOX에 대하여 위장관(랫트, 개), 간담도계(랫트, 개), 혈액계(랫트) 및 비뇨계(랫트, 개)가 잠재적 표적기관/조직으로 포함되었으나, 관찰된 결과는 본질적으로 미미하고 유해하지 않은 것으로 간주되었음. 또한 이러한 결과는 임상 노출의 여러 배수(30배 초과)에서 관찰되었으므로 임상적으로 관련이 없는 것으로 볼 수 있음. 랫트와 개를 대상으로 한 26주 및 29주 반복 투여 독성 연구에서 NOAEL에서의 VOX 노출은 임상 노출보다 적어도 각각 244배 및 96배 높았음. 또한 임상적으로 관련이 있는 유해한 영향은 VOX에 대한 안전성 약리학, 유전독성, 생식 독성 및 국소 내약성 연구에서 관찰되지 않았음.
- 복합제의 독성시험자료는 단일성분 각각에 대한 독성시험자료에서 내약성이 양호하였고, 중복되는 독성 가능성이 낮으며, 새로운 독성을 초래할 것으로 예상되지 않는다고 판단하였음. 또 임상시험에서 보고된 관련(위장관계) 이상사례는 대부분 경증이었으며, 시판후 경험에서 추가적인 안전성 문제는 확인되지 않았으므로 복합제 투여로 인한 안전성 문제 발생 우려가 낮을 것으로 판단되어 인정가능함.
- SOF, VEL 및 VOX는 세균 복귀 돌연변이 시험에서 돌연변이 유발 가능성에 대해 음성이었고, 인간 말초혈액 림프구를 사용한 염색체 이상 시험에서 음성이었으며, 생체 내 소핵 시험에서 음성이었음. 따라서 두 화합물 또는 세 화합물의 병용은 개별 제제와 비교하여 유전독성 프로파일을 변화시킬 것으로 예상되지 않음.
- SOF는 마우스에서 최대 17배, 랫트에서 최대 10배의 노출 안전역에서 발암물질로 간주되지 않음. VEL은 형질전환 마우스에서 최대 67배의 노출 안전역에서 발암성이 없음. 랫트를 대상으로 VEL에 대한 발암성 시험이 진행 중임. VOX는 치료기간 6개월 미만으로 발암성시험 미실시함.
- SOF, VEL 및 VOX는 랫트의 수태능, 마우스, 랫트, 토끼의 배/태자 발생, 랫트의 출생 전/출생 후 발달에 유해한 영향을 미치지 않았음. 따라서, 두 화합물 또는 세 화합물의 병용은 개별 제제와 비교하여 생식 독성을 변화시킬 것으로 예상되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- (SOF) 시험관 내에서 HCV RNA 복제의 강력한 억제력을 보이는 HCV NS5B 중합효소 뉴클레오타이드 억제제임. 인간 간세포에서 SOF는 활성 유리딘 삼인산 형태(GS-461203)로 전환됨. 이 대사물은 생화학 분석에서 IC₅₀값 0.7 ~ 2.6 μ M 범위에서 NS5B 중합효소 활성을 직접 억제하는 것으로 나타났음. SOF는 안정적 유전자형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, 6a HCV 레플리콘에 대해 활성을 보이며, 그 EC₅₀값은 0.014 ~ 0.11 μ M이다. 또한, SOF는 유전자형 1a 및 2a HCV 세포 배양 감염성 바이러스에 대해서도 활성을 보인다(유전자형 1a 및 2a 바이러스계에서 각각 EC₅₀=0.03 및 0.02 μ M). 전반적으로 SOF는 시험관 내에서 광범위한 유전자형의 HCV 복제에 대해 유의한 억제력을 보임.
- (VEL) 바이러스 NS5A 단백질을 간섭하여 HCV 복제를 억제함. C형 간염 바이러스 레플리콘 시험에서, VEL은 HCV 유전자형 1~6에 대해 항바이러스 활성을 가지고 있으며, 해당 평균 EC₅₀값은 0.002 ~ 0.13 nM 범위인 것으로 나타났음. NS5A는 알려진 효소 기능이 없으므로, 지금은 VEL에 의한 NS5A 억제를 생화학적으로 확인할 수 없음. 그렇지만, 다음을 포함하여 여러 실험적 증거들은 NS5A가 VEL의 표적이라는 결론을 뒷받침함:
 - (1) 1세대 NS5A 억제제에 대한 일부 내성 돌연변이가 있는 레플리콘들이 VEL에 대해 교차 내성을 보임
 - (2) 레플리콘 내성 선택 시험에서 NS5A 유전자 내에서 VEL 내성 돌연변이가 확인됨; 생화학 시험에서 VEL이 NS3/4A 단백질분해효소, NS5B 중합효소 및 HCV 내부 리보솜 진입 부위(internal ribosome entry site, IRES)에 대한 활성이 없는 것으로 입증됨. 또한, 임상시험들에서 VEL 단일요법 중 NS5A 돌연변이의 선택이 입증되었음.
- (VOX) 범 유전적 HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제(PI)로 HCV 유전자 1~6형에 대한 강력한 항바이러스 활성을 나타내며, 이전의 HCV PI에 비해 개선된 내성 프로파일을 제공함. 복실라프레비르는 생화학 및 결정학 분석에서 입증된 바와 같이 NS3 단백질분해효소의 비공유적이고 가역적인 억제제로 작용함. 복실라프레비르는 강력한 범유전자형 항바이러스 활성을 보이며, 유전자형 1~6에 대한 EC₅₀의 범위는 0.33~6.6 nM임. 중요한 점은, 이전에 개발된 HCV NS3/4A PI에 대해 지금까지 더 까다로운 유전자형이었던 유전자형 2a/b 및 3 바이러스에 대한 VOX의 항바이러스 활성이 유전자형 1에 대한 역가의 2배 이내라는 점이며, HCV 유전자형 및 아형(PC-338-2011)뿐만 아니라 조직 배양 시스템 내 전반에서 감염성 HCV에 대한 활성 NS3 단백질분해효소 영역 다형체를 보임. VOX의 작용 메커니즘은 생화학, X선 결정 구조 분석, 교차 내성 연구, 시험관 내 저항 선택 및 생체 내 내성 프로파일을 근거로 NS3 단백질분해효소 억제제임을 입증하였음.
- (SOF/VEL) 시험관 내에서 SOF와 VEL의 병용은 부가적 항바이러스 활성을 보였음. SOF와 VEL의 병용 시험에서 항바이러스 길항작용은 관찰되지 않았으며 세포 생존력의 유의한 변화도 관찰되지 않았음. 시험관 내 시험들에서 다른 HCV 억제제 계열에 내성이 있는 HCV 돌연변이에 대해 개별적으로 시험한 결과, SOF와 VEL 간의 교차 내성은 보이지 않았음. SOF에 대한 낮은 수준의 감소된 감수성을 부여하는 NS5B S282T 돌연변이 레플리콘은 VEL에 취약했음. 이와 유사하게, SOF는 VEL에 대해 낮은 감수성을 보이는 NS5A 돌연변이 패널에 대해 완전한 활성을 보임. 게다가, 이중 계열 돌연변이(NS5B S282T+NS5A내성 관련 변이체[*resistance-associated variants*, RAV])는 레플리콘에서 야생형 또는 단일 NS5A RAV에 비해 상당히 감소된 복제능을 보였음. 종합하면, 시험관 내에서 관찰된 이들 두 약물 간의 부가적 항바이러스 상호작용과 교차 내성의 부재는 임상에서 SOF/VEL FDC 투여 시 관찰된 강력한 항바이러스 활성 및 유리한 내성 프로파일과 일치함.
- (SOF/VEL/VOX) SOF 및 VOX, SOF 및 VEL, 또는 VOX 및 VEL의 시험관 내 병용은 여러 유전자형 전반에서 부가적인 활성을 보임. 시험관 내 내성 시험에서 SOF, VEL 및 VOX의 교차 내성은 보이지 않았음. 따라서 SOF/VEL/VOX는 개별 제제에 비해 개선된 내성 프로파일을 가질 것으로 예상됨. SOF, VEL 및 VOX를 사용한

병용 시험에서 항바이러스 길항작용은 관찰되지 않았으며 세포 생존력의 유의한 변화도 관찰되지 않았음. SOF에 대한 낮은 수준의 감소된 감수성을 부여하는 NS5B S282T 돌연변이 레플리콘은 VEL과 VOX에 완전히 취약하였음. 이와 유사하게, SOF 및 VOX는 VEL에 대해 감소된 감수성을 보인 NS5A 돌연변이 패널에 대해 완전한 활성을 보였고, SOF 및 VEL은 VOX에 대해 감소된 감수성을 보인 NS3 돌연변이에 대해 완전한 활성을 보였음. 종합하면, 시험관 내에서 관찰된 이들 세 약물 간의 부가적 항바이러스 상호작용과 교차 내성의 부재는 임상에서 SOF/VEL/VOX FDC 투여 시 관찰된 강력한 항바이러스 활성 및 유리한 내성 프로파일과 일치함.

• 비표적(off-target) 활성

- **(SOF)** SOF는 인간 중합효소의 측정 가능한 억제를 나타내지 않았음. CYP 효소(GS-9851만 해당)를 포함하여 수용체, 효소 및 이온 통로 패널에 대한 비표적 활성의 잠재성을 평가하기 위해 GS-9851과 주요 대사물 GS-331007의 영향을 평가했음. 10 μ M에서 GS-9851과 GS-331007은 일체의 표적에 대해 50%를 초과하는 억제나 유도를 보이지 않았음.
- **(VEL)** VEL은 포유류의 효소, 이온 통로 및 수용체 패널에 대한 잠재적 비표적 활성이 평가되었음. 10 mM VEL에서 유의한 반응은 관찰되지 않았음.
- **(VOX)** VOX는 다른 바이러스에 대해 항바이러스 활성을 나타내지 않았으며, 사람 세포주에서 시험관 내 세포 독성 평가 시 CC50 값의 범위는 MRC-5 세포에서 6530 nM 부터 PC-3 세포에서 16400 nM까지로 확인됨. 포유류 단백질 분해효소 5가지에 대해 40만배를 초과하는 선택성을 나타냈음. 또한 수용체, 이온통로 및 수송체 패널에 대해 일부 수용체에 대한 유의미한 결합이 관찰되었지만, 이후 약한 길항제 활성만을 보임.

• 이차약리

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

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

1) SOF

시험종류		시험계	투여 경로	Study No.	GL P	결과
신경계	랫트	Functional Observational Battery(FOB)	po	SA-PSI-7851-08-006	O	최대 용량까지 영향없음(60mg/kg에서 Cmax 56.2 μ g/mL)
		0, 100, 300, 1000 mg/kg				
심혈관계	hERG	HEK293 cells 10, 300 μ M	in vitro	SA-PSI-7851-08-009	O	10 및 300 μ M에서 각각 0.6% 및 12.7%의 억제 IC ₅₀ > 300 μ M
		HEK293 cells 10, 100, 300 μ M	in vitro	PC-PSI-7851-08-0023	X	10, 100 및 300 μ M에서 각각 -0.1%, 1% 및 4.6%의 억제 IC ₅₀ > 300 μ M
		HEK293 cells 3, 10, 300 μ M	in vitro	PC-PSI-7851-08-0028	X	3, 10 및 100 μ M에서 각각 0.2%, 4.3% 및 3.7%의 억제 IC ₅₀ > 100 μ M
		HEK293 cells 10, 100 μ M	in vitro	PC-PSI-7851-09-0001	X	10 및 100 μ M에서 각각 0.8% 및 0.6%의 억제 IC ₅₀ > 100 μ M
	L형 칼슘 통로 억제	CHO cells 아미오다론 단독, 아미오다론과 SOF의 복합제, LDV 단독 또는 SOF/LDV 및 SOF/DCV	in vitro	PC-334-2030	X	아미오다론 IC ₅₀ = 79.5 nM SOF IC ₅₀ > 100 μ M LDV IC ₅₀ > 1 μ M (완충액 내 용해도 제한) DCV IC ₅₀ > 3 μ M

						<p>(완충액 내 용해도 제한) SMV IC₅₀ > 1 µM (완충액 내 용해도 제한) GS-331007 IC₅₀ > 100 µM</p> <p>아미오다론과 DCV, SMV 또는 GS-331007의 복합제는 아미오다론 단독과 비교해 칼슘 전류의 억제에 영향을 주지 않음.</p> <p>아미오다론과 SOF의 복합제, LDV 단독 또는 SOF/LDV 및 SOF/DCV는 아미오다론 단독과 비교해 칼슘 전류의 억제에 영향을 주지 않음.</p>
	T형 칼슘 통로 억제	HEK 세포 아미오다론 단독, 아미오다론과 SOF, LDV, DCV, SMV 또는 GS-331007의 복합제 단독	in vitro	PC-334-2031	X	<p>아미오다론 IC₅₀ > 0.3 µM (완충액 내 용해도 제한) SOF IC₅₀ > 100 µM LDV IC₅₀ > 1 µM (완충액 내 용해도 제한) DCV IC₅₀ > 3 µM (완충액 내 용해도 제한) SMV IC₅₀ > 1 µM GS-331007 IC₅₀ > 100 µM</p> <p>아미오다론과 SOF, LDV, DCV, SMV 또는 GS-331007의 복합제 단독은 아미오다론 단독과 비교해 칼슘 전류의 억제에 영향 없음.</p>
	HCN4 칼륨 통로 억제	HEK 세포 아미오다론 단독, 아미오다론과 SOF, LDV, DCV, SMV 또는 GS-331007의 복합제 단독	in vitro	PC-334-2032	X	<p>아미오다론 IC₅₀ > 0.3 µM (완충액 내 용해도 제한) SOF IC₅₀ > 100 µM LDV IC₅₀ > 1 µM (완충액 내 용해도 제한) DCV IC₅₀ > 3 µM (완충액 내 용해도 제한) SMV IC₅₀ > 1 µM (완충액 내 용해도 제한) GS-331007 IC₅₀ > 100 µM</p> <p>아미오다론과 SOF, LDV, DCV, SMV 또는 GS-331007의 복합제 단독은 아미오다론 단독과 비교해 칼슘 전류의 억제에 영향 없음.</p>
	기니피그 적출 심장에서 Atrium-to-His Bundle 간격	적출된 기니피그 심장 아미오다론 단독, 아미오다론과 SOF, DCV, SMV, OBT 또는 GS-331007의 복합제 단독 및 3제 복합	in vitro	PC-334-2029	X	<p>다음에 의한 A-H 간격 연장 아미오다론(2 µM): 13.8 ms SOF: 3.1 ms DCV: 7.2 ms SMV: 6.3 ms OBT: 2.6 ms GS-331007: 1.6 ms 아미오다론+SOF: 19.5 ms 아미오다론+DCV: 35.7 ms 아미오다론+SMV: 24.7 ms 아미오다론+OBT: 7.8 ms 아미오다론+GS-331007: 10.6 ms 아미오다론+SOF+DCV: 47 ms 아미오다론+SOF+SMV: 26.8 ms 아미오다론+GS-331007+DCV: 21.3 ms</p>
	개/비글	0, 100, 300, 1000	po	SA-PSI-7851-08-007	O	주목할만한 소견 없음 NOAEL 1000 mg/kg
호흡기계	랫드	0, 100, 300, 1000 mg/kg	po	SA-PSI-7851-08-008	O	주목할만한 소견 없음 NOAEL 1000 mg/kg

- 중추신경계: 랫드에 1000mg/kg까지 투여시 영향 없음.
- 호흡기계: 랫드에 1000mg/kg까지 투여시 영향 없음.
- 심혈관계: hERG assay에서 GS-9851과 대사물 GS-566500, GS-606965, GS-331007는 각각 최고 농도인 159(300 µM), 123(300 µM), 34(100 µM), 26(100 µM) µg/mL 농도에서 억제가 미미하여 IC₅₀ 값 산출 불가. telemetry 시험에서 GS-9851은 시험한 최고 용량인 1000 mg/kg 용량까지 심박수, 혈압, 맥박압, 체온 또는 심전도(electrocardiogram, ECG) 매개변수에 대한 유해효과를 보이지 않았고, GS-331007 노출(Cmax)은 임상 노출의 > 27

배였음. 초기 용량 범위 결정 7일 반복 투여 시험에서 1500 mg/kg/day로 GS-9851을 투여받은 수컷 개에서 Q Tc 간격의 19% 연장이 관찰되었으나, 파형 변화는 없었으며, 암컷 개에서 동일한 용량 및 노출에서 ECG 소견은 관찰되지 않았음. 아미오다론(amiodarone), SOF 및 또 다른 HCV 직접 작용성 항바이러스제(direct-acting anti viral, DAA)를 투여받은 일부 환자들에서 시판 후 보고된 증상성 서맥에 대한 잠재적 기전을 조사하기 위해 일련의 시험을 실시했음. 생체 외(ex vivo) 기니피그 심장 시험에서 아미오다론을 SOF, 다클라타스비르(daclatasvir, DC V) 또는 시메프레비르(simeprevir, SMV)와 병용했을 때 아미오다론 단일요법과 비교하여 A-H 간격의 연장이 관찰되었음. 아미오다론, SOF 및 DCV의 삼중 병용은 A-H 간격의 가장 큰 연장을 가져왔으며, 이는 아미오다론, SOF 및 또 다른 HCV DAA를 투여받은 일부 환자들에서 관찰된 증상성 서맥과 일치했음. 기전을 설명하기 위한 추가 시도로서, 시험관 내 수동 패치 클램프 전기생리학 시험을 실시함. 아미오다론과 HCV DAA의 병용은 아미 오다론 단일요법과 비교하여 hCav3.2 칼슘 전류 또는 HCN4 칼륨 전류의 역제를 변화시키지 않았으며, 이는 hC av3.2 및 hHCN4 통로가 관여하지 않았음을 시사함. 아미오다론을 다른 DAA와는 병용하지 않고 SOF 또는 레디 파스비르(ledipasvir, LDV)와 병용한 경우, 아미오다론 단일요법에 비해 hCav1.2 칼슘 전류의 역제가 증가했음. 이 억제 증가의 기전은 현재 알려져 있지 않지만, 두 화합물 모두가 유사한 농도에서 hCav1.2 칼슘 전류에 거의 영향을 미치지 않으므로, hCav1.2 통로에 미치는 SOF 또는 LDV의 개별적인 직접 효과로 인한 것일 가능성은 낮음. hCav1.2 통로에 대한 이러한 소견은 아미오다론과 병용했을 때 SOF가 DCV(35.7 msec) 및 SMV(24.7 ms ec)에 비해 A-H 간격의 더 짧은 연장(19.5 msec)을 유발한 생체 외(ex vivo) 기니피그 심장 시험과 상반되었음.

2) VEL

시험종류	시험계	투여 경로	Study No.	GL P	결과
신 경 계	랫트	Functional Observational Battery(FOB) 0, 20, 60, 200 mg/kg	po	PC-281-2004	O 없음. NOEL 200 mg/kg
심 혈 관 계	hERG	HEK293 cells 3, 6.5 μ M	in vitro	PC-281-2006	O IC ₅₀ > 6.5 μ M
	개/비글	0, 5, 20, 100 mg/kg	po	PC-281-2003	O 없음. NOEL 100 mg/kg
호 흡 기 계	랫드	0, 20, 60, 200 mg/kg	po	PC-281-2005	O 없음. NOEL 200 mg/kg

- 중추신경계: 랫드에 200mg/kg까지 투여시 영향 없음
- 호흡기계: 랫드에 200mg/kg까지 투여시 영향 없음
- 심혈관계: hERG 칼륨 전류 억제 효과에 대한 VEL의 IC₅₀은 6.5 μ M을 초과하는 것으로 추정됨. 무선원격측정기를 삽입한 의식 있는 수컷 개를 대상으로 단회 경구 투여 후 VEL의 심혈관 영향을 시험함. ECG 또는 혈류역학 매개변수에서 VEL 관련 영향은 없었으며, 100 mg/kg의 고용량이 NOEL인 것으로 평가되었음(C_{max} 1.27 μ g/mL). NOEL에서의 노출은 임상 노출보다 4배 더 높았음.

3) VOX

시험종류	시험계	투여 경로	Study No.	GL P	결과
신 경	랫트	Functional Observational	po	PC-230-2007	O 없음. NOEL 100 mg/kg

계		Battery(FOB) 0, 10, 15, 30, 100 mg/kg				
심혈관계	hERG	HEK293 cells 10, 30 μ M	in vitro	PC-230-2005	O	IC ₅₀ > 30 μ M
	개/비글	0, 3, 10, 20 mg/kg	po	PC-230-2008	O	없음. NOEL 20 mg/kg
호흡기계	랫드	0, 10, 15, 30, 100 mg/kg	po	PC-230-2006	O	없음. NOEL 100 mg/kg

- 중추신경계: 랫드에 100mg/kg까지 투여시 영향 없음
- 호흡기계: 랫드에 100mg/kg까지 투여시 영향 없음
- 심혈관계: hERG 칼륨 전류에 대한 VOX의 억제 효과의 IC₅₀은 계산되지 않았지만 30 mM보다 큰 것으로 추정됨. 무선원격측정기를 삽입한 의식 있는 수컷 개를 대상으로 3, 10, 20 mg/kg 단회 경구 투여 후 VOX의 급성 심혈관 영향 시험에서 일체의 ECG 또는 혈류역학 매개변수에서 VOX 관련 영향은 없었으며, NOEL은 고용량인 20 mg/kg이었음. NOEL에서의 노출은 VOX에 대한 임상 노출보다 46배 더 높았음.(6시간에서 전신노출 326, 5685 및 8905 ng/mL)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재한다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

(SOF)

- 소포스부비르는 인공 위액 및 장액에서 배양했을 때 안정적이었음. 소포스부비르는 다양한 농도로 Caco-2 세포 단층과 배양했을 때 농도에 따라 증가하는 낮은 정방향 투과성과 부분적으로 포화 가능한 유출 수송을 보였음.
- SOF의 단회 투여 PK 프로파일은 마우스, 랫트 및 개에서 경구 투여 후 평가되었음. 설치류에서 GS-9851 투여는 혈장과 간에서 GS-331007이 급속하게 나타났음. GS-9851은 마우스 또는 랫트에서 투여 직후(15분 내에) 검출되지 않았으며, 이는 일부 설치류 종에서 발견되는 혈장 에스테라아제의 높은 순환 수치로 인한 GS-331007로의 빠른 전환을 암시함. 약리학적 활성 대사물인 GS-461203은 랫트의 간에서 효율적으로 형성되었으나, 더 낮은 용량을 투여받은 마우스에서는 검출되지 않았음. GS-461203은 소핵 시험에서 더 높은 용량으로 경구 투여 후 마우스의 간에서 검출되었음. 개에서 SOF는 잘 흡수되었고(Fa = 39.7%) 간에 의해 높게 추출되었으며(흡수 용량의 74%), 결과적으로 GS-461203의 간 수치는 높고(5 mg/kg 투여 후 Cmax = 47.5 μ M) 지속적(t_{1/2} = 17.8시간)이었음. SOF 경구 투여 후 혈장 프로파일은 GS-9851 투여 후 관찰된 것과 유사함.
- 마우스, 랫드, 토끼, 개 대상 TK 시험에서 소포스부비르와 GS-9851은 높은 에스테라아제 활성으로 인해 마우스와 랫트의 혈장에서 불안정하므로, 이러한 종에서는 검출되지 않았음. 모니터링한 화합물들의 Cmax와 AUC는 대체로 용량에 비례하여 증가했음. 노출에서 현저한 성별 차이가 관찰되지 않았으며(일반적으로 < 2배), 반복 투여 후 축적 관찰되지 않음.

(VEL)

- 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이에서 단회 투여 PK 평가에서 VEL의 경구 생체이용률은 비임상 종에서

보통 수준으로, 랫트, 개, 원숭이에서 25% ~ 30% 범위임.

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

(VOX)

- 복실라프레비르는 시험관 내에서 Caco-2 단층에 대해 높은 정방향(첨부-기저측) 투과성을 보였으며, 이는 인간에서 VOX의 높은 장내 흡수 가능성을 나타냄. VOX의 역방향 투과성은 정방향 투과성보다 3배 높았으며, 이는 유출 수송을 나타냄.
- 복실라프레비르는 비임상 종에서 중등도 장내 흡수를 보여, 랫트, 개, 원숭이에게 용액으로 단회 투여 시 흡수율 범위가 7.4% ~ 83%였음.
- 랫트, 토끼 및 개를 대상으로 용량 증량 및 제형 최적화 시험에서 랫트에서 13.3% 에탄올, 8.9% 프로필렌 글리콜, 33.3% Labrasol, 44.4% Solutol HS-15의 용액 제형으로 100 mg/kg에서 흡수 포화의 증거가 나타남. 암컷 토끼를 대상으로 한 시험에서는 300 mg/kg 용량에서 최대 노출이 나타났으며, 현탁액과 용액(100% PEG 400) 제형 간에 차이가 거의 없었음. 개에서는 젤라틴 충전 캡슐로 20 mg/kg 용량에서 100% PEG 용액의 최대 노출이 나타남.

(SOF/VEL/VOX)

- 병용 시 SOF, VEL 및 VOX의 흡수에 대한 비임상시험은 실시되지 않았으나 SOF 및 VEL의 임상 노출은 개별 제제를 사용한 시험에서 관찰된 것보다 SOF/VEL/VOX 병용요법을 투여받은 시험대상자들에서 증가하였으며, 이는 VEL 및 VOX에 의해 장내 유출 수송체(P-gp 및 BCRP)가 억제되었기 때문일 가능성이 높음. 이와 부합되게, VEL은 시험관 내에서 Caco-2 세포 단층을 통한 유출 수송을 억제하여 SOF의 정방향 투과성을 증가시킴.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

(SOF)

- SOF의 단백질 결합은 개와 인간의 혈장에서 낮았고(<70%) 농도와 관련이 없었음. 소포스부비르는 마우스, 랫트, 토끼의 혈장에서 안정적이지 않았으며, 이러한 기질에서의 혈장 결합은 판명되지 않았음. GS-331007의 단백질 결합은 마우스, 랫트, 토끼, 개, 인간의 혈장에서 미미했음(< 10%).
- 색소 침착 랫트와 색소 비침착 랫트에게 [¹⁴C]SOF 경구 투여 후, 약물 관련 물질은 빠르게 흡수되어 조직에 광범위하게 분포했음. 조직 내 최고 방사능 농도는 소화관, 림프계 및 배설계에서 발견되었음. 총 방사능의 최저 농도는 CNS, 골, 수정체, 백색 지방에서 관찰되었음. 방사능은 마지막 시점(투여 후 144 또는 168시간)에 조직에서 거의 완전히 소실되었고, 대부분의 조직 농도는 투여 후 48시간까지 정량 한계 미만으로 감소했음. 랫트에서 SOF 또는 그 대사물과 멜라닌의 구체적인 연관성에 대한 증거는 없었음.
- 임신, 비임신, 산후 암컷 랫트를 대상으로 단회 경구 투여 후, [¹⁴C]소포스부비르 유래 방사능은 흡수되어 조직에 광범위하게 분포했음. 약물 유래 방사능은 태반을 통해 비효율적으로 전달되었으며 양수에서 발견되었고 태자에게 흡수되었음. 산후 암컷에서 채취한 모유에서 낮은 수치의 약물 유래 방사능을 정량

할 수 있었음. 비교적 적은 양의 약물 유래 방사능이 젖을 먹는 새끼에게 전달되었음. 젖을 먹는 새끼에서는 조직 분포가 제한적이어서 간과 위장관(gastrointestinal, GI) 내용물에서만 검출 가능한 수준이었음.

(VEL)

- 벨파타스비르는 마우스, 랫트, 개, 원숭이 및 인간을 포함하여 시험한 모든 종의 혈장에서 높은 단백질 결합을 보임(> 99.5% 결합). 시험관 내에서 평형 투석을 이용하여 인간 혈장에서 VEL 단백질 결합의 농도 의존성을 평가했음. 임상에서 관찰되는 C_{max}(즉, 311 ng/mL 또는 0.352 μM)를 포괄하는 농도 범위인 0.1 ~ 2 μM VEL 범위에서 인간 혈장 내 VEL 단백질 결합의 주목할 만한 변화는 없었음.
- VEL은 시험된 모든 종에서 혈장 내 단백질 결합이 높음에도 불구하고(> 99.5% 결합) 광범위하게 분포하여 랫트, 개, 원숭이에서 분포용적(V_{ss})이 1.4 ~ 1.6 L/kg이었음.
- 마우스와 색소 침착 랫트 및 색소 비침착 랫트에게 [¹⁴C]VEL 경구 투여 후, 약물 관련 물질은 대부분의 조직, 특히 간에 빠르게 분포했음. VEL은 멜라닌에 결합할 가능성이 높지만, 색소가 침착된 피부에서 신속하게 제거됨. 마우스의 뇌와 마우스 및 랫트의 고환에서 낮은 수치의 방사능이 일시적으로 검출되었으며, 이는 [¹⁴C]VEL 유래 방사능이 마우스에서 혈액:뇌 장벽을, 마우스와 랫트에서 혈액:고환 장벽을 약하게 통과함을 시사함. 이 사실은 VEL이 유출 수송체의 기질이라는 점과 일치하는 것임.
- 임신한 랫트에게 임신 제13일 또는 18일에 [¹⁴C]VEL 단회 경구 투여 후, [¹⁴C]VEL벨파타스비르 유래 방사능은 흡수되어 모체 조직에 광범위하게 분포했음. [¹⁴C]VEL 유래 방사능은 태반을 통과하지 않았으며 태자의 혈액 또는 전체 태자에서 방사능은 검출되지 않았음. 임신한 마우스, 토끼에서 VEL의 독성동태학 매개변수를 평가했음. 임신한 동물에서의 노출은 임신하지 않은 동물에서의 노출과 대체로 유사했음. 랫트를 대상으로 출생 전 및 출생 후 발달에 대한 VEL의 영향을 평가한 시험의 일환으로, 젖을 먹는 새끼들에서 VEL의 혈장 노출을 평가했음. 갓 태어난 새끼에서 VEL에 대한 혈장 노출이 검출되었으며, 이는 모체의 용량 수준이 증가함에 따라 비례적인 수준보다 크게 증가함. VEL에 대한 모체의 혈장 노출(AUC)은 새끼에서보다 > 20배 더 높았음.

(VOX)

- 복실라프레비르는 종 전반에서 높은 단백질 결합을 보이며(> 99%) 혈장 부피와 유사한 혈액:혈장 비율을 보임(개와 사람에서 약 0.7).
- 랫트, 개, 원숭이를 대상으로 한 시험들에서 간 흡수 수송과 관련된 우선적 간 분포가 관찰됨. 간 내 VOX 농도는 랫트, 개, 원숭이에서 투여 후 6시간 시점에 상응하는 혈장 농도보다 각각 약 970배, 34배, 41배 더 높았음. 랫트에서 간 내 농도는 신장과 폐에서의 수치보다 > 165배 높았음.
- 색소 침착 랫트와 색소 비침착 랫트에게 [¹⁴C]VOX 경구 투여 후, 약물 관련 물질은 간에 우선적으로 분포함. 뇌, 안구, 고환에서 낮은 수치의 방사능이 검출되었으며, 이는 [¹⁴C]VOX 유래 방사능이 혈액:뇌, 혈액:안구, 혈액:고환 장벽을 약하게 통과함을 시사함. 색소 침착 랫트와 색소 비침착 랫트에서 관찰된 분포 추세는 VOX가 멜라닌과 우선적으로 연관되지 않음을 시사함.
- 임신한 랫트와 토끼에서의 노출은 일반적으로 임신하지 않은 동물들과 유사함. 랫트를 대상으로 한 출생 전 및 출생 후 발달 시험에서 젖을 먹는 새끼들에서 나타난 노출은 VOX가 젖을 분비하는 암컷의 모유로 분비됨을 시사함. 새끼들의 AUC는 모체 수치의 약 절반이었음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

(SOF)

- 소포스부비르는 뉴클레오타이드 전구약물이며, 간세포에서 활성화되어 약리학적 활성을 가지는 삼인산 대사물 GS-461203을 형성함. 시험관 내에서 랫트, 개, 원숭이 및 인간에서 분리된 간세포에서 GS-461203의 형성이 관찰되었음. 인간의 간세포는 SOF 대사능이 높으며 GS-9851의 약리학적 정량보다 높은 농도에서도 포화되지 않음.

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

(VEL)

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

(VOX)

- 복실라프레비르는 원숭이의 미세소체에서 중등도 대사 안정성을 보였고 마우스, 랫트, 개, 인간의 미세소체와 인간 일차 간세포에서 높은 대사 안정성을 보임. 마우스, 랫트, 개 및 인간의 간 미세소체에서 시험관 내 [³H]VOX 대사의 결과로 총 9가지 대사물이 식별되었음. 대사경로는 산화, 탈수소화 그리고 이차 대사물로 이어지는 조합이었음. 인간에 고유한 대사물은 없었음. CYP1A2, CYP2C8, CYP3A가 VOX의 대사 전환에 관여하였고, CYP3A 효소가 시험관 내에서 가장 높은 전환율을 보임.
- 미변화 VOX는 [¹⁴]VOX를 투여받은 랫트, 개, 인간에서 유일한 순환하는 종이었음. 미변화 VOX는 랫트와 개에서 [¹⁴C]VOX 유래 물질의 약 70%를 차지했고, 인간에서 [¹⁴C]VOX 유래 물질의 39.8%를 차지

함. 또한 메틸시클로프로필-술폰아미드 부분에서 가수분해된 VOX(M19)와 탈수소-VOX(M9)를 포함하여 대변에서도 다수의 대사물이 식별됨.

- 대체 표지 [^{14}C]VOX를 사용한 시험에서, 랫트의 혈장, 소변 및 대변에서 메틸시클로프로필-술폰아미드 조각(M3)이 식별되었다. 이 대사물은 시험관 내에서 미세소체 또는 혈장과 함께 배양 시 관찰되지 않았으며, 이는 이 대사물이 장내 미생물총에 의해 형성될 수 있음을 시사함.

(SOF/VEL/VOX)

- HCV 레플리콘에서 VEL 및 VOX를 함께 사용한 병용 시험에서 SOF의 세포내 활성화에 대한 길항작용의 증거는 관찰되지 않음. VEL은 시험관 내에서 배양된 일차 인간 간세포에서 SOF의 세포내 활성화에 현저한 영향을 미치지 않았음. VEL과 VOX는 CYP2C8과 CYP3A4에 의한 전환을 포함하여 유사한 대사 경로를 공유하지만, 이러한 효소의 임상적으로 의미있는 억제제가 아니며 FDC의 투여는 개별 제제의 대사 프로파일에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음.
- SOF, VEL 및 VOX 복합제를 사용한 비임상 생체 내 물질대사 연구는 실시되지 않았음. 주로 CYP3A4에 의한 대사가 VEL 및 VOX의 청소율에 기여하지만, 어느 것도 이들 경로의 임상적으로 관련 있는 억제제는 아님

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

(SOF)

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

(VEL)

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

(VOX)

- 랫트와 개에게 [^{14}C]VOX 경구 투여 후, 대부분의 [^{14}C]VOX 유래 물질이 대변(> 80%)으로 제거되었으며, 이는 흡수되지 않은 약물과 대사되지 않고 담즙으로 제거된 약물에 해당함. 담관 삽관 랫트와 개의 담즙에서 불변 VOX는 투여된 용량의 약 10.6% 및 12.7%에 해당함. 신장 제거는 랫트, 개 및 인간에서 작은 경로임(용량의 $\leq 0.163\%$). 종합하면, 대사물과 모약물의 담즙 배설이 VOX의 주요 제거 경로임.
- 랫트를 대상으로 한 출생 전 및 출생 후 발달 시험에서 젖을 먹는 새끼들에서 나타난 노출은 VOX가 젖을 분비하는 암컷의 모유로 분비됨을 시사함. 새끼들의 AUC는 모체 수치의 약 절반이었음.

5.3.5. 약물-약물 상호작용

(SOF)

- 소포스부비르는 시험관 내에서 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6의 활성을 억제하지 않았음(IC₅₀ > 100 μ M). SOF에서 CYP3A 촉진 미다졸람 대사의 약한 억제가 관찰되었으나, 테스토스테론 대사의 억제는 관찰되지 않았음(IC₅₀ 값 각각 53.1 및 > 100 μ M). GS-331007은 시험한 CYP 효소 중 어느 것도 억제하지 않았음(IC₅₀ > 300 μ M). SOF에 의한 기전 기반 CYP3A 억제의 증거는 관찰되지 않았음. 다른 SOF 대사물 GS-607596, GS-606965, GS-566500, GS-461203에 의한 CYP1A2, 2C19, 2C9, 2C8, 2D6, 3A4의 억제는 최대 100 μ M 농도까지 관찰되지 않았음. 소포스부비르는 인간 UGT1A1의 약한 용량 의존적 억제를 보였으나(IC₅₀ = 198 μ M), GS-331007과 GS-606965에 의한 억제는 관찰되지 않았음(IC₅₀ > 300 μ M)
- 일차 인간 간세포에서 SOF 배양 후 약리학적 활성 뉴클레오시드 유사체 삼인산 GS-461203의 형성에 대한 CYP 억제제 및 항-HCV 제제의 영향 평가에서 HCV 억제제인 VEL, LDV(GS-5885), BMS790052(DCV), 테고부비르(tegobuvir), 베드로프레비르(vedroprevir) 또는 GS-9669, 또는 CYP 억제제인 리토나비르(ritonavir) 또는 케토코나졸(ketoconazole)과의 배양은 GS-461203 형성에 현저한 영향을 미치지 않았음(30% 미만 변화).
- SOF는 CYP2B6의 활성과 CYP2B6 및 CYP3A4 유도에 영향이 없는 것으로 확인되었음.
- Caco-2 단층을 통한 SOF의 흡수 투과성은 CsA와 항-HCV 제제에 의해 증가하였으며, 이는 SOF의 유출 수송의 억제로 인한 것이었음. LDV, 테고부비르 및 GS-9669 사용 시 중간 정도의 유출 감소(약 2배)가 관찰되었고, VEL 사용 시 약 4배의 중등도 영향이 관찰되었으며, CsA와 베드로프레비르는 유출 수송을 완전히 억제했음.
- 소포스부비르는 BCRP 및 P-gp의 기질임. 유기 양이온 수송체 1(organic cation transporter 1, OCT1), OATP1B1 또는 OATP1B3을 포함하여 기저 외측에서 발현되는 간 수송체에 의한 SOF 수송의 증거는 시험관 내에서 관찰되지 않았음. P-gp 또는 BCRP에 의한 GS-331007 수송의 증거는 시험관 내에서 발견되지 않았음. GS-331007은 또한 유기 음이온 수송체 1 및 3(organic anion transporter 1 and 3, OAT1, OAT3), OCT2, 다약제 및 독소 추출 1(multidrug and toxin extrusion 1, MATE1)을 포함한 신장 수송체의 기질이 아니었음.
- 소포스부비르와 GS-331007은 수송체 P-gp, BCRP, 다약제 내성 관련 단백질(multidrug resistance related protein, MRP) 2, 담즙산염 배출 펌프(bile salt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OCT1의 억제제가 아니었음. 소포스부비르는 최대 비결합 혈장 농도를 100배 이상 초과하는 농도에서 OATP1B3과 OCT1을 억제했다. GS-331007은 또한 신장 수송체 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1의 억제제가 아니었음.
- 아미오다론, SOF 및 또 다른 HCV DAA를 투여받는 일부 환자들에서 시판 후 증례인 증상성 서맥의 기전을 조사하기 위해, 혈장 또는 조직 변위 또는 수송체에 의해 유발된 약물-약물 상호작용 가능성을 평가하는 일련의 시험에서 친지질성이 더 높은 DAA에서 약간의 혈장 및 조직 변위 가능성이 관찰되었지만, 확정적인 기전은 확인되지 않았음.

(VEL)

- 벨파타스비르는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4를 포함하여 시험한 인간 CYP 효소들의 활성을 억제하지 않았음(IC₅₀ > 25 μ M). 결과적으로, VEL은 이러한 효소에 의해 대사되는 약물의 대사 청소율을 억제할 것으로 예상되지 않음. VEL은 시험관 내에서 인간 UGT1A1의 활성에 대해 억제 효과를 보였으며, 해당 IC₅₀ 값은 1.56 μ M이었음. 인간 혈장에서의 비결합 C_{max}(< 3 nM)를 크게 초과하는 IC₅₀ 값에 기반하여, VEL이 체순환에서 UGT1A1의 임상적으로 관련 있는 억제제가 될 가능성은 낮음.
- 벨파타스비르는 CYP mRNA 또는 활성의 유도를 거의 또는 전혀 유발하지 않았음. CYP2C9, P-gp 또는 UGT1A1에서는 농도 의존적 mRNA 증가가 없었음.
- 벨파타스비르는 P-gp와 BCRP의 기질이며, 그 흡수는 병용투여되는 P-gp 및 BCRP 유도제에 의해 감소

하거나 억제제에 의해 증가할 수 있음. 수송 억제제 시클로스포린 A(cyclosporin A, CsA)를 사용한 임상 약물-약물 상호작용 시험에서 VEL의 흡수 증가가 나타남으로써 장내 흡수 과정에서 P-gp 및/또는 BCRP의 역할이 확인되었음. VEL이 OATP1B1, OATP1B3 또는 OCT1의 기질임을 보여주는 확실한 시험관 내 증거는 없었음. 그러나, 가해 약물 리팜핀(rifampin)을 단회 투여한 임상시험에서 VEL이 OATP1B1 및/또는 OATP1B3에 의해 약하게 영향을 받는 것으로 나타났음.

- VEL은 시험관 내에서 여러 수송체의 억제제이지만, 혈장 단백질 결합이 높고 순환 수치가 낮으므로 전신 약물-약물 상호작용의 가능성은 낮음. P-gp, MRP2, NTCP, OATP1B1, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 및 MATE1에 대한 VEL의 IC₅₀은 혈장 단백질 비결합 C_{max}(2.93 nM; 1% 단백질 결합을 가정)를 500배 넘게 초과함. 이는 이러한 수송체에 의해 매개되는 전신 약물 상호작용의 가능성이 없음을 보여줌. OATP1B1(0.26 μ M) 및 BCRP(0.30 μ M)에 대한 IC₅₀은 VEL의 비결합 C_{max}를 80배 넘게 초과함. 이는 이러한 수송체에 의해 매개되는 전신 약물-약물 상호작용의 가능성이 미미함을 보여줌.
- 추정되는 최대 장내 농도 453 μ M에 기반하여, VEL은 장내에서 발현되는 P-gp, BCRP, OATP2B1을 억제할 가능성이 있음. 시험관 내 결과와 부합되게, VEL은 임상에서 병용투여 시 탐색자 BCRP 기질인 로수바스타틴(rosuvastatin)과 탐색자 P-gp 기질인 디곡신(digoxin)의 노출을 증가시킴.
- 벨파타스비르는 또한 추정된 비결합 간 입구 농도 0.305 μ M(혈장 단백질 결합을 1%로 가정)에 근거하여, 일차 통과 중 간 흡수 수송체 OATP1B1(IC₅₀ = 1.5 μ M)과 OATP1B3(IC₅₀ = 0.26 μ M)을 억제할 약간의 가능성을 보였음. 이러한 시험관 내 소견은 임상 약물-약물 상호작용 시험의 기초가 되었으며, 해당 시험에서 VEL은 모델 OATP 기질인 프라바스타틴(pravastatin)의 수치가 중간 정도 증가(< 40%)하는 결과를 보였다. OATP 억제는 또한 동일한 시험에서 관찰된 로수바스타틴의 더 큰 증가에 원인으로 작용했을 가능성이 높음.

(VOX)

- VOX는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4를 포함하여 시험한 인간 CYP 효소들의 활성을 거의 또는 전혀 억제하지 않았으며(IC₅₀ > 11.2 μ M), 이러한 효소에 의해 대사되는 약물의 대사 청소율을 억제할 것으로 예상되지 않음. VOX는 시험관 내에서 인간 UGT1A1의 활성에 대해 억제 효과를 보였으며, 해당 IC₅₀ 값은 4.75 μ M이었음. 인간 혈장에서의 비결합 C_{max}(< 3 nM)를 >1000배 초과하는 IC₅₀ 값에 근거하여, VOX가 체순환에서 UGT1A1의 임상적으로 관련 있는 억제제가 될 가능성은 낮음.
- VOX는 UGT1A1, P-gp 및 CYP mRNA 또는 CYP 활성을 유도할 가능성을 거의 또는 전혀 보이지 않았음.
- VOX는 PXR, CAR 또는 AhR 매개 경로를 통해 임상적으로 관련 있는 유도제로 작용할 가능성이 낮음.
- VOX는 장내 유출 수송체 P-gp와 BCRP의 기질이며, 장내 흡수는 병용투여되는 P-gp 및 BCRP 유도제에 의해 감소하거나 억제제에 의해 증가할 수 있음. 임상시험에서도 VEL과 병용투여 시 감소된 노출이 관찰되므로 VOX 흡수가 흡수 수송을 통해 촉진될 수 있는 것으로 나타남. 추정 수송체는 확인되지 않았지만, 장에서 발현되는 OATP2B1의 VEL에 의한 억제가 역할을 할 수 있음. 복실라프레비르는 우선적 간 흡수의 대상이며, 그 전신 노출은 OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제가 존재할 때 증가함. 그 혈장 수치는 또한 OATP1B1의 알려진 기능 다형성 감소로 인해 증가할 수 있음. VOX는 간에 의해 독점적으로 제거되므로, 간 흡수 수송체의 약물 상호작용 또는 유전적 다형성은 약리학적 활성 간 수치에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음.
- VOX는 장내 BCRP와 간내 OATP1B1 및 OATP1B3을 억제할 가능성이 있는 것으로 확인됨. SOF/VEL/VOX에 대한 임상시험에서 이러한 수송체의 기질(예: 스타틴 및 빌리루빈)과의 약물 상호작용이 나타남. VOX는 시험관 내 분석에서 용해 한도(10 μ M)에서 P-gp의 억제제로 확인되지 않았지만, 위장관 내에서 도달할 수 있는 더 높은 농도에서 장내 P-gp의 억제를 배제할 수 없음. VOX는 간 수송체 OCT1의 억제제가 아니었으며 평가한 신장 수송체들(OAT1, OAT2, OCT2, MATE1)의 억제제가 아니었음.

(SOF/VEL/VOX)

- 비임상시험들은 개별 제제로서 SOF, VEL 및 VOX가 전통적인 약물 대사 효소계의 임상적으로 의미 있는 억제제 또는 유도제가 아니며, SOF, VEL 및 VOX의 병용이 CYP 또는 UGT1A1 매개 약물-약물 상호작용을 일으킬 가능성이 낮음을 시사함. UGT1A1 기질인 빅테그라비르(bictegravir)는 임상 약물-약물 상호작용 시험에서 SOF/VEL/VOX 병용투여에 의해 영향을 받지 않았음.
- CYP2C8 및 CYP3A4에 의한 대사가 VEL과 VOX의 청소율에 기여하기는 하지만, 어느 것도 이들 경로의 임상적으로 관련 있는 억제제는 아님.
- HCV 레플리콘에서 VEL 및 VOX를 함께 사용한 병용 시험에서 SOF의 세포내 활성화에 대한 길항작용의 증거는 없었음.
- 시험관내 시험 결과 SOF, VEL 또는 VOX를 개별제제로 사용한 유도시험에서 CYP 효소 유도 가능성이 매우 적음을 보여줌(20% 미만). 이와 일치하는 결과로 임상 약물-약물 상호작용 시험에서 유도의 증거는 관찰되지 않았으며, SOF/VEL/VOX는 뉴클레오티드(테노포비르 알라페나미드[tenofovir alafenamide] 및 엠트리시타빈[emtricitabine]), 비-뉴클레오시드(릴피비린[rilpivirine]), 인테그라제 억제제(빅테그라비르[bictegravir] 및 엘비테그라비르[elvitegravir])를 포함하여 병용투여되는 항레트로바이러스 약물의 수치를 의미 있게 감소시키지 않았음.
- 소포스부비르, VEL 및 VOX는 장내 유출 수송체 P-gp 및 BCRP의 기질이며, 그 장내 흡수는 장내 유출 수송체 억제제의 병용투여에 의해 증가하거나 유도제에 의해 감소할 수 있음. VEL과 VOX는 흡수 중에 도달할 수 있는 농도에서 P-gp와 BCRP에 의해 매개되는 장내 유출 수송을 억제할 가능성이 있음. 시험관 내에서 Caco-2 세포 단층을 통과하는 SOF의 투과성은 VEL을 포함하여 수송 억제제가 존재하는 상태에서 증가하였으며, SOF의 혈장 노출은 VEL 및 VEL/VOX와 병용투여 시 증가함. VEL 및 VOX에 의한 장내 BCRP 억제는 임상시험에서 SOF/VEL/VOX에서 관찰된 로수바스타틴에 대한 노출 증가의 한 원인이 되었을 가능성이 높음. VEL에 의한 장내 P-gp 억제는 VEL(단일 제제) 병용 시 탐색자 기질인 디곡신의 증가와 SOF/VEL/VOX 병용 시 탐색자 기질인 다비가트란 에텍실레이트(dabigatran etexilate) 증가의 한 원인이 되었을 가능성이 높음. VOX의 노출은 공복 상태에서 SOF 및 VEL과 병용투여 시 감소함. 이 상호작용은 장에서 도달할 수 있는 농도에서 VEL에 의한 장내 흡수 수송체 OATP2B1의 억제로 설명될 수 있음.
- SOF 또는 GS-331007이 간 수송체에 영향을 미칠 가능성에 대한 증거는 없지만, VEL 및 VOX는 간 흡수 수송체 OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제임. 임상시험에서 SOF/VEL/VOX 병용 시 프라바스타틴과 로수바스타틴의 노출이 증가함.
- 소포스부비르, 그 주요 대사물 GS-331007, VEL 및 VOX는 임상적으로 관련 있는 농도에서 신장 수송체 OCT2, OAT1, OAT3 또는 MATE1을 억제하지 않았음. GS-331007은 사구체 여과와 활성 세뇨관 분비의 복합적인 작용에 의해 신장에서 제거되며 이러한 신장 수송체의 기질이 아님. SOF, VEL 및 VOX의 병용은 이러한 신장 수송체의 억제를 통해 약물-약물 상호작용을 일으키지 않을 것이며, GS-331007은 이러한 수송체들의 억제제에 의해 영향을 받지 않을 것임.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- **소포스부비르**는 HCV 레플리콘과 감염성 바이러스계에 대한 시험관 내 활성으로 입증된 바와 같이 광범위한 유전자형의 HCV 복제에 대한 강력한 억제제임. SOF인 약리학적 활성 삼인산 대사물인 GS-461203 사용 시 NS5B 중합효소의 직접 억제가 관찰되었으며, 이는 NS5B 중합효소의 억제가 SOF가 HCV 복제를 억제하는 기전임을 나타냄.
- **벨파타스비르**는 유전자형 1~6 전반에서 HCV RNA 복제의 강력한 시험관 내 억제를 보인 새로운 HCV NS5A 억제제임. 시험관 내에서 SOF와 VEL의 병용은 부가적 항바이러스 활성을 보였으며 길항작용은 검출되지 않았음. 이 두 제제 간 교차 내성의 부재와 더불어, 이러한 자료는 SOF와 VEL의 병용투여가 강력한 항바이러스 활성과 유리한 내성 프로파일을 제공할 것임을 시사함.

- 또한 복실라프레비르는 거대고리형 HCV NS3/4A PI로서, HCV 유전자형 1~6에 대한 강력한 항바이러스 활성이 있고 이전 HCV NS3/4A PI에 비해 내성 프로파일이 개선되었음. 시험관 내에서 SOF와 VOX, SOF와 VEL 또는 VOX와 VEL의 병용은 부가적 항바이러스 활성을 보였으며 길항작용은 검출되지 않았음. 이들 세 제제 간에 교차 내성이 없는 점을 고려하여 SOF, VEL 및 VOX의 병용투여가 강력한 항바이러스 활성과 유리한 내성 프로파일을 제공할 것임을 시사함.
- SOF/VEL FDC로 투여 시, VEL에 의한 장내 P-gp 및 BCRP 억제로 인해 SOF에 대한 혈장 노출이 증가하지만, 주요 순환 대사물 GS-331007의 수치는 영향을 받지 않음. 두 제제의 상이한 특성으로 인해, 장내 흡수 후 SOF 및 VEL 병용투여의 영향은 예상되지 않음. 벨파타스비르는 시험관 내에서 일차 인간 간세포에서 약리학적 활성 뉴클레오시드 유사체 삼인산, GS-461203으로의 세포내 SOF 활성화에 영향을 미치지 않았음. 소포스부비르는 주로 탈인산화된 뉴클레오시드 대사물(GS-331007)로 신장에서 제거됨. 벨파타스비르는 담관 삼관 마우스, 랫트, 개에서 담즙 내 불변 모약물로 제거되는 것이 주요 제거 경로였음.
- SOF/VEL FDC와 비교하여 SOF/VEL/VOX FDC로 투여했을 때에는 주로 VOX에 의한 장내 유출 수송체의 억제로 인해, VEL의 노출이 증가함. 또한 VEL 및 VOX의 장내 유출 수송체의 억제로 인해 SOF 노출이 SOF 단독 투여에 비해 증가함. VOX에 대한 노출은 공복 상태에서 SOF 및 VEL과 병용하는 경우 VOX 단독 투여 시에 비해 감소하며, 이는 시험관 내에서 확인된 장내 흡수 수송체 OATP2B1의 VEL 억제로 인한 것일 가능성이 가장 높음. 이 영향은 SOF/VEL/VOX를 음식물과 함께 투여하면 완화됨. 개별 제제에 비해 병용요법의 흡수 프로파일을 변화시키는 확인된 전신순환 전(presystemic) 상호작용 외에 병용요법 내에서 전신 상호작용이 발생할 가능성은 거의 없음. SOF는 다른 2가지 성분과 구별되는 대사 및 제거 프로파일을 가짐. 주로 CYP3A4에 의한 대사가 VEL과 VOX의 청소율에 기여하지만, 둘 중 어느 것도 이 경로의 임상적으로 관련 있는 억제제가 아니며, 개별제제의 약물대사에 관여하는 통상적인 효소계에 대한 임상적으로 의미있는 억제제 또는 유도제가 아닌 것으로 판단됨. 따라서 SOF, VEL 및 VOX 복합제가 CYP나 UGT1A1을 매개로 한 약물 간 상호작용을 일으킬 가능성은 낮을 것으로 사료됨. VEL는 시험관 내 인간 간세포에서 SOF의 대사 활성화에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, HCV 레플리콘에 대한 항바이러스 분석에서는 성분들 간 길항작용의 가능성이 보이지 않았음.
- 세가지 제제는 모두 안전성 약리 연구 결과 core battery 기관 계통에 관련된 영향을 미치지 않았음. 이러한 영향을 감안할 때, FDC를 사용한 추가적인 안전성 약리연구는 불필요한 것으로 사료됨. SOF와 DCV 및 아미오다론의 병용은 기니피그에서 분리한 심장에서 A-H 간격을 연장시켰으며, 이는 아미오다론, SOF 및 또 다른 HCV DAA를 투여받은 일부 환자들에서 관찰된 증상성 서맥과 일치하였음. 따라서 아미오다론을 SOF/VEL/VOX 복합제와 병용투여하는 것은 권장되지 않음.
- 소포스부비르는 주요 대사물 GS-461203로 대사된 후 신장에서 제거되지만, VEL과 VOX의 주요 제거 경로는 불변 모약물과 간 대사물로서의 담즙 배설임.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상제도과-4202호(2021.8.10.), GCP 실사 면제
- TOC: 제출(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 50건
 - SOF/VEL/VOX 1상 7건, 2상 4건, 3상 4건, 가교자료 제출
 - VOX 1상 7건 1b상 1건

- 1상 시험으로 SOF/VEL/VOX 복합제의 건강인 또는 환자에서 단회, 반복투여 실시, 제형에 대한 BA 평가 및 간장애(간경화), 약물상호작용시험 실시됨
- 식이영향, 제형, 간장애, 신장애, 약물상호작용시험, QT 평가는 VOX 단일제 투여 후 평가됨
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GS-US-367-1171(POLARIS-1), GS-US-367-1172(POLARIS-2), GS-US-367-1173(POLARIS-3), GS-US-367-1170(POLARIS-4)이다.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [GS-US-367-1176] 건강한 피험자에서 소포스부비르/GS-5816/GS-9857 고정 용량 복합 정제에 대한 상대적 생체 이용률 및 음식의 영향을 평가하기 위한 1상, 무작위 배정, 공개-라벨, 단회 투여 연구				
· 제형 간 생체이용률 비교, food-effect				
1상	건강한 성인 68명 (모두 완료)	(A) 상대적 생체이용률: SOF/VEL FDC+VOX 또는 SOF/VEL/VOX FDC로서 투여. (400/100/100mg) (B) food effect: 공복 또는 고지방 식사와 함께, FDC (400/100/100mg) 단회 투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF/VEL/VOX 및 SOF/VEL+COD는 중간지방 식사 후 투여했을 때 SOF, GS-566500, GS-331007, VEL, VOX에 대하여 PK가 동등하였음(동등성 범위 70~143%). ·고지방/고칼로리 식사 후 SOF/VEL/VOX 투여 시 VOX 노출이 크게 증가하였음 ·내약성이 우수함
2. [P7977-0111] PSI-7977 정제 제제 및 음식물의 영향에 대한 PSI-7851 캡슐 제제의 상대적 생체이용률을 평가하기 위한 단일 투여, 무작위배정, 3 기간, 교차 연구				
· 음식물 영향에 대한 상대적 생체이용률 비교				
1상	건강한 성인 24명 (모두 완료)	(A) 공복 GS-9851 캡슐 2X100mg cap (B) 공복 SOF 정제 2X100mg (C) 고지방식이, SOF 2X100mg -휴약기 7일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·캡슐과 정제는 비동등함.(대사체인 GS-331007의 Cmax 및 AUCinf는 각각 107% 및 48% 높았음). ·고지방식사와 투여시 대사체(GS-331007)의 Cmax는 약 30% 낮았음. ·식사 및 공복 조건에서의 AUCinf 값이 유사하므로, SOF는 음식 여부와 상관 없이 투여 가능 ·내약성 우수
3. [P7977-1318] PSI-7977 정제 200 mg 대 PSI-7977 정제 400 mg의 생물학적동등성과 음식물이 400 mg 정제 생체이용률에 미치는 영향을 평가하기 위한 단일 투여, 무작위배정, 3-기간, 교차 연구				
· 생물학적 동등성 및 음식물로 인한 생체이용률 영향 평가				
1상	건강한 성인 24명 (모두 완료)	(A) 공복 GS-9851 캡슐 2X100mg cap (B) 공복 SOF 정제 2X100mg (C) 고지방식이, SOF 1X400mg -휴약기 7일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·200mg 정제와 400mg 정제의 생동성이 입증됨. ·식사 및 공복 조건에서의 AUCinf 값이 유사하므로, SOF는 음식 여부와 상관 없이 투여 가능 ·내약성 우수
4. [GS-US-334-0131] GS-7977과 항레트로바이러스제 에파비렌스/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(EFV/FTC/TDF), 강화 단백질분해효소억제제, 다루나비어/리토나비어(DRV/r), 통합효소 억제제, 라테그라비어(RAL) 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 릴피비린(RPV) 간의 약동학 약물 대 약물 상호작용을 조사한 1상 개방 표지 연구				
· ARV(mg)및 SOF(mg) 병용투여 후 PK, SOF 단독투여와 비교 평가				

1상	건강한 성인 88명(86명 완료)(18~45세)	·SOF(400)+ATR(EFV600, FTC200,TDF300). 공복 ·SOF(400)+DRV/r(2x400). 식사 ·SOF(400)+RAL(1x400). 공복 ·SOF(400)+RPV(1x25). 식사 ·II형 SOF(400). 공복	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF 또는 평가된 ARV는 병용투여 시 용량 변경 불필요 ·SOF 및 대사물 그리고 EFV, FTC, TFV, DRV/r, RPV, RAL 간 DDI 없음(HIV/HCV 동시감염 시 SOF 400 mg을 다양한 ARV요법과 함께 병용투여 가능) ·내약성 우수 ·SOF 및 SOF II형 혈장 노출의 PK 동등성 입증함
----	----------------------------	--	---	--

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리시험				
1. [GS-US-367-1657] 건강한 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX와 HIV ARV 사이에 약물간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
· HIV ARV(COBI, DRV, EVG, FTC, RPV, RTV, TAF 및 TFV)와의 약물상호작용				
1상	건강한 성인 90명(86명 완료)	<p>코호트 1 SOF/VEL/VOX + VOX(1~10일차), SOF/VEL/VOX + VOX 및 FTC/RPV/TAF(11~20일차) 그리고 FTC/RPV/TAF(21~30일차)</p> <p>코호트 2 SOF/VEL/VOX + VOX(1~10일차), SOF/VEL/VOX + VOX 및 EVG/COBI/FTC/TAF(11~20일차) 그리고 EVG/COBI/FTC/TAF(21~30일차)</p> <p>코호트 3 SOF/VEL/VOX + VOX(1~10일차), SOF/VEL/VOX + VOX 및 DRV + RTV + FTC/TDF(11~20일차) 그리고 DRV + RTV + FTC/TDF(21~30일차)</p>	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p><ARV가 SOF/VEL/VOX+VOX의 PK에 미치는 영향> ·SOF/VEL/VOX+VOX 및 FTC/RPV/TAF: 변화 없음 ·SOF/VEL/VOX+VOX 및 EVG/COBI/FTC/TAF: SOF/VEL/VOX+VOX 단독투여시보다 VOX의 AUCtau, Cmax 및 Ctau가 각각 171%, 92%, 350% 더 높아짐. VEL의 AUCtau, Cmax는 변화 없었으나, Ctau는 46% 더 높았음. SOF의 AUCtau는 변화 없었으나, Cmax는 27% 높았음. GS566500 노출은 두 치료 후 유사. GS-331007의 AUCtau는 43% 상승했지만, Cmax는 변화없었음 ·SOF/VEL/VOX+VOX 및 DRV+RTV+FTC/TDF: SOF/VEL/VOX+VOX 단독투여시보다 VOX의 AUCtau, Cmax 및 Ctau가 각각 143%, 72%, 300% 더 높아짐. SOF Cmax는 30% 낮아졌으나, 다른 주성분 및 대사체 노출은 변화없음. <SOF/VEL/VOX+VOX가 ARV의 PK에 미치는 영향> ·FTC/RPV/TAF 및 SOF/VEL/VOX+VOX: 평균 TAF AUClast 및 Cmax는 FTC/RPV/TAF를 단독 투여했을 때보다 각각 52% 및 32% 더 높았고 평균 TFV AUCtau, Cmax 및 Ctau는 각각 79%, 64% 및 89% 더 높았음 ·EVG/COBI/FTC/TAF 및 SOF/VEL/VOX+VOX: EVG의 AUCtau, Cmax는 변화없으나, Ctau는 32% 상승함. COBI의 AUCtau, Ctau는 각각 50%, 250% 상승하였고, Cmax는 변화없음. TAF Cmax는 21% 감소, AUClast 또는 TFV의 AUCtau, Cmax, Ctau는 변화없음. ·DRV+RTV+FTC/TDF 및 SOF/VEL/VOX+VOX: DRV의 AUCtau 및 Cmax는 변화없고, Ctau는 34% 감소</p>

				<p>함. RTV의 AUCtau 및 Cmax는 45%, 60% 높아졌고, Ctau는 변화없음. FTC(엠트리시타빈) 노출은 두 치료 후 유사하였음. TFV(TDF) 노출은 병용투여시 증가하였음(AUCtau: 39%, Cmax: 48%, Ctau: 47%).</p> <p>☞FTC, RPV, TAF, TDF와 병용투여 후 용량조절은 필요하지 않음. PK 강화제(COBI 및 RTV)를 포함한 항레트로바이러스 요법에서 VOX 노출이 다소 증가함(AUCtau 143~171%). SOF 또는 그 대사물, VEL 또는 ARV의 PK에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았음. 전반적으로 내약성이 우수함.</p>
2. [GS-US-367-1726] 건강한 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX와 대표적인 H2RA 또는 PPI 사이에 약물 간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구 · 대표 H2RA 또는 PPI와 병용 투여시 SOF/VEL/VOX의 PK 평가				
1상	건강한 성인 104명 (103명 완료)	SOF/VEL/VOX 단독 또는 파모티딘 (40mg), 오메프라졸(20mg, 40mg)과 병용투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>·파모티딘 40 mg은 SOF/VEL/VOX PK에 영향을 미치지 않았음.</p> <p>·오메프라졸 20 mg과 함께 SOF/VEL/VOX 투여시 VEL 노출이 약 50% 감소함. SOF 및 VOX의 PK 변화는 경미하고 이는 VEL에 대한 부차적 영향일 가능성이 있음.</p> <p>·SOF/VEL/VOX을 파모티딘 또는 오메프라졸과 함께 투여했을 때 일반적으로 건강한 피험자에서 우수한 내약성을 보임.</p>
3. [GS-US-367-1727] 건강한 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX FDC와 약물 운반체 프로브 기질 및 억제제 사이에 약물 간 상호작용을 평가하기 위한 1상 연구 ·표현형 프로브를 사용하여 OATP/BCRP 및 P-gp 기질에 대한 SOF/VEL/VOX+VOX의 효과와 SOF/VEL/VOX PK에 대한 HIV ARV(DRV/r, ATV/r, EVG/c)의 효과 평가				
1상	건강한 성인 71명(70명 완료)	프라바스타틴(40mg), 로수바스타틴(10mg) 투여 후 SOF/VEL/VOX의 효과, DAB(75mg) 단독 또는 SOF/VEL/VOX 투여 후 DAB 투여 영향. SOF/VEL/VOX 단독 또는 DRV 800mg, RTV 100mg과 병용투여, ATV 300mg, RTV 100mg과 병용투여, EVG 150mg, COBI 150mg과 병용투여 효과	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<p>·표현형 프로브 PRA(OATP 기질), ROSU(OATP/BCRP 기질) 및 DAB(P-gp 기질)를 사용하여 OATP, BCRP 및 P-gp 기질에 대한 SOF/VEL/VOX+VOX의 효과를 평가하였을 때, 프라바스타틴 AUCinf 및 Cmax는 병용투여시 각각 116% 및 89% 더 높았음. 로수바스타틴 AUCinf 및 Cmax는 병용투여 후 각각 639% 및 1788% 더 높았음. DAB 단독 투여와 비교했을 때 증가된 총(유리+접합) DAB 노출(평균 AUCinf 161% 증가, 평균 Cmax 187% 증가) 및 유리 DAB 노출(평균 AUCinf 122% 증가, 평균 Cmax 134% 증가)이 확인됨.</p> <p>☞SOF/VEL/VOX 조합은 BCRP를 억제하고, OATP 및 P-gp를 이보다 약한 수준으로 억제함.</p> <p>·ARV(DRV/r, ATV/r 또는 EVG/c)와의 약물 상호작용 가능성 평가 결과, SOF/VEL/VOX+ATV/r 투여시 VOX의 AUCinf 및 Cmax가 각각 331%, 342% 증가하였으며, DRV/r 또는 EVG/c와 병용투여 시에는 미미한 변화를 보이거나 변화가 없었음.</p> <p>☞ATV/r과 SOF/VEL/VOX의 다중용량 투여는 더 이</p>

				상 평가되지 않을 것임.
4. [GS-US-367-1909] 건강한 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX와 대표적 호르몬 피임약 사이에 약물간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
1상	가임연령의 건강한 여성 15명(15명 완료)	병용약: 노르게스티메이트, 에티날에스트라디올	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·NGM/EE와 SOF/VEL/VOX+VOX 투여 후 PK 상호작용은 관찰되지 않았으며, 각 성분 및 대사체의 노출은 과거 데이터에서 관찰된 노출범위 이내이고, 병용투여시 피임 효과 손실은 예상되지 않음. ·내약성이 우수하였음
5. [GS-US-380-1999] 건강한 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX와 BIC/FTC/TAF 사이에 약물간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
1상	건강한 성인 30명(30명 완료)	10일 동안 B/F/TAF 10일 동안 B/F/TAF + SOF/VEL/VOX + VOX 10일 동안 SOF/VEL/VOX + VOX	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·BIC 및 FTC 혈장노출은 두 치료군에서 모두 유사함 (동등성 범위 70~143%). ·BIC/FTC/TAF 단독투여와 비교하여 병용투여시 TAF와 TFV의 AUCtau, Cmax, Ctau가 모두 상승함(각각 57.3%, 58.0%, 28.1% 및 67.4%, 51.4%, 73.6%). 그러나 이러한 변화는 젠보야 및 데스코비 임상개발 프로그램에서 설정된 안전하고 효과적인 넓은 TAF 노출범위에 포함되고, TFV노출은 TDF 치료 후 관찰된 것보다 현저히 낮았기 때문에 임상적으로 관련있는 것으로 간주되지 않음. ·BIC, FTC, TAF, TFV, SOF, 그 대사물(GS-566500 및 GS-331007), VEL 또는 VOX의 혈장 PK에서 임상적으로 유의미한 차이는 없었고, 이들 약제의 병용투여시 용량 조절은 필요치 않으며, 내약성이 우수하였음
6. [GS-US-367-1905] 건강한 일본인 피험자와 일본인이 아닌 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX의 PK 및 안전성을 평가하기 위한 1상 연구				
1상	건강한 성인 40명(40명 완료) 일본인 20 백인 20	SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) + VOX 100 mg을 제1일-제10일에 음식과 함께 투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·VOX의 PK 노출은 일본인에서 약 2배 더 높았음. SOF, 대사물 및 VEL PK는 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않음. ·내약성은 우수함
VOX				
1. [GS-US-338-1130] 건강한 피험자를 대상으로 VOX의 두 가지 제제와 HCV 항레트로바이러스 제제 사이에 약물간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
·단회 및 반복 PK, 용량증량, 대사산물, 단독 및 병용투여 PK, 식이영향, DDI				
1상	건강한 성인 133명 (132명 완료)	<u>코호트1</u> : 공복 SOF/VEL FDC(400/100) QD 4일 →VOX(200) 7일 →SOF/VEL(400/100)+VOX(200) 4일 <u>코호트2</u> : 공복 및 중지방 식사후 VOX (100) 단독 단회투여 비교 (제형변경) <u>코호트3</u> : 공복 및 중지방 식사 후	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·코호트1: VOX+SOF/VEL 투여 시 VOX 단독에 비해 VOX AUCtau, Cmax 및 Ctau가 각각 63%, 72% 및 41% 감소하고, SOF, GS-566500, GS-331007 및 VEL 노출은 변화없음(동등성 범위 70~143%). ·코호트2: 공복투여(50mg×2)에 비해 변경후 제제 (100mg) 투여시 AUCinf는 같았고, Cmax는 약 40% 증가함. 공복투여와 비교 시 AUCinf 및 Cmax가 약 50% 증가됨. ·코호트3: 중간지방 또는 저지방 식사 후 VOX+SOF/VEL 병용투여 시 공복상태에 비해 VOX의

		SOF/VEL(400/100)+VOX(100) <u>코호트4</u> : 중지방식사 후 VOX 용량증가(300, 600, 900mg) <u>코호트5</u> : 중지방식사 후 VOX QD 10일 반복투여 <u>코호트6</u> : 중지방식사 후 VOX QD 10일 →VOX+LDV/SOF FDC QD 10일 →LDV/SOF FDC QD 10일 코호트7: 공복 VOX 단회, LDV/SOF FDC 단회, VOX+LDV/SOF FDC 단회투여 코호트1: 15일 코호트2,3,4,7: 3일 코호트5: 10일 코호트6: 30일		노출을 증가시킴. AUCinf와 Cmax는 중간지방 식사 시 각각 185%, 259% 증가하였고, 저지방식사 시 각각 112% 및 147% 증가함. SOF/VEL 투여 후보다 SOF/VEL+VOX 병용투여 후 VEL, SOF, GS-566500 및 GS-331007 노출에 식이영향이 더 컸음. 이 차이는 VOX에 의한 장내 P-gp 억제정도 차이에 기인할 가능 성이 높음. ·코호트2 및 3: 공복상태에서 VOX 단독투여에 비해 공 복상태에서 병용투여시 VOX의 AUCinf 및 Cmax는 각각 36%, 39% 감소한 반면, 중간지방 식사 후 병용 투여시 각각 22%, 43% 증가함. ·코호트4: 중간지방식사 후 ACUinf 및 Cmax 증가폭은 용량비례수준보다 컸음. ·코호트5: VOX 200mg 변형제제는 중간지방식사와 투 여시 HCV 감염 피험자에서 관찰된 항정상태 노출과 비슷함. ·코호트6: LDV/SOF제제와 병용시 VOX 단독투여와 비 교하여 AUCinf 및 Cmax는 단회투여 후 각각 69%, 58%, 반복투여 후 항정상태에서 156%, 103% 증가시 킴. LDV노출은 VOX 반복투여 후 약간 증가함 (AUCinf 및 Cmax 각각 37%, 49% 증가). VOX는 SOF 및 그 대사물 PK에 영향을 미치지 않음(동등성범 위 70~143%) ·코호트7: VOX+LDV/SOF 투여 시 VOX의 AUCinf는 비슷했지만, Cmax는 18% 정도 약간 감소함. LDV의 AUCinf 및 Cmax는 각각 24% 및 19%만큼 약간 감소 한 반면 SOF 및 그 대사물 노출은 영향을 받지 않았 음.
1. [GS-US-338-1120] 건강한 피험자 대상 VOX의 안전성 및 PK와 VOX PK에 대한 식품 및 용액 제제의 효과를 평가하기 위한 1상 연구 · FIH study, 단독투여 단회 및 반복 PK, 용량증량, 용액제형평가, 식이영향				
1상	건강한 성인 81명 (81명 완료)	파트A: 11일 코호트1: 30mg 코호트2: 100mg 코호트3: 300mg 코호트4~6: 10~600mg: 미수 행 파트B: 2일 코호트7/8/9: 공복-일반식/공 복-고지방식/공복-용액제제 VOX 100 mg 단회투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·일반적으로 우수한 내약성 보임. ·단일 또는 다중 용량 범위에서 선형 PK를 나타냄. 반 감기는 길고(28~41시간), AUCtau, Cmax, Ctau에 대 해 2.8~3.6의 축적 비율이 관찰됨. ·식이영향은 VOX 흡수 정도를 약 2배 증가시킴. ·VOX의 용액 제제는 개인 간 변동성을 감소시키면서 VOX 노출을 상당히 증가시킴(약 3배).
1. [GS-US-338-1121] HCV 감염 피험자에서 VOX의 안전성, PK 및 항바이러스 활성을 평가하기 위한 1b상 연구				
1b 상	HCV 감염 환자 101명 (88명 완료)	<u>코호트 1~6(각각 HCV GT 1a, 3, 2, 4, 1b, 3a):</u> VOX 50 mg, 100 mg 또는 300 mg ± 위약 또는 위약만 3일	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및	·VOX 100 mg을 사용한 3일간의 단일 요법은 유전자 형 1-4형 HCV 감염 피험자에서 기준선 HCV RNA로 부터 $\geq 3 \log_{10}$ IU/mL의 최대 수준 감소를 보였고,

		<p>동안 GT에 따라 단식(GT 3a 대상체에게는 식사 후 투여)</p> <p><u>코호트 10(모든 HCV GT):</u></p> <p>3일 동안(중지방 혹은 저지방) 식사 후 VOX 100 mg ± SOF/VEL QD 투여</p>	<p>내약성 등</p>	<p>이는 범유전자형 시험관내 레플리콘 데이터와 일치함.</p> <p>·베이스라인 NS3 RAV의 존재는 VOX를 사용한 3일간의 단일 요법의 반응에 영향을 미치지 않았음. 복실라 프레비르는 1세대 PI에 대한 향상된 내성 프로파일을 보여줌. 대부분의 피험자는 투약 또는 베이스라인 이후 기간 동안 NS3 RAV를 보이지 않았음.</p> <p>·나타난 NS3 RAV의 대부분은 12주까지 지속되지 않았으며, 이는 야생형 바이러스에 비해 이러한 돌연변이 복제력이 감소되었음을 시사함.</p> <p>·환자대상 공복투여시 50~300 mg 투여량 범위에 걸쳐 투여량에 비례하여 AUC와 Cmax가 증가함</p> <p>·$t_{1/2}$(중앙값 29~42시간)은 길었고, VOX 노출의 상당한 축적(2.0~2.6배)이 관찰됨.</p> <p>·VOX의 혈장 PK는 유전자형 1a, 1b, 2, 3 또는 4형 HCV 감염 피험자에서 유사.</p> <p>·음식과 함께 투여 시 유전자형 1a, 1b, 2, 3 또는 4형 HCV 감염 피험자에게 > 90%의 최대 항바이러스 반응을 제공할 것으로 예측됨.</p> <p>·HCV 감염 남성과 여성에서 50~300 mg을 3일 동안 1일 1회 투여했을 때와 SOF/VEL FDC(400/100 mg)+VOX 100 mg 투여시 안전하고 우수한 내약성을 보임. 시험 약물과 관련된 것으로 평가된 SAE로 심방 세동이 보고됨</p>
<p>1. [GS-US-338-1123] 건강한 피험자를 대상으로 VOX가 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 1상 연구</p> <p>· QTcF 평가</p>				
1상	<p>건강한 성인 49명(47명 완료)</p>	<p>치료 A: 단회 용량의 VOX 300 mg (100 mg × 3정) + 위약(× 6정)</p> <p>치료 B: 단회 용량의 VOX 900 mg (100 mg × 9정)</p> <p>치료 C: 단회 용량의 위약 (100 mg × 9정)</p> <p>치료 D: 단회 용량의 목시플록사신 400 mg</p>	<p><약동학> PK</p> <p><1차> QTcF</p> <p><2차> QTcB, QTcN 및 QTcI</p> <p><안전성> 내약성</p>	<p>·QTcF 연장 효과는 없음</p> <p>·단일용량 300mg 및 900mg 투여 시 내약성이 우수하였음. 고용량에서 자주 나타난 AE는 위장관 장애임.</p> <p>·대조군(목시플록사신) 투여 후 3등급 AE(아밀라아제 증가) 및 1등급 AE(혈중 칼륨 증가)로 연구 중단함.</p>
<p>1. [GS-US-338-1124] 건강한 피험자를 대상으로 VOX의 PK, 대사, 배설을 평가하기 위한 1상 시험</p> <p>· mass balance</p>				
1상	<p>건강한 성인 8명(8명 완료)</p>	<p>VOX 100mg: [14C] VOX 50 μ Ci(50.78 mg의 VOX에 해당) 2 캡슐 및 방사성 표지가 없는 VOX 49.22 mg</p>	<p><약동학> PK 파라미터</p> <p><안전성> 이상반응 및 내약성 등</p>	<p>·VOX의 단일 경구 투여 후 [14C] 방사능의 총 평균 회수율 약 94%임. 모든 방사능은 대변에서 회수됨.</p> <p>·[14C]-VOX 투여 후 전신노출된 약물은 대부분 모약물이었음(91.0%) 1~120시간까지 전혈 대 혈장 농도비율은 0.500~0.798 범위로 총 방사능이 적혈구로부터 제거되었음을 의미함. 전반적으로 인체데이터는 비임상종에서 확립된 VOX의 프로파일과 일치함.</p> <p>·대변으로 배출된 주요 대사물질은 미변화체로, 투여량</p>

				의 39.8%가 대변으로 배출되었음. 알려진 가수분해 대사산물 중 하나인 M19(des-[메틸사이클로프로필설폰아미드]-VOX)는 22.1%였고, M21(des-[메틸사이클로프로필설폰아미드]-oxy-VOX-1, 5.4%) 또는 M25(des-[메틸사이클로프로필설폰아미드]-oxy-VOX-2, 3.87%)로 추가 산화될 수 있었음. 알려진 탈수소화 대사물인 M9(dehydro-VOX-2, 7.50%)도 확인됨. ·종합적으로, 이러한 결과는 인체에서 VOX가 전신 혈장 노출의 90%를 넘고 VOX 대사의 정도가 보통이며 배설물(투여 용량의 약 94%)로 제거된 형태는 대부분 모체 VOX(대략 약 용량의 40%)라는 점을 시사함.																																						
1. [GS-US-338-1125] 중증 신장애 피험자와 건강한 비교 대조군 피험자에게서 VOX의 단위 투여 PK 및 안전성을 평가한 1상 시험																																										
1상	20명 등록, 20명 완료 중증신장애 10명, 정상: 10명	식사 후 VOX 100mg 단위투여 *중증신장애(C _{Lcr} < 30 mL/min)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·경증, 중등도, 중증 신장애 피험자에게는 VOX 용량 조절이 필요하지 않음																																						
	<table><tr><th rowspan="2">VOX PK 매개변수</th><th colspan="2">GLSM</th><th>%GLSM 비율(90% CI)</th></tr><tr><th>중증 신장애 (N = 10)</th><th>정상적인 신장 기능 (N = 10)</th><th>신장애 정상적인 기능</th></tr><tr><td>AUC_{last}(ng•h/mL)</td><td>662.75</td><td>383.27</td><td>172.92 (97.93, 305.33)</td></tr><tr><td>AUC_{inf}(ng•h/mL)</td><td>772.13</td><td>450.83</td><td>171.27 (97.65, 300.38)</td></tr><tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>49.23</td><td>33.85</td><td>145.43 (83.77, 252.48)</td></tr></table>				VOX PK 매개변수	GLSM		%GLSM 비율(90% CI)	중증 신장애 (N = 10)	정상적인 신장 기능 (N = 10)	신장애 정상적인 기능	AUC _{last} (ng•h/mL)	662.75	383.27	172.92 (97.93, 305.33)	AUC _{inf} (ng•h/mL)	772.13	450.83	171.27 (97.65, 300.38)	C _{max} (ng/mL)	49.23	33.85	145.43 (83.77, 252.48)																			
	VOX PK 매개변수	GLSM		%GLSM 비율(90% CI)																																						
		중증 신장애 (N = 10)	정상적인 신장 기능 (N = 10)	신장애 정상적인 기능																																						
	AUC _{last} (ng•h/mL)	662.75	383.27	172.92 (97.93, 305.33)																																						
AUC _{inf} (ng•h/mL)	772.13	450.83	171.27 (97.65, 300.38)																																							
C _{max} (ng/mL)	49.23	33.85	145.43 (83.77, 252.48)																																							
1. [GS-US-338-1126] 정상 간 기능, 중등도 간장애 및 중증 간장애가 있는 피험자를 대상으로 VOX의 단일 용량 PK 및 안전성을 평가하기 위한 1상 연구																																										
1상	33명 등록, 33명 완료 중등도 간장애 10명, 중증간장애 9명, 정상 14명	식사 후 VOX 100mg 단위투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·전체 노출(AUC _{inf})은 정상 간 기능을 가진 대조군 피험자와 비교하여 중등도 간장애가 있는 피험자에서 약 299% 더 높았고 중증 간장애가 있는 피험자에서 약 500% 더 높았음 ·내약성은 우수함																																						
	<table><tr><th rowspan="2">PK 매개변수</th><th colspan="2">평균(%CV)</th><th rowspan="2">GLSM 비율(90% CI) 시험/비교</th></tr><tr><th>정상 간기능군 (대조)</th><th>중증 간장애군 (검사)</th></tr><tr><td colspan="4">중등도 간장애(N = 10) vs 대조군 정상 간 기능(N = 10)</td></tr><tr><td>AUC_{last}(h*ng/mL)</td><td>614.5 (72.9)</td><td>2801.3 (60.9)</td><td>411.62 (214.72, 789.08)</td></tr><tr><td>AUC_{inf}(h*ng/mL)</td><td>673.0 (70.2)</td><td>3021.9 (61.0)</td><td>399.24 (210.89, 755.81)</td></tr><tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>63.7 (53.6)</td><td>304.8 (95.4)</td><td>338.41 (168.96, 677.79)</td></tr><tr><td colspan="4">중증 간장애(N = 9) vs 대조군 정상 간 기능(N = 9)</td></tr><tr><td>AUC_{last}(h*ng/mL)</td><td>714.6 (65.0)</td><td>4816.4 (60.2)</td><td>644.15 (364.67, 1137.82)</td></tr><tr><td>AUC_{inf}(h*ng/mL)</td><td>810.6 (62.5)</td><td>5066.1 (59.3)</td><td>599.63 (342.36, 1050.22)</td></tr><tr><td>C_{max}(ng/mL)</td><td>58.8 (57.6)</td><td>498.1 (66.7)</td><td>713.92 (384.07, 1327.06)</td></tr></table>				PK 매개변수	평균(%CV)		GLSM 비율(90% CI) 시험/비교	정상 간기능군 (대조)	중증 간장애군 (검사)	중등도 간장애(N = 10) vs 대조군 정상 간 기능(N = 10)				AUC _{last} (h*ng/mL)	614.5 (72.9)	2801.3 (60.9)	411.62 (214.72, 789.08)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	673.0 (70.2)	3021.9 (61.0)	399.24 (210.89, 755.81)	C _{max} (ng/mL)	63.7 (53.6)	304.8 (95.4)	338.41 (168.96, 677.79)	중증 간장애(N = 9) vs 대조군 정상 간 기능(N = 9)				AUC _{last} (h*ng/mL)	714.6 (65.0)	4816.4 (60.2)	644.15 (364.67, 1137.82)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	810.6 (62.5)	5066.1 (59.3)	599.63 (342.36, 1050.22)	C _{max} (ng/mL)	58.8 (57.6)	498.1 (66.7)	713.92 (384.07, 1327.06)
	PK 매개변수	평균(%CV)		GLSM 비율(90% CI) 시험/비교																																						
		정상 간기능군 (대조)	중증 간장애군 (검사)																																							
	중등도 간장애(N = 10) vs 대조군 정상 간 기능(N = 10)																																									
	AUC _{last} (h*ng/mL)	614.5 (72.9)	2801.3 (60.9)	411.62 (214.72, 789.08)																																						
	AUC _{inf} (h*ng/mL)	673.0 (70.2)	3021.9 (61.0)	399.24 (210.89, 755.81)																																						
	C _{max} (ng/mL)	63.7 (53.6)	304.8 (95.4)	338.41 (168.96, 677.79)																																						
	중증 간장애(N = 9) vs 대조군 정상 간 기능(N = 9)																																									
	AUC _{last} (h*ng/mL)	714.6 (65.0)	4816.4 (60.2)	644.15 (364.67, 1137.82)																																						
AUC _{inf} (h*ng/mL)	810.6 (62.5)	5066.1 (59.3)	599.63 (342.36, 1050.22)																																							
C _{max} (ng/mL)	58.8 (57.6)	498.1 (66.7)	713.92 (384.07, 1327.06)																																							
1. [GS-US-338-1417] GS-9857과 프로브 약물 간의 운반체와 시토크롬 P(CYP)450 매개 약물 간 상호작용을 평가하기 위한 1상 연구																																										
· DDI																																										

1상	건강한 성인 98명(93명 완료)	<p><u>코호트 1: 공복</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •치료 A: 단회 VOX 100 mg •치료 B: 단회 CsA 600 mg(100 mg × 6캡슐) •치료 C: 단회 CsA 600 mg(100 mg × 6캡슐) + VOX 100 mg •치료 D: 단회 RIF 600 mg(300 mg × 2캡슐) + VOX 100 mg <p><u>코호트 2: 중지방 식사</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •치료 E: 제1일에 단회 용량의 VOX 100 mg •치료 F: 제9일~제12일에 VCZ 200 mg BID로 투여. 제9일에는 단회 용량의 VOX 100 mg과 병용 투여. •치료 G: 제20일~제23일에 GFZ 600 mg BID로 투여. 제20일에는 단회 VOX 100 mg과 병용 투여. <p><u>코호트 3: 중지방 식사</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •치료 H: 제1일에 단회 VOX 100 mg •치료 I: 제9일~제15일에 RIF 600 mg(300 mg × 2캡슐) QD 투여 후 제16일에 VOX 100 mg 단회투여 <p><u>코호트 4: 중지방 식사</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •치료 J: 제1일에 단회 VOX 100 mg •치료 K: 제9일에 자몽주스 1회 복용(10 온스 [약 300 mL]) + VOX 100 mg 	<p><약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등</p>	<p>·강력한 OATP/MRP2/P-gp 억제제인 시클로스포린은 병용투여 후 VOX AUCinf(9.4배) 및 Cmax(19배)를 유의하게 증가시킴. 단일 용량 RIF(강력한 간 OATP 억제제)는 병용투여 후 VOX AUCinf(7.9 배) 및 Cmax(11 배)를 유의하게 증가시킴. 자몽 주스(장내 OATP 억제제)는 병용투여 후 VOX 노출에 영향을 미치지 않았으며, 이는 VOX가 식품과 함께 투여 될 때 장내 OATP 억제에 의한 영향을 받지 않음을 시사함. ☞ VOX 노출이 강력한 간 OATP 억제에 의해 유의하게 증가하고 장 P-gp 억제에 의해서는 더 적은 정도로(< 2 배) 증가하므로, 강력하거나 중간 정도의 간 OATP 억제제와 함께 투여하는 것은 권장되지 않고, 강력한 P-gp 억제제를 병용투여 시 주의가 필요할 수 있음. VOX와 시클로스포린 A의 병용투여는 시클로스포린 A(CYP3A 기질)의 PK를 변경시키지 않음.</p> <p>·강력한 CYP3A 억제제인 보리코나졸은 중간 지방 식사 후 Cmax(1.1 배)에 미치는 영향을 최소화하면서 VOX AUCinf (1.8 배)를 약간 증가시킴. 강력한 CYP2C8 억제제인 겐피브로질은 중간 지방 식사 후 VOX 노출에 영향을 미치지 않았음. ☞ CYP3A 또는 CYP2C8 억제제와 병용투여 시 용량변경은 필요없음.</p> <p>·중간 지방 식사 후 VOX 단독 투여에 비해 CYP3A/CYP2C8 /P-gp의 강력한 유도 작용을 하는 RIF 반복 투여는 VOX AUCinf(73%) 및 중앙값 t1/2(31~8시간)을 현저히 감소시켰으며 RIF+VOX의 병용투여 후 Cmax에 영향을 미치지 않았음. VOX 노출의 현저한 감소에 근거하여, CYP3A/CYP2C8/P-gp의 강력하거나 중간 정도의 유도제와 VOX의 병용투여는 권장되지 않음.</p>
SOF, VEL 또는 SOF/VEL				
1. [P7977-0312] 건강한 성인 피험자에게 단일 경구 투여된 [¹⁴ C]PSI-7977의 약동학, 배설 및 회복을 조사하기 위한 개방표지 비무작위배정 단일 투여 물질 균형 연구				
· mass balance				
1상	건강한 성인 7명(모두 완료)	<p>[¹²C]SOF와 방사능 약 100 μCi를 함유한 [¹⁴C]SOF를 포함한 SOF 단일 PO 투여 (1 × 400 mg 캡슐)</p>	<p><약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등</p>	<p>·SOF는 신속히 흡수되었으며, 소변에서 GS-331007로 제거됨. 새로운 대사물 없음</p> <p>·방사능 투여량의 평균 총 복구율은 92.6%로 소변, 대변 및 호기에서 각각 76.1%, 14.0% 및 2.5%가 복구됨.</p> <p>·내약성 우수</p>

1. [GS-US-281-1055] GS-5816의 약동학, 대사 및 배설을 평가하는 1상 시험 ·방사성표지 [¹⁴ C]VEL의 단일 경구 용량 투여 후 VEL의 질량 균형 판별				
1상	건강한 성인 남성 8명(모두 완료)	VEL 100 mg 캡슐(라벨이 없는 VEL과 [¹⁴ C]의 혼합물)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816 주로 대변으로 제거되며, 신장배설은 미미함. ·혈장 내 주요 순환은 GS-5816(~99%)이며, 활발하게 대사되지 않음. ·내약성 우수
1. [P7851-1101] 건강한 자원자를 대상으로 PSI-7851 경구 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학을 조사하기 위한 이중맹검 병렬 무작위배정 위약 대조 단일 용량 증가 연구 ·GS-9851 및 대사물의 PK, 안전성 및 내약성 조사				
1상	건강한 성인 42명(37명 완료)	·코호트1: GS-9851 25 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 200 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 ·코호트2: GS-9851 50 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 50 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 ·코호트3: GS-9851 100 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 400 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 ·코호트4: GS-9851 100 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 후 GS-9851 400 mg 또는 대응되는 위약 단일 투여 ·코호트5: 위약 단일 투여 후 위약 단일 투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-9851: 25~800 mg 범위에서 내약성 우수, 독성 확인되지 않음. ·GS-9851은 대사물 GS-566500 및 GS-331007보다 먼저 혈중 최고농도에 도달하였으며, Tmax는 각각 1.0~1.8, 1.5~3.0 및 3.0~6.0시간이었음. 800mg을 투여한 피험자에서만 GS-606965가 검출됨. Cmax 달성 후 GS-9851과 중간대사물인 GS-566500은 최종 반감기 시점에서 제거되었으며, 대략 1시간 및 2~3시간이었음. ·전신 약물 노출 중 대부분은 GS-331007에서 유래함. 분자량 차이를 조정하면 Cmax 및 AUC가 GS-9851보다 각각 7배 및 41배 높았음. 800mg 투여시 반감기는 25시간으로 산출되었으며, 고용량에서 보다 오랫동안 GS-331007이 검출되었으므로 GS-331007의 최종 제거 반감기는 투여량에 비례하여 증가됨. GS-331007은 >100 mg에서 노출이 비례 증가량보다 적었기에 투여량 범위에 대한 용량 비례 여부 밝혀지지 않음. ·소변에서 복구된 총 약물백분율은 800mg 투여시 29%, 25mg 투여시 58%로 나타났으며, 주로 GS-331007이었음. ·GS-331007의 신장 청소율은 0.2 L/min으로 비교적 일정하게 유지되었고, 용액제제의 GS-331007 노출은 피험자간 변동성이 낮은 캡슐제제에 비해 약 16% 더 높았음. ·25~800 mg 범위에서 유해사례 빈도, 강도 증가 없음.
1. [GS-US-334-0111] 건강한 일본인 및 백인 피험자를 대상으로 GS-7977 및 GS-7977/GS-5885 FDC의 약동학, 안전성 및 내약성을 조사하는 1상 단일 투여 연구 ·건강한 일본인 및 백인 성인에서 SOF/대사물, LDV 및 SOF/LDV의 PK 및 안전성 평가				
1상	건강한 성인 18~45세. 64명(전원 완료)	·코호트1: SOF 200 mg ·코호트2: SOF 400 mg ·코호트3: SOF 800 mg ·코호트4: SOF/LDV 400 mg/90 mg	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF/대사물, 또는 LDV의 PK에서 임상적으로 유의미한 차이 없음 ·SOF 800 mg까지의 SOF 단회 투여 또는 LDV/SOF (90/400mg) 내약성 우수
1. [GS-US-281-0101] GS-5816의 안전성, 내약성 및 약동학, GS-5816 약동학에 대한 식품의 효과, GS-5816과 소포스부비르(GS-7977) 및 그 대사물 간의 약동학적 상호 작용을 평가하기 위한 건강한 자원자 대상 1상 연구 ·VEL의 안전성, 내약성 및 PK, VEL PK에 관한 음식 영향, VEL과 SOF 및 그 대사물질 간 PK 상호작용 평가				

1상	건강한 성인 18~45세, 102명 (전원 완료)	<p>파트A: 단일 및 다중용량 상승</p> <ul style="list-style-type: none"> - 코호트 1~4: VEL 50, 150, 5, 450mg 또는 위약 QD 공복투여 <p>파트B: 식이영향</p> <ul style="list-style-type: none"> - VEL 100mg 단회 식전/식후 투여 <p>파트C: DDI</p> <ul style="list-style-type: none"> - SOF 400mg, VEL 150mg 단독 및 병용투여 	<p><약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등</p>	<ul style="list-style-type: none"> ·VEL PK는 SOF와의 병용 투여에 영향 받지 않음. VEL 및 SOF는 병용 투여 할 수 있으며, 용량 조정 필요 없음 ·음식물은 VEL 노출에 거의 영향 주지 않음 ·VEL은 평가된 단회 또는 반복 투여 용량 범위에서 비선형 PK를 보임. 노출 증가는 최소 50 mg까지는 용량에 비례, 50 mg 초과 시 그보다 작음. ·공복 또는 식이 상태에서 SOF와 함께 투여되는 VEL의 단회 및 반복투여 내약성 좋음
<p>1. [P7851-1102] 만성 유전자형 1 C형 간염 환자를 대상으로 한 PSI-7851 경구 투여 후 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 조사하기 위한 이중맹검 병렬 무작위배정 위약 대조 복합 용량 증가 연구</p> <p>·GS-9851의 PK, 안전성, 내약성 평가</p>				
1상	HCV1형 감염이 있는 성인 18~65세, 40명 (모두 완료)	<ul style="list-style-type: none"> ·코호트1: 3일 QD 50 mg 또는 위약 ·코호트2: 3일 QD 100 mg 또는 위약 ·코호트3: 3일 QD 200 mg 또는 위약 ·코호트4: 3일 QD 400 mg 또는 위약 	<p><약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등</p>	<ul style="list-style-type: none"> ·400mg 투여량은 최대 피험자 비율에서 가장 초기에 강력한 효과를 나타냄. 대부분의 피험자가 마지막 투여 후 2일간 HCV RNA의 지속적인 감소 보임. 3일간 치료 후 유전자형 내성 검출되지 않음 ·GS-33100은 혈장과 소변에서 주요 대사물로 검출됨 ·내약성 좋음, 독성 없음
<p>1. [GS-US-281-0102] 만성 C형 간염 바이러스 감염 피험자에서 GS-5816의 안전성, 내약성, 약동학 및 항바이러스 활성을 평가하는 1b 상, 무작위, 이중 맹검, 다중 용량 범위 연구</p> <p>·VEL의 안전성, 내약성, PK 및 항바이러스 작용 평가</p>				
1상	HCV 1~6형 치료경험이 없는 성인 18~65세, 103명(86명 완료)	<p>VEL 또는 위약 QD</p> <ul style="list-style-type: none"> ·코호트1(1a): VEL 100 mg(2x50) 또는 위약 ·코호트2(1a): VEL 50 mg(1x50) 또는 위약 ·코호트3(1a): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트4(1a): VEL 5mg(1x5) 또는 위약 ·코호트5(2): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트7(3): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트8(4): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트9(1b): VEL 150mg(3x50) 또는 위약 ·코호트10(3): VEL 50mg(1x50) 또는 위약 ·코호트11(1a): VEL 25mg(5x5) 또는 위약 	<p><약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등 <유효성> 혈장 HCV RNA 수치</p>	<ul style="list-style-type: none"> ·GS-5816은 모든 HCV유전자형에서 모든 투여량에 대해 강력한 항바이러스 활성을 보여줌 ·NS5A RAV는 GS-5816 단일요법을 받은 경우 나타남. Y93H는 모든 HCV 유전자형에서 나타나는 가장 일반적인 RAV ·GS-5816은 25 mg~150mg까지 노출이 거의 투여량에 비례하여 증가하였음. ·GS-5816의 혈장 PK는 HCV 유전자형 1~4 간 유사함 ·3일 QD 내약성 좋음

		·코호트12(3): 25mg(5x5) 또는 위약	VEL	
1. [P7977-0915] 연구 P7977-0915: 다양한 신기능 등급의 피험자를 대상으로 한 PSI-7977 단일 경구 투여의 약동학을 조사한 개방표지 연구				
·신장에 정도가 다양한 피험자와 건강한 피험자들에게 SOF 단일투여 후 SOF및대사물의 PK 특성 분석				
1상	정상 신기능 및 신장애 정도가 다양한 성인 18세~80세, 30명	·A(정상신기능): SOF 400 mg ·B(경도의만성신장애): SOF 400 mg ·C(중등도만성신장애): SOF 400 mg ·D(중도 만성 신장애로 투석하지 않음): SOF 400 mg ·E(투석이 필요한 말기신장애): SOF 400 mg	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF는 신기능과 상관없이 내약성 우수 ·신장애는 SOF 및 대사물의 신장 청소율을 감소시키고 혈장 노출을 증가시킴 ·SOF, GS-566500 및 GS-331007의 투석 추출비율은 13%, 68%, 53% 였음. ·SOF는 중증 신장애(eGFR <30mL/min/1.73m ²) 또는 ESRD에서는 안전성이 평가되지 않았음. ·경증 또는 중등도 신장애 피험자들 대상 용량 변경없이 400mg투여 가능
1. [GS-US-281-1056] 정상적인 신장 기능을 가진 피험자와 중증 신장애가 있는 피험자에게 GS-5816의 약동학을 평가하기 위한 1상, 개방표지, 병행집단, 단회 투여 시험				
·중증의 신장애가 있는 피험자와 건강한 피험자 대상 VEL의 단일 투여 PK 평가				
1상	19명 참여, 중증 신장애가 있는 성인 10명, 정상인 9명	가벼운 아침 식사와 함께 VEL 100 mg (2x50) 단일 투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816 PK는 정상 신기능과 중증 신장애 피험자에서 유의미한 변화 없음 ·경증,중등도 또는 중증 신장애 피험자에게 GS-5816 투여량 조정 필요 없음 ·단회 투여 내약성 우수함
1. [GS-US-342-4062] 말기 신장 질환으로 인해 투석 중인 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 12주 동안의 소포스부비르/벨파타스비르의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 연구 -interim				
2상	ESRD로 투석을 받고 있는 만성 HCV 감염 피험자 59명 (계획 100명)	12주간의 SOF/VEL	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	중간 분석의 결론은 다음과 같다. · ESRD에 대해 투석 중인 HCV 유전자형 1 내지 6형 피험자를 대상으로 12주간 SOF/VEL 치료 시 SVR12 비율은 94.9%였음 · NS5A 및 NS5B 뉴클레오시드 억제제(NI) RAV는 없었음 · SOF, GS-331007 및 VEL의 항정 상태 노출은 1상 신장애 시험에서 관찰된 바와 일치했음 · 투석 중인 ESRD가 있는 HCV 감염 피험자에게 안전하고 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 실마리정보나 독성은 관찰되지 않았음
1. [GS-US-337-4063] 말기 신장 질환으로 인해 투석 중인 유전자 1형, 4형, 5형 및 6형 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 레디파스비르/소포스부비르의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 연구 - interim				
2상	ESRD로 투석을 받고 있는 만성 HCV 감염 피험자 95명 (계획 100명)	8, 12 또는 24주간 LDV/SOF	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	중간 분석의 결론은 다음과 같다. · 경화증이 없고 ESRD에 대해 투석 중이며 HCV 유전자형 1형인 초치료 피험자를 대상으로 8주간 LDV/SOF 치료 시 SVR12는 93.3%였음 · 경화증이 없고 ESRD에 대해 투석 중이며 초치료이거나(유전자형 2, 4, 5 또는 6) 치료 유경험인(유전자형 1, 2, 4, 5 또는 6) 피험자를 대상으로 12주간 LDV/SOF 치료 시 SVR12는 100.0% 였음

				<ul style="list-style-type: none"> 경화증이 있고 ESRD에 대해 투석 중이며 HCV 유전자형 1, 2, 4, 5 또는 6형인 초치료 또는 치료 유경험 피험자를 대상으로 24주간 LDV/SOF 치료 시 SVR12는 78.9% 였음. 기준선 NS5A 및 NS5B NI RAV는 ESRD 피험자에서 치료 반응에 영향을 미치지 않았고, 바이러스 실패는 없었음 투석 중인 ESRD가 있는 HCV 감염 피험자에게 안전하고 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 실마리정보나 독성은 관찰되지 않았음
1. [GS-US-334-0154] 신부전이 있는 유전자 1형 또는 3형 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 24주간의 200 mg 또는 400 mg 소포스부비르 + RBV 및 유전자 1형 또는 4형 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 12주간의 레디파스비르/소포스부비르(LDV/SOF) 고정용량복합(FDC) 정제의 2b상, 개방표지 연구				
2 b 상	<p>중증 신장애 환자 (CLcr ≤ 30mL/min)</p> <p>코호트 1: 10명</p> <p>코호트 2: 10명</p> <p>코호트 3: 18명</p>	<p>코호트1: 24주간 200mg SOF+RBV</p> <p>코호트2: 24주간 400mg SOF+RBV</p> <p>코호트3: 12주간 SOF/LDV 투여</p>	<p><약동학></p> <p>PK</p> <p>파라미터</p> <p><안전성></p> <p>이상반응 및 내약성 등</p>	<p><코호트 1 및 2></p> <ul style="list-style-type: none"> 코호트1 SVR12 비율은 40.0%였고, 코호트 2는 60.0% 였음 두 코호트에서 치료 중 바이러스 실패(돌파현상, 반동 또는 무반응)는 발생하지 않았음 바이러스 재발은 9명의 피험자중 3명(33.3%)에서 NS5B NI RAV E237G 발현과 관련이 있었음 중증신장애 HCV 감염 환자에서 SOF 및 GS-331007 노출은 핵심임상시험에서 신장애 없는 HCV 감염 피험자 대비 높았음 -SOF의 AUCtau 및 Cmax는 200mg 투여시 137%, 221%, 400mg 투여시 36%, 100% 높았음 -GS-331007의 AUCtau 및 Cmax는 200mg 투여시 717%, 489%, 400mg 투여시 503%, 331% 높았음 -건강인에서 신장애 연구(P7977-0915) 결과와 비교 가능한 수준이었음 소포스부비르는 안전하고 내약성이 우수하였음. SOF+RBV의 안전성 프로파일은 신장애 없는 피험자와 유사함. <p><코호트 3></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR12는 100.0%였음 기준선 NS5A RAV M28V가 있었던 1명의 피험자는 SVR12를 달성하였음 치료 중 바이러스 실패가 발생하지 않았음 GS-331007 노출은 LDV/SOF 2/3상 모집단에서 관찰된 것보다 약 500% 더 높았으나, SOF와 LDV의 노출은 약간 더 높았음 LDV/SOF 12주 투여는 안전하고 내약성이 우수하였음.
1. [P2938-0515] 다양한 간장애 등급의 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 PSI-7977 또는 PSI-352938의 반복 경구 투여에 대한 약동학 및 약력학 특성화를 위한 개방표지 연구				

간장애 정도가 다양한 HCV감염자 대상 투여 후 7일동안의 SOF 및 대사물의 PK를 과거 PK와 비교				
1상	만성 HCV 감염 환자 25명, Child-Pugh B(중등도 간장애): SOF 400 mg QD Child-Pugh C(중증 간장애): SOF 400 mg QD h 등급 중증, 18세 이상 성인	Child-Pugh B(중등도 간장애): SOF 400 mg QD Child-Pugh C(중증 간장애): SOF 400 mg QD	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·PK및PD 결과에 따르면 경증, 중등도 또는 중증 간장애에 피험자들에게 SOF용량 조정 권장되지 않음 ·중등도 또는 중증 간장애 피험자들에게는 정상 간기능과 과거 대조 피험자들에 비해 SOF 및 GS-566500 혈장 노출 다소 높게 관찰됨 ·SOF는 간장애 피험자들에게 강력한 항바이러스 활성 제공함. ·GS-331007의 혈장 노출은 모든 간기능군에서 유사하게 관찰됨. ·돌연변이 관찰되지 않음 ·중등도 또는 중증 간장애 피험자에서 내약성 좋음
1. [GS-US-281-0112] 정상 간기능 피험자와 중등도 혹은 중증 간장애 피험자를 대상으로 GS-5816의 약동학을 평가한 1상 개방표지, 병행집단, 단회 투여 연구				
·중등도 또는 중증의 간손상 피험자와, 건강한 대조군에서 VEL의 단일 용량 PK평가				
1상	중등도 신장장애 및 중증 간장애가 있는 성인 피험자와 건강한 대조군 피험자 33명 정상 13명, 중등도 10명, 중증 10명	가벼운 아침 식사 후 VEL 100 mg (2x50 mg) 1회 투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·정상 간기능 피험자 및 간장애 피험자 간 유사한 전체 노출에 기초할 때, 간장애 환자는 GS-5816 투여량 변경 필요 없음 ·GS-5816은 중등도 또는 중증 간장애 피험자에서 내약성 우수함
4. [GS-US-334-0131] GS-7977과 항레트로바이러스제 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비어 디소프록실 푸마레이트(EFV/FTC/TDF), 강화 단백질분해효소억제제, 다루나비어/리토나비어(DRV/r), 통합효소 억제제, 라테그라비어(RAL) 및 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 릴피비린(RPV) 간의 약동학 약물 대 약물 상호작용을 조사한 1상 개방표지 연구				
· ARV(mg)및 SOF(mg) 병용투여 후 PK, SOF 단독투여와 비교 평가				
1상	건강한 성인 88명(86명 완료)(18~45세)	·SOF(400)+ATR(EFV600, FTC200,TDF300). 공복 ·SOF(400)+DRV/r(2x400). 식사 ·SOF(400)+RAL(1x400). 공복 ·SOF(400)+RPV(1x25). 식사 ·II형 SOF(400). 공복	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF 또는 평가된 ARV는 병용투여 시 용량 변경 불필요 ·SOF 및 대사물 그리고 EFV, FTC, TFV, DRV/r, RPV, RAL 간 DDI 없음(HIV/HCV 동시감염 시 SOF 400 mg을 다양한 ARV요법과 함께 병용투여 가능) ·내약성 우수 ·SOF 및 SOF II형 혈장 노출의 PK 동등성 입증함
1. [P7977-0814] 건강한 피험자를 대상으로 SOF과 메타돈 사이에 약물 간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
·DDI				
1상	아편중독으로 인해 경구 메타돈을 처방받고 제1~7일까지 SOF 400 mg	안정된 메타돈 요법에 있는 피험자가 제1일에서 제11일동안 메타돈 30~130 mg QD 투여받고 제1~7일까지 SOF 400 mg	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및	·SOF를 메타돈과 병용투여 시 메타돈 PK 또는 PD에 영향 없음 ·SOF는 메타돈과 병용투여 시 일반적으로 내약성 좋음 ·SOF와 메타돈 안전하게 병용투여 가능

	은 건강한 성인 15명	QD 투여 받음	내약성 등	
1. [P7977-1819] 건강한 피험자를 대상으로 SOF와 시클로스포린 A 또는 타크롤리무스 사이에 약물 간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구 ·DDI				
1상	건강한 성 인 피험자 40명(34명 완료)	제1군(SOF+CsA): SOF 400 mg, CsA 600 mg 단독 또는 병용투여 제2군(SOF+타크롤리무스): SOF 400 mg, 타크롤리무스 5 mg 단독 또는 병용투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF는 시클로스포린 또는 타크롤리무스와 병용투여 시 내약성 우수 ·SOF와 시클로스포린 또는 타크롤리무스 병용투여 시 용량 변경 필요 없음 ·시클로스포린은 SOF 및 GS-566500의 노출을 증가시켰으나 GS-331007 증가 없음 ·타크롤리무스는 SOF 및 대사물의 PK에 유의한 변화 유발 없음 ·결론적으로 SOF는 시클로스포린 또는 타크롤리무스와 이식 후 환경에서 병용투여 가능하며, 용량 변경 필요 없음
1. [P7977-1910] HCV/HIV 동시 감염 피험자에서 SOF와 HIV ARV 간의 잠재적 약물 간 상호작용을 평가하고(파트 A) SOF+Peg-IFN+RBV의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 1/2상 연구(파트 B) ·DDI				
1상	HIV/HCV 동시 감염 성인 피험 자	파트 A: 코호트 1: SOF 400 mg QD PO + EFV 600 mg/ FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO 코호트 2: SOF 400 mg QD PO + EFV 600 mg QD PO + ZDV 300 mg/ 3TC 150 mg BID PO 코호트 3: SOF 400 mg QD PO + ATV/r 400/100 mg + FTC 200 mg/TDF 300 mg QD PO 코호트 4: SOF 400 mg QD PO + DRV/r 800/100 mg + FTC 200 mg/ TDF 300 mg QD PO	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF를 TVD, EFV, DRV/r, ATV/r, RAL과 병용투여 시 관찰된 PK변화는 유의미하지 않음 ·HIV/HCV 동시 감염자에서 12주간의 SOF+RBV로 인해 91.3% 피험자가 SVR12를 달성함 ·SOF+Peg-IFN+RBV 치료로 바이러스가 지속적으로 억제됨. ·HCV/HIV 동시감염 피험자에서 SOF에 의한 치료는 HIV/HCV 동시감염 피험자에서 평가된 모든 ARV 요법 및 Peg-IFN+RBV와 병용투여 시 내약성 우수 ·결과적으로, 안전성/PK/바이러스 동력학 결과는 HCV/HIV 동시감염 집단에서 SOF 400 mg을 다양한 ARV요법과 함께 투여 가능
1. [GS-US-334-0148] 건강한 피험자를 대상으로 SOF와 VDV 사이에 약물 간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구 ·DDI(베드로프레비르)				
1상	건강한 성 인 20명	SOF 400mg, VDV 80mg 단독 또는 병용투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF 및 대사물과 VDV 사이에 유의미한 DDI 없음 ·안전성 및 PK데이터 결과, VDV 및 SOF는 병용투여 가능, 투여량 변경 필요 없음 ·내약성 우수 ·결과적으로 SOF 400 mg와 VDV 80 mg QD 사용 가능함
1. [GS-US-334-0146] 건강한 피험자를 대상으로 SOF 또는 LDV/SOF와 대표적 호르몬 피임약 사이에 약물간 상				

호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
·DDI				
1상	건강한 성인 여성 21명(15명 완료)	병용약: 노르게스티메이트, 에티닐에스트라디올	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF 또는 SOF/LDV FDC와 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올을 포함하는 OC와의 병용투여 시 피임 효능 우려 없음. ·사망, SAE 또는 AE에 의한 중단 없음 ·내약성 우수
1. [GS-US-334-0101] 건강한 피험자를 대상으로 LDV, GS-9669, SOF 및 그 대사물 사이에 약물 간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
·DDI				
1상	건강한 성인 49명(47명 완료)	SOF 400mg, LDV 30mg, GS-9669 250mg 단독 또는 병용투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·SOF는 용량 조정 없이 DAA와 병용투여 가능. ·LDV 또는 GS-9669는 SOF와 병용투여시 용량 조정 필요없음 ·GS-5885와 병용투여 시 GS-9669혈장 노출에서 약간의 증가 관찰됨. ·GS-9669의 과잉 치료 노출은 단회(2000 mg) 또는 반복(1500 mg BID)투여 시 도달함 ·과잉 치료 투여량에서, GS-9669는 일반적으로 경증의 위장 증상과 관련됨.
1. [GS-US-281-0115] GS-5816과 프로브 약물 간의 운반체와 시토크롬 P(CYP)450 매개 약물 간 상호작용을 평가하기 위한 1상 연구				
·DDI				
1상	건강한 성인 76명(75명 완료)	코호트1(OATP 기질 프라바스타틴 및 OATP/BCRP 기질 로수바스타틴) 코호트2(P-gp 기질 디곡신) 코호트3(CYP3A/CYP2C8/P-gp 유도제 리팜핀) 코호트4 (CYP3A/CYP2C8/P-gp 억제제 케토코나졸) 코호트5(혼합 OATP/P-gp/MRP2 억제제 시클로포린 및 OATP1B1/1B3 억제제 리팜핀)	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816은 OATP 및 P-gp의 약한 억제와 BCRP 중간 정도의 억제를 초래. →OATP, P-gp 및/또는 BCRP기질과 투여 가능 ·프라바스타틴은 GS-5816과 투여량 조정없이 투여 가능 ·로수바스타틴은 GS-5816과 병용하는 동안 10 mg이하의 투여량으로 사용 가능(근무력 또는 횡문근융해증을 포함하는 근육병증의 징후 및 증상에 대한 모니터링 필요) ·디곡신은 병용하는 동안 모니터링 권장 ·시클로스포린 및 GS-5816은 투여량 조정없이 병용투여 가능 ·GS-5816은 OATP, P-gp, MRP2, CYP3A4/2C8의 억제제와 투여량 조정없이 투여 가능.
1. [GS-US-281-0119] 건강한 피험자를 대상으로 VEL과 대표적인 H2RA 또는 PPI 사이에 약물 간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
·DDI				
1상	건강한 성인 24명(전원 완료)	VEL 단독 또는 파모티딘(40mg), 오메프라졸(20mg, 40mg)과 병용투여	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816을 H2RA와 동시 투여하거나 간격을 두고 투여하는 것은 AUC에 의해 측정된 생체이용률을 크게 변화시키지 않음. ·GS-5816은 오메프라졸이 존재할 때 GS-5816 노출이 크게 감소함. →PPI와 함께 투여 안됨

				·GS-5816은 공복상태에서 단독투여 또는 대표적인 PPI와 H2RA병용투여 시 내약성 우수
1. [GS-US-281-1058] 건강한 피험자를 대상으로 VEL과 대표적 호르몬 피임약 사이에 약물간 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구 ·DDI				
1상	건강한 성인 여성	병용약: 노르게스티메이트, 에티닐에스트라디올	<약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-5816을 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올과 함께 투여 결과, PK상호작용 없음 ·GS-5816 또는 SOF/GS-5816 FDC와 투여시 피험효과와 손실 없음 ·안전하고 내약성 우수
1. [P7977-0613] 건강한 자원자들을 대상으로 QT/QTc 간격에 따라 계획 치료 용량 및 과잉 치료 용량으로 PSI 7977을 사용했을 때의 영향을 조사하기 위한 단일 용량 무작위배정 맹검 위약 및 양성 대조 사중기간 교차 연구 ·QTcF				
1상	건강한 성인 60명(54명 완료)	치료 A: SOF 400 mg PO, SOF 위약 PO, 목시플록사신 위약 PO 치료 B: SOF 1200 mg PO, 목시플록사신 위약 PO 치료 C: SOF 위약 PO, 목시플록사신 위약 PO 치료 D: 목시플록사신 400 mg PO, SOF 위약	<약동학> PK 파라미터 <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·QT/QTc 간격 연장 및 비항부정맥 약물의 부정맥 유발 가능성에 대한 ICH E14 임상 평가 요구사항에 따라 수행되었으며, 음성임. ·SOF 및 대사물 노출은 SOF용량이 증가함에 따라 대략적인 용량 비례 증가 보임. ·SOF는 일반적으로 내약성 좋음. 사망 또는 SAE 발생하지 않음. 잠재적인 부정맥 유발 효과 암시하는 AE 발생하지 않음.
1. [GS-US-281-1054] GS-5816이 건강한 피험자에서 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 1상, 부분 맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조 임상시험 ·QTcF				
1상	건강한 성인 49명(48명 완료)	8 개의 치료 시퀀스(ABCD, BDAC, CADB, DCBA, BCAD, CDBA, ABDC, DACB) 중 무작위 배정, 식사후 투여 · VEL 100 mg(2 × 50 mg 정제) + 8 × VEL PTM 정제 QD(A) · VEL 500 mg(10 × 50 mg) QD(B) · 10 × VEL PTM 정제(C) · 목시플록사신 400 mg(D)	<약동학> PK 파라미터 <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·QTcF에 위약, 치료 및 과잉 치료 GS-5816 노출이 미치는 영향 적음 ·본 연구 결과, GS-5816 전신 노출은 GS-5816 과량투여 시 또는 추가/예상하지 못한 DDI 시 치료 및 과잉 치료 노출을 커버하기에 충분함. ·GS-5816 100/500 mg 내약성 우수함.
1. [P2938-0212] 유전자형 1형 HCV 감염 피험자에서 GS-0938 단독 또는 SOF와 병용투여 시 안전성 및 PK를 평가하기 위한 1상 연구 ·GS-0938 단독 및 SOF와 병용투여 시 PK, PD, 안전성 및 내약성 평가				
1상	유전자형 1형 HCV 감염이 있는 성인 30명 (전원 완료)	코호트 2: SOF 300 mg QD(1~7일차), 그 후 SOF 400 mg + GS-0938 300 mg, 또는 위약 QD(8~14일차) 코호트 3: SOF 400 mg QD PO(1~7일차), 그 후 SOF 400 mg + GS-0938 300 mg, 또는	<약동학> PK 파라미터 <약력학> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·GS-0938 및 SOF는 최대 14일 동안 단독 투여 시 또는 병용투여 시 일반적으로 내약성 좋음 ·GS-0938과 SOF의 병용투여에 따른 PK DDI는 미미함.(유의미하지 않음) ·SOF를 단독 투여받은 피험자는 7일간의 치료 후 기준선 대비 HCV RNA 평균감소량이 위약을 투여받은 피험자보다 큼

		위약 QD PO(8~14일차) 코호트 4: SOF 400 mg + GS-0938 300 mg 또는 위약 QD PO(1~14일차)		·GS-0938을 단독 또는 SOF와 병용하여 받은 피험자는 14일간의 치료 후 기준선 대비 HCV RNA 평균 감소량 이 위약을 제공받은 피험자보다 컸음 ·저항 관련 돌연변이 검출되지 않음.
1. [P7977-0221] 유전자형 1 HCV 감염이 있고 치료 경험이 없는 피험자에서 SOF 100, 200 또는 400 mg과 Peg-IFN+RBV 병용투여의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2a상 연구				
·DDI				
2 a 상	만성 HCV1 형 감염, 비 간경변, 치 료 경 험 이 없는 성인	SOF 100 mg +Peg-IFN+RBV 군: 0~27일차 SOF 100 mg QD PO 및 1~48주차 Peg-IFN+RBV SOF 200 mg +Peg-IFN+RBV 군: 0~27일차 SOF 200 mg QD PO 및 1~48주차 Peg-IFN+RBV SOF 400 mg + Peg-IFN+RBV 군: 0~27일차 SOF 400 mg QD PO 및 1~48주차 Peg-IFN+RBV 위약+Peg-IFN+RBV 치료군: SOF 대조군 위약 QD PO(제0~27일) 및 Peg-IFN+RBV(1~48주차) 모든 군의 Peg-IFN 투여량은 180 µg/주 SC였으며 RBV 투 여량은 1,000 또는 1,200 mg/ 일(분할 BID) PO임. 피험자에게 12주차에 HCV RNA가 검출되면 Peg-IFN+RBV 24주까지 치료 지속. 피험자에게 24주차에 HCV RNA가 검출되면 Peg-IFN+RBV 치료는 중단됨.	<약동학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	·48주 동안 PEG+RBV와 병용된 SOF는 위약+PEG+RBV 단독요법과 비교할 때 높은 SVR12 및 SVR24 비율을 나타냄 ·SOF 100 mg+PEG+RBV군에서 SVR12 및 SVR24 비 율이 가장 낮고 재발율은 가장 높았기에 SOF 200 mg+PEG+RBV 및 SOV 400 mg+PEG+RBV가 P7977-0422평가를 위해 진행됨 ·SOF 치료 기간 동안 바이러스 돌파 경험한 피험자 없 음 ·S282T(시험관내 SOF에 의해 선택된 일차 NS5B 내성 관련 돌연변이)는 검출되지 않음. ·SOF는 빠르게 흡수되어 평가된 모든 용량에서 시간 의존적 근접 선형 PK를 보임. 시간에 따른 유의한 축적 없음 ·내약성 우수함. 모든 AE는 치료기간 동안 경도 또는 중등 도였음.

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

[VOX]

- 건강한 사람에서 VOX 노출은 공복 상태 투여 시 30~300 mg의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적으로 증
가하고, Tmax는 2~4 시간이었으며, 반감기는 35~38시간으로 추정된다. VOX의 축적률은 약 2~4로, 반
감기 및 1일 1회 투여량을 기준으로 한 예상과 일치했다.
- VOX 100~900mg 또는 SOF/VEL/VOX 단회투여 후 또는 식사 후 투여 시 100~900mg 용량범위에 걸
쳐 용량 비례증가보다 더 크게 나타났다. 그 원인은 식품에 대한 노출 증가와 장 유출 및/또는 간 흡수
수송체의 잠재적 포화의 복합적 요인에 기인하는 것으로 보인다. 식후 Tmax 및 반감기는 공복시와 유
사하였다. VOX 노출은 단독 또는 SOF/VEL/VOX 병용투여로서 음식과 함께 투여한 후 유사했으며,

VEL과 VOX 간의 DDI 영향을 완화하기 위해 식후투여하는 권장사항을 뒷받침한다.

그림 3. GS-US-338-1123, GS-US-338-1125, GS-US-338-1126, GS-US-338-1130, GS-US-338-1417: 건강한 피험자에서 식사 조건 하 VOX 단회 투여 후 용량 보정된 VOX AUC의 용량별 평균 ± SD

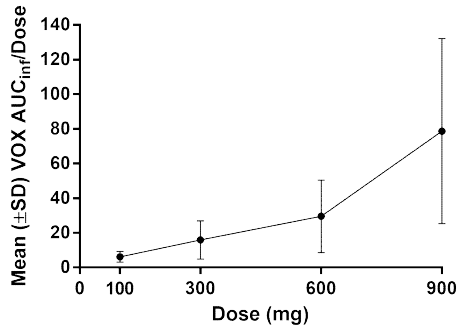


표 7. 건강한 피험자에서 식사 조건 하 VOX(100~900 mg) 또는 SOF/VEL/VOX 단회 투여 후 VOX 혈장 PK 매개변수

PK 매개변수	평균(%CV)				
	VOX 100 mg (N = 111)	VOX 300 mg (N = 63)	VOX 600 mg (N = 16)	VOX 900 mg (N = 62)	SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg (N = 152)
AUC _{inf} (h*ng/mL)	617.6 (49.8)	4762.4 (69.4)	17712.4 (70.8)	70800.7 (68.0)	645.7 (52.7)
C _{max} (ng/mL)	58.1 (55.3)	719.2 (87.2)	3711.9 (67.2)	7950.9 (53.8)	66.6 (64.4)
T _{max} ^a (h)	2.00 (2.00, 3.02)	5.00 (4.00, 6.00)	5.00 (4.00, 5.00)	5.00 (5.00, 6.02)	4.00 (3.00, 5.00)
t _{1/2} ^a (h)	34.15 (28.53, 42.93)	31.58 (26.68, 34.68)	22.91 (19.55, 27.25)	22.64 (20.19, 25.06)	33.32 (28.33, 39.28)

- HCV 감염 피험자에서 VOX 50~300mg 범위에서 투여량에 비례하여 AUC 및 C_{max}가 증가하였다. T_{max}는 투여 후 2~3시간에 달성되었고, 반감기는 건강한 피험자와 유사하게 30~40시간이었다. HCV 감염 피험자에서 VOX 축적비율은 약 2~3으로 건강한 피험자와 일치했다.
- 공복상태에서 VOX 100mg 단회투여 후 AUC_{0~24} 및 C_{max}는 건강한 사람보다 HCV 감염 피험자에서 260% 더 높았으며, 이러한 특성은 개발 초기에 이미 확인되었다. 이에 따라 VOX의 DDI 유발 잠재력을 평가할 때 1상 DDI 연구에서는 건강한 사람에게 VOX 200mg이 투여되었다. 이를 통해 1상 DDI 연구의 전신 VOX 농도가 HCV에 감염된 모집단의 전신노출범위를 포괄함을 확인하였다.
- 식사상태에서도 이와 유사하게 VOX를 추가 투여하였고, 건강한 피험자의 VOX 노출은 간경변 피험자를 포함하여 HCV 감염 피험자의 하위집단에서 관찰된 노출범위를 포함하였다.
- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CL/F에 영향을 미치는 공변량은 간경화, 성별, 병용투여되는 CCB가 통계적으로 유의한 영향을 나타냈으며, V_c/F에 영향을 미치는 공변량은 간경화였다. 공변량의 효과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련하여 제시되었으나, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 VEL의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

[VEL]

- 건강한 사람에서 VEL 단회 및 반복투여 후 5~50mg에서는 용량비례증가 수준보다 더 많이 증가하고, 50~450mg에서는 용량비례보다 낮은 수준으로 증가하여 평가된 용량범위에서 용량에 비례하지 않았다. 이는 VEL흡수가 50mg 초과 용량에서 용해도에 따른 한계가 있음을 시사한다. 단일용량의 SOF/VEL/VOX 투여 후 T_{max}는 약 4시간이고, 반감기는 약 17시간이며, 축적은 2배 미만으로 관찰되었다. VEL 단독투여에 비해 복합제 투여후 약간 더 높은 VEL 노출이 나타나는데, 이는 주로 VOX에 의한 장 BCRP 및/또는 간 OATP 억제에 기인한다.
- HCV 감염 환자에서 VEL 5, 25, 50, 100, 150mg 단회 또는 반복투여 후 시간 의존적 근접 선형 PK 프로파일을 보였다. 최대농도는 투약 후 2.3~2.5시간에 달성되었다(T_{max}). AUC는 5~50mg에서는 용량 비례증가 수준보다 더 많이 증가하고, 50~450mg에서는 용량비례보다 낮은 수준으로 증가하였다.
- HCV 감염 피험자에서 VOX 50~300mg 범위에서 투여량에 비례하여 AUC 및 C_{max}가 증가하였다. T_{max}는 투여 후 2~3시간에 달성되었고, 반감기는 건강한 피험자와 유사하게 30~40시간이었다. HCV 감염 피험자에서 VOX 축적비율은 약 2~3으로 건강한 피험자와 일치했다.
- 항정상태에서 평균 VEL AUC는 건강한 사람에서 HCV 감염 환자보다 약 70% 더 높았다.

- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CL/F, Vc/F에 성별과 Vc/F에 간경변 유무가 유의미한 공변량으로 추정되었다. 간경변이 없는 전형적인 남성 HCV 감염 피험자의 VEL CL/F, Vc/F, Vp/F, Q/F, Ka, Tlag 값은 각각 32.8 L/h, 286 L, 135 L, 6.7 L/h, 0.42 h⁻¹, 0.70 h로 확인되었다. 이러한 결과는 VOX와 함께 투여시 VEL 노출증가를 설명하는 VEL에 대한 이전 집단약동학 PK 분석과 일치한다. 통계적으로 유의미한 공변량의 민감도 분석 결과, 항정상태의 노출에 대한 성별 및 간경변 유무의 효과는 미미하였으며, 이 결과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련되었고, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 VOX의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

[SOF]

- 건강한 사람에서 SOF의 선량 선형성은 SOF 200, 400 및 1200 mg의 단회 투여 후 SOF 및 GS-331007 AUCinf 및 Cmax의 교차 연구 분석을 사용하여 평가되었다. SOF AUCinf 및 Cmax 및 GS-331007 AUCinf를 위해 근접 용량 선형이 관찰되었으며 GS-331007 Cmax의 경우 용량 비례 수준 미만으로 관찰되었다.
- SOF를 단독 또는 SOF/VEL/VOX 복합제로 투여한 후 총 약물 노출의 대부분은 GS-331007에 기인했다. SOF의 Tmax는 약 2시간으로 빠르게 도달하였으며, 짧은 반감기(0.5시간)를 가지기 때문에 투여 후 24시간 후에는 검출되지 않았다. GS-331007의 Tmax(약 4시간)은 SOF에 비해 나중에 관찰되었고, 보통 수준의 반감기(약 29시간)를 보였다. 단독투여시보다 복합제로서 병용투여시 더 높은 SOF 노출이 관찰되었으며, 이는 VEL 및 VOX에 의해 유출 수송체(P-gp 및/또는 BCRP)가 억제된 데 기인한다. GS-331007 노출은 단독 또는 병용투여시 모두 유사하였다.
- 유전자형 1형 HCV 감염 치료 피험자에서 단회 및 반복 경구투여 후 Cmax는 투여 후 1시간 이내에 나타났다. SOF는 모든 용량에서 시간 독립적 근접 선형 PK를 보였다. GS-331007의 신장청소율은 SOF 용량 증가 시 변화를 보이지 않았다. 400mg 용량에서 SOF 또는 GS-331007 의 예상하지 못한 누적이거나 유의미한 누적(≤19%)은 관찰되지 않았다(누적비율이 1에 가까움). GS-331007은 SOF와 마찬가지로 용량 증가 시 노출량이 용량 비례 증가량에 근접하였으며, 이 결과는 건강한 사람 대상 단회투여 결과와 유사하였다.
- 건강한 피험자와 HCV 감염환자에서 평균 AUC는 유사하였으나, 건강한 피험자에서 VOX 100mg 추가 투여한 경우에 약간 높았다(35%). 이는 추가 VOX 투여에 따른 유출 수송체(P-gp 및/또는 BCRP)의 추가적인 억제작용으로 인해 과대평가되었을 가능성이 있다. GS-331007 노출은 두 그룹에서 비슷했다.
- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CL/F에 성별과 CLcr, Vc/F에 성별이 유의미한 공변량으로 추정되었다. 간경변이 없는 전형적인 남성 HCV 감염 피험자의 SOF CL/F, Vc/F, Ka, Tlag 값은 각각 273.1 L/h, 302.2 L, 1.448 h⁻¹, 0.198 h로 추정되었다. 이러한 결과는 VOX 및 VEL와 함께 투여시 SOF 노출증가를 설명하는 SOF에 대한 이전 집단약동학 PK 분석과 일치한다. 통계적으로 유의미한 공변량의 민감도 분석 결과, 항정상태의 노출에 대한 성별 및 CLcr의 효과는 미미하였으며, 이 결과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련되었고, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 SOF의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

[GS-331007]

- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CLcr, 성별, 인종, RBV 병용사용은 CL/F에, 체중 및 RBV 병용투여는 Vc/F에 유의미한 공변량으로 추정되었다. 몸무게가 80kg이고, RBV를 병용하지 않으며, CLcr이 111mL/min인 전형적인 백인 남성의 GS-331007의 CL/F, Vc/F, Vp/F, Q/F, Ka, Tlag 값은 각각 33.7 L/h, 207 L, 804 L, 42.5 L/h, 0.15 h⁻¹, 0.45 h로 추정되었다. 이러한 결과는 GS-331007에 대한 이전 집단약

동학 PK 분석과 일치한다. 통계적으로 유의미한 공변량의 민감도 분석 결과, 항정상태의 노출에 대한 CLcr, 성별, 인종, 체중 및 RBV 병용투여의 효과는 보통이었으며, 이 결과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련되었고, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 GS-331007의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[연령]

- VOX, VEL, SOF에서 연령이 집단약동학 분석 결과 유의미한 영향은 없었으나, 65세 이상 피험자에서 VOX 노출 파라미터가 약 26~30% 높았다. 이는 간경변이 VOX의 CL/F 및 Vc/F에 대한 통계적으로 유의미한 공변량이기 때문에 65세 이상 피험자중 간경변이 있는 피험자 비율이 높기 때문일 수 있다. 따라서 **연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다.**

[BMI]

- VOX, VEL, SOF 및 GS-331007의 노출도에 대한 BMI의 영향은 임상적으로 유의하지 않았다.

[성별]

- 성별은 VOX, VEL, SOF 및 GS-331007의 집단약동학 PK 모델 개발에서 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인되었지만, 여성에서 약간 더 높은 노출을 보였으며, 임상적으로 유의미하지 않았다. CLcr이 GS-331007의 CL/F에 대한 유의미한 공변량으로 식별됨에 따라 GS-331007 노출의 평균차이는 남성과 여성 피험자 간 작은 CLcr 차이로 설명될 수 있다. **성별에 따른 용량조절은 필요하지 않다.**

[소아]

- 소아 피험자에서 SOF/VEL/VOX 의 PK는 평가되지 않았다.

[인종]

- 인종은 VOX, VEL, SOF 집단약동학 모델링에서 유의미한 공변량으로 확인되지 않았으나, GS-331007에 통계적으로(미미하지만) 유의미한 공변량으로 확인되었다. 결과적으로 노출에 대한 인종(백인 대 비백인)의 영향이 관찰되지 않았으며, **인종에 따른 용량조절은 필요하지 않다.**
- 건강한 일본인 및 백인 피험자에서 인종의 영향에 대해 평가하였을 때, VOX의 노출(AUCtau, Cmax, Ctau)은 일본인 피험자에서 75%, 123%, 49% 증가하였고, VEL과 SOF, GS-331007의 경우는 임상적으로 유의미한 차이가 없었다. 일본인 피험자에서 관찰된 더 높은 VOX 노출은 다른 HCV NS3/4A PI에 대한 이전 결과와 일치한다. 더 높은 VOX 노출은 OATP 유전자형에 의해 설명되지는 않았으며, PI 약물의 특성으로 PK의 가변성이 매우 높은 것을 통해 입증되었을 수 있다. 이 1상연구에서 관찰된 백인과 일본인 간 노출 차이는 2상 및 3상 집단약동학 분석에서 아시아인과 비아시아인 피험자 간에서는 관찰되지 않았다.

[간장애]

- 간경변이 있는 환자에 SOF/VEL/VOX의 사용을 결정하는 것은 가장 제한적 요소인 VOX에 따라 결정된다. 간경변은 VOX 및 VEL에 대한 유의한 공변량으로 확인되었으며, 대상성 간경변을 가진 피험자에서 VEL 노출에 대한 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 대상성 간경변이 있는 피험자에서 VOX의 노출이 약간 더 높았으나, 용량조절은 필요하지 않다. SOF/VEL/VOX는 중등도 또는 중증 간장애가 있는 환자에는 권장되지 않는다.
- VOX는 중등도 간장애 환자에서 AUCinf 및 Cmax가 약 299% 및 238% 더 높았고, 중증 간장애 환자에서는 약 500% 및 614% 더 높았다. VOX 노출의 변화는 간장애로 인한 간 수송 및 대사 변화에 기인할 가능성이 높다. 또한 VOX 비결합분획은 정상인과 중등도 간장애 환자에서 유사했으나, 중증 간장애 환자에서 약 2배 더 높았다. 다른 2상 및 3상 연구에서 대상성 간경변(CPT A)의 영향에 대하여 집단약동학 분석을 실시한 결과, 대상성 간경변이 VOX PK에 대한 가장 영향력 있는 공변량임을 확인하였고,

대상성 간경변 환자에서 AUCtau는 73.3%, Cmax는 74.1%, Ctau는 83.0% 증가하였다.

- 간장애는 VEL PK에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았다. Cmax는 약간 낮았지만(대략 41~53%) AUC 변화가 없는 상태에서 Cmax 감소는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주되었다. 집단약동학 분석 결과 대상성 간경변은 Vc/F의 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인되었으며, 대상성 간경변이 있는 피험자에서 AUCtau 및 Cmax는 약 9% 및 16%로 약간 낮았고, Ctau는 16%로 약간 높았다.
- SOF를 7일동안 반복투여 후 평가한 결과 정상 피험자보다 중등도 및 중증 간장애에서 SOF AUCtau가 126% 및 143% 더 높았으며, GS-331007의 AUCtau는 각각 18%, 9% 더 높았다. 간장애 정도에 따른 SOF의 용량조절은 필요하지 않다. 집단약동학 모델링 결과 대상성 간경변은 SOF 또는 GS-331007에 대해 통계적으로 유의미한 공변량으로 확인되지 않았으며, 노출은 대상성 간경변 유무에 상관없이 유사하였다.

[신장애]

- 신장애가 있는 환자에 SOF/VEL/VOX의 사용을 결정하는 것은 가장 제한적 요소인 SOF에 따라 결정된다. SOF/VEL/VOX의 유리한 안전성 프로파일을 고려할 때, 경증 또는 중등도의 신장애가 있는 피험자에서 GS-331007의 노출이 약간 증가한 것은 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되었다. 따라서 **경증 및 중등도 신장애가 있는 환자에게 용량조절은 필요하지 않다. 중증 신장애(eGFR<30mL/min) 또는 혈액투석 이 필요한 ESRD 환자에 대한 임상연구를 실시하여 안전성 및 유효성을 입증하였다.**
- VOX의 AUC 및 Cmax는 중증 신장애 피험자에서 각각 약 71% 및 45% 더 높았고, 단백결합은 그룹간 유사했다. 소변에서 VOX의 모체 및 대사체는 검출되지 않고, 대변에서 제거되는 반면 신장애 연구 결과는 신장애가 장 및 간의 대사와 수송 변화에 의해 잠재적으로 화합물의 PK를 변경할 수 있었으며, 이는 알려진 문헌 결과와 일치했다. 용량조절의 근거는 없으나, 여러 2상 및 3상 시험에서 집단약동학 모델링 결과 CLcr은 유의미한 공변량으로 평가되지 않았으며, VOX의 노출은 중등도 신장애 피험자에서 약간 더 높았지만, 이 차이는 남성보다 여성에서 노출이 더 높은 것과 일치하기 때문에 여성 비율이 더 높은 것에 영향을 받았을 가능성이 있다.
- VEL의 AUC 및 Cmax는 중증 신장애 피험자에서 각각 약 50% 및 11% 더 높았고, 단백결합 차이는 그룹간 관찰되지 않았다. VEL은 주로 대변에서 제거되나 신장애는 장 및 간의 대사와 수송 변화에 의해 잠재적으로 화합물의 PK를 변경할 수 있었으며, 이는 알려진 문헌 결과와 일치했다. VEL의 노출이 중증 신장애에 의한 영향을 받지 않았으므로 경증 및 중등도 신장애 평가는 수행되지 않았다. 2상 및 3상 시험에서 집단약동학 모델링 결과 CLcr은 유의미한 공변량으로 평가되지 않았으며, VEL노출은 남성보다 여성에서 더 높았으나, 전반적으로 여성 비율이 더 높은 것의 영향을 받았을 가능성이 있고, VEL 노출에 대한 중증 신장 손상의 약한 효과와 일치한다.
- SOF는 경증, 중등도, 중증 및 투석을 필요로 하는 ESRD 피험자를 대상으로 연구되었다. 정상 신기능 피험자와 비교했을 때, 경증, 중등도 및 중증 신장애가 있는 피험자에서 SOF의 AUCinf는 약 61%, 107% 및 171% 더 높았고, GS-331007의 AUCinf는 각각 약 55%, 88% 및 451% 더 높았다. ESRD 피험자의 경우 혈액투석 1시간 전 투여 시 SOF와 GS-331007의 AUCinf가 28%와 1280% 더 높았던 반면, 혈액투석 1시간 후 투여 시에는 각각 60%, 2070% 더 높았다. 혈액투석은 ESRD 피험자들에게서 GS-331007을 제거할 때 필요하며, 4시간의 혈액투석은 투여용량의 약 18%를 제거한다. 2상 및 3상 집단약동학 모델링 결과, 베이스라인 CLcr이 SOF에 대한 미미한 영향을 주는 것으로 평가되었고, GS-331007 노출 변동성에 가장 큰 기여를 한 것으로 확인되었다. 중증 신장애(eGFR<30mL/min) 또는 혈액투석이 필요한 ESRD 환자에 대하여 SOF 병용요법의 안전성과 유효성에 대하여 별도의 임상시험을 수행하여 평가되었다. 투석을 받고 있지 않는 중증 신장애가 있는 피험자에서 실시된 2상 연구(GS-US-334-0154(코호트 3)에서 SOF 및 GS-331007의 노출은 각각 103%와 501% 증가하였다. ESRD로 인해 투석을 받는 피험자 대상 2개의 2상 시험(GS-US-342-4062, GS-US-337-4063)에서 SOF와 GS-331007 노출은 각각 87%와 1955% 증가하였다. 이는 이전에 실시된 HCV 음성 피험자 대상 1상 신장애 시험 결과와 일치하였다. 연구 GS-US-342-4062에서 ESRD 피험자에서 VEL의 노출은 41% 증가하였으며, 이러한 노출은

임상적으로 유의미하지 않은 것으로 간주되었다.

- 중증 및 ESRD 피험자에서 SOF/VEL/VOX 투여 후 평가는 이루어지지 않았지만 신장에 정도가 SOF, GS-331007, VEL PK에 미치는 영향이 VOX에 의해 영향을 받지 않을 것으로 예측되기 때문에 SOF/VEL/VOX 투여시 SOF, GS-331007 및 VEL 노출 증가는 추가 신장에 임상연구에서 관찰된 것과 유사할 것으로 예상된다. 또한 VOX는 신장에서 제거되지 않고, 혈장에서 단백결합율이 높기 때문에, 중증 신장장애가 있거나 투석이 필요한 ESRD 피험자에서 임상적으로 관련된 변화가 없을 것으로 예상된다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

- 음식과 함께 투여했을 때 VOX의 노출 증가는 VOX의 용해도 증가 및 VEL에 의해 VOX 노출이 감소되는 DDI(장 흡수 수송체 OATP2B1의 억제 효과로 예상됨) 등 여러 요인에 기인한다.
- SOF 및 VEL의 노출은 SOF/VEL/VOX를 음식물과 함께 투여한 후에 공복시보다 약간 더 높았다. GS-331007의 AUC 및 Cmax는 식사 유형에 관계없이 변하지 않았으나, 공복투여에 비해 고지방/고칼로리 식사 후 Cmax가 약간 낮았다. 이러한 결과는 SOF, GS-331007 및 VEL의 PK에 대한 식사 영향과 VOX에 의한 장 유출 수송체의 잠재적 억제와 일치하였다. 이 데이터를 근거로 2상 및 3상시험에서 SOF/VEL/VOX FDC 투여 시 음식과 함께 투여되었고, 안전성, 유효성에 문제는 없었다.

[약물상호작용] 파란색 임상 없음.

- SOF, VEL 및 VOX는 약물수송체인 P-gp 및 BCRP(유방암 내성 단백질)의 기질이고, VOX는 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. 시험관 내에서 VEL의 경우 주로 CYP2B6, CYP2C8 및 CYP3A4에 의해 대사되고, VOX의 경우 주로 CYP3A4에 의해 느린 대사 전환이 이루어지는 것이 관찰되었다.
- P-gp의 강력한 유도제 및/또는 CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4의 중등도 내지 강력한 유도제인 리팜핀, St. John's wort, 카르바마제핀은 SOF, VEL 또는 VOX의 노출을 감소시켜 치료효과를 감소시킬 수 있다. SOF/VEL/VOX를 P-gp 및/또는 BCRP를 억제하는 약물과 병용투여할 때 GS-331007 노출은 증가하지 않지만 SOF, VEL 또는 VOX의 노출이 증가할 수 있다. SOF/VEL/VOX를 OATP를 억제하는 약물과 병용투여할 때 VOX의 혈장농도가 증가할 수 있다. CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4를 억제하는 약물은 VEL 또는 VOX의 노출을 증가시킬 수 있다. 수집된 데이터에 따르면 SOF, VEL 및/또는 VOX 노출에서 임상적으로 관련 있는 변화가 없기 때문에 SOF/VEL/VOX를 P-gp, BCRP 및 CYP 억제제와 함께 투여할 수 있으며, VOX 혈장 농도의 유의미한 증가 때문에 SOF/VEL/VOX를 강력한 OATP 억제제와 병용 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- SOF 및 GS-331007은 약물 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 및 OCT1의 억제제가 아니며 GS-331007은 OAT1, OAT3, OCT2 및 MATE1의 억제제가 아니다. SOF 및 GS-331007은 CYP 또는 UGT1A1의 억제제 또는 유도제가 아니다.
- VEL는 약물 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 및 OATP2B1의 억제제이며 VEL은 주로 흡수과정에서 이들 수송체와의 약물 상호작용을 일으킨다. 임상적으로 관련 있는 농도에서 VEL은 간 수송체인 OATP1A2나 OCT1, 신장 수송체인 OCT2, OAT1, OAT3 나 MATE1, 또는 CYP나 UGT1A1 효소의 억제제는 아니다.
- VOX는 약물 수송체 P-gp, BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3의 억제제이며 VOX는 주로 흡수과정에서 이들 수송체와의 약물 상호작용을 일으킨다. 임상적으로 관련 있는 농도에서 VOX는 간 수송체인 OCT1, 신장 수송체인 OCT2, OAT1, OAT3 나 MATE1, 또는 CYP나 UGT1A1 효소의 억제제는 아니다.
- SOF/VEL/VOX가 다른 약물에 영향을 줄 가능성은 전신 순환 전 과정(장 유출 및 간 흡수)에 한정되며, 전신 순환 임상적으로 관련 있는 상호작용이 있을 것으로 예측되지 않는다.
- 1상 연구에서 일반적으로 사용되는 약물 및/또는 기존 프로브 약물에 대하여 약물상호작용 연구 수행 결과를 요약하면 다음 표와 같다.

표 41. GS-US-367-1727, GS-US-367-1909, GS-US-338-1417, GS-US-281-0115, P7977-1819, P7977-0814: SOF/VEL/VOX+VOX, VOX, VEL 및 SOF가 건강한 피험자의 병용투여 약물의 PK에 미치는 영향

PK 매개변수 변화	GS-US-367-1727(SOF/VEL/VOX+VOX)			
	프라바스타틴	로수바스타틴	다비가트란	
AUC _{inf}	↑116%	↑639%	↑161%	↑122%
C _{max}	↑89%	↑1788%	↑187%	↑134%
PK 매개변수 변화	GS-US-367-1909(SOF/VEL/VOX+VOX)			
	노르게스티메이트/에티닐에스트라디올			
EE		NG	NGMN	
AUC _{tau}	↔	↔	↔	
C _{max}	↔	↔	↔	
C _{tau}	↔	↔	↔	
PK 매개변수 변화	연구 GS-US-338-1417(VOX 개별 약제)			
	CsA			
AUC _{inf}	↔			
C _{max}	↔			
PK 매개변수 변화	GS-US-281-0115(VEL 개별 약제)			
	프라바스타틴	로수바스타틴	디곡신	CsA
AUC _{inf} 또는 AUC _{tau}	↑35%	↑169%	↑34%	↓12%
C _{max}	↑28%	↑161%	↑88%	↔
PK 매개변수 변화	P7977-1819(SOF 개별 약제)		P7977-0814(SOF 개별 약제)	
	CsA	타크롤리무스	R-메타돈	S-메타돈
AUC _{inf} 또는 AUC _{tau}	↔	↑9%	↔	↔
C _{max}	↔	↓27%	↔	↔

- 프라바스타틴(OATP1B1/1B3 프로브 기질)과 SOF/VEL/VOX+VOX 병용투여 시 프라바스타틴의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 116%, 89% 상승하였다.(GS-US-367-1727) VEL 단독과 프라바스타틴 병용투여 시 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 35% 및 28% 상승하였다.(GS-US-281-0115) SOF는 약물수송체를 억제하지 않았으므로 이 효과는 VOX 및 VEL의 효과에 기인한다.
- 로수바스타틴(OATP1B1/1B3 프로브 기질)과 SOF/VEL/VOX+VOX 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 639%, 1788% 상승하였다.(GS-US-367-1727) VEL 단독과 프라바스타틴 병용투여 시 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 169% 및 161% 상승하였다.(GS-US-281-0115) ROSU 노출의 추가 증가는 주로 VOX에 의한 장 BCRP 억제에 기인하며, 시험관내 연구에서 VOX가 최고 시험 농도(10 µM)보다 큰 IC50 값으로 BCRP를 약하게만 억제한다는 것을 확인했다. 그러나 추정된 최대 장 VOX 농도는 그 농도(460 µM)를 훨씬 초과하므로 더 높은 ROSU 노출을 설명할 수 있다.
- 다비가트란에텍실레이트(P-gp의 프로브 기질)과 SOF/VEL/VOX+VOX 병용투여 시 DAB의 AUC_{inf} 및 C_{max}는 각각 161% 및 187% 상승하였다.(GSUS-367-1727) 또다른 P-gp 프로브 기질인 디곡신과 VEL 단독을 병용투여했을 때, 디곡신의 AUC_{inf} 및 C_{max}는 각각 34%, 88% 높았다.(GS-US-281-0115) VOX는 시험된 최고농도(10µM)까지 시험관내에서 P-gp를 억제하지 않았으나 장 억제작용을 배제할 수 없으며, VEL은 장 P-gp를 억제한다.(GS-US-281-0115)
- 대표적인 OC인 NGM/EE를 SOF/VEL/VOX+VOX와 병용투여 시 유의미한 변화는 없었다.
- 다음 표에는 건강한 피험자에서 HIV ARV 요법의 PK에 미치는 영향이 요약되어 있다.

표 42. GS-US-367-1657 및 GS-US-380-1999: SOF/VEL/VOX+VOX가 건강한 피험자의 병용투여 ARV 요법의 PK에 미치는 영향

PK 매개변수 변화	BIC/FTC/TAF				FTC/RPV/TAF				
	BIC	FTC	TAF	TFV	FTC	RPV	TAF	TFV	
AUC _{tau} ^a	↔	↔	↑58%	↑67%	↔	↔	↑52%	↑79%	
C _{max}	↔	↔	↑28%	↑51%	↔	↔	↑32%	↑64%	
C _{tau}	↔	↔	—	↑74%	↔	↔	—	↑89%	
PK 매개변수 변화	EVG/COBI/FTC/TAF					DRV+RTV+FTC/TDF			
	EVG	COBI	FTC	TAF	TFV	DRV	RTV	FTC	TFV
AUC _{tau} ^a	↔	↑50%	↔	↔	↔	↔	↑45%	↔	↑39%
C _{max}	↔	↔	↔	↓21%	↔	↔	↑60%	↔	↑48%
C _{tau}	↑32%	↑250%	↔	—	↔	↓34%	↔	↔	↑47%

- UGT1A1 및 CYP3A에 의해 주로 대사되는 BIC은 BIC/FTC/TAF 단독투여와 SOF/VEL/VOX+VOX와 병용투여 비교 시 영향을 받지 않아 UGT1A1과 CYP3A 매개 DDI 잠재력이 부족함을 시사한다.
- TAF 노출(AUC)은 SOF/VEL/VOX+VOX와 병용투여 시 50~60% 증가했고, TFV 노출은 70~80% 증가했다.(GS-US-367-1657, GS-US380-1999) 이러한 결과는 VEL 및 VOX의 장유출 수송체(P-gp 및 BCRP)의 억제와 일치했다. TAF 및 TFV의 PK는 강화된 HIV ARV 요법인 EVG/COBI/FTC/TAF와 신정품목 병용투여 시 영향을 받지 않았으며, VOX 및 VEL이 COV 또는 RTV강화요법의 일부로 투여될 때 TAF와 TFV의 노출을 더 증가시키지 않을 것임을 시사한다. 이전 연구(GS-us-367-1657, GS-US-342-1326)에서 DRV+RTV+FTC/TDF와 함께 SOF/VEL 투여시 유사한 수준의 TFV 노출이 관찰되었으며, 이는 VOX가 TFV 노출에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.
- EVG/COBI/FTC/TAF 단독투여에 비해 SOF/VEL/VOX+VOX 병용투여 시 COBI의 AUC_{tau} 및 C_{tau}가 각각 50% 및 250% 더 높았다.(GS-US-367-1657) EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/VEL을 함께 투여했을 때에도 유사한 결과로 COBI C_{tau}는 71~103% 높았지만 AUC_{tau}는 변화가 없었다.(GS-US-342-1167, GS-US-342-1326) COBI에 대한 영향은 없는 것으로 보인다.
- DRV+RTV+FTC/TDF와 SOF/VEL/VOX+VOX 병용투여 결과 RTV 노출이 45% 증가했으며, 이는 약물수송 억제에 기인할 가능성이 있으나 임상적으로 의미는 없다.
- 다른 약물이 SOF/VEL/VOX에 영향을 미칠 가능성

<VOX>

- 강력한 OATP, MRP2 및 P-gp의 억제제인 시클로스포린A와 병용투여 시 VOX 혈장노출(AUC)이 839% 증가하였다.(GS-US-338-1417) 강력한 OATP 억제제인 RIF과 병용투여 시 AUC가 691% 상승하였고, 장내 OATP 억제제인 자몽주스와 투여했을 때에는 변화가 없었다.
- in vitro 연구에서 VOX를 천천히 대사시키는 주요 효소로 CYP3A4와 CYP2C8을 확인했다. CYP3A4 억제제인 VCZ과 병용투여 시 VOX AUC가 84% 높았다. CYP2C8억제제인 GFZ 병용투여 시에는 VOX 노출 변화가 관찰되지 않았다.(GS-US-338-1417) 약물수송체 및 강력한 대사효소 유도제인 RIF 반복투여 후 VOX 병용투여시에는 현저히 낮은 VOX 혈장 노출(AUC 73% 감소)를 초래하였다.
- 강화되지 않은 HIV ARV 요법인 BIC/FTC/TAF 또는 FTC/RPV/TAF와 SOF/VEL/VOX+VOX 병용투여는 항정상태 VOX PK에 영향을 미치지 않았다. (GS-US-380-1999 및 GS-US-367-1657) SOF/VEL/VOX를 ATV+RTV, DRV+RTV 또는 EVG/COBI와 함께 투여한 후에는 VOX AUC가 각각 331%, 57%, 36% 더 높았다. (GS-US-367-1727) ATV+RTV와 단회 병용투여 시 VOX 노출 상승은 ATV+RTV의 강력한 OATP 억제에 기인했으며, ATV+RTV를 사용한 항정상태 DDI는 더 이상 평가되지 않았다. DRV+RTV, EVG/COBI와의 단회 병용투여 후 VOX 노출의 증가는 강화된 ARV 요법 다회투여로 이러한 약제들의 추가평가를 뒷받침했다. EVG/COBI/FTC/TAF 또는 DRV+RTV+FTC/TDF 다회 병용투여 시 VOX AUC는 각각 171% 및 143% 더 높았다.(GS-US-367-1657) 강화된 ARV 요법에 따른 VOX 혈장노출 상승은 장 유출(P-gp), 간 흡수(OATP) 및

CYP3A 대사에 기인한다.

- 집단약동학 분석에서 CCB 병용이 VOX 노출에 대한 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었다. 민감도 분석에서는 AUCtau는 16% 증가하였으며, 이 효과는 CYP3A에 대한 약한 억제로 인한 것일 수 있음을 보여주었다.
- H2RA 및 PPI 제산제와 병용투여 시 VOX의 혈중노출에 영향을 미치지 않았다.(GS-US-367-1726)

<VEL>

- 강력한 OATP, MRP2 및 P-gp의 억제제인 **시클로스포린A**와 병용투여 시 VEL 혈장노출(AUC)이 103% 증가하였다.(GS-US-281-0115) 강력한 OATP 억제제인 RIF과 병용투여 시 AUC가 46% 상승하였고, P-gp, CYP450 억제제인 KCZ과 병용투여 시 VEL AUC가 71% 상승하였다. 약물수송체 및 강력한 대사효소 유도제인 RIF 반복투여 후 VEL 병용투여시에는 상당히 낮은 VOX 혈장 노출(AUC 82% 감소)를 초래하였다.
- HIV ARV 요법(BIC/FTC/TAF, FTC/RPV/TAF, DRV+RTV 또는 DRV+RTV+FTC/TDF)과 함께 투여해도 VEL PK에 영향을 미치지 않았다.(GS-US-380-1999 및 GS-US-367-1657) COBI(EVG/COBI/FTC/TAF의 일부로서)와 병용투여한 후 VEL의 AUCtau 또는 Cmax에는 변화가 없었고, Ctau는 46% 높았다.
- VEL의 pH 의존적 용해도 때문에 제산제와의 상호작용을 평가하였을 때, 파모티딘과 투여시에는 VEL 혈장노출 영향이 없었고, OMP 투여 후 2시간(위산분비 최대 억제 효과)에는 약간 낮은(54%) VEL AUC를, OMP 투여 후 4시간(항분비활성 감소)에는 51% 감소가 관찰되었다.(GS-US-367-1726)

<SOF>

- 강력한 OATP, MRP2 및 P-gp의 억제제인 **시클로스포린A**와 병용투여 시 SOF 혈장노출(AUCinf 및 Cmax)이 353% 및 154% 증가하였다.(P7977-1819)
- BIC/FTC/TAF 또는 FTC/RPV/TAF와 병용투여 시 SOF 및 GS-331007의 PK 변화는 관찰되지 않았다.(GS-US-380-1999 및 GS-US-367-1657) P-gp 및/또는 BCRP 수송체 억제제인 ATV+RTV와 같이 투여 시, SOF AUCinf 및 Cmax가 약간 더 높았다($\leq 40\%$ 더 높음). COBI(EVG/COBI/FTC/TAF의 일부로서)와 병용투여한 후 GS-331007의 AUC가 43% 더 높았으며, 이 수치는 경증의 신장에 피험자에서 관찰된 것과 유사하며 SOF의 용량조절은 필요없다. DRV+RTV+FTC/TDF의 일부로서 DRV와 병용투여 시에는 SOF의 Cmax가 30% 낮아졌으나 AUC가 변화 없는 상태에서 Cmax 감소는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.
- 파모티딘과 병용투여 시 SOF의 혈중노출에 영향을 미치지 않았다.(GS-US-367-1726) OMP 투여 후 2시간에 SOF/VEL/VOX 투여 시 SOF 혈장노출이 27% 감소하였고, 4시간 후 투여시에는 영향이 없었다. 예상대로 GS-331007의 혈장노출은 변화가 없었다. SOF는 pH 의존적 용해도를 보이지 않기 때문에 노출의 변화는 VEL에 대한 제산제의 부차적인 영향으로 보인다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

[VOX]

- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CL/F에 영향을 미치는 공변량은 간경화, 성별, 병용투여되는 CCB가 통계적으로 유의한 영향을 나타냈으며, Vc/F에 영향을 미치는 공변량은 간경화였다. 공변량의 효과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련하여 제시되었으나, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 VEL의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

[VEL]

- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CL/F, Vc/F에 성별과 Vc/F에 간경변 유무가 유의미한 공변량으로 추정되었다. 간경변이 없는 전형적인 남성 HCV 감염 피험자의 VEL CL/F, Vc/F, Vp/F, Q/F, Ka, Tlag 값은 각각 32.8 L/h, 286 L, 135 L, 6.7 L/h, 0.42 h⁻¹, 0.70 h로 확인되었다. 이러한 결과는 VOX와 함께 투여시 VEL 노출증가를 설명하는 VEL에 대한 이전 집단약동학 PK 분석과 일치한다. 통계적으로 유의

미한 공변량의 민감도 분석 결과, 항정상태의 노출에 대한 성별 및 간경변 유무의 효과는 미미하였으며, 이 결과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련되었고, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 VOX의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

[SOF]

- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CL/F에 성별과 CLcr, Vc/F에 성별이 유의미한 공변량으로 추정되었다. 간경변이 없는 전형적인 남성 HCV 감염 피험자의 SOF CL/F, Vc/F, Ka, Tlag 값은 각각 273.1 L/h, 302.2 L, 1.448 h⁻¹, 0.198 h로 추정되었다. 이러한 결과는 VOX 및 VEL와 함께 투여시 SOF 노출증가를 설명하는 SOF에 대한 이전 집단약동학 PK 분석과 일치한다. 통계적으로 유의미한 공변량의 민감도 분석 결과, 항정상태의 노출에 대한 성별 및 CLcr의 효과는 미미하였으며, 이 결과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련되었고, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 SOF의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

[GS-331007]

- HCV 감염 환자 대상으로 수행된 2상(4건) 및 3상(4건) 시험의 약동학 분석 결과를 종합하여 집단 약동학 모형으로 추정된 결과 CLcr, 성별, 인종, RBV 병용사용은 CL/F에, 체중 및 RBV 병용투여는 Vc/F에 유의미한 공변량으로 추정되었다. 몸무게가 80kg이고, RBV를 병용하지 않으며, CLcr이 111mL/min인 전형적인 백인 남성의 GS-331007의 CL/F, Vc/F, Vp/F, Q/F, Ka, Tlag 값은 각각 33.7 L/h, 207 L, 804 L, 42.5 L/h, 0.15 h⁻¹, 0.45 h로 추정되었다. 이러한 결과는 GS-331007에 대한 이전 집단약동학 PK 분석과 일치한다. 통계적으로 유의미한 공변량의 민감도 분석 결과, 항정상태의 노출에 대한 CLcr, 성별, 인종, 체중 및 RBV 병용투여의 효과는 보통이었으며, 이 결과는 전형적인 HCV 감염 피험자와 관련되었고, 안전성 또는 유효성에 대한 노출-반응관계가 부족하기 때문에 임상적으로 유의미한 것으로 간주되지 않았다. 이러한 확인된 공변량의 효과는 2상 및 3상 모집단에서 관찰된 GS-331007의 노출에 대한 내인성 또는 외인성 요인의 일부로 설명되었다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

<건강한 피험자 대상 PK/PD 및 PD 연구(QT/QTc 간격 연구)>

- VOX: VOX의 단일 치료 용량인 100 mg 또는 단일 과잉 치료 용량인 300 및 900 mg의 투여 후 QTc 간격 연장에 대한 VOX의 영향은 없었다(ICH E14 정의와 부합함). 과잉 치료용량에서 비교적 낮은 경증 위장관 장애와 연관성이 있었다. 그 외 임상적으로 유의미한 ECG 이상 또는 활력징후 변화는 관찰되지 않았다. 과잉 치료 용량에서 AUC 및 Cmax는 각각 29배 및 47배 더 높았다.(GS-US-338-1123)
- VEL: 각각 단회 치료 용량인 VEL 100 mg 또는 과잉 치료 용량인 500 mg을 투여한 이후 QTc 간격 연장에 대한 영향을 나타내지 않았다.(ICH E14 정의와 부합함) 임상적으로 유의미한 AE, ECG 이상 또는 활력징후의 변화는 관찰되지 않았다. 과잉 치료 용량 사용 시 Cmax는 약 5.0배, AUC는 약 4.8배 더 높았다.(GS-US-281-1054)
- SOF: SOF의 단일 치료 용량인 400 mg 또는 단일 과잉 치료 용량인 SOF 1200 mg의 투여 후 QTc 간격 연장에 대한 SOF의 영향이 없었다(ICH E14 정의와 부합함). 임상적으로 유의미한 유해사례, ECG 이상, 또는 신체검사나 활력 징후의 변화는 관찰되지 않았으며, 과잉 치료 용량(SOF 1200 mg)에서 GS-331007(AUC 및 Cmax) 및 SOF(AUC 및 Cmax)의 평균 노출은 각각 2.0배, 2.4배, 2.0배 및 4.0배 더 높았다.(P7977-0613)

<HCV 감염 피험자 대상 PK/PD 및 PD 연구>

- SOF(400 mg), VEL(100 mg), 및 VOX(100 mg) 투여량은 1상 개념 증명 시험의 항바이러스 활성 및 PK 데이터와 2상 시험의 안전성 및 효능에 근거하여 선택되었다. 3상 시험에서 관찰된 노출 수준에서는 각 Emax 모델은 모든

분석 물질에 대해 거의 최대에 가까운 항바이러스 활성($\geq 87\%$)이 예측되었다.

- 3상 시험의 노출-효능 관계는 SVR12 대비 모집단 중앙값 또는 사분위수를 초과하거나 이에 미달하는 SOF, GS-331007, VEL, 및 VOX 노출 수준(AUCtau 및 Cmax)에서 평가되었다. 두 가지 접근법을 모두 사용할 때, 바이러스 반응률은 간경변이 있는 피험자들을 비롯해 모든 치료군, HCV 유전자형, SOF, GS-331007, VEL, 및 VOX 노출 범위에 걸쳐 높았으며, 노출-반응 관계에서 일관된 동향이 관찰된 바는 없었다.
- SOF, GS-331007, VEL, 및 VOX 노출 매개변수와 3상 시험의 안정성 매개변수 간의 PK/PD 관계에 대해 평가가 실시되었다. SOF, GS-331007 및 VEL 노출(AUCtau 및 Cmax)은 평가된 AE나 검사실 이상 유무와 관계없이 유사하게 나타났으며, 이는 SOF, GS-331007 또는 VEL과 두통, 피로, 설사 및 오심이나 리파아제 또는 크레아틴 키나아제 및 총 빌리루빈 이상 소견 간의 연관성이 없음을 시사한다. VOX에서도 총 빌리루빈의 경우를 제외하고는 유사한 결과가 관찰되었다. 지정된 총 빌리루빈 검사실 이상 등급을 보인 피험자에서는 VOX AUCtau 및 Cmax 수치가 약간 높은 것으로 관찰되었다. 총 빌리루빈 상승의 발현은 간경변이 있는 피험자에서 더 흔하게 발생했으나, 총 빌리루빈이 소폭 증가한 것은 임상적으로 유의미하다고 간주되지 않았으며 SOF/VEL/VOX 치료 완료 후 해소되었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단 계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
SOF/VEL+VOX 또는 SOF/VEL/VOX 2상 기간 평가 및 유효성 연구				
1. [GS-US-337-1468(LEPTON, 코호트 4 및 5)] 만성 HCV 감염 치료용 경구 요법의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 개방표지 시험				
2상	HCV 1 또는 3형 161명 (유전자 1형: 120; 유전자 3형: 40; 미확정: 1) 초치료 및 치료유경험(DAA 경험 포함) 피험자 경화증 약 50%	4, 6 또는 8주간 식사후 SOF/VEL(400/100)+VOX(100) 코호트 4: 15명 - 치료군 1: GT 1, TN, 경화증 없는 피험자, 6주 코호트 5: 146명 - 치료군 1: GT 1, TN, 경화증 없는 피험자, 4주 - 치료군 2: GT 1, TN, 경화증 있는 피험자, 6주 - 치료군 3: GT 3, TN, 경화증 있는 피험자, 6주 - 치료군 4: GT 1, TE (Peg-IFN+RBV), 경화증 있는 피험자, 8주 - 치료군 5: GT 3, TE (Peg-IFN+RBV), 경화증 있는 피험자, 8주 - 치료군 6: GT 1, TE(PI), $\leq 50\%$ 경화증 있는 피험자, 8주 - 치료군 7: GT 1, TE(DAA), $\leq 50\%$ 경화증 있는 피험자, 6주 - 치료군 8: GT 3, TE(DAA), $\leq 50\%$	<약동학> <유효성> 1차: SVR12 (12주 HCV RNA<LLOQ) <안전성> 24주 안전성 및 내성 평가	· 경화증이 없고 유전자 1형 HCV에 감염된 초치료 피험자의 경우, 4주 및 6주 동안 SOF/VEL+VOX로 치료한 결과 SVR12 비율이 각각 26.7%(피험자 15명 중 4명) 및 93.3%(피험자 15명 중 14명)이었다. · 경화증이 있는 초치료 피험자의 경우, 6주 동안 SOF/VEL+VOX로 치료한 결과 SVR12 비율은 유전자 1형 및 유전자 3형 HCV 감염 피험자에서 각각 86.7%(피험자 15명 중 13명) 및 83.3%(피험자 18명 중 15명)이었다. · 경화증이 있고 이전에 Peg-IFN+RBV로 치료받은 피험자에게 8주 동안 SOF/VEL+VOX를 투여한 결과 유전자 1형 또는 유전자 3형 HCV 감염 피험자의 SVR12는 100%이었다(각각, 피험자 17명 중 17명 및 19명 중 19명). · 이전에 NS3/4A PI로 치료를 받았고 경화증이 있거나 없는 유전자 1형 HCV에 감염된 피험자에게 8주 동안 SOF/VEL+VOX를 투여한 결과 SVR12의 비율은 89.3%(피험자 28명 중 25명)이었다. · 이전에 2건 이상의 DAA 치료를 받고 경화증이 있거나 없는 피험자를 대상으로 SOF/VEL+VOX를 6주간 치료한 결과, 유전자 1형 HCV 감염 피험자의 SVR12 비율은 66.7%(피험자 30명 중 20명)였고, SOF/VEL+VOX를 8주간 치료한 결과 유전자 3형 HCV 감염 피험자의 SVR12 비율은 100%(피험자 4명 중 4명)이었다. · 베이스라인 RAV의 존재는 4주, 6주 또는 8주 동안

		경화증 있는 피험자, 8주		<p>SOF/VEL+VOX를 투여받은 초치료 또는 치료 유경험 피험자의 SVR12에 영향을 미치지 않았다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 바이러스 실패를 경험한 피험자 중 치료 발현성 NS5B 뉴클레오사이드 억제제 RAV를 가진 피험자는 없었다. 재발 시점에, 1명의 피험자는 치료 발현성 NS3 RAV(V55A)를 가졌고 1명의 피험자는 치료 발현성 NS5A RAV(Y93H)를 가졌다. · SOF, GS-566500, GS-331007 및 VEL 항정 상태 노출은 경화증 상태와 관계없이 intensive PK 하위연구 내 모든 피험자에서 유사했다. 평균 항정 상태 VOX 노출은 경화증이 없는 피험자에 비해 경화증이 있는 피험자에서 약간 더 높았다(< 2배). · 경화증이 있거나 없는 유전자 1형 또는 3형 HCV에 감염된 초치료 및 치료 유경험 피험자를 대상으로 4주, 6주 또는 8주 동안 SOF/VEL+VOX로 치료했을 때 전반적으로 안전했고 내약성이 우수했다.
2. [GS-US-367-1168] 만성 유전자 1형 HCV 감염 피험자에서 GS-9857 플러스 소포스부비르/GS-5816 고정용량복합제의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 2상, 글로벌, 다기관, 개방표지 연구				
2상	<p>HCV 유전자형 1형 초치료 및 DAA 유경험 피험자 205명 경화증 약 50%</p>	<p>6, 8주간(RBV 포함 또는 비포함) 또는 12주간 SOF/VEL(400/100)+VOX(100)</p>	<p><약동학> <유효성> SVR12, SVR24 <안전성> 24주 안전성 및 내성 평가</p>	<p>· 유전자 1형 HCV 감염인 초치료 피험자에게 8주 동안 또는 유전자 1형 HCV 감염인 DAA 유경험 피험자에게 12주 동안 음식물과 함께 1일 1회 투여된 SOF/VEL+VOX는 매우 효과적이었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 경화증의 유무에 상관없이 8주 동안 SOF/VEL+VOX 치료를 받은 초치료 피험자에서 SVR12 비율은 97.0%였다. - 경화증의 유무에 상관없이 SOF/VEL+VOX 치료를 받은 DAA 유경험 피험자에서 SVR12 비율은 100.0%였다. - 6주 동안 SOF/VEL+VOX로 치료받은 경화증이 없는 초치료 피험자에서 SVR12 비율은 70.6%였다. <p>· RBV를 추가해도 유효성은 향상되지 않았다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8주 동안 SOF/VEL+VOX+RBV 치료를 받은 경화증이 있는 초치료 피험자에서 SVR12 비율은 80.6%였다. <p>· 베이스라인 RAV의 존재는 6주, 8주 또는 12주 동안 SOF/VEL+VOX를 투여받은 피험자에서 SVR12 비율에 영향을 미치지 않았다.</p> <p>· 바이러스 재발을 경험한 피험자는 NS5A 또는 NS5B 응급치료 RAV가 없었으며, 응급치료 NS3 RAV는 3명의 피험자에게서 재발 시점에 낮은 빈도로 검출되었다.</p> <p>· SOF, GS-566500, GS-331007 및 VEL 노출은 경화증 유무에 상관없이 집중 PK 하위 연구의 모든 피험자에서 유사했다. VOX 노출은 경화증이 있는 피험자에 대해 약간 더 높았다(< 2배).</p> <p>· 6주, 8주 또는 12주 동안 투여된 SOF/VEL+VOX(RBV에 무관함)는 SAE, 3등급 AE(4등급 AE는 보고되지 않음), AE로 인한 중단이 거의 없고 3등급 또는 4등급의 실험실 이상사례가 보고되지 않는 등 대체적으로 안전하고 내성이 우수했다.</p>
3. [GS-US-367-1169] 만성 비유전자 1형 HCV 감염 피험자에서 GS-9857 플러스 소포스부비르/GS-5816 고정용량복합제의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 2상, 글로벌, 다기관, 개방표지 연구				
2상	HCV 유전자형	6, 8 또는 12주간		<p>· DAA 유경험 피험자를 포함하여 치료 유경험 피험자를</p>

1, 2, 3, 4 또는 6 형 초치료 및 치료 유경험(DAA 경험 포함) 피험자 128명 (유전자 1형: 1; 유전자 2형: 33; 유전자 3형: 74; 유전자 4형: 17; 유전자 6형: 3) 경화증 약 50%	SOF/VEL(400/100)+VOX(100) 코호트 1: TN, 경화증 없는 피험자, 6주; TN, 경화증 있는 피험자, 8주 코호트 2: TE(DAA 유경험자 포함), 경화증 없는 피험자 12주; TE, 경화증 있는 피험자, 12주		<p>대상으로 12주 동안 음식물과 함께 1일 1회 투여된 SOF/VEL+VOX는 경화증의 유무에 상관없이 비유전자 1형 HCV 감염 피험자에 대해 SVR12 비율이 > 98.0%로 매우 효과적이었다.</p> <p>8주 동안 SOF/VEL+VOX로 치료받은 경화증이 있는 초치료 피험자에 대한 SVR12 비율은 93.3%였다. SVR12 비율은 6주 동안 치료받은 경화증이 없는 초치료 피험자에게서 더 낮았다(87.9%).</p> <p>베이스라인 RAV의 존재는 8주 또는 12주 동안 SOF/VEL+VOX를 투여받은 피험자의 SVR12에 영향을 미치지 않았다.</p> <p>바이러스 재발을 경험한 피험자는 NS5A 또는 NS5B 치료 발현성 RAV가 없었으며, 1명의 피험자는 재발 시점에 치료 발현성 NS3 RAV(Q80R)가 있었다.</p> <p>SOF, GS-566500, GS-331007 및 VEL 노출은 경화증의 상태에 관계없이 intensive PK 하위 연구에서 모든 피험자에 대해 비교 가능한 수준이었다. VOX 노출은 경화증이 있는 피험자에 대해 약간 더 높았다(약 < 2배).</p> <p>6주, 8주 또는 12주 동안 투여된 SOF/VEL+VOX는 SAE, 3등급 또는 4등급 AE, AE로 인한 중단, 3등급 또는 4등급 실험실 이상사례가 거의 없어서 대체적으로 안전하고 내성이 우수했다.</p>
---	--	--	--

4. [GS-US-367-1871(TRILOGY-3)] 간경변이 있거나 없으며 유전자형 1형 HCV에 감염된 DAA 치료 경험이 있는 피험자에서 RBV 포함 미포함 SOF/VEL/VOX FDC 투여의 효능 및 안정성 평가 2상 시험

2상	<p>만성 GT1형 HCV 감염 및 DAA 유경험 피험자 49명(49명 완료)</p>	<p>(RBV 포함 또는 비포함) 12주간 SOF/VEL+VOX SOF/VEL/VOX 12주간: SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) QD SOF/VEL/VOX+RBV 12주간: SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) QD + RBV(1000 또는 1200 mg/일, 하루 두 번 나누어 투여)</p>	<p><약동학> PK 파라미터 <안전성> 이상반응 및 내약성 등</p>	<p>유전자 1형 HCV 감염인 DAA 유경험 피험자를 대상으로 12주 동안 음식물과 함께 매일 투여된 SOF/VEL/VOX는 매우 효과적이었으며, RBV를 추가해도 유효성은 개선되지 않았다.</p> <p>경화증의 유무에 상관없이, 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 DAA 유경험 피험자에서 SVR12 비율은 100%였다.</p> <p>경화증의 유무에 상관없이, 12주 동안 SOF/VEL/VOX+RBV로 치료받은 DAA 유경험 피험자에서 SVR12 비율은 96.0%였다.</p> <p>베이스라인 RAV의 존재는 SVR12 비율에 영향을 미치지 않았다.</p> <p>12주 동안 매일 투여된 SOF/VEL/VOX 및 SOF/VEL/VOX+RBV는 SAE, 3등급 AE, AE로 인한 중단, 그리고 본 연구 전체에서 보고된 3등급 실험실 이상사례가 거의 없어서 대체적으로 안전하고 내성이 우수했다. 4등급 AE 또는 실험실 이상사례는 없었다. SOF/VEL/VOX+RBV로 치료받은 피험자는 SOF/VEL/VOX만으로 치료받은 피험자보다 더 많은 AE 및 등급에 따른 실험실 이상사례를 나타냈다.</p>
----	---	---	---	--

SOF/VEL/VOX 3상 유효성 연구

1. [GS-US-367-1171(POLARIS-1)] 만성 HCV 감염의 직접 작용 항바이러스 유경험 피험자에서 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르/GS-9857 고정용량복합제의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 3상, 글로벌, 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구

3상	<p>416명 등록 (410명 완료)</p>	<p>SOF/VEL/VOX 12주간: 12주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX FDC</p>	<p><유효성> 1차: 12주</p>	<p>12주 동안 SOF/VEL/VOX 투여 후 1차 유효성 평가변수인 SVR12 비율이 96.2%로 나타났는데, 이는 미리 지정된 성능 목표인 85%(p < 0.001)에 비해 통계적으로</p>
----	------------------------------	--	------------------------------------	--

		(400/100/100 mg) QD 위약 12주 그룹: 12주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX 위약 QD	SVR12 비율 2차: <약동학> <안전성>	<p>우월한 것이었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 베이스라인 RAV의 존재는 SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 치료 결과에 영향을 미치지 않았다. 사용 가능한 데이터로 재발을 경험한 피험자는 치료가 필요한 RAV가 발생되지 않았다. · SOF/VEL/VOX를 받은 피험자에 대한 SOF, GS-566500, GS-331007, VEL 및 VOX의 항정 상태 PK는 SOF/VEL+VOX 2상 연구에서 관찰된 것과 유사했다. · 12주 동안 SOF/VEL/VOX 치료는 대체적으로 위약과 유사한 안전성 프로파일과 함께 내성도 전반적으로 우수했다. 3등급 또는 4건의 AE, SAE 그리고 AE로 인한 중단의 발생률이 낮았고 임상적으로 유의미한 실험실 이상사례도 없었다.
2. [GS-US-367-1170(POLARIS-4)] NS5A 억제제를 받은 적이 없고 만성 HCV 감염인 직접 작용 항바이러스 유경험 피험자에서 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르/GS-9857 고정용량복합제 그리고 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르의 안전성 및 유효성을 조사하기 위한 3상, 글로벌, 다기관, 무작위 배정, 개방표지 연구				
3상	등록 333명 (331명 완료)	<p>SOF/VEL/VOX 12주간: 12주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) QD</p> <p>SOF/VEL 12주 치료군: 12주 동안 음식에 관계없이 SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD</p>	<p><유효성> 1차: 12주 SVR12 비율 2차: <약동학> <안전성></p>	<ul style="list-style-type: none"> · SOF/VEL/VOX 치료는 SVR12 비율이 97.3%로 나타났는데, 이는 미리 지정된 0.025의 유의성 수준($p < 0.001$)에서 성능 목표인 85%보다 통계적으로 우월하여, 1차 유효성 평가 변수를 충족시켰다. · 12주 동안 SOF/VEL 치료는 SVR12 비율이 90.1%로 나타났는데, 이는 미리 지정된 0.025의 유의성 수준에서 성능 목표인 85%보다 통계적으로 우월하지 않았다. · 베이스라인에서 NS3, NS5A 및 NS5B NI RAV의 존재는 치료 결과에 영향을 미치지 않았다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 재발을 경험한 피험자에서 치료 발현성 RAV는 검출되지 않았다. · 12주 동안 SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL 치료는 AE 발생률과 중증도가 유사하여 대체적으로 내성이 우수했다. 3등급 또는 4건의 AE, SAE, 사망 또는 AE로 인한 중단은 거의 보고되지 않았으며, 임상적으로 유의미한 실험실 이상사례도 관찰되지 않았다.
3. [GS-US-367-1172(POLARIS-2)] 만성 HCV 감염인 직접 작용 항바이러스 작용이 없는 피험자에서 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르와 비교하여, 8주 동안 소포스부비르/벨파타스비르/GS-9857 고정용량복합제의 안전성과 유효성을 조사하기 위한 3상, 글로벌, 다기관, 무작위 배정, 개방표지 연구				
3상	등록 943명 (937명 완료)	<p>SOF/VEL/VOX 8주 치료군: 8주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) QD</p> <p>SOF/VEL 12주 치료군: 12주 동안 음식과 함께 또는 음식 없이 SOF/VEL FDC (400/100 mg) QD</p>	<p><유효성> 12주 SOF/VE L FDC 치료와 8주 SOF/VE L/VOX FDC 유효성 비교</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 8주 동안 SOF/VEL/VOX에 대한 SVR12 비율은 95.0%였고 12주 동안 SOF/VEL에 대한 SVR12 비율은 98.2%였다. · SOF/VEL/VOX 8주 그룹의 SVR12 비율은 SOF/VEL 12주 그룹의 SVR12 비율에 대해 비열등하지 않았다. (비율 차이[95% CI]: -3.4%[-6.2%~-0.6%]). 비열등성 마진 -10% · SOF/VEL/VOX 치료 후 바이러스 실패가 있는 피험자 가운데, 치료로 인한 RAV는 흔하지 않았고 이용 가능한 데이터가 있는 피험자 20명 중 1명에서만 관찰되었다 (5.0%). · SOF/VEL/VOX를 8주 동안 또는 SOF/VEL을 12주 동안 사용한 치료는 대체적으로 AE의 유사한 발생률과 중증도로 내성이 우수했다. 낮은 SAE 발생률과 AE로 인한 약물

			<안전성>	중단의 발생률이 낮았으며, 임상적으로 유의미한 실험실 이상사례는 없었다.
4. [GS-US-367-1173(POLARIS-3)] 만성 유전자 3형 HCV 감염 및 경화증이 있는 피험자에서 8주 동안 소포스부비르/벨파타스비르/GS-9857 고정용량복합제와 12주 동안 소포스부비르/벨파타스비르의 안정성 및 유효성을 조사하기 위한 3상, 글로벌, 다기관, 무작위 배정, 개방표지 연구				
3상	등록 220명 (217명 완료)	SOF/VEL/VOX 8주 치료군: 8주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX FDC (400/100/100 mg) QD SOF/VEL 12주 치료군: 12주 동안 음식에 관계없이 SOF/VEL FDC(400/100 mg) QD	<유효성> 12주 SOF/VEL FDC 치료와 8주 SOF/VEL/VOX FDC 유효성 비교 <안전성>	<ul style="list-style-type: none"> 2개의 치료군은 1차 유효성 평가변수를 충족시켜서, SVR12 비율은 미리 지정된 83% 비율보다 통계적으로 우수하다는 것을 입증했다. 8주 동안 SOF/VEL/VOX 치료 결과, 유전자 3형 HCV 감염 및 경화증이 있고 DAA 초치료 피험자에서 SVR12 비율은 96.4%로 나타났다. 12주 동안 SOF/VEL 치료 결과, 유전자 3형 HCV 감염 및 경화증이 있고 DAA 초치료 피험자에서 SVR12 비율은 96.3%로 나타났다. 베이스라인 RAV는 2개의 치료군 중 어디에서도 바이러스 결과에 영향을 미치지 않았다. 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가진 피험자 전원이 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX를 8주 동안 또는 SOF/VEL을 12주 동안 사용한 치료는 일반적으로 AE의 유사한 발생률과 중증도로 내성이 우수했다. 3등급 또는 4건의 AE, SAE 또는 AE로 인한 중단이 거의 없었다. 치료 발현성 사망도 없었고, 임상적으로 유의미한 실험실 이상사례도 없었다.
5. [GS-US-342-5532] 만성 HCV 감염 피험자를 대상으로 소포스부비르/벨파타스비르 고정용량복합제 및 소포스부비르/레디파스비르/복실라프레비르 고정용량복합제 12주의 유효성 및 안전성을 조사하는 3b상, 다기관, 개방표지 연구 (가교시험)				
3b상	(한국) 만성 유전자형 1 또는 2형 HCV 감염, 경화증 유무에 대한 기록이 있는 ≥19세 이상 성인	코호트1: IFN 기반 치료로 초치료 또는 치료 유경험 유전자형 1 또는 2 HCV 감염 성인 피험자 12주간 매일 SOF/VEL (400/100mg) 투여 코호트2: 4주 이상 기간동안 NS5A 억제제 함유 요법으로 치료 유경험 유전자형1 HCV 감염 성인 피험자 12주간 매일 SOF/VEL/VOX(400/100/100 mg) 투여	<약력학> <유효성> <안전성> 이상반응 및 내약성 등	<ul style="list-style-type: none"> SOF/VEL 치료 효과적 (SVR12 98.1%, 실패율 1.9%) SOF/VEL/VOX 효과적 (SVR12 100%, 실패 없음) NS5A 및/또는 NS5B NI RAV 존재는 치료 결과에 영향 없었다(SOF/VEL군 및 SOF/VEL/VOX군) VOX 제외, HCV 감염 한국인의 분석 결과 미국 NDA 모집단에서 확인된 노출과 유사했다. SOF/VEL 및 SOF/VEL/VOX 안전하고 내성 우수, 사망 없었다. 시험 약물 중단 등 없었다. SAE 및 3 등급 또는 4등급 AE 거의 없었고, 임상적으로 유의미한 실험실 결과 이상 거의 없었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) 연구의 유효성 결과 비교

- 4건의 3상 연구(GS-US-367-1171[POLARIS-1], GS-US-367-1170[POLARIS-4], GS-US-367-1172[POLARIS-2] 및 GS-US-367-1173[POLARIS-3])에 얻은 데이터를 사용하여 유효성 분석을 수행하였고, FAS가 사용되었다. 위약을 받은 피험자는 이 유효성 분석에서 제외되었다. 모든 연구의 1차 유효성 평가변수는 SVR12였으며, 치료 중단 후 12주 동안 HCV RNA < 정량 하한(LLOQ)으로 정의되었다.

① DAA 유경험 피험자를 대상으로 한 2건의 3상 연구 결과 SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 사전 지정된 SVR12 유효성 목표 85%에 비해 통계적으로 우월한 SVR12 비율을 달성하였다.

Table 15.

GS-US-367-1171 and GS-US-367-1170: SVR12 in DAA-Experienced Subjects (Full Analysis Set)

	POLARIS-1	POLARIS-4	
	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 263)	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 182)	SOF/VEL 12 Weeks (N = 151)
SVR12	253/263 (96.2%)	177/182 (97.3%)	136/151 (90.1%)
95% CI	93.1% to 98.2%	93.7% to 99.1%	84.1% to 94.3%

- 연구 GS-US-367-1171의 경우, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 피험자의 96.2%(95% CI: 93.1%~98.2%)(263명 중 253명)가 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX 12주군은 사전 지정된 SVR12 유효성 목표 85%에 비해 통계적으로 우수한 SVR12 비율의 1차 평가변수를 충족시켰다($p < 0.001$).
 - 연구 GS-US-367-1170의 경우, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 피험자의 97.3%(95% CI: 93.7%~99.1%)(182명 중 177명) 그리고 SOF/VEL 12주 치료군에서 피험자의 90.1%(95% CI: 84.1%~94.3%)(151명 중 136명)가 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX 12주군은 유효성 목표 85%에 대한 우월성의 1차 유효성 평가변수를 충족시켰지만($p < 0.001$), SOF/VEL 12주 치료군은 1차 유효성 평가변수를 충족시키지 못했다($p = 0.092$).
 - GS-US-367-1170 SAP에 사전 지정되지 않았지만, 12주 동안 SOF/VEL 치료와 비교하여 12주 동안 SOF/VEL/VOX 치료의 우월성에 대한 임시 평가가 유전자 1, 2 또는 3형 HCV 감염 피험자를 대상으로 수행되었다(유전자 4형 HCV 감염 피험자는 SOF/VEL 치료군에 등록되지 않았음). 12주 동안 SOF/VEL/VOX 치료는 12주 동안 SOF/VEL 치료보다 통계적으로 우수했다($p = 0.011$). 비율에서 계층 조정 차이(95% CI)는 7.0%(0.9%~13.1%)였으며 치료군 간 차이에 대한 양측 95% CI의 하한은 0보다 컸다.
- ② DAA 초치료 피험자에서 SOF/VEL/VOX 8주 또는 SOF/VEL 12주 치료 후 SVR12 비율의 비열등성을 평가하였다.
- 연구 GS-US-367-1172의 경우, SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 피험자의 95.0%(95% CI: 92.7%~99.4%) (501명 중 476명), SOF/VEL 12주 치료군에서 피험자의 98.2%(95% CI: 96.4%~99.8%)(440명 중 432명)가 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX 8주 치료군에 대한 SVR12 비율은 SOF/VEL 12주 치료군의 SVR12 비율에 대한 비열등성을 나타내지 않았다. 계층 조정 Mantel-Haenszel 비율의 차이(5% CI)는 -3.4%(-6.2%~-0.6%)였으며, 하한은 사전 지정된 비열등성 차이인 -5%보다 크지 않았다.
 - 연구 GS-US-367-1173의 경우, SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 피험자의 96.4%(95% CI: 91.0%~99.0%)(110명 중 106명), SOF/VEL 12주 치료군에서 피험자의 96.3%(95% CI: 90.9%~99.8%)(109명 중 105명)가 SVR12를 달성하였다. 각 치료군에 대한 SVR12 비율은 사전 지정된 유효성 목표인 83%보다 통계적으로 우월하였다(2개의 치료군에 대해 $p < 0.001$).
- 4개의 3상 연구의 2차 평가변수는 바이러스 실패 피험자의 백분율, 치료 중단 후 4주 및 12주차에 HCV RNA < LLOQ인 피험자의 백분율(SVR4 및 SVR24), 연구 방문별 치료 중 HCV RNA < LLOQ인 피험자 백분율, HCV RNA(\log_{10} IU/mL)그리고 치료 종료 시점까지 HCV RNA에서 기준선 대비 변화(\log_{10} IU/mL), SOF/VEL/VOX 요법 시작, 중간, 종료 후 HCV 약물 내성 치환에 대한 특성을 분석하였다.

① DAA 유경험 피험자에서

- (바이러스학적 실패) 연구 **GS-US-367-1171**에서, SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 피험자 **7명(2.7%)**이 바이러스 실패를 경험했다.(3명: 치료 후 4주차에 재발 확인, 경화증이 있는 유전자 3형 HCV 감염, 3명: 치료 후 12주차에 재발 확인, 경화증이 있었는데 각각 유전자 1a, 3 및 4형 HCV 감염인 1명이 포함, 1명: 12주차에 치료 중 바이러스 실패(돌파현상)경험) 재발을 경험한 6명의 피험자 전원은 NS5A 억제제(LDV, DCV 또는 VEL) 및 SOF가 함유된 요법으로 12주 이상 치료를 받고 난 후 재발

된 적이 있었다. 12주차에 바이러스 돌파현상을 겪은 어느 피험자에서 GS-331007(주요 SOF 대사물), VEL 및 VOX의 혈장 농도는 처방을 준수하는 경우와 일치했다. 이 피험자는 경화증이 있는 유전자 1a형 HCV 감염이었고 LDV/SOF로 12주 동안 치료하고 난 후에 재발된 적이 있었다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 3명의 피험자(1.1%)는 바이러스 실패 이외의 이유로 SVR12를 달성하지 못했다.(동의 철회 2명(SVR4달성 후 1명), 연락두절 1명)

연구 GS-US-367-1170에서, SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 피험자 1명(0.5%)은 치료 후 4주차에 재발이 확인되었다(경화증이 있는 유전자 1a형 HCV 감염, 최근에 12주 동안 SOF+SMV 치료를 받고 난 후 재발 경험). SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 4명(2.2%) 바이러스 실패 이외의 이유로 SVR12를 달성하지 못하였다.(치료 후 2일차에 사망한 1명(헤로인 및 펜타닐 과다 복용), 치료 후 12주차 방문하지 않은 3명(이 중 1명은 SVR4를 달성)) SOF/VEL 12주 치료군에서, 15명의 피험자(9.9%)가 바이러스 실패를 경험했다.(14명: 재발 확인(4주차 12명, 12주차 2명, 이중 8명은 유전자 3형 HCV 감염, 이 중 7명은 경화증, 다른 6명은 유전자 1형 HCV 감염(경화증이 있는 유전자 1a형인 3명, 경화증이 없는 유전자 1a형인 2명, 56일의 연구 치료만 완료한 경화증이 없는 유전자 1b형인 1명의 피험자(두통 이상으로 인한 치료 중단))), 1명: 8주차에 치료 중 바이러스 실패를 경험, 경화증이 없는 유전자 2형 HCV 감염으로 치료 발현성 내성(Y93H 및 S282T 포함) 있었고, 치료 중단)

Table 15. GS-US-367-1171 and GS-US-367-1170: SVR12 in DAA-Experienced Subjects (Full Analysis Set)

	POLARIS-1	POLARIS-4	
	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 263)	SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N = 182)	SOF/VEL 12 Weeks (N = 151)
SVR12	253/263 (96.2%)	177/182 (97.3%)	136/151 (90.1%)
95% CI	93.1% to 98.2%	93.7% to 99.1%	84.1% to 94.3%

- (SVR4 및 SVR24) 연구 GS-US-367-1171에서, SVR4 결과는 SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 피험자에 대한 SVR12 결과와 유사했다. 6회 재발 중 3회는 치료 후 4주차에 발생했고, 나머지 3회 재발은 치료 후 4주차와 12주차 사이에 발생했다. SVR4를 달성한 1명은 치료 후 12주차 방문 전에 동의 철회했다. 연구 GS-US-367-1170에서, SVR4 결과는 각 치료군에 대한 SVR12 결과와 유사했다. 대부분의 재발은 치료 후 4주차에 발생했다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서, 재발은 치료 후 4주차에만 발생했고 치료 후 4주차와 12주차 사이에는 재발이 발생하지 않았다. SOF/VEL 12주 치료군에서, 14회의 재발 중 12회는 치료 후 4주차에 발생했고 나머지 2회는 치료 후 4주차와 12주차 사이에 발생했다.

Gilead Sciences, Inc.
SOF/VEL/VOX ISE SVR12

Table 7: SVR by Visit During Posttreatment Follow Up
Full Analysis Set

	DAA-Experienced Subjects			DAA-Naive Subjects			
	POLARIS-1 SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N=263)	POLARIS-4 SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N=182)	POLARIS-4 SOF/VEL 12 Weeks (N=151)	POLARIS-2 SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N=501)	POLARIS-2 SOF/VEL 12 Weeks (N=440)	POLARIS-3 SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N=110)	POLARIS-3 SOF/VEL 12 Weeks (N=109)
SVR4	257/263 (97.7%)	178/182 (97.8%)	138/151 (91.4%)	483/501 (96.4%)	435/440 (98.9%)	107/110 (97.3%)	106/109 (97.2%)
95% CI	95.1% to 99.2%	94.5% to 99.4%	85.7% to 95.3%	94.4% to 97.9%	97.4% to 99.6%	92.2% to 99.4%	92.2% to 99.4%
SVR12	253/263 (96.2%)	177/182 (97.3%)	136/151 (90.1%)	476/501 (95.0%)	432/440 (98.2%)	106/110 (96.4%)	105/109 (96.3%)
95% CI	93.1% to 98.2%	93.7% to 99.1%	84.1% to 94.3%	92.7% to 96.7%	96.4% to 99.2%	91.0% to 99.0%	90.9% to 99.0%

- SVR24 결과, DAA 유경험 피험자의 경우에는 24주까지 100% 바이러스 억제 효과가 유지됨

DAA 유경험 피험자 대상	
GS-US-367-1170(POLARIS-4)	GS-US-367-1171(POLARIS-1)

바이러스 억제 이전에 SAE로 인해 조기중단)

Table 18. GS-US-367-1172 and GS-US-367-1173: Virologic Outcome at Posttreatment Week 12 in DAA-Naive Subjects (Full Analysis Set)

	POLARIS-2		POLARIS-3	
	SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N = 501)	SOF/VEL 12 Weeks (N = 440)	SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N = 110)	SOF/VEL 12 Weeks (N = 109)
SVR12	476/501 (95.0%)	432/440 (98.2%)	106/110 (96.4%)	105/109 (96.3%)
Overall Virologic Failure	21/501 (4.2%)	3/440 (0.7%)	2/110 (1.8%)	2/109 (1.8%)
Relapse	21/498 (4.2%)	3/439 (0.7%)	2/108 (1.9%)	1/107 (0.9%)
Completed Study Treatment	21/497 (4.2%)	3/437 (0.7%)	2/108 (1.9%)	1/107 (0.9%)
Discontinued Study Treatment	0/1	0/2	—	—
On-Treatment Virologic Failure	0/501	0/440	0/110	1/109 (0.9%)
Other	4/501 (0.8%)	5/440 (1.1%)	2/110 (1.8%)	2/109 (1.8%)

- (SVR4 및 SVR24) 연구 GS-US-367-1172에서, SVR4 결과는 각 치료군에 대한 SVR12 결과와 유사했다. 대부분의 재발은 치료 후 4주차에 발생했다. SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서, 21회의 재발 중 16회는 치료 후 4주차에 발생하고, 21회 재발 중 5회는 4주차와 12주차 사이에 발생했다. SOF/VEL 12주 치료군에서, 3회의 재발 중 2회는 치료 후 4주차에 발생했고, 3회의 재발 중 1회는 치료 후 4주차와 12주차 사이에 발생했다. 연구 GS-US-367-1173에서, SVR4 결과는 각 치료군에 대한 SVR12 결과와 유사했다. 모든 재발은 치료 4주차에 발생했다. SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서, 1명의 피험자가 SVR4를 달성하고 치료 후 78일차에 사망하여 치료 후 12주차 데이터가 없었다. SOF/VEL 12주 치료군에서, 1명의 피험자가 SVR4를 달성했지만 치료 후 12주차 방문에서 연락되지 않았다.

Gilead Sciences, Inc.
SOF/VEL/VOX ISE SVR12

Table 7: SVR by Visit During Posttreatment Follow Up
Full Analysis Set

	DAA-Experienced Subjects			DAA-Naive Subjects			
	POLARIS-1 SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N=263)	POLARIS-4 SOF/VEL/VOX 12 Weeks (N=182)	POLARIS-4 SOF/VEL 12 Weeks (N=151)	POLARIS-2 SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N=501)	POLARIS-2 SOF/VEL 12 Weeks (N=440)	POLARIS-3 SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N=110)	POLARIS-3 SOF/VEL 12 Weeks (N=109)
SVR4	257/263 (97.7%)	178/182 (97.8%)	138/151 (91.4%)	483/501 (96.4%)	435/440 (98.9%)	107/110 (97.3%)	106/109 (97.2%)
95% CI	95.1% to 99.2%	94.5% to 99.4%	85.7% to 95.3%	94.4% to 97.9%	97.4% to 99.6%	92.2% to 99.4%	92.2% to 99.4%
SVR12	253/263 (96.2%)	177/182 (97.3%)	136/151 (90.1%)	476/501 (95.0%)	432/440 (98.2%)	106/110 (96.4%)	105/109 (96.3%)
95% CI	93.1% to 98.2%	93.7% to 99.1%	84.1% to 94.3%	92.7% to 96.7%	96.4% to 99.2%	91.0% to 99.0%	90.9% to 99.0%

- SVR24 결과, DAA 초치료 피험자에 대한 12주차 바이러스 억제 효과는 24주까지 99.8%가 유효하였음

DAA 초치료 환자 대상						
GS-US-367-1172(POLARIS-2)				GS-US-367-1173(POLARIS-3)		
Comparison of SVR4, SVR12, and SVR24		SOF/VEL/VOX 8 Weeks (N = 501)		SOF/VEL 12 Weeks (N = 440)		
	SVR4	483/501 (96.4%)		435/440 (98.9%)		
	95% CI	94.4% to 97.9%		97.4% to 99.6%		
	SVR12	477/501 (95.2%)		432/440 (98.2%)		
	95% CI	93.0% to 96.9%		96.4% to 99.2%		
	SVR24	476/501 (95.0%)		431/440 (98.0%)		
	95% CI	92.7% to 96.7%		96.2% to 99.1%		
Concordance between SVR12 and SVR24		SOF/VEL/VOX 8 Weeks		SOF/VEL 12 Weeks		Overall
		SVR24		SVR24		SVR24
		Yes (N = 465)	No (N = 1)	Yes (N = 423)	No (N = 1)	Yes (N = 888) No (N = 2)
	SVR12					
	Yes	465	1	423	1	888
	No	0	0	0	0	0
	Positive predictive value	99.8%		99.8%		99.8%
		SOF/VEL/VOX 8 Weeks		SOF/VEL 12 Weeks		Overall
		SVR24		SVR24		SVR24
		Yes (N = 103)	No (N = 0)	Yes (N = 101)	No (N = 0)	Yes (N = 204) No (N = 0)
	SVR12					
	Yes	103	0	101	0	204
	No	0	0	0	0	0
	Positive predictive value	100.0%		100.0%		100.0%

- (치료 중 HCV RNA 변화) GS-US-367-1172 및 GS-US-367-1173 연구에서, 치료 중 급속한 HCV의 역제는 8주 동안 SOF/VEL/VOX 또는 12주 동안 SOF/VEL로 치료받은 피험자에서 관찰되었다. 1주차에는 피험자의 10.1%~24.8%가 바이러스 결과 정량한계 이하였는데, 2주차에 50.9%~65.9%로 증가했고, 4주차에 피험자의 >85%가 정량한계 이하였다. 2개의 연구에서, 치료 종료 방문 시 HCV RNA < LLOQ인 피험자의 비율은 >97%였다. HCV RNA 수치(log₁₀IU/mL)는 2개의 연구에서 8주 동안 SOF/VEL/VOX 또는 12주 동안 SOF/VEL 치료 중 급속하게 감소했다. 연구 GS-US-367-1172에서, 기준선 대비 평균 변화(SD)는 SOF/VEL/VOX 1주 치료 후에 -4.23(0.689) log₁₀IU/mL이었고 1주의 SOF/VEL 치료 후에 -4.24(0.679) log₁₀IU/mL이었다. 연구 GS-US-367-1173에서, 기준선 대비 평균(SD) 변화는 1주의 SOF/VEL/VOX 치료 후에 -4.06(0.716) log₁₀IU/mL이었고 1주의 SOF/VEL 치료 후에 -4.09(0.653) log₁₀IU/mL였다. 해당 감소는 두 연구에서 모두 2주차부터 치료가 끝날 때까지 유지되었다. 2개의 연구에서 경화 증의 상태에 상관없이 동일한 패턴의 급속한 HCV RNA 역제가 관찰되었다.

• 내성 분석: 4개 3상연구 통합 결과

DAA 유경험 피험자

- NS5A 억제제 경험이 있는 피험자가 등록된 연구 GS-US-367-1171에서 SOF/VEL/VOX 12주군 피험자의 78.8%(260명 중 205명)가 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가지고 있었다. NS5A RAV는 모든 유전자형에 걸쳐 가장 흔하게 관찰된 RAV로, 피험자의 75.4%(260명 중 196명)에서 관찰되었다. 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV의 존재는 치료 결과에 영향을 미치지 않았다. RAV가 없는 피험자에서 SVR12 비율이 97.7%였던 반면 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가진 피험자의 SVR12 비율은 97.1%였다. 기준선 NS5B NI RAV를 가진 19명의 피험자 중 18명이 SVR12를 달성했으며, 검출 가능한 NS5B NI RAV S282T를 가진 2명의 피험자가 포함되었다.
- 바이러스 실패 비율은 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 피험자에서 낮았다(2.7%, 260명 중 7명). 바이러스 실패가 있는 7명의 피험자 중 1명은 비순응과 일치하는 PK 데이터와 함께 치료 중 바이러스 실패가 있었다. 이 유전자형 1a형 HCV 피험자에서 치료 발현성 RAV NS5A L31M 및 Y93H가 생겼다. 재발한 다른 6명의 피험자 중 한 명은 유전자형 4d형 HCV 감염 피험자였고 치료가 필요한 NS5A RAV Y93H를 가지고 있었으며, 재발한 나머지 5명의 피험자에서는 치료 발현성 RAV가 없었다.
- 이전에 NS5A 억제제를 투여받지 않은 DAA 경험이 있는 피험자가 등록된 연구 GS-US-367-1170에서 SOF/VEL/VOX 12주군 피험자의 46.6%(178명 중 83명)가 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가지고 있었다. 기준선 RAV의 존재는 전반적으로 또는 HCV 유전자형별로 SVR12 비율에 영향을 미치지 않았다. SOF/VEL/VOX 12주군에서 SVR12 비율은 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가진 피험자에서 100.0% 였고 RAV가 없는 피험자에서 98.8%였다. NS5B NI RAV는 SOF/VEL/VOX 치료군의 14명의 피험자에서 검출되었으나, 모두 SVR12를 달성했다.
- 바이러스 실패 비율은 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 피험자에서 0.6%였다(178명 중 1명). 재발한 한 명의 피험자에서 NS3, NS5A 또는 NS5B NI RAV는 기준선 또는 재발 시점에 검출되지 않았다.
- 전반적으로 연구 GS-US-367-1171 및 GS-US-367-1170에서 NS3, NS5A 또는 NS5B NI RAV의 존재는 기준선 RAV의 높은 출현률에도 불구하고 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 DAA 경험이 있는 피험자의 치료 결과에 영향을 미치지 않았다. 또한, SVR12 비율은 VOX 특이적 또는 VEL 특이적 RAV의 존재 또는 승인된 NS3 또는 NS5A 억제제에 대한 내성을 보이는 특정 돌연변이의 영향을 받지 않았다. 치료 발현성 RAV는 바이러스 실패를 경험한 피험자에서 드물게 관찰되었다.

DAA 초치료 피험자

- 간경변을 가진 또는 가지지 않은 유전자형 1~6형의 DAA 초치료 피험자가 등록된 연구 GS-US-367-1172에서 SOF/VEL/VOX 8주군의 50.3%(497명의 피험자 중 250명)는 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가지고 있었다. SVR12 비율은 기준선 RAV가 있는 피험자의 경우 93.6%(250명 중 234명)이었고, 기준선 RAV가 없던 피험자의 경우 97.8%(228명 중 223명)였다. 유전자형 1a형 HCV를 가진 피험자의 경우, SVR12 비율은 기준 RAV가 없는 피험자(94.6%, 74명 중 70명)에 비해 기준 RAV가 있는 피험자(89.1%, 92명 중 82명)에서 더 낮았다. 유전자형 1a형 HCV 감염이 있는 이들 피험자에서 가장 흔한 RAV는 VOX에 대한 감수성을 감소시키지 않는 Q80K였다. 유전

자형 1a형 이외의 HCV 유전자형을 가진 시험자의 경우, 기준선 RAV가 있는 시험자의 SVR12 비율은 96.2%(158명의 시험자 중 152명)였고, 기준 RAV가 없는 시험자의 경우 99.4%(154명의 시험자 중 153명)였다. SOF/VEL/VOX 8주군에서 기준선 NS5B NI RAV를 가진 39명의 모든 시험자는 SVR12를 달성했다.

- 바이러스 실패 비율은 8주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 시험자에서 4.2%(497명 중 21명)였다. 재발한 21명의 시험자 중 한 명은 치료 발현성 NS5A RAVs Q30R 및 치료 발현성 NS3 또는 NS5B NI RAV 없는 L31M을 가지고 있었다. 서열분석 데이터를 사용할 수 있는 나머지 시험자에서는 NS3, NS5A 또는 NS5B NI RAV가 나타나지 않았다.
- 유전자형 3형 감염 및 간경변이 있는 시험자가 등록된 연구 GS-US-367-1173에서 SOF/VEL/VOX 8주군 시험자의 21.3%(108명 중 23명)가 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가졌으며 기준선 RAV의 존재는 8주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 시험자의 바이러스 결과에 영향을 미치지 않았다. 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가진 모든 시험자가 SVR12를 달성했다. 기준선 NS5B NI RAV N142T를 가진 한 명의 시험자가 재발했으나 RAV는 바이러스 실패 시점에서 더 이상 감지되지 않았다.
- SOF/VEL/VOX 8주군에서 110명 중 2명(1.8%)이 재발했다. 이러한 시험자에서는 초기에 또는 바이러스 실패 시의 NS3 또는 NS5A RAV가 검출되지 않았다.
- 전반적으로, SOF/VEL/VOX로 8주 치료 후 기준선 NS3 및/또는 NS5A 분류 RAV가 있거나 없는 DAA 초치료한 시험자에서 높은 SVR12 비율이 달성되었다. 또한 SVR12는 VOX 특이적 또는 VEL 특이적 RAV의 존재 또는 승인된 NS3 또는 NS5A 억제제에 대한 내성을 보이는 특정 돌연변이의 영향을 받지 않았다. 치료로 인한 RAV는 바이러스 장애를 경험 한 시험자에서 드물었다.

• 하위군 분석: 사전정의된 다음의 각 하위군에 대해 분석되었다.

- 연령(< 65세, ≥ 65세)
- 성별(남성, 여성)
- 인종(흑인 대 비흑인)
- 지역(미국, 미국 이외의 지역)
- 기준선 BMI(< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
- 시퀀싱에 의해 결정된 HCV 유전자형(1, 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6)
- 경화증(존재, 부재, 실종)
- IL28B(CC, CT 및 TT를 포함한 비-CC)
- 기준선 HCV RNA(< 800,000 IU/mL, ≥ 800,000 IU/mL)

또한, DAA 유경험 모집단에서 중요한 선별 기준선 요소에 의한 분석을 수행했다.

- 이전 DAA 경험에 따른 SVR12(등급 및 특수 DAA별)
- 15% 컷오프를 사용하는 등급 RAV에 의한 바이러스 실패(RAV 없음, 모든 RAV[RAV 등급 및 조합에 대한 하위 범주]) 유경험 시험자

① DAA 유경험 시험자

- GS-US-367-1171연구에서 NS5A 억제제를 경험한 시험자의 SVR12 비율은 96.2%(263명중 253명), NS5A 억제제 이외의 DAA 유경험자 SVR12 비율은 97.3%(182명중 177명)이었다. SVR12 비율은 BMI≥30kg/m², 흑인 인종 또는 유전자 4형 HCV 감염, 유전자 3형 및 4형, 경화증이 있는 시험자에서 더 낮았다.
- GS-US-367-1170연구에서 경화증이 있는 시험자, 유전자 3형 감염 시험자, 이전에 SOF 또는 SOF/SMV에 대한 DAA 노출이 있는 시험자를 포함하여 핵심 하위군에 걸쳐 93.0% 초과하였다. SOF/VEL 12주 치료군의 SVR12 비율은 흑인시험자와 히스패닉/라틴계 시험자에서 더 낮았으나 시험자 수가 적어서 추가해석은 어려웠다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 SVR12 비율은 SOF/VEL 12주 치료군에서보다 분석된 모든 하위군에서 일관되게 높았다. 특히 유전자 1a형, 유전자 3형, 경화

중, 미국에서 등록된 피험자, IL28B TT 유전자형 피험자, 베이스라인 HCV RNA가 높은 피험자에서 큰 차이가 관찰되었다.

- 경화증 상태에 따른 하위군별 SVR12 비율은 경화증이 없는 피험자에서 SOF/VEL/VOX 12주간 치료한 결과 일반적으로 SOF/VEL 12주 치료보다 높은 SVR12 비율을 나타냈다. 또한 SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 경화증이 없는 피험자에서는 재발이 발생하지 않았다.
- 이전 DAA 경험에 따른 하위분석 결과, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 이전 SOF 또는 SOF+SMV 사용경험이 있는 경우 >95%였다. SOF/VEL 12주 치료군에서 이전 SOF+SMV 사용경험이 있는 피험자에서 이전에 SOF만 사용했던 피험자에 비해 SVR12 비율이 더 낮았다.
- 베이스라인 내성 관련 바이러스 변이(RAV)에 의한 바이러스 실패에 대해 하위군 분석이 실시되었다. GS-US-367-1171 연구에서 NS5A 유전형 모집단과 일치하며, 기준선 RAV는 흔했으며 대부분 피험자가 NS5A RAV를 가지고 있었다. 바이러스 실패 비율은 낮았고(2.7%), 기준선 RAV의 존재는 바이러스실패 비율에 영향을 미치지 않았다.(기준선 RAV 없는 경우 2.23%, 있는 경우 2.9%) GS-US-367-1170연구에서 피험자의 45.9%는 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV가 있었다. 기준선 RAV 존재는 SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 바이러스 결과에 영향을 미치지 않았다.

② DAA 초치료 피험자

- SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 총 23명의 DAA 초치료 피험자가 재발을 경험했는데, 연구 GS-US-367-1172에서 21명, 연구 GS-US-367-1173에서 2명이었다. SOF/VEL 12주 치료군에서는 총 4명의 DAA 초치료 피험자가 재발을 경험했는데, 각각 3명과 1명이었다.
- GS-US-367-1172 연구에서 SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 SVR12 비율은 흑인이고, HCV 유전자 1a형 또는 4형 또는 경화증이 있는 피험자에서 현저히 낮았다. SOF/VEL/VOX를 투여받은 유전자 1형 HCV 감염피험자에서 유전자 1b 형에 비해 유전자 1a형인 피험자에서 더 낮았다. 유전자 2형인 피험자의 SVR12비율은 98.9% 이었고, 바이러스 실패를 경험한 피험자는 없었다.
- **SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 경화증이 없는 피험자에 비해 경화증이 있는 피험자에서 SVR12 비율이 더 낮았다.** 바이러스 실패를 경험한 경화증이 있는 7명의 피험자 가운데 5명은 유전자 1a형 감염이었다. SOF/VEL 12주 치료군에서 치료군에 대한 전체 SVR12 비율보다 현저히 낮은 하위군은 없었다.
- GS-US-367-1173 연구에서 평가된 각 하위군에 대해 높은 SVR12 비율이 달성되었다. SVR12 비율이 높고 바이러스 실패가 있는 피험자수가 적어 유의미한 하위군 분석을 수행할 수 없었다.
- 전체적으로, 그리고 하위군 내 경화증이 있는 피험자에서 SOF/VEL 12주 치료결과 일반적으로 SOF/VEL/VOX 8주 치료보다 SVR12 비율이 더 높았다. 유전자 1a형 HCV 감염인 경화증 환자에서 SOF/VEL/VOX 8주보다 SOF/VEL 12주 치료시 SVR12 비율이 현저하게 선호하는 차이를 보였다. SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 흑인, 또는 유전자 4형인 피험자에서 SVR12 비율이 낮았다. SOF/VEL 12주 치료군에서 경화증이 있는 1명 환자에서만 재발이 발생하였으며, 이 군에서 SVR12 비율이 높았기 때문에 하위군별 유의미한 SVR12 분석을 수행할 수 없었다.
- 이와 유사하게 SOF/VEL 12주 치료는 경화증이 없는 피험자에서 SOF/VEL/VOX 8주 치료에 비해 SVR12 비율이 더 높게 나타났다. 하지만 경화증이 있는 피험자와 비교하여 치료군간 차이는 경화증이 없는 피험자 사이에서 더 작았다.
- SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 바이러스 실패는 기준선 RAV가 있는 피험자에서 더 흔하게 나타났다. 이러한 차이는 NS3 RAV(대부분 Q80K)인 유전자 1a형 감염 피험자가 주요 원인이었다. NEL/VEL 12주 치료군에서 바이러스 실패는 낮았고, 기준선 RAV의 존재는 바이러스 실패율에 영향을 미치지 않았다.
- GS-US367-1173 연구에서 피험자의 21.0%(219명 중 46명)는 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV가 있었다. 기준선 RAV는 어느 치료군에서도 바이러스 실패에 영향을 미치지 않았고, 이 연구에서 바이러

스 실패를 경험한 피험자 중에는 기준선 RAV는 없었다.(SOF/VEL/VOX 8주 치료군 2명, SOF/VEL 12주 치료군 2명)

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

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[2상 연구의 유효성]

Table 14. SOF/VEL+VOX or SOF/VEL/VOX Phase 2 Study Results for 8 Weeks of Treatment in DAA-Naive Subjects and 12 Weeks of Treatment in DAA-Experienced Subjects

Regimen	Study	Subject Population	SVR12	Total
DAA-Naive SOF/VEL+VOX 8 Weeks	GS-US-337-1468 (Cohorts 4 and 5)	Genotype 1 with cirrhosis	17/17 (100%)	131/135 (97.0%)
		Genotype 3 with cirrhosis	19/19 (100%)	
	GS-US-367-1168	Genotype 1 without cirrhosis	36/36 (100%)	
		Genotype 1 with cirrhosis	31/33 (93.9%)	
	GS-US-367-1169	Genotype 2-6 with cirrhosis	28/30 (93.3%)	
DAA-Experienced SOF/VEL+VOX or SOF/VEL/VOX 12 Weeks	GS-US-367-1168	Genotype 1 without cirrhosis	31/31 (100%)	124/125 (99.2%)
		Genotype 1 with cirrhosis	32/32 (100%)	
	GS-US-367-1169	Genotype 2-6 without cirrhosis	19/19 (100%)	
		Genotype 2-6 with cirrhosis	18/19 (94.7%)	
	GS-US-367-1871	Genotype 1 with and without cirrhosis	24/24 (100%)	

Source: GS-US-337-1468 CSR, GS-US-367-1168 CSR, GS-US-367-1169 CSR, and GS-US-367-1871 CSR

- 연구 GS-US-367-1168에서 SVR12 비율은 경화증의 유무에 상관없이 초치료 피험자에서 각각 100.0%(36명) 및 93.9%(33명 중 31명)였다. 경화증이 있는 피험자를 포함하여, DAA 유경험 피험자(NS5A 억제제 또는 ≥ 2 등급의 DAA 제제로 이전의 치료에 실패한 사람) 전원이 SVR12를 달성했다(100.0%, 63명의 피험자).
- 연구 GS-US-367-1169에서 SVR12 비율은 SOF/VEL+VOX 8주 치료를 받은 경화증이 있는 초치료 피험자에서 93.3%(30명의 피험자 중 28명)였다. SVR12 비율은 치료 경험이 있고(DAA 경험 포함), 12주 동안 SOF/VEL+VOX 치료를 받은 경화증이 있거나 없는 비-유전자 1형 HCV 감염 피험자에 대해 98.5%(65명의 피험자 중 64명)였다. 이 연구에서, 치료 유경험 피험자는 IFN 기반 요법 또는 DAA를 포함하여 이전의 치료 이력이 있는 사람들이었다. 등록된 치료 유경험 피험자 가운데, 29.2%(65명의 피험자 중 19명)는 이전에 Peg-IFN+RBV로 치료를 받았고, 9.2%(65명의 피험자 중 6명)는 NS5A 억제제로 치료를 받았다. 이중 49.2%(65명의 피험자 중 32명)는 NS5B 억제제, 주로 SOF로 치료를 받았다.
- 연구 GS-US-367-1871(TRILOGY-3)에서, SVR12 비율은 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 경화증의 유무에 상관없이 유전자 1형 HCV 감염인 DAA 유경험 피험자에서 100.0%(24명의 피험자)였다. RBV의 추가는 유효성을 향상시키지 않았다. SVR12 비율은 12주 동안 SOF/VEL/VOX+RBV로 치료받은 피험자에 대해 96.0%(25명의 피험자 중 24명)였다. 피험자 전원이 NS3/4A PI만을 포함하여 이전 DAA 치료 이력과 함께 DAA 경험이 있었다. 등록된 피험자 가운데, 40.8%(49명의 피험자 중 20명)는 이전에 NS5A 함유 요법(가장 일반적인 NS5A 억제제는 LDV[12명] 및 DCV[7명])으로 치료를 받았고, 30.6%(49명의 피험자 중 15명)는 이전에 NS3/4A PI만으로 치료를 받았으며(또 다른 DAA없

이 사용되는 가장 일반적인 NS3/4A PI는 보체프레비르[7명], 28.6%(49명의 피험자 중 14명)는 이전에 NS5B 억제제 단독으로 또는 NS3/4A PI를 사용하여 치료를 받았다(가장 흔한 NS5B 억제제는 SOF[11명]). 대부분의 피험자는 HCV 감염(87.8%)에 대한 사전 치료를 1회만 받았다.

- 연구 GS-US-337-1468(LEPTON; 코호트 4 및 5)에서, 경화증의 유무에 상관없이 초치료, 치료 유경험, 그리고 DAA 유경험 피험자에서 4주, 6주 또는 8주 동안 SOF/VEL+VOX로 치료한 결과, SVR 비율은 26.7%~100.0%였고 바이러스 재발은 4주 또는 6주의 짧은 기간 동안 가장 흔하게 발생했다.
- 4건의 2상 연구의 유효성으로부터 3상 유효성 연구의 SOF/VEL/VOX 치료 기간을 확립하였으며, DAA 초치료 피험자(초치료 또는 IFN 기반 요법으로 치료한 경험 있음)의 경우 8주, 그리고 DAA 유경험 피험자의 경우 12주(NS5A 억제제 유무에 상관없이 DAA 기반 요법 실패, 유일한 DAA 노출이 NS3/4A PI인 피험자 제외함)였다. 4건의 2상 연구에 걸쳐, 이러한 구체적으로 정의된 모집단의 SVR12 비율은 8주 치료를 받은 DAA 초치료 피험자에서 97.0%(135명의 피험자 중 131명)였고 12주 치료를 받은 DAA 유경험 피험자에서 99.2%(125명의 피험자 중 124명)였다.

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

6.5.5.1. 유효성 데이터 요약에 포함된 개별 임상연구 목록

- SOF 2상 용량 결정 연구: P7977-0221 및 P7977-0422(PROTON)
- SOF/VEL 2상 용량/기간 평가 및 유효성 연구: GS-US-342-0102, GS-US-342-0109 및 GS-US-337-0122(ELECTRON-2, 코호트 4)
- SOF/VEL 3상 유효성 연구 GS-US-342-1138(ASTRAL-1), GS-US-342-1139(ASTRAL-2) 및 GS-US-342-1140(ASTRAL-3)
- SOF/VEL+VOX 또는 SOF/VEL/VOX 2상 기간 평가 및 유효성 연구: GS-US-337-1468(LEPTON, 코호트 4 및 5), GS-US-367-1168, GS-US-367-1169 및 GS-US-367-1871(TRILOGY-3)
- SOF/VEL/VOX 3상 유효성 연구: GS-US-367-1171(POLARIS-1), GS-US-367-1170(POLARIS-4), GS-US-367-1172(POLARIS-2) 및 GS-US-367-1173(POLARIS-3)

6.5.5.2. 연구모집단

구분	연구번호	피험자 모집단	
SOF 2상 용량결정	P7977-0221	63	만성 유전자 1형 HCV 감염이 있고 경화증이 없는 초치료 성인 피험자
	P7977-0422(PROTON)	121	만성 유전자 1형, 2형 또는 3형 HCV 감염이 있고 경화증이 없는 초치료 성인 피험자
SOF/VEL 2상 용량/기간 및 유효성 연구	GS-US-342-0102	379	초치료이며, 경화증이 없고, 만성 GT 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 HCV 감염이 있는 피험자
	GS-US-342-0109	323	만성 유전자 1형 또는 3형 HCV 감염이 있고 치료 경험이 있는 피험자
	GS-US-337-0122 (ELECTRON-2, 코호트 4)	35	만성 유전자 1형, 2형 또는 3형 HCV 감염이 있고 경화증이 없으며 초치료 경험이 있거나 없는 성인 피험자
SOF/VEL 3상 유효성 연구	GS-US-342-1138 (ASTRAL-1)	741	만성 GT 1, 2, 4, 5 또는 6형 HCV 감염이 있고 경화증이 있거나 없는 TN 및 TE 피험자
	GS-US-342-1139 (ASTRAL-2)	269	만성 유전자 2형 HCV 감염 피험자
	GS-US-342-1140 (ASTRAL-3)	558	만성 유전자 3형 HCV 감염 피험자
SOF/VEL/VOX 2상 기간평가 및 유효성	GS-US-337-1468 (LEPTON, 코호트 4 및 5)	161	경화증의 유무에 상관없이 유전자형 1 또는 3 HCV 감염인 초치료 및 치료 경험이 있는(DAA 유경험 포함) 피험자

	GS-US-367-1168	205	경화증의 유무에 상관없이 유전자형 1 HCV 감염인 초치료 및 DAA 경험이 있는 피험자
	GS-US-367-1169	128	경화증의 유무에 상관없이 만성 유전자형 2, 3, 4 또는 6 HCV 감염인 초치료 및 치료 경험이 있는 (DAA 유경험 포함) 피험자
	GS-US-367-1871 (TRILOGY-3)	49	경화증의 유무에 상관없이 만성 유전자형 1 HCV 감염인 DAA 경험이 있는 피험자
SOF/VEL/VOX 3상 유효성 연구	GS-US-367-1171 (POLARIS-1)	415	경화증의 유무에 상관없이 만성 유전자형 1, 2, 3 또는 4, 5 또는 6 HCV 감염인 NS5A 억제제 DAA 경험이 있는 피험자
	GS-US-367-1170 (POLARIS-4)	333	경화증의 유무에 상관없이 만성 유전자형 1, 2, 3 또는 4 HCV 감염인 비-NS5A 억제제 DAA 경험이 있는 피험자
	GS-US-367-1172 (POLARIS-2)	941	경화증의 유무에 상관없이 만성 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 HCV 감염인 DAA 초치료 피험자
	GS-US-367-1173 (POLARIS-3)	219	만성 유전자형 3 HCV 감염 및 경화증이 있는 DAA 초치료 피험자

• SOF/VEL/VOX 3상 유효성 연구

- 전체

n(%)	전체 연구 합계
무작위 배정/등록된 피험자	1760
무작위배정/등록되었으나 치료받은 적이 없는 피험자	4
전체 분석 세트에 포함된 피험자	1756
연구 치료 상태	
연구 치료 완료	1746(99.4%)
연구 치료 중단	10(0.6%)
연구 치료 조기 중단 사유	
이상사례	5(0.3%)
유효성 부족	2(0.1%)
추적조사 실패	2(0.1%)
임신	1(< 0.1%)

- DAA 유경험 피험자

n(%)	POLARIS-1	POLARIS-4		합계
	SOF/VEL/VOX 12주	SOF/VEL/VOX 12주	SOF/VEL 12주	
무작위 배정/등록된 피험자	264	182	151	597
무작위배정/등록되었으나 치료받은 적이 없는 피험자	1	0	0	1
전체 분석 세트에 포함된 피험자	263	182	151	596
연구 치료 상태				
연구 치료 완료	261(99.2%)	182(100.0%)	149(98.7%)	592(99.3%)
연구 치료 중단	2(0.8%)	0	2(1.3%)	4(0.7%)
연구 치료 조기 중단 사유				
이상사례	1(0.4%)	0	1(0.7%)	2(0.3%)
유효성 부족	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)
추적조사 실패	1(0.4%)	0	0	1(0.2%)
임신	0	0	0	0

- 초치료

n(%)	POLARIS-2		POLARIS-3		합계
	SOF/VEL/VOX 8주	SOF/VEL 12주	SOF/VEL/VOX 8주	SOF/VEL 12주	
무작위 배정/등록된 피험자	502	441	110	110	1163

n(%)	POLARIS-2		POLARIS-3		합계
	SOF/VEL/VOX 8주	SOF/VEL 12주	SOF/VEL/VOX 8주	SOF/VEL 12주	
무작위배정/등록되었으나 치료받은 적이 없는 피험자	1	1	0	1	3
전체 분석 세트에 포함된 피험자	501	440	110	109	1160
연구 치료 상태					
연구 치료 완료	500(99.8%)	437(99.3%)	110(100.0%)	107(98.2%)	1154(99.5%)
연구 치료 중단	1(0.2%)	3(0.7%)	0	2(1.8%)	6(0.5%)
연구 치료 조기 중단 사유					
이상사례	0	2(0.5%)	0	1(0.9%)	3(0.3%)
유효성 부족	0	0	0	1(0.9%)	1(< 0.1%)
추적조사 실패	0	1(0.2%)	0	0	1(< 0.1%)
임신	1(0.2%)	0	0	0	1(< 0.1%)

6.5.5.3. 유효성

유전자 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형 HCV 감염 치료에 대한 SOF/VEL/VOX의 유효성은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자를 대상으로 한 4건의 3상 연구에서 평가되었다.

• DAA 유경험 피험자

- NS5A 억제제를 이용한 이전 치료에 실패한 263명을 포함하여, 총 445명의 DAA 유경험 피험자가 연구 GS-US-367-1171 및 GS-US-367-1170에서 12주 동안 SOF/VEL/VOX 치료를 받았다. 추가로 55명의 NS5A 억제제 유경험 피험자를 포함하여, 125명의 DAA 유경험 피험자는 3건의 2상 연구, GS-US-367-1168, GS-US-367-1169 및 GS-US-367-1871(TRILOGY-3)에서 12주 동안 SOF/VEL+VOX 또는 SOF/VEL/VOX 치료를 받았다. SVR12 비율은 2상 연구와 3상 연구 간 일관성을 나타냈다.
- 연구 GS-US-367-1171에는 이전에 NS5A 억제제를 받은 피험자가 포함되었고, 연구 GS-US-367-1170에는 이전에 NS5A 억제제를 받은 적이 없고 DAA 경험은 있는 피험자가 포함되었다. 이 연구에서, 유일한 DAA 노출이 NS3/4A PI인 피험자는 배제되었는데 이는 이미 승인된 요법(예: LDV/SOF 및 SOF/VEL)의 가용성을 고려한 것이었다.
- 종합하면, DAA 유경험 피험자에서 12주 동안 SOF/VEL/VOX 치료는 유전자형 전반에 걸쳐 경화증 상태 및 이전 치료 요법에 상관없이 지속적으로 높은 SVR12 비율을 나타냈다. 2개의 연구에서, SOF/VEL/VOX 12주 치료군은 일차 유효성 평가변수를 충족시켰다. 해당 요법에 대한 VOX의 기여도는 연구 GS-US-367-1170에서 입증되는데, 여기서 전반적으로 그리고 하위군에 걸쳐 12주 동안 SOF/VEL/VOX는 SOF/VEL에 비해 SVR12 비율이 더 높게 나타났다.

표 29. GS-US-367-1171 및 GS-US-367-1170: HCV 유전자형 및 경화증 상태별 SVR12(전체 분석 세트)

	POLARIS-1	POLARIS-4	
	SOF/VEL/VOX 12주 (N = 263)	SOF/VEL/VOX 12주 (N = 182)	SOF/VEL 12주 (N = 151)
전체	253/263(96.2%)	177/182(97.3%)	136/151(90.1%)
95% CI	93.1%~98.2%	93.7%~99.1%	84.1%~94.3%
서열 분석에 따른 HCV 유전자형/아형, n(%)			
유전자 1형	146/150(97.3%)	76/78(97.4%)	60/66(90.9%)
1a	97/101(96.0%)	53/54(98.1%)	39/44(88.6%)
1b	45/45(100.0%)	23/24(95.8%)	21/22(95.5%)
기타 1	4/4(100.0%)	-	-
유전자 2형	5/5(100.0%)	31/31(100.0%)	32/33(97.0%)
유전자 3형	74/78(94.9%)	51/54(94.4%)	44/52(84.6%)
유전자 4형	20/22(90.9%)	19/19(100.0%)	-
유전자 5형	1/1(100.0%)	-	-
유전자 6형	6/6(100.0%)	-	-
알 수 없음	1/1(100.0%)	-	-
경화증, n(%)			
해당	113/121(93.4%)	81/84(96.4%)	59/69(85.5%)
해당 없음	140/142(98.6%)	96/98(98.0%)	77/82(93.9%)

연구 GS-US-367-1171

- 연구 GS-US-367-1171에서, 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료한 결과 SVR12 비율은 사전 지정된 SVR12 유효성 목표인 85%에 비해 통계적으로 우월했다($p<0.001$). SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서, 피험자의 96.2%(263명 중 253명)가 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 총 7명의 피험자가 바이러스 실패를 경험했다. 피험자 6명은 재발했으며 1명은 미준수와 일치하는 PK 데이터를 보이며 치료 중 바이러스 실패를 경험했다.
- 유전자 1형 HCV 감염 피험자의 경우, SVR12 비율은 97.3%였다. 유전자 3 및 4형인 피험자는 SVR12 비율이 94.9% 및 90.9%였다. HCV 유전자 2, 5, 6형 및 알려지지 않은 피험자 전원이 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 높은 비율의 피험자들이 경화증이 있었고(46.0%), SVR12 비율은 경화증 피험자에서 93.4%, 비경화증 피험자에서 98.6%였다.
- 이전 HCV 치료 요법에 대한 SVR12 비율은 DAA 조합 또는 특정 DAA 조합에 상관없이 높았다. 이전에 NS5A 억제제 및 NS5B 억제제에 실패한 피험자에서 SVR12 비율은 93.8%(161명의 피험자 중 151명)였고, 이전에 NS5A 억제제 및 NS3 억제제(NS5B 억제제의 유무에 상관없음)에 실패한 피험자에서 SVR12 비율은 100%(83명의 피험자 중 83명)였다. 이 연구에서 가장 일반적인 이전 DAA 요법은 LDV+SOF였고, 이 피험자 가운데 94.7%(113명 중 107명)가 SVR12를 달성했다. NS5A 유경험 피험자 모집단과 일치하여, 기준선 NS5A RAV의 유병률은 높았는데 피험자의 74.5%에서 나타났다. 기준선 RAV는 바이러스 결과에 영향을 미치지 않았다.

연구 GS-US-367-1170

- 연구 GS-US-367-1170에서, SOF/VEL/VOX 12주군은 유효성 목표인 85%에 대한 우월성의 일차 유효성 평가변수를 충족시켰다($p<0.001$). SVR12 비율은 97.3%였다. SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 1명의 피험자가 재발을 경험했고, SOF/VEL 12주 군 목표인 85%에 대한 우월성의 일차 유효성 평가변수를 충족하지 못했다($p=0.092$). SOF/VEL 12주 치료군에서 총 15명의 피험자가 바이러스 실패를 경험했으며, 14명의 피험자가 재발을 경험했고, 1명의 피험자는 치료 중 바이러스 실패를 경험했다.
- SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 SVR12 비율은 기존의 부정적 예측 요인과 관련된 항목을 포함하여 모든 주요 하위군에서 93.0%를 초과하였다. 이 치료군 내에서, 피험자의 46.2%는 경화증을 앓았으며 96.4%(84명 중 81명)가 SVR12를 달성했다. 이전에 SOF에 DAA 노출된 피험자의 경우, SVR12 비율은 97.0%(133명 중 129명)였으며 이전에 SOF+SMV에 DAA 노출된 피험자의 경우, SVR12 비율은 95.8%(24명 중 23명)였다. 총 45.9%의 피험자(333명 중 153명)가 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV를 가졌지만 기준선 RAV는 SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL 치료군에 대한 치료 결과에 영향을 미치지 않았다.
- SOF/VEL 12주 치료군(90.1%)에서 SVR12 비율은 SOF/VEL/VOX 12주 치료군(97.3%)보다 더 낮았다. 가장 일반적인 HCV 유전자형, 구체적으로 유전자 1형(97.4% 대 90.9%) 및 3(94.4% 대 84.6%)에 대한 SOF/VEL 12주 치료군과 비교하여 SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 SVR12 비율의 수치적 차이가 더 컸다. 주의할 점은, SOF/VEL 12주 치료군에서 SVR12를 달성하지 못한 13명의 피험자 중 7명은 유전자 3형 HCV 감염과 경화증이 있었으며, 이 하위군의 SVR12 비율은 76.7%(30명 중 23명)였다. 이와 반대로, SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 피험자인 경우 유전자 3형 HCV 감염 및 경화증이 있는 피험자 중 93.5%(31명 중 29명)가 SVR12를 달성했다. SVR12가 없는 피험자 중 바이러스 실패를 경험한 사람은 없었다. 유전자 2형 HCV 감염 피험자의 경우, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서는 바이러스 실패가 없었고 SOF/VEL 12주 치료군에서는 1건의 바이러스 실패가 있었다. 유전자 4형 HCV 감염 피험자의 경우, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 19명의 피험자 전원이 SVR12를 달성했다. 경화증 피험자 가운데, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 SVR12 비율도 SOF/VEL 12주 치료군에 비해 더 높았다(96.4% 대 85.5%). 이런 결과는 이전에 NS5A 억제제 함유 요법을 받지 않았던 DAA 유경험 환자의 재치료에 대해 12주 동안 SOF/VEL/VOX의 강력한 요법에 대한 VOX의 기여도를 보여주었다.

• DAA 초치료 피험자

- 총 611명의 DAA 초치료 피험자는 유전자 1형(233명), 2(63명), 3(202명), 4(63명), 5(18명), 6형(30명)

또는 알려지지 않은 HCV 감염 피험자 2명을 포함하여 8주 동안 SOF/VEL/VOX 치료를 받았다. 추가로 135명의 DAA 초치료 피험자는 3건의 2상 연구에서 8주 동안 SOF/VEL+VOX 치료를 받았다. 일반적으로, SVR12 비율은 2상 프로그램과 3상 프로그램 간 일관성을 나타냈다.

- 연구 GS-US-367-1172에는 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 유전자 1, 2, 3, 4, 5 또는 6형 HCV 감염인 DAA 초치료 피험자가 포함되었고(유전자 3형 HCV 감염 및 경화증이 있는 피험자 제외), 연구 GS-US-367-1173에는 대상성 경화증이 있는 유전자 3형 HCV 감염인 DAA 초치료 피험자가 포함되었다. 이 2개의 연구에서, 피험자는 치료 경험이 없거나 IFN 기반 요법으로 이전 치료에 실패했다.
- 표 30에서 3상 연구에 대해 요약된 바와 같이, DAA 초치료 피험자에서 8주 동안 SOF/VEL/VOX는 높은 SVR12 비율을 나타냈지만, 12주 동안 SOF/VEL 치료에 대해 비열등성을 나타내지 않았다. 요법 간 이러한 차이는 주로 8주 동안 SOF/VEL/VOX 치료를 받은 유전자 1a형 HCV 감염 피험자에서 SVR12 비율(91.7%)이 더 낮았기 때문이었다. SOF/VEL/VOX로 8주 동안 치료받은 유전자 1a형 이외의 HCV 유전자형을 가진 피험자에서, 통합 SVR12 비율은 96.6%였다. 여러 가지 연구 전반에서, 경화증의 유무에 상관없이 유전자 3형 HCV 감염 피험자 가운데 8주 동안 SOF/VEL/VOX는 12주 동안 SOF/VEL(96.5%[198명 중 191명])과 비교할 때, SVR12 비율이 97.5%(202명의 피험자 중 197명)로 나타났다.

표 30. GS-US-367-1172 및 GS-US-367-1173: HCV 유전자형 및 경화증 상태별 SVR12(전체 분석 세트)

	POLARIS-2		POLARIS-3	
	SOF/VEL/VOX 8주 (N = 501)	SOF/VEL 12주 (N = 440)	SOF/VEL/VOX 8주 (N = 110)	SOF/VEL 12주 (N = 109)
전체	476/501(95.0%)	432/440(98.2%)	106/110(96.4%)	105/109(96.3%)
95% CI	92.7%~96.7%	96.4%~99.2%	91.0%~99.0%	90.9%~99.0%
서열 분석에 따른 HCV 유전자형/아형, n(%)				
유전자 1형	217/233(93.1%)	228/232(98.3%)	-	-
1a	155/169(91.7%)	170/172(98.8%)	-	-
1b	61/63(96.8%)	57/59(96.6%)	-	-
기타 1	1/1(100.0%)	1/1(100.0%)	-	-
유전자 2형	61/63(96.8%)	53/53(100.0%)	-	-
유전자 3형	91/92(98.9%)	86/89(96.6%)	106/110(96.4%)	105/109(96.3%)
유전자 4형	58/63(92.1%)	56/57(98.2%)	-	-
유전자 5형	17/18(94.4%)	-	-	-
유전자 6형	30/30(100.0%)	9/9(100.0%)	-	-
알 수 없음	2/2(100.0%)	-	-	-
경화증, n(%)				
예	82/90(91.1%)	83/84(98.8%)	106/110(96.4%)	105/109(96.3%)
아니요	394/411(95.9%)	349/356(98.0%)	-	-

연구 GS-US-367-1172

- SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 피험자의 95.0%(501명 중 476명)와 SOF/VEL 12주 치료군에서 피험자의 98.2%(440명 중 432명)가 SVR12를 달성했다. SOF/VEL/VOX 8주 군에 대한 SVR12 비율은 SOF/VEL 12주 군의 SVR12 비율에 대한 비열등성을 보이지 않았다. SOF/VEL 12주 치료군과 비교하여 SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 관찰된 더 낮은 SVR 비율은 기타 유전자형을 가진 피험자와 비교하여 유전자 1a형인 피험자 사이에서 SVR 비율이 더 낮았기 때문이었다.
- SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 총 21명의 피험자가 바이러스 실패를 경험했고, 이들은 바이러스 재발을 경험했는데, 이 중 14명은 유전자 1a형 HCV 감염이었다. SOF/VEL 12주 치료군에서 총 3명의 피험자가 바이러스 실패를 경험했다(전원 재발됨).
- 피험자의 18.5%는 경화증이 있었다. 8주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 환자 가운데, 경화증이 있는 피험자에 대한 SVR12 비율은 91.1%였고 경화증이 없는 피험자에 대해서는 95.9%였다. 재발한 경화증이 있는 7명의 피험자 중 5명은 유전자 1a형 HCV 감염이었다. 기준선 NS3 및/또는 NS5A RAV는 피험자의 50.1%에서 존재했다. SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서, 바이러스 실패는 기준선 RVA가 없는 피험자와 비교하여 기준선 RVA가 있는 피험자에게서 더 흔하게 나타났다. 이는 기준선에서, NS3

RAV(대부분 Q80K)가 있는 유전자 1a형 HCV 감염 피험자가 주요 원인이었다. SOF/VEL 12주 치료군에서, 바이러스 실패는 낮았고 기준선 RAV의 존재는 바이러스 실패율에 영향을 미치지 않았다.

연구 GS-US-367-1173

- SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 피험자의 96.4%(110명 중 106명), SOF/VEL 12주 치료군에서 피험자의 96.3%(109명 중 105명)가 SVR12를 달성했다. 각 치료군의 SVR12 비율은 사전 지정된 SVR12 유효성 목표인 83%보다 통계적으로 우월하였다(2개의 군에서 $p < 0.001$). SOF/VEL/VOX 8주 치료군에서 총 2명의 피험자가 바이러스 실패를 경험했고, 2명 모두 재발했다. SOF/VEL 12주 치료군에서 2명의 피험자는 바이러스 실패를 경험했다. 1명의 피험자는 재발했고, 다른 1명의 피험자는 치료 중 바이러스 실패를 경험했다. 2개의 치료군에서, SVR12 비율은 평가된 모든 하위군에 대해 $> 91\%$ 였다. 이전에 IFN 기반 요법으로 치료받은 유전자 3형 HCV 감염 및 경화증이 있는 피험자는 8주의 SOF/VEL/VOX 치료 후 SVR12 비율이 97.1%, 그리고 12주의 SOF/VEL 치료 후 SVR12 비율이 90.6%였다. 기준선 RAV는 피험자의 21.0%에서 존재했고, 어느 치료군에서도 바이러스 실패에 영향을 미치지 않았다.

• 결론

SOF/VEL/VOX는 이전 HCV 치료 경험, 경화증 상태 및 HCV 유전자형을 비롯하여 인구학적 정보에 관해 매우 다양한 범위의 피험자를 대상으로 평가되었다.

경화증의 유무에 상관없이 DAA 유경험 피험자에 대한 결론은 다음과 같다.

- 12주의 SOF/VEL/VOX는 유전자형 또는 이전 DAA 치료와 상관없이 RAV 감염에 매우 효과적인 치료였다.
- 12주 동안 SOF/VEL/VOX를 투여한 치료 후 바이러스 실패율은 낮았고, 치료 결과에 대한 기준선 RAV의 영향은 없었다.

경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 DAA 초치료 피험자에 대한 결론은 다음과 같다.

- 8주의 SOF/VEL/VOX는 유전자 1~6형 HCV 감염 피험자에서 SVR12 비율은 전체적으로 높게 나타나면서 범유전형 유효성을 입증했다.
- SVR12 비율은 기타 HCV 유전자형의 피험자에게서보다 유전자 1a형 HCV인 피험자에서 더 낮았다.
- SVR12 비율은 높았고, 경화증이 없고 대상성 경화증이 있는 유전자 3형 HCV 감염 피험자에서 12주 동안 SOF/VEL과 비교 가능한 수준이었다.

6.5.5.4. 투여량 선택

[SOF]

- SOF 단일제제 개발 프로그램에서, 유효성에 대한 PK/PD relationship은 3일간의 GS-9851 또는 SOF 단일치료 및 SOF+Peg-IFN+RBV 병용 치료 후 초기 1상 및 2상 연구에서 평가되었다. SOF 또는 GS-9851의 이성질체 혼합물의 투여 후 GS-331007가 대부분의 전신 노출에 기여했기 때문에, 노출-반응 관계를 알아보기 위해 GS-331007 PK가 주로 사용되었다. 단일 치료 또는 병용(SOF+Peg-IFN+RBV) 치료 데이터를 사용하여 유도된 Emax 모델에서, 평균 GS-331007 노출(SOF 단일 제제 3상 임상 연구)에서 최대 바이러스 수치 감소율(Emax, %)을 예측한 모델은 약 90%였고 이는 최대값에 가까운 항바이러스 작용을 나타낸 것이었다. SOF PK를 사용했을 때 유사한 결과를 얻었다. 종합적으로 용량범위 연구의 데이터를 기반으로 만성 HCV 감염의 치료를 위해 RBV와 함께 SOF 400 mg을 투여하거나 SOF 단일제제 개발 프로그램 및 SOF/VEL 개발 프로그램 내 Peg-IFN+RBV를 선택할 수 있었다. SOF 2상 용량 결정 연구 P7977-0221 및 P7977-0422의 통합 유효성 및 안전성 데이터는 SOF/LDV 개발 프로그램 내에서 SOF 400 mg 용량을 선택하는 근거로 작용했다.

[VEL]

- HCV 감염 피험자에게 3일 동안 VEL 단일 요법을 투여 한 후 1상 연구에서 유효성에 대한 VEL PK/PD relationship을 조사하였다. VEL 단일 요법 후 PK 및 항바이러스 반응 데이터를 사용하여, Emax 모델링은 100 mg 용량에서 VEL 노출이 최대에 가까운($\geq 99.5\%$) 항바이러스 효과를 달성할

것으로 예측했고 100 mg을 초과하는 용량은 HCV RNA에서 보다 유의미한 감소를 유발할 가능성은 거의 없었다. 2상 연구에서 VEL 25 mg 또는 100 mg과 함께 SOF 400 mg을 투여한 후 항바이러스 유효성(SVR12)을 평가했을 때, 12주 동안 SOF 400 mg + VEL 100 mg을 투여받은 **시험자에서 모든 HCV 유전자형에 걸쳐 SVR12 비율은 높게 달성되었다**. 이러한 결과는 3상 연구에서 SOF/VEL 400/100 mg의 평가 그리고 단일 정제 요법으로서 후속 승인을 뒷받침했다. 또한, 이러한 결과는 SOF/VEL/VOX 개발 프로그램 내 VEL 100 mg 용량을 뒷받침했다.

[VOX]

- HCV 감염 시험자에게 3일 동안 VOX 단일 요법을 투여 한 후 1상 연구에서 유효성에 대한 VOX PK/PD relationship을 조사하였다. VOX 단일 요법 후 PK 및 항바이러스 반응 데이터를 사용하여, Emax 모델링은 음식물과 함께 SOF/VEL/VOX로 투여할 때 100 mg 용량에서 VOX 노출이 최대에 가까운(> 90%) 항바이러스 효과를 달성할 것으로 예측했고, 100 mg 이상의 용량은 HCV RNA에서 보다 유의미한 감소를 유발할 가능성은 거의 없었다. 2상 연구에서 VOX 100 mg과 함께 SOF/VEL 400/100 mg을 투여한 후 항바이러스 유효성(SVR12)을 평가했을 때, 8주 또는 12주 동안 SOF/VEL 400/100 mg + VOX 100 mg을 투여받은 시험자에서 모든 HCV 유전자형에 걸쳐 높은 SVR12 비율을 달성하였다. 이러한 결과는 SOF/VEL/VOX 개발 프로그램 내 VOX 100 mg 용량을 뒷받침했다.

[SOF/VEL/VOX]

- 1상 연구(GS-US-367-1176)에서 SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg FDC의 PK를 확립하였다. SOF/VEL/VOX FDC는 모든 3상 연구(GS-US-367-1171, GS-US-367-1170, GS-US-367-1172 및 GS-US-367-1173)에서 HCV 감염 시험자에게 투여되었다. SOF, GS-331007, VEL 및 VOX에 대한 모집단 기반 PK에 따라, SOF/VEL/VOX 3상 연구에서 HCV RNA 억제에 대해 모델링으로 예측한 Emax 비율은 각 피분석자에 대해 노출-반응의 거의 최대 부분에 있었다. 여기서, 평균(SD) 예측 최대 HCV RNA 억제 (Emax의%)는 SOF의 경우 87.4%(3.67%), GS-331007의 경우 94.9%(2.62%), VEL의 경우 99.6%(0.26%) 그리고 VOX의 경우 최소 87.4%(8.82%)로 추산되었다. 이런 데이터는 SOF/VEL/VOX FDC 정제의 성분으로 SOF 400 mg, VEL 100 mg 및 VOX 100 mg 용량의 사용을 추가로 뒷받침한다.

6.5.5.5. 제안된 치료 요법에 대한 이론적 근거

HCV DAA를 사용한 이전 치료에 실패한 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 HCV 감염 환자에 대해 제안된 SOF/VEL/VOX 요법 및 치료 기간은 다음과 같다.

표 31. SOF/VEL/VOX 요법을 위해 제안된 용량 및 투여

환자 모집단	치료 기간	치료 요법
HCV 직접 작용 항바이러스제로 이전 치료에 실패한 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 HCV 감염 환자	12주	SOF/VEL/VOX 음식물과 함께 400/100/100 mg 정제 1개(매일)

누적된 2상 및 3상 유효성 데이터는 아래에 기술된 바와 같이 이 제안을 뒷받침한다.

연구 GS-US-367-1171(POLARIS-1) 및 GS-US-367-1170(POLARIS-4)에서 12주 동안 SOF/VEL/VOX를 투여한 결과, SVR12 비율은 각각 96.2% 및 97.3%였다. 이 연구에서 정의한 DAA 포함 요법으로 치료한 후 SVR을 달성하지 못한 환자에 대해 현재 승인된 요법은 없다.

유전자 1, 2, 3, 4, 5 및 6형 HCV 감염 시험자는 연구 GS-US-367-1171에 등록했고, 유전자 1, 2, 3 및 4형 HCV 감염 시험자는 연구 GS-US-367-1170에 등록했다. SOF/VEL/VOX의 범유전자형 작용은 SOF, VEL 및 VOX의 강력한 작용을 시험관 내에서 테스트한 유전자형 전반에 걸쳐 개별 제제로 지원될 뿐만 아니라, 연구 GS-US-367-1172 및 GS-US-367-1173에서 DAA 초치료 모집단에서 8주 동안 SOF/VEL/VOX에서 입증된 유사하게 높은 유효성에 의해 추가로 뒷받침된다.

연구 GS-US-367-1172(POLARIS-2) 및 GS-US-367-1173(POLARIS-3)의 데이터는 HCV 감염 환자에서 SOF/VEL/VOX의 안전성 및 범유전자형 작용을 지원한다. 유효성 결과는 경화증이 없거나 대상성 경화증

이 있는 유전자 3형 HCV 감염인 DAA 초치료 피험자에서 8주의 SOF/VEL/VOX 치료와 유전자 3형 HCV 감염이 만연한 지역에서 관련성이 있을 수 있는 12주의 SOF/VEL 치료의 SVR12 비율은 유사하게 나타났다.

누적된 유효성 데이터는 유전자형에 상관없이 경화증의 없거나 대상성 경화증이 있고 HCV DAA로 사전 치료를 받은 환자에서 HCV 감염 치료를 위해 12주 동안 SOF/VEL/VOX의 사용을 뒷받침한다.

6.5.5.6. 유효성 및/또는 내성 효과의 지속

만성 HCV 감염은 경화증, 간부전, HCC 및 사망으로 이어질 수 있는 간 섬유증을 초래한다. 만성 HCV 감염 환자의 연령 조정 사망률은 일반 모집단보다 12배 높다. HCV 치료의 목적은 치료 중지 12주 또는 24주 후 SVR, 즉 미검출 HCV RNA(SVR12 또는 SVR24)로 측정하여 바이러스를 박멸하는 것이며, HCV가 치료된 환자들은 간 염증 감소 및 섬유증 경감을 비롯한 여러 가지 건강상 이점을 누린다. 경화증, 문맥고혈압, 비대증 및 기타 임상적인 질병 징후가 있는 환자들도 개선될 수 있다. 지속적인 바이러스 반응은 간암의 위험이 70% 감소되고 간 이식의 위험은 90% 감소된 것과 관련된다.

과거에 SVR은 치료 완료 후 24주 시점에서 정의되었다. 최근 연구결과에서 데이터세트 분석 결과 SVR12와 SVR24 간 높은 일치성이 입증되었다. SVR12는 규제 당국에서 HCV 치료 평가에 대한 1차 유효성 평가변수로 채택되었고, HCV 치료에 대한 최근 시판 허가신청을 뒷받침하기 위해 승인되었다. SOF/VEL/VOX 개발 프로그램의 3상 연구에서 SVR12와 SVR24 간 일치성을 평가하는 데이터는 각 연구의 최종 보고서에 보고되어 있다.

2상 연구 GS-US-337-1468(LEPTON, 코호트 4 및 5), GS-US-367-1169 및 GS-US-367-1871(TRILOGY-3)에서 SOF/VEL+VOX 또는 SOF/VEL/VOX를 받은 피험자에서 SVR12와 SVR24 간 일치성을 평가하기 위한 분석을 수행했다. 이 4개의 연구에서, SVR12를 달성한 476명의 피험자 중 475명도 SVR24를 달성했다. 치료 후 12주차 및 24주차 사이에 재발을 경험한 1명의 피험자는 4주 동안 SOF/VEL+VOX를 투여받았다.

미국 및 유럽연합 지침에 따라, Gilead는 3개의 레지스트리 연구를 수행하고 있는데 이 연구에서 피험자는 초기 치료 연구 후 최대 3~5년 동안 추적된다. SVR에 도달하지 않은 피험자는 순차 레지스트리 연구(GS-US-248-0123)에 등록하여 최대 3년까지 저항성 돌연변이의 지속성을 모니터링할 것이다. SVR에 도달한 피험자는 SVR 레지스트리 연구(GS-US-248-0122)에 등록할 수 있고, 최대 3년까지 SVR의 완전성을 평가할 것이다. IFN이 포함되지 않은 SOF 기반 요법의 치료를 받은 후 SVR를 달성한 경화증이 있는 피험자는 SVR 경화증 레지스트리 연구(GS-US-337-1431)에 등록할 수 있으며, 여기서 최대 5년 동안 SVR의 완전성 및 간 질환(HCC 발생 포함)의 임상적 진행 또는 회복을 평가할 것이다.

6.5.5.8. 안전성

(1) 안전성 모집단

표 1. SOF/VEL/VOX에 대한 제안된 적응증을 뒷받침하는 안전성 데이터

일차 안전성 데이터		
SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL+VOX 또는 SOF/VEL/VOX+VOX	SOF/VEL/VOX 통합 3상	GS-US-367-1171(POLARIS-1), GS-US-367-1170(POLARIS-4), GS-US-367-1172(POLARIS-2), GS-US-367-1173(POLARIS-3)
	SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL + VOX 2상	GS-US-337-1468(LEPTON, 코호트 4 및 5), GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, GS-US-367-1871(TRILOGY-3)
	SOF/VEL/VOX, SOF/VEL + VOX, 또는 SOF/VEL/VOX + VOX 1상	GS-US-367-1176, GS-US-367-1657, GS-US-367-1726, GS-US-367-1727, GS-US-367-1905, GS-US-367-1909, GS-US-380-1999
보충 안전성 데이터		
SOF/VEL	SOF/VEL 3상 등록	GS-US-342-1138(ASTRAL-1),

또는 SOF+VEL		GS-US-342-1139(ASTRAL-2), GS-US-342-1140(ASTRAL-3)
	SOF + VEL 2상	GS-US-337-0122(ELECTRON-2, 코호트 4), GS-US-342-0102, GS-US-342-0109
	SOF/VEL 1상	GS-US-342-0104, GS-US-342-1167, GS-US-342-1326, GS-US-342-1346, GS-US-342-1709
SOF	SOF 3상 등록	GS-US-334-0107(POSITRON), GS-US-334-0108(FUSION), GS-US-334-0110(NEUTRINO), P7977-1231(FISSION)
	SOF 기타 2/3상	GS-US-334-0123(PHOTON-1), GS-US-334-0133(VALENCE), 11-I-0258(NIAID에서 후원), P7977-0221, P7977-0422(PROTON), P7977-0523(ELECTRON), P2938-0721(QUANTUM), P7977-0724(ATOMIC), P7977-2025
	SOF 1상	GS-US-334-0101, GS-US-334-0111, GS-US-334-0131, GS-US-334-0146, GS-US-334-0148, GS-US-334-2130, P2938-0212(NUCLEAR), P2938-0515, P7851-1101, P7851-1102, P7977-0111, P7977-0312, P7977-0613, P7977-0814, P7977-0915, P7977-1318, P7977-1819, P7977-1910
VEL	VEL 1상	GS-US-281-0101, GS-US-281-0102, GS-US-281-0112, GS-US-281-0115, GS-US-281-0119, GS-US-281-1054, GS-US-281-1055, GS-US-281-1056, GS-US-281-1058
VOX	VOX 1상	GS-US-338-1120, GS-US-338-1121, GS-US-338-1123, GS-US-338-1124, GS-US-338-1125, GS-US-338-1126, GS-US-338-1130, GS-US-338-1417

총 2,869명의 피험자가 1차 안전성 데이터의 일부로 평가되었는데, 여기에는 통합 3상 안전성 모집단 1908명, 2상 안전성 모집단 543명, 1상 안전성 모집단 418명을 포함한다.

(2) 전체 노출 범위

표 5. 1상, 2상 및 3상 임상 연구에서 SOF/VEL/VOX, SOF/VEL + VOX 또는 SOF/VEL/VOX + VOX로 치료받은 피험자

3상 연구	SOF/VEL/VOX	
GS-US-367-1171(POLARIS-1)	12주 동안 SOF/VEL/VOX	263
GS-US-367-1170(POLARIS-4)	12주 동안 SOF/VEL/VOX	182
GS-US-367-1172(POLARIS-2)	8주 동안 SOF/VEL/VOX	501
GS-US-367-1173(POLARIS-3)	8주 동안 SOF/VEL/VOX	110
	합계	1056
2상 연구	SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL	
GS-US-337-1468 (LEPTON, 코호트 4 및 5), GS-US-367-1168, GS-US-367-1169, GS-US-367-1871(TRILOGY-3)	12주 동안 SOF/VEL/VOX	24
	12주 동안 SOF/VEL/VOX + RBV	25
	12주 동안 SOF/VEL + VOX	136
	8주 동안 SOF/VEL + VOX	167
	8주 동안 SOF/VEL + VOX + RBV	31
	6주 동안 SOF/VEL + VOX	145
	4주 동안 SOF/VEL + VOX	15
	합계	543
1상 연구	SOF/VEL/VOX, SOF/VEL + VOX 또는	

	SOF/VEL/VOX+ VOX	
GS-US-367-1176	SOF/VEL/VOX 및 SOF/VEL + VOX(생체이용률 및 음식물 효과 평가)	68
GS-US-367-1657, GS-US-367-1727, GS-US-367-1905, GS-US-367-1909, GS-US-380-1999	SOF/VEL/VOX + VOX(호르몬 피임약, ARV 및 트랜스포터 프로브 기질을 사용한 DDI의 가해자로서 PK 평가)	231
GS-US-367-1726, GS-US-367-1727	SOF/VEL/VOX(ARV, PPI 및 H2RA를 사용한 DDI의 희생자로서 PK 평가)	119
	합계	418
SOF/VEL/VOX, SOF/VEL + VOX 및 SOF/VEL/VOX + VOX에 대한 총 노출 1상, 2상 및 3 상 임상 연구		2017

총 2,017명의 피험자가 SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL + VOX를 최소 1 회 투여받았다. 여기에는 4건의 SOF/VEL/VOX 3상 연구에서 1,056명의 피험자, 4건의 SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL + VOX 2상 연구에서 543명의 피험자 그리고 7건의 SOF/VEL/VOX, SOF/VEL + VOX 또는 SOF/VEL/VOX + VOX 1상 연구에서 418명의 피험자가 포함되었다.

8주의 치료 요법을 받은 3상 및 2상 연구 피험자 가운데, 99.4%(809명 중 804명)가 최소 8주 동안 SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL + VOX를 투여받았다. 12주의 치료 요법을 받은 3상 및 2상 연구 피험자 가운데, 99.4%(630명 중 626명)가 최소 12주 동안 SOF/VEL/VOX 또는 SOF/VEL + VOX를 투여받았다.

(3) 인구통계학적 정보 및 기타 특성

통합 3상 안전성 모집단의 인구통계학적 특성 및 기준선 특성은 표 8 및 표 9에 각각 제시되었다. 이 피험자의 인구통계학적 정보 및 기준선 특성은 12주 동안 SOF/VEL/VOX 또는 위약을 받은 DAA 경험이 있는 피험자를 고려하여 광범위한 HCV 감염 모집단을 대표한 것이다.

SOF/VEL/VOX, SOF/VEL 및 위약 치료군에서 인구통계학적 정보는 일반적으로 성별, 인종, 신체질량지수(BMI) 및 HCV RNA 수치와 일관성을 나타냈다. 연구 설계에 따라, 연구 GS-US-367-1171 및 GS-US-367-1170에서 SOF/VEL/VOX 12주 치료군 그리고 연구 GS-US-367-1171에서 위약 치료군에 등록된 피험자는 DAA 경험이 있었다. 이 피험자는 나이가 많았고, IL28B 비-CC 유전자형을 가질 가능성이 더 높았으며, 경화증을 앓을 가능성도 더 높았다(SOF/VEL/VOX 12주 치료군만 해당됨).

표 8. SOF/VEL/VOX 3상 안전성 모집단의 인구통계학적 특성(안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VOX 8주 (N=611)	SOF/VEL/VOX 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)	총계 (N=1908)
기준선 연령(세)					
평균(SD)	53(10.7)	58(8.7)	54(10.8)	59(8.0)	55(10.3)
중간값	55	58	56	60	57
Q1, Q3	47, 60	54, 63	49, 61	55, 64	50, 61
최소값, 최대값	18, 78	24, 85	19, 82	29, 80	18, 85
기준선 연령 범주, n(%)					
< 65세	554(90.7%)	371(83.4%)	632(90.3%)	121(79.6%)	1678(87.9%)
≥ 65세	57(9.3%)	74(16.6%)	68(9.7%)	31(20.4%)	230(12.1%)
출생 시 성별, n(%)					
남성	329(53.8%)	343(77.1%)	434(62.0%)	121(79.6%)	1227(64.3%)
여성	282(46.2%)	102(22.9%)	266(38.0%)	31(20.4%)	681(35.7%)
인종, n(%)					
백인	491(80.4%)	371(83.4%)	593(84.7%)	124(81.6%)	1579(82.8%)

흑인 또는 아프리카계 미국인	48(7.9%)	54(12.1%)	61(8.7%)	22(14.5%)	185(9.7%)
아시아인	59(9.7%)	10(2.2%)	35(5.0%)	6(3.9%)	110(5.8%)
기타	6(1.0%)	3(0.7%)	3(0.4%)	0	12(0.6%)
하와이 원주민 또는 태평양 섬 주민	3(0.5%)	3(0.7%)	5(0.7%)	0	11(0.6%)
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	4(0.7%)	3(0.7%)	3(0.4%)	0	10(0.5%)
공개되지 않음	0	1(0.2%)	0	0	1(< 0.1%)
민족, n(%)					
히스패닉계 또는 라틴계	41(6.7%)	34(7.6%)	68(9.7%)	10(6.6%)	153(8.0%)
비히스패닉계 또는 비라틴계	570(93.3%)	410(92.1%)	632(90.3%)	142(93.4%)	1754(91.9%)
공개되지 않음	0	1(0.2%)	0	0	1(< 0.1%)
지역, n(%)					
US	333(54.5%)	236(53.0%)	402(57.4%)	101(66.4%)	1072(56.2%)
미국 외	278(45.5%)	209(47.0%)	298(42.6%)	51(33.6%)	836(43.8%)
기준선 BMI(kg/m ²)					
평균(SD)	27.2(5.68)	28.8(5.49)	27.4(5.29)	28.5(5.80)	27.8(5.54)
중간값	26.1	27.8	26.7	27.9	26.8
Q1, Q3	23.3, 29.7	25.2, 31.5	23.8, 30.1	25.0, 31.2	24.0, 30.6
최소값, 최대값	16.9, 57.3	18.0, 66.7	17.8, 54.0	18.0, 61.2	16.9, 66.7
기준선 BMI 범주, n(%)					
< 30 kg/m ²	463(75.8%)	299(67.2%)	514(73.4%)	100(65.8%)	1376(72.1%)
≥ 30 kg/m ²	148(24.2%)	146(32.8%)	186(26.6%)	52(34.2%)	532(27.9%)
설파제 알레르기의 내역, n(%)					
예	19(3.1%)	6(1.3%)	24(3.4%)	5(3.3%)	54(2.8%)
아니요	592(96.9%)	439(98.7%)	676(96.6%)	147(96.7%)	1854(97.2%)

표 9. SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단의 기준선 특성(안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VO X 8주 (N=611)	SOF/VEL/VO X 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)	총계 (N=1908)
시퀀스 분석에 따른 HCV 유전자형/아형, n(%)					
유전자 1형	233(38.1%)	228(51.2%)	298(42.6%)	150(98.7%)	909(47.6%)
1a	169(27.7%)	155(34.8%)	216(30.9%)	117(77.0%)	657(34.4%)
1b	63(10.3%)	69(15.5%)	81(11.6%)	31(20.4%)	244(12.8%)
기타 1	1(0.2%)	4(0.9%)	1(0.1%)	2(1.3%)	8(0.4%)
유전자 2형	63(10.3%)	36(8.1%)	86(12.3%)	0	185(9.7%)
유전자 3형	202(33.1%)	132(29.7%)	250(35.7%)	0	584(30.6%)
유전자 4형	63(10.3%)	41(9.2%)	57(8.1%)	0	161(8.4%)
유전자 5형	18(2.9%)	1(0.2%)	0	0	19(1.0%)
유전자 6형	30(4.9%)	6(1.3%)	9(1.3%)	2(1.3%)	47(2.5%)
알 수 없음	2(0.3%)	1(0.2%)	0	0	3(0.2%)
경화증, n(%)					

예	200(32.7%)	205(46.1%)	262(37.4%)	51(33.6%)	718(37.6%)
아니요	411(67.3%)	240(53.9%)	438(62.6%)	101(66.4%)	1190(62.4%)
IL28B, n(%)					
CC	207(33.9%)	80(18.0%)	217(31.0%)	27(17.8%)	531(27.8%)
비 CC	404(66.1%)	365(82.0%)	483(69.0%)	125(82.2%)	1377(72.2%)
CT	310(50.7%)	272(61.1%)	384(54.9%)	93(61.2%)	1059(55.5%)
TT	94(15.4%)	93(20.9%)	99(14.1%)	32(21.1%)	318(16.7%)
기준선 HCV RNA(log ₁₀ IU/mL)					
평균(SD)	6.1(0.76)	6.3(0.63)	6.2(0.65)	6.3(0.63)	6.2(0.69)
중간값	6.3	6.3	6.3	6.4	6.3
Q1, Q3	5.8, 6.6	5.9, 6.7	5.8, 6.7	5.9, 6.7	5.8, 6.7
최소값, 최대값	1.6, 7.6	1.6, 7.7	3.6, 7.6	3.7, 7.6	1.6, 7.7
기준선 HCV RNA 범주, n(%)					
< 800,000 IU/mL	195(31.9%)	119(26.7%)	204(29.1%)	36(23.7%)	554(29.0%)
≥ 800,000 IU/mL	416(68.1%)	326(73.3%)	496(70.9%)	116(76.3%)	1354(71.0%)
기준선 ALT(U/L)					
평균(SD)	74(60.8)	87(69.2)	82(64.6)	74(84.3)	80(66.5)
중간값	56	65	61	54	59
Q1, Q3	34, 92	43, 105	36, 107	38, 85	37, 99
최소값, 최대값	5, 648	13, 417	9, 390	10, 922	5, 922
기준선 ALT 범주, n(%)					
≤ 1.5 × ULN	315(51.6%)	208(46.7%)	335(47.9%)	93(61.2%)	951(49.8%)
> 1.5 × ULN	296(48.4%)	237(53.3%)	365(52.1%)	59(38.8%)	957(50.2%)
콕크로프트-골트 공식을 이용하여 계산한 추정 사구체 여과율(mL/min)					
평균(SD)	114.0(36.59)	120.9(36.61)	115.5(35.36)	113.1(33.64)	116.1(36.00)
중간값	107.7	118.8	109.8	106.1	110.0
Q1, Q3	88.8, 130.8	94.4, 139.5	89.9, 133.9	90.3, 133.6	90.7, 135.0
최소값, 최대값	42.6, 297.5	39.9, 275.7	37.8, 240.0	54.5, 215.1	37.8, 297.5
콕크로프트-골트 공식으로 계산된 사구체 여과율 측정치(mL/min), n(%)					
< 90 mL/min	165(27.0%)	84(18.9%)	175(25.0%)	37(24.3%)	461(24.2%)
≥ 90 mL/min	446(73.0%)	361(81.1%)	525(75.0%)	115(75.7%)	1447(75.8%)

2. 이상사례

1) 통합 3상 안전성 모집단에 대한 이상사례

① 이상사례 요약

표 10. SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단의 이상사례 전체 요약(안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VO X 8주 (N=611)	SOF/VEL/VO X 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)	총계 (N=1908)
이상사례를 경험한 피험자 수					
AE	444(72.7%)	346(77.8%)	495(70.7%)	107(70.4%)	1392(73.0%)
3등급 이상의 AE	14(2.3%)	7(1.6%)	12(1.7%)	4(2.6%)	37(1.9%)
치료 관련 AE	313(51.2%)	251(56.4%)	310(44.3%)	63(41.4%)	937(49.1%)
3등급 이상의 치료 관련 AE	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.3%)	0	4(0.2%)
SAE	17(2.8%)	9(2.0%)	14(2.0%)	7(4.6%)	47(2.5%)
치료 관련 SAE	0	0	0	0	0
시험 약물 조기 중단을 야기한 AE	0	1(0.2%) ^b	4(0.6%) ^d	3(2.0%)	8(0.4%)

시험 약물 일시 중지를 야기한 AE	2(0.3%)	1(0.2%)	2(0.3%)	1(0.7%)	6(0.3%)
모든 사망	1(0.2%) ^a	1(0.2%) ^c	0	0	2(0.1%)

a 사망원인 고혈압, 약물과 관련 없음으로 판단

b 라미프릴에 기인한 3등급 AE인 혈관부종으로 인해 연구치료 중단. 치료중단 1일전 발생.

c 불법약물 과다복용으로 사망(헤로인, 펜타닐)

d 49일차에 두통이 악화되는 2등급 AE로 치료중단 1명(약물과 관련됨, 56일차에 해결), 4일차에 1등급 상부 호흡기 감염으로 치료중단 1명(7일차에 해결됨), 1일차에 3등급 클로스트리듐 디피실리 대장염으로 인해 치료중단 1명(23일차에 해결), 6일차에 2등급 골반 골절로 치료중단 1명(108일차에 해결)

② 흔한 이상사례: 피험자의 최소 5% 이상 보고된 AE

일반적으로, 모든 치료군은 두통, 피로, 설사 및 메스꺼움의 동일한 빈도로 자주 발생하는 AE를 나타냈다. 8주 또는 12주 동안 SOF/VEL/VOX로 치료받은 피험자는 12주 동안 SOF/VEL로 치료받은 피험자에 비해 설사와 메스꺼움의 발생률이 더 높았다. SOF/VEL/VOX를 투여받은 피험자에서 보고된 설사와 메스꺼움의 3등급 또는 4등급 AE는 없었고 대부분의 반응은 경증이었다(1등급). 메스꺼움이나 설사의 AE는 SOF/VEL/VOX 중단으로 이어지지 않았다.

위약 치료군에서 > 10%인 피험자에서 발생한 가장 흔한 AE는 SOF/VEL/VOX 치료군에서 발생한 것과 동일했지만, 일반적으로 위약 치료군의 발생률이 약간 더 낮았다. SOF/VEL/VOX 치료군 그리고 SOF/VEL/VOX 치료군 대 위약 치료군에서 대부분의 AE 발생률이 유사했다는 사실은 HCV 감염 피험자에서 이러한 AE의 발생률이 상대적으로 높다는 것을 암시한다.

기관계 분류(SOC) 수준에서 평가할 경우, SOF/VEL/VOX 8주, SOF/VEL/VOX 12주, SOF/VEL 12주 및 위약 12주 치료군에서 다음의 SOC 내에서 각각 AE의 가장 높은 비율이 발생했다. 위장 장애(42.2%, 39.8%, 26.7% 및 28.9%); 일반 장애 및 투여 부위 상태(32.1%, 31.9%, 34.3% 및 30.3%); 신경계 장애(33.1%, 33.3%, 30.1% 및 27.0%). 8주 또는 12주 동안 SOF/VEL/VOX를 투여받은 피험자는 12주 동안 SOF/VEL 또는 위약을 투여받은 피험자보다 더 많은 위장 장애 AE가 보고되었고, 위장 SOC 내에서 가장 흔한 AE는 설사와 메스꺼움이었다.

표 11. SOF/VEL/VOX 3상 안전성 모집단에서 선호 용어별로 모든 치료 요법에 대해 피험자의 최소 5%를 대상으로 보고된 이상사례(안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VOX 8주 (N=611)	SOF/VEL/VOX 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)	총계 (N=1908)
AE를 경험한 피험자 수	444(72.7%)	346(77.8%)	495(70.7%)	107(70.4%)	1392(73.0%)
두통	161(26.4%)	116(26.1%)	174(24.9%)	26(17.1%)	477(25.0%)
피로	134(21.9%)	99(22.2%)	164(23.4%)	30(19.7%)	427(22.4%)
설사	105(17.2%)	83(18.7%)	44(6.3%)	19(12.5%)	251(13.2%)
구역	103(16.9%)	59(13.3%)	62(8.9%)	12(7.9%)	236(12.4%)
무력증	37(6.1%)	30(6.7%)	41(5.9%)	9(5.9%)	117(6.1%)
불면증	31(5.1%)	31(7.0%)	29(4.1%)	8(5.3%)	99(5.2%)
관절통	24(3.9%)	17(3.8%)	32(4.6%)	8(5.3%)	81(4.2%)
어지러움	23(3.8%)	20(4.5%)	21(3.0%)	14(9.2%)	78(4.1%)
복통	31(5.1%)	10(2.2%)	21(3.0%)	3(2.0%)	65(3.4%)
요통	6(1.0%)	23(5.2%)	25(3.6%)	8(5.3%)	62(3.2%)

표 12. SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단에서 설사 및 메스꺼움에 대한 모든 이상사례(안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VOX 8주 (N=611)	SOF/VEL/VOX 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)
위장 SOC에서 AE를 경험	258(42.2%)	177(39.8%)	188(26.9%)	44(28.9%)

한 피험자의 수				
설사	105(17.2%)	83(18.7%)	44(6.3%)	19(12.5%)
1등급(경증)	100(16.4%)	74(16.6%)	38(5.4%)	15(9.9%)
2등급(중등도)	5(0.8%)	9(2.0%)	6(0.9%)	4(2.6%)
구역	103(16.9%)	59(13.3%)	62(8.9%)	12(7.9%)
등급 1(경미)	98(16.0%)	56(12.6%)	58(8.3%)	12(7.9%)
등급 2(중등도)	5(0.8%)	3(0.7%)	4(0.6%)	0

③ 중등도별 이상사례

표 13은 통합 3상 안전성 모집단에서 전체적으로 > 1명의 피험자에 대해 보고된 3등급 이상의 AE를 나타낸 것이다.

SOF/VEL/VOX 치료군에서 3등급 이상의 AE 발생률은 낮았으며(2.0%) 치료가 8주 또는 12주 동안 발생했는지의 여부도 유사했다. 각 SOF/VEL/VOX 치료군에서 1명 이상의 피험자에게 발생한 3등급 AE는 없었다. 전체적으로, 발생률은 SOF/VEL 12주 치료군(1.7%) 및 위약 12주 치료군(2.6%)의 발생률과 유사했다.

SOF/VEL/VOX 치료군에서 2명의 피험자(0.2%)는 4등급 AE를 나타냈는데, 2명 모두 12주 동안 SOF/VEL/VOX를 받았다. 어느 피험자는 치료 후 2일차에 불법 약물의 과다 복용으로 사망했다. 어느 피험자는 발작을 경험했다. 이 2개의 4등급 반응은 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

3 등급 이상의 AE는 SOF/VEL 치료군에서 피험자의 1.7%에서 발생했다. SOF/VEL 12주 치료군의 1명 이상의 피험자에서 발생한 유일한 3등급 AE는 2명의 피험자(0.3%)에서 발생한 두통이었다. 두통 반응은 시험 약물과 관련이 있다고 간주되었지만, 어떠한 반응도 SOF/VEL의 조기 중단으로 이어진 것은 없었다.

SOF/VEL을 투여받은 어느 피험자는 자동차 사고로 인한 자살 충동(도로 교통 사고 및 자살 시도의 AE)을 느낀 치료 후 30일차에 4개의 2등급 AE를 경험했다. AE는 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

3등급 이상의 AE는 위약 치료군에서 피험자의 2.6%에서 발생했다. 위약 치료군에서 1명 이상의 피험자에게 발생한 3등급 AE는 없었다. 위약을 투여 받은 어느 피험자는 시험 약물과 관련이 없다고 간주된 연구 14일차에 4등급 AE인 심실 세동을 경험했다.

표 13. SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단에서 > 1명의 피험자에 대해 보고된 3등급 이상의 이상사례 (안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VO X 8주 (N=611)	SOF/VEL/VO X 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)	총계 (N=1908)
3등급 이상 이상사례를 경험한 피험자 수	14(2.3%)	7(1.6%)	12(1.7%)	4(2.6%)	37(1.9%)
최고등급					
3등급(중증)	14(2.3%)	5(1.1%)	11(1.6%)	3(2.0%)	33(1.7%)
4등급(생명 위협)	0	2(0.4%)	1(0.1%)	1(0.7%)	4(0.2%)
심방세동	1(0.2%)	0	0	1(0.7%)	2(0.1%)
두통	0	1(0.2%)	2(0.3%)	0	3(0.2%)
뇌출혈	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0	2(0.1%)
어지러움	0	1(0.2%)	0	1(0.7%)	2(0.1%)
우울증	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(0.1%)
고혈압 위기증	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(0.1%)

④ 시험약물과 관계에 따른 이상사례

표 14는 통합 3상 안전성 모집단에서 치료 요법에 대해 피험자의 $\geq 5\%$ 에서 보고되어 시험 약물과 관련된 것으로 평가된 AE를 나타낸 것이다. 전체 AE 프로필과 일치하며, SOF/VEL/VOX 치료군에 대해 가장 흔히 보고된 치료 관련 AE는 두통(20.4%), 피로(17.3%), 설사(13.4%) 및 메스꺼움(12.6%)이었다. SOF/VEL/VOX를 투여받은 피험자의 $> 5\%$ 에서 발생한 모든 치료 관련 AE는 SOF/VEL 및 위약 치료군 피험자에서도 유사한 비율로 발생했지만, 설사와 메스꺼움은 예외였다.

표 14. SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단에서 모든 치료 요법에 대해 피험자의 5% 이상에 대해 보고되어, 시험자가 시험 약물과 관련이 있다고 간주한 이상사례(안전성 분석 세트)

	SOF/VEL/VOX 8주 (N=611)	SOF/VEL/VOX 12주 (N=445)	SOF/VEL 12주 (N=700)	위약 12주 (N=152)	총계 (N=1908)
치료 관련 이상사례를 경험한 피험자 수	314(51.4%)	249(56.0%)	311(44.4%)	63(41.4%)	937(49.1%)
두통	118(19.3%)	97(21.8%)	134(19.1%)	21(13.8%)	370(19.4%)
피로	102(16.7%)	81(18.2%)	106(15.1%)	23(15.1%)	312(16.4%)
설사	81(13.3%)	60(13.5%)	23(3.3%)	14(9.2%)	178(9.3%)
구역	81(13.3%)	52(11.7%)	44(6.3%)	10(6.6%)	187(9.8%)

⑤ 사망

통합 3상 안전성 모집단에 대해 1건의 치료 발현성 사망 및 1건의 비-치료 발현성 사망이 보고되었다.

- SOF/VEL/VOX 12주 치료 발현성 사망: 피험자 00380-27734는 SOF/VEL/VOX 12주 치료군에 속한 61세 남성으로, 아무런 사고없이 12주 동안 SOF/VEL/VOX 치료를 완료했다. 이 피험자는 불법 약물의 과다 복용으로 연구 치료가 완료되고 2일 후에 사망했고, 헤로인 및 펜타닐이 검출되었다. 시험자는 이 사망과 시험 약물은 아무런 관련이 없는 것으로 간주했다.
- SOF/VEL/VOX 8주 비-치료 발현성 사망: 피험자 02111-27026은 2010년부터 흡연 및 고혈압의 병력이 있는 SOF/VEL/VOX 8주 치료군에 속한 61세 남성으로 아테놀롤 및 하이드로클로로티아지드로 치료를 받았다. 피험자는 아무런 사고없이 SOF/VEL/VOX로 8주 치료를 완료했으며, 연구 치료가 완료된 후 78일차에 사망한 것으로 밝혀졌다. 검시관은 부검을 실시하고 사망 원인을 "고혈압"으로 보고했다. 시험자에 의해 사망은 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

⑥ 기타 중대한 이상사례

전체적으로, SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단에서 피험자의 2.5%(1,908명 중 47명)는 SAE를 경험하였다. 가장 높은 SAE 비율은 위약 12주 치료군(4.6%, 7명의 피험자), 그 다음에 SOF/VEL/VOX 8주 치료군(2.8%, 1 명의 피험자), 그리고 SOF/VEL/VOX 12주 및 SOF/VEL 12주 치료군(각각 2.0%, 9명; 2.0%, 14명)에서 보고되었다.

표 15는 치료 요법에 의해 통합 3상 안전성 모집단에서 > 1 명의 피험자에 대해 보고된 SAE를 나타낸 것이다. 전체적으로, > 1 명의 피험자에서 발생한 SAE는 심방 세동, 폐렴, 신우 신염, 교통 사고 및 뇌출혈이었으며 각각 2명의 피험자(0.1%)에서 보고되었다. 어떠한 치료군에서도 시험 약물과 관련이 있는 것으로 간주된 SAE는 없었다.

SOF/VEL/VOX를 받은 > 1 명의 피험자에서 발생한 유일한 SAE는 뇌출혈이었으며, 이는 2명의 피험자에서 보고되었다.

- SOF/VEL/VOX 8주 치료군에 속한 피험자 04472-26730는 당뇨병, 고지혈증 및 고혈압(기준선/1일차

혈압 150/71 mmHg)의 병력이 있는 64세의 흑인 여성이었다. 이 피험자는 연구 52일차에 뇌출혈의 3등급 AE를 경험했는데, 이는 데이터 최종화 시점에 계속되고 있었다.

- SOF/VEL/VOX 12주 치료군에 속한 피험자 01081-24364는 고혈압의 병력이 있는 75세의 백인 여성이었다. 이 피험자는 메토프롤롤을 복용하고 있었다. 기준선/1일차 혈압은 180/90 mmHg이었고 혈압 변동 AE는 기준선/1일차에 보고되었다. 혈압은 악화되는 것으로 관찰되었다(29일차에 190/110 mmHg으로 측정된 비정상적인 혈압 AE). 이 피험자는 연구 56일차에 뇌출혈의 3등급 SAE를 경험했을 뿐만 아니라, 연하 곤란 및 편마비 등 2등급 AE 그리고 신경 방치 증후군의 3등급 AE를 경험했다. 85일차에, 이 피험자는 4등급 SAE 발작을 나타냈다. 뇌출혈 및 발작의 SAE는 각각 연구 65일차 및 연구 85일차에 해결되었다.

표 15. SOF/VEL/VOX 통합 3상 안전성 모집단에서 > 1명의 피험자에 대해 보고된 심각한 이상사례(안전성 분석 세트)

선호 용어	SOF/VEL/V OX 8주 (N = 611)	SOF/VEL/V OX 12주 (N = 445)	SOF/VEL 12주 (N = 700)	위약 12주 (N = 152)	합계 (N = 1908)
심방세동	1(0.2%)	0	0	1(0.7%)	2(0.1%)
폐렴	0	1(0.2%)	1(0.1%)	0	2(0.1%)
신우신염	1(0.2%)	0	1(0.1%)	0	2(0.1%)
도로 교통 사고	0	0	2(0.3%)	0	2(0.1%)
뇌출혈	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0	2(0.1%)

㉗ 이상사례로 인한 중단

시험 약물의 중단으로 이어진 전체 AE의 발생률은 모든 치료군(0.4%, 총 8명의 피험자)에 걸쳐 낮았다. SOF/VEL/VOX 8주 치료군의 피험자는 AE로 인해 조기에 치료를 중단하지 않았으며, SOF/VEL/VOX 12주 치료군에서 어느 피험자는 조기에 치료를 중단했다.

- 피험자 02019-24348은 혈관 부종의 3등급 AE로 인해 12일차에 시험 약물을 중단했다. 이는 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었고 AE가 생기기 전날(치료 중단 1일 전)에 시작된 라미프릴에 기인한 것이었다. AE는 치료 후 4일차에 해결되었다.

SOF/VEL 12주 치료군에서 4명의 피험자가 조기에 치료를 중단했다. 1명은 두통, 1명은 상기도 감염, 1명은 클로스트리디움 디피실 대장염 그리고 1명은 골반 골절이었다. 시험자가 시험 약물과 관련이 있는 것으로 간주한 것은 두통 AE뿐이었다.

3명의 피험자가 AE로 인해 조기에 위약을 중단했다. 1명은 간 효소의 증가, 1명은 정신분열증 그리고 1명은 흐린 시력, 흉통, 현기증 및 혼란 상태를 겪었다. 시험자가 시험 약물과 관련이 있다고 간주한 AE는 없었다.

㉘ 시험약물 변경 또는 일시중지로 이어진 이상사례

SOF/VEL/VOX를 투여받은 3명의 피험자(0.3%)는 AE로 인해 시험약물을 중단하였다.

- 연쇄상 구균 인두염(1등급), 피로 악화(2등급), 울혈성 심부전(3등급): 시험약물과 관련성 없음

SOF/VEL을 투여받은 2명의 피험자(0.3%)는 AE로 인해 시험약물을 중단하였다.

- 리파아제 증가 1명, 심한 우울증 1명

위약 그룹에서 어느 피험자(0.7%)는 심방세동 AE 때문에 시험약물을 중단하였다.

2) 관심대상 이상사례

- ① 심장 안전성: 치료 중 아미오다론을 사용한 피험자에서 심부전 반응, 심장부정맥/서맥 반응, 심박수에

서 베타차단제 및 칼슘채널 차단제 효과 및 안전성 반응 분석을 실시함

- 심부전 사례: SOF/VEL/VOX 12주 투여한 피험자에서 1일차에 3등급 SAE인 울혈성 심부전이 발생하였으나, 약물과 관련성이 없는 것으로 간주하였다.
- 심장성 부정맥/서맥: 3상 연구에서 7명의 피험자에서 심장 부정맥/서맥 반응이 나타났다.(SOF/VEL/VOX 8주 치료군 1명, SOF/VEL/VOX 12주 치료군 2명, SOF/VEL 12주 치료군 2명, 위약군 2명) 이러한 반응은 기저질환, 가족력 또는 복용중인 다른 약물에 의한 것으로 보이며, 모두 시험약물과의 관련성은 없는 것으로 판단되었다.
- 초기 2주 동안 베타차단제/칼슘채널차단제를 사용한 피험자에 대한 심장 안전성에 관하여 조사하였다. 초기 2주간 CCB를 사용한 피험자는 SOF/VEL 12주 치료군에서 2명, 위약 12주 치료군에서 1명이 있었으나, 이 기간동안 관심 AE는 보고되지 않았다. 초기 2주간 베타차단제를 사용하거나 사용하지 않은 피험자에서 관심 AE를 나타낸 비율은 다음 표와 같았으며, SOF/VEL/VOX 8주 치료군에 속한 피험자에서 심계항진(2명)과 현기증(2명)의 경우에만 시험약물과 관련성 있는 것으로 평가되었으나, 투여중단하지 않고 전원 치료완료 하였다. SOF/VEL/VOX 12주 투여군에서 울혈성 심부전 AE(3등급)은 중대한 반응이지만 시험약물과 관련된 것은 아니었으며, 5일차에 투여를 중단하였으나, 8일차에 재개되었다. 그 외 사례에서 발생한 이상반응은 시험약물과 관련이 없는 것으로 간주되었으며, 투여를 중단하거나 수정하지는 않았다. 처음 2주 치료 중 베타차단제를 복용하지 않은 피험자에서도 관련 이상반응이 발생하였으나, 대부분 1등급의 AE였고, 중대하다고 간주되는 반응은 없었다.

표 17. 연구 치료의 처음 2주 동안 베타 차단제를 사용하거나 사용하지 않은 피험자의 관심 이상사례(안전성 분석 세트)

베타 차단제 사용	SOF/VEL/VOX 8주	SOF/VEL/VOX 12주	SOF/VEL 12주	위약 12주
예	5/65(7.7%)	3/56(5.4%)	0/64	1/26(3.8%)
아니요	16/546(2.9%)	11/389(2.8%)	13/634(2.1%)	8/126(6.3%)

- 베타차단제 또는 CCB 복용여부와 심박수 변화: CCB 복용한 피험자는 없었고, 베타차단제 투여여부에 따라 맥박감소를 비교하였을 때, 임상적으로 관련성이 없었다.
- 아미오다론 사용: 증후성 서맥이 다른 DAA와 병용하는 SOF와 아미오다론을 복용하는 환자에서 보고된 바가 있기 때문에 분석되었다. 위약치료군에서 1명의 피험자만 치료 중 심실세동 및 심방세동 치료를 위해 아미오다론을 투여받았다. 이 AE는 시험약물과 관련되지 않은 것으로 간주되었다.

② 기타 관심 이상사례

- 피부과학적 사례, 범혈구감소증 사례, 철허염 사례, 횡문근융해증/근육병증 사례, 신부전 사례: 보고되지 않았다.
- 자살관념 또는 시도와 관련 있는 정신과적 사례: 자살관념 관련 이상반응은 보고되지 않았으나, SOF/VEL 12주 피험자에서 정신과적 반응을 보고하였다(기왕력 있음).

3) 임상검사 평가

- 전반적으로 3상 통합 안전성 모집단에서 등급별 실험실 수치 이상은 SOF/VEL/VOX 8주 치료군(57.8%, 353명), SOF/VEL 12주 치료군(58.7%, 410명)에 비해 위약 12주 치료군(75.7%, 115명) 및 SOF/VEL/VOX 12주 치료군(68.9%, 306명)에서 더 자주 관찰되었는데, 이것은 SOF/VEL/VOX 12주 치료군의 더 높은 비율의 경화증 피험자를 반영하는 것으로 보이며, 위약군에서 HCV 감염 시 발생하는 ALT 및 AST 이상의 비율이 높기 때문이었다.
- DILI: IAC에서 평가된 46건의 사례 중 42건은 불가능, 2건은 가능성 없음, 1건은 아마도, 1건은 가능

함으로 확인되었다.

4) 활력징후, 신체검사 결과 및 기타 안전성: 주목할만한 징후는 관찰되지 않았다.

5) 특수군 및 특수상황의 안전성

- 내인성인자

· 성별: SOF/VEL/VOX 8주 치료군과 12주 치료군에서 전체 AE 발생률은 남성에 비해 여성 피험자에 더 컸다.(8주 치료군에서 각각 79.4% 및 66.9%, 12주 치료군에서 87.3% 및 74.9%, 차이 10% 이상) 이 차이는 주로 여성에서 메스꺼움과 설사 발생률이 더 높기 때문이었다. SOF/VEL 12주 치료군에서는 남성과 여성의 AE 발생률이 유사하였다.(각각 72.6% 및 69.6%) 3등급 이상 AE 및 SAE 발생률은 성별간 유사하였다. 남녀 모두 가장 자주 발생한 3등급 이상의 실험실 이상은 포도당 증가와 리파아제 증가였다.

· 인종: 전체 치료군에 걸쳐 흑인이 아닌 피험자에서 흑인보다 AE가 더 많이 발생하였다.(각각 74.3% 및 60.5%, 10% 초과) 이러한 경향은 위약 치료군을 제외하고 각 치료군 내에서도 나타났다. 이 차이는 흑인이 아닌 피험자에서 일반 장애 및 투여부위 상태, 위장장애, 감염 및 체내 침입 발생률이 더 높았기 때문이었다. 전반적으로 3등급 이상의 AE 또는 SAE를 보인 피험자 비율은 인종에 따라 다르지 않았지만, 3등급 이상의 실험실 이상 비율은 흑인이 아닌 피험자에서 더 높았다.

· 연령, 신체질량지수, 추정 사구체 여과율: 전반적으로 기준선에 따른 그룹간 차이는 없었으며, 범주간 AE 백분율은 유사하게 나타났다. 3등급 이상 AE 및 SAE의 비율이나 3등급 이상 실험실 이상 수치는 약간의 차이를 보였다.

· 설파제 과민성 여부: VOX 구조에 설펜아미드가 포함되어 있기 때문에 설파제에 대한 알레르기 병력이 있거나 없는 피험자에서 안전성을 평가하였다. 전반적으로 AE 비율은 유사하였다.(각각 77.8% 및 72.8%) 발진을 포함한 피부 및 피하조직 질환의 AE는 모든 치료군에서 유사하였다.

· 간장애: 3상 연구에서 대상성 경화증 피험자는 포함되었지만(37.6%), 간부전 병력이 있는 피험자는 제외되었고, 2상 및 3상 PK 자료를 종합하여 집단약동학 모델링을 실시하였다.

: SOF의 경우, 간장애 환자 대상 임상1상 연구가 실시되었고, 임상적으로 관련있는 간장애 효과는 없었다. 집단약동학 모델링 결과, 대상성 경화증은 SOF 또는 GS-331007 노출에 영향을 미치지 않았고, 임상적으로 관련 있는 공변량이 아님이 밝혀졌다.

: VEL의 경우, 간장애 환자 대상 임상1상 연구가 실시되었고, 임상적으로 관련있는 간장애 효과는 없었으며, 집단약동학 모델링에서도 대상성 경화증은 임상적으로 관련있는 공변량이 아니었다.

: VOX의 경우, 간장애 환자 대상 임상1상 연구 결과, 중등도 간기능을 가진 피험자에서 VOX의 전체 노출(AUCinf)가 약 299% 높았고, 중증 간장애 피험자에서는 약 500% 더 높았다. 집단약동학 모델링에서도 경화증 피험자는 경화증이 없는 피험자보다 VOX 노출이 73% 더 높았다. 경화증 환자에서 VOX의 용량조절은 필요하지 않으며, SOF/VEL/VOX는 중등도 또는 중증 간장애(CPT class B 또는 C) 환자에게는 권장되지 않는다.

: 대상성 경화증이 있거나 없는 피험자에서 AE 백분율은 거의 동일하였다.(각각 72.8%, 73.0%) 3등급 이상의 AE 및 SAE의 비율은 경화증이 있거나 없는 경우에 유사하였고(경화증 있음 각각 2.4% 및 2.5%, 경화증 없음 각각 1.7% 및 2.4%), 시험약물과 관련성은 없는 것으로 판단하였다. 다른 치료군과 비교하여 위약군에서 미치료 HCV 감염과 일치하는 3등급이상 실험실 이상이 더 많았다. 전반적으로 3등급 이상 실험실 이상은 포도당 증가와 혈소판 감소였다. SOF/VEL/VOX 투여 시 총 빌리루빈이 약간 증가한 것으로 관찰되었다.(1등급)

· 신장애

- : 통합 3상 안전성 모집단에서 24.2%의 피험자가 경증 신장장애를 가지고 있었다. 기준선 eGFR이 90mL/분을 기준으로 기준 이상(1447명) 피험자 대비 기준 이하(461명) 피험자에서 AE, 3등급 이상 AE 및 SAE, 등급별 실험실 이상 비율은 유사하였다.
- : 집단약동학 모델링 결과에서 eGFR은 GS-331007의 AUC 및 Cmax에 가장 크게 기여한 것으로 확인되었지만(SOF는 아님), 알려진 약물 대사/배설, SOF 및 GS-331007의 프로파일과 일치하였다. 또한 eGFR은 VEL 또는 VOX의 공변량으로 확인되지는 않았다.
- : 각 성분의 신장장애 환자 대상 임상1상 연구와 추가로 실시된 중증 및 ESRD 신장장애 환자 대상 2상 연구결과를 종합하였을 때, SOF/VEL/VOX 고정용량복합제는 신장장애 정도에 상관없이 용량 조절하지 않고 사용할 수 있다.
- 외인성인자: SOF/VEL, SOF+VEL, SOF+VEL+RBV 또는 SOF+RBV, SOF 단독, VEL 단독 및 VOX 단독 연구에서의 안전성 프로파일 요약자료가 제출되었다.
- 약물 상호작용: HCV 감염환자에서 부수적으로 사용가능한 약물, SOF/VEL/VOX 또는 각 성분간 잠재적 약물-약물 상호작용이 임상연구에서 평가되었다. 요약자료는 m2.7.2, 2.5에서 제출되었다.
- 임신 및 수유시 사용
 - : (SOF) 랫트 500mg/kg/day, 토끼에서 300mg/kg/day(NOAE)에서 수정 및 배태자 발생에 유해효과를 일으키지 않았다. 임상에서의 SOF 및 GS-331007의 노출은 랫트의 수정 및 배태자 발달 연구에서 NOAE 용량에서 노출보다 약 4배(성별합산) 및 6배 높았다. 토끼 배태자 발생 연구에서의 NOAE 용량에서 노출은 임상노출보다 5배 및 16배 높았다. 출생 전후 발달연구에서 어미와 새끼의 NOAE는 500mg/kg/day로, 수유 10일차 GS-331007 노출은 평균 임상노출의 약 7배였다.
 - : (VEL) 생식 및 발달 독성 연구에서 유의미한 영향을 나타내지 않았다. 표준 생식연구에서 NOEL은 최고 투여용량인 200mg/kg/day였으며, 평균 임상노출의 약 4배 초과했다. 마우스, 랫트 및 토끼의 배태자 NOEL은 가장 높은 수준 용량인 1000, 200 및 300mg/kg/day로 평균 임상 노출과 비교하여 약 23배, 4배 및 0.5배였다. 랫트에서 출생 전후 발달 연구에서 최대 200mg/kg/day 용량에서 모체효과가 없었으며, 새끼의 행동, 번식 또는 발달에 영향을 미치지 않았다. 산모 및 F1 새끼의 수유 10일차에 모계 VEL 노출은 평균 임상노출의 약 3배였다.
 - : (VOX) 생식 및 발달 독성 연구에서 유의미한 영향을 나타내지 않았다. 표준 생식연구에서 NOEL은 최고 투여용량인 100mg/kg/day였으며, 평균 임상노출의 약 149배를 초과했다. 랫트 및 토끼의 배태자 NOEL은 가장 높은 수준 용량인 100 및 600mg/kg/day로 평균 임상 노출과 비교하여 약 141배, 4배였다. 랫트의 출산전후 발달 연구에서 최대 100mg/kg/day 용량의 산모에 영향을 미치지 않았고, 새끼의 행동, 번식 또는 발달에 영향을 미치지 않았다. 산모 및 F1 새끼의 수유 10일차 모계 VOX 노출은 평균 임상노출의 약 238배였다.
 - : (SOF/VEL/VOX) FDC로서 비임상연구는 수행되지 않았지만, 개별 성분의 연구결과를 바탕으로 임신 또는 수유에 영향을 미치지 않을 것으로 판단하였다. 현재까지의 연구에서 임신한 여성과 모유수유 여성은 제외되었으며, 연구에 참여한 가임여성들은 효과적인 두가지 이상의 피임방법을 사용하도록 하였다. 임신이 확인된 피험자는 연구 참여가 중단되었다.(1명 시험약물 조기중단 및 선택적 낙태, 1명은 유산)
- 과량투여: SOF는 1200mg 단회투여, VEL은 500mg 단회투여 및 450 mg QD 7일간 반복투여, VOX의 경우 900mg 단회투여 및 300mg QD 10일간 반복투여한 임상연구가 수행되었으며, 시험약물과 관련된 유해한 반응은 나타나지 않았다.
- 약물남용: 약리적 또는 구조적으로 남용될 수 있다고 알려진 약물과 관련이 없고, 약물남용 가능성은

없다. 어떠한 임상시험에서도 의존성은 보고되지 않았다.

- 중단 및 재참여: 금단증상 및 반동증상에 대한 공식적인 임상연구는 실시되지 않았으나, 일반적으로 나타나지 않았다.
- 운전이나 기계작동 또는 정신능력 장애에 미치는 영향: 이와 관련된 연구는 실시되지 않았다.

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

보완자료로 PSUR 자료 제출하였음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

이전 DAA 요법 실패, 경화증 상태, HCV 유전자형을 비롯한 인구학적 특성과 관련하여 표적 환자 모집단을 대표하는 DAA 유경험 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX가 평가되었다.

DAA 유경험 피험자에 대한 결론은 다음과 같다.

- 12주의 SOF/VEL/VOX는 이전 DAA 치료 및 기준선 RAV의 존재와 무관하여 HCV 감염의 치료에 매우 효과적이었다.
- 이전에 바이러스 실패와 관련이 있었던 기준선 인자는 SOF/VEL/VOX 12주 치료에 대한 반응에 눈에 띄는 영향을 미치지 않았다.
- 바이러스 실패 비율은 낮았으며 치료 시작 이후에 발생한 내성은 흔치 않았다.

DAA 초치료 피험자에 대한 결론은 다음과 같다.

- 8주 SOF/VEL/VOX 치료는 경화증이 없고 대상성 경화증이 있는 유전자 1~6형 HCV 감염 피험자에서 높은 SVR12 비율로 범 유전형 유효성을 입증했다.
- SVR12 비율은 다른 HCV 유전자형에 감염된 피험자보다 유전자 1a형 HCV 감염 피험자에서 더 낮았다.
- SVR12 비율은 경화증이 없는 그리고 대상성 경화증이 있는 유전자 3형 HCV 감염 피험자에서 12주 SOF/VEL 치료에서의 SVR12 비율과 비슷하게 높았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

SOF/VEL/VOX 임상 개발 프로그램은 피험자 대상 요법의 안전성에 대한 광범위한 특성화를 가능하게 했다. 특히 통합 3상 안전성 모집단에 많은 수의 경화증이 있는 피험자가 등록함으로써 대상성 경화증 환자를 대상으로 한 요법의 안전성 및 내성에 관해 확신을 제공한다. SOF/VEL 또는 위약을 투여받았던 피험자와 비교하여 SOF/VEL/VOX를 투여받았던 피험자에서 유사한 비율의 피험자가 AE를 경험했으며 눈에 띄는 차이는 SOF/VEL/VOX를 받았던 피험자에서 경증(1등급) 구역 및 설사의 발생률이 증가했다는 점뿐이었다. VOX 관련 ALT 상승에는 패턴이 없었다. 통합 3상 안전성 모집단에서 SOF/VEL/VOX를 투여받는 피험자 1056명 중 1명의 피험자가 3등급 ALT 상승을 경험했으며(0.1%) 4등급 ALT 상승을 경험한 피험자는 아무도 없었다.

요약하자면, 3상 시험의 누적 안전성 결과는 HCV 감염 피험자를 대상으로 한 12주의 SOF/VEL/VOX 치료가 다음과 같다는 사실을 입증하였다.

- 요법은 낮은 3등급 또는 4등급 AE, SAE 및 SOF/VEL/VOX 중단으로 이어진 AE 빈도를 보이며 내약성이 우수하였다. SOF/VEL/VOX와 관련이 있는 것으로 평가된 SAE는 없었다.

- SOF/VEL 및 위약과 비교 시 요법에서 빈번하게 발생하는 AE는 유사하였다. SOF/VEL과 비교 시 1등급 설사 및 구역의 비율이 더 높았다.
- 요법은 임상적으로 유의미한 실험실 결과 이상과 관련이 없었다. 약간의 총 빌리루빈 증가가 관찰되었으며 OATP1B1 및 OATP1B3의 VOX 억제와 일치했다.

결과적으로 SOF/VEL/VOX의 안전성 프로파일은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자의 HCV 감염 치료를 위한 해당 요법의 사용을 뒷받침한다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

1.1. HCV 감염 치료에 대한 SOF/VEL/VOX의 유익성

HCV 감염 환자의 치료가 전례 없이 발전하고 있지만, DAA에 실패한 적이 있는 환자에 대해 안전하고 효과적인 치료 옵션에 대한 의료적 필요가 충족되지 않고 있다. 현재까지, SOF/VEL/VOX 3상 임상 개발 프로그램에 등록된 피험자와 같은 DAA 유경험 피험자를 포함하는 3상 임상 연구는 없었다. 기타 복합제 DAA 치료, 주로 치료 기간이 12주를 초과하는 치료 및/또는 RBV가 추가된 치료에 대하여 수행된 소규모 임상연구에서 해당 환자 모집단에 대한 최적의 치료는 명확하게 결정되지 않았다. 따라서 치료 지침은 사용 가능한 옵션이 있을 때까지 긴급하게 재치료를 필요로 하지 않는 모든 DAA 유경험 환자에 대한 치료를 연기하도록 제안한다. SOF/VEL/VOX는 NS5A 및/또는 NS5B 억제제를 사용한 이전 요법에 실패한 환자를 포함하는 DAA 유경험 환자를 위한 매우 효과적인 치료이며 해당 모집단에 대한 구제 요법으로 사용되는 최초의 승인된 HCV 치료가 될 가능성이 있다. 많은 수의 환자가 DAA 기반 요법으로 HCV 치료를 받기 때문에 이들 치료에 실패한 환자를 위한 효과적인 재치료 옵션에 대한 의학적 필요 역시 증가할 것이다. SOF/VEL/VOX는 HCV 치료에 남아있는 이와 같은 차이를 다룰 수 있고 유의미한 독성 없는 매우 효과적이고 내약성이 우수한 요법이다.

1.2. 위험

연구 모집단에 SOF/VEL/VOX를 투여했을 때 임상적으로 유의미한 안전성 징후는 확인되지 않았다. 설사와 구역이 SOF/VEL/VOX 약물 이상반응이긴 하지만 임상 개발 프로그램에서 보고된 설사 및 구역의 AE는 대부분 경증(1등급)이었으며 시험 약물 중단으로 이어진 사례는 없었다.

HCV/HIV 동시 감염 환자, 중증 신장에 환자 및 중등도 내지 중증의 간장에 환자를 포함하는 환자 모집단에 대한 유효성 및 안전성 데이터의 부족과 관련 있는 SOF/VEL/VOX 투여의 위험성 아직 평가된 바가 없다.

임상 2상 및 3상 연구에서 재발하여 SOF/VEL/VOX 치료에 실패한 피험자의 바이러스학 분석을 근거로 볼 때, 치료 발현성 내성 발생 위험은 낮았다.

약물 간 상호 작용이 SOF/VEL/VOX 및 병용 약물에 대해 발생할 수 있다. 제안된 제품 허가사항은 현재 확립되어 있으며 잠재적으로 유의미한 약물 상호작용과 권장사항에 관한 지침을 의료 제공자에게 제공한다.

중증 신장장애가 있는 피험자에 대한 SOF/VEL/VOX 사용 가능성에 대한 평가는 현재 연구 GS-US-334-0154 및 GS-US-342-4062에서 중증 신장에 피험자 대상 SOF 및 SOF/VEL의 유효성 및 안전성에 대해 진행 중인 평가를 통해 제공될 것이다(투석 중인 환자 대상 SOF/VEL 연구는 시험계획서를 개발하는 중이며 본 제출물에 포함되어 있지 않음).

SOF/VEL/VOX 임상 개발 프로그램에는 비대상성 경화증(CPT B 또는 C)이 있는 피험자가 포함되지 않았다. 비대상성 경화증이 있는 환자에서 기타 HCV PI에 대한 임상 데이터 및 유의미한 임상 안전성 결과의 부족에 근거하여 SOF/VEL/VOX는 비대상성 경화증이 있는 환자에게 사용하도록 권장되지 않는다.

1.3. 제안된 치료 요법에 대한 이론적 근거

SOF/VEL/VOX를 이용한 12주 치료의 유효성 및 내성은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는, HCV DAA를 사용한 이전 치료에 실패했던 성인의 만성 HCV 감염 치료에 대한 이 요법의 사용을 뒷받침한다.

제안된 12주 SOF/VEL/VOX 치료 요법에 대한 이론적 근거는 다음과 같다.

- 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 DAA 유경험 피험자를 대상으로 수행된 두 3상 시험 모두 SOF/VEL/VOX 치료군에 대한 일차 유효성 평가변수를 충족했다.
- DAA 유경험 피험자를 대상으로 한 3상 연구에서 과거 치료 실패와 관련된 인자(예: 경화증, IL28B, 비CC, 남성)와 일치하는 기준선 특성 및 인구 통계를 가진 피험자를 대상으로 12주 SOF/VEL/VOX 치료를 평가했다. 이러한 피험자들에게 이전 DAA 요법은 매우 효과적인 상용 요법의 거의 전부였으며, 불내성 또는 미준수가 아닌 바이러스 실패가 시험 등록의 요건이었다. 따라서 입증된 높은 SVR12 비율은 모든 DAA 유경험 환자에게 적용 가능해야 한다.
- 현재 DAA 유경험 피험자를 위한 표준 치료는 없다. 연구 GS-US-367-1170(POLARIS-4)에서 12주 SOF/VEL/VOX 치료에서 SOF/VEL 치료에서보다 더 높은 유효성이 나타난 것으로 VOX가 DAA 유경험 피험자를 위한 해당 요법에 기여한다는 점이 입증되었다.
- 12주 동안의 SOF/VEL/VOX 치료는 내약성이 우수했다. SOF/VEL/VOX를 투여 받은 1000명 미만의 피험자 중 AE로 인한 중단한 사례는 1건 밖에 없었다. SOF/VEL/VOX의 안전성 프로파일은 경증의 구역 및 설사를 제외하면 위약 치료의 프로파일과 유사했으며, AE 또는 SAE의 유형, 중증도 또는 발생에 있어 패턴은 없었고, 임상적으로 의미 있는 실험실 결과 이상은 확인되지 않았다.

1.4. 결론

요약하자면, 12주 동안의 1일 1회 SOF/VEL/VOX 단일 정제 요법은 만성 HCV 감염 DAA 유경험 환자에게 매우 효과적이고 안전한 치료이며, 점점 늘어나는 이 모집단에게 유전자형, 경화증 존재 유무, RAV 또는 이전 치료와 무관하게 재치료 옵션과 높은 치료 가능성을 제공할 것이다. NS5A 및/또는 NS5B 억제제를 사용한 이전 치료에 실패한 이러한 환자들은 현재 사용 가능한 치료 옵션이 없거나 제한적이며 지금까지 충족되지 않은 의료적 요구가 있다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 한국인 대상 가교시험(GS-US-342-5532, 3b상)에서 PK 분석하였음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Drug characteristics	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross Reference)
Pharmacokinetics	Linear	nonlinear 낮음	1. SOF : 건강한 피험자들을 대상으로 한 200 mg - 1200 mg의 용량 범위에서 소포스부비르 및 GS-331007 노출이 용량 비례 증가량에 가까운 증가량으로 관찰됨. 2. VEL : HCV 감염 피험자 25-150 mg 용량에서 VEL 노출도(AUC 및 Cmax)는 용량 비례적으로 증가, 용해도 제한 흡수 경향 보임. 3. VOX : 음식물과 함께 투여했을 때, 100-900 mg

			<p>용량범위에서 용량비례 노출 증가 보다 더 크게 나타남.</p> <p>*각 성분별 개별 약제로 평가하였으며 개별 약제와 FDC는 BE 입증함.</p>
Pharmacodynamics	Flat 없음	Steep	<p>SOF/VEL/VOX에 대한 3상 시험에서 평균 노출은 각각 용량-반응 곡선의 최대값 근처에서 유지되며, 평균 예상 최대 HCV RNA 억제(Emax %)는 모든 유효성분 및 대사체에 대해 최소 87%이었음. 3상 임상 연구에서 임상적으로 유의미한 노출-반응관계는 관찰되지 않았음.</p>
Therapeutic Dose Range	Wide	narrow	<p>- 건강한 피험자들과 HCV 감염 피험자를 대상으로 시험된 용량 범위(SOF: 1200 mg 단회, VEL: 450 mg QD, VOX 900 mg 단회투여)에서 특징적인 독성이 관찰되지 않음</p> <p>- SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg FDC 투여시 특징적인 독성 없음.</p>
Metabolism	Minimal/multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	<p>1. SOF 소포스부비르는 사람 카르복시 에스테라아제1(CES1) 및 카텡신 A(CatA)에 의해 GS-566500 및 이후 GS-331007 (우리딘 뉴클레오시드)로 빠르게 변환되는 뉴클레오티드 전구약물이며, 소포스부비르 투여 이후의 순환종임. GS-606965는 이후 세포 내에서 이인산으로 인산화되며 결국 삼인산으로 인산화됨(GS-461203: 활성 우리딘 삼인산형).</p> <p>2. VEL 생체 외에서, CYP2B6, CYP2C8, CYP4A4에 의한 VEL의 느린 대사 전환이 관찰됨. 건강한 성인 남성에게 [¹⁴C]-VEL 경구투여 후, 혈장 노출은 약99%로 모약물이었음. VEL은 주로 대변으로 배출됨. VEL의 제거 경로는 담즙배설로 인함.</p> <p>3. VOX 생체외 표현형 시험에서 VOX는 CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2에 의해 천천히 대사됨. 건강한 성인 남성에게 [¹⁴C]VOX 단회 경구투여 후 미변화체가 순환하는 총 방사능의 대부분을 차지하고(약 91%), 대부분 대변으로 배설되며(약 94%), 소변에서는 확인되지 않음. 비임상 결과와 일치하게 사람에서 VOX 생체변환은 모약물의 담즙 배설이 제거의 주요 경로임을 입증함.</p>
Bioavailability	High	Low or None	<p>사람 물질 균형 연구(단일 경구 용량 [¹⁴C]-소포스부비</p>

			<p>르)에서는 최소 > 80%의 용량이 소변에서 회수되었으며, 이를 통하여 상당량이 흡수되었다는 것을 알 수 있음. VEL 및 VOX의 절대적 생체이용률은 적당한 수준일 것으로 예상됨($\leq 50\%$). 이는 VEL 및 VOX가 기질인 P-gp 및/또는 BCRP약물 수송체 억제제와 병용투여 후 VEL 및 VOX 평가에 근거함.</p> <p>건강한 피험자를 대상으로 SOF/VEL/VOX의 음식물의 효과에 대한 상대적 생체 이용률 평가 결과, 공복 조건과 비교하여 중간 수준의 지방(~ 600kcal, 25% - 30% 지방) 또는 고지방(~ 1000kcal, 50% 지방) 식사 시 SOF AUC_{inf}는 < 2배 증가했고, C_{max}는 큰 영향을 받지 않았음. GS-331007는 고지방 식사와 함께 투여 후 C_{max}는 약간 낮았고(35%), AUC는 유사함. 고지방 및 중간지방 음식과 투여시 VEL AUC는 각각 40% 및 129% 증가함. 고지방 식사 후 VEL C_{max}는 약간 (31%) 증가했고 중간 수준의 지방 식사 후에는 146% 증가함. VOX의 경우 노출의 증가가 나타남(저지방/중지방 식사의 경우 > 2 배, 고지방 식사의 경우 > 4 배). 원인은 VOX의 용해도 증가, 장 흡수 수송체 OATP2B1의 억제로 인한 흡수 증가 및 VEL에 의해 감소되는 DDI의 완화가 포함됨. 따라서, SOF/VEL/VOX는 3상 포함 임상 개발 프로그램에서 음식물과 함께 투여되었음.</p>
Protein Binding	Low	None	<p>1.SOF 혈장단백결합률: 61-65%.</p> <p>2.VEL 및 VOX 혈장단백결합률 >99%.</p>
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug-Disease Interaction	Little	Low to None	<p>- SOF/VEL과 투여될 수 있는 병용 약물을 사용한 약물 대 약물 상호작용 연구가 실시되었음. 연구 결과에 따르면 소포스부비르는 용량 조정이 필요하지 않음.</p> <p>-P-gp의 강력한 유도제 및/또는 CYP2B6, CYP2C8 또는 CYP3A4의 중등도 내지 강력한 유도제인 약물(예: 리팜핀, 세인트 존스 워트, 카르바마제핀)은 SOF, VEL 및 VOX의 노출을 감소시켜 치료효과가 줄어들 수 있으므로 같이 사용하지 않는 것이 권장됨.</p> <p>-P-gp 및/또는 BCRP 억제제를 병용투여 시 GS-331007 노출을 증가시키지 않고 SOL, VEL 또는 VOX의 노출이 증가될 수 있음. OATP 억제제 병용투여 시 VOX 혈장농</p>

			<p>도 증가시킴. CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4 억제제는 VEL 또는 VOX노출 증가시킬 수 있음. 그러나 집단약동학 분석 결과, 임상적으로 관련된 변화 정보는 부족하여 병용투여를 제한하지는 않음.</p> <p>-음식물과 함께 SOF/VEL/VOX FDC 투여 시 SOF 및 VEL의 노출은 약간 증가하였으나 VOX 노출은 다소 증가하였음. 따라서 3상연구에서는 음식물과 함께 투여되었음.</p> <p>-SOF/VEL/VOX의 PK에 대한 신장에 또는 간장에 영향: 간장애는 SOF, GS-331007 및 VEL PK에 유의한 임상적 영향을 미치지 않지만, VOX의 경우 중등도 및 중증 간장애 환자에서 AUC_{inf}가 299% 및 500% 더 높았음. Pop-PK 결과, HCV 감염 환자에서 대상성 간경변은 SOF/GS-331007, VEL 및 VOX의 노출에 임상적 영향이 없음. 대상성 경화증이 있는 HCV 환자에게 투여할 수 있으며, 중등도 또는 중증 간장애 환자에서는 권장되지 않음. 신장애 환자에게 SOF/VEL/VOX의 용량 조절은 필요 없음. 중증 신장애 환자(ESRD 포함)에서 GS-331007의 현저한 노출 증가가 나타남. 중증 신장애는 VEL 또는 VOX의 PK에 영향 없음.</p>
Inappropriate Use	<u>Little</u>	None	작용 방식에 근거했을 때 가능성은 매우 낮음.

6.6.3. 가교자료평가

• 외국임상시험과의 비교

1) 약동학적 특성

- 한국인 대상 가교시험(GS-US-342-5532, 3b상)에서 PK 분석하였음
- 한국인에서의 SOF, GS-331007, VEL 및 VOX의 PK는 2/3상 통합 집단과 유사함

표 5. GS-US-342-5532: 한국인 모집단과 SOF/VEL/VOX US NDA 모집단에서 HCV 감염 피험자 간의 평균 (% CV) SOF, GS 331007, VEL 및 VOX PK 매개변수의 비교(PK 분석 세트)

PK 매개변수(평균(%CV))	SOF/VEL/VOX 한국인 모집단 (N = 33)	SOF/VEL/VOX US NDA 모집단	%GLSM 비율 (90% CI)
SOF^a			
AUC _{tau} (h•ng/mL)	1826(20)	1665.3(30.1)	112.14(103.07, 122.01)
C _{max} (ng/mL)	731(30)	677.9(35.4)	109.41(96.49, 124.06).
GS-331007^b			
AUC _{tau} (h•ng/mL)	14,186(31)	12,834.1(29.0)	110.21(101.55, 119.61)
C _{max} (ng/mL)	851(25)	744.3(28.3)	115.83(106.50, 125.98)
VEL^c			
AUC _{tau} (h•ng/mL)	4622(45)	4041.1(48.6)	118.06(102.11, 136.50)
C _{max} (ng/mL)	338(46)	311.1(56.1)	116.94(98.92, 138.25)
C _{tau} (ng/mL)	78.0(60.9)	51.2(64.7)	153.23(130.42, 180.02)
복스^d			

AUC _{tau} (h•ng/mL)	4382(43)	2577.2(73.7)	199.52(163.68, 243.21).
C _{max} (ng/mL)	447(30)	191.6(85.8)	304.12(242.39, 381.57).
C _{tau} (ng/mL)	61.3(80.2)	46.7(82.0)	132.68(110.00, 160.05).

2) 가교에 이용된 시험(GS-US-367-1171; POLARIS-1) 개요

표 6. 가교 분석에 활용된 SOF/VEL/VOX 3상 연구의 개요

연구번호	설계	연구목적	모집단	치료별 피험자수	치료기간
GS-US-342-5532 (SOF/VEL/VOX)	한국 내 만성 HCV 감염이 있는 피험자를 대상으로 한 3b상, 개방표지, 다기관 연구	SVR12를 달성한 피험자의 비율로 측정할 때 SOF/VEL/VOX 고정용량복합제의 항바이러스 유효성 판별. 누적된 안전성 데이터를 검토하여 평가할 때 SOF/VEL/VOX 고정용량복합제의 안전성 및 내성 평가.	경화증이 있거나 대상성 경화증이 없는 유전자 1형(유전자 1a 및 1b형) HCV 감염이 있고 치료 경험이 있는 성인 피험자	SOF/VEL/VOX: 33명 치료; 33명 완료	12주
GS-US-367-1171 (POLARIS-1) (유전자 1형)	만성 HCV 감염인 치료 경험이 있는 피험자를 대상으로 한 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 연구	SVR12로 측정할 때 SOF/VEL/VOX 고정용량복합제와 함께 병용 치료의 항바이러스 작용 판별. 누적된 안전성 데이터를 검토하여 평가할 때 SOF/VEL/VOX 고정용량복합제의 안전성 및 내성 평가.	경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 유전자 1형 만성 HCV 감염인 치료 경험이 있는 성인 피험자	SOF/VEL/VOX: 150명 치료; 149명 완료	12주

- 시험 디자인:

시험번호	설계	투여방법, 투여기간	평가변수
GS-US-367-1171	1. 유전자 1,2,3,4,5,6형 HCV 감염, 위약 12주 vs. SOF/VEL/VOX 12주 비교 3상 2. 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3. 경화증의 유무에 상관없이 만성 유전자형 1, 2, 3 또는 4, 5 또는 6 HCV 감염인 NS5A 억제제 DAA 경험에 있는 피험자	치료군 1: SOF/VEL/VOX 12주간: 12주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX FDC(400/100/100 mg) QD 치료군 2: 위약 12주 그룹: 12주 동안 음식과 함께 SOF/VEL/VOX 위약 QD	SVR12
* HCV RNA 검사 : COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan® HCV v2.0, LLOQ <15 IU/mL			

• 피험자 수

피험자 수(계획 및 분석된 수):

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

분석된 피험자 수: 87명(코호트 1 내 54명 및 코호트 2 내 33명)

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

• 선정.제외기준

주요 선정기준	주요 제외기준
<ul style="list-style-type: none"> · 코호트1: 스크리닝 시 HCV 유전자형 1 또는 2 감염자로, HCV 치료 무경험 및 RBV를 동반하거나 동반하지 않은 인터페론 함유 요법에 대한 이전 치료 실패 경험 · 코호트2: 최소 4주동안 NS5A 억제제 포함 요법으로 치료 경험이 있으며 스크리닝 시 HCV 유전자형 1 감염자. · 간경변증 있거나 없는 자 	<ul style="list-style-type: none"> · HBV 및 HIV 감염 · 코호트1: NS5A 또는 NS5B 억제제에 대한 이전 노출 · 임상적인 간 대상부전이 있는 자(예: CPT B/C)

- 시험 결과(POLARIS-1):

(SVR12): 97.3%(95% CI: 93.3%~99.3%, 150명 중 146명, 유전자 1형)

(바이러스 실패율): 유전자1형에서 재발 1명(0.7%), 12주 치료 후 재발 1명(0.7%), SVR12 달성하지 못함 2명(1.3%)

(SVR4): 98.7%(95% CI: 95.3%~99.8%, 150명 중 148명, 유전자 1형), SVR24는 미제출

(HCV RNA<LLOQ 도달 시점): 2주차(58.7%, 150명 중 88명), 4주차(95.3%), 8주차(99.3%)

3) 가교시험자료: GS-US-342-5532 제출

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

나. 디자인

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

- 투여방법 :

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

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

- 일차평가변수 : SVR12

다. 데이터 비교

- 인구특성: 대체적으로 유사함
- 유효성 비교: SVR12는 가교시험(100%, 95% CI 89.4%~100.0%)과 GS-US-342-1138(97.3%)에서 유사하였음.
- 바이러스 결과: 가교시험에서 치료중 바이러스 실패를 경험한 피험자는 없었고, GS-US-367-1171(유전자 1형)에서 4명 발생하였으며, 전반적으로 높은 SVR12 비율과 낮은 바이러스 실패율로 인해 유의미한 하위군 분석은 이루어지지 않았다.
- SVR4: 가교시험(100.0%)과 GS-US-367-1171(98.7%)의 SVR4 결과는 유사하였다.

표 7. GS-US-342-5532(SOF/VEL/VOX) 및 연구 GS-US-367-1171(유전자 1형): SVR4(전체 분석 세트)

	GS-US-342-5532 (SOF/VEL/VOX) (N = 33)	GS-US-367-1171 (유전자 1형) (N = 150)
SVR4	33/33(100.0%)	148/150(98.7%)
95% CI	89.4% - 100.0%	95.3% - 99.8%

- HCV RNA<LLOQ 도달: 가교시험 결과 4,8,12주차(100%), GS-US-367-1171 결과 4주차(95.3%), 8주차(100.0%), 12주차(99.3%)에 LLOQ 이하

표 8. GS-US-342-5532(SOF/VEL/VOX) 및 GS-US-367-1171(유전자 1형): 방문별 치료 중 HCV RNA < LLOQ(15 IU/mL)인 피험자의 비율(전체 분석 세트)

	GS-US-342-5532 (SOF/VEL/VOX) (N = 33)	GS-US-367-1171 (유전자 1형) (N = 150)
기준선		
< LLOQ	0/33	0/150
1주		
< LLOQ	—	25/150(16.7%)
95% CI	—	11.1% - 23.6%
< LLOQ 검출	—	23/150(15.3%)
< LLOQ TND	—	2/150(1.3%)
제2주		
< LLOQ	23/33(69.7%)	88/150(58.7%)
95% CI	51.3% - 84.4%	50.3% - 66.6%
< LLOQ 검출	15/33(45.5%)	49/150(32.7%)
< LLOQ TND	8/33(24.2%)	39/150(26.0%)
제4주		
< LLOQ	33/33(100.0%)	143/150(95.3%)
95% CI	89.4% - 100.0%	90.6% - 98.1%
< LLOQ 검출	9/33(27.3%)	40/150(26.7%)
< LLOQ TND	24/33(72.7%)	103/150(68.7%)
제8주		
< LLOQ	33/33(100.0%)	150/150(100.0%)
95% CI	89.4% - 100.0%	97.6% - 100.0%

< LLOQ 검출	1/33(3.0%)	3/150(2.0%)
< LLOQ TND	32/33(97.0%)	147/150(98.0%)
제12주		
< LLOQ	33/33(100.0%)	148/149(99.3%)
95% CI	89.4% - 100.0%	96.3% - 100.0%
< LLOQ 검출	0/33	0/149
< LLOQ TND	33/33(100.0%)	148/149(99.3%)

· 안전성 비교:

표 9. GS-US-342-5532(SOF/VEL/VOX) 및 GS US 367-1171(유전자 1형): 이상사례 전체 요약(안전성 분석 세트)

	GS-US-342-5532 (SOF/VEL/VOX) (N = 33)	GS-US-367-1171 (유전자 1형) (N = 150)
치료 시작 이후에 AE를 경험한 피험자 수(%)		
치료 발현성 이상사례	15(45.5%)	111(74.0%)
3등급 이상 치료 발현성 이상사례	1(3.0%)	2(1.3%)
치료 발현성 시험 약물 관련 이상 사례	6(18.2%)	78(52.0%)
3등급 또는 그 이상의 치료 발현성 치료 관련 이상사례	0	1(0.7%)
치료 발현성 중대한 이상사례	1(3.0%)	2(1.3%)
치료 발현성 시험 약물 관련 중대한 이상 사례	0	0
시험 약물 조기 중단을 야기한 이상사례	0	0
시험 약물 일시중지를 야기한 이상사례	0	0
모든 사망	0	0

표 10. GS-US-342-5532(SOF/VEL/VOX) 및 GS-US-367-1171(유전자 1형): 최소 5%의 피험자에서 발생한
선호 용어별 이상사례(안전성 분석 세트)

	GS-US-342-5532 (SOF/VEL/VOX) (N = 33)	GS-US-367-1171 (유전자 1형) (N = 150)
치료 발현성 이상사례를 경험한 피험자의 수(%)	15(45.5%)	111(74.0%)
두통	3(9.1%)	35(23.3%)
구역	3(9.1%)	22(14.7%)
발진	3(9.1%)	—
피로	—	36(24.0%)
설사	—	32(21.3%)
불면증	—	11(7.3%)

* 연구 GS-US-342-5532(SOF/VEL/VOX) 및 GS US 367-1171(유전자 1형)에서, 최소 5%의 피험자에서 AE는 비교적 적게 발생했고, 모집단의 최소 5%에서 발생한 AE 가운데, 연구 GS-US-367-1171(유전자 1형) 에서보다 연구 GS-US-342-5532(SOF/VEL/VOX)에 속한 수치적으로 더 낮은 비율($\geq 5\%$ 차이)의 피험자가 두통(9.1% vs 23.3%) 및 구역(9.1% vs 14.7%)의 AE를 나타냈다. 적어도 5%의 피험자에서 발생한 다른 AE는 두 연구 간에 공통점이 없었다.

* 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 만성 유전자 1형 HCV 감염이 있는 한국인 피험자에게 12주 동안 SOF/VEL/VOX를 1일 1회 투여한 결과, 안전하고 내약성이 우수했다. 사망은 보고되지 않았고, AE로 인한 연구

적인 시험 약물 중단이 없었으며, 4등급 실험실 이상도 나타나지 않았다. 치료 관련 AE는 거의 없었고, SAE도 거의 없었으며, 3등급 또는 4등급 AE도 거의 없었고, 3등급 실험실 이상도 거의 없었다. 보고된 AE의 비율은 연구 GS-US-367-1171(유전자 1형)의 피험자에서보다 한국인 피험자에서 더 낮았다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 만성 HCV 1,2형 감염 한국인 피험자 대상 가교시험 결과, 핵심 임상시험 GS-US-367-1171과 유사한 안전성 유효성을 보임.
- 초치료 및 치료 유경험인 한국인 피험자(HCV 1형, 2형)에서 이전 치료 경험 또는 대상성 간경변증 유무와 상관없이 높은 SVR12 비율을 보임(100.0%)
- SVR의 높은 비율 또한 가교시험 및 GS-US-367-1171과 유사함.
- 가교시험 및 GS-US-367-1171 모두 기준선 HCV NS5A RAV 존재에도 낮은 바이러스 실패율을 보임.
- 안전성/내약성은 가교시험 및 GS-US-367-1171과 유사하였으나, AE는 한국인 피험자에서 그 비율이 더 낮았음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 1상 연구 1건(GS-US-367-1176)는 SOF/VEL/VOX FDC(400/100 mg) 투여 시 SOF, SOF 대사물(GS-566500 및 GS-331007), VEL 및 VOX에 대한 노출이 개별 정제로 투여된 SOF/VEL 400/100 mg+VOX 100 mg와 비교하여 유사하다는 것을 입증함. 모든 3상 연구는 SOF/VEL/VOX FDC로 진행되었음.
- SOF 2상 용량 결정 연구(GS-US-337-1468, GS-US-367-1168, 1169, 1871)의 통합 유효성 및 안전성 데이터는 HCV 감염 치료를 위한 SOF 400 mg, VEL 100 mg, VOX 100 mg 용량 선택을 확립하였고, 치료기간 12주에 대한 근거를 확립하였음
- SOF 2상 용량 결정 연구 P7977-0221 및 P7977-0422의 통합 유효성 및 안전성 데이터는 SOF/LDV 개발 프로그램 내에서 SOF 400 mg 용량을 선택하는 근거가 되었음. VEL의 2상 연구(GS-US-281-0102)에서의 안전성 유효성 데이터는 VEL 100 mg 용량에 관한 근거가 되었음. 2상 연구 3건 (GS-US-342-0102, GS-US-342-0109, GS-US-337-0122; 코호트4)은 경화증이 없거나 대상성 경화증을 가진 유전자형1~6 HCV 감염 피험자의 최적의 치료요법을 12주 동안 VEL 100 mg+SOF 400 mg와 VOX 100 mg을 함께 투여하는 것으로 확립함
- SOF/VEL/VOX의 유효성은 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 DAA 유경험 피험자 대상 2건의 3상 연구(POLARIS-1, POLARIS-4)와 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 DAA 초치료 피험자 대상 2건의 3상 연구(POLARIS-2, POLARIS-3)에서 확립되었음.
- DAA 유경험 또는 초치료인 경화증이 없거나 대상성 경화증이 있는 피험자 집단에서 12주 동안의 SOF/VEL/VOX 치료는 내약성 우수함. 핵심 3상 임상시험에서 SOF/VEL/VOX 투여받은 1908명의 피험자 중 AE로 인한 중단은 1건뿐임.(위약 3건, SOF/VEL 투여 4건) 전반적인 SOF/VEL/VOX의 안전성 프로파일은 위약 치료와 유사함. 임상적으로 의미 있는 실험실 결과 이상 발견되지 않음.

	신청사항	신청사항(1차보완후)	시정사항
효능효과	직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral, DAA) 경험이 있으면서 간경변이 없거나 대상성 간경	간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감	간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감

	변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자의 치료	염 성인 환자 중 - 이전에 NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자의 치료, 또는 - 이전에 NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자의 치료	염 성인 환자 중 - NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료 - NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3형 감염 만성 HCV 감염 환자의 치료								
용법용량	<p>1. 권장 용량 이 약의 권장 용량은 1정이며 음식물과 함께 1일 1회 경구 복용한다[전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조]. 권장 치료 요법 및 기간은 표 1을 참조한다. 표 1: 모든 HCV 유전자형에 대한 이 약의 권장 치료 기간</p> <table><tr><th>환자군</th><th>치료 기간</th></tr><tr><td>DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자</td><td>12주</td></tr></table> <p>DAA: 직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral)</p> <p>2. 신장애 투석 중인 환자를 포함하여 신장애 정도와 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p> <p>3. 중등증 또는 중증 간장에 중등증 또는 중증 간장에(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르의 노출이 더 높으므로 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다[사용상의 주의사항</p>	환자군	치료 기간	DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자	12주	<p>1. 권장 용량 이 약의 권장 용량은 1정이며 음식물과 함께 1일 1회 경구 복용한다[전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조]. 권장 치료 요법 및 기간은 표 1을 참조한다. 표 1: 모든 HCV 유전자형에 대한 이 약의 권장 치료 기간</p> <table><tr><th>환자군</th><th>치료 기간</th></tr><tr><td>DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자</td><td>12주</td></tr></table> <p>DAA: 직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral)</p> <p>복용을 놓친 경우</p> <p>투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내 이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.</p>	환자군	치료 기간	DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자	12주	<p>이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다. [사용상의 주의사항 '1. 경고 1.1. HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B형 간염 바이러스 재활성화 위험' 참조]</p> <p>1. 권장 용량</p> <p>이 약의 권장 용량은 1정이며 음식물과 함께 1일 1회 경구 복용한다. 권장 치료기간은 12주이다. [사용상의 주의사항 '13. 전문가를 위한 정보 13.1. 약리학' 참조]</p> <p>복용을 놓친 경우</p> <p>투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내 이면 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그런 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.</p> <p>약물 복용 4시간 이내에 구토가 발생하 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 4시간 이상 경과 후 구토가 발생하 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '13. 전문가를 위한 정보 13.1.약리학' 참조].</p>
환자군	치료 기간										
DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자	12주										
환자군	치료 기간										
DAA 치료 경험이 있는 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자	12주										

	<p>'1. 경고', '10. 간장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p> <p>2. 신장애 투석 중인 환자를 포함하여 신장애 정도와 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p> <p>3. 중등증 또는 중증 간장애 중등증 또는 중증 간장애 (Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르의 노출이 더 높으므로 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 '1. 경고', '10. 간장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p>	<p>약물 복용 4시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 환자에게 정제를 추가 복용하도록 안내해야 한다. 투여 4시간 이상 경과 후 구토가 발생한 경우에는 추가 투여가 필요하지 않다[전문가를 위한 정보 '1. 약리학' 참조].</p> <p>2. 신장애 투석 중인 환자를 포함하여 신장애 정도와 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다[사용상의 주의사항 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '13. 약리학' 참조].</p> <p>3. 중등증 또는 중증 간장애 중등증 또는 중증 간장애 (Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 복실라프레비르의 노출이 더 높으므로 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다[사용상의 주의사항 '1. 경고', '10. 간장애 환자에 대한 투여' 및 전문가를 위한 정보 '13. 약리학' 참조].</p>
--	---	---

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2017.7.18.)
- 유럽 허가(2017.7.26.)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	마비렛정	보세비정
효능효과	만성 C형 간염 바이러스(henatitis C virus: HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 형에 감염된 성인 및 만 12세 이상 청소년 환자의 치료	간경변이 있거나 대산성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자 중 - NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료, - NS5A 억제제 없이 소푸스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3형 만성 HCV 감염 환자의 치료
용법용량	이 약은 글레카프레비르와 피브렌타스비르가 함유된 고정 용량 복합 정제이다. 이 약의 권장 경구 투여 용량은 1일 1회 동일한 시간에 3정을 음식과 함께 복용하는 것이다. 이 약은 찹거나, 부수거나, 자르지 말고 통째로 삼켜야 한다.	이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HRSAg 및 anti-HRc를 측정하여 현재 또는 이전의 HRV 간염 증세를 검사해야 한다[사용상의 주의사항 '1. 경고' 1.1 HCV/HRV 동시감염 환자에서의 B형 간염 바이러스 재활성화 위험' 참조]

표 1과 2에 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반하고 신장애(특히 환자 포함)가 있거나 연변 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	8주

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 치료 경험이 없고, NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료 경험이 있을 경우	12주	
	이전 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료 경험이 없고, NS5A 저해제 치료 경험이 있을 경우	16주	
3형	인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르	16주	

- 임상시험에서, 시메프레비르 및 소포스부비르 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프레비르와 페그인터페론 및 리바비린의 병용요법으로 투여받음
- 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 중증 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C) 또는 비대상성 간경변(hepatic decompensation) 병력이 있는 환자에게는 투여 금기이다.

신장애 환자에 대한 투여

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

간 또는 신장 이식 환자에 대한 투여

이 약은 간 또는 신장 이식 환자에 12주 동안 투여 할 수 있다. 이전 NS3/4A 단백분해효소 저해제 치료 경험이 없고, NS5A 저해제 치료 경험이 있는 환자형 1형, 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료 경험이 있는 유전자형 3형의 이식환자에서는 16주의 치료기간을 고려해야 한다. (용량용량 표 2 및 11. 전문가를 위한 정보 2) 임상시험 정보 항 참조)

1. 권장 용량

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

복용을 놓친 경우

투여 시간을 놓친 경우 정상 투여 시점에서 18시간 이내이며 환자에게 가능한 빨리 정제를 복용하도록 안내한다. 그러 다음, 환자는 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 기다렸다가 통상적인 시간에 그 다음 투여량을 복용하도록 안내한다. 환자가 2배의 용량을 복용하지 않도록 지도하여야 한다.

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

2. 신장애

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

3. 중등증 또는 중증 간장애

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

	<p>약물 복용을 놓친 경우</p> <p>약물 복용을 놓치고:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 일반적으로 이 약을 복용하는 시간으로부터 18시간 미만인 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. 	
<p>사용상의 주의사항</p> <p>1. 경고</p>	<p>B형 간염 재활성화 위험</p> <p>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 중증 간기능 검사 수치 이상(즉, 아미노기 전이효소 및/또는 빌리루빈 수치 상승)이 나타날 수 있으며 심할 경우 간부전 또는 사망이 유발될 수 있다.</p> <p>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 HBV 모니터링해야 한다. HBV의 재활성화가 나타난 경우, 전문가와 상의한다.</p> <p>당뇨병 환자에서의 사용</p> <p>당뇨병 환자는 HCV에 직접 작용하는 항바이러스 치료를 시작한 후, 포도당 조절이 개선되어 잠재적으로 증상이 있는 저혈당을 경험할 수 있다. 직접 작용하는 항바이러스제 치료를 시작하는 당뇨병 환자의 혈당 수준을 특히 처음 3개월 동안 면밀히 모니터링 해야 하며, 필요 시 당뇨병 치료제를 수정해야 한다. 직접 작용하는 항바이러스제 치료가 시작될 때 환자의 당뇨 관리 담당 의사에게 알려야 한다.</p> <p>간질환이 진행된 환자의 비대상성 간경변/간부전 위험</p> <p>이 약을 포함한 HCV NS3/4A 다백질분해효소억제제 함유 요법으로 치료받은 환자에서 치명적인 결과를 가진 환자를 포함하여 비대상성 간경변 및 간부전의 시판 후 사례가 보고되었다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 신뢰할 수 없는 해당 사례의 발생빈도나 약물의 노출과의 상관관계를 확인하는 것이 모두 가능하지는 않았다.</p> <p>중증의 결과를 보이는 환자의 대다수는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 중등증 또는 중증 간장염(Child-Pugh B 또는 C)로 진행된 간 질환이 있었다. 일부 환자들은 베이스라인에서 경증 간장염(Child-Pugh A 등급)이 동반된 비대상성 간경변이 보고되었으나, 기존에 비대상성 간경변의 사례(예, 복수, 정맥류 출혈, 뇌병증)를 경험한 바 있었다. 간경변이 있거나 비대상성 간장염(Child-Pugh A)을 가진 환자에서 비대상성 간경변 및 간부전이 드물게 보고되었으며, 이들 중 다수에서 문맥고혈압이 있었다. 병용이 권고되지 않는 병용 약물을 복용하는 환자 또는 심각한 간 관련 내과 또는 외과적 동반 질환과 같은 교란요인이 있는 환자에서도 사례가 보고되었다. 보고된 사례는 통상적으로 치료 시작 후 4 주 이내에 발생하였다(중간값 27일).</p> <p>대상성 간경변(Child-Pugh A)이나 문맥고혈압 등 간 질환이 진행된 환자에서 임상적으로 필요한 실험실적 간 검사를 시행하고, 황달, 복수, 간성뇌병증, 정맥류 출혈과 같은 비대상성 간경변의 징후와 증상이 나타나는지 모니터링 한다. 비대상성 간경변 및 간부전으로 진행된</p>	<p>1.1. HCV/HBV 동시감염 환자에서의 B형 간염 바이러스 재활성화 위험</p> <p>HCV/HBV 동시 감염 환자 중, HCV 직접 작용 항바이러스제로 치료 중 또는 치료를 완료하였으나, HBV 치료를 받지 않은 환자에서 HBV 재활성화가 보고되었다. 일부 사례는 전격성 간염, 간 부전 및 사망을 야기하였다. HBV 재활성화는 HBsAg 양성 및 HBV 감염 회복의 혈청학적 증거(예: HBsAg 음성 및 항-HBc 양성)가 있는 환자에서도 보고되었다. 또한 면역억제제 또는 화학요법제를 투여받은 환자에서도 HBV 재활성화가 보고되었다. 이러한 환자에서 HCV 직접 작용 항바이러스제 치료와 관련된 HBV 재활성화 위험성이 증가될 수 있다.</p> <p>HBV 재활성화는 혈청 HBV DNA 수치의 급격한 증가로 나타나는 갑작스러운 HBV 복제 증가로 특징지어진다. HBV 감염이 회복된 환자에서 HBsAg 재출현이 나타날 수 있다. HBV 복제의 재활성화는 간염이 동반될 수 있으며(예: 아미노전이효소 수치 상승) 중증 사례의 경우 빌리루빈 수치 상승, 간 부전, 사망이 발생할 수 있다.</p> <p>이 약으로 HCV 치료를 시작하기 전에 모든 환자에서 HBsAg 및 anti-HBc를 측정하여 현재 또는 이전의 HBV 감염 증거를 검사해야 한다. HBV 감염의 혈청학적 증거가 있는 환자는 이 약의 치료 기간 및 치료 후 추적관찰 기간 동안 간염의 급성 악화(Hepatitis Flare) 및 HBV 재활성화의 임상적 및 실험실 징후를 모니터링해야 한다. 임상적 필요에 따라 HBV 감염에 대한 적절한 환자 관리를 시작해야 한다.</p> <p>1.2. 진행성 간질환의 증거가 있는 환자에서 비대상성 간경변/간부전 위험</p> <p>이 약을 포함한 HCV NS3/4A 다백질분해효소억제제 함유 요법으로 치료받은 환자에서 치명적인 결과를 포함한 비대상성 간경변 및 간부전의 시판 후 사례가 보고되었다. 보고된 사례는 중등증 또는 중증 간장염(Child-Pugh B 또는 C)가 있거나 없는 베이스라인 간경변 환자에서 발생하였다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 한산 가능하지는 않다.</p> <p>대상성 간경변(Child-Pugh A)이나 문맥고혈압 등 간질환의 증거가 있는 환자에서는 임상적 필요에 따라 실험실적 간 검사를 실시하고, 황달, 복수, 간성뇌병증, 정맥류 출혈과 같은 비대상성 간경변의 징후와 증상이 나타나는지 모니터링 한다. 비대상성 간경변 및 간부전으로 진행된 증거가 있는 환자에서는 이 약을 중단한다.</p> <p>이 약은 중등증 또는 중증 간장염(Child-Pugh B 또는 C)이 있는 환자 또는 비대상성 간경변 병력이 있는 환자에게는 권장되지 않는다(용법용량, 사용상의 주의사항 '3. 이상반응', '10. 간장애 환자에 대한 투여' 및 '13. 전문가를 위한 정보 13.1 약리학' 참조).</p> <p>1.3. 아미오다론과 병용투여 시 중증 증상성 서맥</p> <p>아미오다론을 소포스부비르 포함 요법과 병용투여할 때 증상성 서맥의 발생으로 심박조율기 삽입을 요하는 사례가 시판 후 조사에서 보고된 바 있다. 소포스부비르 포함 요법(레디파스비르/소포스부비르)을 병용투여한 아미오다론 복용 환자에서 치명적인 심정지가 보고되었다. 서맥은 일반적으로 수시간 내지 수일</p>

	<p>증거가 있는 환자는 치료를 중단한다. 중등증 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C) 또는 비대상성 간경변(hepatic decompensation) 병력이 있는 환자에게는 투여 금기이다.</p>	<p>내에 발생했으나, HCV 치료 시작 후 최대 2주까지 사례가 관찰되었다. 베타 차단제를 복용하는 환자 또는 기저 순환기계 동반질환이 있거나 진행성 간질환이 있는 환자에서도 아미오다론 병용투여에 따른 증상성 서맥의 위험이 증가할 수 있다. 서맥은 일반적으로 HCV 치료 중단 후 회복되었다. 이러한 효과의 기전은 알려져 있지 않다. 아미오다론과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 실행 가능한 다른 대안 치료 옵션이 없는 아미오다론과 이 약 병용 투여 환자의 경우: 증상성 서맥의 위험에 대해 환자와 상담한다. 병용투여의 첫 48시간 동안 입원 환경에서의 심장 모니터링이 권장되며, 이후 최소 첫 2주 간의 치료 기간 동안 매일 외래 또는 자가 심박수 모니터링을 실시해야 한다. 이 약을 복용하고 있는 환자 중 다른 대안 치료 옵션이 없어 아미오다론 요법을 시작해야 하는 환자는 위에 기술된 바와 마찬가지로 심장 모니터링을 받아야 한다. 아미오다론의 긴 반감기로 인해, 이 약을 시작하기 직전에 아미오다론을 중단한 환자도 위에 기술된 바와 마찬가지로 유사한 심장 모니터링을 받아야 한다. 서맥의 징후 또는 증상이 발생하는 환자는 즉시 의학적 평가를 받아야 한다. 증상으로는 유사 실신 또는 실신, 어지러움 또는 현기증, 병감, 쇠약, 과도한 피로감, 숨가쁨, 흉통, 혼돈 또는 기억력 문제 등이 있을 수 있다[사용상의 주의사항 '3. 이상반응' 및 '5. 약물 상호작용' 참조].</p>
2. 금기	<p>1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자 2) 중등증 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C) 또는 비대상성 간경변(hepatic decompensation) 병력이 있는 환자 3) 아타자나비르, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 에티닐에스트라디올 함유제제, 강력한 P-gp 및 CYP3A 유도제[리팜핀, 카바마제핀, St. John's Wort(hypericum perforatum), 페니토인 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.</p>	<p>1) 이 약은 리팜핀과 병용해서는 안 된다[사용상의 주의사항 '5. 약물 상호작용' 및 '13. 저무가를 위한 정보 13.1 약리학' 참조]. 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 된다.</p>

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	허가일	2022.3.23.
제품명	보세비정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 0.1 (2021.5.14.)
주성분 및 함량	1정(1339mg)중, 소포스부비르 400 mg, 벨파타스비르 100 mg, 복실라프레비르 100mg		
효능·효과	<p>간경변이 없거나 대상성 간경변(Child-Pugh A)이 있는 만성 C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus, HCV) 감염 성인 환자 중</p> <ul style="list-style-type: none"> - NS5A 억제제가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형 만성 HCV 감염 환자의 치료, - NS5A 억제제 없이 소포스부비르가 포함된 HCV 요법으로 치료경험이 있는 유전자형 1a 또는 3형 만성 HCV 감염 환자의 치료 		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 아미오다론과 병용시 중증 서맥 및 심장 차단 - HBV/HCV 동시감염 환자에서의 HBV 재활성화 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 간세포암종(HCC) 재발 - 간세포암종(HCC) 출현 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 해당없음
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> - 임신한 여성에서의 안전성 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사 	<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서
<ul style="list-style-type: none"> - 이전 HCC 환자에서의 안전성 		<ul style="list-style-type: none"> - 해당없음
<ul style="list-style-type: none"> - 중등증 또는 중증 간장애 환자에서의 안전성 		<ul style="list-style-type: none"> - 첨부문서

끝.