

베시보®정 (베시포비르디파복실말레산염)

전문의약품	의약품분류번호 391[간장질환용제]
--------------	----------------------------

원료약품 및 분량(1정 중)

- 유효성분 : 베시포비르디파복실말레산염(별구) …… 183.0mg (베시포비르디파복실로서150mg)

- 기타 첨가제 : 경화유, 글리세롤디스테아레이트, 마이크로셀락100, 미결정셀룰로오스, 저지환도히드록시프로필셀룰로오스, 전호화 전분

성상 흰색의 원형 정제

효능・효과 성인에서의 만성 B형 간염 치료

용법・용량

이 약은 성인에서 1일 1회 1정(베시포비르디파복실로서 150mg) 경구투여합니다. 이 약 복용시 혈청 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-카르니틴 660mg을 함께 투여합니다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 뉴클레오시드 유사체는 단독사용 또는 항레트로바이러스제와 함께 사용하였을 때, 치명적인 사례를 포함하여, 유산증 및 지방증을 동반한 중증 간비대증이 보고되었습니다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났습니다. 비만 및 장기간의 뉴클레오시드 노출이 위험요소일 수 있습니다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에서 뉴클레오시드 유사체를 투여할 경우 각별한 주의가 요구됩니다. 간질환에 대해 알려진 위험 요소가 없었던 환자에서도 사례가 보고된 적이 있습니다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(노에 띄는 아마노기전이효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증을 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이 약도 구조적으로 뉴클 레오시드와 관련이 있으므로 이러한 위험성이 배제될 수 없습니다.
- 일반적으로 항B형 간염 요법을 중단한 환자에서 B형 간염의 중증 급성악화가 보고되었습니다. 항B형 간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 간기능에 대해 임상적 및 실험실적 추적 검사를 통해 면밀하게 모니터링해야 합니다. 적절한 경우 항B형 간염 요법을 개시할 수 있습니다.
- 이 약으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자에 대해 HIV 항체 테스트가 필요합니다. 확인이 안되거나 치료를 받고 있지 않은 HIV에 감염된 만성 B형 간염 환자를 대상으로 이 약을 투여할 경우 HIV 내성이 나타날 수 있습니다. 이 약은 HIV RNA 억제 효과에 대하여 평가되지 않았으며 HIV/HBV 동시감염 환자에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았습니다. 따라서 이러한 목적으로 이 약을 사용해서는 안됩니다.

2. 다음의 환자에는 투여하지 마십시오.

- 이 약이나 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 중증증-중증의 신기능 장애 환자(사용경험이 없음.)
- 이 약은 L-카르니틴과 병용투여하므로 L-카르니틴에 대한 금기사항 은 L-카르니틴의 허가사항을 참고합니다.
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorp-tion) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음의 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 이 약은 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 함께 투여 시 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 가능성이 있습니다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려 진 다른 약물과 이 약의 함께 투여에 대한 영향이 평가되지 않은 바, 이 약을 이들 약물과 함께 투여할 때에는 이상반응 등에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 합니다.

4. 이상반응

48주간 이 약(n=98) 또는 대조약(n=95)을 투여한 만성 B형 간염 20세 이상 성인 환자 193명에 대한 치료적 확증 임상시험을 근거로 이상반응 을 평가하였습니다. 이 임상시험에서 이상반응으로 시험을 중단한 환자는 테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg 치료군에서 2건(2.08%)이었고, 이 약을 투여 받은 치료군에서는 1건(0.72%)이었습니다.

1) 임상적 이상반응

이 약의 치료(48주간 1일 1회 투여) 중 5% 이상 보고된 이상반응을 표1 에 나타내었습니다. 임상시험 기간 동안 사망은 발생하지 않았습니다. 종대한 이상반응은 13명(이 약 10명, 테노포비르디소프록실푸마르산 염 3명)에서 총 13건이 보고되었으며, 약물과 관련이 있는 이상반응은 이 약을 투여받은 환자에서 중증증의 근경련(1건)이었습니다.

이상반응	이 약 150mg (n=98)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 300mg (n=95)
감염 및 침습 비인두염	10.20% (10)	5.26% (5)
위장관계 소화불량	8.16% (8)	9.47% (9)
전신이상 및 투여부위 피로	5.10% (5)	3.16% (3)
신경계 두통	5.10% (5)	3.16% (3)
실험실 검사수치 알라닌아미노전이효소(ALT)γS ULN ^a	10.20% (10)	10.52% (10)
근골격계 요통	5.10% (5)	0% (0)
피부 및 피하조직 ^b	6.12% (6)	4.21% (4)
약성 및 상세불명 신생물 ^c	5.10% (5)	2.11% (2)

^a, 알라닌아미노전이효소(ALT)가 ULN(정상상한치, Upper limit of normal)의 5배 초과
^b, 가려움, 두드러기, 지루성 피부염, 발진, 탈모, 피부염, 장미색 비강진 등이 포함되어 있음
^c 간세포암, 자궁근종, 대장선종, 간종양, 안내 림프종 등이 포함되어 있음.

이 약 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염과 관련이 있다고 보고된 약물 관련 이상반응 중 3% 이상 보고된 약물이상반응에 대하여 표 2 에 요약하였습니다.

약물이상반응	이 약 150mg (n=98)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 300mg (n=95)
실험실 검사수치		
알라닌아미노전이효소(ALT) 증가 ^a	4.08% (4)	2.11% (2)
ALT flare	2.04% (2)	1.05% (1)
위장관계 구역	3.06% (3)	1.05% (1)
소화불량	2.04% (2)	7.37% (7)
전신이상 및 투여부위		

약물이상반응	이 약 150mg (n=98)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 300mg (n=95)
피로	2.04% (2)	3.16% (3)
근골격계 및 결합조직 ^a	4.08% (4)	4.21% (4)
신경계 ^b	4.08% (4)	1.05% (1)
피부 및 피하조직 ^a	2.04% (2)	3.16% (3)

^a, ALT 증가는 ALT의 급격한 상승(ALT flare 현상, ALT flare는 정상 상한치의 10배를 초과 하고 기저치에서 2배를 초과하여 ALT가 증가한 것으로 정의)을 포함함.
^b, 근경련, 골관종증, 근육통, 경부통, 골다공증, 근골격계통증 등이 포함되어 있음.

^c, 가려움, 두드러기, 탈모, 피부염, 장미색 비강진 등이 포함되어 있음.

2) 기타

- 이 외 144주 동안 평가된 2상 임상시험에서 이 약 150mg 단독 투여시 5% 이상에서 보고된 약물이상반응으로는 L-카르니틴 감소(97.4%), 혈중 CPK 증가(5.1%), 상복부통증(5.1%) 등이 있었 습니다.
- 이 약의 임상시험에서 이 약을 투여받은 일부 환자에서 ALT flare 가 발생하였습니다(ALT flare는 정상 상한치의 10배를 초과하고 기저치시점에서 2배를 초과하여 ALT가 증가한 것으로 정의). 2상 임상시험에서 이 약 150mg 투여군에서 8%(3/37)에서 발생하였습 니다. 3상 임상시험에서는 이 약 투여군에서 2%(2/98명)(대조군 1%(1/95명)에서 발생하였습니다. 이들 환자는 모두 투여 시작 후 한 달 이내에 발생하였습니다.
- DXA를 통한 척추 또는 둔부의 골밀도 변화량에서 기저 대비 48 주째 T-score 평균 변화량은 이 약 투여시 -0.02±0.44이었고 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여시 -0.1±0.86이었습니다.

5. 일반적 주의

- 이 약의 안전성 및 유효성은 인터페론(Pegylation 제제 포함) 치료를 받은 경험이 없고 항바이러스제 치료를 12주 이상 동안 받은 경험이 없으며 간경변이 없거나 대장성 간경변 환자 대상으로 한 임상시험자료를 근거로 합니다. 이 약의 유효성은 혈청 HBV DNA 수치로 평가되었습니다. 뉴클레오시(티)드 유사체의 의 치료 경험이 있거나 뉴클레오시(티)드 유사체에 대한 약제내성 변이가 확인된 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았습니다.
- 만성 B형 간염 환자에서 이 약의 최적 치료기간 및 이 약의 치료 와 장기간의 결과(간경변 및 간세포종양)와의 상관관계는 알려져 있지 않으며, 간경변 진행상황에 대해 주의깊게 모니터링 해야 합니다.
- 간 이식 환자 또는 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았습니다.
- 이 약 단독투여시 혈청 L-카르니틴 저하가 발생하였습니다. L-카르니틴과 병용투여한 3상 임상시험에서 치료 중 L-카르니틴 의 변화는 대조군과 유사하였습니다. 이 약은 L-카르니틴과 함께 투여해야 하고 L-카르니틴 결핍증 환자에게 투여시 주의해야 합니다. L-카르니틴과 병용시 혈청 L-카르니틴 수치를 모니터링 하고 필요시 용량조절합니다.(용법・용량항 참조)
- 이 약의 비임상시험에서 신독성과 관련된 이상이 관찰되었습 니다. 경증 신장에 환자를 포함한 임상시험에서 신독성 사례는 없었으나 이 약의 비임상시험 결과 및 동물 계통 약물에서 신독성 이 보고된바 있으므로 이 약으로 치료를 시작하기 전 및 투여 시 신기능을 주의깊게 모니터링하고 경증 신장에 환자에는 신중히 투여합니다.
- C형 및 D형 간염에 대한 이 약의 임상적 효과는 알려져 있지 않습니다.
- C형 간염 바이러스(HCV), D형 간염 바이러스(HDV) 또는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)와 HDV에 동시에 감염된 환자 등에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았습니다.
- 이 약으로의 치료와 성관계나 혈액오염으로 인한 B형 간염 바이러스(HBV) 전염 위험성을 감소시키다고 밝혀진바 있으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 합니다.
- 암 화학요법제를 포함한 면역억제제를 투여받고 있는 환자에게 있어서 이 약의 임상경험은 없습니다.

6. 상호작용

- 이 약은 신장으로 배설되므로 신기능을 감소시키거나 능동적으로 세뇨관분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 병용투여하면 베시포비르 또는 병용하는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 함께 투여에 대한 영향이 평가되지 않은 바, 이 약을 이들 약물과 함께 투여할 때에는 이상반응 등에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 합니다.
- 베시포비르디파복실은 경구 투여 후, 베시포비르로 빠르게 전환되고, 그 후 LB80317로 대사됩니다. *In vitro*연구에서 베시포 비르디파복실, 베시포비르 및 LB80317은 다양한 CYP 동중 효소가 매개하는 대사를 유다나 저해하지 않았습니다. 또한 베시 포비르와 LB80317의 대사에에는 CYP4A50이 관여하지 않았습니다. 따라서 베시포비르디파복실 및 그 대사체들은 CYP 효소에 의해 대사되는 다른 약물들과 약물 상호작용을 일으킬 가능성은 낮은 것으로 예상됩니다.
- 베시포비르 및 LB80317은 다양한 약물수송체 중 OAT1, OAT3, OCTs, OATP1B3에 대해서는 기질성을 나타내었으나, P-gp, BCRP에 대한 기질성은 나타내지 않았습니다. 또한 OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, P-gp, BCRP, MRP2 등의 약물수송계를 저해하지 않아, 이들을 매개로 하는 약물상호작용의 가능성은 낮은 것으로 예상됩니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부: 임부에 대하여 적절하게 잘 진행된 연구는 없으며 임부에서는 이 약을 사용하지 않습니다. 이 약을 베시포비르디파 복실로서 투여하여 동물을 대상으로 생식발생 독성시험이 수행되 었으며, 최대 용량(250mg/kg/day)까지 수태능에 대한 영향은 없었습니다. 수태능에 대한 암컷 및 수컷의 무독성량(NOEL)은 250mg/kg/day이었으며 이는 임상관장용량 150mg의 HED 기준 약 16.2배입니다. 랫드에서의 배태자 독성시험 결과 최대 용량 (750mg/kg/day)에서 착상후 소실 증가, 태자 생존수 감소, 심장 및 대혈관 기형이 관찰되었으며 모체 독성에 의한 태자의 성장지연이 있었습니다. 랫드의 배태자 독성시험에서의 무독성량 (NOEL)은 500mg/kg/day이었으며 임상관장용량 150mg의 HED 기준 약 32.4배에 해당합니다. 토끼에서의 배태자 독성시험 결과 최대 용량(12mg/kg/day)에서 유산증가를 보였으며 모체에 대한 무영향량(NOEL)은 6mg/kg/day로 임상관장용량 150mg HED 기준 약 0.8배에 해당하며, 배태자에 대한 무영향량(NOEL) 은 12mg/kg/day로 임상관장용량 150mg HED 기준 약 1.6배에 해당합니다. 랫드를 대상으로 한 출생 전・후 발생 및 모체기능 시험에서 최대 용량(500mg/kg/day)에서 출생자의 생존율이 감소 하였으며 모체독성에 대한 무독성량(NOAE)은 250mg/kg/day로 임상관장용량 150mg HED 기준 약 16.2배이고, 차세대 생존력, 발달 및 생식지표에 대한 무독성량(NOAE)는 250mg/kg/day (임상관장용량 150mg HED 기준 약 16.2배), 운동활성, 학습 및 기억능력에 대한 무영향량(NOEL)은 500mg/kg/day(임상관경 용량 150mg HED 기준 약 32.4배)이었습니다. 이러한 결과는 베시 포비르디파복실말레산염에서도 같은 양상을 보였습니다.

- 수유부: 이 약이 사람의 모유로 이행되는 지는 밝혀지지 않았으므 로 이 약을 복용하는 경우에는 모유를 수유하지 않도록 해야 합니 다.

8. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대해서는 충분히 연구되지 않았습니다. 항바이러스 치료경험이 없는 만성 B형 간염 환자를 대상으로 이 약 과 테노포비르를 48주까지 투여한 활성약 대조 치료적 확증 임상 시험에서 65세 이상의 고령자는 이 약 투여군에서 6%(6/97명)로 자료는 제한되었습니다.

일반적으로 고령자는 건강, 신장 기능 등 생리기능이 저하되어 있으 므로 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 합니다.

10. 신장에 환자에 대한 투여

이 약의 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 경증 신장에 환자는 59%(57/97명) 포함되어 있었으며 정상 신기능 환자와 안전성 및 유효성은 유사하였습니다. 중증증 또는 중증 신장에 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

이 약의 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 대상성 간경변 환자는 26%(26/97명) 포함되어 있었으며 간경변이 없는 환자와 안전성 및 유효성은 유사하였습니다. 비대상성 간경변 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

12. 과량 투여 시의 처치

사람에 있어서 이 약의 과량투여에 대한 경험은 없습니다. 이 약의 치료용량보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이며 건강한 성인을 대상으로 이 약을 1일 480mg까지 단회 투여한 경험이 있습 니다. 과량투여 발생 시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 일반적인 보조 치료법을 실시합니다.

13. 운전 및 기계조작에 대한 영향

운전이나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향은 연구된 바 없으 며, 이 약의 약리작용으로부터 이러한 능력의 손실을 예측할 수도 없습니다. 그럼에도, 환자의 운전 또는 기계조작 능력을 고려할 때는 그 환자의 임상적 상태와 이 약의 이상반응 측면을 염두에 두어야 합니다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린아이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

[약물정보]

1. 약리작용

1) 작용기전

이 약의 주성분인 베시포비르디파복실말레산염은 전구약품인 베시포비르 디파복실에 말레산염이 결합한 형태이며, 베시포비르디파복실은 체내에서 에스테르 가수분해되어 베시포비르로 빠르게 전환됩니다. 베시포비르는 뉴클레오티드 유사체로서, 간에서 활성 성분인 구다노신일인산염 형태의 LB80317로 산화됩니다. LB80317은 경쟁적으로 HBV DNA 중합효소에 결합하여 DNA 합성을 억제시킴으로써 HBV 복제를 억제합니다.

2) 항바이러스 활성

HepG2 2.2.15 세포주를 사용한 항HBV 활성 시험에서 이 약, 베시포비르 디파복실, LB80317은 1.1~1.4μM 농도에서 HBV DNA 합성을 50% 억제하 였습니다. LB80317의 항HBV 활성은 라미부딘 또는 엔테카비르와 병용 시 상승작용을 보였습니다. HBV 형질전환 마우스 모델과 우드즈 간염바이 러스(WHV) 감염 우드즈 모델에서 베시포비르디파복실 투여군은 대조군 대비 유의적인 혈청 바이러스 감소 효력을 보였습니다.

3) 내성정보

① in vitro

이 약과 기존 뉴클레오티드 및 뉴클레오시드 계열 HBV 치료제와의 교차내성을 평가하였습니다. *In vitro* 시험에서 라미부딘 내성인 L180M, L180M/M204V, V173L/L180M/M204V HBV에 대한 이 약의 EC50는 아성형 HBV에 대한 EC50 대비 1-2배였습니다. 라미부딘과 텔비부딘에 내성인 M204 HBV에 대한 이 약의 EC50는 아성형 HBV에 대한 EC50 대비 7 배였습니다. 엔테카비르에 내성인 I169T/V173L/L180M/M204V, I169T/V173L/L1 80M/M204V/M250V, L180M/T184G/S202I/M204V HBV에 대한 이 약의 EC50는 아성형 HBV에 대한 EC50 대비 1-5배였습니다. 아데포비르에 내성인 A181V, N236T HBV에 대한 이 약의 EC50는 아성형 HBV에 대한 EC50 대비 0.7-2배였습니다. 테노포비르에 내성인 L180M/A194T/M204V HBV에 대해서 이 약의 EC50는 80배 이상 증가하였습니다.

② in vivo

이 약의 치료적 확증 임상시험(BVCL011 study)에서 임상시험용의약품 투여 후 최종 48주 시험까지 이 약 투여군에서 바이러스를 보인 환자 4 명 중 3명에 대하여 HBV DNA sequencing 분석을 통해 대사자 별 기준에 모도되어 있는 약제에 대한 내성 여부를 검사하였습니다. HBV DNA sequencing 결과를 수행하였으며 2명에서는 각각 rI214GYM, rI78Ser, ThrI2:1)이 검출되었고 1명에서는 치환체가 나타지지 않았습니다. 치환체가 검출된 2명은 치료를 지속하여 HBV DNA 수치는 안정화되었습니다. 이 약의 약제내성치환연구는 진행 중입니다.

2. 약동학적 정보

1) 흡수

건강한 남성에게 베시포비르디파복실을 10mg~480mg 범위까지 단회 경구투여 시 빠르게 흡수되어 베시포비르로 전환되었습니다. 베시포비르의 최고 혈청 농도는 투여 후 1.5-2시간에서 도달하였습니다. 베시포비르디 파복실을 10mg에서 480mg으로 용량 증가 시, 약동학적 파라미터는 용량의 증가보다는 낮은 정도로 증가하였습니다. 건강한 남성에게 베시포비르 디파복실 60mg을 공복 상태로 고지방 식사 후에 경구투여한 후 베시포 비르의 생체이용률은 미치는 식이 영향을 확인한 결과, 베시포비르의 AUC_{0-∞}와 C_{max}에서 유의한 차이는 발생되지 않았으나, 고지방 식사 후 T_{max} 가 공복 시 보다 약 2시간 이상 지연되었습니다(공복: 1.7시간, 식사: 4.0 시간). 만성 B형 간염 환자에서 베시포비르디파복실 30, 60, 120, 240mg을 1일 1회 3주간 반복투여 시, 30mg~120mg 용량증가는 증량에 비례하여 베시포비르의 AUC 및 C_{max}가 증가하였으며, 240mg 투여 시, AUC 및 C_{max}는 용량 비례적인 수준 이하의 증가를 보였습니다.

2) 분포

In vitro 시험에서 베시포비르 0.2, 2, 12 및 20μg/mL에서 사람 혈장 단백질 결합률은 각각 17.7, 12.0 및 12.0%로 농도가 증가함에 따라 혈장 단백질결합률이 감소하는 양상이 나타났습니다. 건강한 성인 남성에서 베시포비르 디파복실을 10mg~480mg을 단회 경구투여 후 분포용적은 1.7-6.8L/kg 이었습니다. Wistar 랫드에 베시포비르 정맥투여 및 이 약 경구투여 시 베시포 비르와 그 활성 대사체 LB80317의 다양한 조직에서의 분포 양상이 확인되 었습니다. 베시포비르 정맥투여 시 베시포비르는 신장(12.4, 소정(3.8), 비장(1.2)에서, LB80317은 신장(574.0), 신장(210.9) 에서 조직 농도/혈청 농도의 비가 1 이상이었으며, 이 약 경구투여 시 베시포비르와 LB80317의 조직 분포 양상은 정맥투여 시와 유사하였습니다. 이 약 경구투여 시 베시 포비르는 신장(9.6)과 위(24.6), 신장(142.5), 대장(79.9) 등의 소화기 조직에 시, LB80317은 간(454.1), 신장(209.8)에서 조직 농도/혈청 농도의 비가 1 이상이었습니다. 베시포비르디파복실 정맥투여 또는 이 약 경구투여 시 베시포비르와 LB80317은 뇌 조직에서 검출되지 않았습니다.

3) 대사 및 배설

만성 B형 간염 환자에서 베시포비르디파복실을 경구투여 시 베시포비르와 활성대사체 LB80317가 확인되었으며 반감기는 각각 2-3시간, 45-90시간 으 로 추정되었습니다. 비임상시험에서도 베시포비르디파복실의 가수분해로 생성되는 베시포비르, 베시포비르의 세포 내 효소에 의한 산화로 생성되는 대사체 LB80317은 *in vitro*와 *in vivo* 모두에서 관찰되었습니다. 건강한 성인 남성에서 이 약 투여 후 최종 체내잔기치 소변으로 배설되는 베시포비르의 농도누적배설량(Ae)은 약 27mg(투여된 베시포비르디파복실 대비 약 18%)이었습니다. Wistar 랫드에서 베시포비르디파복실을 경구투여 시 소변으로 배설되는 베시포비르는 약 18%로 임상에서와 비슷한 결과를 보였습니다. Wistar 랫드에서는 베시포비르디파복실을 경구투여 후 베시포비르는 뇨에서 18.3%, 변에서 71.6% 회수되었으며, LB80317은 뇨에서 6.1%, 변에서 0.6% 회수되었습니다. 즉 Wistar 랫드에 경구투여 된 베시포비르디파복실은 72 시간 내에 뇨와 변을 통해서 베시포비르와 LB80317의 형태로 모두 배설되었습니다.

4) 약물 상호작용

In vitro 시험 결과, 베시포비르디파복실, 베시포비르 및 LB80317은 CYP 450 효소에 의한 대사와 관련하여 다른 약물들과 상호작용을 일으킬 가능성 은 낮은 것으로 예상됩니다.

3. 임상시험 정보

항바이러스 치료경험이 없는 만성 B형 간염 20세 이상 환자 197명을 대상으로 이 약 150mg 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg을 48 주까지 투여한 무작위배정, 이중맹검, 비교 3상 임상시험(BVCL011 study)을 수행하였습니다. PP군의 시험대상자는 HBeAg 음성인 환자가 41%, HBeAg 양성인 환자가 59%였고, 평균 나이는 44.8세 였으며, 62%가 남자

38%가 여자였습니다. 76%가 간경변이 없었고 24%가 대상성 간경변이 있었 으며 98%가 HBV 유전자형 C형이었습니다. 시험대상자의 기저상태 (ba-seline)에서 평균 HBV DNA는 2.84×10⁸copies/mL 이었으며, 평균 ALT는 111.8 U/L이었습니다.

시험에서 혈청 HBV DNA 수치는 Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan HBV test ver2.0으로 측정하였으며 정량한계는 116copies/mL이 었습니다.

시험결과, 1차 유효성 평가변수는 PP군에서 48주째 HBV DNA가 400 copies/mL(69 IU/mL) 미만에 도달한 환자 비율이었으며 이 약 투여군에서 85.3%(64명/75명), 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여군에서 88.8%(71 명/80명)으로 비열등함을 입증하였습니다(표3). 48주째 ALT가 정상화된 환자의 비율은 이 약 투여군에서 74.7%(56명/75 명), 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여군에서 65.3% (61명/80명)이었 습니다. 48주째 HBV DNA가 400copies/mL(69 IU/mL) 미만에 도달하고 ALT 수치가 정상화된 대상자의 비율은 이 약 투여군에서 65.3% (49명/75 명), 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여군에서 68.8%(55명/8명)이었습 니다. HBsAg 혈청 소실/혈청전환을 보인 환자는 이 약 투여군에서는 없었 으며 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여군에서1명 있었습니다(표4).

표3. 48주째 HBV DNA < 400copies/mL에 도달한 환자 비율

	이 약 (n=75)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (n=80)
HBV DNA 400copies/mL(69 IU/mL) 미만 환자비율 %/환자수	85.33%(64)	88.75%(71)
단측 97.5% 신뢰구간(시험군-대조군)	(-0.1400, ∞)	

표4. 기타 바이러스학적, 생화학적, 혈청학적 결과

	이 약 (n=75)	테노포비르디소프록실 푸마르산염 (n=80)
log ₁₀ HBV DNA(copies/mL) 수치 변화량 평균(표준편차)	-4.65(1.61)	-5.09(1.42)
ALT 정상 환자 비율 %(환자수)	74.7%(56)	76.3%(61)
HBV DNA <400 copies/mL 이고, ALT 정상 환자 비율 %(환자수)	65.3%(49)	68.8%(55)
혈청전환		
HBsAg 소실/혈청전환 환자 비율 %(환자수)	0	1.25%(1)
HBeAg 소실/혈청전환 환자 비율 %(환자수)	HBeAg 양성(n=45) 17.8%(8)	HBeAg 양성(n=47) 8.5%(4)

간 조직 채취에 동의한 대상자에 대하여 간생검을 실시하였으며, 이 약 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여 후 48주째 추가적으로 간생검을 실시하였습니다. 48주째 간생검투여의 약학 없이 Knodel 과사염증점수가 2 점 이상 감소한 환자는 이 약 투여군에서 77.8%(14명/18명), 테노포비르 디소프록실푸마르산염 투여군에서 36.4%(4명/11명)이었습니다. HBeAg 양성 여부, 간경변 유무, HBV DNA 수치(10⁷U/mL기준)에 따른 테노포비르디소프록실푸마르산염 투여 후 48주째 HBV DNA가 400copies/mL(69 IU/mL) 미만에 도달한 환자의 비율에 대한 결과를 다음표에 제시하였습니다.

표5. 기저치시험서 상태에 따른 48주째 HBV DNA < 400copies/mL에 도달한 환자 비율

	HBV DNA 400copies/mL(69 IU/mL) 미만 환자 비율 %(환자수)	이 약	테노포비르디소프록실 푸마르산염
기저치시험에서 HBeAg			
음성	100%(30/30)	100%(33/33)	
양성	75.6%(34/45)	80.9%(38/47)	
기저치시험에서 간경변			
없음	81.1%(43/53)	85.9%(55/64)	
있음	95.5%(21/22)	100.0%(16/16)	
기저치시험에서 HBV DNA 수치			
HBV DNA 10 ⁷ U/mL미만	97.9%(47/48)	97.8%(44/45)	
HBV DNA 10 ⁷ U/mL이상	63.0%(17/27)	77.1%(27/35)	

4. 독성시험 정보

1) 유독성증

베시포비르디파복실은 살모넬라균과 대장균을 이용한 복귀돌연변이시험 시 *Salmonella typhimurium* TA100군주에서 복귀돌연변이를 유발하였으며, 베시포비르디파복실말레산염, 베시포비르디파복실 및 대사체 베시포비르, LB8