

마비렛정

전문의약품

Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir)

분류번호: [06290] 기타의 화학요법제

[성상]

분홍색의 양면이 불룩한 장방형 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

이 약 1정(963.8mg) 중

주성분: 글레카프레비르(별규)100.0mg

주성분: 피브렌타스비르(별규)40.0mg

기타 첨가제 : 비타민E폴리에틸렌글리콜숙시네이트, 오파드라이프분홍색(32F240013), 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 푸마르산스테아릴나트륨, 프로필렌글리콜모노카프릴레이트

[효능효과]

만성 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV) 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 형에 감염된 성인 및 만 12세 이상 청소년 환자의 치료

[용법용량]

이 약은 글레카프레비르와 피브렌타스비르가 함유된 고정 용량 복합 정제이다.

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

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

표 1. 치료 경험이 없는 환자들에 대한 권장 치료 기간

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

표 2. 치료 경험이 있는 환자들에 대한 권장 치료 기간

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

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

간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애(Child-Pugh A)가 있는 환자들의 경우, 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 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 포함한 중증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

간 또는 신장 이식 환자에 대한 투여

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

약물 복용을 놓친 경우

약물 복용을 놓치고:

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

[사용상의주의사항]

1. 경고

B 형 간염 재활성화 위험

HBV/HCV 동시 감염 환자에서 B 형 간염 바이러스(hepatitis B virus; HBV) 재활성화 사례(일부에서 간부전이나 사망이 유발됨)가 HCV 에 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, HBsAg 가 다시 나타날 수 있다. HBV 가 재활성화되면 종종 간기능 검사 수치 이상(즉, 아미노기 전이효소 및/또는 빌리루빈 수치 상승)이 나타날 수 있으며 심할 경우 간부전 또는 사망이 유발될 수 있다.

치료를 시작하기 전에 모든 환자에 대하여 HBV 선별검사를 실시해야 한다. 현재 또는 이전 HBV 감염 환자는 이 약의 치료 중 및 치료 후 감염의 급성 악화(hepatitis flare) 또는 재활성화 확인을 위해 임상적 및 실험실학적 검사(예, HBsAg, HBV DNA, ALT, 빌리루빈 등)로 주기적으로 모니터링해야 한다. HBV 의 재활성화가 나타난 경우, 전문가와 상의한다.

당뇨병 환자에서의 사용

당뇨병 환자는 HCV 에 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 3 개월 동안 면밀히 모니터링 해야 하며, 필요 시 당뇨병 치료제를 수정해야 한다. 직접 작용하는 항바이러스제 치료가 시작될 때 환자의 당뇨 관리 담당 의사에게 알려야 한다.

간질환이 진행된 환자의 비대상성 간경변/간부전 위험

이 약을 포함한 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제 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 있는 해당 사례의 발생빈도나 약물의 노출과의 상관관계를 확인하는 것이 모두 가능하지는 않았다.

중증의 결과를 보이는 환자의 대다수는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 중등증 또는 중증 간 장애(Child-Pugh B 또는 C)로 진행된 간 질환이 있었다. 일부 환자들은 베이스라인에서 경증 간장애(Child-Pugh A 등급)가 동반된 대상성 간경변이 보고되었으나, 기존에 비대상성 간경변의 사례(예, 복수, 정맥류 출혈, 뇌병증)를 경험한 바 있었다. 간경변이 없거나 대상성 간경변(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 27 일).

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 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 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.

3. 이상반응

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

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

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

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

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

투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증 신장애가 있는 성인 환자들에서의 이상반응

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

청소년 환자들에서의 이상반응

HCV 유전자형 1-6 형에 감염된 청소년 환자에서의 이 약의 안전성은 8 주 또는 16 주 동안 이 약을 투여 받은 만 12 세에서 18 세 미만의 47 명의 시험대상자를 대상으로 한 2/3 상, 공개 임상시험 (DORA-Part 1) 의 데이터에 근거하였다. 관찰된 이상반응은 성인 임상시험에서 관찰된 것들과 유사하였다.

실험실 검사치 이상

혈청 빌리루빈 상승

이 약을 12 주 동안 투여받은 유전자형 2 형 HCV 감염 환자 대상의 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 3.5%가 치료 시작 후 정상상한치(ULN)의 최소 2 배를 초과하는 혈청 빌리루빈 상승을 경험하였다(위약군 0%). 2 상 및 3 상 임상시험 통합자료에서는 이 약을 투여받은 전체 환자의 1.2%가 치료 시작 후 정상상한치(ULN)의 최소 2 배를 초과하는 혈청 빌리루빈 상승을 경험하였다. 이 약은 OATP1B1/3 을 저해하고, UGT1A1 의 약한 억제제로 직접 및 간접 빌리루빈을 포함하여 빌리루빈의 운반 및 대사에 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 완료 후 황달 및 총 빌리루빈 감소를 경험한 사례는 없었다.

HCV/HIV-1 동시 감염 성인 환자에서의 이상반응

HCV/HIV-1 동시감염 환자(ENDURANCE-1 및 EXPEDITION-2)에서의 전체적인 안전성 양상은 HCV 단독 감염 환자에서 관찰된 것과 유사하였다.

간 이식 또는 신장 이식 성인 환자에서의 이상반응

유전자형 1,2,3,4, 또는 6 형의 C 형에 감염되고, 간경변을 동반하지 않은, 간 또는 신장 이식 수여자 100 명에 대한 이 약의 안전성을 평가하였다. (MAGELLAN-2) 이식 환자에 대한 전반적인 안전성 양상은 이식 경험이 없는 환자 대상의 2 상 및 3 상 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 이 약을 12 주 투여하였을 때, 환자의 5% 이상에서 관찰된 약물이상반응은 두통 (17%), 피로(16%), 오심(8%), 가려움증 (7%) 이었다. 이 약을 투여받고 약물이상반응을 보고한 환자 중 81%는 경증의 약물이상반응을 경험하였다. 환자 중 2%에서 중대한 약물이상반응을 경험하였으며, 약물이상반응으로 인해 치료를 영구히 중단한 환자는 없었다.

주사제 마약 사용자 및 오피오이드 사용 장애에 약물 보조 치료를 받는 사람들에서의 이상반응

HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형에 감염된 주사제 마약 사용자(People Who Inject Drugs, PWID) 에서 이 약의 안전성은 62 명의 현재/최근 주사제 마약 사용자로 확인된 시험대상자(이 약 시작 전 최근 12 개월 이내 주사 마약 사용을 자가보고) 와 주사제 마약을 사용하지 않았다고 보고한 3,282 명의 시험대상자 (non-PWID)에서의 2 상 및 3 상 임상시험 데이터에 기반하였다.

현재/최근 주사제 마약 사용자(PWID) 중, 시험대상자의 5% 이상에서 관찰된 이상반응은 피로(16%), 두통(13%), 설사(6%), 그리고 오심(6%)이었다. 비-주사제 마약 사용자(non-PWID) 시험대상자 중 5% 이상에서 관찰된 이상반응은 두통(7%)과 피로(6%) 였다. 치료 중단으로 이어진 중대한 이상반응 및/혹은 이상반응은 현재/최근 주사 마약 사용자(PWID) 시험대상자 1명(2%)에서 발생하였고, 비-주사제 마약 사용자(non-PWID) 시험대상자에서는 1% 미만이었다.

오피오이드 사용 장애에 약물 보조 치료 병용 사용을 보고한 225 명의 시험대상자 중, 5% 이상에서 관찰된 이상반응은 두통(15%), 피로(12%), 오심(11%) 및 설사(6%)였다. 약물 보조 치료를 받지 않은 4,098명 시험대상자 중, 5% 이상에서 관찰된 이상반응은 두통(9%), 피로(8%), 그리고 오심(5%)이었다. 치료 중단으로 이어진 중대한 이상반응 및/혹은 이상반응은 약물 보조 치료를 받는 시험대상자에서 관찰되지 않았으며, 약물 보조 치료를 받지 않는 시험대상자의 1% 미만에서 관찰되었다.

시판 후 이상반응

이 약의 시판 후 사용에서 아래의 이상반응이 확인되었다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 신뢰할 수 있는 해당 사례의 발생빈도나 약물의 노출과의 상관관계를 확인하는 것이 모두 가능하지는 않았다.

- 피부 및 피하조직계: 혈관부종, 가려움증
- 간담도계: 비대상성 간경변, 간부전

4. 상호 작용

이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 잠재성

글레카프레비르와 피브렌타스비르는 P-당단백(P-glycoprotein; P-gp), 유방암 내성 단백질(breast cancer resistance protein; BCRP), 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(organic

anion transporting polypeptide; OATP) 1B1/3 에 대한 저해제이다. 이 약 병용 투여는 P-gp, BCRP, OATP1B1 또는 OATP1B3 의 기질인 약물들의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 사이토크롬 P450 (CYP) 3A, CYP1A2, 및 uridine glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 에 대한 약한 저해제이다. 이 약을 CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, 또는 UGT1A4 의 기질과 병용 투여했을 때, 유의한 상호작용은 예상되지 않는다. 이 약으로 치료 중 간기능에 변화가 있을 수 있으므로 이 약을 비타민 K 길항제와 병용 투여할 경우, 면밀한 INR 모니터링이 권장된다.

다른 약물들이 이 약에 영향을 미칠 잠재성

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

P-gp/CYP3A 를 유도하는 약물과 이 약을 병용 투여할 경우, 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 혈장 농도가 감소될 수 있다.

확립된 약물 상호 작용 및 기타 잠재적 약물 상호 작용

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

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

병용 약물 군: 약물 명	혈중 농도에 대한 영향	임상적 의견
항부정맥약		
디곡신	↑ 디곡신	이 약과 병용 시 디곡신 용량을 50% 감량해야 한다.

항응고제		
다비가트란 에테실레이트	↑ 다비가트란	병용투여는 권장되지 않는다.
복합 경구 피임제와 같은 에티닐에스트라디올 함유 제품		
경구 피임제와 같은 에티닐 에스트라디올 함유 제제	↔ 글레카프레비르 ↔ 피브렌타스비르	이 약과 에티닐 에스트라디올 함유 품목을 병용투여하는 것은 ALT 상승의 위험성을 증가시키므로 병용투여 하지 않는다
항 HIV 제제		
다루나비르 로피나비르 리토나비르	↑ 글레카프레비르 ↑ 피브렌타스비르	병용투여는 권장되지 않는다.
에파비렌즈	↓ 글레카프레비르 ↓ 피브렌타스비르	병용투여 시 이 약의 치료효과가 감소할 수 있으므로 병용 투여는 권장되지 않는다.
HMG-CoA 환원효소 저해제		
프라바스타틴 로수바스타틴	↑ 프라바스타틴 ↑ 로수바스타틴	병용투여시 프라바스타틴, 로수바스타틴의 혈중 농도가 높아질 수 있어 횡문근융해증을 포함한 근육병증 위험이 높아질 수 있다. 프라바스타틴 용량은 50% 감소해야 한다. 이 약과 로수바스타틴을 병용투여 할 경우, 로수바스타틴 용량은 일일 5mg 을 초과해서는 안된다.

로바스타틴	↑ 로바스타틴	병용투여시 로바스타틴의 혈중 농도가 높아질 수 있어 횡문근융해증을 포함한 근육병증 위험이 높아질 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다. 프라바스타틴 또는 로수바스타틴과 같은 다른 대체 치료를 고려해야 한다.
면역억제제		
사이클로스포린	↑ 글레카프레비르 ↑ 피브렌타스비르	안정적인 사이클로스포린 용량으로 하루 100mg 초과가 요구되는 환자에서 이 약의 복용은 권장되지 않는다.
↑ = 증가, ↓ = 감소, ↔ 영향 없음		

이 약과 임상적으로 유의한 상호작용을 하지 않는 약물들

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

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에게 글레카프레비르 또는 피브렌타스비르를 사용한 자료는 없거나 제한적이다.

글레카프레비르 또는 피브렌타스비르에 대한 동물 시험에서 생식 독성과 관련된 직접적인 유해 효과는 나타나지 않았다. 배태자 발생 시험에서 토끼에서의 모체 독성으로 인해 임상 노출에서의 글레카프레비르 평가는 수행되지 않았다. 예방책으로서, 이 약을 임신 중에 사용하는 것은 권장되지 않는다[11. 4) 독성시험 정보항 참조].

2) 수유

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

3) 수태능

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

6. 소아에 대한 투여

만 12 세 이상의 청소년에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만 12 세 미만 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약에 관한 임상시험들에서, 328 명(2 상 및 3 상 임상시험 통합자료에서 전체 환자의 14%)의 환자가 만 65 세 이상이었고, 47 명의 환자는 만 75 세 이상이었다. 이러한 환자들과 더 젊은 환자들 간에 안전성이나 유효성 면에서 전체적인 차이는 관찰되지 않았으며, 보고된 다른 임상 경험에서 고령인 환자와 더 젊은 환자들 간에 반응 면에서의 차이는 확인되지 않았다.

8. 과량 투여시의 처치

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

대증 치료를 시작해야 한다. 글레카프레비르와 피브렌타스비르는 혈액투석으로 유의하게 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

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

10. 운전능력 및 기기 사용에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향이 없거나 미미하다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

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

표 4. 건강한 시험대상자에서 이 약 성분들의 약동학적 성질

	글레카프레비르	피브렌타스비르
흡수		
T _{max} (h) ^a	5.0	5.0
식이에 의한 영향 (공복 대비) ^b	83~163% 상승	40~53% 상승
분포		
인체 혈장 단백질 결합 비율 (%)	97.5	> 99.9
혈액-대-혈장 비율	0.57	0.62

대사		
대사	이차적, CYP3A	해당사항 없음
소실		
주요 소실 경로	담즙-대변	담즙-대변
$t_{1/2}$ (h)	6	13
소변으로 배출되는 용량 (%) ^c	0.7	0
대변으로 배출되는 용량 (%) ^c	92.1	96.6
<p>a. 건강한 시험대상자에서 글레카프레비르 및 피브렌타스비르 단일 용량 복용 후 T_{max} 중앙값</p> <p>b. 중등~고지방 식이에 대한 평균 전신 노출</p> <p>c. 질량 균형 시험에서 [¹⁴C]글레카프레비르 또는 [¹⁴C]피브렌타스비르의 단일 용량 투여</p>		

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

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

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

특수 집단

인종/민족

인종이나 민족에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

성별/체중

성별이나 체중에 따른 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

소아 환자

만 12 세 이상의 청소년에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 청소년에서의 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 노출은 2/3 상 성인 임상시험에서와 유사하였다. 만 12 세 미만 소아 환자에서 글레카프레비르와 피브렌타스비르의 약동학은 확립되지 않았다.

고령 환자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. HCV-감염 환자들에 대한 집단 약동학 분석에서 분석된 연령 범위(만 12~88 세) 내에서 연령이 글레카프레비르나 피브렌타스비르의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않았던 것으로 나타났다.

신장장애 환자

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

간장애 환자

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

시험대상자의 경우 비슷했고, Child-Pugh B 시험대상자의 경우 26%, Child-Pugh C 시험대상자의 경우 114% 더 높았다.

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

약물 상호 작용

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

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

병용약물	병용약물 용량(mg)	글레카프레비르/피브렌타스비르 용량(mg)	N	DAA	중앙값 비율 (90% CI)		
					Cmax	AUC	Cmin
카바마제핀	1 일 200mg 2 회	300/120mg 단회	10	글레카프레비르	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	-
				피브렌타스비르	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	-
리팜핀	600mg (초회)	300/120mg 단회	12	글레카프레비르	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	-

				피브렌타스비르	↔	↔	-
	1 일 1 회 600mg	300/120mg 단회 ^a	12	글레카프레비르	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	-
				피브렌타스비르	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	-
사이클로스 포린	100mg 단회 투여	300/120mg 1 일 1 회	12	글레카프레비르 ^b	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)
				피브렌타스비르	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)
	400mg 단회투여	300/120mg 단회	11	글레카프레비르	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	-
				피브렌타스비르	↔	1.93 (1.78, 2.09)	-
아타자나비 르+리토나 비르	300+100 1 일 1 회 투여	300/120mg 1 일 1 회 ^c	12	글레카프레비르	≥4.06(3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14. 3 (9.85, 20.7)

				피브렌타스비르	≥1.29(1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.2 9 (1.95, 2.68)
다루나비르 +리토나비 르	800+100 1 일 1 회 투여	300/120mg 1 일 1 회	8	글레카프레비르	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)
				피브렌타스비르	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)
로피나비르 +리토나비 르	400/100 1 일 2 회 투여	300/120mg 1 일 1 회	9	글레카프레비르	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)
				피브렌타스비르	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)

↔ = 변화 없음 (중앙값 비율 0.80 에서 1.25)

- a. 최종 리팜핀 용량 투여 24 시간 후 글레카프레비르 및 피브렌타스비르에 미치는 리팜핀의 영향
- b. 1 일 100mg 이하의 사이클로스포린을 투여받는 HCV 감염된 이식 수여자는 사이클로스포린을 투여받지 않는 환자보다 2.4 배 높은 글레카프레비르의 노출을 나타내었다.
- c. 글레카프레비르 및 피브렌타스비르의 초회 용량에 대한 아타자나비르 및 리토나비르의 영향

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

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

	로바스타틴	300/120mg			(1.40, 2.06)	
로바스타틴 대사체, 로바스타틴 산	10 mg 1 일 1 회	1 일 1 회		5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--
심바스타틴	심바스타틴	300/120mg	12	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--
심바스타틴 대사체, 심바스타틴 산	5 mg 1 일 1 회	1 일 1 회		10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--
에티닐 에스트라디올(EE)	EE/노르게 스티메이트 35 µg/250 µg 1 일 1 회	300/120mg 1 일 1 회	11	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)
노르게스트렐				1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)
노렐게스트로민				↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)
에티닐 에스트라디올	EE/레보노 르게스트렐 20 µg/100	300/120mg 1 일 1 회	12	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)

노르게스트렐	μg once daily			1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
↔ = 변화 없음 (중앙값 비율 0.80 에서 1.25)						

내성

세포 배양

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

NS3 의 D/Q168 위치에서 개별 치환은 HCV 유전자형/아형 및 특정 아미노산 변화에 따라 글레카프레비르 감수성에 다양한 영향을 미쳤으며, 유전자형 1a(D168F/Y), 3a(Q168R) 및 6a(D168A/G/H/V/Y) 형에서 가장 큰 감소 (>30 배 이상)를 나타내었다. NS3 의 Y56H 및 D/Q 168 치환의 조합은 글레카프레비르 감수성을 더 많이 감소시켰다. 유전자형 3a 형에서 NS3 의 Q80R 치환은 글레카프레비르 감수성을 21 배 감소시켰으나, 1a 및 1b 형 (1a Q80K 포함) 에서의 Q80 치환은 글레카프레비르 감수성을 감소시키지 않았다. 다른 HCV 단백질해효소에 대한 내성과 관련있는, NS3 에서의 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 또는 170 위치에서의 각각의 개별 아미노산 치환은 글레카프레비르 감수성을 감소시키지 않았다.

피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키는 HCV 유전자형 1a, 2a 또는 3a 형 복제단위가 선택되었으며 여기에는 유전자형 1a 형 복제단위에서 Q30D/결손, Y93D/H/N 또는 H58D+Y93H, 유전자형 2a 형 복제단위에서 F28S+M31I 또는 P29S+K30G, 유전자형 3a 형 복제단위에서 Y93H 를 포함하는, NS5A 억제제 내성과 관련있는 위치로 알려진 아미노산 치환의 발생을 야기하였다. NS5A 의 24, 28, 30, 31, 58, 92 또는 93 위치에서 다른 HCV NS5A 저해제에 대한 내성과 관련이 있는 개별 아미노산 치환의 대부분은

피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키지 않았다. 피브렌타스비르에 대한 감수성을 감소시키는 개별 NS5A 아미노산 치환은 유전자형 1a형 복제단위에서 M28G 또는 Q30D (각각 244 배 및 94 배), 유전자형 1b 형 복제단위에서 P32 결손 (1,036 배)을 포함한다. NS5A 저해제 내성과 관련된 아미노산 치환의 두 개 또는 그 이상의 일부 조합은 피브렌타스비르 감수성을 더 크게 감소시킬 수 있다. 유전자형 3b 형 복제단위에서, 자연적으로 발생하는 NS5A 에서의 K30 및 M31 다형성 존재는 유전자형 3a 형 복제단위에서의 피브렌타스비르의 활성에 비하여, 피브렌타스비르에 대한 감수성을 24 배 감소시켰다.

임상시험

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

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

바이러스학적 실패를 경험한 유전자형 1 형에 감염된 환자 2 명 모두 아형 1a 형이었다. 이 중 한 명은 치료 중 발생한 NS3 에서의 A156V 치환과 NS5A 에서의 Q30R, L31M 및 H58D 치환을 경험했고 (Q30R 및 L31M 역시 베이스라인에서 낮은 빈도로 검출되었음), 한 명은 NS5A 에서 치료 중 발생한 Q30R 및 H58D 치환(그러나 베이스라인과 치료 후에 Y93N 이 존재했음)을 경험했다.

바이러스학적 실패를 경험한 유전자형 2 형에 감염된 환자 2 명 모두 아형 2a 형이었으며, NS3 또는 NS5A 에서 치료 중 발생한 치환이 관찰되지 않았다.

유전자형 3 형에 감염되어 바이러스학적 실패를 경험한 환자 18 명 중 11 명에서 치료 중 발생한 NS3 치환 Y56H/N, Q80K/R, A156G, 또는 Q168L/R 이 관찰되었다. 환자 5 명에서 베이스라인 및 치료 후에 A166S 또는 Q168R 이 존재했다. 환자 16 명에서 치료 중 발생한 NS5A 치환 M28G, A30G/K, L31F, P58T, 또는 Y93H 이 관찰되었고, 13 명은 베이스라인과 치료 후에 A30K (n=9) 또는 Y93H (n=5)이 관찰되었다.

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

MAGELLAN-1 시험에서 이전 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 또는 NS5A 저해제 치료 경험이 있고, 리바비린을 병용하거나 병용하지 않고 이 약을 투여받은 환자 중 바이러스학적 실패를 경험한 유전자형 1 형 감염 환자 11 명(1a 형 10 명, 1b 형 1 명)에 대하여 치료 중 발생한 내성에 대해 분석이 이루어졌다.

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

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

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

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

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

교차-내성

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

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

MAGELLAN-1 에서 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험이 있고, NS5A 저해제 치료경험이 없는 환자에서 이 약을 12 주간 투여하였을 때, 23 명(비-바이러스학적 실패를 보인 2 명 제외) 중 2 명에서 각각 베이스라인에서 NS3 R155K 또는 D168 E/V 치환이 있었다.; 23 명 모두 SVR12 를 획득하였다.

MAGELLAN-1 에서 NS5A 저해제 치료경험이 있고, NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험이 없는 환자에서 이 약을 16 주간 투여하였을 때, 베이스라인 NS5A 내성 관련 치환[R30Q(n=1), Y93H/N (n=5), M28A+Q30R (n=1), Q30H+Y93H (n=1), Q30R+L31M (n=2), L31M+H58P(n=1)]은 73% (11/15)에서 검출되었으며, 이 중 91% (10/11)가 SVR12 를 달성하였다. SVR12 를 달성하지 못한 대상자는 유전자형 1a 형에 감염된 환자로 치료중 바이러스학적 실패를 경험하였으며, 베이스라인에서 NS5A Q30R 및 L31M 치환이 있었다.

내성 관련 치환의 지속성

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

2) 임상시험 정보

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

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

유전자형	임상시험	투약 기간*
간경변 없는, 치료경험이 없거나 이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 환자 대상		
1 형	ENDURANCE-1	이 약 8 주 (n=351) 또는 12 주 (n=352) 투약
2 형	SURVEYOR-2	이 약 8 주 (n=197) 투약
3 형	ENDURANCE-3	이 약 8 주 (n=157) 또는 12 주 (n=233) 투약 소포스부비르 + 다클라타스비르 12 주 (n=115)
	SURVEYOR-2	이 약 16 주 (n=22) (페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료경험이 있는 경우)
4,5,6 형	ENDURANCE-4	이 약 12 주 (유전자형 4 형 n=76, 유전자형 5 형 n=26, 유전자형 6 형 n=19)

	ENDURANCE-5,6	이 약 8 주 (n=75)
	SURVEYOR-1	이 약 12 주 (유전자형 4 형 n=20, 유전자형 5 형 n=1, 유전자형 6 형 n=11)
	SURVEYOR-2	이 약 8 주 (유전자형 4 형 n=46, 유전자형 5 형 n=2, 유전자형 6 형 n=10)
1-6 형	VOYAGE-1	이 약 8 주 (유전자형 1, 2, 4, 5, 6 형 및 치료경험이 없는 유전자형 3 형) (n=356) 또는 16 주 (이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 유전자형 3 형) (n=6)
대상성 간경변이 있는, 치료경험이 없거나 이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 환자 대상		
1,2,4,5,6 형	EXPEDITION-1	이 약 12 주 (n=146)
3 형	SURVEYOR-2	이 약 12 주 (n=40) (치료경험이 없는 경우) 또는 16 주 (n=47) (페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료경험이 있는 경우)
1,2,3,4,5,6 형	EXPEDITION-8	이 약 8 주 (n=343) (치료경험이 없는 경우만)
5,6 형	ENDURANCE-5,6	이 약 12 주(n=9)
1-6 형	VOYAGE-2	이 약 12 주 (유전자형 1, 2, 4, 5, 6 형 및 치료경험이 없는 유전자형 3 형) (n=157) 또는 16 주 (이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 유전자형 3 형) (n=3)

대상성 간경변이 있거나 없는, 만성 신질환 Stage 4 및 Stage 5 환자 대상		
1-6 형	EXPEDITION-4	이 약 12 주 (n=104)
대상성 간경변이 있거나 없는, NS5A 저해제 및/또는 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험이 있는 환자 대상		
1 형	MAGELLAN-1	이 약 12 주 (n=25) 또는 16 주 (n=17)
대상성 간경변이 있거나 없는, HCV/HIV-1 동시 감염 환자 대상		
1-6 형	EXPEDITION-2	이 약 8 주 (n=137) 또는 12 주 (n=16)
간 또는 신장 이식 수여자		
1-6 형	MAGELLAN-2	이 약 12 주 (n=100)
청소년 환자 대상 (만 12 세 이상 18 세 미만)		
1-6 형	DORA (Part 1)	이 약 8 주 (n=44) 또는 16 주 (n=3)
*표에서 제시한 일부 임상시험의 치료 기간은 각각의 유전자형, 이전 치료경험 및/또는 간경변 유무에 따른 권장되는 용법용량을 반영하지 않는다. 권장 용법용량은 '용법용량' 항목을 참고한다.		

임상시험 기간 동안 정량 하한 (lower limit of quantification; LLOQ)이 15 IU/mL 인 로슈의 COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV 검사(버전 2.0)를 이용하여 혈청 HCV RNA 수치를 측정했다 (단, SURVEYOR-1 및 SURVEYOR-2 시험에서는 LLOQ 가 25 IU/mL 인 로슈의 COBAS TaqMan 실시간-역전사효소-PCR (RT-PCR) 분석 v. 2.0 이 사용되었다). 모든 시험에서 1 차 유효성 평가변수는 지속적인 바이러스학적 반응(Sustained virologic response; SVR12)이었으며, 이는 치료 종료 후 12 주시점에서 HCV RNA 가 LLOQ 미만인 경우로 정의되었다. 재발은 치료를 완료한 환자들에서 치료 종료후 반응 이후 HCV

RNA 가 LLOQ 이상인 것으로 정의되었다. 이상사례, 동의 철회 또는 추적 관찰 실패로 인해 시험을 중단한 것과 같이, HCV RNA 자료를 누락한 환자는 SVR12 실패로 계산되었다.

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

EXPEDITION-4 및 MAGELLAN-1 을 제외하고, 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않은, 치료 경험이 없거나 이전 인터페론, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 병용요법으로 치료 받은 적이 있는 환자 2,152 명에서, 연령 중앙값은 54 세(범위: 19~88 세)였고; 73%는 치료 경험이 없었고, 27%는 소포스부비르, 리바비린 및/또는 인터페론, 페그인터페론을 함유하는 병용 요법으로 치료 받은 경험이 있었다; 39%는 HCV 유전자형 1 형; 21%는 HCV 유전자형 2 형; 29%는 HCV 유전자형 3 형; 7%는 유전자형 4 형; 4%는 유전자형 5-6 형 이었다; 13%는 65세 이상이었다; 54%는 남성이었고; 5%가 흑인이었으며; 12%가 대상성 간경변을 앓고 있었다; 20%는 체질량지수가 30 kg/m² 이상이었다; 베이스라인에서의 HCV RNA 수치 중앙값은 6.2 log₁₀ IU/mL 였다.

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

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

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

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

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

EXPEDITION-2 는 유전자형 1~6 형 C 형간염 바이러스 및 HIV-1 에 동시 감염된 환자들(n=153)에서, 간경변이 없는 환자들에 이 약을 8 주간 투여, 간경변이 있는 환자들에 이 약을 12 주간 투여한 공개 임상시험이다. 이 시험에서 SVR12 는 98% (150/153)이었으며, 1 명이 치료 중 바이러스학적 실패를 보였으며 재발한 경우는 없었다. 공개 시험 SURVEYOR-2 (Part 2 및 4), ENDURANCE-4 및 SURVEYOR-1 (Part 2) 에서의 SVR12 가 표 10 에 유전자형 별로 통합되어 제시되었다.

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

	SURVEYOR-2 8 주	ENDURANCE-4 및 SURVEYOR-1 12 주
--	---------------------------	--

	유전자형 2 형 N=197	유전자형 4 형 N=46	유전자형 5 형 N=2	유전자형 6 형 N=10	유전자형 5 형 N=27	유전자형 6 형 N=30
SVR12	98% (193/197)	93% (43/46)	100% (2/2)	100% (10/10)	100% (27/27)	100% (30/30)
SVR12 를 도달하지 못한 환자에서의 결과						
치료중 바이러스학적 실패	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
재발	1% (2/195)	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29
기타*	1% (2/197)	7% (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30
* 이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.						

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

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 병용요법으로 치료경험이 있는, 대상성 간경변(Child-Pugh A)을 동반한 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6 형에 감염된 성인 환자에서 이 약의 유효성은 단일군의 공개시험 EXPEDITION-1 에서 이 약을 12 주 동안 투여한 146 명에서 연구되었다. EXPEDITION-8 은 8 주간 이 약을 투여받은 대상성 간경변 및 유전자형 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 형에 감염된 치료경험이 없는 환자에서 단일군, 공개 시험이었다.

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

	이 약 12 주 (N=146)					
	총 (N=146)	유전자형 1 형 (N=90)	유전자형 2 형 (N=31)	유전자형 4 형 (N=16)	유전자형 5 형 (N=2)	유전자형 6 형 (N=7)
SVR12	99% (145/146)	99% (89/90)	100% (31/31)	100% (16/16)	100% (2/2)	100% (7/7)
SVR12 를 도달하지 못한 환자에서의 결과						
치료중 바이러스 학적 실패	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
재발	<1% (1/144)	1%(1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7

간경변이 있고, 유전자형 1, 2, 4, 5, 또는 6 형에 감염되었으며 8 주간 이 약을 투여한 대상자

대상성 간경변이 있고 유전자형 1, 2, 4, 5 혹은 6 형에 감염된, 치료경험이 없는 환자에 8 주간 투여하여 이 약의 안전성과 유효성을 단일군, 라벨 공개 시험(EXPEDITION-8)을 통하여 평가하였다.

치료받은 280 명에서의 나이 중앙값은 60 세 (범위: 34 - 88 세) 이었고; 81.8 %는 HCV 유전자형 1, 10 %는 HCV 유전자형 2, 4.6 %는 HCV 유전자형 4, 0.4 %는 HCV 유전자형 5; 3.2 %는 HCV 유전자형 6 에 감염이 있었다. 60 %는 남성이었고, 9.6 %는 흑인이었다. 전반적인 SVR12 비율은 98.2 % (275/280) 이었다. 바이러스학적 실패는 없었다.

유전자형 5 형 혹은 6 형에 감염된 환자에서의 연구

ENDURANCE-5,6 은 HCV 유전자형 5 형 (N = 23) 또는 6 형 (N = 61)에 감염된 84 명의 치료경험이 없는 또는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 환자들에서의 공개 시험이었다. 간경변이 없는 대상자들은 8 주 동안 이 약을 투여받았고, 대상성 간경변이 있는 대상자들은 12 주 동안 이 약을 투여 받았다.

투여한 84 명 대상자의 평균 연령은 59 세 (범위 24-79 세)였고, 27 %는 HCV 유전자형 5 형, 73 %는 HCV 유전자형 6 형이었으며, 54%는 여성이었다. 30 %는 백인, 68 %는 아시아인, 90 %는 HCV 치료 경험이 없었고, 11 %는 대상성 간경변이 있었다.

전체 SVR12 비율은 97.6 % (82/84)이었다. SVR12 비율은 유전자형 5 형에 감염된 대상자에 대해 95.7 % (22/23)이었고, 유전자형 6 형에 감염된 대상자에 대해서는 98.4 % (60/61)이었다. 1 명의 간경변이 없고, 치료경험이 없는 유전자형 5 형 감염 대상자는 재발을 경험하였고, 1 명의 대상성 간경변이 있고, 치료경험이 없는 유전자형 6 형 감염 대상자는 치료 중 바이러스학적 실패를 경험하였다.

치료경험이 없거나 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 유전자형 3 형에 감염된 성인 환자 유전자형 3 형에 감염된 성인 환자에서 이 약의 유효성은 ENDURANCE-3(간경변이 없는, 치료경험이 없는 환자) 및 EXPEDITION-8(대상성 간경변이 있는, 치료경험이 없는 환자), SURVEYOR-2 Part 3(간경변이 없거나 간경변이 있는 그리고/또는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료경험이 있는 환자)를 통해 연구되었다.

또한 유전자형 3 형에 감염된 환자는 2 개의 아시아 지역 연구 VOYAGE-1 및 VOYAGE-2 와 같은 다른 연구에도 포함되었다.

ENDURANCE-3 은 치료 경험이 없는 유전자 3 형 감염 환자에서의 부분-무작위 배정, 공개, 활성약-대조 임상시험이었다. 대상자들은 12 주 동안 이 약을 투여 받거나 12 주 동안 소포스부비르와 다클라타스비르를 병용 투여 받는 시험군 중 하나에 무작위

배정되었다(2:1); 이후 이 시험에는 8 주 동안 이 약을 투여 받는 세 번째 시험군(무작위 배정되지 않았음)이 포함되었다. SVR12 자료가 표 12 에 요약되었다.

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

	이 약 8 주¹ (N=157)	이 약 12 주* (N=233)	소포스부비르+다클라타스비르 12 주 (N=115)
SVR12	94.9% (149/157)	95.3% (222/233)*	96.5% (111/115)
SVR12 를 도달하지 못한 환자에서의 결과			
치료중 바이러스학적 실패	1% (1/157)	<1% (1/233)	0/115
재발	3% (5/150)	1% (3/222)	1% (1/114)
기타 ²	1% (2/157)	3% (7/233)	3% (3/115)
<p>1 이 약 8 주 투여군은 비-무작위 군이었다.</p> <p>2 이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.</p> <p>*이 약 12 주 투여에 대한 자료는 무작위 시험 설계를 반영하여 기술하였다. 이 약 무작위 배정 12 주 투여 군 및 소포스부비르+다클라타스비르 12 주 투여 군 간의 치료 차이는 -1.2% (95% 신뢰구간 -5.6, 3.1) 이었다.</p>			

EXPEDITION-8 은 8 주 동안 이 약을 투여받은 대상성 간경변이 있고 유전자형 1,2,3,4,5 또는 6 형에 감염된, 치료 경험이 없는 대상자에서 단일군, 공개 라벨 임상시험이었다. SURVEYOR-2 Part 3 는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있고 간경변이 없고 대상성 간경변이 있는 유전자형 3 형에 감염된 성인 환자의 16 주 치료에서의 이 약의 유효성을 평가하기 위한 공개 임상시험이었다. 치료 경험이 있는 환자 중 49% (34/69)가 이전에 소포스부비르가 포함된 요법에 실패했다.

표 13. SURVEYOR-2 Part 3 그리고 EXPEDITION-8: 치료경험이 없거나, 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는, 대상성 간경변이 있거나 없고, 유전자형 3 형에 감염된 성인 환자에서의 유효성

	대상성 간경변이 있고, 치료 경험이 없는 경우	대상성 간경변이 있거나 없고, 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르 치료경험이 있는 경우
	이 약 8 주 (N=63)	이 약 16 주 (N=69)
SVR12	95% (60/63)	96% (66/69)
SVR12 를 도달하지 못한 환자에서의 결과		
치료중 바이러스학적 실패	0/63	1% (1/69)
재발	2% (1/62)	3% (2/68)
기타*	3% (2/63)	0/69
대상성 간경변 상태에 따른 SVR12		
간경변 없음	해당사항 없음	95% (21/22)
간경변 있음	95% (60/63)	96% (45/47)
*이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.		

유전자형 3b 형 감염 환자

유전자형 3b 형은 중국과 남아시아 및 동남아시아의 소수 국가에서 비교적 적은 수의 HCV 감염 환자에서 보고된 아형이지만, 이 지역 외에서는 드물다. VOYAGE-1 및 VOYAGE-2 는 치료경험이 없거나 또는 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 간경변이 없는 (VOYAGE-1) 또는 대상성 간경변이 있는(VOYAGE-2) HCV 유전자형 1-6 형 환자를 대상으로 중국, 싱가포르, 한국에서 수행되었다. 16 주 동안 이 약을 투여 받은 유전자형 3형의 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 환자들을 제외하고, 간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 모든 환자들은 각각 8 주 또는 12 주 동안 이 약을 투여 받았다. 전체 SVR12 비율은 VOYAGE-1 및 VOYAGE-2 에서 각각 97.2 % (352/362) 및 99.4 % (159/160)이었다.

간경변이 없는 유전자형 3b 형 환자에서, 간경변이 없는 유전자형 3a 환자(92.9 % (13/14))에 비하여, 58.3 % (7/12) [치료 경험이 없는 경우: 62.5 % (5/8), 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 경우: 50% (2/4)]의 수치적으로 더 낮은 SVR12 비율이 관찰되었다. 3 명의 치료경험이 없는 유전자형 3b 형 대상자들은 재발을 경험하였고 2 명의 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 유전자형 3b 형 환자들은 치료 중 바이러스학적 실패를 경험하였다. 대상성 간경변이 있는 환자 중, 유전자형 3b 형에 감염된 대상자에 대한 전체 SVR12 비율은 87.5 % (7/8) [치료경험이 없는 환자의 경우 85.7 % (6/7) 및 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 환자의 경우 100 % (1/1)] 및 유전자형 3a 형에 감염된 환자의 경우 100 % (6/6) 이었다. 한 명의 치료 경험이 없는 유전자형 3b 형 대상자가 재발을 경험했다.

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

EXPEDITION-4 는 중증의 신기능 장애 (만성 신질환 stage 4 및 5)와 간경변을 동반하지 않거나 대상성 간경변을 동반한 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한, 공개, 단일군, 다기관 임상시험이다. 104 명의 환자가 등록되었으며, 82%는 혈액투석 중이었고, 유전자형 1, 2, 3, 4, 5, 6 형에 감염된 환자는 각각 53%, 15%, 11%, 19%, 1% 및 1% 이었다. 전반적으로, 19% 의 환자가 대상성 간경변을 동반하고 있었으며, 81%의

환자는 비-간경변성이었다. 치료 경험이 없는 환자 및 이전 페그인터페론, 리바비린 및/또는 소포스부비르의 치료 경험이 있는 환자는 각각 58% 및 42% 이었다. 전체적인 SVR12 비율은 98% 이었으며, 바이러스학적 실패를 경험한 환자는 없었다. 신기능 장애는 유효성에 영향을 미치지 않았다. 시험 기간 동안 투여량 조절이 필요하지 않았다.

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

MAGELLAN-1 은 이전에 NS5A 저해제 및/또는 NS3/4A 단백질분해효소 저해제를 함유하는 요법에 실패했고, 유전자형 1형 또는 4형에 감염된 성인 환자 141 명을 대상으로 수행된 무작위 배정, 여러 부분(multipart), 공개 임상시험이었다. 파트 1(n=50)은 글레카프레비르 300mg 과 피브렌타스비르 120mg, 글레카프레비르 200mg 과 피브렌타스비르 80mg 을 리바비린과 병용하거나 병용하지 않는 12 주 용법을 탐색하는 무작위 배정 임상시험이었다(글레카프레비르 300mg + 피브렌타스비르 120mg 을 리바비린과 병용하지 않는 용법이 이 분석에 포함되었다). 파트 2 (n=91)에는 이 약으로 12 주 또는 16 주 동안 치료 받은 대상성 간경변이 있거나 없는 유전자형 1형 또는 4형에 감염된 환자들이 무작위 배정되었다.

파트 1 및 파트 2 에 배정된, 이전에 NS5A 저해제 치료경험이 있거나 (16 주 투여군 배정) 또는 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료 경험이 있는 (12 주 투여군 배정) 유전자형 1형 감염 환자 42 명에서, 연령 중앙값은 58 세 (범위: 34-70 세)이었다; 40% 가 NS5A 저해제 단독 치료 경험이 있었고, 60%가 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 단독 치료받은 경험이 있었다; 24%가 대상성 간경변을 동반하였으며; 19% 가 65 세 이상이었고; 남성은 69%이었다; 26%가 흑인이었다.; 43%는 체질량 지수가 30kg/m² 이상이였다.; 67%는 베이스라인에서의 RNA 수치가 1,000,000 IU/mL 이상이였다.; 79%가 유전자형 1a 형이었으며, 17%는 1b 형, 5%는 1a/1b 형 모두 아니었다.

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

	NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험 ¹	NS5A 저해제 치료경험 ²

	(NS5A 저해제 치료경험 없음)	(NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료경험 없음)
	12 주 투여 (N=25)	16 주 투여 (N=17)
SVR12	92% (23/25)	94% (16/17)
SVR12 를 도달하지 못한 환자에서의 결과		
치료중 바이러스학적 실패	0/25	6% (1/17)
재발	0/25	0/16
기타 ³	8% (2/25)	0/17
<p>1. 이전에 NS3/4A 단백질분해효소 저해제 (시메프레비르/소포스부비르, 또는 시메프레비르, 보세프레비르 또는 텔라프레비르/페그인터페론 및 리바비린) 치료 경험이 있고, NS5A 저해제 치료 경험이 없는 환자를 포함한다.</p> <p>2. 이전에 NS5A 저해제 (레디파스비르/소포스부비르 또는 다클라타스비르/페그인터페론 및 리바비린) 치료 경험이 있고, NS3/4A 단백질분해효소 저해제 치료 경험이 없는 환자를 포함한다.</p> <p>3. 이상사례, 추적관찰 중 소실 또는 환자 동의 철회 등으로 중단한 환자를 포함한다.</p>		

간 또는 신장 이식 수여자에 대한 임상시험

MAGELLAN-2 는 유전자형 1~6 형에 감염되고 간경변이 없으며, 간 또는 신장 이식을 받은 100 명의 환자에 대하여, 이 약을 12 주간 투여한 단일군, 공개라벨 임상시험이다. 이 시험에는 치료 경험이 없거나, (페그)인터페론, 리바비린, 및/또는 소포스부비르의 결합 치료 경험이 있는 (유전자형 3 형은 모두 치료 경험이 없었음) 환자를 포함하였다.

치료를 받은 100 명의 환자에서, 연령 중앙값은 60 세 (범위:39-78 세) 이었고, 57%가 유전자형 1 형, 13%가 2 형, 24%가 3 형, 4%가 4 형, 2%가 6 형이었다. 75%가 남성이었으며;

8%가 흑인이었다. 환자의 80%가 간이식 수여, 20%가 신장 이식 수여자이었다. 병용 투여가 가능한 면역억제제는 사이클로스포린 100mg 이하 용량, 타크로리무스, 시롤리무스, 에베로리무스, 아자티오프린, 미코페놀릭산, 프레드니손 및 프레드니솔론이었다.

이식 후 환자에서의 전체적인 SVR12 비율은 98.0% (98/100) 이었다. 1 명의 재발이 있었으며, 치료 중 바이러스학적 실패는 없었다.

고령 환자

이 약의 임상시험에는 만 65 세 이상 환자 328 명이 포함되었다(2 상 및 3 상 임상시험에 참여한 전체 환자의 14%). 만 65 세 이상 환자들에 대하여 관찰된 반응률(97.9%)은 여러 치료군에 걸쳐 만 65 세 미만 환자들에서 관찰된 것(97.3%)과 비슷했다.

주사제 마약 사용자 및 오피오이드 사용 장애에 약물 보조 치료를 받는 사람들

HCV 유전자형 1-6 형에 감염된, 주사제 마약 사용자 및 오피오이드 사용 장애 약물 보조 치료를 받는 사람들에서 이 약의 유효성은 62 명의 현재/최근 주사제 마약 사용자로 확인된 사람들(이 약 시작 전 최근 12 개월 이내 주사 마약 사용을 자가보고), 959 명의 과거 주사제 마약 사용자(이 약 시작 전 12 개월 이전에 주사 마약 사용을 자가보고) 및 3,282 명의 주사제 마약을 사용하지 않았다고 보고한 환자(비-주사제 마약 사용자)에서의 2 상 및 3 상 성인 및 청소년 임상시험에 기반하였다; 이 중 225 명은 오피오이드 사용 장애에 약물 보조 치료 병용 사용을 보고하였고, 4,098 명은 약물 보조 치료 사용이 없다고 보고하였다.

전반적인 SVR12 비율은 과거 주사제 마약 사용자/비-주사제 마약 사용자 시험대상자에서 97.8%(4,147/4,241)이었고, 현재/최근 주사제 마약 사용자에서 88.7%(55/62) 이었다; 두 그룹 간의 차이는 주로 현재/최근 주사제 마약 사용자에서의 SVR12 측정 기간에서 결측 자료로 인한 것이었다. 그러나 바이러스학적 실패 비율은 현재/최근 주사제 마약 사용자(1.6%, 1/62)와 과거/비-주사제 마약 사용자(1.2%, 50/4,241) 두 그룹 모두에서 유사하였다.

또한 SVR12 비율은 약물 보조 치료를 받는 사람들(95.6% [215/225])와 약물 보조 치료를 받지 않는 사람들(97.7% [4,002/4,098]) 간에 유사하였으며, 바이러스학적 실패율은 두 그룹 모두에서 각각 0.4% [1/225] 및 1.3% [52/4,098] 로 낮았다.

청소년 환자에 대한 임상시험

DORA (Part 1) 은 8 주 또는 16 주 동안 이 약을 투여 받은 만 12 세 이상 18 세 미만의 청소년 환자에서 안전성 및 유효성을 평가하는 라벨 공개 임상시험이다.

47 명의 환자가 DORA (Part 1) 에 등록되었다. 나이 중앙값은 14 세 (범위: 12-17 세) 이었고, 79 %는 HCV 유전자형 1, 6 %는 HCV 유전자형 2, 9 %는 HCV 유전자형 3, 6 %는 HCV 유전자형 4 를 가졌으며, 55 %는 여성이었고 11 %는 흑인이었다. 77 %는 HCV 치료경험이 없었고, 23 %는 인터페론 치료 경험이 있었다. 4 %는 HIV-동시감염을 보였으며, 간경변 환자는 없었다. 평균 체중은 59kg (범위: 32 – 109 kg) 이었다.

전반적인 SVR12 비율은 100 % (47/47)이었다. 어떠한 대상자도 바이러스학적 실패를 경험하지 않았다.

반응의 지속성

전반적으로, 2 상 및 3 상 임상시험의 586 명의 환자에서, SVR 12 및 SVR24 시점에서의 HCV RNA 결과를 확인하였다. 이 환자들에서, SVR24 에 대한 SVR12 의 양성 예측도는 99.8%이었다.

장기 추적 연구(M13-576)에서, 이 약의 과거 임상 연구에서 SVR12 를 달성한 성인 시험대상자의 99.5% (374/376)가 마지막 추적 방문(추적 기간 중앙값: 35.5 개월)까지 SVR 을 유지하였으며, 이는 이 약 8 주 요법으로 치료받은 모든 시험대상자 87 명을 포함하였다. SVR 을 유지하지 않은 2 명의 시험대상자 중 오염된 주사 바늘 또는 정맥 주입 약물 사용으로 감염된 1 명은 이 약 12 주 치료 후 390 일에 늦은 재발을 경험하였으며, 다른 1 명은 이 약 16 주 치료 후 191 일째에 다른 HCV 유전자형으로 재감염을 경험하였다.

3) 약리작용

작용 기전

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

글레카프레비르

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

피브렌타스비르

피브렌타스비르는 바이러스의 RNA 복제와 비리온 조립(virion assembly)에 필수적인 HCV NS5A 에 대한 범-유전형 저해제이다. 피브렌타스비르의 작용 기전은 세포 배양 항바이러스 활성과 약물 내성 맵핑 연구에 근거하여 분석되었다.

항바이러스 활성

HCV 복제단위 분석에서, 글레카프레비르는 유전자형 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a 및 6a 형의 실험실 및 임상 분리주에 대해 EC₅₀ 중앙값은 0.08~4.6 nM 를 나타내었다. 피브렌타스비르는 유전자형 아형 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e 및 6p 형의 실험실 및 임상 분리주에 대해 EC₅₀ 중앙값은 0.5~4.3 pM 를 나타내었다.

복합 항바이러스 활성

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

심전도에 대한 영향

피브렌타스비르(최대 240 mg)와 병용한 글레카프레비르(최대 600 mg)가 QTc 간격에 미치는 영향을 활성약(목시플록사신 400 mg)과 비교한 QT 연구에서 평가하였다. 치료

농도의 20 배에 해당하는 글레카프레비르와 5 배에 해당하는 피브렌타스비르 농도에서, 글레카프레비르와 피브렌타스비르 병용은 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

4) 독성시험 정보

발암성 및 돌연변이원성

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

글레카프레비르와 피브렌타스비르를 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

생식 및 발생 독성

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

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

[포장단위] (84 정/PTP)박스

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30°C)보관

[사용기한] 제조일로부터 60 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다



다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2023 년 02 월 16 일