



□ 원료약품 및 그 분량

1 정(1548 mg) 중

유효성분 : 엘바스비르 (별규) 50.00 mg

유효성분 : 그라조프레비르 (별규) 100.0 mg

기타첨가제: 라우릴황산나트륨, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 비타민 E 숙신산폴리에틸렌글리콜, 스테아르산마그네슘, 염화나트륨, 오파드라이 II 베이지 (39K170006), 유당수화물, 카르나우바납, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

□ 성상

베이지색의 타원형 정제로서 한 면에 "770"이 새겨져 있다.

□ 효능·효과

성인에서 유전자형 1형 및 4형 만성 C형 간염의 치료

□ 용법·용량

1. 권장용량

이 약은 1정 중 엘바스비르 50 mg 와 그라조프레비르 100 mg 의 2 가지 성분을 포함하는 복합제이다. 이 약의 권장용량은 성인에서 1일 1회 1정으로, 음식과 관계없이 경구투여한다.

권장 치료요법 및 치료기간을 아래 표 1에 나타내었다.

표 1: 간경변이 없거나 대상성 간경변을 포함한 만성 C형 간염의 치료를 위한 이 약의 권장 치료요법 및 치료기간

환자군 1)		치료요법	치료기간
유전자형 1a	이전 치료 경험이 없는 환자 또는 이전 PegIFN/RBV 치료 경험이 있는 환자 ²⁾	이 약	12 주
	이전 PegIFN/RBV/PI 치료 경험이 있는 환자 ³⁾	이 약 + 리바비린 ⁴⁾	12 주
유전자형 1b	이전 치료 경험이 없는 환자 또는 이전 PegIFN/RBV 치료 경험이 있는 환자 ²⁾	이 약	12 주
	이전 PegIFN/RBV/PI 치료 경험이 있는 환자 ³⁾	이 약 + 리바비린 ⁴⁾	12 주
	유전자형 4 ⁵⁾	이전 치료 경험이 없는 환자	이 약
	이전 PegIFN/RBV 치료 경험이 있는 환자 ²⁾	이 약 + 리바비린 ⁴⁾	16 주

1) 사람면역결핍바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV) 동시감염 환자 포함

2) 이전 페그인터페론알파+리바비린 (PegIFN/RBV) 치료에 실패한 환자

3) 이전 페그인터페론알파+리바비린+HCV NS3/4A 단백질해효소억제제(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르) (PegIFN/RBV/PI) 치료에 실패한 환자

4) 크레아티닌청소율이 분당 50 mL 초과인 환자에 대한 리바비린의 권장용량은 체중에 비례하여 산정하며 (66 kg 미만은 1일 800 mg, 66-80 kg 은 1일 1000 mg, 81-105 kg 은 1일 1200 mg, 105 kg 초과는 1일 1400 mg), 1일 용량을 2회로 나누어 음식과 함께 투여한다. 크레아티닌청소율이 분당 50 mL 이하인 환자(혈액투석을 받는 환자 포함)에 대한 리바비린의 권장용량은 리바비린의 허가사항을 참조한다.

5) 유전자형 4형에서 이전 페그인터페론알파+리바비린+HCV NS3/4A 단백질해효소억제제(PegIFN/RBV/PI) 치료에 실패한 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

* 임상시험에서의 혈장 HCV RNA 측정시 정량한계에 대한 정보는 [사용상 주의사항 11. 임상시험항]을 참조한다.

만약 이 약의 복용을 누락하였다면, 이 약의 평소 복용 시각으로부터 16시간 이내일 경우 환자는 가능한 한 빨리 누락된 용량을 복용하고 다음 번부터 평소 복용 시각에 복용을 지속하도록 해야 한다. 만약 이 약의 평소 복용 시각으로부터 16시간 이상 경과하였을 경우, 환자가 누락된 용량은 복용하지 않고 다음 번부터 평소 복용 시각에 복용을 지속하도록 안내해야 한다. 환자가 한 번에 2배 용량을 복용하지 않도록 안내해야 한다.

2. 신장에 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장에 환자에서 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다 (혈액투석을 받는 환자 포함). 크레아티닌청소율이 분당 50 mL 이하인 환자에 대한 리바비린의 용량은 리바비린의 허가사항을 참조한다.

3. 간장에 환자

경증의 간장에 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C)의 간장에 환자 또는 비대상성 간경변(hepatic decompensation) 병력이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다 [사용상의 주의사항, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 4] 간장에 환자 항 참조].

간 이식 대기 중인 환자 또는 간 이식 수여자에서 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다 [사용상의 주의사항, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) HCV/HBV 동시 감염 환자에서의 B 형 간염 바이러스(HBV) 재활성화 위험

HCV/HBV 동시 감염 환자 중, HCV 직접 작용 항바이러스제(Direct Acting Antivirals, DAA)로 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 감염의 혈청학적 증거(예, HBsAg 음성 및 anti-HBc 양성)가 있는 환자에서 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 갑작스러운 HBV 복제 증가로 인해 혈청 HBV DNA 수치가 급격하게 증가한다. 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-HBc 를 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 실험실적 징후(예, HBsAg, HBV DNA, ALT, 빌리루빈 등)를 주기적으로 모니터링 해야 한다. HBV 감염에 대한 임상적인 징후가 나타난다면 적절한 환자 관리를 시작해야 한다.

2) ALT 상승 위험 증가

이 약의 임상시험 기간 중 리바비린과의 병용 여부와 상관없이, 통상 치료 시작 8 주차 또는 그 이후 시점에 <1%의 환자에서 ALT 가 정상상한치(ULN)보다 5 배 초과 상승하는 것을 경험하였다. ALT 상승은 일반적으로는 무증상이었으며 치료 도중 또는 치료 완료 후 완화되었다. 후기 ALT 상승은 여성 (2% [11/652]), 아시아인 (2% [4/165]) 및 65 세 이상 환자 (2% [3/187])에서 더 높게 발생하였다 [4. 이상반응, 1) 임상시험에서의 경험 항 참조].

치료 시작 전, 치료 8 주차 및 임상적 지시에 따라 실험실적 간 검사를 수행해야 한다. 16 주 치료요법 대상 환자의 경우, 치료 12 주차에 추가로 실험실적 간 검사를 수행해야 한다

- 만약 환자에게 피로, 쇠약, 식욕결핍, 오심, 구토, 황달 또는 대변변색이 나타날 경우 지체하지 말고 의료전문가에게 상담하도록 해야 한다.
- 만약 ALT 수치가 정상상한치(ULN)의 10 배 초과로 지속적으로 상승할 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.
- 만약 ALT 수치 상승과 함께 간염의 증상 또는 징후, 포함빌리루빈, 알칼리인산분해효소 또는 INR 의 증가 등이 나타날 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

3) 간질환이 진행된 환자의 비대상성 간경변/간부전 위험

이 약을 포함한 HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제 함유 요법으로 치료받은 환자에서 치명적인 결과를 가진 환자를 포함하여 비대상성 간경변 및 간부전의 시판 후 사례가 보고되었다.

보고된 사례들은 HCV NS3/4A 단백질분해효소 억제제 함유 요법으로 치료받은 간경변 환자들에서 중등도 또는 중증 간장애(Child-Pugh B 또는 C)의 여부와 관계없이 발생했으며, 간경변이 없는 일부 환자에서도 발생하였다. 이러한 사례는 특정할 수 없는 집단에서 자발적으로 보고된 것이었기 때문에, 신뢰할 수 있는 해당 사례의 발생빈도나 약물의 노출과의 상관관계를 확인하는 것이 모두 가능하지는 않았다.

모든 환자에게 실험실적 간 검사를 수행해야한다 [1. 2) ALT 상승 위험 증가 항 참조]. 비대상성 간경변(Child-Pugh A)이나 문맥고혈압 등 간 질환이 진행된 환자들의 경우 더 빈번한 간 검사가 요구된다. 그리고 황달, 복수, 간성뇌병증, 정맥류 출혈과 같은 비대상성 간경변의 징후와 증상이 나타나는지 모니터링 한다. 비대상성 간경변 및 간부전으로 진행된 증거가 있는 환자는 치료를 중단한다.

중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C)의 간장애 환자 또는 비대상성 간경변(hepatic decompensation) 병력이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

4) 리바비린 병용으로 인한 위험

이 약을 리바비린과 병용할 경우, 임부에 대한 경고를 포함한 리바비린과 관련된 경고사항 및 주의사항이 이 약과의 병용요법에도 적용된다. 리바비린 투여와 관련된 경고사항 및 주의사항은 리바비린의 허가사항을 참조한다.

5) 약물상호작용으로 인한 약물이상반응의 위험 또는 치료효과의 감소

이 약은 특정 약물과 병용 투여했을 때 이미 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물상호작용을 초래할 수 있으며, 이 중 일부는 다음과 같은 결과를 유발할 수 있다:

- 병용약물 또는 이 약의 구성성분의 노출 증가로 인해 임상적으로 유의한 이상반응이 발생할 수 있음.
- 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 감소하여 이 약의 치료효과가 감소하거나 내성이 생길 수 있음.

표 2 및 표 6에 이미 알려져 있거나 잠재적으로 유의한 약물상호작용을 방지하거나 관리하기 위한 절차와 용량조절 권장사항을 나타내었다 [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 6. 상호작용 항 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 엘바스비르, 그라조프레비르 또는 이 약의 성분에 과민한 환자에는 투여하지 않는다.
- 2) 중등도 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C)에서는 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 증가하고 ALT 상승 위험이 증가할 것으로 예상되기 때문에 이 약을 투여하지 않는다. [5. 4) 간장애 환자 항 참조].
- 3) 중등증 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C) 또는 비대상성 간경변(hepatic decompensation) 병력이 있는 환자에서는 비대상성 간경변의 위험이 있기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.
- 4) 이 약을 그라조프레비르의 혈장 농도를 유의하게 증가시키는 것으로 알려져 있는 유기음이온전달단백질 (organic anion transporting polypeptide 1B1/3, OATP1B1/3) 억제제와 이 약의 혈장 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 알려져 있는 시토크롬 P450 3A (CYP3A)의 강한 유도제 및 에파비렌즈와 병용투여하지 않는다 [1. 경고, 4) 약물상호작용으로 인한 약물이상반응의 위험 또는 치료효과의 감소 항 및 6. 상호작용 항 참조].
- 5) 이 약을 리바비린과 병용할 경우, 리바비린의 투여 금기사항이 이 약과의 병용요법에도 적용된다. 리바비린 투여와 관련된 금기사항은 해당 허가사항을 참조한다.

아래 표 2에 이 약과 병용투여하지 않는 약물의 목록을 예시로 제시하였다. [6. 상호작용 항 참조]

표 2: 병용금지약물 (예시)

약물계열	계열 내 금기약물	비고*
항경련제	페니토인 카르바마제핀	강력한 CYP3A 유도작용으로 인해 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 감소하여 이 약의 바이러스학적 반응을 감소시킬 수 있다.
항미코박테리아제	리팜핀	강력한 CYP3A 유도작용으로 인해 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 감소하여 이 약의 바이러스학적 반응을 감소시킬 수 있다.
생약제제	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	강력한 CYP3A 유도작용으로 인해 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 감소하여 이 약의 바이러스학적 반응을 감소시킬 수 있다.
HIV 치료제	에파비렌즈†	강력한 CYP3A 유도작용으로 인해 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 감소하여 이 약의 바이러스학적 반응을 감소시킬 수 있다.
HIV 치료제	아타자나비르 다루나비르 로피나비르 사퀴나비르 티프라나비르	OATP1B1/3 억제작용으로 인해 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 증가하여 ALT 상승 위험을 증가시킬 수 있다.
면역억제제	시클로스포린	OATP1B1/3 억제작용으로 인해 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 증가하여 ALT 상승 위험을 증가시킬 수 있다.

* 이 표가 강력한 CYP3A 유도작용을 갖는 약물 모두를 포함하지는 않는다. 이 표에서 그라조프레비르 혈장농도를 유의하게 증가시키는 모든 OATP1B1/3 억제제를 포함하고 있지 않을 수 있다.

†에파비렌즈는 강력한 CYP3A 유도제로, 이 약과 병용 시 그라조프레비르 노출이 80% 수준까지 감소된다.

6) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유전자형 1a형에 감염된 환자에서 M28, Q30, L31 또는 Y93 위치의 HCV NS5A 아미노산에 하나 또는 그 이상의 유전다형이 존재하는 경우 이 약 12주 요법의 유효성을 감소시키는 것과 관련이 있었으며, 이는 이전 치료 경험 유무나 대상성 간경변 상태와 무관하였다. 2상 및 3상 임상시험에서 이 약 12주 요법으로 치료 시, HCV 유전자형 1a형에 감염된 환자 중 기저시점에서 이들 위치의 NS5A 유전다형이 없는 경우 SVR12는 98% (441/450)이었으나, 이들 위치의 NS5A 유전다형이 있는 경우 SVR12는 70% (39/56)이었다. 특히 유전자형 1a형에 감염된 환자에서 엘바스비르 활성을 5배 넘게 감소시키는 특정 NS5A 유전다형인 M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, 및 Y93C/H/N에 대해서는, 이 약 12주 요법으로 치료 시 이들 특정 NS5A 유전다형이 없는 경우 SVR12는 97% (464/476), 이들 특정 NS5A 유전다형이 있는 경우 SVR12는 53% (16/30)이었다. 2상 및 3상 임상시험에서 이 약과 리바비린을 병용한 16주 요법으로 치료 시, HCV 유전자형 1a형에 감염된 환자 중 기저시점에서 M28, Q30, L31 또는 Y93 위치의 NS5A 유전다형이 없는 경우 SVR12는 100% (49/49)이었으며, 비록 자료가 제한적이기는 하나 이들 위치의 NS5A 유전다형이 있는 경우에도 6명 중 6명의 환자에서 SVR12에 도달하였다 (표 8 및 표 9 참조). 따라서 유전자형 1a형에 감염된 환자에서 이 약 투여 전 M28, Q30, L31 또는 Y93 위치의 HCV NS5A 유전다형 검사를 고려해야 한다. 기저시점에서 M28, Q30, L31 또는 Y93 위치의 HCV NS5A 유전다형이 있는 경우 이 약과 리바비린을 병용하여 16주 요법을 고려할 수 있다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서의 경험

성인

임상시험은 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 사용에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약을 리바비린과 병용할 경우, 리바비린과 관련된 약물이상반응은 리바비린의 허가사항을 참조한다.

이 약의 안전성은 2건의 위약-대조 임상시험과 7건의 비-대조 2상 및 3상 임상시험을 통해 약 1800명의 대상성 간질환이 있는 (간경변 유무와 무관한) 만성 C형 간염 환자에서 평가되었다.

이전 치료 경험이 없는 환자에서 이 약의 약물이상반응

C-EDGE TN 임상시험은 이전 치료경험이 없는(treatment-naïve, TN) HCV 감염 환자 421명에게 이 약 또는 위약을 1일 1회 1정씩 12주간 투여한 무작위 배정, 위약-대조 3상 임상시험이었다. C-EDGE TN 임상시험에서 이 약으로 12주간 치료한 환자 중 5% 이상에서 발생한 약물이상반응(모든 중증도)을 아래 표 3에 나타내었다. 이 약으로 치료받은 후 약물이상반응을 보고한 환자 중 73%는 경중에 해당하였다. 대상성 간경변 환자에서 보고된 약물이상반응의 종류 및 중증도는 간경변이 없는 환자와 동등하였다. 이 약 또는 위약으로 치료한 환자 중 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았다. 이 약 또는 위약으로 치료한 환자 중 약물이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 환자의 비율은 두 군에서 각각 1%이었다.

표 3: C-EDGE TN 임상시험에서 이 약으로 12주간 치료한 치료 경험이 없는 만성 C형 간염 환자의 5% 이상에서 보고된 약물이상반응 (모든 중증도)

	C-EDGE TN	
	이 약 N=316 % 12 주	위약 N=105 % 12 주
피로	11%	10%
두통	10%	9%

C-EDGE COINFECTION 임상시험은 이전 치료 경험이 없는 HCV/HIV 동시감염 환자 218명에게 이 약을 1일 1회 1정씩 12주간 투여한 3상 공개-라벨 임상시험이었다. C-EDGE COINFECTION 임상시험에서 이 약으로 12주간 치료한 환자 중 5% 이상에서 발생한 약물이상반응(모든 중증도)은 피로(7%), 두통(7%), 오심(5%), 불면증(5%) 및 설사(5%)이었다. 중대한 약물이상반응이나 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 사례는 보고되지 않았다. 혈장 HIV-1 RNA가 억제되지 않아 항레트로바이러스치료요법을 변경한 환자도 없었다. 12주 치료 종료 시점에 관찰된 CD4+ T-cell 수치 증가량의 중앙값은 31 cells/mm³이었다.

이전 치료 경험이 있는 환자에서 리바비린과의 병용투여 여부와 무관한 이 약의 약물이상반응

C-EDGE TE 임상시험은 이전 치료경험이 있는(treatment-experienced, TE) 환자에서의 무작위 배정, 공개-라벨 3상 임상시험이었다. C-EDGE TE 임상시험에서 이 약을 1일 1회 1정씩 12주간 투여받은 환자 또는 이 약 1일 1회 1정을 리바비린과 병용하여 16주간 치료받은 환자 중 2% 이상에서 보고된 중증도 또는 중증의 약물이상반응을 아래 표 4에 나타내었다. 리바비린 없이 이 약을 12주간 투여받은 환자 중 중대한 약물이상반응이나 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 사례는 보고되지 않았다. 리바비린과 병용하여 이 약을 16주간 투여받은 환자 중 중대한 약물이상반응을 보고한

환자의 비율은 1% 이었다. 리바비린과 병용하여 이 약을 16 주간 투여받은 환자 중 약물이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 환자의 비율은 3% 이었다. 대상성 간경변 환자에서의 약물이상반응 종류 및 중증도는 간경변이 없는 환자에서의 동등하였다.

표 4: C-EDGE TE 임상시험에서 이 약으로 12 주 또는 이 약과 리바비린을 병용하여 16 주간 치료한 이전 페그인터페론/리바비린 치료 경험이 있는 만성 C 형 간염 환자의 2% 이상에서 보고된 약물이상반응 (중증도 또는 중증)

	C-EDGE TE	
	이 약 N=105 % 12 주	이 약 + 리바비린 N=106 % 16 주
빈혈	0%	8%
두통	0%	6%
피로	5%	4%
호흡곤란	0%	4%
발진 또는 가려움증	0%	4%
과민성	1%	3%
복통	2%	2%
우울증	1%	2%
관절통	0%	2%
설사	2%	0%

이전 치료 경험이 있는 HCV/HIV 동시감염 환자 10 명에게 리바비린 병용투여 여부와 무관하게 이 약을 투여하였을 때 보고된 약물이상반응의 종류 및 중증도는 HIV 동시감염이 없는 환자에서와 동등하였다. 12 주간의 이 약 단독투여치료 종료 시점에 관찰된 CD4+ T-cell 수치 증가량의 중앙값은 32 cells/mm³ 이었다. 16 주간의 이 약과 리바비린 병용투여치료 종료 시점에 관찰된 CD4+ T-cell 수치 감소량의 중앙값은 135 cells/mm³ 이었다. 혈장 HIV-1 RNA 가 억제되지 않아 항레트로바이러스치료요법을 변경한 환자는 없었다. AIDS-관련 기회감염을 경험한 환자도 없었다.

C-SALVAGE 임상시험은 이전 페그인터페론/리바비린/단백분해효소저해제 치료 경험이 있는 환자 79 명을 대상으로 한 2 상 공개-라벨 임상시험 이었다. C-SALVAGE 임상시험에서 이 약 1 일 1 회 1 정을 리바비린을 병용하여 12 주간 치료받은 환자 중 2% 이상에서 보고된 중증도 또는 중증의 약물이상반응은 피로 (3%) 및 불면증 (3%) 이었다. 중대한 약물이상반응이나 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 사례는 보고되지 않았다.

혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신장에 환자에서 이 약의 약물이상반응

C-SURFER 임상시험은 중증의 신장에(혈액투석을 받는 환자를 포함하여 4 기 또는 5 기 만성신질환 환자)를 가지는 대상성 간질환(간경변 유무와 무관)의 만성 C 형 간염 바이러스 감염 환자 235 명에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 안전성을 위약과 비교한 임상시험이었다 [11. 임상시험, 4) 혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신질환을 앓고 있는 유전자형 1 형 HCV 감염 환자를 대상으로 한 임상시험 항 참조]. 이 약으로 12 주간 치료한 환자 중 5% 이상에서 발생한 약물이상반응(모든 중증도)을 아래 표 5 에 나타내었다. 이 약으로 치료받은 후 약물이상반응을 보고한 환자 중 76%는 경증에 해당하였다. 이 약 또는 위약으로 치료한 환자 중 중대한 약물이상반응은 각 투여군의 1% 미만이었으며, 약물이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 환자의 비율은 두 군에서 각각 1% 미만 및 3% 이었다.

표 5: C-SURFER 임상시험에서 4 기 또는 5 기 만성 신질환을 가지면서 이 약으로 12 주간 치료한, 치료 경험이 없거나 페그인터페론/리바비린 치료 경험이 있는 만성 C 형 간염 환자의 5% 이상에서 보고된 약물이상반응 (모든 중증도)

	이 약 N=122 % 12 주	위약 N=113 % 12 주
구역	11%	8%
두통	11%	5%
피로	5%	8%

리바비린과의 병용투여 여부와 무관하게 이 약 투여 환자에서의 검사치 이상

혈청 후기 ALT 상승

이 약의 임상시험 기간 중 리바비린과의 병용 여부나 투여 기간과 상관 없이, 통상 치료 시작 8 주차(평균 발병시간은 10 주이며 6-12 주 범위) 또는 그 이후 시점에 <1%(13/1690)의 환자에서 ALT가 정상상한치(ULN)보다 5 배 초과 상승하는 것을 경험하였다. 이러한 후기 ALT 상승은 일반적으로는 무증상이었으며 치료 도중 또는 치료 완료 후 완화되었다 [1. 경고, 2) ALT 상승 위험 증가 항 참조]. 후기 ALT 상승 빈도는 그라조프레비르 혈장농도가 높은 환자에서 더 빈번하게 발생하였다 [6. 상호작용, 1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 항 참조]. 후기 ALT 상승의 발생률은 투여 기간에 의해 영향을 받지 않았다. 간경변은 후기 ALT 상승의 위험인자가 아니다.

혈청 빌리루빈 상승

이 약의 임상시험 기간 중 리바비린과의 병용 여부나 투여 기간과 상관없이, 이 약과 리바비린을 병용투여한 환자의 6%, 이 약 단독투여한 환자의 <1%에서 빌리루빈이 정상상한치(ULN)의 2.5 배 초과 상승한 것이 관찰되었다. 이러한 빌리루빈의 상승은 상당히 간헐적이며 일반적으로 리바비린과의 병용투여와 관련된 것으로 관찰되었다. 빌리루빈 상승은 일반적으로 혈청 ALT 상승과는 관련이 없었다.

헤모글로빈 감소

이 약의 임상시험 기간 중 리바비린과의 병용 여부와 상관없이, 헤모글로빈 수치의 기저치로부터의 평균 변화량은 이 약으로 12 주 치료한 환자에서 -0.3 g/dL, 이 약과 리바비린을 병용하여 16 주간 치료한 환자에서는 약 -2.2 g/dL 이었다. 헤모글로빈은 치료 시작 후 첫 8 주간 감소하다가, 이후 잔여 치료기간 동안 낮은 수치로 유지되었고, 치료 후 추적기간 중 기저치로 정상화되었다. 이 약과 리바비린을 병용투여한 환자의 1% 미만에서 치료 중 헤모글로빈 수치가 8.5 g/dL 미만까지 감소하였다. 이 약을 단독투여한 환자 중 헤모글로빈 수치가 8.5 g/dL 미만까지 감소한 경우는 없었다.

2) 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.

-간담도계: 비대상성 간경변, 간부전

5. 일반적 주의

1) 성별

남성에 비해 여성에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 높게 관찰되었다. 임상시험에서 후기 ALT 상승은 여성에서 더 높은 비율로 나타났다 [1. 경고, 2) ALT 상승 위험 증가 항 참조]. 그러나 성별에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

2) 인종

백인에 비해 아시아인에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 높게 관찰되었다. 임상시험에서 후기 ALT 상승은 아시아인에서 더 높은 비율로 나타났다 [1. 경고, 2) ALT 상승 위험 증가 항 참조]. 그러나 인종/민족에 따른 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

3) 신장에 환자

경증, 중등증 또는 중증의 신장에 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다 (혈액투석을 받는 환자 포함).

크레아티닌청소율이 분당 50 mL 이하인 환자에 대한 리바비린의 용량은 리바비린의 허가사항을 참조한다 [용법용량, 2. 신장에 환자 참조].

4) 간장에 환자

경증의 간장에 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. HCV 에 감염된 중증도의 간장에 환자(Child-Pugh B)에서는 이 약의 임상적 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않으며, 중증의 간장에 환자(Child-Pugh C)에서는 HCV 에 감염되지 않은 Child-Pugh C 환자에서 그라조프레비르의 노출이 약 12 배 정도 유의하게 증가하였기 때문에 이 약을 투여하지 않는다. 그리고 간질환이 진행된 환자에서 비대상성 간경변 및 간부전의 시판 후 사례가 보고되었다 [용법용량, 3. 간장에 환자 및 사용상의 주의사항 1. 경고, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].

간 이식을 기다리고 있는 환자 또는 간 이식 수여자에서 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.

5) 다른 HCV 유전자형

HCV 유전자형 2형, 3형, 5형 및 6형에 감염된 환자들에 대한 이 약의 유효성은 입증되지 않았다 [효능효과 항 참조].

6) HCV/HBV (B형 간염 바이러스) 동시감염환자

HCV/HBV 동시감염환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

6. 상호작용

[1. 경고, 4) 약물상호작용으로 인한 약물이상반응의 위험 또는 치료효과의 감소 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항을 함께 참조한다]

이 약은 엘바스비르와 그라조프레비르를 포함하고 있기 때문에, 이들 개별 성분에서 확인된 상호작용이 이 약 투여 후에도 나타날 수 있다.

1) 잠재적인 약물상호작용

그라조프레비르는 OATP1B1/3 약물수송체의 기질이다. 따라서 그라조프레비르의 혈장농도를 유의하게 증가시키는 것으로 알려져 있는 OATP1B 억제제와 이 약을 병용투여하지 않는다 [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조].

엘바스비르와 그라조프레비르는 CYP3A와 P-gp의 기질이지만, 장 내 P-gp가 엘바스비르와 그라조프레비르의 흡수에 미치는 영향은 미미한 것으로 나타났다. 이 약을 CYP3A의 중등도 또는 강한 유도제와 병용했을 때 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도를 감소시킬 수 있으며, 이로 인해 이 약의 치료효과의 감소를 야기할 수 있다. 따라서 이 약을 강한 CYP3A 유도제 또는 에파비렌즈와 병용하지 않는다 [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 표 2 참조].

이 약을 중등도의 CYP3A 유도제와 병용하는 것은 권장되지 않는다 [1. 경고, 4) 약물상호작용으로 인한 약물이상반응의 위험 또는 치료효과의 감소 항 및 표 6 참조].

이 약을 강력한 CYP3A의 억제제와 병용했을 때 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 특정 CYP3A의 강한 억제제와 병용하는 것은 권장되지 않는다 [1. 경고, 4) 약물상호작용으로 인한 약물이상반응의 위험 또는 치료효과의 감소 항 및 표 6 참조].

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

엘바스비르와 그라조프레비르는 사람의 장 내의 유방암저항단백질(breast cancer resistance protein, BCRP) 약물수송체의 억제제이며, 병용투여된 BCRP의 기질의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 엘바스비르는 *in vitro*에서 CYP3A의 억제제가 아니며, 그라조프레비르는 사람에서 CYP3A의 약한 억제제이나 임상적으로는 의미가 없다. 따라서 이 약을 CYP3A의 기질과 병용투여했을 때 용량 조절은 필요하지 않다.

엘바스비르의 사람의 장 내의 P-gp 에 대한 약한 억제활성을 나타내며, 그라조프레비르는 *in vitro* 에서 P-gp 의 억제제가 아니다. 따라서 이 약을 P-gp 의 기질과 병용했을 때 용량 조절 없이 투여할 수 있다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 사람에서 OATP1B 의 억제제가 아니다. 이 약이 다른 CYP 효소, UGT1A1, 에스터라아제 (CES1, CES2 및 CatA), 유기음이온수송체 (organic anion transporter; OAT) 1 및 OAT3, 유기양이온수송체 (organic cation transporter; OCT) 2 의 억제제로서 나타나는 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않으며, *in vitro* 자료를 근거로 엘바스비르 또는 그라조프레비르의 반복투여는 CYP 아형에 의해 대사되는 약물의 대사를 유도하지 않을 것으로 생각된다.

이 약을 투여하는 동안 간 기능에 변화가 생길 수 있으므로, 비타민 K 길항제를 투여하는 환자에서는 INR 수치 의 면밀한 모니터링이 권장된다.

3) 확인된 약물상호작용 및 기타 잠재적으로 유의한 약물상호작용

이 약 치료로 인해 병용투여 약물의 용량을 조절했다면, 이 약의 투여가 완료된 이후 해당 약물의 용량은 재조정해야 한다.

이미 확인되었거나 잠재적으로 임상적으로 유의할 수 있는 약물상호작용을 표 6 에 나타내었다. 제시된 약물상호작용 정보는 이 약으로 수행된 임상시험 또는 개별성분으로서 이 약의 주성분(엘바스비르[EBR] 및 그라조프레비르[GZR])으로 수행된 임상시험을 근거로 기술되었거나, 또는 이 약 투여 후 발생 가능한 약물상호작용을 예상하여 기술되었다 [1. 경고, 4) 약물상호작용으로 인한 약물이상반응의 위험 또는 치료효과의 감소 향 참조].

표 6: 잠재적으로 유의한 약물상호작용: 약물상호작용 임상연구 결과 또는 예상되는 상호작용을 근거로 용량 조절이 권장될 수 있는 경우*

병용약물계열: 약물명	약물농도에 미치는 영향 [†]	임상적 조언
항생제: 나프실린	↓ EBR ↓ GZR	이 약을 중등도 CYP3A 유도제인 나프실린과 병용투여했을 때, 엘바스비르와 그라조프레비르의 농도를 낮출 수 있으며, 이로 인해 이 약의 치료효과의 감소를 야기할 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다.
항진균제 케토코나졸 [‡]	↑ EBR ↑ GZR	이 약을 전신성 케토코나졸과 병용투여했을 때 그라조프레비르의 노출이 증가하고 간독성의 위험을 전반적으로 높일 수 있다; 케토코나졸과의 병용투여는 권장되지 않는다.
엔도텔린 길항제: 보센탄	↓ EBR ↓ GZR	이 약을 중등도 CYP3A 유도제인 보센탄과 병용투여했을 때, 엘바스비르와 그라조프레비르의 농도를 낮출 수 있으며, 이로 인해 이 약의 치료효과의 감소를 야기할 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다.
면역억제제: 타크로리무스 [‡]	↑ 타크로리무스	이 약을 전신성 타크로리무스와 병용투여했을 때 타크로리무스의 농도가 증가한다. 타크로리무스의 전혈농도, 신기능의 변화 및 병용투여 시작 후 타크로리무스와 관련된 약물이상반응을 자주 모니터링할 것이 권장된다.
HIV 치료제:		
에트라비린	↓ EBR ↓ GZR	이 약을 중등도 CYP3A 유도제인 에트라비린과 병용투여했을 때, 엘바스비르와 그라조프레비르의 농도를 낮출 수 있으며, 이로 인해 이 약의 치료효과의 감소를 야기할 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다.
엘비테그라비르/코비시스타트/엠티리시타빈/테노포비르(디스프록실푸마레이트 또는 알라페나미드)	↑ EBR ↑ GZR	이 약을 코비시스타트를 포함하는 이들 요법과 병용투여했을 때 엘바스비르와 그라조프레비르의 농도가 증가했거나 증가할 수 있다. 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.
HMG-CoA 환원효소 억제제[‡]:		
아토르바스타틴 [‡]	↑아토르바스타틴	엘바스비르와 그라조프레비르를 아토르바스타틴과 병용투여했을 때 아토르바스타틴의 농도가 증가한다. 이 약과 병용투여할 때 아토르바스타틴의 용량은 1 일 20 mg 을 초과해서는 안 된다 [#] .
로수바스타틴 [‡]	↑ 로수바스타틴	엘바스비르와 그라조프레비르를 로수바스타틴과 병용투여했을 때 로수바스타틴의 농도가 증가한다. 이 약과 병용투여할 때 로수바스타틴의 용량은 1 일 10 mg 을 초과해서는 안 된다 [#] .
플루바스타틴 로바스타틴 심바스타틴	↑ 플루바스타틴 ↑ 로바스타틴 ↑ 심바스타틴	이 약을 열거된 스타틴과 병용투여한 연구는 수행되지 않았으나, 이들 스타틴의 농도를 증가시킬 수 있다. 근육병증과 같은 스타틴 관련 이상반응은 면밀히 모니터링되어야 한다. 이 약과 병용투여할 때는 필요한 최소 용량을 사용하여야 한다 [#] .

인산화효소 억제제: 수니티닙	상호작용은 연구되지 않음. 예상되는 영향: ↑ 수니티닙 (장 내 BCRP 억제에 의한 것으로 예상됨)	이 약을 수니티닙과 병용투여했을 때 수니티닙의 농도가 증가할 수 있으며, 이로 인해 수니티닙 관련 이상반응의 위험이 높아질 수 있으므로 주의하여 투여한다. 수니티닙의 용량 조절이 필요할 수 있다.
각성촉진제: 모다피닐	↓ EBR ↓ GZR	이 약을 중등도의 CYP3A 유도제인 모다피닐과 병용투여했을 때, 엘바스비르와 그라조프레비르의 농도를 낮출 수 있으며, 이로 인해 이 약의 치료효과의 감소를 야기할 수 있다. 병용투여는 권장되지 않는다.

* 이 표는 모든 사례를 다 포함하지 않는다.

↓ = 감소, ↑ = 증가.

‡ 건강한 성인에서의 약물상호작용 연구가 수행되었다.

이 약과 임상적으로 의미 있지 않은 상호작용을 가지는 HMG Co-A 환원효소 억제제의 목록은 *사용상의주의사항, 6. 상호작용, 4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물* 항을 참조한다.

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

임상시험에서 다음 열거된 약물과 이 약의 구성성분(엘바스비르 또는 그라조프레비르) 또는 이 약과의 상호작용을 평가하였으며, 다음 열거된 개별 약물과 이 약을 병용투여할 때 용량 조절은 필요하지 않다: 위산분비억제제 (수소펌프억제제, H2 저해제, 제산제), 부프레노르핀/나록손, 디곡신, 돌루테그라비르, 메타돈, 미코페놀레이트 모페틸, 경구피임제, 인 결합제, 피타스타틴, 프라바스타틴, 프레드니손, 탈테그라비르, 리바비린, 릴피비린, 테노포비르 디스프로실 푸마르산염, 소포스부비르.

이 약을 아바카비르, 엠트리시타빈, 엔테카비르 및 라미부딘과 병용투여했을 때 임상적으로 의미있는 약물상호작용은 없을 것으로 예상된다.

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

이 약을 리바비린과 병용할 경우, 피임, 임신검사, 임신, 수유 및 수태능과 관련된 리바비린의 정보가 이 약과의 병용요법에도 적용된다 (추가 정보는 병용약물의 허가사항을 참조한다).

1) 임부

임부를 대상으로 한 이 약의 적절하고 잘 통제된 임상연구는 수행되지 않았다. 사람에서의 임상 권장 용량보다 높은 용량의 엘바스비르 또는 그라조프레비르를 랫트 또는 토끼에 투여했을 때 배아-태아 발달에 미치는 영향은 없었다. 동물에서의 생식발생연구가 항상 사람에서의 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에, 이 약은 태아에 대한 잠재적인 유익성이 잠재적인 위해성보다 상회할 경우에 한해 임부에게 사용되어야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부를 평가한 임상 자료는 없다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 수유 중인 랫트의 유즙으로 분비되었다. 랫트에서 모체의 혈장농도와 비교했을 때 엘바스비르의 농도는 유즙에서 더 높았으며, 그라조프레비르의 농도는 유즙에서 더 낮았다. 수유 중인 어미 랫트가 엘바스비르 또는 그라조프레비르에 노출되었을 때 수유 중인 랫트에서 출산 후 발달에 미치는 영향은 없었다.

모유수유를 통한 발달 및 건강상의 유익성은, 산모에 대한 이 약의 임상적 필요성과 유아에 대한 이 약 또는 산모의 기저 상태로 인한 잠재적인 유해사례를 함께 고려하여야 한다.

3) 수태능

사람에서의 수태능에 대한 엘바스비르와 그라조프레비르의 자료는 없다. 사람에서의 임상 권장 용량보다 높은 용량의 그라조프레비르와 엘바스비르에 노출된 성인 랫트에서 수컷 또는 암컷 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

4) 소아

18 세 미만 소아에서의 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.

5) 고령자

리바비린 병용 여부와 관계 없이 이 약의 임상시험은 65 세 이상의 환자 187 명을 포함하였다. 65 세 이상의 환자에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었다. 임상시험에서 후기 ALT 상승은 65 세 이상의 환자에서 더 높은 비율로 나타났다 [1. 경고, 2) ALT 상승 위험 증가 항 참조]. 그러나 고령자에서의 용량 조절은 권장되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치

사람에서 이 약의 과량투여 경험은 제한적이다. 이 약의 과량투여에 대한 특별한 대책은 없다. 과량투여 한 경우, 환자에서 약물이상반응의 증상이나 징후를 관찰하고 적절한 대증요법을 시행한다.

엘바스비르와 그라조프레비르는 혈장단백질과 높은 비율로 결합하기 때문에, 혈액투석으로는 엘바스비르 또는 그라조프레비르가 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 이 약은 습기를 피하기 위해 사용 전까지 원래의 블리스터 용기에 보관할 것

10. 임상약리학

1) 작용기전

이 약은 C 형 간염 바이러스에 대한 직접-작용 항바이러스 제제인 엘바스비르와 그라조프레비르의 고정용량 복합약물이다 [10. 임상약리학, 2) 약물동력학, (2) 미생물학 참조].

2) 약물동력학

(1) 심장 전기생리학 (Cardiac Electrophysiology)

엘바스비르와 그라조프레비르에 대한 Thorough QT 시험이 수행되었다.

42 명의 건강한 대상자를 대상으로 한 무작위배정, 단회 투여, 위약대조 및 활성대조 (목시플록사신 400 mg), 3-기간 교차 단회투여 thorough QT 시험에서 엘바스비르 700 mg 이 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하였다. 치료 혈장농도의 3 – 4 배에 해당하는 혈장농도에서, 엘바스비르는 QTc 를 임상적으로 의미 있는 수준까지 연장시키지 않았다.

41 명의 건강한 대상자를 대상으로 한 무작위배정, 단회 투여, 위약대조 및 활성대조 (목시플록사신 400 mg), 3-기간 교차 thorough QT 시험에서 그라조프레비르 1600 mg(허가용량의 16 배)이 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하였다. 치료 농도의 40 배에 해당하는 농도에서, 그라조프레비르는 QTc 를 임상적으로 의미 있는 수준까지 연장시키지 않았다.

(2) 미생물학

① 작용기전

이 약은 HCV 바이러스의 생애주기 단계 중 여러 곳을 표적으로 하기 위해, 서로 다른 작용기전을 가지며 서로 겹치지 않는 내성 양상을 나타내는 두 개의 직접-작용 항바이러스 약물의 복합제이다.

엘바스비르는 HCV NS5A 의 억제제로서, HCV NS5A 는 바이러스 RNA 복제와 비리온(virion) 구성에 필수적이다. 엘바스비르의 작용기전은 세포배양 항바이러스 활성 시험과 약물내성 맵핑 시험을 토대로 규명되었다.

그라조프레비르는 HCV NS3/4A 단백질분해효소억제제로서, HCV NS3/4A 단백질분해효소는 HCV로부터 만들어진 다단백(polyprotein)의 단백질분해성 절단을 담당하며 (절단 후 성숙형태의 NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B 단백질을 형성) 바이러스 복제에 필수적이다. 생화학적 활성시험에서 그라조프레비르는 제조합 HCV 유전자형 1a, 1b, 4a 의 NS3/4A 단백질분해효소의 단백질분해활성을 억제하였고, 이 때 IC₅₀는 각각 7 pM, 4 pM 및 62 pM 이었다.

② 항바이러스 활성

HCV replicon 분석에서 유전자형 1a, 1b, 4 에서의 full-length replicon 에 대한 엘바스비르의 EC₅₀은 각각 4 pM, 3 pM, 및 0.3 pM 이었다. 임상시험 분리물에서 얻은 NS5A 서열을 인코딩하는 chimeric replicon 에 대한 엘바스비르의 EC₅₀ 중앙값은 유전자형 1a 에 대해 5 pM (범위 3 – 9 pM; N=5), 유전자형 1b 에 대해 9 pM (범위 5 – 10 pM; N=4), 유전자형 4a 에 대해 0.2 pM (범위 0.2 – 0.2 pM; N=2), 유전자형 4b 에 대해 3,600 pM (범위 17 – 34,000 pM; N=3), 유전자형 4d 에 대해 0.45 pM (범위 0.4 – 0.5 pM, N=2), 유전자형 4f 에 대해 1.9 pM (N=1), 유전자형 4g 에 대해 36.3 pM (범위 0.6 – 72 pM, N=2), 유전자형 4m 에 대해 0.6 pM (범위 0.4 – 0.7 pM; N=2), 유전자형 4o 에 대해 2.2 pM (N=1), 유전자형 4q 에 대해 0.5 pM (N=1) 이었다.

HCV replicon 분석에서, 유전자형 1a, 1b, 4 에서의 full-length replicon 에 대한 그라조프레비르의 EC₅₀은 각각 0.4 nM, 0.5 nM, 0.3 nM 이었다.

임상시험 분리물에서 얻은 NS3/4A 서열을 인코딩하는 chimeric replicon 에 대한 그라조프레비르의 EC₅₀ 중앙값은 유전자형 1a 에 대해 0.8 nM (범위 0.4 – 5.1 nM; N=10), 유전자형 1b 에 대해 0.3 nM (범위 0.2 – 5.9 nM; N=9), 유전자형 4a 에 대해 0.3 nM (N=1), 유전자형 4b 에 대해 0.16 nM (범위 0.11-0.2 nM; N=2), 유전자형 4g 에 대해 0.24 nM (범위 0.15-0.33 nM; N=2) 이었다.

③ 병용 시 항바이러스 활성

그라조프레비르 또는 리바비린과 병용투여된 엘바스비르에 대한 평가 결과, replicon 세포에서 HCV RNA 수치 감소 효과에 대한 길항작용은 관찰되지 않았다. 리바비린과 병용투여된 그라조프레비르에 대한 평가 결과, replicon 세포에서 HCV RNA 수치 감소 효과에 대한 길항작용은 관찰되지 않았다.

④ 내성

세포배양

유전자형 1a, 1b, 4 에 대한 세포배양에서 엘바스비르와 그라조프레비르에 대한 감수성이 저하되어 있는 HCV replicon 이 선택되었으며, 여기에는 NS5A 또는 NS3 각각에서 내성 관련 아미노산 치환이 발견되어 있었다. 세포배양에서 선정되었거나 2b 상 및 3 상 임상시험에서 확인된 NS5A 또는 NS3 에서의 아미노산 치환의 대부분은 유전자형 1a, 1b 또는 4 replicon 에서 표현형으로 분석되었다.

엘바스비르의 경우, HCV 유전자형 1a replicon 에서 NS5A 의 단일 치환인 M28A/G/T, Q30D/E/H/K/R, L31M/V, H58D 및 Y93C/H/N 은 엘바스비르의 항바이러스 활성을 1.5 배에서 2000 배까지 감소시켰다. 유전자형 1b replicon 에서는 NS5A 의 단일 치환인 L28M, L31F, Y93H 가 엘바스비르의 항바이러스 활성을 2 배에서 17 배까지 감소시켰다. 유전자형 4 replicon 에서는 NS5A 의 단일 치환인 L30S, M31V, Y93H 가 엘바스비르의 항바이러스 활성을 3 배에서 23 배까지 감소시켰다. 전반적으로, HCV 유전자형 1a, 1b, 4 복제단위에서 엘바스비르 내성과 관련된 치환들이 조합되면서 엘바스비르의 항바이러스 활성이 추가로 저하되었다.

그라조프레비르의 경우, HCV 유전자형 1a replicon 에서 NS3 의 단일 치환인 Y56H, R155K, A156G/T/V 및 D168A/E/G/N/S/V/Y 는 그라조프레비르의 항바이러스 활성을 2 배에서 81 배까지 감소시켰고, V36L/M, Q80K/R 또는 V107I 단일 치환은 세포배양에서 그라조프레비르의 항바이러스활성에 영향을 미치지 않았다. 유전자형 1b replicon 에서는 NS3 의 단일 치환인 F43S, Y56F, V107I, A156S/T/V, D168A/G/V 가 그라조프레비르의 항바이러스 활성을 1.5 배에서 375 배까지 감소시켰다. 유전자형 4 replicon 에서는 NS3 의 단일 치환인 D168A/V 가 그라조프레비르의 항바이러스 활성을 110 배에서 320 배까지 감소시켰다. 전반적으로, HCV 유전자형 1a, 1b, 4 replicon 에서 그라조프레비르 내성과 관련된 치환들이 조합되면서 그라조프레비르의 항바이러스 활성이 추가로 저하되었다.

임상시험

제 2 상과 제 3 상 임상시험에서 리바비린과의 병용 여부와 상관없이, 이 약 또는 엘바스비르 + 그라조프레비르를 포함하는 요법으로 치료받은 시험대상자에 대한 통합분석에서 바이러스 반응 실패를 경험한 환자 중 서열분석 데이터가 확보된 50 명의 시험대상자에 대해 두 가지 약물 표적에서의 내성분석이 수행되었다 (6 명은 치료 중 바이러스 반응 실패, 44 명은 치료 종료 후 재발).

이 환자들의 바이러스 집단에서 관찰된 치료 후 나타난 치환들을 HCV 유전자형 및 아형 별로 표 7 에 나타내었다. 치료 후 나타난 NS5A 치환은 유전자형 1a 환자 30 명/37 명 (81%), 유전자형 1b 환자 7 명/8 명 (88%), 유전자형 4 환자 5 명/5 명 (100%)에서 검출되었다. 유전자형 1a 환자에서 치료 후 나타난 NS5A 치환 중에는 Q30 (n=22)가 가장 흔하게 나타났다. 치료 후 나타난 NS3 치환은 유전자형 1a 환자 29/37 명 (78%), 유전자형 1b 환자 2/8 명 (25%), 유전자형 4 환자 2/5 명 (40%)에서 검출되었다. 유전자형 1a 환자에서 치료 후 나타난 NS3 치환 중에는 D168 (n=18)이 가장 흔하게 나타났다. 치료 후 나타난 치환은 두 가지 HCV 약물 표적 모두에서 검출되었으며, 유전자형 1a 환자 23/37 명 (62%), 유전자형 1b 환자 1/8 명 (13%) 및 유전자형 4 환자 2/5 명 (40%)에서 검출되었다.

표 7: 리바비린과의 병용 여부와 상관 없이, 제 2 상과 제 3 상 시험에서 이 약 투여의 통합분석 결과 치료에 실패한 환자에서 치료 후 나타난 아미노산 치환

Target	Genotype 1a N = 37	Genotype 1b N = 8	Genotype 4 N = 5
NS5A	M28A/G/T, Q30H/K/R/Y, L31F/M/V, H58D, Y93H/N/S	L28M, L31F/V, Y93H	L28S/T, M31I/V, P58D, Y93H
NS3	V36L/M, Y56H, V107I, R155I/K, A156G/T/V, V158A, D168A/G/N/V/Y	Y56F, V107I, A156T	A156M/T/V, D168A/G, V170I

⑤ 교차 내성

NS5A 억제제와 NS3/4A 단백질효소 억제제 사이에 계열로 인한 교차 내성이 발생할 수 있다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 NS5B 억제제에 내성을 유발하는 치환을 갖는 바이러스 집단에 대해 완전한 활성을 보인다.

C-SALVAGE 임상시험에서, 이전에 보세프레비르 (n=28), 시메프레비르 (n=8) 또는 텔라프레비르 (n=43)와 페그인터페론 + 리바비린의 병용치료에 실패한 유전자형 1형 감염 환자에게 엘바스비르 50 mg 1 일 1 회 + 그라조프레비르 100 mg 1 일 1 회 + 리바비린 요법을 12 주 동안 투여하였다. 기존 페그인터페론 + 리바비린 + HCV 단백질효소억제제 치료 경험이 있는 환자에게 이 약과 리바비린을 투여했을 때 기저시점의 HCV NS3 내성 관련 치환으로 인한 영향을 판단할 수 있는 자료는 많지 않다. 기저시점의 NS3 내성 관련 치환이 검출되었던 유전자형 1a 및 유전자형 1b 감염 환자의 88% (21/24 명)에서 SVR 에 도달하였다. 기저시점에서 관찰된 특정 NS3 치환체는 다음 중 하나 또는 그 이상을 가지고 있었다: V36L/M (n=8), T54S (n=4), S122G/T (n=9), R155K/T (n=9), A156S/T (n=1), 및 D168E/N (n=3). 기저시점의 NS3 내성 관련 치환이 없었던 환자의 100% (55/55)에서 SVR 에 도달하였다. 3 명의 바이러스학적 실패 환자에서는 기저시점에서 다음의 NS3 또는 NS5A 치환체/유전자형을 가지고 있었다: NS3 R155T/D168N, NS3 R155K 과 NS5A H58D, NS3 T54S 과 NS5A L31M.

NS5A 억제제를 포함하는 다른 치료요법에서 실패한 환자에 대한 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.

⑥ 내성 관련 치환의 지속성

NS5A 와 NS3 에서 각각 엘바스비르 및 그라조프레비르 치료 후 나타난 아미노산 치환의 지속성은 제 2 상 및 제 3 상 임상시험에서 치료 후 최소 24 주까지의 자료가 확보되어 있으면서 약물 표적에서 치료 후 나타난 내성 관련 치환을 가지는 유전자형 1형에 감염된 환자에서 집단 염기서열 분석법(population nucleotide sequence analysis)을 이용하여 평가되었다.

치료 후 나타난 NS5A 내성 관련 치환들을 가지는 바이러스 집단은 대체로 NS3 내성 관련 치환들에 비해 더 오래 지속되었다. 유전자형 1a 형 감염 환자에서, NS5A 내성 관련 치환들이 추적관찰 12 주 시점에 검출 가능한 수준까지 지속된 비율은 95% (35/37 명) 이었고, 추적관찰 24 주 시점의 자료가 확보된 환자에서는 100% (9/9 명) 이었다.

유전자형 1a 형 감염 환자에서, NS3 내성 관련 치환들이 추적관찰 24 주 시점에 검출 가능한 수준까지 지속된 비율은 31% (4/13 명) 이었다.

유전자형 1b 형 감염 환자에서, NS3 내성 관련 치환들이 추적관찰 24 주 시점에 검출 가능한 수준까지 지속된 비율은 50% (1/2 명) 이었다.

치료 후 나타난 NS5A 및 NS3 내성 관련 치환들이 발생한 유전자형 4 형 감염 환자의 수가 제한적이기 때문에, 이들 유전자형에서의 치료 후 나타난 치환들의 지속성의 경향은 확립될 수 없었다.

내성 관련 치환체를 포함하는 바이러스가 검출되지 않은 것이 내성 관련 치환체를 포함하는 바이러스 집단의 양이 치료 전 배경수준만큼 감소하였다는 것을 의미하지는 않는다. 이 약에 내성을 나타내는 치환체를 포함하는 바이러스가 치료 중 나타나거나 지속되었을 경우에 대한 장기 임상적 영향은 알려지지 않았다.

⑦ 치료 반응에 대한 기저시점 HCV 유전자형의 효과

이전 치료 경험이 없거나 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1형 감염 환자에서 NS5A 또는 NS3 아미노산 유전자형과 치료반응 사이의 상관관계를 연구하기 위한 집단 뉴클레오타이드 서열분석(population nucleotide sequencing)을 수행하였다. 내성 관련 위치에서의 기저시점 NS5A 유전자형(대조 아형 대비 28, 30, 31 또는 93 위치에서의 모든 NS5A 아미노산 유전자형) 및 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 또는 175 위치에서의 기저시점 NS3 유전자형을 평가하였다.

바이러스학적 실패와 관계없는 이유로 SVR12에 도달하지 못한 환자를 제외하고, 2상 및 3상 임상시험에서 이전에 직접 작용 항바이러스제제를 투여한 경험이 없으면서 리바비린 병용 여부와 무관하게 이 약을 투여받은 환자에서의 SVR12 비율을 통합 분석하였다.

유전자형 1a

유전자형 1a 형에 감염된 환자에서 M28, Q30, L31 또는 Y93 위치의 HCV NS5A 아미노산에 하나 또는 그 이상의 유전다형이 존재하는 것은 이 약 12주 요법의 유효성을 감소시키는 것과 관련이 있었으며 (표 8 및 표 9 참조), 이는 이전 치료 경험 유무나 대상성 간경변 상태와 무관하였다. 유전자형 1a 형 감염 환자 가운데 이들 중 하나 이상의 위치에서 유전다형이 존재하였던 비율은 전반적으로 11%(62/561)이었다.

이 약 12주 요법으로 치료 시 M28V/T/L 유전다형을 가지는 환자(각각 n=29, 3 및 1)에서의 SVR12는 88% (29/33), Q30H/R/L 유전다형을 가지는 환자(각각 n=5, 3, 2)에서의 SVR12는 40% (4/10), L31M 유전다형을 가지는 환자에서의 SVR12는 38% (5/13), Y93C/H/N/S 유전다형을 가지는 환자(각각 n=3, 3, 1, 1)에서의 SVR12는 63% (5/8)이었다. 비록 자료가 제한적이기는 하나, 이들 NS5A 유전다형을 가지는 유전자형 1a-감염 환자 중 이 약과 리바비린을 병용한 16주 요법으로 치료받은 경우, 6명 중 6명의 환자에서 SVR12에 도달하였다. 이 약과 리바비린을 병용한 16주 요법으로 치료받은 환자에서 관찰된 NS5A 유전다형은 M28V (n=2), Q30H (n=1), L31M (n=2) 또는 Y93C/H (각각 n=1)을 포함하였다.

표 8: HCV 유전자형 1a 형에 감염된 환자 중 기저시점에서 NS5A 유전다형 존재 여부에 따른 SVR12

NS5A 유전다형 존재여부	이 약 12주 SVR12% (n/N)	이 약 + 리바비린 16주 SVR12% (n/N)
기저시점의 NS5A 유전다형이 없는 경우 (M28, Q30, L31 또는 Y93)	98% (441/450)	100% (49/49)
기저시점의 NS5A 유전다형이 있는 경우 (M28*, Q30*, L31* 또는 Y93*)	70% (39/56)	100% (6/6)

* GT1a 대조서열 대비 모든 치환

표 9: HCV 유전자형 1a 형에 감염된 환자* 중 기저시점에서 엘바스비르 활성을 5 배 넘게 감소시키는 특정 NS5A 유전다형 존재 여부에 따른 SVR12

엘바스비르 활성을 5 배 넘게 감소시키는 NS5A 유전다형 존재여부	이 약 12주 SVR12% (n/N)	이 약 + 리바비린 16주 SVR12% (n/N)
기저시점의 특정 NS5A 유전다형이 없는 경우 (M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, 및 Y93C/H/N)	97% (464/476)	100% (51/51)
기저시점의 특정 NS5A 유전다형이 있는 경우 (M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, 및 Y93C/H/N)	53% (16/30)	100% (4/4)

* 2상 및 3상 임상시험

기존 페그인터페론알파+리바비린+HCV 단백분해효소억제제 치료 경험이 있고 이 약과 리바비린을 투여받은 환자에서의 NS5A 유전다형에 의한 영향을 판단할 수 있는 자료는 충분하지 않다.

유전자형 1a 형 감염 환자에서 NS3 Q80K 유전다형은 치료반응에 영향을 미치지 않았다. 다른 위치의 NS3 내성 관련 변이는 흔하지 않으며, 치료반응의 감소와 관련이 없었다.

유전자형 1b

이 약 12주 요법으로 치료 시 유전자형 1b 형 감염 환자에서 28, 30, 31 또는 93 위치에 하나 또는 그 이상의 NS5A 유전다형이 존재하거나 존재하지 않는 경우, (바이러스학적 실패가 아닌 경우를 제외한) SVR12는 각각 94%(48/51)과 99%(247/248)이었다.

유전자형 1b 감염 환자에서 기저 시점의 NS3 유전다형은 치료 반응에 영향을 미치지 않았다.

유전자형 4

제 2상과 제 3상 임상시험에서 리바비린과의 병용 여부와 상관없이 이 약 또는 엘바스비르+그라조프레비르를 포함하는 요법으로 치료받은 시험대상자에 대한 통합분석에서 (바이러스학적 실패가 아닌 경우를 제외), 유전자형 4형 감염 환자(n=71)의 HCV 서열을 계통 분석하여 유전자형 4형의 4가지 아형(4a, 4d, 4k, 4o)을 확인하였다. 대부분의 환자는 아형 4a (42%) 또는 4d (51%)에 감염되었고, 1명 내지 2명의 환자가 다른 2가지 유전자형 4형 아형에 감염되었다. HCV 유전자형 아형 4d에 감염된 환자는 2명이었으며, 이들은 그라조프레비르+엘바스비르를 포함한 요법에서 바이러스학적 실패를 경험한 환자였다.

유전자형 4형 감염 환자에서, 기저시점의 NS5A 유전다형(집단 뉴클레오타이드 서열분석 시 대조 서열 대비 28, 30, 31, 58 및 93 위치에서의 모든 NS5A 아미노산 치환)을 가지는 경우 SVR12은 100% (28/28), 기저시점의 NS5A 유전다형을 가지지 않는 경우 SVR12은 95% (41/43)이었다.

유전자형 4형 감염 환자에서, 기저시점의 NS3 유전다형(집단 뉴클레오타이드 서열분석 시 대조 서열 대비 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 및 175 위치에서의 모든 NS3 아미노산 치환)을 가지는 경우 SVR12은 100% (18/18), 기저시점의 NS3 유전다형을 가지지 않는 경우 SVR12은 96% (51/53)이었다.

3) 약물동태학
(1) 서론

엘바스비르와 그라조프레비르의 약물동태학적 특성은 HCV-비감염 성인 대상자와 HCV-감염 성인 환자에서 평가되었다. 엘바스비르의 약물동태학은 건강한 대상자와 HCV-감염 환자에서 유사하였고 1 일 1 회 5 – 100 mg 범위에 걸쳐 대략 용량-비례적이었다. 그라조프레비르의 경구 노출은 건강한 대상자에 비교 시, HCV-감염 환자에서 대략 2 배 높았다. HCV-감염 환자에서 그라조프레비르의 약물동태학은 1 일 1 회 10 – 800 mg 범위에 걸쳐 용량-비례보다 더 많이 증가하였다. 이 약과 리바비린을 병용투여 했을 때, 이 약 단독투여와 비교하여 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장 AUC 와 C_{max} 에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 간 경변이 없는 HCV-감염 환자에 대한 엘바스비르 및 그라조프레비르의 정상상태 약동학 변수값의 기하평균을 아래 표 10에 나타내었다. HCV-감염 환자에 이 약을 1 일 1 회 투여하였을 때, 엘바스비르와 그라조프레비르는 약 6 일 내에 정상 상태에 도달하였다.

표 10: 집단약동학 모델링을 통해 예측한 간경변이 없는 HCV-감염 환자에 대한 엘바스비르와 그라조프레비르의 정상상태 약동학 변수값의 기하평균 (90% 신뢰구간)

	기하평균 (90% 신뢰구간)		
	AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)
엘바스비르	1920 (1880, 1960)	121 (118, 123)	48.4 (47.3, 49.6)
그라조프레비르	1420 (1400, 1530)	165 (161, 176)	18.0 (17.8, 19.9)

(2) 흡수

① 흡수

이 약을 HCV-감염 환자에 투여한 후, 엘바스비르의 최고 혈장농도는 T_{max} 중앙값인 3 시간째에 관찰되었고 (범위 3 – 6 시간); 그라조프레비르의 최고 혈장농도는 T_{max} 중앙값인 2 시간째에 관찰되었다 (범위 30 분 – 3 시간). 절대 생체이용률은 엘바스비르의 경우 32%, 그라조프레비르의 경우 10 ~ 40 %로 추정된다.

② 음식에 대한 영향

공복 상태와 비교했을 때, 건강한 대상자에 이 약을 고지방 식이(900 kcal, 이 중 500 kcal 는 지방)와 함께 투여한 결과, 엘바스비르의 AUC_{0-inf}와 C_{max} 는 각각 약 11%와 15% 감소하였으며, 그라조프레비르의 AUC_{0-inf}와 C_{max} 는 각각 약 1.5 배와 2.8 배 증가하였다. 엘바스비르와 그라조프레비르 노출의 이러한 차이는 임상적으로 유의하지 않다; 따라서 이 약은 음식에 관계없이 투여할 수 있다.

(3) 분포

엘바스비르와 그라조프레비르는 사람 혈장단백질에 광범위하게 결합(각각 >99.9% 및 98.8%) 한다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 둘 다 사람의 혈청 알부민과 α 1-산 당단백질에 결합한다. 집단약동학 모델링을 통해 추정된 엘바스비르와 그라조프레비르의 겉보기 분포용적은 각각 약 680 L 및 1250 L 이다.

비임상 분포시험에서 엘바스비르는 간을 포함한 대부분의 조직 내로 분포하는 반면, 그라조프레비르는 OATP1B/3 간 흡수 수송체를 통한 능동수송에 의해 주로 간으로 분포한다.

(4) 대사

엘바스비르와 그라조프레비르는 주로 CYP3A 에 의한 산화성 대사에 의해 부분적으로 제거된다. 사람의 혈장에서는 엘바스비르나 그라조프레비르의 순환 대사체가 검출되지 않았다.

(5) 제거

HCV-감염 환자에서 겉보기 말단 반감기의 기하평균은 엘바스비르 (50 mg)에 대해 약 24 시간, 그라조프레비르 (100 mg)에 대해 약 31 시간이다.

① 배설

엘바스비르와 그라조프레비르는 주로 대변으로 제거되며, 방사성표지된 투여량의 거의 대부분 (>90%)이 대변에서 회수된 것에 비해 소변에서는 1% 미만으로 회수되었다.

(6) 특수 환자군

① 신장에 환자

집단 약동학 분석에서 중증의 신장장애가 없는 대상자와 비교했을 때, 엘바스비르의 AUC 는 투석을 받는 대상자에서 25% 더 높았고 중증 신장장애가 있으며 투석을 받지 않는 대상자에서 46% 더 높았다. HCV-감염 환자에서의 집단 약동학 분석에서 중증의 신장장애가 없는 환자와 비교했을 때, 그라조프레비르의 AUC 는 혈액투석을 받는 환자에서 10% 더 높았고 중증 신장장애가 있으며 투석을 받지 않는 환자에서 40% 더 높았다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 혈액투석으로 제거되지 않는다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 둘 다 단백질결합률이 높기 때문에 복막투석으로 제거될 것으로 예상되지 않는다.

종합하면, 혈액투석을 받고 있거나 받고 있지 않은 HCV-감염 신장에 환자에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 노출 변화는 임상적으로 유의하지 않다. [5. 3] 신장애환자 항 참조.

② 간장애 환자

경증의 간장애 (Child-Pugh 분류 A [CP-A], 5 – 6 점), 중등도의 간장애 (Child-Pugh 분류 B [CP-B], 7 – 9 점) 및 중증 간장애 (Child-Pugh 분류 C [CP-C], 10 – 15 점)를 가진 HCV-비감염 대상자에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 약동학이 평가되었다. 또한 대상성 간경변을 가지는 경증의 간장애(CP-A)의 HCV-감염 환자에서도 엘바스비르와 그라조프레비르의 약동학이 평가되었다.

정상 간기능을 가지는 HCV 비감염 대상자와 비교했을 때, 경증, 중등증 또는 중증의 간장애를 가지는 HCV 비감염 대상자에서 관찰된 엘바스비르의 AUC 값은 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다. 집단약동학 분석에서, 대상성 간경변이 있는 HCV 감염 환자에서 엘바스비르의 정상상태 AUC 값은 간경변이 없는 HCV 감염 환자에서와 유사하였다.

정상 간기능을 가지는 HCV 비감염 대상자와 비교했을 때, 경증, 중등증, 또는 중증의 간장애를 가지는 HCV 비감염 대상자에서 관찰된 그라조프레비르의 AUC 값은 각각 1.7 배, 5 배 및 12 배 높았다. 집단약동학 분석에서, 대상성 간경변이 있는 HCV 감염 환자에서 그라조프레비르의 정상상태 AUC 값은 간경변이 없는 HCV 감염 환자에 비해 1.65 배 높았다.

③ 소아

18 세 미만 소아에서의 이 약의 약동학은 입증되지 않았다.

④ **교령자**

집단 약동학 분석에서, 엘바스비르와 그라조프레비르의 AUC 는 65 세 미만의 환자에 비해 65 세 이상의 환자에서 각각 16%와 45% 더 높을 것으로 예측된다.

⑤ **인종**

집단 약동학 분석에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 AUC 는 백인에 비해 아시아인에서 각각 15%와 50% 더 높을 것으로 예측된다. 엘바스비르와 그라조프레비르의 노출에 대한 집단 약동학적 예측결과는 백인과 흑인/아프리카계 미국인 사이에 유사하였다.

⑥ **성별**

집단 약동학 분석에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 AUC 는 남성에 비해 여성에서 각각 50%와 30% 더 높을 것으로 예측된다.

⑦ **체중/BMI**

집단 약동학 분석에서, 체중이 엘바스비르의 약동학에 미치는 영향은 없었다. 그라조프레비르의 AUC 는 체중 77 kg 인 환자에 비해 체중 53 kg 인 환자에서 15% 더 높을 것으로 추산된다.

11. **임상시험**

1) **임상시험 개요**

2 건의 위약대조 임상시험과 4 건의 비대조 임상시험으로 구성된 2 상 및 3 상 임상시험에서 (대상성 간경변 유무와 관계 없이) 대상성 간질환이 있는 약 1401 명의 유전자형 (GT) 1, 4, 또는 6 형 만성 C 형 간염 (CHC) 감염환자에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 이들 6 건 임상시험(n=1373)의 개요를 표 11 에 제시하였다. C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SCAPE 및 C-EDGE TE 임상시험에는 유전자형 6 형 환자도 포함되어 있었으나 (n=28), 이 약은 유전자형 6 형에서의 적응증이 없으므로 유전자형 6 형 환자에서의 결과는 본 항에 포함되지 않았다.

표 11: 이 약으로 수행된 임상시험

임상시험	대상 환자군	투여군 및 치료기간 (치료환자 수)
C-EDGE TN (이중눈가림)	GT 1, 4 대상성 간경변을 동반 또는 동반하지 않는 TN	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약 12 주 (N=306) • 위약 12 주 (N=102)
C-EDGE COINFECTION (공개-라벨)	GT 1, 4 대상성 간경변을 동반 또는 동반하지 않는 TN HCV/HIV-1 동시감염	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약 12 주 (N=217)
C-SURFER (이중 눈가림)	GT 1 대상성 간경변을 동반 또는 동반하지 않는 TN 또는 TE 혈액투석을 포함하는 중증의 신장에 환자	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* 12 주 (N=122) • 위약 12 주 (N=113)
C-SCAPE (공개-라벨)	GT 4 간경변을 동반하지 않는 TN	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* 12 주 (N=10) • EBR* + GZR* + RBV 12 주 (N=10)
C-EDGE TE (공개-라벨)	GT 1, 4 대상성 간경변을 동반 또는 동반하지 않는 TE HCV/HIV-1 동시감염 일부포함	<ul style="list-style-type: none"> • 이 약 12 또는 16 주 (각각 N=105 및 101) • 이 약 + RBV 12 또는 16 주 (각각 N=104 및 104)
C-SALVAGE (공개-라벨)	GT 1 대상성 간경변을 동반 또는 동반하지 않는, HCV 단백분해효소 저해제 요법 [†] 에 대한 TE	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV 12 주 (N=79)

GT = 유전자형

TN = 이전 치료 경험이 없는 환자

TE = 이전 치료 경험이 있는 환자 (인터페론[IFN] 또는 페그인터페론 알파 [peg-IFN]을 리바비린(RBV)과 병용 또는 병용하지 않고 투여하는 치료요법에 실패했거나 기존 치료에 내약성이 좋지 않았던 환자)

* EBR = 엘바스비르 50 mg; GZR = 그라조프레비르 100 mg; EBR + GZR = 단일성분의 병용요법

[†]이전에 peg-IFN + RBV 와 함께 보세프레비르, 텔라프레비르 또는 시메프레비르를 투여한 치료에 실패한 환자

이 약은 이들 임상시험에서 1 일 1 회 경구로 투여하였다. 리바비린(RBV)을 투여받은 환자들에서는, 리바비린 용량은 체중에 비례하여 산정하였고 (66 kg 미만은 1 일 800 mg, 66 – 80 kg 은 1 일 1000 mg, 81 – 105 kg 은 1 일 1200 mg, 105 kg 초과는 1 일 1400 mg), 1 일 용량을 2 회로 나누어 음식과 함께 경구로 투여하였다.

지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)이 모든 임상시험의 1차 평가변수였으며 이는 치료 종료 후 12주째에 HCV RNA 수치가 정량하한(lower limit of quantification, LLOQ) 미만인 경우로 정의되었다. 이들 임상시험에서는 LLOQ가 15 HCV RNA IU/mL 인 COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV 검사법(버전 2.0)을 이용하여 혈청 HCV RNA 수치를 측정하였으나, 예외로 C-SCAPE 임상시험에서는 LLOQ가 25 HCV RNA IU/mL 인 분석법이 사용되었다.

2) **이전 치료 경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 임상시험들 (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION)**

C-EDGE TN 및 C-EDGE COINFECTION 임상시험에서, 대상성 간경변 유무와 상관없이 치료경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형 간염 감염 환자에서의 이 약의 유효성이 입증되었다.

C-EDGE TN 은 이전 치료 경험이 없고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않는 유전자형 1형 또는 4형 감염 환자를 대상으로 하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 환자들은 12주 동안 이 약을 투여하는 군(즉시치료군) 또는 12주 동안 위약 투여 후 공개 라벨의 이 약 12주 치료로 전환하는 군(치료지연군)에 3:1의 비로 무작위배정 되었다. 즉시치료군으로 무작위 배정된 유전자형 1형 감염 환자의 연령 중앙값은 55세(범위 20-78세)였고; 56%가 남성이었고; 61%가 백인; 20%가 흑인 또는 아프리카계 미국인; 8%가 히스패닉 또는 라티노였으며; 체질량지수(BMI) 평균은 26 kg/m²였고; 기저시점 HCV RNA 수치가 800,000 IU/mL 보다 높은 환자가 72%였으며; 대상성 간경변을 동반한 환자가 24%; 비-C/C IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가지는 환자가 67%였고; 55%가 유전자형 1a형, 45%가 유전자형 1b형 만성 C형 간염에 감염되어 있었다.

C-EDGE COINFECTION 은 이전 치료 경험이 없고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않으며 HCV/HIV-1에 동시 감염된 유전자형 1형 또는 4형 감염 환자를 대상으로 하는 공개라벨, 단일군 임상시험이었다. 환자들은 12주 동안 이 약을 투여 받았다. 환자의 연령 중앙값은 50세(범위 21-71세)였고; 85%가 남성이었고; 75%가 백인; 19%가 흑인 또는 아프리카계 미국인; 6%가 히스패닉 또는 라티노였으며; 체질량지수(BMI) 평균은 25 kg/m²였고; 기저시점 HCV RNA 수치가 800,000 IU/mL 보다 높은 환자가 59%였으며; 대상성 간경변을 동반한 환자가 16%; 비-C/C IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가지는 환자가 65%였고; 76%가 유전자형 1a형, 23%가 유전자형 1b형, 1%가 그 외 유전자형 1형 HCV에 감염되어 있었다.

표 12에 C-EDGE TN (즉시치료군)과 C-EDGE COINFECTION 임상시험에서 치료경험이 없는 유전자형 1형 감염 환자에서 이 약을 투여하였을 때의 치료 결과를 나타내었다. 유전자형 4형 감염 환자에서 이 약의 치료 결과는 [5] 유전자형 4형 HCV 감염 환자를 대상으로 한 임상시험들] 항을 참조한다.

표 12: C-EDGE TN 과 C-EDGE COINFECTION: 대상성 간경변 유무와 상관없이 치료경험이 없는 유전자형 1형 감염 환자에서 이 약을 12주간 투여하였을 때의 SVR12

임상시험	C-EDGE TN (즉시치료군)	C-EDGE COINFECTION (HCV/HIV-1 동시감염)
치료 요법	이 약 12 주 N=288	이 약 12 주 N=189
유전자형 1형에서의 SVR	95% (273/288)	95% (179/189)
SVR에 도달하지 못한 피험자에서의 결과		
치료 중 바이러스학적 실패*	<1% (1/288)	0% (0/189)
재발	3% (10/288)	3% (6/189)
기타†	1% (4/288)	2% (4/189)
유전자형 1형의 아형에 따른 SVR		
유전자형 1a형‡	92% (144/157)	94% (136/144)
유전자형 1b형§	98% (129/131)	96% (43/45)
대상성 간경변 유무에 따른 SVR		
간경변 없음	94% (207/220)	94% (148/158)
간경변 있음	97% (66/68)	100% (31/31)

* 바이러스 돌과현상을 나타낸 환자를 포함.

† 약물이상반응으로 인한 투여중단, 추적 소실, 또는 임상시험 철회를 포함.

‡ 기저시점의 NS5A 유전자형에 따른 SVR은 [10. 임상약리학 ⑦ 치료 반응에 대한 기저시점 HCV 유전자형의 효과]항을 참조.

§ 1a 또는 1b 이외의 유전자형 1형의 아형을 포함.

3) 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1형 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 임상시험들

이전 PegIFN과 RBV 병용 치료에 실패한 환자 (C-EDGE TE)

C-EDGE TE는 이전 PegIFN + RBV 치료에 실패했고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않으며 HCV/HIV-1 동시감염이 존재하거나 존재하지 않는 유전자형 1형 또는 4형 감염 환자를 대상으로 하는 무작위배정, 공개라벨, 비교 임상시험이었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 1:1:1의 비로 무작위배정되었다: 12주 동안 이 약 투여, 12주 동안 이 약 + RBV 투여, 16주 동안 이 약 투여, 또는 16주 동안 이 약 + RBV 투여. 유전자형 1형 감염 환자의 연령 중앙값은 57세(범위 19-77세)였고; 64%가 남성이었고; 67%가 백인; 18%가 흑인 또는 아프리카계 미국인; 9%가 히스패닉 또는 라티노였으며; 체질량지수(BMI) 평균은 28 kg/m²였고; 베이스라인 HCV RNA 수치가 800,000 IU/mL 보다 높은 환자가 78%였으며; 대상성 간경변을 동반한 환자가 34%; 비-C/C IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가지는 환자가 79%였고; 60%가 유전자형 1a형, 39%가 유전자형 1b형, 1%가 유전자형 1형의 기타 아형 만성 C형 간염에 감염되어 있었다.

이 약으로 12주간 치료 또는 이 약+RBV으로 16주간 치료받은 유전자형 1형 감염 환자에서의 치료 결과를 아래 표 13에 나타내었다. 이 약+RBV으로 12주간 치료 또는 이 약 단독으로 16주간 치료 요법은 이전 peg-IFN + RBV 치료 경험이 있는 유전자형 1형 환자에서 권장되는 요법이 아니기 때문에 치료결과를 나타내지 않았다. 유전자형 4형 감염 환자에서 이 약의 치료 결과는 [5] 유전자형 4형 HCV 감염 환자를 대상으로 한 임상시험들] 항을 참조한다.

표 13: C-EDGE TE: 이전 PegIFN + RBV 치료에 실패했고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않으며 HCV/HIV-1 동시감염이 존재하거나 존재하지 않는 유전자형 1형 감염 환자를 대상으로 이 약을 12주간 치료 또는 이 약+RBV을 16주간 투여하였을 때의 SVR12

치료 요법	이 약	이 약 + RBV
	12 주 N=96	16 주 N=96
유전자형 1형에서의 SVR	94% (90/96)	97% (93/96)
SVR에 도달하지 못한 피험자에서의 결과		
치료 중 바이러스학적 실패*	0% (0/96)	0% (0/96)
제발	5% (5/96)	0% (0/96)
기타†	1% (1/96)	3% (3/96)
유전자형 1형의 아형에 따른 SVR		
유전자형 1a형‡	90% (55/61)	95% (55/58)
유전자형 1b형§	100% (35/35)	100% (38/38)
대상성 간경변 유무에 따른 SVR		
간경변 없음	94% (61/65)	95% (61/64)
간경변 있음	94% (29/31)	100% (32/32)
이전 HCV 치료에 대한 반응에 따른 SVR		
치료 중 바이러스학적 실패¶	90% (57/63)	95% (58/61)
제발	100% (33/33)	100% (35/35)

*바이러스 돌파현상 또는 반동현상을 나타낸 환자를 포함.

†약물이상반응으로 인한 투여중단, 추적 소실, 또는 임상시험 철회를 포함.

‡기저시점의 NS5A 유전자형에 따른 SVR은 [10. 임상약리학] ㉔ 치료 반응에 대한 기저시점 HCV 유전자형의 효과항을 참조.

§1a 또는 1b 이외의 유전자형 1형의 아형을 포함.

¶치료 무반응자 및 부분 반응자를 포함.

Peg-IFN + RBV + HCV 단백질분해효소억제제 치료에 실패한 이전 치료 경험이 있는 환자(C-SALVAGE)

C-SALVAGE 임상시험은 이전 PegIFN+RBV 과 함께 보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르 병용 치료에 실패했고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않는 유전자형 1형 감염 피험자를 대상으로 한 공개-라벨, 단일군 임상시험이었다. C-SALVAGE 임상시험에서의 환자는 EBR 50 mg 1일 1회 + GZR 100 mg 1일 1회 + RBV 요법으로 12주간 치료받았다. 환자의 연령 중앙값은 55세(범위 23-75세)였고; 58%가 남성이었고; 97%가 백인; 3%가 흑인 또는 아프리카계 미국인; 15%가 히스패닉 또는 라티노였으며; 체질량지수(BMI) 평균은 28 kg/m²였고; 베이스라인 HCV RNA 수치가 800,000 IU/mL 보다 높은 환자가 63%였으며; 대상성 간경변을 동반한 환자가 43%; 비-C/C IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가지는 환자가 97%였고; 46%가 기저시점의 NS3 내성 관련 치환을 가지고 있었다.

EBR + GZR + RBV 12주 투여 환자들 중 96% (76/79)가 전체 SVR에 도달했다. 4%(3/79)의 환자는 제발이 발생하여 SVR에 도달하지 못했다. 치료 결과는 유전자형 1a형 환자와 유전자형 1b형 환자 사이에, 이전 HCV 치료에 대한 반응이나 대상성 간경변 유무와 상관없이 일관되게 나타났다. 특정 NS3 내성 관련 치환을 가진 환자에 대한 자료가 제한적이기는 하나, 치료 결과는 기저시점 NS3 내성 관련 치환의 유무와도 무관하게 대체로 일관되게 나타났다 [10. 임상약리학, 2) 약물동력학, (2) 미생물학 항 참조].

4) 혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신질환을 앓고 있는 유전자형 1형 HCV 감염 환자를 대상으로 한 임상시험 (C-SURFER)

C-SURFER는 혈액투석 환자를 포함하여 만성 신장질환(chronic kidney disease, CKD) 4기(eGFR 15 - 29 mL/min/1.73 m²) 또는 5기(eGFR <15 mL/min/1.73 m²)에 있고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않으며 이전 치료 경험이 없거나 이전 IFN 또는 PegIFN ± RBV 치료에 실패한 유전자형 1형 감염 환자를 대상으로 하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험이었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 1:1의 비로 무작위배정되었다: 12주 동안 EBR 50 mg 1일 1회 + GZR 100 mg 1일 1회 투여(즉시치료군) 또는 12주 동안 위약 투여 후 12주간의 공개라벨 EBR + GZR 치료로 전환(치료지연군). 또한, 환자 11명이 추가로 12주 동안 공개라벨 EBR + GZR을 투여 받았다(집중 PK군). 즉시치료군과 집중 PK군으로 무작위배정된 환자의 연령 중앙값은 58세(범위 31-76세)였고; 75%가 남성이었고; 50%가 백인; 45%가 흑인 또는 아프리카계 미국인; 11%가 히스패닉 또는 라티노였으며; 베이스라인 HCV RNA 수치가 800,000 IU/mL 보다 높은 환자가 57%였으며; 대상성 간경변을 동반한 환자가 6%; 비-C/C IL28B 대립유전자(CT 또는 TT)를 가지는 환자가 72%였다.

즉시치료군과 치료지연군을 통합하여 이 약으로 12주간 치료받은 환자에서의 치료 결과를 아래 표 14에 나타내었다.

표 14: C-SUFFER: 혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신장에 환자이면서, 치료 경험이 없으며 이전 IFN 또는 PegIFN ± RBV 치료에 실패했고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않는 유전자형 1형 감염 환자를 대상으로 이 약을 12주간 투여하였을 때의 SVR12

치료 요법	EBR + GZR 12 주 (즉시치료군) N = 122 [*]
전체 SVR	94% (115/122) [†]
SVR에 도달하지 못한 피험자에서의 결과	
치료 중 바이러스학적 실패	0% (0/122)
재발	<1% (1/122)
기타 [‡]	5% (6/122)
유전자형에 따른 SVR	
유전자형 1a형	97% (61/63)
유전자형 1b형 [§]	92% (54/59)
대상성 간경변 유무에 따른 SVR	
간경변 없음	95% (109/115)
간경변 있음	86% (6/7)
이전 HCV 치료 여부에 따른 SVR	
치료경험 없음	95% (96/101)
치료경험 있음	90% (19/21)
투석 여부에 따른 SVR	
투석하지 않음	97% (29/30)
투석함	93% (86/92)
만성신질환 단계에 따른 SVR	
4기	100% (22/22)
5기	93% (93/100)

* 집중 PK 군 피험자(n=11)를 포함

† 사전에 정의된 일차평가집단 피험자의 99% (115/116)가 SVR에 도달했으며, 이 때 최소 1회 이상의 시험약 치료 누락 및 사망이나 치료반응과 무관한 사유로 인한 시험 조기 중단에 따른 자료 누락은 제외

‡ 약물이상반응으로 인한 투여중단, 추적 소실, 또는 임상시험 철회를 포함

§ 1a 또는 1b 이외의 유전자형 1형의 아형을 포함

5) 유전자형 4형 HCV 감염 환자를 대상으로 한 임상시험들

C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SCAPE 임상시험에서, 유전자형 4형 만성 C형간염 감염 환자에서의 이 약의 유효성이 입증되었다. C-SCAPE는 치료경험이 없고 대상성 간경변이 없는 유전자형 4형 감염 환자를 대상으로 하는 무작위배정, 공개라벨 임상시험이었다. 환자들은 이 약 12주 투여군 또는 이 약 + RBV 12주 투여군에 1:1로 무작위배정되었다. 유전자형 4형 감염 환자를 대상으로 하는 임상시험을 통합하였을 때, 64%가 치료경험이 없었고; 66%가 남성; 87%가 백인; 10%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었으며; 대상성 간경변을 동반한 환자가 22%; HCV/HIV-1 동시감염 환자가 30%였다.

C-SCAPE, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION 임상시험을 통합하였을 때, 총 66명의 치료경험이 없는 유전자형 4형 환자가 이 약 또는 EBR+GZR을 12주동안 투여 받았으며, 이 때 이 약 또는 EBR+GZR 12주 요법의 SVR12는 97%(64/66)였다.

C-EDGE TE 임상시험에서 총 37명의 치료경험이 있는 유전자형 4형 환자가 RBV과 병용 또는 병용하지 않고 이 약을 12주 또는 16주 동안 투여받았다. 이 약 + RBV을 16주동안 투여받도록 무작위 배정된 환자에서의 SVR12는 100%(8/8)였다.

□ 사용기한

외부포장에 표기

□ 저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

□ 포장단위

28정 /PTP

- ※ 습기를 피하기 위해 사용 전까지 원래의 블리스터 용기에 보관하십시오.
- ※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- ※ 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.
- ※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 사용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 사용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우, 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.
- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 한국엠에스디(유)로 연락해 주시면 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- ※ 이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.msd-korea.com)나 전화로 문의하시면 확인할 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오.
- ※ 의약품의 사용 중 발생하였거나 알게 된 이상사례나 약물이상반응은 의사나 약사, 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr) 또는 한국엠에스디(유)에 보고해 주시기 바랍니다.
- ※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

제조사

Bend Research Inc.

20503 Builders Street, Bend, Oregon 97701, 미국

MSD International GmbH

Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, 아일랜드

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, 벨기에

수입자

한국엠에스디(유)

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23층 (남대문로 5가)

전화 : (02) 331-2000

작성일자 2020년 6월 12일