의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.03.10.	접수번호	20160045762
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신 청 인 (회사명)	한국엠에스디(유)		
제 품 명	제파티어정		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	엘바스비르[DMF 등록번호:수90-17-ND] 그라조프레비르[DMF 등록번호:수90-18-ND]		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1정(1548mg) 중 엘바스비르 50.00밀리그램 그라조프레비르 100.00밀리그램		

신청 사항	효능효과	성인에서 유전자형 1, 3, 4형 만성 C형 간염의 치료
	용법용량	이 약은 1정 중 엘바스비르 50 mg와 그라조프레비르 100 mg의 2가지 성분을 포함하는 복합제이다. 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 음식과 관계 없이 경구투여 한다. 1. 성인 치료요법 및 치료기간 간경변 유무와 관계 없이, HCV 단독감염 및 HCV/HIV-1 동시감염 환자에 대한 이 약의 권장 치료요법 및 치료기간을 아래 표 1 에 환자군과 C형간염바이러스 유전자형에 따라 구분하여 나타내었다. **표 1: 간경변 유무와 관계 없이 만성 C형 간염의 치료를 위한 이 약의 권장 치료요법 및 치료기간**

치료*	기간
이전 치료 경험이 없거나 이전 치료 경험이 있는† 재발 환자 - 유전자형 1형 또는 4형	
이 약	12 주 *(뚜렷한 섬유화 또는 간경변이 없고§ 이전 치료 경험이 없는 유전자형 1b형‡ 감염환자는 8주 치료를 고려할 수 있다)*
이전 치료 경험이 있으며* 이전 치료 중 바이러스학적 실패¶ 환자 - 유전	

자형 1형 또는 4형	
유전자형 1b‡ 이 약	12 주
유전자형 1a 또는 4 이 약 + 리바비린#,Þ	16 주
이전 치료 경험이 없는 환자 - 유전자형 3	
이 약+소포스부비르	12 주

* 이 약을 다른 약물과 병용하여 사용할 경우, 병용약물의 투여용량에 대해서는 해당 제품설명서를 참조한다.

† 페그인터페론알파+리바비린 치료에 실패한 유전자형 1형 또는 4형 감염환자 또는 페그인터페론알파+리바비린+(보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르) 치료에 실패한 유전자형 1형 감염환자

‡ 1a 또는 1b가 아닌 유전자형 1형의 다른 아형에 감염된 환자를 포함

§ 간생검(예: METAVIR F0-F2) 또는 비침습적 검사를 통해 평가했을 때 임상적으로 뚜렷한 섬유화 또는 간경변이 없는 환자

¶ 치료 중 바이러스학적 실패 환자란, 치료 무반응, 부분 무반응, 바이러스 돌파현상 또는 바이러스 재발, 또는 기존 치료에 내약성이 좋지 않은 환자를 말함.

\# 임상시험에서, 리바비린의 용량은 체중에 비례하여 산정하였고 (66 kg 미만은 1일 800 mg, 66-80 kg은 1일 1000 mg, 81-105 kg은 1일 1200 mg, 105 kg 초과는 1일 1400 mg), 1일 용량을 2회로 나누어 음식과 함께 투여하였다.

Þ 중증의 신장애 환자 (추정사구체여과율[eGFR] <30 mL/min/1.73 m2)또는 말기신질환(ESRD) 환자는 이 약을 리바비린과 병용하지 않고 복용해야 한다 [용법□용량, 4. 신장애 환자 항 참조].

<u>투약 누락</u>

만약 이 약의 투약을 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. 소아

18세 미만 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

3. 고령자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다 *[사용상의 주의사*

		항, 6. 5) 고령자 항 참조]. **4. 신장애 환자** 유전자형 1형 또는 4형에 감염된, 투석을 받는 환자를 포함한 중증의 신장애 환자 (eGFR <30 mL/min/1.73 m2)또는 말기신질환(ESRD) 환자는 표 1에 제시된 치료기간 동안 이 약을 리바비린과 병용하지 않고 복용한다 *[사용상의 주의사항, 4. 3) 신장애 환자 항 참조].* 유전자형 1a형 또는 4형에 감염된 중증의 신장애 환자 또는 말기신질환(ESRD) 환자로 이전 페그인터페론알파 + 리바비린 치료 또는 인터페론 단독치료에서 치료 중 바이러스학적 실패를 경험한 환자는, 이 약으로 12주 치료하는 것을 고려해 볼 수 있다. 유전자형 3형에 감염된 환자 중 투석을 받는 환자를 포함한 중증의 신장애 환자(eGFR <30 mL/min/1.73 m2)또는 말기신질환(ESRD) 환자에게 이 약과 소포스부비르를 병용투여했을 때의 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다. **5. 간장애 환자** 경증의 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 이 약의 임상적 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않으며 그라조프레비르의 혈장농도가 증가할 것으로 예상되기 때문에, 이 약을 투여하지 않는다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에서 그라조프레비르의 혈장농도가 유의하게 증가할 것으로 예상되기 때문에 이 약을 투여하지 않는다 *[사용상의 주의사항, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 4. 4) 간장애 환자 항 참조].* 간 이식 대기 중인 환자 또는 간 이식 수여자에서 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다. 이 약을 시클로스포린과 병용할 경우 그라조프레비르의 혈장농도가 증가하였다. 시클로스포린과 병용투여하지 않는다 *[사용상의 주의사항, 5. 3) 확인된 약물상호작용 및 기타 잠재적인 약물상호작용 항 및 표 5 참조].* **6. HCV/HBV (B형 간염 바이러스) 동시감염환자** HCV/HBV 동시감염환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. HBV 치료제의 권장 용량은 *사용상의 주의사항, 5. 4) 이 약과 임*

		상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물 항을 참조한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.11.21.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국 허가(16.1.28) - 유럽 허가(16.7.22) - 캐나다 허가(16.1.19)		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서		종양약품과	심사담당자	(안유) 박소라, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 서진주, 우선욱, 김명호

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서 유전자형 1형 및 4형 만성 C형 간염의 치료

○ 용법·용량

1. 권장용량

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

권장 치료요법 및 치료기간을 아래 **표 1** 에 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	12주
	이전 PegIFN/RBV/PI 치료 경험이 있는 환자[3]	이 약 + 리바비린[4]	12주
유전자형 1b	이전 치료 경험이 없는 환자 또는 이전 PegIFN/RBV 치료 경험이 있는 환자[2]	이 약	12주
	이전 PegIFN/RBV/PI 치료 경험이 있는 환자[3]	이 약 + 리바비린[4]	12주
유전자형 4[5]	이전 치료 경험이 없는 환자	이 약	12주
	이전 PegIFN/RBV 치료 경험이 있는 환자[2]	이 약 + 리바비린[4]	16주

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 단백분해효소억제제(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 kg은 1일 1000 mg, 81-105 kg은 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 단백분해효소억제제 (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.임상시험 항]*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. 신장애 환자

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

3. 간장애 환자

경증의 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C)의 간장애 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. *[사용상의 주의사항, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 4) 간장애 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) B형 간염 바이러스 재활성화 위험

HCV/HBV 동시감염 환자에서 간부전, 사망례를 포함한 HBV 재활성화가 C형 간염 치료를 위해 직접 작용 항바이러스제로 치료 중 또는 치료 후 보고되었다. 직접 작용 항바이러스제 치료를 시작하기 전 모든 환자의 현재 또는 기존 HBV 감염 증거를 스크리닝해야 한다. 현재 또는 이전 HBV 감염 환자는 이 약의 치료 중 및 치료 후 간염의 급성 악화(hepatitis flare) 또는 재활성화 확인을 위해 임상적 및 실험실학적 검사(예, HBsAg, HBV DNA, ALT, 빌리루빈 등)로 주기적으로 모니터링해야 한다. HBV의 재활성화가 나타난 경우, 전문가와 상의한다.

2) ALT 상승 위험 증가

이 약의 임상시험 기간 중 리바비린과의 병용 여부와 상관없이, 통상 치료 시작 8주차 또는 그 이후 시점에 <1%의 환자에서 ALT가 정상상한치(ULN)보다 5배 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 65세 이상 환자 (2% [3/187]에서 더 높게 발생하였다 *[3. 이상반응, 1) 임상시험에서의 경험 항 참조]*.

치료 시작 전, 치료 8주차 및 임상적 지시에 따라 실험실적 간 검사를 수행해야 한다. 16주 치료요법 대상 환자의 경우, 치료 12주차에 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 10배 초과로 지속적으로 상승할 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.
- 만약 ALT 수치 상승과 함께 간염의 증상 또는 징후, 포합빌리루빈, 알칼리인산분해효소 또는 INR의 증가 등이 나타날 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

3) 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.

4) 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 6**에 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) 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]

4) 이 약을 리바비린과 병용할 경우, 리바비린의 투여 금기사항이 이 약과의 병용요법에도 적용된다. 리바비린 투여와 관련된 금기사항은 해당 허가사항을 참조한다.

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

표2 : 병용금기 약물(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 (*Hypericum perforatum*)	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.

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 표9 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.

<u>이전 치료 경험이 없는 환자에서 이 약의 약물이상반응</u>

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 3**에 나타내었다. 이 약으로 치료받은 후 약물이상반응을 보고한 환자 중 73%는 경증에 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 또

는 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 임상시험 이었다. 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/mm^3 이었다.

<u>이전 치료 경험이 있는 환자에서 리바비린과의 병용투여 여부와 무관한 이 약의 약물이상반응</u>

C-EDGE TE 임상시험은 이전 치료경험이 있는(treatment-experienced, TE) 환자에서의 무작위배정, 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 중등도 또는 중증의 약물이상반응을 아래 **표 4**에 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 16주간 투여받은 환자 중 약물이상반응으로 인해 치료를 영구 중단한 환자의 비율은 3% 이었다. 대상성 간경변 환자에서의 약물이상반응 종류 및 중증도는 간경변이 없는 환자에서와 동등하였다.

표 4 : C-EDGE TE 임상시험에서 이 약으로 12주 또는 이 약과 리바비린을 병용하여 16주간 치료한 이전 페그인터페론/리바비린 치료 경험이 있는 만성 C형 간염 환자의 2% 이상에서 보고된 약물이상반응 (중등증 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 10명에게 리바비린 병용투여 여부와 무관하게 이 약을 투여하였을 때 보고된 약물이상반응의 종류 및 중증도는 HIV 동시감염이 없는 환자에서와 동등하였다. 12주간의 이 약 단독투여치료 종료 시점에 관찰된 CD4+ T-cell 수치 증가량의 중앙값은 32 cells/mm^3 이었다. 16주간의 이 약과 리바비린 병용투여치료 종료 시점에 관찰된 CD4+ T-cell 수치 감소량의 중앙값은 135 cells/mm^3 이었다. 혈장 HIV-1 RNA가 억제되지 않아 항레트로바이러스치료요법을 변경한 환자는 없었다. AIDS-관련 기회감염을 경험한 환자도 없었다.

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

<u>혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신장애 환자에서 이 약의 약물이상반응</u>
C-SURFER 임상시험은 중증의 신장애(혈액투석을 받는 환자를 포함하여 4기 또는 5기 만성신질환 환자)를 가지는 대상성 간질환(간경변 유무와 무관)의 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자 235명에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 안전성을 위약과 비교한 임상시험이었다 *[11. 임상시험, 5) 혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신질환을 앓고 있는 유전자형 1형 HCV 간염 환자를 대상으로 한 임상시험 항 참조]*. 이 약으로 12주간 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 4기 또는 5기 만성 신질환을 가지면서 이 약으로 12주간 치료한, 치료 경험이 없거나 페그인터페론/리바비린 치료경험이 있는 만성 C형 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%

<u>리바비린과의 병용투여 여부와 무관하게 이 약 투여 환자에서의 검사치 이상</u>

혈청 후기 ALT 상승

이 약의 임상시험 기간 중 리바비린과의 병용 여부나 투여 기간과 상관 없이, 통상 치료 시작 8주차(평균 발병시간은 10주이며 6-12주 범위) 또는 그 이후 시점에 <1%(13/1690)의 환자에서 ALT가 정상상한치(ULN)보다 5배 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 발생율은 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 2.5배 초과 상승한 것이 관찰되었다. 이러한 빌리루빈의 상승은 상당히 간접적이며 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 12주 치료한 환자에서 -0.3 g/dL, 이 약과 리바비린을 병용하여 16주간 치료한 환자에서는 약 -2.2 g/dL 이었다. 헤모글로빈은 치료 시작 후 첫 8주간 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.

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) 신장애 환자

경증, 중등증 또는 중증의 신장애 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. 신장애 환자 참조]*.

4) 간장애 환자

경증의 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. HCV에 감염된 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 이 약의 임상적 안전성 및 유효성 자료가 충분하지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않으며, 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에서는 HCV에 감염되지 않은 Child-Pugh C 환자에서 그라조프레비르의 노출이 약 12배 정도 유의하게 증가하였기 때문에 이 약을 투여하지 않는다 *[용법용량, 3. 간장애 환자 및 사용상의 주의사항 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, 병용투여 된 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.

엘바스비르는 사람의 장 내의 P-gp에 대한 약한 억제활성을 나타내며, 그라조프레비르는 *in vitro*에서 P-gp의 억제제가 아니다. 따라서 이 약을 P-gp의 기질과 병용했을 때 용량 조절 없이 투여할 수 있다. 엘바스비르와 그라조프레비르는 사람에서 OATP1B의 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) 2의 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.

3) 확인된 약물상호작용 및 기타 잠재적으로 유의한 약물상호작용

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

이미 확인되었거나 잠재적으로 임상적으로 유의할 수 있는 약물상호작용을 **표 6**에 나타내었다. 제시된 약물상호작용 정보는 이 약으로 수행된 임상시험 또는 개별성분

으로서 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 항 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/엠트리시타빈/테노포비르(디소프록실푸마레이트 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 저해제#:		
아토르바스타틴‡	↑ 아토르바스타틴	엘바스비르와 그라조프레비르를 아토르바스타틴과 병용투여했을 때 아토르바스타틴의 농도

		가 증가한다. 이 약과 병용투여할 때 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다#.
로수바스타틴‡	↑ 로수바스타틴	엘바스비르와 그라조프레비르를 로수바스타틴과 병용투여했을 때 로수바스타틴의 농도가 증가한다. 이 약과 병용투여할 때 로수바스타틴의 용량은 1일 10 mg을 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#.
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 저해제의 목록은 *사용상의주의사항, 6. 상호작용, 4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물 항*을 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, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 프레드니손, 랄테그라비르, 리바비린, 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 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. 사람

에서의 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

18세 미만 소아에서의 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.

5) 고령자

리바비린 병용 여부와 관계 없이 이 약의 임상시험은 65세 이상의 환자 187명을 포함하였다. 65세 이상의 환자에서 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장농도가 증가하는 것이 관찰되었다. 임상시험에서 후기 ALT 상승은 65세 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 C형 간염 바이러스에 대한 직접-작용 항바이러스 제제인 엘바스비르와 그라조프레비르의 고정용량 복합약물이다 *[10. 임상약리학, 2) 약물동력학, (2) 미생물학 참고].*

2) 약물동력학

(1) **심장 전기생리학 (Cardiac Electrophysiology)**

엘바스비르와 그라조프레비르에 대한 Thorough QT 시험이 수행되었다.

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

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

(2) **미생물학**

① **작용기전**

이 약은 HCV 바이러스의 생명주기 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 NS5A의 억제제로서, HCV NS5A는 바이러스 RNA 복제와 비리온(virion) 구성에 필수적이다. 엘바스비르의 작용기전은 세포배양 항바이러스 활성 시험과 약물내성 맵핑 시험을 토대로 규명되었다.

그라조프레비르는 HCV NS3/4A 단백분해효소억제제로서, HCV NS3/4A 단백분해효소는 HCV로부터 만들어진 다단백(polyprotein)의 단백분해성 절단을 담당하며 (절단 후 성숙형태의 NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B 단백질을 형성) 바이러스 복제에 필수적이다. 생화학적 활성시험에서 그라조프레비르는 재조합 HCV 유전자형 1a, 1b, 4a의 NS3/4A 단백분해효소의 단백분해활성을 억제하였고, 이 때 IC_{50} 는 각각 7 pM, 4 pM 및 62 pM 이었다.

② **항바이러스 활성**

HCV replicon 분석에서 유전자형 1a, 1b, 4에서의 full-length replicon에 대한 엘바스비르의 EC_{50}은 각각 4 pM, 3 pM, 및 0.3 pM이었다. 임상시험 분리물에서 얻은 NS5A 서열을 인코딩하는 chimeric replicon에 대한 엘바스비르의 EC_{50} 중앙값은 유전자형 1a에 대해 5 pM (범위 3 – 9 pM; N=5), 유전자형 1b에 대해 9 pM (범위 5 – 10 pM; N=4), 유전자형 4a에 대해 0.2 pM (범위 0.2 – 0.2 pM; N=2), 유전자형 4b에 대해 3,600 pM (범위 17 – 34,000 pM; N=3), 유전자형 4d에 대해 0.45 pM (범위 0.4 – 0.5 pM, N=2), 유전자형 4f에 대해 1.9 pM (N=1), 유전자형 4g에 대해 36.3 pM (범위 0.6 – 72 pM, N=2), 유전자형 4m에 대해 0.6 pM (범위 0.4 – 0.7 pM; N=2), 유전자형 4o에 대해 2.2 pM (N=1), 유전자형 4q에 대해 0.5 pM (N=1) 이었다.

HCV replicon 분석에서, 유전자형1a, 1b, 4에서의 full-length replicon에 대한 그라조프레비르의 EC_{50}은 각각 0.4 nM, 0.5 nM, 0.3 nM이었다.

임상시험 분리물에서 얻은 NS3/4A 서열을 인코딩하는 chimeric replicon에 대한 그라조프레비르의 EC_{50} 중앙값은 유전자형 1a에 대해 0.8 nM (범위 0.4 – 5.1 nM; N=10), 유전자형 1b에 대해 0.3 nM (범위 0.2 – 5.9 nM; N=9), 유전자형 4a에 대해 0.3 nM (N=1), 유전자형 4b에 대해 0.16 nM (범위 0.11-0.2 nM; N=2), 유전자형 4g에 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, 4에 대한 세포배양에서 엘바스비르와 그라조프레비르에 대한 감수성이 저하되어 있는 HCV replicon이 선택되었으며, 여기에는 NS5A 또는 NS3 각각에서 내성 관련 아미노산 치환이 발현되어 있었다. 세포배양에서 선정되었거나 2b상 및 3상 임상시험에서 확인된 NS5A 또는 NS3에서의 아미노산 치환의 대부분은 유전자형 1a, 1b 또는 4 replicon에서 표현형으로 분석되었다.

엘바스비르의 경우, HCV 유전자형 1a replicon에서 NS5A의 단일 치환인 M28A/G/T, Q30D/E/H/K/R, L31M/V, H58D 및 Y93C/H/N은 엘바스비르의 항바이러스 활성을 1.5배에서 2000배까지 감소시켰다. 유전자형 1b replicon에서는 NS5A의 단일 치환인 L28M, L31F, Y93H가 엘바스비르의 항바이러스 활성을 2배에서 17배까지 감소시켰다. 유전자형 4 replicon에서는 NS5A의 단일 치환인

L30S, M31V, Y93H가 엘바스비르의 항바이러스 활성을 3배에서 23배까지 감소시켰다. 전반적으로, HCV 유전자형 1a, 1b, 4 복제단위에서 엘바스비르 내성과 관련된 치환들이 조합되면서 엘바스비르의 항바이러스 활성이 추가로 저하되었다.
그라조프레비르의 경우, HCV 유전자형 1a replicon에서 NS3의 단일 치환인 Y56H, R155K, A156G/T/V 및 D168A/E/G/N/S/V/Y는 그라조프레비르의 항바이러스 활성을 2배에서 81배까지 감소시켰고, V36L/M, Q80K/R 또는 V107I 단일 치환은 세포배양에서 그라조프레비르의 항바이러스활성에 영향을 미치지 않았다. 유전자형 1b replicon에서는 NS3의 단일 치환인 F43S, Y56F, V107I, A156S/T/V, D168A/G/V가 그라조프레비르의 항바이러스 활성을 1.5배에서 375배까지 감소시켰다. 유전자형 4 replicon에서는 NS3의 단일 치환인 D168A/V가 그라조프레비르의 항바이러스 활성을 110배에서 320배까지 감소시켰다. 전반적으로, HCV 유전자형 1a, 1b, 4 replicon에서 그라조프레비르 내성과 관련된 치환들이 조합되면서 그라조프레비르의 항바이러스 활성이 추가로 저하되었다.

임상시험
제2상과 제3상 임상시험에서 리바비린과의 병용 여부와 상관없이, 이 약 또는 엘바스비르 + 그라조프레비르를 포함하는 요법으로 치료받은 시험대상자에 대한 통합분석에서 바이러스 반응 실패를 경험한 환자 중 서열분석데이터가 확보된 50명의 시험대상자에 대해 두 가지 약물표적에서의 내성분석이 수행되었다 (6명은 치료 중 바이러스 반응 실패, 44명은 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 30명/37명 (81%), 유전자형 1b 환자 7명/8명 (88%), 유전자형 4 환자 5명/5명 (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 29/37명 (78%), 유전자형 1b 환자 2/8명 (25%), 유전자형 4형 환자 2/5명 (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 23/37명 (62%), 유전자형 1b 환자 1/8명 (13%) 및 유전자형 4형 환자 2/5명 (40%)에서 검출되었다.

표 7 : 리바비린과의 병용 여부와 상관 없이, 제2상과 제3상 시험에서 이 약 투여의 통합분석에서 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 단백분해효소 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 1일 1회 + 그라조프레비르 100 mg 1일 1회 + 리바비린 요법을 12주동안 투여하였다. 기존 페그인터페론 + 리바비린 + HCV 단백분해효소억제제 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% (21/24명)에서 SVR에 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 NS3내성 관련 치환이 없었던 환자의 100% (55/55)에서 SVR에 도달하였다. 3명의 바이러스학적 실패 환자에서는 기저시점에서 다음의 NS3 또는 NS5A 치환체/유전다형을 가지고 있었다: NS3 R155T/D168N, NS3 R155K과 NS5A H58D, NS3 T54S과 NS5A L31M. NS5A 억제제를 포함하는 다른 치료요법에서 실패한 환자에 대한 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.

⑥ 내성 관련 치환의 지속성

NS5A와 NS3에서 각각 엘바스비르 및 그라조프레비르 치료 후 나타난 아미노산 치환의 지속성은 제2상 및 제3상 임상시험에서 치료 후 최소 24주까지의 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 1a형 감염 환자에서,

NS5A 내성 관련 치환들이 추적관찰 12주 시점에 검출 가능한 수준까지 지속된 비율은 95% (35/37명) 이었고, 추적관찰 24주 시점의 자료가 확보된 환자에서는 100% (9/9명) 이었다.

유전자형 1a형 감염 환자에서, NS3 내성 관련 치환들이 추적관찰 24주 시점에 검출 가능한 수준까지 지속된 비율은 31% (4/13명) 이었다. 유전자형 1b형 감염 환자에서, NS3 내성 관련 치환들이 추적관찰 24주 시점에 검출 가능한 수준까지 지속된 비율은 50% (1/2명) 이었다.

치료 후 나타난 NS5A 및 NS3 내성 관련 치환들이 발생한 유전자형 4형 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 유전다형의 효과**

이전 치료 경험이 없거나 이전 치료 경험이 있는 유전자형 1형 감염 환자에서 NS5A 또는 NS3 아미노산 유전다형과 치료반응 사이의 상관관계를 연구하기 위한 집단 뉴클레오티드 서열분석(population nucleotide sequencing)을 수행하였다. 내성 관련 위치에서의 기저시점 NS5A 유전다형(대조 아형 대비 28, 30, 31 또는 93 위치에서의 모든 NS5A 아미노산 유전다형) 및 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 또는 175 위치에서의 기저시점 NS3 유전다형을 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 1a형에 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 표9 참조), 이는 이전 치료 경험 유무나 대상성 간경변 상태와 무관하였다. 유전자형 1a형 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 1a형에 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 1a형에 감염된 환자※ 중 기저시점에서 엘바스비르 활성을 5배 넘게 감소시키는 특정 NS5A 유전다형 존재 여부에 따른 SVR12

엘바스비르 활성을 5배 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 1a형 감염 환자에서 NS3 Q80K 유전다형은 치료반응에 영향을 미치지 않았다. 다른 위치의 NS3 내성 관련 변이는 흔하지 않으며, 치료반응의 감

소와 관련이 없었다.

유전자형 1b

이 약 12주 요법으로 치료 시 유전자형 1b형 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

제2상과 제3상 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 뉴클레오티드 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 뉴클레오티드 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 1일 1회 5 – 100 mg 범위에 걸쳐 대략 용량-비례적이었다. 그라조프레비르의 경구 노출은 건강한 대상자에 비교 시, HCV-감염 환자에서 대략 2배 높았다. HCV-감염 환자에서 그라조프레비르의 약물동태학은 1일 1회 10 – 800 mg 범위에 걸쳐 용량-비례보다 더 많이 증가하였다. 이 약

과 리바비린을 병용투여 했을 때, 이 약 단독투여와 비교하여 엘바스비르와 그라조프레비르의 혈장 AUC와 C_{max}에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 간 경변이 없는 HCV-감염 환자에 대한 엘바스비르 및 그라조프레비르의 정상상태 약동학 변수값의 기하평균을 아래 **표 10**에 나타내었다. HCV-감염 환자에 이 약을 1일 1회 투여하였을 때, 엘바스비르와 그라조프레비르는 약 6일 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 3시간째에 관찰되었고 (범위 3 - 6 시간); 그라조프레비르의 최고 혈장농도는 T_{max}중앙값인 2시간째에 관찰되었다 (범위 30분 - 3시간). 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 kcal는 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 1.5배와 2.8배 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 그라조프레비르와 둘 다 사람의 혈청 알부민과 α1-산 당단백질에 결합한다. 집단약동학 모델링을 통해 추정한 엘바스비르와 그라조프레비르의 겉보기 분포용적은 각각 약 680 L 및 1250 L 이다.

비임상 분포시험에서 엘바스비르는 간을 포함한 대부분의 조직 내로 분포하는 반면, 그라조프레비르는 OATP1B1/3 간 흡수 수송체를 통한 능동수송에 의해 주로 간으로 분포한다.

(4) 대사

엘바스비르와 그라조프레비르는 주로 CYP3A에 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 신장애 환자

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

종합하면, 혈액투석을 받고 있거나 받고 있지 않은 HCV-감염 신장애 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 - 6점), 중등도의 간장애 (Child-Pugh 분류 B [CP-B], 7 - 9점) 및 중증 간장애 (Child-Pugh 분류 C [CP-C], 10 - 15점)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 의미있는 차이가 관찰되지 않았다. 집단약동학 분석에서, 대상성 간경변이 있는 HCV 감염 환자에서 엘바스비르의 정상상태 AUC값은 간경

변이 없는 HCV 감염 환자에서와 유사하였다.

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

③ 소아

18세 미만 소아에서의 이 약의 약동학은 입증되지 않았다.

④ 고령자

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

⑤ 인종

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

⑦ 체중/BMI

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

11. 임상시험

1) 임상시험 개요

2건의 위약대조 임상시험과 4건의 비대조 임상시험으로 구성된 2상 및 3상 임상시험에서 (대상성 간경변 유무와 관계없이) 대상성 간질환이 있는 약 1401명의 유전자형 (GT) 1, 4, 또는 6형 만성 C형 간염 (CHC) 감염환자에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 이들 6건 임상시험(n=1373)의 개요를 표 11에 제시하였다. C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SCAPE 및 C-EDGE TE 임상시험에는 유전자형 6형 환자도 포함되어 있었으나 (n=28), 이 약은 유전자형 6형에서의 적응증이 없으므로 유전자형 6형 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	• 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	• 이 약 12 주 (N=217)
C-SURFER (이중 눈가림)	GT 1 대상성 간경변을 동반 또는 동반하지 않는 TN 또는 TE 혈액투석을 포함하는 중증의 신장애 환자	• EBR* + GZR* 12 주 (N=122) • 위약 12 주 (N=113)
C-SCAPE (공개-라벨)	GT 4 간경변을 동반하지 않는 TN	• 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 일부 포함	• 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	• 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 1일 1회 경구로 투여하였다. 리바비린(RBV)을 투여받은 환자들에서는, 리바비린 용량은 체중에 비례하여 산정하였고 (66 kg 미만은 1일 800 mg, 66 - 80 kg은 1일 1000 mg, 81 - 105 kg은 1일 1200 mg, 105 kg 초과는 1일 1400 mg), 1일 용량을 2회로 나누어 음식과 함께 경구로 투여하였다.
지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)이 모든 임상시험의 1차 평가 변수였으며 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/mL인 분석법이 사용되었다.

2) 이전 치료 경험이 없는 유전자형 1형 만성 C형 간염 환자를 대상으로 한 임상시험

들 (C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION)

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

C-EDGE TN은 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/m^{2}였고; 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 C형간염에 감염되어 있었다.

C-EDGE COINFECTION은 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/m^{2}였고; 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 TN과 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 돌파현상을 나타낸 환자를 포함.

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

‡ 기저시점의 NS5A 유전다형에 따른 SVR은 *[10.임상약리학 ⑦ 치료 반응에 대한 기저시점 HCV 유전다형의 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 1:1:1:1의 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/m^{2}였고; 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 13**에 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 12 주 N=96	이 약 + RBV 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)
재발	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)
재발	100% (33/33)	100% (35/35)

* 바이러스 돌파현상 또는 반동현상을 나타낸 환자를 포함.

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

‡ 기저시점의 NS5A 유전다형에 따른 SVR은 *[10.임상약리학 ⑦ 치료 반응에 대한 기저시점 HCV 유전다형의 효과]*항을 참조.

§ 1a 또는 1b 이외의 유전자형 1형의 아형을 포함.

¶ 치료 무반응자 및 부분 반응자를 포함.

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

C-SALVAGE 임상시험은 이전 PegIFN+RBV과 함께 보세프레비르, 시메프레비르 또는 텔라프레비르 병용 치료에 실패했고 대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않는 유전자형 1형 감염 피험자를 대상으로 한 공개-라벨, 단일군 임상시험 이었다. 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/m^{2}였고; 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 기저

시점의 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 재발이 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 *[9 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 m^2)또는 5기(eGFR <15 mL/min/1.73 m^2)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 회 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 무작위 배정된 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 14**에 나타내었다.

표 14 : C-SUFFER: 혈액투석을 받는 환자를 포함하여 중증의 신장애 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 기타‡	<1% (1/122) 5% (6/122)
유전자형에 따른 SVR	
유전자형 1a형 유전자형 1b형§	97% (61/63) 92% (54/59)
대상성 간경변 유무에 따른 SVR	
간경변 없음 간경변 있음	95% (109/115) 86% (6/7)
이전 HCV 치료 여부에 따른 SVR	
치료경험 없음 치료경험 있음	95% (96/101) 90% (19/21)
투석 여부에 따른 SVR	
투석하지 않음 투석함	97% (29/30) 93% (86/92)
만성신질환 단계에 따른 SVR	
4기 5기	100% (22/22) 93% (93/100)

* 집중PK군 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 치료 경험이 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 12주 동안 투여받았으며, 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 16주 동안 투여받도록 무작위 배정된 환자에서의 SVR12는 100%(8/8)였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 엘바스비르

* 주성분 제조원 : MSD International GmbH

- 주소 : Ballydine, Kilsheelan, Co. Tipperary, 아일랜드
- DMF 등록번호 : 수90-17-ND

○ 그라조프레비르

* 주성분 제조원 : MSD International GmbH

- 주소 : Ballydine, Kilsheelan, Co. Tipperary, 아일랜드
- DMF 등록번호 : 수90-18-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/신약)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제2항 (신약)

1. 신약 2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임 - 재심사기간 : 2016.11.21.～2022.11.20. - 재심사신청기간 : 2022.11.21.～2023.02.20. 3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.)을 준수할 것 4. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.03.10.				2016.03.10.
보완요청 일자		2016.05.27.	2016.05.27.	2016.07.21.	2016.06.08.
보완접수 일자		2016.07.26.	2016.07.26.	2016.09.05.	2016.07.27.
최종처리 일자	2016.11.21.				2016.10.14.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조 제7호

[별표1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

제출자료 / 구분	자료번호																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

면제여부 : -

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 DAA인 그라조프레비르/엘바스비르의 고정용량복합제로서 이전 치료 경험이 없거나 있는 유전형 1, 4형의 만성 C형 간염(HCV/HIV 동시 감염 환자 포함)에 대한 만성 C형 간염 치료제의 신물질 의약품이다.
- 현재 DAA제제로서 만성 C형 간염 치료제는 PR과의 병용요법으로 보세프레비르, DAA 요법만으로 다클라타스비르, 아수나프레비르, 소포스부비르, 소포스부비르/레디파스비르가 허가받았다.
- 신청 효능효과 및 용법용량에 대하여 제출된 주요 임상시험에서 안전성 및 유효성을 입증하였다. 가교자료는 한국인이 포함된 다국가 임상시험자료로서 제출되었으며 가교자료에서 한국인은 코카시아인과 안전성 및 유효성에 있어서 유사한 경향을 보였다.
- GT1a형과 관련하여 기저 NS5A RAV의 존재가 유효성에 영향을 미치는 바, 이에 대한 정보를 사용상 주의사항에 반영하고, 신중투여항에 기저 NS5A RAV 검사를 고려하도록 설정하고 RMP에서 기저 NS5A RAV 검사하도록 설정하였다.
- 2016년 위해정보과 안전성 정보 및 국외 안전성 정보에 따라 HBV 재활성화 위험에 대하여 사용상 주의사항에 반영하였다.
- 안전성과 관련하여 시험 전반적으로 내약성은 좋았다.
- RMP 제출하였다.
- 비임상시험자료는 허가에 적합하였다.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 제파티어정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전
  - 그라조프레비르 : NS3/4A 프로테아제의 저해제
  - 엘바스비르 : HCV NS5A 단백질 대상으로 HCV 복제 및 비리온 생성을 억제한다.
- 신청품목은 Grazoprevir (HCV NS3/4A 프로테아제 저해제)와 Elbasvir (HCV NS5A 저해제)의 Grazoprevir/Elbasvir 고정용량 복합제로 개별 약물 단독투여와 비교시 RAV(Resistance Associated Variants)의 발생에 대해 더 높은 장벽을 가진다. 투석 환자를 포함한 말기 신장애 환자에서도 투여 가능하도록 개발되었다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 Grazoprevir (HCV NS3/4A 프로테아제 저해제)와 Elbasvir (HCV NS5A 저해제)의 고정용량 복합제인 Grazoprevir/Elbasvir으로 GZR은 V36A/L/M (telaprevir), T54A/S (telaprevir), Q80K/R (simeprevir)와 같은 다른 프로테아제 저해제의 치료 실패로 인한 내성 연관 변종(Resistance Associated Variants, RAV)에 대한 완전한 효력을 유지한다. EBR은 다른 NS5A 저해제들에 대한 내성작용을 부여해 주는 유전형(genotype) 1a NS5A RAVs, M28V, Q30L와 유전형 1b RAVs, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C에 대해 효력을 유지한다. GZR과 EBR의 복합투여는 복제단위(replicon) 세포에서 연구된 대부분의 용량범위에 걸쳐, 길항작용의 증거 없이 부가적인 효과를 나타낸다. GZR과 EBR의 복합투여는 개별 약물의 단독투여와 비교 시, RAV의 발생에 대해 더 높은 장벽을 가진다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성 HCV 감염은 전 세계 약 1억 7천만 명이 감염된 세계적인 건강 문제로 미국과 유럽에서 만성 HCV 감염환자는 각각 최대 5백만명과 천만명에 이르는 것으로 추산된다. HCV 전염은 불안전한 주사, 부적합한 의료기구의 멸균, 미선별(unscreened) 혈액 및 혈액제품의 수혈, 감염성 공여자로부터 이식을 통해 감염된 혈액에 대한 경피적 노출에 의해 일차적으로 이루어진다. HCV 유전형(genotype, GT)에는 6가지 주요 유형이 있고 각 GT에는 별개의 하위-유전형(sub-genotypes)이 존재한다. GT1은 가장 우세한 유전형으로서, 전세계 전체 감염 중 약 46%와 북미 지역, 라틴아메리카, 유럽지역 감염의 60-70%를 차지한다. GT1은 2개의 주요 하위형인 GT1a와 GT1b로 나뉜다. GT1b는 세계적으로 가장 흔한 하위형으로서 아시아에서 우세하다. GT1a는 아메리카 지역에서 우세하다. 미국의 경우, GT1a (약 46%)는 GT1b (약 26%)보다 빈번하다. HCV 감염은 최초 감염과 장기 기능장애 발생 사이에 긴 간격이 존재하는 만성질환이다. HCV에 감염된 사람 중 대략 5-25%는 2-12주 내에 자발적으로 회복하는 반면, 55-85%는 만성 HCV 감염으로 진행하게 된다. 만성 HCV 감염은 건강-관련 삶의 질에 부정적인 영향을 미치며, 가장 흔히 보고되는 증상 중 하나는 피로감이다. 만성 HCV 감염의 가장 유의한 영향은 간경변증, 말기 간 질환(대상부전), 간세포 암종(HCC) 및 간-관련 사망을 초래하는 만성 간염증이다. 치료를 하지 않는 경우, 만성 HCV 감염자 중 16%와 41%는 감염 후 각각 20년 및 30년 이내에 간경변증을 경험한다. 간경변증은 사망을 초래하거나 간 이식을 요할 수 있는 간 대상부전으로 진행될 위험이 높다. 만성 HCV 감염은 선진국에서 간 이식에 대한 우선적인 적응증이며 간세포 암종(HCC)의 주요 원인이다. 만성 HCV 감염은 일반집단에 비해 선천성 혈액 장애, HIV 또는 만성 신 질환(chronic kidney

disease, CKD) 환자에서 더 빈번하다. 만성 HCV-감염자에서는 만성 신 질환(CKD) 발생 위험이 증가되어 있고 일부 집단(주사제제 투여 환자, HIV 감염 환자, 아프리카계 미국인)에서는 HCV 감염과 CKD의 위험이 모두 증가되어 있다.

- 만성 HCV 감염의 치료적 목적은 바이러스 치료, 바이러스의 박멸 달성으로서 이는 지속적 바이러스 반응(sustained virologic response, SVR)으로 정의된다. SVR은 간 질환의 생화학적 및 조직학적 완화(remission)로 측정되는 치료 경과의 개선과 연관성이 있다. 또한 SVR은 간 대상부전, HCC, 간 이식 및 총 사망률을 포함하는 장기간 합병증의 발생률의 감소와도 관련되어 왔다. 최근 약물개발은 경구요법, 인터페론-비함유(IFN-free) 요법으로서 바이러스의 구조적 단백질을 직접적 및 특이적으로 저해하는 직접-작용 항바이러스제(Direct-Acting Antivirals, DAA)와 같은 약물에 집중되어 왔다. 4가지 DAA 계열 약물이 개발된 바 있다: NS3/4A 프로테아제 저해제(Protease Inhibitors, PI), NS5A 저해제(NS5AI), 뉴클레오시드-모방(Nucleoside-Mimetic) NS5B 중합효소 저해제(NI), 비-뉴클레오시드 NS5B 중합효소 저해제(NNI). 이들 범주 내의 후보약물들은 유전자형에 걸친 효력과 각 유전자형과 하위-유전자형 내의 내성-관련-변종(resistance-associated-variants, RAV)에 대한 효력의 측면에서 상당한 다양성을 가질 수 있다. HCV의 생명주기 내에서 서로 다른 표적을 목표로 하는 DAA의 조합으로 구성되는 IFN-비함유 요법은 만성 HCV 감염의 제거에 매우 효과적일 수 있고 내약성이 양호하다는 명확한 증거가 현재 존재한다. 현재 국내 허가받은 직접작용항바이러스제제로는 다클라타스비르, 아수나프레비르, 소포스부비르, 소포스부비르/레디파스비르가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 직접작용항바이러스제 치료 중 B형 바이러스 재활성화가 보고된 바 있다(경고항 설정).
- 신청품목의 임상시험 동안 1% 미만 환자에서 ALT가 정상상한치 보다 5배 초과 상승이 나타났다. 이는 일반적으로 무증상이었으며 치료 도중 또는 치료 후 완화되었다(경고항 설정).

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

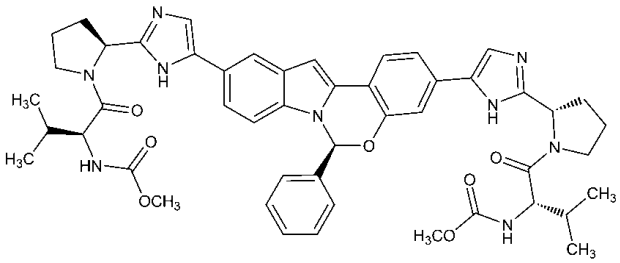
- 국내 임상시험계획승인받았음.(P052, P060, P068, P067)

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

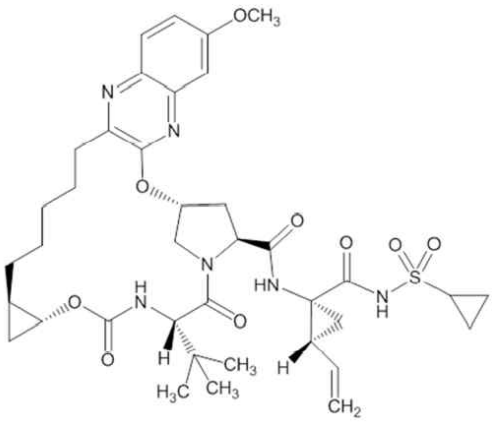
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Dimethyl N,N′-([(6S)-6-phenylindolo [1,2-c][1,3]benzoxazine-3,10-diyl]bis{1H-imidazole-5,2-diyl-(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl[(2S)-3-methyl-1-xobutane-1,2-diyl]})dicarbamate
- 일반명 : 엘바스비르(Elbasvir)
- 분자식 : $C_{49}H_{55}N_9O_7$ (MW : 882.02)
- 구조식 :



- 명칭 : (1aR,5S,8S,10R,22aR)-N-[(1R,2S)-1-[(Cyclopropylsulfonamido)carbonyl]-2-ethenylcyclopropyl]-14-methoxy-5-(2-methylpropan-2-yl)-3,6-dioxo-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-tetradecahydro-8H-7,10-methanocyclopropa[18,19][1,10,3,6]dioxadiazacyclononadecino[11,12-b]quinoxaline-8-carboxamide
- 일반명 : 그라조프레비르(Grazoprevir)
- 분자식 : $C_{38}H_{50}N_6O_9S$ (MW : 766.90)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 엘바스비르 : 별규

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

- 그라조프레비르 : 별규

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액

**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

1) 엘바스비르

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	이중PE+heat sealed foil bag/ fiberboard	적합
가속시험	25℃/60% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/용기	빛에 일부 분해되나 용기 내에선 안정

*기타 가혹 및 강제분해시험을 통해 유연물질 프로파일 변화 연구

2) 그라조프레비르

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE백+HDPE 드럼	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출/용기	빛에 일부 분해되나 용기 내에선 안정

*기타 가혹 및 강제분해시험을 통해 유연물질 프로파일 변화 연구

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	Al/Al 블리스터	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m^2 이상	노출	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품
  - 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 12개월 간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(엘바스비르 18개월, 그라조프레비르 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며 광안정성시험 결과 빛에 분해되나 용기포장 내에서는 안정함
- 완제의약품
  - 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 18개월 간 장기보존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(30개월)은 인정되는 것으로 사료되며 광안정성시험 결과 코팅정제는 빛에 민감하지 않음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

1) 그라조프레비르(GZR)

시험종류	종 및 계통	투여기간	투여경로	용량(mg/kg/day)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스 M	단회	po	150, 350mg/kg	X
반복투여 독성시험	마우스 M/F	1개월	po	20, 100, 200, 500mg/kg/day	X
	마우스	3개월	po	20, 100, 200, 500mg/kg/day	O
	랫트 F	7일	po	0, 20, 40, 200mg/kg/day	X
	랫트 F	1일 또는 7일	po	단회:50, 1000mg/kg 14일:50, 1000→300mg/kg	X
	랫트 M/F	1개월	po	0, 25, 50, 1000mg/kg/day	O
	랫트 M/F	1개월	po	0, 50mg/kg/day, 200mg/kg/day, 200mg/kg/bid	O
	랫트 M/F	6개월	po	0, 50mg/kg/day, 200mg/kg/day, 200mg/kg/bid	O
	개 M	9일	po	0, 3, 30, 300mg/kg/day	X
	개 M/F	1개월	po	0, 5, 20, 600mg/kg/day	O

		개 M/F	9개월	po	0, 5, 15, 300mg/kg/day→100mg/kg/day	O
유전독성 시험	복귀 돌연변이	S. typhimurium	48hr	in vitro	0-5000 ug/plate ±S9	X O
	염색체 이상	CHO cell	20hr	in vitro	10-60 ug/mL ±S9	O
	소핵	랫트		po	25-1000 mg/kg	O
					50mg/kg/day, 200mg/kg/day, 200mg/kg/bid	O
생식발생 독성시험	수태능 및 초기배발생 (pivotal 시험)	랫트 M/F	M:교미전15일~교미 F:교미전 15일~GD7일	po	0, 50, 200mg/kg/day, 200mg/kg/bid	O
	배・태자 발생 (pivotal 시험)	랫트 F	임신 6-20일	po	0, 50, 200mg/kg/day, 200mg/kg/bid	O
		토끼	임신 7-20일	iv	0, 25, 50, 100mg/kg/day	O
	출생전후 발생 및 모체기능	랫트 F	임신6일-출산20일	po	25, 100, 200mg/kg/bid	O
국소독성		소각막 혼탁 및 투과도 시험	4hr	in vitro	20% w/w(4시간)	O
피부자극		토끼	4hr	in vitro	0.5 g(4시간)	O
광독성		랫트	3일	po	290-700nm 50mg/kg/day, 200mg/kg/bid	O
국소림프절		마우스	3일	dermal	0, 5, 10, 25%	O
기전적 시험		마우스 M/F	12주+12주 회복기	in vivo	0, 200, 500mg/kg/day	X
		마우스	1개월	po	0, 200, 500mg/kg/day	X
		마우스	12주	po	500mg/kg/day	X
		마우스	1개월	po	200, 500mg/kg/day	X
		랫트, 개			랫트 6개월, 개 9개월 반복투여독성시험 결과에서 분석	X
병용 독성시험						
시험종류		종 및 계통	투여기간	투여경로	용량(mg/kg/day)	
반복투여독성		개 M/F	1개월	po	GZP/EBR 0/0, 5/0, 0/25, 5/25mg/kg/day	O

2) 엘바스비르(EBR)

시험종류	종 및 계통	투여기간	투여경로	용량(mg/kg/day)	GLP 준수
반복투여 독성시험	마우스 M/F	1개월	po	0, 10, 50, 300, 1000mg/kg/day	O
	랫트 M/F	7일	po	0, 10, 100, 750mg/kg/day	X
	랫트 M/F	14/15일	po	0, 100, 300mg/kg/day, 1000mg/kg/bid	O
	랫트 M/F	15일	po	100mg/kg/day	O
	랫트 M/F	3개월	po	0, 50, 300, 1000mg/kg/day	O
	랫트 M/F	6개월	po	0, 30, 300, 1000mg/kg/day	O

		개 M/F	14/15일	po	25mg/kg/day	O
		개	3개월	po	0, 2, 25, 1000mg/kg/day	O
		개	9개월	po	0, 5, 25, 1000mg/kg/day	O
유전독성 시험	복귀 돌연변이	S. typhimurium/ E.coli	48hr	in vitro	1.5~5000 ug/plate (±S9)	X O
	염색체 이상	CHO	20hr	in vitro	1.5-40 ug/mL	O
		CHO	24hr		1-5 ug/mL	X
	소핵	랫트	14/15일	po	0, 100, 300, 1000 mg/kg/bid	O
		랫트	4일	po	0, 30, 300mg/kg/day	X
생식발생 독성시험	수태능 및 초기배발생	랫트 M/F	M:교미전15일~교미 F:교미전 7일~GD7일	po	0, 50, 300, 1000mg/kg/day	O
	배・태자 발생	랫트	임신 6-20일	po	0, 30, 100, 300, 1000	X
		랫트 F	임신 6-20일	po	0, 50, 300, 1000	O
		토끼	임신 7-20일	po	0, 30, 100, 300, 1000	X
		토끼	임신 7-20일	po	0, 30, 100, 1000	O
	출생전후 발생 및 모체기능	랫트	임신6일-출산20일	po	0, 50, 300, 1000	O
국소독성(눈)		소각막 혼탁 및 투과도 시험	4hr	in vitro	20% w/w(4시간)	O
피부자극		EpiDerm tissue	1, 4, 24hr	in vitro	100mg/EpiDerm	O
광독성		랫트	3일	po	100, 1000mg/kg/day	O
국소림프절		마우스	3일	dermal	5, 10, 25%	O
가역성		개	1개월	po	0, 1000	O
용혈성		사람 백혈구	15min	in vitro	0.00002~0.01mg/mL	X

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

1) 그라조프레비르(GZR)

- 별도 단회투여독성시험 미수행, 반복투여독성시험에서 급성 독성 평가 결과 마우스, 랫트, 개에서 사망례 없었으며 급성독성 증거 없었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

1) 그라조프레비르(GZR)

- 랫트 및 개에 대하여 반복투여독성시험으로 각각 6개월, 9개월 수행하였음. 랫트에서는 총 빌리루빈 상승 등이 나타났으나 조직형태학적 소견은 없었다. 개에서는 고용량 300mg에서 과도한 체중 소실 및 기타 독성의 임상적 징후로 100mg으로 감량하여 진행하였으며 약물 관련 변화로 대변, 구토, 피부 및 눈의 황변, 적혈구 파라미터 이상, 총 빌리루빈 증가, ALP 상승 등을 보였다. 고용량에서는 고환, 간, 담낭, 부고환, 비장, 골수에서 약물 관련 조직학적 변화 보임. 수컷에서 고환의 세정관에서 중등도-현저한 퇴화 관찰. 정자수 감소 증가 초래되었다.
- GZR의 표적 장기는 간담즙계 (마우스, 랫트, 개), 수컷의 생식기관 (마우스, 개), 위장관계 (마우스, 랫트, 개), 신장

(마우스), 비장/골수 (개)였다.

- 6개월 랫트 반복투여독성시험에서 NOAEL 200mg/kg, bid, 9개월 개 반복투여독성시험에서 NOAEL 15mg/kg/day

2) 엘바스비르(EBR)

- 랫트 및 개에 대하여 반복투여독성시험으로 각각 6개월, 9개월 수행하였다. 랫트에서는 뚜렷한 영향 없었다. 개에서는 약물 관련 변화로 대변, 구토, 체중 소실, 위, 소장, 대장 내의 소화관 관련 림프조직, 림프절, 담낭내의 고립 림프소절 내의 공포형성 등을 보였다.
- EBR의 표적기관은 별도로 없었다. 약물 관련 조직학적 변화는 개의 림프조직에서 관찰된 가역적 인지질증이었다. 인지질증의 가역성 평가를 위하여 1개월 투여후 3개월 휴약시험에서 가역적 회복을 보였다.
- 6개월 랫트 반복투여독성시험에서 NOAEL ≥ 1000mg/kg/day, 9개월 개 반복투여독성시험에서 NOAEL ≥ 1000mg/kg/day

3) 그라조프레비르(GZR)/엘바스비르(EBR)

- 그라조프레비르/엘바스비르와의 병용요법에 대한 반복투여독성시험 1개월에서 병용투여에 의한 특별한 추가적인 안전성 양상은 보이지 않았다.
- 병용요법에 대한 NOAEL(GZR/EBR) 5/25mg/kg/day

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

1) 그라조프레비르(GZR)

- Ames test, CHO 염색체 이상 및 소핵시험에서 유전독성은 없었다.
- GZR의 불순물을 포함한 반복투여독성 및 유전독성은 별도 수행되지 않았으나, 반복투여독성시험에서 불순물을 포함한 로트로 시험하였다.

2) 엘바스비르(EBR)

- Ames test, CHO 염색체 이상 및 소핵시험에서 유전독성 없었다.
- EBR의 불순물을 포함한 반복투여독성 및 유전독성은 별도 수행되지 않았으나, 반복투여독성시험에서 불순물을 포함한 로트로 시험하였다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5))

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

1) 그라조프레비르(GZR)

- 랫트의 수태능 및 초기배시험에서 암컷 및 수컷의 약물 관련 수태능 영향, 전신 독성에 대한 영향 없었다. NOAEL 암컷 및 수컷 모두 ≥200mg/kg/bid

2) 엘바스비르(EBR)

- 랫트의 수태능 시험에서 수컷에서 부고환의 정자수의 경미한 감소보였으나 조직형태학적 변화 없었으며, 반복투여독성시험에서 교배 수행, 수태능, 배/태자 생존율, 고환 중량, 정자 운동성에 대한 평가와 일치되지 않으므로 의미 있지 았다. NOAEL 암컷 및 수컷 모두 1000mg/kg/day

4.2.4.2. 배・태자발생시험

1) 그라조프레비르(GZR)

- 배태자 독성시험에서 모체 및 태자에 영향 없었다. NOAEL 랫트 ≥200mg/kg/bid, 토끼 ≥100mg/kg/day

2) 엘바스비르(EBR)

- 배태자 발생시험에서는 모체 및 태자에 의미있는 영향 없었다. NOAEL 랫트 모체 및 태자 ≥1000mg/kg/day, 토끼 모체 및 태자 ≥1000mg/kg/day

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

1) 그라조프레비르(GZR)

- 출생전후 발생 및 모체기능시험에서 F0, F1에 영향 없었다. NOEL F0, F1 ≥200mg/kg/bid

2) 엘바스비르(EBR)

- 출생전후 발생 및 모체기능시험에서 F0에서 모체 체중증가의 일시적 감소, 식이섭취 감소가 있었으며 F1에 영향 없었다. NOAEL F0 ≥1000mg/kg/day , F1 ≥1000mg/kg/day

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 임상적 투여기간 6개월 미만으로 발암성 미수행하였다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

1) 그라조프레비르(GZR)

- 광독성, 눈 및 피부자극시험 결과 영향 없었다.

2) 엘바스비르(EBR)

- 광독성, 눈 및 피부자극시험 결과 영향 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험은 GLP 기관에서 수행하였다.
- 의약품등의 독성시험기준에 적합한 독성시험자료가 제출되었으며 반복투여독성시험은 GZR에 대하여 랫트 6개월, 개 9개월, EBR에 대하여 랫트 6개월, 개 9개월로 적합하고 각 성분의 표적장기는 GZR은 간담즙계 (마우스, 랫트, 개), 수컷의 생식기관 (마우스, 개), 위장관계 (마우스, 랫트, 개), 신장 (마우스), 비장/골수 (개)이고 EBR은 별도 표적기관은 없으며 조직학적 변화로 인지질증이 있음. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에서 급성 독성 평가로서 수행되었으며 급성 독성 증거 없었다.
- 생식발생독성시험, 유전독성시험은 의약품등의 독성시험기준에 적합하게 실시하였다. 유전독성시험 결과 두 성분 모두 음성이었으며, 생실발생독성시험에서는 GZR에 대해서는 영향 없었으며 EBR에 대해서는 수컷에서 정자수가 감소하였으나 이는 반복투여독성시험에서의 결과와 종합하여 볼 때 최소한의 독성 수준으로 볼 수 있다. 발암성은 임상적으로 6개월 미만 투여로 별도 수행하지 않았다. GZR과 EBR의 병용요법에 대한 반복투여독성시험은 1개월 수행하였으며 병용요법에 의한 특별한 추가된 안전성 프로파일은 없었다. 불순물에 대하여 별도 시험은 수행되지 않았으나 독성시험에서 불순물을 포함한 제조로트를 사용하여 수행하였으므로 불순물

에 대한 평가는 수행되었다고 할 수 있다.

- 허가사항과 관련하여 사람 대상의 임부 및 수유부, 수태능에 대한 시험은 수행되지 않았으며 생식발생독성시험 결과를 반영하여 허가사항을 기재하였다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로서 GZR는 in vitro 시험에서 HCV NS3/4A 프로테아제의 혁신적인 범-유전자형(pan-genotype) 저해제이고 EBR는 HCV 유전자형에 대한 광범위한 활성을 가진, HCV NS5A 단백질의 혁신적 저해제임이 입증되었다. GZR는 유전자형(GT) 1, 4, 6에서 나노몰 농도 미만의 EC50을 보이며 HCV 리보핵산(RNA)의 복제를 억제하였다. GT3에서는 나노몰 농도의 효력을 가진다. in vivo 시험에서 HCV 감염 침팬지 모델에서 바이러스 억제를 확인하였다. EBR는 in vitro 시험에서 GT1, GT4, GT6에서 낮은 피코몰 농도(EC50 ≤ 4 pM) 활성을 보이며 HCV 복제를 억제하였다. 이 약물은 GT3에서는 다소 더 낮은 효력을 가진다 (EC50 = 20 pM). GZR와 EBR 복합투여 시, HCV RNA 복제의 차단에 있어 부가적인 효과를 입증하였고 보다 높은 유전적 장벽을 생성함으로써 내성 발현을 억제하였다.
- 내성평가에서 GZR에 대하여 GT1b에서 가장 실질적인 효력 변이를 보인 아미노산 치환은 R155G/T/W, A156T/V, D168A/F/G/H/I/K/L/T/V/Y이었다. GT1a에서 가장 많이 변이된 치환은 Y56H 및 D168A/G/H/I/K/T/V이었다. Grazoprevir는 GT1a 및 1세대 프로테아제 저해제에 의해 빈번하게 유발되는 다수의 RAV에서 Q80K에 대항한 활성을 유지하였다. Grazoprevir의 효력은 NS5A 저해제에 의해 흔히 유발되는 RAV 패널과 NS5B 뉴클레오시드(nucleoside)와 비-뉴클레오시드 저해제에 대한 치명적 내성 돌연변이 대항해서도 유지되었다. EBR에 대하여 GT1a, GT1b, GT2a, GT3a에서 특히 Y93H 치환에 대해, 감소된 활성을 보였으나 이는 기존에 승인된 NS5A 화합물인 ledipasvir 및 ombitasvir보다는 개선된 수치였다. Elbasvir의 효력을 감소시킨 GT1a내의 추가적인 RAV는 L31M/V와 Q30D/E/H/K/R이었다. GT2a, GT5a, GT6a에서는, F/L28S/F와 L31F 위치에서 치환으로 인해 감소된 활성이 관찰되었다.
- GZR과 EBR에 대하여 개별 성분으로 안전성약리시험이 수행되었다. 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었다.
- GZR에 대하여 ADME는 랫트, 개에서 수행되었다. 생체이용률은 12-13%로 낮았으며, 조직분포는 제한적으로 방사능 활성은 주로 위장관계와 간에서 나타났다. 랫트와 토끼에서 태반을 통화하였다. 혈장단백결합은 랫트, 토끼, 개, 사람 모든 동물종에서 미결합 분율이 0.009~0.016으로 유사하였다. 랫트, 토끼, 개, 사람의 시험된 모든 종에서 산화성 대사는 주요 경로였고 순환하는 대사체는 거의 없었다. 방사능 활성의 전량이 대변으로 배설되었고 소변에서 회수율은 낮았다. 주요 배설 경로는 담즙 및/또는 대변 경로였다. 수유중인 랫트에서 유즙으로 배설되었다. EBR에 대하여 ADME는 랫트, 토끼, 개, 원숭이에서 수행되었다. 경구 생체이용률은 랫트에서 낮았고, 개에서 35%였다. 간을 포함한 대부분의 조직 내로 잘 흡수되었다. 랫트와 토끼에서 태반을 통과하였다. 혈장단백결합은 마우스, 랫트, 개, 원숭이, 사람에서 미결합 분율은 0.001 미만이었다. 모화합물로서 담즙, 소변, 대변으로 56.5%가 우세하게 제거되었다. 이외 산화성 대사체가 있었다. 랫트, 토끼, 개, 사람에서 미변화 화합물은 담즙성 배설을 거쳐 우세하게 제거되었다. 수유중인 랫트에서 유즙 배설되었다.
- GZR과 EBR에 대하여 약물상호작용을 평가하였다.

5.2. 효력시험

1) 그라조프레비르

- In vitro 항바이러스 활성
  - -. IC50는 GT1에서 1a 0.007nM, 1b 0.004nM, GT3a를 제외한 나머지 GT에서는 0.034-0.135nM 이었다. GT3a의 IC50은 0.690nM 이었다.
  - -. ProSEAP phenotype Assay 결과 EC50는 GT1a에서 2.3nM, GT1b에서 1.2nM, GT3a에서 363nM, GT4a에서 1.2nM 이었다.
  - -. GT1a 및 1b의 임상 분리주에서의 EC50 결과, GT1a에 대해 0.4-5.1nM, 1b에 대하여 0.2-5.9nM 이었다.
  - -. Grazoprevir는 전장(full-length) GT4a 복제단위 (EC50=0.3 nM)와 GT6s 복제단위(EC50=0.2 nM)에 대해 유사한 효력을 입증하였다. GT2a (EC50=2.3 nM) 복제단위 및 NS3/4A를 인코딩하는 GT2b (EC50 = 3.7 nM), GT5a (EC50 = 1.5 nM) 키메라(chimeric) 복제단위에 대해서는 다소 덜 강력한 효력을 보인다. 키메라 GT3a (GLA) 복제단위에 대해서는 효력의 변이(shift)가 존재하였다 (EC50=7.5 nM). 이러한 효력 변이(shift)는 전장(full-length) GT3a (S52) 복제단위에 대해서는 더욱 현저하였다 (EC50=35 nM). S52 프로테아제 영역만을 가진 키메라 복제단위에 대한 grazoprevir의 효력 (EC50=2.1 nM)은 키메라 GLA에 대해 측정된 효력과 일치한다. grazoprevir는 임상적 분리물질(isolates)과 여러 개의 아형(subtypes)에서 광범위하게 강력하였다. 대표적인 GT3a 환자의 분리물질(isolates)에서의 효력(EC50)은 2 – 7 nM 범위를 보였다. GT4 및 GT6 환자 분리물질에 대한 효력 추정치는 모두 나노몰 농도 미만의 EC50 범위에 해당하였고 GT5a 분리물질의 경우, 한 자릿수의 나노몰 농도 EC50 범위를 보였다. Grazoprevir의 효력은 40%의 정상적인 사람 혈청(NHS) 존재 하에 3배 미만 변이를 보였다 (EC50 = 1.1 nM). 프로테아제 저해제에 대한 전임상 또는 임상시험에서 보고되었던 돌연변이를 인코딩하도록 조작된 GT1a, GT1b, GT2a, GT3a, GT4a, 또는 GT5a 복제단위 세포주의 패널을 사용하여 grazoprevir의 효력 변이(potency shift)에 대한 연구에서 GT1b에서 가장 실질적인 효력 변이를 보인 아미노산 치환은 R155G/T/W, A156T/V, D168A/F/G/H/I/K/L/T/V/Y이었다. GT1a에서 가장 많이 변이된 치환은 Y56H 및 D168A/G/H/I/K/T/V이었다. Grazoprevir는 GT1a 및 1세대 프로테아제 저해제에 의해 빈번하게 유발되는 다수의 RAV에서 Q80K에 대항한 활성을 유지하였다. GT3에서 확인된 RAV는 큰 규모의 효력 변이를 야기하지 않았다 (≤ 7-fold).
- 내성
  - -. De novo 내성 선택시험은 유전자형에 따라 EC50의 최대 30배에 이르는 농도의 grazoprevir에 대해 GT 1-6 범위에서 수행 결과, 168번 위치에서의 변종이 모든 처치군에서 관찰. D168 A/E/G/N/V 변화가 GT1a, GT4a, GT5a, GT6a에서 관찰되었다. GT2a 선택의 경우, Y56H와 A156T/V가 가장 빈번하게 관찰된 치환이다. GT3a 선택의 경우, Q168R은 약물의 모든 농도에서 관찰되었다(약 4배의 효력 소실).
- cell cytotoxic
  - -. 복제단위-함유 Huh-7 세포와 HeLa 세포에서 모두에서, CC50 측정치는 60 μM을 초과하였다.

- 병용요법에 대한 활성
  - -. 인터페론-알파, 리바비린, NS5B 중합효소 비-뉴클레오시드 저해제인 MK-8876, sofosbuvir, NS5B 중합효소 뉴

클레오시드 저해제인 MK-2248 및 HCV NS5A 복제의 저해제인 elbasvir와의 복합투여를 통해 GT1a 복제단위 세포에서 평가한 결과 Grazoprevir는 HCV RNA 복제의 저해에 있어서 길항작용의 증거없이, 인터페론-알파, 리바비린, MK-8876, elbasvir와 부가적으로 상호작용하였고 sofosbuvir 및 MK-2248와는 부가적 - 상승작용에 의해 상호작용하였다. 시험된 어떠한 복합투여 농도에서도 세포독성 효과는 관찰되지 않았다.

-. GT1a 복제단위 세포에서 내성의 출현에 대한 elbasvir와 grazoprevir의 복합투여 활성연구에서 개별약물로 내성 콜로니의 출현을 억제하기 위해서는 grazoprevir와 elbasvir의 EC90의 각각 100배와 1000배 농도가 요구되었다.

- in vivo

-. HCV GT1 감염 침팬지에서 7일간 GZR 1m/kg bid 투여시 GT1a 감염 침팬지는 HCV RNA 4-5 log 감소, GT1b 감염 침팬지는 3.5 log 감소 보였다. 투여 중지 직후 급속한 바이러스 반등 보였다. 내성 바이러스에 대한 서열분석에서 R155K 치환을 보였다.

- 다른 바이러스에 대한 영향 평가

: 세포 수준 분석에서 HIV 및 HBV에 대한 활성 없음이 확인되었다.

- HCV 뉴클레오시드 전구약물들의 대사에 관여하는 CES1, CES2, Cat A의 저해제는 아니다.

2) 엘바스비르

- In vitro 항바이러스 활성

-. 모든 유전자형의 NS5A 서열을 함유한 하위-유전체 복제단위 세포주에서 Elbasvir는 피코몰농도 범위(3-14 pM)의 EC50를 보였다. HCV GT1a (EC50 = 4 pM), GT1b (EC50 = 3 pM), GT2a (31L) (EC50 = 3 pM), GT3a (EC50 = 14 pM), GT4a (EC50 = 3 pM), GT5a (EC50 = 1 pM), GT6d (EC50 = 3 pM)에 대해 매우 강력한 효력을 가진다. GT2b 복제단위에 대해서는 활성이 더 낮아, EC50은 3.4 nM이었다. 이러한 효력의 손실은 대부분 GT2 NS5A 서열 내에서 L31M의 아미노산 치환에 기인한다. 40% NHS 존재 하에 elbasvir의 효력은 중간 정도인 10배의 변동을 보인다.

-. GT 1-6에서 유래한 여러 환자의 분리물질(isolates)에 의해 생성된 복제단위에서 Elbasvir는 GT1a 및 GT1b 환자 분리물질(isolates)에 대해 변동이 거의 없는, 강력한 효력을 보였고 EC50은 3-10 pM 범위였다. GT2 환자의 분리물질에서는 elbasvir의 효력이 다양하여, EC50은 0.003 – 20 nM 범위를 보였고 이는 맥락적인 서열(contextual sequence)의 역할기여도 있겠지만, 대부분은 GT2b 환자의 분리물질 내에 31M이 존재하였기 때문이다. Elbasvir는 GT3a 환자 분리물질 내에서 효력이 강력하여(MK-8742 pd002) [Sec. 2.6.3.B.1], EC50은 3 pM – 0.4 nM범위였으나 28번, 30번, 31번 위치에 각각 RAV가 내재되어 있는 3i 및 3g 하위유형에서는 효력이 낮아졌다.

- 내성 치환에 대한 활성

-. GT1a, GT1b, GT4a에서 유래한 RAV를 포함한, 다수의 RAV에 대해 강력한 효력을 보인다. EBR은 ledipasvir와 ombitasvir보다 강력하였고 GT1a보다는 GT1b에서 유래한 RAV에 대해 더 높은 활성을 나타낸다. GT1b에서는 이전 NS5A 화합물에 의해 유도된 모든 signature RAV들이 EBR에 대해 경미한 효력의 감소(20배 미만)만을 초래하였다(EC50≤50pM).

-. GT1b에서는 이전 NS5A 화합물에 의해 유도된 모든 signature RAV들이 EBR에 대해 경미한 효력의 감소(20

배 미만)만을 초래(EC50 ≤50 pM). GT1a에서 가장 많이 변이된 변종은 EBR의 효력에 대해 2-3 로그 감소 유발하였다. EBR는 GT1a, GT1b, GT2a, GT3a에서 특히 Y93H 치환에 대해, 감소된 활성을 보였다. EBR의 효력을 감소시킨 GT1a내의 추가적인 RAV는 L31M/V와 Q30D/E/H/K/R. GT2a, GT5a, GT6a에서는, F/L28S/F와 L31F 위치에서 치환으로 인해 감소된 활성이 관찰되었다. GT2b에서 자연적인 내성 다형 31M의 존재로 인해, EBR에 대한 내성 야기한다.

-. Elbasvir에 대한 *de novo* 내성 선택(selection) 시험은 유전자형에 따라 EC90의 최대 10,000배에 이르는 농도를 이용해 GT 1-6에서 수행되었다. 전반적으로, 내성이 있는 콜로니의 수는 elbasvir의 농도가 증가할수록 감소하였다. 내성이 있는 콜로니에서 분리된 RNA의 서열을 분석한 결과, 주로 28, 30, 31, 93번 위치에서 변종들이 발생함이 밝혀졌다. Q30과 Y93에서의 치환이 GT1a에서 효력의 소실의 주요 원인이었다. GT2a, G2b, GT3a에서 각각 F28S, Y93H, Y93H의 아미노산 치환에 의해 이들 유전자형에서 상당한 (1000배 초과) 효력의 손실이 초래되었다. GT1b와 GT4a에서는 내성의 유발을 위해 전반적으로 2개의 뉴클레오시드 변화가 요구되므로, elbasvir는 GT1b와 GT4a에서 내성에 대한 더 높은 유전적 장벽을 제공하였다. GT5a에서 L28F와 L31F, GT6에서 F28S와 L31F의 아미노산 치환은 내성의 원인이 되는 주요 변종이었다. 효력 분석에 의하면, 이들 핵심적인 위치에서의 변종들은 유전자형에서 가장 큰 elbasvir의 효력 손실을 야기하였다 (1000배 초과).

- 교차내성

-. HCV DAA 저해제의 다른 계열로부터, RAV에 대한 교차-내성의 가능성을 평가하기 위해 이러한 저해제 계열에서 유래된 signature RAV가 내재된 복제단위에 대해 시험한 결과 Elbasvir는 활성을 유지하였고 그 효력은 NS3 프로테아제 저해제 또는 NS5B 중합효소 뉴클레오시드 및 비-뉴클레오시드 저해제에 의해 선택된 signature RAV 중 어느 것에 대해서도 변동되지 않았다.

- 다른 바이러스에 대한 활성

: 세포 수준 분석에서 HIV 및 HBV에 대한 활성은 없다.

- 병용요법

-. HCV RNA 복제의 저해를 위해, 리바비린과 sofosbuvir와는 부가적 상승적으로, grazoprevir와는 부가적으로, MK-2248과는 상승적으로 상호작용하였다. 이 저해제들은 길항효과를 보이지 않았다. 시험된 어떠한 복합투여 약물의 농도에서도 세포독성 효과는 관찰되지 않았다.

-. Elbasvir와 grazoprevir와의 복합투여 활성은 GT1a 복제단위 세포에서 내성의 출현에 대해 연구되었다. 내성 콜로니의 출현을 억제하기 위해서는 독립적인 약물로서, grazoprevir와 elbasvir의 EC90의 각각 100배와 1000배가 요구되었다. 복합투여 시, 각 화합물의 EC90의 10배 농도로 내성 콜로니의 출현이 차단되었다. 두 화합물의 EC90의 1배를 초과하는 복합투여에 의해 선정된 내성 콜로니에 대한 클론 서열분석(sequencing)에 의해 2개 이상의 뉴클레오시드 변화가 동반된, 가장 밀접하게 연계된 돌연변이가 밝혀졌다.

- HCV 뉴클레오시드 전구약물들의 대사에 관여하는 CES1, CES2, Cat A의 저해제는 아니다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

1) 그라조프레비르

시험종류	시험계	투여	Study No.	GL	결과

			경로		P	
신경계	랫트(M/F)	25, 50, 1000mg/kg 1개월 반복	po	TT #08-1152	O	1000mg/kg까지 중추신경계 영향 없음. NOEL ≥1000mg/kg
		0, 50, 200mg/kg, 200mg/kg/bid	po	TT #08-1120	O	NOEL ≥200mg/kg
심혈관계	hERG	K+ channel;, Na 0, 3, 10, 30uM	in vitro	TT #08-3064	X	IC50 8.9 μM, IC20 3.5uM
		CHO cells 0, 3, 10, 30, 100uM	in vitro	TT #08-4721	O	IC50 25μM, IC20 6.3uM
	ECG	dog 0, 5, 20, 600 mg/kg	po	TT #08-5651	O	600mg/kg에서 HR 30%증가, PR 간격 9% 감소, QT 간격 9% 감소, QTc 간격 영향없음 NOEL 5mg/kg
호흡기계	개	0, 5, 20, 600mg/kg	po	TT #08-5651	O	600mg/kg까지 호흡기계 영향 없음. NOEL ≥600mg/kg

2) 엘바스비르

시험종류		시험계	투여경로	Study No.	GLP	결과
신경계	랫트	100, 300, 1000mg/kg/bid, 14일	po	TT #09-1102	O	1000mg/kg까지 중추신경계 영향 없음. NOEL ≥1000mg/kg
심혈관계	hERG	CHO cells ~10μM and K+ channel; 30uM	in vitro	TT #11-4703, #10-3196	O	5.2% 감소 30uM에서 1.6% 감소
	ECG	dog 0.5, 2, 50mg/kg	po	TT #10-5474	O	심박수, 맥박압, 혈압, 체온, ECG 영향 없음. NOEL ≥50mg/kg
		랫트 10, 40mg/kg	po	TT #10-5352	X	NOEL ≥40mg/kg
호흡기계	개	2, 25, 50mg/kg 단회	po	TT #11-5606	O	50mg/kg까지 호흡기계 영향 없음. NOEL ≥50mg/kg

- 그라조프레비르
  - -. 최대 1000 mg/kg을 투여한 경우 랫트의 중추신경계(CNS), 최대 600mg/kg 투여한 개에서 호흡계 기능에 대한 영향은 없었다.
  - -. 의식있는 개에 5, 20, 600 mg/kg을 투여하여 수행된 확정적인 심혈관 시험에서, 20 mg/kg/day 이상에서는 시험물질-관련 변화가 발생하였다. 이는 용량-관련성이 없는 심박수의 증가(최고변화 +42 bpm[42%])와 20 mg/kg/day에서 이와 일치하는 QT 간격의 감소(최대변화 -17 msec [-7%]) 및 600 mg/kg에서 PR 간격의 감소(최대변화 -8 msec [-9%])였다. 심혈관 기능에 대한 NOEL은 5 mg/kg. 1개월 간의 개에 대한 경구 독성시험에서 이 용량에 의한 Cmax는 11.5 μM로서, HCV-감염 환자에서의 (100 mg) grazoprevir Cmax의 약 50배에 해당한다. 이러한 심혈관 변화의 정도는 경미하였다. 최대 600 mg/kg/day 투여된 개에 대한 1개월 간의 경구 독성 시험에서 ECG 검사 또는 조직형태학적 검사에서는 심혈관 변화가 관찰되지 않았다. 건강한 지원자에 grazoprevir 1600 mg이 단회 경구투여되었던 QTc 임상시험에서는 치료용량-초과 수준에서도 시험물질-관련된 QTc 변화가 보고되지 않았다.

- 엘바스비르

-. 최대 2000 mg/kg/day 투여한 래트의 중추신경계(CNS), 최대 50mg/kg 투여한 개에서 호흡계 기능에 대한 영향은 없었다.

-. 10 μM 이하에서 hERG 채널 내에서 IKr을 최소 수준인 5.2% 정도 저해. 30 μM에서 IKs에 대한 효과는 없었고 INav1.5에 대해서는 최소의 저해 (17%)를 나타내었다. 50mg/kg 투여한 개에서 심혈관 변화 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

1) 그라조프레비르

- iv 투여후, 평균 혈장 청소율(CLp)은 랫트와 개에서 각각 27.8 mL/min/kg, 5.2 mL/min/kg이었고 제거반감기(t1/2)는 각각 랫트와 개에서 각각 1.4 hr, 3.0 hr이었으며 정상상태 분포용적(Vdss)은 각각 3.1 L/kg, 0.7 L/kg이었다. Grazoprevir의 po 투여 후, 생물학적 이용률(%F)은 두 동물종 모두에서 낮았다(12-13%). 담관-캐뉼러 삽입된 (BDC) 랫트와 개에서 수행된 시험에 의하면, 흡수 분율은 약 40%로 추정된다.

2) 엘바스비르

- 랫트, 개, 원숭이 각각에서 elbasvir는 중등도 혈장 청소율 (24 mL/min/kg, 8.4 mL/min/kg, 5.2 mL/min/kg), 분포 용적(5.0 L/kg, 3.0 L/kg, 2.7 L/kg), 반감기 (4.2, 7.7, 16 hr) 보였다. Elbasvir의 경구 생물학적 이용률은 랫트에서 낮았고 (3-9%), 개에서는 중등도(약 35%)를 보였다. 이들 종에 흡수된 분율 계산치는 정맥 및 경구투여 약물동태학과 BDC 동물에서의 배설 자료를 종합할 때 약 0.1 – 0.4. Tmax는 다소 연장되어, 3-5 hr. 랫트와 개 모두에서, 경구 노출량은 용량-비례 미만이었다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

1) 그라조프레비르

- **조직분포:** 랫트 및 Long Evans (LE; 착색) 랫트에 [14C]grazoprevir 50 mg/kg을 단회 경구투여한 후에 정량적 전신자가방사촬영법(QWBA)으로 측정 결과 두 랫트에서 분포 양상은 유사하였다. 조직 분포는 제한적이었고 방사능활성은 주로 위장관계(GI)와 간에서 발견되었다. Grazoprevir와 관련 방사능활성은 P-gp 기질에 대해 예상된 바와 같이, 뇌로는 제한적인 분포 보임. 착색된 LE 랫트의 경우, 8 hr 시점에 눈의 포도막에서 낮은 수준 (494 ng radioequivalents/조직g)의 방사능활성 검출되었다. 투여 후 24 hr 경에 방사능활성의 제거는 대부분 조직에서 거의 완전히 이루어졌고 투여 후 168 hr 경에는 위장관계와 간을 포함한 모든 조직에서 완전히 이루어졌다. 랫트의 간과 혈장 중 grazoprevir의 농도는 여러 경구 용량 (5, 25, 100 mg/kg)에서 시험된 모든 시점에서, 간에서의 농도는 혈장 중 농도를 초과하였다. 혈장에 대한 간에서의 농도 비율은 혈장 농도가 약 0.1 μM 미만인 경우의 대략 400에서부터 혈장 농도가 51.1 μM인 경우의 5로 감소하는 범위를 보였다. 혈장 노출 (AUC0-∞)은 용량-과비례 방식으로 증가한 반면, 간 노출은 5 mg/kg- 25 mg/kg 경구용량 범위에서 용량에 비례하였고 25 mg/kg – 100 mg/kg 경구용량 범위에서 용량-저비례 방식으로 증가하였다. 개에 grazoprevir 1 mg/kg 또는 5 mg/kg을 경구투여시 개에서 얻어진 결과는 랫트 결과와 유사하여,

모든 시점에서 간 농도는 혈장 농도를 상회하였다. 랫트와 마찬가지로, 개의 혈장에 대한 간 농도의 비율은 혈장 농도가 증가함에 따라 감소하였다. 혈장에 대한 간에서의 농도 비율은 혈장 농도가 약 0.04 μM미만인 경우의 대략 70에서부터 혈장 농도가 8.33 μM인 경우의 5로 감소하는 범위를 보였다.

- **단백결합:** Grazoprevir는 혈장 단백질에 광범위하게 결합하였다. 결합의 수준은 시험된 모든 동물종에서 유사하여, 랫트, 토끼, 개, 사람에서 미결합 분율은 각각 0.016 ± 0.002, 0.014 ± 0.001, 0.009 ± 0.001, 0.012 ± 0.001. 미결합 농도는 시험 범위에 걸쳐 일정하였다(0.1 – 10 μM). Grazoprevir는 사람의 혈청 알부민과 α1-산 당단백질 모두에 결합하며 이들 단백질에 대한 결합은 최고 농도 10 μM에 이르기까지 포화가능하지 않았다. 질환 환자와 이에 대응하는 건강한 대조 시험대상자에서 얻어진 혈장의 생체 외 분석에 따르면, 신 질환은 grazoprevir의 혈장 단백결합을 변동시키지 않았다. 다양한 정도의 간 부전 환자에서 얻어진 검체에 대해서도 생체 외 혈장 단백결합 분석을 수행한 결과, 간 부전은 grazoprevir의 혈장 단백결합에 변화를 초래하지 않는 것으로 밝혀졌다. 혈장에 대한 혈액 농도의 생체 외 평형(equilibrium) 시점의 비율은 시험된 grazoprevir의 농도(0.1-10 μM)와 무관하였고 랫트, 개, 사람에서 평균값은 각각 0.6, 0.5, 0.7로 나타나, grazoprevir는 이들 동물종에서 혈액 세포내로 광범위하게 분배되지 않으며 총 혈액 청소율은 혈장 청소율보다 다소 높음을 의미하였다.
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** 임신한 랫트와 토끼의 태반을 통과한다. 모체의 혈장 농도에 대한 태자 혈장 농도의 비율은 랫트에서는 0.0138 – 0.894 범위, 토끼에서는 0.0128 – 0.0706 범위를 보였다.

2) 엘바스비르

- **조직분포:** [14C]Elbasvir의 조직 분포는 착색된 Long Evans(LE) 랫트와 비-착색 WI 랫트 모두에 30 mg/kg을 단회 경구투여한 후에 QWBA를 이용하여 연구하였으며 간을 포함한 대부분의 조직 내로 잘 흡수되었지만, elbasvir가 P-gp 기질이기 때문에 뇌로의 분포는 제한적이었다. 총 방사능활성은 투여 후 7일 경에 비장, 신피질, 간, Harderian샘을 제외한 모든 조직에서 정량한계 미만이었고 투여 후 28일 경에는 착색 랫트의 눈 포도막계를 제외한 모든 조직에서 정량한계 미만을 보였다. 초기 시점에는 눈의 포도막계 내의 총 방사능활성의 농도는 낮았고 착색 랫트와 비-착색 랫트에서 동일하였으나 시간이 지날수록 착색 랫트의 포도막계로부터 방사능활성의 제거는 더 느려졌다. 착색 랫트의 포도막계 내에서 방사능활성이 체류하는 사실은 elbasvir가 멜라닌에 결합할 가능성을 의미하였다. 약물이 멜라닌에 결합하는 경우, 가끔 광독성이 연관되나 전임상종에서 elbasvir의 광독성 가능성을 시험한 결과, 광독성 우려는 발견되지 않았다.
- **단백결합:** 혈장 단백에 대한 결합은 광범위하였다. 마우스, 랫트, 개, 원숭이, 사람에서 미결합 분율은 0.001 미만이었고 시험 농도와는 무관하였다. 토끼의 혈장 중 미결합 분율은 0.012로 다소 높았음. Elbasvir는 사람의 혈청 알부민과 α1-산 당단백질 모두에 결합하고, 이들 두 가지 혈장 단백질 모두에 결합함으로 인해 혈장 중 낮은 미결합 분율에 기여한다. 생체 외 평가에서, elbasvir의 혈장 단백결합은 신 장애 및 간 손상 환자에서 변화하지 않았다. Elbasvir는 우선적으로 혈액 세포내로 분배되지 않았고 혈장에 대한 혈액 중 농도 비율은 랫트, 개, 원숭이, 사람에서 각각 0.6, 0.9, 0.6, 0.6 이었다.
- **임신하거나 수유중인 동물에서 분포:** 태반 통과 시험에서는 임신한 랫트와 토끼에 임신(GD) 제6/7에서 GD20까지 1000 mg/kg/day를 경구투여한 후, GD20에 태반 통과에 대한 평가에서 Elbasvir는 랫트와 토끼 모두의 태반을 통과하여, 태자의 혈장 농도는 모체 혈장 중 농도의 0.6% - 5%에 해당하였다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

1) 그라조프레비르

- 생체외 대사 : 랫트, 토끼, 개, 사람에서 유래한 간 마이크로솜과 간 세포 및 마우스에서 유래한 간 마이크로솜에서 시험한 결과 산화성 대사가 우세한 생물변환 경로로 밝혀져서 동물종 간 생체 외 대사는 유사하였다. 랫트, 토끼, 개, 사람의 간 제제(preparation)에서 8종의 산화성 대사체가 확인됨. 수산화 (M1a, M4a, M4b, M7a, M9), 산화성 O-탈알킬화 (M3), vinylcyclopropylamide의 산화성 소실(M5) 및 글루타치온(glutathione)의 산화와 추가(M8)에서 대사체들이 생성되었다. 마우스의 간 마이크로솜과의 배양에서, 경미한 양의 M3, M4a, M4b, M10이 관찰되었다. 사람의 간 제제(preparation)에서 확인된 대사체들은 랫트, 토끼, 개의 간 제제(preparation)에서도 관찰되었다. Grazoprevir는 랫트나 사람 모두에서 NADPH-의존적인 공유 단백질 결합을 일부 보였고 이 공유 단백질 결합은 글루타치온(GSH)이나 리토나비어(ritonavir)를 추가함에 따라 감소하였다.
- 생체 내 대사 : [3H] 또는 [14C]grazoprevir의 생체 내 대사를 랫트, 토끼, 개, 사람에서 연구한 결과, 시험된 모든 전임상 종에서 미변화(intact) 화합물의 대사와 담즙 배설은 둘 다 grazoprevir의 제거에 기여하는 것으로 나타났다. 시험된 전임상 종과 사람에 걸쳐, 산화성 대사는 생물변환의 주요 경로였고 순환하는 대사체는 거의 없거나 전혀 관찰되지 않았다. [3H] 또는 [14C]grazoprevir의 대사는 BDC 수컷 WI 랫트에 5 mg/kg 경구 투여, BDC 수컷 비글견에 0.5 mg/kg 정맥 투여 또는 1 mg/kg 경구 투여 및 intact 암컷 Dutch Belted 토끼에 200 mg/kg 경구 투여한 후에 측정한 결과 랫트에서 담즙과 대변에 회수된 방사능활성은 각각 투여량의 28.1%와 72.8%에 해당하였고 소변에서는 방사능활성의 미미한 양(0.4%)이 회수되었다. 랫트의 담즙과 대변에서 규명된 대사체들은 산화성 대사(M1a, M3, M4a, M4b, M5, M7a, M9) 또는 산화성 대사와 글루타치온(glutathione)의 추가 (M8)의 결과로 생성된 여러가지 대사체로 구성되었다. 개에 정맥투여된 grazoprevir는 담즙에서 산화성 대사체들과 gravoprevir가 대략 동등한 양으로 제거되었고(투여량의 74%) 대변(투여량의 22%)과 소변(투여량의 1% 미만)에서도 제거되었다. 개의 담즙에서 검출된 대사체 (M3, M4a, M4b, M7a)는 랫트의 담즙에서도 검출되었다. 경구투여 후 대변에서 검출된 방사능활성의 프로파일을 연구한 결과, grazoprevir와 장내 세균성 대사를 통해 생성될 가능성이 높은 대사체인 M10만이 확인되었다. [3H] 또는 [14C]grazoprevir의 경구투여 후에 랫트와 개의 혈장에서는 오직 grazoprevir만이 검출되었다. 랫트와 개와 유사하게, 토끼의 대변에 제거된 주요 방사능활성 성분은 grazoprevir이었고 여러 개의 경미한 산화성 대사체(M1a, M3, M4a, M4b, M5, M7a, M9)도 관찰되었다. 토끼의 혈장에서 우세한 방사능활성 피크는 grazoprevir와 경미한 양의 M3, M4a, M4b, M7 등이었다.

2) 엘바스비르

- 생체외 대사 : 마우스, 랫트, 개, 사람의 간 마이크로솜 및/또는 간 세포에서 낮은 회수율(turnover)을 보였다. 정성적으로, 사람에서 관찰된 대사체들은 동물의 간 제제(preparations)에서도 관찰되었다. 랫트, 토끼, 개, 사람의 간 제제에서, 2개의 수산화 산물인 M2와 M3가 확인되었다. 랫트, 개, 사람의 간 세포에서는 이중 산화(double oxidation) 대사체인 M1의 흔적량도 검출되었다. 마우스의 간 세포에서는 M2가 검출되었다.
- 생체 내 대사 : [14C]Elbasvir 5 mg/kg을 BDC 수컷 WI 랫트에 정맥투여한 후, elbasvir는 모 화합물로서 담즙 (20.1%), 소변 (16.2%), 대변 (20.2%)으로 우세하게 제거되어, 투여량의 총 56.5%에 해당하였다. 투여량의

총 15.4%에 해당하는 산화성 대사체들도 담즙 내에서 M2와 M3로서 회수. 대사체 M2와 M3는 elbasvir의 단순한 수산화 산물이다. [14C]Elbasvir 1 mg/kg을 BDC 개에 정맥투여한 후, 개의 담즙과 대변에서는 투여량 중 소량 (약 4%)만이 산화성 대사체로 회수되었다. [14C]Elbasvir 100 mg/kg을 거세되지 않은(intact) Dutch Belted 토끼에 경구투여한 결과, 투여량의 다수는 대변 (70%)에서 회수되었고 극소량의 약물 유연물질이 소변 (1%)에서 회수되었다. 여러 개의 경미한 산화성 대사체 (M1a, M1b, M2, M2a, M2b, M2c, M3, M4)가 질량 분광분석법에 의해 검출되었다. 토끼의 혈장에 대한 프로파일 분석에서는 elbasvir가 유일하게 관찰된 방사능활성 피크였고 질량 분광분석법에서는 경미한 산화성 대사체인 M2b와 M4가 발견되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

1) 그라조프레비르

- 전임상 종 (WI 랫트, Dutch belted 토끼, 비글견)과 사람에서, grazoprevir 제거의 주요 경로는 담즙 및/또는 대변 경로였고 신 제거는 매우 미미하였다. BDC 랫트에 [3H] grazoprevir 5 mg/kg을 경구투여한 후의 방사능활성은 담즙 (28.1%), 대변 (72.8%), 소변 (0.4%)에서 회수되었고 총 101.3% 회수되었다. 비거세(intact) 토끼에 200 mg/kg을 경구투여한 후의 방사능활성은 0-72 hr동안 대변 (77.3%)과 소변 (1.4%)에서 제거되었고 투여량의 총 78.7%가 제거되었다. BDC 개에 0.5 mg/kg을 정맥투여한 후, 투여량은 담즙 (74.3%), 대변 (22.0%), 소변 (0.5%)에서 회수되었고 1 mg/kg을 경구투여한 후에는 담즙 (27.8%), 대변 (26.3%), 소변 (3.4%)에서 회수되었다. 건강한 사람 지원자에 186 – 188 mg을 경구투여한 결과, grazoprevir는 거의 전량이 대변 (110%)으로 제거되었고 매우 미미한 양만이 소변 (0.29%)으로 제거되었다.
- 모유 배설 : 수유 중인 랫트에 25 mg/kg/day, 100 mg/kg/day 또는 200 mg/kg/day 용량을 b.i.d. 빈도로 경구투여한 결과, grazoprevir는 유즙으로 배설되었고 혈장에 대한 모체 유즙 중의 농도 비율은 0.538 – 0.866 범위를 보였다.

[약동학적 약물 상호작용]

- 산화성 대사는 주로 CYP3A에 의해 촉매화된다.
- grazoprevir는 OATP1B1, OATP1B3, P-당단백 (P-gp)의 기질이다.
- grazoprevir는 CYP3A와 P-gp를 저해 또는 유도하거나 OATP1B1 및/또는 OATP1B3를 저해하는 것으로 알려진 화합물들에 의한 약물-약물 상호작용의 대상이 될 가능성이 있다. LLC-PK1 세포에서의 생체 외 시험에서 grazoprevir는 우수하고 명백한 투과성을 보였다(Papp = 19x10-6 cm/s).
- Grazoprevir는 장내의 CYP3A를 저해할 일부 가능성을 보였으나(IC50 = 73 μM), 다른 주요 CYPs, UGT1A1, CES1, CES2, 또는 Cat A에 대해서는 그렇지 않았다. CYP3A 또는 CYP2C8 중 어느 것에 대해서도 시간-의존적 저해의 증거를 보이지 않았다. 일차 사람 간 세포와의 배양 시에, grazoprevir는 CYP3A4, CYP1A2 또는 CYP2B6를 유도할 가능성을 보이지 않았다. 생체 외 자료에 따르면, grazoprevir는 P-gp, OATP1B1 또는 OATP1B3를 저해할 것으로 예측되지 않으나, 장내 BCRP를 저해할 일부 가능성은 존재한다. 또한 grazoprevir는 BSEP, MRP2, MRP3, MRP4에 대한 생체 외 일부 저해를 보였다.
- grazoprevir가 CYP3A/P-gp 및 OATP1B1/3의 기질임이 확인되었고 grazoprevir는 CYP3A 및 BCRP의 약한 저해제임이 확인되었다.

2) 엘바스비르

- 랫트, 거세되지 않은(intact) Dutch Belted 토끼, BDC 비글견, 사람에서 elbasvir는 미변화 화합물의 담즙성 배설을 거쳐 우세하게 제거됨. 경구 투여 후, 소변으로의 제거는 모든 종에서 무시할 만한 수준이다(<2%). [14C]Elbasvir 5 mg/kg을 랫트에 정맥투여한 결과, 투여량은 담즙 (41%), 소변 (16.9%), 대변 (30.0%), 케이지 세척액 (1.0%)에서 회수되었고 총량은 89.0%. [3H]Elbasvir 30 mg/kg을 랫트에 경구투여한 결과, 담즙 (7.8%), 소변 (0.8%), 대변 (61.0%), 케이지 세척액 (0.1%)으로 제거되었고 총량은 69.8%. Elbasvir는 BDC 동물에 대한 정맥투여량의 30%가 대변에서 회수되므로, 랫트에서 상당한 수준의 장관 분비를 경험하였다. 개에서의 제거는 랫트와 유사하여, [14C]elbasvir 1 mg/kg의 정맥투여 후, 방사능활성은 담즙 (37.8%), 소변 (3.3%), 케이지 세척액 (0.5%), 대변 (27.9%)에서 회수되었다. 대변과 담즙에서 회수된 방사능활성의 대다수는 elbasvir의 형태로 나타나, elbasvir에 대한 주요 제거 기전은 장관 분비와 담즙 배설임을 알 수 있다. 개에서 산화성 대사는 경미한 제거 기전이었다. [14C]Elbasvir 100 mg/kg을 거세되지 않은 토끼에 경구투여한 결과, 방사능활성은 대변 (70%)에서 거의 완전히 회수되었고 소변과 케이지 세척액에서 소량 (1%) 회수되었다. [14C]Elbasvir 50 – 51 mg을 건강한 남성에 경구투여한 결과, elbasvir는 대변 (94%)에서 거의 완전히 회수되었고 흔적양 (0.2%)만이 소변에서 회수되었다.
- 모유 배설 : 수유 중인 랫트의 유즙으로 배설되었다. Elbasvir 1000 mg/kg/day를 GD 6 – 수유(LD) 제14일까지 경구투여한 결과, 2 hr 시점에서 유즙에 대한 모체 혈장 중 농도 비율은 4.15 ± 0.264 이었다.

[약동학적 약물 상호작용]

- CYP3A/P-gp의 저해 및 유도의 대상이 될 가능성 있다.
- 사람의 간 마이크로솜에서 특이적인 화학적 저해제와의 시험 및 유전자재조합 CYP 동형과의 실험에서, elbasvir의 산화성 대사는 주로 CYP3A를 통해 발생함이 밝혀졌다.
- 선택 수송체를 발현하는 세포-기반 분석에서, elbasvir는 P-gp에 대한 기질이었다. 생체 외에서, elbasvir는 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질로 보이지는 않았다.
- 사람의 간 마이크로솜에서, elbasvir는 어떠한 주요 CYP 동형도 저해하지 않았다(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4). elbasvir는 CYP3A의 시간-의존적 저해제도 아니었다.
- 생체 외, 임상적으로 유의한 Cmax (0.151 μM) 보다 2단위가 높은 농도에서 elbasvir는 UGT1A1 (70.9 ± 12.7 μM)의 약한 저해제였다. 사람 간 세포와의 배양에서, elbasvir는 CYP3A4, CYP1A2 또는 CYP2B6의 유도를 초래하지 않았다. 생체 외에서 elbasvir는 P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP를 저해할 일부의 가능성을 보였다.
- 임상적 상호작용 시험에서는 elbasvir가 CYP3A/P-gp의 기질이고 P-gp와 BCRP의 경미한 저해제이지만 OATP1B1이나 OATP1B3의 저해제는 아님이 확인되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 및 in vivo 시험을 통하여 GZR은 HCV NS3/4A 프로테아제를 억제하였으며, EBR은 HCV NS5A 단백질 저해제임이 확인되었다. 각 성분에 대한 내성 평가도 적절하게 수행되어 규명되었다. 두 성분 모두 안전성 약리시험에서 관찰된 소견으로는 사람에 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로 판단된다. 비임상 시험에서 두 성

분 모두 약동학적프로파일은 적절하게 규명되었으며, GZR의 주요 배설 경로는 담즙 및/또는 대변이었으며, EBR은 주로 담즙 배설을 통한다. 두 성분 모두 태반을 통과하였고 유즙 배설되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

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

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 73건, 1상 58건, 2상 11건, 3상 4건
  - 1상 시험으로 단회, 반복투여 실시, 고정용량복합제와 개별 성분 정제에 대한 BA 평가
  - 간장애, 신장애, 식이 영향 평가, 개별 성분 또는 FDC로 DDI 평가
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 P060, P068, P048, P052, P074, P061, P047이며 이외 신청 효능효과 관련한 임상시험은 P035 시험이었다.
- 가교자료는 한국인이 포함된 다국가시험으로서 제출하였다.

6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. GZR-[MK-5172 P027] 건강한 성인 지원자에게 단회투여한 MK-5172의 약동학에 Famotidine과 고지방 식사가 미치는 영향을 평가하기 위한 3가지 기간, 부분 교차 임상시험				
1상	-건강한 성인 -10명	-단회, 100mg, 공복 및 고지방식이 후 투여 -A:고지방식이 -B:공복 -C:공복에 전날 famotidine 20mg 투여, 다음날 아침 공복에 famotidine 20mg 투여후 2시간째 이 약 100mg 투여 -휴약기 7일	-약동학 -안전성	-공복시 famotidine 투여와의 DDI에서 famotidine 투여시 GZR는 AUC 1.22배, Cmax 1.63배임. -식후 vs. 공복시 식후에 GZR의 AUC 1.11배, Cmax 1.61배임. Tmax는 식후에 40분 연장됨. -사망, SAE, 실험실적 이상 없음. -4명에서 9건의 ADR 보였으며 모두 경증. -가장 흔한 AE는 두통. 이외 안면홍조, 오심 등
2. GZR-[MK-5172 P040] 건강한 성인 지원자에게 Grazoprevir를 단회투여 및 다회투여한 후 ^{14}C-초저용량 절대 생체이용률을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -6명	-I:GZR 200mg(100mgX2T), 단회 po -II:GZR 200mg(100mgX2T), qd, 7일 반복 po -III:GZR 25mg 단회 po -I~III에 14C GZR 100ug iv bolus	-약동학 -안전성	-GZR 단회투여시 F는 1차 분석 27.3%, 2차 분석 14.9% -GZR 다회투여시 F는 1차 분석 38.3%, 2차 분석 21.4% -GZR 25mg 단회투여시 F는 1차 분석 17%, 2차 분석 9.58% -25-200mg 범위에서 CL은 용량 증량에 따라 증가하였으나 200 mg 단회와 반복투여시에는 변화없음 -4명에서 AE 보고. 이 중 피부냄새이상의 1건이 ADR임.
3. GZR-[MK-5172 P002] 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 MK-5172 (Grazoprevir) 제형 간 생물학적 비교 임상시험				
1상	-건강한 성인 -24명	-제형001:활성비중 10%인 100mg 강도의 FFP OCT 제형 6정, 총 600mg 투여 -제형002:활성비중 20%인 200mg 강도의 PMF OCT 제형 3정, 총	-약동학 -안전성	-제형002는 001에 비하여 AUC 0.56, C24 0.82, Cmax 0.42배임 -제형003은 001에 비하여 AUC 0.15, C24 0.53, Cmax 0.05배임 -제형004는 제형001에 비하여 AUC 0.23, C24 0.59, Cmax 0.11배임 -안전성 :11명에서 23건 AE 보고. 4건이 ADR로 001제형에서 보고됨

		600mg 투여 -제형003:활성비중 70%인 200mg 강도의 PMF OCT 제형 3정, 총 600mg 투여 -제형004:활성비중 95%인 200mg 강도의 PMF DFC 제형 3정, 총 600mg 투여		:ADR은 오심, 복통, 복부불편감 등의 위장관계이며 대부분 경증이고 해소됨
4. GZR-[MK-5172 P008] 건강한 지원자를 대상으로 2가지 MK-5172 정제 제형을 제I상 Fit-For-Purpose (FFP) 제형과 비교하기 위한 탐색적 생물학적 비교 임상시험				
1상	-건강한 성인 -27명	-A:제형005 150mg PMF 4정, 총 600mg 단회 -B:제형006 200mg PMF 3정, 총 600mg 단회 -C:제형001 100mg FFP 6정, 총 600mg 단회(대조) *휴약기 7일 *모두 공복 투여	-약동학 -안전성	-제형005 PMF는 FFP001과 비교하여 AUC 1.21, Cmax 1.35, C24 0.98배임 -제형006 PMF는 FFP001과 비교하여 AUC 0.56, Cmax 0.52, C24 0.85배임 -안전성 :SAE 없음 :13명에서 31건 AE 보고되었으며 모두 경증 :가장 흔한 AE는 두통, 비충혈, 위장관계이상임. 비충혈 제외하고 ADR 가능성 높음
5. EBR-[MK-8742 P005] 건강한 성인 지원자를 대상으로 Famotidine이 단회투여한 MK-8742에 미치는 영향을 평가하기 위한 2가지 기간, 고정순서 임상시험				
1상	-건강한 성인 -10명	-I:공복 MK-8742 100mg (10mg capX10), 단회 po -II:전날 famotidine 20mg, 다음날 오전 famotidine 20mg 투여후 2시간째 MK-8742 100mg(10mg capX10), 단회 po	-약동학 -안전성	-MK-8742를 famotidine과 병용시와 단독투여시 비교시 AUCinf 0.42, AUC24 0.39, Cmax 0.35, C24 0.43배임. -SAE, 실험실 이상, 사망, ADR 없음
6. EBR-[MK-8742 P018] 건강한 지원자에게 PMF2 제형 투여 후 음식이 MK-8742의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 상대 생체이용률 임상시험				
1상	-건강한 성인 -14명	-A:고지방 식후 50mg PMF2 정제 단회 투여 -B:공복 50mg PMF2 정제 단회투여	-약동학 -안전성	-식후에 MK-8742는 공복에 비하여 AUCinf 0.85, AUCt 0.85, Cmax 0.9, C24 0.87배임 -안전성 :2명에서 4건 AE 보고. 근골격계 및 결합조직 장애, 신경계, 종경동 장애임(관절통, 사지통증, 호흡기, 기도, 비출혈)
7. EBR-[MK-8742 P020] 건강한 성인 지원자에게 방사성표지-초저용량의 MK-8742 (Elbasvir)를 단회투여한 후 절대 생체이용률을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -6명	-EBR 50mg 정제, 단회 -13C, 15N EBR 100ug iv	-약동학	-F 32.4% -안전성 :4명에서 AE 보고. ADR로는 1건의 피부냄새이상이 있었음.
8. GZR/EBR-[MK-5172/MK-8742 PN069] 건강한 지원자에게 고정용량복합제(FDC2) MK-5172A 투여 후 음식이 MK-5172와 MK-8742 모두의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 상대 생체이용률 임상시험				
1상	-건강한 성인 -26명	-A:고지방 식이후 MK-5172 100mg/MK-8742 50mg FDC, 단회 -B:공복 MK-5172 100mg/MK-8742 50mg FDC, 단회 -휴약기 10일	-약동학 -안전성	-고지방 식이후 M-5172는 공복시와 비교하여 AUCinf 1.54, AUCt 1.91, Cmax 2.83, C24 1.65배임. Tmax는 고지방식후 2 hr, 공복시 3hr -고지방 식이후 M-8742는 공복시와 비교하여 AUCinf 0.891, AUCt 0.885, Cmax 0.852, C24 0.926배임. Tmax는 고지방식후 3.5hr, 공복시 3hr -8명에서 14건 AE 보고. 모두 경증 -11건이 ADR로 가장 흔한 ADR은 경면, 두통
9. GZR/EBR-[MK-5172/MK-8742 PN045] 건강한 지원자를 대상으로 Famotidine 전처치를 하거나 하지 않고 투여한 두 가지 신제형 MK-8742 정제의 생체이용률을 MK-8742/MK-5172 (MK-5172A) 고정용량복합제와 비교 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -50명	1)1군 -A:MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 50mg FFP 10mg X 5cap -B:MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 PMF1 50mg 정제, 단회 :C:famotidine 20mg 투여후 2시간째	-약동학 -안전성	-MK-8742 PMF1 정제로 투여시 FFP 캡슐과 비교하여 C24, Cmax, AUC는 40-50% 낮음 -MK-8742 FFP 캡슐로 단독 투여시 보다 famotidine과 PMF1 정제 병용시에 C24, Cmax, AUC는 26-33% 낮음 -MK-8742 PMF1 정제로 단독투여시 보다 famotidine과 PMF1 정제 병용시 C24, Cmax, AUC는 22-35% 높음 -MK-8742의 PMF2 정제로 투여시 FFP 캡슐과 비교하여 C24, Cmax, AUC는 7-8% 낮음

		MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 PMF1 50mg 정제, 단회 2)2군 -A:MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 50mg FFP 10mg X 5cap -D:MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 PMF2 50mg 정제, 단회 -E:famotidine 20mg 투여후 2시간째 MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 PMF2 50mg 정제, 단회 3)3군 -A:MK-5172 100mg 제형001+MK-8742 50mg FFP 10mg X 5cap -F:M-5172 100mg/M-8742 50mg의 FDC 정제, 단회 -G:famotidine 20mg 투여후 2시간째 M-5172 100mg/M-8742 50mg의 FDC 정제, 단회		-MK-8742 FFP 캡슐로 단독 투여시 보다 famotidine과 PMF2 정제 병용시에 C24, Cmax, AUC는 15% 낮음 -MK-8742 PMF2 정제로 단독투여시 보다 famotidine과 PMF2 정제 병용시 C24, Cmax, AUC는 7-9% 낮음 -MK-8742를 FDC 정제로 투여시 개별 성분 FFP 캡슐로 투여시 보다 C24, Cmax, AUC는 29-44% 낮음 -MK-8742를 FDC로 famotidine 과 병용시 FFP 캡슐과 famotidine과 병용시 보다 C24, Cmax, AUC는 4-16% 낮음 -MK-8742를 FDC로 famotidine 과 병용시 FDC 단독 투여시 보다 C24, Cmax, AUC는 35-50% 높음 -MK-5172를 MK-8742 FFP 캡슐과 투여시 보다 FDC 정제로 투여시 MK-5742의 C24, AUC는 2~7% 낮고 Cmax는 3% 높음 -MK-5172를 MK-8742 FFP 캡슐과 투여시와 비교하여 famotidine과 FDC 정제로 투여시 MK-5742의 C24, AUC, Cmax는 12-25% 높음 -MK-5172를 FDC 정제로 famotidine과 병용시 famotidine 없이 FDC로 투여시보다 MK-5742의 C24, AUC, Cmax는 15-21% 높음 -안전성 :사망, SAE 없음 :21명에서 44건 AE 보고
10. GZR/EBR-[MK-5172/MK-8742 PN055] 건강한 지원자를 대상으로 새로 개발된 MK-8742/MK-5172 (MK-5172A) 고정용량복합제의 상대 생체이용률을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -25명	-A:MK-5172 100mg/MK-8742 50mg FDC 정제, 단회 -B:MK-5172 100mg, MK-8742 50mg 개별성분으로 병용	-약동학 -안전성	-MK-8742는 FDC로 투여시 개별 성분 병용시와 비교하여 AUCt 1.15, AUCinf 1.15 Cmax 1.18배임 -MK-5172는 FDC로 투여시 개별 성분 병용시와 비교하여 AUCt 0.897, AUCinf 0.943, Cmax 0.936배임. -안전성 :15명에서 28건 보고되었으며 모두 경증임. :가장 흔한 AE는 두통

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리학시험				
1. GZR-[MK-5172-P001] MK-5172 (Grazoprevir)의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 단회투여 및 다회투여 임상시험				
1상	-건강한 성인 남성 -76명	파트 I 패널 A 2 mg: 공복 GZR 2mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 1); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 10 mg: 공복 GZR 10 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 2); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 50 mg (공복투여): 공복 GZR 50 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 3); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 200 mg: 공복 GZR200 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 4); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 50 mg (식후투여): 고지방 아침식사 후 GZR 50 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 5); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 1200 mg: 공복 GZR 1200 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 6); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 패널 B 5 mg: 공복 GZR 5 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 1); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)	-약동학 -안전성	1)파트1 -25-1600mg 범위에서 AUC, Cmax는 용량 비례 이상으로 증가. -C12hr target 28nM는 800mg 이상에서 도달, AUC target 3.2uM.hr은 800mg 이상에서 도달. -50mg 단회투여시 식후 vs. 공복 비교시 AUC 1.06, Cmax 1.19, C24 0.67배임 2)파트2 -GZR 10일 다회투여시 100-1000mg 범위에서 AUC, Cmax는 용량 비례 이상으로 증가 -10일에 C24hr target 28nM은 700mg 이상에서 도달, AUC target 3.2uM.hr은 400mg 이상에서 도달 -ss 도달까지 시간은 100mg 투여시 5일, 200mg 투여시 8일, 400 및 700mg 투여시 3일, 1000mg에서 2일 추정 -선형성 비(ss)는 100, 200, 400mg에서 1.17, 1.66, 2.46. 3)파트3 -GZR+케토코나졸 병용시 GZR AUC는 3.02배 증가, Cmax는 1.13배 증가 -안전성

		25 mg: 공복 GZR 25 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 2); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 100 mg: 공복 GZR 100 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 3); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 400 mg: 공복 GZR 400 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 4); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 800 mg: 공복 GZR 800 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 5); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) **패널 G** 1200 mg: 공복 GZR 1200 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 1); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 1600 mg: 공복 GZR 1600 mg 또는 위약, 단회 경구투여(Period 2); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) **파트 Ⅱ** **패널 C-F†,패널 H** 100 mg: 제1-10일에 공복 GZR 100 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여(패널 C); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 200 mg: 제1-10일에 공복 GZR 200 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여(패널 D); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 400 mg: 제1-10일에 공복 GZR 400 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여(패널 E); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 700 mg: 제1-10일에 공복 GZR 700 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여(패널 F); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 1000 mg: 제1-10일에 공복 GZR 1000 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여(패널 H); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) †패널 C-F는 제2일에 다른 투여일 용량의 절반 용량만 투여했으나, 패널 F는 예외로 350 mg 대신 300 mg을 투여 **파트 Ⅲ** GZR 단독투여: Period 1의 제1일에 공복 GZR 100 mg 또는 위약, qd 단회 경구투여; 10명(활성 시험약 8명, 위약 2명) GZR + Ketoconazole 병용 투여: Period 2의 제1-9일에 ketoconazole 400 mg을 1일 1회 다회 경구투여하고 제2일에만 GZR 100 mg 또는 위약 병용하여 단회 경구투여; 10명(활성 시험약 8명, 위약 2명)		-파트1에서, :2-1600mg 투여시 내약성 우수 :24명에서 총 86건 AE 보고. 이 중 29건이 ADR :가장 흔한 AE는 위장관계 증상, 두통, 구인두통 -파트2에서, :100-1000mg 다회 투여시 내약성 우수 :27명에서 총 75건 AE 보고. 이 중 34건이 ADR :가장 흔한 AE는 위장관계 증상, 두통, 비인두염 -파트3에서, :10명에서 총 43건 AE 보고. 이 중 10건이 ADR :가장 흔한 AE는 두통,, 비인두염, 오심
2. GZR-[MK-5172-P007] MK-5172의 흡수, 분포, 대사, 배설, 질량균형을 조사하기 위한 임상시험					
1상	-건강한 성인 남성 -6명	-14C MK-5172 200mg(200uCi), 단회 경구투여		-약동학 -안전성	-투여후 24hr째 혈장 중 방사성활성이 LLOQ 보다 낮고, MK-5172의 혈장 중 농도는 168hr째 LLOQ 미만이었음. -소변 중 방사성활성은 모든 대상자에서 216hr째 LLOQ 미만, 대변 중 방사성활성은 228hr째 정량 가능하였음. 168hr째까지 방사성활성 용량 대부분 대변으로 배설, 소변 배설량은 0.3%임. -방사성 용량의 110.3%가 회수, 대변 회수량 109.77%, 소변 회수량 0.29% -대사체 프로파일은 대변에서 MK-5172 모약물 44.75%, 환원형 대사체 M10 33.93%, 6가지 산화형 대사체 21%. 투여된 용량의 21%kr 산화형 대사체 형태로 회수됨.
3. GZR-[MK-5172-P004] 남성 C형 간염 환자를 대상으로 다회투여 Grazoprevir (MK-5172)의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 임상시험					
1상	-HCV 감염 성인 환자 -91명 :A,B,D,E,F,G,H,J,K,M,N	GZR 10 mg 1일 1회: 1-7일, GZR 10 mg, qd, 다회 경구투여 GT1 5명(패널 N) GZR 30 mg 1일 1회: 1-7일 GZR 30 mg, qd 다회 경구투여 GT1 5명(패널 M)		-약동학 -안전성 -PD	-GZR 400, 600, 800mg 다회투여시 7일째 C24 90% CI 하한 >28nM, AUC24 90% CI 하한 >3.2uM.hr -바이러스 활성 :GT3형에서 7일간 GZR 투여시 HCV RNA 용량 의존적으로 감소. 600mg에서 4.98, 800mg에서 5.34

	각 6명 :I 7명 :C 18명	GZR 50 mg 1일 1회	1-7일, GZR 50 mg, qd 다회 경구투여 GT1 6명(패널 I).		:GT1형에서 모든 용량에서 HCV RNA log 감소를 보였음. 50-800mg 용량에서 GT1형은 바이러스 감소 양성이 plateu 보임. -바이러스 내성 :모든 다형에서 168, 156, 56, 155번에서 아미노산 치환이 GZR 투여 환자 중 10% 초과에서 보임. -안전성 :38명에서 총 104건 AE 보고. 이 중 45건이 ADR :SAE, 임상적 관심 대상 AE, 사망 없음 :AE는 모두 경증~중등증이며 대부분 해소. :가장 흔한 ADR은 두통, 설사, 고창 :용량 상관성은 없었음
		GZR 100 mg 1일 1회	1-7일, GZR 100 mg, qd 다회 경구투여 GT1 5명(패널 H) 및 GT3 5명(패널 K)		
		GZR 200 mg 1일 1회	1-7일, GZR 200 mg, qd 다회 경구투여 GT1 5명(Panel G) 및 GT3 5명(Panel J)		
		GZR 400 mg 1일 1회	1-7일, GZR 400 mg, qd, 다회 경구투여 GT1 5명(패널 A) 및 GT4 5명(패널 D)		
		GZR 600 mg 1일 1회	1-7일, GZR 600 mg, qd 다회 경구투여 GT1 5명(패널 B) 및 GT3 5명(패널 E)		
		GZR 800 mg 1일 1회	1-7일, GZR 800 mg, qd 다회 경구투여 GT1 15명(패널 C) 및 GT3 5명(패널 F)		
		위약	상응하는 위약 패널 A, B, G, H, I, M, N 각각에 GT1 HCV 감염 환자 1명씩과 패널 C에 GT1 HCV 감염 환자 3명. 패널 D, E, F, J, K 각각에 GT3 HCV 감염 환자 1명씩.		
4. EBR-[MK-8742-P001] MK-8742 (Elbasvir)의 안전성과 약물동태학을 평가하기 위한 단회투여 및 다회투여 임상시험 (11.9.26-12.2.24)					
1상	-건강한 성인 남성 -48명 :I 16명, II 32명	**파트 I**		-약동학 -안전성	1)파트1 -5-100mg 범위에서 AUC 및 Cmax는 용량 비례적으로 증가 -C24 target 1.5nM에 10mg 이상 용량에서 도달 -고지방 식이후 공복시와 비교하여 AUCinf 0.67배, AUC24 0.63배, Cmax 0.56배, C24 0.69배임. 2)파트2 -다회투여시 AUC는 단회투여시와 비교하여 10, 50, 100, 200mg 용량에서 각각 1.01, 0.86, 0.78, 0.66배임. -AUC24의 축적비는 100mg 용량에서 0.981, 10mg용량에서 2.05임. 10일의 용량비례분석에서 10-100mg 용량범위에서 AUC 및 Cmax는 용량 비례적으로 또는 이하로 증가하였음. -목표 C24 3.0nM은 10mg 이상 용량에서 도달 -모든 용량에서 1-2일이내 ss 도달 3)안전성 -전반적으로 관심대상 AE, 영구중단, 사망 없음. -파트1에서 15명에서 총 61건 AE 보고. 이 중 26건이 ADR, :가장 흔한 AE는 두통, 기침, 구인두 통증, 가세성 어지러움, 피부자극, 경면, 혈압감소, 비충혈, 오심, 비염. :가장 흔한 ADR은 두통, 자세성 어지러움, 혈압감소, 경면 -파트2에서 21명에서 총 54건 AE 보고. 이 중 22건이 ADR :가장 흔한 AE는 두통, 비인두염, 사지통증, 오심, 구인두통증, 치통, 요절박, 요통 :가장 흔한 ADR은 두통, 오심, 요절박
		패널 A			
		5 mg	공복 EBR 5 mg(1 mg 캡슐 5정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 1); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		25 mg	공복 EBR 25 mg(1 mg 캡슐 5정과 10 mg 캡슐 2정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 2); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		100 mg	공복 EBR 100 mg(10 mg 캡슐 10정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 3); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		300 mg	공복 EBR 300 mg(100 mg 캡슐 3정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 4); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		400 mg	공복 EBR 400 mg(100 mg 캡슐 4정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 5); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		패널 B			
		10 mg	공복 EBR 10 mg(10 mg 캡슐 1정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 1);s 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		50 mg (공복 투여)	공복 EBR 50 mg(1 mg 캡슐 10정과 10 mg 캡슐 4정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 2); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		200 mg	공복 EBR 200 mg(10 mg 캡슐 10정과 100 mg 캡슐 1정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 3); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		50 mg (식후 투여)	고지방 식후 EBR 50 mg(1 mg 캡슐 10정과 10 mg 캡슐 4정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 4); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		200 mg (2)	공복 EBR 200 mg(100 mg 캡슐 2정) 또는 위약, 단회 경구투여(Period 5); 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
		파트 II			
		패 널	연속 10일 동안 공복 EBR		

		C: 10 mg(10 mg 캡슐 1정) 또는 위약, qd 다회경구투여; 8명(활성시험약6명, 위약2명) 패널 D: 연속 10일 동안 공복 EBR 50 mg(10 mg 캡슐 5정) 또는 위약, qd 다회 경구투여; 8명(활성시험약6명, 위약2명) 패널 E: 연속 10일 동안 공복 EBR 100 mg(10 mg 캡슐 10정) 또는 위약, qd 다회 경구투여; 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명) 패널 F: 연속 10일 동안 공복 EBR 200 mg(10 mg 캡슐 10정과 100 mg 캡슐 1정) 또는 위약, qd 다회 경구투여; 8명(활성 시험약 6명, 위약 2명)		
5. EBR-[MK-8742-P006] 건강한 성인 남성에게 다회투여한 MK-8742의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 남성 -25명	-A:28일 동안 총 50mg(10mg capX 5cap), qd -B:28일 동안 위약	-약동학 -안전성	-28일째 AUC24는 1일째의 1.39배, Cmax는 1.2배, C24는 1.46배임. -Tmax는 1일, 28일 모두 4hr -다회투여시 약물의 유의한 축적은 없었음 -안전성 :6명에서 9건 AE 보고. 이 중 ADR은 구갈 1건 :약물 관련 간기능 검사 이상은 없음
6. EBR-[MK-8742-P014] MK-8742의 흡수, 대사, 배설, 질량균형을 조사하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 남성 -6명	-공복 14C MK-8742 50mg 단회 경구 투여	-약동학	-투여후 36hr째 총 방사성 활성은 LLOQ 미만. 혈장 농도는 96hr까지 정량되었음. -전체적으로 방사성 활성 용량의 94.3%가 회수, 대변 회수량은 94.1%, 소변 회수량은 0.175% -방사성 활성 94.2%가 첫 168hr 동안 배설 -일산화물 대사체 M2 및 M3(투여 용량의 19%), 모약물(투여용량의 75%) 형태로 존재
7. EBR-[MK-8742-P002] 남성 C형 간염 환자를 대상으로 다회투여 MK-8742 (Elbasvir)의 안전성, 약물동태학, 약물동력학을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-HCV 감염 성인 남성 환자(24-62세) -48명	5 mg 1일 1회 (패널 C): 1-5일 EBR 5 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여 GT1 6명(파트 I) (활성약:위약=5:1) 10 mg 1일 1회 (패널 A, E, I): 1-5일 EBR 10 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여 GT1 6명(파트 I) (활성약:위약=5:1) GT3 6명(파트 II) (활성약:위약=5:1). 이 패널의 시험대상자 1명은 실제로는 GT3a/GT3b 감염 환자가 아니라 GT1b였음 GT1a 6명(파트 III) (활성약:위약=5:1) 50 mg 1일 1회 (패널 B, F, J): 1-5일 EBR 50 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여 GT1 6명(파트 I) (활성약:위약=5:1) GT3 6명(파트 II) (활성약:위약=5:1) GT1a 6명(파트 III) (활성약:위약=5:1) 100 mg 1일 1회 (패널 G): 1-5일 EBR 100 mg 또는 위약, qd 다회 경구투여 GT3 6명(활성약:위약=5:1)	-약력학 -약동학	-5일 동안 EBR 5-100mg qd 다회투여시 HCV RNA는 용량 의존적으로 감소. 5일 투여후 24hr째 log 감소는 50mg 투여시 위약 대비 GT1형 4.41, GT1a형 3.95, GT3형 2.72였음 -GT1형과 GT3형에서 모두 5일 동안 EBR 5-100mg qd 투여시 빠르게 흡수되었고 5일째 Tmax 2.13-3hr. T1/2 20-24시간 :1일과 5일의 AUC 축적비는 모든 용량에서 1.5-1.9 범위. EBR의 약동학은 5-50mg 용량범위에서 용량 비례적으로 증가 -안전성 :22명에서 AE 보고. :ADR은 15명에서 보고. 가장 흔한 ADR은 두통.
8. GZR-[MK-5172-P009] 건강한 젊은 일본인 지원자를 대상으로 MK-5172의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 단회투여 및 다회투여 임상시험				
1상	-건강한 일본인 성인 -16명	1)A -I:GZR 400mg 단회 -II:GZR 1200mg 단회 -III:GZR 400mg qd 10일 2)B -I:GZR 800mg 단회 -II:GZR 100mg 단회 -III:GZR 800mg qd 10일	-약동학 -안전성	-800 또는 1200mg 단회 투여시 C24, AUC24는 90% CI 하한인 28nM, 3.2uM.hr 보다 높았음. -AUC, Cmax는 용량 비례 초과적으로 증가 -일본인에서의 AUC, Cmax는 비일본인 보다 높음 -400, 800mg에서 qd 다회투여시 Tmax는 1일에 3.5hr, 10일에 4hr. 400, 800mg 에서 C24, AUC24는 90% CI 하한인 28nM, 3.2uM.hr 보다 높았음. 400, 800mg 투여시 AUC24의 축적비는 1.91, 2.76. 3일째 ss 도달

				-안전성 :SAE 없음. :AE는 단회 및 다회투여 전체에서 3건 발생. 약물관련 아님
9. GZR-[MK-5172-P013] 간기능 저하가 Grazoprevir의 약물동태학에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개라벨, 세 파트, 다회투여 임상시험				
1상	-HCV 비감염 간장애 환자 :경증간장애(CP 5-6) 8명 :중등증간장애(CP7-9) 8명 :증증간장애(CP10-15) 8명 :건강 24명(각 8명씩)	각 군당 GZR 200mg(100mg TX2), 1-10일 동안 qd 투여	-약동학	1. 다회투여시(10일째) -AUC24는 경증, 중등증, 중증에서 각각 건강한 성인 대비 1.66배, 4.82배, 11.68배였음 -Cmax는 경증, 중등증, 중증에서 각각 건강한 성인 대비 1.37배, 5.98배, 13.01배였음 -C24는 경증, 중등증, 중증에서 각각 건강한 성인 대비 1.92배, 3.59배, 9.34배였음 -Tmax는 간장애 환자에서 1.75-3hr, 건강한 성인에서 1-3.01hr 범위임 -T1/2는 간장애 환자에서 길었음 2. 단회투여시(1일째) -AUC24는 경증, 중등증, 중증에서 각각 건강한 성인 대비 1.21배, 5.03배, 19.83배였음 -Cmax는 경증, 중등증, 중증에서 각각 건강한 성인 대비 0.84배, 7.64배, 15.8배였음 -C24는 경증, 중등증에서 각각 건강한 성인 대비 1.86배, 2.99배, 3.안전성 -경증에서 8명에서 AE 보고. 3건이 ADR임. 모두 경증 또는 중등증. ADR은 설사, 어지러움, 피로, 구인두통, 건선, 발진임. 실험실적 수치, ECG 영향 없음 -중등증에서 4명에서 AE 보고. ADR은 없음. 실험실 수치 이상, ECG 영향 없음 -중증에서 4명에서 AE 보고. ADR 4건으로 악몽, 변비, 고창, 두통, 통증. 실험실 수치 이상, ECG 영향 없음
10. GZR-[MK-5172-P014] 건강한 고령 남성 지원자와 건강한 고령 여성 지원자에게 다회 경구투여한 MK-5172의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 이중 눈가림, 무작위배정, 위약 대조 임상시험				
1상	-건강한 고령 남성 성인 -16명	총 400mg 투여(100mg 정제 X 4T), qd 7일	-약동학 -안전성	-다회투여시 AUC24는 고령 남성에 비해 여성에서 76% 높고, Cmax는 여성에서 90% 높음. -AUC24는 고령 남성에서 젊은 남성 보다 118% 높고, Cmax는 고령 남성에서 68% 높았음. -안전성 :SAE나 실험적 이상 없음, 사망 없음 :시험약 투여한 12명 중 7명에서 AE 보고 :가장 흔한 AE는 근육통, 두통, 관절통, 설사 :ADR은 두통, 설사
11. GZR-[MK-5172-P042] 건강한 중국인 지원자를 대상으로 MK-5172의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 다회투여, 공개라벨, 평행 패널 임상시험				
1상	-건강한 중국인 성인 -16명	A:100mg qd 10일 B:200mg qd 10일	-약동학 -안전성	-100mg 10일 투여시 AUC24는 10일째 1.29hr・μM, 1일에 0.372 hr・μM. Cmax는 10일에 0.209 μM, 1일에 0.0488 μM. :AUC24, Cmax, C24의 축적비는 각 3.46, 4.28, 1.55. T1/2 30hr -200mg 10일 투여시 AUC24는 10일째 3.03hr・μM, 1일에 0.917hr・μM. Cmax는 10일에 0.969μM, 1일에 0.151μM. :AUC24, Cmax, C24의 축적비는 각 3.47, 6.59, 1.26. T1/2 28hr -중국인과 비아시아인과 비교시 중국인에서 Cmax 및 AUC는 1.4-2.8배 높음. 100mg 투여시 중국인과 일본인과는 노출도 유사 -안전성 :사망, SAE 없음 :8명에서 13건 AE 보고. :가장 흔한 AE는 소양증 :활력징후, ECG 영향 없음
12. EBR-[MK-8742-P004] 건강한 고령 남녀와 건강한 젊은 남성에게 단회 경구투여한 MK-8742의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 임상시험				

1상	-건강한 고령 남녀, 건강한 젊은 남성 -36명	100mg 캡슐 단회투여	-약동학 -안전성	-100mg 단회투여시 고령 여성의 AUC는 고령 남성의 1.67배. Cmax는 1.7배임 -전반적으로 Tmax 2-4hr, T1/2 15-32hr -고령 남성과 젊은 남성의 AUC는 젊은 남성에서 1.02배, Cmax는 0.91배임 -안전성 :SAE, 사망 없음 :10건의 경증 AE 보고
13. EBR-[MK-8742-P009] 간기능 저하가 Elbasvir (MK-8742)의 약물동태학에 미치는 영향을 평가하기 위한 세 파트, 공개라벨, 단회투여 임상시험				
1상	-HCV 비감염 간장애 환자 : 경증(CP 5-6) 8명 :중등증(CP 7-9) 11명 : 중증(CP 10-15) 7명 :각 군에서 건강한 성인 8명	-총 50mg(10mg capX5)	-약동학 -안전성	-AUCinf는 건강한 사람 대비 경증, 중등증, 중증에서 각각 0.61, 0.72, 0.88배임. AUC24는 0.6, 0.64, 0.63배, Cmax는 0.58, 0.69, 0.58배, C24는 0.61, 0.69, 0.78배. Tmax는 간장애와 건강한 성인 유사(3.5-4hr) -단백결합은 각 간장애 환자, 건강한 성인에서 모두 1uM 농도에서 비결합 분획 0.003미만 -안전성 :4명에서 총 5건 AE 보고. 경증 1건, 중등증 4건(두통 1건만 ADR) :SAE, 사망 없음 :실험실 수치 이상, ECG 영향 없음
14. GZR/EBR-[MK-5172_8742-P050] 신기능저하 환자를 대상으로 MK-5172와 MK-8742의 약동학을 평가하기 위한 공개라벨 임상시험				
1상	-혈액투석중 ESRD 8명 -중증 신장애 (eGFR<30mL/min) 8명 -건강한 성인 (eGFR>80mL/min) 8명	-GZR 100mg+EBR 50mg 개별 제형으로 투여, qd, 10일 *EBR은 시판전 제형(PMF2)로 투여	-약동학 -안전성	1)ESRD 환자 -GZR의 PK는 투석실시일과 미실시일과 유사. 건강한 성인과 유사 -EBR의 PK는 투석미실시일에 비하여 투석실시일에 12-24% 높았음. Tmax는 투석실시일에 5hr, 미실시일에 4hr. 투석실시일과 건강한 성인의 PK는 유사 -투석은 EBR은 혈장에서 제거하지 않았고, GZR의 제거량은 투여량의 0.5%로 미미함. 2)중증 신장애 -GZR의 PK는 건강한 성인에 비하여 중증 신장애에서 58-66% 높았음. CL/F는 건강한 성인 보다 중증에서 39% 느렸음. -EBR의 PK는 건강한 성인에 비하여 중증 신장애에서 66-107% 높았음. CL/F는 중증에서 46% 느렸음. 3)기타 -GZR은 ESRD에서 7일 24시간에 SS 도달, 중증에서 6일 24시간에 도달 -EBR은 ESRD에서 5일 24시간에 SS 도달, 중증에서 6일 24시간에 도달 4)단백결합 -GZR의 비결합 분획 평균은 중증에서 건강한 성인과 유사. 3hr에 0.017-0.021범위, 8시간째 0.016-0.022범위 -EBR의 비결합 분획 평균은 중증 및 건강한 성인에서 0.005 미만 5)안전성 :10에서 총 17건 AE 보고. 이 중 8건은 ADR :투석 중인 ESRD 8명 중 2명에서 3건 ADR 보고(구강 지각이상, 근육통, 근육쇠약) :중증 신장애에서 3건 ADR 보고(두통, 근육쇠약) :건강한 성인에서 2건 ADR 보고(구갈, 두통) :SAE, 사망 없음 :실험실 수치 이상, ECG 영향 없음
15. EBR/MK-7009-[MK-7009_8742-P050] 건강한 젊은 일본인 지원자를 대상으로 MK-7009와 MK-8742의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 MK-8742 단회투여 및 약물-약물 상호작용 임상시험				
1상	-건강한 일본	-파트I: EBR 10, 50, 100mg 단회 또는	-약동학	-EBR의 노출도는 용량 비례적으로 증가

<table>
<tr><td></td><td>인 성인
-파트I 8명
-파트II 8명</td><td>위약
-파트II: EBR 50mg qd 10일, MK-7009 750mg bid 4일, EBR 50mg qd +MK-7009 750mg bid 10일 또는 위약</td><td>-안전성</td><td>-EBR의 혈장 노출은 5-100mg 범위에서 비일본인에 비해 일본인에서 높았음.
-MK-7009와 병용시 EBR은 AUC 1.97, Cmax 1.81, C24 2.45배임
-EBR을 단독투여시 10일동안 다회투여의 축적비는 2.56
-MK-7009는 EBR과 병용시 단독투여시 보다 노출도 약간 낮음. AUC 0.74, Cmax 0.84, C24 0.63
-EBR 일본인에서 다회 투여시 비일본인에 비하여 높았음. 일본인에서 비일본인보다 AUC 1.44, Cmax 1.67, C24 1.34배임</td></tr>
<tr><td colspan="5">16. EBR/MK-2748 [MK-2748-P004] 건강한 성인을 대상으로 MK-8742와 MK-2748의 양방향 상호작용을 평가하기 위한 약물-약물 상호작용 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-12명</td><td>-I:MK-2748 400mg qd 14일
-II:EBR 50mg qd 7일
-III:MK-2748+EBR 7일
*EBR은 10mg cap로 투여</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-MK-2748의 노출도는 EBR과 병용시 차이 없음.
-EBR의 노출도는 MK-2748과 병용시 차이 없음.
-안전성
:사망, SAE 없음
:9명에서 23건 AE 보고. 이 중 1건이 ADR
:가장 흔한 AE는 피로, 복통, 설사, 두통, 구인두통</td></tr>
<tr><td colspan="5">17. GZR/EBR/MK-3682-[MK-3682-P007] 건강한 지원자를 대상으로 MK-5172 및 MK-8742와 IDX21437 (MK-3682) 간 상호작용을 평가하기 위한 제I상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-18명</td><td><table><tr><td>Period 1 Days 1-10</td><td>Washout Days11-20[1]</td><td>Period 2 Days21-27</td><td>Period 3 Days28-38[2]</td></tr><tr><td>GR 200 mg QD + EBR 50mgQD</td><td>washout</td><td>MK-3682 300 mg QD</td><td>MK-3682 300 mg QD + GZR 200 mg QD + EBR 50 mg QD</td></tr></table></td><td>-약동학
-안전성</td><td>-MK-3682의 병용은 GZR과 EBR의 노출도에 영향 미치지 않음.
-MK-3682의 노출도는 GZR과 EBR 병용시 Cmax 28%증가, AUC 20% 증가</td></tr>
<tr><td colspan="5">18. GZR/MK-8408/MK-3682-[MK-3682-P008] 건강한 지원자를 대상으로 MK-5172 및 MK-8408과 IDX21437 (MK-3682) 간 상호작용을 평가하기 위한 제I상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-18명</td><td>-I:GZR 200mg+MK-8408 60mg qd, 7일
-II:MK-3682 300mg qd 7일
-III:GZR 200mg+MK-3682 300mg+MK-8408 60mg qd 7일</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-MK-3682 다회투여와 병용하여 GZR+MK-8408 다회투여시 GZR의 ss AUC와 Cmax는 GZR+MK-8408만 다회투여시에 비해 각각 36%, 56% 더 높았음.
-MK-3682는 MK-8408의 노출도엥 영향 미치지 않음.
-GZR+MK-8408 다회투여와 병용시 MK-3682의 노출도는 단독투여시와 비교하여 AUC 26%, Cmax 21% 높았음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">19. GZR/EBR-[MK-5172-P053] 건강한 지원자를 대상으로 Rilpivirine과 MK-5172 및 MK-8742 간의 상호작용을 평가하기 위한 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-20명</td><td>-I:GZR 200mg+EBR 50ng qd, 1-8일
-II:rilpivirine 25mg qd, 1-11일
-III:GZR 200mg+EBR 50mg+rilpivirine 25mg qd, 1-9일</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-GZR
:rilpivirine은 GZR의 노출도에 영향 없음
:GZR의 AUC, Cmax, C2, C24는 릴피비린 병용시 각각 0.98, 0.97, 0.99, 1배임.
-EBR
:릴피비린은 EBR이 노출도에 영향 없음
:EBR의 AUC, Cmax, C2, C24는 릴피비린 병용시 각각 1.07, 1.07, 1.12, 1.04배임.
-릴피비린
:GZR+EBR은 릴피비린의 노출도에 영향 없음
:릴피비린 단독투여시와 GZR+EBR과 병용시 릴피비린의 노출도는 병용시에 AUC, Cmax, C24는 각각 1.13, 1.07, 1.16배임.
-안전성
:13명에서 총 48건 AE 보고. 이 중 29건이 ADR로 가장 흔한 ADR은 두통
:SAE, 사망, 실험실 수치 이상, ECG 영향 없음</td></tr>
<tr><td colspan="5">20. GZR/EBR-[MK-5172-P054] 다회투여한 MK-5172와 MK-8742가 단회투여한 Rosuvastatin 및 Pravastatin의 약동학에 미치는 영향을 두 파트로 나누어 평가하기 위한 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-24명</td><td>1.파트1
-I:로수바스타틴 10mg, 1일
-II:GZR 200mg qd, 1-6일→GZR 200mg qd, 7-9일+로수바스타틴</td><td>-약동학
-안전성</td><td>1.로수바스타틴+GZR+EBR
-로수바스타틴
:MK-5172 ± MK-8742와 병용시 rosuvastatin의 노출량($AUC_{0-\infty}$,AUC_{0-24},C_{max}) 증가</td></tr>
</table>

		10mg, 7일 -III:GZR 200mg qd+EBR 50mg qd, 1-8일→GZR 200mg qd+EBR 50mg qd+로수바스타틴 10mg, 9일 2.파트2 -I:프라바스타틴 10mg, 1일 -II:GZR 200mg qd+EBR 50mg qd, 1-8일 -III:GZR 200mg qd+EBR 50mg qd, 9-11일+프라바스타틴 40mg, 9일		:로수바스타틴을 GZR+EBR과 병용시 AUCinf, AUC24, Cmax는 2.26, 2.68, 5.49 :로수바스타틴을 GZR과만 병용시 AUCinf, AUC24, Cmax는 1.59, 1.85, 4.25배임 :EBR 추가에 따른 로수바스타틴의 노출도는 rosuvastatin + MK-5172 + MK-8742/rosuvastatin + MK-5172)이 1.29-1.45 범위로 상대적으로 낮음. -GZR :로수바스타틴 병용시에 노출도 영향 없음 -EBR :로수바스타틴 병용시에 노출도 영향 없음 2.프라바스타틴+GZR+EBR -프라바스타틴 :MK-5172 + MK-8742와 함께 프라바스타틴 병용시 프라바스타틴의 노출량이 프라바스타틴만 투여 시에 비해 약 30% 더 높았음 :프라바스타틴의 AUC_{∞}, AUC_{24} ,C_{max} 1.33, 1.28, 1.28 -GZR :프라바스타틴 병용시 노출도 영향 없음 -EBR :프라바스타틴 병용시 노출도 영향 없음 3.안전성 -로수바스타틴 병용시 :10명에서 23건 AE 보고. 가장 흔한 AE는 요통 :ADR은 7건으로 흉부불편감, 피로, 요통, 복통, 전신 소양증, 전신 발진, 식욕 감퇴 -프라바스타틴 병용시 :ADR 없음
21. GZR/EBR-[MK-5172-P056] 건강한 지원자를 대상으로 Sevelamer Carbonate와 Calcium Acetate가 MK-8742와 MK-5172의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -24명	1.파트1 -I:GZR 100mg+EBR 50mg -II:1일에 calcium acetate +GZR 100mg+EBR 50mg -III:GZR 100mg+EBR 50mg 투여 후 1hr째→calcium 2.파트2 -I:GZR 100mg+EBR 50mg -II:1일에 sevelamer +GZR 100mg+EBR 50mg -III:GZR 100mg+EBR 50mg 투여 후 1hr째→sevelamer	-약동학 -안전성	1.calcium -GZR+EBR은 시간차로 calcium과 병용시 병용하지 않았을 때와 비교하여 GZR의 AUC 0.87, EBR의 AUC는 0.66배임. -GZR+EBR은 시간차 없이 calcium과 병용시 병용하지 않았을 때와 비교하여 GZR의 AUC 0.79, EBR의 AUC는 0.92배임 2.sevelamer -GZR+EBR은 시간차로 sevelamer와 병용시 병용하지 않았을 때와 비교하여 GZR의 AUC 0.8, EBR의 AUC는 0.69배임. -GZR+EBR은 시간차 없이 sevelamer와 병용시 병용하지 않았을 때와 비교하여 GZR의 AUC 0.82, EBR의 AUC는 1.13배임 3.안전성 -파트1 :사망, SAE, 관심대상 AE 없음. :1명에 대하여 약물 관련 ALT, AST 상승으로 영구중단함. :5명에서 총 13건 AE 보고. ADR은 5건 -파트2 :사망, SAE 없음 :3명에서 총 6건 AE 보고. 4건은 ADR
22. GZR/EBR-[MK-5172-P057] 건강한 지원자를 대상으로 MK-5172 및 MK-8742와 Dolutegravir 간 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -12명	-I:dolutegravir 50mg 단회 -II:1-11일에 GZR 200 mg+EBR 50 mg, 9일째 dolutegravir 50 mg	-약동학 -안전성	-돌루테그라비르의 약동학은 GZR+EBR 병용시와 단독투여시 노출도 유사 -돌루테그라비르와 병용시 EBR의 약동학은 영향 없음. 돌루테그라비르와 병용시 AUC는 0.98, Cmax 0.97, C2 0.98, C24 0.98배임 -돌루테그라비르와 병용시 GZR의 약동학은 낮앙짐. AUC는 0.81, Cmax 0.64, C2 0.53, C24 0.86배임 -안전성

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>:사망, SAE, 실험실 이상 없음.
:5명에서 총 22건 AE 보고. 이 중 19건이 ADR
:가장 흔한 ADR은 소화불량, 두통, 부비동 울혈</td></tr>
<tr><td colspan="5">23. GZR/EBR-[MK-5172-P063] 건강한 지원자를 대상으로 MK-5172 및 MK-8742와 Sofosbuvir 간 상호작용을 평가하기 위한 임상시험14.5.1-14.7.9)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-16명</td><td>-I:1일에 소포스부비르 400mg 단회
-II:1-15일 GZR 200mg+EBR 50mg qd, 11일에 +소포스부비르 400mg</td><td>-약동학
-안전성</td><td>-소포스부비르는 GZR+EBR과 병용시 노출도 증가
:AUCinf, AUClast, Cmax는 병용시 2.43, 2.59, 2.27배임
-GS-331007은 GZR+EBR과 병용시 노출도 약간 증가
:AUCinf, AUClast, C24는 병용시 1.13, 1.13, 1.53배임. Cmax는 0.87배로 감소
-안전성
:5명에서 총 9건 AE 보고. 7건이 ADR
:가장 흔한 AE는 복통</td></tr>
<tr><td colspan="5">24. GZR/EBR-[MK-5172-P073] 건강한 지원자를 대상으로 Cyclosporine, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil (MMF), Prednisone과 병용투여한 Grazoprevir와 Elbasvir 간 상호작용을 평가하기 위한 4-파트 임상시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-건강한 성인
-58명</td><td><table>
<tr><td>파트 1
Cyclosporine 만 투여</td><td>Period 1의 제1일에 cyclosporine 400mg 단회 경구투여
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir 투여</td><td>제1-10일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir + Cyclosporine 투여</td><td>Period 2의 제1-13일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd 제11일에 cyclosporine 400 mg을 함께 투여
시험대상자 13명</td></tr>
<tr><td>파트 2
Tacrolimus 만 투여</td><td>Period 1의 제1일에 tacrolimus 2 mg을 단회 경구투여
시험대상자 16명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir 투여</td><td>제1-10일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd
시험대상자 16명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir + Tacrolimus 투여</td><td>Period 2의 제1-16일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd, 제11일에 tacrolimus 2 mg을 함께 투여
시험대상자 16명</td></tr>
<tr><td>파트 3
M M F 만 투여</td><td>Period 1의 제1일에 MMF 1 g, 단회
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir 투여</td><td>제1-10일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir + MMF 투여</td><td>Period 2의 제1-14일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd, 제11일에 MMF 1 g 을 함께 투여
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>파트 4
Prednisone 만 투여</td><td>Period 1의 제1일에 prednisone 40 mg, 단회
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir 투여</td><td>제1-10일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd
시험대상자 14명</td></tr>
<tr><td>Grazoprevir + Elbasvir + Prednisone 투여</td><td>Period 2의 제1-11일에 grazoprevir 200 mg+ elbasvir 50 mg, qd, 제11일에 prednisone 40 mg을 함께 투여
시험대상자 14명</td></tr>
</table></td><td>-약동학
-안전성</td><td>1.사이클로스포린
-사이클로스포린
:GZR+EBR+cyclosporine 투여와 cyclosporine 단독투여 간 비교시 병용시 cyclosporine $AUC_{0-\infty}$ 0.96, AUC_{0-last} 0.96, C_{max} 0.90, C_{12} 1.00배임
-GZR
:GZR+EBR+cyclosporine 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 GZR AUC_{0-24} 15.21배, C_2 22.95, C_{24} 3.39, C_{max} 17.00배임
-EBR
:GZR+EBR+cyclosporine 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 EBR AUC_{0-24} 1.98, C_2 1.00, C_{24} 2.21, C_{max} 1.95배임
2.타크롤리무스
-타크롤리무스
:GZR+EBR+타크롤리무스 투여와 타크롤리무스 단독투여 간 비교시 병용시 타크롤리무스 $AUC_{0-\infty}$ 1.43, AUC_{0-last} 1.51, C_{max} 0.6, C_{12} 1.7배임
-GZR
:GZR+EBR+타크롤리무스 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 GZR AUC_{0-24} 1.12배, C_2 1.31, C_{24} 0.94, C_{max} 1.07배임
-EBR
:GZR+EBR+타크롤리무스 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 EBR AUC_{0-24} 0.97, C_2 1.00, C_{24} 0.92, C_{max} 0.99배임
3.MPA
-MPA
:GZR+EBR+MMF 투여와 MMF 단독투여 간 비교시 병용시 MPA AUC_{0-last} 0.95, C_{max} 0.85배임
-MPAG
:GZR+EBR+MMF 투여와 MMF 단독투여 간 비교시 병용시 MPA $AUC_{0-\infty}$ 0.92, AUC_{0-last} 0.92, C_{max} 0.96배임
-GZR
:GZR+EBR+MPA 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 GZR AUC_{0-24} 0.74, C_2 1.02, C_{24} 0.97, C_{max} 0.58배임
-EBR
:GZR+EBR+MPA 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 EBR AUC_{0-24} 1.07, C_2 1.2, C_{24} 1.05, C_{max} 1.07배임
4.프레드니손
-프레드니손
:GZR+EBR+프레드니손 투여와 프레드니손 단독투여 간 비교시 병용시 프레드니손 $AUC_{0-\infty}$ 1.08, AUC_{0-last} 1.06, C_{max} 1.05배임
-프레드니솔론
:GZR+EBR+프레드니손 투여와 프레드니손 단독투여 간 비교시 병용시 프레드니솔론 $AUC_{0-\infty}$ 1.08, AUC_{0-last} 1.08, C_{max} 1.04배임
-GZR</td></tr>
</table>

				:GZR+EBR+프레드니손 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 GZR AUC_{0-24} 1.09, C_2 1.38, C_{24} 0.94, C_{max} 1.34배임 -EBR :GZR+EBR+프레드니손 투여와 GZR+EBR 투여 간 비교한 병용시 EBR AUC_{0-24} 1.17, C_2 1.2, C_{24} 1.04, C_{max} 1.25배임
25. GZR/EBR-[MK-5172-P076] 다회투여한 Grazoprevir와 Elbasvir가 단회투여 Atorvastatin의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 한 방향 상호작용 임상시험				
1상	-건강한 성인 -16명	-I:아토바스타틴 10mg 단회 -II:1-13일 GZR 200mg+EBR 50mg qd, 11일에 아토바스타틴 10mg 단회	-약동학 -안전성	-아토바스타틴 :GZR+EBR+아토바스타틴 투여와 아토바스타틴 단독투여 간 비교시 병용시 아토바스타틴 $AUC_{0-\infty}$ 1.94, AUC_{0-last} 2.02, C_{max} 4.34, C24 0.21배임 -Orthohydroxyatorvastatin :GZR+EBR+아토바스타틴 투여와 아토바스타틴 단독투여 간 비교시 병용시 Orthohydroxy atorvastatin $AUC_{0-\infty}$ 1.91, AUC_{0-last} 2.06, C_{max} 7.34, C24 0.38배임 -parahydroxyatorvastatin :16명 중 8명에서 LOD 미만으로 약동학 평가 불가
26. GZR/daclatasvir-[MK-5172-P036] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-5172와 BMS-790052(daclatasvir)의 양방향 상호작용을 평가하기 위한 공개라벨, 3가지 기간, 고정순서 임상시험				
1상	-건강한 성인 -14명	-I:daclatasvir 60mg qd, 7일 -II:GZR 200mg qd, 7일 -III:GZR 200mg qd+ daclatasvir 60mg qd, 8일	-약동학	-daclatasvir :GZR+daclatasvir 투여와 daclatasvir 단독투여 간 비교시 병용시 daclatasvir AUC_{0-last} 1.02, C_{max} 0.8, C24 1.23배임 -GZR :GZR+daclatasvir 투여와 GZR 단독투여 간 비교한 병용시 GZR AUC_{0-t} 1.12, C_{24} 1.04, C_{max} 1.11배임 -안전성 :사망, SAE, 실험실 수치 이상 없음 :10명에서 총 46건 AE 보고. 이 중 5건 ADR :가장 흔한 AE는 소화불량, 오심, 구인두통 :ADR은 설사임
27. GZR-[MK-5172-P006] Ritonavir가 Grazoprevir의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -10명	-I:GZR 200mg 단회 -II:1-21일 리토나비르 100mg bid, 15일에 GZR 200mg 단회	-약동학 -안전성	-GZR :GZR+리토나비르 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR $AUC_{0-\infty}$ 2.03, AUC_{0-24} 1.91, C_{max} 1.15, C24 1.88배임 -안전성 :8명에서 총 41건 AE 보고. 34건은 ADR :2명에서 중증 ADR 보고되었으며 복통, 설사, 실신임 :가장 흔한 ADR은 두통, 피로임. :SAE, 사망, 관심대상 AE, 실험실 수치 이상은 없음
28. GZR-[MK-5172-P023] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-5172와 GS-5885(ledipasvir)의 양방향 상호작용을 평가하기 위한 위약대조, 눈가림, 3가지 기간, 부분 교차 임상시험				
1상	-건강한 성인 -20명	-A:GZR 400mg qd+lediparvir 위약 -B:GZR 위약+lediparvir 90mg -C:GZR 400mg qd+lediparvir 90mg qd -D:GZR 위약+lediparvir 위약	-약동학 -안전성	-GZR :GZR+레디파스비르 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 1.48, Cmax 1.22배임 -레디파스비르 :GZR+레디파스비르 투여와 레디파스비르 단독투여 간 비교시 병용시 레디파스비르 AUC_{0-24} 1.87, Cmax 1.96배임 -안전성 :SAE, 사망 없음 :15명에서 총 61건 AE 보고. 이 중 27건이 ADR :가장 흔한 ADR은 두통, 대변, 변색, 피로
29. GZR-[MK-5172-P026] 건강한 성인 지원자에게 다회투여한 MK-5172와 다회투여한 Reverse Transcriptase 저해제 간 및 다회투여한 MK-5172와 다회투여한 HIV Integrase 저해제 간 양방향 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -24명	1.파트1 -A:테노포비르 300mg qd, 7일 -B:GZR 200mg qd, 7일 -C:테노포비르 300mg qd+GZR 200mg qd, 10일	-약동학 -안전성	1.파트1 -GZR :GZR+테노포비르 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 0.86, Cmax 0.78, C24 0.89배임 -테노포비르

		2.파트2 -A:랄테그라비르 400mg bid, 4일 -B:GZR 200mg qd, 7일 -C:랄테그라비르 400mg bid+GZR 200mg qd, 7일		:GZR+테노포비르 투여와 테노포비르 단독투여 간 비교시 병용시 테노포비르 AUC_{0-24} 1.18, Cmax 1.14, C24 1.24배임 2.파트2 -GZR :GZR+랄테그라비르 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 0.89, Cmax 0.85, C24 0.9배임 -랄테그라비르 :GZR+랄테그라비르 투여와 랄테그라비르 단독투여 간 비교시 병용시 랄테그라비르 AUC_{0-12} 1.43, Cmax 1.46, C12 1.47배임 3.안전성 :사망, SAE, 실험실 수치 이상 없음 :11명에서 총 41건 AE 보고. 이 중 14건이 ADR :가장 흔한 AE는 설사, 소화불량, 두통 :GZR 관련 AE로는 상복부통증, 집중력 장애, 구갈, 미각이상
30. GZR-[MK-5172-P029] 건강한 지원자를 대상으로 Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir와 MK-5172 간의 양방향 약동학 상호작용을 규명하기 위한 임상시험(12.12.14-13.1.26)				
1상	-건강한 성인 -39명	-A:GZR qd, 7일 -B:PI/r, 14일 -C:PI/r+GZR qd, 7일	-약동학 -안전성	1.파트1 -GZR :GZR+ATV/r 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 10.58, Cmax 6.24, C24 11.64배임 -아타자나비르 :GZR+ATV/r 투여와 ATV/r 단독투여 간 비교시 병용시 ATV AUC_{0-24} 1.43, Cmax 1.12, C24 1.23배임 2.파트2 -GZR :GZR+LPV/r 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 12.86, Cmax 7.31, C24 21.7배임 -로피나비르 :GZR+LPV/r 투여와 LPV/r 단독투여 간 비교시 병용시 LPV AUC_{0-24} 12.86, Cmax 7.31, C24 21.7배임 3.파트3 -GZR :GZR+DRV/r 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 7.5, Cmax 5.27, C24 8.05배임 -다루나비르 :GZR+DRV/r 투여와 DRV/r 단독투여 간 비교시 병용시 DRV AUC_{0-12} 1.11, Cmax 1.1, C12 1.0배임 4.안전성 -모든 파트에서 SAE, 관심 대상 AE, 사망 없음 -영구중단은 파트1에서 ATV/r 치료 관련 반구진성 발진으로, 파트3에서 GZR 투여후 치료와 무관한 ALT 상승에 의함 -파트1에서 8명에서 총 30건 AE 보고. GZR 단독투여에 의한 AE는 4건 GZR+LPV/r에서 7건 -파트3에서 7명에서 총 18건 보고. 6건은 GZR 단독투여에서, 3건은 DRV/r+GZR에서 보고. -실험실 이상반응은 4건으로 파트에서 MK-5172 + LPV/r 병용투여 후 발생한 호중구수 감소, ALT 상승, GGT 상승 1건씩(시험치료와 관련 있는 것으로 판정됨)과 파트 3에서 MK-5172 단독투여 후 발생한 ALT 상승 1건(시험치료와 관련 없는 것으로 판정됨) -가장 흔한 AE는 두통, 호흡기 상부 감염이고 GZR 관련 AE는 두통, 오심
31. GZR-[MK-5172-P030] Grazoprevir가 Methadone 및 Buprenorphine/Naloxone의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -24명	**패널 A** Methadone만 투여 — 제1일에 methadone 20-150 mg 투여 Methadone + Grazoprevir — 제2-11일에 GZR 200	-약동학 -안전성	1.패널A -Methadone :GZR+methadone 투여와 methadone 단독투여 간 비교시 병용시 R-methadone AUC_{0-24} 1.09, Cmax 1.03. S-methadone AUC_{0-24} 1.23,

		투여 mg 1일 1회와 함께 methadone 20-150 mg 1일 1회 투여 **패널 B** Buprenorphine / Naloxone만 투여 Buprenorphine / Naloxone+ Grazoprevir 투여 제1일에 buprenorphine/naloxone 8/2 - 24/6 mg 투여 제2-11일에 GZR 200 mg 1일 1회와 함께 buprenorphine/naloxone 8/2 - 24/6 mg 1일 1회 투여		Cmax 1.15, 전체 methadone AUC_{0-24} 1.16, Cmax 1.10배임 -GZR :GZR+methadone 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 1.03, Cmax 0.88, C24 0.77배임 2.패널B -Buprenorphine :GZR+Buprenorphine/naloxone 투여와 Buprenorphine /naloxone 단독투여 간 비교시 병용시 Buprenorphine AUC_{0-24} 0.98, Cmax 0.9, norbuprenorphine AUC_{0-24} 0.98, Cmax 1.1배임 -naloxone :GZR+Buprenorphine/naloxone 투여와 Buprenorphine/naloxone 단독투여 간 비교시 병용시 naloxone AUC_{0-24} 1.1, Cmax 1.0배임 -GZR :GZR+Buprenorphine/naloxone 투여와 GZR 단독투여 간 비교시 병용시 GZR AUC_{0-24} 0.8, Cmax 0.76, C24 0.69배임 -안전성 :SAE, 사망, 관심대상AE없음 :가장 흔한 AE는 두통. :ADR은 2건으로 구갈, 변비.
32. GZR-[MK-5172-P031] 건강한 지원자를 대상으로 Rifampin이 MK-5172에 미치는 영향을 평가하고(파트 1) MK-5172와 Efavirenz 간의 양방향 상호작용을 평가하기 위한(파트 2) 두 파트, 공개라벨, 3가지 기간, 고정순서 임상시험				
1상	-건강한 성인 -24명	1.파트1 -A:리팜핀 600mg iv후 GZR 200mg 단회 -B:GZR 200mg qd, 1, 3-9일 -C:GZR 200mg qd, 14일+리팜핀 600mg iv 2.파트2 -A:GZR 200mg qd, 7일 -B:에파비렌즈 600mg qd, 14일 -C:에파비렌즈 600mg qd+GZR 200mg qd, 7일	-약동학 -안전성	-리팜핀 :리팜핀 단회와 GZR 병용 단회투여시 GZR 단독투여시보다 GZR AUCinf 10.21, Cmax 10.94배임 :리팜핀 단회와 GZR 병용 반복투여시 GZR 단독투여시보다 GZR AUC24 8.35, Cmax 6.52배임 :리팜핀 반복과 GZR 병용 반복투여시 GZR 단독투여시보다 GZR AUC24 0.93, Cmax 1.16배임 -에파비렌즈 :에파비렌프와 GZR 병용시 GZR 단독투여시보다 GZR AUC 83%감소 Cmax 87% 감소, C24 69% 감소 :에파비렌프와 GZR 병용시 에파비렌즈 단독투여시보다 에파비렌즈 AUC 1.0, Cmax 1.03배임 -안전성 :SAE, 사망, 실험실 수치 이상, 관심 대상 AE 없음 :파트1에서 GZR 관련 ADR은 구갈이 가장 흔했음. :파트2에서 GZR 관련 ADR은 신경계 장애였음.
33. GZR-[MK-5172-P032] MK-5172 다회투여가 Midazolam, Atorvastatin, 및 Pitavastatin의 단회투여 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 세 파트 임상시험				
1상	-건강한 성인 -29명	-파트1 :1일 미다졸람 2mg 단회->2-8일 GZR 200mg qd, 8일 GZR 200mg + 미다졸람 2mg -파트2 :1일 아토바스타틴 20mg->2-5일 휴약->6-13일 GZR 200mg qd, 11일에 GZR 200mg+아토바스타틴 20mg 단회 -파트3 :1일 피타바트타틴 1mg->2-3일 휴약->4-12일 GZR 200mg qd, 10일 GZR 200mg+피타바스타틴 1mg 단회	-약동학 -안전성	1.파트1 -미다졸람+GZR 병용시 미다졸람 단독투여시 보다 미다졸람의 AUCinf 1.34, Cmax 1.15, C24 1.72배임 2.파트2 -아토바스타틴+GZR 병용시 아토바스타틴의 AUCinf 200% 증가, AUClast 3.07, AUC12 4.12, Cmax 5.66배임 -아토바스타틴+GZR 병용시 GZR의 AUC24 1.26, Cmax 1.26배임 3.파트3 -피타바스타틴+GZR 병용시 피타바스타틴의 AUCinf 1.11, Cmax 1.27배임 -피타바스타틴+GZR 병용시 GZR의 AUC24 0.81, Cmax 0.72, C24 0.91배임 -안전성 :SAE, 사망, 관심대상 AE 없음
34. GZR-[MK-5172-P046] 건강한 성인 여성 지원자를 대상으로 MK-5172 다회 경구투여가 경구 피임약(Ethinyl Estradiol 및 Levonorgestrel)의 단회투여 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 세 파트 임상시험 임상시험				
1상	-건강한 여성 -20명	-I:1일에 Nordette®-28(EE0.03mg/LNG0.15mg)단회 -II:GZR 200mg qd 1-10일, 7일에	-약동학 -안전성	-EE/LNG :GZR+Nordette® 투여와 Nordette® 단독투여 간 비교시 병용시 EE AUC_{inf} 1.1, Cmax 1.05. LNG AUC_{inf} 1.23, Cmax 0.93배임

		Nordette®-28(EE0.03mg/LNG0.15mg) 단회 병용 *휴약기 7일		-안전성 :SAE, 사망, 관심대상 AE 없음 :1명에서 실험실 수치 이상으로 혈중 CPK 상승 보였으며 ADR임. :12명에서 총 30건 AE 보고. 가장 흔한 AE는 오심, 두통 :가장 흔한 ADR은 오심
35. GZR-[MK-5172-P072] 건강한 지원자를 대상으로 MK-5172A (Grazoprevir/Elbasvir 고정용량복합제[FDC]) 단회투여 후 Famotidine과 Pantoprazole이 Grazoprevir와 Elbasvir의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -16명	-I:1일에 FDC 단회 -II:1일 FDC 투여 10시간 전과 2시간 전에 famotidine 20mg 투여 -III:pantoprazole 40mg, qd, 5일→2시간째 FDC 단회 *GZR/EBR 100/50mg FDC로 투여	-약동학 -안전성	1.GZR/EBR+famotidine -GZR :GZR/EBR+famotidine 병용시 GZR/EBR 단독투여시에 비하여 GZR $AUC_{0-\infty}$ 1.10, AUC_{0-last} 1.09, Cmax 0.89, C24 1.12, C2 1.24배임 -EBR :GZR/EBR+famotidine 병용시 GZR/EBR 단독투여시에 비하여 EBR $AUC_{0-\infty}$ 1.05, AUC_{0-last} 1.05, Cmax 1.11, C24 1.03, C2 0.97배임 2.GZR/EBR+pantoprazole -GZR :GZR/EBR+pantoprazole 병용시 GZR/EBR 단독투여시에 비하여 GZR $AUC_{0-\infty}$ 1.12, AUC_{0-last} 1.18, Cmax 1.10, C24 1.17, C2 1.33배임 -EBR :GZR/EBR+pantoprazole 병용시 GZR/EBR 단독투여시에 비하여 EBR $AUC_{0-\infty}$ 1.05, AUC_{0-last} 1.05, Cmax 1.02, C24 1.03, C2 1.07배임 3.안전성 :SAE, 사망, 관심대상 사건 없음 :6명에서 총 25건 AE 보고. 이 중 5건은 ADR :ADR은 두통, 오심
36. GZR/MK-8325-[MK-5172-P015] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-8325와 MK-5172의 양방향 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -10명	-I:GZR 200mg qd, 7일 -II:MK-8325 50mg qd, 21일 -III:GZR 200mg+MK-8325 50mg qd, 10일	-약동학 -안전성	-시험 조기 중단
37. GZR/MK-8408-[MK-5172-P004] 건강한 지원자를 대상으로 Grazoprevir (MK-5172)와 MK-8408의 양방향 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -16명	-I:GZR 200mg qd, 1-7일 -II:MK-8408 60mg qd, 1-7일 -III:GZR 200mg qd. 1-10일+MK-8408 60mg qd, 1-14일	-약동학 -안전성	-MK-8408과 GZR은 각 약동학에 영향 미치지 않음.
38. EBR-[MK-8742-P003] 건강한 성인 지원자를 대상으로 다회투여한 Ketoconazole이 MK-8742의 단회투여 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 남성 -10명	-I:EBR 50mg 단회 또는 위약 -II:케토코나졸 400mg qd, 1-9일+2일째 EBR 50mg 또는 위약 단회 *EBR 10mg cap로 투여	-약동학 -안전성	-EBR+케토코나졸 병용시 EBR 단독투여시에 비하여 EBR $AUC_{0-\infty}$ 1.31, AUC_{0-24} 1.02, Cmax 0.88, C24 1.38배임 -안전성 :SAE, 사망 없음. 실험실 수치 이상, ECG 영향없음 :가장 흔한 ADR은 두통
39. EBR-[MK-8742-P008] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-8742와 MK-5172의 양방향 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -10명	-I:GZR 200mg qd, 7일 -II:EBR 20mg qd, 7일 -III:GZR 200mg+EBR 20mg qd, 8일 *GZR 100mg tab로 투여 *EBR 10mg cap로 투여	-약동학 -안전성	-EBR :GZR+EBR 병용시 EBR 단회투여시 보다 EBR의 AUC24 1.01, Cmax 0.93, C24 1.02배임 -GZR :GZR+EBR 병용시 GZR 단회투여시 보다 GZR의 AUC24 0.9, Cmax 0.87, C24 0.94배임 -8일 동안 GZR+EBR 병용시 EBR은 7일째 ss 도달 -GZR만 단독투여시 3일째 ss 도달, 병용시 4일째 ss 도달 -안전성 :SAE, 사망 없음 :6명에서 임상적 또는 실험실 이상 보고

				:6건이 ADR임. :가장 흔한 AE는 두통 :2명에서 간기능 수치 이상 보고. III기 4일째 회복
40. EBR-[MK-8742-P010] 아편 유지요법 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 아편 제제와 함께 다회투여한 MK-8742 (Elbasvir)의 안전성과 약물동태학을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-메타돈 유지요법 받는 성인 환자 -10명	-I:메타돈 1일째 ss 유지용량 20-120mg -II:2-11일에 메타돈 ss 유지용량 20-120mg+EBR 50mg qd	-약동학 -안전성	-methadone :EBR+methadone 병용시 methadone 단독시와 비교하여 R-methaone의 AUC24 1.03, C24 1.1, Cmax 1.07. S-methadone의 AUC24 1.09, C24 1.2, Cmax 1.09. 전체 methadone의 AUC24 1.06, C24 1.14, Cmax 1.08배임 -EBR :EBR+methadone 병용시 EBR 단독시와 비교하여 EBR의 AUC24 1.71, C24 1.86, Cmax 1.93배임 -안전성 :SAE, 사망, 관심대상 사건 없음 :7명에서 총 13건 AE 보고 :가장 흔한 AE는 상복부통증, 오심, 구토 :ADR은 8건으로 상복부 통증, 오심, 구토, 불안, 다한증, 약효감소 등 :아편 금단 현상은 시사되지 않음.
41. EBR-[MK-8742-P011] 건강한 지원자를 대상으로 elbasvir와 Rifampin 간 상호작용을 평가하기 위한 임상시험(14.5.16-14.8.6)				
1상	-건강한 성인 -14명	-I:EBR 50mg 단회 -II:리팜핀 600mg iv 직후 EBR 50mg 단회 -III:리팜핀 600mg po+EBR 50mg 단회	-약동학 -안전성	-EBR :EBR+리팜핀 iv 병용시 EBR 단독투여시에 비하여 EBR의 AUC_{0-inf} 1.22, AUC_{0-last} 1.24, C_{max} 1.41, C_{24hr} 1.31배임 :EBR+리팜핀 경구 병용시 EBR 단독투여시에 비하여 EBR의 AUC_{0-inf} 1.17, AUC_{0-last} 1.19, C_{max} 1.29, C_{24hr} 1.21배임 -리팜핀 :EBR과 iv 또는 경구 병용시 리팜핀 약동학은 iv, 경구에서 차이 없음 -안전성 :사망, SAE, 관심대상 사건 없음 :약물 관련 TEAE1 건임 :실험실적 TEAE는 간기능 검사 수치 이상 1건임.
42. EBR-[MK-8742-P013] 건강한 성인 여성 지원자를 대상으로 MK-8742 다회 경구투여가 경구 피임약(Ethinyl Estradiol 및 Levonorgestrel)의 단회투여 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 세 파트 임상시험				
1상	-건강한 성인 여성 -20명	-I:Nordette®-28(EE0.03mg/LNG0.15mg정제 1정) 단회 -II:EBR 50mg qd, 13일+10일에 Nordette®-28 단회 병용	-약동학 -안전성	-EE/LNG :EBR+Nordette® 투여와 Nordette® 단독투여 간 비교시 병용시 EE AUC_{inf} 1.01, Cmax 1.10. LNG AUC_{inf} 1.14, Cmax 1.02배임 -안전성 :SAE, 사망, 관심대상 AE 없음 :1명이 중증 천공으로 입원하였으나 약물 관련 아님 :5명에서 총 18건 AE 보고. :가장 흔한 AE는 오심, 기침 :가장 흔한 ADR은 오심. 이외 EBR 관련 ADR은 기침, 두통, 상복부 통증
43. EBR-[MK-8742-P016] 건강한 지원자를 대상으로 MK-8742와 Tenofovir, Efavirenz, Raltegravir 간의 양방향 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 세 파트 임상시험				
1상	-건강한 성인 -30명	1.파트1 -I:테노포비르 300mg qd, 7일 -II:EBR 50mg qd, 8일 -III:테노포비르 300mg+EBR 50mg qd, 7일 2.파트2 -I:랄테그라비르 400mg 단회 -II:EBR 50mg 단회 -III:랄테그라비르 400mg+EBR 50mg 단회 3.파트3	-약동학 -안전성	1.파트1 -EBR+테노포비르 병용시 EBR 단독투여시에 비하여 EBR의 AUC24 0.93, Cmax 0.88, C24 0.92배임 -EBR+테노포비르 병용시 테노포비르 단독투여시에 비하여 테노포비르의 AUC24 1.34, Cmax 1.47, C24 1.29배임 2.파트2 -EBR+랄테그라비르 병용시 EBR 단독투여시에 비하여 EBR의 AUCinf 0.81, Cmax 0.89, C24 0.80배임 -EBR+랄테그라비르 병용시 랄테그라비르 단독투여시에 비하여 랄테그라비르의 AUCinf 1.02, Cmax 1.09, C12 0.99배임 3.파트3

		-I:EBR 50mg qd, 8일 -II:에파비렌즈 600mg qd, 14일 -III:에파비렌즈 600mg+EBR 50mg qd, 8일		-EBR+에파비렌즈 병용시 EBR 단독투여시에 비하여 EBR의 AUC24 0.46, Cmax 0.55, C24 0.41배임 -EBR+에파비렌즈 병용시 에파비렌즈 단독투여시에 비하여 에파비렌즈의 AUC24 0.82, Cmax 0.74, C24 0.91배임 4.안전성 -파트1 :사망, SAE, 관심 대상 사건 없음 :9명에서 총 28건 AE 보고. 이 중 9건이 ADR :가장 흔한 AE는 두통, 설사, 복통 -파트2 :사망, SAE, 관심 대상 사건 없음 :1명에서 AE 2건 보고 -파트3 :사망, SAE, 관심 대상 사건 없음 :3명이 에파비렌즈에 의한 AE로 중단 :가장 흔한 AE는 약물발진, 어지러움, 취기
44. EBR-[MK-8742-P017] MK-8742와 Atazanavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir 간 양방향 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -30명	1.파트1 -I:EBR 50mg qq, 7일 -II:ATZ/r 300/100mg qd, 14일 -III:EBR 50mg qd+ATZ/r qd, 7일 2.파트2 -I:EBR 50mg qq, 7일 -II:LPV/r 400/100mg bid, 14일 -III:EBR 50mg qd+LPV/r bid, 7일 3.파트3 -I:EBR 50mg qq, 7일 -II:DRV/r 600/100mg bid, 14일 -III:EBR 50mg qd+DRV/r bid, 7일	-약동학 -안전성	1.파트1 -EBR :EBR+ATV/r 투여와 EBR 단독투여 간 비교시 병용시 EBR AUC_{0-24} 4.76, Cmax 4.15, C24 6.45배임 -아타자나비르 :EBR+ATV/r 투여와 ATV/r 단독투여 간 비교시 병용시 ATV AUC_{0-24} 1.07, Cmax 1.02, C24 1.15배임 2.파트2 -EBR :EBR+LPV/r 투여와 EBR 단독투여 간 비교시 병용시 EBR AUC_{0-24} 3.71, Cmax 2.87, C24 4.58배임 -로피나비르 :EBR+LPV/r 투여와 LPV/r 단독투여 간 비교시 병용시 LPV AUC_{0-12} 1.02, Cmax 1.02, C12 1.07배임 3.파트3 -EBR :EBR+DRV/r 투여와 EBR 단독투여 간 비교시 병용시 EBR AUC_{0-24} 1.66, Cmax 1.67, C24 1.82배임 -다루나비르 :EBR+DRV/r 투여와 DRV/r 단독투여 간 비교시 병용시 DRV AUC_{0-12} 0.95, Cmax 0.95, C12 0.94배임 4.안전성 -파트1 :사망, SAE 없음.1명이 ATV/r에 의한 AE로 중단 :4명에서 총 13건 AE 보고. 4건이 ADR :가장 흔한 AE는 두통, 비루 :2, 3기에서 모든 대상자에서 총 빌리루빈 상승있었으며 1명이 영구중단됨 -파트2 :사망, SAE 없음 :1명이 LTV/r에 의한 AE로 동의철회 :9명에서 총 69건 AE 보고. 48건은 ADR :가장 흔한 AE는 두통, 복통, 소화불량, 오심, 구토 -파트3 :사망, SAE 없음. 2명이 DRV/r의 AE로 영구중단 :7명에서 총 18건 AE 보고. 이 중 9건이 ADR로 DRV/r에 의한 것임
45. EBR-[MK-8742-P021] 건강한 지원자를 대상으로 Buprenorphine/Naloxone과 MK-8742 (Elbasvir) 간 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성	-I:buprenorphine 8 mg/naloxone 2	-약동학	-Buprenorphine

	인 -16명	mg 단회 설하투여 -II:EBR 50mg 단회 -III:EBR 50mg 단회투여후 buprenorphine 8 mg/naloxone 2 mg 단회 설하투여	-안전성	:EBR+Buprenorphine/naloxone 투여와 Buprenorphine /naloxone 단독투여 간 비교시 병용시 Buprenorphine $AUC_{0-\infty}$ 0.98, AUC_{0-last} 0.95, Cmax 0.94. nor- buprenorphine $AUC_{0-\infty}$ 0.97, AUC_{0-last} 0.98, Cmax 1.1 배임 -naloxone :EBR+Buprenorphine/naloxone 투여와 Buprenorphine /naloxone 단독투여 간 비교시 병용시 naloxone $AUC_{0-\infty}$ 0.88, AUC_{0-last} 0.88, Cmax 0.85배임 -EBR :EBR+Buprenorphine/naloxone 투여와 EBR 단독투여 간 비교시 병용시 EBR $AUC_{0-\infty}$ 1.22, AUC_{0-last} 1.22, Cmax 1.13, C24 1.22배임 -안전성 :SAE, 사망, 관심대상AE없음 :3명에서 경증 구토의 ADR 보여 3명은 영구 중단 :13명에서 총 78건 AE 보고. 이 중 73건이 ADR :가장 흔한 ADR은 오심, 어지러움, 구토, 두통, 경면이며 모두 Buprenorphine/naloxone 투여 중 보고됨
46. EBR-[MK-8742-P023] Digoxin과 MK-8742 (Elbasvir) 간 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 임상시험				
1상	-건강한 성인 -18명	-I:디곡신 0.25mg 단회 -II:EBR 50mg qd, 14일+10일에 디곡신 0.25mg 단회 병용	-약동학 -안전성	-디곡신 :디곡신+EBR 병용시 디곡신 단독투여에 비하여 병용시 디곡신의 AUC0-∞ 1.11, AUC0-last 1.14, Cmax 1.47배임 -안전성 :SAE, 사망, 영구중단 없음 :관심대상 사건으로 디곡신 단독투여시 1건 발생(ECG PR 연장) :4명에서 총 10건 AE 보고. 이 중 7건은 ADR. 디곡신+EBR 병용시 ADR은 없었음.
47. GZR-[MK-5172-P049] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-5172가 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 단회투여 임상시험				
1상	-건강한 성인 -41명	A:GZR 1600mg 단회 B:목시플록사신 400mg 단회	-QTcF	-GZR은 위약 대비 투여후 8hr째 QTcF 변화가 -0.48msec로 가장 컸음. 유의한 수준으로 연장되지 않음. -대조군 목시플록사신은 1, 2, 3, 4hr째 QTcF의 기저대비 변화가 모두 10msec로 컸음. -안전성 :22명에서 총 55건 AE 보고 :가장 흔한 AE는 두통, 설사, 오심 :ADR은 27건으로 가장 흔한 ADR은 설사, 오심, 두통 :1명에 GZR 투여후 발생한 AE로 영구중단(실신하여 이마열상, 이마타박상, 혀상처 발생. 실신은 약물 관련 가능성 있음)
48. EBR-[MK-8742-P015] 건강한 성인 지원자를 대상으로 MK-8742가 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 단회투여 임상시험				
1상	-건강한 성인 -50명	1.파트1. 모두 단회투여 -I:EBR 200mg 또는 위약 -II:EBR 400mg 또는 위약 -III:EBR 800mg 또는 위약 2.파트2. 모두 단회투여 -A:EBR 700mg -B:목시플록사신 400mg -C:EBR 위약	-QTc	-EBR 700mg 투여시 임상적 의미있는 QTcF 연장 없음. 최대 차이는 투여 1.5hr째 0.856임. 목시플록사신은 투여후 3hr째 8.6msec 차이 보임 -QTcF 평균이 450msec 보다 높은 대상자는 없었음. 모든 대상자의 QTcF의 기저 대비 변화량은 30msec 이하 -700mg 투여시 Cmax는 임상 용량 50mg의 5배 이상에 해당함 -안전성 :사망, SAE, 관심대상 사건 없음 :400mg에서 오심, 두통, 800mg에서 복부불편감, 설사, 오심, 구토, 두통, 소양증이 보고되었으며 이는 ADR :가장 흔한 TEAE는 오심, 두통, 구토 :700mg 투여군에서 8명에서 10건 TEAE 보고. 중증 TEAE는 없음
49. GZR-[MK-5172-070] 건강한 성인에서 몬테루카스트에 대한 GZR이 약물상호작용 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	-건강한 성인 -23명	-I:공복 1일에 몬테루카스트 10mg 단회 -II:공복 10일 동안 GZR 200mg qd, 9일째 몬테루카스트 10mg 단회 병용투여	-약동학 -안전성	-몬테루카스트는 GZR과 병용시 단독투여시의 AUClast 1.1, AUCinf 1.11, Cmax 0.92, C24 1.39배임. M6의 AUClast 1.28, AUCinf 1.28, Cmax 1.23배임

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

- GZR은 건강한 사람 대상 약동학 분석 결과 25-1600mg 범위에서 단회투여시 용량비례이상으로 증가하였다. 100-1000mg 범위에서 다회 투여시 용량 비례 이상으로 증가하였다. HCV 감염 환자에서 100mg 투여시 정상 상태는 5일째 도달하였다. 건강한 성인과 HCV 감염 환자에서의 약동학 분석 결과 HCV 감염 환자에서 건강한 성인 보다 2배 노출도 높았다. GZR의 약물상호작용에 대한 시험은 대부분 건강한 성인에서 200mg으로 투여되었다.
- EBR은 5-100mg 범위에서 단회투여시 용량 비례적으로 증가하였다. 10-100mg 범위에서 다회 투여시 용량 비례 또는 이하로 증가하였다. 1-2일 이내 ss 도달. HCV 감염 환자에서 5-50mg 범위에서 다회 투여시 용량 비례적으로 증가하였다. 건강한 성인과 HCV 감염 환자사이 약동학 차이 없었다.
- GZR과 EBR의 병용요법에 대하여 건강한 성인에서 평가한 결과 두 성분의 약동학은 개별 성분 단독투여시와 비교하여 임상적으로 의미있는 차이가 없었다. GZR은 단독투여시 병용투여시의 AUC 0.9, Cmax 0.87, C24 0.94배이었으며 EBR은 단독투여시에 병용투여시의 AUC 1.01, Cmax 0.93, C24 1.02배이었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

1) 성별

- 성별에 따른 약동학 차이는 GZR 단일 성분 제형으로 투여시 고령 여성에서 고령 남성보다 노출도는 높았으며, EBR 단일 성분 제형으로 투여시 고령 여성에서 고령 남성보다 노출도는 높았으나 임상적 의미있는 차이는 없었다. 집단 약동학 PK 평가 결과 GZR은 HCV 감염 환자에서 여성과 남성의 AUC24 비는 1.41이며, EBR은 1.45이었다.

2) 인종

- 건강한 일본인에서 GZR는 임상용량에서 일본인과 비일본인의 전신노출도는 및 Cmax는 유사하였다. 임상용량 투여시 중국인과 일본인의 노출도는 유사하였다. EBR은 일본인에서 5-100mg 범위에서 비일본인에 비하여 약간 높았으나 임상적으로 의미있는 차이는 아니다. 임상시험에 참여한 아시아인의 PK 자료의 집단 약동학 PK 모델 분석 결과 GZR의 AUC는 비아시아인에 비하여 50% 증가, EBR은 15% 증가하였다. 각 성분의 임상용량에서 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

3) 간장애 및 신장애

- GZR
  - -. HCV 비감염 간장애 경증, 중등증, 중증 환자에서의 다회투여시 AUC24 및 Cmax는 정상 간기능 대비 경증에서는 의미있는 차이는 없었으며 중등증 및 중증 환자에서는 높게 나타났다. 따라서 경증에서는 용량조절 필요하지 않으며, 중등증 및 중증 환자에서는 금기로 설정은 타당하다고 사료된다.
  - -. HCV 비감염 신장애 환자(중증 및 혈액투석 중인 ESRD 환자) 대상에서 중증에서 AUC24 및 Cmax는 정상 신기능 대비 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 투석 중인 ESRD에서 투석실시일과 미실시일의 노출도는 유사하였으며 정상 신기능과 유사하였다. 투석에 의한 GZR 제거량은 0.5%로 미비하였다. 또한 만성 신질환 CKD 4~5인 HCV 감염 환자에서의 안전성 및 유효성 평가도 수행하였다. 집단 약동학 PK 분석 결과 GZR은 CKD 없는 환자와 비교하여 투석 의존적인 또는 비의존적인 CKD 환자에서 임상적으로 의미있는 차이가 없었다. 따라서 신장애 환자에서 용량조절은 필요없을 것으로 사료된다.

- EBR
  -. HCV 비감염 간장애 경증, 중등증, 중증 환자에서의 다회투여시 AUC24 및 Cmax는 정상 간기능 대비 모두 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.
  -. HCV 비감염 신장애 환자(중증 및 혈액투석 중인 ESRD 환자) 대상에서 중증에서 AUC24 및 Cmax는 정상 신기능 대비 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 투석 중인 ESRD에서 투석미실시일에 비하여 실시일의 노출도와 투석실시일과 정상 신기능에서의 노출도는 유사하였음. EBR은 투석에 의해 제거되지 않는다. 또한 만성 신질환 CKD 4~5인 HCV 감염 환자에서의 안전성 및 유효성 평가도 수행하였다. 집단 약동학 PK 분석 결과 EBR은 CKD 없는 환자와 비교하여 투석 의존적인 또는 비의존적인 CKD 환자에서 임상적으로 의미있는 차이가 없었다. 따라서 신장애 환자에서 용량조절은 필요없을 것으로 사료된다.
- 따라서 이 약의 간장애 및 신장애 환자에서의 용법용량 신청 사항은 인정 가능한 것으로 사료된다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 식이영향

- GZR 단일 성분의 식이 영향과 관련하여 개별 성분 제형으로서 100mg 식후투여시 공복시에 비하여 AUC 및 Cmax는 임상적으로 의미있는 차이가 없었다. EBR 단일 성분의 식이 영향과 관련하여 개별 성분 제형으로 50mg 정제로 식후투여시 공복시에 비하여 AUC 및 Cmax의 영향은 개별 성분 제형으로 투여시 미비하였다.
- GZR/EBR FDC로서 식이영향에 대한 평가 결과 식후투여시 공복시에 비하여 GZR, EBR의 전신노출도, Cmax는 모두 임상적 의미있는 차이가 없었다.

2) 약물상호작용

- 위산분비억제제 (수소펌프억제제, H2 저해제, 제산제), 부프레노르핀/나록손, 디곡신, 돌루테그라비르, 메타돈, 미코페놀레이트 모페틸, 경구피임제, 인 결합제, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 프레드니손, 랄테그라비르, 리바비린, 릴피비린, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염, 소포스부비르와 병용시 임상적 의미있는 약물상호작용은 나타나지 않았다.
- 케토코나졸, 타크로리무스, 아토바스타틴, 로수바스타틴과의 약물상호작용을 수행하였으며 용량조절 필요 또는 병용투여는 권장되지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 심장 안전성 평가(QTc)연구 결과 GZR 및 EBR은 개별 성분에 대하여 평가하였으며 영향을 미치지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. GZR-[MK-5172-P003] 이전 치료 경험이 없는 만성 HCV 유전형 1형 감염 환자를 대상으로 MK-5172을 Peginterferon alfa-2b 및 Ribavirin과 병용투여하는 여러 가지 처방의 안전성, 내약성, 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 활성약 대조, 용량범위 결정				

임상시험				
2상	-naive HCV GT1 감염 환자(18-72세) :무작위 배정 시에는 비간경변, 공개시에는 간경변 포함 -총 368명	1.무작위배정(비간경변) -GZR 100, 200, 400, 800mg qd+BOC위약+PR 12주→RGT에 따른 PR 연장 -PR 4주→BOC 800mg tid+PR 24주 또는 32주+GZR 위약→RGT에 따른 PR 연장 2.공개(간경변) -GZR 100mg qd+BOC위약+PR 12주→RGT에 따른 PR 연장 *PR은 허가용법용량으로 투여	-cEVR -RNA 불검출 도달시간, RVR, SVR12, SVR24 등 -약동학 -안전성	-TW12에 cEVR 도달 환자(RNA 불검출) 비율은 비간경변에서 GZR 100mg 투여군에서 80.3%, 200, 400, 800mg 군에서 75.9-87.5%. 대조군 BOC에서는 69.7% -간경변 있는 환자군에서 반응률 더 높음 94.4%(비간경변 100mg군 80.3%) -SVR12 도달은 비간경변 GZR 100mg에서 89.4%, BOC에서 60.6%, 간경변 GZR 100mg에서 72.2%였음. -바이러스 내성 :272명 중 38%에서 기저 PI 내성을 일으키는 변이 존재하였으나 GZR의 감수성을 떨어뜨리는 다형은 없었음. :GZR 치료 실패하고 서열 분석 자료가 있는 대상자 중 10명 중 10%에서 RAV 검출. 가장 흔한 RAV는 S122G, R155K, D168A -안전성 :GZR 400mg+PR군에서 4명, 800mg+PR에서 6명에서 TW4에 AST/ALT>5XULN 상승하였고 시험 동안 해소됨 :400, 800mg 군에서 79명에서 지연성 ALT/AST 상승 관찰 후 100mg qd로 용량 감량함 :800mg 군 1명에서 아미노전이효소, 빌리루빈, INR 모두 상승하여 간기능 이상 의심됨. 이는 약물 투여 중단 후 용량감량으로 해소됨 :GZR+PR 군에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 오심, 발열, 오한, 인플루엔자 유사반응, 탈모, 식욕감퇴, 빈혈, 발진 :GZR 용량 높을수록 빈혈, 호중구감소증, 발진, 구토 증가의 용량반응 관계는 없으나 설사 오심은 800mg에서 가장 많았음. :아미노전이효소 상승 빈도와 중증도는 용량 의존적임
2. GZR-[MK-5172-P012] 이전 치료 경험이 없는 만성 유전형 2형 또는 3형 C형 간염 바이러스 감염 환자를 대상으로 Pegylated Interferon 및 Ribavirin과 병용투여하는 여러 MK-5172 처방의 안전성, 내약성, 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 부분 이중 눈가림, 활성약 대조, 용량범위 결정 임상시험				
2b상	-naive GT2, 3형 감염 환자	-GZR 200, 400, 800mg 또는 위약 qd + PR	-SVR12 -안전성 -PK	-3명 등록 후 조기종료 :P003시험의 중간분석결과에서 400, 800mg에서 아미노전이효소 상승을 보여 본 시험 중단함
3. GZR-[MK-5172-P038] 이전 치료 경험이 없는 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자를 대상으로 Peginterferon alfa-2b 및 Ribavirin과 함께 투여한 MK-5172 여러 가지 용량의 안전성, 내약성, 유효성을 평가하기 위한 제II상, 용량범위 결정 임상시험				
2b상	-naive GT-1형 감염 성인 환자 :RNA≥10,000IU/mL :F0-F2 79명 :F3 8명 -총 87명	-1군 :GZR 25mg +PR 12주(28명) 또는 RGT에 따라 PR 추가(1명) :GZR 50mg +PR 12주(28명) 또는 RGT에 따라 PR 추가(0명) :GZR 100mg +PR 12주(30명) 또는 RGT에 따라 PR 추가(0명)	-SVR12 등 -안전성	-SVR12는 25mg군에서 54.2%로 가장 낮음. 50mg에서 84%, 100mg에서 88.5% -바이러스학적 실패는 25mg 11명, 50,g 4명, 100mg 4명 -100mg군에서 저용량에 비하여 TND 도달 시간 짧음 :100mg 16일, 25mg 22일, 50mg 22일 -바이러스 내성 :GZR 치료에 실패하고 유전자 서열 정보 있는 대상자 23명에서 실패 방시 74%에서 RAV 검출. D168A/E 변이와 A156T 변이가 가장 흔함 -안전성 :가장 흔한 AE는 피로, 두통, 오한, 오심, 식욕감퇴, 빈혈, 발열 :ADR은 빈혈, 호중구감소증, 발진, 오심, 구토, 설사 :GZR의 용량 반응 관계는 뚜렷하지 않음. :2명에서 관심 대상 사건으로 아미노전이효소 상승 보임(근염, 3등급 AST 상승, 2등급 ALT 싱승, 2등급 총 빌리루빈 상승 보임) :실험실 비정상치 발생률은 세 개 용량에서 비슷하였음.
4. GZR-[MK-5172-P039] 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자를 대상으로 Ribavirin (RBV)과 병용투여한 MK-5172의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II상, 무작위배정 임상시험				
2a상	-naive, 비간경변 GT1형 감염 성인 환자 -1a 12명, 1b 14명 -26명	1.1군 :GZR 100mg qd+R bid, 12주 2.2군 :GZR 100mg qd+R bid, 24주 -TW4에 RNA 검출되었으나 LLOQ 미만인 경우 12주 연장 투여	-SVR12	-1군의 12주 GZR 군에서의 SVR12는 58.3%. 12주만 투여한 8명의 SVR12는 62.5%, RGT에 의해 24주 연장 투여한 4명의 SVR12는 50%. 24주 투여군의 SVR12는 90% -GZR과 R 병용시 RNA 수치 TND 도달시간은 평균 23.2일, 중앙값 22일 -GT1a가 non 1a에 비해 더 늦게 도달 -R과 병용시 GZR의 ss 도달은 5일째임. ss에서의 Ctrough 16.1n

		-TW4에 LLOQ 이상 검출시 중도 탈락후 PR 구제치료 시작 *LLOQ 25IU/mL		M, C4hr 99.6nM, C2hr 111nM -바이러스 내성 :19%에서 PI 내성 유도하는 변이 존재. 변이가 있는 경우 치료 결과에 영향없음 :SVR 미도달 11명 중 8명이 바이러스 실패함. 8명 중 5명에서 Y56H, A156T, S122T, D168A/N 등의 RAV 검출 -안전성 :SAE, 약물 영구 중단례는 없음 :가장 흔한 AE는 두통, 무력증, 소화불량, 피로, 불면증, 빈혈, 오심, 근경련 :실험실 수치는 대부분 정상 범위였으나, 2명에서 관심 대상 AE로 아미노전이효서 상승 보임. 1명은 3등급 AST 상승이었으나 이는 운동 관련으로 약물 관련 아닌 것으로 판정. 다른 1명은 시험 완료 후 f/u 동안 4등급 ALT 상승이었으나 재발에 의한 것으로 약물 관련 아닌 것으로 판단 :약물 관련 AE로 빈혈, 헤모글로빈 감소, 빌리루빈 상승이 있었으나 이는 R 관련임.
5. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P035, C-WORTHY] 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자를 대상으로 MK-5172 + MK-8742 ± Ribavirin (RBV) 병용요법 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II상, 무작위배정 임상시험				
2상	-파트A:naive 비간경변 GT1형 성인 환자 -파트B:naive 또는 이전 치료에 불응, 간경변 있거나 없는 HCV 단독감염 또는 HIV 동시감염 성인 환자 -파트C:naive 비간경변 GT 1b -파트D:naive 비간경변 GT 3 -RNA>10,000IU/mL -총 332명	1.파트A(naive, 비간경변) -1군(GT 1):GZR 100mg+EBR 20mg qd+R, 12주(25명) -2군(GT 1):GZR 100mg+EBR 50mg qd+R, 12주(27명) -3군(GT 1b):GZR 100mg+EBR 50mg qd, 12주(13명) 2.파트B -1군(naive, 비간경변 GT1a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd +R 8주(30명) -2군(naive, 비간경변, GT1a, non-a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd +R 12주(33명) -3군(naive, 비간경변 GT1a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd 12주(31명) -4군(naive, 대상성 간경변, GT1a, non-a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd +R 12주(31명) -5군(naive, 대상성 간경변, GT1a, non-a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd12주(29명) -6군(naive, 대상성 간경변, GT1a, non-a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd +R 18주(32명) -7군(naive, 대상성 간경변) :GZR 100mg+EBR 50mg qd, 18주(31명) -8군(exp 불응, 대상성 간경변 있거나 없음, GT1a, non-a) :GZR 100mg+EBR 50mg qd +R 12주(32명) -9군(exp 불응, 대상성 간경변 있거나 없음)	-SVR12 등 -안전성	1.SVR12 -대상성 간경변을 동반하거나 동반하지 않으면서 이전 치료 경험이 없는, HIV에 동시감염된 이전 치료 경험이 없는, 간경변을 동반하거나 동반하지 않으면서 이전 치료에 반응하지 못한 시험대상자 등 다양한 HCV GT1 감염 시험대상자 집단에서 MK-5172 + MK-8742를 12-18주 동안 투여했을 때 SVR_{12}이 90-100% 범위임 -naive, 간경변 없는 GT1a에서 8주 동안 R 없이 GZR+EBR 치료에서 SVR12 83%으로 낮았으나 naive, 비간경변, GT1b에서 R 포함하거나 포함하지 않고 8주 투여시 SVR12는 93%, R 없이 12주 투여시 100%보임 -파트A에서 EBR 용량에 따른 용량 반응은 뚜렷하지 않음. SVR12는 20mg에서 100%, 50mg에서 >95%임 -naive, 비간경변 GT3형에서 12주 또는 18주 투 여시 12주 투여에서 47%, 18주 투여에서 61%임 2.모든 투여군에서 RNA TND 빠르게 도달. 중앙값 16-30.5일. R 투여 상관없음. naive, 비간경변에 비하여 간경변 또는 이전 치료에 불응인 경우 더 길었음. HIV 동시감염은 차이 없음 3.바이러스 내성 -GT1형에서 바이러스 실패율은 5% 미만. 기저 NS5A RAV 있는 경우 SVR 도달 낮음. NS3A RAV는 영향 없음. 12주 또는 18주 동안 치료 후 실패한 경우 대부분 NS3/4A, NS5A RAV 있음. -GT3형에서 치료 실패시 가장 흔한 RAV는 Y93H로 실패 증례의 64.7% 차지. 12주 투여와 18주 투여 유사함 5.안전성 -GT1형에서 가장 흔한 AE는 피로, 두통, 오심 -GT3형에서 가장 흔한 AE는 두통, 호흡기 상부 감염, 오심, 불면, 무력, 발진, 피로 등 -R 포함군에서 AE는 더 많았음 -R 비포함과 비교하여 R 포함군에서 ADR, 위장관계 AE, 시험약 영구중단 많음 -투여기간 연장시 AE 높음 -간경변 있는 경우 12주에서 18주로 연장시 무력증, 두통, 피부장애 AE 증가 -GT1형에서 2.6%에서 SAE 발생. 이 중 3건이 ADR로 오심, 복통, 무력증임. 시험 중 해소됨 -GT3형에서 약물 관련 없는 SAE 1건 보고 -GT1형에서 3명이 영구중단. 이 중 빈혈 동반한 빈맥은 약물 관련으로 판단

		:GZR 100mg+EBR 50mg qd 12주(33명) -10군(exp 불응, 대상성 간경변있거나 없음) :GZR 100mg+EBR 50mg qd +R 18주(33명) -11군(exp 불응, 대상성 간경변있거나 없음) :GZR 100mg+EBR 50mg qd 18주(32명) -12군(naive, 비간경변, HIV 동시감염) :GZR 100mg+EBR 50mg qd+R 12주(29명) -13군(naive, 비간경변, HIV 동시감염) :GZR 100mg+EBR 50mg qd12주(30명) 3.파트C -1군(naive, 비간경변, GT1b) :GZR 100mg+EBR 50mg qd+R 8주(30명) -2군(naive, 비간경변, GT1b) :GZR 100mg+EBR 50mg qd8주(31명) 4.파트D -1군(naive, 비간경변, GT3) :GZR 100mg+EBR 50mg qd+R 12주(20명) -2군(naive, 비간경변, GT3) :GZR 100mg+EBR 50mg qd+R 18주(21명)		-GZR+EBR 병용에 의한 실험실 수치 이상은 빈번하지 않았고, 가역적임. 2명이 치료 시작 8주째 3등급의 지연성 ALT 상승 보임 -간경변이 있는 경우 치료 중 낮은 혈소판수, 프로트롬빈 INR 증가 발생 확률이 비간경변 보다 높았음.
6. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P047, C-SCAPE] 치료 경험이 없는 만성 C형 간염 유전형 2, 4, 5, 6형 감염 환자를 대상으로 MK-8742 및/또는 Ribavirin (RBV)과 병용하거나 병용하지 않은 MK-5172 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II상 임상시험				
2상	-naive, 비간경변 GT 2, 4, 5, 6형 감염 성인 환자 -98명 :GT1 6명 :GT2(31L/M) 2명 :GT2(31M) 27명 :GT2(31L) 25명 :GT2(unknown) 2명 :GT4 20명 :GT5 8명 :GT6 8명	-A(GT2) :GZR 100mg+EBR 50mg+R 12주(30명) -B1(GT2) :GZR 100mg+R 12주(30명) -B2(GT4, 5, 6) :GZR 100mg+EBR 50mg+R 12주(20명) -B3(GT4, 5, 6) :GZR 100mg+EBR 50mg 12주(20명)	-SVR12, TND, SVR4, SVR24 -안전성	1.SVR12 -naive, 비간경변 GT2형에서 GZR+EBR+R 12주의 SVR12는 85.2%. GZR+R 12주의 SVR12는 75% -GT4형에서 GZR+EBR±R의 SVR12 100% -GT5형에서 GZR+EBR+R의 SVR12 100%, GZR+EBR은 33.3% -GT6형에서 GZR+EBR+R의 SVR12 75%, GZR+EBR은 66.7% 2.SVR24 미도달 3.TND -모든 치료군에서 19.2-29.6일 범위 -유전형과 치료군에 차이 없음 -TW4에 모든 유전형에서 66.7-100%에서 TND도달 4.치료후 RAV -GT2:NS5A RAV 없음 -GT4:치료 실패 없음 -GT5:NS3 D168A/E 및 NS5A L31F, P58S -GT6:NS3 A156M/T/V, Y56H 및 D168C. 치료 실패 시 NS5A RAV은 관찰되지 않음. 5.안전성 -가장 흔한 AE:피로, 두통, 무력증, 기침, 오심 -가장 흔한 ADR:피로, 무력증, 두통, 오심 -2명에서 SAE 3건 발생. 1명 치료 8주째 AST/ALT 상승으로 조기 중단. 1명 약물 관련 안면홍조 -2명에서 ALT/AST>5XULN 보임. 1명은 지연성 ALT/AST 상승으로

				SAE로 보고됨.
7. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P048, C-SALVAGE] 이전에 직접작용 항바이러스제 치료에 실패한 환자를 대상으로 병용요법 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II상 임상시험				
2상	- 이전 DAA+PR 치료에 실패한 GT1형 감염성인 환자(23-75세) :무반응, 바이러스돌파, 재발 -기저 RNA> 10,000IU/mL -간경변 40% 포함 :F0-F2 37명 :F3 8명 :F4 34명 -이전 DAA 치료 :BOC, TEL, SIM+PR -79명 :1a 30명, 1b 49명	-GZR 100mg qd+EBR 50mg qd+R bid, 12주 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <15IU/mL, LOD <15IU/mL R은 체중기반으로 투여	-SVR12 (PP군) -안전성	1.SVR12(PP 70명, FAS 79명) :PP 97.1%(68/70), FAS 96%(76/79) 2.이전 PI에 따른 SVR12 차이는 없음 3.기저 RAV 유무에 따른 SVR12 -기저 NS3 변이 없는 환자에서 SVR12 100%(44/44), 있는 환자에서 91%(31/34) -기저 Q30K 존재와 SVR12 상관없음 -8명(10.1%)에서만 기저 NS5A 변이 있었음. EBR 활성의 5배 초과를 초래하는 변이 있는 환자는 5명임. -기저 NS5A 변이가 있는 환자에서 SVR12 75%(, 없는 경우 98.6% 4.바이러스학적 실패 -바이러스학적 실패 3명에서 보임. 실패 당시 모두 A156T RAV 검출되었으며 Q30H, Q30R, Y93H 등 NS5A RAV 검출. 2명은 이외 NS3/4A RAV도 존재. -기저 NS3 RAV prevalence 및 유효성에 미치는 영향 : 43.6%(34/78), GZR 활성을 5배 초과하여 감소시키는 변이는 4명이었음. SVR12에 도달한 경우 기저에 RAV가 없는 경우는 모두 SVR12 도달, RAV 있는 경우는 94%가 도달. -기저 NS5A RAV prevalence 및 유효성에 미치는 영향 : 10.1%(8/79), EBR 활성을 5배 초과하여 감소시키는 변이는 5명이었음. 기저에 RAV가 없는 경우 SVR12 도달은 98.6%, RAV 있는 경우 75%였음. 6.치료후 내성 :3명에서 치료 실패 당시 치료후 A156T가 검출되었고 2/3명에서 NS3/4A RAV도 존재하였음. 3명 모두에서 Q30H, Q30R, Y93H 검출됨 7. SVR24 : 96.2% 8.안전성 -치료 관련 SAE, 치료 관련 AE로 인한 시험 중단 없음 :1명에서 치료와 무관한 AE(연하곤란, 탈수, 후두암 치료에 의한 방사선요법으로 인한 구토)로 영구중단 -가장 흔한 AE:피로, 두통, 오심, 무력증 :R의 안전성 프로파일과 일치함
8. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P058] 일본인 만성 C형 간염 환자를 대상으로 MK-5172 + MK-8742 병용요법 처방의 안전성, 내약성, 유효성을 평가하기 위한 제II상, 무작위배정 임상시험과 일본인 만성 C형 간염 환자를 대상으로 MK-5172 + MK-8742 병용요법 처방의 안전성, 내약성, 유효성을 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 위약대조 임상시험				
3상	-일본인 비간경변 또는 간경변 GT1형 감염 성인 환자 :파트1 60명 :파트2 270명 예정 -기저 RNA> 100,000IU/mL -비간경변	1.파트1 -비간경변:GZR 50mg+EBR 50mg qd, 12주(31명) -비간경변:GZR 100mg+EBR 50mg qd, 12주(32명) 2.파트2 -비간경변:GZR 선정용량+EBR 50 mg qd, 12주(180명 예정) -비간경변:위약 12주 후 GZR 선정용량+EBR 50mg qd, 12주(60명 예정) -간경변:GZR 선정용량+EBR 50mg (30명 예정) *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <25IU/mL, LOD <15IU/mL	-파트1:안전성, 내약성 -파트2:SVR12 등	*현재까지 파트1의 투약종료후 4주까지 f/u 자료수집 1.SVR4 -GZR 50mg군에서 100%(31/31), 100mg군에서 100%(31/31) -GZR 50 mg 군과 100 mg 군에서 HCV RNA 수치 TND로 정의되는 바이러스학적 반응에 도달한 시험대상자의 백분율은 제2주(초기 RVR)에 각각 22.6% (7/31)와 35.5% (11/31), 제4주(RVR)에 각각 77.4% (24/31)와 83.9% (26/31), 모든 시험치료 종료 시점(EOT)에 각각 100% (31/31)와 100% (31/31)임. 2.약동학 -GZR ss에서 AUC_{0-24hr},C_{max},C_{trough}은 50mg에서 1.35 μM•hr, 0.16 μM, 및 24.86 nM. 100mg 투여시 각각 3.07 μM·hr, 0.62 μM 및 26.76 nM. -EBR ss에서 AUC_{0-24hr},C_{max},C_{trough}은 각각 2.56 μM•hr, 0.20 μM, 64.37 nM. 3.안전성 -시험약 관련 AE는 GZR 50mg군에서 32.3%(10/31), 100mg군에서 25.8%(8/31)에서 보고. -SAE는 총 3명으로 GZR 50mg군에서 시험약 투여 34일째 급성 관상동맥증후군 발생. ECG상으로 ST변화 관찰됨. 시험약 일시

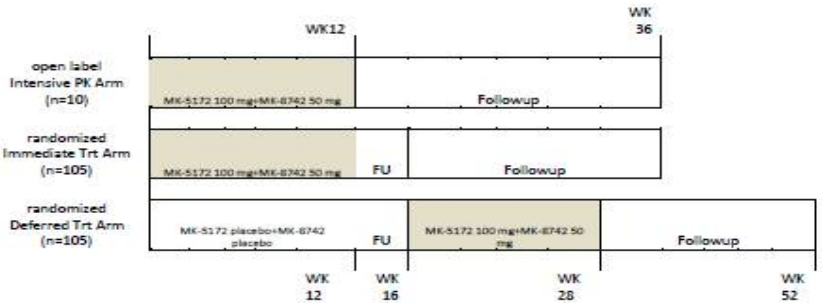
				중단함. 이후 해소되어 재투약함 2명은 100mg군이었으며 1명은 f/u기간에서 대장용종, 혈변 발생후 해소. 1명은 위장관 출혈이었으며 약물 지속 투여하여 SAE 해소됨 -AE로 인한 투여중단, 사망례 없음 -가장 흔한 AE는 비인두염, 두통. -AST/ALT >5XULN 해당자는 없었음.
9. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P059] 진행성 간경변과 Child-Pugh (CP)-B 간기능부전이 존재하는 만성 C형 간염 바이러스 감염 환자를 대상으로 MK-5172와 MK-8742 병용요법 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II/III상 임상시험				
2/3상	-CP 7-9(B)인 간경변 :1a 33명, 1b 7명 :naive 25명 :무반응 8명 :부분반응 1명 :재발 6명	1.파트A -1군(CP-B):GZR 50mg qd+EBR 50mg qd, 12주 -2군(비간경변):GZR 100mg qd+EBR 50mg qd, 12주 2.파트B -3군(CP-B, 개시되지 않음):GZR 100mg+EBR 50mg qd, 12주 3.파트C -4군(CP-B, 개시되지 않음):GZR 50mg 또는 100mg+EBR 50mg qd, 12주 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <15IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12(FAS 군)(파트C에서 사용될 GZR 용량을 투여받은 CP-B 환자 중에서 SVR12 -SVR4, SVR24 등 -안전성	*파트A SVR4 결과만 나옴(SVR12 미도달) 1.SVR4(FAS군) -GZR 50mg+EBR 50mg qd. 12주 요법에서 SVR4는 93.3%(28/30) -SVR4 도달 실패한 2명은 GT1a 중 1명이 f/u 중 재발, 1명은 EOT시험에 TND 도달 후 FU4시점에 사망 2.MELD점수 -GZR 50mg+EBR 50mg qd, 12주요법에서 CP-B 환자에서 EOT 시점에 MELD 점수의 기저 대비 변화 평균은 -0.67임 -30명 중 15명이 TW12 시점에 MELD 점수가 기저 대비 감소, MELD 점수가 4점 감소한 대상자는 2명, 2점 감소는 2명, 1점 감소는 8명임. 3.CP 점수 -GZR 50mg+EBR 50mg qd, 12주요법에서 EOT 시점에 CP 점수의 기저 대비 변화 평균은 -0.41 4,약동학 -CP-B 환자에서 GZR의 AUC24는 비간경변과 비교하여 1.25, Cmax 1.15. EBR의 AUC24는 0.9, Cmax 0.8 5.환자특성 6.안전성 -약물 관련 SAE, AE로 인한 중단, 실험실 수치 이상, 관심대상사건은 없었음. -30명 중 9명에서 시험약 관련 AE 1건 이상 보고 -약물 관련 아닌 SAE는 4건 발생 :1건 사망(치료 완료 후 f/u중 사망(진행성 간부전으로 사망), 1건 복수악화와 간뇌병증 악화(12주 치료 완료후 SVR12도달), 1건은 객혈, 1건은 f/u에서 간세포함 진단 -가장 흔한 AE는 피로, 관절통, 오심, 발열, 인플루엔자, 두통 -1명에서 1등급 ALT 상승, 2명에서 AST 상승. 3등급 이상 ALT/AST 상승 없음
10. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P061, C-EDGE CO-INFECTION] 이전 치료 경험이 없는 만성 HCV/HIV 동시감염 유전형 1, 4, 또는 6형 감염 환자를 대상으로 GZR/EBR 복합제 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제III상 공개라벨 임상시험				
3상	-naive, 간경변 있거나 없는 HCV GT 1, 4, 6형의 HIV 동시감염 환자 -218명 :GT1a 144명 :GT1b 44명 :GT1 other 1명 :GT4 28명 :GT6 1명 -간경변 :F0-F2 160명 :F3 23명 :F4 35명 -HCV RNA	-FDC(GZR 100mg/EBR 50mg) qd, 12주 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <15IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.가설 :SVR12 70% 이상, 우월성 입증, α 0.025 2.SVR12(FAS군) :전체 집단 SVR12 95%(207/218)로 가설 검증 입증함. 3.유전형별 sub 분석 결과 1)GT1 -SVR12 1a 94.4%(136/144), 1b 95.5%(42/44), 기타 100%(1/1) -GT1에서 간경변 정보는 없으나 모든 유전형의 간경변 있는 경우 모두 SVR12 도달. -재발 1a 3.5%(5/144), 1b 2.3%(1/44) 2)GT4 -SVR12 96.4%(27/28) -GT4에서 간경변 정보는 없으나 모든 유전형의 간경변 있는 경우 모두 SVR12 도달. -재발 3.6%(1/28) 3)GT6 -SVR12 100%(1/1) -GT4에서 간경변 정보는 없으나 모든 유전형의 간경변 있는 경우 모두 SVR12 도달.

	≥ 10000IU/mL -HIV 치료제로는 테노포비르 또는 아바카비르+엠트리시타빈 또는 라미부딘+랄테그라비르 또는 돌루테그라비르 또는 릴피비린 : HIV RNA<50000 copies/mL : 안정적인 HIV 치료 받은 경우 CD4+>200, HIV naive인 경우 >500			3.SVR12 실패 1)GT1a 재발 3.5%(5/144), 기타(missing 등) 2.1%(3/144) 2)GT1b 재발 2.3%(1/44), AE로 인한 중단 2.3%(1/44) 3)GT4 재발 3.6%(1/28) 4.SVR12와 SVR24 상관성 :현재까지 SVR24 미도달로 상관성 자료 없음 5.바이러스 반응 :전체 집단에서 TW4 시점에서 대상자의 95%가 <LLOQ. TW12시점에서 99.1%가 TND 도달 6.기저특성에 따른 SVR12 -성별, 연령, 인종에 따른 차이 없음 -GT에 따른 차이, IL28B에 따른 차이 없음 -간경변 있는 경우 100%(35/35), 비간경변 94%(172/183) -기저 RNA 수치는 SVR12에 영향 없음 -HIV 치료제에 따른 SVR12 영향 없음 6.기저 RAV 유병률 1)GT1형 -기저 NS3 RAV 유병률 40.7%로 높음. -가장 흔한 기저 RAV는 Q80K로 26.9%(49/182), S122G 4.4%(8/182). GZR의 활성을 5배 이상 감소시키는 RAV인 D168E 유병률은 0.5%(1/182 -1a에서 1b 보다 NS3 RAV 유병률 더 높았음 -1a에서 가장 흔한 NS3 RAV는 Q80K 35.3%(49/139), S122G 5%(7/139) -간경변 유무는 기저 NS3 RAV와 관련 없음 2)GT4형 -4형에서 기저 RAV 유병률 12%(3/28) 7.기저 NS3 RAV이 SVR12에 미치는 영향 1)GT1 -기저 NS3 RAV가 있는 환자에서 SVR12는 96%(71/74). 기저 NS3 RAV 없는 환자에서 SVR12는 97.2%(105/108)로 SVR12와 기저 NS3 RAV와의 상관성은 없었음 -1a에서 1b 보다 기저 NS3 RAV 유병률 높으나 SVR12에는 차이 없음 -Q80은 SVR12에 영향 미치지 않음 2)GR4 -기저 RAV가 있는 환자 모두 SVR12 도달 9.기저 NS5A RAV 1)GT1형 -기저 NS5A RAV 유병률은 8%(15/183). EBR의 활성 5배 이상 감소시키는 RAV는 5%로 M28V, Q30K/L, L31M, Y93C/H/S -1a에서 NS5A RAV 유병률은 1b 보다 낮음 -간경변 유무에는 차이 없음 2)GT4형 -기저 NS5A RAV 유병률은 39%(11/28). 28, 30, 58위치에 있음 간경변 유무에 따른 차이 없음 10.기저 NS5 RAV이 SVR12에 미치는 영향 1)GT1 -GT1에서 기저 NS5A RAV가 있는 경우에 없는 경우보다 SVR12 낮음 -1a에서 NS5A RAV는 1b에서 NS5A RAV가 있는 경우 보다 SVR12 낮았음 -1a에서 EBR의 활성을 5배 감소시키는 RAV가 있는 경우 SVR12 더 낮음 -1b에서는 EBR 활성을 5배 감소시키는 RAV가 있는 경우에도 SVR12는 100%임. 2)GT4 -NS5A RAV가 있는 11명 모두 SVR12 도달

				11.치료 관련 내성 치환 1)치료중 바이러스 실패 없음 2)재발 -GT1a 5명, 1b 1명, 4 1명에서 재발 -바이러스 실패 시점에서 NS5A RAV로 L28S, Q30R/Q, Q30K 및 L31M, Q30R 및 Y93S있었음. NS3 RAV로 Y56F 및 V107I/V, Q80K 및 D168A있었음 12.SVR24 : SVR12와 SVR24에서 바이러스 실패 비율은 동일하였음. 13.HIV치료 효과 -치료기간 및 FW12 까지 CD3+CD4에 의미있는 변화 없음 -대부분 HIV RNA는 불검출이었음. 14.안전성 -가장 흔한 AE:피로, 두통, 오심, 호흡기 상부 감염, 설사, 불명증, 비인두염. 대부분 경~중등증이며, 중증 1.4%임 -보고된 AE 중 34.4%가 시험약과 관련 있음. :가장 흔한 ADR은 피로, 두통 -6명에서 SAE 보고. 약물 관련 SAE는 없음 -사망례 없음 -5명이 간 관련 실험심 수치 이상이었음. 2명이 지연성 AST/ALT 상승, 3명에서 관심대상사건 발생. 2명에서 EOT시점에 실험실 수치 이상에 근거한 중단 기준에 해당하였고 이후 수치 정상화되어 영구중단하지는 않았음. -2명에서 일시적 HIV 바이러스 혈증 발생
11. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P068, C-EDGE TE] 이전에 Pegylated Interferon과 Ribavirin 치료(P/R)에 실패한 만성 HCV GT1, GT4, 또는 GT6 감염 환자를 대상으로 GZR/EBR 복합제 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상 임상시험				
3상	이전 PR 치료에 실패한 HCV GT1, 4, 6형 감염 성인 환자 -총 400명 :1군 105명 :2군 104명 :3군 105명 :4군 106며 -GT :1a 227명 :1b 147명 :기타 1형 3명 :4 37명 :6 6명 -간경변 :F0-2 215명 :F3 58명 :F4 147명(대상성) -이전 치료 결과 :무반응 182명 :부분반응 87명 :재발 151명 -HIV 동시감염 21명 -기저 RNA>	-1군:FDC qd 12주 -2군:FDC qd +R bid 12주 -3군:FDC qd 16주 -4군:FDC qd+R bid 16주 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <15IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (FAS군) -안전성	1.가설 :SVR12 58% 이상 단측검정 α 0.0125, 99% 검정력, 우월성 입증 2.SVR12(FAS) 1)1군 SVR12 92.4%, 2군 94.2%, 3군 92.4%, 4군 97.2%로 모든 군에서 가설 검증 입증함. -리바비린 포함 요법에서 12주와 16주의 치료기간에 따른 SVR12는 16주 치료시 3% 높고, 리바비린 없는 경우 12주와 16주 차이 없음 -리바비린 유무에 상관없이 치료기간에 따른 pooling 분석 결과 12주와 16주의 차이는 16주에서 다소 높았음. 2)GT에 따른 SVR12 -GT1a에서 R 없는 경우 12주와 16주 차이 없음. R 포함인 경우 16주에서 다소 높음 -GT1b에서 R 없는 경우 12주에서 약간 높음. R 포함인 경우 16주에 높음 -GT4에서 R 없는 경우 12주에서, R 포함인 경우 16주에서 높았으나 n수 적어 경향 분석 어려움 -각 유전형별, 각 군별 SVR12 미도달 사유는 대부분 재발임. 3.sub 분석에 따른 SVR12 -1a, 4, 5형의 SVR12는 1b 보다 낮음. 1b는 regimen에서 95% 이상 SVR12 보임 -IL28BB:모든 군, 유전형에서 IL28B 아형에 따른 SVR12 차이 없음. R 추가시 SVR12 영향 없음 -비간경변 환자는 12주의 간경변 환자 보다 반응률 좋음. 간경변의 경우 R 추가시 16주에서 다른 regimen 보다 반응률 높음 -이전 치료에 무반응 또는 부분 반응이 재발에서 보다 낮은 SVR12 보임. 무반응에서는 R 추가와 치료기간 길수록 SVR12 좋았음. -HIV 동시감염은 HCV 단독감염과 유사한 SVR12 보임 4.이전 치료에서의 반응 및 간경변에 따른 바이러스 반응 제출함 5.SVR24 -1군:91.4%

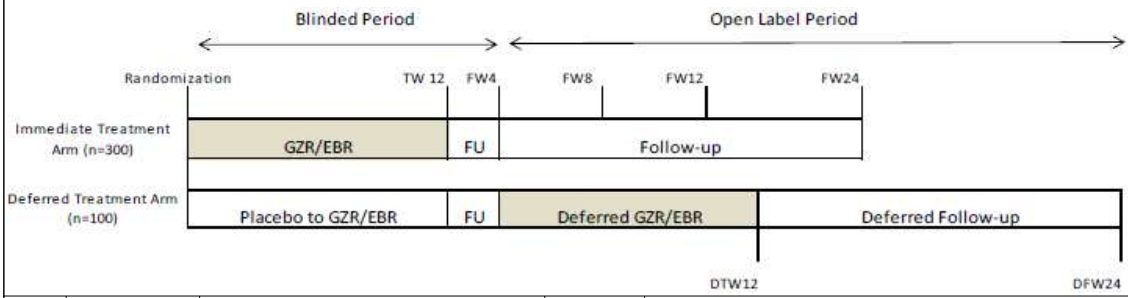
	10,000IU/mL			-2군:94.2% -3군:89.5% -4군:95.3% 6.바이러스 반응 :모든 치료군에서 TW4시점에 80%이상 <LLOQ 도달. TW12시점에서 95% 이상 TND 도달 7.기저 NS3 RAV 유병률 1)GT1형 -기저 NS3 RAV 유병률 33.2%(123/370)로 높음. -가장 흔한 기저 RAV는 Q80K, I170V였으며 GZR의 감수성에는 영향 없음. -1a에서 1b 보다 NS3 RAV 유병률 더 높았음 -기저 NS3 RAV 유병률은 간경변유무, 이전 PR 치료 결과에 상관없이 유사. 2)GT4형 -4형에서 기저 RAV 유병률 19.4% -가장 흔한 NS3 RAV는 107I -간경변 유무, 이전 PR 치료 결과에서 기저 RAV 차이 없음 3)GT6형 -6형에서 기저 RAV 유병률 100% -36L, 80K, 122N 8.기저 NS3 RAV이 SVR12에 미치는 영향 1)GT1 -GZR의 활성을 5배 이상 감소시키는 NS3 RAV는 SVR12에 영향 미치지 않았음. -Q80은 SVR12에 영향 미치지 않음 -간경변 유무, 이전 PR 치료 반응, R 포함, 치료기간은 기저 RAV에 따른 SVR12에 영향 없음 2)GT4 -기저 RAV는 SVR12에 영향 미치지 않음. RAV 있는 경우 88.9%가 SVR12 도달, 없는 경우 86.2%가 SVR12 도달 -간경변 유무, 이전 치료 반응, R 유무, 치료기간에서 NS3 RAV는 영향 없음 9.기저 NS5A RAV 유병률 :NS5A 저해제의 활성 감소시키는 위치:28, 30, 31, 58, 93 1)GT1형 -GT1형 전체에서 기저 NS5A RAV 유병률은 13.5%(50/370). EBR의 활성 5배 이상 감소시키는 RAV는 10.8%(40/370). 5배 이하 감소시키는 RAV는 1a형에서만 관찰됨. -EBR 활성 5배 이상 감소시키는 RAV는 1b에서 높았음 -전반적인 기저 RAV는 M28A/T/V, Q/R30H/K/L, L31M, Y93C/H/N임. M28V를 제외하고 모두 5배 이상 활성 감소시킴. -이전 PR 치료 결과에서 부분 반응에서 5배 이상 활성 감소시키는 RAV가 14.3%로 가장 높았음. 2)GT4형 -기저 NS5A RAV 유병률은 44%. -가장 흔한 NS5A RAV:58L/S/T/Y -간경변 유무, 이전 PR 치료 결과, R 포함, 치료기간에서 RAV 차이 없음 10.기저 NS5 RAV이 SVR12에 미치는 영향 1)GT1 -GT1에서 기저 NS5A RAV가 있거나 없는 경우 SVR12 차이 있음. -1a에서 EBR의 활성을 5배 감소시키는 RAV가 있는 경우 SVR12 낮음. GT1a형에서 시험 전체에서 바이러스 실패 보인 12명 중 10명에서 5배 이상 활성 감소시키는 기저 NS5A RAV 있었음. :간경변 유무 상관없이 1a에서 5배 이상 활성 감소시키는 RAV 있는 경우 SVR12 낮음 :이전 PR 치료 반응 결과 무반응, 부분반응에서 SVR12 낮음. 5배

				이상 활성 감소시키는 RAV 있는 경우 SVR12 낮음. :R 치료 포함에서 5배 이상 활성을 감소시키는 RAV가 있는 경우 R 포함 요법에서는 SVR12 70%이나 R 미포함 요법에서는 36%임 :치료 기간은 5배 이상 활성을 감소시키는 RAV가 있는 경우 16주 요법에서 SVR12 더 높았음. :1a에서 5배 이상 활성을 감소시키는 RAV가 있는 경우 R 포함 16주 요법에서 SVR12 높음 -1b에서는 EBR 활성을 5배 감소시키는 RAV가 있는 경우에도 SVR12는 높았음. :간경변 유무, 이전 치료 반응, R 포함여부, 치료 기간에 RAV가 있어도 SVR12에 큰 영향 없음 2)GT4 -간경변 유무, 이전 PR 치료 결과에 따른 기저 RAV에 따라 SVR12은 n수 적어 경향 분석 어려움 11.치료 관련 내성 치환 1)GT1 NS3 RAV -치료 중 바이러스 실패는 없음. 모두 재발임 -1형의 3.8%(14/370)에서 바이러스 실패 보임 -14명 중 13명에서 시퀀싱 분석 실시 -13명 중 9명(69.2%)에서 NS3 RAV, 13명 중 11명(84.6%)에서 NS5 RAV 보임. 8명(61.5%)에서 NS3 및 NS5 RAV 모두 있었음. -가장 흔한 치료 관련 NS3 RAV:R155K/I, A156T, D168A/V. 이 중 Y56H, A156T, D168A/V은 GZR 활성 5배 이상 감소시킴 -1a에서 V36L, Y56H, V107I, R155I/K, A156T, D168A/V보였으며 1b에서는 없었음. 2)GT1 NS5 RAV -가장 흔한 치료 관련 NS5A RAV: M28T, Q30R/H, H58D, Y93H/S 3)GT4형 NS3 RAV -가장 흔한 치료 관련 NS3 RAV:A156M/T/V, D168A/G, V170I 4)GT4형 NS5 RAV -가장 흔한 치료 관련 NS5 RAV:L28S/T, M31I/V, P58D, Y93H 12.환자 특성 13.HIV 동시감염 환자에서 HIV 치료 실패 환자 없음 14.안전성 -가장 흔한 AE:피로, 두통, 오심 -12주군과 16주군 사이 GZR, EBT의 안전성 차이 없음 -빈혈은 R 투여군에서반 보고 -피로, 오심, 불면증, 호흡곤란, 발진, 소양증은 R 병용시 더 빈번히 발생. R 병용시에는 16주 투여시 12주 투여보다 AE 높음 -전체 대상자의 3.3%에서 치료 중 또는 f/u에서 최소 1건 이상 SAE 발생. 이 중 1명에서만 약물 관련 SAE임(복통, 일과성 허혈 발작) -7명(1.7%)에서 AE로 인한 시험약 영구중단함. 16 주 R 병용군에서 다른 치료군 보다 높았음. -R 포함군에서 4.8%가 3등급 이상 Hb 수치 보임 -총 빌리루빈 상승은 R 투여군에서 흔히 발생. 6.7%(14명)에서 3등급 이상의 총 빌리루빈 상승. -5명에서 지연성 아미노전이효소상승>5XULN 또는 간 관련 관심대상 AE 보임. 지연성 AST/ALT 상승은 일시적이었고 다른 간기능 파라미터의 현저한 변화를 동반하지 않았고 조기 중단 없이 해소됨 -HIV/HCV 동시감염 환자 21명에서 CD3+/CD4+ 세포수의 변화 없음. HIV 바이러스학적 실패는 없었음.
12. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P052, C-SURFER] 만성 C형 간염 바이러스 감염과 만성 신장질환을 앓고 있는 환자를 대상으로 GZR과 EBR 병용요법 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II/III상, 무작위배정 임상시험				

				
2/3상	naive 또는 이전 PR 치료 경험이 있고 대상성 간경변이 있거나 없고 만성 신장질환(CKD)가 있는 HCV GT1형 감염성인 환자 -기저 RNA> 100,000IU/mL -이전 PR 치료에 무반응, 부분반응, 재발, 불응성 -만성 신장질환 :혈액투석을 받거나 받지 않는 GFR≤29 -FAS군 235명 :1a 122명 :1b 112명 :기타 1 1명 -대상성 간경변 포함 :F0-F2 163명 :F3 28명 :F4 14명 :기록 없음 30명 -투석 여부 :투석 중 179명 :투석 미실시 56명 -CKD :stage 4 44명 :stage 5 191명	-1군:GZR100mg+EBR50mg qd 개별 정제로 투여, 12주 -2군:위약 12주→FDC(GZR100mg/EBR50mg) qd, 12주 -intensive PK:GZR100mg+EBR50mg qd 개별 정제로 투여, 12주 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <15IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 (mFAS군) -안전성	1.가설 :SVR12 45% 이상 α 0.05, 우월성 입증 2.SVR12(mFAS):즉시 치료군(1군)과 intensive PK군의 통합 SVR12 1)mFAS(사망, 간질환이외 또는 시험 무관한 이유로 중단에 의한 missing data 제외) -SVR12 99.1%(115/116), p<0.001 -1a 100%(61/61) / 1b 98.2%(54/55) -재발 1명(1.8%), 1b -간경변 무 99.1%(109/110) / 간경변 유 100%(6/6) -CC 100%(28/28) / nonCC 98.9%(87/86) / missing 100%(1/1) -투석 중 98.9%(86/87) / 투석 중 아님 100%(29/29) -CKD stage 4 100%(22/22) / stage 5 98.9%(93/94) -naive 100%(96/96) / exp 95%(19/20) -재발은 exp, 1b형, 간경변 없는 non CC의 투석중인 환자임. 2)FAS -FAS군 결과: SVR12 94.3%(115/122) -1a SVR12 96.8% / 1b 91.5% -바이러스 실패는 재발 1건임(1b 1명). 이외 SVR12 미도달은 시험 중단에 의함 -간경변 무 94.8%(109/115) / 간경변 유 85.7%(6/7) -CC 87.5%(28/32) / nonCC 97.7%(86/86) / missing 50%(1/2) -투석 중 93.5%(86/92) / 투석 중 아님 96.7%(29/30) -CKD stage 4 100%(22/22) / stage 5 93%(93/100) -naive 95%(96/101) / exp 90.5%(19/21) 3.바이러스 반응 시간 mFAS : 투여 12주차에 100% <LLOQ 도달 FAS : 투여 12주자체 97.5%에서 <LLOQ 도달 4.SVR24 :1군 91% :2군 95.1% 5.기저 NS3 RAV 유병률 -기저 NS3 RAV 유병률 32.1%(36/112). -가장 흔한 기저 RAV는 Q80K, 28/112,, S122G 4/112, V55A/I 3/112 (2.7%). GZR 활성을 5배 이상 감소시키는 RAV는 없었음. -1a에서 1b 보다 NS3 RAV 유병률 더 높았음 -1a에서 가장 흔한 RAV: Q80K, S122G, V55A/I이나 GZR의 활성을 5배 이상 감소시키는 RAV는 없음. 6.기저 NS3 RAV이 SVR12에 미치는 영향 -NS3 RAV는 SVR12에 영향 미치지 않았음. :기저 RAV가 있는 경우 SVR12 100%(36/36), 없는 경우 98.6%(75/76) -Q80은 SVR12에 영향 미치지 않음. Q80이 있는 경우 모두 SVR12 도달 -간경변 유무는 기저 RAV에 따른 SVR12에 영향 없음 7.기저 NS5A RAV 유병률 :NS5A 저해제의 활성 감소시키는 위치:28, 30, 31, 58, 93 :특히, 1a에서 M28T/V/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, 58D, 93C/H/N/S. 1b에서 L28T/V/A, R30E/H/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D,

				93C/H/N/S :in vitro 1a replicon 자료에서 EBR의 활성을 5배 이상 감소시키는 RAV는 M/L28T/A, Q/R30E/H /R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, 93C/H -EBR 활성 5배 이상 감소시키는 RAV는 1b에서 높았음 -간경변이 없는 경우에 5배 이상 활성 감소시키는 RAV 보임 8.기저 NS5 RAV이 SVR12에 미치는 영향 -GT1에서 기저 NS5A RAV가 없는 경우 SVR12 100%(98/98), RAV가 있는 경우 SVR12 94.1%(16/17)임. RAV가 있는 16명 중 15명의 RAV는 5배 이상 활성 감소시키는 RAV임. -치료 실패 보인 1명은 1b로 5배 이상 활성 감소시키는 RAV가 있었음 9.치료 관련 내성 치환 -치료 중 바이러스 실패는 없으며 재발임 -재발한 1명은 1b이고 기저에 NS5A L31M가 있었고, 실패 시점에 NS3 V107I 및 NS5A L31M, Y93H RAV 검출 10.PK -GZR의 HD와 non HD 사이 노출도는 임상적 의미있는 차이 아님. Tmax는 비투석 환자에서 1hr 연장되었음. -EBR은 HD와 non HD 사이 HD에서 노출도는 약간 높았으나 임상적 의미있는 차이 아님. Tmax는 비투석 환자에서 3hr 연장되었음. 11.기저특성 12.안전성 -가장 흔한 AE: 즉시치료군에서 두통, 오심 / 지연치료군에서 두통, 오심, 어지러움, 피로, 설사, 불면 -AE(76%vs. 84%), ADR(34% vs. 35%), SAE(14% vs. 17%)는 즉시치료군과 지연치료군에서 유사 -즉시치료군에서 약물 관련 SAE나 영구중단 초래한 AE 없었음. 지연치료군에서는 약물 관련 SAE 1건, 영구중단 초래 AE는 5건 -시험 동안 및 f/u 기간에 5건 사망 보고. 약물 관련은 없었음 -간기능 수치 이상으로 AST/ALT 상승 2건과 ALP 상승 7건 보고. -지연성 AST/ALT>5XULN은 없었음. -알칼리성포스파타제 상승은 시험 치료 시작 전부터 존재하였으며 시험치료기간 및 추적조사 기간 내내 증감을 반복하였음.

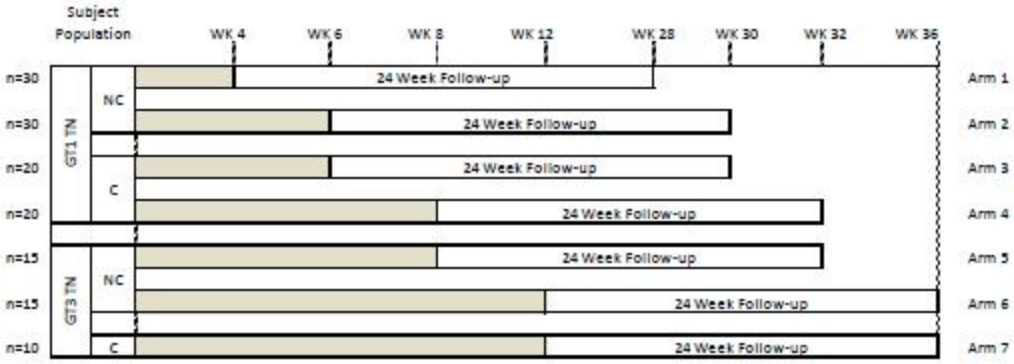
13. GZR/EBR-[MK-5172-8742-P060, C-EDGE TN] 이전 치료 경험이 없는 만성 HCV GT1, GT4, 또는 GT6 감염 환자를 대상으로 Grazoprevir (GZR)/Elbasvir (EBR) 복합제 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제Ⅲ상 임상시험



3상	-naive 대상성 간경변 있거나 없는 HCV GT 1, 4, 6형 감염 성인 환자 -기저 RNA≥10000IU/mL -421명 :1군 316명 :2군 105명	-1군:FDC(GZR 100mg/EBR 50mg) qd, 12주 -2군:위약 12주+f/u 4주→FDC 12주 *RNA 검사 :Roche Cobas TaqMan ver.2.0, LLOQ <15IU/mL, LOD <15IU/mL	-SVR12 등 -안전성	1.가설 :SVR12 73% 이상 단측검정 α 0.0125, 우월성 입증 2.SVR12(FAS) 1)1군 SVR12 94.6%(299/316)로 가설 검증 입증함. 2)GT에 따른 SVR12 -GT1a 91.7%(144/157), 1b 98.5%(131/129), 4 100%(18/18), 6 80%(8/10) -바이러스 돌파는 1a에서 1명(0.6%) -재발은 1a 9명(5.7%), 1b 1명(0.8%), 6 2명(20%)임. -AE에 의한 중단은 1a에서 1명 -비바이러스 실패에 의한 SVR12 미도달은 4명에서 보고되었으며

	-GT :1a 211명 :1b 171명 :4 26명 :6 13명 -간경변 :F0-F2 279명 :F3 50명 :F4 92명			2명은 사망(감돈성 열공 헤르니아, 부정맥), 1명은 f/u lost, 1명은 AE로 인한 중단임 3.sub 분석에 따른 SVR12 -1a의 SVR12이 다른 유전형 보다 낮음. -IL28BB:유전형에서 IL28B 아형에 따른 SVR12 차이에 대한 영향 알 수 없으나 전반적으로 CC와 non CC는 차이 없음 -기저 RNA≤800,000IU/mL에서 SVR12는 높음 -간경변 유무는 전반적으로 SVR12에 영향 없음. :유전형별 간경변 유무는 SVR12에 영향 없음 4.SVR24 :1군 94.3% :2군 91.3% 5.바이러스 반응 :즉시치료군에서 전반적으로 TW4시점에 90%이상 <LLOQ 도달. TW12시점에서 95% 이상 TND 도달 6.기저 NS3 RAV 유병률 1)GT1형 -기저 NS3 RAV 유병률 39.6%(-가장 흔한 기저 RAV는 T54C/S, Q80K, S122G였음. GZR의 활성을 5배 이상 감소시키는 RAV 유병률은 1.1% -1a에서 1b 보다 NS3 RAV 유병률 더 높았음 2)GT4형 -4형에서 기저 RAV 유병률 38.9%(7/18) 3)GT6형 -6형에서 기저 RAV 유병률 100%(9/9) -가장 흔한 RAV: 80K/Q, 170V, 122N/T 8.기저 NS3 RAV이 SVR12에 미치는 영향 1)GT1 -GT1형 전체적으로 RAV가 있는 경우 SVR12 96.4%(107/111), 없는 경우 95.9%(162/169) :1a의 경우 RAV가 있는 경우 SVR12 96.5%, 없는 경우 89.2% :1b의 경우 RAV가 있는 경우 SVR12 96%, 없는 경우 100% -GZR의 활성을 5배 이상 감소시키는 NS3 RAV는 SVR12에 영향 미치지 않았음. 3명이 해당하나 모두 SVR12 도달 -Q80은 SVR12에 영향 미치지 않음 -간경변 유무는 기저 RAV에 따른 SVR12에 영향 없음 2)GT4 -GT4형은 모두 SVR12 도달. 9.기저 NS5A RAV 유병률 :NS5A 저해제의 활성 감소시키는 위치:28, 30, 31, 58, 93 1)GT1형 -GT1형 전체에서 기저 NS5A RAV 유병률은 13%(37/284). EBR의 활성 5배 이상 감소시키는 RAV는 9.2%(26/284). 가장 흔한 RAV는 M28V, Q30H/L/R, L31M, H58D, Y93C/H/S이며 M28V를 제외하고 모두 5배 이상 활성을 감소시키는 RAV임. -EBR 활성 5배 이상 감소시키는 RAV는 1b에서 높았음 2)GT4형 -기저 NS5A RAV 유병률은 50%(9/18). -가장 흔한 NS5A RAV:58T, 28M, 30R, 31L 10.기저 NS5 RAV이 SVR12에 미치는 영향 1)GT1 -GT1에서 기저 NS5A RAV가 없는 경우 SVR12 99.2%, 기저 NS5A RAV가 있는 경우 SVR12 75.7%. EBR의 활성을 5배 이하 감소시키는 RAV가 있는 경우 SVR12 90.9%(10/11), 5배 이상 감소시키는 경우 SVR12 69.2%(18/26)로 기저 NS5A RAV에 따라 SVR12 차이 있음 -1a에서 기저 RAV가 있는 경우 SVR12 57.9%(11/19), 없는 경우 98.5%(133/135). EBR의 활성을 5배 이하 감소시키는 RAV가 있는

				경우 SVR12 90%(9/10), 5배 이상 감소시키는 RAV가 있는 경우 SVR12 22.9%(2/9). -1b에서 기저 RAV가 있는 경우 SVR12 94.9%(17/18), 없는 경우 100%(112/112). EBR의 활성을 5배 이하 감소시키는 RAV가 있는 경우 SVR12 100%(1/1), 5배 이상 감소시키는 RAV가 있는 경우 SVR12 94.1%(16/17). -기저 NS3와 NS5A RAV 모두 있는 겨우는 5.7%(16/280)이며 이 중 SVR12는 75%(12/16) 2)GT4 -NS5A RAV가 있는 경우 SVR12 100%(9/9), 없는 경우 SVR12 100%(9/9) -간경변 유무, 이전 PR 치료 결과에 따른 기저 RAV에 따라 SVR12은 n수 적어 경향 분석 어려움 -기저 viral load의 SVR12 미치는 영향 :전체적으로 기저 NS5A RAV가 없고 기저 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 96.8%(183/189), 기저 NS5A RAV가 있고 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 66.7%(22/33)으로 낮았음. :1a에서 기저 NS5A RAV가 없고 기저 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 95.9%(94/98), 기저 NS5A RAV가 있고 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 43.7%(7/16)으로 낮았음. :1b에서 기저 NS5A RAV가 없고 기저 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 98.9%(80/81), 기저 NS5A RAV가 있고 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 91.7%(11/12). :GT4형은 모두 SVR12 도달하여 viral load 영향 없음 :GT6형에서는 기저 NS5A RAV가 없고 기저 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 80%(4/5), 기저 NS5A RAV가 있고 RNA≥800000IU/mL 인 경우 SVR12 50%(1/2). 12.치료 관련 내성 치환 1)GT1 NS3 RAV -1a형 RAP에서 바이러스 실패는 6.5%(10/154). 10명 중 4명은 치료 관련 NS3 RAV 없었고 6명에서 있었음. 6명 모두에서 Y56H, D168A/G/V를 포함하여 GZR의 활성을 5배 감소시키는 RAV임. -1b형 RAP에서 1명만 바이러스 실패였으며 치료 관련 RAV 없었음. 2)GT1 NS5 RAV -1a에서 바이러스 실패 보인 10명 중 9명에서 치료 관련 NS5A RAV 보임. 9명 중 7명에서 EBR 활성 5배 이상 감소시키는 RAV 였음. -1b에서는 1명이 바이러스 실패보였으며 NS5A RAV 보임. -치료 관련 NS5A RAV: M28A/G, Q30R, L31M/V, Y93H/N 3)GT4형 NS3 RAV -4형에서 바이러스 실패 없음 4)GT4형 NS5 RAV -4형에서 바이러스 실패 없음 5)GT6형 NS3 RAV -2명이 재발하였으며 56 (56H), 168 (168E, 168Y)위치에서 치료 관련 RAV 보임. 6)GT6형 NS5A RAV -2명이 재발하였으며 1명에서 NS5A 내성 치환(31M) 보임 12.환자 특성 : 두 군에서 고루 분포되었음 13.안전성 -가장 흔한 AE:피로, 두통, 오심 -12주군과 16주군 사이 GZR, EBT의 안전성 차이 없음 -빈혈은 R 투여군에서반 보고 -피로, 오심, 불면증, 호흡곤란, 발진, 소양증은 R 병용시 더 빈번히 발생. R 병용시에는 16주 투여시 12주 투여보다 AE 높음 -전체 대상자의 3.3%에서 치료 중 또는 f/u에서 최소 1건 이상 SAE 발생. 이 중 1명에서만 약물 관련 SAE임(복통, 일과성 허혈발작)

				-7명(1.7%)에서 AE로 인한 시험약 영구중단함. 16 주 R 병용군에서 다른 치료군 보다 높았음. -사망례 없었으나 1명이 투약 종료후 f/u 중 암으롱 사망함 -R 포함군에서 4.8%가 3등급 이상 Hb 수치 보임 -총 빌리루빈 상승은 R 투여군에서 흔히 발생. 6.7%(14명)에서 3등급 이상의 총 빌리루빈 상승. -5명에서 지연성 아미노전이효소상승>5XULN 또는 간 관련 관심대상 AE 보임. 지연성 AST/ALT 상승은 일시적이었고 다른 간기능 파라미터의 현저한 변화를 동반하지 않았고 조기 중단 없이 해소됨 -HIV/HCV 동시감염 환자 21명에서 CD3+/CD4+ 세포수의 변화 없음. HIV 바이러스학적 실패는 없었음.
14. GZR/EBR/SOF-[MK-5172-8742-SOF-P074] 이전 치료 경험이 없는 만성 HCV GT1 또는 GT3 감염 환자를 대상으로 GZR/EBR+SOF 병용투여 처방의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제II상, 공개라벨 임상시험  				
2상	-naive, 간경변 없거나 대상성 간경변 HCV GT 1형 또는 3형 감염 성인 환자 -GT1형 102명 :1a 84명 :1b 18명 :CC 30명 :non CC 72명 :F0~2 53명 :F3 8명 :F4 41명 -GT3형 41명 :CC 15명 :nonCC 26명 :F0~2 25명 :F3 4명 :F4 12명	-1군(GT1, 비간경변) :FDC+SOF 4주 31명 -2군(GT1, 비간경변) :FDC+SOF 6주 30명 -3군(GT1, 대상성 간경변) :FDC+SOF 6주 20명 -4군(GT1, 대상성 간경변) :FDC+SOF 8주 21명 -5군(GT3, 비간경변) :FDC+SOF 8주 15명 -6군(GT3, 비간경변) :FDC+SOF 12주 14명 -7군(GT3, 대상성 간경변) :FDC+SOF 12주 12명 *RNA 분석:COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0, LLOQ<15 IU/mL, LOD<15 IU/mL	-SVR12 -안전성	1.SVR12 1)GT1형 -비간경변 4주 33.3% -비간경변 6주 89.3% -간경변 6주 80% -간경변 8주 89.5% -기저특성에 따른 SVR12 :CC, 1a, 기저 RNA 수치 낮을수록 SVR12 높음 1)GT3형 -비간경변 8주 93.3% -비간경변 12주 100% -간경변 90.9% 4.안전성 -투여기간, 간경변 유무에 따른 안전성 프로파일 차이는 없음 -5명에서 총 SAE 7건 보고 -영구중단은 1명에서 보고되었고 이는 폐렴으로 약물 관련 아님.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **naive, exp GT1형**

-. naive 및 이전 PR 치료에 실패한 exp 환자 대상 3상 임상시험, 이전 PR+PI 치료에 실패한 exp 환자 대상, 만성 신질환 환자 대상 2상 임상시험을 수행하였다.

-. naive 환자 대상 P060 3상 임상시험은 12주 투여 동안 위약 대조군이며 위약 대조군은 이후 시험약 12주

투여하였다. 가설 검증은 SVR12 73%에 대한 우월성 검증이며 시험 결과 우월성 입증하였다.

-. exp(이전 PR 치료에 실패) 환자 대상 P068 3상 시험은 4개의 다른 용법용량(±R, 12주 또는 16주) 투여군에 대하여 평가하였고 가설 검증은 SVR12 58%에 대한 우월성 검증이며 우월성 입증하였다.

-. 각 시험에서의 시험군의 기저 인구 특성은 대조군과 1:1로 무작위 배정되어 기저 특성에 따른 결과 영향은 없을 것으로 사료된다. 1차 평가변수로 SVR12 설정은 타당하다. 이전 치료에 실패한 환자로서 PR 실패, NS3/4A 저해제 PI(보세프레비르 등)+PR 요법에 실패한 환자 포함되었다.

-. GT1형 전반적으로 간경변은 SVR12, 바이러스 실패에 미치는 영향은 적고 NS3 RAV는 치료 유효성에 영향을 미치지 않았다.

-. naive 환자에서 전반적으로 1b가 1a 보다 SVR12 높으며, 간경변의 유무는 영향이 없었다. 기저 NS3 RAV는 치료 유효성에 영향을 미치지 않았으나 NS5A RAV는 1a에서 SVR12와 바이러스 실패에 영향을 미쳤다. 1b에서는 NS5A RAV에 대한 영향은 없었다.

: 1a에서 이 약 12주 요법에 대해서 pivotal 시험(P060)에서 기저 NS5A RAV 유무 상관없이 SVR12는 90% 이상이었으나, 기저 5배 이상 EBR의 활성을 감소시키는 NS5A RAV가 있는 경우 SVR12는 낮아 기저 5배 이상 EBR의 활성을 감소시키는 NS5A RAV는 유효성에 영향을 미쳤다. exp 환자 대상 시험에서 리바비린을 병용하거나 16주 또는 18주에 대하여 평가한 결과 리바비린을 포함하여 투여기간이 긴 경우 바이러스 실패가 낮고 SVR12가 높았다. 기저 NS5A RAV 검사를 사용상 주의사항의 신중투여항에 설정하고 해당 RAV가 있을 경우 리바비린 병용한 16주 요법을 고려하도록 설정이 필요하다. RMP에서 기저 NS5A RAV 검사하도록 설정하였다.

: 1b에 대한 유효성은 기저상태에 따라 차이 없었다.

: naive 환자에서 HCV/HIV 동시감염 환자에서도 이 약 12주 요법에서 유효성을 보였으며 NS5A가 없는 1a에서 97.7%의 SVR12를 보였다.

-. exp 환자 대상으로는 PR 요법에 실패한 환자, PI(보세프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르)+PR 요법에 실패한 환자 대상으로만 평가되었으며 유효성에 대한 결과는 naive와 경향 유사하였다.

-. GZR와 관련하여 기저 NS3 RAV는 유효성에 영향 없었다. EBR 관련하여 EBR의 활성을 5배 이상 감소시키는 NS5A RAV는 28, 30, 31, 58, 93위치이며 이는 1a형에서 SVR12에 영향을 미쳤다.

-. CC, non CC에 따른 유효성 영향은 없음. 전반적으로 모든 IL28B에서 유사하였다.

-. 만성 신질환 052시험에서도 다른 시험과 유사한 유효성 결과를 보였다.

- **naive, 치료 유경험 GT 4**

-. GT4형에 대하여 3편의 임상시험에 포함된 4형의 자료로 분석 평가하였다.

-. naive 4형의 경우 이 약 12주 요법은 바이러스실패 없이 모두 SVR12 도달하여, 이 약 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다. 이전 치료 경험이 있는 경우 수행한 임상시험은 이전 PR에 실패한 exp에 대하여 수행하였고 이 약+리바비린 16주 요법에서 바이러스 실패 없이 SVR12 보였다.

-. HIV 동시감염 환자 대상 임상시험에서 96.4%에서 SVR12를 보였다.

-. GT4형은 기저 NS3, NS5, 간경변 등에 대한 유효성 영향 없었다.

- **HCV/HIV 동시 감염**

-. naive HCV GT1, 4, 6형이 포함된 HIV 동시감염 환자 대상 3상 임상시험으로 이 약 12주 투여하는 단일군

시험에서 평가되었다. 이외 naive GT 1형에서 이 약+R 12주 및 이 약 12주 요법, 이전 PR에 실패한 환자에서 GT 1, 4, 6형 통합하여 평가되었다.

-. naive HCV 단독감염시와 naive HCV/HIV 동시감염시 유효성은 일관성 있게 나타났다.

-. HCV/HIV 동시감염에서 HIV에 대한 치료효과는 유지되어 각 유효성에 영향을 미치지 않았다. HIV와 HCV 치료에 대한 DDI는 1상 임상시험에서 평가되었다.

- **내성 치환**

-. GZR의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 cell culture에서, 1a형에서 NS3 치환체로 Y56H, R155K, A156G/T/V, D168A/E/G/N/S/V/Y이며 GZR의 활성을 2-81배 감소시켰다. 1b형에서는 F43S, Y56F, V107I, A156S/T/V, D168A/G/V가 있으며 GZR의 활성을 1.5-375배 감소시켰다. 4형에서 D168A/V가 GZR의 활성을 110-320배 감소시켰다. 임상시험에서는 기저 NS3 RAV가 유효성에 영향을 미치지 않았으며, 바이러스 실패한 환자에서 치료 관련 RAV는 1a에서 V36L/M, Y56H, V107I, R155I/K, A156G/T/V, V158A, D168A/G/N/V/Y, 1b에서 Y56F, V107I, A156T, 4에서 A156M/T/V, D168A/G, V170I 이었다.

-. EBR의 감수성을 감소시키는 내성 치환은 cell culture에서, 1a형에서 NS3 치환체로 M28A/G/T, Q30D/E/H/K/R, L31M/V, H58D, Y93C/H/N이며 EBR의 활성을 1.5-2000배 감소시켰다. 1b형에서는 L28M, L31F, Y93H가 있으며 EBR의 활성을 2-17배 감소시켰다. 4형에서 L30S, M31V, and Y93H가 EBR의 활성을 3-23배 감소시켰다. 임상시험에서는 1a형에서 기저 해당 NS5A RAV가 유효성을 감소시켰다. 1b형, 4형에서는 NS5A RAV는 유효성에 영향을 미치지 않았다. 바이러스 실패한 환자에서 치료 관련 RAV는 1a에서 M28A/G/T, Q30H/K/R/Y, L31F/M/V, H58D, Y93H/N/S, 1b에서 L28M, L31F/V, Y93H, 4에서 L28S/T, M31I/V, P58D, Y93H 이었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- **SVR12와 SVR24와의 상관성**

-. pivotal 3상 시험에서 SVR24 까지 분석자료 제출하였다.

-. 2상 시험인 P035시험에서 SVR24가 평가되었음. 일부에서 SVR24 감소하였다.

-. pivotal 3상 시험을 포함한 SVR24 분석자료에서 SVR12와 유지되는 것을 확인하였다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- -

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- GT1형에 대하여 naive 환자 대상 3상 임상시험에서 이 약 12주 요법에 대하여 우월성 입증하였다.
- GT1형에서 기저 NS3 RAV는 치료 유효성에 영향을 미치지 않았으나 NS5A RAV는 1a에서 SVR12, 바이러스 실패에 영향을 미쳤다. 1b형에서는 NS5A RAV에 대한 영향은 없었다.

  따라서 기저 NS5A RAV의 존재는 유효성에 영향을 미칠 수 있는 바, 사용상 주의사항의 신중투여항에 기저 NS5A RAV 검사를 설정하였으며, RMP에서 해당 검사를 수행하도록 설정하였다. 이전 치료 경험이 있는 환자 대상으로는 PR 요법에 실패한 환자, PI(보세프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르)+PR 요법에 실패한 환

자 대상으로 평가되었으며 유효성에 대한 결과는 naive와 유사한 경향을 보였다.

GT1형에 대하여 1a형은 naive 또는 이전 PR 치료 경험이 있는 경우 이 약 12주 요법, 이전 PR/PI 치료 경험이 있는 경우 이 약+리바비린 12주 요법, 1b형의 경우 naive 또는 이전 PR 치료 경험이 있는 경우 이 약 12주 요법, 이전 PR/PI 치료 경험이 있는 경우 이 약+리바비린 12주 요법이 타당한 것으로 사료된다.

- GT4형에 대하여 naive의 경우 이 약 12주 요법은 바이러스실패 없이 모두 SVR12 도달하여, 이 약 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다. 이전 치료 경험이 있는 경우 수행한 임상시험은 이전 PR에 실패한 exp에 대하여 수행하였고 이 약+리바비린 16주 요법에서 바이러스 실패 없이 SVR12 보였다.

  GT4형에 대하여 naive인 경우 이 약 12주 요법, 이전 PR 치료 경험이 있는 경우 이 약 + 리바비린 16주 요법이 타당한 것으로 사료된다.
- HCV/HIV 동시감염 환자에서 HCV와 HIV에 대한 치료효과는 유지되어 각 유효성에 영향을 미치지 않았다. HIV와 HCV 치료에 대한 DDI는 1상 임상시험에서 평가되었으며 일부 성분에 대해서는 투여 금기이다. 따라서 HIV 동시감염 환자에 대한 용법용량은 인정 가능한 것으로 사료된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 전체에서 안전성 프로파일은 내약성 좋았다.
- 임상시험 전체 통합분석에서 사망 3건 발생되었으며 약물 관련은 아니었다.
- RBV를 추가할 경우 및 투여기간이 길수록 AE 빈도는 높았으며 RBV를 추가할 경우에는 RBV의 안전성 프로파일과 일치하였다.
- GZR+EBR(±RBV)에서 가장 흔한 이상약물반응은 피로감, 두통, 오심, 무기력, 불면증이었으며 RBV 추가시 피로감, 오심, 무기력, 불면증, 소양감이 더 빈번히 발생하였다.
- 이상반응으로 인한 약물 중단은 0.9%에서 발생하였으며 3명이 약물 관련의 ALT 또는 AST 상승으로, 약물 관련 없는 복수, 심방세동, 위장관 염증으로 3명이 중단 등이었다.
- 비임상시험 및 초기 임상시험에서 지연성 ALT/AST 상승이 보고됨에 따라 간안전성 평가하였다. 전체 임상시험 통합분석 자료에서 지연성 ALT/AST 상승은 TW4 이후 >5XULN인 ALT/AST 의 첫 발생이었다. 지연성 ALT/AST 상승으로 인한 투여 중단은 1%(25/2405명)에서 발생하였으며, 대부분 TW8 시점 또는 이후에 나타났다. 5XULN 초과 기간은 평균 14.8일(3-44일)이고 4주 또는 6주 이내 또는 6주 이후에 회복되었다. 초기 임상에서 용량 비례적으로 나타났으며 100mg 용량에서 0.5% 발생으로 예측되었다. 이와 관련하여 사용상 주의사항 중 경고항으로 ALT 상승 위험 증가에 대하여 주기적 모니터링 수행을 설정하여 관리방안을 마련하였다.
- 간경변 환자, HIV 동시감염 환자, 신장애 환자에서의 안전성 프로파일은 유사하였다. 간장애 환자에서 CP B, C에서는 GZR의 노출도가 증가함에 따라 투여금기로 설정하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 만성 C형 간염 치료에 대하여 유전자형 1형과 4형, HIV 동시감염 환자에서 유효성을 입증하였다. GT1a형의 경우 기저 RAV에 따라서 유효성에 차이가 있는 바, 사용상 주의사항의 신중투여항에 기저 NS5A RAV 검사를 설정하였으며, RMP에서 해당 검사를 수행하도록 설정하였다.

- 투석환자를 포함하여 만성 신질환 환자에서 투여 가능하여 해당 환자군에서 임상적 이득이 있을 것으로 사료된다.
- 안전성과 관련하여 전반적으로 내약성이 좋았다. 가장 흔한 이상약물반응은 피로감, 두통, 오심, 무기력, 불면증이었으며 RBV 추가시 피로감, 오심, 무기력, 불면증, 소양감이 더 빈번히 발생하였다. 약물 관련 ALT 또는 AST 상승이 있었으며 이는 주기적 모니터링을 수행하여 관리하도록할 필요가 있다.
- 신청 질환에서 유익성-위해성 평가시 임상적 이득이 있을 것으로 사료된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 가교자료는 한국인이 포함된 다국가시험으로서 제출하였으며 한국인과 코카시아인사이 안전성 및 유효성은 유사한 경향을 보였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

(1) ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

①GZR

Drug characteristics	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross Reference)
Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	초회통과 과정에서 간 흡수가 포화되기 때문에 노출량이 용량 비례성을 초과하는 형식으로 증가하며, 전신 생체이용률도 용량에 의존적임. 건강한 지원자를 대상으로 한 제1상 임상시험 데이터에 근거하면, grazoprevir의 약동학(청소율 및/또는 생체이용률)이 비선형적이고 단회투여 약동학으로 다회투여 약동학을 예측할 수 없음. 단회투여 약동학과 다회투여 약동학이 상이한 것은 상술된 흡수 포화로 인해 다회투여 시 약물이 체내에 축적되어 초회통과와 청소율의 포화도가 높아지기 때문일 것으로 추측됨.
Pharmacodynamics	Flat	Steep	용량/노출-유효성 분석에서는 grazoprevir 100 mg 1일 1회와 elbasvir 50 mg 1일 1회 병용투여에 대한 반응이 권장 용법용량 투여 시 노출량의 편차에 상대적으로 둔감하고 다양한 시나리오 및 하위군들에 걸쳐 거의 최대치에 도달할 것으로 예상됨. 용량/노출-안전성 분석 결과 간 안전성 신호(ALT/AST 지연상승 반응)가 관찰되었으며 이 반응의 발생률은 grazoprevir의 용량에 의존적이었음. 노출-안전성 반응 관계를 파악하기 위한 로지스틱 회귀 모델에 의하면 grazoprevir의 혈장 AUC가 클수록 ALT/AST 지연상승 반응의 발생률이 증가하는 양상이 나타났음.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	임상적 유사성 범위가 [0.4, 5.0]으로 넓고 민족성의 영향이 제안된 임상적 범위 내임.
Metabolism	Minimal/multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	CYP3A에 의한 산화적 대사와 모약물의 배설이 약물 소실에 기여함; 산화적 대사는 주로 CYP3A에 의해 매개되며, 민족성 인자가 CYP3A의 활성에 작은 영향을 미칠 수 있지만 GZR이 대사와 배설 모두를 통해 소실되므로 민족성이 단일 변수로서 CYP3A의 활성을 변화시켜 GZR의 약동학에 미치는 영향은 없거나 있더라도 작을 것으로 예상됨.
Prodrug	Not administered	Administered as a	전구약물 아님

Administration	as prodrug	prodrug	
Bioavailability	High	Low	10-40%; 민족성이 흡수 및/또는 초회통과소실 과정에 영향을 미칠 수 있음.
Protein Binding	Low-medium	High	98.8%; 신장애 또는 간장애 환자에서의 뚜렷한 영향이 없음;
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug-Disease Interaction	Low-medium/ notsusceptibletodietaryeffects	High/ susceptible	-(OATP1B와 CYP3A 모두 GZR에 대한) OATP1B 억제와 강력한 CYP3A 유도, (GZR에 의한) 약한 CYP3A 억제, (GZR에 의한) BCRP 억제와 관련하여 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용이 있음; -혈장 노출은 HCV 감염 환자에서 건강한 지원자에 비해 더 높고, 간장애/간경변을 동반하는 HCV 감염 환자에서 더 높고, 신장애를 동반하는 HCV 감염 환자와 신장애를 동반하지 않는 HCV 감염 환자 간에는 비슷함; -혈장 노출이 아시아인 HCV 감염 환자에서 백인 HCV 감염 환자에 비해 더 높고, 여성에서 남성에 비해 더 높고, 고령자에서 더 높으며 혈장 노출이 체중이 감소할수록 증가함;
Co-medication	Low	High	단독투여 안됨
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	전신 작용함
Inappropriate Use	Low	High	

②EBR

Drug characteristics	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross Reference)
Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	선형적 약동학을 보임. 민족성 인자의 영향을 받을 수 있는 초회통과 소실을 보임.
Pharmacodynamics	Flat	Steep	-유효성: 혈장 노출-SVR 상관관계가 거의 최대 반응 편평상태에 도달함; -안전성: 현재까지 특별한 안전성 신호는 발견된 바 없음.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	임상적 유사성 범위가 [0.5, 2.0]으로 넓고 민족성의 영향이 제안된 임상적 범위 내임.
Metabolism	Minimal/multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	CYP3A에 의한 산화적 대사와 모약물의 배설이 약물 소실에 기여함; 산화적 대사는 주로 CYP3A에 의해 매개되며, 민족성 인자가 CYP3A의 활성에 작은 영향을 미칠 수 있지만 EBR이 대사와 배설 모두를 통해 소실되므로, 민족성이 단일 변수로서 CYP3A의 활성을 변화시켜 EBR의 약동학에 미치는 영향은 없거나 있더라도 작을 것으로 예상됨.
Prodrug Administration	Not administered as prodrug	Administered as a prodrug	전구약물 아님
Bioavailability	High	Low	36%; 민족성이 흡수 및/또는 초회통과소실 과정에 영향을 미칠 수 있음.
Protein Binding	Low-medium	High	>99.9%; 신장애 또는 간장애 환자에서도 검출 가능한 차이가 없음;
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug-Disease Interaction	Low-medium/ notsusceptibletodietaryeffects	High/ susceptible	-(EBR에 대한) 강력한 CYP3A 유도, (EBR에 의한) BCRP 억제와 관련하여 임상적으로 의미 있는 약물 상호작용이 있음; -혈장 노출은 HCV 감염 환자와 건강한 지원자 간 비슷하고, 간장애/간경변을 동반하는 HCV 감염 환자와 그렇지 않은 HCV 감염 환자 간 비슷하고, 신장애를 동반하는 HCV 감염 환자에서 더 높지만 임상적으로 의미가 없음; 약물

			-질환 상호작용에 민족성으로 인한 추가적인 영향은 없음. -혈장 노출이 아시아인 HCV 감염 환자와 백인 HCV 감염 환자 간 비슷하고, 여성에서 남성에 비해 더 높고, 고령자에서 더 높으며 혈장 노출이 체중이 감소할수록 증가함;
Co-medication	Low	High	단독투여 안됨
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	전신 작용함
Inappropriate Use	Low	High	

6.6.3. 가교자료평가

(1) 외국임상시험과의 비교

1) 약동학적 특성

-. 건강한 일본인에서 임상용량인 GZR 100mg에서 일본인과 비일본인의 전신노출도는 일본인과 비일본인에서 임상적으로 의미있는 차이가 없었으며 중국인과 일본인의 전신노출도도 유사하였다.

-. EBR은 일본인에서 5-100mg 범위에서 비일본인에 비하여 임상적으로 의미있는 차이가 없었으며 임상시험에 참여한 아시아인의 PK 자료의 집단약동학 PK 모델 분석 결과 GZR와 EBR의 전신노출도는 아시아인과 비아시아인에서 임상적으로 의미있는 차이가 없었다.

-. 한국인의 정상상태의 AUC0-24는 비한국인에의 범위내이었다.

2) 가교자료 분석 시험

① 가교자료는 전체 수행한 다국가 임상시험 중 2, 3상 시험에서 이전 치료 경험이 없는 한국인과 비한국인, 이전 치료 경험이 있는 한국인과 비한국인의 안전성 및 유효성 분석자료로서 제출되었다.

② naive 분석 시험:

시험	regimen
060	naive GT 1, 4, 6형 이 약 12 주
052	신질환 naive 또는 exp GT1형 이 약 12 주

③ exp 분석 시험:

068	이전 PR 실패 GT 1, 4, 6형			
	이전 PR 치료 경험이 있는 환자			
	Z 12주	Z+R 12주	Z 16주	Z+R 16주

④ 유효성 분석결과

I) naive

-. 인구특성

: 모든 한국인은 이 약을 투여하였다.

: 한국인과 비한국인의 기저 특성에 따라 대부분 고루 분포되었다.

-. 유효성

: 한국인에서 SVR12는 100%로 모든 한국인이 SVR12에 도달하였다. 비한국인의 SVR12는 93.9%이었다.

2) exp

-. 인구특성

: 한국인과 비한국인의 기저 특성에 따라 대부분 고루 분포되었다.

-. 유효성 결과

: 유효성 결과는 한국인이 참여한 다국가 시험을 분석하였다.

: 한국인에서 SVR12는 100%로 모든 한국인이 SVR12에 도달하였다. 비한국인의 SVR12는 94.3%이었다.

3) 유효성 결론

-. 안전성 및 유효성 분석은 한국인이 포함된 다국가 임상시험에서 수행되었다.

-. 한국인에서는 naive 환자 모두 SVR12 도달하여 SVR12 100%보였으며 비한국인에서는 naive에서 동일 regimen인 이 약 12주 요법에서 94.3% 보였다.

-. 한국인에서 이전 PR 치료 경험이 있는 환자 모두 SVR12 도달하여 SVR12 100%보였다. 비한국인에서는 이 약 12주 요법에서 91.7%, 이 약+R 12주 요법에서 94.8%이었다.

-. 전반적으로 한국인은 모두 SVR12 100% 도달하였고, 비한국인에서의 GT1b, PR 치료에 실패한 환자에서의 sub 분석 자료와 비교시 동등 이상을 보였다.

-. 아시아인과 비아시아인에서도 유사한 결과를 보였다.

⑤ 안전성 분석 결과

-. 안전성 통합분석 대상자 중 이 약과 리바비린을 병용하거나 병용하지 않은 한국인에서 이상반응 양상은 비한국인에서와 유사하였으며 발생률은 한국인에서 비한국인에서 보다 낮았다. 이상약물반응 양상도 한국인과 비한국인에서 유사하였으며 약물 관련 중대한 이상반응 또는 투약 중단을 초래한 이상약물반응은 한국인에서 없었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인과 비한국인에서 만성 C형 간염 환자 대상으로 이 약 또는 이 약과 리바비린을 병용투여한 결과 한국인에서 SVR12는 100%로 나타나 비한국인과 유효성은 유사한 경향을 보였으며 한국인에서 내약성도 우수하였다. 이러한 결과는 한국인과 비한국인의 유효성과 안전성 평가결과 비교 시 유효성과 이상반응 양상은 유사한 경향을 보였고, 이상반응 발생률은 한국인에서 낮은 바, 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 임상시험에서 신청 효능효과 및 용법용량에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하였다.
- GT1형에 대하여 naive 환자 대상 3상 임상시험에서 이 약 12주 요법에 대하여 우월성 입증하였다.
- GT1형에서 기저 NS3 RAV는 치료 유효성에 영향을 미치지 않았으나 NS5A RAV는 1a에서 SVR12와 바이러스 실패에 영향을 미쳤다. 1b형에서는 NS5A RAV에 대한 영향은 없었다.

  따라서 GT1형에서 기저 NS5A RAV의 존재는 유효성에 영향을 미칠 수 있는 바, 사용상 주의사항의 신중투여항에 기저 NS5A RAV 검사를 설정하였으며, RMP에서 해당 검사를 수행하도록 설정하였다. exp 환자 대상으로는 PR 요법에 실패한 환자, PI(보세프레비르, 시메프레비르, 텔라프레비르)+PR 요법에 실패한 환자 대상으로 평가되었으며 유효성에 대한 결과는 naive와 유사한 경향을 보였다.

  GT1형에 대하여 1a형은 naive 또는 이전 PR 치료 경험이 있는 경우 이 약 12주 요법, 이전 PR/PI 치료 경

험이 있는 경우 이 약+리바비린 12주 요법, 1b형의 경우 naive 또는 이전 PR 치료 경험이 있는 경우 이 약 12주 요법, 이전 PR/PI 치료 경험이 있는 경우 이 약+리바비린 12주 요법이 타당한 것으로 사료된다.

- GT4형에 대하여 naive의 경우 이 약 12주 요법은 바이러스실패 없이 모두 SVR12 도달하여, 이 약 12주 요법은 인정 가능할 것으로 사료된다. 이전 치료 경험이 있는 경우 수행한 임상시험은 이전 PR에 실패한 exp에 대하여 수행하였고 이 약+리바비린 16주 요법에서 바이러스 실패 없이 SVR12 보였다.

  GT4형에 대하여 naive인 경우 이 약 12주 요법, 이전 PR 치료 경험이 있는 경우 이 약 + 리바비린 16주 요법이 타당한 것으로 사료된다.
- HCV/HIV 동시감염 환자에서 HCV와 HIV에 대한 치료효과는 유지되어 각 유효성에 영향을 미치지 않았다. HIV와 HCV 치료에 대한 DDI는 1상 임상시험에서 평가되었으며 일부 성분에 대해서는 투여 금기이다. 따라서 HIV 동시감염 환자에 대한 용법용량은 인정 가능한 것으로 사료된다.
- 시험 전체에서 내약성이 좋았다.
- RBV를 추가할 경우 및 투여기간이 길수록 AE 빈도는 높았으며 RBV를 추가할 경우에는 RBV의 안전성 프로파일과 일치하였다.
- GZR+EBR(±RBV)에서 가장 흔한 이상약물반응은 피로감, 두통, 오심, 무기력, 불면증이었으며 RBV 추가시 피로감, 오심, 무기력, 불면증, 소양감이 더 빈번히 발생하였다.
- 이상반응으로 인한 약물 중단은 0.9%에서 발생하였으며 3명이 약물 관련의 ALT 또는 AST 상승으로, 약물 관련 없는 복수, 심방세동, 위장관 염증으로 3명이 중단 등이었다.
- 비임상시험 및 초기 임상시험에서 지연성 ALT/AST 상승이 보고됨에 따라 간안전성을 평가하였다. 전체 임상시험 통합분석 자료에서 지연성 ALT/AST 상승은 TW4 이후 >5XULN인 ALT/AST 의 첫 발생이었다. 지연성 ALT/AST 상승으로 인한 투여 중단은 1%(25/2405명)에서 발생하였으며, 대부분 TW8 시점 또는 이후에 나타났다. 5XULN 초과 기간은 평균 14.8일(3-44일)이고 4주 또는 6주 이내 또는 6주 이후에 회복되었다. 초기 임상에서 용량 비례적으로 나타났으며 100mg 용량에서 0.5% 발생으로 예측되었다. 이와 관련하여 사용상 주의사항 중 경고항으로 ALT 상승 위험 증가에 대하여 주기적 모니터링 수행을 설정하여 관리방안을 마련하였다.
- 간경변 환자, HIV 동시감염 환자, 신장애 환자에서의 안전성 프로파일은 유사하였다. 간장애 환자에서 CP B, C에서는 GZR의 노출도가 증가함에 따라 투여금기로 설정하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(16.1.28)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	제파티어정	다클린자정60밀리그램 (다클라타스비르 염산염)	소발디정(소포스부비르)	하보니정
회사명	한국엠에스디(유)	(유)한국비엠에스제약	길리어드사이언스코리아(유)	길리어드사이언스코리아(유)
허가일	2016.11.21.	2015.04.28.	2015.09.10.	2015.10.13.
함량	이 약 1정(1548mg) 중 엘바스비르 50.0밀리그램 그라조프레비르 100.00밀리그램	이 약 1정(315mg) 중 다클라타스비르염산염 66.0밀리그램 (다클라타스비르로서 60mg)	이 약 1정(1236mg) 중 소포스부비르 400.00밀리그램	이 약 1정(1030mg) 중 소포스부비르 400.00밀리그램 레디파스비르 90.0밀리그램
효능효과	성인에서 유전자형 1, 3, 4형 만성 C형 간염의 치료	성인 환자에서 다른 약제와 병용하여 만성 C형 간염의 치료	다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 2, 3, 4형 만성 C형 간염 치료	이 약 또는 이 약을 다른 약물과 병용하여 성인의 유전자형 1, 4, 5, 6형 만성 C형 간염 치료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(유)	허가일	2016.11.21.
제품명	제파티어정	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver. 1.3 2016.11.04.
주성분 및 함량	이 약 1정(1548mg) 중 엘바스비르 50.00밀리그램 그라조프레비르 100.00밀리그램		
효능·효과	성인에서 유전자형 1형 및 4형 만성 C형 간염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
후기 ALT상승	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 경고 항, 약물이상반응 항
고빌리루빈 혈증	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 약물이상반응 항
약물내성 발현	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 - 환자에서 바이러스 반응의 지속성 및/또는 바이러스 내성양상의 평가를 위한 장기추적 관찰시험 - 엘바스비르에 대한 서열-유래 변이 표현형 분석연구 - 그라조프레비르에 대한 서열-유래 변이 표현형 분석연구	첨부문서 임상약리학 중 약물동태학(미생물학)항
약물과의 약물 상호작용	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 경고 항, 다음 환자에는 투여하지 말 것 항, 상호작용 항, 임상

		약리학 항
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	없음	없음
3. 중요한 부족정보		
소아 환자에의 노출	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 - 고정용량 복합제 투여 시와 단일제 동시 투여 시를 비교하기 위한 제 1상 생체비교시험 - HCV에 감염된 3세-18세의 소아 환자에서 3개 파트로 구성된 제1상 시험과 제3상 임상시험	첨부문서 용법용량 항, 소아에 대한 투여 항, 임상약리학 중 약물동태학-특수환자군 항
일부/수유 중인 여성에의 노출	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 임부수유부에 대한 투여 항
중등증 또는 중증 간장애 환자에의 노출	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 용법용량 항, 다음 환자에는 투여하지 말 것 항, 일반적주의 항, 임상약리학 중 약물동태학-특수환자군 항
간이식 환자에의 노출	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 용법용량 항, 상호작용 항 투여 금기 대상 집단인 중증의 간장애를 가진 HCV감염환자에의 노출에 대한 위해성 완화 조치방법을 함께 참조한다.
HBV/HCV동시감염 환자에의 노출	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 용법용량 항, 상호작용 항