GRS KOREA
Date 2016-02-19
No. GRSK-2016-02-09

꿈꾸세요. 국민행복, 정부3.0이 함께 합니다.

# 식 품 의 약 품 안 전 평 가 원

식품의약품안전평가원

수신자 (유)한국비엠에스제약, 대표 : 데이비드석훈김 귀하(우135-725, 서울특별시 강남구 테헤란로 504 해성1빌딩 12층)
(경유)
제목 의약품 수입품목 허가사항 변경허가[(유)한국비엠에스제약-순베프라캡슐100밀리그램(아수나프레비르)]

1. 귀하께서 2015.07.02.자로 우리 처에 제출하신 '순베프라캡슐100밀리그램(아수나프레비르)' (접수번호 : 20150114781)의 의약품 수입품목 허가사항 변경허가 신청 건에 대하여 「약사법」 제42조의 규정에 의거 변경허가 하였음을 알려드리니 허가내용은 홈페이지(http://ezdrug.mfds.go.kr)를 참고하시기 바라며, 「약사법」 등 관계 법규를 준수하시기 바랍니다.

| 제품명 | 변경항목 | 변경허가내용 | 비고 |
|---|---|---|---|
| 순베프라캡슐100 밀리그램 (아수나프레비르) | 용법·용량 | · 1. '권장용량' 중, 중증 신장애 환자에 대한 내용 추가<br>· 2. '투여용량 변경 및 치료 일시 중지' 중, 일부 내용 수정 | · 안전성·유효성 심사 완료 |
| | 사용상의 주의사항 | · '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 중 병용금기 약물 추가 및 일부 내용 수정<br>· '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 중 간독성 관련 내용 및 재치료 항목 추가<br>· '3. 이상반응' 중 일부 오기 정정<br>· '4. 일반적 주의' 중 유전다형성에 따른 내성 차이 내용 추가<br>· '5. 약물 상호작용' 정보 추가 및 수정<br>· '6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 번호 오기 정정<br>· '9. 간장애' 서술 순서 변경<br>· '10. 신장애' 항목 신설 | |

2. 허가증은 식품의약품안전처 고객지원담당관실에서 교부하고 있음을 알려드리니 업무에 참고하시기 바랍니다(고객지원담당관실 연락처 : 043-719-1010~4, 팩스전송 : 043-719-1000).

3. 아울러 동 허가사항에 대하여 이의가 있을 경우에는 「민원사무처리에 관한 법률」 제18조 제1항 및 같은 법 시행령 제29조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 90일 이내에 우리 처에 붙임의 '민원처리결과 이의신청서'에 따라 이의신청할 수 있음을 알려드립니다.

이 문서는 식품의약품안전처의 동의없이 수정, 변경 및 복사할 수 없습니다.

붙임 1. 품목허가증 1부(고객지원담당관실→신청인)(별첨)
2. 민원처리결과 이의신청서. 끝.

식 품 의 약 품 안 전 평 가 원 장

전결 02.05

심사관 최지연 연구관 이윤숙 의약품심사조정과장 최영주

시행 의약품심사조정과-758 (2016.02.05) 접수 20150114781 (2015.07.02)

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187,오송보건의료행정타운 / http://www.mfds.go.kr
전화 043-719-2917 전송 043-719-2900 / halgyou81@korea.kr / 비공개

이 문서는 식품의약품안전처의 동의없이 수정, 변경 및 복사할 수 없습니다.

■ 민원사무 처리에 관한 법률 시행규칙 [별지 제4호서식] <개정 2012.12.20>

# 거부처분 이의신청서

| 접수번호 | 접수일 | 처리기간 10일 |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| 이의신청 대상 민원사항 | | |
| 신청인 | 성명(법인명)<br>주소(소재지) | 전화번호 |
| 거부처분을 받은 날 | | |
| 거부처분의 내용 | | |
| 이의신청의 취지 및 이유 | | |

「민원사무 처리에 관한 법률」 제18조제1항 및 같은 법 시행령 제29조제1항에 따라 귀 기관의 거부처분에 대하여 위와 같이 이의를 신청합니다.

년 월 일

신청인 (서명 또는 인)

**접수기관** 귀하

| | | |
|---|---|---|
| 신청인 제출서류 | 없음 | 수수료 없음 |

처리절차

| 이의신청 | → | 접수 | → | 검토 확인 | → | 결과통지 |
|---|---|---|---|---|---|---|

신청인 처리기관 : 해당 접수기관

210㎜×297㎜[백상지 80g/㎡]

이 문서는 식품의약품안전처의 동의없이 수정, 변경 및 복사할 수 없습니다.

# 용법용량

1. 권장 용량
유전자형 1b형의 만성C형 간염 치료를 위한 이 약의 권장용량은 식사 여부와 관계없이, 1일 2회 100mg을 다클라타스비르 60mg(1일 1회)와 병용하여 24주 동안 경구투여 한다.(표1)

표1. 이 약 100mg 1일 2회 병용에 대한 권장요법

| HCV 유전자형[a] | 치료법 | 치료기간 |
|---|---|---|
| 유전자형 1b | 다클라타스비르 + 아수나프레비르 | 24주 |

a. 치료 경험이 없거나 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전에 페그인터페론 알파 및 리바비린의 치료에 실패한 환자

신장애: 혈액 투석을 받고 있거나 경증 또는 중등증의 신장애(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 이상)를 가진 대다수의 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만이고 혈액 투석을 받지 않는 중증의 신장애 환자들에서 정상 신기능을 가진 사람들 대비 2배 이상의 AUC가 관찰되었으므로 신중히 투여한다.

(임상시험에서 SVR(바이러스학적 완치)은 치료 후 12주에 HCV RNA가 정량한계(25IU/mL) 미만인 것으로 정의되었다. 임상시험에서는 혈장 HCV-RNA를 검출한계는 10IU/mL이고 정량한계는 25IU/mL인 Roche의 COBAS® TaqMan®으로 측정하였다.)

2. 투여용량 변경 및 치료 일시 중지
이 약의 투여 용량 변경은 권장하지 않는다. 치료중지는 피해야 한다. 그러나, 이상 반응으로 인하여 병용하는 다른 약제 투여가 중지되어야 할 경우, 이 약 뿐만 아니라 다클라타스비르도 단일 요법으로 투여해서는 안 된다. 만일 치료 재개를 고려할 경우, 위험성과 유익성을 신중히 고려해야 한다. ['3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조] 다클라타스비르+아수나프레비르 치료의 경우, 두 약제의 재 투여가 동시에 시작되어야 한다.
복용을 잊은 경우, 예정된 복용 시간으로부터 8시간 이내에 알게 되었다면 바로 복용하도록 한다. 그러나 예정된 복용 시간으로부터 8시간이 지난 후에 알게 되었다면 복용을 건너뛰고 그 다음 약을 적절한 시간에 복용한다.

3. 치료의 중단
치료 기간 중 C형 간염 바이러스 리보핵산(HCV RNA)수준을 주기적으로 모니터링 한다. 치료 중 부적절한 바이러스 반응을 나타내는 환자들은 지속적 바이러스 반응(SVR)에 도달할 가능성이 희박하며, 내성 관련 치환을 나타낼 수도 있다. 바이러스 돌파현상이 확인된(HCV RNA가 최저점에 비해 1 log10 IU/mL 초과 상승 또는 치료 중 HCV RNA 가 검출되지 않은 것(<LLOQ)으로 확인된 이후에 ≥LLOQ으로 확인된 경우) 환자에 대하여 전체 HCV 치료 요법을 중단한다.

# 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약은 이 약 및 그 성분에 대해 이전에 과민반응을 보인 환자에게는 금기이다.
2) 이 약과 다클라타스비르를 병용투여 하는 경우, 해당 약물에 대한 금기사항이 병용요법에 대해서도 적용된다. 금기사항 목록은 각각 해당하는 약물의 허가사항을 참고한다.
3) 이 약은 중등도 또는 중증 간장애 (Child-Pugh B 또는 C, 7점 이상) 환자 및 비대상성 간질환 환자에게는 금기이다.
4) 이 약은 아래에 해당하는 약물과는 병용 금기이다
   - 청소율에 있어 사이토크롬 P450 효소 2D6 (CYP2D6)에 고의존성이며, 상승된 혈장 농도가 심각하거나 생명을 위협하는 부작용을 유발하는 약물 (좁은 치료역)
   - 강하거나 중등도로 사이토크롬 P450 효소 3A (CYP3A)를 유도하여, 이 약의 노출량을 감소시켜 유효성 상실을 유발할 수 있는 약물.
   - 강하거나 중등도로 사이토크롬 P450 효소 3A (CYP3A)를 억제하여, 이 약의 노출량을 증가시켜 독성을 증가시킬 수 있는 약물.
   - 유기음이온전달단백질 (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) 1B1를 강하게 억제하여, 이 약의 간 농도를 낮춰 유효성 상실을 유발할 수 있는 약물.

금기 약물 목록의 일부를 아래의 표 1에 나열하였다. [‘5. 약물 상호작용’ 참조]

표 1. 이 약과 병용 금기인 약물

| 상호작용 기전 | 임상 견해 | 이 약과 병용금기 약물[a] |
|---|---|---|
| 아수나프레비르에 의한 CYP2D6 억제 | 농도 상승으로 인하여 심장 부정맥을 유발할 수 있음 | *항부정맥 약제*<br>플레카이니드, 프로파페논 |
| 병용투여된 약물에 의한 강하거나 중등도의 CYP3A 유도 | 이 약에 대한 바이러스 반응의 소실을 유발 가능 | *항경련제*<br>페니토인, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페노바르비탈<br>*감염증 치료제*<br>리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 나프실린<br>*엔도텔린 수용체 저해제*<br>보센탄<br>*전신성 스테로이드*<br>덱사메타손<br>*천연물 의약품*<br>St. John’s wort (Hypericum perforatum)<br>*HIV 비뉴클레오시드역전사효소억제제* |

| | | |
|---|---|---|
| | | 에파비렌즈, 에트라비린, 네비라핀<br>*각성제*<br>모다피닐 |
| 병용 투여 약물에 의한 강하거나 중등도의 CYP3A 억제 | 이 약의 농도 상승으로 인하여 심각한 간 관련 이상반응의 발생 가능성을 증가시킬 수 있음 | *항진균제*<br>케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸, 포사코나졸<br>*감염증 치료제*<br>클래리스로마이신, 에리스로마이신, 텔리스로마이신<br>*칼슘 채널 차단제*<br>딜티아젬, 베라파밀<br>*HIV 프로테아제 억제제*<br>아타자나비르, 다루나비르/리토나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 로피나비르/리토나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르<br>*약동학적 촉진제*<br>코비시스타트 또는 코비시스타트 함유 요법 |
| OATP 1B1 의 강한 억제 | 이 약에 대한 바이러스 반응의 소실을 유발 가능 | *항결핵제*<br>리팜핀<br>*면역억제제*<br>사이클로스포린, 시롤리무스<br>*지질 저하제*<br>젬피브로질 |

* 위 표는 CYP3A4를 강하게 유도하거나 OATP 1B1을 강하게 억제하는 모든 약제의 종합적인 리스트가 아님

## 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약과 다클라타스비르의 병용요법에서 기저의 HCV 유전자형 1b형 바이러스가 L31(F, I, M, V) 또는 Y93H 부위에서 NS5A 유전다형성을 보인 대상자에서 이 약의 유효성은 감소하였다. HCV 유전자형 1b형에 대한 임상 2/3상 시험에서 L31F/I/M/V 또는 Y93H 유전다형성이 없는 대상자에 대한 통합 SVR12 비율은 686/742(93%)인 반면 L31F/I/M/V 또는 Y93H 유전다형성을 가진 대상자에서는 48/119(40%)였다. 따라서 이 약과 다클라타스비르 병용요법시 투약 전 L31F/I/M/V 또는 Y93H의 NS5A 유전다형성 검사를 고려해야 한다
2) 이 약은 단일요법으로 투여해서는 안 된다('효능효과' 및 '용법용량' 항 참조). 치료요법에 포함된 다른 약물에 대한 '사용상 주의사항'은 이 약과의 병용요법에도 동일하게 적용된다.
3) 간독성에 대한 잠재적 가능성
이 약을 포함하는 요법을 받는 환자에서, 간효소는 치료 초기 12주 동안 최소한 2주에 한

번씩 관찰하고 이후 치료완료까지 매 4주마다 관찰한다. ALT/AST 수준이 상승 경향을 나타낼 경우 더 자주 관찰해야 한다. 만약 치료 중에 정상 상한치(ULN)의 10배 이상 ALT 수준의 상승이 나타나는 경우, 치료를 즉시 중단하고 다시 재개해서는 안 된다.

이 약을 포함하는 요법의 임상 2상 및 3상 시험에서 ALT (Alanine Aminotransferase) 및 AST (Aspartate Aminotransferase) 상승이 관찰 (몇몇 경우에서는 간기능 이상 동반되었고, 발열이나 호중구감소증을 동반하거나 동반하지 않음)되었다. 이 약을 포함하는 요법의 투여시 심각한 약물-유도 간 손상이 나타날 수 있다 (이 약 및 다클라타스비르를 연구 중인 비-뉴클레오사이드 HCV NS5B 저해제와 병용한 임상 시험 중 간경변증이 있는 한 환자에서 치료 제 6주에 발생). 이 약과 다클라타스비르를 병용한 임상시험에서 ALT 및 AST가 정상 상한치 (upper limit of normal; ULN)의 최소 5배 초과하여 상승한 빈도는 3% 에서 4%였으며, 빌리루빈 수치가 ULN의 최소 2.6배 상승한 빈도는 1% 였다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약과 다클라타스비르 병용 요법에서 ALT/AST 상승의 빈도는 전세계 임상보다 일본에서 진행된 임상에서 더 높았다. 일본에서 진행된 HALLMARK NIPPON 임상에서, 7%의 환자가 ALT 정상 상한치의 5배 초과를 경험하였던 것에 비해, 전세계 임상인 HALLMARK DUAL에서는 ALT가 정상 상한치의 5배 초과를 경험한 환자가 2%였다. 이 약과 다클라타스비르의 병용 임상시험에서, ALT/AST 상승은 치료 개시 후 13주의 발병 중간값(median time)을 보였으며 (범위: 4-24주) 대부분의 경우 치료를 계속하였음에도 정상 한계 이내로 회복되었다. 이러한 간효소의 상승은 또한 치료를 중단한 대상자에서도 가역적이었다. ALT, AST 및 혈중 빌리루빈 상승 등 간기능 수치 상승으로 인하여 이 약과 다클라타스비르 치료를 중단한 19명의 대상자 중, 16명이 지속적 바이러스 반응(Sustained Virological Response, SVR)에 도달하였다.

4) 잠재적으로 생명을 위협하는 이상반응, 심각한 약물 상호작용 또는 바이러스 반응의 소실 등의 이유로 이 약과 병용 금기인 의약품에 관하여는 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항을 참고한다. 이미 확립되었거나 기타 잠재적인 중대한 약물간 상호작용에 관해서는 '5. 약물 상호작용'을 참고한다. 치료 요법의 다른 약물에 대한 약물 상호작용 정보는 각 허가사항을 참고한다. 이 중 가장 보수적인 권장사항을 따라야 한다.

5) 재치료

이 약은 이전에 이 약 또는 다른 HCV NS3/4A 프로테아제 저해제 치료를 실패한 환자에서는 연구되지 않았다.

## 3. 이상반응

간 효소 상승 및 간기능 이상으로 인한 이상반응은 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'의 '3) 간독성에 대한 잠재적 가능성'항목을 참조한다.

다클라타스비르와 관련된 이상반응에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참고한다.

임상시험이 매우 다양한 환경에서 수행되었기 때문에, 임상시험에서 관찰된 약물의 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 이상반응 발생률과 직접 비교가 어려우며, 또한 실제 상황에서의 이상반응 발생률을 반영하지 않을 수도 있다.

### 1) 이 약과 다클라타스비르와의 병용

4 건의 공개 라벨 임상시험(HALLMARK DUAL [AI447028], HALLMARK NIPPON [AI447026],

AI447017, AI447011)에서 918명의 만성 C형 간염  대상자에서 이 약 100mg 1일 2회와 다클라타스비르와 병용 투여 시의 안전성을 평가하였다. 시험에서의 치료기간 중앙값은 24주였다. 가장 빈번한 이상반응은 (빈도 10% 이상) 두통(15%) 과 피로(12%) 였다. 대부분의 이상반응의 중증도는 경도에서 중등도였다. 대상자의 6%가 중대한 이상반응(Serious Adverse Events, SAE)을 경험하였다. 대상자 중 3%는 이상반응으로 인하여 시험 참여를 중지하였다; 시험 참여 중단을 야기한 가장 빈번한 이상반응은 ALT 및 AST의 상승이었다. HALLMARK DUAL 시험에서 최초 12주 간의 치료기간 동안 보고된 이상반응의 발생률은, 기존에 치료 경험이 없는 환자들에게 위약을 투여한 군과 이 약과 다클라타스비르를 병용한 군에서 서로 유사하였다.
이 약과 다클라타스비르를 병용투여한 임상시험에서 최소한 치료와 관련 가능성이 있는 것(possibly related)으로 판단되었으며, 발생 빈도가 5% 이상이었던 이상반응들을 표2에 나타내었다.

**표 2. 이 약을 다클라타스비르와 병용한 임상시험에서 5% 이상의 대상자에게서 보고된 이상반응**

| 이상반응 | 이상반응의 발생률[a]<br>n=918 |
|---|---|
| 두통 | 15% |
| 피로 | 12% |
| 설사 | 9% |
| 구역 | 8% |
| ALT 상승 | 7% |

a 임상시험자의 판단으로 최소한 시험 약물과 관련 가능성이 있는 것(possibly related)으로 판단되었으며 5% 이상의 대상자에서 발생한 이상반응. 임상시험 HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017, AI447011에서의 통합자료.

*이 외 발생한 이상반응*: 이 약과 다클라타스비르의 병용요법에 대한 임상시험에서 관찰된 추가적인 이상반응들 중 5% 미만의 대상자들에게서 발생한 것으로는 호산구증가증, 발열, AST 증가가 있었다. 이러한 반응들은 임상적으로 중대하거나 또는 치료요법과의 잠재적인 인과관계가 있었다.
또한 다형 홍반이 나타날 수 있으므로 신중하게 관찰하고 이상이 인정되는 경우, 이 약의 투여 중단과 같은 적절한 조치를 한다.(빈도는 모름)

**2) 실험실 검사 소견**

HCV 감염 환자들을 대상으로 이 약을 병용투여 시 관찰된 3-4등급 실험실 검사 이상 소견을 선별하여 표 3에 나타내었다.

**표 3. 이 약을 다클라타스비르와 병용시 3-4등급 실험실 검사 이상**

| | 검사치 이상 발생률 |
|---|---|
| 파라메터 [a] | 다클라타스비르 + 아수나프레비르[b] |

| | n=918[b] |
|---|---|
| ALT 상승 (≥5.1 x ULN) | 4% |
| AST 상승 (≥5.1 x ULN) | 3% |
| 총 빌리루빈 상승 (≥2.6 x ULN) | 1% |

a 실험실 검사 결과는 Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 1.0을 이용하여 등급을 나눴다.
b 임상시험 HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017, AI447011로부터의 통합자료.

## 4. 일반적 주의

1) 내성

① 세포배양실험

이 약에 대한 감수성이 감소된 HCV 유전자형 1a 및 유전자형 1b 복제단위를 세포배양에서 선별하여 이 약의 유전자형 내성 및 표현형 내성을 확인하였다. 이 약의 내성은 신생 NS3 프로테아제 치환을 각각의 복제단위 백본(replicon backbone)에 도입하여 평가하였다. HCV 유전자형 1a형의 아수나프레비르-내성 복제단위에서, 주된 치환들은 아미노산 R155K, D168G, I170T에서 관찰되었다. 이러한 치환을 보유하는 재조합 복제단위(recombinant replicon)는 이 약의 감수성을 5-21배 감소시켰다. HCV 유전자형 1b형의 아수나프레비르-내성 복제단위에서, 주된 치환은 아미노산 D168A/G/H/V/Y에서 관찰되었다. 이러한 치환을 보유하는 재조합 복제단위는 이 약의 감수성을 16-280배 감소시켰다.

② 임상시험

<u>기저의 HCV 유전다형성(polymorphism)이 치료 반응에 미치는 영향</u>

자연적으로 발생하는 기저의 NS3 아미노산 치환 (유전다형성)과 치료 성공과의 연관성을 탐색하기 위한 분석을 수행하였다.

이 약과 다클라타스비르를 병용투여한 임상 2/3상 시험(n=905)에서 치료 받은 적이 없거나 치료 경험이 있는 HCV 유전자형 1b 대상자에 대한 통합 분석 결과, 이 약과 다클라타스비르의 병용요법의 효과는 기저의 HCV 유전자형 1b형 바이러스가 NS3-D168E인 경우 감소하였다. 0.7%(대상자 905명 중 6명)에서 기저의 NS3-D168E 유전다형성이 있었으며, 이러한 유전다형성은 치료에 실패하고 NS3 서열을 보유한 대상자의 베이스라인 검사시에도 2%의 대상자(3/138)에서 존재하였다.

<u>HCV 유전자형 1b형 바이러스에 감염된 환자 중 바이러스가 L31 (F, I, M or V) 또는 Y93 (H) 위치에 HCV NS5A 시퀀스 다형성이 발견되는 경우 이 약과 다클라타스비르의 효과가 감소하였다. 2/3상 임상시험 통합 분석에서 L31F/I/M/V 또는 Y93H 바이러스를 가진 환자에서 SVR 비율은 48/119 (40%) 이었으며 이에 비해 바이러스에 L31F/I/M/V 또는 Y93H 다형성을 가지지 않는 환자에서는 686/742 (93%) 이었다.</u>

<u>지속적 바이러스 반응(SVR)에 도달하지 못한 대상자들에서의 내성 치환</u>

이 약과 다클라타스비르를 병용투여한 임상 2/3상 시험에서 치료 받은 적이 없거나 치료 경험이 있는 HCV 유전자형 1b형 대상자에 대한 통합 분석 결과, 이 약과 다클라타스비르 병용요법으로 치료받은 141명의 SVR12에 도달하지 못한 대상자 중 121명이 (111명은 기저 NS5A

및 NS3 서열을 확인했으며, 10명은 아니었음) 바이러스학적 실패시에 내성 관련 치환이 이 약 및 다클라타스비르 모두에 대해 확인되었다; NS5A-L31 치환, NS5A-Y93H, 및 NS3-D168 치환은 동시에 빈번하게 관찰(79% [95/121])되었다.
141명의 SVR12에 도달하지 못한 HCV 유전자형 1b 대상자 중, 118명의 대상자는 기저 및 바이러스학적 실패 시에 NS3 서열을 확인하였다. 이 118명의 대상자 중 114명(97%)에서 신생 NS3 아미노산 치환이 관찰(표4 참조)되었다. NS3 아미노산의 D168 부위에서의 내성 치환이 신생 치환의 대부분(94%)을 차지하였다.

**표 4. 치료 이후 나타난 NS3 아미노산 치환에 관한 임상 2상 및 3상 시험 통합 자료: 이 약과 다클라타스비르 병용요법으로 SVR에 도달하지 못한 대상자들**

| 치료받은 대상자의 분류 (%, n) | 유전자형 1b형 n=141 |
|---|---|
| NS3 에서의 신생 아미노산 치환 발생 | 118 |
| NS3 위치 36, 54, 56H/L, 77, 80, 122, 155, 168 또는 170A/M/T 에서의 치환 | 97 (114) |
| V36G | 0.8 (1) |
| R155X[a] | 3 (4) |
| D168X[b] | 94 (111) |
| D168V | 40 (47) |
| D168E | 21 (25) |
| Only D168X | 77 (91) |
| D168X + 기타 인지된 NS3 치환[c] | 17 (20) |
| V36G, V36M, T54S, N77S, Q80K/L/R, 또는 r S122G/I/N/T | 10% 미만 |

a. X 에는 G, K, 또는 Q가 포함할 수 있다.
b. X 에는 NS3 D168 치환 A, E, F, H, N, T, V, 또는 Y가 포함될 수 있다.
c. 기타 NS3 치환에는 V36G, T54S, N77S, Q80R, S122D/G/I/T, 또는 R155Q가 포함되었다.

*내성관련치환의 지속*

2/3상 임상시험에서 이 약을 포함한 치료법으로 치료 실패를 경험한 대상자들의 치료 종료 후에도 신생 NS3 내성 관련 치환의 지속을 관찰하였다. 이 약과 다클라타스비르로 치료받은 대상자 중, 치료 종료 후 24주까지 관찰한 32명의 대상자 중 19명에서, 그리고 치료 종료 후 36주 이상 관찰한 9명의 대상자 중 1명에서 신생 HCV 유전자형 1b형 NS3 내성 관련 치환이 검출 가능한 수준으로 남아 있었다.
내성 관련 치환이 나타나지 않았다고 하여도 이것이 꼭 내성 바이러스가 더 이상 존재하지 않음을 의미하지는 않는다. 이 약의 신생 내성 치환을 가진 바이러스의 장기적인 임상적인 영향은 알려진 바 없다.

*교차내성*

in vitro 시험에서, 이 약 관련 내성 치환을 발현하는 HCV 복제단위는 다른 작용 기전을 가진 HCV NS5B 중합효소 억제제와 같은 기타 직접 작용형 항바이러스제(direct-acting Antivirals)

에 대해서는 완벽한 감수성을 유지하였다. SVR에 도달하지 못한 대상자에서의 텔라프레비르 및 보세프레비르 치료로 인해 발생한 V36 및 T54 부위의 NS3 아미노산 치환은 이 약의 항 HCV 반응에는 극소의 영향만을 부여하는 것으로 나타났으며, 바이러스학적인 치료 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 반대로, 텔라프레비르 및 보세프레비르로 치료받았으나 SVR에 도달하지 못한 환자에게서 나타난 R155K, V36M + R155K, A156T/V와 같은 NS3 아미노산 치환은 이 약이나 기타 NS3 프로테아제 억제제에 대한 감수성을 감소(6 ~ 55배의 감소)시켰다.

5. 약물 상호작용

1) 잠재적으로 이 약에 영향을 줄 수 있는 다른 약물

이 약의 소실에는 CYP3A가 관여한다. 따라서, 중등도 또는 강한 CYP3A 유도제는 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으며, 중등도 또는 강한 CYP3A4 억제제는 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. [1. 다음 환자에는 투여하지 말 것'과 표5를 참조] 유기음이온 전달단백질(Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) 1B1 및 그보다 정도는 덜하나 2B1은 이 약의 간 분포에 관여한다. 따라서, OATP-중개 수송의 억제제는 이 약의 혈장 농도를 올릴 수 있으며, 간에서의 분포를 줄이기 때문에 그 치료 효과를 감소시킬 수 있다. ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조) 이 약은 또한 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp) 전달체의 기질이지만, P-gp의 활성만을 변경시키는 (동시에 CYP3A에 영향을 주지 않는) 약제와의 병용 투여는 이 약의 노출량에 임상적으로 의미 있는 영향이 있을 것으로 보이지 않는다.

2) 이 약이 다른 약에 영향을 줄 잠재적인 가능성

이 약은 CYP2D6의 중등도 억제제이고 ['1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조], OATP 1B1/1B3 및 P-gp-중개 수송의 억제제이며, CYP3A의 약한 유도제이다. 이 약을 이러한 효소의 기질이나 수송체와 함께 투여할 경우 치료 성과와 이상반응에 대해 면밀한 임상 모니터링을 실시하는 등 주의를 기울여야 한다.

3) 확인된 / 잠재적인 중대한 약물 상호작용

치료요법의 다른 약물의 약물 상호작용에 관한 정보는 해당 약물의 허가사항을 확인한다. 이중 가장 보수적인 권장사항을 따라야 한다.

이 약과 다른 약물 간의 확인된 / 잠재적인 중대한 약물 상호작용에 관한 임상적인 권장사항을 표5에 수록하였다. 임상적으로 연관된 농도 증가는 "↑", 임상적으로 연관된 농도 감소는 "↓"로 표시하였다.

표 5. 확인된 / 기타 잠재적인 중대한 약물 상호작용

| 병용투여 약제의 계열: 약품명 | 농도에의 영향[a] | 임상적인 견해 |
|---|---|---|
| *항응고제* | | |
| 다비가트란 에텍실레이트 | 상호작용이 연구되지 않음, *이 약의 P-gp 저해 작용으로 인해* | 다비가트란 에텍실레이트나 좁은 치료역을 가진 다른 장내 P-gp 기질을 투여받는 환자에서 이 약의 치료를 |

| | | |
|---|---|---|
| | *다음과 같이 예상됨*<br>↑ 다비가트란 에텍실레이트 | 시작할 경우 면밀한 임상 모니터링을 하는 것이 권장 된다. |
| *항우울제* | | |
| 삼환계:<br>아미트립틸린<br>이미프라민<br>노르트립틸린 | 상호작용이 연구되지 않음, *이 약의 CYP2D6 저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨*<br>↑ 아미트립틸린<br>↑ 이미프라민<br>↑ 노르트립틸린 | 특정 삼환계 항우울제 (TCA)를 포함하여 좁은 치료역을 가진 민감한 CYP2D6 기질을 이 약물과 함께 투여시 면밀한 임상 모니터링을 하는 것이 권장 된다. TCA의 혈중 농도를 모니터링 하고 용량을 감소시키는 것이 필요할 수 있다. **1. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 참조 |
| *항진균제* | | |
| 케토코나졸<br><br>플루코나졸<br>이트라코나졸<br>포사코나졸<br>보리코나졸 | ↑ 아수나프레비르<br><br>상호작용이 연구되지 않음, *항진균제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨*<br>↑ 아수나프레비르 | 이 약과 케토코나졸 및 다른 강력한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제와 병용하는 것은 금기이다. |
| *항결핵제* | | |
| 리팜핀<br><br>리파부틴<br>리파펜틴 | ↑ 아수나프레비르<br><br>상호작용이 연구되지 않음, *항결핵제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨*<br>↑ 아수나프레비르 | 이 약과 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴 및 다른 강한 OATP 저해제 또는 중등도-강력한 CYP3A4 저해제와 병용하는 것은 금기이다. |
| *진해제* | | |
| 덱스트로메토르판 | ↑덱스트로메토르판 | 덱스트로메토르판과 같은 CYP2D6에 민감한 기질과 이 약을 동시에 투여할 경우, 면밀한 임상 모니터링을 권고한다. 민감한 CYP2D6 기질의 용량 감소를 고려해 보아야 한다. ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조) |
| *심혈관계 의약품* | | |

| | | |
|---|---|---|
| *항 부정맥제:*<br>디곡신 | ↑디곡신 | 이 약과 디곡신과 같은 p-gp 기질 약물 중 치료역이 좁은 약물과 병용시 주의를 요한다.<br>최초에는 디곡신의 가장 낮은 용량을 처방하여야 한다. 혈청 디곡신 농도를 모니터 하여, 원하는 임상 효과를 얻기 위하여 디곡신 용량을 적정하여야 한다. |
| *호르몬 피임약* | | |
| 에티닐 에스트라디올 35μg+ 노르게스티메이트 0.180/0.215/0.250mg<br><br>에티닐 에스트라디올 30μg+ 노르에틴드론 아세테이트 1.5mg | ↓에티닐 에스트라디올<br>↓노르엘게스트로민<br><br>↔에티닐 에스트라디올<br>↔노르에틴드론 | 이 약으로 치료받는 환자들이 경구 피임약을 복용할 경우, 고용량의 경구 피임약 (노르에틴드론 아세테이트 / 노르에틴드론과 병용한 최소 30μg의 에티닐 에스트라디올을 함유)을 권장한다. |
| *지질 저하제* | | |
| *HMG-CoA 환원효소 억제제:*<br>로수바스타틴<br><br>아토르바스타틴<br>플루바스타틴<br>심바스타틴<br>피타바스타틴<br>프라바스타틴 | ↑로수바스타틴<br><br>상호작용이 연구되지 않음, *이 약의 OATP 1B1 저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨*<br>↑ 스타틴 농도 | 이 약을 로수바스타틴이나 다른 OATP 1B1, OATP 1B3의 기질 약물과 병용 투여할 경우 권장용량으로 시작하여도 된다. OATP 기질의 치료 성과 및 부작용에 대해 면밀한 임상 모니터링을 권고한다. |
| *진정제* | | |
| 벤조디아제핀: 미다졸람 | ↓미다졸람 | 이 약을 미다졸람과 같이 소실에 있어 CYP3A에 매우 의존적이며 따라서 혈장 농도 감소로 치료 효과 감소를 야기할 가능성이 있는 약물과 병용투여시에는 주의하여야 한다. |

a. 화살표의 방향은 (↑ = 증가, ↓ = 감소) 약동학 파라메터의 변화 방향을 의미함
b. 이 상호작용은 연구된 바 있다.

4) 기타 약물

약물 상호작용 시험 결과에 따르면, 이 약을 다클라타스비르, 에스시탈로프람, 부프레노르핀, 날록손, 메타돈, 페그인터페론 알파, 리바비린, 세트랄린, 카페인 및 기타 CYP1A2의 기

질, 로잘탄 등의 CYP2C9 기질, 오메프라졸 등의 CYP2C19 기질과 병용투여할 때에는 용량 조절이 필요하지 않다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 하여 이 약을 투여한 적절히 잘 통제된 연구는 수행되지 않았다. 이 약에 대한 동물시험에서는 생식독성과 관련하여 유해한 영향은 없었다. 그러나 동물 생식독성 시험이 반드시 인체에서의 반응을 정확히 예측하지는 않는다. 임신 중에 이 약과 다클라타스비르의 병용요법을 사용하고자 할 때에는, 임부 및 임신이 의심되는 여성에게는 투여해서는 안 된다(다클라타스비르의 허가사항 참조). 경구 피임법을 사용 중인 환자의 경우, 고용량의 경구 피임약 (노르에틴드론 아세테이트/노르에틴드론과 병용한 최소 30 μg의 에티닐 에스트라디올을 함유)을 권장[‘65. 약물 상호작용’ 참조]한다.

아수나프레비르의 동물시험 자료: 이 약은 사람에서의 권장 용량(Recommended Human Dose, RHD) AUC의 472배 (마우스), 1.2배 (토끼)의 AUC 값을 갖는 모체 투여 용량으로, 임신한 마우스 또는 토끼의 기관형성기에 투여시, 선택적인 발생독성 유발물질은 아니었다. 랫트의 출생 전 / 후 발생 시험에서, AUC 값이 사람에서의 권장 용량 AUC의 76배에 해당하는 125mg/kg/day 용량까지 발생독성은 관찰되지 않았다. 평가된 최고 용량(400 mg/kg/day)에서, 모체 및 발생 독성이 모두 관찰되었다. 발생독성시험에서는 생존율 감소, 식이 감소에 따른 체중 감소가 있었으며, 이는 성체가 되어서 까지 지속되었다. 이 용량과 연관된 AUC 값은 사람에서의 권장 용량 AUC의 193배에 해당하였다.

2) 수유 중인 여성

이 약이 인체에서 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 동물에서의 약동학 자료에 따르면 이 약과 그 대사체의 유즙 배설이 관찰되었다. 이 약을 복용 중인 여성에게는 수유하지 않도록 하여야 한다.

## 7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

## 8. 고령자에 대한 투여

5건의 이 약의 병용치료에 관한 임상시험에 참여했던 1300명 이상의 대상자 중에서, 275명은 65세 이상이었고 20명은 75세 이상이었다. 이 대상자들과 젊은 대상자들 간에 안전성 또는 유효성에서의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

## 9. 간장애

이 약의 적절한 투여 용량이 선정되지 않았기 때문에 중등도 또는 중증 간장애 환자에게는 투여 금기(‘1. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 참조)이다. 경도의 간장애 환자의 경우 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. HCV 감염이 없는 대상자 중 경도 (Child-Pugh A), 중등도 (Child-Pugh B), 또는 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자를 대상으로 실시한 약동학 시험에서, 이 약의 항정 상태 노출량은 중등도 또는 중증 간장애 환자에서 훨씬 높게 나타났다. 5건의 이 약의 병용요법에 참여한 1300명 이상의 대상자 중에서, 322명의 대상자는 대상성 간경변

(Child-Pugh A)이 있었다. 대상성 간경변 대상자와 간경변이 없는 대상자 간에 전반적인 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 이 약은 비대상성 간경변 환자에게는 투여 금기이다.

10. 신장애

혈액 투석을 받고 있거나 경증 또는 중등증의 신장애 (크레아티닌 클리어런스 30mL/min 이상)를 가진 대다수의 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만이고 혈액 투석을 받지 않는 중증의 신장애 환자들에서 정상 신기능을 가진 사람들 대비 2배 이상의 AUC가 관찰되었으므로 신중히 투여한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과다 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 1상 임상시험에서, 최대 300mg을 (젤라틴 캡슐) 10일 까지 1일 2회 투여 받은 건강한 대상자들에서는 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 임상시험에서 권장 용량보다 높았던 이 약 용량의 투여는 간 효소의 상승을 유발하였다.
이 약을 과다 복용한 경우 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약을 과다 복용한 것에 대한 처치로는 활력 징후 모니터링, 환자의 임상 상태 확인 등의 일반적인 보조 조치들로 구성되어야 한다. 이 약은 단백 결합률이 매우 높고 (>99%), 분자량이 700을 초과하므로 투석을 하여도 이 약의 혈장 농도를 유의하게 낮출 것으로 보이지 않는다.