

GRS KOREA	
Date	2016-06-08
No.	GRSK-2016-06-03

위대한 여정 새로운 도약



식품의약품안전평가원



수신자 (유)한국비엠에스제약, 대표 : 박혜선 귀하(우061-78 서울특별시 강남구 테헤란로 504 해성빌딩 12층)

(경유)

제목 의약품 수입품목 허가사항 변경허가[(유)한국비엠에스제약-다클린자정 60밀리그램(다클라타스비르 염산염)]

1. 귀하께서 2016.02.02.자로 우리 처에 제출하신 '다클린자정60밀리그램(다클라타스비르 염산염)' (접수번호 : 20160020497)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
다클린자정60밀리그램 (다클라타스비르 염산염)	효능효과	· 다클라타스비르와 소포스부비르의 병용요법이 추가됨에 따라 관련 내용 수정	· 안전성·유효성 심사 완료
	용법용량	· 다클라타스비르와 소포스부비르의 병용요법이 추가됨에 따라 관련 내용 수정 및 일부 내용 추가	
	사용상의 주의사항	· 2. 다음환자에는 신중히 투여할 것 · 3. 이상반응 · 4. 일반적 주의 · 5. 약물 상호작용 · 9. 간장애 → 일부 내용 추가 및 삭제	

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 「민원 처리에 관한 법률」 제35조 제1항 및 같은 법 시행령 제40조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 60일 이내에 우리 처에 불임의 '민원처리결과 이의신청서'에 따라 이의신청할 수 있음을 알려드립니다.

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

식 품 의 약 품 안 전 평 가



심사관 최해리

연구관 이윤숙

전결 06.03
의약품심사조정과정 최영주

시행 의약품심사조정과-3803 (2016.06.03)

접수 20160020497

(2016.02.02)

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187, 오송보건의료행정타운 / <http://www.mfds.go.kr>
전화 043-719-2918 전송 043-719-2900 / hyeri918@korea.kr / 비공개



거부처분 이의신청서

제출서류: 없음

접수번호: 접수일: 처리기간: 10일

1. 신청인 정보

신청인

이름(법인명):

연락처:

주소(소재지):

2. 신청 내용

이의신청 대상
민원사항

거부처분을 받은 날

거부처분의 내용

이의신청의
취지 및 이유

3. 서명 및 날인

「민원 처리에 관한 법률」 제35조제1항 및 같은 법 시행령 제40조제1항에
따라 귀 기관의 거부처분에 대하여 위와 같이 이의를 신청합니다.

년 월 일

신청인

(서명 또는 인)

접수기관 귀하

처리절차



효능효과

성인 환자에서 다른 약제와 병용하여 만성 C형 간염의 치료



용법용량

1. 권장 용량

만성C형 간염(HCV) 치료를 위한 이 약의 권장용량은 식사 여부와 관계없이, 1일 1회 60mg을 경구 투여한다. 이 약은 반드시 다른 성분들과 병용하여 투여되어야 하며, 권장되는 용법 및 치료 기간은 표 1에 나와 있다. 각 용법에서 다른 성분들에 대한 구체적인 용량 권고는 각각의 허가 사항을 참고한다. HIV 항바이러스 약제와 병용시 용량 권고는 사용상의 주의사항 '5. 약물 상호작용' 항목을 참고한다.

표 1. HCV 환자에 대한 권장 용법 및 치료 기간 (이 약 60mg의 1일 1회 병용 요법)

환자군*	용법 및 기간
HCV Genotype 1 ^{a)}	
간경변이 없거나 대상성 간경변이 있는 환자	다클라타스비르 + 아수나프레비르로 24주간 치료
HCV Genotype 1 ^{b)}	
간경변이 없는 환자	다클라타스비르 + 소포스부비르로 12주간 치료
대상성 간경변(Child-Pugh A) 환자	
비대상성 간경변(Child-Pugh B 혹은 C) 환자	다클라타스비르 + 소포스부비르 + 리바비린으로 12주간 치료
간 이식 후 환자	
HCV Genotype 3 ^{b)}	
간경변이 없는 환자	다클라타스비르 + 소포스부비르로 12주간 치료
대상성 간경변(Child-Pugh A) 혹은 비대상성 간경변 (Child-Pugh B 혹은 C) 환자	다클라타스비르 + 소포스부비르 + 리바비린으로 12주간 치료
간 이식 후 환자	

* 사람면역결핍바이러스(Human Immunodeficiency Virus, HIV)에 동시 감염된 환자 포함

- a) 이 약과 아수나프레비르의 병용요법에서 치료 경험이 없거나 다른 HCV 프로테아제 저해제 치료 경험이 없고 이전에 페그인터페론 알파 및 리바비린의 치료에 실패한 환자.
b) 이 약과 소포스부비르(리바비린 병용과 상관없이)의 병용요법에서 치료 경험이 없거나 페그인터페론 알파 및 리바비린 또는 HCV 프로테아제 저해제 치료에 실패한 환자

리바비린 용법 가이드라인

대상성 간경변(Child-Pugh A) 환자에서 이 약과 병용 투여할 때 리바비린의 용량은 체중에 근거(75kg 미만인 환자 또는 75kg 이상인 환자에서 각각 1,000 또는 1,200 mg)한다. 리바비린의 처방 정보를 참고한다.

비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C)이 있거나, 간 이식 후 HCV 감염이 재발한 환자들에 대하여, 리바비린의 시작 용량은 1일 1회 600mg으로 음식과 함께 투여한다. 시작 용량의 내약성이 좋을 경우, 이 용량은 1일 최대 1,000mg까지 증량할 수 있다(투여량이 800mg 미만인 경우 1일 1회, 800mg 이상인 경우 1일 2회로 분할 투여한다). 시작 용량의 내약성이 양호하지 못하면, 이 용량은 헤모글로빈 및 크레아티닌 클리어런스 측정에 근거하여 임상적 필요에 따라 감량해야 한다. (표 2 참고)



표 2: Child-Pugh B 또는 C 간경변 혹은 이식 후 환자에서 이 약과 병용 투여를 위한 리바비린의 용법 가이드라인

실험실 수치/임상 기준	리바비린 용법 가이드라인*
헤모글로빈	
> 12 g/dL	1일 600 mg
> 10 에서 ≤ 12 g/dL	1일 400 mg
> 8.5 에서 ≤ 10 g/dL	1일 200mg
≤ 8.5 g/dL	리바비린 중단
크레아티닌 클리어런스	
> 50 mL/min	헤모글로빈에 대한 위 가이드라인을 따름
>30 에서 ≤ 50mL/min	격일로 20mg 투여
≤ 30mL 또는 투석	리바비린 중단

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

2. 투여용량 변경 및 치료 일시 중지

이 약의 투여 용량 변경은 권장하지 않는다. 일단 치료가 시작된 경우, 치료요법의 다른 약제에 대한 용량 변경은 각각의 허가사항을 참조한다. 치료중지는 피해야 한다. 그러나, 이상반응으로 인하여 병용하는 다른 약제 투여가 중지되어야 할 경우, 이 약은 단일요법으로 또는 리바비린만 병용하여 투여해서는 안 된다.

3. 치료의 중단

이 약을 소포스부비르와 병용시 적용되는 바이러스학적 치료 중지 규칙은 없다. 치료 기간 중 C형 간염 바이러스 리보핵산(HCV RNA)수준을 주기적으로 모니터링 한다. 이 약과 아수나프레비르의 병용 임상시험에서 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 RNA가 검출되지 않은 것(<LoD)으로 확인된 이후에 ≥LLOQ으로 확인된 경우) 환자에 대하여 전체 HCV 치료 요법을 중단한다.

4. 복용을 잊은 경우

복용을 잊은 경우, 예정된 복용 시간으로부터 20시간 이내에 알게 되었다면 바로 복용하도록 한다. 그러나 예정된 복용 시간으로부터 20시간이 지난 후에 알게 되었다면 복용을 건너뛰고 그 다음 약을 적절한 시간에 복용한다.



사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 이 약 및 그 성분에 대해 이전에 과민반응을 보인 환자에게는 금기이다.
- 2) 이 약은 다른 약물과 병용하여 사용되므로, 해당 약물에 대한 금기사항이 병용요법에 대해서도 적용된다. 금기사항 목록은 각각 해당하는 약물의 허가사항을 참고한다.
- 3) 임부 및 임신이 의심되는 경우(임부에 대한 투여 참조)
- 4) 이 약은 CYP3A4를 강하게 유도하는 약물과의 병용이 금기되며, 병용시 이 약의 노출량을 낮추어 유효성 소실을 야기할 수 있다. 금기 약물 목록의 일부를 아래의 표 1에 나열[‘6. 약물 상호작용’ 참조]하였다.

표 1. 이 약과 병용 금기인 약물

상호작용 기전	임상 견해	이 약과 병용 금기인 약물
병용투여 약물에 의한 CYP3A4의 강한 유도	이 약의 바이러스 반응 소실 유발 가능	항경련제 페니토인, 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페노바르비탈 항결핵약물 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴 전신성 스테로이드 덱사메타손 천연물 의약품 St. John's wort (hypericum perforatum)

* 위 표는 CYP3A4를 강하게 유도하는 모든 약물의 종합적인 리스트가 아님

- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약과 아수나프레비르의 병용요법: 기저의 HCV (Hepatitis C virus) 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 약 투여 전 L31F/I/M/V 또는 Y93H의 NS5A 유전다형성 검사를 고려해야 한다.

이 약과 소포스부비르의 병용요법:

① 간경변이 있는 유전자형 1a형 HCV 환자(ALLY-1와 ALLY-2 임상시험)에서 M28, L31, Q30 또는 Y93 위치에 NS5A 유전다형성의 존재는 12주 동안 리바비린과 병용하거나 병용없이 다클라타스비르와 소포스부비르의 유효성을 감소시키는 것과 연관되어 있었다. 간경변이 있는 유전자형 1a형 환자에서 기저에 M28, L31, Q30, Y93 위치에 NS5A 유전다형성이 있는 경우 SVR12 비율은 33%(2/6)이었으나, 이러한 유전다형성이 없는 경우 SVR12 비율은 88%(42/48) 이었다. 따라서 간경변이 있는 유전자형 1a형 환자에서 이 약 투여 전 M28, Q30, L31, 그리고 Y93 위치에서의



NS5A 유전다형성 검사를 고려해야 한다.

② 유전자형 3형 HCV 환자(ALLY-1, ALLY-2 및 ALLY-3 임상시험)에서 Y93H 위치에 NS5A 유전다형성의 존재는 12주 동안 리바비린과 병용하거나 병용없이 다클라타스비르와 소포스부비르의 유효성을 감소시키는 것과 연관되어 있었다. 기저에 Y93H의 NS5A 유전다형성이 있는 경우 SVR12 비율은 54%(7/13)이었으나 이러한 유전다형성이 없는 경우 SVR12 비율은 92%(148/161) 이었다. 따라서 유전자형 3형 환자에서 이 약 투여 전 Y93H 위치에서의 NS5A 유전다형성 검사를 고려해야 한다.

- 2) 이 약은 단일요법으로 투여해서는 안 된다('효능효과' 및 '용법용량' 항 참조). 치료요법에 포함된 다른 약물에 대한 '사용상의 주의사항'은 이 약과의 병용요법에도 동일하게 적용된다.
- 3) 아수나프레비르를 포함하는 요법에서 간독성에 대한 잠재적 가능성

약물로 유도된 간 손상이 (일부의 경우 중증으로) 아수나프레비르를 포함하는 요법에서 관찰되었다. 따라서, 아수나프레비르를 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.

아수나프레비르를 포함하는 요법의 임상 2상 및 3상 시험에서 ALT(Alanine Aminotransferase) 및 AST(Aspartate Aminotransferase) 상승이 관찰(몇몇 경우에는 간기능 이상이 동반되었고, 발열이나 호흡곤란 증상을 동반하거나 동반하지 않음)되었다. 아수나프레비르를 포함하는 요법의 투여시 심각한 약물-유도 간 손상이 나타날 수 있다 (아수나프레비르 및 이 약을 연구 중인 비-뉴클레오사이드 HCV NS5B 저해제와 병용한 임상 시험 중 간경변증이 있는 한 환자에서 치료 제 6주에 발생). 이 약과 아수나프레비르를 병용한 임상시험에서 ALT 및 AST가 정상 상한치 (upper limit of normal; ULN)의 최소 5배 초과하여 상승한 빈도는 3%에서 4%였으며, 총 빌리루빈 수치가 ULN의 최소 2.6배 상승한 빈도는 1%였다(3. 이상반응 항 참조). 이 약과 아수나프레비르 병용 요법에서 ALT/AST 상승의 빈도는 전 세계 임상보다 일본에서 진행된 임상에서 더 높았다. 일본에서 진행된 HALLMARK NIPPON 임상에서, 7%의 환자가 ALT 정상 상한치의 5배 초과를 경험하였던 것에 비해, 전 세계 임상인 HALLMARK DUAL에서는 ALT가 정상 상한치의 5배 초과를 경험한 환자가 2%였다. 이 약과 아수나프레비르의 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 아수나프레비르 치료를 중단한 19명의 대상자 중, 16명이 지속적 바이러스 반응(Sustained Virological Response, SVR)에 도달하였다.

아수나프레비르를 포함하지 않았던 이 약물 요법에서, 임상적으로 유의한 ALT 또는 AST 상승의 빈도는 위약을 투여한 환자들에서의 빈도와 유사하였다.

- 4) 바이러스 반응 소실에 따른 이 약과의 병용 금기 약물은 '1. 다음 환자에는 투여하지 말 것'을 참고한다. 기 확립되었거나 기타 잠재적인 중대한 약물간 상호작용에 관해서는 '5. 약물 상호작용'을 참고한다. 중증도의 CYP3A4 유도제 및 중증도 또는 강한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용투여는 권장하지 않는다. 치료요법의 다른 약물에 대한 약물 상호작용 정보는 각 허가사항을 참고한다. 이 중 가장 보수적인 권장사항을 따라야 한다.
- 5) 심박수를 감소시키는 다른 약물의 병용과 상관없이, 이 약 및 소포스부비르와 함께 아미오다론을 투여 받는 환자에서 심각한 서맥 및 심 차단이 보고되었다. 서맥은 일반적으로 수 시간 내지 수일



내에 발생하였으나 HCV 치료 시작 후 2주까지 나타나는 경우도 있었다. 서맥은 일반적으로 HCV 치료 중단 후 소실되었다. 서맥의 작용 기전은 확립되지 않았다.

아미오다론은 대체 항부정맥 치료제가 금기이거나 내약성이 없는 경우에만 이 약 및 소포스부비르와 병용 투여되어야 한다. 선택 가능한 대체 치료가 없는 환자의 경우, 주의 깊은 모니터링이 권고된다. 환자가 병용 투여를 시작하고 48시간 동안은 입원 상태에서 지속적으로 모니터링되어야 하며, 이후 적어도 처음 2주간의 치료 기간에는 매일 심박수의 외래 모니터링 또는 자가 모니터링이 실시되어야 한다.

아미오다론의 긴 반감기로 인해, 이 약 및 소포스부비르 치료를 시작하기 직전에 아미오다론을 중단한 환자들도 위에 설명된 바와 같이 심장 모니터링을 받아야 한다.

이 약 및 소포스부비르를 아미오다론과 병용 투여하는 모든 환자들은 서맥 및 심차단의 증상에 대해 주의하도록 경고를 받고, 이러한 증상을 나타내는 경우 즉시 의학적 도움을 구하도록 지도를 받아야 한다. (아미오다론 및 소포스부비르의 처방 정보 참조)

6) 재치료

이 약은 이전에 NS5A 저해제 치료를 받았던 환자에서 재치료 요법의 일부로서의 효능은 연구되지 않았다.

3. 이상반응

이 약은 만성 C형 간염의 치료를 위해 반드시 다른 약물과 함께 투여하여야 한다. 병용 약물과 관련된 이상반응에 대해서는 각각의 허가사항을 참고한다.

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

1) 이 약과 아수나프레비르와의 병용요법

4건의 공개 라벨 임상 시험 (HALLMARK DUAL [A1447028], HALLMARK NIPPON [A1447026], A1447017, A1447011)에서 918명의 만성 C형 간염 대상자를 대상으로 이 약 60mg 1일 1회와 아수나프레비르의 병용 투여시의 안전성을 평가하였다. 시험에서의 치료기간 중앙값은 24주였다. 가장 빈번한 이상반응은 (빈도 10% 이상) 두통(15%) 및 피로(12%) 였다. 대부분의 이상반응의 중증도는 경도에서 중등도였다. 대상자의 6%가 중대한 이상반응 (serious adverse event, SAE)을 경험하였다. 대상자 중 3%는 이상반응으로 인하여 시험 참여를 중지하였다. 시험 참여 중단을 야기한 가장 빈번한 이상반응은 ALT (alanine aminotransferase) 상승 및 AST (aspartate aminotransferase) 상승이었다. HALLMARK DUAL 시험에서 최초 12주 간의 치료 기간 동안 보고된 이상반응의 발생률은 기존에 치료 경험이 없는 환자들에게 위약을 투여한 군과 아수나프레비르와 이 약을 병용한 군에서 서로 유사하였다.

이 약과 아수나프레비르를 병용투여한 환자들에서 보고된 이상반응들을 표 2에 나타내었다. 빈도 분류는 매우 흔함($\geq 1/10$) 및 흔함($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$)이다.

표 2. 이 약을 아수나프레비르와 병용투여한 임상시험에서 보고된 약물이상반응

신체계통기관/빈도	약물이상반응
	다클라타스비르 및 아수나프레비르 ^a n=918
혈액 및 림프계 이상	



흔함	호산구증가증 (2%)
신경계 이상 매우 흔함	두통 (15%)
위장관계 이상 흔함	설사 (9%), 오심 (8%)
피부 및 피하 조직 이상 흔함	발진 (3%)
전신 이상 및 투여 부위 이상 매우 흔함	피로 (12%)
흔함	발열 (4%)
검사치 이상 흔함	ALT 상승(7%), AST 상승 (5%)

- a. 임상시험자의 판단으로 최소한 치료와 관련 가능성이 있을 것(possibly related)으로 판단되었으며, 918명의 대상자를 대상으로 아수나프레비르와 이 약을 병용 투여한 임상시험에서 발생빈도가 최소 5% 이상이었던 이상반응. (임상시험 HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON, AI447017, AI447011에서의 통합 자료) 환자의 5% 미만에서 발생하는 추가 이상 반응들은 중대성 및 이 요법과의 잠재적 인과 관계 평가에 근거하여 기재하였다.

2) 이 약과 소포스부비르의 병용 요법

이 약 1일 1회 60mg을 소포스부비르와 병용 투여시(리바비린과 병용하거나 병용하지 않는 조건) 안전성은 HIV 동시 감염 환자, 대상성 또는 비대상성 간경변증 환자, 간 이식 후 HCV 재발 환자를 포함하여, 만성 HCV 유전자형 1, 2, 3, 4, 또는 6형 감염을 나타내는 679명에 대한 4개의 공개 임상 시험(AI444040, ALLY-3 (AI444218), ALLY-2 (AI444216), 및 ALLY-1 (AI44215))에서 평가되었다. 환자들은 8, 12 또는 24주간 치료를 받았다. 가장 흔한 이상반응(빈도가 10% 이상)은 피로(19%), 두통(15%), 및 오심(11%)이었다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등증이었다. 환자의 5%가 중대한 이상반응을 나타내었다. 4명이 이상반응으로 이 약을 중단하였으며, 이 중 1건만 시험 치료와 관련된 것으로 판단되었다.

중증의 서맥을 포함한 심장 부정맥이 이 약 및 소포스부비르와 병용하여 아미오다론을 투여하고 있는 환자들에게서 관찰되었다. (사용상의 주의 사항 중 '2. 다음 환자에게 신중하게 투여할 것' 참조).

이 약을 소포스부비르와 병용 투여한 환자에서(리바비린과 병용하거나 병용하지 않는 조건) 보고된 이상반응은 요법 별로 표 3에 제시하였다. 빈도 카테고리는 매우 흔함 ($\geq 1/10$)과 흔함 ($\geq 1/100$)에서 $<1/10$)이다.

표 3: 이 약을 리바비린 병용 투여와 관계없이 소포스부비르와 병용한 임상 시험에서 보고된 약물이상반응

신체 계통기관/빈도	약물이상반응 ^a	
	다클라타스비르 및 소포스부비르를 리바비린과 병용 ^b n=203	다클라타스비르 및 소포스부비르 병용 투여 ^b n=476
혈액 및 림프계 이상 매우 흔함	빈혈 (17%)	
정신계 이상 흔함	불면증 (6%)	불면증 (3%)
신경계 이상		



매우 흔함	두통 (21%)	두통 (12%)
호흡계, 흉부 및 종격 이상 흔함	기침 (5%)	
위장관계 이상 매우 흔함 흔함	오심 (13%) 설사 (6%)	오심 (10%) 설사 (5%)
전신 이상 및 투여부위 이상 매우 흔함	피로 (23%)	피로 (17%)

^a 시험 AI444040, ALLY-3, ALLY-2, 및 ALLY-1에서 이 약 및 소포스부비르를 리바비린과 함께 투여한 203명의 환자 또는 이 약 및 소포스부비르를 리바비린 없이 투여한 476명의 환자 중 5% 이상에서 발생하고, 시험약과 적어도 관련 가능성이 있는(시험자의 평가) 이상반응.

^b 시험 AI444040의 211명 환자 중 90명(43%)은 이 약 및 소포스부비르 외에 추가로 리바비린을 투여하였다. 빈혈의 보고는 없었다.

3) 실험실 검사 소견

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

표 4. 이 약을 다른 경구 약물과 병용시 3-4등급 실험실 검사 이상

파라미터 ^a	3-4 등급 실험실 검사치 이상 발생률	
	다클라타스비르 및 아수나프레비르 ^b	다클라타스비르 및 소포스부비르 (± 리바비린) ^c
	n=918	n=679
헤모글로빈	<1%	1% ^c
ALT 상승 (≥5.1 x ULN)	4%	<1%
AST 상승 (≥5.1 x ULN)	3%	<1%
총 빌리루빈 증가 (≥2.6 x ULN)	<1%	3% ^d

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 통합 자료.

c 시험 AI444040, ALLY-3, ALLY-2, 및 ALLY-1의 통합 자료. 679명의 환자들 중, 203명(30%)의 환자가 이 약 및 소포스부비르에 추가로 리바비린을 투여하였다. 리바비린 없이 이 약과 소포스부비르를 투여한 환자들 중 Grade 3/4의 헤모글로빈 변화를 나타낸 환자는 없었다.

d 아타자나비르를 병용 투여하고 있는 HIV 동시 감염 환자 또는 리바비린을 병용 투여하고 있는 대상성 또는 비대대상성 간경변증 또는 이식 후 환자에서만 Grade 3/4의 총 빌리루빈 상승이 관찰되었다.

4) 시판 후 사용 경험

- ① 다형 홍반(빈도는 모름): 다형 홍반이 나타날 수 있으므로 신중하게 관찰한다. 다형 홍반의 어떠한 증상이 관찰되면, 이 약의 투여 중단과 같은 적절한 조치를 한다.
- ② 혈소판감소증(빈도는 모름): 혈소판감소증이 나타날 수 있으므로 정기적인 실험실 검사를 통해 신중하게 관찰한다. 만약 이상이 관찰되면, 이 약의 투여 중단과 같은 적절한 조치를 한다.



4. 일반적 주의

1) 일반

- ① 간경변이 있는 유전자형 3형 및 Child-Pugh C의 비대칭성 간경변이 있는 유전자형 1형 환자에서 이 약의 자료는 제한적이며 최적의 치료기간에 대한 평가는 수행되지 않았다.
- ② Child-Pugh C 간경변이 있는 환자: Child-Pugh C 간경변이 있는 환자에 대한 HCV 감염 치료에서 이 약의 안전성 및 유효성은 임상시험 ALLY-1 (AI444215, 이 약 + 소포스부비르 + 리바비린을 12주간 투여)에서 확립되었으나, SVR12 비율은 Child-Pugh C 환자에서 Child-Pugh A 및 B 환자에서 보다 더 낮았다. 유전자형 1형 환자에서 SVR12 비율은 Child-Pugh C 환자에서 50%(5/10), Child-Pugh A 및 B 환자에서 각각 91%(10/11), 92%(22/24) 이었다.
- ③ 다클라타스비르의 재치료: 이전에 NS5A 억제제에 노출된 적이 있는 환자에 대한 재치료 요법의 일부로서 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.
- ④ HCV / HBV(B형 간염 바이러스) 동시 감염: HBV에 동시 감염된 환자에서 HCV 감염 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

2) 내성

① 세포배양실험

HCV 유전자형 1-4형에서 다클라타스비르 내성을 부여하는 치환을 세포기반 복제단위 시스템에서 선택하여 NS5A의 N-말단 100 아미노산 부위를 관찰하였다. L31V와 Y93H가 유전자형 1b형에서 빈번히 관찰된 내성 치환인 반면에, 유전자형 1a형에서 빈번히 관찰된 내성 치환 부위는 M28T, L31V/M, Q30E/H/R, Y93C/H/N 였다. 유전자형 1b형에서 이러한 치환은 낮은 수준의 내성(L31V, Y93H에 대해 $EC_{50} < 0.1$ nM)을 보였고, 유전자형 1a형에서는 높은 수준의 내성(EC_{50} 이 350nM까지)을 보였다. 유전자형 1b형에서 높은 수준의 내성($EC_{50} = 241.6$ nM)이 두 개의 아미노산 치환(L31V-Y93H)의 조합에서 관찰되었다. 유전자형 2a형 및 유전자형 3a형에서 단일 아미노산 치환을 나타내는 가장 내성이 강한 변이체는 각각 F28S ($EC_{50} > 500$ nM) 및 Y93H ($EC_{50} > 1,000$ nM)였다. 유전자형 2a형에서 빈번히 관찰되는 NS5A 치환은 L31M이었다. L31M은 *in vitro*에서 나타났고 중등도의 내성($EC_{50} = 4.4$ nM)을 보였다. 유전자형 4형에서 30 및 93의 아미노산 치환($EC_{50} < 16$ nM)이 흔하게 선택되었다.

② 임상시험

기저의 HCV 유전자형성(polymorphism)이 치료 반응에 미치는 영향

다클라타스비르 및 아수나프레비르: 자연적으로 발생하는 기저의 NS5A 아미노산 치환 (유전자형성)과 치료 성공과의 연관성을 탐색하기 위한 분석을 수행하였다. NS5A의 유전 다형성은 치료법에 특이적인 영향이 있었다.

이 약과 아수나프레비르를 병용투여한 임상 2/3상 시험(n=905)에서 치료받은 적이 없거나 치료 경험이 있는 HCV 유전자형 1b형 대상자에 대한 통합 분석결과, 이 약과 아수나프레비르의 병용요법의 효과는 기저의 HCV 유전자형 1b형 바이러스가 L31(F, I, M, V) 또는 Y93H 부위에서 NS5A 유전자형성을 보인 환자에서 감소하였다. 임상 2/3상 시험에서 L31F/I/M/V 또는 Y93H 유전자형성이 없는 대상자에 대한 통합된 SVR 비율은 686/742(93%)인 반면 L31F/I/M/V 또는 Y93H 유전자형성을 가진 대상자에서는 48/119(40%)였다.

기저의 검사에서 L31F/I/M/V 및 Y93H의 NS5A 유전자형성 발생률은 14%였으며, 4%는 Y93H 없이 L31F/I/M/V만, 10%는 L31F/I/M/V없이 Y93H만, 그리고 0.5%는 L31F/I/M/V+Y93H를 가진 바이러스였



다. 기저 NS5A 염기서열이 확인된 127명의 바이러스학적 실패자의 16%는 L31F/I/M/V만을, 38%는 Y93H만을, 그리고 2%는 L31F/I/M/V+Y93H 였다.

다클라타스비르 및 소포스부비르: 기저 NS5A 내성 관련 변이체(Resistance-Associated Variants, RAVs)는 다클라타스비르 + 소포스부비르 +/- 리바비린의 임상시험에서 흔하게 관찰되었으며, 유전자형 1형 감염에서 약 11% (GT1a: 28, 30, 31, 또는 93; GT1b: 31 또는 93), 유전자형 2형 감염에서 50%(L31M), 유전자형 3형 감염에서 8% (Y93H) 및 유전자형 4형 감염에서 71%(L28M 또는 L30R)였다.

위에 기술된 기저 NS5A RAV는 유전자형 3형 감염에서의 Y93H RAV와 간경변을 가진 유전자형 1a형 ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)을 제외하고 (환자의 16/192 [8%]에서 관찰됨) 소포스부비르 + 다클라타스비르 +/- 리바비린을 투여한 환자들에 주요한 영향을 미치지 않았다. 유전자형 1a형 환자(ALLY-1 및 ALLY-2 임상시험)에서 기저에 M28, L31, Q30, Y93 위치에 NS5A 유전다형성이 있는 경우, 간경변이 없는 환자에서 SVR12 비율은 100%(11/11)이었으나 간경변이 있는 환자에서는 33%(2/6) 이었다. 기저에 이러한 유전다형성이 없는 경우, 간경변이 없는 환자에서 SVR12 비율은 99%(100/101)이었고, 간경변이 있는 환자에서는 88%(42/48) 이었다. 유전자형 3형 환자(ALLY-1, ALLY-2 및 ALLY-3 임상시험)에서 간경변 유무와 상관없이 기저에 Y93H의 NS5A 유전다형성이 있는 경우 SVR12 비율은 54%(7/13)이었으나, 이러한 유전다형성이 없는 경우 SVR12 비율은 92%(148/161) 이었다. 기저 Y93H NS5A 유전다형성이 있는 경우, 간경변이 있는 환자에서 SVR12 비율은 25%(1/4)이었고 간경변이 없는 환자에서 SVR12 비율은 67%(6/9)이었다. 기저 Y93H NS5A 유전다형성이 없는 경우, 간경변이 있는 환자에서 SVR12 비율은 70%(23/33)이었고 간경변이 없는 환자에서 SVR12 비율은 98%(125/128)이었다. 소포스부비르 + 다클라타스비르 + 리바비린으로 12주간 투여를 받은 유전자형 3형 감염 환자들에 경우 기저에 Y93H RAV가 존재하지 않아, SVR 결과는 평가할 수 없다.('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)

지속적 바이러스 반응(SVR)에 도달하지 못한 대상자들에서의 치료 중 발생한 내성 치환

다클라타스비르와 아수나프레비르의 병용: 이 약과 아수나프레비르를 병용투여한 임상 2/3상 시험에서 치료받은 적이 없는 대상자들과 치료 경험이 있는 HCV 유전자형 1b형 대상자에 대한 통합 분석 결과, 이 약과 아수나프레비르 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 아수나프레비르 모두에 대해 확인되었다; NS5A-L31 치환, NS5A-Y93H 치환, 및 NS3-D168 치환은 동시에 빈번하게 관찰(79% [95/121])되었다.

141명의 SVR12에 도달하지 못한 HCV 유전자형 1b형 대상자 중, 118명은 기저 및 바이러스학적 실패시에 NS5A 서열을 확인하였다. 이 118명의 대상자 중 117명(99%)에서 신생 NS5A 아미노산 치환이 관찰[표5를 참조]되었다. NS5A 아미노산 부위 L31 및 Y93에서의 내성 치환이 신생 치환의 대부분(89%)을 차지하였다.

표 5. 치료 이후 NS5A 아미노산 치환에 관한 임상 2상 및 3상 시험 통합 자료: 이 약과 아수나프레비르 병용요법으로 SVR12에 도달하지 못한 대상자들

치료받은 대상자의 분류 (% , n)	유전자형 1b형 n=141
기저 및 치료기간 중 또는 추적관찰 중 NS5A sequence를 가진	118



치료받은 피험자	
NS5A에서의 신생 아미노산 치환 발생	117
NS5A 위치 28, 29, 30, 31, 32, 54, 58, 62, 93에서의 치환	99% (116)
L31: F, I, L, M, V	67% (78)
P58: A, G, S	10% (12)
Y93: C, H, N	51% (60)
Y93H	50% (58)
L31X 및 Y93X	28% (33)
L28M/T, P29S/Δ ^a , *Q54H, P32F/L/Δ, Q62D, 또는 R30G/H/P/Q	10% 미만

a. X는 L31F, I, M, 또는 V 및 Y93H 또는 N을 의미

b. 지정된 아미노산의 제거를 의미

다클라타스비르와 소포스부비르의 병용: 12주 또는 24주간 제 2상 및 3상 시험에서 다클라타스비르와 소포스부비르를 리바비린과 병용하거나 병용하지 않는 조건으로 투여한 629명의 환자에 대한 통합 분석에서, 36명이 바이러스학적 실패를 보이거나 조기 중단하였으며, HCV RNA가 1,000 IU/ml를 초과하여, 내성 분석에 적합하였다. 이 중 유전자형 1형 및 3형에서 관찰된 NS5A 내성 관련 변이체의 발현은 표 6에 보고하였다.

표 6. HCV 유전자형 1형에서 3형까지 감염된 SVR12 미도달(비반응자) 시험 대상자에서, 치료 기간 중 또는 추적관찰 중 새로 발현된 HCV NS5A 치환의 요약

카테고리/치환, n (%)	유전자형 1a형 N=301	유전자형 1b형 N=79	유전자형 3형 N=197
비 반응자 (non-SVR12)	14 ^a	1	21 ^b
기저 및 기저 후sequence가 있음	12	1	20
NS5A RAV의 발현 ^c	83% (10)	100% (1)	80% (16)
M28: T	17% (2)	-	(0)
Q30: H, K, R	75% (9)	-	-
L31: I, M, V	17% (2)	(0)	5% (1)
P32-deletion	(0)	100% (1)	(0)
H58: D, P	17% (2)	-	-
S62: L	-	-	10% (2)
Y93: C, H, N	17% (2)	(0)	55% (11)

^a 1명의 환자가 추적관찰에 실패하였다.

^b 시험 실패(SVR12 미도달)로 간주된 1명의 환자가 SVR에 도달하였다.

^c 아미노산 위치에서 모니터링된 NS5A RAV는 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, 93이다.

소포스부비르 내성 관련 치환 S282T는 유전자형 3형에 감염된 1명의 SVR12 미도달 환자에서만 나타났다.

내성관련치환의 지속



2/3상 임상시험에서 이 약을 포함한 치료법으로 실패한 대상자들의 치료 종료 후에도 신생 NS5A 내성 관련치환의 지속을 관찰하였다. 이 약과 아수나프레비르로 치료받은 대상자들 중, 관찰된 모든 대상자에서 신생 유전자형 1b형 NS5A 내성 관련 치환이 검출 가능한 수준으로 남아 있었다. 31명의 대상자들은 치료 종료 후 24주 까지만 관찰하였으며, 9명의 대상자들은 치료 종료 후 36주 또는 그 이상 관찰하였다. 기타 다클라타스비르 기반 요법에 대한 2/3상 시험의 유전자형 1형에 대한 장기 추적 결과 대부분 환자에서 1년 이상 NS5A 내성 관련 치환체가 관찰되었다.

이 약과 소포스부비르의 병용 이후 다클라타스비르 내성 변이의 지속과 관련한 자료는 제한적이다. 이 약의 신생 내성 치환을 가진 바이러스의 장기적인 임상적인 영향은 알려진 바 없다.

교차내성

in vitro 시험에서 이 약 관련 내성치환을 발현하는 HCV 복제단위(replicon)는 인터페론 알파 및 NS3 프로테아제나 NS5B 중합효소 억제제와 같은 (뉴클레오시드 및 비-뉴클레오시드) 다른 작용 기전을 가진 항 HCV 치료제에 대해서는 완전히 감수성을 유지하였다.

5. 약물 상호작용

1) 잠재적으로 이 약에 영향을 줄 수 있는 다른 약물

이 약은 CYP3A4의 기질이다. 따라서, CYP3A4의 중등도 또는 강한 유도제는 이 약의 혈장 농도와 치료 효과를 감소[1. 다음 환자에는 투여하지 말 것'과 표 5을 참조]시킬 수 있다. CYP3A4의 강한 억제제는 (예: 클라리스로마이신, 에리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 리토나비르) 이 약의 혈장 농도를 상승시킬 수 있다 [표 5 참조]. 이 약은 P-당단백 (P-glycoprotein, P-gp) 전달체 및 유기 양이온 수송체(Organic Cation Transporter, OCT) 1의 기질이기도 하지만, CYP3A4에의 영향 없이 P-gp 또는 OCT 활성만을 변화시키는 약제와의 병용 투여로는 이 약의 노출량에 임상적으로 의미있는 영향이 있을 것으로 보이지 않는다.

2) 이 약이 다른 약에 영향을 줄 잠재적인 가능성

이 약은 P-gp, 유기음이온전달단백질 (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 및 1B3, 유방암 내성단백 (breast cancer resistance protein, BCRP)의 억제제이다. 이 약의 투여를 통해 P-gp, OATP 1B1 및 1B3, BCRP의 기질인 약물의 전신 노출량을 증가시킬 수 있으므로 치료 효과나 부작용을 증가시키거나 오래 지속되게 할 수 있다. 병용 투여하는 약물이 좁은 치료역을 가진 경우 주의하여야 한다.

3) 확인된 / 잠재적인 중대한 약물 상호작용

치료요법의 다른 약물의 약물 상호작용에 관한 정보는 해당 의약품의 허가 사항을 확인한다. 이중 가장 보수적인 권장사항을 따라야 한다. 이 약과 다른 약물 간의 확인된 / 잠재적인 중대한 약물 상호작용에 관한 임상적인 권장사항을 표 7에 수록하였다. 임상적으로 연관된 농도 증가는 "↑", 임상적으로 연관된 농도 감소는 "↓"로 표시하였다.

표 7. 확인된 / 기타 잠재적인 중대한 약물 상호작용

병용투여 약제의 계열: 약품명	농도에의 영향 ^a	임상적인 견해
<u>항 HCV 바이러스제</u>		
보세프레비르	상호작용이 연구되지 않음,	이 약과 보세프레비르 또는 다른 CYP3A4의



	보세프레비르의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↑ 다클라타스비르	강력한 저해제와 병용 투여는 권고하지 않음.
텔라프레비르	↑ 다클라타스비르 ^b	이 약과 텔라프레비르 또는 다른 CYP3A4의 강력한 저해제와 병용 투여는 권고하지 않음.
항 HIV 또는 항 HBV 바이러스제		
프로테아제 억제제: 아타자나비르 /리토나비르	↑ 다클라타스비르 ^b	이 약과 아타자나비르 /리토나비르 또는 다른 강한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여는 권 고하지 않음.
아타자나비르/코비시 스타트	상호작용이 연구되지 않음. 아타자나비르/코비시스타트 에 의한 CYP3A4 억제 작용 으로 인해 다음과 같이 예 상됨 ↑ 다클라타스비르	
비뉴클레오사이드역 전사효소억제제 (NNRTI): 에파비렌즈	↓ 다클라타스비르 ^b	이 약과 에파비렌즈 또는 다른 중등도의 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 권고하지 않 음.
에트라비린 네비라핀	상호작용이 연구되지 않음, 에트라비린 또는 네비라핀의 CYP3A4유도 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↓ 다클라타스비르	
융합 억제제: 엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠티리시타빈, 테노포비르 디소프복실 푸마레이트	이러한 고정 용량 복합정제 에 대한 상호작용은 연구되 지 않음. 코비시스타트에 의 한 CYP3A4 억제작용으로 의해 다음과 같이 예상됨: ↑ 다클라타스비르	이 약과의 병용 투여는 권고하지 않음.
항박테리아제		
클래리스로마이신 텔리스로마이신	상호작용이 연구되지 않음, 항박테리아제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨	이 약과 다른 강한 CYP3A4 저해제와의 병용 투여는 권고하지 않음.



에리스로마이신	↑ 다클라타스비르 상호작용이 연구되지 않음, 항박테리아제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨: ↑ 다클라타스비르	이 약과 에리스로마이신의 병용 투여는 이 약물의 농도를 상승시킬 수 있어 주의가 필요함.
항경련제		
카바마제핀 옥스카바제핀 페노바비탈 페니토인	상호작용이 연구되지 않음. 항경련제의 CYP3A4 유도 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨: ↓ 다클라타스비르	이 약과 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페노바비탈, 페니토인 혹은 기타 강한 CYP3A4 유도제의 병용은 금기 ('1. 다음환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
항응고제		
다비가트란 에텍실레이트	상호작용이 연구되지 않음, 이 약의 P-gp 저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↑ 다비가트란 에텍실레이트	다비가트란 에텍실레이트나 좁은 치료역을 가진 다른 장내 P-gp 기질을 투여받는 환자에서 이 약의 치료를 시작할 경우 면밀한 임상 모니터링을 하는 것이 권고됨.
항진균제		
케토코나졸	↑ 다클라타스비르 ^b	이 약과 케토코나졸 또는 다른 강한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여는 권고하지 않음.
이트라코나졸 포사코나졸 보리코나졸	상호작용이 연구되지 않음, 항진균제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↑ 다클라타스비르	이 약과 케토코나졸 또는 다른 강한 CYP3A4 억제제와의 병용 투여는 권고하지 않음.
플루코나졸	상호작용이 연구되지 않음, 항진균제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↑ 다클라타스비르	이 약과 플루코나졸의 병용 투여는 이 약물의 농도를 상승시킬 수 있어 주의가 필요함.
항미코박테리아제		
리팜핀 600mg 하루 한 번 (다클라타스비르 60mg 단위 투여)	AUC: 0.21 (0.19, 0.23) Cmax: 0.44 (0.40, 0.48) 리팜핀에 의한 CYP3A4의 유도 ↓ 다클라타스비르	이 약과 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴 혹은 기타 강한 CYP3A4 유도제의 병용은 금기 ('1. 다음환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)



리파부틴 라파펜틴	상호작용이 연구되지 않음. 항미코박테리아제에 의해 CYP3A4 유도가 예상됨. ↓ 다클라타스비르	
칼슘 채널 차단제		
딜티아젠펜 베라파밀	상호작용이 연구되지 않음, 칼슘 채널 차단제의 CYP3A4저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↑ 다클라타스비르	이 약과 딜티아젠펜 또는 베라파밀의 병용 투여는 이 약물의 농도를 상승시킬 수 있어 주의가 필요함.
심혈관계 의약품		
항 부정맥약 아미오다론	상호작용이 연구되지 않음	대체 가능한 항 부정맥약이 없는 경우에만 사용. 대체 가능한 항 부정맥약이 없는 경우, 면밀한 임상 모니터링이 권장됨. 아미오다론 처방 정보를 참고
항 부정맥약 디곡신	↑ 디곡신 ^b	이 약과 디곡신과 같은 p-gp 기질 약물 중 치료역이 좁은 약물과 병용시 주의를 요한다. 최초에는 디곡신의 가장 낮은 용량을 처방하여야 한다. 혈청 디곡신 농도를 모니터 하여, 원하는 임상 효과를 얻기 위하여 디곡신 용량을 적정하여야 한다.
지질 저하제		
HMG-CoA 환원효소 억제제: 로수바스타틴	↑ 로수바스타틴 ^b	이 약을 로수바스타틴이나 다른 OATP 1B1, OATP 1B3, 또는 BCRP기질 약물과 병용 투여할 때엔 주의하여야 한다.
아토르바스타틴 플루바스타틴 심바스타틴 피타바스타틴 프라바스타틴	상호작용이 연구되지 않음, 이 약의 OATP 1B1 및/또는 BCRP 저해 작용으로 인해 다음과 같이 예상됨 ↑ 스타틴 농도	
코르티코스테로이드		
전신성 테사메타손	상호작용이 연구되지 않음. 테사메타손에 의해 CYP3A4 유도가 예상됨. ↓ 다클라타스비르	이 약과 전신적인 테사메타손 혹은 기타 강한 CYP3A4 유도제의 병용은 금기 ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
천연물 보조품		
St. John's wort	상호작용이 연구되지 않음.	이 약과 St. John's wort 혹은 기타 강한



(Hypericum perforatum)	St. John's wort에 의해 CYP3A4 유도가 예상됨. ↓ 다클라타스비르	CYP3A4 유도제의 병용은 금기 ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)
------------------------	--	---

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

4) 기타 약물

약물 상호작용 시험 결과에 따르면 이 약과 아수나프레비르, 부프레노르핀, 사이클로스포린, 에스시탈로프람, 에티날 에스트라디올+노르게스티메이트, 에티날 에스트라디올+노르에티드론 아세테이트, 파모티딘, 메타돈, 경구 미다졸람, 오메프라졸, 페그인터페론 알파, 리바비린, 시메프레비르, 소포스부비르, 타크로리무스, 테노포비르, 돌루테그라비르, 다루나비르, 로피나비르, 라미부딘, 지도부딘, 엠트리시타빈, 아바카비르, 디다노신, 스타부딘, 질피비린, 할테그라비르, 엔푸르비타이드, 마라비록, 아지스로마이신, 시프로플록사신, 와파린, 시클리루스, 미코페놀레이트 모페틸, 트리아졸람, 또는 알프라졸람과 병용투여 할 때에는 용량 조절이 필요 하지 않다.

6.임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 하여 이 약을 투여한 적절히 잘 통제된 연구는 수행되지 않았다. 동물에 이 약을 투여한 시험에서는 모체 및 태아발생독성이 사람에서의 권장 용량(Recommended human dose: RHD)을 상회하는 AUC 수준에서 관찰되었다. 이 약을 임부 및 임신이 의심되는 여성에게는 투여해서는 안 된다. 임신의 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료받는 기간 및 치료 종료 후 5주간 유효한 피임법을 사용하여야 한다.

다클라타스비르의 동물 실험 자료: 이 약은 임신한 랫트 또는 토끼의 기관형성기에 투여시, 선택적인 발생독성 유발 물질이 아니었다. 사람에서의 권장 용량 AUC의 4.6배(랫트), 16배(토끼) 높은 AUC로 모체에 이 약을 투여해도 모체독성 및 발생독성은 관찰되지 않았다. 더욱 높은 용량에서는 두 종 모두에서 모체독성 및 발생독성이 모두 관찰되었다. 이러한 용량들과 연관된 AUC 값은 사람에서의 권장 용량 AUC 값과 비교하여 각각 25배(랫트) 및 72배(토끼) 었다. 모체독성으로는 치사, 이상 임신 징후, 체중 및 식이 감소가 관찰되었다. 발생독성으로는 태아 사망률 증가, 태자 중량 감소, 태자의 흉곽 기형 및 변형 발생 증가로 인한 머리와 두개골의 발생에의 영향 등이 있었다. 랫트의 출생 전 / 후 발생 시험에서, 사람에서의 권장 용량 AUC의 2.6배의 AUC 값에 해당하는 50 mg/kg/day 까지 모체 및 발생 독성이 관찰되지 않았다. 최고 용량에서 (100 mg/kg/day) 관찰된 모체 독성으로는 치사, 난산이 보고되었고, 발생독성으로는 출생 전 및 신생기 태자 생존능력의 미약한 감소, 그리고 성체가 되어서 까지 지속된 출생시 체중 감소가 있었다. 이 용량에서의 AUC 값은 사람에서의 권장 용량 AUC의 4.7배 었다.

2) 수유 중인 여성

이 약이 인체에서 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 수유 중인 랫트에서 모체의 혈장 농도 1.7 ~ 2배의 농도로 유즙으로 분비되었다. 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

12건의 이 약의 병용치료에 관한 임상 시험에 참여한 2000명 이상의 대상자 중에서, 310명은 65세 이상이었고 20명은 75세 이상이었다. 이 대상자들과 젊은 대상자들 간에 안전성 또는 유효성에서의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애

경도 (Child-Pugh A), 중등도 (Child-Pugh B), 또는 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

19건의 다클라타스비르 병용요법 임상 시험에 참여한 총3,500명을 초과하는 환자들 중 600명이 넘는 환자들 간경변이었으며, 여기에는 진행된 간경변 또는 비대상성 간질환 환자 60명이 포함되었다. 간경변 환자와 간경변이 없는 환자 사이에 안전성에 있어 전반적인 차이는 존재하지 않았다. HCV 유전자형 3형에 감염된 환자에서 12주간 이 약과 소포스부비르의 병용 임상시험에서 간경변 환자들은 간경변이 없는 환자들에 비해 SVR 비율이 더 낮았다. Child Pugh A, B, 또는 C 간경변 환자에서 12주간 이 약과 소포스부비르 및 리바비린의 병용 임상시험에서 비대상성 (Child-Pugh C) 간질환이 있는 환자들 이 Child-Pugh A 또는 B로 분류된 환자들에 비해 더 낮은 SVR 비율을 나타내었다.

10. 신장애

어떠한 종류의 신장애에 대해서도 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 자세한 권장사항은 요법의 각 제품의 허가사항을 참조한다. 이 약 60mg 단회 경구 투여 후의 약동학은 HCV에 감염되지 않은 신장애 환자에서 시험되었다. 결합되지 않은 이 약 AUC는 정상적인 신기능 환자에 비해 크레아티닌 클리어런스(Creatinine Clearance, CrCl)가 60, 30, 그리고 15 ml/min인 대상자들에서 각각 18%, 39%, 그리고 51% 높게 측정되었다. 투석이 필요한 말기 신질환 환자는 정상 신기능 환자에 비해 이 약의 AUC가 27% 증가되었고 결합되지 않은 이 약의 AUC는 20% 증가하였다.

11. 과량투여시의 처리

이 약의 과다 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 1상 임상시험에서, 100mg까지 14일간 투여 받았거나 200mg까지 단회 투여받은 건강한 대상자에서 어떠한 예상하지 못한 이상반응도 보이지 않았다.

이 약을 과다 복용한 경우 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약을 과다 복용한 것에 대한 치료로는 활력 징후 모니터링, 환자의 임상 상태 확인 등의 일반적인 보조 조치들로 구성되어야 한다. 이 약이 단백 결합률이 매우 높고 (>99%), 분자량이 500을 초과하므로 투석을 하여도 이 약의 혈장 농도를 유의하게 낮출 것으로 보이지 않는다.



위대한 여정 새로운 도약



식품의약품안전평가원

정부는 3.3

수신자 (유)한국비엠에스제약, 대표 : 박혜선 귀하(우135-725 서울특별시 강남구 테헤란로 504(대치동, 해성빌딩))

(경유)

제목 의약품 수입품목 허가사항 변경허가[(유)한국비엠에스제약-다클린자정 60밀리그램(다클라타스비르 염산염)]

1. 귀하께서 2016.05.30.자로 우리 처에 제출하신 '다클린자정60밀리그램(다클라타스비르 염산염)' (접수번호 : 20160133165)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
다클린자정60밀리그램 (다클라타스비르 염산염)	제조방법	· 제조소 명칭 변경 Bristol-Myers Squibb Company → AstraZeneca Pharmaceuticals LP	
	수입/위탁제조원	· 전공정위탁제조(제조사) 명칭 변경 Bristol-Myers Squibb Company → AstraZeneca Pharmaceuticals LP	

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 「민원 처리에 관한 법률」 제35조 제1항 및 같은 법 시행령 제40조 제1항의 규정에 따라 허가일로부터 60일 이내에 우리 처에 불임의 '민원처리결과 이의신청서'에 따라 이의신청할 수 있음을 알려드립니다.

붙임 1. 품목허가증 1부(고객지원담당관실→신청인)(별첨)

2. 민원처리결과 이의신청서. 끝.

식품의약품안전평가원



심사관 최혜리

연구관 이윤숙

전결 06.10
의약품심사조정과장 최영주

시행 의약품심사조정과-3830 (2016.06.10)

접수 20160133165

(2016.05.30)

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187, 오송보건의료행정타운 / <http://www.mfds.go.kr>

전화 043-719-2918 전송 043-719-2900 / hyeri918@korea.kr

/ 비공개

제조원			
구분	제조원	제조국	제조원소재지
수입(수입자)	(유)한국비엠에스제약	대한민국	서울시 강남구 테헤란로 504 해성빌딩 12층
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	영국	Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 1DH, United Kingdom
일부공정위탁제조 (제조사)	Bristol-Myers Squibb S.r.l.	이탈리아	Loc. Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy
일부공정위탁제조 (제조사)	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	미국	4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

