의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.9.13.	접수번호	20220174309
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)대웅제약		
제 품 명		베믈리버정(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염(2572-9-ND)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정/테노포비르알라페나미드(으)로서 25 밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인의 만성 B형 간염 치료		
	용법용량	1. 성인 권장 용량 1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여한다. 2. 신장애 환자 대상 용량 조절 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. ['사용상의 주의 사항'의 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조]. 3. 간장애 환자 대상 용량 조절 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. ['사용상의 주의 사항'의 '3. 이상반응' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].		
최종 허가 사항	허가일자	2023.1.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		

	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		.	
허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	박향 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장
심사부서	종양항생약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) 백주현 연구관, 김영림 과장 정세영 심사원, 서현옥 연구관(승진예정자), 김소희 과장 (기시) 홍상미 주무관, 이경신 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서	GMP 적합판정서 제출	**GMP 담당자**	

* 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

성인의 만성 B형 간염 치료

○ 용법·용량

1. 성인 권장 용량 1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여한다. 2. 신장애 환자 대상 용량 조절 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. ['사용상의 주의 사항'의 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조]. 3. 간장애 환자 대상 용량 조절 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. ['사용상의 주의 사항'의 '3. 이상반응' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 치료 중단 후 B형 간염의 중증 급성 악화 이 약을 포함한 B형 간염 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화를 초래할 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 적합할 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서의 이상반응

임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

성인 만성 B형 간염 환자에서의 이상반응

테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 평가는 성인 만성 B형 간염 환자 대상의 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 96주 통합 데이터를 기반으로 한다. 총 866명의 대상자가 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 1일 1회 1정 투여 받았다. 추가적인 안전성 평가는 108 및 110 시험에서 120주 동안 눈가림 치료를 지속한 대상자 및 96주부터 120주까지 공개 라벨 치료를 받은 대상자로부터의 통합 데이터를 기반으로 수행되었다(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF)를 지속한 대상자 361명; 96주에 테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF)에서 TAF로 전환한 대상자 180명).

96주 분석에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 투여군 중 10% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응(모든 등급)은 두통이었다. 중증도와 무관하게 이상반응으로 인해 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 또는 테노포비르디소프록실푸마르산염 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.5% 및 0.9%였다. 테노포비르디소프록실푸마르산염 치료군에서 5% 이상 발생 보고된 이상반응(모든 등급)의 빈도는 표 1에 요약되어 있다.

표 1 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응[a](모든 등급)(96주 분석[b])

	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 (TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염 (TDF) (N=432)
두통	12%	10%
복통[c]	9%	6%
기침	8%	8%
요통	6%	6%
피로	6%	5%
오심	6%	6%
관절통	5%	6%
설사	5%	5%
소화불량	5%	5%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 치료 후 발생한 모든 이상사례를 기반으로 한다.

b. 이중눈가림 단계

c. 상복부통, 하복부통 및 복부압통을 포함

108 및 110 시험에서 5% 미만의 대상자에서 발생한 추가적인 이상반응은 구토, 발진 및 위창자내 공기참을 포함한다.

120주 동안 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 눈가림 치료를 지속한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로필은 96주에서와 유사하다. 120주 동안 공개 라벨 단계로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로필은 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사하다.

신장 실험실 검사

기저시점 크레아티닌 청소율 추정치 중간값이 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF군 각각 106 및 105 mL/min인 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 108 및 110 시험의 통합 분석에서, 96주 시점에 두 치료군 모두에서 평균 혈청크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소하였다. 기저시점 대비 96주의 eGFR 중간값 변화는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군에서 -1.2 mL/min, TDF 치료군에서 -4.8 mL/min이었다.

108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서, 기저시점 대비 120주의 신장 실험실 검사 수치 변화는 96주와 유사하였다. 108 및 110 시험의 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지 eGFR 변화 중간값은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군에서 -0.6 mL/min, 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 1.8 mL/min이었다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군과 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 120주에서의 평균 혈청 크레아티닌 및 혈청 인 수치 중간값은 96주와 유사했다.

테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

골밀도에 미치는 영향

시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저시점부터 96주까지 이중에너지X선흡수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과 요추골 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.6% 대비 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 사용 시 -0.7%였으며, 고관절 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.5% 대비 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 사용 시 -0.3%였다. 5% 이상의 요추골 BMD 감소는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군의 11% 및 TDF 치료군의 25%가 경험하였다. 96주에 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군의 5% 및 TDF 치료군의 13%가 경험하였다.

108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서 120주에서의 BMD 평균 변화율은 96주와 유사하였다. 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지의 BMD 평균 변화율은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군에서 요추골 BMD 평균변화율은 0.6%, 고관절 BMD 평균변화율은 0%였으며, TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 요추골 BMD 평균변화율은 1.7%, 고관절 BMD 평균변화율은 +0.6%로 나타났다.

이러한 BMD변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

실험실 결과 이상

시험 108 및 110에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여 받은 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실 결과 이상(3 - 4등급)은 표 2에 제시되어 있다.

표 2 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 2% 이상에서 보고된 실험실 결과 이상(3 - 4등급)(96주 분석[a])

실험실 매개변수 결과 이상[b]	테노포비르알라페나미드 헤미푸마르산염 (TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실 푸마르산염(TDF) (N=432)
ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%
LDL콜레스트롤(공복)(>190 mg/dL)	6%	1%
요당(≥3+)	5%	2%
AST(>5.0 x ULN)	3%	5%
크레아틴 키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%
혈청 아밀라아제(>2.0 x ULN)	3%	3%

ULN= 정상 상한치

a. 이중 눈가림 단계

b. 빈도는 치료 시작 이후에 발생한 실험실 결과 이상을 기반으로 한다.

눈가림 치료에서 ALT 상승(관련 증상을 동반하거나 동반하지 않은, 베이스라인 대비 2배 이상 및 베이스라인 이후 방문에서 2번 연속의 10 x ULN 이상)의 전반적인 발생률은 96주 동안 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군(0.6%) 및 TDF군(0.9%)에서 비슷했다. 일반적으로 ALT 상승은 빌리루빈 동반 상승과 관련이 없으며, 치료 시작 12주 이내에 발생하였으며, 재발 없이 해결되었다.

120주 분석에서, 공개 라벨 단계에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 실험실 수치 이상 빈도는 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사했다.

아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염

108 및 110 시험에서 96주에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 치료받은 8명의 대상자가 오심, 요통, 복부압통, 복통 및 복부팽만, 담석성 췌장염과 같은 증상을 동반한 3등급 또는 4등급 아밀라제 상승을 경험하였다. 8명 중 2명의 대상자는 아밀라제 및/또는 리파제 상승으로 인해 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 투여를 중단하였으며, 1명은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였다. TDF 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었다.

96주에서 120주 사이에 공개 라벨로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속하던 대상자 1명에서 추가적으로 아밀라제 상승 및 관련 증상이 나타났으며, TDF에서 전환한 대상자에서는 없었다.

혈청 지질

108 및 110 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF로 치료받은 대상자의 베이스

라인 대비 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세리드 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율 변화는 표 3에 제시되어 있다.

표 3 지질 이상: 만성 HBV 감염 및 대상성 간질환 환자 대상 108 및 110 시험에서 지질 지표의 베이스라인 대비 평균 변화(96주 분석)

	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실푸마르산염 (TDF) (N=432)	
	베이스라인	96주	베이스라인	96주
	mg/dL	Changea	mg/dL	Change[a]
총 콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]
HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]
LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+ 7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]
트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+ 13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]
총 콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]

a. 베이스라인 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상자 내에서 베이스라인 대비 변화의 평균이다.

공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표는 96주와 유사했다. TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서 96주에서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-

콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었다.

바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응

바이러스학적으로 억제된 성인에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 한다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환(N=243) 또는 TDF 치료를 지속(N=245)하였다. 4018 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했다.

바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관찰된 변화와 유사했다.

2) 시판후 경험

아래의 이상반응이 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 시판후 사용에서 확인되었다. 이 반응들은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않다.

피부 및 피하조직 질환

혈관부종, 두드러기

신장 및 비뇨기질환

급성 신부전증, 급성세뇨관괴사, 근위세뇨관병증, 판코니 증후군

4. 일반적 주의

1) HBV 및 HIV-1 동시감염 환자에서 HIV-1 내성 발생 위험

HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약 단독으로는 HIV-1 감염 치료에 권장되지 않는다. HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에 대한 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료를 시작하기 전 모든 HBV 감염 환자에게 HIV 항체 검사가 제공되어야 하며, 결과가 양성일 경우 HIV-1 동시감염 환자에게 권장되는 적절한 항레트로바이러스제 병용 요법이 사용되어야 한다.

2) 신장애 발생 또는 악화

테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다.

신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노

포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가된다['사용상의 주의사항'의 '5. 약물 상호작용' 참조].

테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 복용으로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성 노출될 경우 신독성의 잠재적 위험을 배제할 수 없다.

테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료 시작 전이나 시작 시점 및 치료기간 중에 임상적으로 적절한 스케줄에 따라 모든 환자에서 혈청 크레아티닌, 혈청 인, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백이 평가되어야 한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군, 근위세뇨관병증(proximal renal tubulopathy)의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

3) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF), 테노포비르의 다른 전구체를 포함한 뉴클레오시드 유사체를 단독 또는 기타 항레트로바이러스제와 병용하여 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(뚜렷한 아미노기 전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 투여를 중단해야 한다.

4) 다른 약과의 병용투여

다음 중 하나라도 포함된 약과 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 테노포비르 알라페나미드

- 테노포비르 디소프록실 푸마르산염

- 아데포비르 디피복실

5) 내성

임상시험에서의 내성

96주까지 바이러스 돌파(HBV DNA 수치가 69 IU/mL 미만이 된 이후 2회 연속 방문 시 69 IU/mL [400 copies/mL] 이상인 경우 또는 HBV DNA가 최저점 대비 1.0-log10 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 96주 시점 또는 24주 시점이나 그 이후 조기 중단 시점에 HBV DNA가 69 IU/mL 이상인 대상자의 기저시점 및 치료 중 HBV 분리주를 짝지어 유전자형 내성 분석을 수행하였다. 108 및 110 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여받은 초치료 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 일부 HBV 분리주에서 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 역전사효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았다(유전자형 및 표현형 분석).

4018 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여받은 바이러스학적으로 억제된 대상자의 경우, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 48주 치료 기간 동안 내성 분석 대상에 해당하는 대상자는 없었다.

교차 내성

테노포비르 알라페나미드의 항바이러스 활성은 HepG2 세포를 이용한 일시적 주입법(Transient transfection assay)으로 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 관련 치환을 포함하고 있는 분리주 패널과 비교해 평가하였다. 라미부딘 내성 관련 rtM204V/I (± rtL180M ± rtV173L) 치환 및 엔테가비르 내성 관련 rtL180M 및 rtM204V 발현과 함께 나타난 rtT184G, rtS202G 또는 rtM250V 치환은 2배 이내의 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 감소를 보였다(분석간 변동성 이내). 아데포비르 내성 관련 rtA181T, rtA181V 또는 rtN236T 단일 치환 발현 HBV 분리주 또한 2배 이내의 EC50 변화를 보였으나, rtA181V + rtN236T 이중 치환 발현 HBV 분리주는 테노포비르 알라페나미드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다.

5. 약물 상호작용

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들

이 약은 P 당단백질(P-gp) 및 BCRP의 기질에 해당된다. P-gp 및 BCRP 활성에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 줄 수 있다(표4 참조). P-gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수도 있다. P-gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.

2) 신기능에 영향을 주는 약물

테노포비르는 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르 및 다른 신장으로 배설되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 이상반응 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 능동적 세뇨관 분비로 배설되는 몇 가지 예시 약물로는 아시클로버, 시도포비르, 간시크로버, 발라시클로버 및 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예: 겐타마이신) 및 고용량 또는 반복 투여된 NSAIDs가 있다['사용상의 주의사항'의 '4. 일반적 주의' 참조].

3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용

확립되거나 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 4에 제시되어 있다. 기술된 약물 상호작용은 테노포비르 알라페나미드로 수행된 연구를 기반으로 하거나 이 약 사용 시 발생할 수 있다고 예상되는 약물 상호작용이다. 잠재적으로 유의한 상호작용이 포함되어 있지만 모든 경우를 포함하는 것은 아니다.

표 4. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용[a]

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향[b]	임상적 설명
항경련제: 카바마제핀[c*]	↓테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이 약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.

옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*		
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파펜틴*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파펜틴의 병용투여는 권장되지 않는다.
천연물 의약품: 세인트존스워트* (Hypericumperforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.

a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님

b. ↑= 증가, ↓= 감소

c. 약물 상호작용 연구가 실시되었음을 나타냄

* P-gp 유도제

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대하여 수행된 약물 상호작용 연구를 근거로 했을 때, 에티닐에스트라디올, 이트라코나졸, 케토코나졸, 레디파스비르/소포스부비르, 미다졸람, 노르게스티메이트, 세르트랄린, 소포스부비르, 소포스부비르/벨파타스비르 및 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르와의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약

항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR)의 이용 가능한 데이터에 따르면, 미국의 메트로폴리탄 애틀랜타 선천성 결손 프로그램(MACDP)에서 미국 기준 모집단의 주요 선천적 결손에 대한 배경 비율 2.7%와 비교하여 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 전반적인 선천성 결손 위험에 유의한 차이가 없음을 보여준다[데이터 참조]. 유산율은 APR에 보고되지 않았다. 미국 일반 모집단에서 임상적으로 추정되는 유산율은 15 – 20%였다.

동물시험에서는 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 발달 이상이 나타나지 않았다[데이터 참조]. 유즙을 통해 TDF를 TAF의 하루 권장용량에서의 노출 대비 약 12배로 노출하였을 때 부작용은 확인되지 않았다. 동물 생식발생독성시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 임신 중 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

데이터

사람에서의 자료

APR에서 임신 중 TAF 함유 요법에 노출되어 정상 출산으로 이어진 전향적 보고(임신 초기 중 노출 200건 이상, 임신 중기/후기 중 노출 80건 이상 포함)에 따르면, 선천성 결손의 유병률이 임신 초기 TAF 함유 요법에 노출 시 5.2% (95% CI: 2.7 – 8.8%) 및 임신 중기/후기 노출 시 1.2% (95% CI: 0 – 6.5%)였다. APR의 방법론적인 제한점은 MACDP을 외부 대조군으로 사용하는 것을 포함한다. MACDP 모집단은 질병 특이적이지 않고, 제한된 지리학 영역의 여성 및 유아가 평가되었으며, 임신 20주 이전에 발생한 출산에의 영향은 포함되지 않았다.

동물시험 자료

랫트와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발달 연구에서 수태능 손상 또는 태아에 대한 유해성이 나타나지 않았다.

테노포비르 알라페나미드는 임신한 랫트에서 25, 100 또는 200 mg/kg/day 용량으로, 토끼에서 10, 30 또는 100 mg/kg/day 용량으로 기관 형성 시기 동안(임신 6 – 17일, 7 – 20일 각각) 경구 투여되었다. 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 대략 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 태아에 이상이 나타나지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 신속하게 전환되며, 랫트와 토끼에서의 테노포비르 노출은 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출보다 각각 54배 및 85배 더 높게 나타났다. 테노포비르 알라페나미드가 신속하게 테노포비르로 전환되며 랫트와 마우스에서 TDF 대비 더 낮은 테노포비르 노출이 관찰되므로, 랫트에서의 출산 전후 발달 연구는 TDF에 대해서 실시되었다. 유즙을 통해 600 mg/kg/day 용량까지 투여되었으며, 임신 7일 및 수유 20일에 각각 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출 대비 12배 및 18배 높은 테노포비르 노출에서 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다.

2) 수유

위험성 요약

이 약과 대사체가 사람의 유즙을 통해 분비되는지, 유즙 생성에 영향을 미치는지 또는 수유를 받는 신생아에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 테노포비르는 랫트 및 레서스원숭이에서 TDF 투여 후 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 테노포비르 알라페나미드가 동물에서 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 모유 수유를 통한 발달상, 건강상의 이점과 함께 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유받는 신생아에게 미치는 모든 잠재적인 부작용을 고려해야 한다.

동물시험 자료

랫트와 원숭이 대상 시험에서 테노포비르가 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 랫트에서 TDF를 경구 투여 시(최대 600 mg/kg/day까지) 테노포비르가 유즙으로 분비되었다. 가장 높은 용량을 투여받은 동물에서 수유 11일에 혈중 농도 중간값이 최대 약 24%까지 확인되었다. 수유 중인 원숭이에 테노포비르를 단회 피하투여(30 mg/kg) 시 유즙으로 분비된 테노포비르는 혈중 농도의 약 4%, 혈중 노

출의 약 20%에 이르는 노출(AUC)을 나타내었다.

7. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. ['용법용량' 참조].

증등증 내지 중증의 신장애 (Cockcroft-Gault 법에 따른 eGFR 15 - 59 mL/min; N=78) 또는 혈액투석을 받는 말기 신질환 (ESRD) (eGFR <15 mL/min) (N=15)이 있는, 다른 항바이러스 요법에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS-US-320-4035)에서 24주 간 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

증등증 내지 중증의 간장애(N=31)가 있고 다른 항바이러스 요법에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS-US-320-4035)에서 24주 간 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었다. ['용법용량' 참조].

11. 과량투여 시의 처치

과량투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효과적으로 제거된다(약 54% 추출계수).

12. 보관 및 취급

1 - 30 °C에서 병을 밀폐하여 보관한다. 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

시험약 베믈리버정(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염)[(주)대웅제약]과 대조약 베믈리디정(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염)[길리어드사이언스코리아(유)]을 2×4 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 테노포비르알라페나미드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이

log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48hr (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
대조약	베믈리디정 (테노포비르 알라페나미드 헤미푸마르산염) [길리어드사이언스 코리아(유)]	85.92±37.19	183.28±109.01	0.417 (0.167~1.000)	0.31±0.28
시험약	베믈리버정 (테노포비르 알라페나미드 헤미타르타르산염) [(주)대웅제약]	87.82±45.51	187.74±112.34	0.500 (0.167-1.000)	0.27±0.19
90% 신뢰구간*		log 0.8953~ 1.1891	log 0.9156~ 1.0751	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=36)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염, 2572-9-ND, ㈜파마코스텍, 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 47 발안지방산업단지 35-2 블록, (출발물질 제조원) Cdymax (India) Pharma Private Limited, No.116/117, KIADB Industrial Area, Jigani, Phase-2, Anekal Taluk, Bangalore - 560105, India

1.4 허가조건

○ 이 의약품은 등재의약품 '베믈리디정(테노포비르알라페나미드푸마르산염)'에 관한 특허 제1612642호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계확인서'가 제출된 의약품임

○ 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우, - 의약품 특허목록 인터넷 홈페이지(http://nedrug.mfds.go.kr)에 공개되는 우선판매품목허가에 따른 판매금지 기간 동안 우선판매품목허가 되거나 또는 판매가 금지될 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토 신청

- 베믈리버정(테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염) 기준 및 시험방법 사전검토 신청 (첨단의약품품질심사과-4717, 2022.8.22.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.9.13.	·	·	·	·
보완요청 일자	2022.12.7.	2022.12.7.	2022.12.7.	·	·
보완접수 일자	2022.12.23.	2022.12.23.	2022.12.23.	·	·
최종처리 일자	2023.1.	·	·	·	·

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																	
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	X	△	△	○	○	○	○	X	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	△	△	△	△	X	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	○	○	X	○	○	
면제사유	동 규정 제28조제5항에 따라 독성, 약리 면제																																	

○ 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)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 민원은 자료제출의약품으로, 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표1]Ⅱ. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품에 해당함.
  ☞ 염변경: 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염→테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염
- 또한, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제28조제5항에 근거하여, 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확한 것을 입증하기 위한 자료는 제출되었으며, 동물실험에서 경구투여 후, 테노포비르의 PK를 평가하여 유사한 흡수패턴을 입증하는 자료는 검토결과 적합한 것으로 판단됨
- 동 민원은 '건강한 성인을 대상으로 DWJ1473 투여 후 약동학 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 경구투여, 반복 교차설계 1상 임상시험'이 핵심임상시험이며, 검토결과 타당함(약효동등성과 검토)

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항바이러스제
- 약리작용 기전 : 바이러스 역전사 효소 억제
- 기허가된 품목의 새로운 염 제제

1.2. 기원 및 개발경위

- [별표 1] 의약품-자료제출의약품-1.새로운 염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품
- 만성 B형 간염 치료는 바이러스의 증식을 억제하는 경구용 항바이러스제 또는 페그인터페론을 치료제로 사용할 수 있음. Tenofovir는 세포 내에서 인산화되어 Tenofovir diphosphate로 전환되며, Tenofovir diphosphate는 역전사 효소를 경쟁적으로 저해하여 B형 간염 바이러스의 DNA 합성을 중단시킴. 앞의 작용으로 인해 B형 간염 바이러스 polymerase를 저해하여 바이러스 복제를 억제시킴. 이러한 Tenofovir의 약제학적 특징을 바탕으로 B형 간염 바이러스 치료제인 베믈리버정을 개발하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법(제출자료 발췌)

- 우리나라는 B 형 간염의 유병률이 높고 만성 B 형 간염은 흔히 간경변증 혹은 간세포암종(이하 간암)을 야기하여 국민건강에 미치는 영향이 매우 크므로 만성 B 형간염의 치료는 매우 중요한 문제임. 만성 B 형 간염의 자연경과 및 치료효과는 지역 및 인종에 따라 차이를 보임. 특히 우리나라 만성 B 형 간염환자는 거의 대부분 유전자형이 C 인 B 형 간염 바이러스(이하 HBV)에 의해 감염됨.
- 대부분의 사람들이 초기 감염 동안에는 증상이 없음. 일부의 사람들은 구토, 피로,복통 등과 같은 증상으로 인한 급격한 발병을 겪기도 함. 흔히 이러한 증상들은 몇 주간 이어지며, 드물게 초기 감염으로 사망함. 증상이

나타날 때까지 약30~180 일이 걸림. 만성 질환을 앓고 있는 대부분의 사람들은 증상이 없으나 간경화 및 간암이 발병할 수 있음. 이러한 합병증으로 인해 만성 질환 환자의 15~25%가 사망함.

- 바이러스는 전염성 혈액이나 체액에 의해 전염됨. 출생 무렵 또는 유년기에 다른 사람의 혈액에 접촉하는 것은 B 형 간염이 흔한 지역에서 B 형 간염에 걸리게 되는 가장 흔한 경로임. B 형 간염이 흔치 않은 지역에서는 정맥주사 또는 성교가 가장 흔한 전염경로임. 다른 위험요인으로는 보건 의료 직종의 종사, 수혈, 투석, 감염된 사람과의 생활, 감염률이 높은 나라로의 여행 등이 있음. 1980 년대에 문신과 침술에 의한 상당수의 발병사례가 있었으나 위생의 개선으로 인해 줄어들었음. B형 간염은 손잡기, 식기의 공유, 키스, 포옹, 기침, 재채기, 모유 수유로는 전염되지 않음.
- 감염은 바이러스에 노출되고 30~60 일 이후에 진단 가능함. 진단은 일반적으로 바이러스의 일부와 바이러스에 대한 항체에 대한 혈액검사를 통해 이루어짐.
- 만성질환을 앓는 환자에게는 테노포비르(tenofovir)나 인터페론(interferon)과 같은 항바이러스제가 유용함. 기존에 사용하던 비리어드® 정(테노포비르디소프록실푸마르산염)는 2001 년부터 HIV 치료제로, 2008 년부터는 HBV 치료제로 승인된 약제이나, 8 년 까지의 장기사용을 하면서 특정 환자군에서 신기능 저하와 골밀도감소 등을 유발할 수 있음이 보고되었음. 이러한 부작용 감소를 위해 길리어드사에서는 전구체 약물인 베믈리디® 정(테노포비르알라페나마이드헤미푸마르산염)을 개발하였음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

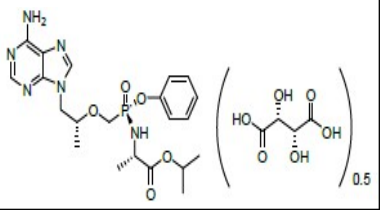
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2022.08.22. 동 품목과 관련한 사전검토 진행(종결; 첨단의약품품질심사과-4717)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염 (Tenofovir Alafenamide hemitartrate)	9-[(R)-2-[[(S)-[[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine hemitartrate	$C_{21}H_{29}N_6O_5P \cdot 1/2C_4H_6O_6$ (Mw 551.51g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (	□ pH	□ 비선광도	□ 굴절률	□ 융점	□ 기타)	

순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타 ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험(미생물한도시험) ■ 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)

- 해당 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

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/ 60±5%RH	용기 HDPE, 마개 LDPE	12개월에서 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/ 75±5%RH		6개월에서 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황 : 해당 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 12개월 및 가속 6개월 제출하였고 모든 항목은 유의적 변화없이 안정함이 확인되는 바 신청 사용기간 '제조일로부터 24개월' 은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」 제28조제5항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가・신고・심사규정」 제28조제5항에 따라 면제

- 다만, 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것을 확인하기 위해서 'Beagle dog을 이용한 경구투여 약물동태시험' 실시

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과(실사 미대상)(임상정책과-12825, 2022.11.29.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 생물약제학시험 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험은 생물약제학시험인 '건강한 성인을 대상으로 DWJ1473 투여 후 약동학 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 경구투여, 반복 교차설계 1상 임상시험'임

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
건강한 성인을 대상으로 DWJ1473 투여 후 약동학 특성 및 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회 경구투여, 반복 교차설계 1상 임상시험								
1상	DW_DWJ1473102	건강한 성인에서 DWC202015와 DWJ1473 단회 투여 시의 약동학 특성 및 안전성을 비교	무작위배정, 공개, 단회투여, 2X4 교차시험	건강한 성인 70명 참여, 36명 완료	대조약 : 길리어드사이언스코리아(유), 베믈리디정 시험약 : 대웅제약㈜, DWJ1473 공복 시 대조약 또는 시험약 1정을 물 150mL와 함께 경구투여	단회	혈장 중 테노포비르알라페나미드의 농도	**·유효성(약동학) 결과** - 테노포비르알라페나미드의 AUC_t 및 C_{max}는 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 0.8~1.25사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등함 **·안전성 결과** - **이상반응** *총 70명의 시험대상자 중 26명의 시험대상자가 이상반응으로 중도탈락하였고, 중대한 이상반응은 발생하지 않았음, 군간 유의한 차이 보이지 않음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								- **임상실험실 검사** *진단검사(혈액학, 혈액화학 및 소변검사) 결과는 모두 정상 범위 또는 임상적으로 의미 없는 범위에 해당하는 수치를 보임 - **활력징후** *각 시점에서 활력징후 측정결과 임상적으로 의미 있는 결과는 나타나지 않음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당 없음

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- **(약효동등성과)** 밸리데이션과 검체 분석을 타당하게 진행하였고, AUCt와 Cmax는 동등성 기준을 만족하였으며, 검체검증분석 결과도 적합함.
- **(종양항생약품과)** 동 시험은 타당하게 진행되었고, 분석 결과 값도 기존의 수치와 유사한 것으로 판단되며, 제출한 임상시험자료는 신청품목의 허가자료로 적합함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	유사 품목	신청 품목
제품명	베플리디정(테노포비르알라페나미드)	베플리버정(테노포비르알라페나미드)
업체	길리어드사이언스코리아(유)	㈜대웅제약
주성분 및 함량	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)	테노포비르알라페나미드헤미타르타르산염 28.94mg (테노포비르알라페나미드로서 25밀리그램)
성상	한 면에'GSI', 다른 한 면에 '25'가 음각된 노란색의 원형 필름코팅정	노란색의 원형 필름코팅정
효능효과	성인의 만성 B형 간염 치료	좌 동
용법용량	1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여한다.	좌 동