의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.06.07.</td><td>접수번호</td><td>20160138359
20160139177</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">길리어드사이언스코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">데스코비정 200/10 mg
데스코비정 200/25 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">엠트리시타빈 [DMF등록번호 : 1646-18-ND(1), 수4945-20-ND(1)]
테노포비르알라페나미드푸마르산염
[DMF등록번호 : 수6273-8-ND, 수6273-9-ND]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1정(360.5mg) 중
엠트리시타빈 200.0, 200.0밀리그램
테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2, 28.0밀리그램
(테노포비르알라페나미드로서 10, 25mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 치료는 HIV 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다.

1. 투여량
성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)

이 약의 투여방법은 표 1과 같다.
표 1: HIV 치료 요법 내 제3의 약제에 따른 이 약의 용량
<table><tr><th>이 약 용량</th><th>HIV 치료 요법 내 제3의 약제
(사용상의 주의사항 '5. 약물 상호작용' 참조)</th></tr><tr><td>이 약 200/10 mg
1일 1회</td><td>리토나비르 또는 코비시스타트와 병용하는
단백질분해효소저해제(Protease inhibitor)</td></tr><tr><td>이 약 200/25 mg
1일 1회</td><td>리토나비르 또는 코비시스타트 없이 투여되는 약물</td></tr></table>
고령자</td></tr>
</table>

		고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. **신장애** 크레아티닌청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만인 환자에서는 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만으로 감소하는 경우 이 약의 투여를 중단한다. **간장애** 경증 (Child-Pugh 등급 A) 또는 중등증 (Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에서는 이 약이 연구되지 않았으므로 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다 ('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조). **소아** 만 12세 미만 또는 체중이 35kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. **2. 투여 방법** 이 약은 음식물 섭취와 관계 없이 경구 투여한다. 필름코팅정을 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다. 투여 시간을 놓친 경우, 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 이 약을 복용하고 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 투여량을 복용하지 말고 다음번부터 통상적인 복용 스케줄을 따라 복용한다. 이 약 복용후 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2017.02.28.
	효능·효과	붙임 참조

	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA(Descovy) - 승인일자: 최초 2016.04.04. - 적응증: DESCOVY is indicated, in combination with other antiretroviral agents, for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 12 years of age and older. EMA(Descovy) - 승인일자: 최초 2016.06.01. - 적응증: Descovy is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 35 kg) infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) PDR 및 영국의약품집 수재 품목		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정욱진, 이윤숙, 최영주
심사부서		종양약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 김소희代 (기시) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 황혜령, 우선욱

* 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**

성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용

○ **용법·용량**

이 약의 치료는 HIV 감염 관리에 경험이 있는 의사가 시작해야 한다.

1. 투여량

성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)

이 약의 투여방법은 표 1과 같다.

표 1: HIV 치료 요법 내 제3의 약제에 따른 이 약의 용량

이 약 용량	HIV 치료 요법 내 제3의 약제 (사용상의 주의사항 '5. 약물 상호작용' 참조)
이 약 200/10 mg 1일 1회	리토나비르 또는 코비시스타트와 병용하는 아타자나비르 리토나비르 또는 코비시스타트와 병용하는 다루나비르 리토나비르와 병용하는 로피나비르
이 약 200/25 mg 1일 1회	돌루테그라비르 에파비렌즈 마라비록 네비라핀 릴피비린 랄테그라비르

고령자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

신장애

크레아티닌청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만인 환자에서는 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.
이 약 투여 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만으로 감소하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

간장애
경증 (Child-Pugh 등급 A) 또는 중등증 (Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에서는 이 약이 연구되지 않았으므로 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다 ('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

소아
만 12세 미만 또는 체중이 35kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2. 투여 방법
이 약은 음식물 섭취와 관계 없이 경구 투여한다. 필름코팅정을 씹거나 으깨거나 분할해서는 안된다.
투여 시간을 놓친 경우, 정상 투여 시점에서 18시간 이내이면 가능한 빨리 이 약을 복용하고 다음부터는 통상적인 복용시간에 그 다음 투여량을 복용해야 한다. 18시간이 지난 후라면 놓친 투여량을 복용하지 말고 다음번부터 통상적인 복용 스케줄을 따라 복용한다.
이 약 복용후 한 시간 이내에 구토가 발생한 경우에는 1정을 추가 복용해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 대부분의 이러한 사례는 여성에서 나타났다. 비만 및 뉴클레오사이드에의 장기간 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여하는 경우 각별히 주의해야 하며, 위험요소가 없는 환자에서도 사례가 보고된 바가 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) B형 또는 C형 간염 바이러스에 동시 감염된 HIV 환자

항레트로바이러스 치료를 받고 있는 만성 B형 또는 C형 간염 환자의 경우 심각하고 치명적일 수 있는 간 이상 반응의 위험이 증가한다.

HIV-1과 C형 간염 바이러스(HCV)에 동시 감염된 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 B형간염 바이러스(HBV)에 활성을 가지지만, 임상적 효능에 대해서는 아직 연구 중이며 완전히 확립되지 않았다.

데스코비를 투여하기에 앞서 B형 간염 바이러스 감염 여부를 확인해야 한다. HIV와 HBV에 동시 감염된 환자에서 이 약의 치료 중단은 간염의 심각한 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. HIV와 HBV 동시 감염 환자가 이 약의 치료를 중단한 경우 치료 중단 후 최소 수개월간 임상 및 임상검사치 추적을 통해 주의 깊게 모니터링해야 한다.

이 약은 HBV 감염 치료에 사용되는 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용 투여해서는 안된다.

3) 면역 재구성 증후군

면역 재구성 증후군은 이 약의 성분인 엠트리시타빈을 포함한 항레트로바이러스제 병용치료를 받는 환자에서 보고된 바 있다. 항레트로바이러스제 병용치료의 초기 단계에서 면역체계가 반응하는 환자는 무통성 혹은 잔여 기회감염(미코박테륨 아비움균(Mycobacterium avium) 감염, 거대세포바이러스(Cytomegalovirus), Pneumocystis jirovecii 폐렴(PCP) 또는 결핵 등)에 대한 염증 반응을 일으킬 수 있다. 이러한 경우 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수도 있다.

면역 재구성 상태에서 자가면역 질환(그레이브스씨 병, 다발성 근염, 길랭-바레 증후군)이 보고되기도 하였으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 여러 달이 지난 뒤 나타날 수도 있다.

4) 다른 약물과의 병용투여

특정 항경련제(예: 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 및 페니토인), 항결핵제(예: 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴), 보세프레비르, 텔라프레비르, 세인트존스워트 및 아타자나비르, 로피나비르, 다루나비르를 제외한 HIV 단백분해효소억제제(PI)와 이 약물의 병용투여는 권장되지 않는다('사용상의 주의사항 5. 약물 상호작용' 참조).

이 약은 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 엠트리시타빈, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용투여해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 기타 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

이상반응에 대한 평가는 2,832명의 HIV-1 감염 환자가 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드를 함유한 약물을 투여 받은 2상 및 3상 임상시험 전체에서 얻은 안전성 데이터를 기반으로 한다. 866명의 치료 경험이 없는 성인 환자가 엘비테그라비르 150 mg/코비시스타트 150 mg/엠트리시타빈 200 mg/테노포비르 알라페나미드(푸마르산염) 10 mg 고정용량복합제(E/C/F/TAF) 형태로 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드와 엘비테그라비르 및 코비시스타트를 투여받은 임상연구에서, 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 설사(7%), 구역질(10%), 두통(6%)이었다.

2) 이상반응 요약 표

신체 기관계 분류 및 빈도에 따른 이상반응은 표 2 와 같다. 빈도는 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 - < 1/10) 및 때때로(≥ 1/1,000 - < 1/100)로 정의하였다.

표 2: 이상반응 목록[1]

혈액 및 림프계 장애	
때때로	빈혈[2]
정신질환	
흔하게	비정상적인 꿈
신경계 장애	
흔하게	두통, 어지럼증
위장장애	
매우 흔하게	구역질
흔하게	설사, 구토, 복통, 헛배부름
때때로	소화불량
피부 및 피하조직 장애	
흔하게	발진
때때로	혈관부종[2,3], 가려움증
근골격 및 결합조직 장애	
때때로	관절통
일반 장애 및 투여 부위 병태	
흔하게	피로

[1] 혈관부종과 빈혈을 제외한(각주 2와 3 참조) 모든 이상 반응은 F/TAF 함유 제품의 임상시험에서 확인되었다. 빈도는 866명의 치료 경험이 없는 성인 시험대상자를 대상으로 48주

간 치료한 3상 E/C/F/TAF 임상시험에서 도출되었다(GS-US-292-0104 및 GS-US-292-0111).

[2] 이 이상반응은 F/TAF 함유 제품 임상시험에서는 관찰되지 않았으나 다른 항레트로바이러스제와 사용된 엠트리시타빈에 대한 임상시험 또는 시판 후 경험에서 확인되었다.

[3] 이 이상반응은 엠트리시타빈에 대한 시판 후 조사에서 확인되었으나, 성인 및 소아를 대상으로 한 무작위 대조 엠트리시타빈 HIV 임상시험에서는 관찰되지 않았다. ' 때때로'로 빈도를 분류한 것은 이 임상연구에서 엠트리시타빈에 노출된 총 환자 수(n = 1,563)에 기초한 통계 연산에 의해 추정한 것이다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

면역 재구성 증후군

항레트로바이러스제 병용 치료(CART)를 시작하는 시점에 심각한 면역 결핍이 있는 HIV 감염 환자의 경우, 무증상 또는 잔류기회감염에 대한 염증 반응이 발생할 수 있다. 자가면역 질환(예: 그레이브스씨 병 등) 또한 보고되었으나 발병 시점은 매우 다양하며 치료 시작 후 수개월 후에 나타날 수도 있다('사용상의 주의사항 1. 경고' 참조).

골괴사증

골괴사증의 사례는 특히 일반적으로 인정되는 위험요소인 진행된 HIV 질환이나 CART에 장기간 노출된 환자에서 보고되었으며 발생 빈도는 알려지지 않았다
('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

지질 임상검사치의 변화

테노포비르 알라페나미드 푸마르산염이 포함된 치료군과 테노포비르 디소프록실 푸마르산염이 포함된 치료군 모두에서 48주차에 공복 지질 지표인 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤, 중성지방이 기저시점 대비 증가하는 것으로 나타났다. 48주차에 이들 평가변수의 기저시점 대비 증가 중앙값은 엘비테그라비르 150 mg/코비시스타트 150 mg/엠트리시타빈 200 mg/테노포비르 디소프록실(푸마르산염) 245 mg(E/C/F/TDF) 치료군에 비해 E/C/F/TAF 치료군에서 더 크게 나타났다(공복 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤, 중성지방에 대한 치료군 간 차 $p < 0.001$). 48주차에, 총 콜레스테롤 대 HDL-콜레스테롤 비율의 기저시점 대비 변화 중앙값(Q1, Q3)은 E/C/F/TAF 치료군에서 0.1(-0.3, 0.5), E/C/F/TDF 치료군에서 0.0(-0.5, 0.4)이었다(치료군 간 차 $p < 0.001$).

대사 지표

항레트로바이러스 요법 중 체중, 혈액 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

4) 소아 환자

치료 경험이 없는 만 12세 이상 18세 미만의 HIV-1 감염 소아 환자가 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드와 엘비테그라비르 및 코비시스타트를 고정용량복합제로 투여 받은 공개라벨 임상연구(GS-US-292-0106)에서 48주에 걸쳐 엠트리시타빈과 테노포비르 알라페나미드의 안전성이 평가되었다. 50명의 청소년 환자에게 엘비테그라비르 및 코비시스타트와 함께 투여된 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드의 안전성 프로필은 성인에서의 프로필과 유사했다.

5) 기타 특수 환자 모집단

신장애 환자

공개라벨 임상연구(GS-US-292-0112)에서 48주에 걸쳐 엠트리시타빈과 테노포비르 알라페나미드의 안전성이 평가되었다. 이 연구에서는 경증 또는 중등증 신장애(콕크로프트 골트 방식에 따른 사구체여과율 추정치[eGFRCG]: 30 - 69 mL/min)를 가진 248명의 HIV-1 감염 환자 (치료 경험이 없는 환자 (n=6) 및 바이러스 억제된 환자(n=242))가 엠트리시타빈, 테노포비르 알라페나미드, 엘비테그라비르 및 코비시스타트를 고정용량복합제로 투여 받았다. 경증 또는 중등증 신장애가 있는 환자에서 이 약의 안전성 프로필은 정상 신기능을 가진 환자에서와 유사하였다.

HIV와 HBV 동시 감염 환자

현재 HIV 치료를 받고 있는 약 70명의 HIV/HBV 동시 감염 환자에 대한 공개라벨 임상연구(GS-US-292-1249)에서 엠트리시타빈, 테노포비르 알라페나미드, 엘비테그라비르, 코비시스타트 고정용량복합제의 안전성이 평가되었다. 이 제한적인 임상경험에 근거해 볼 때, HIV/HBV 동시 감염 환자에서 이 약의 안전성 프로필은 HIV-1 단독 감염 환자에서와 유사하였다('사용상의 주의사항 1. 경고' 참조).

4. 일반적 주의

1) 성관계에 의한 전염 위험

항레트로바이러스 치료를 통한 효과적인 바이러스 억제가 성관계에 의한 전염의 위험을 상당히 감소시키는 것으로 입증되었으나, 위험성을 배제할 수 없다. 전염 방지를 위한 가이드라인에 따라 주의해야 한다.

2) 체중 및 대사 매개변수

항레트로바이러스 치료 중 체중, 혈중 지질 및 혈당 수치가 증가할 수 있다. 이러한 변화는 부분적으로 질병 관리 및 생활 습관과 연관되었을 수 있다. 지질의 경우 일부 사례에서 치료 효과에 대한 것이라는 근거가 있는 반면, 체중 증가의 경우 체중 증가와 특정 치료를 연결 지을 수 있는 확실한 근거가 없다. 혈중 지질 및 혈당 모니터링에 대해서는 확립된 HIV

치료 지침을 참조한다. 지질 장애는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

3) 지방 재분포

항레트로바이러스 치료를 받는 환자에서 중앙부 비만증, 뒷목부위 지방 확대(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확대 및 쿠싱양 외모와 같은 체지방 재분포/축적이 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기간 결과는 현재 알려진 바가 없으며 인과관계 또한 입증되지 않았다.

4) 미토콘드리아 기능 장애

뉴클레오시드와 뉴클레오티드 유사체는 in vitro 및 in vivo에서 다양한 정도의 미토콘드리아 손상을 야기하는 것으로 확인되었다. 자궁 내에서 및/또는 출생 후에 뉴클레오시드 유사체에 노출된 HIV 음성 영아에서 미토콘드리아 기능 장애가 보고된 바 있다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 장애 (빈혈, 호중구 감소증), 대사 장애 (고유산증, 고리파아제혈증)이며, 이러한 반응은 대부분 일시적이다. 일부 후기에 발병되는 신경 장애 (과다근육긴장증, 경련, 이상 행동)가 보고되었으며, 신경 장애가 일시적인지 또는 영구적인지는 현재 알려져 있지 않다. HIV 음성인 소아를 포함하여 자궁 내에서 뉴클레오시드 또는 뉴클레오티드 유사체에 노출된 모든 소아는 임상 및 임상검사치 추적 관찰을 받아야 하며 관련 징후 또는 증상이 나타날 경우에 대비하여 미토콘드리아 기능 장애에 대해 완전하게 조사를 받아야 한다. 이러한 연구 결과는 HIV의 수직 감염을 방지하기 위해 항레트로바이러스 치료를 사용하도록 하는 국가 권장 사항에 영향을 주지 않는다.

5) 잠복 돌연변이가 있는 HIV-1 감염 환자

이 약은 K65R 돌연변이를 가지고 있는 항레트로바이러스 치료 경험이 있는 HIV-1 감염 환자에 대한 사용을 피해야 한다.

6) 삼중 뉴클레오시드 요법

테노포비르 디소프록실 푸마르산염을 라미부딘 및 아바카비르 또는 라미부딘 및 디다노신과 1일 1회 요법으로 병용될 때 초기 단계에 바이러스 실패율 및 내성 발생율이 높다는 보고가 있었다. 따라서 이 약을 제 3의 뉴클레오시드 유사체와 병용할 경우 동일한 문제가 나타날 수 있다.

7) 기회 감염

이 약 또는 다른 항레트로바이러스 치료를 받는 환자의 경우 기회감염 또는 HIV 감염과 관련된 합병증이 발생할 수 있으므로, HIV 관련 질환에 대한 치료 경험이 있는 의사에 의해 면밀히 관찰되어야 한다.

8) 골감소 및 무기질화 결함

골밀도(BMD):

독성시험 및 임상시험에서, 테노포비르알라페나미드푸마르산염(TAF) 및 테노포비르는 골밀도 감소 및 골 전환(bone turnover) 증가를 나타내는 골 대사 생화학적 표지자의 상승과 연관된 것으로 나타났다. 치료경험이 없는 성인 HIV-1 감염 환자에서 엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드/엘비테그라비르/코비시스타트를 투여받은 환자의 15%에서 유의한 골밀도 감소가 확인되었다(“사용상의 주의사항 3. 이상반응” 참조). 이러한 변화의 장기적인 임상적 영향은 알려져 있지 않다.

골절의 병력을 가지고 있거나 골다공증 또는 골감소증의 위험이 있는 성인 및 청소년 HIV-1 감염 환자에 대해서는 골밀도 측정을 고려해야 한다. 칼슘 및 비타민 D 보조제가 모든 환자에게 도움이 될 수도 있다. 골 이상이 의심되는 경우 적절한 진찰을 받도록 해야 한다.

무기질화 결함:

근위세뇨관증과 관련된 골연화증은 뼈의 통증 또는 사지 통증으로 증상이 나타나며 골절에도 영향을 미칠 수 있다. 이러한 골연화증 사례가 테노포비르디소프록실푸마르산염 사용과 관련하여 보고되었다. 근위세뇨관증에 따른 부차적인 저인산혈증 및 골연화증은 테노포비르디소프록실푸마르산염을 포함하는 약물 투여 중 지속적인 또는 악화된 뼈 또는 근육 증상을 보이는 신기능 장애 위험이 높은 환자에서 발생하였다. 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 이 약의 골연화증 위험은 아직 알려지지 않았다.

골괴사증

병인은 다양한 것으로 보이나 (코르티코스테로이드의 사용, 알코올 섭취, 중증의 면역 억제, 높은 체질량 지수 포함) 골괴사의 사례는 특히 진행된 HIV 질환 및/또는 항레트로바이러스제 병용치료에 장기간 노출된 환자에서 보고되었다. 관절 통증, 관절 강직 또는 움직임에 불편함이 있는 경우 의사의 진료를 받아야 한다.

9) 신장애 발생 또는 악화

테노포비르 알라페나미드 투여로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성적으로 노출되어 발생하는 신독성의 위험 가능성은 배제할 수 없다.

테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 이 약 그리고 이 약과 엘비테그라비르, 코비시스타트를 투여한 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다. 이 약을 투여받은 사구체여과율 추정치(eGFR) 50 mL/min 미만의 치료경험이 없는 환자 또는 바이러스 억제 환자에서, 신장 관련 중대한 이상사례 또는 신장 이상반응에 의한 중단은 1% 미만이었다. 기저시점 eGFR이 30 - 69 mL/min인 바이러스 억제 환자 대상 임상시험에서 이 약은 평균 43주 동안 투약되었으며, 기저시점 eGFR이 30 -

50 mL/min인 환자 80명 중 2명(3%)이 신기능 악화로 인해 투약을 영구중단 하였다(“사용상의 주의사항 3. 이상반응“ 참조). 이 약은 크레아티닌 청소율 추정치가 30 mL/min 미만인 환자에는 데이터가 부족하므로 권장되지 않는다.
신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 높다.
모든 환자에서 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백은 이약 치료 시작 전에 평가되어야 하며, 치료 기간중에 모니터링 되어야 한다. 만성 신장질환이 있는 환자의 경우 테노포비르 전구체 투여시 판코니 증후군 발생 위험이 더 크기 때문에, 혈청 인산 수치가 모니터링 되어야 한다. 신기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

10) 간질환

심각한 기저 간질환이 있는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다('용법용량' 참조).

만성 활동성 간염을 포함한 간 기능 장애가 있는 환자는 항레트로바이러스제 병용 치료(CART) 중 간 기능 이상의 발생 빈도가 증가하므로 표준 방식에 따라 모니터링되어야 한다. 이러한 환자에서 간질환 악화 증상이 있는 경우, 치료 일시중단 또는 종료를 고려해야 한다.

11) 내성

In vitro

엠트리시타빈에 대한 감수성 감소는 HIV-1 역전사효소(RT) 내 M184V/I 변이와 관련된다.

테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성이 감소된 HIV-1 분리주에서 HIV-1 RT 내 K65R 변이가 발현되었다. 또한, HIV-1 RT 내 K70E 변이가 일시적으로 관찰되었다.

치료 경험이 없는 환자

통합 분석 시, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 및 GS-US-292-0102 임상시험에서 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드(10 mg)를 엘비테그라비르 및 코비시스타트와 고정용량복합제로 투여 받은 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 환자 중, 바이러스적 실패 확진 시점, 48주차 시점, 또는 시험약 조기중단 시점에 HIV-1 RNA > 400 copies/mL였던 환자의 혈장 HIV-1 분리주에 대한 유전자형 분석이 수행되었다. 48주차까지, 대응되는 기저시점 및 이 약 치료 실패 분리주로부터 평가 가능한 유전자형 데이터를 갖는 14명 중 7명 환자의 HIV-1 분리주에서 하나 이상의 엘비테그라비르, 엠트리시타빈 또는 테노포비르 알라페나미드 내성관련 일차 변이의 발생이 관찰되었으며 (978명 중 7명 [0.7%]), 이와 비교하여 E/C/F/TDF 치료

군에서는 15명 중 7명의 환자에서 관찰되었다 (925명 중 7명 [0.8%]). E/C/F/TAF 투여군에서 나타난 변이는, RT의 경우 M184V/I (n = 7) 및 K65R (n = 1)였고 통합효소의 경우 T66T/A/I/V (n=2), E92Q (n=2), Q148Q/R (n=1) 및 N155H (n=1)였다. E/C/F/TDF 군에서 나타난 변이는, RT의 경우 M184V/I (n=7) 및 K65R (n=2)였고 통합효소의 경우 E92E/Q (n=3) 및 Q148R (n=2)였다. 통합효소에서 엘비테그라비르에 대한 내성 변이가 발생한 두 치료군 내 환자에서 얻은 모든 HIV-1 분리주에서는 RT에서 엠트리시타빈에 대한 내성 변이도 발생했다.

치료 경험이 없거나 바이러스가 억제된 HIV-1 감염 환자의 교차내성

M184V/I 치환된 엠트리시타빈 내성 바이러스는 라미부딘에 대해 교차내성을 보였지만, 디다노신, 스타부딘, 테노포비르 및 지도부딘에 대한 감수성은 유지하였다.

K65R 및 K70E 변이는 아바카비르, 디다노신, 라미부딘, 엠트리시타빈과 테노포비르에 대한 감수성을 감소시키지만 지도부딘에 대한 감수성은 유지하였다.

T69S 이중 삽입 돌연변이, 또는 K65R을 포함한 Q151M 돌연변이 복합체를 가진 다중 뉴클레오시드 내성 HIV-1은 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 저하를 보였다.

5. 약물 상호작용

상호작용 연구는 성인에서만 실시되었다.

이 약은 테노포비르 디소프록실(푸마르산염), 엠트리시타빈, 라미부딘 또는 아데포비르 디피복실을 함유한 약물과 병용 투여해서는 안된다.

엠트리시타빈

In vitro 및 임상 약동학 약물간 상호작용 연구에서 엠트리시타빈과 다른 약물과의 CYP 매개 상호작용의 가능성은 낮은 것으로 나타났다. 엠트리시타빈을 활성 세뇨관 분비에 의해 배설되는 다른 의약품과 병용 투여하는 경우, 엠트리시타빈 및/또는 병용 투여된 약물의 농도가 증가할 수 있다. 신장 기능을 감소시키는 약물은 엠트리시타빈의 농도를 증가시킬 수 있다.

테노포비르 알라페나미드

테노포비르 알라페나미드는 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCPR)에 의해 전달된다. P-gp 활성 및 BCRP에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수의 변화를 일으킬 수 있다. P-gp 활성을 유도하는 약물(예: 리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페노바르비탈)은 테노포비르 알라페나미드의 흡수를 감소시켜 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 낮추고 이 약물의 치료 효과 손실 및 내성 발생을 일으킬 수도 있다. P-gp를 억

제하는 약물(예: 코비시스타트, 리토나비르, 시클로스포린)과 이 약물을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 것으로 예상된다. 이 약과 잔틴 옥시데이즈 억제제(예: febuxostat)의 병용이 테노포비르의 전신 노출을 증가시키는지 여부는 알려지지 않았다.
테노포비르 알라페나미드는 *in vitro*에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6 억제제가 아니며, *생체내* CYP3A4 억제제가 아니다. 테노포비르 알라페나미드는 *in vitro*에서 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. 테노포비르 알라페나미드의 체내 분포는 OATP1B1 및 OATP1B3의 활성에 영향을 받을 수 있다.

기타 상호작용

테노포비르 알라페나미드는 *in vitro*에서 사람 우리딘이인산글루쿠론산전이효소(UGT) 1A1의 억제제가 아니다. 테노포비르 알라페나미드가 다른 UGT 효소의 억제제인지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 *in vitro*에서 비특이 UGT 기질의 글루크론산화 반응을 억제하지 않았다.
이 약의 성분과 병용 투여될 가능성이 있는 약물 간의 상호작용은 표 3과 같다(증가 "↑", 감소 "↓", 변화 없음 "↔"). 기술된 상호작용은 이 약 또는 이 약의 성분을 단일 제제 및/또는 복합제로투여한 연구를 기반으로 하거나 이 약과 병용 시 발생할 가능성이 있는 약물 간 상호작용을 나타낸다.

표3: 이 약의 개별 성분과 다른 약물 간의 상호작용

치료군별 의약품	**의약품 농도에 대한 영향.** **AUC, C_{max},C_{min}의 평균 백분율 변화** [1]	**이 약 병용 투여에 관한 권고**
항감염제		
항진균제		
케토코나졸 이트라코나졸	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 강력한 P-gp 억제제인 케토코나졸 또는 이트라코나졸과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 높일 것으로 예상됨.	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
플루코나졸 이사부코나졸	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 플루코나졸 또는 이사부코나졸과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 높일 수 있음.	이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. (*'용법용량' 참조*).
항결핵제		
리파부틴 리팜피신 리파펜틴	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음.	이 약과 리파부틴, 리팜피신 또는 리파펜틴의 병용 투여는 권장되지 않음.

	P-gp 유도제인 리팜피신, 리파부틴 및 리파펜틴과의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 낮출 수 있으며 이는 치료 효과 손실 및 내성 발생을 야기할 수 있음.	
C형 간염 바이러스 치료제		
보세프레비르 텔라프레비르	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음	보세프레비르 또는 텔라프레비르와 병용 투여 시 테노포비르 알라페나미드의 세포 내 활성 및 임상적 항바이러스 효능에 부정적인 영향을 줄 수 있으므로, 이 약과 보세프레비르 또는 텔라프레비르의 병용 투여는 권장되지 않음.
레디파스비르(1일 1회 90 mg)/ 소포스부비르(1일 1회 400 mg), 엠트리시타빈(1일 1회 200 mg)/ 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 10 mg)[2]	레디파스비르: AUC: ↑ 79% C_{max}:↑ 65% C_{min}:↑ 93% 소포스부비르: AUC: ↑ 47% C_{max}:↑ 29% 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}:↔ C_{min}:↑ 66% 엠트리시타빈: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}:↔	레디파스비르 또는 소포스부비르의 투여량 조정은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. (*'용법용량' 참조*).
레디파스비르(1일 1회 90 mg)/ 소포스부비르(1일 1회 400 mg), 엠트리시타빈(1일 1회 200 mg)/ 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 25 mg)[3]	레디파스비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ 소포스부비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ 소포스부비르 대사물 GS-331007: AUC: ↔	레디파스비르 또는 소포스부비르의 투여량 조정은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름(*'용법용량' 참조*).

	C_{max}:↔ C_{min}:↔ 엠트리시타빈: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔ 테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 32% C_{max}:↔	
항레트로바이러스제		
HIV 단백질분해효소억제제		
아타자나비르/코비시스타트(1일 1회 300 mg/150 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% 아타자나비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
아타자나비르/리토나비르 (1일 1회 300/100mg), 테노포비르 알라페나미드 (10 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% 아타자나비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
다루나비르/코비시스타트 (1일 1회 800/150mg), 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 25 mg)[4]	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}:↔ 테노포비르: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% 다루나비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
다루나비르/리토나비르(1일 1회 800/10 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.

10 mg)	테노포비르: AUC: ↑ 105% C_{max}:↑ 142% 다루나비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	
로피나비르/리토나비르 (1일 1회 800/200mg), 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 10 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↑ 47% C_{max}:↑ 119% 로피나비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.
티프라나비르/리토나비르	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 티프라나비르/리토나비르는 P-gp 유도를 일으킴. 티프라나비르/리토나비르와 이 약 병용시 테노포비르 알라페나미드 노출 감소가 예상됨.	이 약과의 병용 투여는 권장되지 않음.
기타 단백분해효소억제제	영향은 알려져 있지 않음.	기타 단백분해효소억제제와의 병용에 대한 권장 용량 확립에 사용 가능한 데이터가 없음.
기타 HIV 항레트로바이러스제		
돌루테그라비르(1일 1회 50 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 10 mg)[2]	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}:↔ 돌루테그라비르: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.
릴피비린(1일 1회 25 mg), 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 25 mg)	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}:↔ 릴피비린: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}:↔	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.
에파비렌즈(1일 1회 600 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↓ 14% C_{max}:↓ 22%	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.

회 40 mg)[4]		
마라비록 네비라핀 랄테그라비르	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. 테노포비르 알라페나미드의 노출은 마라비록, 네비라핀 또는 랄테그라비르에 영향을 받거나마라비록, 네비라핀 또는 랄테그라비르와 관련된 대사 및 배설 경로에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/25 mg임.
항경련제		
옥스카르바제핀 페노바르비탈 페니토인	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. P-gp 유도제인 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실 및 내성 발생이 야기될 수 있음.	이 약과 옥스카르바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용 투여는 권장되지 않음.
카르바마제핀(1일 2회 100mg에서 300mg으로 적정), 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 200mg/25 mg)[4,5]	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↓ 55% C_{max}:↓ 57% P-gp 유도제인 카르바마제핀과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시켜 치료 효과 소실 및 내성 발성이 야기될 수 있음.	이 약과 카르바마제핀의 병용 투여는 권장되지 않음.
항우울제		
세르트랄린(1일 1회 50 mg), 테노포비르 알라페나미드 (1일 1회 10 mg)[2]	테노포비르 알라페나미드: AUC: ↔ C_{max}:↔ 세르트랄린: AUC: ↑ 9% C_{max}:↑ 14%	세르트랄린 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. (*'용법용량' 참조*).
천연물 의약품		
세인트존스워트 (*Hypericum perforatum*)	이 약 성분과의 상호작용에 대한 연구가 없음. P-gp 유도제인 세인트존스워트와의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 감소시켜치료 효과 소실 및 내성 발생이 야기될 수 있음.	이 약과 세인트존스워트와의 병용 투여는 권장되지 않음.
면역억제제		
시클로스포린	이 약 성분과의 상호작용은 연구되지 않음.	이 약의 권장 용량은 1일 1회 200/10 mg임.

	강력한 P-gp 억제제인 시클로스포린과의 병용 투여는 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도를 높일 것으로 예상됨.	
경구 피임약		
노르게스티메이트 (0.180/0.215mg 1일 1회)/ 에티닐에스트라디올 (0.025mg 1일 1회)/ 엠트리시타빈/테노포비르알라페나미드(1일 1회 200/25 mg)[5]	노르게스트로민: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 노르게스트렐 AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔ 에티닐에스트라디올: AUC: ↔ Cmin: ↔ Cmax: ↔	노르게스티메이트/ 에티닐에스트라디올의 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름*('용법용량' 참조).*
진정/수면제		
미다졸람 경구 투여(1일 1회 2.5 mg), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 25 mg)	미다졸람: AUC: ↔ C_{max}:↔	미다졸람 용량 조절은 필요하지 않음. 이 약의 용량은 병용하는 항레트로바이러스제에 따름. (*'용법용량' 참조*).
미다졸람 정맥내 투여 (1일 1회), 테노포비르 알라페나미드(1일 1회 25 mg)	미다졸람: AUC: ↔ C_{max}:↔	

1 약물 상호작용 연구에서 사용할 수 있는 데이터가 있는 경우.

2 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제로 수행한 연구.

3 엠트리시파빈/릴피비린/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제로 수행한 연구.

4 이 약으로 수행한 연구.

5 이 연구에서 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드는 음식물과 함께 복용되었음.

6. 임부 및 수유부에서의 사용

<u>임신</u>

임신한 여성들을 대상으로 한 충분하고 통제가 잘 된 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 임상시험은 없다. 임신한 여성에서의 이 약 사용과 관련된 데이터는 없거나 제한적이다(300건

미만의 임신 결과). 그러나, 임신 여성(1,000건 이상 노출 결과)에 대한 많은 결과는 엠트리시타빈과 관련된 기형 또는 태아/신생아 독성이 없음을 나타낸다.

동물 실험에서 엠트리시타빈이 수태능 지표, 임신, 태아 발달, 분만 또는 출생 후 발달에 미치는 직접 또는 간접적인 유해 영향은 나타나지 않았다. 동물을 대상으로 한 테노포비르 알라페나미드 연구에서 수태능 지표, 임신 또는 태아 발달에 대한 유해한 영향이 확인되지 않았다.

임신 중 이 약은 잠재적 위험에 비해 잠재적 이익이 타당한 경우에만 사용해야 한다.

<u>모유 수유</u>

테노포비르 알라페나미드가 인간의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 엠트리시타빈은 모유로 분비된다. 동물 실험에서는 테노포비르가 모유로 분비되는 것이 밝혀졌다.

엠트리시타빈과 테노포비르가 신생아/유아에게 미치는 영향에 대한 정보는 충분하지 않다. 따라서 모유 수유 중에는 이 약을 사용해서는 안된다.

유아에게 HIV가 전염되는 것을 방지하기 위해, HIV 감염 여성은 어떠한 상황에서도 모유 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

<u>수태능</u>

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 사람에서의 데이터는 없다. 동물 연구에서는 엠트리시타빈 및 테노포비르 알라페나미드가 또는 교배 또는 수태능 지표에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

만 12세 미만 또는 체중이 35 kg 미만인 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 이용가능한 데이터가 없다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30 mL/min 이상인 성인 또는 청소년(만 12세 이상이고 체중이 35kg 이상)에게는 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만인 경우 이 약의 사용에 관한 데이터가 없으므로, 이 약 치료를 시작해서는 안된다.

치료 중 크레아티닌 청소율 추정치(estimated CrCl)가 30mL/min 미만으로 감소하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 간장애(Child-Pugh 등급 A 또는B) 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh 등급 C)에 대한 이 약의 임상자료가 없으므로, 중증 간장애 환자에서의 사용은 권고되지 않는다('사용상의 주의사항 4. 일반적 주의' 참조).

11. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

이 약 치료 기간 동안 현기증이 보고된 바 있음을 환자에게 알려야 한다.

12. 과량투여 시의 처치

과량 투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다('사용상의 주의사항 3. 이상반응' 참조). 이 약 과량 투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다.

엠트리시타빈은 혈액투석을 통해 제거할 수 있으며, 엠트리시타빈 투여 후 1.5시간 내에 시작되는 3시간 투석 기간 동안 엠트리시타빈 용량 중 약 30%가 제거된다. 테노포비르는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거할 수 있으며, 추출계수는 약 54%이다. 엠트리시타빈 또는 테노포비르가 복막투석에 의해 제거될 수 있는지는 알려져 있지 않다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다
2) 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 담아 보관한다.
3) 병을 밀폐하여 보관한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 엠트리시타빈

* 주성분 제조원 : 유한화학
- 주소 : 경기도 안산시 단원구 지원료 45
- DMF 등록번호 : 1646-18-ND(1)
* 주성분 제조원 : Evonik Technochemie
- 주소 : GmbH Gutenbergstrasse 2, D-69221 Dossenheim, Germany
- DMF 등록번호 : 수4945-20-ND(1)

○ 테노포비르알라페나미드푸마르산염
* 주성분 제조원 : Gilead Alberta ULC
- 주소 : 1021 Hayter Road NW, Edmonton, Alberta, T6S 1A1, Canada
- DMF 등록번호 : 수6273-8-ND
* 주성분 제조원 : Esteve Quimica, SA
- 주소 : Poligon Industrial s/n, Celra, Girona, 17460, Spain
- DMF 등록번호 : 수6273-9-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

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

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호 나목에 의한 재심사 대상의약품임 - 재심사기간 : 허가일로부터 ~ 2022.09.12 (6년 잔여) - 재심사신청기간 : 2022.09.13 ~ 2022.12.12 (3개월)
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
3. 위해성관리계획(의약품심사조정과1321, 2017. 2. 28.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 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	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.06.07.				2015.12.02.
보완요청 일자		2016.09.02.	2016.09.02.	2016.08.11.	3,4. 2016.03.08.
보완접수 일자		2016.11.09.	2016.11.09.	2016.12.07.	3,4. 2016.05.18.
최종처리 일자	2017.02.28.				1,2. 2016.01.04. 3,4. 2016.06.29.

1. 엠트리시타빈 1646-18-ND(1)
2. 엠트리시타빈 수4945-20-ND(1)
3. 테노포비르알라페나미드푸마르산염 수6273-8-ND
4. 테노포비르알라페나미드푸마르산염 수6273-9-ND

<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) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 제품명: 데스코비정
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항 HIV-1 기전의 복합제
- 효능·효과: 성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용
- 데스코비정은 젠보야정의 기허가 성분(테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF), 엘비테그라비르(EVG), 코비시스타트(cobi), 엠트리시타빈(FTC)) 중 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF), 엠트리시타빈(FTC) 2가지 성분의 고정용량복합제(FDC)이다.

  테노포비르(TFV)는 HIV-1 역전사를 억제하는 뉴클레오티드 유사제이며, 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF)은 테노포비르(TFV)의 전구물질(prodrug)이다.
- 안전성 및 유효성 요약

- HIV-1 감염 환자를 대상으로 2개의 치료적 확증 임상시험은 치료받은 적이 없는 환자에 대해(study 104, 111), 1개의 치료적 확증 임상시험은 적어도 6개월간 바이러스학적으로 억제되어 있는(즉 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인) 환자에 대해(study 109) 임상시험이 수행되었고, 이를 통해 데스코비정에 대한 안전성 및 유효성을 입증함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 데스코비정200/10 mg, 데스코비정200/25 mg,
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 화학요법제 (629)
- 약리작용 기전 : 항 HIV-1 기전의 복합제(2NRTI)
- 기타 약물의 간단한 설명: 엠트리시타빈(FTC, F) 및 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 고정용량복합제(FDC)

1.2. 기원 및 개발경위

- 엠트리시타빈(FTC): NRTI 기전의 항HIV-1 성분. 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여한다. 성인 및 4개월 이상의 소아에 투여 가능하다. 스트리빌드정(EVG/COBI/FTC/TDF)과 트루바다정(FTC/TDF), 젠보야정(EVG/COBI/FTC/TAF)의 주성분 중 하나이다.
- 테노포비르(TFV): NRTI 기전의 항HIV-1 성분. 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여함. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)이 prodrug이다. 비리어드정(TDF), 트루바다정(FTC/TDF)의 주성분 중 하나이다.
- 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트(TAF): TFV의 prodrug. TAF는 **TDF 치료에 비해 단백뇨, 신장 모니터링 필요성, 뼈 무기질침착에 미치는 영향을 크게 감소시킴.**

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HIV-1 감염은 전 세계 감염자 수가 약 3,500만 명에 달하는, 생명을 위협하며 주요 공중보건 관심사인 심각한 질병. 표준적인 HIV-1 감염 치료에는 바이러스 복제를 검출 가능 한계 미만으로 억제하고, CD4 세포 수를 증가시키며, 질병 진행을 막는 복합 항레트로바이러스요법(ART)이 이용된다.
- ART 초치료 HIV 감염 환자들의 현행 치료 지침에 따르면 초기 치료는 2개의 뉴클레오시(티)드 역전사효소 억제제(N[t]RTIs)와 비뉴클레오시드 역전사 효소 억제제(NNRTI), 강화 단백질분해효소억제제(PI) 또는 통합효소 억제제(INSTI) 중 하나로 구성된다. 바이러스 억제 HIV 감염 환자들은 안전성 또는 내약성 문제, 요법 단순화를 이유로 현재 요법을 바꿀 수 있다. FDC 요법은 순응도 증가와 임상 및 바이러스 결과의 개선 효과를 입증하였으므로, 모든 환자 모집단은 이 요법을 하루 한 번 사용함으로써 도움을 얻을 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약물의 사용에 동반되는 주요 확인된 위험은 신독성이다. 이 위험은 일부 환자들의 크레아티닌 증가, 단백질 손실량 증가 및 간헐적인 근위신장세뇨관질환(PRT)(판코니 증후군 포함) 사례와 관련이 있다. 항레트로바이러스요법 시작 후 골밀도(BMD)의 감소도 관찰되었다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

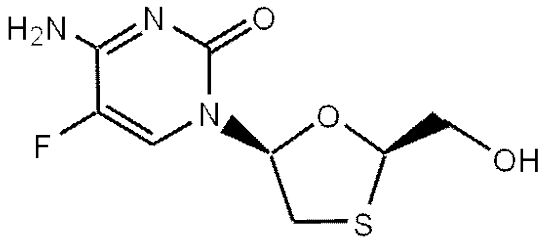
- 해당사항 없음

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

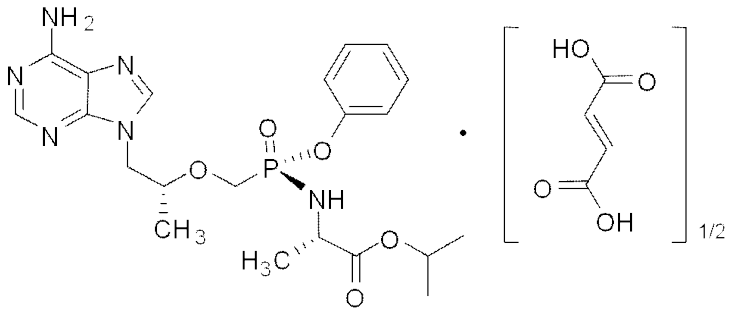
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 5-Fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine
- 일반명 : 엠트리시타빈(Emtricitabine)
- 분자식 : $C_8H_{10}FN_3O_3S$ (MW 247.24)
- 구조식 :



- 명칭 : Propan-2-yl N-[(S)-({[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl]oxy} methyl) (phenoxy)phosphoryl] -l-alaninate, (2E)-but-2-enedioate (2:1)
- 일반명 : 테노포비르알라페나미드푸마르산염(Tenofovir Alafenamide Fumarate (TAF Fumarate))
- 분자식 : $C_{23}H_{31}O_7N_6P$ (MW 534.5)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 엠트리시타빈(Elvitegravir)

■ 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*

• 테노포비르알라페나미드푸마르산염

■ 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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	병/HDPE 마개/PP	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	50℃/주변습도		기준 내 적합
	-20℃		기준 내 적합
	1,200,000 lux	노출	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

• 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보

존시험에서 변화·변동 없이 품질이 유지되므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

- 단기간 온도 변화(-20℃, 50℃, 60℃에서 4~7일간)에서 정제의 품질에 영향을 주지 않았음

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제2항에 따라 독성자료 및 약리자료 면제
  (개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있다.)
  - Descovy: 미국의약품집 및 영국의약품집 수재품목

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 자료제출증명서(TOC) 제출: EU TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 30건(치료적 확증 임상시험 3건 포함)

6.5. 유효성 및 안전성

단계	대상환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
[GS-US-292-0104]				
3상	HIV 감염, ART 초치료 성인 시험대상자	**시험약** E/C/F/TAF (150/150/200/10mg) **대조약** STB (150/150/200/300mg)	*1차 평가변수: 제48주 유효성 (HIV-1 RNA< 50copies/mL)	**[유효성]** ·일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 시험대상자의 백분율 => **E/C/F/TAF 93.1%, STB 92.4%**(CI= -2.6, -4.5). => -12% 한계보다 컸으므로 비열등. **[안전성]** · AE 발생률 유사
[GS-US-292-0111]				
3상	Treatment-naive HIV환자	**시험약** E/C/F/TAF (150/150/200/10mg) **대조약** STB (150/150/200/300mg)	*1차 평가변수: 제48주 유효성 (HIV-1 RNA< 50copies/mL)	**[유효성]** ·일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 시험대상자의 백분율 => **E/C/F/TAF 91.6%, STB 88.5%**(CI= -1.0, -7.1). => -12% 한계보다 컸으므로 비열등.

단계	대상환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
				[안전성] · AE 발생률 유사
[GS-US-292-0109]				
3상	viral-suppresed HIV환자 (전환하는 환자)	**시험약** E/C/F/TAF로 전환 **대조약** F/TDF+제3제제 지속	*1차 평가변수: 제48주 유효성 (HIV-1 RNA< 50copies/mL)	**[유효성]** ·일차 유효성 평가변수: FDA 정의 스냅샷 알고리즘을 사용시 제48주에 HIV-1 RNA<50 copies/mL인 시험대상자의 백분율 => **E/C/F/TAF 95.6%, 지속 92.9%**(CI= -0.3, -5.6). => -12% 한계보다 컸으므로 비열등. **[안전성]** · AE 발생률 유사

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ART 초치료 성인에서, E/C/F/TAF FDC는 제48주 평가변수에서 STB 대비 비열등성을 입증하였음.
- 바이러스 억제 성인에서, E/C/F/TAF로 전환하는 것은 제48주에서 FTC/TDF+제3의 제제(STB, ATR, ATV/boosted+TVD)를 지속하는 것 대비 비열등성을 입증하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군과 대조군간 이상사례(AE) 프로필이 유사했음. ART 초치료 성인에서 가장 흔하게 보고된 AE는 설사, 구역질, 두통 및 상기도 감염, 그리고 STB 및 기타 TVD 기반 요법의 이전 연구의 증례들과 전반적으로 일치하는 증례들이 보고됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음(신약 전문공개 해당)

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- HIV-1 감염 환자를 대상으로 2개의 치료적 확증 임상시험은 치료받은 적이 없는 환자에 대해(study 104, 111), 1개의 치료적 확증 임상시험은 적어도 6개월간 바이러스학적으로 억제되어 있는(즉 HIV-1 RNA < 50 copies/mL인) 환자에 대해(study 109) 임상시험이 수행되었고, 이를 통해 데스코비정에 대한 안전성 및 유효성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(Descovy, 2016.04.04.), 유럽(Descovy, 2016.06.01.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	기허가품목(유사품목)	허가사항
제품명	젠보야정	데스코비정200/10, 200/25mg
회사명	(유)길리어드사이언스코리아	(유)길리어드사이언스코리아
허가일	2016.09.13	2017.02.28.
주성분	이 약 1정(1082mg) 중 엘비테그라비르 150밀리그램 엠트리시타빈 200밀리그램 코비시스타트이산화규소 288.5밀리그램(코비시스타트 150mg) 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 11.2밀리그램(테노포비르 알라페나미드 10mg)	이 약 1정(360.5mg) 중 엠트리시타빈 200.0밀리그램 테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2, 28.0밀리그램(테노포비르알라페나미드로서 10, 25mg)
성상	한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “510”이 새겨진 초록색의 장방형 필름코팅정	한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “210”이 새겨진 회색의 직사각형 필름코팅정이다. 한 면에 “GSI”, 다른 한 면에 “225”가 새겨진 파란색의 직사각형 필름코팅정이다.
효능 효과	항레트로바이러스 치료 경험이 없거나, 기존 항레트로바이러스 치료 요법에 치료 실패 없이 적어도 6개월 이상의 안정된 바이러스 수치 억제 효과를 보이며(HIV-1 RNA < 50 copies/mL), 이 약의 개별 성분에 대한 알려진 내성 관련 치환이 없는 성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 HIV-1 감염 치료	성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	**허가일**	2017.02.28.
제품명	데스코비정200/10, 200/25mg	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 0.1 (2016.10.)
주성분 및 함량	이 약 1정(360.5mg) 중 엠트리시타빈 200.0, 200.0밀리그램 테노포비르알라페나미드푸마르산염 11.2, 28.0밀리그램(테노포비르알라페나미드로서 10, 25mg)		
효능·효과	성인 및 청소년(만 12세 이상으로 체중 35 kg 이상)의 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염 치료를 위해 다른 항레트로바이러스 제제와 병용		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
신독성 잠재적 근위세뇨관병증/BMD 소실로 인한 골 사례 안구에의 영향(후포도막염) 지방위축증	○ 일반적인 감시활동: 약사법 제37조의 3, 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제47조, 의약품 등 안전성 정보관리 규정에 따라 안전관리책임자가 수행한다. ㉮ 개별 증례 안전성 보고(ICSR)의 처리 및 추적관찰 ㉯ 해당하는 경우, 한국에서 중점 추적관찰 설문지(예: 임신에서의 안전성)가 사용된다. ㉰ 글로벌 시판 후 누적 검토 등, 실마리정보 탐지 및 평가.	○ 첨부분서(안) : 한국의 의약품 허가사항(PI)를 통해 정보를 제공한다. ○ 의약사 등 전문가용 :국내 시판 후 조사 실시 예정임 ○ 안전사용보장 조치:일반적인 감시활동, 임상시험진행 등

	⑦ 규제당국 및 윤리위원회를 위한 누적 안전성 보고(DSUR, PSUR 및 기타 정기 보고 포함) 작성	
3. 중요한 부족정보		
없음		