

안전성·유효성 심사결과 공개

(☑최초, □변경)

2011 년 08월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	(주)유한양행	② 문서번호	20110051571 2011.05.06
③ 제품명	비리어드정(테노포비어 디소푸록실푸마르산염)	④ 구분	수입, 신약, 629
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(693.36mg) 중 테노포비어 디소프록실 푸마르산염 별첨규격(전과동) 300 밀리그램		
⑥ 성상	연한 청색의 아몬드 모양의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	<p>1.HIV-1 감염 성인에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여한다. 이 약은 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다.</p> <p>2. 만성B형간염 성인에서의 만성B형간염을 치료한다. HBV감염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.</p> <p>- 이 적응증은 기본적으로 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자보다 적은 수의 라미부딘 또는 아데포비어 디피복실 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 한다. 대상환자는 대상성 간질환을 앓고있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자였다.</p> <p>- 이 약은 만성B형간염과 비대상성 간질환을 앓고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었다.</p> <p>- 시험개시시 라미부딘 또는 아데포비어 관련 치환이 된 환자의 수가 적어 해당 환자에 있어서 효능에 대한 결론을 내릴 수는 없었다.</p>		
⑧ 신청용법·용	1. 성인 : HIV-1 또는 만성B형간염 치료를 위해 1일 1회 1정(300mg)		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

량	<p>복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다. <u>만성B형간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았다.</u></p> <p>2. 신장애환자 이 약을 중등도-중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다. (이하생략)</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 48개월
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)
⑫ 국내외 사용현황	미 FDA 변경승인(HBV) 2008.8.11 EU 변경승인(HBV) 2008.4.23
⑬ 관련조항	제25조제2항제7호 허가사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항) 변경
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>1) 트루바다정(유한양행) : 테노포비어디소푸록실푸마르산염이 포함된 복합제제 - 희귀의약품, 엠트리시타빈+테노포비어디소푸록실푸마르산염 함유제제</p> <p>2) 헵세라정(아테포비어디피복실) 효능효과</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>혈청 아미노전이효소 (ALT 또는 AST) 가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 활동성 B형 간염 바이러스 감염증 환자의 치료 (조직학적, 바이러스학적, 생화학적, 혈청학적 반응을 근거로 대상성 간기능을 나타내는 HBeAg+ 및 HBeAg- 만성 B형 간염 환자 및 대상성 혹은 비대상성 간기능을 나타내는 라미부딘 내성 B형 간염 환자)</p> </div> <p>붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 노비르정, 한국애보트

효능효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였음.

○ 효능효과

1.HIV-1 감염

성인에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한다.

이 약은 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다.

2. 만성B형간염

성인 만성B형간염을 치료한다.

(만성 B형 간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의를 고려할 것)

○ 용법용량

1. 성인 : HIV-1 또는 만성B형간염 치료를 위해 1일 1회 1정(300mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.

만성B형간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았다.

2. 신장애환자

이 약을 중등도-중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율이 <50mL/min인 환자의 경우 표1을 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침은 혈액 투석이 필요한 말기 신장병 환자를 포함하여 여러 가지 수준의 신장애가 있고 HIV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터링해야 한다(경고3참조).

경증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 50-80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링한다(경고3참조).

표 1 크레아티닌 청소율에 따른 복용 간격 조절

	크레아티닌 청소율(mL/min) ^a			혈액 투석 환자
	≥50	30-49	10-29	
권장되는 300mg 복용 간격	24시간마다	48시간마다	72-96시간 마다	7일마다 또는 투석 약 12시간 후 ^b

a. 이상(제지방) 체중을 이용하여 계산한다.

b. 일반적으로 1주일에 약 4시간 동안의 3회 혈액 투석으로 가정하여 일주일에 한 번 투여한다.
이 약은 투석이 끝난 후 투약해야 한다.

테노포비어의 약동학은 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서 평가된 바가 없으므로 이 환자에 대한 투여지침은 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

이 약의 구성성분인 테노포비어를 포함한 뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용요법으로 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났다. 비만 및 장기간의 뉴클레오사이드 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여할 경우 각별한 주의해야 하며, 알려진 위험요소가 없었던 환자에서도 사례가 보고된 적이 있다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 아미노기전이효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 치료 중단 후 간염 악화

이 약을 포함한 항HBV 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화와 관련이 있을 수 있다. 이 약의 투약을 중단한 HBV 감염 환자는 수개월 이상 임상적 또는 실험실적 추적검사를 통해 면밀히 모니터링되어야 한다. 적합할 경우 B형 간염치료를 다시 시작할 수 있다.

3) 신장애 발생 또는 악화

테노포비어는 원칙적으로 신장에서 배설된다. 이 약을 복용한 환자에서 급성 신부전증 및 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고되었다.

치료를 시작하기 전 및 이약의 치료를 받는 동안 임상적으로 적절하게 모든 환자의 크레아티닌 청소율을 계산하는 것이 권장된다. 과거 아데포비어 제제를 복용하던 중 신장애를 겪었던 환자를 비롯한 신장애의 위험이 있는 환자의 경우에는 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링해야 한다.

크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 모든 환자에서는 테노포비어의 복용 간격을 조절하고 신장 기능을 정기적으로 모니터링하는 것이 좋다. 이 복용 지침을 사용하여 투약한 신장애 환자에 대한 안전성 및 유효성에 대한 데이터가 없으므로, 신장 독성의 잠재적 위험 대비 이 약 치료의 잠재적 이득을 평가해야 한다.

신독성이 있는 약물을 함께 투여하거나 최근에 투여한 경우에는 이 약을 투여하지 않는다.

4) 다른 약과의 병용투여

이 약은 테노포비어 디소프록실 푸마레이트가 포함된 복합제(테노포비어/엠트리시타빈의 복합제 또는 테노포비어/엠트리시타빈/에파비렌즈의 복합제) 또는 아데포비어와 병용투여하지 않는다.

5) HIV-1과 HBV에 동시에 감염된 환자

HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약은 HIV-1와 HBV에 동시 감염된 환자에게 적절한 항레트로바이러스 병용요법의 일환으로만 사용해야 한다.

이 약의 치료를 시작하기 전 모든 HBV감염환자에게 HIV-1 항체 검사를 권해야 한다. 또한 모든 HIV-1 감염환자가 이약의 치료를 시작하기 전에 만성B형간염 검사를 받는 것이 권장된다.

6) 골밀도 감소

골절의 병력을 가지고 있거나 골감소증의 위험이 있는 환자에서는 골밀도(BMD) 모니터링을 실시해야 한다. 비록 칼슘 및 비타민 D 보조제의 효과는 연구되지 않았지만 이러한 보조제는 모든 환자에게 도움이 될 수 있다. 골 이상이 의심되는 경우 진찰을 받아야 한다.

시험 903 에서 144주간 테노포비어 치료를 받은 HIV 감염 환자에서 초기보다 BMD가 감소되는 현상이 요추 및 팔꿈치에서 나타났다. 144주차 환자의 요추 BMD 평균감소율은 '스타부딘+라미부딘+에파비렌즈(-1.0%±4.6) 투여군'보다 '테노포비어+라미부딘+에파비렌즈(-2.2%±3.9) 투여군'이 더 컸다. 팔꿈치에서 BMD의 변화는 두 치료 그룹에서 비슷하게 나타났다('테노포비어 그룹에서 -2.8%±3.5' vs. '스타부딘 그

룹에서 $-2.4\pm 4.5'$). 두 그룹에서 BMD 감소는 대부분 초기 24-48주 사이에 일어났으며 이러한 감소는 144주까지 유지되었다. 척추에서 BMD가 5% 이상 감소한 환자 또는 관골에서 BMD가 7% 이상 감소한 환자는 테노포비어 그룹에서 28%, 스타부딘 그룹에서 21%였다. 임상적으로 관련된 골절(손가락 및 발가락 제외)이 테노포비어 그룹에서는 4명, 스타부딘 그룹에서는 6명에서 보고되었다. 또한 스타부딘 그룹에 비해 테노포비어 그룹에서, 빠른 골 교체를 암시하는 골 대사의 생화학 표지(혈청 골 특이성 알칼리 포스파타아제(bone specific alkaline phosphatase), 혈청 오스테오칼신, 혈청 C-텔로펩타이드 및 노중 N-텔로펩타이드)가 유의하게 증가했다. 혈청 부갑상선 호르몬 농도 및 1,25 비타민 D 농도 역시 테노포비어 그룹에서 더 높았다. 골 특이성 알칼리 포스파타아제를 제외하고 이러한 변화는 정상 범위 안에 들었다.

테노포비어의 사용과 관련하여, 골절을 유발할 수 있고 근위 신장 세노관증과 관련된 골연화증 사례가 보고되었다.

만성 HBV 감염환자에게 이 약이 뼈에 끼치는 영향은 연구된 바 없다.

7) 지방 재분포

중심 비만증, 뒷목 지방 확장(버팔로 혹), 말초 소모증, 안면 소모증, 유방 확장 및 쿠싱양을 포함한 HIV 감염 환자의 체지방 재분포/축적이 항레트로바이러스 병용치료를 받는 환자에게서 관찰되었다. 이러한 현상의 기전 및 장기적 결과는 현재 알려지지 않았다. 인과 관계 또한 입증되지 않았다.

8) 면역 재구성 증후군

면역 재구성 증후군은 이 약을 포함한 항레트로바이러스제 병용치료를 받은 HIV 감염 환자에서 보고되었다. 항레트로바이러스제 병용치료의 초기 단계에서 면역 체계가 반응하는 환자는 무통 또는 잔류 기회 감염(Mycobacterium avium 감염, 거대세포바이러스, Pneumocystis jirovecii 폐렴(PCP) 또는 결핵 등)에 대한 염증 반응을 일으킬 수 있다. 이러한 경우 추가적인 평가 및 치료가 필요할 수 있다.

9) 초기 바이러스학적 부전

HIV 감염 환자의 임상 시험에서 세 가지 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)만 포함되어 있는 특정 요법이 일반적으로 두 가지 NRTI와 비뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 또는 HIV-1 단백질 분해 효소 억제제가 포함된 삼중 약물 요법보다 효과가 없다는 것이 증명되었다. 특히, 초기 바이러스학적 부전 및 높은 저항성 치환율이 보고되었다. 따라서 삼중 뉴클레오사이드 요법을 수행할 경우 주의해야 한다. 삼중 뉴클레오사이드 요법을 사용하여 치료를 받는 환자는 주의 깊게 모니터링하여야 하며 치료 방법의 수정을 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 다른 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) 임상 시험에서의 이상반응

임상 시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상 시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율에 반영되지 않을 수도 있다.

HIV에 감염된 환자의 임상 시험

12,000명 이상의 환자가 테노포비어 단독 또는 기타 항레트로바이러스 의약품과 병용하여 임상시험과

확대임상시험(expanded access studies)에서 최소 28일부터 215주까지 치료를 받았다. 총 1,544명의 환자가 임상 시험에서 1일 1회 테노포비어 300mg을 투약 받았으며 11,000명 이상의 환자가 확대임상시험에서 이 약을 투약 받았다.

세 가지 대규모 대조 임상 시험에서 발열, 설사, 두통, 통증, 우울증, 무력증 및 구역질이 가장 흔한 이상반응(발병률 10% 이상, 등급 2-4)으로 확인되었다.

가. 치료 경험이 없는 HIV 감염 환자

시험 903 - 치료 관련 이상반응 : 144주 동안 테노포비어(N=299) 또는 스타부딘(N=301)을 라미부딘 및 에파비렌즈와 병용하여 치료받은 600명의 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 가장 흔한 이상반응은 경증-중등도의 위장장애 및 현기증이였다.

경증의 이상반응(등급 1)은 두 치료제에서 비슷하게 발생했으며 현기증, 설사 및 구역질 등이 이에 해당한다. 선택 치료 시 치료 관련 중등도 이상반응부터 중증 이상반응이 표 2에 요약되어 있다.

표 2 시험903(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응^a(등급 2-4)

	테노포비어 +라미부딘+에파비렌즈	스타부딘 +라미부딘+에파비렌즈
	N=299	N=301
전신		
두통	14%	17%
통증	13%	12%
발열	8%	7%
복통	7%	12%
요통	9%	8%
무력증	6%	7%
소화계		
설사	11%	13%
구역질	8%	9%
소화불량	4%	5%
구토	5%	9%
대사 장애		
지방이영양증 ^b	1%	8%
근골격		
관절통	5%	7%
근육통	3%	5%
신경계		
우울증	11%	10%
불면증	5%	8%
현기증	3%	6%
말초 신경병증 ^c	1%	5%
불안증	6%	6%
호흡계		
폐렴	5%	5%
피부 및 사지		
발진반응 ^d	18%	12%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.

b. 지방이영양증은 프로토콜에서 정의된 증후군이 아니라 시험자가 기술한 다양한 이상반응을 의미한다.

c. 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함한다.

d. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성 발진 및 농포성발진 등이 있다.

시험 934 - 치료와 관련된 이상반응 : 항레트로바이러스 치료 경험이 없는 511명의 환자가 에파비렌즈와 테노포비어 + 엠트리시타빈의 병용요법(N=257) 또는 에파비렌즈와 지도부딘/라미부딘 복합제의 병용요법(N=254)으로 치료받았다. 이 시험에서 관찰된 이상반응은 치료 경험이 있거나 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 이전 시험과 일반적으로 일치했다(표 3).

표 3 시험 934(0-144주)에서 5% 이상 발생이 보고된 치료 관련 이상반응^a (등급 2-4)

	테노포비어 + 엠트리시타빈 + 에파비렌즈 ^b N=257	지도부딘/라미부딘 + 에파비렌즈 N=254
위장 장애		
설사	9%	5%
구역질	9%	7%
구토	2%	5%
일반 장애 및 투약 부위 병태		
피로	9%	8%
감염 및 전염		
부비동염	8%	4%
상기도 감염	8%	5%
코인두염	5%	3%
신경계 장애		
두통	6%	5%
어지러움	8%	7%
정신 장애		
우울증	9%	7%
불면증	5%	7%
피부 및 피하 조직 장애		
발진반응	7%	9%

- a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.
- b. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈 + 테노포비어 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비어/엠트리시타빈 복합제를 투여받았다.
- c. 발진 반응에는 발진, 박탈성 발진, 전신성 발진, 반점성 발진, 반구진성 발진, 소양증 발진 및 수포성 발진이 포함된다.

나. 치료 경험이 있는 HIV 감염 환자

치료와 관련된 이상반응 : 치료 경험 있는 환자에서 나타난 이상반응은 구역, 구토 및 복부팽만과 같은 경증-중등도의 위장 이상반응 등 치료 경험이 없는 환자에서 나타난 이상반응과 일반적으로 일치했다. 1% 미만의 환자가 위장관계 이상반응으로 임상 시험을 중단했다.(시험 907). 시험 907의 처음 48주 동안에 발생한 중등도부터 중증의 치료와 관련된 이상반응에 대한 요약 내용은 표 4에 나와 있다.

표 4 시험 907(0-48주)에서 3% 이상발생이 보고된 치료 관련 이상반응^a(등급 2-4)

	테노포비어 (N=368) (0-24주)	위약 (N=182) (0-24주)	테노포비어 (N=368) (0-48주)	테노포비어(위약에서 테노포비어로 교체) (N=170) (24-48주)

전신				
무력증	7%	6%	11%	1%
통증	7%	7%	12%	4%
두통	5%	5%	8%	2%
복통	4%	3%	7%	6%
요통	3%	3%	4%	2%
흉통	3%	1%	3%	2%
발열	2%	2%	4%	2%
소화계				
설사	11%	10%	16%	11%
구역	8%	5%	11%	7%
구토	4%	1%	7%	5%
식욕부진	3%	2%	4%	1%
소화불량	3%	2%	4%	2%
복부팽만	3%	1%	4%	1%
호흡계				
폐렴	2%	0%	3%	2%
신경계				
우울증	4%	3%	8%	4%
불면증	3%	2%	4%	4%
말초신경병증 ^b	3%	3%	5%	2%
어지러움	1%	3%	3%	1%
피부 및 사지				
발진반응 ^c	5%	4%	7%	1%
발한	3%	2%	3%	1%
근골격				
근육통	3%	3%	4%	1%
신진 대사				
체중 감소	2%	1%	4%	2%

a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 모든 치료 관련 이상반응을 기반으로 한다.

b. 말초 신경병증은 말초 신경염 및 신경병증을 포함한다.

c. 발진 반응에는 발진, 가려움증, 반구진발진, 두드러기, 수포성발진 및 농포성발진 등이 있다.

만성 B형 간염 환자의 임상 시험

가. 만성 B형 간염 및 대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 환자에 대한 임상 시험

치료와 관련된 이상반응: 만성B형간염 환자에 대한 대조 임상시험(0102 및 0103)에서 48주간의 이중 맹검 기간 동안 이약 치료를 받은 대상자가 더 많이 구역을 경험했다(이 약 9% vs 아데포비어 디피복실 제제 2%). 이 약으로 치료를 받은 환자 중 5% 이상이 보고한 기타 치료 관련 이상반응으로는 복통, 설사, 두통, 현기증, 피로, 코인두염, 요통, 피부 발진이 포함된다.

이 시험에서 최대 144주 동안 이 약으로 지속적인 치료를 받은 환자에게서 내약성 프로파일(이상반응의 특성 또는 심각도)에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

나. 만성 B형 간염 및 비대상성 간 질환을 앓고 있는 성인 대상자에 대한 임상 시험

소규모의 무작위 이중 맹검, 활성 대조 시험(0108)에서 CHB와 비대상성 간 질환을 앓고 있는 환자를 최대 48주 동안 이 약 또는 기타 항바이러스 약물로 치료했다. 이 약 치료를 받은 45명의 환자가 가장 자주 보고했던 치료 관련 이상반응은 복통(22%), 오심(20%), 불면증(18%), 가려움증(16%), 구토(13%), 현기증(13%), 발열(11%)이었다. 45명 환자 중 2명(4%)은 48주간의 시험 기간 중 간 질환이 진행됨에 따라

사망했다. 45명의 환자 중 3명(7%)은 이상반응으로 인해 치료를 중단했다. 45명의 환자 중 4명(9%)은 혈청 크레아티닌이 0.5 mg/dL 증가되었다(또한 1명은 48주 동안 혈청 인산이 2mg/dL 미만으로 되었다). 이러한 환자 중 3명(초기에 Child-Pugh 지수가 10이하이고, MELD 지수가 14이상이었음)은 신장 손상이 악화되었다. 이 약과 비대상성 간 질환이 모두 신장 기능에 영향을 줄 수 있으므로, 이 모집단에서 이 약이 신장 손상에 미친 영향이 어느 정도인지 알아내기는 어렵다.

45명의 대상자 중 한 명은 48주의 시험기간 중 치료 시 간염 발적을 겪었다.

2) 시판 후 조사

테노포비어가 승인된 후 사용하는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 시판 후 이상반응은 불명확한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 항상 확실하게 발생율을 예측하거나 약물 투여에 대한 인과 관계를 입증하지 않는다.

- 면역계 장애
 - 알레르기 반응(혈관부종 포함)
- 대사 및 영양 장애
 - 유산증, 저칼륨증, 저인산혈증
- 호흡계, 흉부 및 종격 장애
 - 호흡곤란
- 위장 장애
 - 췌장염, 아밀라아제 증가, 복통
- 간담낭 장애
 - 간지방증, 간염, 간 효소 증가(가장 일반적으로 AST 및 ALT 감마 GT)
- 피부 및 피하 조직 장애
 - 발진
- 근골격계 및 결합 조직 장애
 - 횡문근 용해증, 골연화증(골통으로 나타나며, 골절을 유발할 수 있음), 근육 약화, 근질환
- 신장 및 비뇨기 장애
 - 급성 신부전, 신부전, 급성 세뇨관 괴사, 판코니 증후군, 근위 세뇨관증, 간질성 신염(급성인 경우 포함), 신장성 요붕증, 신부전, 크레아티닌 증가, 단백뇨, 다뇨증
- 일반 장애 및 투약 부위 병태
 - 무력증

상기 나열된 이상반응에서 횡문근 용해증, 골연화증, 저칼륨증, 근육 약화, 근질환, 저인산혈증은 근위 신장 세뇨관증의 결과로 발생할 수 있다.

4. 일반적 주의

만성 B형 간염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

- 1) 만성B형 간염치료는 기본적으로 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자와 이보다 적은 수의 라미부딘 또는 아데포비어 디피복실 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 한다. 대상 환자는 대상성 간질환을 앓고 있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자였다.
- 2) 이 약은 만성B형 간염과 비대상성 간질환을 앓고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었다.
- 3) 시험개시시 라미부딘 또는 아데포비어 관련 치환이 된 환자의 수가 적어 해당 환자에 있어서 만성 B형 간염 치료에 대한 결론을 내릴 수는 없었다.

5. 상호작용(테노포비어와 임상적으로 관련된 약물 상호작용)

1) 디다노신

테노포비어와 디다노신의 병용투여시 주의해야 하며, 이러한 병용요법으로 치료받는 환자는 디다노신 관련 이상반응을 면밀하게 모니터해야 한다. 디다노신 관련 이상반응이 발생한 환자는 디다노신 투약을 중단해야 한다.

테노포비어와 병용투여시 디다노신(일반 정제 또는 장용코팅정)의 Cmax 및 AUC가 크게 증가했다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 디다노신 농도가 증가되면 궤장염 및 신경병증을 포함한 디다노신 관련 이상반응의 발생 확률이 높아진다. 매일 디다노신 400mg과 함께 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(테노포비어 DF)를 복용한 환자에서 CD4+ 세포 수가 억제되는 것이 관찰되었다.

체중이 60kg를 초과하는 성인에게 테노포비어와 병용투여시 디다노신 복용량을 250mg으로 줄여야 한다. 체중이 60kg 미만인 환자에게 디다노신 복용량 조절에 대한 적절한 데이터는 없다. 병용투여시 테노포비어 및 디다노신 장용코팅정은 공복 또는 가벼운 식사(400kcal 미만, 20% 지방)와 함께 복용할 수 있다. 테노포비어와 디다노신 일반정제를 병용투여할 경우 공복 상태에서 해야 한다.

2) 아타자나비어

아타자나비어는 테노포비어 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 아타자나비어와 이 약의 병용투여시, 테노포비어 관련된 이상반응을 모니터해야 한다. 테노포비어 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비어 투약을 중단해야 한다.

이 약은 아타자나비어의 AUC 및 Cmin을 감소시킨다. 테노포비어와 병용투여시 아타자나비어 300mg은 리토나비어 100mg과 함께 투여할 것을 권장한다. 리토나비어 없이 아타자나비어를 테노포비어와 함께 투약하지 않는다.

3) 로피나비어/리토나비어

로피나비어/리토나비어는 테노포비어 농도를 높이는 것으로 나타났다. 이러한 상호작용의 기전은 알려지지 않았다. 로피나비어/리토나비어와 이 약의 병용투여시, 테노포비어 관련된 이상반응을 모니터해야 한다. 테노포비어 관련 이상반응이 발생한 환자는 테노포비어 투약을 중단해야 한다.

4) 신장 기능에 영향을 주는 약물

테노포비어는 원칙적으로 신장에서 배설되기 때문에 신장기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비어의 혈청 농도를 증가시키거나 신장에서 제거되는 다른 약물의 농도를 높일 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 몇 가지 예로는 시도포비어, 아시클로비어, 간시크로비어, 발라사이클로비어 및 발간시클로비어 등이 있다. 신기능을 약화시키는 약물도 테노포비어의 혈청 농도를 높일 수 있다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

생식 시험은 체표면적 비교를 기초로 사람에게 복용량의 최대 14배에서 19배까지의 복용량으로 랫트 및 토끼에게 실시했으며, 테노포비어로 인한 생식 능력 장애나 태아 손상에 대한 증거는 나타나지 않았다. 그러나 임신 여성에 대한 충분하고 잘 통제된 조사는 없다. 동물 생식 능력 시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 이 약은 임신 중에 확실히 필요한 경우에만 사용해야 한다.

2) 수유부

HIV-1 감염된 산모는 유아에게 HIV-1가 전염되는 것을 방지하기 위해 모유를 수유하지 않을 것을 권장한다. 랫트 시험에서 테노포비어가 유즙에 분비됨이 확인되었다. 테노포비어가 사람의 유즙에도 분비되는지는 알려지지 않았다. 수유중인 유아에게 HIV-1 전이 및 중증의 이상반응이 생길 수 있으므로 이 약을 투약 받고 있는 산모는 수유하지 않도록 지도해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 안전성과 유효성에 대해서는 입증되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

테노포비어의 임상 시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했다. 일반적으로 노인 환자에 대한 복용량 선택은 주의해야 하며 간, 신장 및 심장 기능 저하, 동반질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 더 많아진다는 것을 유념해야 한다.

8. 신장질환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만이거나 투석이 필요한 말기 신질환 환자의 경우 테노포비어의 복용 간격을 조정하는 것이 좋다.

9. 임상검사치에의 영향

시험 903 : 공복상태 중 콜레스테롤 및 트리글리세리드 증가가 테노포비어 그룹(19% 및 1%)에 비해 스타부딘 그룹(40% 및 9%)에서 더 흔하게 발생한 점을 제외하고, 이시험에서 두 그룹에서 관찰된 실험실적 결과 이상은 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3과 4 실험실적 결과 요약 내용은 표 5에 나와 있다.

표 5 시험903(0-144주)에서 1% 이상 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비어 + 라미부딘 + 에파비렌즈 N=299	스타부딘 + 라미부딘 + 에파비렌즈 N=301
등급 3 이상인 모든 실험실적 이상반응	36%	42%
공복 상태 콜레스테롤 (240mg/DL 초과)	19%	40%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	12%	12%
혈청 아밀라아제 (175U/L 초과)	9%	8%
AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	5%	7%
ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	4%	5%
혈뇨(100 RBC/HPF 초과)	7%	7%
중성구(750/mm ³ 미만)	3%	1%
공복 상태 트리글리세리드(750mg/dL 초과)	1%	9%

시험 934: 이 시험에서 관찰된 실험실적 이상은 일반적으로 이전 시험에서 나타난 것과 일치했다(표 6).

표 6. 시험 934(0-144주)에서 1% 이상 발생이 보고된 유의한 실험실적 이상반응

	테노포비어 ^a + 엠트리시타빈 + 에파비렌즈 ^a	지도부딘/라미부딘 + 에파비렌즈

	N=257	N=254
등급 3 이상 실험실적 이상반응	30%	26%
공복 상태 콜레스테롤 (240mg/dL 초과)	22%	24%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	9%	7%
혈청 아밀라아제(175U/L 초과)	8%	4%
알칼리 포스파타제(550U/L 초과)	1%	0%
AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	3%	3%
ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	2%	3%
헤모글로빈(8.0mg/dL 미만)	0%	4%
고혈당증(250mg/dL 초과)	2%	1%
혈뇨(75 RBC/HPF 초과)	3%	2%
당뇨(3+ 이상)	<1%	1%
중성구(750/mm ³ 미만)	3%	5%
공복 상태 트리글리세리드 (750mg/dL 초과)	4%	2%

a. 96주-144주의 시험에서 환자는 에파비렌즈+ 테노포비어 + 엠트리시타빈 대신 에파비렌즈 + 테노포비어/엠트리시타빈 복합제 치료를 받았다.

시험 907: 이 시험에서 관찰된 실험실적 이상반응은 테노포비어 및 위약 치료 그룹에서 비슷한 빈도로 발생했다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 7에 나와 있다.

표 7 시험 907(0-48주)에서 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비어 (N=368) (0-24주)	위약 (N=182) (0-24주)	테노포비어 (N=368) (0-48주)	테노포비어(위약 에서 테노포비어 로 교체) (N=170) (24-48주)
임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상	25%	38%	35%	34%
트리글리세리드(750mg/dL 초과)	8%	13%	11%	9%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	7%	14%	12%	12%

혈청 아밀라아제(175U/L 초과)	6%	7%	7%	6%
당뇨(3+ 이상)	3%	3%	3%	2%
AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	3%	3%	4%	5%
ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	2%	2%	4%	5%
혈청당(250U/L 초과)	2%	4%	3%	3%
중성구(750/mm3 미만)	1%	1%	2%	1%

시험 102, 103: 48주간의 등급 3과 4 실험실적 이상반응의 요약 내용은 표 8에 나와 있다. 등급 3과 4 실험실적 이상반응은 최대 144주 동안 테노포비어로 지속적인 치료를 받은 환자에서 나타난 이상반응과 유사했다.

표8. 시험 102와 103에서 테노포비어 치료 그룹에서 1% 이상 발생이 보고된 등급 3/4 실험실적 이상반응

	테노포비어 (N=426)	아데포비어 (N=215)
임의의 등급 3 이상 실험실적 결과의 이상	19%	13%
크레아틴 활성효소 (M: 990U/L 초과) (F: 845U/L 초과)	2%	3%
혈청 아밀라아제(175U/L 초과)	4%	1%
당뇨(3+ 이상)	3%	<1%
AST (M: 180U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	4%	4%
ALT (M: 215U/L 초과) (F: 170U/L 초과)	10%	6%

치료 중 ALT 발적(관련 증상이 있거나 없으며, 혈청 ALT가 기준치의 2배 초과이고 정상 상한치의 10배 초과인 것으로 정의됨)의 전반적인 발생율은 이 약(2.6%)과 아데포비어(2%)간에 유사했다. ALT 발적은 일반적으로 치료 후 첫 4-8주 내에 나타났으며, HBV DNA 수준의 감소와 함께 발생했다. 대상부전의 징후를 보인 대상자는 없었다. 일반적으로 ALT 발적은 시험약을 변경하지 않아도 4-8주 이내에 해결된다.

10. 과량투여시의 처치

치료 용량 300mg보다 고용량 복용에 대한 임상 경험은 제한적이다. 시험 901에서, 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 600mg을 28일 동안 8명의 환자에게 경구 투여했을 때 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. 복용량을 늘린 것에 대한 영향은 알려지지 않았다.

과량투여 발생시 독성 증상과 관련하여 환자를 모니터링해야 하고 필요한 경우 표준 보조 치료법을 실시한다.

테노포비어는 혈액 투석을 통해 효율적으로 제거된다(약 54%의 추출 계수). 1회 300mg의 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 복용 후 4시간 동안 혈액 투석을 실시한 경우, 투여된 테노포비어 복용량의 약 10%를 제거했다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제7호 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경

자료 번호	기원	물리 화학 적 성질	안정성(완제)		독성									약리			임상		외 국 현 황	국 내 현 황
			장기/가 속	가혹	단 회	반 복	유 전	생 식	발 암	기타독성				효 력	일 반 약 리	AD ME	임 상	가 교		
										국 소	의 존 성	항 원 성	면 역							
자료 범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	x*	×	×	○	×	○	○

※ 제7조제5항제나목에 따라 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) : 해당사항없음
3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항없음
4. 독성에 관한 자료 : 해당사항없음
5. 약리작용에 관한 자료 : 임상시험성적에 관한 자료로 같음함
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료 : 해당사항없음

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합 : 만성B형간염 치료

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 대상성 간질환을 앓고있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자, 비대상성 간질환을 앓고

있는 만성 B형 간염 환자에서의 만성 B형 간염 치료 효능효과 추가

1.2. 약리작용기전

- Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 임상시험에 관한 자료로 같음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- GS-US-174-0102(HBeAg-negative patients)

- 프리코어 돌연변이(pre-core mutant)로 추정되는 B형 간염 치료에 대한 테노포비어 DF 대 아데포비어 디피복실의 무작위, 이중맹검, 대조 평가

- 효과

48주에, adefovir dipivoxil 약물 치료 환자들 보다 유의하게 더 많은 테노포비어 DF 약물 치료 환자들이 완전반응(완전한 평가 종결점은 조직학적 반응과 HBV DNA의 400copies/L 미만의 감소로 정의)을 달성하였다. 완전 반응은 테노포비어 DF 약물 주여 그룹 환자의 70.8%, 아데포비어 디피복실 약물 투여 그룹 환자의 48.8%. 테노포비어 DF 약물 투여가 아데포비어 디피복실 약물 투여보다 더 우월

- 돌연변이

tenofovir DF로 48주간 치료한 이후, HBV 중합효소 내의 보존 부위 위치에서 유전자형 변형이 관찰되지 않았다. 개별적으로 rtN236N/T 및 rtA181T에서 돌연변이를 보인 2명의 HBV 치료를 받아본 경험이 없는 피험자를 포함하여, 아데포비아 디피복실로 치료한 피험자 125명 중 5.6%에게서 보존 부위 변형이 발생했다. 시작시점에 전통적인 모집단 서열분석(25%의 민감도)을 하는 동안 둘 중 어떤 돌연변이도 관찰되지 않았다.

- 내약성

아데포비어 디피복실과 유사한 안전성 프로파일, HIV 감염 환자에 대한 tenofovir DF의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다

- 48주의 치료기간동안 테노포비어 DF 대 아데포비어 디피복실 비교

- 효과 : HBV DAN <400 copies/mL 와 조직학적 개선으로 정의된 바이러스학적 반응 비열등성

Study Objective (s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects by Treatment	Study/ Population Entry Criteria
<p>Primary:</p> <p>To compare the efficacy of TDF 300 mg QD versus ADV 10 mg QD for the treatment of presumed pre-core mutant CHB at Week 48. Primary efficacy endpoint is the proportion of subjects with complete response (HBV DNA < 400 copies/mL and histologic improvement).</p> <p>To compare the safety and tolerability of TDF versus ADV at Week 48</p> <p>Secondary objectives include the comparison of resistance mutations, virological, biochemical, serological, and histological response between treatment groups. Secondary 48-week endpoints include ranked assessment of histological response; change from baseline in HAI scores; HBV DNA < 169, < 300, and < 400 copies/mL; change from baseline in plasma HBV DNA; ALT normal or normalized, HBeAg seroconversion, HBsAg loss/seroconversion, and genotypic changes from baseline at conserved site locations.</p>	<p>Randomized, double-blind, double-dummy TDF versus ADV in HBeAg- subjects for 48 weeks; open-label TDF extension to 240 weeks</p>	<p>TDF 300 mg QD, orally administered</p> <p>ADV 10 mg QD, orally administered</p>	<p><u>First 48 weeks:</u> Double-blind randomized treatment with orally administered TDF or ADV</p> <p><u>Post-Week 48 to Week 240:</u> Open-label TDF, with optional switch at Week 72 and beyond to FTC 200 mg /TDF 300 mg combination product if confirmed viremic</p>	<p>TDF = 250 ADV = 125</p>	<p>Adult subjects with CHB, HBeAg-, nucleos(t)ide naïve or experienced (3TC or FTC), baseline HBV DNA > 5 log₁₀ copies/mL, screening ALT > ULN but ≤ 10 × ULN</p>

• GS-US-174-0103(HBeAg-positive patients)

- HBeAg 양성 만성 B형간염 치료에 대한 테노포비어 DF 대 아데포비어 디피복실의 무작위, 이중맹검, 대조 평가
- 효과

Week 48에, Adefovir dipivoxil 약물 투여 그룹 환자들에서 보다 tenofovir DF 약물 투여환자들에서 더 큰 비율의 환자들이 유의하게 HBV DNA 수치 400 copies/mL 미만 (각각, 76.1% vs. 13.3%), 300 copies/mL 미만 (각각, 73.9% vs. 12.2%), 그리고 169 copies/mL의 분석 정량 하한 미만 (LLQ) (각각, 68.8% vs. 8.9%)를 달성하였다.

이중 맹검 약물 치료 말기에 두 약물은 조직학적 개선에 대해 유사한 결과를 나타냈다.

Study Objective (s)	Design	Study and Control Drug Regimens	Duration of Treatment	Number of Subjects by Treatment	Study/ Population Entry Criteria
<p>Primary:</p> <p>To compare the efficacy of TDF 300 mg QD versus ADV 10 mg QD for the treatment of HBeAg+ CHB at Week 48. Primary efficacy endpoint is the proportion of subjects with complete response (HBV DNA < 400 copies/mL and histologic improvement).</p> <p>To compare the safety and tolerability of TDF versus ADV at Week 48</p> <p>Secondary objectives include the comparison of resistance mutations, virological, biochemical, serological, and histological response between treatment groups. Secondary 48-week endpoints include ranked assessment of histological response; change from baseline in HAI scores; HBV DNA < 169, < 300, and < 400 copies/mL; change from baseline in plasma HBV DNA; ALT normal or normalized, HBeAg loss/seroconversion, HBsAg loss/seroconversion, and genotypic changes from baseline at conserved site locations</p>	<p>Randomized, double-blind, double-dummy TDF versus ADV in HBeAg+ subjects for 48 weeks; open-label TDF extension to 240 weeks</p>	<p>TDF 300 mg QD, orally administered</p> <p>ADV 10 mg QD, orally administered</p>	<p><u>First 48 weeks:</u> Double-blind randomized treatment with orally administered TDF or ADV</p> <p><u>Post-Week 48 to Week 240:</u> Open-label TDF, with optional switch at Week 72 and beyond to FTC 200 mg / TDF 300 mg combination product if confirmed viremic</p>	<p>TDF = 176 ADV = 90</p>	<p>Adult subjects with CHB, HBeAg+, nucleos(tide) naïve, baseline HBV DNA > 6 log₁₀ copies/mL, screening ALT > 2 × ULN but ≤ 10 × ULN</p>

- 48주의 치료기간동안 테노포비어 DF 대 아데포비어 디피복실 비교
- 효과 : HBV DAN <400 copies/mL 와 조직학적 개선으로 정의된 바이러스학적 반응 비열등성

주요 효과 반응 및 구성의 요약(RAT 분석 세트, GS-US-174-0102 연구와 GS-US-174-0103 연구에서 얻은 48주 자료)

	TDF	ADV	Difference (TDF-ADV)	Standard Error Difference	(95% CI) ^a	P-value ^a
Complete Response^b (Missing=Failure)						
Study 174-0102 (HBeAg-)	N=250	N=125				
Yes	177 (70.8%)	61 (48.8%)	23.5%	5.2%	(13.2%, 33.8%)	<0.001
No	73 (29.2%)	64 (51.2%)				
Study 174-0103 (HBeAg+)	N=176	N=90				
Yes	117 (66.5%)	11 (12.2%)	54.1%	4.8%	(44.6%, 63.6%)	<0.001
No	59 (33.5%)	79 (87.8%)				
Histologic Response^c (Missing=Failure)						
Study 174-0102 (HBeAg-)	N=250	N=125				
Yes	181 (72.4%)	86 (68.8%)	5.2%	5.0%	(-4.5%, 14.9%)	0.293
No	69 (27.6%)	39 (31.2%)				
Study 174-0103 (HBeAg+)	N=176	N=90				
Yes	131 (74.4%)	61 (67.8%)	5.8%	5.8%	(-5.6%, 17.2%)	0.320
No	45 (25.6%)	29 (32.2%)				
HBV DNA Result^d <400 copies/mL						
Study 174-0102 (HBeAg-)	N=250	N=125				
Yes	236 (94.4%)	80 (64.0%)	30.3%	4.5%	(21.6%, 39.1%)	<0.001
No	8 (3.2%)	41 (32.8%)				
Missing	6 (2.4%)	4 (3.2%)				
Study 174-0103 (HBeAg+)	N=176	N=90				
Yes	140 (79.5%)	12 (13.3%)	65.9%	4.6%	(56.8%, 75.0%)	<0.001
No	29 (16.5%)	74 (82.2%)				
Missing	7 (4.0%)	4 (4.4%)				

- a Difference, standard error of the difference, and CI are stratum-adjusted. P-values correspond to a Z-test of the null hypothesis that the difference is zero.
- b Complete response defined as at least a 2-point reduction in Knodell necroinflammatory score and no worsening in Knodell fibrosis and HBV DNA below 400 copies/mL.
- c Histologic response defined as at least a 2-point reduction in Knodell necroinflammatory score and no worsening in Knodell fibrosis score.
- d TaqMan HBV 48 assay LLQ = 169 copies/mL (29 IU/mL); values below LLQ set to 168 copies/mL (28 IU/mL) for quantitative analyses.

Programming Details: Week_48\Version5\intext\intab2rtf.sas v8.2 Output file: t_pend.pdf 31AUG2007:13:45

Source: [Module 5, Section 5.3.5.3, Table 3](#)

(GS-US-174-0102 연구와 GS-US-174-0103 연구는 유사하게 디자인됨)

표 2. GS-US-174-0102 및 GS-US-174-0103 연구에서의 대상성 HBeAg- 및 HBeAg+ 피험자에 대한 주요 유효성 결과

Parameter	Study GS-US-174-0102 (HBeAg-)		Study GS-US-174-0103 (HBeAg+)	
	TDF 300 mg (N=250)	ADV 10 mg (N=125)	TDF 300 mg (N=176)	ADV 10 mg (N=90)
Complete Response (%) ^a	70.8*	48.8	66.5*	12.2
Histology				
Histological Response (%) ^b	72.4	68.8	74.4	67.8
HBV DNA (%)				
< 400 copies/mL (69 IU/mL)	93.2*	63.2	76.1*	13.3
< 300 copies/mL (52 IU/mL)	92.0*	59.2	73.9*	12.2
< 169 copies/mL (29 IU/mL) (undetectable)	91.2*	56.0	68.8*	8.9
ALT(%)				
Normalized ALT ^c	76.3	77.1	68.0*	54.4
Serology (%)				
HBeAg Loss/Seroconversion	Not applicable	Not applicable	22.2/20.9	17.5/17.5
HBsAg Loss/ Seroconversion	0/0	0/0	3.2*/1.3	0/0

*p-value vs. adefovir dipivoxil < 0.05

a Complete response defined as HBV DNA levels < 400 copies/mL and Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis score

b Knodell necroinflammatory score improvement of at least 2 points without worsening in Knodell fibrosis score

c The population used for analysis of ALT normalization included only subjects with ALT above ULN at baseline.

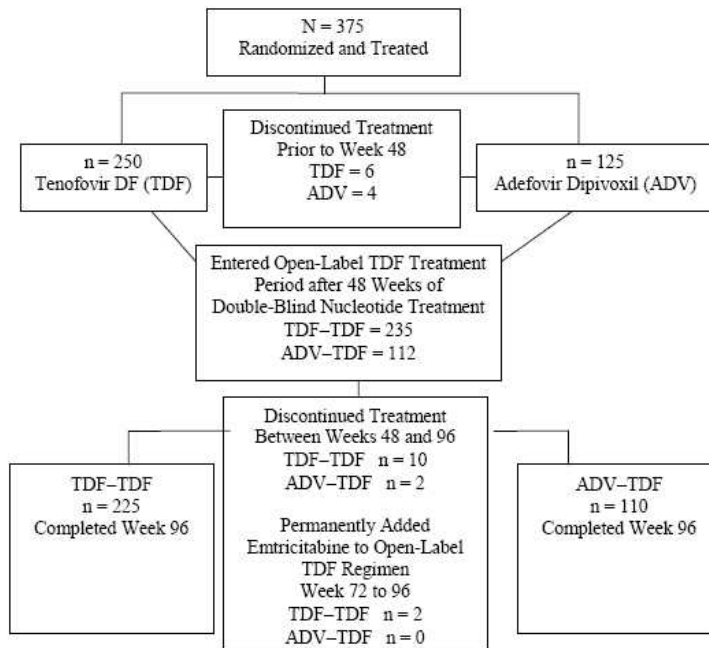
→ GS-US-174-0102 및 GS-US-174-0103의 연장시험(48주에서 96주) 중 약물 스위치가. GS-US-174-0102

- 375명의 HBeAg-환자를 대상으로 하며 대부분의 환자는 뉴클레오사이드 치료경험이 없지만 18%는 뉴클레오사이드 치료경험이 있음(16%가 라미부딘 치료경험이 있음). 최초 헵세라로 무작위 배정받았던 환자들은 48주에 비리어드로 스위치하여 치료를 계속 받음. 전체 375명 환자 중 아데포비어 디피복실 투여군은 125명이고 48주 후 이들 중 112명이 아데포비어에서 테노포비어로 약물을 스위치

나. GS-US-174-0103

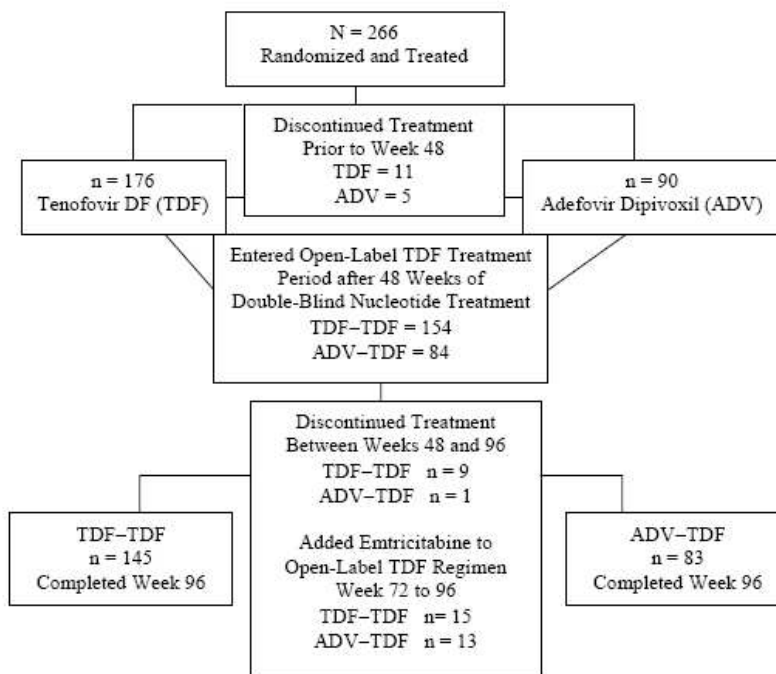
- 266명의 HBeAg+환자를 대상으로 하며 베이스라인에서 오직 3%만이 라미부딘 등의 뉴클레오사이드 치료경험이 있음. 최초 헵세라로 무작위 배정받았던 환자들은 48주에 비리어드로 스위치하여 치료를 계속 받았음. 원제출자료(96주 업데이트)에 나와있습니다. 아데포비어 디피복실 투여군은 90명 /266명이고 48주 후 이들 중 84명이 아데포비어에서 테노포비어로 약물을 스위치

Figure 6-1. Disposition of Study Subjects in Study GS-US-174-0102 Through Week 96 (Randomized and Treated Subjects)



Source: Section 11.1.2, Table 22; Appendix 14, Listings 5, 7, and 45

Figure 6-1. Disposition of Study Subjects in Study GS-US-174-0103 Through Week 96 (Randomized and Treated Subjects)



Source: Section 11.1.2, Table 24; Appendix 14, Listings 7 and 46

•GS-US-174-0106

- 만성 B형 간염에 대해서 현재 아테포비어 디피복실로 치료를 받고 있고 지속적으로 바이러스가 복제되고 있는 피험자에 대한 테노포비어 DF 단일요법 대 Emtricitabine과 테노포비어 DF 고정 용량 복합 치료의 유효성, 안전성 및 내약성을 탐색하기 위한 제2상, 부작위 배정, 이중맹검연구

이중 맹검 약물 치료:

치료 그룹 A: tenofovir DF 300 mg 정제 QD +emtricitabine/tenofovir DF 위약 정제 QD, 경구 투여
 치료 그룹 B: emtricitabine 200 mg/tenofovir DF 300 mg 정제 QD (고정 용량 혼합정제) + tenofovir DF 위약 정제 QD, 경구 투여

- 안전성

안전성 결과: 두 가지 tenofovir DF 약물 포함 처방들은 이 과다하게 전 치료된 환자군에서 내약성이 좋았다 어떠한 환자들도 시험약 투여 중단, 투여 용량 변경 또는 시험약 투여 일시 중단을 일으킨 AE를 경험하지 않았다. 전체적으로 환자들의 68.6% 가 AE를 경험하였고, 환자들의 29.5%가 임상시험 연구자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 판단된 AE를 경험하였다. 가장 흔하게 발생한 시험 관련 AEs는 두통 및 무력증이었다. 대부분의 AEs는 경도 또는 중등도 (등급 1 또는 2)였고, 가장 빈번하게 발생한 AEs는 코인두염, 두통, 피로감, 상복부 통증, 및 인후두 통증이었다. 등급 3 또는 4 AEs 그리고 중대한 이상 반응 (SAEs) 은 드물었다. 1 건의 SAE (치료 중 발생한 ALT 발적)는 임상시험 연구자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 판단되었다. 다른 2 건의 SAEs (뇌혈관 사고 및 빈혈)는 시험약 투여와 관련된 것으로 판단되지 않았다. 임상시험 기간 동안 사망 사례는 보고되지 않았다. 골절 및 약물 투여와 관련된 신장 AEs도 발생하지 않았다.

•GS-US-174-0108

- 대상 부전성 간질환을 지닌 만성 B형 간염 피험자의 치료와 이식 후 B형 간염의 재발을 예방함에 있어 테노포비어 DF, emtricitabine과 테노포비어 EF, 엔테카비어를 비교하기 위한 제2상, 이중맹검, 다기관, 무작위배정연구

•GS-US-174-0105

- 타크로리무스와 고정 용량의 emtricitabine과 테노포비어 DF 복합제 간 약물동태학적 상호작용의 가능성을 평가

6.1.2. 검토의견 : 적합

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2008.08.11 효능효과 추가
- 유럽 : 2008.04.23 효능효과 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	헵세라정	바라크루드정	비리어드정
회사	(주)글락소스미스클라인	한국비엠에스제약	유한양행

			(원개발사 : Gilead Science)
주성분명	아데포비어 디피복실 10mg	엔타카비어 0.5mg, 1mg	테노포비어 디소프록실 푸마레이트 300mg
국내 최초허가	2004.02.19	2006.05.24	2010.06.23 (HIV감염치료제)
효능효과	<p>혈청 아미노전이효소 (ALT 또는 AST) 가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 활동성 B형 간염 바이러스 감염증 환자의 치료 (조직학적, 바이러스학적, 생화학 적, 혈청학적 반응을 근거로 대상 성 간기능을 나타내는 HBeAg+ 및 HBeAg- 만성 B형 간염 환자 및 대상성 혹은 비대대상 성 간기능을 나타내는 라미부딘 내성 B형 간염 환자)</p>	<p>활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)의 만성 B형 간염 바이러스 감염의 치료</p>	<p>1.HIV-1 감염 성인에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여한다. 이 약은 테노포비어 디소프록실 푸마레이트 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다.</p> <p>2. 만성B형간염 성인에서의 만성B형간염을 치료한다. HBV감염의 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.</p> <p>- 이 적응증은 기본적으로 뉴클레오사이드 치료 경험이 없는 환자와 이보다 적은 수의 라미부딘 또는 아데포비어 디피복실 치료경험이 있는 환자로부터 얻은 데이터를 바탕으로 한다. 대상환자는 대상성 간질환을 앓고있는 HBeAg+ 및 HBeAg-인 만성B형간염 성인환자였다.</p> <p>- 이 약은 만성B형간염과 비대대상 성 간질환을 앓고 있는 제한된 수의 환자에서 평가되었다.</p> <p>- 시험 초기에 라미부딘 또는 아데포비어 관련 치환을 가지고 임상시험에 참여한 환자 수가 효능에 대한 결론을 내리기에는 부족했다.</p>

9. 기타

- 제출자료증명서, PDR