

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2011 년 3 월 29일

담당자	연구관	과 장
오우용	김영림	정혜주

종류: 안전성유효성(허가신청)

① 회 사 명	유한양행	② 문서번호	20100068487 2010.7.2.											
③ 제 품 명	비리어드정	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 629											
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(약 1040mg)중 테노포비어 디소프록실 푸마레이트(별규) 300mg													
⑥ 성 상	연한 청색의 아몬드 모양의 필름코팅정													
⑦ 신청효능·효과	다른 항레트로바이러스제와 병용으로 성인의 HIV-1 감염증 치료													
⑧ 신청용법·용량	<p>1. 성인: 1일 1회 1정(300mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.</p> <p>2. 신장해환자 이 약을 중등도-중증의 신장해 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 신장해가 있고 HIV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장해 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터해야 한다(경고3참조).</p> <p>경증 신장해 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 50-80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링한다(경고3참조).</p> <p>표 1 크레아티닌 청소율에 따른 복용 간격 조절</p>													
	권장되는 300mg 복용 간격	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;">크레아티닌 청소율(mL/min)^a</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">혈액 투석 환자</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">≥50</th> <th style="text-align: center;">30-49</th> <th style="text-align: center;">10-29</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">24시간마다</td> <td style="text-align: center;">48시간마다</td> <td style="text-align: center;">72-96시간마다</td> <td style="text-align: center;">7일마다 또는 투석 약 12시간 후^b</td> </tr> </tbody> </table>			크레아티닌 청소율(mL/min) ^a			혈액 투석 환자	≥50	30-49	10-29	24시간마다	48시간마다	72-96시간마다
크레아티닌 청소율(mL/min) ^a			혈액 투석 환자											
≥50	30-49	10-29												
24시간마다	48시간마다	72-96시간마다	7일마다 또는 투석 약 12시간 후 ^b											

	<p>a. 이상(제지방) 체중을 이용하여 계산한다.</p> <p>b. 일반적으로 1주일에 약 4시간 동안의 3회 혈액 투석으로 가정하여 일주일에 한 번 투여한다. 이 약은 투석이 끝난 후 투약해야 한다.</p> <p>테노포비어의 약동학은 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서 평가된 바가 없으므로 이 환자에 대한 투여지침은 없다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온 보관 / 제조일로부터 48개월
⑩ 기원 및 개발경위	성인에서 HIV-1 감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제와 병용투여 제품 개발
⑪ 약리작용기전	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)
⑫ 국내외 사용현황	미국(2001.10.26 viread /gilead), 유럽 허가 일본, 영국 의약품집
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약, 제25조제2항제6호 희귀의약품지정이 해제된 품목의 경우
⑭ 검토결과	적합
<p><참고사항></p> <p>※ 희귀의약품 허가일 : 2010.6.23</p> <p>※ 허가사항변경허가일(희귀해제) : 2011. 5. .</p> <p>붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서</p>	

안전성·유효성 검토요약 보고서

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정 [별표 1]1.신약 1.화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품, 제25조제2항제6호 희귀의약품지정이 해제된 품목의 경우

구분 제출자료	자료번호																			
	1	3				4 ^{**}								5 ^{**}			6		7	8
		가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나		
		1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)							
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	× ¹⁾	○	○

- ※ 면제사유 : 제28조제2항에 따른 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료 면제
 1) 희귀의약품 지정해제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 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

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- Reports of Bioavailability and Bioequivalence Studies

- 1) A Phase 1 Randomized, Open-label, Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Assess the 1) Bioequivalence of the Clinical and Intended Commercial Formulations of Tenofovir Disoproxil Fumarate and the 2) Effect of Food on the Bioavailability and Pharmacokinetics of the Intended Commercial Formulation of Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg Tablets (GS-00-914)

- Reports of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Studies

- 1) A Phase 1-2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety,

Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) in HIV-infected Patients (GS-96-701)

2) A Phase 1/2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1-Infected Patients (GS-97-901)

3) A Phase 1, Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Drug Interaction Study to Assess the Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate, Lamivudine, Didanosine, Indinavir, ABT-378/Ritonavir and Efavirenz in Healthy Volunteers (GS-00-909)

• Reports of Efficacy and Safety Studies

1) A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Antiviral Activity of the Addition of PMPA Prodrug (TenofovirDF) to Combination Antiretroviral Regimens in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients (GS-98-902)

2) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Patients Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination With Lamivudine and Efavirenz Versus Stavudine, Lamivudine, and Efavirenz (GS-99-903)

3) A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Combination With Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 infected Patients (GS-99-907)

4) A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of the Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination with Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infected Patients (GS-99-910)

5) A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral-Naive, HIV-1 infected Subjects Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine in Combination with Efavirenz Versus Combivir (lamivudine/zidovudine) and Efavirenz (GS-01-934)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 미국 CPP(10/26/2001), 유럽 CPP(5/2/2002)
- 영국, 일본의약품집 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 항레트로바이러스제 중 동일계열 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)) 약물과 비교

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- NRTI계 약물인 테노포비어(tenofovir) 300mg

1.2. 약리작용기전

- 뉴라미니다제(Neuraminidase)

1. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

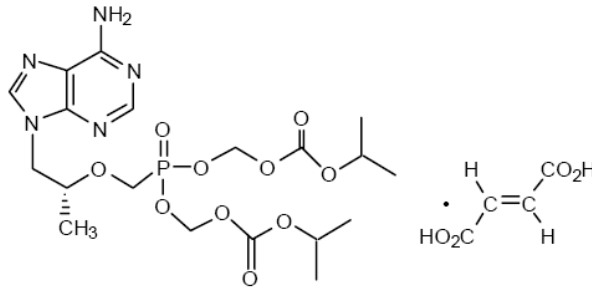
2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- International Non-Proprietary Name (INN): tenofovir disoproxil fumarate
- US Adopted Name (USAN): tenofovir disoproxil fumarate
- Chemical Name: 9-[(R)-2-[[Bis[[isopropoxycarbonyloxy]methoxy]-phosphinyl] methoxy] propyl] adenine fumarate (1:1)

Structural Formula:

	Tenofovir Disoproxil Fumarate	Tenofovir Disoproxil	Tenofovir
Empirical Formula:	C ₂₃ H ₃₄ N ₅ O ₁₄ P	C ₁₉ H ₃₀ N ₅ O ₁₀ P	C ₉ H ₁₄ N ₅ O ₄ P
Formula Weight:	635.52	519.45	287.21

Chemical Structure:



Appearance:	Tenofovir DF is a white to off-white crystalline powder.
Stereochemistry:	Tenofovir DF contains a single chiral center at the C-2 position of the propyl side-chain and is produced as the <i>R</i> -enantiomer.
Optical Rotation:	The <i>R</i> -enantiomer has a specific rotation of -16.4° when a 2% (w/v) solution in 0.1 N HCl is measured at 20 °C.
Melting Point:	Tenofovir DF melts in the range of 112 to 119 °C.
pKa:	3.75 (by solubility)
Log P:	1.25 (in 1-octanol/phosphate buffer @ pH = 6.5)
Polymorphism:	Two crystal forms of tenofovir DF have been observed. Both forms have identical intrinsic dissolution rates, solubilities in water, and melting enthalpies, but they can be distinguished by DSC or XRD.
Hygroscopicity:	Tenofovir DF has been shown to be non-hygroscopic when exposed to 92% relative humidity for 37 days at room temperature.
Solubility:	The solubility of tenofovir DF in selected solvents at room temperature is provided below:

<u>Solvent</u>	<u>Solubility (mg/mL)</u>	<u>USP Description</u>
<i>N, N</i> -Dimethylformamide	428	Freely soluble
Methanol	69.1	Soluble
0.1 N HCl (aq)	43.0	Soluble
Ethanol	35.0	Soluble
Acetone	23.9	Sparingly soluble
2-Propanol	17.2	Sparingly soluble
Water (no pH adjustment)	13.4	Sparingly soluble
Water (adjusted to pH 7.2)	12.1	Sparingly soluble
0.01 M Phosphate, pH 3.6	11.5	Sparingly soluble
Acetonitrile	7.56	Slightly soluble
Ethyl acetate	6.07	Slightly soluble
Isopropyl acetate	3.03	Slightly soluble
Dichloromethane	<0.1	Insoluble
Hexane	<0.1	Insoluble
Diethyl ether	<0.1	Insoluble
Di- <i>n</i> -butyl ether	<0.1	Insoluble
Isopropyl Ether	<0.1	Insoluble

2.2. 기준 및 시험방법

- 2. 허윤주 샘플 검토
- 3.
- 4.
- 5. 3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험

DMF 검토

3.2. 제품의 안정성시험

tenofovir DF tablet 300mg

	보존조건	포장형태	로트번호	보존기간	결과
장기보존	25°C/60%RH	HDPE 병포장	FBK226 V0102A29	0, 3, 6, 9,12,18,24, 36 48 (60) 개월	기준내에 만족, 유의적인 변화 관찰안됨
중간온도	30°C/65%RH		7 V0102A29	0, 3, 6, 9,12,18,24, 36, 48, (60) 개월	유의적인 변화 관찰안됨
가속	40°C/75%RH		8 등 9 lots	0, 1, 3, 6 개월	기준내에 만족
가혹 /빛	120 만 lx-hr 200 watt-hours/m ²		V004B1		유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 48개월
- 외국허가사항 : 미국 48개월, HDPE bottle
유럽 48개월, HDPE bottle

3.4. 검토의견 : 적합

- 6. 4. 약리작용에 관한 자료
제28조제2항 (영국의약품집, 일본의약품집)
- 7.
- 8.
- 9. 5. 독성에 관한 자료
제28조제2항 (영국의약품집, 일본의약품집)

10. 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 다른 항레트로바이러스제와 병용으로 성인의 HIV-1 감염증 치료
- 신청 용법·용량 : 1. 성인: 1일 1회 1정(300mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다.

2. 신장해환자

이 약을 중등도-중증의 신장해 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다. 따라서 기저 크레아티

닌 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 신장해가 있고 HIV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의 안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장해 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터해야 한다(경고3참조).
 경증 신장해 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 5080mL/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	72-96시간마다	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

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- Reports of Bioavailability and Bioequivalence Studies
 - 1) A Phase 1 Randomized, Open-label, Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers to Assess the 1) Bioequivalence of the Clinical and Intended Commercial Formulations of Tenofovir Disoproxil Fumarate and the 2) Effect of Food on the Bioavailability and Pharmacokinetics of the Intended Commercial Formulation of Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg Tablets (GS-00-914)
- Reports of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Studies
 - 1) A Phase 1-2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of 9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) in HIV-infected Patients (GS-96-701)
 - 2) A Phase 1/2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerance, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1-Infected Patients (GS-97-901)
 - 3) A Phase 1, Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Drug Interaction Study to Assess the Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate, Lamivudine, Didanosine, Indinavir, ABT-378/Ritonavir and Efavirenz in Healthy Volunteers (GS-00-909)
- Reports of Efficacy and Safety Studies

Treatment-Naive Patients

- 1) A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Treatment of

Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Patients Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination With Lamivudine and Efavirenz Versus Stavudine, Lamivudine, and Efavirenz (GS-99-903)

- 2) A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral-Naive, HIV-1 infected Subjects Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine in Combination with Efavirenz Versus Combivir (lamivudine/zidovudine) and Efavirenz (GS-01-934)

Treatment-Experienced Patients

- 3) A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Antiviral Activity of the Addition of PMPA Prodrug (TenofovirDF) to Combination Antiretroviral Regimens in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients (GS-98-902)
- 4) A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Combination With Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 infected Patients (GS-99-907)
- 5) A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of the Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Administered in Combination with Other Antiretroviral Agents for the Treatment of HIV-1 Infected Patients (GS-99-910)

6.1.2. Efficacy

Treatment-Naive Patients

Study [ⓐ]	Design [ⓐ]	Population [ⓐ]	Treatment Regimens [ⓐ]	No. of Subjects [ⓐ]	Duration [ⓐ]	Demographics [ⓐ]	HIV-1 Characteristics at Study Entry (Mean) [ⓐ]
GS-99-903 [ⓐ]	Randomized (1:1), double-blind, active-controlled study, equivalence study [ⓐ]	Treatment-naive (HIV-1 RNA > 5000 copies/mL) [ⓐ]	TDF+3TC+EFV [ⓐ] vs. d4T+3TC+EFV [ⓐ]	600 [ⓐ]	144 weeks double-blind phase, followed by 192 weeks open-label phase at selected centers [ⓐ]	Male: 75% [ⓐ] White: 64% [ⓐ] Mean age: 36 years [ⓐ]	HIV-1 RNA 4.9 log ₁₀ copies/mL [ⓐ] 43% > 100,000 copies/mL [ⓐ] CD4+ cell count 279 cells/mm ³ [ⓐ]
GS-01-934 [ⓐ]	Randomized (1:1), open-label, parallel, multicenter, active-controlled study [ⓐ]	Treatment-naive (HIV-1 RNA > 10,000 copies/mL) [ⓐ]	TDF+FTC+EFV [ⓐ] vs. ZDV/3TC+EFV [ⓐ]	511 [ⓐ]	240 weeks (ongoing) [ⓐ]	Male: 86% [ⓐ] White: 59% [ⓐ] Mean age: 37 years [ⓐ]	HIV-1 RNA 5.01 log ₁₀ copies/mL [ⓐ] 51% > 100,000 copies/mL [ⓐ] CD4+ cell count 245 cells/mm ³ [ⓐ]

[ⓐ] Number of subjects randomized who received at least one dose of study medication[ⓐ]

[ⓑ] Long-term, rollover protocol, Study GS-99-910 was available for subjects who completed Studies GS-98-902 and GS-99-907[ⓐ]

Type of Study [ⓐ]	Study Number [ⓐ]	Study Objective (s) [ⓐ]	Design [ⓐ]	Study and Control Drug Regimens [ⓐ]	Duration of Treatment [ⓐ]	Number of Subjects by Treatment [ⓐ]	Study/ Population Entry Criteria [ⓐ]	Study Status; Type of Report [ⓐ]
Efficacy [ⓐ]	GS-99-903 [ⓐ]	Evaluate efficacy and safety of tenofovir DF in a triple combination regimen in antiretroviral naive triple combination study [ⓐ]	Randomized, double-blind equivalence study [ⓐ]	d4T+3TC+EFV+ [ⓐ] TDF placebo [ⓐ] TDF+3TC+EFV+ [ⓐ] d4T placebo [ⓐ]	144-week double-blind phase followed by 96-week open-label phase at selected centers. [ⓐ]	600 subjects [ⓐ]	Naive [ⓐ] Entry criteria: > 5000 copies/mL HIV-1 RNA [ⓐ] No restriction on CD4+ cell count [ⓐ]	Ongoing; [ⓐ] 48-week ICSR, [ⓐ] 96-week key data publications/ synopses {6085} {6242} {4627} {6106} [ⓐ] 144-week CSR [ⓐ]

Type of Study [⊖]	Study Number [⊖]	Study Objective (s) [⊖]	Design [⊖]	Study and Control Drug Regimens [⊖]	Duration of Treatment [⊖]	Number of Subjects by Treatment [⊖]	Study/ Population Entry Criteria [⊖]	Study Status; Type of Report [⊖]
Efficacy [⊖]	GS-01-934 [⊖]	To assess noninferiority of TDF and FTC in combination with efavirenz relative to Combivir in combination with efavirenz in the treatment of HIV-1-infected antiretroviral-naive subjects as determined by the achievement and maintenance of confirmed HIV-1 RNA < 400 copies/mL through Week 48 defined by the FDA Time to Loss of Virologic Response (TLOVR) algorithm [⊖]	Randomized, open-label, parallel, multicenter, active-controlled study to assess the equivalence of two treatment regimens tenofovir DF + emtricitabine + efavirenz versus Combivir + efavirenz with 1:1 randomization. Subjects were stratified on the basis of screening CD4+ cell count (< or ≥ 200 cells/mm ³) [⊖]	Group 1: ⊕ TDF 300 mg QD* + FTC 200 mg QD* + EFV 600 mg QD** [⊖] Group 2: ⊕ Combivir (3TC/ZDV) 150/300 mg BID + EFV 600 mg QD** [⊖]	240 weeks [⊖]	511 subjects randomized and treated [⊖]	Antiretroviral-naive, HIV-1 infected subjects with plasma HIV-1 RNA levels > 10,000 copies/mL [⊖]	Ongoing; ⊕ Interim 24-week analysis, ⊕ 48-week ICSR [⊖]

QD, once daily; BID, twice daily; TDF, tenofovir DF; FTC, emtricitabine; EFV, efavirenz; d4T, stavudine; 3TC, lamivudine; ZDV, zidovudine[⊖]
 Randomized, open-label, parallel, multicenter, active-controlled study to assess the equivalence of two treatment regimens tenofovir DF + emtricitabine + efavirenz versus Combivir + efavirenz with 1:1 randomization. Subjects were stratified on the basis of screening CD4+ cell count (< or ≥ 200 cells/mm³)[⊖]

Treatment-Experienced Patients

Study [⊖]	Design [⊖]	Population [⊖]	Treatment Regimens [⊖]	No. of Subjects [⊖]	Duration [⊖]	Demographics [⊖]	HIV-1 Characteristics at Study Entry (Mean) [⊖]
GS-98-902 ^{b,⊖}	Randomized (2:2:2:1), double-blind, placebo-controlled, dose-ranging intensification study [⊖]	Treatment-experienced with early virologic failure (HIV-1 RNA > 400–≤ 10,000 ⊕ copies/mL) [⊖]	TDF (300, 150 and 75 mg) ⊕ vs. ⊕ placebo [⊖]	186 [⊖]	48 weeks + extended dosing [⊖]	Male: 92% ⊕ White: 74% ⊕ Mean age: 36 years [⊖]	HIV-1 RNA 3.7 log ₁₀ copies/mL [⊖] CD4+ cell count 374 cells/mm ³ [⊖] 94% with ≥ 1 primary NRTI resistance mutation [⊖]
GS-99-907 ^{b,⊖}	Randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled intensification study [⊖]	Treatment-experienced with early virologic failure (HIV-1 RNA > 400–≤ 100,000 ⊕ copies/mL) [⊖]	TDF (300 mg) ⊕ vs. ⊕ placebo [⊖]	550 [⊖]	48 weeks [⊖]	Male: 85% ⊕ White: 69% ⊕ Mean age: 42 years [⊖]	HIV-1 RNA 3.4 log ₁₀ copies/mL [⊖] CD4+ cell count 427 cells/mm ³ [⊖] 94% with ≥ 1 primary NRTI resistance mutation [⊖]
GS-99-910 ^{b,⊖}	Rollover protocol [⊖]	Treatment-experienced with early virologic failure (HIV-1 RNA > 400–≤ 10,000 ⊕ copies/mL) [⊖]	TDF (300 mg) [⊖]	573 [⊖]	Extended dosing [⊖]	Male: 87% ⊕ White: 72% ⊕ Mean age: 42 years [⊖]	HIV-1 RNA 3.4 log ₁₀ copies/mL [⊖] CD4+ cell count 419 cells/mm ³ [⊖]

Type of Study [Ⓢ]	Study Number [Ⓢ]	Study Objective (s) [Ⓢ]	Design [Ⓢ]	Study and Control Drug Regimens [Ⓢ]	Duration of Treatment [Ⓢ]	Number of Subjects by Treatment [Ⓢ]	Study/ Population Entry Criteria [Ⓢ]	Study Status; Type of Report [Ⓢ]
Efficacy [Ⓢ]	GS-98-902 [Ⓢ]	Evaluate safety and efficacy of 3 dosing regimens in treatment-experienced subjects on stable antiretroviral therapy [Ⓢ]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, intensification study [Ⓢ]	TDF 75 mg QD, or ↓ TDF 150 mg QD, or ↓ TDF 300 mg QD, or ↓ Placebo [Ⓢ]	48 weeks with extended dosing to 12 months [Ⓢ]	Blinded Phase: ↓ 189 enrolled [Ⓢ] Extended dosing: ↓ 135 [Ⓢ]	Experienced [Ⓢ] Entry criteria: ≥ 400 and ≤ 100,000 copies/mL HIV-1 RNA [Ⓢ] No restriction on CD4+ cell count [Ⓢ]	Completed; ↓ 48-week ICSR, ↓ ICSREX, ↓ final CSR, ↓ 48-week VSR, ↓ final VSR [Ⓢ]
Efficacy [Ⓢ]	GS-99-907 [Ⓢ]	1) Evaluate safety and efficacy of tenofovir DF 300 mg in treatment-experienced subjects on stable antiretroviral therapy [Ⓢ]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, intensification study [Ⓢ]	TDF 300 mg QD, or ↓ Placebo QD [Ⓢ]	48 weeks ↓ (double-blind phase 24 weeks, open label to 48 weeks) [Ⓢ]	552 enrolled, 550 subjects received at least 1 dose of study drug [Ⓢ]	Entry criteria: [Ⓢ] ≥ 400 and ≤ 100,000 copies/mL HIV-1 RNA [Ⓢ] No restriction on CD4+ cell count [Ⓢ]	Complete; ↓ 24-week ICSR, ↓ final CSR, ↓ 24-week VSR, ↓ 48-week VSR [Ⓢ]
Ⓢ	Ⓢ	2) Evaluate pharmacokinetics in substudy [Ⓢ]	PK examined after single 300 mg dose and during chronic treatment over 12 to 48 weeks [Ⓢ]	Single dose ↓ 12-48 weeks [Ⓢ]	Single dose ↓ 12-48 weeks [Ⓢ]	14 ↓ 7 to 14 [Ⓢ]	Ⓢ	Ⓢ

6.1.3. Safety

· Study GS-99-903 에서 치료 경험이 없는 환자

- 표 5. 각 치료 그룹에서 최소 10% 이상의 환자에서 보고된 치료 후 발생 이상 반응: Study GS-99-903 (144 주 안전성 분석 집단)

Adverse Event [Ⓢ]	TDF+3TC+EFV ↓ (N = 299) [Ⓢ]		d4T+3TC+EFV ↓ (N = 301) [Ⓢ]	
	n [Ⓢ]	% [Ⓢ]	n [Ⓢ]	% [Ⓢ]
Any Event [Ⓢ]	294 [Ⓢ]	98% [Ⓢ]	292 [Ⓢ]	97% [Ⓢ]
Viral infection [Ⓢ]	100 [Ⓢ]	33% [Ⓢ]	94 [Ⓢ]	31% [Ⓢ]
Diarhea [Ⓢ]	94 [Ⓢ]	31% [Ⓢ]	100 [Ⓢ]	33% [Ⓢ]
Headache [Ⓢ]	92 [Ⓢ]	31% [Ⓢ]	97 [Ⓢ]	32% [Ⓢ]
Dizziness [Ⓢ]	84 [Ⓢ]	28% [Ⓢ]	68 [Ⓢ]	23% [Ⓢ]
Rash [Ⓢ]	79 [Ⓢ]	26% [Ⓢ]	89 [Ⓢ]	30% [Ⓢ]
Nausea [Ⓢ]	73 [Ⓢ]	24% [Ⓢ]	78 [Ⓢ]	26% [Ⓢ]
Pain [Ⓢ]	71 [Ⓢ]	24% [Ⓢ]	77 [Ⓢ]	26% [Ⓢ]
Asthenia [Ⓢ]	70 [Ⓢ]	23% [Ⓢ]	68 [Ⓢ]	23% [Ⓢ]
Flu Syndrome [Ⓢ]	70 [Ⓢ]	23% [Ⓢ]	68 [Ⓢ]	23% [Ⓢ]
Pharyngitis [Ⓢ]	66 [Ⓢ]	22% [Ⓢ]	62 [Ⓢ]	21% [Ⓢ]
Rhinitis [Ⓢ]	65 [Ⓢ]	22% [Ⓢ]	61 [Ⓢ]	20% [Ⓢ]
Abdominal Pain [Ⓢ]	59 [Ⓢ]	20% [Ⓢ]	80 [Ⓢ]	27% [Ⓢ]
Cough Increased [Ⓢ]	60 [Ⓢ]	20% [Ⓢ]	41 [Ⓢ]	14% [Ⓢ]
Fever [Ⓢ]	59 [Ⓢ]	20% [Ⓢ]	54 [Ⓢ]	18% [Ⓢ]
Back Pain [Ⓢ]	57 [Ⓢ]	19% [Ⓢ]	46 [Ⓢ]	15% [Ⓢ]
Depression [Ⓢ]	53 [Ⓢ]	18% [Ⓢ]	51 [Ⓢ]	17% [Ⓢ]
Insomnia [Ⓢ]	53 [Ⓢ]	18% [Ⓢ]	56 [Ⓢ]	19% [Ⓢ]

Abnormal Dreams ^o	52 ^o	17% ^o	46 ^o	15% ^o
Sinusitis ^o	52 ^o	17% ^o	58 ^o	19% ^o
Upper Respiratory Infection ^o	45 ^o	15% ^o	64 ^o	21% ^o
Pruritus ^o	42 ^o	14% ^o	35 ^o	12% ^o
Anxiety ^o	38 ^o	13% ^o	32 ^o	11% ^o
Anorexia ^o	37 ^o	12% ^o	31 ^o	10% ^o
Arthralgia ^o	37 ^o	12% ^o	40 ^o	13% ^o
Bronchitis ^o	36 ^o	12% ^o	28 ^o	9% ^o
Fungal Dermatitis ^o	35 ^o	12% ^o	46 ^o	15% ^o
Herpes Simplex ^o	37 ^o	12% ^o	30 ^o	10% ^o
Infection Fungal ^o	36 ^o	12% ^o	20 ^o	7% ^o
Paresthesia ^o	36 ^o	12% ^o	44 ^o	15% ^o
Vomiting ^o	37 ^o	12% ^o	51 ^o	17% ^o
Accidental Injury ^o	33 ^o	11% ^o	39 ^o	13% ^o
Somnolence ^o	33 ^o	11% ^o	32 ^o	11% ^o
Lymphadenopathy ^o	29 ^o	10% ^o	19 ^o	6% ^o
Skin Benign Neoplasm ^o	31 ^o	10% ^o	26 ^o	9% ^o
Dyspepsia ^o	28 ^o	9% ^o	35 ^o	12% ^o
Conjunctivitis ^o	24 ^o	8% ^o	33 ^o	11% ^o
▪ Lipodystrophy ^o	9 ^o	3% ^o	58 ^o	19% ^o

· Study GS-01-934에서 치료 경험이 없는 환자 (Treatment-Naive Subjects in Study GS-01-934)

▪ 표 10. 각 치료 그룹에서 최소 10% 이상에서 보고된 치료 후 발생 이상 반응: Study GS-01-934 (48 주 안전성 분석 집단)^a

Treatment-Emergent AEs Reported in ≥ 10% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term ^a	EFV + FTC + TDF [↓] (N = 257) ^a		EFV + Combivir [↓] (N = 254) ^a	
	n ^a	% ^a	n ^a	% ^a
Any AE ^a	242 ^a	94% ^a	242 ^a	95% ^a
Dizziness ^a	71 ^a	28% ^a	70 ^a	28% ^a
Nausea ^a	61 ^a	24% ^a	80 ^a	31% ^a
Diarrhea ^a	52 ^a	20% ^a	34 ^a	13% ^a
Abnormal Dreams ^a	43 ^a	17% ^a	34 ^a	13% ^a
Fatigue ^a	35 ^a	14% ^a	36 ^a	14% ^a
Headache ^a	37 ^a	14% ^a	37 ^a	15% ^a
Insomnia ^a	35 ^a	14% ^a	43 ^a	17% ^a
Nasopharyngitis ^a	35 ^a	14% ^a	19 ^a	7% ^a
Rash ^a	35 ^a	14% ^a	27 ^a	11% ^a
Upper Respiratory Tract Infection ^a	26 ^a	10% ^a	20 ^a	8% ^a
Depression ^a	21 ^a	8% ^a	29 ^a	11% ^a
Vomiting ^a	14 ^a	5% ^a	25 ^a	10% ^a

^a All adverse events reported in ≥ 10% of subjects in either treatment group are included, regardless of severity grade or relationship to treatment. Each subject is counted only once per treatment and preferred term.^a

- Studies GS-98-902 및 GS-99-907 그리고 롤오버 Study GS-99-910 에서 치료 경험이 있는 환자 (Treatment-Experienced Subjects in Studies GS-98-902 and GS-99-907 and Rollover Study GS-99-910)
 - 전반적으로, HIV 관련 이상 반응들은 위약 (14%) 을 투여 받았던 환자들과 비교하여, tenofovir 약물 치료 환자들 (18%) 에서 유사한 발생률을 가지는 것으로 나타났다. 개별적인 HIV 관련 이상 반응의 발생률 또한 두 치료 그룹들 사이에 유사하였다. Tenofovir 약물 투여 환자들에서 >에서 보고된 HIV 관련 이상 반응에는 경구 칸디다증, 체중 감소, 발한 및 단순 헤르페스 감염이었다. 모든 이러한 이상 반응들은 종합 연구에서 24 주 위약 대조 기간 동안 환자의 2% 에서 보고되었다. Study GS 시험에서 4.1 년까지의 기간 동안 치료된 "모든 TenofovirDF" 환자군에서는, HIV 감염과 관련된 이상 반응이 229 명의 환자들 (40%) 에서 보고되었다. 환자군의 > 1% 에서 보고된 HIV 관련 이상 반응들은 다음과 같았다: 지방 이상증 (6%), 카케시아 (5%), 무력증 (5%), 경구 칸디다증 (5%), 체중 감소 (4%), 림프절 병증 (4%), 설사 (3%), 발한 (3%), 말초 신경염 (2%), 우울증 (2%), 감각 이상 (2%), 대상 포진 (2%), 단순 헤르페스 (2%), 그리고 생식샘 기능 저하증 (2%).

표 11. Tenofovir DF 투여 환자의 최소 5% (모든 그룹) 이상에서 보고된 이상 반응: Studies GS-98-902 그리고 GS-99-907 그리고 롤 오버 Study GS-99-910 의 통합 연구

Adverse Events	Placebo (0-24 Weeks) N = 210*	Tenofovir DF 300 mg (0-24 Weeks) N = 443*	All Tenofovir DF (Study GS-99-910) N = 573*
Number of Subjects Experiencing Adverse Events, n (%)	187 (89%)	397 (90%)	569 (99%)
Body as a Whole			
Asthenia	35 (17%)	83 (19%)	223 (39%)
Headache	30 (14%)	61 (14%)	150 (26%)
Pain	34 (16%)	54 (12%)	207 (36%)
Viral Infection	19 (9%)	46 (10%)	179 (31%)
Abdominal Pain	16 (8%)	43 (10%)	135 (24%)
Flu Syndrome	9 (4%)	21 (5%)	107 (19%)
Back Pain	13 (6%)	26 (6%)	100 (17%)
Fever	8 (4%)	21 (5%)	76 (13%)
Accidental Injury	7 (3%)	28 (6%)	101 (18%)
Chest Pain	7 (3%)	14 (3%)	60 (10%)
Infection Fungal	2 (< 1%)	6 (1%)	53 (9%)
Infection Bacterial	2 (< 1%)	7 (2%)	47 (8%)
Cachexia	0 (0%)	6 (1%)	40 (7%)
Infection	3 (1%)	12 (3%)	38 (7%)
Hernia	3 (1%)	7 (2%)	36 (6%)
Allergic reaction	1 (< 1%)	6 (1%)	32 (6%)
Cardiovascular			
Hypertension	4 (2%)	4 (< 1%)	42 (7%)
Digestive			
Diarrhea	36 (17%)	96 (22%)	269 (47%)
Nausea	32 (15%)	89 (20%)	194 (34%)
Vomiting	12 (6%)	51 (12%)	122 (21%)

Adverse Events	Placebo (0–24 Weeks) N = 210	Tenofovir DF 300 mg (0–24 Weeks) N = 443	All Tenofovir DF (Study GS-99- 910) N = 573
▪ Dyspepsia	10 (5%)	26 (6%)	78 (14%)
▪ Anorexia	8 (4%)	29 (7%)	75 (13%)
▪ Flatulence	4 (2%)	27 (6%)	64 (11%)
▪ Gastrointestinal Disorder	3 (1%)	12 (3%)	42 (7%)
▪ Oral Moniliasis	4 (2%)	12 (3%)	42 (7%)
▪ Dry Mouth	0 (0%)	7 (2%)	41 (7%)
▪ Rectal Disorder	4 (2%)	5 (1%)	38 (7%)
▪ Constipation	4 (2%)	9 (2%)	35 (6%)
▪ Gastroenteritis	3 (1%)	8 (2%)	28 (5%)
▪ Hematologic and Lymphatic			
▪ Lymphadenopathy	4 (2%)	15 (3%)	63 (11%)
▪ Metabolic and Nutritional			
▪ Weight Loss	7 (3%)	19 (4%)	95 (17%)
▪ Lipodystrophy	6 (3%)	11 (2%)	84 (15%)
▪ Peripheral Edema	6 (3%)	9 (2%)	47 (8%)
▪ Musculoskeletal			
▪ Myalgia	16 (8%)	22 (5%)	77 (13%)
▪ Arthralgia	3 (1%)	13 (3%)	44 (8%)
▪ Joint Disorder	3 (1%)	5 (1%)	26 (5%)
▪ Nervous System			
▪ Paresthesia	13 (6%)	24 (5%)	95 (17%)
▪ Depression	14 (7%)	25 (6%)	145 (25%)
▪ Insomnia	13 (6%)	29 (7%)	116 (20%)
▪ Dizziness	14 (7%)	16 (4%)	76 (13%)
▪ Anxiety	6 (3%)	16 (4%)	82 (14%)
▪ Peripheral Neuritis	6 (3%)	9 (2%)	60 (10%)
▪ Neuropathy	4 (2%)	6 (1%)	26 (5%)
▪ Respiratory			

Adverse Events	Placebo (0-24 Weeks) N = 210	Tenofovir DF 300 mg (0-24 Weeks) N = 443	All Tenofovir DF (Study GS-99-910) N = 573
Pharyngitis	32 (15%)	78 (18%)	265 (46%)
Sinusitis	23 (11%)	41 (9%)	181 (32%)
Rhinitis	18 (9%)	52 (12%)	160 (28%)
Bronchitis	6 (3%)	15 (3%)	91 (16%)
Cough Increased	8 (4%)	39 (9%)	142 (25%)
Dyspnea	5 (2%)	7 (2%)	47 (8%)
Pneumonia	2 (< 1%)	9 (2%)	45 (8%)
Lung Disorder	5 (2%)	7 (2%)	34 (6%)
Asthma	1 (< 1%)	8 (2%)	31 (5%)
Skin			
Rash	17 (8%)	39 (9%)	158 (28%)
Sweating	5 (2%)	25 (6%)	67 (12%)
Herpes Simplex	7 (3%)	18 (4%)	62 (11%)
Skin Benign Neoplasm	1 (< 1%)	14 (3%)	93 (16%)
Fungal Dermatitis	9 (4%)	13 (3%)	52 (9%)
Skin Disorder	3 (1%)	11 (2%)	49 (9%)
Acne	9 (4%)	10 (2%)	48 (8%)
Pruritus	5 (2%)	10 (2%)	43 (8%)
Dry Skin	3 (1%)	6 (1%)	39 (7%)
Herpes Zoster	3 (1%)	3 (< 1%)	27 (5%)
Special Senses			
Conjunctivitis	6 (3%)	14 (3%)	50 (9%)
Urogenital System			
Penis Disorder	1 (< 1%)	3 (< 1%)	38 (7%)
Urinary Tract Infection	4 (2%)	10 (2%)	33 (6%)

a Number of subjects treated

6.2. 가교자료

해당 사항없음 (희귀의약품 지정 해제)

11.

12. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 CPP, 유럽 CPP
영국, 일본의약품집 제출

13. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항레트로바이러스제 중 동일계열 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI))와 비교

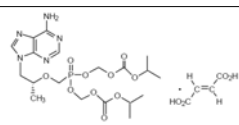
14.

15.

16. 9. 기타

- 미국의 허가당시 제출자료증명서

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 공개양식

회 사	(주)유한양행	제 품 명	비리어드정																																																																																																																											
성분명	테노포비어디소프록실푸마레이트	제 형	필름코팅제																																																																																																																											
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	629																																																																																																																											
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 *1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.																																																																																																																													
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <th rowspan="4" style="width: 10%;">구분</th> <th rowspan="4" style="width: 10%;">제출자료</th> <th colspan="14">자료 번호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th> <th>8)</th><th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th> </tr> <tr> <td>신약</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>자료범위</td> <td></td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>제출여부</td> <td></td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>비고</td> <td colspan="15">회귀해제</td> </tr> </table>			구분	제출자료	자료 번호														2														가							나							1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약																자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	비고	회귀해제														
구분	제출자료	자료 번호																																																																																																																												
		2																																																																																																																												
		가							나																																																																																																																					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																														
신약																																																																																																																														
자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																															
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																															
비고	회귀해제																																																																																																																													
주성분에 대한 정보	명칭 테노포비어디소프록실푸마레이트	일반명 Tenofovir Disoproxil Fumarate	분자식 $C_{23}H_{34}N_5O_{14}P$	구조식 																																																																																																																										
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input checked="" type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.																																																																																																																													
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다. 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.																																																																																																																													
종합검토의견	시정적합																																																																																																																													

- * 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- * 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등