

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2022.09.13.	접수번호	20220173618
신청구분	자료제출의약품(새로운 염 또는 이성체)		
신청인 (회사명)	동아에스티(주)		
제품명	베플리아정(테노포비르알라페나미드시트르산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	테노포비르알라페나미드시트르산염(수247-16-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정, 이 약 1정(208.02밀리그램) 중 테노포비르알라페나미드시트르산염 35.08mg (테노포비르알라페나미드로서 25mg)		
신청 사항	효능효과	성인의 만성 B형 간염 치료	
	용법용량	1. 성인 권장 용량 1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여 한다. 2. 신장애 환자 대상 용량 조절 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. [사용상의 주의사항의 '9. 신장애 환자에 대한투여' 참조] 3. 간장애 환자 대상 용량 조절 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. [사용상의 주의사항의 '3. 이상반응' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].	
최종 허가 사항	허가일자	2022.12.15.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		-	

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 윤호엽, 백주현, 김영림 (기시) 김윤경, 손경훈
GMP* 평가부서	해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인의 만성 B형 간염 치료

○ 용법·용량

1. 성인 권장 용량

1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여 한다.

2. 신장장애 환자 대상 용량 조절

경증, 중등증 또는 중증 신장장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. [‘사용상의 주의 사항’의 ‘9. 신장장애 환자에 대한 투여’ 참조]

3. 간장애 환자 대상 용량 조절

간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. [‘사용상의 주의 사항’의 ‘3. 이상반응’ 및 ‘10. 간장애 환자에 대한 투여’ 참조].

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 치료 중단 후 B형 간염의 중증 급성 악화

이 약을 포함한 B형 간염 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화를 초래할 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 적합할 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서의 이상반응

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

성인 만성 B형 간염 환자에서의 이상반응

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

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

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

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

- a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 치료 후 발생한 모든 이상사례를 기반으로 한다.
- b. 이중눈가림 단계
- c. 상복부통, 하복부통 및 복부압통을 포함

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

120주 동안 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 눈가림 치료를 지속한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로파일은 96주에서와 유사하다.

120주 동안 공개 라벨 단계로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로파일은 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사하다.

신장 실험실 검사

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

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

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

골밀도에 미치는 영향

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

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

이러한 BMD변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

실험실 결과 이상

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

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

실험실 매개변수 결과 이상 ^b	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)
ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%
LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)	6%	1%
요당(≥3+)	5%	2%
AST(>5.0)	3%	5%
크레아티나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%
혈청아밀라아제(>2.0)	3%	3%

ULN= 정상 상한치

a. 이중 눈가림 단계

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

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

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

아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염

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

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

혈청 지질

108 및 110 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF로 치료받은 대상자

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

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

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

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

공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표는 96주와 유사했다. TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서 96주에서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었다.

바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응

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

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

2) 시판후 경험

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

항상 가능하지는 않다.
피부 및 피하조직 질환
혈관부종, 두드러기

4. 일반적 주의

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

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

2) 신장에 발생 또는 악화

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

신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가된다 [‘사용상의 주의사항’의 ‘5. 약물 상호작용’ 참조].

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

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

3) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

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

4) 다른 약과의 병용투여

다음 중 하나라도 포함된 약과 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 병용투여는 권장

되지 않는다.

- 테노포비르 알라페나미드
- 테노포비르 디소프록실 푸마르산염
- 아데포비르 디피복실

5) 내성

임상시험에서의 내성

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

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

교차 내성

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

5. 약물 상호작용

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들

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

페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.

2) 신기능에 영향을 주는 약물

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

3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용

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

표 4. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용^a

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 설명
항경련제: 카바마제핀 ^{c*} 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파펜틴*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파펜틴의 병용투여는 권장 되지 않는다.
천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.

a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님

b. ↑= 증가, ↓= 감소

c. 약물 상호작용 연구가 실시되었음을 나타냄

* P-gp 유도제

4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약

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

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

데이터

사람에서의 자료

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

동물시험 자료

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

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

2) 수유

위험성 요약

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

동물시험 자료

랫트와 원숭이 대상 시험에서 테노포비르가 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 랫트에서 TDF를 경구 투여 시(최대 600 mg/kg/day까지) 테노포비르가 유즙으로 분비되었다. 가장 높은 용량을 투여받은 동물에서 수유 11일에 혈중 농도 중간값이 최대 약 24%까지 확인되었다. 수유 중인 원숭이에 테노포비르를 단회 피하투여(30 mg/kg) 시 유즙으로 분비된 테노포비르는 혈중 농도의 약 4%, 혈중 노출의 약 20%에 이르는 노출(AUC)을 나타내었다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

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

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

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

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

11. 과량투여 시의 처치

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

12. 보관 및 취급

1 - 30 °C에서 병을 밀폐하여 보관한다. 원래의 용기에 보관한다. 기밀용기, 실온(1-30°C)보관

13. 전문가를 위한 정보

[약동학 정보]

시험약 베물리아정(테노포비르알라페나미드시트르산염)(동아에스티(주))과 대조약 베물리디®정(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염)(길리어드사이언스코리아(유))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 식후 단회 경구 투여하여 89명의 혈중 테노포비르알라페나미드와 테노포비르를 측정된 결과, 비교평가 항목치(AUC_{last}, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

표 5. 테노포비르알라페나미드의 동등성 평가항목

구분		비교평가항목 ¹⁾		참고평가항목 ²⁾	
		AUC _{0-72h} (ug·h/L)	C _{max} (ug/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
대조약	베물리디®정 (길리어드사이언스 코리아(유))	194.6429	154.5535	1.00 [0.32 - 3.00]	0.53±0.38
시험약	베물리아정 (동아에스티(주))	203.1290	171.8647	1.00 [0.20 - 3.98]	0.43±0.13
Intra-Subject CV (%)		21.91	43.51	-	-
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0.9888 ~ 1.1015	log 1.0024 ~ 1.2336	-	-

1) AUC_{last}, C_{max} ; LS Mean, n=89

2) t_{1/2} : Mean±SD, T_{max} ; 중앙값(범위), n=92

AUC_{0-t} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

표 6. 테노포비르의 동등성 평가항목

구분		비교평가항목 ¹⁾		참고평가항목 ²⁾	
		AUC _{0-72h} (ug·h/L)	C _{max} (ug/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
대조약	베플리디®정 (길리어드사이언스 스쿠리아(유))	190.7785	7.7511	1.98 [0.97 - 4.12]	36.39±5.64
시험약	베플리아정 (동아에스피(주))	191.9805	7.8269	1.98 [0.50 - 5.98]	37.11±6.60
Intra-Subject CV (%)		9.41	13.05	-	-
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0.9830 ~ 1.0301	log 0.9776 ~ 1.0430	-	-

1) AUC_{last}, C_{max} ; LS Mean, n=89

2) t_{1/2} : Mean±SD, T_{max} ; 중앙값(범위), n=92

AUC_{0-t} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

*비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 테노포비르알라페나미드시트르산염
- 등록번호 : 수247-16-ND
- 제조소 명칭 : Mangalam Drug & Organics Ltd. Unit-2
- 소재지 : Plot No. 1203, Phase-III, G.I.D.C., City : Vapi-396 195, Dist. Valsad, Gujarat State, India

1.4 허가조건

- (특허관계) 특허관계 5

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 「약사법」 제35조의6 따른 사전검토 신청
 - 안전성·유효성에 관한 자료(접수번호 20220082367, 2022.08.30.)
 - 기준 및 시험방법에 관한 자료(접수번호 20220086849, 2022.07.25.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	특허관계
신청일자	2022.09.13.	2022.09.13.	2022.09.13.	2022.09.13.
보완요청일자	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-
최종처리일자	2022.12.15.	2022.11.14.	2022.11.21.	2022.12.08.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분
 - II. 자료제출의약품 1. 새로운염(이성체 등)을 유효성분으로 함유한 의약품

제출자료 구분	자료번호																		비고				
	1	2		3				4						5			6			7	8		
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다				가	나
				1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	○	○	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	△	△	△	△	△	△	X	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○		

동 규정 제28조제5항에 따라 독성, 약리 면제

- 제출자료 목록
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 민원은 테노포비르 알라페나미드의 신규염 개발을 통해 원개발사의 헤미푸마르산염 물질 특허를 회피하고 베를리디정과 생물학적동등성이 입증된 테노포비르 알라페나미드 신규염 제제를 개발하기 위해 건강한 성인 자원자에게 DA-2803과 베를리디정을 각각 단회 식후 교차 투여 후 테노포비르 알라페나미드의 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 비교 평가하는 임상시험을 실시함.
- 동 민원에서 모든 임상시험용 의약품(DA-2803정 및 베를리디정)을 투여받고, 모든 약동학 채혈을 완료한 시험대상자 89명을 대상으로 생물학적 동등성 분석을 시행하였고,
 - DA-2803정 투여군과 베를리디정 투여군 간의 Tenofovir alafenamide와 Tenofovir의 로그 변환된 AUClast와 Cmax 기하평균비의 90% 신뢰구간을 산출한 결과, 생물학적 동등성 기준이 충족됨을 확인할 수 있었음.
 - 안전성/내약성 또한 투여군 간 유의한 차이가 없었으며, 양호한 것으로 판단됨.
- 동 규정 제28조제5항에 근거하여, 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확한 것을 입증하기 위한 자료는 기 검토된 사전검토(접수번호: 20220082367)에서 제출되었으며 적합 회신한 바 있음.
- 원개발사 품목의 변경 전 허가사항(식사와 함께 투여)에 따라 식후시험을 실시하였기에 이를 인정하여 현재 허가사항과 동일하게 부여하되, 수행하지 않은 공복상태에 대한 자료 같음 하기 위해 물질 자료(pH에 따른 용해도, 분배계수, 해리상수), PAMPA permeability 등의 자료를 추가 요청하였음. 제출 자료를 종합적으로 검토한 결과, 시험약과 대조약 간 물성, 절식 및 섭식 인공 위장액에서의 용출 양상 및 in vivo PK의 유사성이 확인되었으며 이를 근거로 할 때 신청 용범용량은 인정 가능할 것으로 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 391(간장질환용제)
- 약리작용 기전: 바이러스 역전사 효소 억제
- 기타 약물의 간단한 설명: 바이러스의 역전사 효소를 억제하는 뉴클레오사이드 유도체인 테노포비르를 전구체로 하는 프로드럭임
- 당해 의약품의 간단한 특징점: 베를리아정은 체내에서 분해되어 베를리디정과 동일한 활성모핵 테노포비르로 전환됨

1.2. 기원 및 개발경위

- 테노포비르 알라페나미드의 신규염 개발을 통해 원개발사의 헤미푸마르산염 물질특허를 회피하고 베를리디정과 생물학적동등성이 입증된 테노포비르 알라페나미드 신규염(citrate) 제제를 개발하기 위해, 약동학적 특성을 비교하여 평가하는 임상시험 실시함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만성 B형 간염 HBV의 지속적 감염으로 인하여 간에 만성적 괴사염증이 있는 경우로, 혈청 HBsAg이 6개월 이상 존재하고 HBV DNA가 10^4 copies/mL 또는 10^5 copies 이상의 수치로 지속되며 AST/ALT 수치가 지속적 또는 간헐적으로 상승되는 것으로 진단됨. 만성 B형 간염의 치료 목표는 HBV 증식을 억제하여 염증을 완화시키고 섬유화를 방지하는 데 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(접수번호: 20220082367, 20220086849), 상단 1.7 사전검토 참조

☞ 동 규정 제28조제5항에 근거하여, 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 흡수되는 것이 명확한 것을 입증하기 위한 자료 제출되어 적합 회신한 바 있음.

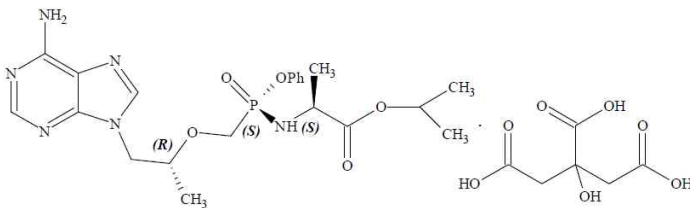
☞ 기준 및 시험방법 타당성 검토 결과 적합 회신

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 테노포비르알라페나미드시트르산염
- 일반명 : Tenofovir alafenamide citrate
- 분자식 : $C_{27}H_{37}N_6O_{12}P$ (MW 668.59)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 정상	■ 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(정제)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input 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. </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	이중 LDPE bag	적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH		적합

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	HDPE병	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH	PP캡	적합

- 가속시험: 제출(온도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 18개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 동 규정 제28조제5항에 따라 독성, 약리 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제28조제5항에 따라 독성, 약리 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험성적자료 총 1건(1상)은 국내 수험 임상시험으로 GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료: 1상 임상시험 1편(생물학적 동등성 시험)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

① 신청회사	동아에스티(주)	② 제품명	DA-2803정
③ 원료약품분량	이 약 1정(208.02 mg) 중 테노포비르알라페나미드로서 25mg		
④ 시험제목	건강한 성인 자원자에서 DA-2803정과 베를리디 [®] 정 간의 안전성/내약성 및 약동학을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 식후, 공개, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험		
⑤ 시험책임자 및 실시기관	임상시험실시기관 : 서울아산병원, 배균섭 교수 임상시험검체분석기관 : ㈜바이오인프라, 박소영(테노포비르알라페나미드), 최아름(테노포비르)		
⑥ 시험기간	- 시험대상자 최초선정일 : 2021.6.18 - 시험대상자 관찰종료일 : 2021.10.5 검체분석 : 2021.10.18.~ 2021.11.17		
⑦ 시험목적	건강한 성인 자원자를 대상으로 DA-2803 정과 베를리디 [®] 정을 각각 단회 식후 경구 투여하였을 때 Tenofovir alafenamide 와 Tenofovir 의 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 비교 평가		
⑧ 시험방법	- 시험디자인 : 공개, 무작위배정, 식후, 단회, 경구, 2군, 2기, 교차시험 - 투여량 및 투여경로 : 시험약 또는 대조약 1정, 경구, 휴약기간 14일		

	<ul style="list-style-type: none"> - 투여방법 : 고지방식이후 시 물 200mL과 함께 1정 투여 투여 30분 전부터 (오전 8시~10시) 20분 이내에 고지방식이(900 kcal 이상, 지방 35% 이상 구성)를 전량섭취하고 고지방식이 섭취 시작 시각으로부터 30분 뒤, 임상시험용 의약품을 물 200 mL와 함께 경구로 투여 - 채혈시간 : 0, 0.08h, 0.17h, 0.33h, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12h, 24h, 48h, 72h (총 17회) - 분석대상 : 혈장 중 Tenofovir alafenamide 																									
⑨ 시험대상자 수	96 명 참여, 89명 완료 (중도탈락 7명: 투여전 1명, 투여후 6명)																									
⑩ 선정기준	<ol style="list-style-type: none"> 1) 스크리닝 방문 시 연령이 만 19 세 이상 45세 이하인 건강한 성인 2) 스크리닝 방문 시 BMI 측정 결과가 18.0 kg/m² 이상 28.0 kg/m² 이하에 있는 자 3) 스크리닝 기간의 신체검사 상 시험자가 의학적으로 판단했을 때 임상적으로 유의한 소견이 없다고 판단된 자 4) 임상시험용 의약품 첫 투여일로부터 임상시험 종료 시(최종적인 안전성 평가를 위한 검사를 할 때)까지 효과적인 피임법 또는 의학적으로 인정되는 적절한 피임법을 복합적으로 사용하고, 해당 기간까지 정자 또는 난자를 제공하지 않을 것에 동의한 자 5) 여성 자원자일 경우 소변 hCG 검사상 음성 소견을 보이고, 임신 중이거나 수유 중이지 않은 자 6) 본 임상시험에 참여할 것을 자발적으로 결정하고 임상시험 준수사항을 반드시 이행할 것을 서면 동의한 자 7) 추적관찰을 위한 방문을 포함한 연구 기간 동안 혈액 및 소변 채취가 가능한 자 																									
⑪ 시험약	동아 ST(주), DA-2803 정 <ul style="list-style-type: none"> - 제조번호 : G210012104001 - 제조일자 : 2021.4.5 (사용기한: 2022.4.4.) 																									
⑫ 대조약	길리어드사이언스코리아(유), 베올리디 [®] 정 <ul style="list-style-type: none"> - 제조번호 : 19VML008D - 제조일자 : - (사용기한 2023.11.30) 																									
⑬ 투약기간	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">그룹</th> <th style="width: 20%;">1기 투약</th> <th style="width: 20%;">2기 투약</th> <th colspan="2" style="width: 50%;">시험대상자</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1그룹</td> <td>2021.7.13.</td> <td>2021.7.27</td> <td>DA1001~DA1012</td> <td>DA2001~DA2012</td> </tr> <tr> <td>2그룹</td> <td>2021.7.20.</td> <td>2021.8.3.</td> <td>DA1013~DA1024</td> <td>DA2013~DA2024</td> </tr> <tr> <td>3그룹</td> <td>2021.8.24.</td> <td>2021.9.7.</td> <td>DA1025~DA1036</td> <td>DA2025~DA2036</td> </tr> <tr> <td>4그룹</td> <td>2021.8.31</td> <td>2021.9.14</td> <td>DA1037~DA1048</td> <td>DA2037~DA2048</td> </tr> </tbody> </table> 휴약기 : 14일	그룹	1기 투약	2기 투약	시험대상자		1그룹	2021.7.13.	2021.7.27	DA1001~DA1012	DA2001~DA2012	2그룹	2021.7.20.	2021.8.3.	DA1013~DA1024	DA2013~DA2024	3그룹	2021.8.24.	2021.9.7.	DA1025~DA1036	DA2025~DA2036	4그룹	2021.8.31	2021.9.14	DA1037~DA1048	DA2037~DA2048
그룹	1기 투약	2기 투약	시험대상자																							
1그룹	2021.7.13.	2021.7.27	DA1001~DA1012	DA2001~DA2012																						
2그룹	2021.7.20.	2021.8.3.	DA1013~DA1024	DA2013~DA2024																						
3그룹	2021.8.24.	2021.9.7.	DA1025~DA1036	DA2025~DA2036																						
4그룹	2021.8.31	2021.9.14	DA1037~DA1048	DA2037~DA2048																						
⑭ 병용약물	병용약물을 투여한 시험대상자는 8명이었고 복용한 약물은 총 29개로 확인되었으며 이 약물 중 병용금지에 해당되는 약물은 없었다																									
⑮ 평가기준	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성(약동학) 평가 <ul style="list-style-type: none"> - 비교 평가항목 : Tenofovir alafenamide의 AUC_{last} 및 C_{max} - 참고 평가항목 : <ul style="list-style-type: none"> · Tenofovir alafenamide의 T_{max}, t_{1/2β}, AUC_{inf}, CL/F 등 약동학 파라미터 · Tenofovir의 C_{max}, AUC_{last}, T_{max}, t_{1/2β}, AUC_{inf}, CL/F 등 약동학 파라미터 • 안전성평가 : 이상반응, 병용약물, 활력징후, 신체검사, 진단검사, 심전도검사 																									
⑯ 통계분석방법	<ul style="list-style-type: none"> • 약동학적 파라미터 산출 : R version 4.1.2 • 통계분석 : R version 4.1.2 																									

<p>유효성(약동학) 결과</p>	<p>DA-2803정 투여군과 베올리디®정 투여군 간 Tenofovir alafenamide의 로그변환한 AUC_{last} 기하평균비(90% 신뢰구간)는 1.0436 (0.9888-1.1015)이었고, 로그 변환한 C_{max} 기하평균비(90% 신뢰구간)는 1.1120 (1.0024-1.2336)이었다. DA-2803정 투여군과 베올리디®정 투여군 간 Tenofovir의 로그 변환한 AUC_{last} 기하평균비(90% 신뢰구간)는 1.0063 (0.9830-1.0301)이었고, 로그변환한 C_{max} 기하평균비(90% 신뢰구간)는 1.0098 (0.9776-1.0430)이었다. 위의 결과로 DA-2803정이 베올리디®정과 생물학적 동등성 기준을 충족함을 확인하였다.</p>					
테노포비르알라페나미드						
<p>평균치 (n=89)</p>	AUC _t (ng·hr/mL)			C _{max} (ng/mL)		
	대조약	기하평균	194.6429	대조약	기하평균	154.5535
		산술평균	204.30±69.01		산술평균	175.15±91.77
	시험약	기하평균	203.1290	시험약	기하평균	171.8647
산술평균		215.26±78.86	산술평균		198.15±108.77	
<p>90% 신뢰구간 (기준 :0.8≤δ≤1.25)</p>	0.9888≤δ≤1.1015			1.0024≤δ≤1.2336		
<p>Test / Ref</p>	1.0436			1.1120		
<p>ANOVA-CV(%)</p>	21.91%			43.51%		
<p>α</p>	0.05	AUC _t /AUC _{inf} (%)		대조약	92.0%	
				시험약	92.3%	
<p>⑪ 평균치 (n=89)</p>	T _{max} (hr)			반감기(t _{1/2β}) (hr)		
	대조약	1.00 (0.32-3.00)		대조약	0.43±0.13	
	시험약	1.00 (0.20-3.98)		시험약	0.53±0.38	
테노포비르						
<p>평균치 (n=89)</p>	AUC _t (ng·hr/mL)			C _{max} (ng/mL)		
	대조약	기하평균	190.7785	대조약	기하평균	7.7511
		산술평균	193.53±41.49		산술평균	7.97±1.85
	시험약	기하평균	191.9805	시험약	기하평균	7.8269
산술평균		196.00±37.35	산술평균		8.09±1.94	
<p>90% 신뢰구간 (기준 :0.8≤δ≤1.25)</p>	0.9830≤δ≤1.0301			0.9776≤δ≤1.0430		
<p>Test / Ref</p>	1.0063			1.0098		
<p>ANOVA-CV(%)</p>	9.41%			13.05%		
<p>α</p>	0.05	AUC _t /AUC _{inf} (%)		대조약	74.1%	
				시험약	74.2%	
<p>평균치 (n=89)</p>	T _{max} (hr)			반감기(t _{1/2β}) (hr)		
	대조약	1.98 (0.97-4.12)		대조약	36.39±5.64	
	시험약	1.98 (0.50-5.98)		시험약	37.11±6.60	
<p>⑫ 안전성 결과</p>	<p>본 임상시험용 의약품을 최소 1회 이상 투여받은 95명의 시험대상자 중 28명 (29.5%)의 시험대상자에서 총 38건의 이상반응이 발생하였음. 발생한 이상반응은 경증(mild) 29건, 중등증(moderate) 9건으로 평가되었으며, 임상시험용 의약품과의 인과관계 평가는 14명(14.7%)에서 발생한 이상반응 23건이 약물과 관련성 있음으로 평가되었고, 시험약 투여시 11명(12.0%)에서 15건, 대조약투여시 6명(6.5%)에서 8건의 약물이상반응이 확인되었음. TEAE는 Blood triglyceride increased로 4명(4.2%)에서 5건으로 임상시험용 의약품</p>					

	<p>품과 인과관계가 ‘관련 없음’으로 평가되었고 Dizziness는 4명(4.2%)에서 4건(시험약 3건, 대조약 1건), Headache은 2명(2.1%)에서 4건(시험약 2건, 대조약 2건)이 발생하였음. 이상반응이 발생한 시험대상자는 모두 후유증 없이 회복되거나 회복 중임을 확인하였고 사망이나 중대한 이상반응은 발생하지 않았음</p> <p>신체검사 결과 12명에서 13건의 임상적으로 의미 있는 소견이 발생하였고, 10건은 회복되었고, 3건은 회복 중임을 확인하였음. 진단검사 결과 10명에서 11건의 임상적으로 의미 있는 소견이 발생하였고 9건은 회복되었고, 1건은 회복중임을 확인하였음(1건은 투여전 관찰됨). 그 외 12전극 심전도 검사와 활력징후 측정 결과 임상적으로 의미 있는 소견은 보이지 않았음.</p>										
⑩ 검토의견	동등										
※ 붙임	<p>- 건강검진 항목</p> <table border="1" data-bbox="427 712 1436 1205"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 712 614 750">구분</th> <th data-bbox="614 712 1436 750">시험항목</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 750 614 857">혈액학검사</td> <td data-bbox="614 750 1436 857">WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, WBC differential count (E-Neutrophil, E-Lymphocyte, E-Monocyte, E-Eosinophil, E-Basophil, E-ANC)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 857 614 1032">혈액화학검사</td> <td data-bbox="614 857 1436 1032">Total Calcium, Phosphorus, Glucose, Creatinine, BUN, Uric acid, Total Cholesterol, Total Protein, Albumin, AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP (Alkaline phosphatase), γ-GT, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Sodium, Potassium, Chloride, CK, LD, Triglyceride, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, eGFR (CKD-EPI)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1032 614 1140">뇨검사</td> <td data-bbox="614 1032 1436 1140">Specific gravity, pH, Albumin, Glucose, Ketone, Bilirubin, Occult blood, Urobilinogen, Nitrite, Microscopic examination (RBC, WBC, Squamous cell)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1140 614 1205">혈청학적검사</td> <td data-bbox="614 1140 1436 1205">B형 간염검사, 사람면역결핍바이러스(HIV) 검사, C형 간염검사, 매독검사</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 투약전일 검사(1기 및 2기) : 진단검사, 신체검사, 활력징후, 진단검사실검사</p> <p>- 시험종료 검사(1기 및 2기) : 신체검사, 활력징후, 진단검사실 검사, 12전극 심전도 검사,</p> <p>※ 시험대상자 모두 남성으로 Urin-HCG 검사는 실시하지 않음</p>	구분	시험항목	혈액학검사	WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, WBC differential count (E-Neutrophil, E-Lymphocyte, E-Monocyte, E-Eosinophil, E-Basophil, E-ANC)	혈액화학검사	Total Calcium, Phosphorus, Glucose, Creatinine, BUN, Uric acid, Total Cholesterol, Total Protein, Albumin, AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP (Alkaline phosphatase), γ -GT, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Sodium, Potassium, Chloride, CK, LD, Triglyceride, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, eGFR (CKD-EPI)	뇨검사	Specific gravity, pH, Albumin, Glucose, Ketone, Bilirubin, Occult blood, Urobilinogen, Nitrite, Microscopic examination (RBC, WBC, Squamous cell)	혈청학적검사	B형 간염검사, 사람면역결핍바이러스(HIV) 검사, C형 간염검사, 매독검사
구분	시험항목										
혈액학검사	WBC, RBC, Hb, Hct, Platelet, WBC differential count (E-Neutrophil, E-Lymphocyte, E-Monocyte, E-Eosinophil, E-Basophil, E-ANC)										
혈액화학검사	Total Calcium, Phosphorus, Glucose, Creatinine, BUN, Uric acid, Total Cholesterol, Total Protein, Albumin, AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP (Alkaline phosphatase), γ -GT, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Sodium, Potassium, Chloride, CK, LD, Triglyceride, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, eGFR (CKD-EPI)										
뇨검사	Specific gravity, pH, Albumin, Glucose, Ketone, Bilirubin, Occult blood, Urobilinogen, Nitrite, Microscopic examination (RBC, WBC, Squamous cell)										
혈청학적검사	B형 간염검사, 사람면역결핍바이러스(HIV) 검사, C형 간염검사, 매독검사										

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당없음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 민원에서 모든 임상시험용 의약품(DA-2803정 및 베블리디정)을 투여받고, 모든 약동학 채혈을 완료한 시험대상자 89명을 대상으로 생물학적 동등성 분석을 시행하였고,
 - DA-2803정 투여군과 베블리디정 투여군 간의 Tenofovir alafenamide와 Tenofovir의 로그 변환된 AUClast와 Cmax 기하평균비의 90% 신뢰구간을 산출한 결과, 생물학적 동등성 기준이 충족됨을 확인할 수 있었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본 임상시험용 의약품을 최소 1회 이상 투여받은 95명의 시험대상자 중 28명(29.5%)의 시험대상자에서 총 38건의 이상반응이 발생하였음. 발생한 이상반응은 경증(mild) 29건, 중등증(moderate) 9건으로 평가되었으며, 임상시험용 의약품과의 인과관계 평가는 14명(14.7%)에서 발생한 이상반응 23건이 약물과 관련성 있음으로 평가되었고, 시험약 투여시 11명(12.0%)에서 15건, 대조약투여시 6명(6.5%)에서 8건의 약물이상반응이 확인되었음.
- 이상반응이 발생한 시험대상자는 모두 후유증 없이 회복되거나 회복 중임을 확인하였고 사망이나 중대한 이상반응은 발생하지 않았음.
- 신체검사 결과 12명에서 13건의 임상적으로 의미 있는 소견이 발생하였고, 10건은 회복되었고, 3건은 회복 중임을 확인하였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인 자원자를 대상으로 베블리아정과 원개발사 품목 베블리디정을 각각 단회 식후 경구 투여하였을 때 Tenofovir alafenamide 와 Tenofovir 의 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 비교 평가한 임상으로, 생물학적 동등성 기준 충족하였고, 안전성의 경우 이상반응 종류, 빈도, 중증도 등을 종합적으로 고려할 때 투여군 간 유의미한 차이 없으며, 전반적으로 양호한 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 : 길리어드사이언스코리아(유), 베물리디정

	베물리아정 신청사항	(유사품목) 베물리디정 허가: 2017.05.16
효능효과	성인의 만성 B형 간염 치료	<좌 동>
용법용량	1. 성인 권장 용량 1일 1회 1정을 식사와 관계 없이 투여 한다. 2. 신장에 환자 대상 용량 조절 경증, 중등증 또는 중증 신장에 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. ['사용상의 주의 사항'의 '9. 신장에 환자에 대한 투여' 참조]. 3. 간장애 환자 대상 용량 조절 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. ['사용상의 주의 사항'의 '3.이상반응' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].	<좌 동>
사용상의 주의사항	1. 경고 1) 치료 중단 후 B형 간염의 중증 급성 악화 이 약을 포함한 B형 간염 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화를 초래할 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 적합할 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 3. 이상반응 1) 임상시험에서의 이상반응 임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있다.	1. 경고 1) 치료 중단 후 B형 간염의 중증 급성 악화 이 약을 포함한 B형 간염 치료의 중단은 간염의 중증 급성 악화를 초래할 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 환자는 치료 중단 후 최소 수개월 간 임상 및 실험실적 추적을 통해 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 적합할 경우 B형 간염 치료를 다시 시작할 수 있다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 3. 이상반응 1) 임상시험에서의 이상반응 임상시험은 광범위하고 다양한 조건에서 시행되므로, 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수도 있다.

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16																																																												
	<p>성인 만성 B형 간염 환자에서의 이상반응</p> <p>테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 평가는 성인 만성 B형 간염 환자 대상의 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 96주 통합 데이터를 기반으로 한다. 총 866명의 대상자가 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 1일 1회 1정 투여 받았다. 추가적인 안전성 평가는 108 및 110 시험에서 120주 동안 눈가림 치료를 지속한 대상자 및 96주부터 120주까지 공개 라벨 치료를 받은 대상자로부터의 통합 데이터를 기반으로 수행되었다(테노포비르 알라페나미드(TAF)를 지속한 대상자 361명; 96주에 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)에서 TAF로 전환한 대상자 180명).</p> <p>96주 분석에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 투여군 중 10% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응(모든 등급)은 두통이었다. 중증도와 무관하게 이상반응으로 인해 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 또는 TDF 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.5% 및 0.9%였다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군에서 5% 이상 발생 보고된 이상반응(모든 등급)의 빈도는 표 1에 요약되어 있다.</p> <p>표 1 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응^a(모든 등급)(96주 분석^b)</p> <table border="1" data-bbox="272 1355 823 1783"> <thead> <tr> <th></th> <th>테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)</th> <th>테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>두통</td><td>12%</td><td>10%</td></tr> <tr><td>복통^c</td><td>9%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>기침</td><td>8%</td><td>8%</td></tr> <tr><td>요통</td><td>6%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>피로</td><td>6%</td><td>5%</td></tr> <tr><td>오심</td><td>6%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>관절통</td><td>5%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>설사</td><td>5%</td><td>5%</td></tr> <tr><td>소화불량</td><td>5%</td><td>5%</td></tr> </tbody> </table> <p>a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 치료 후 발생한 모든 이상사례를 기반으로 한다. b. 이중눈가림 단계 c. 상복부통, 하복부통 및 복부압통을 포함</p> <p>108 및 110 시험에서 5% 미만의 대상자에서 발생한 추가적인 이상반응은 구토, 발진 및 위창자내공기침을 포함한다.</p>		테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)	두통	12%	10%	복통 ^c	9%	6%	기침	8%	8%	요통	6%	6%	피로	6%	5%	오심	6%	6%	관절통	5%	6%	설사	5%	5%	소화불량	5%	5%	<p>성인 만성 B형 간염 환자에서의 이상반응</p> <p>이 약의 안전성 평가는 성인 만성 B형 간염 환자 대상의 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 96주 통합 데이터를 기반으로 한다. 총 866명의 대상자가 이 약을 1일 1회 1정 투여 받았다. 추가적인 안전성 평가는 108 및 110 시험에서 120주 동안 눈가림 치료를 지속한 대상자 및 96주부터 120주까지 공개 라벨 치료를 받은 대상자로부터의 통합 데이터를 기반으로 수행되었다(테노포비르 알라페나미드(TAF)를 지속한 대상자 361명; 96주에 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)에서 TAF로 전환한 대상자 180명).</p> <p>96주 분석에서, 이 약 투여군 중 10% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응(모든 등급)은 두통이었다. 중증도와 무관하게 이상반응으로 인해 이 약 또는 TDF 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.5% 및 0.9%였다. 이 약 치료군에서 5% 이상 발생 보고된 이상반응(모든 등급)의 빈도는 표 1에 요약되어 있다.</p> <p>표 1 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응^a(모든 등급)(96주 분석^b)</p> <table border="1" data-bbox="863 1355 1426 1783"> <thead> <tr> <th></th> <th>이 약(TAF) (N=866)</th> <th>테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>두통</td><td>12%</td><td>10%</td></tr> <tr><td>복통^c</td><td>9%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>기침</td><td>8%</td><td>8%</td></tr> <tr><td>요통</td><td>6%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>피로</td><td>6%</td><td>5%</td></tr> <tr><td>오심</td><td>6%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>관절통</td><td>5%</td><td>6%</td></tr> <tr><td>설사</td><td>5%</td><td>5%</td></tr> <tr><td>소화불량</td><td>5%</td><td>5%</td></tr> </tbody> </table> <p>a. 이상반응 빈도는 시험약과의 상관관계와 무관하게 치료 후 발생한 모든 이상사례를 기반으로 한다. b. 이중눈가림 단계 c. 상복부통, 하복부통 및 복부압통을 포함</p> <p>108 및 110 시험에서 5% 미만의 대상자에서 발생한 추가적인 이상반응은 구토, 발진 및 위창자내공기침을 포함한다.</p>		이 약 (TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)	두통	12%	10%	복통 ^c	9%	6%	기침	8%	8%	요통	6%	6%	피로	6%	5%	오심	6%	6%	관절통	5%	6%	설사	5%	5%	소화불량	5%	5%
	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)																																																												
두통	12%	10%																																																												
복통 ^c	9%	6%																																																												
기침	8%	8%																																																												
요통	6%	6%																																																												
피로	6%	5%																																																												
오심	6%	6%																																																												
관절통	5%	6%																																																												
설사	5%	5%																																																												
소화불량	5%	5%																																																												
	이 약 (TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)																																																												
두통	12%	10%																																																												
복통 ^c	9%	6%																																																												
기침	8%	8%																																																												
요통	6%	6%																																																												
피로	6%	5%																																																												
오심	6%	6%																																																												
관절통	5%	6%																																																												
설사	5%	5%																																																												
소화불량	5%	5%																																																												

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>120주 동안테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 눈가림 치료를 지속한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로파일은 96주에서와 유사하다.</p> <p>120주 동안 공개 라벨 단계로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성 프로파일은 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사하다.</p> <p>신장 실험실 검사 기저시점 크레아티닌 청소율 추정치 중간값이 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF군 각각 106 및 105 mL/min인 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 108 및 110 시험의 통합 분석에서, 96주 시점에 두 치료군 모두에서 평균 혈청크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소하였다. 기저시점 대비 96주의 eGFR 중간값 변화는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군에서 -1.2 mL/min, TDF 치료군에서 -4.8 mL/min이었다.</p> <p>108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서, 기저시점 대비 120주의 신장 실험실 검사 수치 변화는 96주와 유사하였다. 108 및 110 시험의 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지 eGFR 변화 중간값은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군에서 -0.6 mL/min, 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 1.8 mL/min이었다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군과 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염로 전환한 군에서 120주에서의 평균 혈청 크레아티닌 및 혈청 인 수치 중간값은 96주와 유사했다.</p> <p>테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.</p> <p>골밀도에 미치는 영향 시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저시점부터 96주까지 이중에너지X선흡수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과 요추골 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.6% 대비 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 사용 시 -0.7%였으며, 고관절 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.5% 대비 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 사용 시 -0.3%였다.</p>	<p>120주 동안 이 약의 눈가림 치료를 지속한 대상자에서의 이 약의 안전성 프로파일은 96주에서와 유사하다.</p> <p>120주 동안 공개 라벨 단계로 이 약을 유지한 대상자에서의 이 약의 안전성 프로파일은 96주에 TDF에서 이 약으로 전환한 대상자에서와 유사하다.</p> <p>신장 실험실 검사 기저시점 크레아티닌 청소율 추정치 중간값이 이 약 및 TDF군 각각 106 및 105 mL/min인 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 108 및 110 시험의 통합 분석에서, 96주 시점에 두 치료군 모두에서 평균 혈청크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소하였다. 기저시점 대비 96주의 eGFR 중간값 변화는 이 약 치료군에서 -1.2 mL/min, TDF 치료군에서 -4.8 mL/min이었다.</p> <p>108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서, 기저시점 대비 120주의 신장 실험실 검사 수치 변화는 96주와 유사하였다. 108 및 110 시험의 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지 eGFR 변화 중간값은 이 약 유지군에서 -0.6 mL/min, 96주에 TDF에서 이 약으로 전환한 군에서 1.8 mL/min이었다. 이 약 유지군과 TDF에서 이 약으로 전환한 군에서 120주에서의 평균 혈청 크레아티닌 및 혈청 인 수치 중간값은 96주와 유사했다.</p> <p>이 약 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.</p> <p>골밀도에 미치는 영향 시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저시점부터 96주까지 이중에너지X선흡수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과 요추골 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.6% 대비 이 약 사용 시 -0.7%였으며, 고관절 BMD 평균변화율은 TDF 사용 시 -2.5% 대비 이 약 사용 시 -0.3%였다. 5% 이상의 요추골 BMD 감소는 이 약 치료군의 11% 및 TDF</p>

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16																																										
	<p>5% 이상의 요추골 BMD 감소는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군의 11% 및 TDF 치료군의 25%가 경험하였다. 96주에 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군의 5% 및 TDF 치료군의 13%가 경험하였다.</p> <p>108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서 120주에서의 BMD 평균 변화율은 96주와 유사하였다. 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지의 BMD 평균 변화율은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 유지군에서 요추골 BMD 평균변화율은 0.6%, 고관절 BMD 평균 변화율은 0%였으며, TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 군에서 요추골 BMD 평균변화율은 1.7%, 고관절 BMD 평균변화율은 +0.6%로 나타났다.</p> <p>이러한 BMD변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려지지 않다.</p> <p>실험실 결과 이상 시험 108 및 110에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여 받은 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실 결과 이상(3 - 4등급)은 표 2에 제시되어 있다.</p> <p>표 2 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 2% 이상에서 보고된 실험실 결과 이상(3 - 4등급)(96주 분석^{a)})</p> <table border="1" data-bbox="268 1400 837 1937"> <thead> <tr> <th>실험실 매개변수 결과 이상^b</th> <th>테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)</th> <th>테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT(>5.0 x ULN)</td> <td>8%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)</td> <td>6%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>요당(≥3+)</td> <td>5%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>AST(>5.0)</td> <td>3%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>크레아틴키나아제(≥10.0 x ULN)</td> <td>3%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>혈청아밀라아제(>2.0)</td> <td>3%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>ULN= 정상 상한치 a. 이중 눈가림 단계</p>	실험실 매개변수 결과 이상 ^b	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)	ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%	LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)	6%	1%	요당(≥3+)	5%	2%	AST(>5.0)	3%	5%	크레아틴키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%	혈청아밀라아제(>2.0)	3%	3%	<p>치료군의 25%가 경험하였다. 96주에 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 이 약 치료군의 5% 및 TDF 치료군의 13%가 경험하였다.</p> <p>108 및 110 시험에서 96주 이후에 이중눈가림 치료를 유지한 시험대상자에서 120주에서의 BMD 평균 변화율은 96주와 유사하였다. 공개 라벨 단계에서 96주부터 120주까지의 BMD 평균 변화율은 이 약 유지군에서 요추골 BMD 평균변화율은 0.6%, 고관절 BMD 평균변화율은 0%였으며, TDF에서 이 약으로 전환한 군에서 요추골 BMD 평균변화율은 1.7%, 고관절 BMD 평균변화율은 +0.6%로 나타났다.</p> <p>이러한 BMD변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려지지 않다.</p> <p>실험실 결과 이상 시험 108 및 110에서 이 약을 투여 받은 대상자의 2% 이상에서 발생한 실험실 결과 이상(3 - 4등급)은 표 2에 제시되어 있다.</p> <p>표 2 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 시험대상자 중 2% 이상에서 보고된 실험실 결과 이상(3 - 4등급)(96주 분석^{a)})</p> <table border="1" data-bbox="861 1400 1433 1848"> <thead> <tr> <th>실험실 매개변수 결과 이상^b</th> <th>이 약(TAF) (N=866)</th> <th>테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT(>5.0 x ULN)</td> <td>8%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)</td> <td>6%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>요당(≥3+)</td> <td>5%</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>AST(>5.0)</td> <td>3%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>크레아틴키나아제(≥10.0 x ULN)</td> <td>3%</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>혈청아밀라아제(>2.0)</td> <td>3%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>ULN= 정상 상한치 a. 이중 눈가림 단계 b. 빈도는 치료 시작 이후에 발생한 실험실 결과 이상을 기반으로 한다.</p>	실험실 매개변수 결과 이상 ^b	이 약(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)	ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%	LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)	6%	1%	요당(≥3+)	5%	2%	AST(>5.0)	3%	5%	크레아틴키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%	혈청아밀라아제(>2.0)	3%	3%
실험실 매개변수 결과 이상 ^b	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)																																										
ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%																																										
LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)	6%	1%																																										
요당(≥3+)	5%	2%																																										
AST(>5.0)	3%	5%																																										
크레아틴키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%																																										
혈청아밀라아제(>2.0)	3%	3%																																										
실험실 매개변수 결과 이상 ^b	이 약(TAF) (N=866)	테노포비르디소프록실푸마르산염(TDF) (N=432)																																										
ALT(>5.0 x ULN)	8%	10%																																										
LDL콜레스테롤(공복)(>190mg/dL)	6%	1%																																										
요당(≥3+)	5%	2%																																										
AST(>5.0)	3%	5%																																										
크레아틴키나아제(≥10.0 x ULN)	3%	3%																																										
혈청아밀라아제(>2.0)	3%	3%																																										

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>b. 빈도는 치료 시작 이후에 발생한 실험실 결과 이상을 기반으로 한다.</p> <p>눈가림 치료에서 ALT 상승(관련 증상을 동반하거나 동반하지 않은, 베이스라인 대비 2배 이상 및 베이스라인 이후 방문에서 2번 연속의 10 x ULN 이상)의 전반적인 발생률은 96주 동안 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료군(0.6%) 및 TDF군(0.9%)에서 비슷했다. 일반적으로 ALT 상승은 빌리루빈 동반 상승과 관련이 없으며, 치료 시작 12주 이내에 발생하였으며, 재발 없이 해결되었다.</p> <p>120주 분석에서, 공개 라벨 단계에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 유지한 대상자에서의 실험실 수치 이상 빈도는 96주에 TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서와 유사했다.</p> <p>아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염 108 및 110 시험에서 96주에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 치료받은 8명의 대상자가 오심, 요통, 복부압통, 복통 및 복부팽만, 담석성 췌장염과 같은 증상을 동반한 3등급 또는 4등급 아밀라제 상승을 경험하였다. 8명 중 2명의 대상자는 아밀라제 및/또는 리파제 상승으로 인해 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 투여를 중단하였으며, 1명은 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였다. TDF 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었다.</p> <p>96주에서 120주 사이에 공개 라벨로 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속하던 대상자 1명에서 추가적으로 아밀라제 상승 및 관련 증상이 나타났으며, TDF에서 전환한 대상자에서는 없었다.</p> <p>혈청 지질 108 및 110 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF로 치료받은 대상자의 베이스라인 대비 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세리드 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율 변화는 표 3에 제시되어 있다.</p> <p>표 3 지질 이상: 만성 HBV 감염 및 대상성 간질환 환자 대상 108 및 110 시험에서 지질 지표의 베이스라인 대비 평균 변화(96주 분석)</p> <p>a. 베이스라인 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상</p>	<p>눈가림 치료에서 ALT 상승(관련 증상을 동반하거나 동반하지 않은, 베이스라인 대비 2배 이상 및 베이스라인 이후 방문에서 2번 연속의 10 x ULN 이상)의 전반적인 발생률은 96주 동안 이 약 치료군(0.6%) 및 TDF군(0.9%)에서 비슷했다. 일반적으로 ALT 상승은 빌리루빈 동반 상승과 관련이 없으며, 치료 시작 12주 이내에 발생하였으며, 재발 없이 해결되었다.</p> <p>120주 분석에서, 공개 라벨 단계에 이 약을 유지한 대상자에서의 실험실 수치 이상 빈도는 96주에 TDF에서 이 약으로 전환한 대상자에서와 유사했다.</p> <p>아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염 108 및 110 시험에서 96주에 이 약으로 치료받은 8명의 대상자가 오심, 요통, 복부압통, 복통 및 복부팽만, 담석성 췌장염과 같은 증상을 동반한 3등급 또는 4등급 아밀라제 상승을 경험하였다. 8명 중 2명의 대상자는 아밀라제 및/또는 리파제 상승으로 인해 이 약의 투여를 중단하였으며, 1명은 이 약 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였다. TDF 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었다.</p> <p>96주에서 120주 사이에 공개 라벨로 이 약을 지속하던 대상자 1명에서 추가적으로 아밀라제 상승 및 관련 증상이 나타났으며, TDF에서 전환한 대상자에서는 없었다.</p> <p>혈청 지질 108 및 110 시험에서 이 약 및 TDF로 치료받은 대상자의 베이스라인 대비 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세리드 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율 변화는 표 3에 제시되어 있다.</p> <p>표 3 지질 이상: 만성 HBV 감염 및 대상성 간질환 환자 대상 108 및 110 시험에서 지질 지표의</p>

베를리아정 신청사항					(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)</th> <th colspan="2">테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=432)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>베이스라인</th> <th>96주</th> <th>베이스라인</th> <th>96주</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg/dL</th> <th>Change^a</th> <th>mg/dL</th> <th>Change^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>총콜레스테롤(공복)</td> <td>188 [n=835]</td> <td>-1 [n=742]</td> <td>193 [n=423]</td> <td>-25 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>HDL-콜레스테롤(공복)</td> <td>60 [n=835]</td> <td>-5 [n=740]</td> <td>61 [n=423]</td> <td>-12 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>LDL-콜레스테롤(공복)</td> <td>116 [n=835]</td> <td>+7 [n=741]</td> <td>120 [n=423]</td> <td>-10 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>트리글리세리드(공복)</td> <td>102 [n=836]</td> <td>+13 [n=743]</td> <td>102 [n=423]</td> <td>-7 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>총콜레스테롤 대비 HDL 비율</td> <td>3 [n=835]</td> <td>0 [n=740]</td> <td>3 [n=423]</td> <td>0 [n=368]</td> </tr> </tbody> </table>						테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=432)			베이스라인	96주	베이스라인	96주		mg/dL	Change ^a	mg/dL	Change ^a	총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]	HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]	LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]	트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]	총콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]	<p>베이스라인 대비 평균 변화(96주 분석)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">이 약(TAF) (N=866)</th> <th colspan="2">테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=432)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>베이스라인</th> <th>96주</th> <th>베이스라인</th> <th>96주</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mg/dL</th> <th>Change^a</th> <th>mg/dL</th> <th>Change^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>총콜레스테롤(공복)</td> <td>188 [n=835]</td> <td>-1 [n=742]</td> <td>193 [n=423]</td> <td>-25 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>HDL-콜레스테롤(공복)</td> <td>60 [n=835]</td> <td>-5 [n=740]</td> <td>61 [n=423]</td> <td>-12 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>LDL-콜레스테롤(공복)</td> <td>116 [n=835]</td> <td>+7 [n=741]</td> <td>120 [n=423]</td> <td>-10 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>트리글리세리드(공복)</td> <td>102 [n=836]</td> <td>+13 [n=743]</td> <td>102 [n=423]</td> <td>-7 [n=368]</td> </tr> <tr> <td>총콜레스테롤 대비 HDL 비율</td> <td>3 [n=835]</td> <td>0 [n=740]</td> <td>3 [n=423]</td> <td>0 [n=368]</td> </tr> </tbody> </table>						이 약(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=432)			베이스라인	96주	베이스라인	96주		mg/dL	Change ^a	mg/dL	Change ^a	총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]	HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]	LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]	트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]	총콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]
	테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=432)																																																																																						
	베이스라인	96주	베이스라인	96주																																																																																					
	mg/dL	Change ^a	mg/dL	Change ^a																																																																																					
총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]																																																																																					
HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]																																																																																					
LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]																																																																																					
트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]																																																																																					
총콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]																																																																																					
	이 약(TAF) (N=866)		테노포비르디소프록실푸마르산염 (N=432)																																																																																						
	베이스라인	96주	베이스라인	96주																																																																																					
	mg/dL	Change ^a	mg/dL	Change ^a																																																																																					
총콜레스테롤(공복)	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]																																																																																					
HDL-콜레스테롤(공복)	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]																																																																																					
LDL-콜레스테롤(공복)	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]																																																																																					
트리글리세리드(공복)	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]																																																																																					
총콜레스테롤 대비 HDL 비율	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]																																																																																					
<p>공개 라벨 단계에서, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표는 96주와 유사했다. TDF에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 대상자에서 96주에서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었다.</p>					<p>공개 라벨 단계에서, 이 약을 지속한 대상자에서의 120주의 지질 지표는 96주와 유사했다. TDF에서 이 약으로 전환한 대상자에서 96주에서 120주 동안 총 콜레스테롤 평균 변화는 23 mg/dL, HDL-콜레스테롤은 5 mg/dL, LDL-콜레스테롤은 16 mg/dL, 트리글리세리드는 30 mg/dL 및 총 콜레스테롤 대비 HDL 비율은 0 mg/dL이었다.</p>																																																																																				
<p>바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응</p> <p>바이러스학적으로 억제된 성인에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 한다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환(N=243) 또는 TDF 치료를 지속(N=245)하였다. 4018 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했다.</p> <p>바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표</p>					<p>바이러스학적으로 억제된 만성 B형 간염 성인 대상자에서의 이상반응</p> <p>바이러스학적으로 억제된 성인에서 이 약의 안전성은 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 시험(4018 시험)에서의 48주 데이터를 기반으로 한다. 이 시험에서 베이스라인에 TDF를 복용하던 대상자는 무작위배정되어 이 약으로 전환(N=243) 또는 TDF 치료를 지속(N=245)하였다. 4018 시험에서 이 약 투여와 함께 관찰된 이상반응은 108 및 110 시험에서와 유사했다.</p> <p>바이러스학적으로 억제된 성인 대상 4018 시험에서, 48주에 이 약 및 TDF 투여군에서의 신기능, BMD 및 지질 지표의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관찰된 변화와 유사했다.</p>																																																																																				
<p>a. 베이스라인 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상자 내에서 베이스라인 대비 변화의 평균이다.</p>					<p>a. 베이스라인 대비 변화는 베이스라인 및 96주 수치가 있는 대상자 내에서 베이스라인 대비 변화의 평균이다.</p>																																																																																				

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>의 베이스라인 대비 변화는 108 및 110 시험에서 96주에 관찰된 변화와 유사했다.</p> <p>2) 시판후 경험 아래의 이상반응이 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 시판후 사용에서 확인되었다. 이 반응들은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않다. 피부 및 피하조직 질환 혈관부종, 두드러기</p> <p>4. 일반적 주의 1) HBV 및 HIV-1 동시감염 환자에서 HIV-1 내성 발생 위험 HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약 단독으로는 HIV-1 감염 치료에 권장되지 않는다. HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에 대한 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료를 시작하기 전 모든 HBV 감염 환자에게 HIV 항체 검사가 제공되어야 하며, 결과가 양성일 경우 HIV-1 동시감염 환자에게 권장되는 적절한 항레트로바이러스제 병용 요법이 사용되어야 한다.</p> <p>2) 신장애 발생 또는 악화 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다. 신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가된다[‘사용상의 주의사항’의 ‘5. 약물 상호작용’ 참조]. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 복용으로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성 노출될 경우 신독성의 잠재적 위험을 배제할 수 없다. 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 치료 시작 전이나 시작 시점 및 치료기간 중에 적절한 임상 스케줄에 따라 모든 환자에서 혈청 크레아티닌, 혈청</p>	<p>2) 시판후 경험 아래의 이상반응이 이 약의 시판후 사용에서 확인되었다. 이 반응들은 확실치 않은 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 정확히 예측하거나 이 약 노출과의 관련성을 평가하는 것이 항상 가능하지는 않다. 피부 및 피하조직 질환 혈관부종, 두드러기</p> <p>4. 일반적 주의 1) HBV 및 HIV-1 동시감염 환자에서 HIV-1 내성 발생 위험 HIV-1 내성 발생의 위험 때문에 이 약 단독으로는 HIV-1 감염 치료에 권장되지 않는다. HBV와 HIV-1에 동시감염된 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약 치료를 시작하기 전 모든 HBV 감염 환자에게 HIV 항체 검사가 제공되어야 하며, 결과가 양성일 경우 HIV-1 동시감염 환자에게 권장되는 적절한 항레트로바이러스제 병용 요법이 사용되어야 한다.</p> <p>2) 신장애 발생 또는 악화 이 약의 구성성분인 테노포비르 전구체의 독성시험 및 임상시험에서 급성 신부전증, 판코니 증후군(중증의 저인산혈증을 동반한 신세뇨관 손상)을 포함한 신장애가 보고된 바 있다. 이 약의 임상시험에서 판코니 증후군 또는 근위세뇨관병증이 보고된 사례는 없었다. 신기능 장애가 있으며, 비스테로이드성 소염제를 포함한 신독성 있는 약물을 복용하는 환자가 테노포비르 전구체를 복용하는 경우에는 신장 관련 이상반응이 발생할 위험이 증가된다[‘사용상의 주의사항’의 ‘5. 약물 상호작용’ 참조]. 이 약 복용으로 인해 낮은 수준의 테노포비르에 만성 노출될 경우 신독성의 잠재적 위험을 배제할 수 없다. 이 약 치료 시작 전이나 시작 시점 및 치료기간 중에 적절한 임상 스케줄에 따라 모든 환자에서 혈청 크레아티닌, 혈청 인, 크레아티닌 청소율 추정치, 요</p>

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>인, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백이 평가되어야 한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군, 근위세뇨관병증(proximal renal tubulopathy)의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.</p> <p>3) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF), 테노포비르의 다른 전구체를 포함한 뉴클레오시드 유사체를 단독 또는 기타 항레트로바이러스제와 병용하여 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(뚜렷한 아미노기 전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 투여를 중단해야 한다.</p> <p>4) 다른 약과의 병용투여 다음 중 하나라도 포함된 약과 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염의 병용투여는 권장되지 않는다. - 테노포비르 알라페나미드 - 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 - 아데포비르 디피복실</p> <p>5) 내성 임상시험에서의 내성 96주까지 바이러스 돌파(HBV DNA 수치가 69 IU/mL 미만인 경우 또는 HBV DNA가 최저점 대비 1.0-log10 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 96주 시점 또는 24주 시점이나 그 이후 조기 중단 시점에 HBV DNA가 69 IU/mL 이상인 대상자의 기저시점 및 치료 중 HBV 분리주를 짝지어 유전자형 내성 분석을 수행하였다. 108 및 110 시험에서 이 약을 투여받은 초치료 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 일부 HBV 분리주에서 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 역전사효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았다(유전자형 및 표현형 분석). 4018 시험에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염을 투여받은 바이러스학적으로 억제된 대상자의 경우, 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 48주</p>	<p>당 및 요단백이 평가되어야 한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군, 근위세뇨관병증(proximal renal tubulopathy)의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.</p> <p>3) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF), 테노포비르의 다른 전구체를 포함한 뉴클레오시드 유사체를 단독 또는 기타 항레트로바이러스제와 병용하여 사용한 경우에 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 유산증 또는 뚜렷한 간독성(뚜렷한 아미노기 전이효소(ALT)의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할 만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에 대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.</p> <p>4) 다른 약과의 병용투여 다음 중 하나라도 포함된 약과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. - 테노포비르 알라페나미드 - 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 - 아데포비르 디피복실</p> <p>5) 내성 임상시험에서의 내성 96주까지 바이러스 돌파(HBV DNA 수치가 69 IU/mL 미만인 경우 또는 HBV DNA가 최저점 대비 1.0-log10 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 96주 시점 또는 24주 시점이나 그 이후 조기 중단 시점에 HBV DNA가 69 IU/mL 이상인 대상자의 기저시점 및 치료 중 HBV 분리주를 짝지어 유전자형 내성 분석을 수행하였다. 108 및 110 시험에서 이 약을 투여받은 초치료 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 일부 HBV 분리주에서 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 역전사효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 이 약에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았다(유전자형 및 표현형 분석). 4018 시험에서 이 약을 투여받은 바이러스학적으로 억제된 대상자의 경우, 이 약 48주 치료 기간 동안 내성 분석 대상에 해당하는 대상자는 없었다.</p>

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>치료 기간 동안 내성 분석 대상에 해당하는 대상자는 없었다.</p> <p>교차 내성 테노포비르 알라페나미드의 항바이러스 활성은 HepG2 세포를 이용한 일시적 주입법(Transient transfection assay)으로 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 관련 치환을 포함하고 있는 분리주 패널과 비교해 평가하였다. 라미부딘 내성 관련 rtM204V/I (\pm rtL180M \pm rtV173L) 치환 및 엔테가비르 내성 관련 rtL180M 및 rtM204V 발현과 함께 나타난 rtT184G, rtS202G 또는 rtM250V 치환은 2배 이내의 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 감소를 보였다(분석간 변동성 이내). 아데포비르 내성 관련 rtA181T, rtA181V 또는 rtN236T 단일 치환 발현 HBV 분리주 또한 2배 이내의 EC50 변화를 보였으나, rtA181V + rtN236T 이중 치환 발현 HBV 분리주는 테노포비르 알라페나미드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다.</p> <p>5. 약물 상호작용 1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들 이 약은 P 당단백질(P-gp) 및 BCRP의 기질에 해당된다. P-gp 및 BCRP 활성화에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 줄 수 있다(표4 참조). P-gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수도 있다. P-gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.</p> <p>2) 신기능에 영향을 주는 약물 테노포비르는 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르 및 다른 신장으로 배설되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 이상반응 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 능동적 세뇨관 분비로 배설되는 몇 가지 예시 약물로는 아시클로버, 시도포비르, 간시크로버, 발라시클로버 및 발간시클로버, 아미노글리코사이드(예: 겐타마이신) 및 고용량</p>	<p>교차 내성 테노포비르 알라페나미드의 항바이러스 활성은 HepG2 세포를 이용한 일시적 주입법(Transient transfection assay)으로 뉴클레오시드 역전사효소 억제제 관련 치환을 포함하고 있는 분리주 패널과 비교해 평가하였다. 라미부딘 내성 관련 rtM204V/I (\pm rtL180M \pm rtV173L) 치환 및 엔테가비르 내성 관련 rtL180M 및 rtM204V 발현과 함께 나타난 rtT184G, rtS202G 또는 rtM250V 치환은 2배 이내의 테노포비르 알라페나미드에 대한 감수성 감소를 보였다(분석간 변동성 이내). 아데포비르 내성 관련 rtA181T, rtA181V 또는 rtN236T 단일 치환 발현 HBV 분리주 또한 2배 이내의 EC50 변화를 보였으나, rtA181V + rtN236T 이중 치환 발현 HBV 분리주는 테노포비르 알라페나미드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다.</p> <p>5. 약물 상호작용 1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들 이 약은 P 당단백질(P-gp) 및 BCRP의 기질에 해당된다. P-gp 및 BCRP 활성화에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 줄 수 있다(표4 참조). P-gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수도 있다. P-gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.</p> <p>2) 신기능에 영향을 주는 약물 테노포비르는 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르 및 다른 신장으로 배설되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 이상반응 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 반드시 이에 한정되지는 않지만 능동적 세뇨관 분비로 배설되는 몇 가지 예시 약물로는 아시클로버, 시도포비르, 간시크로버, 발라시클로버 및 발간시클로</p>

베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16																								
<p>또는 반복 투여된 NSAIDs가 있다[‘사용상의 주의사항’의 ‘4. 일반적 주의’ 참조].</p> <p>3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용 확립되거나 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 4에 제시되어 있다. 기술된 약물 상호작용은 테노포비르 알라페나미드로 수행된 연구를 기반으로 하거나 이 약 사용 시 발생할 수 있다고 예상되는 약물 상호작용이다. 잠재적으로 유의한 상호작용이 포함되어 있지만 모든 경우를 포함하는 것은 아니다.</p> <p>표 4. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용^a</p> <table border="1" data-bbox="268 853 836 1480"> <thead> <tr> <th>병용약물 분류: 약물명</th> <th>농도에의 영향^b</th> <th>임상적 설명</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>항경련제: 카바마제핀^c * 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*</td> <td>↓테노포비르 알라페나미드</td> <td>카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.</td> </tr> <tr> <td>항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파퀼린*</td> <td>↓테노포비르 알라페나미드</td> <td>이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파퀼린의 병용투여는 권장되지 않는다.</td> </tr> <tr> <td>천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)</td> <td>↓테노포비르 알라페나미드</td> <td>이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님 b. ↑= 증가, ↓= 감소 c. 약물 상호작용 연구가 실시되었음을 나타냄 * P-gp 유도제</p> <p>4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물 이 약에 대하여 수행된 약물 상호작용 연구를 근거로 했을 때, 에티닐에스트라디올, 이트라코나졸, 케토코나졸, 레디파스비르/소포스부비르, 미다졸람, 노르게스티메이트, 세르트랄린, 소포스부비르, 소포스부비르/벨파타스비르 및 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르와의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.</p>	병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 설명	항경련제: 카바마제핀 ^c * 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.	항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파퀼린*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파퀼린의 병용투여는 권장되지 않는다.	천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.	<p>또는 반복 투여된 NSAIDs가 있다[‘사용상의 주의사항’의 ‘4. 일반적 주의’ 참조].</p> <p>3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용 확립되거나 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 4에 제시되어 있다. 기술된 약물 상호작용은 테노포비르 알라페나미드로 수행된 연구를 기반으로 하거나 이 약 사용 시 발생할 수 있다고 예상되는 약물 상호작용이다. 잠재적으로 유의한 상호작용이 포함되어 있지만 모든 경우를 포함하는 것은 아니다.</p> <p>표 4. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용^a</p> <table border="1" data-bbox="863 891 1431 1518"> <thead> <tr> <th>병용약물 분류: 약물명</th> <th>농도에의 영향^b</th> <th>임상적 설명</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>항경련제: 카바마제핀^c * 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*</td> <td>↓테노포비르 알라페나미드</td> <td>카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.</td> </tr> <tr> <td>항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파퀼린*</td> <td>↓테노포비르 알라페나미드</td> <td>이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파퀼린의 병용투여는 권장되지 않는다.</td> </tr> <tr> <td>천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)</td> <td>↓테노포비르 알라페나미드</td> <td>이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 이 표에 기재된 것이 모든 상호작용은 아님 b. ↑= 증가, ↓= 감소 c. 약물 상호작용 연구가 실시되었음을 나타냄 * P-gp 유도제</p> <p>4) 이 약과 임상적으로 유의한 상호작용이 없는 약물 이 약에 대하여 수행된 약물 상호작용 연구를 근거로 했을 때, 에티닐에스트라디올, 이트라코나졸, 케토코나졸, 레디파스비르/소포스부비르, 미다졸람, 노르게스티메이트, 세르트랄린, 소포스부비르, 소포스부비르/벨파타스비르 및 소포스부비르/벨파타스비르/복실라프레비르와의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.</p>	병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 설명	항경련제: 카바마제핀 ^c * 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.	항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파퀼린*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파퀼린의 병용투여는 권장되지 않는다.	천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.
병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 설명																							
항경련제: 카바마제핀 ^c * 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.																							
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파퀼린*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파퀼린의 병용투여는 권장되지 않는다.																							
천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.																							
병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 ^b	임상적 설명																							
항경련제: 카바마제핀 ^c * 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓테노포비르 알라페나미드	카바마제핀 병용투여 시, 테노포비르 알라페나미드 용량을 1일 2정으로 증량해야 한다. 이약과 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인의 병용투여는 권장되지 않는다.																							
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파퀼린*	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파퀼린의 병용투여는 권장되지 않는다.																							
천연물의약품: 세인트존스워트* (Hypericum perforatum)	↓테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워트의 병용투여는 권장되지 않는다.																							

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>6. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 임부 위험성 요약 항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR)의 이용 가능한 데이터에 따르면, 미국의 메트로폴리탄 애틀랜타 선천성 결손 프로그램(MACDP)에서 미국 기준 모집단의 주요 선천적 결손에 대한 배경 비율 2.7%와 비교하여 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 전반적인 선천성 결손 위험에 유의한 차이가 없음을 보여준다[데이터 참조]. 유산율은 APR에 보고되지 않았다. 미국 일반 모집단에서 임상적으로 추정되는 유산율은 15 - 20%였다.</p> <p>동물시험에서는 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 발달 이상이 나타나지 않았다[데이터 참조]. 유즙을 통해 TDF를 이 약의 하루 권장용량에서의 노출 대비 약 12배로 노출하였을 때 부작용은 확인되지 않았다. 동물 생식발생독성시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 임신 중 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.</p> <p>데이터 사람에서의 자료 APR에서 임신 중 TAF 함유 요법에 노출되어 정상 출산으로 이어진 전향적 보고(임신 초기 중 노출 200건 이상, 임신 중기/후기 중 노출 80건 이상 포함)에 따르면, 선천성 결손의 유병률이 임신 초기 TAF 함유 요법에 노출 시 5.2% (95% CI: 2.7 - 8.8%) 및 임신 중기/후기 노출 시 1.2% (95% CI: 0 - 6.5%)였다. APR의 방법론적인 제한점은 MACDP을 외부 대조군으로 사용하는 것을 포함한다. MACDP 모집단은 질병 특이적이지 않고, 제한된 지리학 영역의 여성 및 유아가 평가되었으며, 임신 20주 이전에 발생한 출산에의 영향은 포함되지 않았다.</p> <p>동물시험 자료 랫트와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발달 연구에서 수태능 손상 또는 태아에 대한 유해성이 나타나지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 임신한 랫트에서 25, 100 또는 200 mg/kg/day 용량으로, 토끼에서 10, 30 또는 100 mg/kg/day 용량으로 기관 형성 시기 동안(임신 6 - 17일, 7 - 20일 각각) 경구 투여되었</p>	<p>6. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 임부 위험성 요약 항레트로바이러스 임신 레지스트리(APR)의 이용 가능한 데이터에 따르면, 미국의 메트로폴리탄 애틀랜타 선천성 결손 프로그램(MACDP)에서 미국 기준 모집단의 주요 선천적 결손에 대한 배경 비율 2.7%와 비교하여 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 전반적인 선천성 결손 위험에 유의한 차이가 없음을 보여준다[데이터 참조]. 유산율은 APR에 보고되지 않았다. 미국 일반 모집단에서 임상적으로 추정되는 유산율은 15 - 20%였다.</p> <p>동물시험에서는 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 발달 이상이 나타나지 않았다[데이터 참조]. 유즙을 통해 TDF를 이 약의 하루 권장용량에서의 노출 대비 약 12배로 노출하였을 때 부작용은 확인되지 않았다. 동물 생식발생독성시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 임신 중 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.</p> <p>데이터 사람에서의 자료 APR에서 임신 중 TAF 함유 요법에 노출되어 정상 출산으로 이어진 전향적 보고(임신 초기 중 노출 200건 이상, 임신 중기/후기 중 노출 80건 이상 포함)에 따르면, 선천성 결손의 유병률이 임신 초기 TAF 함유 요법에 노출 시 5.2% (95% CI: 2.7 - 8.8%) 및 임신 중기/후기 노출 시 1.2% (95% CI: 0 - 6.5%)였다. APR의 방법론적인 제한점은 MACDP을 외부 대조군으로 사용하는 것을 포함한다. MACDP 모집단은 질병 특이적이지 않고, 제한된 지리학 영역의 여성 및 유아가 평가되었으며, 임신 20주 이전에 발생한 출산에의 영향은 포함되지 않았다.</p> <p>동물시험 자료 랫트와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발달 연구에서 수태능 손상 또는 태아에 대한 유해성이 나타나지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 임신한 랫트에서 25, 100 또는 200 mg/kg/day 용량으로, 토끼에서 10, 30 또는 100 mg/kg/day 용량으로 기관 형성 시기</p>

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>다. 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 대략 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 태아에 이상이 나타나지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 신속하게 전환되며, 랫트와 토끼에서의 테노포비르 노출은 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출보다 각각 54배 및 85배 더 높게 나타났다. 테노포비르 알라페나미드가 신속하게 테노포비르로 전환되며 랫트와 마우스에서 TDF 대비 더 낮은 테노포비르 노출이 관찰되므로, 랫트에서의 출산 전후 발달 연구는 TDF에 대해서 실시되었다. 유즙을 통해 600 mg/kg/day 용량까지 투여되었으며, 임신 7일 및 수유 20일에 각각 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출 대비 12배 및 18배 높은 테노포비르 노출에서 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다.</p> <p>2) 수유 위험성 요약 이 약과 대사체가 사람의 유즙을 통해 분비되는지, 유즙 생성에 영향을 미치는지 또는 수유를 받는 신생아에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 테노포비르는 랫트 및 레서스원숭이에서 TDF 투여 후 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 테노포비르 알라페나미드가 동물에서 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 모유 수유를 통한 발달상, 건강상의 이점과 함께 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유받는 신생아에게 미치는 모든 잠재적인 부작용을 고려해야 한다.</p> <p>동물시험 자료 랫트와 원숭이 대상 시험에서 테노포비르가 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 랫트에서 TDF를 경구 투여 시(최대 600 mg/kg/day까지) 테노포비르가 유즙으로 분비되었다. 가장 높은 용량을 투여받은 동물에서 수유 11일에 혈중 농도 중간값이 최대 약 24%까지 확인되었다. 수유 중인 원숭이에 테노포비르를 단회 피하투여(30 mg/kg) 시 유즙으로 분비된 테노포비르는 혈중 농도의 약 4%, 혈중 노출의 약 20%에 이르는 노출(AUC)을 나타내었다.</p> <p>7. 소아에 대한 투여 만 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 효과는 확립되지 않았다.</p>	<p>동안(임신 6 - 17일, 7 - 20일 각각) 경구 투여되었다. 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 대략 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 태아에 이상이 나타나지 않았다. 테노포비르 알라페나미드는 테노포비르로 신속하게 전환되며, 랫트와 토끼에서의 테노포비르 노출은 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출보다 각각 54배 및 85배 더 높게 나타났다. 테노포비르 알라페나미드가 신속하게 테노포비르로 전환되며 랫트와 마우스에서 TDF 대비 더 낮은 테노포비르 노출이 관찰되므로, 랫트에서의 출산 전후 발달 연구는 TDF에 대해서 실시되었다. 유즙을 통해 600 mg/kg/day 용량까지 투여되었으며, 임신 7일 및 수유 20일에 각각 이 약 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출 대비 12배 및 18배 높은 테노포비르 노출에서 어떠한 부작용도 관찰되지 않았다.</p> <p>2) 수유 위험성 요약 이 약과 대사체가 사람의 유즙을 통해 분비되는지, 유즙 생성에 영향을 미치는지 또는 수유를 받는 신생아에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 테노포비르는 랫트 및 레서스원숭이에서 TDF 투여 후 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 테노포비르 알라페나미드가 동물에서 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았다. 모유 수유를 통한 발달상, 건강상의 이점과 함께 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성 및 이 약 또는 산모의 기저 상태가 수유받는 신생아에게 미치는 모든 잠재적인 부작용을 고려해야 한다.</p> <p>동물시험 자료 랫트와 원숭이 대상 시험에서 테노포비르가 유즙으로 분비됨이 확인되었다. 랫트에서 TDF를 경구 투여 시(최대 600 mg/kg/day까지) 테노포비르가 유즙으로 분비되었다. 가장 높은 용량을 투여받은 동물에서 수유 11일에 혈중 농도 중간값이 최대 약 24%까지 확인되었다. 수유 중인 원숭이에 테노포비르를 단회 피하투여(30 mg/kg) 시 유즙으로 분비된 테노포비르는 혈중 농도의 약 4%, 혈중 노출의 약 20%에 이르는 노출(AUC)을 나타내었다.</p> <p>7. 소아에 대한 투여 만 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성</p>

	베를리아정 신청사항	(유사품목) 베를리디정 허가: 2017.05.16
	<p>8. 고령자에 대한 투여 65세 이상의 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>9. 신장애 환자에 대한 투여 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. [‘용법용량’ 참조]. 중등증 내지 중증의 신장애 (Cockcroft-Gault 법에 따른 eGFR 15 - 59 mL/min; N=78) 또는 혈액투석을 받는 말기 신질환 (ESRD) (eGFR <15 mL/min) (N=15)이 있는, 다른 항바이러스 요법에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS-US-320-4035)에서 24주간 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었다.</p> <p>10. 간장애 환자에 대한 투여 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 내지 중증의 간장애(N=31)가 있고 다른 항바이러스 요법에서 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS-US-320-4035)에서 24주 간 테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었다. [‘용법용량’ 참조].</p> <p>11. 과량투여 시의 처치 과량투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효과적으로 제거된다(약 54% 추출계수).</p> <p>12. 보관 및 취급 1 - 30 °C에서 병을 밀폐하여 보관한다. 원래의 용기에 보관한다. 기밀용기, 실온(1-30°C)보관</p> <p>13. 전문가를 위한 정보 [약동학 정보] 시험약 DA-2803(테노포비르알라페나미드시트르산</p>	<p>및 효과는 확립되지 않았다.</p> <p>8. 고령자에 대한 투여 65세 이상의 환자에 대해 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>9. 신장애 환자에 대한 투여 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 만성 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석 당일에는 투석 완료 후에 이 약을 복용해야 한다. [‘용법용량’ 참조]. 중등증 내지 중증의 신장애 (Cockcroft-Gault 법에 따른 eGFR 15 - 59 mL/min; N=78) 또는 혈액투석을 받는 말기 신질환 (ESRD) (eGFR <15 mL/min) (N=15)이 있는, 다른 항바이러스 요법에서 이 약으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS-US-320-4035)에서 24주간 이 약에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었다.</p> <p>10. 간장애 환자에 대한 투여 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 내지 중증의 간장애(N=31)가 있고 다른 항바이러스 요법에서 이 약으로 전환한 바이러스학적으로 억제된 환자를 대상으로 한 공개라벨 임상시험(GS-US-320-4035)에서 24주 간 이 약에 대해 새로이 확인된 추가적인 이상반응은 없었다. [‘용법용량’ 참조].</p> <p>11. 과량투여 시의 처치 과량투여 시 환자에 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 이 약 과량투여에 대한 처치는 활력징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 치료법으로 이루어진다. 테노포비르는 혈액 투석을 통해 효과적으로 제거된다(약 54% 추출계수).</p> <p>12. 보관 및 취급 1 - 30 °C에서 병을 밀폐하여 보관한다. 원래의 용기에 보관한다. 기밀용기, 실온(1-30°C)보관</p> <p><신 설></p>

베를리아정 신청사항

(유사품목) 베를리디정
허가: 2017.05.16

염)(동아에스티(주))과 대조약 베를리디®정(테노포비르알라페나미드헤미푸마르산염)(길리어드사이언스코리아(유))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 89명의 혈중 테노포비르알라페나미드와 테노포비르를 측정 한 결과, 비교평가 항목치(AUC_{last}, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

표 5. 테노포비르알라페나미드의 동등성 평가항목

구분	비교평가항목 ¹⁾		참고평가항목 ²⁾		
	AUC _{0-72h} (ug·h/L)	C _{max} (ug/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	
대조약	베를리디®정 (길리어드사이언스코리아(유))	194.642 9	154.553 5	1.00 [0.32 - 3.00]	0.53 ±0.3 8
시험약	베를리아정 (동아에스티(주))	203.129 0	171.864 7	1.00 [0.20 - 3.98]	0.43 ±0.1 3
Intra-Subject CV (%)	21.91	43.51	-	-	
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)	log 0.9888 ~ 1.1015	log 1.0024 ~ 1.2336	-	-	

1) AUC_{last}, C_{max} ; LS Mean, n=89

2) t_{1/2} : Mean±SD, T_{max} ; 중앙값(범위), n=92

AUC_{0-t} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

표 6. 테노포비르의 동등성 평가항목

구분	비교평가항목 ¹⁾		참고평가항목 ²⁾		
	AUC _{0-72h} (ug·h/L)	C _{max} (ug/L)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	
대조약	베를리디®정 (길리어드사이언스코리아(유))	190.778 5	7.7511	1.98 [0.97 - 4.12]	36.39 ±5.64
시험약	베를리아정	191.980	7.8269	1.98	37.11

베를리아정 신청사항

(유사품목) 베를리디정
허가: 2017.05.16

약	아정 (동아제 스프(주))	5		[0.50 - 5.98]	±6.60
Intra-Subject CV (%)		9.41	13.05	-	-
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.2 5)		log 0.9830 ~ 1.0301	log 0.9776 ~ 1.0430	-	-

1) AUC_{last}, C_{max} : LS Mean, n=89
2) $t_{1/2}$: Mean±SD, T_{max} : 중앙값(범위), n=92

AUC_{0-t} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하
면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

*비교평가 항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간