

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2016.09.06	<b>접수번호</b>	20160226747
<b>신청구분</b>	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	길리어드사이언스코리아(유)		
<b>제품명</b>	베플리디정(테노포비르알라페나미드푸마르산염)		
<b>주성분명 (원료의약품등록번호)</b>	테노포비르알라페나미드푸마르산염(별규) [DMF등록번호 : 수6273-8-ND], [DMF등록번호 : 수6273-9-ND]		
<b>제조/수입 품목</b>	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/함량</b>	이 약 1정(208.0mg) 중 테노포비르알라페나미드푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	성인의 만성 B형 간염 치료	
	<b>용법용량</b>	<p>1. 성인 권장 용량 1일 1회 1정을 식사와 함께 투여한다.</p> <p>2. 신장애 환자 대상 용량 조절 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서는 사용은 권장되지 않는다. [사용상의 주의 사항'의 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].</p> <p>3. 간장애 환자 대상 용량 조절 경증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서의 사용은 권장되지 않는다. [사용상의 주의 사항'의 '4. 일반적 주의' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].</p>	
<b>최종 허가 사항</b>	<b>허가일자</b>	2017.05.16	
	<b>효능·효과</b>	붙임 참조	
	<b>용법·용량</b>	붙임 참조	
	<b>사용상의</b>	붙임 참조	

	주의사항		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		미국 허가 : 2016.11.10	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주
심사부서	중앙약품과	심사담당자	(안유) 박소라, 박봉서, 김소희, 오호정 (기시) 김동환, 윤경은, 오호정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 서진주, 우선욱, 김명호

\* 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 함께 투여한다.

#### 2. 신장애 환자 대상 용량 조절

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서는 사용은 권장되지 않는다. [사용상의 주의 사항의 '9. 신장애 환자에 대한 투여' 참조].

#### 3. 간장애 환자 대상 용량 조절

경증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서의 사용은 권장되지 않는다. [사용상의 주의 사항의 '4. 일반적 주의' 및 '10. 간장애 환자에 대한 투여' 참조].

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

##### 1) 유산증/지방증을 동반한 중증의 간비대증

뉴클레오사이드 유사체를 기타 항레트로바이러스 치료제와 병용한 경우에, 치명적인 사례를 포함한 유산증 및 지방증을 동반한 중증의 간비대증이 보고되었다. 대부분의 이러한 사례는 여성에서 나타났다. 비만 및 뉴클레오사이드에의 장기간 노출이 위험요소일 수 있다. 간질 환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여하는 경우 각별히 주의해야 하며, 위험요소가 없는 환자에서도 사례가 보고된 바가 있다. 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.

2) 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 환자에 대한 임상시험

이 약의 안전성 평가는 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(108 및 110)의 대상자 1,298명으로부터 얻은 48주 통합 데이터를 기반으로 한다. 총 866명의 대상자가 이 약 1일 1회 1정을 투여 받았다.

중증도와 무관하게 이상반응으로 인해 이 약 또는 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 치료를 중단한 대상자의 비율은 각각 1.0% 및 1.2%였다. 이 약 치료군에서 5% 이상 발생 보고된 이상반응(모든 등급)의 빈도는 표 1에 요약되어 있다.

표 1. 시험 108 및 110에서 이 약을 투여 받은 대상자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응<sup>a</sup> (모든 등급)(48주 분석)

	이 약 (N=866)	테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (N=432)
두통	9%	8%
복통	7%	6%
피로	6%	5%
기침	6%	6%
오심	5%	5%
요통	5%	4%

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

### 신장 실험실 검사

기저시점 eGFR 중간값이 이 약 및 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)군 각각 106 및 105 mL/min인 성인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 108 및 110 시험의 통합 분석에서, 두 치료군 모두에서 평균 혈청크레아티닌이 0.1 mg/dL 미만 증가하였고 혈청 인 중간값이 0.1 mg/dL 감소하였다. 기저시점 대비 eGFR 중간값 변화는 이 약 치료군에서 -1.2 mL/min, TDF 치료군에서 -5.4 mL/min 이었다. 이 약 및 TDF 치료군 간의 이러한 신장 실험실 수치 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

### 골밀도 감소

시험 108 및 110의 통합 분석에서 기저시점부터 48주까지 이중에너지X선흡수법(DXA)으로 골밀도(BMD)를 평가한 결과 요추골 BMD 평균감소율은 TDF 사용 시 -2.4% 대비 이 약 사용 시 -0.6%였으며, 고관절 BMD 평균감소율은 TDF 사용 시 -1.9% 대비 이 약 사용 시 -0.2%였다. 5% 이상의 요추골 BMD 감소는 이 약 치료군의 6% 및 TDF 치료군의 20%가 경험하였다. 7% 이상의 대퇴골 경부 BMD 감소는 이 약 치료군의 3% 및 TDF 치료군의 6%가 경험하였다. 이러한 BMD 변화의 장기적인 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

### 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.

표 2 시험 108 및 110에서 만성 B형 간염 피험자 중 2% 이상에서 보고된 실험실 결과 이상(3 - 4등급)(48주 분석)

실험실 매개변수 결과 이상 <sup>a</sup>	이 약 (N=866)	테노포비르 디소프록실 푸마르산염 (N=432)
ALT (>5.0 x ULN)	9%	8%
LDL 콜레스테롤(공복) (>190 mg/dL)	7%	6%
AST (>5.0 x ULN)	6%	5%
크레아틴 키나아제 ( $\geq 10.0$ x ULN)	6%	6%
혈청 아밀라아제 (>2.0 x ULN)	5%	5%
요당 ( $\geq 3+$ )	5%	4%

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

아밀라제 및 리파제 상승 및 췌장염

108 및 110 시험에서, 이 약으로 치료받은 7명의 대상자가 오심, 요통, 복부통증, 담석성 췌장염 및 췌장염과 같은 증상을 동반한 아밀라제 상승을 경험하였다. 7명 중 2명의 대상자는 아밀라제 및/또는 리파제 상승으로 인해 이 약의 투여를 중단하였으며, 1명은 이 약 재투여 시 이상사례 재발을 경험하였다. 테노포비르 디소프록실 푸마르산염 투여군 중에는 증상을 동반하거나 치료를 중단한 사례가 없었다.

#### 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.

##### 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].

모든 환자에서 혈청 크레아티닌, 혈청 인, 크레아티닌 청소율 추정치, 요당 및 요단백은 이 약 치료 시작 전에 평가되어야 하며, 치료 기간중에 평가되어야 한다. 신 기능이 임상적으로 유의하게 감소하거나, 판코니 증후군의 증세가 보이는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.

3) 이 약은 비대상성 간경변(Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 비대상성 간경변 환자에서의 사용은 권장되지 않는다.

##### 4) 다른 약과의 병용투여

다음 중 하나라도 포함된 약과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

- 테노포비르 알라페나미드
- 테노포비르 디소프록실 푸마르산염
- 아테포비르 디피복실

##### 5) 내성

임상시험에서의 내성

시험 108 및 110에서 이 약을 투여받은 초치료 및 치료 경험이 있는 대상자에 대한 통합 분석에서, 48주까지 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-log<sub>10</sub> 이상 증가한 경우)를 경험했거나, 24주 시점 또는 그 이후 조기 중단 시점에 HBV DNA가

69 IU/mL 이상인 대상자의 기저시점 및 치료 중 HBV 분리주를 짝지어 유전자형 내성 분석을 수행하였다. 일부 HBV 분리주에서(5/20) 치료 이후 아미노산 치환이 HBV 역전사효소 도메인에서 다형성 형태로 관찰되었으나, 이 약에 대한 내성과 관련이 있는 아미노산 치환은 확인되지 않았다.

#### 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 EC50변화를 보였으나, rtA181V + rtN236T 이중 치환 발현 HBV 분리주는 테노포비르 알라페나미드에 대해 감수성이 감소한 것으로 나타났다(3.7배). 이러한 치환의 임상적인 관련성은 알려져 있지 않다.

### 5. 약물 상호작용

#### 1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 약물들

이 약은 P 당단백질(P-gp) 및 BCRP의 기질에 해당된다. P-gp 및 BCRP 활성화에 강력한 영향을 미치는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수에 변화를 줄 수 있다(표 3 참조). P-gp 활성을 유도하는 약물은 테노포비르 알라페나미드 흡수를 감소시킬 것으로 예상되며, 그 결과 테노포비르 알라페나미드의 혈장 농도가 감소되고 이 약의 치료 효과가 손실될 수도 있다. P-gp 및 BCRP를 억제하는 다른 약물과 이 약을 병용투여하면 테노포비르 알라페나미드의 흡수 및 혈장 농도가 높아질 수 있다.

#### 2) 신기능에 영향을 주는 약물

테노포비르는 사구체 여과 및 능동적 세뇨관 분비에 의해 주로 신장을 통해 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적 세뇨관 분비에 대해 경쟁하는 약물과 이 약을 함께 투약하면 테노포비르 및 다른 신장으로 배설되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있으며, 이는 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 주의사항의 '4. 일반적 주의' 참조].

#### 3) 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 상호작용

확립되거나 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 약물 상호작용의 목록이 표 3에 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 3. 확립된 또는 기타 잠재적으로 유의한 약물 상호작용a

병용약물 분류: 약물명	농도에의 영향 <sup>b</sup>	임상적 설명
항경련제: 카바마제핀 <sup>c*</sup> 옥스카바제핀* 페노바르비탈* 페니토인*	↓ 테노포비르 알라페나미드	P-gp 유도제인 카바마제핀, 옥스카바제핀, 페노바르비탈 또는 페니토인과의 병용투여는 테노포비르 알라페나미드 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.
항결핵제: 리파부틴* 리팜핀* 리파펜틴*	↓ 테노포비르 알라페나미드	이 약과 리파부틴, 리팜핀 또는 리파펜틴의 병용투여는 권장되지 않는다.
천연물 의약품: 세인트존스워드 * (Hypericum perforatum)	↓ 테노포비르 알라페나미드	이 약과 세인트존스워드의 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 및 소포스부비르와의 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

##### 1) 임부

##### 위험성 요약

이 약이 태아 발달 결과에 미치는 위험에 대한 임신 여성에서의 이 약 사용에 대한 사람 대상 연구는 없다. 동물시험에서는 기관 형성 시기에 랫트 및 토끼에서 각각 하루 권장용량을 복용한 사람에서의 테노포비르 노출과 유사하거나 51배 높게 노출하였을 때 발달 이상이 나타나지 않았다. 유즙을 통해 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)을 이 약의 하루 권장용량에서의 노출 대비 12배로 노출하였을 때 부작용은 확인되지 않았다. 동물 생식발생 독성시험을 통해 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에 임신 중 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

##### 동물시험 자료

랫트와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발달 연구에서 수태능 손상 또는 태아에 대한 유해



성이 나타나지 않았다.

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

이 약의 임상시험에서는 젊은 대상자와 다르게 반응하는지 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 65세 이상 대상자를 조사하지 못했다.

## 9. 신장장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 말기 신장애 환자(크레아티닌 청소율 추정치 15 mL/min 미만)에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 말기 신장애 환자에서의 사용은 권장되지 않는다. [‘용법용량’ 참조].

#### 10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 비대상성 간경변 (Child-Pugh B 또는 C) 환자에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 비대상성 간경변 환자에서의 사용은 권장되지 않는다[‘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. 끝.

### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

#### ○ 테노포비르알라페나미드푸마르산염

\* 주성분 제조원 : Gilead Alberta ULC

- 주소 : 1021 Hayter Road NW, Edmonton, Alberta, T6S 1A1, Canada

- DMF 등록번호 : 수6273-8-ND

\* 주성분 제조원 : Esteve Quimica, SA

- 주소 : Poligon Industrial s/n, Celra, Girona, 17460, Spain

- DMF 등록번호 : 수6273-9-ND

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 나목

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제1항 5호 가 및 나목

1. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상 의약품임 - 재심사기간 : 2017.05.16 ~ 2022.09.12 - 재심사신청기간: 2022.09.13 ~ 2022.12.12.
3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2015-79호(2015.10.30.)을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인받은(의약품심사조정과-3114, 2017.5.16) 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

- 해당없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

- 해당없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

- 해당없음

**1.8 검토이력**

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.09.06				2015.12.02
보완요청 일자		2016.12.05	2016.12.05	2016.11.04	2016.03.08
보완접수		2017.03.10	2017.03.10	2017.01.05	2016.05.18

일자					
최종처리 일자	2017.05.16				2016.06.29

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

제출자료 구분	자료번호																												비고						
	2								3				4				5			6			7	8											
	가				나				가		나		다		라		마		바																
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다			1)	2)	3)	가		나	다	가	나		
2. 새로운 효능군 의약품	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○	
3. 유효성분의 새로운조성 또는 함량만의 증감	○	*	*	△	○	○	△	△	△	△	○	○	△	△	X	X	○	○	△	△	X	X	X	△	X	X	○	*	*	○	X	○	○	주3,4	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가속시험자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 다. 유전독성시험자료
  - 라. 생식발생독성시험자료
  - 마. 발암성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
  - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
    - 1) 생물약제학 시험보고서
    - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    - 3) 약동학(PK) 시험보고서
    - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
    - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염은 뉴클레오티드계열 B형 간염 치료제로서 활성물질은 테노포비르이며 세포내 테노포비르-이인산염으로 대사되어 항바이러스 활성을 나타냄. 동일사의 동일 활성물질의 품목으로 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(비리어드정)이 동일 적응증으로 허가되어 있음.
- 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염을 포함한 HIV 치료제(복합제)로 젠보야정이 허가되었음.
- 본 신청품목은 의약품 등의 품목허가신고심사규정 별표1의 II. 자료제출의약품 새로운 효능군, 유효성분의 종류 또는 배합 비율이 다른 의약품에 해당함.
- CHB 치료제로서 뉴클레오시드계열로 라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘, 엔테카비르가 있으며 뉴클레오티드계열로 아데포비르, 테노포비르가 있음.
- 신청품목은 신청 효능효과 및 용법용량에 대하여 제출된 핵심임상시험에서 안전성 및 유효성을 입증하였다.
- 시험 전체에서 내약성 좋았으며 신청품목은 비리어드정 보다 낮은 용량으로 투여시 혈중 테노포비르의 농도는 낮고 활성대사체인 세포내 테노포비르-이인산염의 농도는 높아 안전성이 개선되었음. 비리어드정에서 나타난 신독성, 골밀도 감소의 이상반응은 신청 품목에서 빈도가 낮았으며 신장에 악화, 골밀도 감소 정도도 낮았음.
- 비임상시험자료는 허가에 적합함.
- 자료제출증명서 제출(미국)
- RMP 제출

## [약어 및 정의]

- TAF : tenofovir alafenamide fumarate, 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염
- TDF : tenofovir disoproxil fumarate, 테노포비르 디소프록실 푸마르산염
- TFV : tenofovir, 테노포비르

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 베를리디정(테노포비르 알라페나미드 푸마르산염, TAF)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 391(간장질환용제)
- 약리작용 기전 : 뉴클레오티드 유사체
- 신청 효능효과 : 성인의 만성 B형 간염 치료
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 테노포비르(TFV)는 뉴클레오티드 유사체로서 테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(TAF)은 TFV의 전구물질(prodrug)임. 전구약물 TAF에서 방출된 후 TFV는 세포내에서 활성대사물 TFV-DP로 대사되며, HBV 및 레트로바이러스 복제 과정 중 바이러스 DNA 사슬 연장을 종결시키는 HBV pol/RT 및 HIV-1 RT의 경쟁적인 억제제임. 기허가 성분인 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF)보다 더 안정적이고 더 높은 활성 인산화 대사물 이인산테노포비르(TFV-DP) 수준을 제공하며, 혈장 순환 수준이 약

90% 더 낮아 안전성 측면에서 개선된 임상 프로파일의 가능성을 제시함.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 만성 B형 간염(CHB)은 전세계적으로 널리 퍼져있는 주요한 공중 건강 관리 사안이며 만성 간질환, 경화증 및 간세포 암(HCC)의 주된 원인 중의 하나임. B형 간염 바이러스(HBV)는 출생전후기, 경피 및 성적 노출을 통하여 쉽게 전염됨. 급성 HBV 간염 이후 성인의 약 5% ~ 10%와 아동의 최대 90%가 감염을 제거하기에 적합한 면역반응을 일으키지 못하며 이런 경우 만성 바이러스 보균자가 됨. CHB가 나타난 개인들은 상당한 경화증, 대상부전 간질환, 및 HCC의 위험에 처하게 되며 이로 인해 효과적인 치료제가 없는 경우에는 CHB 환자의 15% ~ 40%가 이러한 질병으로 고생하게 됨. 간암은 전 세계적으로 암 사망 중 세 번째를 차지하는 주요 원인이며 HBV가 풍토병인 지역에서 이 질병은 가장 부담이 되고 있는 것으로 확인되었음.
- 테노포비르 알라페나미드(TAF)는 TFV의 포스포라미데이트 전구약물로 TAF는 TDF보다 혈장에서 더 안정적이고, 이에 따라 세포내 표적 세포(예: HBV 감염 간세포 및 HIV 감염 림프구 세포)에 비해 인산화 대사물 이인산테노포비르(TFV-DP)의 세포내 수치가 더 높으며, 치료적으로 활성화된 용량에서는 TDF에 비해 TFV의 순환 수준이 약 90% 더 낮음. 이와 같은 TAF의 대사로 인해 TDF에 비해 임상 프로파일 향상될 가능성이 있음. 대부분의 CHB 환자는 평생 동안 OAV로 치료 받아야 함. 따라서 효능이 있고 안전하고 투여하기 쉽지만 내성이 쉽게 발현되지 않고 현재 이용 가능한 요법과 비교하여 안전성 프로파일 개선된 OAV를 필요로 함. TAF는 내성 발현 가능성이 낮으면서도 효능이 있고 매우 효율적인 요법이며 TDF에 비해 유해한 골 및 신장 실험실 매개변수를 유의미하게 감소시킴.

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재는 CHB 치료에 대하여 승인받은 2개의 접근법은 인터페론 주사제 및 경구 항바이러스제(OAV)임. OAV에 비하여 인터페론은 한정된 치료 기간(일반적으로 48주) 동안 투여하며, 바이러스 내성과 관련이 없으며 임상 연구에 있어서 B형간염 표면 항원에 대한 항체(anti-HBs)와 B형 간염 e 항원에 대한 항체(anti-HBe) 혈청전환이 더 높은 것으로 나타났음. 그러나 인터페론은 항바이러스 유효성이 보통 정도로만 있으며 인터페론 사용은 독감 유사 증후군, 피로, 혈구감소증, 기분장애 등을 포함한 치료 제한 안전성 및 내약성 문제와 관련이 있음. 또한 피하 주사에 대한 요구사항 및 치료법과 관련된 상당한 이상사례(AE)를 제시하는 경우 인터페론 요법을 받아들이는 환자의 비율이 낮음.
- 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(N[t]RTI) 개발로 바이러스 복제가 효과적으로 억제되고 장기간의 합병증 위험이 감소되었음. 현재 이용 가능한 OAV으로는 라미부딘(LAM), 아데포비르 디피복실(ADV), 엔테카비르(ETV), 텔비부딘(TBV), 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 등이 있음. LAM, TBV, ADV를 비롯한 여러 개의 N[t]RTI는 장기간 CHB를 치료하는 데 있어서 유효성을 제한하는 바이러스 내성 발현에 대한 장벽이 낮음. ETV 및 TDF는 내성에 대한 장벽이 높으면서도 HBV 복제를 억제하는 강력한 억제제이며, 이들 2개의 OAV는 모든 중요한 치료 가이드라인에서 선호되는 초기 치료제로써 권장되고 있음.
- OAV 제제를 이용한 치료는 CHB와 관련된 이환율 및 사망률 감소와 연관되어 있는 높은 수준의 바이러스 억제를 달성 및 유지하는데 성공했음. 대다수의 환자는 바이러스 억제와 함께 혈청 알라닌아미노전달효소(ALT)



수치가 정상화되는 것을 경험하며 장기간 OAV 치료하면 간 병력 개선이 관찰됨. 항-HB으로의 혈청전환과 함께 HBsAg 청소로 정의되는 OAV 치료에 의한 면역 치유를 달성한 환자는 적어 평생 동안 지속되는 요법이 필요함.

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청 품목은 기허가된 TDF와 활성성분이 동일함. TDF 포함 요법에서 골괴사증, 신독성 등 신장 및 뼈 안전성에 대한 우려가 있음. TAF에서 이러한 안전성은 개선되었으나 사용상의 주의사항에 신장에 관련 주의에 대한 정보를 제공함.

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

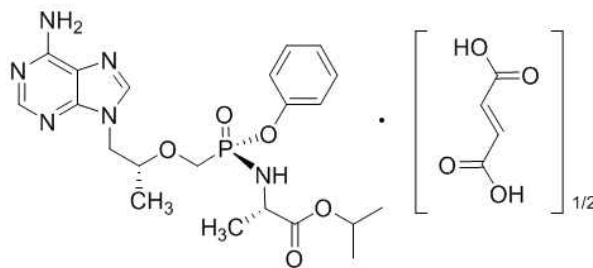
- 본 신청 품목의 주성분인 TAF를 함유한 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, TAF, 코비시스타트의 고정용량 복합제인 HIV 치료제 ‘젠보야정’이 16.9.13일자 허가되었음.

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

#### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

##### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Propan-2-yl N-[(S)-{[(2R)-1-(6-amino-9H-purin-9-yl)propan-2-yl]oxy} methyl] (phenoxy)phosphoryl-L-alaninate, (2E)-but-2-enedioate (2:1)
- 일반명 : 테노포비르알라페나미드푸마르산염
- 분자식 : C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>7</sub>N<sub>6</sub>P (M.W.=534.5)
- 구조식 :



##### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률	■ 융점	<input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타 )				
■ 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분			
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다				

#### 2.2. 완제의약품(Drug product)

**2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)**

- 해당사항 없음

**2.2.2. 완제의약품 시험항목**

<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 type="checkbox"/> 금속성이물시험   <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험  <input type="checkbox"/> 무균시험        <input checked="" 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℃	1차 : 이중 PE백 2차 : HDPE 드럼	적합
가속시험	25℃/60% RH		적합
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

\*기타 가속시험

**3.2. 완제의약품의 안정성**

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	병: HDPE/마개: PP	적합
가속시험	40℃/75% RH	병: HDPE,/마개: PP	적합
광안정성시험	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m <sup>2</sup> 이상	노출	빛에 민감하지 않음

\*기타 가속시험

**3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황**

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

**3.4. 안정성에 대한 심사자 의견**

[원료의약품]

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 6개월 가속시험, 36개월 장기보존시험에서 안정하였으

므로 신청한 사용기간은 인정되는 것으로 사료됨

[완제의약품]

- 의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)에 따라 수행한 결과 6개월 간 가속시험 및 24개월 간 장기보존시험에서 안정하였으므로 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료되며, 광안정성시험 결과 빛에 민감하지 않음

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험은 GLP에 따라 수행되었다.

시험종류		종	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		랫드	경구	단회	0, 6.25, 25, 100, 400 NOAEL 100
		랫드	경구	단회	0, 100, 300, 1000 NOAEL 1000
		비글견	경구	단회	0, 30, 90, 270 NOEL 30
반복투여 독성시험		마우스	경구	2주	0, 100, 500, 1000 NOAEL 100
		마우스	경구	13주	0, 10, 30,100 NOAEL NA
		랫드	경구	6일	0, 100, 400 NOAEL NA
		랫드	경구	7일	0, 6.25, 25, 100, 400 NOAEL NA
		랫드	경구	4주	0, 1.5, 6.25, 25, 100, 400 NOAEL 6.25
		랫드	경구	26주	0, 5, 25, 100 NOAEL 25
		토끼	경구	7일	0, 20, 50, 75 NOAEL 75
		비글견	경구	4주	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 NOEL 1
		비글견	경구	39주+3개월 회복기	0, 2, 6, 18/12 NOAEL 2
		붉은털 원숭이	경구	4주	0, 3, 30 NOAEL 30
유전독성 시험	복귀 돌연변이	Ames test TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA			100, 333, 1000, 3330, 5000 µg/plate
	염색체 이상	L5178Y TK+/마우스 림프종			39.3~5000µg/mL 1250~4500 µg/mL

시험종류	종	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)
	소핵	마우스 골수	소핵	500, 1000, 2000 mg/kg
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드	경구 (교배전~ GD6)	0, 20, 80, 160 NOAEL F0 M/F 80, F1 160
	Seg II	랫드	경구 12일 (GD6-17)	0, 5, 100, 200 NOAEL F0 100, F1 200
		랫드	경구 12일 (GD6-17)	0, 25, 100, 250 NOAEL F0 100, F1 100
		토끼	경구 13일 (GD7-20)	0, 5, 25, 50, 100 NOEL 모체 50, NOAEL M/F 100
		토끼	경구 13일 (GD7-20)	0, 10, 30, 100 NOAEL F0 30, NOEL F1 100
	Seg III	랫드	경구 (GD7-LD20 or GD24)	TDF 0, 50, 150, 450, 600 NOEL F0 50, F1 150(생식발생)
발암성시험	마우스	경구	104주	TDF 0, 100, 300, 600
	랫드	경구	104주	0, 10/300, 30, 100
의존성시험		-	-	-
국소독성시험 (국소내성시험)	소 각막	in vitro	불투명도 4~9시간, 투과성 90분	0.9% 식염수 내 20%(w/w)
	토끼	피부	4시간	0.5g/토끼
기타독성				
LLNA	마우스	국소	3일	10, 25, 50%
골대사	랫트	경구	6일	0, 400
골대사	랫트	경구	6일	100, 400
신기능	랫트	경구	1일	0, 100, 1000
골 marker 평가	비글견	경구	5일	37.5, 75
유연물질	랫트	경구	2주	0, 5, 50 AC-IEA(순도 97.7%), AZS-27-1094-41(83.1%)
				0, 25, 50 DC-3PS(순도 99.3%), AZS-448-1595-84(순도 98%), AZS-446-1595-75(순도 97.8%)

#### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당사항 없음.

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫트를 대상으로 단회 경구 투여한 TAF에 대한 NOAEL은 >1000 mg/kg으로 밝혀졌고, 개를 대상으로 단회 경구 투여한 TAF에 대한 NOAEL은 30 mg/kg임.
- 랫드 4주 경구독성시험에서, 체중 증가 감소, 음식 섭취 감소, 백혈구(WBC) 및 RBC 매개변수 감소, 칼슘노증, 골밀도(BMD) 감소, 1,25 디하이드록시비타민 D3 감소, 신장 거대핵, 흉선 위축, 대퇴골의 해면골 위축 등(400 mg/kg/day 용량에서 발생)을 포함하여 치료 관련 영향이 나타났음. 대부분의 영향은 400-mg/kg/day 균에게 제한되어 있었으나 선택된 변화는 25 mg/kg/day 정도로 낮은 용량에서도 관찰되었으며 1,25 디하이드록시비타

민 D3 감소의 유의미하지 않은 감소가 6.25 mg/kg/day에서 관찰되었음. WBC 변화에 근거하여 TAF NOAEL은 6.25 mg/kg/day이라고 간주되었음.

- 랫드 26주 경구독성시험에서, 미미한 신장 피질 세뇨관 거대핵(100 mg/kg/day) 및 미미-경미한 경골 해면골 위축(암컷, 100 mg/kg/day), 골밀도 측정 값 변화(100 mg/kg/day) 및 골 전환의 생화학적 표지 변화(25 및 100 mg/kg/day) 등과 같은 치료 관련 영향이 발생했음. 25 mg/kg/day에서 보이는 영향(골 전환의 생화학적 표지 증가 및 관련 호르몬 변화)은 미미하였기 때문에 NOAEL은 25 mg/kg/day임.
- 개 4주 경구독성시험에서 10 mg/kg/day에서는 모든 암수에게서 그리고 3 mg/kg/day에서는 암컷 1마리에게서 신세뇨관 거대핵 및/또는 호염기구증가가 발생했음. 그 밖의 유해한 영향은 없었음. TAF NOAEL은 1 mg/kg/day임.
- 개 39주 경구독성시험에서, 조직학적으로 검사했을 때 유의미한 결과로는 안구 후방 포도막의 경증 단핵 침윤, 신장 피질 세뇨관 변성, GALT 위축, 장간막 림프절 위축, 대식세포 침윤이 수반되는 흉선 위축, 위바닥샘의 점막 위축, 위날문샘의 점막 과다형성, 맹장 및 결장의 점막 변성 및/또는 재생 등이 있었음. 고용량 군에서 경증의 QT 연장과 관련된 가역적인 심박수 감소, 가역적인 PR 연장도 관찰되었음. 39주 치료 후 GS-7340-02의 NOAEL은 2 mg/kg/day로 밝혀졌음.
- SD 랫트에게 TAF 경구 투여 후의 수태능 및 초기배 발생시험(Seg I)에서, 암수 독성에 대한 TAF NOAEL은 80 mg/kg/day이었음. 랫트에게 TAF 경구 투여 후의 배태자 발생시험(Seg II)에서, 250 mg/kg/day에서 체중 및 음식 섭취 감소 및 태자 체중 감소가 관찰되었는데 이는 랫트의 골화가 한시적으로 경미하게 지연된 것과 관련이 있었음. 본 연구에서 TAF로 인한 배자독성 또는 기형유발성의 징후는 없었음. 토끼에게 TAF 경구 투여 후의 배태자 발생시험(Seg II)에서, 배태자 발생에 대한 TAF NOEL은 시험한 최고 투여량인 100 mg/kg/day였음.
- 신청 품목은 유전독성 및 초기형성을 나타내지 않았고 수태능 및 초기배 발생에 영향을 미치지 않았음.
- 장기간 발암성 연구에서 마우스 및 랫트에서 사람에게 관찰된 것 보다 약 16배(마우스), 5배(랫트)에 해당하는 TFV 노출에서 TDF에 대해 수행한 결과(최대 300 mg/kg/day의 투여량 수준으로 104주 동안 평생 매일 TDF 투여) 암컷 마우스에서 복용량 높였을 때 사람보다 16배 높은 TFV 노출에서 간 샘종 증가. 랫트에서는 사람에서 관찰된 것 보다 5배 높은 TFV 노출에서 발암성 소견 없었음. TFV에 대한 노출은 TAF 투여보다는 TDF 투여 후에 높았는데, 이는 TAF의 낮은 발암 가능성을 뒷받침해줌.
- 독성시험에서 표적기관 독성은 신장, 뼈였으며 이외 비점막에서 이상 퇴행성(호흡계) 및 급성 염증(중성구 침윤) 변화가 발생했음. 원숭이에서는 나타나지 않아 사람과의 관련성은 불확실함. 미토콘드리아 독성 유발 가능성 낮음.

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- 테노포비르 알라페나미드는 TFV의 전구약물임. TAF는 흡수 후 CatA에 의해 세포 내에서 TFV로 빠르게 변환되며, 활성대사물 이인산테노포비르(TFV-DP)로 인산화됨. TDF와 TAF의 활성대사체는 모두 TFV-DP로서 HBV pol/RT 중합효소 활성을 억제하는 것을 확인하였음. 또한 사람 간세포에서의 TAF 대사를 전구약물 TDF와 모약물 TFV와 비교한 결과 활성대사물인 TFV-DP가 증가한 것으로 확인되었음.
- TAF 경구 투여후 마우스, 랫드, 원숭이 모두에서 신속히 흡수되어 TFV로 전환되었음. 개에서의 경구 생체이용률은 14.3%이었음. TAF의 단백결합은 개와 사람에서 적정 수준이었으며 비결합 백분율은 각각 48%, 46.8%였음. 테노포비르는 사람 혈장 또는 혈청에서 비결합율 99.3%로 매우 낮은 단백결합을 보임. 14C TAF 투여시 대부분의 조직으로 광범위하게 분포되었으며 최고 방사능 농도를 보인 조직은 간, 담낭, 방광, 횡경막, 신피질,

신장 및 신수질이 포함되었음. TAF는 TFV에 대한 세포내 대사로부터 영향 받으며 동화산물 TFV-MP, TFV-DP로 추가 인산화되고 TFV-DP가 약리학적 활성 형태임. 주 배설경로는 담도 배설이었음.

- 안전성약리시험은 GLP에 따라 수행되었다.

## 5.2. 효력시험

### 1) in vitro

- TFV의 전구약물인 TAF와 TDF는 약리적으로 활성화되는 대사물인 TFV-DP로 대사됨. TAF가 세포에 침투한 후에 전구약물인 카르복실에스테르 결합은 가수분해효소(CES1, CatA, 등)에 의해 분해되어 중간 대사물인 TFV-알라닌을 방출하며 이 TFV-알라닌은 모약물인 TFV로 더욱 가수분해되고 계속해서 아데닐산 키나아제 및 뉴클레오시드 이인산염 키나아제에 의해 인산화되어 활성 대사물인 TFV-DP를 형성함.
- 사람 간세포에서의 TAF 활성화 연구에서 알려져 있는 CatA 억제제, CES1 억제제, CYP3A4 및 Pgp 억제제 유무에서 세포 추출물에서 TAF 가수분해효소 활동을 평가한 결과 CES1은 일차 사람 간세포에서 TAF를 활성화시키는 우세한 효소임을 확인함.
- 2개의 간세포주(HepG2 및 HepAD38)에서 CES1 및 CatA의 발현 수준 및 TAF의 세포내 대사에 대한 CES1 및 CatA의 기여도를 평가한 결과 양쪽 간세포 추출물에서의 CES1의 발현 수준은 집단 사람 간 S9 분획에서보다 17배 - 43배 낮았음. 이에 비해 양쪽 간세포 추출물에서의 CatA의 발현은 집단 사람 간 S9 분획에서보다 2.4배 - 4.8배 높았음.
- 일차 사람 림프양 세포에서의 TAF 활성화 평가에서 말초 혈액 단핵세포(PBMC) 및 기타 림프 조직에서 세포내 TAF 활성화의 초기 단계를 담당하는 주요 가수분해 효소는 리소좀 세린 프로테아제인 CatA로 밝혀졌음.
- TAF는 표적 세포 내에서 TFV로 가수분해되며 이로 인해 생체내 TFV-DP의 세포내 수준이 높아짐. 바이러스 중합효소와의 상호작용과 관련된 포유류 DNA 중합효소에 대한 시험관내 TFV-DP 특이성이 확인되었음.
- naive HBV 환자 임상분리균주에서 genotype A~H에서의 EC50 평가 결과 유사하였음.
- 일차 사람 간세포에서의 TAF 대사를 전구약물 TDF 및 모약물 TFV와 비교시 24시간 경과 시 활성대사물인 TFV-DP가 증가한 것으로 확인되었음. TAF를 이용한 배양 결과 TFV 또는 TDF에 비해 세포내 TFV-DP 수치가 약 120배 또는 5배 증가하였음.
- TFV-DP가 HBV pol/RT의 DDDP 활성화에 미치는 효과는 벡쿨로 바이러스에서 발현되고 정제된 재조합 HBV pol/RT를 사용한 효소 측정에서 평가한 결과 HBV pol/RT 중합효소 활성화는 최대 흡수 속도(Vmax)를 변화시키지 않는 용량 의존 방식으로 TFV-DP에 의해 억제되었음.

### 2) 내성

- 최대 8년 치료로 검출 가능한 TDF 내성이 관찰되지 않았음. TFV는 시험관내에서 LAM-R, ETV-R 및 TBV-R 돌연변이를 강력하게 억제하는 것으로 확인되었음. TFV는 ADV-R 돌연변이에 대해 낮은 수준으로 감소된 시험관내 활성을 억제하지만, ADV 치료 경험이 있는 대다수의 환자들에서 효능이 있음.
- NRTI-R 돌연변이를 보유한 HBV에 대한 TAF의 항바이러스 활성화에서 TAF는 모든 LAM-R(3/3) 및 ETV-R(3/3)

재조합체 그리고 대부분의 ADV-R(4/5) 재조합체에 대해 강력한 항HBV 활성을 보였고, EC50 값의 평균 변화는 야생형과 비교했을 때 < 2.0배였음. ADV-R 재조합체(rtA181V + rtN236T) 한 개는 야생형에 비해 TAF에 대한 낮은 수준(3.7배)의 감수성 감소를 보였음. 야생형 분리주와 비교한 배수 변화 측면에서, 재조합체로 이루어진 패널의 경우 TAF에 대한 감수성은 근소한 변동을 보이며 TFV와 거의 동일했음. 모든 LAM-R 및 ETV-R 재조합체는 LAM(> 48.8배)과 ETV(> 28.6배)에 대한 감수성을 현저하게 감소시킨 것으로 나타났음.

### 3) 세포독성

- 일차 사람말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 골격근(SkMC) 세포에서의 세포독성 평가에서 전체적으로, TAF는 휴면 및 분화 PBMC에서 유리한 독성 프로필을 나타냈음. 사람 골격근 세포(SkMC)에서 TFV의 시험관내 세포독성 확인 및 기타 NRTI의 시험관내 세포독성과 직접 비교한 결과 TFV는 세포 성장을 약하게 억제시키는 것으로 나타났음.
- 사람 골수 및 적혈구 전구세포에서의 조혈 독성 평가에서 연속 배양에서 적혈구 및 골수 전구세포 증식에 대한 TAF IC50는 각각 3.3  $\mu$ M(추정값) 및 > 3  $\mu$ M이었음. 12시간 펄스 배양에서, 적혈구 및 골수 전구세포 증식에 대한 TAF IC50는 > 3  $\mu$ M이었음.
- TAF(그리고 TFV)의 신장 수송체에 따라 달라지는 세포독성 평가에서 TFV는 대조 수송체 무표지 세포에 비해 OAT1- 및 OAT3-발현 세포에서 더 많은 세포독성이 나타났음(CC50 값에서 각각 > 21배 및 3.6배 변화). 대조 세포에서 TAF의 세포독성은 TFV보다 더 높았음. TAF는 TFV와 달리 신장 수송체 OAT1 또는 OAT3와 상호작용하지 않으며 또한 이들 수송체를 발현시키는 사람 상피 신장 세포에서 OAT에 따른 세포독성을 보이지 않음.
- TFV의 신장 근위세뇨관 독성 평가에서 뉴클레오티드 유사체(시도포비르 및 아데포비르)와 비교한 결과 테노포비르는 CC50가 > 2,000  $\mu$ M인 상태에서는 세포 성장에 미미한 영향을 미치는 것으로 나타났음. 또한, TFV는 25일 후에 분열정지 RPTEC의 장기간 생존력에 눈에 띄는 영향을 미치지 않는 것으로 보였음.
- 일차 사람 골모세포에서의 세포독성 평가에서 TAF는 TAF 혈장 Cmax보다 > 1033배 높은 500  $\mu$ M까지에서는 일차 골모세포에서 세포내 독성이 관찰되지 않았음. TAF는 TAF에 대하여는 TAF 혈장 Cmax보다 > 20000배 높고 TDF에 대하여는 TAF 혈장 Cmax보다 > 10000배 높은 1000  $\mu$ M까지에서는 일차 골모세포에서 세포내 독성이 관찰되지 않았음.
- 미토콘드리아 독성 평가에서,
  - TAF(0.1, 0.3 또는 1.0  $\mu$ M)로 10일 동안 치료받은 HepG2 세포는 치료받지 않은 세포에 비해 mtDNA에서 유의미한 감소를 보이지 않았음. 반면, ddC(0.2, 2.0 또는 20.0  $\mu$ M)로 치료받은 세포는 mtDNA 함량에서 용량에 따른 감소를 보여주었음.
  - HepG2 세포 내에서의 mtDNA 합성에 미치는 영향은 나타나지 않았음.
  - 최대 300  $\mu$ M까지의 농도에서 TFV으로 9일간 치료 시 일차 사람 골격근 세포의 미토콘드리아 DNA 함량에 영향을 미치지 않았음.
  - 300  $\mu$ M 농도의 TFV으로 21일간 치료 시 신장 근위세뇨관 상피 세포의 미토콘드리아 DNA 함량에 영향을 미치지 않았음.
  - 간세포주에 있어서 미토콘드리아 단백질 함량 및 세포내 지질 축적에 미치는 TFV의 영향 평가에서 300  $\mu$ M의 농도에서 TFV로 9일 동안 치료 후 ,COX II 및 COX IV의 세포 발현에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. 개별

연구에서 HepG2 세포 내 미토콘드리아 속성에 미치는 TFV의 영향을 평가에서 1.2  $\mu\text{M}$  및 12  $\mu\text{M}$ 의 농도에서 TFV으로 최대 25일 동안 치료 후 mtDNA 함량, COX II 수준, 젓산염 생성, 지질 함량에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.

- HepG2 세포 및 SkMC로부터 세포의 젓산 생성에 미치는 TFV 및 기타 NRTI의 영향을 측정된 결과 최대 300  $\mu\text{M}$ 까지의 농도에서 TFV으로 3일 및 6일간 치료한 후에 치료하지 않은 세포에 비해 HepG2 세포 및 SkMC에서 젓산 생성에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 개요

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	랫트/SD, ♂, 군당 10수	경구	0, 100, 1000 (NOEL)	주목할만한 소견 없음. NOEL=1000 mg/kg
심혈관계	in vitro (hERG assay)	3개 HEK293 replicates	in vitro	0, 1, 10 $\mu\text{M}$	유의미한 억제 IC50>10mcM 없음
	in vivo	비글견, 수, 군당 3수	경구	30, 100	주목할만한 소견 없음. NOEL=100 mg/kg

- \* 신장계 평가를 모노푸마르산염으로서 SD 랫트에 단회 경구투여하여 평가하였음(0, 100, 1000mg/kg(80 또는 800mgfbc/kg)). 1000mg/kg에서 칼슘의 소변 배출이 증가하였으나 혈청 칼슘 농도 증가와 관련이 있었으며 이를 통한 신장에서 혈청 칼슘 부하를 낮추기 위한 작용이 이루어지고 있다는 것으로 나타났음.

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (신약에만 해당)

해당사항 없음

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 테노포비르 알라페나미드는 TFV의 전구약물임. TAF는 흡수 후 CatA에 의해 세포 내에서 TFV로 빠르게 변환되며, 활성대사물 이인산테노포비르(TFV-DP)로 인산화됨. TAF는 혈장에서 TDF보다 더 안정적이기 때문에 HIV 표적 세포에서 더 높은 수치로 달성됨. 원숭이에 30mg/kg [14C]TFV를 단회 투여 후 혈장 및 PBMC 내 농도를 측정된 결과, TFV는 혈장에 많이 존재하고 세포에 적은 양이 분포함을 확인하였음.
- TDF와 TAF의 활성대사체는 모두 TFV-DP로서 HBV pol/RT 중합효소 활성을 억제하는 것을 확인하였음. 또한 사람 간세포에서의 TAF 대사를 전구약물 TDF와 모약물 TFV와 비교한 결과 활성대사물인 TFV-DP가 증가한 것으로 확인되었고 이는 TAF에서 TFV 및 TDF 보다 TFV-DP 수치가 120배 또는 5배 증가한 것으로 나타났음. 따라서 HBV에 대한 항바이러스 효과는 TAF에서도 TDF보다 적은 농도로 나타날 것으로 예상됨. TDF에 대한 항바이러스 활성은 이전 TDF(비리어드정)에서 평가되었음.
- 내성 평가와 관련하여 TDF(비리어드정)의 3상 연구에서 바이러스학 분석을 통하여 TDF 치료시 검출 가능한 바이러스 복제를 보인 HBV pol/RT 내 유전자형 변형을 평가하였고 8년 이상 내성 감시 결과 TDF에 대한 유전자형 또는 표현형 내성은 기록되지 않았음. TFV는 시험관내에서 LAM-R, ETV-R 및 TBV-R 돌연변이를 강력하게 억제하는 것으로 확인되었음.



- TAF 의 경우 신장, 뼈, 미토콘드리아 독성(NRTI로 치료받은 HIV-1 감염 환자에서 나타나는 근육병증, 감각신경 병증, 유산증 및 간지방증 등의 임상적 부작용 관련)에 대한 안전성 우려가 있어 추가로 이차 약리학 시험을 시행하였음. 신장 근위세뇨관 상피 세포에서의 독성 연구 결과 증식 억제, 생존력, 상피 무결성 등에 유해한 영향을 미치지 않았고, 골모세포에 미치는 세포독성 영향 평가에서는 TAF가 골모세포 또는 PBMC 생존력에 아무런 변화도 보이지 않았음.
- 안전성약리시험: 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험에서, 주목할만한 소견은 보이지 않았음. 호흡기계와 관련하여 별도 TAF 에 대한 시험은 완료되지 않았으나 TAF를 함유한 젠보야정(HIV 치료제)이 국내의 허가되어 시판중에 있으며 반복투여독성시험에서 호흡기계의 영향은 나타나지 않았음.
- TAF 및/또는 TFV의 단회 투여 혈장 약동학은 마우스에 경구(in vivo), 5, 25, 100mg/kg 투여시 TAF가 빠르게 흡수되고 TFV로 변환되었음. 혈장 Tmax가 0.08시간, t1/2가 0.24로 관찰되었음. 개에게 10 mg/kg 투여 후 관찰된 경구 생체이용률은 14.3%였음.
- TAF 비결합 백분율은 개와 사람혈장에서 각각 48.0%, 46.8%이었음. 100 mg/kg[14C]TAF를 수컷 CD-1 마우스에게 경구 투여한 후, [14C]TAF 유도 방사능은 대부분의 조직으로 광범위하게 분포되었음. GI관을 제외하고 최고 방사능 농도를 나타내는 조직에는 간, 담낭, 방광, 횡경막, 신피질, 신장 및 신수질이 포함되었음. 간에서 높은 방사능 수치가 관찰되었으며, 신장에서도 높았음. 마우스의 뇌와 고환에서는 매우 낮은 수치가 관찰되었음.
- 랫드에서, 대부분의 방사능은 신장과 간에서 TFV와 관련이 있었으며, 랫드의 코선반에서는 크산틴(M7)이 주요 대사물로 확인되었음. 개에서는 TAF 관련 대사물이 뼈와 간에서 모니터링되었으며 이러한 조직 내 대부분의 방사능은 TFV와 관련이 있었음.
- 랫드에게 단회 투여한 후 [14C]TAF의 배설을 확인한 결과 투여된 방사능 중 평균 72.6%, 23.2% 및 2.11%가 투여 후 168시간까지 각각 대변, 소변 및 담즙으로 배설되었음.
- TAF는 대부분의 CYP효소 및 UGT1A1에 억제제 및 유도제로 작용하지 않음. CYP3A의 약한 유도제이나 CYP3A4 억제제인 COBI와 병용하므로 임상적 영향은 미미할 것으로 예상됨. 또한 p-gp, BCRP(장), OATP1B1, OATP1B3(간)의 기질이며, OAT1, OAT3(신장)의 기질은 아니었음.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상제도와 GCP 실사 결과 적합
- 미국 자료제출증명서 제출

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 28건, 1상 26건, 3상 2건(가교자료 포함)
  - 생물약제학시험으로서 제형 평가, 식이영양 평가 수행
  - 임상약리시험으로서 약물상호작용, 신장애, 간장애 환자에서의 약동학 평가 및 인종간 약동학 평가 수행
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GS-US-320-0108, GS-US-320-0110 두 편임.

### 6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 생물약제학시험				
1. [GS-US-292-0103] 개별 구성 요소 코비시스타트-강화 엘비테그라비르, 엠트리시타빈, GS-7340 투여와 비교하여 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/GS-7340 STR의 상대적 생체이용율을 평가하는 1상, 반복 투여 연구				
1상	건강한 성인	코호트1 -E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg) QD PO (A) -EVG 150 mg + COBI 150 mg QD PO (B) 코호트2 -E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg) QD PO (A) -FTC 200 mg + TAF 25 mg QD PO (C)	-약동학	1.약동학 -EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 또는 FTC + GS-7340 25 mg 투여 후 평균 TFV 노출 (AUC <sub>tau</sub> 및 C <sub>max</sub> )은 EVG/COBI/FTC/TDF STR 투여 후 과거 TFV 노출 보다 낮음 -EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 투여는 FTC + GS-7340 25 mg에 비해 유사한 GS-7340 및 TFV 노출 보임 -EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg 투여는 EVG + COBI 및 EVG + GS-7340 25 mg 투여 후 관찰된 것, EVG/COBI/FTC/TDF STR 투여 후 과거에 관찰된 것과 유사한 EVG, COBI, FTC 노출을 보였음. 2.안전성 :EVG/COBI/FTC/GS-7340 10 mg은 일반적으로 안전했으며 건강한 시험대상자에게서 내약성 좋았음
2. [GS-US-311-1088] 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제 정제의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 개방표지, 단회 투여, 2원 교차 연구				
1상	건강한 성인	-A:엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드(F/TAF) FDC 정제 단회 -B:FTC 200 mg + TAF 25 mg 정제 단회	-약동학	1.약동학 :TAF 및 FTC의 약동학은 FDC 또는 개별 제형 투여시 유사하였음 2.안전성 -사망, SAE 없음 -모든 AE는 1등급이었으며 약물 관련성 아님.
3. [GS-US-311-1473] 엠트리시타빈(FTC)/테노포비르 알라페나미드(TAF)(200/25 mg)와 엘비테그라비르(E)/코비시스타트(C)/엠트리시타빈(F)/테노포비르 알라페나미드(TAF)(150/150/200/10 mg) 고정용량복합제 간 생물학적 동등성을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 개방표지, 단회 투여, 2원 교차 연구				
1상	건강한 성인	-A:FTC/TAF (200/25 mg) FDC 정제 단회 투여 -B:E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg) FDC 정제 단회 투여	-약동학	1.약동학 :TAF 및 FTC에 대한 약동학은 두 투여방법에서 동등성 기준에 적합하였음. 2.안전성 :전반적으로 안전하였으며 내약성 좋았음.
4. [GS-US-320-1382] 건강한 자원자를 대상으로 음식물이 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 약동학에 미치는 영향을 확인하기 위한 1상, 무작위배정, 개방표지 연구				

1상	건강한 성인	-A:고지방 식후 TAF 25mg 단회 투여 -B:공복 TAF 25mg 단회 투여	-약동학	1.약동학 :식후 투여시 AUCinf 및 AUClast는 각각 68%, 65% 증가, Tmax는 0.5hr 지연되었음. 2.안전성 -사망, SAE 레 없음 -모든 AE는 1등급이었음
5. [GS-US-311-1386] 건강한 자원자를 대상으로 음식물이 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제 정제로 투여된 테노포비르 알라페나미드의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 1 상, 무작위배정, 개방표지 연구				
1상	건강한 성인	-A:공복 F/TAF(200/25mg) FDC 정제 단회 -B:식사와 함께 F/TAF(200/25mg) FDC 정제 단회	-약동학	1.약동학 :식사와 함께 투여시 TAF의 AUCinf, AUClast는 각각 75%, 77% 증가. Cmax 15% 감소, Tmax 0.5hr 지연되었음. 2.안전성 -사망레 없음. -1명에서 F/TAF 투여후 임신 확인되어 약물 중단하였으며 2주후 자연유산됨(SAE). 약물 관련성 있음. -가장 흔한 AE:구역질 및 구토, 오한. 대부분 1등급임
6. [GS-US-292-0110] 건강한 자원자를 대상으로 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드를 함유한 단일 정제 요법으로 투여 시 테노포비르 알라페나미드의 약동학에 미치는 음식물의 영향을 밝히기 위한 1상, 무작위배정, 개방표지 연구				
1상	건강한 성인	-엘비테그라비르(EVG) 150 mg/코비시스타트(COBI) 150 mg/엠트리시타빈(FTC) 200 mg/테노포비르 알라페나미드(TAF) 10 mg STR을 공복, 저지방 식이, 고지방 식이에 투여하여 비교 평가	-약동학	1.약동학 -저지방 또는 고지방 식사와 함께 투여 시 공복시의 TAF AUClast의 GLSM 비율은 각각 115% 및 117%. -저지방 또는 고지방 조건에서 투여된 TAF Cmax의 GLSM 비율은 공복시의 각각 68% 및 63%. -음식물과 함께 투여된 TAF의 혈장 Cmax 값이 35% 감소한 현상은 저지방 또는 고지방 식사와 함께 투여된 TAF의 Tmax 중간값이 0.50 시간에서 1.00 시간으로 지연되는 현상을 수반했음. -TFV의 노출도는 저지방 또는 고지방 식이시 TFV AUCinf GLSM 비율은 공복시의 각각 114% 및 113%. 이와 마찬가지로, 내용물에 관계 없이 음식물 투여는 Tmax 중간값의 지연(0.75시간에서 1.50시간)과 함께 Cmax의 증가(~ 15%)로 이어졌음. 2.안전성 :사망, SAE 없었음 :모든 AE는 1또는 2등급이며 약물 관련성 없음

#### 6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리학시험				
1. [GS-US-120-0109] GS-7340의 약동학, 대사 및 배설을 평가하는 1상 연구				
1상	건강한 성인	[14C]-TAF 25mg	-약동학	<p>-대변 + 소변 내 [14C]-방사능의 전체 평균(±SD) 회수율은 84.4%(±2.45%)(N = 7), 회복된 방사선량 백분율은 대변에서는 47.2%(±4.62%)(N = 7), 소변에서는 36.2%(±5.62%)(N = 8)였음.</p> <p>-대변 및 소변에서 감지된 지배적 종은 TFV였으며, 방사능의 99%는 대변에서, 86%는 소변에서 회수되었음.</p> <p>-소변에서 TAF로 식별된 전체 방사선량은 1.41%(±0.561%)으로 신장 TAF 청소율이 극히 낮다고 할 수 있음. 대변에서는 방사능 TAF가 검출되지 않았음.</p> <p>-투여 후 약 2시간 경과 시 최초의 최대 혈장 방사능 농도에서 지배적 종은 TAF였으며 정량화된 전체 [14C]-방사능의 72.6%를 차지했음. 투여 후 약 24 - 48시간 경과 시 두 번째 최대 혈장 방사능 농도에서 지배적 종은 요산이었으며 정량화된 전체 [14C]-방사능의 97.6%를 차지함. TAF 투여 후 96시간이 경과한 후 혈장에서 순환하는 지배종은 요산으로 96시간 동안 총 [14C] 방사능 AUC의 73.9%를 차지했으며, TAF와 TFV AUC는 각각 총 [14C] 방사능 AUC의 1.8%와 1.5%를 차지했음.</p> <p>-퓨린 대사의 내인성 산물과 동일한 크산틴이나 히포크산틴, 아데닌과 같은 미량의 대사물이 추가로 형성되었음.</p>
2. [GS-US-120-0107] 건강한 피험자를 대상으로 GS-7340이 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하는 1상, 부분 맹검, 무작위배정, 위약 및 양성 대조군 연구				
1상	건강한 성인	<p>-치료 A (치료 노출): 25 mg TAF 또는 위약</p> <p>-치료 B (과잉 치료 노출): 125 mg TAF</p> <p>-치료C (위약 대조): TAF 대응 위약</p> <p>-치료 D (양성 대조): 400 mg 목시플록사신</p>	-QT	<p>-일차 분석의 경우, 투여 후 모든 시점에서 TAF와 위약 투여의 치료 또는 과잉치료 사이의 평균 차이에 대한 양측 90% CI의 상한이 10 msec 이하로 TAF는 QTcF 연장 효과가 없는 것으로 나타났음.</p> <p>-2개 투여량 모두 QTcF에 경미한 음성 변화가 관찰되었음. 이차 평가변수 QTcB, QTcN, QTcI의 분석 결과가 일차 분석 평가변수와 일치했음.</p> <p>-투여 후 평가에서 투여 후 발생한 절대 QTc 간격이 &gt; 500 msec이거나 모든 치료 후 보정계수를 적용한 투여 전 기준선 변화가 QTc &gt; 60msec인 환자는 없었음. 투여 후 발생한 절대 QTc 간격이 &gt;480 msec이거나 치료(25 mg) 또는 과잉치료(125 mg) TAF 용량을 투여한 후 투여 전 기준선 변화</p>

				<p>가 &gt; 30 msec인 환자는 없었음.</p> <p>-3명에서 심장질환과 관련될 수 있는 AE 발생. TAF 25mg에서 ECG와 무관한 심계항진, TAF 125mg에서 ECG상 ST 분절 저하와 관련된 어지러움 나타났음.</p> <p>-전체 환자에서 활력징후 또는 ECG에 임상적 유의한 변화는 없었음.</p>
3. [GS-US-120-0104] HIV-1에 감염된 피험자에게 투여되는 GS-7340 단독요법의 안전성과 약동학, 항바이러스 활성에 대한 1상 무작위배정, 부분 맹검, 활성 및 위약 대조 연구				
1상	HIV-1 감염 환자	TAF 8mg TAF 25mg TAF 40mg TDF 300mg TAF 위약	-11일까지 혈장 HIV-1 RNA(log10 copies/mL)의 시간 가중 평균 변화 등	<p>1.유효성</p> <p>-TAF 25mg에 대한 노출이 최대치에 가까운 강력한 항바이러스 활성을 제공함.</p> <p>TAF 8 mg [-0.76 vs -0.01], TAF 25 mg [-0.94 vs -0.01], TAF 40 mg [-1.08 vs -0.01], p = 0.001, TDF 300 mg [-0.48 vs -0.01], p = 0.038).</p> <p>-TAF 8mg은 TAD 300mg와 항바이러스 효과 유사하였으며 TAF의 투여량의 증가에 비례함.</p> <p>-GS-7340 25 mg와 40 mg 치료군의 DAVG11 중간값(log10 copies/mL)은 TDF 300 mg 치료군(각각 -0.94 및 -1.08 vs -0.48, p = 0.017 및 p = 0.006)에 비해 크게 감소한 것으로 나타났으며, GS-7340 8 mg와 40 mg 치료군에도 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되었음(-0.76 vs -1.08, p = 0.003).</p> <p>-GS-7340 25 mg(p=0.024)과 GS-7340 40 mg(p=0.003)이 투여된 치료군은 TDF 300 mg이 투여된 치료군에 비해 기준선부터 제11일까지 혈장 HIV-1 RNA 수치가 눈에 띄게 감소했음. HIV-1 RNA의 조기 감소 분석 결과 GS-7340 25mg과 40 mg의 투여가 TDF 300 mg보다 역가가 뛰어나다고 할 수 있음.</p> <p>-모든 치료군에서 기준선 대비 CD4 세포수 변화량은 통계적으로 유의미한 차이가 없었음.</p> <p>2.약동학</p> <p>-TAF는 선형 PK를 나타냈으며 용량 비례적인 방식으로 빠르게 흡수되었고 중간값 t1/2값은 약 0.4시간.</p> <p>-GS-7340 8 mg, 25 mg, 40 mg을 반복 투여한 후 항정 상태에서 평균 TFV AUCtau는 TDF 300 mg을 투여할 때 관찰된 평균 TFV AUCtau에 비해 각각 97%, 86%, 79% 감소되었음. GS-7340 8 mg과 TDF 300 mg을 투여했을 때 말초 혈관 단핵세포 TFV-DP AUCtau는 유사한 반면, GS-7340 25 mg과 40 mg의 평균 TFV-DP AUCtau은 TDF</p>

				<p>300 mg에 비해 각각 약 7배와 약 25배 더 높았음.</p> <p>3.안전성</p> <p>:HIV-1 감염 환자 대상에서 GS-7340 8 mg와 25 mg, 40 mg은 내약성이 우수했으며 TDF 300 mg 치료군과 유사한 안전성 프로필을 보였음.</p>
<p>4. [GS-US-320-0101] 초치료 성인 B형 만성 간염 피험자를 대상으로 GS-7340의 안전성, 바이러스 동력학 및 항-HBV 작용을 평가하는 1상 무작위배정, 개방표지, 활성 대조 연구</p>				
1b상	naive CHB 성인 환자	TAF 용량에 따라 qd, 28일 투여 TAF 8~120 mg TDF 300 mg	-HBV DNA 변화량 등	<p>1.HBV DNA 변화량</p> <p>-TAF 8, 25, 40, 120 mg 및 TDF 300 mg에서 28일 치료 후 혈청 HBV DNA에 대한 DAVG4 중간값은 각각 -2.18, -2.05, -1.69, -2.15, 및 -2.31 log<sub>10</sub> IU/mL이었음.</p> <p>-4주 동안 TAF 8, 25, 40 및 120 mg의 바이러스 역제는 TDF 300 mg과 유사했음. TAF 40 mg 치료군은 일관된 HBV DNA의 근소한 감소와 제29일 기저 대비 HBV DNA의 근소한 중간값 변화가 관찰되었으며 이는 다른 치료군에 비해 기저 HBV DNA 값이 낮았기 때문일 수 있음. TAF 40mg 치료군에서 기저 1사분위수(Q1)는 전체 치료군에서 가장 낮았으며(3.42 log<sub>10</sub> IU/mL) 이는 이 치료군에 무작위배정된 피험자의 기저 값이 낮다는 것을 의미함. TAF 40mg군 피험자 11명 중 8명(72.7%)은 HBeAg-였으며 HBV DNA의 평균 변화는 다른 TAF 및 TDF 치료군과 비교할 때 유사했음.</p> <p>2.ALT 수치 변화</p> <p>:28일 치료 기간 동안 ALT 수치의 변화는 치료군마다 최소화되었음. TAF 8 및 25 mg 치료군에서는 ALT 수치 중간값의 일관된 경미한 감소가 관찰되었으나 TAF 40 및 120 mg 치료군에서는 ALT 수치의 일관된 경미한 증가 또는 무변화가 관찰되었음. 제29일 기저 대비 ALT 중간값 변화는 TAF 25mg 치료군(-9.0 U/L)에서 가장 높았으며 다음은 8mg 치료군(-2.5 U/L)임. TDF 치료군은 치료기간 동안 기저 대비 ALT 중간값 변화에 변동을 나타냈으며 제29일 중간값 변화는 0 U/L 15 IU/mL이었음. 4주 추적관찰 기간 동안 TAF 8 및 25mg 치료군은 ALT의 일관된 경미한 감소가 관찰되었으나 ALT 수치는 다른 2개 치료군에서 비교적 안정적으로 유지되었음(40 및 120mg). 연구를 종료할 때(8주 추적관찰) TDF 300mg 치료군에 나타난 기저 대비 ALT 수치 중간값 변화(-4.0 U/L)는 TAF 8 및 25mg 치료군이 유사했음(각각 -7.5 U/L 및 -5.5 U/L).</p>

			<p>3.HBsAg :HBsAg 유의한 변화는 없었음(TAF 8 및 25 mg 0.00 log<sub>10</sub> IU/mL, TAF 40 및 120 mg - 0.02(log<sub>10</sub> IU/mL), 및 TDF 300 mg 0.04(log<sub>10</sub> IU/mL)).</p> <p>4.TAF 8, 25, 및 120mg 치료군에서 추적관찰 기간 동안 경구 항 HBV 치료를 받지 않았던 피험자의 제29일 대비 8주 추적관찰의 중간값 변화(각각 2.25, 2.24, 및 2.17 log<sub>10</sub> IU/mL)는 TDF 300mg 치료군(2.21 log<sub>10</sub> IU/mL)의 피험자 중간값 변화와 유사했음. TAF 120 mg 치료군은 제29일부터 6주 추적관찰까지 HBV DNA 수치가 최소 증가의 지연을 나타냈음. 6주 추적관찰부터 8주 추적관찰까지 이 치료군의 수치는 TDF 치료군을 비롯한 기타 치료군과 유사했음.</p> <p>5.약동학 :TAF 25 mg 투여시 평균 TFV 노출(AUC<sub>inf</sub>)은 TDF 300 mg에 비해 92% 감소했음. *TAF 25 mg 용량이 선택된 것은 HIV 프로그램 (GS-US-120-0104, GS-120-1101)에서 관찰된 노출과 일치하고 3상 연구에 포함된 TDF 300 mg에 대해 열등하지 않은 유효성을 입증할 최대의 기회를 제공하기 때문임. TAF 8의 TFV 노출에 나타난 증분 감소는 TAF 25 mg와 비교할 때 5%에 불과했으며 TAF 25 mg에 비해 중대한 안전상의 이점을 제공한다고 예상되지 않았음.</p> <p>6.안전성 -TAF 8 mg(10명 중 7명[70.0%]), TAF 25 mg(10명 중 6명[60.0%]), TAF 40 mg(11명 중 6명 [54.5%]), TAF 120 mg(10명 중 8명 [80.0%]), TDF 300 mg(10명 중 [50.0%])을 투여 받는 동안 AE 빈도는 유사하게 나타났으며 보고된 AE는 모두 중증도 1등급 또는 2등급이었음. -약물 관련 AE는 1 또는 2등급임 -사망, SAE, 임신, 약물 영구 중단 초래한 AE 없음 -가장 흔한 AE는 두통, 피로, 구역, 변비, 기침, 어지러움 등임. -가장 흔한 ADR은 구역질, 피로이며, 이외 변비, 관절통, 사지통증, 복부팽창, 무기력 및 기면, 수면장애, 근육통, 인플루엔자, 소화불량, 미각이상, 중이염, 다뇨증 등이 있었음. -실험실 검사 이상은 40mg투여에서 크레아티닌 키나제 증가, 120mg에서 ALT 증가, 아밀라아제 상승이 있었음. -4주간 콜레스테롤 및 LDL 증가가 8, 25, 40mg에</p>
--	--	--	---

				<p>서 나타났으며 120, TDF 300mg에서는 29일에 소량 감소한 것으로 나타났음. 임상적 관련은 없음.</p> <p>-CLcr은 4주간 투여후 TAF 투여에서 TDF에 비해 근소한 변화가 나타났고, 8 및 25mg 과 120mg에서 차이 없었음. TAF 40mg에서는 TDF와 유사하게 초기 Clcr 감소가 관찰되었음.</p> <p>-뼈와 관련된 AE는 없었음.</p>
5. [GS-US-120-0108] 중증 신장에 피험자를 대상으로 GS-7340의 약동학을 평가하기 위한 1상, 개방표지, 병행군 설계 연구				
1상	<p>HBV 비감염 중증 신장애 환자 (CrCl 15-29 mL/min) 및 건강한 성인</p>	TAF 25mg 단회투여	약동학	<p>-중증 신장애에서 AUCinf는 정상 신기능에 비하여 TAF 1.9배, TFV는 5.7배 높았음.</p> <p>-이는 TAF 25mg 단회투여시 나타난 TFV 노출은 다른 연구에서 신기능이 정상인 경우와 환자에 TDF 300mg 투여시 TFV 혈장 노출 범위 이내임.</p> <p>-혈장단백결합:1시간과 4시간째에 측정된 TAF 혈장 단백질 결합은 중증 신기능 시험대상자와 신기능이 정상인 시험대상자가 유사하게 나타났음(평균 비결합 비율은 두 치료군 모두 1시간째에 약 20%, 4시간째에 약 14%). 2시간과 4시간째에 측정된 테노포비르 혈장 단백질 결합은 중증 신기능 시험대상자와 신기능이 정상인 시험대상자가 유사하게 나타났음(평균 비결합 비율은 두 치료군 모두 2개 시점에서 97-99%).</p> <p>-안전성</p> <p>:중증 신장애에서 AE 6명, 정상인 경우 7명에서 AE 1건 이상 보고.</p> <p>:1명 이상에서 나타난 AE는 두통, 관절통, 설사 등임.</p> <p>:약물 관련 AE로는 중증 신장애에서 1명, 정상에서 6명으로 가장 흔한 ADR은 두통이었음. 이외 중증 신장애군에서 체위성 어지러움, 정상 신기능에서 설사, 고창, 근육연축, 기면이 있었으며 이는 약물 관련성 있음.</p> <p>:사망, SAE 없음.</p> <p>:화학 및 혈액학적 변화 없음.</p> <p>:신기능 징후(혈청 크레아티닌, eGFR, 인산염)의 임상적 의미있는 변화 없었음.</p>
6. [GS-US-120-0114] 정상 간기능 피험자와 간장애 피험자를 대상으로 테노포비르 알라페나미드의 약동학을 평가한 1상 개방표지, 병행군, 단회 투여 연구				
1상	<p>HBV 비감염 정상 간기능 및 간장애 환자</p> <p>-간장애 경증(CP A)</p>	<p>TAF 25mg 단회투여</p> <p>-코호트1</p> <p>:1군-경증 간장애(CP A)</p> <p>:2군-정상 간기능</p> <p>-코호트2</p> <p>:1군-중등도 간장애(CP B)</p>	약동학	<p>1.TAF</p> <p>-경증 간장애는 정상 간기능에 비하여 TAF의 AUCinf, AUclast, Cmax는 7.52%, 8.17%, 10.99% 낮았음.</p> <p>-중등도 간장애는 정상 간기능에 비하여 TAF의 AUCinf, AUclast, Cmax는 12.69%, 15.06%,</p>



	중등(CP B)	:2군-정상 간기능		<p>18.7% 높았음.</p> <p>2.TFV</p> <p>-경증 간장애는 정상 간기능에 비하여 TFV의 AUCinf, AUClast, Cmax는 10.84%, 10.69%, 2.97% 낮았음.</p> <p>-중등중 간장애는 정상 간기능에 비하여 TFV의 AUCinf, AUClast, Cmax는 2.78%, 4.45%, 12.44% 낮았음.</p> <p>3.혈장단백결합</p> <p>-비결합 TAF 비율은 투여후 1시간과 4시간 시점에 경증 간장애 및 정상 간기능에서 16-19%, 중등도 간장애에서 14-23%.</p> <p>-비결합 TFV 비율은 경증, 중등도 및 정상 간기능에서 &gt;99%</p> <p>4.안전성</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-AE는 대부분 경증이고 치료와 무관하였음.</p>
7. [GS-US-320-1615] 정상 간기능 피험자와 중등 간장애 피험자를 대상으로 테노포비르 알라페나미드(TAF)의 약동학을 평가한 1상, 개방표지, 평행군, 단회 투여 연구				
1상	HBV 비감염 정상 간기능 및 중등 간장애 환자 중등 간장애 (CP C)	TAF 25mg 정제 단회 투여	약동학	<p>1.약동학</p> <p>-중등 간장애에서 TAF 노출도는 정상 간기능의 AUCinf 54.04%, AUClast 51.2%, Cmax 45.1%였음.</p> <p>-중등 간장애에서 TFV 노출도는 정상 간기능의 AUCinf 63.06%, AUClast 62.04%, Cmax 89.88%였음.</p> <p>-유리 TAF 노출은 정상 간기능과 중등 간장애 두군에서 유사하였음.</p> <p>-모든 피험자의 TAF 노출(총 농도)을 각 실험실 요소(즉, 알부민, 총 빌리루빈, 프로트롬빈 시간 또는 국제정상화비율[INR])에 대해 표로 나타냈을 때, TAF의 낮은 PK 노출과 중등 간장애 치료군 특성이 일치하는 상관관계를 보였음. 중등 간장애 피험자의 경우, 알부민 값이 낮고, 총 빌리루빈이 높으며, 프로트롬빈 시간이 연장되고, 높은 INR이 낮은 TAF 노출과 상관관계를 보였음.</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망례 없음</p> <p>-1명에서 3등급 간부전 SAE 발생하였으나 약물 관련성은 아님</p> <p>-모든 치료군의 혈액학 또는 화학매개변수에 대한 임상적 의미있는 변화는 없었음.</p>
8. [GS-US-320-1615] 엘비테그라비르/코비시스타트/엠티리시타빈/GS-7340 단일 정제 요법 2개 제제 대 엘비테그라비르/코비시스타트/엠티리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염 단일 정제 요법 및 GS-7340의 상대적 생체이용률을 평가하는 1상, 반복 투여 연구				

1상	건강한 성인	<p>1.코호트1</p> <p>-치료 A: 150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340을 함유한 STR 제제 1</p> <p>-치료 B: 150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340을 함유한 STR 제제 1</p> <p>-치료 C: 150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/300 mg TDF를 함유한 STR</p> <p>-치료 D: 25 mg GS-7340 정제</p> <p>2.코호트2</p> <p>-치료 E: 150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/25 mg GS-7340을 함유한 STR 제제 2</p> <p>-치료 F: 150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/40 mg GS-7340을 함유한 STR 제제 2</p> <p>-치료 C: 150 mg EVG/150 mg COBI/200 mg FTC/300 mg TDF를 함유한 STR</p> <p>-치료 D: 25 mg GS-7340 정제</p> <p>*STR 각각 단일 정제 요법</p>	약동학	<p>1.약동학</p> <p>-EVG/COBI/FTC/GS-7340(25 mg) 제제 1과 2 투여 후, 기하평균 GS-7340 및 TFV 노출은 GS-7340 25mg 단독 제제에 비해 EVG/COBI/FTC/GS-7340 25 mg 두 제제 투여시, GS-7340 AUClast 및 Cmax는 각각 약 2.2 및 2.3 배 더 높았음. TFV AUCtau 및 Cmax는 각각 약 3.1 및 3.7배 더 높았음.</p> <p>-GS-7340 및 TFV 노출은 일반적으로 EVG/COBI/FTC/GS-7340(40 mg) 대 EVG/COBI/FTC/GS-7340(25 mg) 후 용량에 비해 높았음. 테노포비르 노출 매개변수는 각각 코호트 1 과 2와 비교하여 EVG/COBI/FTC/GS-7340 제제 1과 2(25 및 40 mg) 및 GS-7340 단독 제제 투여 후 더 낮았으며, GS-7340 단독 제제 후 평균 TFV 노출(AUCtau 및 Cmax)은 EVG/COBI/FTC/TDF 와 비교하여 약 90% 더 낮았음.</p> <p>-GS-7340 25 mg 및 40 mg을 함유한 EVG/COBI/FTC/GS-7340 STR 제제 1과 2 투여 후, EVG, COBI, FTC에 대한 AUCtau, Cmax, Ctau의 기하평균비율 및 90% CI는 EVG/COBI/FTC/TDF와 비교하여 임상적 의미있는 차이를 보이지 않았음.</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-1명에서 시험약물 관련 3등급 CPK 증가로 연구 중단함.</p> <p>-가장 흔한 약물 관련 AE는 구역, 어지러움, 두통, CPK 증가, 유방압통, 구진성 발진임.</p> <p>-활력징후, 신체검사 결과, ECG의 임상적 의미있는 변화 없음</p>
9. [GS-US-292-1316] 건강한 피험자를 대상으로 엘비테그라비르/코비시스타트/엠프트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 단회 정제 요법과 세르트랄린 사이의 약동학 및 약물 상호 작용을 평가하기 위한 1상, 개방표지, 고정 시퀀스 연구.				
1상	건강한 성인	<p>-치료 A: 아침 식사 시 SER 50 mg 단회 용량 경구 투여</p> <p>-치료 B: 12일간 아침 식사 시 단회 용량 E/C/F/TAF 150/150/200/10-mg 정제 경구 투여</p> <p>-치료 C: 아침 식사 시 SER 50-mg 정제 단회 용량 + E / C / F / T A F 150/150/200/10-mg</p>	약동학	<p>1.약동학</p> <p>-E/C/F/TAF 또는 SER 단독 투여와 비교하여 E/C/F/TAF FDC 및 SER 병용투여 이후 EVG, COBI, FTC, TAF, TFV, 또는 SER의 PK에는 임상적 의미있는 차이 없었음.</p> <p>2.안전성</p> <p>:사망, SAE 없음</p> <p>:혈액학 또는 화학매개변수의 임상적 의미있는 변화 없음</p>
10. [GS-US-311-0101] 1일 1회 FTC/GS-7340 고정용량복합제와 에파비렌즈 또는 코비시스타트 강화 다루나비르의				

약물 상호작용을 평가하는 1상 연구	
1상	<p>건강한 성인</p> <p>-코호트1 1~12일 FTC 200mg/GS-7340 40mg FDC qd(아침 공복)→13~26일 FTC 200mg/GS-7340 40mg FDC+EFV 600mg qd(아침 공복)</p> <p>-코호트2 1~12일 FTC 200mg/GS-7340 25mg FDC qd(아침 식후)→13~22일 FTC 200mg/GS-7340 25mg FDC+DRV/co 800/150 mg qd(아침 식후)</p> <p>-코호트3 1~10일 DRV/co 800mg/150 mg qd(아침 식후)→11~22일 FTC 200mg/GS-7340 25mg FDC+DRV/co 800/150 mg qd(아침 식후)</p> <p>-코호트4 1~12일 GS-7340 8mg qd(아침 식후)→13~22일 GS-7340 8mg+COBI 150mg qd(아침 식후)</p>
	<p>약동학</p> <p>1.약동학 -코호트 1에서 :FTC/GS-7340 FDC (200/40 mg) + EFV (600 mg) 투여 후 GS-7340 AUClast 및 TFV AUCtau 및 Ctau 에 대한 기하최소제곱 평균(GLSM) 비율 및 90% CI는 FTC/GS-7340 FDC 단독 투여에 비해 임상적 의미있는 변화는 없었음. GS-7340 Cmax 및 TFV Cmax 에 대한 90% CI 하한은 하한 70% 보다 약간 낮았음. :FTC에 대한 GLSM 비율 및 90% CI는 임상적 의미있는 변화는 없었음</p> <p>-코호트 2에서 :FTC/GS-7340 FDC (200/25mg) + DRV/co (800/150 mg) 투여 후 GS-7340과 FTC에 대한 GLSM 비율 및 90% CI는 FTC/GS-7340 FDC 단독 투여에 비해 임상적 의미있는 변화는 없었음. TFV AUCtau 및 Cmax에 대한 GLSM 비율은 각각 323.88% 및 316.03%으로 이 연구의 코호트 4에서 관찰된 TFV 노출 증가(GS-7340 8mg + COBI 200mg 대 GS-7340 8mg 단독) 및 연구 GS-US-292-0101의 EVG/COBI/FTC/GS-7340 단일 정제 요법(STR) 대 GS-7340 25 mg 단일 제제와 일치했음.</p> <p>-코호트 3에서 :DRV/co (800/150mg)+FTC/GS-7340 FDC (200/25mg) 투여 후 DRV와 COBI에 대한 GLSM 비율은 임상적 의미있는 변화 없었음. GS-7340 및 TFV 노출은 코호트 2에서 DRV/co (800/150 mg) + FTC/GS-7340 FDC (200/25 mg)로 투여할 때 관찰한 노출과 유사했음. 코비시스타트와 FTC 노출은 이전 연구의 이력 데이터와 일치함.</p> <p>-코호트 4에서 :GS-7340 (8 mg) 단일 제제+ COBI (150 mg)투여 후 GS-7340과 TFV에 대한 GLSM 비율은 GS-7340 AUClast 및 Cmax(각각 265.06% 및 283.31%) 값과 TFV AUCtau 및 Cmax(각각 330.88% 및 334.09%)</p> <p>2.안전성 -사망, SAE 없음 -2명이 시험약물 중단하였음(1명 불안증, 1명 관절 농양) -가장 흔한 실험실 검사 결과 이상은 AST, ALP 증가, 고혈당증, 저혈당증, Hb 감소, 혈청 아밀라아제, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저요산혈증, 혈뇨 등임. -신장 실험실 매개변수 이상은 없음.</p>

				-활력징후, 신체검사, ECG에 대한 임상적 의미있는 변화 없음.
11. [GS-US-311-1387] 건강한 성인 피험자를 대상으로 TAF 및 GS-9883의 PK에 대한 카르바마제핀의 영향을 평가하기 위한 1상, 개방표지, 적응, 2파트, 3기간, 고정 시퀀스 연구				
1상	건강한 성인	-F/TAF(200/25 mg FDC 제) 식사와 함께 경구 단회 투여 후 야간 공복 후 CBZ 300 mg 1일 2회 투여(제26일) -3일 간 표준 식사와 함께 CBZ 100mg BID(제6-제8일) 3일 간 표준 식사와 함께 CBZ 200 mg BID(제9~제11일) 14일 간 표준 식사와 함께 CBZ 300 mg BID(제12~제25일)	약동학	1.약동학 :F/TAF FDC 투여는 CBZ와 병용시 병용하지 않았을 때의 TAF의 AUClast 45%, AUCinf 46.21%, Cmax 42.92%. TFV의 AUClast 75.18%, AUCinf 77.28%, Cmax 69.61%임 2.안전성 -가장 흔한 AE는 구토, 기면, 두통, 어지러움 등임. -SAE는 2명에서 보고되었고 CBZ과의 병용시 발생 -약물 중단으로 이어진 AE는 CBZ 투여군에서 나타났으며 저혈소판증, 두통, 저나트륨혈증, 반점상 구진, 근염임. -실험실 검사 수치 이상에 대한 임상적 의미있는 변화는 없음.
12. [GS-US-311-1388] 건강한 피험자를 대상으로 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제 정제와 코비시스타트 강화 아타자나비르 간의 약물 상호작용을 평가하는 고정 시퀀스, 개방표지, 3기간 교차 약동학 연구				
1상	건강한 성인	-치료 A(1~7일): F/TAF(200/10 mg), 1일 1회 아침에 음식과 함께 투여 -치료 B(8~14일): ATV 300 mg + COBI 150 mg + F/TAF(200/10 mg), 1일 1회 아침에 음식과 함께 투여 -치료 C(15~21일): ATV 300 mg + COBI 150 mg, 1일 1회 아침에 음식과 함께 투여	약동학	1.약동학 :F/TAF 단독 투여 대비 F/TAF+ATV+COBI 투여는 75%의 TFV 노출(AUClast), 80%의 TFV Cmax 증가 보임. F/TAF 단독 투여 대비 F/TAF와 ATV+COBI의 병용투여는 248%의 TFV 노출(AUCtau), 273%의 TFV Ctau 증가 보임. 2.안전성 -시험약물 관련 있는 AE는 F/TAF군에서 1명, ATV+COBI+F/TAF군에서 5명, ATV+COBI군에서 3명에서 보고 -약물 관련 AE로는 번비, 안구황달, 복부팽창, 황반성 발진, 피부염, 두통임. 대부분 경증이었음.
13. [GS-US-311-1790] 엠트리시타빈/테노포비르 알라페나미드 고정용량복합제 또는 GS-9883이 대표적 호르몬 피임약인 노르게스티메이트/에티닐에스트라디올에 미치는 효과를 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 개방표지, 약물 상호작용 연구				
1상	건강한 성인	-F/TAF+OC: F/TAF(200/25 mg) 1일 1회 + OC(NGM 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/EE 0.025 mg) 1일 1회, 오전에 음식물과 함께 병용 투여 -GS-9883+OC: GS-9883 75 mg 1일 1회 + OC(NGM 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/EE 0.025 mg) 1일 1회, 오전에 음식물과 함께 병용 투여	약동학	1.약동학 -OC를 F/TAF 또는 GS-9883과 병용투여시 NGMN(NGM의 주요 대사물), NG(NGM의 주요 대사물), EE의 전신 노출은 OC를 단독 투여했을 때 도달한 전신 노출과 유사함. -황체형성호르몬, FHS 및 프로게스테론 농도의 중간값은 모든 치료 주기에서 대개 유사했음. 2.안전성 -사망, SAE 없음 -가장 흔한 AE는 자궁출혈로 OC 치료시에만 자주

		-OC(NGM 0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg/EE 0.025 mg) 1일 1회, 오전에 음식물과 함께 투여		발생했음. -AE는 대부분 경증 -임상 검사실, 활력징후, ECG에 대한 임상적 의미 있는 변화 없음
--	--	---	--	--

14. [GS-US-342-1167] 건강한 피험자를 대상으로 소포스부비르/GS-5816 고정용량복합제(FDC) 정제와 항레트로바이러스 에파비렌즈/엠트리시타빈/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(EFV/FTC/TDF; Atripla®) 또는 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 디소프록실 푸마르산염(FTC/RPV/TDF; Complera®), 돌루테그라비르(DTG; Tivicay®) 또는 엘비테그라비르/코비시스타트/엠트리시타빈 테노포비르 알페마미드 푸마르산염(EVG/COBI/FTC/TAF) 간의 약동학 약물-약물 상호작용을 평가하기 위한 1상 연구

1상	건강한 성인	1.코호트1 -치료 A: 아침 공복 조건에서 14일간 SOF/GS-5816(400mg/100mg, 1일 1회) 투여 -치료 B: 아침 공복 조건에서 14일간 EFV/FTC/TDF(600/200/300 mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 C: 아침 공복 조건에서 14일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회) 투여+ EFV/FTC/TDF(600/200/300 mg 정제, 1일 1회) 투여.	약동학	1.약동학 -SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, 또는 DTG의 병용투여 후 SOF, GS-566500 또는 GS-331007의 전체 노출에는 변화가 없었음. -EVG/COBI/FTC/TAF와 병용투여시 SOF AUC(37%)와 GS-331007 AUC(48%) 및 Ctau(58%)의 증가가 관찰되었음. -GS-5816의 PK는 FTC/RPV/TDF 또는 DTG에 의해 영향받지 않음. -SOF/GS-5816 단독 투여에 비해 SOF/GS-5816 + EFV/FTC/TDF를 투여한 후 GS-5816 전신 노출의 감소(약 50%)보였음. SOF/GS-5816 단독 투여에 비해 SOF/GS-5816 + EVG/COBI/FTC/TAF를 투여한 후 GS-5816 전신 노출의 약 50% 증가 보였음. -EFV/FTC/TDF, FTC/RPV/TDF, DTG, 또는 EVG/COBI/FTC/TAF를 SOF/GS-5816와 병용투여한 후 EFV, RPV, DTG, EVG, 및 FTC의 PK는 영향받지 않았음. -EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 AUCtau나 Cmax는 증가하지 않고 COBI, Ctau(103%)의 증가가 관찰되었음. EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 AUCtau가 감소하지 않고 TAF Cmax(20%)의 근소한 감소가 관찰되었음. -EVG/COBI/FTC/TAF와 SOF/GS-5816을 병용투여시 TFV의 PK는 영향받지 않았음. -EFV/FTC/TDF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 TFV AUCtau, Cmax 및 Ctau가 각각 약 81%, 77%, 121%씩 증가했음. -FTC/RPV/TDF와 SOF/GS-5816을 병용투여한 후 TFV AUCtau, Cmax 및 Ctau가 각각 약 40%, 44%, 84%씩 증가했음.
		2.코호트2 -치료 D: 아침 중지방 식사 시 8일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 E: 아침 중지방 식사 시 8일간 FTC/RPV/TDF(200/25/300mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 F: 아침 중지방 식사 시 8일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회) + FTC/RPV/TDF(200/25/300mg 정제, 1일 1회) 투여 3.코호트3 -치료 G: 아침 중지방 식사 시 8일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 H: 아침 중지방 식사 시 8일간 DTG(50mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 I: 아침 중지방 식사 시 8일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회)+ DTG(50mg 정제, 1일 1회) 투여		2.안전성 -사망, SAE 없음 -가장 흔한 AE는 두통, 변비

		4.코호트4 -치료 J: 아침 중지방 식사 시 8일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 K: 아침 중지방 식사 시 8일간 EVG/COBI/FTC/TAF(150/150/200mg/10mg 정제, 1일 1회) 투여 -치료 L: 아침 중지방 식사시 8일간 SOF/GS-5816(400/100mg 정제, 1일 1회) + EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10mg 정제, 1일 1회) 투여		-약물 관련 AE는 11명에서 보고되었으며 두통, 구역, 설사, 복통, 구토 등임. -대부분 실험실 검사 이상은 1등급이었으며, 2등급 이상은 9명에서 보고됨 -검사실 이상, 활력징후, ECG에 대한 임상적 의미 있는 변화 없음.
15. [GS-US-366-1689] 엠트리시타빈/릴피비린/테노포비르 알라페나미드 푸마르산염(FTC/RPV/TAF)과 레디파스비르/소포스부비르(LDV/SOF) 고정용량복합제(FDC) 정제 간 약동학적 약물 대 약물 상호작용 가능성을 평가하기 위한 1상 연구				
1상	건강한 성인	-치료A:LDV/SOF: 아침에 식사 조건 하에서 LDV/SOF(90/400 mg 정제 1일 1회) 경구 투여 -치료B:FTC/RPV/TAF: 아침에 식사 조건 하에서 FTC/RPV/TAF(200/25/25 mg 정제 1일 1회) 경구 투여 -치료C:LDV/SOF+FTC/RPV/TAF: 아침에 식사조건 하에서 LDV/SOF(90/400mg 정제 1일 1회)+FTC/RPV/TAF(200/25/25 mg 정제 1일 1회) 병용투여	약동학	1.약동학 -FTC/RPV/TAF 단독 투여 대비 LDV/SOF+FTC/RPV/TAF 투여는 75%의 TFV 노출(AUCtau), 62%의 TFV Cmax 및 85%의 Ctau 증가 보임. -LDV/SOF와 FTC/RPV/TAF의 병용투여는 LDV 또는 SOF의 노출도에 임상적 의미있는 영향을 주지 않았음(대사물 GS-566500 또는 GS-331007 포함). 2.안전성 -사망, SAE 없음 -LDV/SOF군(치료 A)에서 가장 일반적으로 보고 AE는 구역(4.8%, 2명) 및 구토(4.8%, 2명), FTC/RPV/TAF군(치료 B)에서는 변비(9.5%, 4명), LDV/SOF+FTC/RPV/TAF군(치료 C)에서는 변비(4.8%, 2명) 및 두통(4.8%, 2명) -약물 관련 AE로는 구역, 구토였음.
16. [GS-US-120-0117] 릴피비린과 테노포비르 알라페나미드의 약동학적 약물 상호작용 가능성을 평가하는 1상 단회 투여 연구				
1상	건강한 성인	1.코호트1 -치료 A: 오전에 표준 중지방 식사후 TAF 25 mg 투여 -치료 B: 오전에 표준 중지방 식사 후 TAF 25 mg와 RPV 25mg 병용투여 2.코호트2 -치료 B: 오전에 표준 중지방	약동학	1.약동학 -TAF 단독 투여 대비 RPV와 병용투여시 TAF 일차 PK 매개변수(AUCinf, AUClast 및 Cmax)(TAF AUCinf 96% (84% - 110%), AUClast 96% (83% - 110%), 및 Cmax 101%(83% - 124%)의 기하평균 비율(GMR)(90% CI)은 유사했음. -TAF 단독 투여 대비 RPV와 병용투여할 때 TFV 일차 PK 매개변수: (TFV AUCinf 109%(102% -

		<p>식사 후 TAF 25 mg와 RPV 25mg 병용투여</p> <p>-치료 C: 오전에 표준 중지방 식사 후 RPV 25 mg 투여</p>		<p>115%); AUClast 107%(102% - 113%), 및 Cmax 118%(107% - 130%). RPV 단독 투여 대비 TAF와 병용투여할 때 RPV 일차 PK 매개변수: (RPV AUCinf 89% (76% - 104%), AUClast 93%(81% - 108%) 및 Cmax 95%(80% - 112%)의 GMR(90% CI)) 유사했음.</p> <p>-TAF와 RPV 간에 임상적으로 유의미한 약물 상호작용은 없었음.</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-가장 흔한 AE는 두통, 구역, 구토, 변비 등임. 모두 1등급임</p> <p>-약물 관련 AE로는 구역, 구토임.</p> <p>-혈액학, 화학 매개변수상 임상적 의미있는 변화 없음.</p> <p>-활력징후, ECG에 대한 임상적 의미있는 변화 없음</p>
--	--	---	--	--

17. [GS-US-120-0118] 건강한 성인에서 Boosted Protease Inhibitor 또는 Unboosted Integrase Inhibitor와 병용한 테노포비르 알라페나미드의 약물 상호작용 평가를 위한 1상 임상시험

1상	<p>건강한 성인</p> <p>치료A,F:FTC 200mg+TAF 10mg qd, 식사와 함께 투여</p> <p>치료B:ATV 300mg+RTV 100mg qd, 식사와 함께 투여</p> <p>치료C:DRV 800mg+RTV 100mg qd, 식사와 함께 투여</p> <p>치료D:4XLPV/r 200/50mg qd, 식사와 함께 투여</p> <p>치료E:DTG 50mg qd, 식사와 함께 투여</p>	약동학	<p>1.약동학</p> <p>-FTC+TAF와 병용한 ATV/r 또는 LPV/r은 FTC+TAF 단독투여시보다 TAF의 노출도를 약 91%, 47% 증가시킴.</p> <p>-FTC+TAF와 병용한 ATV/r 또는 LPV/r은 FTC+TAF 단독투여시보다 TFV의 AUCinf를 약 162%, 105%, 316% 증가시킴.</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망, SAE 없음</p> <p>-가장 흔한 AE는 설사, 구강 건조, 소화불량, 두통 등임</p> <p>-모든 AE는 1등급 또는 2등급임</p> <p>-약물 관련 AE는 오심, 황달, 설사, 구토, 안구황달 등임</p>
----	---	-----	---

18. [GS-US-120-1538] 건강한 자원자를 대상으로 테노포비르 알라페나미드와 미다졸람(경구 및 정맥내)의 약동학 및 약물 상호작용 가능성을 평가하는 고정 시퀀스, 개방표지 연구

1상	<p>건강한 성인</p> <p>-치료 A(제1일): MDZoral 2.5 mg 경구 시럽</p> <p>-치료 B(제3일): MDZIV 1 mg 주사 용액(1분 동안 느리게 IV 투여)</p> <p>-치료 C(제4 - 제15일 및 제17일): TAF 25 mg 정제</p> <p>-치료 D(제16일): TAF 25 mg 정제 + MDZoral 2.5 mg 경구 시럽 병용투여</p>	약동학	<p>1.약동학</p> <p>-MDZ 단독 투여 대비 TAF+MDZoral 투여 후 MDZ 및 1'-OH-MDZ의 AUClast, AUCinf 및 Cmax는 임상적 의미있는 영향 없음.</p> <p>-MDZIV단독 투여 대비 TAF+MDZIV 투여 후 MDZ 및 1'-OH-MDZ의 AUClast, AUCinf 및 Cmax는 임상적 의미있는 영향 없음</p> <p>2.안전성</p> <p>-사망, SAE 없음.</p> <p>-가장 흔한 AE는 어지러움, 혈관 천자부위 출혈,</p>
----	--	-----	---

		-치료 E(제18일): TAF 25 mg 정제 + MDZIV 1 mg 주사 용액(1분 동안 느리게 IV 투여) 각각 5분 내로 병용투여		혈관 천자 부위 통증. TAF를 투여받은 환자에서 피부염 있었음. -대부분의 AE 중증도는 1등급.
19. [GS-US-120-1554] 건강한 피험자를 대상으로 한 테노포비르 알라페나미드와 릴피비린의 약동학 및 약물 간 상호작용을 평가하는 고정 시퀀스, 무작위배정, 개방표지, 2코호트, 2기간, 반복 투여 연구				
1상	건강한 성인	-치료 A: TAF 25 mg, 아침에 식사 조건 하에서 1일 1회 경구 투여 -치료 B: RPV 25 mg, 아침에 식사 조건 하에서 1일 1회 경구 투여 -치료 C: TAF 25 mg + RPV 25 mg, 아침에 식사 조건 하에서 1일 1회 경구 투여	약동학	1.약동학 :TAF 25mg 및 RPV 25mg 반복투여후 TAF, TFV, RPV 노출도는 임상적으로 의미있는 변화 없었음. 2.안전성 -사망, SAE 없음 -TAF 단독투여에서 보고된 AE는 없음 -RPV와 관련있는 AE(2등급 간 효소 증가)으로 1명 조기 중단함.
20. [GS-US-320-1228] 건강한 일본인 및 백인 피험자를 대상으로 GS-7977 및 GS-7977/GS-5885 FDC의 약동학, 안전성 및 내약성을 조사하는 1상 단일 투여 연구				
1상	건강한 일본인 및 백인	TAF 25mg 단회 투여	약동학	1.약동학 :일본인과 코카시아인 사이 TAF 및 TFV의 노출도는 임상적 의미있는 차이 없음 2.안전성 -사망, SAE 없음 -일본인과 코카시아인 사이 안전성 프로파일 차이 없음 -모든 군에서 가장 흔한 AE는 변비. -모든 군에서 가장 흔한 ADR은 일본인에서 구역, 구토, 변비, 두통이고 코카시아인에서 QT연장임 -2등급 이상 실험실 이상치는 일본인에서 혈뇨가 있었으며 일시적이고 회복되었음. 이외 1등급 아밀라아제 상승을 보였으며 이는 일시적이고 회복되었음. -활력징후, ECG에 대한 임상적 의미있는 변화 없음.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [GS-US-320-0108] HbeAg 음성, 만성 B형 간염 치료를 위한 테노포비르 알라페나미드(TAF) 25 mg QD 대 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 300 mg QD의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중 맹검 연구				
3상	-HBeAg 음성 CHB naive 또는 이전 뉴클레오시(티)드 치	1.TAF군:92주간 TAF 25mg qd 또는 TDF 위약 2.TDF군:92주간 TDF 300mg qd	1.1차 평가변수:48주째 H:BV DNA<29	1.가설 :FAS군에서 TAF는 TDF와 비교해 비열등성 입증, 비열등성 마진 10%(95% CI, 하한)



<p>료 경험이 있는 성인 환자</p>	<p>또는 TAF 위약 *맹검 무작위 배정 96주 투여후 추가 48주 동안(~144주) TAF 2 5mg 공개 투여로 전환</p>	<p>IU/mL 2.2차 평가변 수 :96, 144주째 HBV DNA &lt;29IU/mL :48, 96, 144 주째 ALT 정 상화 :48, 96, 144 주째 HBsAg 소실비율 등</p>	<p>:TAF 대 TDF의 비열등성이 확정된 경우 95% CI 하한 0으로 하여 우월성 입증 (Roche COBAS@Taqman@HBV 사용, LOQ 29IU/mL) 2.유효성 평가 1)1차 유효성 평가 -48주째 HBV DNA&lt;29IU/mL 도달 비율 (missing data는 HBV DNA &lt;29 미도달로 처리) :시험군 94%(268/285명) vs. 대조군 92.9%(130/140명) (차이 1.8%, 95%CI -3.6, 7.2%)로 비열등성 입증 :HBV DNA 감소 kinetic도 두 군에서 유사한 양상 보 임. 2)2차 유효성 평가 ①missing data를 failure 또는 excluded 분류시 유효 성 차이 없이 모두 비열등성 만족하였음. ②HBV DNA 변화량 :HBV DNA 변화량 평균값은 48주째 TAF -5.75log10 IU/mL, TDF -5.77log10 IU/mL로 두 군에서 유사하 였음. :4주째 변화량 TAF -2.81, TDF -2.8 :24주째 변화량 TAF -4.13, TDF -4.23 ③ALT 정상화 및 변화량 :48주째 ALT 정상화는 TDF에 비하여 TAF에서 높았 음 TAF 83.1% vs. TDF 75.2%(중앙값 검사 기준) TAF 49.6% vs. TDF 31.9%(AASLD 기준) :48주째 ALT 변화량은 TAF -66.8U/mL, TDF -62.4 U/mL로 두 군에서 유사하였음. ④HBsAg 소실 및 혈청전환 :48주까지 HBsAg 소실 및 혈청전환을 보인 환자는 두 군에서 모두 없었음. ⑤혈청 HBsAg 변화량 :기저시점에서 두 군의 HBsAg 수준은 유사하였으며, 48주째 변화량은 TAF -0.09 log10 IU/mL, TDF -0.06 log10 IU/mL ⑥48주째 Fibrosis 변화량 :TAF -0.05, TDF -0.03으로 두 군에서 유사하였음. 3)기저 특성에 따른 HBV DNA&lt;29IU/mL 도달율 -이전 치료 경험 유무에 따라 차이 없음 :naive TAF 94.2% vs. TDF 92.7% :exp TAF 93.3% vs. TDF 93.3% -기저 HBV DNA ≥7log10에서 TDF에서 약간 높았음. :&lt;7log10 IU/mL TAF 96.1% vs. TDF 92.2% :≥7log10 IU/mL TAF 85.5% vs. TDF 95.8% -genotype에 따른 차이 없음 -기저 ALT에 따른 차이 없음</p>
-----------------------	--	--	--

				<p>:≤ULN TAF 93.9% vs. TDF 89.5%</p> <p>:&gt;ULN TAF 94.1% vs. TDF 93.4%</p> <p>-기저 Fibro test score에 따른 차이 없음.</p> <p>:&lt;0.75 TAF 95.2% vs. TDF 92.4%</p> <p>:≥0.75 TAF 87.1% vs. TDF 95%</p> <p>3.약동학</p> <p>-TAF군에서 1명, TDF군에서 2명 대하여 intensive PK 분석실시함.</p> <p>-TFV AUCtau는 TDF 300mg에서 TAF 25mg 보다 13배 이상 높았음</p> <p>-세포내 TFV-DP 농도는 TAF 25mg에서 더 높았음.</p> <p>4.안전성</p> <p>-사망, 약물 관련 SAE는 두 군 모두 없었음.</p> <p>:SAE는 TAF 4.9%, TDF 6.4%였으나 약물 관련성은 모두 아님.</p> <p>-영구 중단을 유도한 TEAE 및 용량조절 또는 일시중단을 경험한 환자는 두 군에서 유사하였음.</p> <p>-약물 관련 AE는 TAF 13.7% vs. TDF 18.6%</p> <p>-2등급 이상 약물 관련 AE는 TAF 4.9% vs. TDF 6.4%</p> <p>-3 또는 4등급 약물 관련 AE는 TAF 1.1% vs. TDF 0.7%</p> <p>-TEAE는 TAF에서 73.7%에서 보고되었으며 가장 흔한 TEAE는 두통, 상기도 감염, 비인두염, 기침, 피로, 오심, 등통증 등이었음. TDF에서는 70.7%에서 보고되었으며 가장 흔한 TEAE는 비인두염, 상기도감염, 두통, 관절통, 오심, 피로, 기침 등이었으며 두 군 모두 대부분 1 또는 2등급임</p> <p>-ADR은 TAF에서는 13.7%에서 보고되었으며 가장 흔한 ADR은 두통, 복부팽만, 오심, 피로, 관절통, 불면, 가려움증, 소화불량, 골감소증, 어지러움 등임. TDF에서는 18.6%에서 보고되었으며 가장 흔한 ADR은 오심, 피로, 관절통, 두통, 식욕감소, 소화불량, 골감소증, 어지러움, 불면, 가려움증 등임.</p> <p>-골안전성:전반적인 골 사건은 두 군에서 유사하였음.</p> <p>:골감소증 TAF 1.8%(5명), TDF 1.4%(2명)</p> <p>:골다공증 TAF 1.4%(4명), TDF 1.4%(2명)</p> <p>:골밀도 감소 TAF 0.4%(1명), TDF 0</p> <p>:골다공증을 보인 환자 중 2명이 약물 관련성이었으며 모두 TAF 군임. 골밀도 감소를 보인 환자 중 1명이 약물 관련성이었으며 TAF군임.</p> <p>-골밀도</p> <p>:48주째 고관절 및 척추의 골밀도 변화는 TAF에서 더 낮았음.</p> <p>:고관절 TAF -0.288% vs. TDF -2.156%</p> <p>:척추 TAF -0.876% vs. TDF -2.514%</p>
--	--	--	--	--

			<p>:두군에서 시험 등록시 비타민 D, 칼슘 또는 골다공증 치료제를 복용 중인 환자는 TAF 5.6%(16명), TDF 2.9%(4명)이었으며 시험 중에 골다공증 치료를 시작한 환자는 TAF에서 9.8%, TDF에서 9.3%임. 비타민 D 등 약물 복용 환자를 제외한 골밀도 변화량 평가의 민감도 분석에서도 TAF에서 더 낮았음. 고관절 TAF -0.347% vs. TDF -2.279%. 척추 TAF -0.851% vs. TDF -2.586%.</p> <p>:48주째 기저 대비 고관절 골밀도 &gt;7% 감소한 환자는 TAF에서 더 적었음. TAF 0.4% vs. TDF 1.5%, 척추 골밀도 &gt;5% 감소한 환자는 TAF에서 더 적었음. TAF 8.5% vs. TDF 22.6%. 48주째 TDF보다 TAF에서 고관절 또는 척추에서 더 많은 환자가 골밀도 감소를 보이지 않았음. 고관절 TAF 44.4% vs. TDF 16.5%. 척추 TAF 34.3% vs. TDF 20.3%</p> <p>:골전환 표지자의 변화도 TAF에서 더 낮았음.</p> <p>·CTX: TAF -0.8%(-3.7%, 13.2%), TDF 32.1%(1.7%, 78.3%)</p> <p>·PINP: TAF -0.35%(-0.66%, 12.49%), TDF 19.52%(1.10%, 59.34%)</p> <p>·bsAP: TAF -0.65%(-1.33%, 1.04%), TDF 13.41%(-.30%, 31.97%)</p> <p>·OC: TAF 0.03%(-1.90%, 12.94%), TDF 20.84%(2.46%, 49.76%)</p> <p>·PTH: TAF 13.0%(-.9%, 53.3%), TDF 23.9%(-.9%, 64.3%)</p> <p>-신장 안전성</p> <p>:모든 군에서 약물 중단을 유도한 신장 SAE 또는 AE 없었음.</p> <p>:근위부 세뇨관증, 신장에 또는 급성 신손상 사례 없었음.</p> <p>:48주째 혈청 크레아티닌 변화는 두 군에서 유사하였음.</p> <p>:eGFRCG 변화량은 TAF에서 더 적었음. TAF -1.8mL/min vs. TDF -4.8mL/min</p> <p>:48주째 단백뇨 UPCR 또는 UACR의 변화는 두 군에서 유의한 차이 없었음. 소변 RBP 대 크레아티닌 비율 및 소변 β-2-마이크로글로불린 대 크레아티닌 비율 변화는 TAF에서 더 낮았음.</p> <p>:48주째 근위 신장세뇨관 기능, FEUA, 신장 인산염 처리의 기타 신장신생물에서의 변화는 두 군에서 차이 없었음.</p> <p>-안구 안전성</p> <p>:두 군 모두에서 포도막염은 없었음</p> <p>:눈 장애 발생은 TAF 4.6%, TDF 5.7%로 두 군에서 유사하였으며 TAF군에서 1명이 약물 관련(시야흐림)이었고 약물 계속 투여하였음. 잠재적 포도막염 AE는 시야흐림으로 나타났으며 TAF 1.4%, TDF 0이었음. 모</p>
--	--	--	---

				<p>두 중대하지 않았으며 약물 중단 초래하지 않음.</p> <p>-실험실 결과 이상</p> <p>:혈액학 또는 화학적 매개변수에서 두 군에서 차이 없었음. TAF 92.6% vs. TDF 87.1%</p> <p>:대부분 1 또는 2등급이었으며 3 또는 4등급은 TAF 29.1%, TDF 21.4%였음. 3 또는 4등급 아밀라아제 상승은 TAF에서 더 높았음. TAF 5% vs. TDF 2.1%. TAF에서 14명 중 3명은 3등급의 증상성 AE였음. 모두 약물 관련성은 아니었고 회복되었음.</p> <p>-간 실험실 수치 이상</p> <p>:간 실험실 수치 이상은 두 군에서 유사하였으며 대부분 1 또는 2등급임. 3 또는 4등급 ALT 상승/AST 상승은 두 군에서 유사하였음.</p> <p>-ALT flare(ALT&gt;2X기저 and &gt;10XULN)</p> <p>:ALT 상승은 TAF에서 5명에서 보고되었으며 이 중 2명은 ALT flare임, TDF에서 1명에서 보고되었고 이는 ALT flare는 아님.</p> <p>-대사 이상</p> <p>:총 콜레스테롤 대 HDL 비율은 두 군에서 유사하였으며, 공복 콜레스테롤 상승이 TAF군에서 있었음(TDF에서는 없었음). 공복 LDL 상승은 TAF에서 더 높았으며 3등급 과혈당증도 TAF에서 있었으나 TDF에서는 없었음.</p> <p>-기저상태는 시험군과 기저 CHB 상태는 대조군 유사하였음.</p>
<p>2. [GS-US-320-0110] HBeAg 양성, 만성 B형 간염 치료를 위한 테노포비르 알라페나미드(TAF) 25 mg QD 대 테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 300 mg QD의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중 맹검 연구</p>				
3상	<p>-HBeAg 양성 CHB naive 또는 이전 뉴클레오시(티)드 치료 경험이 있는 성인 환자</p>	<p>1.TAF군:92주간 TAF 25mg qd 또는 TDF 위약</p> <p>2.TDF군:92주간 TDF 300mg qd 또는 TAF 위약</p> <p>*맹검 무작위 배정 96주 투여후 추가 48주 동안(~144주) TAF 25mg 공개 투여로 전환</p>	<p>1.1차 평가변수:48주째 HBV DNA&lt;29IU/mL</p> <p>2.2차 평가변수:96, 144주째 HBV DNA&lt;29IU/mL</p> <p>:48, 96, 144주째 ALT 정상화</p> <p>:48, 96, 144주째 HBsAg 소실비율 등</p>	<p>1.가설</p> <p>:84% 검정력, 단측검정(0.025), TDF 300mg의 HBV DNA &lt;29IU/mL 69% 가정시 비열등성 마진 10%로 비열등성 입증 (Roche COBAS@Taqman@HBV 사용, LOQ 29IU/mL)</p> <p>2.유효성 평가</p> <p>1)1차 유효성 평가</p> <p>-48주째 HBV DNA&lt;29IU/mL 도달 비율 (missing data는 HBV DNA &lt;29 미도달로 처리)</p> <p>:시험군 63.9%(371/581) vs. 대조군 66.8%(195/292명) (차이 3.6%, 95%CI -9.8, 2.6%)로 비열등성 입증</p> <p>:HBV DNA 감소 kinetic도 두 군에서 유사한 양상 보임.</p> <p>2)2차 유효성 평가</p> <p>①missing data를 failure 또는 excluded 분류시 유효성 차이 없이 모두 비열등성 만족하였음.</p>

				<p>②HBV DNA 변화량  :HBV DNA 변화량 평균값은 48주째 TAF -5.75log10 IU/mL, TDF -5.83log10 IU/mL로 두 군에서 유사하였음.  :4주째 변화량 TAF -2.88, TDF -2.90  :24주째 변화량 TAF -5.26, TDF -5.33</p> <p>③ALT 정상화 및 변화량  :48주째 ALT 정상화는 TDF에 비하여 TAF에서 높았음  TAF 71.5% vs. TDF 66.8%(중앙값 검사 기준)  TAF 44.9% vs. TDF 36.2%(AASLD 기준)  :48주째 ALT 변화량은 TAF -84.4U/mL, TDF -84.2 U/mL로 두 군에서 유사하였음.</p> <p>④HBsAg 소실 및 혈청전환  :48주까지 HBsAg 소실을 보인 환자는 TAF에서 4명 (0.7%), TDF에서 1명(0.3%). 혈청전환은 TAF에서 4명 중 3명에서 보였음. TDF에서는 없었음.</p> <p>⑤HBeAg 소실 및 혈청전환  :48주까지 HBeAg 소실을 보인 환자는 TAF에서 78명 (13.8%), TDF에서 34명(11.9%). 혈청전환은 TAF에서 58명(10.3%) TDF에서 23명(8.1%)였음.</p> <p>⑥48주째 Fibrosis 변화량  :TAF -0.07, TDF -0.04로 두 군에서 유사하였음.</p> <p>3)기저 특성에 따른 HBV DNA&lt;29IU/mL 도달율  -이전 치료 경험 유무에 따라 차이 없음  :naive TAF 68% vs. TDF 70%  :exp TAF 50.4% vs. TDF 56.5%  -기저 HBV DNA <math>\geq 8\log_{10}</math>에서 TDF에서 약간 높았음.  :&lt;8log10 IU/mL TAF 82.2% vs. TDF 82%  :<math>\geq 8\log_{10}</math> IU/mL TAF 43% vs. TDF 50.7%  -genotype에 따른 차이 없음  -기저 ALT<math>\leq</math>ULN인 경우 TDF에서 더 높았음.  :<math>\leq</math>ULN TAF 59.1% vs. TDF 70.8%  :&gt;ULN TAF 64.2% vs. TDF 66.4%  -기저 Fibro test score에 따른 차이 없음.  :&lt;0.75 TAF 63.7% vs. TDF 66.2%  :<math>\geq 0.75</math> TAF 68.9% vs. TDF 77.3%</p> <p>3.약동학  -TAF군엔서 7명, TDF군에서 6명 대하여 intensive PK 분석실시함.  -TFV AUCtau는 TDF 300mg에서 TAF 25mg 보다 11배 이상 높았음  -세포내 TFV-DP 농도는 TAF 25mg에서 더 높았음.</p> <p>4.안전성  -사망, 약물 관련 SAE는 두 군 모두 없었음.  :SAE는 TAF 3.8%, TDF 4.1%였으나 약물 관련성은 모</p>
--	--	--	--	---

				<p>두 아님.</p> <p>-영구 중단을 유도한 TEAE 및 용량조절 또는 일시중단을 경험한 환자는 두 군에서 유사하였음.</p> <p>-약물 관련 AE는 TAF 14.5% vs. TDF 14.4%</p> <p>-2등급 이상 약물 관련 AE는 TAF 3.3% vs. TDF 4.1%</p> <p>-3 또는 4등급 약물 관련 AE는 TAF 0.5% vs. TDF 0.3%</p> <p>-TEAE는 TAF에서 68.5%에서 보고되었으며 가장 흔한 TEAE는 비인두염, 상기도감염, 두통, 기침, 피로, 설사, 상복부통증 등이었음. TDF에서는 65.8%에서 보고되었으며 가장 흔한 TEAE는 상기도감염, 두통, 기침, 비인두염, 설사, 상복부통증, 피로 등이었음. 두 군 모두 대부분 1 또는 2등급임</p> <p>-ADR은 TAF에서 14.5%에서 보고되었으며 가장 흔한 ADR은 오심, 피로, 두통, 소화불량, 설사, 등통증 등이었음. TDF에서는 14.4%에서 보고되었으며 가장 흔한 ADR은 오심, 소화불량, 피로, 두통, 설사, 등통증 등이었음.</p> <p>-골안전성:전반적인 골 사건은 두 군에서 유사하였음. :골감소증 TAF 0.2%(1명), TDF 0.7%(2명) :골다공증 TAF 0.2%(1명), TDF 0.7%(2명) :골밀도 감소 TAF 0%, TDF 0.3%(1명)</p> <p>-골밀도 :48주째 고관절 및 척추의 골밀도 변화는 TAF에서 더 낮았음. :고관절 TAF -0.1000% vs. TDF -1.715% :척추 TAF -0.417% vs. TDF -2.294% :두군에서 시험 등록시 비타민 D, 칼슘 또는 골다공증 치료제를 복용 중인 환자는 TAF 3.8%(22명), TDF 2.1%(6명)이었으며 시험 중에 골다공증 치료를 시작한 환자는 TAF에서 10.3%, TDF에서 6.5%임. 비타민 D 등 약물 복용 환자를 제외한 골밀도 변화량 평가의 민감도 분석에서도 TAF에서 더 낮았음. 고관절 TAF -0.193% vs. TDF -1.765%. 척추 TAF -0.418% vs. TDF -2.322% :48주째 기저 대비 고관절 골밀도 &gt;7% 감소한 환자는 TAF에서 더 적었음. TAF 0.4% vs. TDF 2.2%, 척추 골밀도 &gt;5% 감소한 환자는 TAF에서 더 적었음. TAF 5.2% vs. TDF 19.3%. 48주째 TDF보다 TAF에서 고관절 또는 척추에서 더 많은 환자가 골밀도 감소를 보이지 않았음. 고관절 TAF 49% vs. TDF 22.5%. 척추 TAF 43.8% vs. TDF 22.6% :골전환 표지자의 변화도 TAF에서 더 낮았음. :CTX: TAF -1.1%(-4.0%, 21.1%), TDF 28.2%(2.5%, 61.5%) :PINP: TAF -0.10%(-8.30%, 9.57%), TDF 13.19</p>
--	--	--	--	--

				<p>(-0.15%, 38.32%)</p> <p>·bsAP: TAF -3.24%(-5.40%, 0.86%), TDF 6.99%(-0.49%, 23.62%)</p> <p>·OC: TAF 1.39%(-2.21%, 14.67%), TDF 18.98%(2.12%, 46.15%)</p> <p>·PTH: TAF 12.9%(-0.3%, 50.3%), TDF 23.5%(-.4%, 57.9%)</p> <p>-신장 안전성</p> <p>:모든 군에서 약물 중단을 유도한 신장 SAE 또는 AE 없었음.</p> <p>:근위부 세뇨관증, 신장에 또는 급성 신손상 사례 없었음.</p> <p>:48주째 혈청 크레아티닌 변화는 TAF에서 낮았음.</p> <p>:eGFRCG 변화량은 TAF에서 더 적었음. TAF -0.6mL/min vs. TDF -5.4mL/min</p> <p>:소변검사에 의한 단백뇨는 TAF에서 27.4%, TDF에서 22.7%</p> <p>:48주째 단백뇨 UPCR 또는 UACR의 변화는 두 군에서 유의한 차이 없었음. 소변 RBP 대 크레아티닌 비율 및 소변 <math>\beta</math>-2-마이크로글로불린 대 크레아티닌 비율 변화는 TAF에서 더 낮았음.</p> <p>:48주째 근위 신장세뇨관 기능, FEUA, 신장 인산염 처리의 기타 신장신생물에서의 변화는 두 군에서 차이 없었음.</p> <p>-안구 안전성</p> <p>:두 군 모두에서 포도막염은 없었음</p> <p>:눈 장애 발생은 TAF 3.3%, TDF 2.7%. TAF군에서 1명이 약물 관련(굴절 장애)이었고 TAF에서 1명은 약물 관련 아님(망막박리). 잠재적 포도막염 AE는 시야 흐림으로 나타났으며 TAF 0.5%, TDF 0.3%이었음. TAF의 1명에서 시력감퇴 2등급을 제외하고 모두 1등급임. 모두 중대하지 않았으며 약물 중단 초래하지 않음.</p> <p>-실험실 결과 이상</p> <p>:혈액학 또는 화학적 매개변수에서 두 군에서 차이 없었음. TAF 95.8% vs. TDF 93.1%</p> <p>:대부분 1 또는 2등급이었으며 3 또는 4등급은 TAF 32.4%, TDF 33.3%였음. 3 또는 4등급 아밀라아제 상승은 두 군에서 유사하였음.</p> <p>-간 실험실 수치 이상</p> <p>:간 실험실 수치 이상은 두 군에서 유사하였으며 대부분 1 또는 2등급임. 3 또는 4등급 ALT 상승/AST 상승은 TAF에서 낮았음. ALT TAF 10.7% vs. TDF 12.5%, AST TAF 3.5% vs. TDF 6.6%</p> <p>-ALT flare(ALT&gt;2X기저 and &gt;10XULN)</p> <p>:TAF에서 3명, TDF에서 4명에서 보고. 모두 시험 12</p>
--	--	--	--	---

				<p>주 이내 보고. TAF군에서 1명은 치료 중단 66일째의 f/u 기간 동안 ALT 상승을 보였고 ALT flare였음.</p> <p>:치료 관련 ALT 상승은 TAF에서 11명, TDF에서 9명에서 보고됨(ALT flare 포함). ALT 상승은 단발성이었으며 시험 초반 8주 동안 발생하였음.</p> <p>:TAF에서 1명은 ALT 상승으로 약물 중단하였음. TDF에서도 3명에서 ALT 상승 보고됨.</p> <p>-대사 이상</p> <p>:총 콜레스테롤 대 HDL 비율은 두 군에서 유사하였으며, 공복 콜레스테롤 상승(3등급)이 TAF군에서 있었음(TDF에서는 없었음). 공복 LDL 상승(3등급)은 TAF에서 있었으나 TDF에서는 없었음. 공복 과혈당증(3등급)이 TAF에서 있었으나 TDF에서는 없었음.</p> <p>-기저상태는 시험군과 기저 CHB 상태는 대조군 유사하였음.</p>
--	--	--	--	---

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 신장질환에 대하여 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로서 이전 치료 경험이 없거나 있는 HBeAg 음성 또는 양성인 CHB 환자 대상의 TAF(테노포비르알라페나미드 푸마르산염 25mg)을 비리어드정(테노포비르 디소프록실푸마르산염 300mg)을 활성대조군으로 하여 비열등성을 입증하는 3상 임상시험 2편(GS-US-320-0108, GS-US-320-0110)을 수행하였음.
- 시험설계는 HBeAg 음성(GS-US-320-0108), HBeAg 양성(GS-US-320-0110) 환자 대상으로 TAF 25mg qd 또는 비리어드정 300mg의 48주 투여 후 1차 유효성 평가함. 맹검, 무작위배정으로 96주까지 투여 후 추가 48주 동안 (96~144주) TAF 25mg으로 공개 투여로 전환하는 설계임.
- 선정제외기준은 새로 진단받은 또는 이전 치료 경험이 있는 만성 B형 간염 환자 선정에 적절함. 대상환자군은 시험군 및 대조군 1:1 배정에 적합하였음.
- 두 시험 모두 1차 유효성 평가는 대조군인 비리어드정과 비교하여 비열등성 입증하는 것으로서(비열등성 마진 10%) 1차 유효성 분석군 FAS군임.
- 유효성 평가에 대한 검사는 Roche COBAS®Taqman®HBV 사용함(LOQ 29IU/mL)
- 1차 유효성 평가변수는 HBV DNA <29카피/mL인 환자비율로 분석군은 FAS군이었음. 평가 결과, GS-US-320-0108(HBeAg 음성)에서 시험군 94%, 대조군 92.9%(차이 1.8%, 95%CI - 3.6. 7.2%)로 비열등성 입증하였으며, GS-US-320-0110(HBeAg 양성)에서 시험군 63.9% vs. 대조군 66.8%(차이 3.6%, 95%CI - 9.8. 2.6%)로 비열등성 입증함.
- 2차 유효성 평가 결과에서도 대조군과 유사한 결과를 보였음.
  - 두 시험 모두에서 missing data를 failure 또는 excluded 분류시 유효성에 차이 없이 모두 비열등성 만족하였음.
  - HBV DNA 변화량
    - : 0108시험에서 48주째 HBV DNA 변화량은 TAF -5.75log<sub>10</sub> IU/mL, TDF -5.77log<sub>10</sub> IU/mL로 두 군에서 유사하였음.
    - : 0110 시험에서 48주째 HBV DNA 변화량은 TAF -5.75log<sub>10</sub> IU/mL, TDF -5.83log<sub>10</sub> IU/mL로 두 군에서 유



사하였음.

- ALT 정상화 및 변화량

: 0108 시험에서 48주째 ALT 변화량은 TAF -66.8U/mL, TDF -62.4 U/mL로 두 군에서 유사하였음. ALT 정상화도 두 군에서 유사하였음.

: 0110 시험에서 48주째 ALT 변화량은 TAF -84.4U/mL, TDF -84.2 U/mL로 두 군에서 유사하였음. ALT 정상화도 두 군에서 유사하였음.

- 혈청 HBsAg 변화량

: 0108 시험에서 기저시점에서 두 군의 HBsAg 수준은 유사하였으며, 48주째 변화량은 TAF -0.09 log<sub>10</sub> IU/mL, TDF -0.06 log<sub>10</sub> IU/mL. HBsAg 혈청전환은 두 군 모두 없었음.

: 0110 시험에서 48주까지 HBsAg 소실을 보인 환자는 TAF에서 4명(0.7%), TDF에서 1명(0.3%). 혈청전환은 TAF에서 4명 중 3명에서 보였음. TDF에서는 없었음.

- HBeAg 소실 및 혈청전환

: 0108 시험은 HBeAg 음성 환자로 해당 없음

: 0110 시험에서 48주까지 HBeAg 소실을 보인 환자는 TAF에서 78명(13.8%), TDF에서 34명(11.9%). 혈청전환은 TAF에서 58명(10.3%) TDF에서 23명(8.1%)이었음.

- 48주째 Fibrosis 변화량

: 0108 시험에서 48주째 Fibrosis 변화량은 TAF -0.05, TDF -0.03으로 두 군에서 유사하였음.

: 0110 시험에서 48주째 Fibrosis 변화량은 AF -0.07, TDF -0.04로 두 군에서 유사하였음.

- 이전 치료 경험 유무에 따른 HBV DNA < 29IU/mL 도달율

: 0108 시험에서 이전 치료 경험 유무에 따라 차이 없었음.

· 이전 치료 경험이 없는 경우 TAF 94.2% vs. TDF 92.7%

· 이전 치료 경험이 있는 경우 TAF 93.3% vs. TDF 93.3%

: 0110 시험에서 이전 치료 경험 유무에 따라 차이 없음

· 이전 치료 경험이 없는 경우 TAF 68% vs. TDF 70%

· 이전 치료 경험이 있는 경우 TAF 50.4% vs. TDF 56.5%

- 기저 HBV DNA 수치에 따른 HBV DNA < 29IU/mL 도달율

: 0108 시험에서 기저 HBV DNA  $\geq 7\log_{10}$ 에서 TDF에서 약간 높았음.

·  $< 7\log_{10}$  IU/mL TAF 96.1% vs. TDF 92.2%

·  $\geq 7\log_{10}$  IU/mL TAF 85.5% vs. TDF 95.8%

: 0110 시험에서 기저 HBV DNA  $\geq 8\log_{10}$ 에서 TDF에서 약간 높았음.

·  $< 8\log_{10}$  IU/mL TAF 82.2% vs. TDF 82%

·  $\geq 8\log_{10}$  IU/mL TAF 43% vs. TDF 50.7%

- genotype에 따른 바이러스 반응 차이는 없었음.

- 기저 ALT에 따른 HBV DNA < 29IU/mL 도달율

: 0108 시험에서 기저 ALT 정도에 따라 차이 없었음.

·  $\leq$ ULN TAF 93.9% vs. TDF 89.5%

- >ULN TAF 94.1% vs. TDF 93.4%
- : 0110 시험에서 기저 ALT ≤ ULN인 경우 TDF에서 더 높았음.
- ≤ULN TAF 59.1% vs. TDF 70.8%
- >ULN TAF 64.2% vs. TDF 66.4%
- 기저 fibrosis test score에 따른 HBV DNA < 29IU/mL 도달율
- : 0108 시험에서 기저 ALT 정도에 따라 차이 없었음.
- <0.75 TAF 95.2% vs. TDF 92.4%
- ≥0.75 TAF 87.1% vs. TDF 95%
- : 0110 시험에서 기저 ALT 정도에 따라 차이 없었음.
- <0.75 TAF 63.7% vs. TDF 66.2%
- ≥0.75 TAF 68.9% vs. TDF 77.3%
- 72주 분석 결과
- : 72주째 유효성은 48주와 유사하였음.
- genotype에 따른 유효성 차이는 없었음.
- 약동학
- 3상 임상시험에서 약동학 평가는 intensive PK 분석으로 수행되었으며 TFV의 노출도는 TAF군에서 TDF 군보다 높았음.
- 두 시험에서 TAF 투여시 TAF, TFV, 세포내 TFV-DP의 농도는 유사하였으며 TDF의 농도도 유사하였음.
- 바이러스 내성
- 2편의 3상 임상시험에서 바이러스 혈증(HBV DNA ≥ 69IU/mL) 환자에 대하여 기저 내성을 분석하였으며 검출된 돌연변이는 CHB 치료에 실패한 환자에서 관찰되었으며 in vitro에서 감수성을 감소시키는 것으로 나타났다.
- 기저 내성 돌연변이 상태는 TAF 및 TDF 군 모두에서 이전 치료 경험이 없거나 있는 경우 대부분 야생형이었음.
- : 0108 시험에서 TAF군 중 0.7%(2/285)에서 서열분석이 적격했으며 2명 모두 48주에 바이러스 돌파하였으나 기저 대비 서열 변화 없었음. TDF군 중 1.4%(2/140)에서 서열분석이 적격했으며 1명은 48주에 바이러스 돌파, 1명은 24주 시점 또는 24주 이후 ≥69IU/mL로 중단하였으며 서열 분석은 불가능하였음.
- : 0110 시험에서 TAF군 중 3.8%(22/581)에서 서열분석이 적격했으며 14명은 48주에 바이러스 돌파, 8명은 24주 시점 또는 24주 이후 ≥69IU/mL로 중단하였음. 서열분석 가능한 환자는 22명이었으며 13명은 기저 대비 서열변화 없었고 4명은 서열 분석 불가능하였음. 5명에서는 다형성 부위에 치환이 나타났으나 테노포비르의 알려져 있는 감수성 감소시키는 서열변화는 아님(서열 변화; rtD134E, rtM309K; rtS256S/C; rtI80L/I, rtI91I/L, rtI204M/I, rtE271A/E; rtR153Q; rtS13N/S, rtS117S/P, rtL267Q/L, rtL269I/L). TDF군 중 4.1%(12/292)에서 서열분석이 적격하였으며 모두 48주에 바이러스 돌파를 보였음. 6명은 기저 대비 서열 변화 없었고, 2명은 분석 불가, 2명은 다형성 부위 치환(rtD134D/E, rtV214V/A, rtA317A/S; rtR110R/G, rtL269I/L), 2명은 보존 부위 치환(rtQ67Q/H, rtN118N/T, rtN123N/D, rtM207V/M; rtQ288Q/중단)이 있었음.
- 기저 내성 돌연변이 존재에 따른 48주째 바이러스 돌파(HBV DNA < 69IU/mL로 된 후 > 69IU/mL가 되거나 최저치에서 1log<sub>10</sub> 이상 증가한 것으로 정의) 비율은 두 군에서 유사하였으며 기저의 내성 상태인 야생형, 일

차 내성 돌연변이 또는 기타 돌연변이인 경우에도 유사하였음.

- 서열분석 가능한 환자 대상으로 분석한 결과 TFV 내성과 관련 있는 치환은 없었음.
- 108 및 110 시험에서 이전 항바이러스 치료 경험이 있어 기저 내성 치환체가 있었던 환자는 108시험에서 약 8%, 110시험에서 약 12% 포함되어 있었으며 시험군과 대조군에서 HBV DNA<29IU/mL 도달 환자는 유사하였음.

● 안전성

- 전반적인 안전성 프로파일은 용량-반응 상관성을 보이지 않았음.
- 2편 3상 임상시험에서 치료 중 사망례, 약물 관련 SAE는 없었음.
- 2~4등급 AE를 경험한 환자는 시험군에서 25.5%, 대조군 27.8%였으며, 3 또는 4등급은 시험군 4.5%, 대조군 3.9%였음. 약물 관련 2~4등급 AE를 경험한 환자는 시험군에서 3.8%, 대조군에서 4.9%였으며 3 또는 4등급의 ADR은 시험군 0.7%, 대조군 0.5%였음. SAE는 시험군 4.2%, 대조군 4.9%였으나 약물 관련 SAE는 없었음. 조기 시험약물 중단을 초래한 AE를 경험한 환자는 시험군 1%, 대조군 1.2%였고 용량조절 또는 시험약물 일시 중단을 초래한 AE를 경험한 환자는 시험군 2%, 대조군 1.6%였음.
- 시험약물 중단을 초래한 AE는 두 군에서 유사한 빈도로 나타났으며 시험군에서는 소화불량, 구역, 설사, 구토, ALT 증가, 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 근육격성 흉통, 간세포암, 기저동맥 폐색, 어지러움, 체위성 어지러움, 우울한 기분, 가려움, 반점상구진 등이었고 대조군에서는 빈혈, 백혈구증가증, 소화불량, 복부불편감, 상복부통증, 피로, ALT 증가, 간세포암, 불안증, 폐색전증 등이었음.
- 약물 관련 AE로는 시험군에서 구역, 피로, 두통, 대조군에서 구역, 피로, 소화불량 및 두통 등이었음.
- 골안전성과 관련하여 골안전성은 비리어드정으로 치료받은 환자에게서 골밀도 감소(경고항 설정) 등이 나타남에 따라 평가하였음.
  - : 골절은 3상 임상시험에서 시험약물과 관련한 골절은 없었으며 외상의 결과였음. 또한 약물 중단을 초래한 골절도 없었음. 골밀도 감소가 있었던 환자에서 시험 중 골절을 보인 경우도 없었음.
  - : 골밀도 감소는 시험군에서 더 낮게 발생하였음. 고관절 TAF -0.163%, TDF -1.860%; 척추 TAF -0.570%, TDF -2.366%. 연구 동안 비타민 D, 칼슘, 골다공증 치료제를 복용한 환자를 제외하거나 해당 환자만 평가한 민감도 분석에서도 유사한 결과를 보였음.
  - : 골감소증 TAF 0.7%(6명), TDF 0.9%(4명) - 약물 관련성은 TAF 1명, TDF 3명에서 있었음.
  - : 골다공증 TAF 0.6%(5명), TDF 0.9%(4명) - 약물 관련성은 TAF 2명에서 있었음.
  - : 골밀도 감소 TAF 0.1%(1명), TDF 0.2%(1명) - 약물 관련성은 TAF 및 TDF 모두에서 있었음.
  - : 고관절 및 척추 BMD에서 기저 대비 >3% 감소한 환자는 대조군에서 더 높았으며 >3% 증가한 환자는 시험군에서 더 높아 골밀도와 관련하여 시험군에서 개선된 것으로 나타났음.
  - : 고관절 및 척추의 임상상태도 시험군에서 개선된 것으로 나타났음.
  - : 골표지자에 대한 영향도 시험군에서 개선된 것으로 나타났음.
- 신장 안전성과 관련하여 비리어드정으로 치료받은 환자에게서 신장에 발생 또는 악화(경고항 설정)가 나타남에 따라 평가하였음.
  - : 3상 임상시험 동안 두 군 모두에서 근위 신장세뇨관질환 또는 신부전 사례 없었음.
  - : 혈청크레아티닌의 기저 대비 변화율은 시험군에서 대조군 대비 더 낮았음(시험군 0.01mg/dL, 대조군

0.024mg/dL).

: eGFR<sub>CG</sub> 중앙값의 기저 대비 감소율은 시험군에서 대조군 대비 더 낮았음(시험군 - 1.2mL/min, 대조군 - 5.4mL/min).

: 정량적 평가에 의한 단백뇨(UPCR 또는 UACR의 변화) 변화는 두 군에서 유의한 차이는 없었으나 기저 대비 중앙값 변화는 시험군에서 낮았음.

: 소변 레티놀 결합 단백질(RBP) 대 크레아티닌 비율(UPCR) 및 소변 β-2-마이크로글로불린 대 크레아티닌 비율 변화는 TAF에서 더 낮았음.

- 안구 안전성과 관련하여, 개의 9개월 반복투여독성시험에서 최고 용량 TAF 12-18mg/kg 투여시 후포도막의 미미한 단백질 침착이 발생하였음(일반적인 허약 증세에 따른 것으로 간주되었음). 더 낮은 용량 또는 다른 동물 연구에서는 나타나지 않았음. 임상시험 중 포도막염 사례 없었음. 눈장애에 대한 AE는 시험군과 대조군에서 유사한 빈도로 보고되었음(TAF 3.7%, TDF 3.7%). TAF의 11명 중 7명에서 포도막염 증상으로 발현할 가능성이 있는 시야흐림 AE가 있었으며 모두 1등급임(3명은 치료 없이 회복, 4명은 계속 진행됨). 약물 관련성은 TAF에서 0.2%(2명), TDF에서 0이었음.

- 간세포암 발생률은 대조군에서 높았음(TAF 1명, TDF 5명)

- 임상실험실검사에서

: 혈액학적 검사에서 두 군 사이 유사하였음.

: 간실험실검사 결과 시험군에서 대조군 보다 발생 빈도 낮았음. ALT 증가(TAF 22.8%, 196명; TDF 30.4%, 130명), AST 증가(TAF 22.2%, 191명; TDF 25.2%, 108명), 총 빌리루빈 증가(TAF 12.7%, 109명; TDF 10.0%, 43명), 감마-글루타민전이효소(GGT) 증가(TAF 7.5%, 64명; TDF 10.0%, 43명), 알칼리성 인산분해효소 증가(TAF 2.2%, 19명; TDF 5.4%, 23명), 알부민 감소(TAF 0.9%, 8명; TDF 1.9%, 8명). 대부분 1 또는 2등급이었으며 3 또는 4등급 발생빈도도 TAF에서 낮았음.

: ALT flare(ALT > 2X기준선 값 및 > 10XULN)는 시험군에서 1.8%(16명), 대조군 2.1%(9명)에서 보고되었음. 대부분 투약 후 처음 8주내 발생하였으며 시험약물 계속 투여시 재발없이 해소되었음. 다만, 2명에서 각각 약물 중단 후 비치료 추적조사 기간 동안 ALT 상승, 투여 중 ALT 상승으로 조기 중단하였음.

- 대사실험실검사에서,

: TDF 투여는 다른 항바이러스제에 비해 공복 저밀도지질단백질(LDL) 및 고밀도 지질단백질(HDL) 저하와 연관이 있고 이러한 TDF 지질 영향은 일반적으로 테노포비르 혈장 수치와 상호 관련 있음.

: 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 트리글리세리드의 기준선 대비 감소 중간값은 TAF 치료군보다는 TDF 치료군에서 더 컸으며, TDF 피험자는 제48주에 모든 매개변수가 감소한 것으로 나타났음.

: 전반적으로 TAF 치료군에 있어서 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 트리글리세리드의 중간값 변화는 임상적으로 관련이 없었으며 공복 지질에 있어서 3등급 상승한 피험자 중 누구에게도 지질 이상과 관련된 임상 AE는 없었음.

- ECG와 관련하여 0110시험에서 시험군 및 대조군에서 각 1명씩 치료 시작 이후 임상적으로 유의미한 ECG 이상이 있었음. 시험군에서 중격 경색의 ECG 이상소견이 있었으며 협심증의 3등급 SAE가 있었고 이후 1등급으로 회복됨. 대조군에서 동성서맥이 있었으며 임상적으로 유의하지 않았음.

- 전반적인 안전성 프로파일은 용량-반응 상관성을 보이지 않았음.

- 72주 안전성 자료

: 72주째 골밀도는 TAF에서 48주째와 유사하였으나 TDF는 72주째 더 감소하였음.

: 신기능과 관련하여 혈청 크레아티닌 변화, eGFTCG 변화는 TAF와 TDF 모두 48주째와 비교하여 감소정도는 낮았음. 근위세뇨관 기능 마커의 변화는 48주째에 비하여 72주째 두 군 모두 증가하였으나 TAF에서 증가폭은 작았음.

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청품목(TAF)은 대사되어 TFV가 되며 이는 세포내 TFV-DP가 되어 활성을 나타내는 것으로서 동일사 HBV 치료제의 기허가품목인 비리어드정(테노포비르디소프록실푸마르산염, TDF)과 활성대사체가 동일함.
- 용법용량은 1상 임상시험을 통하여 여러 용량에서 바이러스 활성 및 활성대사체인 TFV, TFV-DP의 농도를 평가하였으며 TAF의 여러 용량에서 바이러스 활성은 유사하였으며 TAF 25mg이 기허가품목인 TDF 300mg과 유사한 활성을 보임으로서 25mg을 설정하였음.
- 1차 유효성 평가변수는 HBV DNA <29카피/mL인 환자비율이며 가설은 비리어드정과 비열등성 입증으로 1차 유효성 평가 결과 HBV DNA <29IU/mL 도달한 환자 비율은 두 시험 모두(HBeAg 음성 또는 양성)에서 비열등성을 입증하였음.
- 2차 유효성 평가에서도 HBV DNA 분석, ALT 정상화, HBsAg 소실 및 혈청전환, HBeAg 소실 및 혈청전환 (0110시험), 섬유화 분석 등에 대하여 두 군에서 유사하였음.
- 내성과 관련하여, 기저 다른 HBV 치료제 내성 치환이 있었던 환자, 바이러스 돌파를 보인 환자에서 서열분석이 가능한 환자에서 TFV 관련 내성은 나타나지 않았음. 이는 현재까지 비리어드정에 대한 내성은 위험은 보고되지 않은 것과 일치함.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2편 3상 임상시험에서 치료 중 사망례, 약물 관련 SAE는 없었음.
- 2~4등급 및 3~4 등급 AE를 경험한 환자, 2~4 등급 약물 관련 AE 또는 3 또는 4 등급 약물 관련 AE, SAE는 시험군과 대조군에서 유사하였음. 조기 시험약물 중단을 초래한 AE, 용량조절 또는 시험약물 일시 중단을 초래한 AE도 두 군에서 유사하였음.
- 시험약물 중단을 초래한 AE는 두 군에서 유사한 빈도로 나타났으며 시험군에서는 소화불량, 구역, 설사, 구토, ALT 증가, 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 근골격성 흉통, 간세포암, 기저동맥 폐색, 어지러움, 체위성 어지러움, 우울한 기분, 가려움, 반점상구진 등이었고 대조군에서는 빈혈, 백혈구증가증, 소화불량, 복부불편감, 상복부통증, 피로, ALT 증가, 간세포암, 불안증, 폐색전증 등이었음.
- 약물 관련 AE로는 시험군에서 구역, 피로, 두통, 대조군에서 구역, 피로, 소화불량 및 두통 등이었음.
- 골안전성과 관련하여 골안전성은 비리어드정으로 치료받은 환자에게서 골밀도 감소(경고항 설정) 등이 나타남에 따라 평가하였으며 전반적으로 시험군에서 개선된 것으로 나타났음.
- 신장 안전성과 관련하여 비리어드정으로 치료받은 환자에게서 신장에 발생 또는 악화(경고항 설정)가 나타남

에 따라 평가하였으며 전반적으로 시험군에서 개선된 것으로 나타났음.

- 임상시험실검사에서 혈액학적 검사는 두 군에서 유사하였으며 간실험실검사에서는 시험군에서 대조군 보다 발생 빈도 낮았음.
- 대사실험실검사에서 전반적으로 TAF 치료군에 있어서 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 트리글리세리드의 중간값 변화는 임상적으로 관련이 없었으며 공복 지질에 있어서 3등급 상승한 피험자 중 누구에게도 지질 이상과 관련된 임상 AE는 없었음.
- 임상적 유의한 ECG 이상은 없었음.
- 전반적인 안전성 프로파일은 용량-반응 상관성을 보이지 않았음.

## 6.6. 가교자료

### 6.6.1 가교시험

- 가교자료는 한국인이 포함된 다국가시험으로서 제출하였으며 한국인과 코카시아인사이 안전성 및 유효성은 유사한 경향을 보였다.

### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Drug characteristics	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross Reference)
Pharmacokinetics	<u>Linear</u>	Nonlinear	TAF 및 TFV의 경우, 건강한 피험자에서 25 mg - 125 mg의 용량 범위에 대해 노출 시 용량 근사치에 비례하는 증가가 관찰되었음.
Pharmacodynamics	<u>Flat</u>	Steep	유효성 또는 안전성에 대한 임상적 유의한 노출-반응 상관성은 관찰되지 않음. TAF 8-120mg 용량 범위에서 바이러스 억제 효과는 유사하였음.
Therapeutic Dose Range	<u>Broad</u>	Narrow	28일간 건강한 피험자들을 대상으로 검사된 TAF의 용량 범위(최대 125 mg X1)에 대해 특징적인 독성이 관찰되지 않았음. 3상 임상 시험에서 TAF를 투여 받은 CHB 피험자에서는 특징적인 독성이 관찰되지 않았음.
Metabolism	<u>Minimal/multiple pathways</u>	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	TAF는 주로 일차 간세포에서 카르복실에스테라아제 1(CES1)에 의해 가수분해되며, 이와 동시에 카텡신 A(CatA)는 PBMC에서 TAF를 TFV로 가수분해시키는 주요 효소임. 이 후 테노포비르는 세포 뉴클레오티드 키나아제에 의해 TFV-DP로 추가 인산화됨. TAF는 세포내에서 약리적 활성대사물 TFV-DP를 형성하기 위해 추가 인산화됨.
Prodrug Administration	Not administered as prodrug	Administered as a prodrug	전구 약물임.
Bioavailability	High	<u>Low</u>	사람을 대상으로 한 TAF의 절대 생체이용률은 구체적으로 평가되지 않았음. TAF의 절대 생체이용률은 적정

			수준(약 40%)일 것으로 예상됨.
Protein Binding	Low-medium	High	TAF의 단백질 결합은 평균 14% - 23%의 TAF 비결합 백분율을 제시한 여러 가지 사람 체외 연구에 근거했을 때 사람혈장에서 20%의 비결합 백분율을 나타내는 중간 수준이었음.
Drug-Drug Interaction/ Drug-Food Interaction/ Drug - Disease Interaction	Low-medium/ notsusceptibleto dietaryeffects	High/ susceptible	<ul style="list-style-type: none"> <li>· TAF의 상대 생체이용률에 미치는 음식물 영향에 관한 평가에서 공복 상태와 관련하여, 표준화된 고지방 식사와 함께 TAF 25 mg을 단회 투여했을 때 TAF AUClast가 65%까지 증가했으나 TAF Cmax에 유의미한 영향을 미치지 않았음. 음식물을 포함한 TAF 노출의 차이는 3상 노출 반응 분석 결과를 기반으로 했을 때 임상적으로 관련이 없다고 간주되었음.</li> <li>· TAF와 병용투여될 수 있는 병용 약물을 사용한 약물 대 약물 상호작용 연구가 CHB 환자를 통해 실시되었음. 연구 결과에 따르면 TAF는 용량 조절이 필요하지 않음.</li> <li>· 간장애 또는 신장애가 TAF PK에 미치는 영향이 평가되었음.</li> </ul> <p>TAF 또는 TFV의 PK에서 임상적으로 유의미한 변경은 간장애가 있는 피험자에서 관찰되지 않았음. TAF에 대한 전체 정보를 기반으로 했을 때, 종합 PK, 유효성 및 안전성 데이터(만성 혈액투석 중인 말기 신질환 피험자의 PK 모의실험과 결합됨)는 정상 신기능을 가진 CHB 피험자뿐만 아니라 경증, 중등도 또는 중증 신기능을 가진 피험자 또는 만성 혈액투석 중인 말기 신질환 환자를 대상으로 용량 조절 없이 TAF 25 mg 1일 1회 투여를 뒷받침함.</p>
Co-medication	Low	High	
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	
Inappropriate Use	Low	High	작용 방식에 근거했을 때 가능성은 매우 낮음.

### 6.6.3. 가교자료평가

#### • 외국임상시험과의 비교

##### 1) 약동학적 특성

- 한국인이 포함된 3상 임상시험(GS-US-320-0108, GS-US-320-0110)에서 한국인에 대한 PK 분석 수행하였으며 한국인에서의 TAF, TFV 약동학은 비한국인과 유사하였음. 아시아인과 비아시아인에서의 TAF, TFV 약동학은 유사하였음.
- 일본인과 코카시아인을 비교한 건강한 성인, 건강한 중국인에서의 약동학에서도 일본인과 코카시아인에서의 TAF, TFV의 약동학은 유사하였음. 또한 3상 임상시험에서의 노출도와도 유사하였음.

##### 2) 가교자료

① 가교자료는 다국가 핵심임상시험(GS-US-320-0108, GS-US-320-0110)에 한국인이 포함되어 평가되었음.

##### ② 분석결과

- 인구특성은 기저 특성은 전반적으로 한국인, 비한국인, 전체집단에서 유사하였으나 기저 HBV DNA 수치는 한국

인에서  $<7\log_{10}$  IU/mL 인 경우가 더 많았으며 ALT $\leq$ ULN인 경우도 한국인에서 더 낮았음. 이전 뉴클레오시(티)드 치료 경험이 있는 환자의 경우 비율은 한국인에서 약간 낮았음.

• 1차 유효성 평가 결과

- HBeAg 음성(GS-US-320-0108) 환자에서 48주째 HBV DNA  $< 29$ IU/mL인 환자의 비율은 전체 집단에서 TAF 94%, TDF 92.9%(차이 1.8%)로 비열등성 입증하였으며, 한국인에서는 TAF 100%, TDF 80%, 비한국인에서 TAF 93.3%, TDF 94.4%였음. 한국인에서도 전체 집단과 유사한 양상을 보였음.
- HBeAg 양성(GS-US-320-0110) 환자에서 48주째 HBV DNA  $< 29$ IU/mL인 환자의 비율은 전체 집단에서 TAF 63.9%, TDF 66.8%(차이 3.6%)로 비열등성 입증하였으며, 한국인에서는 TAF 74.2%, TDF 75.5%, 비한국인에서 TAF 61.2%, TDF 64.9%였음. 한국인에서도 전체 집단과 유사한 경향을 보였음.

• 2차 유효성 평가에서도 두 시험 모두에서 한국인에서는 비한국인, 전체 집단과 유사한 경향을 보였음.

• 내성 분석에서 한국인에서 서열분석은 TAF군에서 2명에서 수행되었으며 기저 대비 변화 없었음. TDF군에서는 서열분석 수행하지 않았음.

③ 안전성 비교

- 이상반응, 3 또는 4등급, 약물 관련 AE, 약물 관련 3 또는 4등급, SAE는 한국인, 비한국인, 전체 집단과 유사하였음. 약물 조기 중단을 초래한 AE, 용량 조절 또는 약물 중단을 초래한 AE도 유사한 경향을 보였음.
- 각 집단 별 가장 흔한 AE는 소화불량, 피로, 비인두염은 한국인에서 높았으며, 상복부통증, 구역, 상기도 감염, 요통, 두통, 기침은 한국인에서 낮았음.
- 한국인에서의 AE는 대부분 1 또는 2등급이었으며 3등급 AE는 전체 집단, 비한국인과 유사한 수준이었음.
- 약물 관련 AE는 한국인에서 전반적으로 낮은 양상을 보였음.
- 한국인에서의 사망례는 없었으며 시험약물의 조기 중단을 초래한 AE는 한국인에서 다른 집단과 유사하거나 TAF군에서는 낮은 빈도를 보였음.
- 골안전성과 관련하여,
  - : 약물 관련 골절 사례는 없었음.
  - : 골밀도와 관련하여 고관절, 척추에서의 골밀도는 한국인에서도 TAF에서 TDF 보다 낮은 감소를 보였으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
  - : BMD의 기저 대비  $> 3\%$  감소(악화 중)를 보인 환자는 한국인에서 TAF에서 더 낮았으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
  - : 고관절 BMD의 기저 대비  $>7\%$  감소 및 척추 BMD 기저 대비  $>5\%$  감소를 보인 환자는 한국인에서 TAF에서 더 적었으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
  - : 고관절 또는 척추 BMD의 기저 대비 감소가 없는 환자는 한국인에서 TAF에서 더 많았으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
  - : 뼈 생체표지자(C형 콜라겐 시퀀스[CTX], 프로콜라겐 1형 N 말단 프로펩티드[P1NP], 골별 알카리성 인산분해 효소[bsAP], 오스테오칼신 [OC] 및 부갑상선 호르몬[PTH])에 대한 변화도 한국인에서 TAF에서 더 낮았으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
  - : BMD의 기저 대비  $> 3\%$  증가(호전)를 보인 환자는 한국인에서 TAF에서 더 높았으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
- 신장 안전성과 관련하여,
  - : 한국인에서 약물 중단을 초래한 신장 SAE, 신장 AE는 없었음.
  - : 한국인에서 근위 신장세뇨관질환(판코니 증후군 포함) 증거를 가진 환자는 없었으며, 신장에, 신부전 또는 급



- 성 신장 손상 AE 없었음(비한국인에서는 TAF 군에서 2명이 신장 AE 경험하였음).
- : 한국인에서도 혈청 크레아티닌 변화는 TAF와 TDF 두 군에서 유사하였음.
- : eGFRCG의 기저 대비 변화는 TAF에서 더 낮았음.
- : 정량적 평가에 다른 단백질 검사에서 전반적으로 한국인에서 TAF는 TDF 보다 낮았으며 이는 비한국인, 전체 집단에서 유사하게 나타났음.
- 안구안전성과 관련하여,
  - : 한국인에서 눈 장애는 TAF군에서 2%(3명), TDF군에서 1.5%(1명) 보고되었으며 TAF에서는 안검하수증, 시야 흐림, 유리체 혼탁이 있었음. TDF에서는 눈가려움이었음. 모두 중대하지 않았고 약물 관련성 없었음. 한국인에서의 발생률은 전체 집단, 비한국인에 비하여 낮았음.
- 간세포암과 관련하여,
  - : 전체 집단에서 TAF군에서 1명, TDF군에서 5명에서 HCC 발생하였음. 이 중 한국인에서는 TDF군에서 3명이 있었음.
- 한국인에서 심혈관 사례는 없었음.
- 임상 실험실 결과 이상과 관련하여,
  - : 3 또는 4등급의 ALT, AST 상승, 총 빌리루빈 상승, 알칼리성 인산분해효소 상승은 한국인에서 TAF에서 약간 낮았으며 비한국인, 전체 집단과 유사한 경향을 보였음.
  - : ALT flare는 한국인에서 TAF군에서 1명, TDF군에서 2명에서 나타났으며 TAF군에서의 1명은 시험약을 계속 투여하는 동안 재발 없이 소실되었음. 비한국인집단에서는 TAF군에서 15명, TDF군에서 7명에서 나타났음. 한국인에서 2회 연속 ALT 상승이 나타난 환자는 TAF군에서 없었음.
  - : 대사 이상과 관련하여, 한국 모집단의 TAF 치료군에서 총 콜레스테롤, LDL, HDL 및 트리글리세리드에 대한 값의 중간값 변화는 임상적으로 관련있지 않았고 3등급 공복 지질 상승을 보인 환자 중 지질 이상과 관련한 AE를 경험한 환자는 없었음.
- 아밀라제 및 리파아제 상승과 관련하여 TAF군에서 증상을 동반한 3등급 상승이 있었으며 TDF에서는 없었음. .

#### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인과 비한국인에서 HBeAg 음성 또는 양성인 만성 B형 간염 환자에서 신청 요법인 이 약 25mg 투여시 48주째 HBV DNA < 29IU/mL인 환자의 비율로 평가된 이 약의 유효성은 한국인과 비한국인, 전체 집단과 유사하였으며 안전성 평가 결과 비교시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서도 유사하게 나타난 바, 한국인에서 용량 조정 없이 적용가능하다고 사료된다.

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 현재 B형 간염 치료제로서 테노포비르디소프록실푸마르산염(비리어드정)이 치료요법으로 확립되었고 내성에 대한 우려도 없음. 테노포비르디소프록실푸마르산염은 혈중 테노포비르로 되어 세포내 테노포비르-이인산염으로 대사되어 활성을 나타냄.
- 본 신청 품목은 테노포비르디소프록실푸마르산염과 활성대사체가 동일하며 적은 용량으로(테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg, 신청품목 25mg) 세포내 테노포비르-이인산염의 농도는 더 높음.
- 안전성 및 유효성 평가를 위한 2편의 핵심임상시험에서 1차 유효성 평가 결과 HBeAg 양성 및 음성( naive 및 이전 치료 경험이 있는 환자가 모두 포함)에서 비열등성을 만족하였음.
- 안전성 평가에 있어서도 혈중 테노포비르 농도가 낮음에 따라 비리어드정에서 나타났던 골밀도 감소, 신장장애의

위험이 감소하였음.

- 한국인에서의 안전성 및 유효성은 전체집단과 유사하였음.
- 따라서, 신청품목은 혈중 테노포비르의 농도를 낮춤으로서 테노포비르에 의해 나타날 수 있는 안전성 프로파일 이 개선됨과 함께 유효성 측면에서는 기존 비리어드정과 유사함을 보였으며 한국인에서도 용량조정 없이 적용 가능하다고 사료됨.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2016.11.10 허가
- 유럽 17.1.9 허가

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	신청품목	기허가품목
제품명	베플리디정(테노포비르알라페나미드푸마르산염)	비리어드정(테노포비르디소프록실푸마르산염)
회사명	길리어드사이언스코리아(유)	길리어드사이언스코리아(유)
허가일	2017.05.16	2010.06.23.(성인 만성 B형 간염 치료 2011.09.09.)
성상	한 면에 "GSI", 다른 한 면에 "25"가 음각된 노란 색의 원형 필름코팅정이다.	연한 청색의 아몬드 모양의 필름코팅정
함량	이 약 1정(208.0mg) 중 테노포비르알라페나미드푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)	이 약 1정(693.36mg) 중 테노포비르디소프록실푸마르산염 300mg (테노포비르디소프록실 245mg)
효능효과	성인의 만성 B형 간염 치료	1. HIV-1 감염 성인 및 12세 이상의 소아에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제와 병용투여한다.  이 약은 테노포비르 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다.  2. 만성B형간염 성인 및 12세 이상 소아의 만성B형간염을 치료한다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	길리어드사이언스코리아(유)	허가일	2017.05.16
제품명	베물리디정(테노포비르알라페나미드푸마르산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 0.3 (2017년 4월)
주성분 및 함량	이 약 1정(208.0mg) 중테노포비르알라페나미드푸마르산염 28.04mg (테노포비르알라페나미드 25mg)		
효능·효과	성인의 만성 B형 간염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
치료 중단 후 간 발 적	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 사용성적조사 수행</li> </ul>	첨부문서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
테노포비르 디소프록실 푸마르산염(TDF) 또는 TAF 함유 제품과 TAF 의 우발적인 동시 사용 으로 인한 테노포비르의 과량 투여	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> </ul>	첨부문서
신독성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 사용성적조사 수행</li> </ul>	첨부문서
잠재적 근위세뇨관병증/ 골밀도 소실로 인한 골 이상반응	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 사용성적조사 수행</li> </ul>	첨부문서

안구에의 영향	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 사용성적조사 수행</li> </ul>	-
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
성인 및 청소년에서의 장기 안전성 정보	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 약물감시 추가 활동</li> </ul>	첨부문서
18세 미만 소아에서의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 약물감시 추가 활동</li> </ul>	첨부문서
고령 환자에서의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 사용성적조사 수행</li> </ul>	첨부문서
임신에서의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 사용성적조사 수행</li> <li>• 약물감시 추가 활동</li> </ul>	첨부문서
신장애(CrCl<50mL/min)가 있는 HBV 감염 환자에서의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 약물감시 추가 활동</li> </ul>	첨부문서
C형 간염 바이러스(HCV) 동시 감염 환자에서의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> </ul>	첨부문서
HIV 동시 감염 환자에서의 안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> </ul>	첨부문서
장기 사용에서의 내성 발생	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 일반 약물감시</li> <li>• 약물감시 추가 활동</li> </ul>	첨부문서