[붙임 3] 생물학적동등성시험 심사결과 공개 양식

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 5월 26일

담당자	연구관	과 장
홍윤미	이경신	박상애

① 신청자	한국콜마㈜
② 접수번호	20160294384 (2016.12.1)
③ 제품명	테노바정(테노포비르디소프록실푸마르산염)
④ 원료약품 분량	1정(693mg) 중 테노포비르디소프록실푸마르산염(별규) 300mg
⑤ 효능・효과	1. HIV-1 감염 성인 및 12세 이상의 소아에서 HIV-1감염의 치료를 위해 다른 항레트로바이러스제제와 병용투여한다. 이 약은 테노포비르디소프록실푸마르산염 함유 복합제제와 함께 복용하지 않는다. 2. 만성B형간염 성인 및 12세 이상 소아의 만성B형간염을 치료한다. (만성B형간염 치료를 위해 이 약으로 치료를 시작하는 경우, 사용상의 주의사항 중 일반적 주의를 고려할 것)
⑥ 용법・용량	1. 성인 및 12세 이상의 소아(35kg 이상) HIV-1 또는 만성B형간염 치료를 위해 1일 1회 1정(300mg) 복용한다. 음식물의 섭취와 상관없이 복용할 수 있다. 만성B형간염의 치료에서의 최적의 치료기간은 알려지지 않았다. 35kg 미만의 소아 만성B형간염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 2. 신장애 환자 이 약을 중등도-중증의 신장애 환자에게 투약할 경우 약물 노출이 유의하게 증가했다. 따라서 기저 크레아티닌 청소율이 <50mL/min인 환자의 경우 표1을 참고하여 이 약의 복용 간격을 조절해야 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침은 혈액 투석이 필요한 말기 신장병 환자를 포함하여 여러 가지 수준의 신장애가 있고 HIV나 HBV에 감염되지 않은 환자의 1회 복용량 약동학 데이터의 모델을 기반으로 한다. 이러한 복용 간격 조절 지침의

<table>
<tr><td></td><td>
안전성 및 유효성은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에 대해 임상적으로 평가되지 않았기 때문에 이러한 환자의 경우 신장 기능 및 치료에 대한 임상적 반응을 면밀히 모니터해야 한다(경고3참조).
경증 신장애 환자의 경우 복용 간격을 조절할 필요가 없고(크레아티닌 청소율 50-80mL/min) 계산된 크레아티닌 청소율과 혈청 인산을 정기적으로 모니터링한다(경고3참조).
표 1 크레티아닌 청소율에 따른 복용 간격 조절
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">크레아티닌 청소율(mL/min)[a]</td><td rowspan="2">혈액 투석 환자</td></tr>
<tr><td></td><td>≥50</td><td>30-49</td><td>10-29</td></tr>
<tr><td>권장되는 300mg 복용 간격</td><td>24시간마다</td><td>48시간마다</td><td>72-96시간마다</td><td>7일마다 또는 투석 약 12시간 후[b]</td></tr>
</table>
a. 이상(제지방) 체중을 이용하여 계산한다.
b. 일반적으로 1주일에 약 4시간 동안의 3회 혈액 투석으로 가정하여 일주일에 한 번 투여한다. 이 약은 투석이 끝난 후 투약해야 한다.
테노포비르의 약동학은 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서 평가된 바가 없으므로 이 환자에 대한 투여지침은 없다.
신장애가 있는 소아 환자에 대한 용량 권장을 위한 데이터는 없다.
</td></tr>
<tr><td>⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간</td><td>기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑧ 관련조항</td><td>· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.05.23.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.)
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.)</td></tr>
<tr><td>⑩ 제출자료</td><td>생물학적동등성시험결과보고서
(대조약: 길리어드사이언스코리아(유), 비리어드정(테노포비르디소프록실푸마르산염))</td></tr>
<tr><td>⑪ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가
- 테노포비르 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.05.23.)
· 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.)
  - 제17조제3항
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 한국콜마(주) 테노바정(테노포비르디소프록실푸마르산염)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 길리어드사이언스코리아(유) 비리어드정(테노포비르디소프록실푸마르산염)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 테노바정(한국콜마(주))과 대조약 비리어드정(길리어드사이언스코리아(유))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 34명의 혈중 테노포비르를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	비리어드정 (길리어드사이언스코리아(유))	2,053±475	282.3±75.7	0.75 (0.33~2.00)	21.37±4.59
시험약	테노바정 (한국콜마㈜)	2,034±486	255.1±73.2	0.75 (0.50~2.00)	21.05±3.28
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9285 ~ 1.0473	log 0.8277 ~ 0.9846	-	-

(AUCt, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=34)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간