안전성 · 유효성 검토서

2004년 10월 12일

담당자	연구관	과 장
안미령	김영림	김인규

① 신청자	(주)글락소스미스클라인	② 구분	신약
③ 제품명	헵세라정 10밀리그람	④ 분류번호	391
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	아데포비어 디피복실 10mg		
⑥ 효능·효과	혈청 아미노전이효소 (ALT 또는 AST) 가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 활동성 B형 간염 바이러스 감염증 환자의 치료 (조직학적, 바이러스학적, 생화학적, 혈청학적 반응을 근거로 대상성 간기능을 나타내는 HBeAg+ 및 HBeAg- 만성 B형 간염 환자 및 대상성 혹은 비대상성 간기능을 나타내는 라미부딘 내성 B형 간염 환자)		

⑦ 기허가 용법·용량

1. 성인
 1일 1회, 10밀리그람을 투여한다.
2. 신장해 환자
 신장해 환자에게 이 약을 투여하였을 때 약물의 유의성있는 노출 증가가 관찰되었다. 그러므로 크레아티닌 청소율이 50밀리리터/분 미만인 환자에서는 투여 간격을 아래 표와 같이 조절해야 한다. 이 투여 간격 조절 지침에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며, 치료 시작시에 이미 신장해가 있었던 환자의 자료로부터 얻은 것이므로, 이 약으로의 치료 도중에 신장해가 발생한 환자에게 이 지침을 적용하는 것은 적절하지 않다. 그러므로 이들 환자에 대한 임상반응 및 신기능을 세심하게 모니터링 하도록 한다.

<표> 신장해 환자 투여간격 조절 지침

크레아티닌 청소율 (밀리리터/분)*	투여용량 (밀리그람)	투여 간격 (밀리그람)
50 이상	10	24시간마다
20~49	10	48시간마다
10~19	10	72시간마다
혈액투석 환자	10	투석 후 7일마다

* 크레아티닌 청소율은 제지방 체중 또는 이상 체중을 이용한 Cockcroft-Gault method로 계산한 것이다.

	청소율이 10밀리리터/분 미만으로 혈액투석을 하지 않는 환자에서는 아데포비어의 약동학은 평가된 바가 없으므로 이 환자들에 대한 투여 지침은 없다.
⑧ 저장방법 및 유효기간	실온보관(1-30℃), 24개월, 기밀용기
⑨ 기원 및 개발의 경위 (신청사항)	외국 사용현황 및 안정성 자료를 근거로, 사용상의 주의사항 및 저장방법을 변경하고자 함 1) 사용상의 주의사항 추가 피부 및 피부 부속기관의 이상반응에 발진 추가 2) 저장방법 변경 : 15~30℃ → 실온 (1~30℃)
⑩ 약리작용 기전	Acyclic nucleotide 유사체로서 HBV DNA polymerase의 내인성 기질인 deoxyadenosine triphosphate와 경쟁적 저해
⑪ 국내외사용현황	o 2004년 2월 19일 국내 허가 o 미국 및 유럽 허가
⑫ 관련조항	제3조제2항제7호 허가사항 변경 (사용상의 주의사항 및 저장방법 변경)
⑬ 검토결과	시정적합 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 시정할 것
※ 참고사항 제출자료목록 : 별첨	

[붙임] 시정사항

사용상의 주의사항

1. 경 고

(1) 치료 중단 후 간염의 악화

① 이 약 투여중단을 비롯하여 B형 간염 치료를 중단한 환자에서 심각한 급성 간염 악화가 보고된 바 있다. 이 약 투여 중단 후 일정 기간 동안 정기적으로 환자의 간기능을 모니터링 하여야 하며 필요한 경우 B형간염 치료를 재개할 수 있다.

② 이 약으로의 임상 시험에서, 이 약 투여 중단 후 25%의 환자에서 간염의 악화 (ALT의 정상 상한치의 10배 혹은 그 이상 상승)가 발생하였다. 이들 사례들은 대부분 약물 투여중단 12주 이내에 발생하였다. 이들 악화는 일반적으로 HBeAg 혈청전환이 되지 않은 상태에서 발생하였고, 바이러스 복제가 재개된 동시에 혈청 ALT도 상승되었다. 대상성 간질환 HBeAg 양성 및 HBeAg음성 환자를 대상으로 한 시험에서 간염 악화는 간 대상부전을 수반하지는 않았다. 그러나 진행성 간질환 혹은 간경화 환자에서는 간 대상부전의 위험성이 높을 수 있다. 대부분의 사례가 자기한정적이거나 치료를 재개하면 해결 되었으나 치사를 포함 심각한 간염 악화도 보고되었다. 그러므로 투여를 중단한 후에는 환자를 주의깊게 모니터링하여야 한다.

(2) 신독성

① 혈청 크레아티닌의 지속적인 증가 및 혈청 인의 감소의 발현 지연으로 특징지어지는 신독성이 아데포비어 디피복실 고용량을 투여하는 HIV 감염 환자 (1일 60 및 120밀리그람) 및 만성 B형 간염 환자 (1일 30밀리그람)에서 아데포비어 디피복실 치료에 대해 치료 제한 독성이 있음이 나타났다. 이 약의 장기 투여 (1일 1회 10밀리그람)로 신독성이 생길 수 있다. 정상적인 신기능을 가진 환자에서 신독성의 위험은 낮지만, 신기능 장애의 위험이 있는 환자 및 사이클로스포린, 타크롤리무스, 아미노글리코사이드, 반코마이신 및 비스테로이드성 소염제를 병용투여하고 있는 환자에서는 특별히 중요하다.

② 이 약으로 치료를 받는 모든 환자들, 특히 신장해 환자나 기타 신장해의 위험이 있는 환자들은 신기능을 모니터링 하는 것이 중요하다. 치료초기 또는 치료 도중에 신기능 부족을 나타내는 환자들은 투여 조절이 필요할 수 있다. 이 약의 치료로 신독성이 나타난 환자에서는 이 약의 투여를 중단하기 전에 이 약 치료의 유익성과 위험성을 주의깊게 고려해야 한다.

(3) HIV 내성

이 약으로의 치료를 시작하기 전에 모든 환자에 대해 HIV 항체 테스트를 실시해야 한다. 확인이 안되거나 치료를 받지 않고 있는 HIV에 감염된 만성 B형 간염 환자를 대상으로 이 약과 같이 HIV에 대해서도 활성을 나타내는 약제로 B형 간염을 치료할 경우 HIV 내성이 나타날 수 있다. 이 약은 환자의 HIV RNA를 억제하지 않는 것으로 나타났으나 HIV에 동시감염된 만성 B형 간염 환자를 치료하기 위해 이 약을 사용한 자료는 제한적이다.

(4) 유산 산증 / 지방증을 동반한 중증 간비대

핵산제제 단독투여 또는 다른 항레트로바이러스제를 병용투여했을 때 치명적인 사례를 포함한 유산산증과 간협착증을 동반한 중증 간비대가 보고되었다.

이들 사례의 대부분은 여성에게서 보고되었고 비만과 장기간에 걸친 핵산제제 노출이 위험요소가 될 수 있다. 간질환에 대한 위험요소가 있는 환자에게 라미부딘을 투여할 경우에는 특별히 주의해야 하나, 위험요소가 없는 환자에서도 사례들이 보고되었다. 유산산증 또는 뚜렷한 간독성(눈에 띄는 전이효소의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 의심할만한 임상적 또는 실험실적 이상이 나타난 환자에

대해서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
아데포비어 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
⑴ 라미부딘 내성 B형 간염의 임상적 근거를 보이는 간이식 전(n=128) 및 후 (n=196) 만성 B형 간염 환자를 대상으로 각각 평균 치료기간 19주 및 56주로 129주 까지 이 약으로 공개 임상시험을 진행하였다. 이 환자들 대부분이 치료 초기에 신 기능부족이거나 치료기간 동안 신 기능장애의 위험을 나타냈다. Kaplan-Meier estimate에 의해 볼 때, 48주까지 26%의 환자에서, 96주까지 37%의 환자에서 초기보다 ≥0.3mg/dL의 혈청 크레아티닌 상승이 관찰되었다. 48주까지 16%의 환자에서, 96주까지 31%의 환자에서 초기보다 ≥0.5mg/dL의 혈청 크레아티닌 상승이 관찰되었다. 324명 중 혈청 크레아티닌이 초기보다 ≥0.5mg/dL 상승된 41명의 환자 가운데 7명은 치료를 지속하여 회복되었고 (초기보다 ≤ 0.3mg/dL), 18명은 변화가 없었으며, 16명은 회복되지 않았다. 또한 Kaplan-Meier estimate에 의해 볼 때, 48주까지 4%의 환자에서, 96주까지 6%의 환자에서 혈청 인의 감소가 관찰되었다. 간이식 전 후 환자들 가운데 1%의 환자가(324명 가운데 3명) 신장 반응으로 인해 이 약의 투여를 중단하였다. 이 환자들의 신 기능부족에 대한 여러 가지 수반되는 위험요소로 인해 이 약이 혈청 크레아티닌이나 혈청 인의 변화에 미치는 영향은 평가하기 어렵다. 이 약으로 치료받은 간 이식 전후 환자에서 치료와 관련된 것으로 2% 혹은 그 이상의 빈도로 가장 빈번하게 보고된 부작용은 다음과 같다.

① 전신 : 무력증, 복통, 두통, 발열

② 위장관 : 구역, 구토, 설사, 위창자내공기참, 간부전

③ 대사 및 영양 : ALT 및 AST 상승, 비정상적 간기능

④ 호흡기 : 기침 증가, 인두염, 부비동염

⑤ 피부 및 피부 부속기관 : 가려움증, 발진

⑥ 비뇨기계 : 크레아티닌 상승, 신부전, 신기능부족

4. 부작용
⑴ 48주간 이 약(n=294) 또는 위약(n=228)으로 이중맹검 치료를 받은 만성 B형 간염 환자 522명을 대상으로 한 두 시험에서 보고된 부작용을 평가하였다. 492명에 대해서는 치료를 연장하여 109주까지 평균 49주를 더 연장하여 치료 하였다.
3% 이상 보고된 부작용을 표 1에 나타내었고, 위약과 비교하여 이 약의 치료동안 보고된 실험실적 이상반응을 표 2에 요약하였다.

<표 1> 이 약으로 치료받은 환자에서 3% 이상 보고된 치료 관련 부작용(0-48주)

	이 약 10mg (n = 294)	위약 (n = 228)
무력증	13%	14%

두통	9%	10%
복통	9%	11%
구역	5%	8%
위, 창자 내 가스 팽만	4%	4%
설사	3%	4%
소화불량	3%	2%

<표 2> 이 약으로 치료받은 환자에서 1% 이상 보고된 실험실적 이상

	이 약 10mg	위약
	(n=294)	(n=228)
ALT (> 5×ULN)	20%	41%
혈뇨 (≥ 3+)	11%	10%
AST (> 5×ULN)	8%	23%
크레아틴 키나아제 (> 4×ULN)	7%	7%
아밀라제 (> 2×ULN)	4%	4%
당뇨 (≥ 3+)	1%	3%

ULN = Upper limit of normal

⑵ 정상 신기능을 가진 환자 가운데 초기보다 혈청 크레아티닌이 0.3mg/dL 이상 상승된 환자는 48주까지 이 약을 투여받은 환자의 4%에서 그리고 위약을 투여받은 환자의 2%에서 관찰되었다. 48주까지 초기보다 혈청 크레아티닌이 0.5mg/dL 이상 상승된 환자는 없었다. Kaplan-Meier estimate에 의해 볼 때, 96주까지 이 약 치료 환자의 10% 및 2%에서 혈청 크레아티닌이 각각 ≥0.3mg/dL 및 0.5mg/dL 상승되었다(48주 이후부터의 위약 대조시험 결과는 없다.). 492명 가운데 혈청 크레아티닌이 초기보다 ≥ 0.3mg/dL 상승된 29명 가운데 20명은 치료를 지속하여 회복되었고(초기보다 ≤0.2mg/dL), 8명은 변화가 없었으며 1명은 치료를 중단한 후 회복되었다.

5. 일반적 주의

⑴ 이 약의 최적 치료기간 및 치료반응과 간세포종양 또는 비대상성 간경화와 같은 장기적인 결과 간의 상관관계는 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

⑴ 아데포비어는 신장으로 배설되므로 신기능을 감소시키는 약물 또는 양성 세뇨관 분비에 대해 경쟁적으로 작용하는 약물과 이 약을 병용투여 할 때 아데포비어 또는 병용투여되는 약물의 혈청농도를 증가시킬 수 있다.

(2) 라미부딘과 트리메토프림/설파메톡사졸 및 아세트아미노펜을 제외하고는 이 약과 신장으로 배설되는 약물이나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 약물과 이 약을 병용투여 하였을 때 신기능에 미치는 영향은 연구된 바 없다.

(3) 신장으로 배설되는 약물 또는 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 기타 약물과 이 약을 병용투여 할 때 부작용에 대해 주의깊게 모니터링 하여야 한다.
(4) 이부프로펜 800밀리그람을 1일 3회 투여하였을 때 아데포비어의 노출이 약 23% 증가되었다. 아데포비어 노출 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
(5) 아데포비어는 일반적으로 CYP450 효소를 저해하지 않지만 아데포비어가 CYP450 효소를 유도할 가능성은 알려져 있지 않다.
(6) 사이클로스포린 및 타크롤리무스 농도에 대한 아데포비어의 영향은 알려져 있지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 임부

① 아데포비어 디피복실을 경구로 랫드에 35mg/kg/day까지(사람의 치료용량인 10mg/day에서 사람에서보다 23배의 전신 노출을 나타내었다.) 혹은 토끼에 20mg/kg/day까지(사람의 치료용량인 10mg/day에서 사람에서보다 40배의 전신 노출을 나타내었다.) 투여한 생식 시험에서 배아독성 또는 최기형성은 나타나지 않았다.

② 모성독성과 관련된 용량으로(20mg/kg/day, 전신 노출은 사람의 38배) 임신한 랫드에 아데포비어를 정맥투여 하였을 때, 배아독성 및 태아 기형 사례의 증가(전신부종, 함몰된 안구 돌출, 배꼽탈장, 엉킴 꼬리)가 관찰되었다. 임신한 랫드에 아데포비어 2.5mg/kg/day을 정맥투여 하였을 때 발달과 관련된 부작용은 나타나지 않았다(전신 노출은 사람의 12배).

③ 임부를 대상으로 적절하게 잘 조절된 임상시험은 없다. 동물의 생식독성 시험결과로 인체에서의 반응을 항상 예측할 수 있는 것은 아니므로 주의깊게 고려하여 유익성이 위험성을 상회하여 명백하게 투여가 필요하다고 판단될 때에만 이 약을 투여하도록 한다.

(2) 진통 및 분만

임부를 대상으로 시험한 자료 및 HBV가 모체에서 태아로 전달되는데 대한 이 약의 영향과 관련된 자료는 없다. 그러므로 B형 간염 바이러스가 신생아에게 획득되는 것을 방지하기 위하여 적절한 영아 면역을 실시해야 한다.

(3) 수유부

아데포비어가 모유로 이행되는지에 관해서 알려지지는 않았으나 이 약을 투여받는 경우에는 수유하지 않는 것이 바람직하다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자들이 이 약에 대해 젊은 환자들과 다르게 반응하는지를 확인할 수 있을 만큼 충분한 수를 대상으로 한 임상시험이 실시되지는 않았다. 일반적으로 병발 질환 또는 기타 약물 치료로 인해 신기능 또는 심기능이 감소되어 있을 가능성이 크므로, 고령자에게 이 약을 투여할 때에는 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여

아데포비어 디피복실을 500mg씩 1일 1회 2주간, 250mg씩 1일 1회 12주간 투여하였을 때 위장관 관련 부작용이 발생하였다. 만약 과량투여가 발생하면 독성과 관련하여 환자를 모니터링해야 하며, 필요시 표준 보조 치료법을 실시한다.

이 약 10mg을 단회투여한 후 4시간의 혈액 투석시 아데포비어의 약 35%가 제거되었다.

11. 기타

(1) 동물에서의 독성

조직 변화 및/또는 BUN 및 혈청 크레아티닌의 증가로 특징지어지는 신 세뇨관 신장병증은 동물에서 아데포비어 디피복실의 투여와 관련된 일차 용량제한적 독성이었다. 사람의 권장 치료용량인 10밀리그람/일을 투여하였을 때 대략 3-10배 정도 높은 전신 노출을 나타낸 동물에서 신독성이 관찰되었다.

(2) 발암성

마우스와 랫드를 대상으로 아데포비어의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스에서는 1, 3, 10mg/kg/day의 용량으로 시험하였는데 10mg/kg/day에서도 치료와 관련된 종양 증가는 발견되지 않았다(사람의 치료용량인 10mg/day에서 사람에서보다 10배의 전신 노출을 나타내었다.). 랫드에서는 0.5, 1.5, 5mg/kg/day의 용량으로 시험하였는데 치료와 관련된 종양 증가는 발견되지 않았다(5mg/kg/day에서는 사람에서보다 4배의 전신 노출을 나타내었다.).

(3) 유전독성

아데포비어 디피복실은 대사 활성과 관계없이 in vitro상 마우스 림프종 세포 분석에서 유전독성이 있었다. 아데포비어는 in vitro상 사람 말초 혈관 림프구 분석에서 대사활성 없이 염색체 이상을 유발하였다. 아데포비어는 in vivo상 마우스 미소핵 분석에서 2000mg/kg 까지도 염색체이상을 유발하지 않았으며 대사 활성의 유무와 관계없이 S. typhimurium 및 E. coli균을 사용한 Ames 세균 복귀 돌연변이 분석에서도 돌연변이성은 없었다.

(4) 생식독성

생식독성 시험에서 암컷 혹은 수컷 랫드에 30mg/kg/day 용량까지 투여하였을 때 생식능력의 손실 근거는 나타나지 않았다(사람의 치료용량에서 사람에서보다 19배의 전신 노출을 나타내었다.).