안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2009 년 9 월 24 일

담당자	연구관	과 장
승호선	김영림	정혜주

종류[1]: 안전성유효성( )

① 회 사 명	(주)글락소스미스클라인	② 문서번호	20090018701(2009.2.27)
③ 제 품 명	지아겐정300밀리그램 (아바카비어황산염)	④ 분류번호	수입, 전문(629)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 정(814mg) 중 주성분 아바카비어황산염(별규) 351.0mg (아바카비어로서 300mg)		
⑥ 성 상	노랑색의 양면이 볼록한 타원형 필름코팅 정제		
⑦ 신청효능·효과	다른 항레트로바이러스제와의 병용으로 HIV의 감염치료		
⑧ 신청용법·용량	1. 성인 및 12세 이상 청소년: 1회 1정(300mg)씩 1일 2회 투여하거나, 1회 2정(600mg)씩 1일 1회 투여한다. 음식물의 섭취와 상관없이 투여 할 수 있으며 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다. - 1일 2회 요법을 1일 1회 요법으로 변경하고자 하는 경우에는 목표한 날부터 1일 1회 매일 아침에 600mg을 복용한다. 1일 1회 저녁 복용을 선호하는 경우에는 목표한 날 아침에 300mg을 복용하고 당일 저녁부터 600mg을 복용한 후 이후 매일 저녁 600mg씩 복용한다. - 1일 1회 요법을 1일 2회 요법으로 변경하고자 하는 경우에는 목표한 날 아침부터 1일 1회 300mg씩 1일 2회 복용한다. 2. 12세 미만 소아: 체중범위에 따른 용량으로 투여하기를 권장한다. 14~30kg 체중의 소아환자에 대한 아래 용법용량은 주로 약물동태학적 모델링에 근거한다. 이 제형으로는 정확한 용량을 투여하는 것이 어렵기 때문에 아바카비어의 약물동태학적 과다노출이 일어날 수 있으므로 면밀한 안전성 모니터링이 필요하다. - 체중 30kg이상: 1회 1정씩 1일 2회 투여 - 체중 21kg초과~30kg미만: 아침에 1/2정, 저녁에 1정 투여 - 체중 14kg이상~21kg이하: 1회 1/2정씩 1일 2회 투여 - 3개월 미만의 소아에 있어서 이 약의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 3.신장애 환자: 신장애 환자는 용량을 조절할 필요가 없지만 신질환 말기에 있는 환자는 투여를 피해야 한다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성( )" , ② "안전성유효성심사제외( )" , ③ "안전성유효성( )" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	4.간장애 환자: 이 약은 주로 간으로 대사된다. 경미한 간장애 환자는 용량을 조절할 필요가 없으나 중등증의 간장애가 있는 환자는 용량을 뒷받침할 만한 자료가 없기 때문에 투여를 피해야 한다. 중증의 간장애가 있는 환자는 투여해서는 안 된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 30℃이하 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품에서 신약으로 허가 전환
⑪ 약리작용기전	뉴클레오사이드계 역전사효소 억제제
⑫ 국내외 사용현황	▶국내 : 지안겐정300mg(2001.06.04) 희귀허가 ▶국외 : - FDA ZIAGEN Tablets and Oral Solutions 1998승인, 최근 2008.07에 라벨링 변경(경고), 2008.12에 분할선복용 추가 - EMEA : ZIAGEN Tablets / Oral Solutions *생후3개월~12세 소아환자에 대해 체중을 기준으로 복용량을 환산한 복용법(1일2회 8mg/kg, 최대 300mg씩 1일2회)으로 투여한 임상시험 근거로 소아환자에 대한 사용 추가(2001.10.24 유럽승인) *소아 용법용량 변경(분할선복용으로) (2007.11.20 유럽승인)
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2008- 56호, 2008.08.14) * 제2조제7호 별표1의 I. 신약 1. 화확구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품 * 제7조제6호 가목 [별표6] I. 2호. 가목. 희귀의약품지정이 해제된 품목 나목. 에이즈치료제 가교자료 면제 * 제28조제2항 : 개발국외의 사용국이 있는 품목으로 의약품집 수재 4호및5호 자료 면제
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항 - 신청기간 중 희귀의약품에 대하여 소아 용법,용량 허가를 위한 허가변경심사가 진행되어 완료됨(20080096445(2008.9.8), 시정적합(2009.03.16)), 이에 대한 시정사항을 반영 - 사용상의 주의사항 중 이상반응 및 경고항 시정
※ 1. 희귀의약품 지정해제 후 신약 변경허가 시 처리 방안(09.04.17) ○ (안전성·유효성) 희귀의약품 최초 허가 시 검토된 바 있어 변경에 따른 규정 적용시 추가 검토되는 자료 없음	

[붙임] 시정사항

Ⅰ. 저장방법 "기밀용기, 30℃이하 보관"를 "기밀용기, 실온(1 ~ 30℃이하) 보관"으로 시정하기 바랍니다.

Ⅱ. 용법·용량 및 사용상 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

□ 용법용량

1. 성인 및 12세 이상 청소년: 1회 1정(300mg)씩 1일 2회 투여하거나, 1회 2정(600mg)씩 1일 1회 투여한다. 음식물의 섭취와 상관없이 투여 할 수 있으며 HIV 감염 치료에 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다.
   - 1일 2회 요법을 1일 1회 요법으로 변경하고자 하는 경우에는 목표한 날부터 1일 1회 매일 아침에 600mg을 복용한다. 1일 1회 저녁 복용을 선호하는 경우에는 목표한 날 아침에 300mg을 복용하고 당일 저녁부터 600mg을 복용한 후 이후 매일 저녁 600mg씩 복용한다.
   - 1일 1회 요법을 1일 2회 요법으로 변경하고자 하는 경우에는 목표한 날 아침부터 1일 1회 300mg씩 1일 2회 복용한다.

2. 12세 미만 소아: 정제로 투여하기 위하여 체중범위에 따른 용량 투여가 권장한다. 정제를 복용할 수 있는 14~30kg 체중의 소아환자에 대한 아래 용법용량은 일차적으로 약물동태학적 모델링에 근거한다. 이 제형으로는 정확한 용량을 투여하는 것이 어렵기 때문에 아바카비어의 약물동태학적 과다노출이 일어날 수 있으므로 면밀한 안전성 모니터링이 필요하다.
   - 체중 30kg이상: 1회 1정씩 1일 2회 투여
   - 체중 21kg초과~30kg미만: 아침에 1/2정, 저녁에 1정 투여
   - 체중 14kg이상~21kg이하: 1회 1/2정씩 1일 2회 투여
   - 3개월 미만의 소아에 있어서 이 약의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다.

3.신장애 환자: 신장애 환자는 용량을 조절할 필요가 없지만 신질환 말기에 있는 환자는 투여를 피해야 한다.

4.간장애 환자: 이 약은 주로 간으로 대사된다. 경미한 간장애 환자는 용량을 조절할 필요가 없으나 중등증의 간장애가 있는 환자는 용량을 뒷받침할 만한 자료가 없기 때문에 투여를 피해야 한다. 중증의 간장애가 있는 환자는 투여해서는 안 된다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 과민반응

1) 이 약을 투여받는 환자 중 약 5%에서 과민반응이 나타났는데 이 중 몇 사례는 치명적이었으며 사망도 보고되었다.

HLA-B*5701 대립 유전자를 가지는 경우 아바카비어에 대한 과민반응의 현저한 위험 증가와 연관되어 있음을 보여주는 연구결과가 있었다. 전향적 연구 *CNA106030(PREDICT-1)*에서 HLA-B*5701 대립 유전자에 대하여 치료 전 스크리닝을 하여 결과적으로 이 대립유전자를 지닌 환자에게 아바카비어를 피하도록 하면 아바카비어에 기인한 것으로 의심되는 과민반응의 발생율이 7.8%(847명 중 66

명)에서 3.4%(803명 중 27명)로 감소하였고(p<0.0001), 피부 패치 시험에 의해 확인된 과민반응의 발생율이 2.7%(842명 중 23명)에서 0.0%(802명 중 0명)으로 감소하였다(p<0.0001). 이 시험에 근거하여, HLA-B*5701 대립 유전자를 지니지 않은 환자의 0%-4%에 비해 HLA-B*5701 대립 유전자를 지닌 환자의 48%-61%는 아바카비어 치료기간 동안 과민반응이 나타날 것으로 조사되었다.

임상의는 아바카비어의 사전 노출없이 모든 HIV 감염환자들에게 HLA-B*5701 대립 유전자를 가지는지에 대한 스크리닝을 고려해야 한다. HLA-B*5701 대립 유전자를 지닌 것으로 알려진 환자에게 아바카비어를 사용하는 것은 권장되지 않으며 유익성이 위험성을 상회하는 예외적인 경우에만 의료진의 면밀한 감독하에 투여를 고려하도록 한다.

아바카비어를 투여받는 모든 환자들에서 과민반응으로 의심되는 임상적 진단은 여전히 임상적 의사결정의 기초가 되어야 한다. HLA-B*5701 대립 유전자가 없는 경우에도 중증 또는 심지어 치명적인 반응이 일어날 수 있으므로 임상적 소견상 과민반응의 가능성을 배제할 수 없다면 아바카비어를 영구적으로 투여중지하고 재투여하지 않는 것이 중요하다.

과민 반응은 여러 기관과 관련되어 증상들이 나타나는데 대부분의 과민반응이 이 증상의 일부로 발열 혹은 발진을 나타낸다. 그 밖에 자주 관찰되는 과민반응은 오심·구토, 설사·복통 같은 위장관계 질환과 호흡곤란, 인후통, 기침, 비정상적 흉부 x-ray소견(주로 국소적 침윤물)과 같은 호흡기계 증상 및 증후증후이며 이들 이상 반응으로 인해 과민반응이 호흡기계 증상(폐렴, 기관지염, 인두염) 또는 위장관염으로 오진될 수 있다. 그 밖에 자주 관찰되는 과민반응의 증상 및 증후로는기면 및 권태감과 근골격계(근육통, 드물게 근육용해, 관절통) 증후가 있다.

2) 과민반응과 관련된 증상은 치료 기간 동안 언제든지 나타날 수 있지만 대개는 이 약으로 치료를 시작한 후 6주 이내에 나타난다. 이러한 증상은 치료를 지속하면 악화되며 생명을 위협할 수도 있지만 이 약의 투여를 중단하면 일반적으로 회복된다. 그러므로, 특히 이 약 투여 후 처음 2개월간은 2주마다 상담하게 하는 등 세밀하게 환자를 모니터링 해야 한다.
3) 피부 독성을 유발한다고 알려진 다른 약물(비 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 등)과 함께 투여받는 환자들은 이 약과 관련된 과민 반응인지 다른 약물에 의해 생긴 발진인지 구분하는 것이 어렵기 때문에 특히 주의할 필요가 있다.
4) 과민반응과 관련이 있다고 생각되는 증상 및 증후가 나타나는 경우 환자들은 즉시 의사의 진찰을 받도록 하며, 과민반응으로 진단된 환자는 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.
5) 과민반응 때문에 치료를 중단한 환자에게 이 약 또는 이 약의 주성분인 아바카비어를 함유한 약물을 재투여하면 증상이 수시간 이내에 재발하므로 재투여해서는 안된다. 증상의 재발은 초기 발현보다 훨씬 중증이며 생명을 위협하는 저혈압이 나타나거나 사망할 수도 있다.
6) 생명을 위협하는 과민반응의 진단이 지연되는 것을 방지하고 위험성을 최소화하기 위해 과민반응의 가능성을 배제할 수 없다면 다른 진단이 가능한 경우(호흡기계 질환, 독감유사질환, 위장염 또는 다른 약물 반응)에도 이 약을 영구적으로 투여중지 해야 한다. 다른 대체 약물을 사용한 후 증상이 재발되더라도 이 약 또는 아바카비어를 함유하는 약물을 재투여해서는 안된다.
7) 이 약의 투여를 중단한 후 재투여를 고려 중이라면 환자가 과민반응의 증상을 경험하지 않았음을 확인하기 위해 투여 중단의 이유를 평가해야 한다. 이 때 과민반응의 가능성을 배제할 수 없다면 이 약 또는 아바카비어를 함유하는 약물을 재투여 해서는 안된다.

이 약의 재투여에 따른 과민반응이 드물게 보고되었으며 과민반응의 주요 전구증상(발진, 발열, 권태감/피로, 소화기계 증상 또는 호흡기계 증상)이 나타났다. 이러한 환자들에게 이 약의 재투여를 시작하고자 한다면 의사의 직접적인 감독하에 이루어져야 한다. 과민반응의 전구증상이 나타나지 않았던 환자에서도 이 약을 재투여시 매우 드물게 과민반응이 보고되었으므로 이 약을 재투여하기로 결정했다면

의료서비스가 즉시 시행될 수 있는 조건하에서만 이루어져야 한다.

8) 이 약을 처방하는 주치의는 과민반응과 관련된 다음 사항을 환자에게 충분히 숙지시켜야 한다.

① 이 약으로 인해 생명을 위협하거나 사망에 이르는 과민반응이 유발될 가능성이 있음을 환자들에게 알려주어야 한다.

② 이 약을 규칙적으로 복용하는 것이 중요하다는 것을 환자들에게 알려주어야 한다.

③ 과민반응과 관련이 있다고 생각되는 증상 및 증후가 나타나는 환자들은 즉시 의사의 진찰을 받도록 한다.

④ 환자들에게 이 약과 함께 들어있는 제품설명서를 읽도록 주의시킨다.

⑤ 이 약 및 아바카비어를 함유하는 약물에 대해 과민반응이 있는 환자들은 이 약을 다시 복용해서는 안된다는 것을 주지시킨다.

⑥ 어떠한 이유로, 특히 가능성 있는 약물유해반응 또는 질환으로 인해 이 약의 투여를 중단한 환자들은 재투여하기 전에 의사와 상담하도록 한다.

(2) 유산 산증

1) 이 약을 포함하여 항레트로바이러스 뉴클레오사이드 유사체의 단독 또는 병용투여에 의하여 때때로 치명적인 사례를 포함한 유산 산증 및 지방증을 동반한 중증 간비대가 보고되었다. 이러한 사례의 대부분은 여성에서 발생하였다.

2) 유산 산증의 지표가 될 수 있는 임상적 특징은 전신쇠약, 비특이적인 권태감, 식욕부진, 원인을 알 수 없는 급격한 체중감소, 오심·구토·복통과 같은 소화기계 증상 및 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빠른호흡) 또는 신경계 증상(운동쇠약 포함) 등이다.

3) 유산 산증은 사망률이 높고 췌장염, 간부전, 신부전과 관련이 있다.

4) 유산 산증은 일반적으로 투약 몇 달 후에 발생한다.

5) 증상이 있는 고젖산혈증, 대사성/유산 산증, 진행성 간비대, 급속한 아미노전이효소의 수치 상승이 발생하는 경우 뉴클레오사이드 유도체의 투여를 중단해야 한다.

6) 간비대, 간염 또는 간질환에 대해 다른 위험인자가 알려져 있거나, 간 지방증(약물 또는 알코올 포함)인 환자(특히 비만여성)들은 반드시 주의를 기울여야 한다. 알파인터페론과 리바비린을 병용투여 받고 있는 C형 간염 환자의 경우 특별한 위험이 발생할 수 있다.

7) 위험이 증가된 환자들은 주의 깊게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 중등도 또는 중증의 간장해가 있는 환자

3) 말기 신장해 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유산 산증/지방증을 동반한 중증 간비대 환자

이 약을 포함하여 항레트로바이러스 뉴클레오사이드 유사체의 단독 또는 병용투여에 의하여 때때로 치명적인 사례를 포함한 유산 산증 및 지방증을 동반한 중증 간비대가 보고되었다. 이러한 사례의 대부분은 여성에서 발생하였다.

유산 산증의 지표가 될 수 있는 임상적 특징은 전신쇠약, 식욕부진, 원인을 알 수 없는 급격한 체중감소, 오심, 구토, 복통과 같은 소화기계 증상 및 호흡기계 증상(호흡곤란 및 빈호흡) 등이다.

유산 산증 또는 간독성(현저한 트랜스아미나제의 상승이 없이 나타나는 간비대 및 지방증 포함)을 암시하는 임상적 또는 실험실적 소견을 나타내는 환자는 이 약의 투여를 중지하여야 한다.

2) 간비대, 간염 또는 간질환에 대한 다른 알려진 위험인자를 가진 환자(특히 비만여성)

4. 이상반응

1) 과민반응

이 약을 투여 받는 환자 중 약 5%에서 과민반응이 나타났는데, 이 중 몇 사례는 치명적이었으며 사망도 보고되었다. 과민 반응의 증상은 여러 기관/전신과 관련되어 나타난다. 대부분의 과민반응이 그 증상의 일부로 발열 혹은 발진(일반적으로 반점상 구진성 또는 담마진성)을 나타내나 발열 또는 발진 없이 과민반응이 발생하기도 한다.

이 약의 과민반응과 관련이 있는 증상 및 증후는 아래와 같다. (이중 최소 10%의 환자에서 보고된 증상 및 증후는 굵은 글씨체로 표시)

① 피부 : **발진**(일반적으로 반점상 구진성 또는 담마진성)

② 위장관계 : **오심, 구토, 설사, 복통**, 구강궤양

③ 호흡기계 : **호흡곤란, 기침, 인후통**, 성인 호흡곤란 증후군, 호흡부전

④ 정신/신경계 : **두통**, 지각이상

⑤ 혈액 : 림프구 감소증

⑥ 간/췌장 : **간기능 수치 상승**, 간부전, 간염

⑦ 근골격계 : **근육통**, 드물게 근육용해, 관절통, 크레아틴포스포키나제 상승

⑧ 비뇨기계 : 크레아티닌 상승, 신부전

⑨ 기타 : **발열, 기면, 권태감**, 부종, 임파선증, 저혈압, 결막염, 아나필락시 반응

발진(각각 81% : 67%)과 위장관계 증상(각각 70% : 54%)은 성인과 비교하여 소아에서 더 자주 보고되었다.

과민반응을 나타내는 일부 환자들은 초기에 독감유사질환, 위장염, 호흡기 질환(폐렴, 기관지염, 인두염) 또는 다른 약물에 대한 반응으로 생각되기 쉬우므로 이러한 환자들은 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 과민반응의 진단 지연으로 이 약을 지속적으로 투여하거나 재투여하게 되어 훨씬 더 중증의 과민반응 또는 사망을 초래할 수 있다. 그러므로 이러한 증상을 나타내는 환자에서 과민반응의 진단은 주의깊게 이루어져야 한다. 과민반응을 배제할 수 없다면 이 약 또는 아바카비어를 함유하는 약물을 재투여 해서는 안된다.

과민반응 증상은 치료 기간 동안 언제든지 나타날 수 있지만 대개 이 약으로 치료를 시작한 후 6주 이내에 나타난다(평균 발현 시간 11일). 그러므로, 이 약 투여 후 처음 2개월간은 2주마다 상담하게 하는 등 세밀하게 환자를 관찰하여야 한다. 이 약에 대한 과민반응의 중증도나 발현을 예측할 수 있는 위험인자는 규명되지 않았다. 그러나 간헐적인 치료는 감작의 위험을 증가시켜 임상적으로 유의성 있는 과민 반응을 발현시킬 수 있으므로, 환자에게 이 약을 규칙적으로 복용하는 것이 중요하다는 것을 알려야 한다.

과민반응과 관련된 증상은 치료를 지속하면 악화되며 이 약의 투여를 중단하면 일반적으로 회복된다. 과민반응 때문에 치료를 중단한 환자에게 이 약을 재투여하면 증상이 수시간 이내에 신속하게 재발한다. 과민반응의 재발은 통상 초기 발현보다 훨씬 중증이며, 생명을 위협하는 저혈압이 나타나거나 사망할 수도 있다. 그러므로 과민반응으로 진단된 환자는 치료를 즉시 중단해야 하며 이 약 또는 아바카비어를 함유하는 약물을 재투여 해서는 안된다. 이 약의 재투여에 따른 과민반응이 드물게 보고되었으며 과민반응의 주요 전구증상(발진, 발열, 권태감/피로, 소화기계 증상 또는 호흡기계 증상)이 나타났다. 과민반응의 전구증상이 나타나지 않았던 환자에서 재투여시 매우 드물게 과민반응이 보고되었다.

2) 대부분의 이상반응들이 이 약과 관련된 것인지, HIV 치료를 위해 사용되는 다른 많은 약물들에 기인한

것인지, 질병 진행 과정의 결과인지는 명확하지 않다. 아래에 제시된 대부분의 이상반응(오심, 구토, 설사, 발열, 기면, 발진)은 일반적으로 이 약에 의한 과민반응의 일부로서 발생한다. 따라서 이러한 증상을 나타내는 환자들은 과민반응의 존재에 대해 주의 깊게 평가하여야 한다. 이러한 증상을 경험하여 투여를 중단한 환자에게 이 약을 재투여시에는 의사의 직접적인 감독하에 이루어져야 한다. 다형성 홍반, 스티븐스존슨 증후군, 독성표피괴사 증상이 매우 드물게 발현하였고, 이 경우 이 약 또는 아바카비어를 함유하는 약물을 재투여 하여서는 안된다.

	흔하게 (1~10%)	드물게 (0.01~0.1%)	매우 드물게 (0.01% 미만)
대사 및 영양장애	식욕부진		
신경계	두통		
소화기계	오심, 구토, 설사	췌장염(인과적관계성 불확실)	
피부 및 피하조직	발진(전신증상이 나타나지 않는)		다형성 홍반, 스티븐스존슨 증후군, 독성표피괴사
전신	발열, 기면, 피로		

뉴클레오사이드 유사체 투여에 의하여 때때로 치명적인 사례를 포함한 보통 중증의 간비대 및 간지방증과 관련된 유산 산증이 보고되었다.

또한 체지방의 재분배 및 축적이 나타날 수 있는데 이러한 이상반응의 빈도는 특정 항레트로바이러스제 병용요법을 포함한 복합적인 요인에 의해 좌우된다.

3) 항레트로바이러스 병용 요법은 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 인슐린 저항, 고혈당증, 고젖산혈증과 같은 대사 이상과 관련이 있다.

4) 대조임상시험에서 이 약의 치료와 관련된 실험실적 수치 이상은 드물게 나타났으며, 그 발생율은 대조약 투여군과 차이가 없었다.

이전에 치료를 받은 적이 없는 성인 환자들에게 이 약 300mg (1일 2회 투여)과 라미부딘 150mg (1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg (1일 1회 투여)를 병용 투여한 군과 지도부딘 300mg(1일 2회), 라미부딘 150mg (1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg (1일 1회 투여)를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA30024에서 나타난 실험실적 수치 이상(3등급~4등급)을 다음 표에 나타내었다.

표. 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA30024)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 실험실적 수치 이상 (3등급~4등급)

3등급/4등급 실험실적 수치 이상	지아겐+ 라미부딘+에파비렌즈 (n=324)	지도부딘+ 라미부딘+에파비렌즈 (n=325)
CPK 상승 (정상상한치의 4배 초과)	8%	8%
ALT 상승 (정상상한치의 5배 초과)	6%	6%
AST 상승 (정상상한치의 5배 초과)	6%	5%

고중성지방혈증 (>750mg/dL) 고아밀라아제혈증(정상상한치의 2배 초과) 호중구감소증 (절대호중구수<750/mm^3) 빈혈 (헤모글로빈≤6.9g/dL) 혈소판감소증 (혈소판수<50,000/mm^3) 림프구감소증 (백혈구수≤1,500/mm^3)	6% 4% 2% <1% 1% <1%	5% 5% 4% 2% <1% 2%

CNA3005에서 나타난 실험실적 수치 이상(3등급~4등급)을 다음 표에 나타내었다.

표. 임상시험 CNA3005에서 보고된 치료 응급 실험실적 수치 이상 (3등급~4등급)

3등급/4등급 실험실적 수치 이상	각 시험군 당 피험자 수	
	지아겐+ 라미부딘/지도부딘 (n=262)	인디나비어+ 라미부딘/지도부딘 (n=264)
CPK 상승 (정상상한치의 4배 초과) ALT (정상상한치의 5배 초과) 호중구감소증 (<750/mm^3) 고중성지방혈증 (>750mg/dL) 고아밀라아제혈증(정상상한치의 2배 초과) 고혈당증(>13.9mmol/L) 빈혈 (헤모글로빈≤6.9g/dL)	18(7%) 16(6%) 13(5%) 5(2%) 5(2%) 2(<1%) 0(0%)	18(7%) 16(6%) 13(5%) 3(1%) 1(<1%) 2(<1%) 3(1%)

이전에 치료를 받은 적이 있는 소아 환자를 대상으로 한 임상 시험(CNA3006)에서 실험실적 수치 이상(빈혈, 호중구감소증, 간기능 검사 수치 이상 및 CPK 상승)이 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자를 대상으로 한 임상 시험(CNA30024)에서와 유사한 빈도로 관찰되었다. 성인 환자들(CNA30024)에 비해 지아겐을 투여 받은 소아 환자들(CNA3006)에서 경미한 혈당 증가가 더 자주 발생하였다.

5) 이전에 치료를 받은 경험이 없는 성인 환자들 : 이 약 300mg(1일 2회 투여)과 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg(1일 1회 투여)를 병용 투여한 군과 지도부딘 300mg(1일 2회), 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 에파비렌즈 600mg(1일 1회 투여)를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA30024에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료가 필요한 이상 반응들(연구자가 중등도 또는 중증으로 평가함)을 다음 표에 나타내었다.

표. 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA30024*)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상)의 이상 반응 (모든 인과관계)

이상 반응	지아겐+라미부딘+에파비렌즈 (n=324)	지도부딘+라미부딘+에파비렌즈 (n=325)
꿈/수면 장애	10%	10%
약물 과민반응	9%	<1%†
두통/편두통	7%	11%
구역	7%	11%
피로/권태	7%	10%
설사	7%	6%

발진	6%	12%
복통/위염/위장관 증상 및 징후	6%	8%
우울증	6%	6%
어지럼증	6%	6%
근골격계 통증	6%	5%
기관지염	4%	5%
구토	2%	9%

* 이 시험은 의심되는 과민반응에 대한 이중맹검 확정 시험을 사용하였다. 이 시험의 이중 맹검 기간 동안 아바카비어 군 환자 324명 중 9%, 지도부딘 군 환자 325명 중 3%에서 아바카비어에 대한 것으로 의심되는 과민반응이 연구자에 의해 보고되었다.

† 약물 과민반응으로 의심되는 사례 10건 (3%)이 이후 맹검 해제 기간 중에 아바카비어에 의한 것이 아닌 것으로 재분류 되었다.

이 약 300mg(1일 2회 투여)과 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 지도부딘 300mg(1일 2회)를 병용 투여한 군과 인디나비어 800mg(1일 3회), 라미부딘 150mg(1일 2회 투여), 지도부딘 300mg(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA3005에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료가 필요한 임상적 이상 반응들(연구자가 중등도 또는 중증으로 평가함)을 다음 표에 나타내었다.

표. 이전에 치료를 받지 않은 성인 환자(CNA3005)에서 48주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상)의 이상 반응 (모든 인과관계)

이상 반응	지아겐+라미부딘/지도부딘 (n=262)	인디나비어+라미부딘/지도부딘 (n=264)
구역	19%	17%
두통	13%	9%
피로 및 권태	12%	12%
구역 및 구토	10%	10%
과민반응	8%	2%
설사	7%	5%
발열 및/또는 오한	6%	3%
우울증	6%	4%
근골격계 통증	5%	7%
피부 발진	5%	4%
귀/코/인후 감염	5%	4%
바이러스성 호흡기 감염	5%	5%
불안	5%	3%
신증후/증상	<1%	5%
통증(부위 비특이적)	<1%	5%

임상시험 CNA3005에서 이 약을 투여 받은 환자 5명이 이전에 앓고 있던 우울증이 악화되는 것을 경험하였으나, 인디나비어 투여군에서는 이러한 환자가 없었다. 시험 시작 시 우울증을 앓고 있던 환자의 비율은 두 시험군 간에 유사하였다.

6) 지아겐 1일 1회 용법과 1일 2회 용법 비교 (CNA30021) : 지아겐 600mg 1일 1회 용법 또는 300mg 1일 2회 용법을 라미부딘 300mg 1일 1회 용법 및 에파비렌즈 600mg 1일 1회 용법과 병용하여 투여한

임상 시험 CNA30021에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료 응급 이상 반응 (연구자가 최소 중등증 이상으로 평가함)은 두 군 간에 비슷하였다. 과민반응의 경우 지아겐 1일 1회 용법을 투여 받은 환자들의 9%에서, 지아겐 1일 2회 용법을 투여 받은 환자들의 7%에서 나타났다. 그러나 지아겐 300mg을 1일 2회 투여 받은 환자들에 비해 지아겐 600mg을 1일 1회 투여 받은 환자들에서 중증의 약물 과민반응 및 중증 설사의 발생률이 유의하게 높았다. 지아겐 300mg을 1일 2회 투여 받은 환자의 2%, 지아겐 600mg을 1일 1회 투여 받은 환자의 5%가 중증의 약물 과민반응을 경험하였다. 지아겐 600mg을 1일 1회 투여 받은 환자의 2%가 중증 설사를 경험한 반면, 지아겐 300mg을 1일 2회 투여 받은 환자 중 중증 설사를 경험한 환자는 없었다.

7) 이전에 치료를 받은 경험이 있는 소아 환자들 : 이 약 8mg/kg(1일 2회 투여)과 라미부딘 4mg/kg(1일 2회 투여), 지도부딘 180mg/m^2(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군과 라미부딘 4mg/kg(1일 2회 투여)과 지도부딘 180mg/m^2(1일 2회 투여)를 병용 투여한 군을 비교한 임상 시험 CNA3006에서 치료 기간 동안 5% 이상의 빈도로 발생한 치료가 필요한 임상적 이상 반응들(연구자가 중등도 또는 중증으로 평가함)을 다음 표에 나타내었다.

표. 이전에 치료를 받은 적이 있는 소아 환자(CNA3006)에서 16주 간의 치료 기간 동안 나타난 치료가 필요한 중등도 이상(2~4등급, 빈도 5% 이상)의 이상 반응 (모든 인과관계)

이상 반응	지아겐+라미부딘+지도부딘 (n=102)	라미부딘+지도부딘 (n=103)
발열 및/또는 오한	9%	7%
구역 및 구토	9%	2%
피부 발진	7%	1%
귀/코/인후 감염	5%	1%
폐렴	4%	5%
두통	1%	5%

5. 일반적 주의

1) 이 약 또는 다른 항레트로바이러스제를 투여중인 환자에서 기회감염이나 HIV 감염에 의한 다른 합병증이 나타날 수 있으므로 HIV 감염 환자를 치료한 경험이 있는 의사의 세심한 관찰이 요구된다.

2) 이 약을 포함한 현재의 항레트로바이러스요법이 성행위나 혈액오염을 통하여 다른 사람으로의 HIV 전염을 예방한다는 것은 증명되지 않았음을 환자에게 조언해야 하며, 적절한 주의가 계속되어야 한다.

3) 지방이상증 : 항레트로바이러스제 병용치료를 받는 HIV 환자에서 체지방의 재분배(지방이상증)와 관련 있는 증상이 나타났는데 이들 증상의 장기적인 결과는 현재 알려져 있지 않으며, 작용 기전도 명확하게 밝혀지지 않았다.

내장지방증과 단백질분해효소 저해제(PIs : protease inhibitors) 및 지방위축증과 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTIs : nucleoside reverse transcriptase inhibitors)간의 상관관계가 가설되어 있다.

또한 지방이상증의 높은 위험은 고령과 같은 개인적인 인자 및 항레트로바이러스의 장기 치료 및 관련 대사 장애 등과 같은 약물 관련 인자와 관계가 있다.

임상적 평가에는 지방 재분배와 관련된 신체 증상 평가가 포함되어야 한다. 혈청 지질 및 혈당 측정을 고려하여야 하며 지방 이상은 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.

4) 복합 또는 병용 항레트로바이러스치료(CATR) 시작 시점에서 중증의 면역결핍을 지닌 HIV 감염 환자의 경우에 무증상 또는 잔류성 기회감염에 대한 염증반응이 일어날 수 있으며 중대한 임상적

상태 또는 증상의 악화를 초래할 수 있다. 전형적으로 CART 치료 시작 첫 몇 주 내 또는 몇 달 내에 이러한 반응들이 관찰되었다. 관련된 예로는 거대세포바이러스성 망막염, 전신적 또는 국소적 항산균 감염, *Pneumocystis jiroveci*(*P. carinii*) 폐렴이 있다. 모든 염증 증상은 평가되어야 하며 필요시 치료를 해야한다.

5) 미토콘드리아 기능 상실: 뉴클레오사이드 및 뉴클레오티드 유도체는 *in vitro* 와 *in vivo* 상에서 다양한 정도로 미토콘드리아 손상을 일으키는 것으로 나타났다. 자궁 내 또는 출생 후에 뉴클레오사이드 유도체에 노출되었던 HIV-음성인 유아에게서 미토콘드리아 기능 상실이 나타났다는 보고가 있었다. 보고된 주요 이상반응은 혈액학적 이상(빈혈, 호중구감소증), 대사 이상(고젖산혈증, 고리파아제혈증)이며 이들 반응은 종종 일과성이었다. 몇몇 후기 발병 신경학적 이상(과다근육긴장증, 경련, 비정상적 행동)도 보고되었다. 신경학적 장애가 일시적인 것인지, 영구적인 것인지는 아직까지 알려진 바 없다. HIV-음성 일지라도 자궁 내에서 뉴클레오사이드 및 뉴클레오티드 유도체에 노출된 소아는 임상적, 실험실적 추적 검사를 받아야 하며 관련 증상 또는 증후가 있을 경우 미토콘드리아 기능 이상 가능성 여부에 대해 철저히 검사받도록 해야 한다. 이러한 소견은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

6) 췌장염 : 췌장염이 보고되었지만 이 약 치료와의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

7) 3제 요법 : 바이러스 수치가 높은 환자들(>100,000 copies/mL)에서 뉴클레오사이드 3제 요법(아바카비어, 라미부딘, 지도부딘)을 선택할 경우 특별히 고려할 필요가 있다. 초기단계에서 아바카비어를 테노포비어 디소프록실 퓨마레이트와 라미부딘과 병용하여 1일 1회 요법으로 투여하였을 때 초기단계에서 바이러스학적 실패와 내성 발현률이 높다는 보고가 있다.

8) 1일 1회 요법 : 1일 1회 요법으로의 아바카비어의 유익성은 항레트로바이러스제 치료 경험이 없는 성인에서의 에파비렌즈와 라미부딘과의 병용요법 연구에 주로 근거를 두고 있다.

9) 간질환 : 이미 유의성 있는 간질환이 있는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다. 이 약은 중증 간질환 환자에게는 금기이다. 만성 B형 또는 C형 간염 환자에 대하여 항레트로바이러스제를 병용 투여할 경우 심각한,잠재적으로 치명적인 간 이상반응의 위험이 증가한다. B형 또는 C형 간염 환자에게 항바이러스제를 병용투여할 경우에 투여 약물들의 관련 정보를 참조해야 한다.

만성 활동성 간염을 포함하여 이미 간 기능 장애가 있는 환자들은 항레트로바이러스제를 병용 투여하는 동안 간 기능 이상 빈도가 증가하므로 표준 진료에 따라 반드시 모니터링 해야 한다. 만약 그러한 환자들에게서 간 질환 악화의 소견을 보이면 반드시 치료의 중단을 고려해야 한다.

중등도의 간장애를 지닌 환자에 대한 약물동태학적 연구가 수행되었다. 그러나, 이러한 환자군에서 약물 노출 정도가 상당히 다양하기 때문에 투여 용량 감소에 대한 명확한 권고는 불가능하다. 간장애 환자에 대한 아바카비어의 임상적 안전성 데이터는 매우 제한적이다. 몇 몇 환자들에서의 노출(AUC)의 잠재적인 증가 때문에 자세한 모니터링이 요구된다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 있어서 유용한 결과가 없다. 이러한 환자들에게서 아바카비어의 혈장 농도가 상당히 증가하는 것으로 예상된다. 따라서, 중등도의 간장애를 지닌 환자에서의 이 약의 사용은 반드시 필요하지 않는 한 권장되지 않으며 사용할 경우 면밀한 관찰이 필요하다.

10) 뼈괴사 : 비록 병인은 다인성 (코티코스테로이드 사용, 알콜 소비, 중증 면역억제, 더 높은 신체질량지수를 포함하여) 으로 여겨지고 있으나, 뼈괴사의 사례는 진행성 HIV 질환 환자 및/또는 CART(combination antiretroviral therapy, 항레트로바이러스제 병용 요법)에 장기간 노출된 환자에게서 주로 보고되었다. 관절통, 관절경직 또는 움직이기 어려움을 경험했다면, 의료 상담을 받도록

권고하여야 한다.

11) 심근경색 : CART (항레트로바이러스제 병용 요법) 환자들에 대한 심근경색의 발생율을 조사하기 위한 전향적 관찰적 역학 연구에서 이전 6개월 이내 아바카비어의 사용은 심근경색의 위험을 증가시키는 것과 상관 관계가 있었다. 회사에서 진행한 임상시험들의 통합분석에서 아바카비어 사용시 심근경색의 과도한 위험은 관찰되지 않았다. 위험 증가 가능성을 설명하기 위한 생물학적 메커니즘은 아직 알려지지 않았다. 전체적으로, 관찰적 코호트 연구와 대조 임상시험으로부터 얻은 자료로는 아바카비어 투여와 심근경색의 위험율 간의 관계에 관한 결론에 이르지 못하였다

아바카비어를 포함하는 항레트로바이러스제 요법을 처방할 때 일반적 주의사항으로써 관상동맥 심질환의 잠재적인 위험은 고려하여야 하며 조절가능한 모든 위험 요소 (고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연)를 최소화 하기 위한 조치를 취하여야 한다.

12) 운전이나 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향은 연구된 바 없다.

6. 상호작용

1) *In vitro* 실험 결과와 알려진 이 약의 대사 경로에 근거해 볼 때 이 약과 관련된 상호작용의 가능성은 적다. 이 약의 대사에 있어서 CYP450이 주된 역할을 하지는 않으므로 이 약은 CYP3A4에 의해 매개되는 대사를 저해하지는 않는다. 또한 이 약은 *in vitro*상에서 임상적으로 유의한 농도에서 CYP3A4, CYP2C9 또는 CYP2D6 효소에 의해 대사되는 약물과 상호작용을 하지 않는 것으로 나타났다. 임상 시험에서 간대사 유도는 관찰되지 않았다. 그러므로 항레트로바이러스 프로테아제 저해제와 주요 CYP450 효소에 의해 대사되는 다른 약물들과의 상호작용의 가능성은 거의 없다. 임상시험 결과 이 약, 지도부딘 및 라미부딘 간에는 임상적으로 유의성 있는 상호작용이 관찰되지 않았다.

2) 리팜피신, 페노바르비탈, 페니토인 같은 강력한 효소 유도제는 UDP-glucuronyltransferase에 대한 작용을 통해 이 약의 혈중 농도를 약간 감소시킨다.

3) 에탄올 : 에탄올과 병용에 의해 이 약의 대사가 영향을 받아 AUC가 41% 정도 증가하나 임상적으로 유의성은 없다. 이 약은 에탄올의 대사에 영향을 미치지 않는다.

4) 레티노이드 제제 : 이소트레티노인과 같은 레티노이드 화합물은 알코올탈수소효소에 의해 배설된다. 이 약과의 상호작용이 있을 수 있으나 연구된 바는 없다.

5) 메타돈 : 약동학 연구에서 이 약 600mg을 1일 2회 메타돈과 병용투여할 때 이 약의 Cmax가 35% 감소되고, tmax가 1시간 연장 되었지만 AUC는 변하지 않았다. 이 약의 약동학적 변화는 임상적으로 관련있는 것으로 고려되지 않았다. 이 연구에서 이 약은 메타돈의 평균 전신 청소율을 22%까지 증가시켰다. 이러한 변화는 대부분의 환자에서 임상적으로 관련있는 것으로 생각되지는 않았지만 경우에 따라 메타돈의 용량조절이 필요할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 중의 이 약 투여에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 동물시험 결과 이 약 및 그 대사체가 태반으로 이행되는 것으로 나타났다. 배자 및 태자에 대한 독성이 토끼에서는 나타나지 않았지만 랫드에서는 태자 체중감소, 태자 부종, 골격변화, 기형, 조기 자궁 내 사망, 출생 지연 등이 나타났다. 이 약은 임산부에게 권장되지 않는다. 이 약은 동물 생식시험에서의 소견과 관련이 있으므로, 임신중에는 모체에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여를 고려한다.

자궁 내에서 또는 분만 전후에 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제(NRTIs)에 노출된 신생아 및 유아에서 경미한 일과성의 혈청 젖산 수치 상승이 보고되었는데 이는 미토콘드리아 기능장애에 기인한 것으

로 보인다. 혈청 젖산 수치의 일과성 상승의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다. 또한 발달 지연, 발작, 기타 신경계 질환이 매우 드물게 보고되었으나, 이러한 사례들과 자궁내 혹은 분만 전후의 NRTI 노출간의 인과적관계성은 확립되어 있지 않다. 이러한 소견은 HIV의 수직감염을 예방하기 위하여 임부에게 현재 권고하고 있는 항레트로바이러스 치료요법에 영향을 미치지 않는다.

2) 수유부

이 약과 그 대사체는 수유중인 랫드의 유즙으로 분비되며, 확인되지는 않았지만 모유로도 분비될 것으로 예측된다. 3개월 미만의 신생아에 대한 이 약의 안전성 자료는 없다. 그러므로 이 약을 투여하고 있는 동안에는 수유하지 않는 것이 바람직하다. 또한 의약전문가들은 유아에게로의 HIV의 전염을 방지하기 위하여 HIV에 감염된 수유부에게 어떠한 경우라도 수유하지 말 것을 권고하고 있다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 사용을 3개월 미만의 소아에게 권장할 만한 자료는 충분하지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

현재 65세 이상 환자에게서의 약물동태학적 자료는 없다.

10. 과량투여시의 처치

1) 임상시험에서 이 약을 1회 1,200mg까지, 그리고 1일 1,800mg 까지 환자에 투여했을 때, 예상치 못한 이상반응은 보고되지 않았으나 고용량 투여에 의한 영향은 알려져 있지 않다.

2) 과량투여시에는 독성의 증거에 대해 환자를 모니터링 해야 하며, 필요시 표준 보조 치료를 실시한다. 이 약이 복막투석 또는 혈액투석으로 제거될 수 있는지는 알려지지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.