

만성B형간염 1차 치료제

카비어®

정 1mg

0.5mg

전문의약품

의 약 품 분류번호

391

간경질질환용제

(엔테카비르)

【원료약품의 분량】정 중

카비어정 0.5mg: 엔테카비르(별규) 0.53mg(엔테카비르무수물로서 0.50mg)
카비어정 1mg: 엔테카비르(별규) 1.06mg(엔테카비르무수물로서 1.00mg)

【성 상】

카비어정 0.5mg：백색·회색색의 삼각형 모양의 필름코팅정
카비어정 1mg： 분홍색의 삼각형 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이하)의 만성 B형 간염바이러스 감염의 치료

【용법·용량】

- 이 약은 공복 시 (식사 2시간 후 또는 최소 2시간 전) 경구투여한다.
- 이 약은 1일 1회 엔테카비르로서 0.5mg (시판제의 경우 10 mL)을 경구투여한다.
- 라이부딘 저항성 환자, 즉, 라이부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험하였거나, 라이부딘 저항성 변화가 있는 16세 이상의 환자：1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg (시판제의 경우 20mL)
- 신부전환자：신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경우 소실율을 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비르 용량	라이부딘 저항성 환자에서 엔테카비르 용량
≥ 50	1일1회 0.5mg	1일1회 1mg
30 – <50	1일1회 0.25mg ^a 또는 48시간마다 0.5mg	1일1회 0.5mg 또는 72시간마다 1mg
10 – <30	1일1회 0.15mg ^a 또는 72시간마다 0.5mg	1일1회 0.3mg ^a 또는 72시간마다 1mg
<10, 혈액투석 ^b 또는 CAPD	1일1회 0.05mg ^a 또는 7일마다 0.5mg	1일 1회 0.1mg ^a 또는 7일마다 1mg

- ^a: 0.5mg보다 적은 용량은 시험제 사용이 권장된다.
- ^b: 혈액투석 일에 투여되다면 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다. (신부전 환자에서의 약동학적 특성：사용상의 주의사항 중 B, 신부전환자에 대한 투여 참조)

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 뉴클레오시드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 항레트로바이러스제와 병용했을 때, 치명적인 경우를 포함하여, 유산증 및 지장증에 있는 중증 간증대가 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속적인 뉴클레오시드 사용이 위험인자들일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인지자들 가진 환자에게 뉴클레오시드 유사체를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있었다. 유산증이 보고되었으며, 종종 간대사기능장애, 다른 심각한 의학적 상태(medical condition) 또는 약물노출과 관련된 것이었다. 간대사기능장애를 가진 환자의 경우 유산증 위험성이 더 높다. 이 약을 사용한 치료는 유산증이나 명백한 위장성(트랜스아미나제 수치)의 상승없는 간증대와 지장증을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 한다.
 - 이 약을 비롯한 항염증제인 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 중증 급성악화가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사를 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항염증제인 요법을 개시할 수 있다.
 - 이 약은 효과적인 HIV(면역결핍바이러스)치료를 받고 있지 않는 HIV와 HBV에 함께 감염된 환자들을 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에서 B형간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오시드 역전사효소 억제제에 대한 저항성을 나타낼 수 있으며 제한된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러나 고효능 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사용한 치료가 권장되지 않는다. 이 약을 사용하지 전에 환자들은 HIV 형제 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당 함유 제제에 한함)
- 다음 환자에는 신중하 투여할 것
 - 신부전：혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min이하인 환자에서는 용량조절이 권장된다.
 - 간기능 수치가：싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능을 주의하여 평가해야 한다.

4. 이상반응

- 성인에서 임상적 이상반응
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=858)를 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720 명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상반응을 평가했다. 치료기간의 중점값은 AA63022 및 AA63027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, AA63026과 AA63014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 73주였고 라이부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라이부딘의 안전성은 유사하였다. 이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 헛기증, 오심이었다. 라이부딘 치료환자에서 가장 일반적인 임상반응은 두통, 피로, 헛기증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단된 환자는 이 약에서 1%인데 비해, 라이부딘에서 4%였다. 라이부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중증도~중증 및 적어도 치료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈다.

분류/이상반응	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음 ^a		라이부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg(n=679)	라이부딘 100mg(n=668)	이 약 1mg(n=183)	라이부딘 100mg(n=190)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^b	15%	18%	22%	23%
위장관계				
설사	<1%	0	1%	0
소화불량	<1%	<1%	1%	0
오심	<1%	<1%	<1%	2%
구토	<1%	<1%	<1%	0
전신				
피로	1%	1%	3%	3%
신경계				
두통	2%	2%	4%	1%
어지러움	<1%	<1%	0	1%
출혈	<1%	<1%		
정신신경계				
불면증	<1%	<1%	0	<1%

- ^a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
- 임상연구AA63-022및 AA63-027
- 임상연구 AA63-026 및 AA63014에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라이부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국가, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 AA63-014의 이 약 1mg과 라이부딘 치료 arm을 포함
- 임상검사치 이상
 - 이 약과 라이부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아래 표에 나타냈다.

분류/이상반응	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음 ^a	라이부딘 저항성 ^c
이 약 0.5mg(n=679)	라이부딘 100mg(n=668)	이 약 1mg(n=183)
중증도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^b	15%	18%
위장관계		
설사	<1%	0
소화불량	<1%	<1%
오심	<1%	<1%
구토	<1%	<1%
전신		
피로	1%	1%
신경계		
두통	2%	2%
어지러움	<1%	<1%
출혈	<1%	<1%
정신신경계		
불면증	<1%	<1%

- ^a 치료약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함
- 임상연구AA63-022및 AA63-027

HBeAg가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 < 0.7 Meq/mL HBV DNA이고 ALT가 정상화된 상태이다. 환자들은 추가적으로 144 주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자들이 정기간의 추적 rollover 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중에서 88%(131/149), 92%(137/149) 및 92%(137/149)가 각각 144주, 192주, 및 240주(투여 종료 포함)까지 300 copies/mL 이하의 혈청 HBV DNA값을 보였다. 각각의 대조값 분리자율로부터 유전적형 평가가 가능한 분리자들을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192 그리고 240주때에 rt184, rs202 또는 rtM250에 대한 rtM204/V 내성 관련 치환들(rtM204와 rtL180M 치환이 있는 상태에서의 누적 발견 가능성은 각각 0.2%, 0.5%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다).

라이부딘-내성 피합자：

라이부딘-내성 HBV 시험들에서(AA63026, AA63014, AA63015, 및 rollover 시험 AA46390) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피합자로부터의 평가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피합자 22명(22/190=12%)에서의 HBeV에서 rtM204/V (rtL180V이 있거나/없는), rtL80V, 또는 rtV173/L의 아미노산 치환이 있는 상태에서 rs202, rt184, 또는 rtM250 (rt169 변화가 있거나/없는) 내성 관련 아미노산 치환이 나타났다. 이들 16명이 바이러스 돌파현상을 경험하였고(최저치에서 ≥1log10 이상 증가), 이 중 4명은 (300 copies/mL에 억제되지 않았다). 이러한 4명의 피합자들에서의 HBV는 7기상상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카비르 투여를 경험하였다. 22명의 피합자 중, 3명의 피합자가 rtM204/V와 rtL180M, rtL80V, 또는 rtV173/L의 내성 치환과 함께 바이러스 돌파현상을 경험하였다. 내성 치환의 발생과 함께 바이러스 돌파현상들은 피합자로부터의 분리주에 대해(n=9), 대조값으로부터의 엔테카비르 EC₅₀의 중앙 배수 변화(old-change)없는 기저치에서서 19배 및 바이러스 돌파현상에서 106 배였다. 48세 이상 치료를 지속한 환자들중은 투여 종료(96주 까지)시에 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였고,96주까지 이 임상시험에서 정의한 완전 반응을 보이지 못한 라이부딘-내성 환자들(n=15)에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 되었다. 환자들은 144주때까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 환자들 중에서 80명 환자들은 정기간 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주(투여 종료로 포함)까지 34%(27/80), 35%(28/80), 그리고 36%(29/80)가 각각 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다.

48, 96, 144, 192, 240주때에 rt184, rs202 또는 rtM250 엔테카비르 내성관련 치환들(rtM204/V (rtL180M이 같이 있거나 없는) 치환이 있는 상태에서의 누적 발견가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.5%를 보였다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카비르 치료 중에 rtA181C/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈다. 그리고 이들 중 4명은 rt184, rs202 또는 rtM250에서 엔테카비르 내성관련 치환과 더불어 1명은 T가T에서서 rt184S 치환을 나타냈다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 HBV를 가진 7명의 환자들 중에서 2명은 T가T에서서 rt184, rs202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이 치환을 나타냈다.

교차 내성：

HBV 뉴클레오시드 유사체들 2개에 교차내성이 관찰되었다. 세포7번 분석에 의하면, 엔테카비르는 라이부딘과 테라부딘 저항성 rtM204/V±rtL180M 치환을 가진 HBV 에서 야생형 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 함량의 저해 정도가 8~30배 낮았다. rtL180M, rtL80V/L, 또는 rtV173/L이 있거나 없는 rtM204/V 치환들은 라이부딘내 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰다. 아데포비어 저항성과 관련된 rtL236T 또는 rtA181V 치환이 encoding 된 야생형 HBV는 세포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 있었다(각각 0.3~와 1~배 변화). 아데포비어 저항성 관련 치환을 가진 HBV (HBV harboring adefovir resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에서 정립되지 않았다. 엔테카비르 요법에 실패한 라이부딘 불응성 피합자들에게서 분리된HBV 는 엔테카비르에는 반응성이 있었으나, 라이부딘에는 저항성을 유지하였다.

4. 약동학적 특성

- 흡수：건강한 피합자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도에 도달하였다. 6~10일간 1일 1회 투여하 후 약 2배의 누적을 보이며 정상상태에 도달하였다. 표준 고장형식이냐 경량식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여한 결과, 약간의 흡수차이, Cmax의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.
- 분포：엔테카비르의 추정 분포용적은 전신 수분용적을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투성이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈장단백에 대한 단백질결합은 0.3%였다.

- 대사 및 배설：엔테카비르는 CYP450 효소계의 bi-processor에 존재해, 유도제가 아니다. 최고 농도에 도달한 후, 엔테카비르의 혈장농도는 최소 배설 반감기가 약 128~140시간으로 기저치에 도달한다. 관찰된 약률 누적이주는 1일 1회 투여에서 2배로 및 24시간의 유효 수반반감기를 의미하였다. 엔테카비르는 주로 신장으로 배설되며, 신장소율은 용량과 무관하게 360~477mL/min로서 사주체중에 및 총체노관 분비 과정을 거친다.

- 만성 B형 간염 감염 환자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포암종과 같은 결과간의 상관관계는 알려져 있지 않다.

6. 상호작용

- 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 능동적인 세포관분비에 경쟁적인 약물과의 병용 투여는 이들 약물의 혈청 농도를 상승시킬 수 있다. 라이부딘, 시리니비르, 디피록실 및 파르산 테노포비어 디스포픽스와 병용에서 유의한 약물 상호작용을 초래하지 않았다. 신장으로 배설되기 시킨기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병용투여에 대한 영향을 평가하지 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용투여할 때에는 이상반응에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.
- in vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시트크롬 P450소계의 기질이나 유도제, 저해제가 아니다. 사람에게서, 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소s 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았다. 사람에게서 관찰된 것보다 약 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 사람의 CYP450 효소s 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450A시스템에 의해 대사되거나, 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이 약 같이, 이 약의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.
- 안정용량의 싸이클로스포린(n=5)나 타크롤리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HBV-감염된 간기능 수여자에 있어서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출량은 정상 신기능을 가진 건강한 피합자에 대한 노출량의 약 2배였다. 변화된 신장 기능이 이들 피합자들에서 엔테카비르의 노출을 증가시켰다.이 약과 싸이클로스포린이나 타크롤리무스의 약동학적 상호작용 가능성에 대해서는 구체적으로 평가되지 않았다. 싸이클로스포린이나 타크롤리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간기능 수여자에게 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아 및 청년, 노인환자 등에 대한 투여

1) 임부(Pregnancy Category C)

임신부에 대한 적절한게 잘 진행된 연구는 없었다. 이 약은 임신 중에는 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 임신부에 대한 임부 또는 모체로부터 유아에게 HBV의 전염에 대한 이 약의 영향에 대한 데이터는 없다. 따라서, 신생아의 HBV 감염을 방지하기 위해 적절한게 조정해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 유즙으로 분비되지는 알려져 있지 않다. 하지만, 이 약의 주성분은 젖트의 유즙으로 분비된다. 많은 약품들이 사람의 유즙으로 분비가 되고 수유 중인 유아가 이 약의 잠재적인 심각한 부작용 때문에, 수유부의 B형간염 치료 종결과 수유의 일시 등의 중대한 결정을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약의 투약을 중단시켜야 한다.

3) 소아

이 약은 HBeAg-양성의 만성 HBV에 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피합자를 대상으로 한 두 개의 임상시험에서 연구되었다. 뉴클레오시드 저해제 치료 경험 없고 라이부딘 치료받은 적 있는 HBeAg-양성의 만성 HBV 감염되고 보상성 간 질환을 가진 2세 이상의 소아 피합자에서 0.05mg/kg/최대 0.5 mg 1일 1회) 또는 0.03 mg/kg(최대 1 mg 1일 1회)로 각각 투여 받은 임상시험 AA63022에서 이 약의 노출이 연구 되었다. 무작위배정, 위약 대조 치료 시험인 임상시험 AA63189에서 대조 경험 있는 소아 피합자에서 선택된 용량의 안전성 연구에서 확인되었다(효능효과, 용법용량, 4. 이상반응) 이 약이 피합자에서 임상시험 경험 참조). 이 약의 유효성과 안전성은 2세 미만의 환자에서는 확립되지 않았다. 이 연령 그룹에서는 HBV의 치료가 거의 요구되지 않으므로 이 연령 그룹에서 이 약의 사용은 연구되지 않았다.

4) 고령자

건강한 청년 및 노인 지원자에서 1mg을 단회 투여한 23구 투여한 후 이 약의 약동학적 특성에 대한 영향을 평가하였다. 청년(만성 B형 간염에 비해 노인 피합자에서 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포암종의 차이는 거의 신기능의 치료로 인한 것으로 보였다.

이 약의 임상연구에는 충분한 수의 65세 이상 피합자가 참여하지 않아서, 청년 피합자와 다르게 반응하는 것이 예상될 수 없다. 이 약은 상당량이 신장으로 배설되므로, 이 약에 대한 유독한 반응의 위험성이 신기능 손상환자에서 더 클 수 있다. 고령 환자지원자들은 이 감소될 것이기 때문에, 용량 신중에 주의해 기울여야 하며, 신기능을 관찰하는 것이 유용하다.

- 가다：이 약의 약동학적 특성은 성별 및 용량에 따라 주의를 기울여야 한다.

8. 신부전 환자에 대한 투여

혈액투석이나 복막투석(CAPD)으로 신부전을 관리하는 환자를 포함하여, 어느정도의 신부전이 있는 환자(만성 B형 간염에 감염되지 않은)에 대해 1mg을 단회 투여 후 이 약의 약학에 대해 연구하였다. 결과는 다음 표와 같다. 혈액투석이나 CAPD 환자를 비롯하여 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자에서 사용하는 용량의 조정이 권장된다.

신부전의 정도에 따른 피합자의 엔테카비르 약동학적 변수	신기능군				
	크레아티닌 청소율 기저치(mL/min)			혈액투석 환자 ^a 중증 신기능 ^b (n=6)	CAPD관리 중증 신기능 ^c (n=4)
	정상 >80 (n=6)	경미 >50~<80 (n=6)	중증도 30~50 (n=6)	중증 <30 (n=6)	
Cmax(ng/mL) (CV%)	8.1 (3.7)	10.4 (3.2)	10.5 (2.7)	15.3 (5.4)	16.6 (2.6)
AUC(0~T) (ng·hr/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	223.9 (28.4)
CLT(mL/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA
CLT/F(mL/min) (SD)	588.1 (309.2)	302.6 (60.2)	226.3 (60.1)	100.6 (16.6)	NA
CLT/F(mL/min) (SD)	588.1 (153.7)	302.6 (60.2)	226.3 (60.1)	100.6 (16.6)	35.7 (19.6)

^a 혈액투석 직후 투여

CLT/F = 신장소속 CLT/F = 명백한 경우 소실율
혈액투석 2시간 전 이 약 1mg을 단회투여한 후, 혈액투석으로 이 약의 약 13%가 4시간 동안 제거되었다. CAPD로는 7일 동안에 투여량의 약 0.3%가 제거되었다. 이 약은 혈액투석 후에 투여해야 한다.

표2. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 이상^a

검사	뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라이부딘 저항성 ^c	
	이 약 0.5mg n=679	라이부딘 100mg n=668	이 약 1mg n=183	라이부딘 100mg n=190
중증도~중증의 임상검사치 이상(Grade 3~4) ^d	35%	36%	37%	45%
ALT ^e 10 x ULN 및 >2 x 기저값	2%	4%	2%	11%
ALT ^e 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 ^f <2.5g/dL	<1%	<1%	0	2%
총빌리루빈 ^g 2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
리파제 ≥ 21 x ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌 ^h 3.0 x ULN	0	0	0	0
확인된 크레아티닌증가 ≥ 0.5mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 질산 ⁱ 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^j	4%	3%	4%	6%
혈뇨 ^k	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	<1%	<1%	<1%	<1%

^a 알부민(모든 치료중 증가 < 2.5g/dL), 확인된 크레아티닌 증가는 > 0.5mg/dL, ALT>10 x ULN 및 >2 x 기저값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기저값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화된 치료중 값

^b 임상연구 AA63-022 및 AA63-027

^c AA63-026 시험 및 라이부딘 투여 중 바이러스혈증의 재발을 경험한 피합자에서 52주까지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적인도 라이부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국가, 무작위배정, 이중맹검 시험인 AA63-014 시험의 이 약 1mg과 라이부딘 투여군을 포함.

^d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 헤모글로빈 및 뇨검사를 포함

^e Grade 3 = 3+, large, ≥500mg/dL; Grade 4 = 4+, 현재, 중증

^f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥4+, 현재, 중증, 혈뇨 많음

ULN = upper limit of normal(정상 상한치)

이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 중 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기저값보다 2배 이상의 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여 소실되었다. 이들 대부분의 악화는 ALT상승에 선행하거나 또는 동시에 ≥ 2log₁₀ /mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료중에는 주7회간 간기능 감사가 권장된다.

3) 치료 중단 후 간염의 악화

간염의 악화 또는 ALT 악화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피합자의 대조값(기저상태의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피합자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료중단 후 ALT가 악화된 피합자의 비율을 나타냈다. 이러한 시험들에서, 피합자의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 투여 중단이 허용되었다. 이 악을 치료반응에 상관이 없는 중단된 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있다.

표3. 3개 임상연구에서 치료 중단 추적기간 동안 간염의 악화(AA63-022, AA63-027, AA63-026)

뉴클레오시드저해제 치료를 받은 경험이 없음	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피합자 ^a	
	이 약	라이부딘
HBeAg-양성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/302(8%)	30/270(11%)
라이부딘 저항성	6/52(12%)	0/16

^a 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료시의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시간은 이 악을 투여한 피합자에서는 23주였으며 라이부딘을 투여한 피합자에서는 10주였다.

4) HIV/HBV 동시감염

AA63038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피합자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹검 치료에서 이 약 1mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였고, 이는 비-HIV(면역면역결핍 바이러스)감염 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다 [1. 경고 참조]

5) 간기능 수여자

공개 라벨이며, 간기능 수 수행한 연구 19. 간부전 환자에 대한 투여 참조에서, 이 약을 투여받은 65명 피합자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특성들이 간기능에 있는 환자들에서 예상되는 발생빈도 및 이상반응의 내성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과도 일관성이 있었다.

6) 소아 피합자에서 임상 시험 경험