

B형 간염 치료제		
 KGMP	엔루드정	전문약약품
우수의약품지정업체	0.5/1mg	의약품 391 분류번호 간질환완용제
(엔테카비르)		

【성분·형량】1정 중

- 0.5mg 정
엔테카비르(별구).....0.53mg (엔테카비르 무수물로서 0.5mg) 첨가제(동물유래) 유당수화물(소·우유)
- 1.0mg 정
엔테카비르(별구).....1.06mg 첨가제(다르스색소) 황색5호 청색2호 적색40호 첨가제(동물유래) 유당수화물(소·우유)

【성 성】

- 0.5mg 정 흰색·흰색색의 삼각형 모양의 필름코팅정
- 1.0mg 정 분홍색의 삼각형 모양의 필름코팅정

【효능·효과】

활동성 바이러스의 복제가 확인되고, 혈청 아미노전이효소(ALT 또는 AST)의 지속적 상승 또는 조 직학적으로 활동성 질환이 확인된 성인(16세 이상)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 (시럽제의 경우 10 mL)을 경구투여한다.
- 간염은 치료성 환자, 즉, 라미부딘 치료에도 불구하고 B형 간염바이러스의 지속적 증식을 경험 하였거나, 라미부딘 치료성 병이가 있는 16세 이상의 환자 : 1일1회 공복시 엔테카비르로서 1mg (시럽제의 경우 20mL)
- 신부전환자 : 신부전 환자에서는 크레아티닌 청소율이 감소함에 따라 이 약의 경우 소실율은 감소한다. 혈액투석이나 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 50mL /min 미만인 환자에서는 다음과 같이 용량을 조절한다.

크레아티닌 청소율(mL/min)	엔테카비어 용량	라미부딘 치료성 환자에서의 엔테카비어 용량
≥ 60	1일1회 0.5 mg	1일1회 1 mg
30 ~ (60	1일1회 0.25 mg 또는 48시간마다 0.5 mg	1일1회 0.5 mg 또는 48시간마다 1 mg
10 ~ (30	1일1회 0.15 mg 또는 72시간마다 0.5 mg	1일1회 0.3 mg 또는 72시간마다 1 mg
(10, 혈액투석 또는 CAPD	1일1회 0.05 mg 또는 7일마다 0.5 mg	1일1회 0.1 mg 또는 7일마다 1 mg

- a : 0.5mg보다 적은 용량은 시럽제 사용이 권장된다.
b : 혈액투석 앞에 투여된다면, 혈액투석 과정 후에 이 약을 투여한다.
(신부전 환자에서의 약동학적 특성 : 사용상의 주의사항 중 "8. 신부전환자에 대한 투여 참조")

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 뉴클레오스이드 유사체 단독사용 또는 엔테카비르를 포함한 할레트로바이라서제와 병용했을 때, 바이러스의 경우를 포함하여, 유산증 및 지방종이 있는 종종 간종대가 보고되었다. 이들 대부분은 여성에서 발생했다. 비만과 지속된 뉴클레오사이드 사용이 위험인자일 수 있다. 간질환에 대한 알려진 위험인자 들을 가진 환자에게 뉴클레오사이드 유사체를 투여할 때에는 각별한 주의가 요구된다. 하지만, 알려진 위험인자들을 가지고 있지 않은 환자에서도 보고된 사례가 있 었다. 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 간독성(트랜스아미나제 수치 상승을 동반한 간종대와 지방종을 포함)을 나타내는 임상적 발견 또는 임상검사치가 나타나면 일시 중지되어야 한다.
- 이 약을 비롯한 항B형간염 요법을 중단한 환자에서 B형간염의 종종 급성악화가 보고되었다. 항B형간염 요법을 중단한 환자에 대해서는 적어도 수 개월간 임상 및 임상검사상 간기능을 면밀하게 추적 관찰해야 한다. 적절한 경우, 항B형간염 요법을 개시할 수 있다.
- 이 약은 흉과경의 HIV/에이즈역질평화바이러스치료를 받고 있지 않은 HIV와 HBV에 함께 감염 된 환자를 대상으로 평가되지 않았다. HIV에 감염되었지만 아직 치료받지 않은 환자에게 만 성 B형 간염의 치료로 이 약이 사용된다면 HIV 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제에 대한 저항 성을 나타낼 수 있음이 제한된 임상시험 경험에서 나타났다. 그러므로 고효능 있는 항레트로바이러스 치료법(HAART)으로 함께 치료받고 있지 않은 HIV/HBV 동시 감염 환자에게는 이 약을 사 용한 치료가 권장되지 않는다. 이 약을 사용하기 전에 환자들은 HIV 항체 테스트가 필요하다. 이 약은 HIV감염의 치료목적으로 연구되지 않았고 이러한 목적으로 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분 해소소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galac tose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 신부전 : 혈액투석 또는 복막투석(CAPD)을 받고 있는 환자를 포함하여 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 이하인 환자에서는 용량조절이 권장된다.
- 간기능 저하 : 싸이클로스포리나나, 타크로리무스와 같이 신장 기능에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여 받고 있는 간기능 수여자에서 이 약의 요법을 개시하기 전 및 치료 중에 신기능 을 주의하여 평가해야 한다.
- 이 약은 황색5호(셋셋옐로우 FOF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민 하거나 알레르기 병력이 있는 환자에게는 신중히 투여한다. (1.0mg에 한함)

4. 이상반응

- 임상적 이상반응
2년 동안 이 약 0.5mg/day(n=679) 또는 이 약 1mg/day(n=183), 라미부딘(n=858)을 투여한 만성 B형 바이러스 감염 환자 1,720명에 대한 4개의 이중맹검 임상시험을 근거로 하여 이상 반응을 평가했다.

치료기간의 중양강은 A1463022 및 A1463027 연구에서 이 약 치료환자에 대해 69주였고 라 이부딘 치료 환자에 대해 63주였으며, A1463026과 A1463014 연구에서 이 약 치료 환자에 대해 79주였고 라미부딘 치료 환자에 대해 51주였다. 이들 연구에서 이 약과 라미부딘의 안 전성은 유사하였다.

이 약 치료환자에 있어서 최소한 이 약과 관련가능성이 있는 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 헉기증, 오심이었다. 라미부딘 치료환자에서 가장 일반적인 이상반응은 두통, 피로, 헉기 증이었다. 이들 4개 연구에서 이상반응이나 임상검사치 이상으로 중단한 환자는 이 약에서 1%(인데 반해, 라미부딘에서 4%)였다.
라미부딘과 이 약을 비교한 4개의 임상연구에서 치료 중 발생한 중등도~중증 및 적어도 치 료와 관련이 있을 것으로 생각되는 임상적 이상반응을 아래 표에 나타냈다.

표 1. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 중등도~중증(Gzade 2~4)의 임상적 이상반응^a

부류/이상반응	뉴클레오사이드 대체제 치료를 받은 경험 없음 ^b	라미부딘 치료성 ^c
	이 약 0.5mg(n=679)	이 약 1mg(n=183)
중등도~중증의 이상반응(Grade 2~4) ^a	15%	18%
위장관계		
설사	(1%)	0
소화불량	(1%)	0
오심	(1%)	2%
구토	(1%)	0
진식		
피로	1%	3%
신장계		
두통	2%	1%
어지러움	(1%)	0
졸음	(1%)	0
정신이상/경계		
불면증	(1%)	0

a 이 약제와 관련가능성이 있는 모든 경우를 포함

b 임상연구A1463-022및 A1463-027

c 임상연구 A1463-026 및 라미부딘에 대해 재발성 바이러스감염을 경험한 환자에서 52주 동안 이 약 (0.1, 0.5, 1mg) 세 가지 용량과 라미부딘 100mg 1일 1회 투여에 대한 다국기, 무작위, 이중맹검 제2상 임상연구인 A1463-014의 이 약 1mg과 라미부딘 치료 arm을 포 함

- 임상검사치 이상
이 약과 라미부딘을 비교한 4개 임상연구에서 치료 중 보고된 임상검사치 이상의 빈도를 아 래 표에 나타냈다.
표 2. 2년간의 4개의 이 약 임상연구에서 보고된 치료 중 발생한 임상검사치 이상^a

검사	뉴클레오스드 대체제 치료를 받은 경험 없음 ^b		라미부딘 치료성 ^c	
	이 약 0.5mg(n=679)	라미부딘 100mg(n=688)	이 약 1mg(n=183)	라미부딘 100mg(n=190)
중등도~중증의 임상검사치 이상 (Grade 3~4) ^d	36%	36%	37%	45%
ALT > 10 x ULN 및 > 2 x 기저값	2%	4%	2%	11%
ALT > 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
알부민 (< 2.5g/dL	(1%)	(1%)	0	2%
총빌리루빈 > 2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
리피드 ≥ 2.1 x ULN	7%	6%	7%	7%
크레아티닌 > 3.0 x ULN	0	0	0	0
확인된 크레아티닌치가 ≥ 0.5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
고혈당, 혈당 > 250mg/dL	2%	1%	3%	1%
당뇨 ^e	4%	3%	4%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	9%	10%	9%	6%
혈소판 < 50,000/mm ³	(1%)	(1%)	(1%)	(1%)

- 알부민(모든 치료종 값< 2.5g/dL), 확진된 크레아티닌 증가 ≥ 0.5mg/dL, ALT>10 x ULN 및 >2 x 기저값을 제외하고, 모든 변수에 대해 기저값에서 Grade 3 또는 Grade 4로 악화 된 치료종 값
b 임상연구 A1463-022 및 A1463-027
c A1463-026 시험 및 라미부딘 투여 종 바이러스혈증의 재발을 경험한 피험자에서 52주까 지 세 가지 용량의 이 약 (0.1, 0.5 및 1mg) 1일 1회와 지속적으로 라미부딘 100mg을 1일 1회로 투여하는 제 2상, 다국기, 무작위배정, 이중맹검 시험인 A1463-014 시험의 이 약 1 mg과 라미부딘 투여군을 포함.
d 혈액학 검사, 일반적 화학검사, 신장 및 간기능 검사, 체중증소 및 뇨검사를 포함
e Grade 3 = 3+, large, ≥500 mg/dL ; Grade 4 = 4+, 현재, 증증
f Grade 3 = 3+, large; Grade 4 = ≥4+, 현재, 증증, 혈노 많음
ULN = upper limit of normal(정상 상한치)
이들 연구에서, 이 약 치료 환자 중, 치료 종 정상상한치(ULN)의 10배 이상과 기저값보다 2 배 이상과 ALT상승은 전반적으로 치료를 계속하여도 소실되었다. 이들 대부분은 약해진 ALT상 승에 한정하거나 또는 동시에 ≥ 2log10/mL의 바이러스 농도감소와 관련이 있었다. 치료종 에는 추가적인 더 많은 검사가 권장된다.
- 치료 종단 후 간염의 악화
간염의 악화 또는 ALT 약화는 ALT가 정상상한치의 10배 초과 및 피험자의 대조값(기저상태 의 최소값 또는 투여 종료 시 최종 측정값)의 2배 초과로 정의한다. 투여를 중단한 모든 피험 자에 대하여(이유와 상관없이), 다음 표에 각 시험에서 치료종단 후 ALT가 약화된 피험자의 비율을 나타낸다. 이러한 시험들에서, 피험자의 하위군에서 임상시험계획서에 정의된 투여에 대한 반응을 보인 경우에 52주 또는 이후의 투여 종단이 허용되었다. 이 약을 치료반응에 상 관없이 중단한 경우에는 치료종지 후 간수치 상승율이 더 높아질 수 있다.

표 3. 3개 임상연구에서 치료 종단 추적기간 동안 간염의 악화
(A1463-022, A1463-027, A1463-026)

	ALT상승 > 10 x ULN 및 > 2 x 대조값인 피험자 ^a	
	이 약	라미부딘
뉴클레오스드 대체제 치료를 받은 경험 ^b 이 없음		
HBeAg-양성	4/174(2%)	13/147(9%)
HBeAg-음성	24/322(8%)	30/270(11%)
라미부딘 치료성	6/52(12%)	0/16

- a 대조값은 기저상태의 최소값 또는 투여종료일의 최종측정값이다. 투여 종료까지의 중앙 시 간은 이 약을 투여한 피험자에서는 23주였으며 라미부딘을 투여한 피험자에서는 10주였다.
- HIV/HBV 동시감염
A1463038 연구에 참여한 HIV/HBV 동시감염 피험자들(n=51)에 대하여 24주 동안 수행한 맹 각 치료에는 이 약 1 mg의 안전성 프로파일은 위약군(n=17)의 안전성 프로파일과 유사하였고, 이는 바-HIV(위체면역결핍바이러스)감의 환자에서 나타난 안전성 프로파일과도 유사하였다. (1. 경고 참조)
- 간기능 수여자
공개 치료종단, 간기능 수 수행한 연구 (9. 간부전 환자에 대한 투여 참조)에서, 이 약을 투여받 은 65명 피험자들에서 나타난 이상반응의 발생빈도와 특징들이 간기능을 받은 환자들에게 매 상되는 발생빈도 및 이상반응의 특성, 그리고 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일관성이 있 었다.
- 소아 피험자에서 임상 시험 경험
임상 시험은 매우 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상 반응들은 다른 약의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다. 2세에서 18세의 소아 환자에서 이 약의 안전성은 만성 HBV 감염이 있는 환자를 대상으로 진행 중인 두 개의 임상시험(2상 약독학 시험(A1463028)과 3상 임상시 험(A1463189)에 근거한다. 이 임상시험은 이 약으로 종단 지속기간 60주 동안 치료 받은 173 명의 HBeAg-양성 피험자에서의 경험을 반영한다. 이 약으로 치료받은 소아 피험자들에서 관 찰된 이상 반응은 성인에서 이 약으로 수행한 임상시험에서 관찰된 이상반응과 일관성이 있었 다. 소아 피험자의 1% 좌파에서 보고된 약의 유해 반응은 보통, 발진, 맛이나 졸음(poor palatability)(제품 맛 이상), 오심, 설사, 구토를 포함하였다.
- 피부 호 조자 경험
(1) 이 약의 피부 호 조사에서 보고된 이상반응 들은 다음과 같다. 이들 이상반응들은 전체 기기를 알 수 없는 모질단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 확실히 평가 하거나 이 약 복용과의 인과관계를 확립하는 것은 불가능하다.
① 면역계 부작용 : 아나필락시스양 반응(Anaphylatoid reaction)
② 대사 및 영양장애 : 유산증
③ 간담즙성 장애 : 아미노기전이효소 증가
④ 피부 및 피하조직 부작용 : 탈모, 발진
(2) 국내 피부 호 조사례결과
국내에서 재사용을 위하여 6년동안 3,367명을 대상으로 실시한 피부호 조 사용성적조사결과 임상시험의 발현율을 인과관계와 상관없이 1.75%(255/3,367명, 3802)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 1.60%(54/3,367명, 673)로 피로가 0.30%(10/3,367명, 102)로 가장 많았고, 그 다음은 상복부통 0.24%(8/3,367명, 82), 기승쓰림 0.21%(7/3,367명, 82), 소화불량 0.18%(6/3,367명, 62), 오심 0.12%(4/ 3,367명, 42) 등의 순으로 나타났다.

뒷면(아래쪽)»

【저장방법 및 사용기간】 밀폐용기에 넣어 차광하여 실온(15~30°C)보관

사용기간 : 제조일로부터 36개월

【포장단위】 30정

※ 본 약의약품은 엄격한 품질관리하에서 제조된(KGMP)적격업체 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과 되었거나 유통 과정 중 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드 렵니다.
※ 주의

- 사용전에 제품설명서를 자세히 읽어보십시오.
- 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상의하십시오.
- 정해진 용법·용량을 준수하십시오.
- 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※제조의원자 : 대우제약(주) - 부산광역시 시하구 대대로 153 (신평동)
※제 조 자 : (주)다산제약품 - 충청남도 아산시 도고동 덕암길 342
※소비자상담전화 (서울)02-3477-1731 (부산)051-204-3831

최초가정년월일: 2015. 08. 06

작성년월일: 2015. 07. 09



대우제약(주)

부산광역시 사하구 대대로 153 (신평동)

http://www.daewoopharm.com

소비자상담전화 (서울)02-3477-1731 (부산)051-204-3831

※ 이 첨부서 작성일자(2015년 7월 9일)이후 변경된 내용은 http://www.daewoopharm.com나 051-204-3831(대우제약 개발부)에서 확인할 수 있습니다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(9/3,367명, 192)로 간신 생율 0.16%(5/3,367명, 52), 복부내출혈, 복수 각 0.03%(1/3,367명, 22), 문맥혈 항진 위험증, 복통, 위장관출혈, 담관염, 간신노증, 비종양성 폐출혈, 눈꺼풀종반출혈, 위혈관출, 만성 부비동염 각 0.03%(1/3,367명, 12)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발 현율은 인과관계와 상관없이 5.68%(188/3,367명, 2532)로 기승쓰림 0.65%(22/3,367명, 232), 각기 0.62%(21/3,367명, 212), 상복부통 0.30%(10/3,367명, 102), 기침, 간신생율 각 0.24%(8/3,367명, 82), 더러움증 0.21%(7/3,367명, 72), 기승쓰림 0.18%(6/3,367명, 62), 변비, 복통, 하리불증 각 0.16%(5/3,367명, 52), 복부불쾌감, 콧물 각 0.12%(4/3,367명, 42) 등의 순으로 보고되었다.

5. 일반적

- 이 약으로의 치료가 HBV의 성과계나 혈액으로 인한 전염 위험성을 감소시킨다고 밝혀진 바 없으며, 따라서 적절하게 주의를 해야 한다는 것을 환자에게 주지 않아야 한다. 그러므로, 적절한 주의가 수반되어야 한다.
- 음식물과 함께 이 약을 투여할 경우 약 18~20% 정도 흡수가 감소되었다. 따라서 공복에 복 용하도록 한다.
- 저항성

- In cell culture : 세포에 기초한 연구에서, 라미부딘-내성 균주에 대한 엔테카비르 표현형 감수성의 8~30배 저하(reduction)가 발견되었다. 엔테카비르 표현형 감수성에서의 그 이 상의 저하(70배)에는 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 잔기에서의 추가적 저하와 함께, 또는 HBV 종합효소 내 rtI169의 치환유전자 상관없이 이러한 치환들의 조합과 함께 rtM204I/V 또는 rtM204I/V과 rtI180M의 아미노산 치환이 요구된다.
- 임상적 저항성
뉴클레오사이드의 투여 경험이 없는(Nucleoside-naïve) 피험자 : 뉴클레오사이드 투여경험이 없는 환자를 대상으로 한 임상시험(A1463022, A1463027 및 rollover 시험 A1463901)에서 96주까지 이 약을 투여 받은 562명의 피험자로부터의 평가 가능한 검체에서(300 copies/mL, 혈장(HBV DNA) 유전자형 평가를 실시하였다. 96주까지, 2명(2/562 = (1%)의 피험자에서 rtS202G rtM204I/V 및 rtI180M 치환과 함께 rtS202G 아미노산 치환 발생의 증가가 발견되었으며, 이 중 1명은 바이러스 돌표현성(virologic rebound, 최저치에서 > 1log10 iU/mL 이상 증가)을 경험하였다. 또한, rtT184, rtS202, 또는 rtM250 치환이 없는 상태에 서 엔테카비르에 대한 표현형 감수성을 감소시킨, rtM204I/V과 rtI180M, rtI80I, 또는 rtV173L 아미노산 치환 발생이 바이러스 돌표현성을 경험한 피험자 3명(3/562 = (1%)에 서의 HIV에서 발견되었다.

48주 이상 치료를 지속한 환자들 중에 75%(202/269)가 마지막 투여시점(96주 까지)에서 HBV DNA수치가 300 copies/mL 이하를 나타냈다. 96주까지 임상시험에서 정의된 완전 반응(complete response)을 달성하지 못한 HBeAg -양성(n=243) 또는 HBeAg-음성(n=39) 치료 naive 피험자들에게는 rollover 시험에서 이 약을 사용한 치료를 지속할 수 있게 제안되었으며, HBeAg-양성의 완전 반응은 (0.7 MEa/ALT 및 7 x 105 copies/mL) 혈청 HBV DNA(만성 HBeAg)가 소실된 상태이고, HBeAg-음성은 (0.7 MEa/mL HBV DNA)고 ALT가 정상화된 상태이다. 환자들은 추가적으로 144주까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다. 이들 282명의 환자들 중에서 141명의 HBeAg-양성 환자와 8명의 HBeAg-음성 환자들이 추가적인 주 치료 rollover 연구에 참여하 였고 엔테카비르에 대한 내성이 평가되었다. 이 rollover 연구에 참가한 149명의 환자들 중 에서 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 DNA를 보였다. 각각의 대조 값 분리수율로부터 유전자형 평가가 가능한 분리수율을 비교하였을때 엔테카비르 내성과 관련된 새로운 치환들은 발견되지 않았다. 48, 96, 144, 192, 그리고 240주째에 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 엔테카비르 내성 관련 치환들(rtM204I/V 및 rtI180M 치환)이 있는 상태 에서의 누적 발현 가능성은 각각 0.2%, 0.6%, 1.2%, 1.2%, 및 1.2%를 보였다. 라미부딘-내성 피험자 : 라미부딘-내성 HBV 시험들에서(A1463026, A1463014, A1463015, 및 rollover 시험 A1463901) 96주까지 이 약을 투여 받은 190명의 피험자들로부터의 평 가 가능한 검체에 대한 유전자형 평가가 수행되었다. 96주까지, 피험자 22명(22/190=12 %)에서의 HIV에서 rtM204I/V (rtI180V)이 없거나(없는), rtI80V, 또는 rtV173L/M 아미 노산 치환이 있는 상태에서 rtS202, rtT184, 또는 rtM250 (rtI169변화)가 있거나(있는)나 서도 돌표현성인 치환이 나타났으며, 이 중 16명이 바이러스 돌표현성을 경험하였고최고치 치에서 ≥1log10 이상 증가. 이 중 4명은 (300 copies/mL)로 억제되지 않았다. 이러한 4 명의 피험자들에서의 HBV는 기저상태에서 엔테카비르 내성 치환을 보였으며 이후 엔테카 비르 투여를 변경하였다. 22명의 피험자 외에, 3명의 피험자가 rtM204I/V와 rtI180M, rtI 80V, 또는 rtV173L/M의 발생과 함께 바이러스 돌표현성을 경험하였다. 내성 치환의 발생 과 함께 바이러스 돌표현성을 경험한 피험자들부터의 분리수에 대해(n=19), 대조군으로부 터의 엔테카비르 EC50의 중앙 배수 변화(fold-change)값은 기저상태에서 19배 및 비이 러서 돌표현성에서 106 배였다. 48주 이상 치료를 지속한 환자들은 투여 종료(96주 까지) 시에 40%(31/77)가 300 copies/mL 이하의 HBV DNA 수치를 보였다. 96주까지 이 임상시험에서 정의된 완전 반응을 보지 못 한 라미부딘-내성 환자들(n=157) 에게는 엔테카비르 치료를 계속할 수 있게 제안되었다. 환자들은 144주째까지 엔테카비르 1mg을 1일 1회 투여받았다.

이들 환자들 중에서 80명 환자들은 장기간 추적 연구에 참여하였고 엔테카비르에 대한 내 성이 평가되었다. 144주, 192주, 240주(투여 종료 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, 240주째에 rtT184, rtS202, 또는 rtM250 엔테카비르 내성관련 치환들 (rtM204I/V (rtI180M)이 없거나 있거나)은 있는 상태에서의 누적 발현가능성은 각각 6.2%, 15%, 36.3%, 46.6%, 51.6%를 보였다. 6명 환자들의 HBV는 엔테카비르 치료 종단 rtA181/G/S/T 아미노산 치환을 나타냈다. 그리고 이들 중 4명은 rtT184, rtS202, 또는 rtM250에서 엔테카비르 내성관련 치환들을 나타냈고 1명은 기저치에서 rtT184S 치 환을 나타냈다. 기저치에서 rtA181 치환을 나타낸 환자를 가진 7명의 환자들 중에서 2명 은 기저값에서 rtT184, rtS202 또는 rtM250 치환을 나타냈고 다른 2명 엔테카비르 치료 중에 이들 치환을 나타냈다.

교차 내성 : HBV 뉴클레오사이드 유사체들 간에 교차내성이 관찰되었다. 세포기반 분석에 의하면, 엔테카비르는 라미부딘과 탈비라민 저항성 rtM204I/V와 rtI180M 치환을 가진 HBV 에서 이성형 HBV (wild-type HBV)에 비교하여 HBV DNA 함량의 4배, 정도가 8~30배 낮았다. rtI180M, rtI80I/V, 또는 rtV173L 이 있거나 없는 rtM204I/V 치환들은 라미부딘 과 탈비부딘 저항성과 관련이 있으며, 엔테카비르에 대하여 표현형 민감도(phenotypic susceptibility)를 또한 감소시켰다. 이더포비린과 관련된 HIV-238T 또는 rtA181V 치환이 encoding 된 재조합 HBV는 세포 배양 시험에서 엔테카비르에 대한 감수성이 있 었다 (각각 0.3 및 1.1-배 변화). 이더포비린과 저항성 관련 치환을 가진 HBV (HBV harboring adeofiv resistance associated substitutions)에 대한 엔테카비르의 효능은 임상 연구에 서 침범되지 않았다. 엔테카비르와 이더포비린에 불응성 피험자들에서 분리된HBV 는 이더포비린에는 반응성이 있었으나, 라미부딘에는 저항성을 유지하였다.

6. 약동학적 특성

- 흡수 : 건강한 피험자에서 엔테카비르는 신속하게 흡수되어 0.5~1.5시간에 최대 혈장농도 에 도달하였다. 6~10일간 1일 1회 투여한 후 약 2배의 농도를 보이는 정상상태에 도달하 였다. 표준 고지혈제이나 경장식과 함께 엔테카비르 0.5mg을 경구투여 한 결과, 약간의 조 수변인, Cmax의 감소(44~46%), AUC의 감소(18~20%)를 보였다.
- 분포 : 엔테카비르의 추정 분포용적은 전신 수분량을 초과하였으며, 이는 조직으로의 침투 성이 우수하다는 것을 의미한다. in vitro에서 사람의 혈청단백에 대한 단백질결합은 약 13% 이었다.
- 대사 및 배설 : 엔테카비르는 CYP450 효소계의 기질이나 저해제, 유도제가 아니다. 최고 농도에 도달한 후 엔테카비르의 혈장농도는 최종 배설반감기 약 128~149시간으로 bi -exponential하게 감소하였다. 관찰된 약물 농도수치는 1일 1회 투여에서 2배로, 약 24시간 의 유독 농도반감기를 의미하였다. 엔테카비르는 주로 신장을 통해 배설되며, 신장소송은 용 량과 무관하게 360~471mL/min의 사구체여과 및 총체노와 분비 과정을 거친다.
- 만성 B형 간염 감염 환자에게 이 약의 적정 치료기간 및 치료와 간경변 및 간세포손상과 같 은 결과간의 상관관계는 알려지지 있지 않다.

6. 상호작용

- 이 약은 신장으로 주로 배설되기 때문에, 신기능을 감소시키거나 농동작용의 세포관변화에 경쟁 적인 약물과의 병용 또는는 이들 약물의 혈청 농도를 감소시킬 수 있다. 라미부딘, 이더포비린 [D]피부실 및 푸미르산 데노코비어 디소프록실과 병용에서 유인한 약물 상호작용을 초래하였 다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 병 용작용에 대한 영향을 평가하지는 않았다. 엔테카비르를 이들 약물과 병용 투여할 때에는 이 상반작용에 대한 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

In vitro 및 in vivo연구로 이 약의 대사를 평가하였다. 이 약은 시토크롬 P450호소계의 기질 이나 유도제, 저해제가 아니다. 시험에서 보다 약 10,000배 더 높은 농도에서, 이 약은 시험의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6, 2E1을 저해하지 않았다. 시험에서 관찰된 각 50도 약 340배 더 높은 농도에서, 이 약은 시약의 CYP450 효소 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 2B6를 유도하지 않았다. 이 약의 약동학적 특성은 CYP450A3에 의해 매겨지거나, 이를 저해 또는 유도하는 약물과의 병용에 영향을 받지 않을 것이다. 이와 같이, 기지의 CYP 기질의 약동학적특성은 이 약의 병용에 영향을 받지 않을 것이다.

- 안전성용량의 싸이클로스포리나(n=61), 타크로리무스(n=4) 치료를 받고 있는 HIV-감염된 간기능 수여자에 있어서 소규모의 예비연구에서, 이 약의 노출률은 정상 신기능을 가진 건강한 환 자에게에 대한 노출량의 약 2배였다. 병용된 신장 기능이나 피험자들에서 엔테카비르의 노출 륜을 증가시켰다. 이 약과 싸이클로스포리나나, 타크로리무스 등의 약동학적 상호작용 가능성에 대해 서는 구체적으로 평가되지 않았다. 싸이클로스포리나나, 타크로리무스와 같이 신기능에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 투여 받았거나 투여 중인 간기능 수여자에서 이 약을 투여하기 전이나 투여 중에는 신기능을 주의하여 관찰해야 한다.