아데포비어의 안전성 및 유효성 평가를 위한 시판 후 조사

¹경북대학교 의과전문대학원 내과학교실, ²글락소스미스클라인

신근영¹, 최홍미², 오신영², 김준형², 이일섭², 권영오¹

=Abstract=

Post-Marketing Surveillance for the Safety and Effectiveness of Adefovir in Patients with Chronic Hepatitis B

Keun Young Shin¹, Hong-Mi Choi², Shin-Young Oh², Joon Hyung Kim²,
Yil-Seob Lee², Young Oh Kweon¹

¹Department of Internal Medicine, Liver Research Institute Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea, ²GlaxoSmithKlineKorea, Seoul, Korea

Background: To investigate the safety and effectiveness of adefovir in Korean patients with chronic hepatitis B, an observational study was carried out.

Methods: A total of 4,393 patients with chronic hepatitis B were enrolled from February 2004 to February 2010. For the safety assessment, investigators recorded the occurrence of observed and patient-reported adverse events (AEs) throughout the course of treatment. Antiviral effectiveness was assessed by measuring the degree of symptom improvement and the reduction of HBV DNA after 12 weeks of treatment.

Results: Of the 4,393 patients, 4,158 patients were evaluated for safety and 3,867 patients for effectiveness assessment. A total of 118 AEs were reported in 4,158 patients (1.8 %). The most frequent AE was hepatic failure (0.2 %) followed by coughing (0.2 %), hepatic neoplasm (0.2 %), abdominal pain (0.1 %), dyspepsia (0.1 %), nausea (0.1 %), flatulence (0.1 %), hepatic cirrhosis (0.1 %), asthenia (0.1 %), increase in sputum production (0.1 %), and varicose vein (0.1 %). The incidence of unexpected AEs was 0.9 %. Forty-nine cases of serious AE were reported in 32 patients but all of those were thought to be unrelated to adefovir according to physician's evaluations. The rate of subjects with well effectiveness was 96.2 %.

Conclusion: Adefovir was clinically well tolerated and effective in treatment of chronic hepatitis B patients.

Key words: Adefovir, Antiviral agents, Hepatitis B, Satety, Effectiveness

본 연구는 GSK의 연구비로 수행되었음.

교신저자: 권영오

소 속: 경북대학교 의과전문대학원 내과학교실

주 소: 대구광역시 중구 삼덕2가 50번지 (우 700-721)

전화번호: 053-420-5518, 팩스: 053-425-9997, E-mail: yokweon@knu.ac.kr

접수일자: 2011. 10. 31. 수정일: 2011. 12. 22. 게재확정일: 2011. 12. 26.

서 론

B형 간염 바이러스 감염은 아시아-태평양 지역에서 간질환의 주된 원인으로 만성 간염에서부터 간경변, 간세포암까지 다양하게 진행할 수 있다.^{1,2)} 이러한 만성 간질환으로의 진행을 방지하기 위한 항바이러스 치료로 현재 경구용 뉴클레오시(티)드 유사체가 널리 사용되고 있으며,³⁾ 그 중 라미부딘은 바이러스 증식 억제 효과와 조직 소견의 호전, HBe 항원의 소실, 혈청 alanine aminotransferase (ALT)의 감소 효과를 기대할 수 있으며 비용 면에서도 우수하여 널리 사용되고 있다.⁴⁻⁶⁾ 그러나 장기간 투여 시 라미부딘 내성 돌연변이의 발생 빈도 증가가 문제시되며, 이 경우 바이러스 증식 억제 효과가 감소하여 90 % 이상의 환자에서 바이러스 돌과 현상과 혈청 ALT치의 상승이 나타났다.⁷⁾

아데포비어는 경구용 핵산 유도체로 HBV의 역전사 및 DNA 중합과정을 차단하며 HBV DNA에 융합되어 연쇄반응을 중단시키며, 야생형뿐만 아니라 라미부딘 내성 돌연변이 바이러스에 대해서도 증식 억제효과가 있는 것으로 알려져 있어 라미부딘 내성 발생 시 중요한 대안으로 효과적으로 사용되고 있다.⁷⁻¹⁰⁾ 현재까지 알려진 아데포비어의 치료효과는 HBeAg 양성인 만성 간염 환자 515명을 대상으로 48주간 투약한 3상 임상연구¹¹⁾에서 아데포비어 10 mg으로 치료하였을 때 혈청 HBV DNA의 감소가 3.5 log₁₀ copies/mL로 위약 투여 대조군이 0.6 log₁₀ copies/mL 감소한 것에 비하여 유의한 차이를 보였고 HBeAg 혈청전환율과 조직학적 소견에서도 통계적으로 유의하게 호전소견을 보였다. 또한 HBeAg 음성 만성 간염 환자 185명에서 48주간 아데포비어 10 mg 혹은 위약군의 효과를 비교한 연구에서¹²⁾ 혈청 HBV

DNA가 400 copies/mL 미만으로 감소하는 경우는 각각 51 %, 0 %로 양군 간에 유의한 차이가 있었다.

아데포비어 사용과 관련되어 보고된 유해사례로 혈청 creatinine의 상승 또는 혈청 인의 감소를 특징으로 하는 신독성이 있는데 이런 신독성의 빈도와 중증도는 용량 의존적이며 하루 10 mg의 저용량 아데포비어를 사용한 경우에는 신장에 안전하다고 알려져 있다.^{13,14)}

아데포비어가 국내에 시판된 이후 치료 성적과 안전성에 대한 연구보고가 있었으나 대규모의 국내 환자들을 대상으로 한 보고는 드문 실정이다. 따라서 본 연구에서는 아데포비어를 투여 받은 환자들을 대상으로 유해사례 발현 상황을 파악하고 안전성과 유효성에 영향을 미치는 것으로 사료되는 요인과 해당 의약품 고유의 문제로 정확하게 알려져 있지 않은 기전이나 유효성·안전성에 관한 사항을 규명하기 위하여 다기관 시판 후 조사를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

2004년 2월부터 2010년 2월까지 209개 병원을 방문한 만성 B형 간염 바이러스 감염증 환자 4393명을 대상으로 시판 후 조사를 시행하였다. 대상환자 선정기준으로는 혈청 아미노전달효소 (ALT 또는 AST)가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 B형 간염 바이러스 감염증 환자를 대상으로 성인에게 1일 1회 10 mg을 투여하였고 혈청 creatinine 청소율이 50 mL/min 미만인 대상자에서는 투여 간격을 조절하였다.

안전성 평가를 위하여 아데포비어 투여 시작 일 이후 발현된 모든 유해사례를 약제와의 인과

Table 1. Baseline characteristics of patients

		N=4158	
Female		n	(%)
Sex	Men	3,280	(79.0)
	Women	874	(21.0)
	Missing		4
	Mean $\pm$ SD	43.9	$\pm$ 11.0
	Median	44	
	Range	11	~ 85
	~19		23 (0.6)
Age (year)	20~29		446 (10.7)
	30~39		928 (22.3)
	40~49		1510 (36.5)
	50~59		890 (21.5)
	60~69		301 (7.3)
	70~		44 (1.1)
	Missing		16
History of allergy	Yes	10	(0.2)
	No	4,118	(99.8)
	Missing		30
	Mean $\pm$ SD	23.4	$\pm$ 2.5
Body mass index (kg/m ²)	Median	23.3	
	Range	15.6	~ 34.9
	Missing		1268
	Mean $\pm$ SD	9.9	$\pm$ 8.2
Illness duration (year)	Median	7.5	
	Missing		631
	Yes	31	(0.8)
Renal impairment	No	4,127	(99.3)
	Yes	3,767	(90.6)
	No	391	(9.4)
Previous medication	Interferon		97 (2.6)
	Oral antiviral agents		3,756 (99.7)
	Others		29 (0.8)
	Yes	3,899	(93.8)
Complication	No	259	(6.2)
	Mean $\pm$ SD	143.2	$\pm$ 77.8
Treatment duration (day)	Median	115	

관계에 상관없이 기록하였고, 임상상의 진료 시 발견된 모든 바람직하지 않은 의학적 소견의 변화(활력징후 및 임상검사, 실험실검사 이상치 포함)와 아데포비어 투여와 관련한 유해사례를 모두 포함하도록 하였다.

유효성은 아데포비어 12주 투여 완료 후 연구자의 판단에 따라 증상개선도를 평가하여 개선, 불변, 악화, 판정불능으로 구분하고 개선을 유효

로, 불변과 악화는 무효로 판정하였고, 판정불능은 유효성 평가대상에서 제외하였다.

각 요인별 Chi-square test 또는 Fisher's exact test 등을 통해 유의성을 평가하였고 이 중 통계학적으로 또는 임상적으로 의미 있는 변수를 포함한 로지스틱 회귀모델을 통해 안전성 또는 유효성에 영향을 미치는 요인을 평가하였다. 모든 자료 처리는 SAS 9.1 version을 이용하였다.

Table 2. Serious adverse events

Adverse event [†]	Number of patients		Number of events	
	n(%)		n	
Liver and biliary system disorders	16(0.4)		[18]	
	Hepatic failure		[9]	
	Liver cirrhosis		[4]	
	Jaundice		[2]	
	Hepatic encephalopathy		[2]	
	ALT/AST elevation		[1]	
Neoplasm	7(0.2)		[8]	
	Hepatic neoplasm		[7]	
	Lung cancer		[1]	
Gastro-intestinal system disorders	4(0.1)		[6]	
	Abdominal pain		[3]	
	Tarry stool		[1]	
	Gastric ulcer bleeding		[1]	
	Hematemesis		[1]	
Vascular (extracardiac) disorders	4(0.1)		[4]	
	Varix		[4]	
Musculo-skeletal system disorders	3(0.1)		[3]	
	Myalgia		[1]	
	Necrotizing fascitis		[1]	
	Fracture		[1]	
Respiratory system disorders	3(0.1)		[3]	
	Pneumonia		[2]	
	Dyspnea		[1]	
Central & peripheral nervous system disorders	1(0.1)		[2]	
	Numbness		[2]	
Body as a whole - general disorders	2(0.1)		[2]	
	Ascites		[1]	
	Fever		[1]	
Reproductive disorders	1(0.1)		[1]	
	Inguinal hernia		[1]	
Red blood cell disorders	1(0.1)		[1]	
	Pancytopenia		[1]	
Skin and appendages disorders	1(0.1)		[1]	
	Rash		[1]	
Total	32(0.8)		[49]	

[†]: Based on WHO Adverse Reactions Terminology (WHOART) dictionary.

결 과

1. 연구대상자의 특성

등록된 4393명의 환자 중에서 등록 전 투약된 증례 146명, 이중등록 77명, 허가증 외 투여용량 9명, 조사대상외약품 기투여 1명, 조사내용 불분명 1명 그리고 조사대상외약품 미복용 1명을 제

외한 4,158명에 대하여 안전성 평가가 실시되었으며, 유효성 평가는 안전성 평가 대상자 중 본제 12주 미만 투여례 250명, 유효성 평가가 누락인 대상자 15명과 유효성 평가결과가 평가불능인 대상자 26명을 제외한 3,867명에서 실시되었다.

연구대상자 중 남성이 79.0 %, 여성이 21.0 %이었으며, 평균 연령은 43.9 ± 11.0 세였다(Table 1).

Table 3. Adverse events according to patient's baseline characteristics

		Adverse event -Yes			Adverse event -No		Sum		P-value [†]
		n	(%)	[95 %CI] lower upper	n	(%)	n	(%)	
Sex	Men	54	(1.7)	[1.2, 2.1]	3,226	(98.4)	3,280	(79.0)	0.202
	Women	20	(2.3)	[1.3, 3.3]	854	(97.7)	874	(21.0)	
Age (year)	0~18	0	(0.0)	[0.0, 0.0]	15	(100.0)	15	(0.4)	0.011
	19~64	67	(1.7)	[1.3, 2.1]	3,922	(98.3)	3,989	(96.3)	
	65~	7	(5.1)	[1.4, 8.7]	131	(94.9)	138	(3.3)	
History of allergy	Yes	3	(30.0)	[1.6, 58.4]	7	(70.0)	10	(0.2)	0.001
	No	71	(1.7)	[1.3, 2.1]	4,047	(98.3)	4,118	(99.8)	
Illness duration (year)	<5	19	(1.9)	[1.0, 2.7]	1,007	(98.2)	1,026	(29.1)	0.518
	5≤ <10	15	(1.5)	[0.8, 2.3]	985	(98.5)	1,000	(28.4)	
	10≤ <20	23	(2.2)	[1.3, 3.1]	1,012	(97.8)	1,035	(29.4)	
	20≤	6	(1.3)	[0.3, 2.3]	460	(98.7)	466	(13.2)	
Previous medication	Yes	68	(1.8)	[1.4, 2.2]	3,699	(98.2)	3,767	(90.6)	0.700
	No	6	(1.5)	[0.3, 2.8]	385	(98.5)	391	(9.4)	
Complication	Yes	22	(8.5)	[5.1, 11.9]	237	(91.5)	259	(6.2)	<0.001
	No	52	(1.3)	[1.0, 1.7]	3,847	(98.7)	3,899	(93.8)	

†: Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. CI: Confidence interval.

조사대상자의 본제 투여 전 특성 중, 유병기간은 평균 9.90 ± 8.15 년이었으며, 유병기간은 10년~20년 미만인 대상자가 29.4 %로 가장 많았으며, 그 다음으로는 5년 미만인 대상자 29.1 %, 5년~10년 미만인 대상자 28.4 %, 20년 이상인 대상자 13.2 %순이었다. 대상자 중 신장장애가 있는 대상자는 0.8 %였다. 본제 투여 전 치료력에 대하여 중복 집계한 결과, 본제 투여 전 치료력이 있었던 대상자는 90.6 %이었다. 본제 투여 전 치료력은 다른 항바이러스제가 99.7 %로 대부분이었고, 그 외 인터페론이 2.6 %, 기타 치료제를 투여 받은 대상자는 0.8 %이었다. 합병증이 있는 대상자는 93.8 %이었고, 본제의 평균 투여기간은 143일이었다.

2. 안전성 평가

안전성 평가대상자 4,158명 중, 유해사례 발현율은 1.8 %로 118건이 보고되었다. 이 중, 약물유해반응 발현율은 0.7 %로 40건이었으며, 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.9 %로 61건, 중대한 유

해사례 발현율은 0.8 %로 49건으로 각각 보고되었다.

조사된 중대한 유해사례는 간부전 9건으로 가장 많았으며, 경과를 모두 사망이었다. 그 다음으로는 간 신생물 7건으로 경과를 소실됨 3건, 사망 2건, 불명 1건, 소실되지 않음 1건으로 나타났다. 간경변증 4건의 경과를 사망 3건, 소실됨 1건으로 보고되었다. 중증도에서는 중증이 27건으로 가장 많았고, 중등증이 13건, 경증이 1건이었으며 8건은 불명이었다. 중대한 유해사례의 경과를 사망이 23건으로 가장 많았고, 그 다음으로는 소실됨 17건, 불명 6건, 소실 안됨 2건, 소실(후유증) 있음 1건 순이었다. 그러나 본제와의 인과관계에서는 발진과 황달, 복통 3건의 불명을 제외하고, 모두 관련이 없는 것으로 판단되었다. 본제 관련 조치로는 대부분이 변화 없음으로 37건이었고, 영구투여중지가 3건, 일시 투여중지가 2건, 모름이 4건이었으며 3건은 불명이었다(Table 2).

안전성 평가대상자 중, 예상하지 못한 유해사례

Table 4. Adverse events according to the difference of medication

		Adverse event -Yes			Adverse event -No		Sum		P-value [†]
		n	(%)	[95 % ^{CI}] lower upper	n	(%)	n	(%)	
Medication duration (day)	≤115	42	(2.0)	[1.4, 2.7]	2,019	(98.0)	2,061	(50.3)	0.169
	>115	30	(1.5)	[1.0, 2.0]	2,006	(98.5)	2,036	(49.7)	
Total amount [‡] (mg)	≤1,150	42	(2.0)	[1.4, 2.7]	2,019	(98.0)	2,061	(50.3)	0.169
	>1,150	30	(1.5)	[1.0, 2.0]	2,006	(98.5)	2,036	(49.7)	
Combined drug	Yes	66	(5.2)	[4.0, 6.4]	1,208	(94.8)	1,274	(30.6)	<.001
	No	8	(0.3)	[0.1, 0.5]	2,876	(99.7)	2,884	(69.4)	

†: Pearson's chi-square test. ‡: it means sum of dose prescribed during study. CI: Confidence interval.

발현율은 0.9 %로 61건이 보고되었다. 본제가 만성 B형 간염 바이러스 감염증 환자를 대상으로 한 약제임을 고려할 때, 간담도계와 관련된 유해사례가 가장 많이 발생하였으나 일부 가래증가, 정맥류 등의 예상하지 못한 유해사례가 나타났다. 예상하지 못한 유해사례의 본제와의 인과관계에 대한 조사결과 명확히 관련이 있는 것으로 평가된 유해사례는 내성 1건이었다. 관련 있다고 평가된 유해사례는 피로 1건이었고 관련이 있을 가능성이 있다고 판단된 유해사례는 8건으로 비뇨기계 4건(고질소혈증, 단백뇨, 배뇨곤란, 요도질환), 전신 2건(피로 2건) 그 외 국소피부반응 및 가래증가가 각각 1건 이었다. 그 외 인과관계가 불명인 예상하지 못한 유해사례는 7건으로 적혈구이상 2건 및 황달, 골수과다형성, 골수기능억제, 비장비대, 복수가 각각 1건이었다. 본제관련조치로는 대부분 변화 없음으로 46건이었고, 영구투여중지 2건, 일시 투여중지 3건, 모름이 2건이었다. 경과를 사망이 14건이었으나, 모두 본제와 관련이 없는 것으로 판단되었고, 소실됨이 17건, 소실(후유증) 있음이 1건, 소실 안됨이 4건, 불명이 25건으로 보고되었다.

조사된 대상자의 성별, 연령, 알리지력, 유병기간, 본제 투여 전 치료력 및 합병증유무에 따른 유해사례 발현율을 분석하였다(Table 3). 성별의 경

우, 여성의 유해사례 발현율은 2.3 %로 남성의 유해사례 발현율 1.7 %보다 다소 높았다. 연령의 경우, 소아청소년, 성인, 고령자로 분류하였을 때, 소아청소년에게서는 유해사례가 보고되지 않았으나 65세 이상의 고령자의 유해사례 발현율은 5.1 %로 19-64세의 성인의 발현율 1.7 %보다 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.011$). 알리지력이 있는 대상자의 유해사례 발현율은 30.0 %로 알리지력이 없는 대상자의 유해사례 발현율 1.7 %보다 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.001$). 유병기간이 10년~20년 미만인 대상자의 유해사례 발현율은 2.2 %로 5년 미만인 대상자의 유해사례 발현율 1.9 %, 5년~10년 미만인 대상자의 유해사례 발현율 1.5 %, 20년 이상인 대상자의 유해사례 발현율 1.3 %보다 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 본제 투여 전 치료력이 있는 대상자의 유해사례 발현율은 1.8 %로 그렇지 않은 대상자의 유해사례 발현율 1.5 %보다 다소 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 합병증이 있는 대상자의 유해사례 발현율은 8.5 %로 그렇지 않은 대상자의 유해사례 발현율 1.3 %보다 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.001$). 기초정보별로 살펴본 유해사례 발현율 중 통계적으로 유의한 결과를 보이는 요인은 연령, 알리지력, 합병증이었다.

치료 현황 별로 유해사례와 관련된 요인은 투

Table 5. Factors associated with the adverse effects of adefovir

		Odds Ratio	95 % ^{CI} [Lower, Upper]	P-value [*]
Sex	Men / Women	1.0	[0.6, 1.7]	0.916
Age		1.0	[1.0, 1.1]	0.025
History of allergy	Yes / No	6.7	[1.6, 28.5]	0.010
Renal impairment	Yes / No	0.5	[0.1, 4.9]	0.584
Previous medication	Yes / No	0.6	[0.2, 1.4]	0.216
Complications	Yes / No	2.3	[1.3, 4.1]	0.005
Total amount [‡]	>1150 mg / ≤1150 mg	0.6	[0.4, 1.0]	0.045
Combined drug	Yes / No	16.6	[7.7, 35.5]	<0.000

^{*}: p-value from Logistic regression model. [‡]: it means sum of dose prescribed during study. CI: Confidence interval.

여기간, 총투여량, 병용약물 등이 있었다. 각 요인 별 분석결과(Table 4), 투여기간에서는 115일 이하 대상자의 유해사례 발현율이 2.0 %로 115일 초과 대상자의 유해사례 발현율이 1.5 %에 비해 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 총투여량에서는 1,150 mg 이하 대상자의 유해사례 발현율이 2.0 %로 1,150 mg 초과 대상자의 유해사례 발현율 1.5 %에 비해 높았다. 병용약물에서는 병용약물이 있는 대상자의 유해사례 발현율이 5.2 %로 병용약물이 없는 대상자의 유해사례 발현율 0.3 %에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p<0.001$).

본 조사대상자 중, 24개월~만12세 미만 어린이와 만 12세~만19세 미만 청소년에서는 유해사례가 발현되지 않았고, 19세 이상 대상자의 유해사례 발현율은 1.8 %이었다. 65세 이상 고령자 유해사례 발현율은 5.1 %로 65세 미만 대상자 유해사례 발현율 1.7 %보다 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.011$). 고령자에서 발현된 유해사례는 총 9건으로 간부전 및 기침증가가 각각 2건 그 외 가래증가, 간경변증, 간신생물, 골절 및 배뇨곤란이 각각 1건이었다. 임신부에서는 유해사례가 발현되지 않았으며, 신장장애가 있는 대상자 1명에서 발현된 유해사례는 피로였고, 유해사례 발현율은 3.2

%로 그렇지 않은 대상자 유해사례 발현율 1.8 %보다 다소 높았다.

전체 안전성 평가대상자 4,158명 중, 총 74명에서 보고된 118건의 유해사례의 발현에 영향을 미치는 요인을 파악하기 위해 조사된 요인 중, 성별, 연령, 알리지력, 신장애, 본제 투여 전 치료력, 합병증, 총투여량, 병용약물을 설명변수로 한 후, 로지스틱 회귀분석을 실시하여 각 변수의 유의성을 분석하였다(Table 5). 로지스틱 회귀분석결과, 유해사례 발현과 연관성이 있는 것으로 보이는 요인으로서는 나이, 알리지력, 합병증, 총투여량, 병용약물이었다. 구체적으로는 알리지력이 있는 대상자, 합병증이 있는 대상자, 총투여량이 1,150 mg 이하인 대상자 및 병용약물이 있는 대상자에서 그렇지 않은 대상자에 비해 유해사례가 발현될 가능성이 더 높은 것으로 분석되었다.

발현된 유해사례의 본제와의 인과관계를 명확히 관련 있음/관련 있다고 생각됨/관련 있을 가능성 있음/관련 없다고 생각됨/불명으로 구분하여 조사한 결과, 총 118건의 유해사례 중, 관련 없다고 생각됨으로 평가된 유해사례가 66.1 %로 가장 많았고, 관련 있을 가능성 있음으로 평가된 유해사례가 20.3 %, 불명(판정불능)으로 평가된 유해사례가 11.8 %, 명확히 관련 있음과 관련이 있다

Table 6. Effectiveness according to baseline characteristics

		Effectiveness -Yes		Effectiveness -No		Sum		P-value [†]
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Sex	Men	2,928	(96.3)	113	(3.7)	3,041	(78.7)	0.381
	Women	786	(95.6)	36	(4.4)	822	(21.3)	
Age (year)	0~18	14	(100.0)	0	(0.0)	14	(0.4)	0.639
	19~64	3571	(96.2)	142	(3.8)	3713	(96.4)	
	65~	118	(95.2)	6	(4.8)	124	(3.2)	
History of allergy	Yes	10	(100.0)	0	(0.0)	10	(0.3)	0.525
	No	3,679	(96.1)	149	(3.9)	3,828	(99.7)	
Illness duration (year)	<5	880	(95.3)	43	(4.7)	923	(28.1)	0.191
	5≤ <10	897	(95.4)	43	(4.6)	940	(28.7)	
	10≤ <20	941	(96.6)	33	(3.4)	974	(29.7)	
	20≤	432	(97.3)	12	(2.7)	444	(13.5)	
Previous medication	Yes	3,376	(96.3)	129	(3.7)	3,505	(90.6)	0.083
	No	342	(94.5)	20	(5.5)	362	(9.4)	
Complications	Yes	211	(92.5)	17	(7.5)	228	(5.9)	0.004
	No	3,507	(96.4)	132	(3.6)	3,639	(94.1)	

†: Pearson's chi-square test.

고 생각됨으로 평가된 유해사례가 각각 0.9 % 순으로 조사되었다. 따라서, 발현된 유해사례 총 118건 중, 관련 없다고 생각된 66.1 %를 제외한 33.9 %가 본제와의 관련성을 배제할 수 없는 약물유해반응으로 조사되었다.

3. 유효성 평가

유효성 평가 대상자 3,867명에 대한 전반적인 개선도를 분석한 결과, '개선' 96.2 %로 가장 많았고, '불변' 3.5 %, '악화' 0.4 %순으로 조사되었다. 개선도를 바탕으로 전반적인 유효성을 평가한 결과, '유효'로 평가된 대상자가 96.2 %, '무효'로 평가된 대상자가 3.9 %로 각각 조사되었다.

조사대상자의 기초정보, 즉 성별, 연령, 알리지력, 유병기간, 본제 투여 전 치료력, 합병증을 아래 표에 요약 정리하였다(Table 6). 성별의 경우, 남성의 유효율이 96.3 %로 여성의 유효율 95.6 %보다 다소 높았다. 연령의 경우, 연령대별로는 18세 이하 대상자의 유효율이 100 %로 19~64세 대

상자의 유효율 96.2 %, 60세 이상 대상자의 유효율 95.1 %보다 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 알리지력이 있는 대상자의 유효율은 100 %였으며, 유병기간이 20년 이상인 대상자의 유효율이 97.3 %로 가장 높았고, 10년 ~20년 미만인 대상자의 유효율 96.6 %와 5년~10년 미만인 대상자의 유효율 95.4 % 및 5년 미만인 대상자의 유효율 95.3 %보다 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 아니었다. 본제 투여 전 치료력이 있는 대상자 유효율은 96.3 %로 그렇지 않은 대상자 유효율 94.5 %보다 높았다. 합병증이 없는 대상자에서 유효율은 96.4 %로 합병증이 있는 대상자 유효율 92.5 %보다 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.004).

치료 현황 별 유효여부와 관련된 요인은 투여기간, 총투여량, 병용약물 등이 있었다. 각 요인별 분석결과(Table 7), 투여기간에서는 115일 이하인 대상자의 유효율이 96.9 %로 115일 초과인 대상자의 유효율 95.5 %보다 높았고(p=0.025), 총투여

Table 7. Effectiveness according to the difference of medication

		Effectiveness -Yes		Effectiveness -No		Sum		P-value [†]
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Medication duration (day)	≤115	1,795	(96.9)	58	(3.1)	1,853	(47.9)	0.025
	>115	1,923	(95.5)	91	(4.5)	2,014	(52.1)	
Total amount [‡] (mg)	≤1,150	1,795	(96.9)	58	(3.1)	1,853	(47.9)	0.025
	>1,150	1,923	(95.5)	91	(4.5)	2,014	(52.1)	
Combined drug	Yes	1,089	(94.9)	59	(5.1)	1,148	(29.7)	0.007
	No	2,629	(96.7)	90	(3.3)	2,719	(70.3)	

†: Pearson's chi-square test. ‡: it means sum of dose prescribed during study.

량에서는 1,150 mg 이하인 대상자의 유효율 96.9 %로 1,150 mg 초과인 대상자의 유효율 95.5 %에 비해 높았으며($p=0.025$), 병용약물에서는 병용약물이 없는 대상자의 유효율이 96.7 %로 병용약물이 있는 대상자의 유효율 94.9 %에 비해 높았다($p=0.007$). 치료 현황의 각 요인별 유효여부는 모두 통계적으로 유의한 차이가 나타났다.

본 조사대상자 중, 24개월~만12세 미만 어린이, 만12세~만19세 미만 청소년과 임산부, 신장애가 있는 대상자에서 유효율은 100 %였다. 65세 미만 대상자에서는 유효율이 96.2 %로 65세 고령자 유효율 95.2 %보다 다소 높았으나, 통계적으로 유의한 차이가 아닌 것으로 나타나 특수 조사대상자에서의 유효성에 대한 특이성은 없는 것으로 조사되었다.

조사기간 동안, 본제의 전반적인 유효율은 96.2 %였다. 유효여부에 영향을 미칠 수 있는 요인을 파악하기 위해 조사된 요인 중 분석 가능한 요인, 즉 성별, 연령, 본제 투여 전 치료력, 합병증, 총 투여량 및 병용약물을 독립변수로 하고, 유효여부를 종속변수로 하여 로지스틱 회귀분석을 실시하였다(Table 8). 분석결과, 유효여부와 연관성이 있는 것으로 보이는 요인으로는 본제 투여 전 치료력, 합병증, 총 투여량 및 병용약물이 있었다. 구체적으로는 본제 투여 전 치료력이 있는 대상자,

합병증이 없는 대상자, 총투여량이 1,150 mg 이하인 대상자 그리고 병용약물이 없는 대상자가 그렇지 않은 대상자에 비해 유효할 가능성이 더 높은 것으로 분석되었다.

고 찰

조사기간 동안 4158명의 만성 B형 간염 환자에서 유해사례 발현율은 1.8 %였고, 그 중 본제와의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 0.7 %로 보고된 유해사례의 60 %이상이 본제와 관련성이 없는 것으로 평가되었다. 본 재심사 기간 중 중대한 유해사례는 32명(0.8 %)에서 49건이 보고되었다. 조사된 중대한 유해사례는 간부전 9건으로 가장 많았고 그 다음으로는 간신생물 7건, 간경변증과 정맥류가 각각 4건 등의 순으로 보고되었다. 중대한 유해사례의 본제와의 인과관계에서는 발진과 황달, 복통 3건의 불명을 제외하고, 모두 관련이 없는 것으로 조사되었다.

65명의 e항원 양성 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 아데포비어 투여 후 5년의 추적연구 결과¹⁵⁾에서는 42명(65 %)에서 치료와 관계 있을 것으로 생각되는 유해사례가 보고되었고, 9명(14 %)의 환자에서 중대한 유해사례가 발생하였으나 이러한 중대한 유해사례들은 모두 아데포비어 투여

Table 8. Factors associated with the effectiveness of adefovir

		Odds Ratio	95 % ^{CI} [Lower, Upper]	P-value [*]
Sex	Men/ Women	1.1	[0.8, 1.7]	0.575
Age		1.0	[1.0, 1.0]	0.397
Previous medication	Yes/ No	1.7	[1.1, 2.9]	0.032
Complications	Yes/ No	0.6	[0.3, 1.0]	0.036
Total amount [‡]	>1150 mg / ≤1150 mg	0.7	[0.5, 0.9]	0.018
Combined drug	Yes/ No	0.7	[0.5, 1.0]	0.045

†: p-value from Logistic regression model. ‡: it means sum of dose prescribed during study. CI: Confidence interval.

와는 관련성이 밝혀지지 않았다. 이 연구에서 6명의 환자들의 혈청 creatinine 상승이 관찰되었으나 grade 3, 4 이상(>3 mg/dL)의 상승은 없었다. 또한 125명의 e항원 음성 만성 B형 간염 환자를 대상으로 한 5년간의 아데포비어 장기치료성적에서¹⁶⁾ 부작용인 신기능 장애는 3 %에서만 혈청 creatinine의 경한 상승이 관찰되었다.

유해사례 발현에 영향을 미치는 요인을 살펴보기 위해 다변량 분석을 실시한 결과 알리지력이 있는 대상자, 합병증이 있는 대상자, 총투여량이 1,150 mg 이하인 대상자 및 병용약물이 있는 대상자에서 그렇지 않은 대상자에 비해 유해사례가 발현될 가능성이 더 높은 것으로 분석되었다. 알리지력은 전체 대상자 중 0.24 %였고 발현된 유해사례가 기침증가, 가래증가 및 ‘ALT 및 AST 상승’이었다. 이러한 유해사례는 알리지력과 직접적인 관련이 적을 것으로 예상되는 바 본 요인이 임상적으로 주요한 사항은 아닐 것으로 사료된다. 또한 본제 적응증 외 간장애가 있는 대상자 및 합병증이 있는 대상자에서의 유해사례 발현 증가는 본제의 영향도 배제할 수는 없으나 질환의 특성으로 인한 유해사례 발현 가능성도 있을 것으

로 판단된다. 총투여량이 적은 대상자에서의 유해사례 증가는 투여량의 직접적인 영향보다는 총투여량이 적은 대상자의 다른 특성에 따른 유의성으로 판단된다. 병용약물의 경우 대부분 간장애와 관련된 약물이어서 유해사례 발현과 일부 관련성이 있을 것으로 판단되나 앞에서 언급한 간장애 및 합병증과 같은 다른 요인과의 복합적인 영향의 가능성도 있을 것으로 사료된다.

유효성 평가 결과 전반적인 유효율은 96.2 %로 조사되었다. 유효여부에 영향을 미치는 요인을 살펴보기 위해 다변량 분석을 실시한 결과, 본제 투여 전 치료력이 있는 대상자, 합병증이 없는 대상자, 총투여량이 1,150 mg 이하인 대상자, 병용약물이 없는 대상자가 그렇지 않은 대상자에 비해 유효할 가능성이 더 높은 것으로 분석되었다. 즉 전 치료가 없고 합병증이 없는 등 질병의 중증도가 심하지 않을 것으로 예상되는 대상자에서 유효율이 높은 것으로 분석된 결과로 임상적으로 주목할 만한 사항은 아닌 것으로 사료된다.

결론적으로 이번 연구결과, 만성 B형 간염 바이러스 감염증 치료를 위하여 아데포비어 투여 시 임상적으로 안전하고 유효한 것으로 나타났다.

그러나, 만성 B형 간염의 특성상 장기적인 투여가 필요하다는 점을 고려할 때 향후 임상현장에서 자발적 보고 등을 포함하여 지속적으로 유해 사례에 대한 정보를 수집하는 것이 반드시 필요하며, 본 보고의 결과 및 이후 수집되는 정보가 과학적이고, 윤리적인 고려에 따라 사용에 반영될 수 있도록 하여야 할 것이다.

참고문헌

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2002;2(7):395-403.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 1997;337:1733-1745.
3. Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology*, 2007;132(4):1586-1594.
4. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, 1999;341:1256-1263.
5. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003;125(6):1714-1722.
6. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*, 2000;119(1):172-180.
7. Chin R, Shaw T, Torresi J, Sozzi V, Trautwein C, Bock T, Manns M, Isom H, Furman P, Locarnini S. In vitro susceptibilities of wild-type or drug-resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane and 2'-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001;45(9):2495-2501.
8. Lee KS and Kim DJ. Management of Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol*, 2007;13(4):447-488. (Korean)
9. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*, 2007;133(5):1445-1451.
10. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, Gibbs CS, Brosgart C, Fry J, Namini H, Katlama C, Poynard T. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet*, 2001;358(9283):718-723.
11. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003;348:808-816.
12. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003;348:800-807.
13. Kahn J, Lagakos S, Wulfsohn M, Cherng D, Miller M, Cherrington J, Hardy D, Beall G, Cooper R, Murphy R, Basgoz N, Ng E, Deeks S, Winslow D, Toole JJ, Coakley D. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999;282(24):2305-2312.
14. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, Marcellini P, Hadziyannis SJ, Currie G, Brosgart CL, Westland C, Arterbrun S,

- Deray G; Adefovir Dipivoxil International 437 Study Group; Adefovir Dipivoxil International 438 Study Group. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int*, 2004;66:1153-1158.
15. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008;48(3):750-758.
16. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*, 2006;131(6):1743-1751.