안전성·유효성 검토서

(최초, 변경)

2005년 12월 29일

담당자	연구관	팀 장
임화경	박창원	김인규

① 신청자	한국화이자제약(주)	② 문서번호	407500(2005.11.9.)
③ 제품명	브이펜드주사200mg	④ 분류번호	수입(독일), 전문, 629
⑤원료약품분량 (주성분)	1바이알(3,400 mg)중 보리코나졸(주사용) (별규) 200 mg		
⑥ 성상	기허가사항과 동일		
⑦ 신청 효능·효과	브이펜드는 다음과 같은 진균 감염에 대한 치료에 사용됩니다. - 침습성 *Aspergillus* 감염에 대한 치료 임상시험에서 얻은 분리균주의 대부분은 *Aspergillus fumigatus*이었습니다. 균배양을 통해 *A. fumigatus* 이외의 다른 *Aspergillus* 균주에 대한 질환인 것으로 확인된 예도 소수 있었습니다. - **호중구 감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염: 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염** - *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*의 무성생식형)과 *Fusarium* 속(*Fusarium solani* 포함)에 의한 중증 진균감염 중 다른 치료법에 대해 내약성이 나쁘거나 불응성인 환자에 대한 치료		
⑧ 신청 용법·용량	아래 참조		
⑨ 신청 저장방법 및 유효기간	기허가사항과 동일		
⑪ 기원 및 개발경위	“칸디다혈증”에 대한 적응증 추가에 따라, 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항(중 적용상주의) 변경신청		
⑪ 약리작용 기전	triazole계 항진균제, 진균의 CYP450이 관련하는 14 alpha-lanosterol demethylation을 억제		
⑫ 국내외 사용현황	미국(2005. 7. 7. 허가)		

⑬ 관련조항	제2조제1항제2호, 제3조제2항제7호
⑭ 검토결과	**시정적합** (오자 및 문구 정정 : “사용상의 주의사항”중 “AUC("를 ”AUCτ"로, “Aminofusin 10% Plus 제제”를 “Aminofusin 10% 함유제제”로 정정하시기 바랍니다.)
※ 참고사항	

[신청 용법・용량]

브이펜드주사는 주사용증류수에 10 mg/mL로 일단 녹인 후, **투여전에 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로** 희석하여 정맥내 점적투여합니다(bolus로 주사하지 않습니다). 1시간 내지 2시간에 걸쳐 시간당 최대 3 mg/kg의 속도로 투여할 것을 권장합니다.

저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증과 같은 전해질장애는 브이펜드의 투여를 시작하기 전에 먼저 교정되어야 합니다.

1. 성인환자에 대한 투여

1) 침습성 Aspergillus 감염 및 Scedosporiumapiospermum (Pseudallescheria boydii의 무성생식형)과 Fusarium 속(Fusarium solani 포함)에 의한 중증 진균감염

: 투여 첫날 항정상태에 가까운 혈장 농도에 도달할 수 있도록 주사제의 정해진 부하 용량(loading dose)으로 투여를 시작하여야 합니다. 브이펜드는 경구 투여 시의 높은 생체이용률(96%)을 나타내므로, 임상적으로 필요한 경우 주사제와 경구제를 서로 교체하여 투여할 수 있습니다. **만일, 환자가 경구투여가 가능하면 정제로 바꾸어 투여할 수 있습니다.**

용량에 대한 자세한 정보는 **아래의** 표를 참고하여 주시기 바랍니다.

2) 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증및 다음의 칸디다 감염 : 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염

: 용량에 대한 정보는 아래의 표를 참조하여 주십시오.

증상이 소실된 이후 최소 14일간의 기간과 배양상 양성결과가 마지막으로 확인된 이후 최소 14일간의 기간을 비교하여 더 긴 기간 동안 투여해야 합니다.

<권장 용량>

적응증	부하용량	유지용량	
	주사제	주사제	정제[1)]

침습성 Aspergillus 감염 및 Scedosporium apiospermum 과 Fusarium 속에 의한 중증 진균감염	6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안	4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	200 mg을 12시간 간격으로 투여
호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다른 심부 조직의 칸디다 감염	**6 mg/kg을 12시간 간격으로 투여 (최초 24시간동안**	**3~4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여[2)]**	**200 mg을 12시간 간격으로 투여**
식도 칸디다증	3)	3)	200 mg을 12시간 간격으로 투여

[1)] 체중이 40 kg 이상인 환자는 200 mg을 12시간 간격으로 투여하고, 40 kg 미만인 환자는 100 mg을 12시간 간격으로 투여합니다.

[2)] 임상시험에서 칸디다혈증 환자는 1차 요법으로서 3 mg/kg을 12시간 간격으로 투여받은 데에 비해 다른 심부 조직의 칸디다 감염 환자의 경우는 구제 요법(salvage therapy)으로서 4 mg/kg을 12시간 간격으로 투여받았습니다. 감염의 정도와 특성에 따라 적절한 용량을 투여해야 합니다.

[3)] 식도칸디다증 환자에 대해 평가되지 않았습니다.

용량조절

1회 4 mg/kg씩 12시간 간격으로 정맥주사로 투여되는 용량을 환자가 견뎌내지 못할 경우 1회 3 mg/kg을 12시간 간격으로 투여하는 것으로 감량합니다.

유지용량을 1회 5mg/kg씩 12시간 간격으로 투여하는 것으로 증량할 경우, 페니토인을 보리코나졸과 병용 투여할 수 있습니다.

약물 투여 기간은 환자의 기존 병력, 면역억제제로부터의 회복 및 임상적 반응에 따라 결정됩니다.

2. 노인 환자에 대한 투여

용량 조절이 필요하지 않습니다.

3. 간기능 장애 환자에 대한 투여

임상시험에서, ALT, AST와 같은 간기능 검사치가 정상수치의 5배까지 상승한 환자들이 포함되었습니다. 이 정도의 비정상적인 간기능을 나타내는 환자들에 대해서 용량조절이 필요하지 않지만 간기능 검사치가 더 상승하는 지에 대해 계속해서 모니터링할 것이 권장됩니다.

경도내지 중등도의 간경화 환자 (Child-Pugh A, B)의 경우 부하 용량 (loading dose)은 표준 용량으로 투여하고 유지 용량은 표준 용량의 반을 투여하도록 권장합니다.

보리코나졸은 중증의 간경화 환자 (Child-Pugh C), 만성 B형 간염 또는 만성 C형 간염 환자를 대상으로는 연구되지 않았습니다.

보리코나졸은 간기능 검사치의 상승과 간 손상 시 나타나는 임상적 징후 (예, 황달 등)와 연관성이 있습니다. 따라서 중증의 간기능 장애 환자에 대해서는 보리코나졸로 기대할 수 있는 이득이 예상되는 위험성을 상회할 경우에 한해서만 투여해야 합니다. 간장애 환자는 약물로 인한 독성에 대해 주의하여 모닝터링해야 합니다.

4. 신기능 장애 환자에 대한 투여

중등도 내지 중증의 신기능 장애 환자 (creatinine clearance < 50 ml/min)에서 주사제의 용해 보조제인 Sulphobutyl Ether -Cyclodextrin (SBECD)의 축적이 나타납니다. 따라서 이러한 환자의 경우는, 주사제로 투여할 경우 예상되는 이득과 위험성에 대한 평가 결과 주사제를 사용하는 것이 타당한 것으로 판단되지 않는 한 정제로 투여하여야 합니다. 또한 이들 환자의 경우 혈청 크레아티닌 농도를 주의하여 모니터링해야 하며, 크레아티닌 농도가 증가할 경우 정제로 교체하여 투여할 것을 고려해야 합니다.

보리코나졸은 혈액투석 시 121 ml/min의 속도로 제거됩니다.

용해보조제인 SBECD는 혈액투석 시 55 ml/min의 속도로 제거됩니다.

4시간에 걸친 혈액투석으로는 용량 조절이 필요할 정도로 많은 양의 보리코나졸이 제거되지는 않습니다.

5. 12~18세 환자 : 유지용량을 성인과 동일한 용량으로 투여합니다.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2003-17호, 2003.4.14.) 제3조제2항제7호 (효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경)

구분 \ 자료번호	1	2	3		4								5			6		7	8
			가	나	가	나	다	라	마	바	사	아	가	나	다	가	나		
1. 제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
2. 제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
3. 면제사유																			

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 임상시험성적에 관한 자료

2.1. 호중구 감소가 없는 칸디다혈증 환자를 치료함에 있어 기존의 암포테리신 B→플루코나졸과 보리코나졸을 비교하는 무작위배정, 공개투여, 다기관 시험. A randomized, open label, comparative multicentre study of voriconazole versus conventional amphotericin B followed by fluconazole in the treatment of candidaemia in non neutropaenic subjects

2.2. 침습성 진균 감염에 대한 1차 및 2차 치료에서 보리코나졸의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 공개투여, 비대조, 다기관, 제 3상 시험. An open label, non-comparative, multicentre, phase III trial of the efficacy, safety and toleration of voriconazole in the primary or secondary treatment of invasive fungal infections

3. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 : 미국 CPP