안전성·유효성 검토서

(수입품목허가)

2006. 3. .

담당자	연구관	팀 장
왕소영	김영옥	최보경

① 신청자	악텔리온 파마수티컬즈 코리아 주식회사	② 구분	신약, 희귀의약품
③ 제품명	트라클리어정 62.5밀리그람(보센탄)	④ 분류번호	214
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	1정(86.5mg) 중 보센탄수화물 64.541mg (보센탄으로서 62.5mg)		
⑥ 신청효능·효과	폐동맥고혈압 (WHO 기능 분류 클래스 III 및 IV에 한함)		
⑦ 신청용법·용량	첫 4주간 초기용량은 1일 2회 아침 저녁 식후, 1회 62.5mg이다. 투여 5주째부터의 유지용량은 1일 2회 아침 저녁 식후, 1회 125mg이다. 1일 최대용량은 250mg이다. 용량은 환자의 증상, 내약성 등에 따라 적절히 증감한다. 체중 40kg 미만의 환자에서는 내약성을 고려하여, 투여 5주째이후라도 62.5mg을 1일 2회 아침 저녁 식후에 투여할 것을 고려하는 등, 증량은 신중히 검토해야 한다.		
⑧ 저장방법 및 유효기간	실온보관(1~30℃), 36개월		
⑨ 기원 및 개발의 경위	폐고혈압 환자에서 상승하는 것으로 보고된, ET-1 (ET_A 및 ET_B receptor) blocker로, 희귀의약품임.		
⑩ 약리작용기전	ET(endothelin)-1 receptor (ET_A 및 ET_B receptor) blocker		
⑪ 국내외사용현황	- 영국허가 : 2002.5.15. - 미국허가 : 2001.11.		
⑫ 관련조항	- 안유규정 제2조제1항제1호 : 외국신약 - 안유규정 제7조제2항 및 제7조제3항 (미국, 일본, 스위스 의약품집 수재)		
⑬ 검토결과	시정적합		

	<시정사항> 1. 원료약품 및 그분량, 제조방법 : 명칭 시정 2. 효능·효과 : 용어 수정 (시정근거 : 미국의 허가사항) 3. 용법·용량 : 특수환자군에 대한 용법·용량 상세기재 (시정근거 : 미국의 허가사항) 4. 사용상의 주의사항 : - 임신에 대한 경고문구 추가 (시정근거 : 미국의 허가사항) - 용어수정 : 본제 → 이 약 5. 저장방법 및 사용기한 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
※ 참고사항	제출자료목록 : 별첨

붙임. 시정사항

○ 원료약품 및 그분량, 제조방법, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항, 저장방법 및 유효(사용)기간을 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.

가. 원료약품 및 그분량 : “○○”을 “○○”으로 시정할 것.

나. 제조방법 : “○○”을 “○○”으로 시정할 것.

다. 효능·효과 :

WHO 기능분류 단계 III, IV에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 환자의 운동능력 및 증상개선

라. 용법·용량

이 약은 폐동맥 고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링 하며, 투여 용량은 환자의 증상, 내약성 등에 따라 적절히 조절하여야 한다.
초기용량으로 투약 첫 4주간 1일 2회, 1회 62.5mg을 투여하며, 투약 5주째부터 유지용량으로 1일 2회, 1회 125mg을 투여한다.
이 약은 식사에 상관없이 아침, 저녁에 투여한다.
1일 250mg 초과시 간손상에 대한 위험성이 증가된다.

*정상 수치에서 벗어난 아미노전이효소치에 대한 용량 조정 및 모니터링

간효소치 (ALT/AST level)	치료 및 모니터링 권장사항
3 x ULN < 간효소치 ≤ 5 x ULN	다른 아미노전이효소 검사를 수행한 결과, 비정상임이 확인된 경우, 1일 용량을 감량하거나, 치료를 중단하고 2주마다 아미노전이효소 수치를 모니터링한다. 만약 아미노전이효소가 치료 전 상태로 회복되면 치료를 계속하거나, 적절한 치료법으로 치료를 재시작한다.
5 x ULN < 간효소치 ≤ 8 x ULN	다른 아미노전이효소 검사를 수행한 결과, 비정상임이 확인된 경우, 치료를 중단하고 2주마다 아미노전이효소 수치를 모니터링한다. 만약 아미노전이효소가 치료 전 상태로 회복되면, 적절한 치료법으로 치료를 재시작한다.
> 8 x ULN	치료를 중단해야 하며, 이 약을 재투약 해서는 안 된다.

이 약을 재투약하는 경우에는 시작용량에서 치료를 다시 시작하며, 투여 후 3일 이내에 AST, ALT 값을 확인하고, 2주 후에 다시 확인한 후, 위에서 서술한 용법과 간기능 검사의 실시시기 등을 참고하여 투여하도록 한다.
만약 아미노전이효소치의 상승과 함께 간손상에 대한 임상적 증상(예 : 구역, 구토, 발열, 복통, 황달, 기면, 권태감 또는 피로) 및 빌리루빈의 상승 (≥ 2 x ULN) 등이 동반된 경우에는 치료를 중단해야 한다.

·임신 가능성이 있는 여성
이 약을 투여하기 전에 임신검사를 실시하며, 음성임이 확인된 경우, 적절한 피임법을 사용하고 있는 경우에 한하여 이 약을 투여하도록 한다. 이 약을 투여 받고 있는 임신 가능성이 있는 여성은 매달 임신검사를 실시해야 한다. (사용상의 주의사항 중 경고항 참고)

·신장애 환자
신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.

·간장애 환자
경증 간장애 환자인 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 증등도~중증의 간장애 환자에 이 약을 투여해서는 안 된다.

·노인
65세 이상의 노인에 대하여 임상적 사용경험이 충분하지 않다. 일반적으로 노인 환자에서 생리기능이 저하되어 있는 바, 용량선정 시 주의하도록 한다.

·소아
12세 이하의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

·치료의 중단
약물 중단에 따른 이상반응을 감소시키기 위해, 용량을 차츰 줄이면서 약물을 중단하도록 한다(3~7일동안 1일 2회, 1회 62.5mg으로 용량을 감량함). 약물중단 시 주의 깊은 모니터링이 요구된다.

마. 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간손상에 대한 잠재적 위험

이 약의 투여로 간세포가 손상될 수 있으므로, 투여시작 전 과 그 이후로 최소한 한달에 한번 아미노전이효소 수치 (AST, ALT)를 측정하여야 한다. 치료를 시작하고 처음 3개월 동안에는 매 2주마다 아미노전이효소(AST, ALT)를 측정하는 것이 권장된다. 아미노전이효소(AST, ALT) 검사치가 정상범위를 벗어나는 경우 그 정도와 임상 증상에 따라 용량 감량 또는 투여 중지와 같은 적절한 조치를 취하도록 한다. (용법·용량 참고)

2) 임신

이 약을 임부에 투여 시 출산에 위험성을 야기할 수 있다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신검사를 실시하여 음성임을 확인하여야 하며, 양성인 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. 또한 믿을만한 적절한 피임법을 사용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자에 단독 호르몬 피임법(예 : 경구용 및 주사용, 패취제, 이식형 피임약 등) 사용시 피임 효과가 나타나지 않을 수 있기 때문에 추가적인 피임법이 요구된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
2) 중등도 또는 중증의 간장애 환자 (간장애를 악화시킬 우려가 있다.)
3) 시클로스포린 또는 타클로리무스를 투여중인 환자
4) 글리벤클라미드를 투여중인 환자
5) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 이 약 투여 중에, AST(GOT) 또 는 ALT(GPT) 값이 기준값 상한의 3배를 넘은 환자의 경우, 용량감량 또는 투여중지하고, 기준에 따라 간 기능 검사를 실시하여야 한다.
   - AST(GOT) 또는 ALT(GPT) 값이 기준값 상한의3배를 초과하고 5배 이하인 경우, 용량을 감량하거나 투여를 중지하여야 한다. 그 후 적어도 2주마다 AST, ALT 값을 측정하고, 그 값이 치료전 값으로 회복한 경우는 적절히 투여를 지속하거나 재투여 한다.
   - AST(GOT) 또는 ALT(GPT) 값이 기준값 상한의 5배를 초과하고 8배 이하인 경우, 투여를 중지하여야 한다. 그 후 적어도 2주마다 AST, ALT 값을 측정하고, 그 값이 치료전 값으로 회복한 경우는 재투여를 고려한다.
   - AST(GOT) 또는 ALT(GPT) 값이 기준값 상한의 8배를 초과한 경우, 투여를 중지하고 재투여 해서는 안 된다.

- 재투여할 경우에는 초기용량부터 투여한다. 투여 후 3일 이내에 AST, ALT 값을 확인하고, 2주후에 다시 확인 후, 위에서 서술한 용법과 간기능 검사의 실시시기를 참고해 투여한다.

2) 아미노전이효소치의 상승과 함께 간손상에 대한 임상적 증상(예 : 구역, 구토, 발열, 복통, 황달, 기면, 권태감 또는 피로) 및 빌리루빈의 상승 (≥ 2 x ULN) 등이 동반된 경우에는 치료를 중단해야 한다.
3) 투여 전 AST(GOT), ALT(GPT)값 중 적어도 하나가 기준값 상한의 3배를 넘는 환자에게 이 약을 투여 시 간기능 장애를 악화시킬 수 있다.
4) 고령자 (9. 고령자에 대 한 투여 항 참고)
5) 저혈압 환자에게 투여 시 혈압을 더욱 저하시킬 수 있다.
6) 와파린을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여 시 와파린의 효과가 감소될 수 있으므로 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증량-감량, 또는 중단 시에 반드시 INR값을 확인하고, 와파린의 투여량을 조절해야 한다. 적절한 INR 값이 될 때까지는 2주에 1회의 검사가 권고된다.

4. 이상반응

1) 중대한 이상반응
   - 중독성 간기능 장애 : AST (GOT), ALT (GPT) 등의 상승을 동반한 중독성 간기능 장애가 나타날 수 있으므로, 정기적인 검사 및 충분한 관찰을 실시하고, 간기능 지표값의 이상이 확인된 경우는 그 정도 및 임상 증상에 따라, 감량 및 투여 중지 등 적절한 처치를 취해야 한다.
   - 빈혈 : 빈혈 (헤모글로빈 감소) 이 나타날 수 있으므로, 정기적인 검사 및 충분한 관찰을 실시하고, 이상이 확인된 경우는 감량 또는 투여 중지 등 적절한 처치를 취해야 한다.
2) 기타 이상반응

   다음과 같은 이상반응이 확인된 경우에는 필요에 따라, 감량 및 투여중지 등의 적절한 처치를 취해야 한다.
   - 정신신경계 : 두통 및 체 위성 현기증
   - 순환기계 : 화끈거리는 증상, 홍반, 저혈압 및 가슴 두근거림 증상
   - 간장 : 간기능 이상
   - 피부 및 피하조직 : 피부염, 소양증 및 발진
   - 근골격계 및 결합조직 : 근통 및 등통증
   - 전신 장해 : 권태감, 하지 부종 및 피로감
   - 임상검사치 : AST (GOT) 상승, ALT (GPT) 상승, -GT (GTP) 상승, 백혈구수 감소, 헤모글로빈 감소, AI-P 상승, 적혈구수 감소, 호산구수 증가등

5. 일반적 주의

1) 피임약 단독으로의 피임을 피하고, 이 약의 투여를 시작하기 전이나 투여기간 중에는 매월 임신 검사를 실시해야 한다.
2) 간기능 검사를 반드시 투여 전에 실시하고, 투여 중에는 적어도 매월 실시해야 하며, 투여 개시 3 개월간은 2주에 1회의 검사가 권장된다.
3) 이상반응 또는 임신 판명 등에 의해 이약의 투여를 중지할 경우에는 바로 투여를 중지하고, 적절한 처치를 취해야 한다. 또한, 이약의 투여를 중지할 경우에는 병용약물(와파린 등)의 감량을 고려해야 한다.
4) 이 약을 적어도 8주동안 투여한 후에 (유지용량에 도달 후 최 소 4주 투여 후) 오히려 임상증상의 악화가 보인 경우에는 다른 치료법을 검토해야 한다.
5) 이 약의 투여에 의해 헤모글로빈 감소가 일어날 가능성이 있으므로, 이 약의 투여를 시작할 때와 시작 후 4개월간은 매월, 그 후는 3개월에 1회의 빈도로 혈액 검사를 실시해야 한다.
6) 이 약의 투여에 의해 폐수종의 징후가 보였을 때는 폐정맥 폐색성 질환의 가능성을 고려해야 한다.
7) 중증의 좌심실 기능 부전 합병증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우, 체중 증가 등의 체액 저류 증상에 대해 경과를 관찰해야 한다. 증상이 확인된 경우에는 이뇨제 투여 개시, 또는 이미 투여 중이라면 이뇨제의 증량 등을 고려해야 한다. 이 약의 투여 개시 전에 체액 저류가 확인된 환자에게 는 이뇨제 투여를 검토해야 한다.

6. 상호작용

이 약은 주로 약물대사효소 Cytochrome P450 (CYP2C9, CYP3A4)으 로 대사된다. 주로 CYP2C9, CYP3A4로 대사되는 약물과 병용함으로써, 이 약의 대사가 경쟁적으로 저해 되어 혈중농도가 상승될 수 있다. 한편으로 이 약은 CYP2C9, CYP3A4의 유도물질이며, 이들 효소로 대사되는 약물과 병용시, 병용약물의 혈중 농도가 저하될 수 있다. 또, in vitro 시험에서 이 약 은 CYP2C19에 유도 작용을 나타내며, 이 효소로 대사되는 약물의 혈중농도를 저하시킬 가능성이 있다.

6.1. 병용금기

1) 시클로스포린 : 시클로스포린의 CYP3A4 활 성 저해 작용 및 수송 단백질 저해에 의한 간 세포에의 도입을 막아 이 약의 혈중농도를 상승시켜 이상반응이 발현할 우려가 있다.
2) 타클로리무스 : 주로 CYP3A4로 대사되며, 시클로스포린보다 더 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있어, 이상반응이 발현할 우려가 있다.
3) 글리벤클라미드 : 이 약과의 병용으로, 담즙 산염의 배설을 경쟁적으로 저해하고, 간세

포 내에 담즙산 염의 축적을 초래한다. 일부의 담즙산염의 간독성 작용으로, 2차적으로 트랜스아미나제의 상승도 초래할 가능성이 있다. 이 약과의 병용으로 간 효소값 상승의 발현율이 2배로 증가했다.

6.2. 병용시 주의를 요하는 것

1) 와파린 : 이 약의 CYP2C9 및 CYP3A4 유도작용에 의해 와파린의 혈중 농도를 저하시킨다. 와파린을 병용할 때에는 응혈능의 변동에 충분히 주의하면서, 필요에 따라 용량을 조정해야 한다.
2) 케토코나졸 : 케토코나졸의CYP3A4 저해작용에 의해, 이 약의 혈중농도를 상승시켜 이상반응의 발현율을 높일 수 있다.
3) 플루코나졸 : 플루코나졸의CYP2C9 및 CYP3A4 저해작용에 의해, 이 약의 혈중농도를 상승시켜 이상반응의 발현율을 높일 수 있다.
4) HMG-CoA 환원효소 저해제(심바스타틴 등) : 이 약의 CYP3A4 및 CYP2C9 유도작용에 의해 심바스틴의 혈중농도를 저하시켜 그 효 과를 감소시킨다. 또한, CYP3A4 또는 CYP2C9에 의해 대사되는 스타틴제제 및 그 활 성수산화물의 혈중농 도를 저하시키고, 그 효과를 감소시킬 가능성이 있다. 그러므로, 이들 약물과 병용할 경우에는 혈중 콜레스테롤 농도 를 측정하고, 필요에 따라 용량을 조정해야 한다.
5) 칼슘길항약 : 이 약 의 CYP3A4 유도작용에 의해 칼슘길항약의 혈중농도를 저하시킬 수 있으며, 두 제제의 약리학적인 상승작용에 의해 혈압 저하를 일으킬 우려가 있다.
6) 경구피임약 : 이 약 의 CYP3A4 유도작용에 의해 경구피임약의 혈중농도를 저하시켜 피임효과가 나타나지 않을 우려가 있다.
7) 그레이프 후르츠 주스 : 그레이프 후르츠 쥬스에 함유된 성분의 CYP3A4 저해작용에 의해, 이 약의 혈중농도가 상승하여 이상반응이 발현하기 쉬워질 우려가 있으므로, 이 약 투여시는 그레이프 후르츠 쥬스를 섭취하지 않도록 한다.
8) 세인트 존스 워트(St.John's Wort) 함유식품 : 세인트 존스 워트에 함유된 성분의 CYP3A4 유도작용에 의해, 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로, 이 약 투여 시는 세인트 존스 워트 함유식품을 섭취하지 않도록 한다.
9) 프로스타글 란딘계 약물 (베라프로스트나트륨, 에보프로스테놀나트륨) : 이 약과프로스타글란딘계 약물 사이에서 약리학적인 상승작용 등의 가능성이 있어 이 약과의 병용으로 혈압저하를 일으킬 우려가 있다.
10) PDE5 저해제 (구연산 실데나필, 염산 발데나필) : 이 약과 PDE5저해제사이에서 약리학적 상가작용 등의 가능성이 있어 병용시 혈압저하 가 나타날 우려가 있다. 이 약의 CYP3A4 유도작용에 의해 구연산 실데나필 및 염산 발데나필의 혈중농도를 저하시 킬 가능성이 있다.
11) HIV 감염증 치료약 (리트나빌 등): 이 약의 CYP3A4 저해작용에 의해, 보센탄의 혈중

농도를 상승시켜 이상반응의 발현율을 높일 가능성이 있다.

7. 임부 및 수유부 등에 대한 투여

1) 임신 또는 임신할 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안 된다. 동물실험에서 최기형성이 보고되었다.
2) 수유 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 수유중의 여성에게는 투여하지 않는 것이 권장된다.

8. 소아 등에 대한 투여

1) 저체중 출생아, 신생아, 수유아, 유아 또는 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.
2) 소아를 대상으로 체중에 따라 다음과 같이 투여된 경험이 있으나, 최적의 용법·용량을 확립하기에 충분하지 않다.

체중 (kg)	초기용량 (4주)	유지용량
10 ≤ 체중 ≤ 20	1일 1회, 1회 31.25mg	1일 2회, 1회 31.25mg
20 < 체중 ≤ 40	1일 2회, 1회 31.25mg	1일 2회, 1회 62.5mg
> 40	1일 2회, 1회 62.5mg	1일 2회, 1회 125mg

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하하는 일이 많으므로, 신중히 투여해야 한다.

10. 과량 투여

과량 투여는 중증의 혈압 저하를 일으킬 가능성이 있다.

11. 기타

엔도세린 수용체 길항약의 일부에서, 10주 이상의 투여에 의해 수컷 랫트에서 수정관의 위축, 정자수 감소, 수정능 저하가 확인되었다.

바. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월. 끝.