<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(□최초, ■변경)

2013년 1월 3일

담당자	연구관	과 장
정서정	안미령	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가변경)

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20120054681(2012.4.24.)
③ 제 품 명	브이펜드주사200밀리그람(보리코나졸)	④ 분류번호	629(기타의 화학요법제), 전문, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	(전과동일) 이 약 1바이알 3,400mg 중 보리코나졸(별규) 200.0mg		
⑥ 성 상	(전과동일) 백색의 분말이 충진된 바이알		
⑦ 신청효능·효과	(전과동일) 브이펜드는 다음과 같은 진균 감염에 대한 치료에 사용됩니다. - 침습성 Aspergillus 감염에 대한 치료 임상시험에서 얻은 분리균주의 대부분은 Aspergillus fumigatus이었습니다. 균배양을 통해 A. fumigatus 이외의 다른 Aspergillus 균주에 대한 질환인 것으로 확인된 예도 소수 있었습니다. - 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염 : 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 - Scedosporium apiospermum (Pseudallescheria boydii의 무성생식형)과 Fusarium 속(Fusarium solani 포함)에 의한 중증 진균감염 중 다른 치료법에 대해 내약성이 나쁘거나 불응성인 환자에 대한 치료		
⑧ 신청용법·용량	브이펜드주사는 주사용 증류수에 10 mg/mL로 일단 녹인 후, 투여 전에 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로 희석하여 정맥내 점적 투여합니다 (*bolus*로 주사하지 않습니다). 1시간 내지 3시간에 걸쳐 시간당 최대 3 mg/kg의 속도로 투여할 것을 권장합니다. 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증과 같은 전해질장애는 브이펜드의 투여를 시작하기 전에 먼저 교정되어야 합니다. **1. 성인환자 (18세 이상) 및 청소년 (체중 50kg 이상의 12세부터 15세 미만의 청소년 및 모든 체중의 15세부터 18세 미만의 청소년)에 대한 투여**		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

1) 침습성 *Aspergillus* 감염 및 *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*의 무성생식형)과 *Fusarium* 속(*Fusariumsolani*포함)에 의한 중증 진균감염

투여 첫날 적절한 혈장 농도에 도달할 수 있도록 주사제의 정해진 부하 용량(loading dose)으로 투여를 시작하여야 합니다. 경구제로 전환하기 전 적어도 7일간은 정맥투여가 지속되어야 합니다. 환자가 임상적으로 호전되고, 경구투여요법을 견딜 수 있다면, 이 약의 경구 정제 또는 경구 시럽제가 사용될 수 있습니다. 브이펜드는 경구 투여 시의 높은 생체이용률 (96%)을 나타내므로, 임상적으로 필요한 경우 주사제와 경구제를 서로 교체하여 투여 가능합니다.
만일, 환자가 경구투여가 가능하면 정제로 바꾸어 투여할 수 있습니다(권장용량표 참조).

2) 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염 : 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 (권장용량표 참조)

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	경구제[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 mg (5 mL)을 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 mg(5 mL)을 12시간 간격으로 투여

1) 체중이 40 kg 이상인 환자는 200 mg(5 mL) 을 12시간 간격으로 투여하고, 40 kg 미만인 환자는 100 mg(2.5 mL) 을 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.

용량 조절

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

유지 용량을 1회 5 mg/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 결정합니다.

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 있으므로 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 중증도의 신기능 장애 환자(creatinine clearance < 50 ml/min)에서 주사제의 용해 보조제인 Sulphobutyl Ether β-Cyclodextrin (SBECD)의 축적이 나타납니다. 따라서 이러한 환자의 경우는, 주사제 투여 시 예상되는 이득과 위험성에 대한 평가 결과 주사제 사용이 타당하다고 판단되지 않는 이상, 정제로 투여해야 합니다. 또한 이들 환자의 경우 혈청 크레아티닌 농도를 주의하여 모니터링 해야 하며, 만약 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 경우, 정제로 교체 투여할 것을 고려해야 합니다.

보리코나졸은 혈액투석 시 121 ml/min의 속도로 제거됩니다. 4시간에 걸친 혈액투석으로는 용량 조절이 필요할 정도로 많은 양의 보리코나졸이 제거되지는 않습니다.

용해보조제인 SBECD는 혈액투석 시 55 ml/min의 속도로 제거됩니다.

5. 소아 (2세부터 12세 미만) 및 청소년 (체중 50kg 미만의 12세부터 15세 미만의 청소년)에 대한 투여

추천되는 용량은 다음과 같습니다:

	주사제	**건조시럽제**
부하용량 (첫 24시간 동안)	9 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	권장되지 않음
유지용량 (첫 24시간 이후)	8 mg/kg을 1일 2회 투여	9 mg/kg을 1일 2회 투여 (최대투여용량: 350mg을 1일 2회 투여)

주: 2~12세 미만의 면역이 저하된 112명의 소아 환자 및 12~17세 미만의 면역이

	저하된 26명의 청소년을 대상으로 한 집단 약동학 분석을 근거로 하였습니다. 치료를 주사제로 시작하는 것이 권장되며, 유의한 임상적 호전이 있는 경우에만 경구제를 고려하여야 합니다. 8 mg/kg을 정맥투여했을 때의 노출은 9mg/kg를 경구투여했을 때의 노출보다 약 2배 정도 큽니다. 이러한 소아에 대한 용량요법은 이 약의 경구건조시럽제 투여시의 임상시험에 근거하였습니다. 경구건조시럽제와 정제의 생물학적동등성은 소아집단에서 연구되지 않았습니다. 소아에서의 위-장관 통과시간 제한의 가능성을 고려할 때, 소아에서 정제의 흡수는 성인과 다를 수 있습니다. 보리코나졸은 2세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 2세 미만의 소아에 대한 사용은 권장되지 않습니다. 간 및 신기능 부전을 가진 2~12세미만의 소아 환자에 대한 사용에 대해서는 연구되지 않았습니다. **용량조절** 환자의 치료가 적절하지 않을 경우, 1mg/kg씩 증량을 고려할 수 있습니다. 만약 환자가 치료를 견디지 못할 경우 1mg/kg씩 감량을 고려할 수 있습니다. 제안된 용량조절은 소아환자에서의 약물 노출 변동이 성인보다 더 큰 점을 고려하여 임상적 편이성에 따라 제안한 것이며 안전성 및 유효성이나 약동학 평가는 이루어지지 않았습니다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 실온보관(25℃이하), 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	용법용량 및 사용상 주의사항 변경신청
⑪ 약리작용기전	triazole antifungal agent로서, fungal cytochrome P-450 저해작용으로 fungal ergosterol biosynthesis 억제
⑫ 국내외 사용현황	국내 허가: 브이펜드주사200mg (2001.7.30. 신약 허가, 2003.10.20.~2009.10.19. 재심사기간) 국외 허가: Vfend® injectable 200mg/vial, Pfizer, 2002. FDA
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) - 제25조 제2항 제7호 (이미 허가받은 사항 중 안전성·유효성에 관한 사항(용법용량, 사용상 주의사항) 변경)
⑭ 검토결과	**시정적합**
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항

1. 신청한 용법용량 및 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

○ 용법용량

브이펜드주사는 주사용 증류수에 10 mg/mL로 일단 녹인 후, 투여 전에 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로 희석하여 정맥내 점적 투여합니다 (*bolus*로 주사하지 않습니다). 1시간 내지 3시간에 걸쳐 시간당 최대 3 mg/kg의 속도로 투여할 것을 권장합니다.
저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증과 같은 전해질장애는 브이펜드의 투여를 시작하기 전에 먼저 교정되어야 합니다.

1. 성인환자 (18세 이상) 및 청소년 (체중 50kg 이상의 12세부터 15세 미만의 청소년 및 모든 체중의 15세부터 18세 미만의 청소년)에 대한 투여

1) 침습성 *Aspergillus* 감염 및 *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*의 무성생식형)과 *Fusarium* 속(*Fusariumsolani*포함)에 의한 중증 진균감염

투여 첫날 적절한 혈장 농도에 도달할 수 있도록 주사제의 정해진 부하 용량 (loading dose)으로 투여를 시작하여야 합니다. 경구제로 전환하기 전 적어도 7일간은 정맥투여가 지속되어야 합니다. 환자가 임상적으로 호전되고, 경구투여요법을 견딜 수 있다면, 이 약의 경구 정제 또는 경구 시럽제가 사용될 수 있습니다. 브이펜드는 경구 투여 시의 높은 생체이용률 (96%)을 나타내므로, 임상적으로 필요한 경우 주사제와 경구제를 서로 교체하여 투여 가능합니다.
만일, 환자가 경구투여가 가능하면 정제로 바꾸어 투여할 수 있습니다(권장용량표 참조).

2) 호중구감소증이 없는 환자에서의 칸디다혈증 및 다음의 칸디다 감염 : 피부의 파종성 감염 및 복부, 신장, 방광벽, 상처부위의 감염 (권장용량표 참조)

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	경구제[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 mg (5 mL)을 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 mg(5 mL)을 12시간 간격으로 투여

1) 체중이 40 kg 이상인 환자는 200 mg(5 mL) 을 12시간 간격으로 투여하고, 40 kg 미만인 환자는 100 mg(2.5 mL) 을 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.

용량 조절

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

유지 용량을 1회 5 mg/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 결정합니다.

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 있으므로 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 중증도의 신기능 장애 환자(creatinine clearance < 50 ml/min)에서 주사제의 용해 보조제인 Sulphobutyl Ether β-Cyclodextrin (SBECD)의 축적이 나타납니다. 따라서 이러한 환자의 경우는, 주사제 투여 시 예상되는 이득과 위험성에 대한 평가 결과 주사제 사용이 타당하다고 판단되지 않는 이상, 정제로 투여해야 합니다. 또한 이들 환자의 경우 혈청 크레아티닌 농도를 주의하여 모니터링 해야 하며, 만약 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 경우, 정제로 교체 투여할 것을 고려해야 합니다.
보리코나졸은 혈액투석 시 121 ml/min의 속도로 제거됩니다. 4시간에 걸친 혈액투석으로는 용량 조절이 필요할 정도로 많은 양의 보리코나졸이 제거되지는 않습니다.
용해보조제인 SBECD는 혈액투석 시 55 ml/min의 속도로 제거됩니다.

5. 소아 (2세부터 12세 미만) 및 청소년 (체중 50kg 미만의 12세부터 15세 미만의 청소년)에 대한 투여

추천되는 용량은 다음과 같습니다:

	주사제	건조시럽제
부하용량 (첫 24시간 동안)	9 mg/kg을 12시간 간격으로 투여	권장되지 않음

유지용량 (첫 24시간 이후)	8 mg/kg을 1일 2회 투여	9 mg/kg을 1일 2회 투여 (최대투여용량: 350mg을 1일 2회 투여)

주: 2~12세 미만의 면역이 저하된 112명의 소아 환자 및 12~17세 미만의 면역이 저하된 26명의 청소년을 대상으로 한 집단 약동학 분석을 근거로 하였습니다.

치료를 주사제로 시작하는 것이 권장되며, 유의한 임상적 호전이 있는 경우에만 경구제를 고려하여야 합니다. 8 mg/kg을 정맥투여했을 때의 노출은 9mg/kg를 경구투여했을 때의 노출보다 약 2배 정도 큽니다.

이러한 소아에 대한 용량요법은 이 약의 경구건조시럽제 투여시의 임상시험에 근거하였습니다. 경구건조시럽제와 정제의 생물학적동등성은 소아집단에서 연구되지 않았습니다. 소아에서의 위-장관 통과시간 제한의 가능성을 고려할 때, 소아에서 정제의 흡수는 성인과 다를 수 있습니다.

보리코나졸은 2세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 2세 미만의 소아에 대한 사용은 권장되지 않습니다. 간 및 신기능 장애를 가진 2~12세미만의 소아 환자에 대한 사용에 대해서는 연구되지 않았습니다.

용량조절

환자의 치료가 적절하지 않을 경우, 1mg/kg씩 증량을 고려할 수 있습니다. 만약 환자가 치료를 견디지 못할 경우 1mg/kg씩 감량을 고려할 수 있습니다. 제안된 용량조절은 소아환자에서의 약물 노출 변동이 성인보다 더 큰 점을 고려하여 임상적 편이성에 따라 제안한 것이며 안전성 및 유효성이나 약동학 평가는 이루어지지 않았습니다.

○ 사용상 주의사항

1. 다음환자에는 투여하지 말 것

1) 보리코나졸이나 다른 부형제 성분에 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자

2) St John's Wort를 투여받는 환자

3) Rifabutin, Rifampicin, carbamazipine, phenobarbital과의 병용 : 이들 약물이 보리코나졸의 농도를 유의한 정도로 감소시킬 수 있음.

4) 고용량 ritonavir (400 mg 이상씩 1일 2회 투여)와의 병용 : 건강한 피험자에서 고용량 ritonavir가 보리코나졸의 혈장 농도를 유의하게 감소시킴.

5) CYP3A4 효소의 기질인 terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine 등과의 병용 : 이들 약물의 혈중 농도가 상승되어 QTc 연장을 초래할 수 있으며 매우 드물게 torsades de pointes가 나타날 수 있음.

6) Sirolimus와의 병용 : 보리코나졸이 sirolimus의 혈장 농도를 유의하게 증가시킬 수 있음.

7) CYP3A4 효소의 기질인 ergot 알칼로이드 (ergotamine, dihydroergotamine)와의 병용 : 이들 약물의 혈중 농도가 증가되어 ergot 중독증을 일으킬 수 있음.

8) 표준 용량의 efavirenz와의 병용: efavirenz가 보리코나졸의 혈장 농도를 유의하게 감소시키고 보리코나졸 또한 efavirenz의 혈장 농도를 유의하게 증가시킴. efavirenz (400mg/일 및 그 이상)와 이 약의 병용투여는 금기됨. (사용상의 주의사항 중 "5. 상호작용" 참조)

2. 다음환자에는 신중히 투여할 것.

1) 과민반응: 다른 아졸계 약물에 대한 과민반응이 있는 환자에게 보리코나졸을 처방할 경우 주의하여야 합니다.

2) 심혈관계: 보리코나졸을 포함한 일부 아졸계 약물은 심전도상의 QT 간격 연장과 관련이 있습니다. 보리코나졸을 복용하고있는 환자들에게서 *torsade de pointes*이 매우 드물게 보고되었는데 이러한 환자들 중에는 심장독성이 있는 화학요법을 받았거나, 심근병증, 저칼륨혈증의 병력 혹은 심장 관련 이상반응을 나타낼 수 있는 약물의 병용과 같이 위험 인자들을 가진 심각한 상태의 환자들이포함되어 있었습니다.

다음과 같은 부정맥 가능성이 있는 환자들에게 신중 투여합니다.

- 선천성 또는 후천성 QT연장
- 심근병증(특히, 심부전이 있는 경우)
- 동서맥
- 부정맥 증상
- QT간격 연장과 관련된 다른 약물과의 병용

저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증과 같은 전해질 장애가 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 필요할 경우, 투여 시작 전 또는 투여 중 심전도를 모니터링 해야 합니다.

3) phenytoin, rifabutin, 저용량의 ritonavir (100 mg 1일 2회 투여), methadone과 보리코나졸과의 병용투여는 약물의 혈중 농도 및 특징적인 이상반응에 대하여 주의깊게 모니터링해야 하며 병용투여에 의한 이득이 위험성을 상회하는경우가 아니면 피해야 합니다. 자세한 사항은 사용상의 주의사항 중 "5. 상호작용"항을 참조하십시오.

3. 이상반응

보리코나졸의 안전성 프로파일은 2,000명 이상의 피험자 자료 (이 중 1,655명이 치료적 임상시험에 참여한 환자임)를 통합한 안전성 데이타베이스에 근거한 것입니다. 이 자료는 혈액종양, 식도 *Candida* 감염과 불응성 진균 감염이 있는 HIV 감염 환자, 호중구감소증이 없는 *Candida* 혈증 혹은 *Aspergillus* 감염증 환자 그리고 건강한 자원자 등 다양한 피험자로 구성되어 있습니다. 561명의 환자에서 보리코나졸 투여 기간이 12주 이상이었으며, 이 중 136명은 6개월 이상 보리코나졸을 투여받았습니다.

아래의 표에서는, 대부분의 임상시험이 맹검하지 않은 개방형 디자인이었기 때문에 인과관계가 있을 가능성이 있는 모든 이상반응을 신체계내 기관의 분류 및 보고 빈도 (> 1/10 : 매우 흔하게 보고된, 1/100 ~ 1/10 : 흔하게 보고된, 1/1000 ~ 1/100 : 드물게 보고된, < 1/1000 : 매우 드물게 보고된)별로 정리하였습니다. 가장 높은 빈도로 보고된 이상반응은 시각이상, 발열, 발진, 구토, 오심, 설사, 두통, 말초 부종 및 복통이었습니다. 이상반응 증상의 정도는 대체로 경도 내지 중등도이었습니다. 안전성 자료를 연령, 인종 혹은 성별에 따라 분석했을 때 임상적으로 유의한 차이는 없었습니다.

<보리코나졸을 투여받고있는 피험자에서 보고된 이상반응>

기관계분류	이상반응
감염 및 감염균	
흔하게 보고된 이상반응	부비동염
혈액 및 림프계 이상	
흔하게 보고된 이상반응	혈소판감소증, 빈혈(대적혈구빈혈, 소적혈구빈혈, 정상적혈구빈혈, 거대적혈모구빈혈, 재생불량성빈혈 포함), 백혈구감소증, 범혈구

	감소증
드물게 보고된 이상반응	림프절병증, 호산구증가증, 파종성 혈관내 응고, 무과립구증, 골수기능억제
면역계 이상	
드물게 보고된 이상반응	알레르기반응, 아나필락시양 반응
내분비계 이상	
드물게 보고된 이상반응	부신 기능저하
매우 드물게 보고된 이상반응	갑상선 기능 항진, 갑상선 기능 저하
대사 및 영양계 이상	
흔하게 보고된 이상반응	저칼륨혈증, 저혈당증
드물게 보고된 이상반응	고콜레스테롤혈증
정신계 이상	
흔하게 보고된 이상반응	불안, 혼돈, 우울, 환각, 초조
신경계 이상	
매우 흔하게 보고된 이상반응	두통
흔하게 보고된 이상반응	어지러움, 진전, 감각이상
드물게 보고된 이상반응	운동실조, 뇌부종, 과다근육긴장증, 안구진탕, 현기증, 감각 저하, 실신, 미각인지변화
매우 드물게 보고된 이상반응	Guillain-Barre syndrome, 안구운동발작, 추체외로증후군, 간성혼수, 불면증, 뇌병증, 약물 주입시 기면, 경련
안과계 이상	
매우 흔하게 보고된 이상반응	시각 이상(시각인지 변화 또는 향상, 흐려보임, 색각변화, 눈부심 포함)
드물게 보고된 이상반응	안검염, 시신경 장애(시각신경염), 유두부종, 공막염, 복시
매우 드물게 보고된 이상반응	망막 출혈, 각막혼탁, 시신경위축
청각 및 미로 이상	
드물게 보고된 이상반응	현기증
매우 드물게 보고된 이상반응	난청, 이명
심장계 이상	
매우 흔하게 보고된 이상반응	폐부종
드물게 보고된 이상반응	심방부정맥, 심실위 부정맥, 서맥, 빈맥, 심실성 부정맥, 심실 세동, 심실위 빈맥, QT간격연장
매우 드물게 보고된 이상반응	완전 방실 차단, 각차단, 방실리듬, 방실결절부정맥, 심실성 빈맥(torsade de pointes 포함)
혈관계 이상	
흔하게 보고된 이상반응	저혈압, 혈전성 정맥염, 정맥염
매우 드물게 보고된 이상반응	림프관염
호흡기, 흉부 및 종격 이상	
흔하게 보고된 이상반응	호흡곤란증후군
위장관계 이상	
매우 흔하게 보고된 이상반응	복통, 오심, 구토, 설사
흔하게 보고된 이상반응	입술염, 위장염

드물게 보고된 이상반응	변비, 십이지장염, 소화불량, 치은염, 설염, 췌장염, 혀부종, 복막염
매우 드물게 보고된 이상반응	위막성대장염
간·담도계 이상	
흔하게 보고된 이상반응	간기능검사치상승 (SGOT[AST], SGPT[ALT], Alkaline phosphatase, GGT, LDH, Bilirubin), 황달, 담즙울체성 황달
드물게 보고된 이상반응	간비대, 담낭염, 담석증, 간염, 간부전
피부 및 부속기관	
매우 흔하게 보고된 이상반응	발진
흔하게 보고된 이상반응	홍반, 안면부종, 가려움증, 반구진성 발진, 황반성 발진, 구진성 발진, 광과민성 피부반응, 탈모, 탈락성 피부염, 자색반병
드물게 보고된 이상반응	고정약물발진, 습진, 알러지성 피부염, 혈관신경부종, 건선, 스티븐스-존슨 증후군, 두드러기, 약물 과민 반응
매우 드물게 보고된 이상반응	맥관부종, 원판상 홍반성 루푸스, 다형성 홍반, 중독성 표피 괴사증, 가성포르피린증
근골격근계 및 결합조직 이상	
흔하게 보고된 이상반응	요통
드물게 보고된 이상반응	관절염
요로생식기계 이상	
흔하게 보고된 이상반응	크레아티닌 증가, 급성신부전, 혈뇨
드물게 보고된 이상반응	혈중요소질소(BUN) 증가, 신장염, 단백뇨
매우 드물게 보고된 이상반응	신세뇨관 괴사
전신 이상 및 투여 부위 상태	
매우 흔하게 보고된 이상반응	발열, 말초부종
흔하게 보고된 이상반응	오한, 무기력증, 흉통, 주사부위 관련반응/염증, 플루증후군(Flu syndrome)

미각 이상

건조시럽제제에 대한 세 가지의 생물학적동등성 시험에 참여한 피험자 중 12명(14%)에게서 보리코나졸과 관련된 미각 이상이 보고되었습니다.

시각이상

임상시험에서 보리코나졸의 투여와 관련된 시각이상은 흔하게 보고된 이상반응이었습니다. 이러한 임상시험에서 대략 21%의 피험자가 왜곡된/강화된 시각적 인지, 시야흐림, 색감의 변화, 눈부심을 경험하였습니다. 이러한 시각이상은 일시적이고 대부분은 60분 이내에 자연적으로 완전히 회복되었으며, 임상적으로 유의할 정도의 장기간에 걸친 시각이상은 관찰되지 않았습니다. 보리코나졸을 반복하여 투여함에 따라 증상이 약화되는 것이 확인되었습니다. 시각이상은 일반적으로 경증이었고 그로 인해 중도탈락한 예는 거의 없었으며, 장기간 지속되는 후유증과도 관련이 없었습니다. 시각이상은 높은 혈중 농도와 투여량 (혹은 둘 중 어느 한쪽)과 관련이 있을 수 있습니다.

작용 부위가 망막 내에 있을 가능성이 매우 높으나, 작용 기전은 아직 알려지지 않았습니다.
건강한 자원자를대상으로 보리코나졸이 망막 기능에 미치는 영향을 알아본 연구에서, 보리코나졸은

망막전위도 (electroretinogram; ERG) 파형의 진폭을 감소시켰습니다 (ERG는 망막에서의 전류를 측정하는것입니다). ERG 변화는 보리코나졸을 복용하는 기간 중 29일 이상 진행되지는 않았으며 보리코나졸의 투여를 중단하면 완전 회복이 가능하였습니다.

시판 후 조사에서 시신경염및 유두부종을 포함한 시각이상의 지속이 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 주로 기저질환을 앓고 있거나 시각이상을 일으킬 수 있는 다른 병용 약제를 사용하고 있는 중증의 환자에서 보고되었습니다.

피부 반응

피부 반응은 임상시험에서 보리코나졸을 투여받은 환자들에게 흔하게 보고된 이상반응이었으나, 이 환자들은 중증의 기저 질환을 가지고 있었고 여러 종류의 병용 약물을 투여받고 있었습니다. 발진의 대부분은 그 정도가 경도 내지 중등도이었습니다. 보리코나졸을 투여받는 동안, 스티븐스-존슨 증후군, 중독성 표피 괴사증과 다형성 홍반 등의 중대한 피부 반응은 매우 드물게 나타났습니다. 환자들에게서 발진이 나타나면, 주의하여 모니터링하여야 하며, 병소가 진행되면 보리코나졸을 중단하여야 합니다. 특히 장기간 투여할 경우에 광과민 반응이 보고된 바 있습니다.

간독성및 간기능 검사

보리코나졸에 대한 임상 프로그램에서 임상적으로 유의하게 나타난 비정상적인 transaminase 수치의 전체적인발현 빈도는 보리코나졸을 투여 받은 피험자의 13.4% (200/1,493)이었습니다. 간기능 검사치 이상은 높은 혈중농도와 투여량 (혹은 둘 중 어느 한쪽)과 관련이 있을 수 있습니다. 간기능 검사치 이상의 대부분은 용량을 조절하지 않고 계속해서 투여하는 동안 소실되었거나 투여 중단을 비롯한 용량 조절 이후에 소실되었습니다.

간독성: 임상시험에서, 보리코나졸을 투여하는 동안 간과 관련된 중대한의이상반응 (임상적으로 증상이 수반된 간염, 담즙울체, 전격성 간부전-이로 인해 사망한 경우까지 포함-등)이 드물게 보고되었습니다. 이와 같은 간 관련 이상반응은 중대한 기저 질환이 있는 환자에서 주로 나타난 것으로 확인되었습니다(대부분이 혈액종양 환자였음). 간염과 황달 등을 포함한 일시적인 이상반응은 확인된 다른 위험인자가 없는 환자들에게서 나타났습니다. 간기능 부전은 약물투여를 중단하면대체로 회복되었습니다.

다른 종류의 중대한 기저 질환이 있는 환자에 대한 보리코나졸의 투여와 중대한 간독성과의 관련성은많지 않았습니다. 이러한 기저 질환으로 황달이 있었으며, 매우 드물게 간염, 사망에 이른 간부전이 있었습니다.

신장 관련 이상반응

급성 신부전은 보리코나졸을 투여받고있는 중증 환자에서 관찰되었습니다. 보리코나졸을 투여받는 환자는 신독성이 있는 약물을 병용하고 있거나 신기능을 저하시킬수 있는 동반 질환이 있을 가능성이많습니다.

소아에 대한 투여

127명의 소아환자에 대한 약동학 연구와 158명의 소아환자에 대한 동정적 사용 프로그램에서 보리코나졸을 투여받은 2~12세미만의 소아환자 총 285명을 대상으로 보리코나졸의 안전성을

연구하였습니다. 시판 후 조사 데이터에 따르면 성인에 비해 소아에게서 피부반응의 발생이 높을 수 있다고 추정됨에도 불구하고, 이 285명에 대한 이상반응 프로파일은 성인의 프로파일과 유사하였습니다. 동정적 사용 프로그램에서 보리코나졸을 투여받은 2세 미만의 환자 22명에게서다음과 같은 이상반응이 보고되었습니다(보리코나졸과 이상반응과의 관련성은 배제될 수 없었습니다).
: 광과민반응(1명), 부정맥(1명), 췌장염(1명), 혈중 빌리루빈 증가(1명), 간효소 증가(1명), 발진(1명), 유두부종(1명)
시판 후 조사에서 보리코나졸을 투여받은소아환자에서 췌장염이 보고되었습니다.

점적 주사와 관련된 이상반응
건강한 피험자를대상으로 보리코나졸을 정맥내 점적 주사하는 동안, 홍조, 발열, 발한, 빈맥, 흉부압박, 호흡곤란, 졸도, 오심, 소양증, 발진 등을 포함한 아나필락시양 반응이 나타났습니다. 이러한 증상들은 약물 주입을 시작하자 즉시 나타났습니다.

국내 시판 후 조사결과(정제, 시럽제)
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 543명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 43.1%(234명/543명, 471건)로 보고되었습니다. 주로 보고된 유해사례는 발열 4.24%(23명/543명, 30건), 폐렴악화 3.68%(20명/543명, 20건), 간기능검사치상승3.68%(20명/543명, 22건), 패혈성쇼크 3.31%(18명/543명, 18건), 패혈증 2.76%(15명/543명, 15건), 백혈병 2.21%(12명/543명, 12건), 호흡곤란 2.03%(11명/543명, 11건) 등이었습니다.
이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 14.0%(76명/543명, 111건)로 조사되었다. 간기능검사치상승 2.39%(13명/543명, 14건), 시각이상1.47%(8명/543명, 8건), 구토 0.92%(5명/543명, 5건), 패혈성쇼크, 혈중크레아티닌증가 각각 0.74%(4명/543명, 4건), 오심, 호흡곤란, 열 각각 0.55%(3명/543명, 3건)이며, 그 밖에 0.5%(2명/543명) 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.
- 전신이상 : 약물상호작용, 사망, 알레르기반응, 약물농도증가
- 심혈관계 : 빈맥, 심장정지
- 신경계 : 두통, 어지러움
- 호흡기계 : 폐렴악화, 폐출혈, 기흉, 목앓이, 산소포화도 감소, 흉막삼출, 급성호흡곤란증후군
- 신장 및 비뇨기계 : 상세불명의 신부전, 요로감염증상, 급성신부전
- 피부 및 부속기관 : 발진, 약물발진, 급성두드러기, 피부염, 가려움증, 피부병변
- 소화기계 : 복통, 설사, 변비, 입안염, 위식도역류, 위궤양, 소화불량, 위 천공, 대장염 악화
- 정신계 : 불면증, 환각, 식욕부진
- 혈액계 : 혈소판감소증, 파종성혈관내응고, 발열성호중구감소증, 호중구감소증
- 간 및 담도계 : 고빌리루빈혈증, 간독성, 간염, 독성간염, 간염악화
- 기타 : 패혈증, 대상포진, 진균감염, 혈중요소증가, 고칼륨혈증, 고혈당증, 눈마름증, 질소혈증, 아스페르길루스증, 위막성 대장염, 감각이상, 긴장/간대성 발작, 귓물
국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.9%(119명/543명, 198건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 패혈성쇼크 0.74%(4명/543명, 4건), 패혈증, 진균감염, 폐렴악화, 폐출혈, 기흉, 산소포화도 감소, 위궤양, 위 천공, 대장염 악화, 열, 약물상호작용, 파종성혈관내응고, 사망, 고칼륨혈증, 질소혈증, 발열성 호중구감소증, 급성호흡곤란증후군, 아스페르길루스증, 위막성 대장염,

긴장/간대성 발작, 상세불명의 신부전, 급성신부전, 간독성, 간염악화, 심장정지 0.18%(1명/543명, 1건)로 보고되었습니다.
국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 32.78%(178명/543명, 295건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 패혈성쇼크 0.74%(4명/543명, 4건), 고칼륨혈증, 고빌리루빈혈증 각각 0.37%(2명/543명, 2건), 패혈증, 대상포진, 진균감염, 폐렴악화, 폐출혈, 기흉, 목앓이, 산소포화도 감소, 흉막삼출, 입안염, 위식도역류, 위궤양, 위천공, 대장염 악화, 파종성혈관내응고, 사망, 알레르기반응, 약물농도증가, 고혈당증, 눈마름증, 질소혈증, 발열성호중구감소증, 호중구감소증, 아스페르길루스증, 감각이상, 긴장/간대성 발작, 상세불명의 신부전, 요로감염증상, 약물발진, 급성두드러기, 피부염, 급성신부전, 식욕부진, 독성간염, 간염악화, 심장정지, 귓물, 피부병변 각각 0.18%(1명/543명, 1건)로 보고되었습니다.
국내 시판 후 조사 결과(주사제)
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 692명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 56.65%(392명/692명, 760건)로 보고되었습니다. 주로 보고된 유해사례는 간기능 검사치 상승 6.94%(48명/692명, 58건), 폐렴악화 6.94%(48명/692명, 48건), 패혈성쇼크 6.36%(44명/692명, 44건), 패혈증 4.34%(30명/692명, 31건), 백혈병 2.75%(19명/692명, 19건), 다발기관부전 2.46%(17명/692명, 17건), 혈중크레아티닌증가, 급성신부전 2.17%(15명/692명, 15건), 고빌리루빈혈증, 호흡곤란, 열 2.02%(14명/692명, 14건) 등이었습니다.
이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 16.47%(114명/692명, 175건)로 조사되었다. 간기능 검사치 상승 4.62%(32명/692명, 38건), 혈중 크레아티닌 증가 1.30%(9명/692명, 9건), 저칼륨혈증 1.16%(8명/692명, 8건), 고빌리루빈혈증 1.01%(7명/692명, 7건)이며, 그 밖에 1.0% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.
- 전신 및 투여부위 : 열, 부기
- 심혈관계, 심장계 및 심박 : 고혈압, 저혈압, 심부전, 심장정지, 심방세동, 서맥
- 정신신경계 : 두통, 경련, 혼란상태, 불면증
- 호흡기계 : 폐렴 악화, 흉막삼출, 기흉, 호흡곤란, 폐부종, 급성호흡곤란증후군, 수기흉, 흉통
- 신장 및 비뇨기계 : 급성신부전, 상세불명의 신부전
- 피부 및 부속기관 : 발진, 구진상발진, 알러지성피부염, 피부마름증
- 위장관계 : 설사, 오심, 구토, 복통, 변비, 연하곤란, 소화불량, 식도염, 치은염, 복부팽만
- 혈액계 : 혈소판감소증, 백혈구감소증, 파종성혈관내응고, 빈혈, 호산구증가증, 혈전성혈소판감소성자반증, 호중구감소증, 발열성호중구감소증
- 간담도계 : 간독성
- 대사 및 영양계 : 저나트륨혈증, 고나트륨혈증, 산증, 눈마름증, 고칼륨혈증
- 방어기전 : 패혈성쇼크, 장구균패혈증, 패혈증, 진균감염, 고름집
- 중추및말초신경계 : 상세불명의 발작
- 기타 : 질소혈증, 시각이상, 혈중요소증가, 아미노산치상승, 백혈병, 림프구백혈병, 악성인두신생물, 직장암악화, 이식편대숙주질환, 시야결손, 뇌출혈, 관절염, 심장막삼출, 난청
국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 34.97%(242명/692명, 377건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 패혈성쇼크, 급성신부전 각각 0.72%(5명/692명, 5건), 폐렴악화 0.43%(3명/692명, 3건), 간독성, 상세불명의 발작, 장구균패혈증 각각 0.29%(2명/692명, 2건), 기흉, 흉막삼출, 패혈증, 진균감염, 간기능검사치상승, 혈중 크레아티닌 증가, 질소혈증, 백혈병, 발열성호중구감소증, 림프구백혈병, 고나트륨혈증, 산증, 급성호흡곤란증후군, 수기흉, 혈소판감소증, 파종성혈관내응고,

빈혈, 상세불명의 신부전, 심부전, 악성인두신생물, 직장암악화, 이식편대숙주질환, 혈전성혈소판감소성자반증, 심장정지, 심방세동, 서맥, 뇌출혈, 심장막삼출, 고칼륨혈증 각각 0.14%(1명/692명, 1건)로 보고되었습니다.
국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 44.65%(309명/692명, 504건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 고빌리루빈혈증 1.01%(7명/692명, 7건), 질소혈증 0.87%(6명/692명, 6건), 패혈성쇼크, 급성신부전 각각 0.72%(5명/692명, 5건), 폐렴악화, 저나트륨혈증 각각 0.43%(3명/692명, 3건), 흉막삼출, 아미노산치 상승, 상세불명의 발작, 고혈압, 장구균패혈증 각각 0.29%(2명/692명, 2건), 기흉, 패혈증, 진균감염, 고름집, 연하곤란, 식도염, 백혈병, 호중구감소증, 발열성호중구감소증, 림프구백혈병, 간독성, 고나트륨혈증, 산증, 눈마름증, 수기흉, 복부팽만, 부기, 혈소판감소증, 상세불명의 신부전, 심부전, 악성인두신생물, 직장암악화, 이식편대숙주질환, 피부마름증, 혈전성혈소판감소성자반증, 심장정지, 심방세동, 서맥, 뇌출혈, 시야결손, 심장막삼출, 구진상 발진, 고칼륨혈증 각각 0.14%(1명/692명, 1건)로 보고되었습니다.

4. 일반적 주의

1) 점적 주사 관련 이상반응 : 보리코나졸 주사제를 투여하는 동안 점적 주사와 관련한 이상반응으로서 주로 홍조, 오심 등이 관찰되었습니다. 증상의 정도에 따라 약물 투여를 중단할 것을 고려하여야 합니다
2) 이 약은 다른 약물과 병용투여시 상호작용이 크게 나타나므로, 사용상의 주의사항 중 "5. 상호작용" 항을 참조하여 용량 조절 및 관련 모니터링에 신중을 기해야 합니다.
3) 간기능 모니터링 : 보리코나졸 투여를 막 시작한 환자와 보리코나졸을 투여하는 중에 간기능 검사상 이상이 나타난 환자에 대해서는 더 중증의 간손상으로 진행되는지에 대해 지속적으로 모니터링하여야 합니다. 환자를 관리하는 항목에는 간기능에 대한 실험실적 평가 (특히, 간기능 검사와 빌리루빈 검사)가 반드시 포함되어야 합니다. 간질환으로 인한 임상적 증상 및 징후가 관찰되면 보리코나졸의 투여를 중단하는 것을 고려하여야 합니다. 간기능 모니터링은 소아와 성인 모두에게 이루어져야 합니다.
4) 신기능 모니터링 : 환자에게서 신기능 이상이 나타나는 지에 대해 모니터링하여야 하며, 이 때 실험실적 평가, 특히 혈중 크레아티닌치에 대한 평가가 포함되어야 합니다.
5) 췌장기능 모니터링 : 급성 췌장염 발생 위험요소를 가진 성인 및 소아 (예를들어, 최근 화학요법을 받은 경우, 조혈모세포를 이식받은 경우[hematopoietic stem cell transplantation, HSCT]) 환자는 보리코나졸 투여기간 동안 췌장염의 발생에 대하여 모니터링하여야 합니다.
6) 피부 관련 이상반응: 보리코나졸을 투여하는 동안, 환자에게서 스티븐스-존슨 증후군과 같은 박탈성피부반응이 매우 드물게 나타났습니다. 환자에게 박탈성피부반응이 나타나면 보리코나졸의 투여를 중단해야 합니다. 또한, 보리코나졸은 광과민성 피부반응과 관련이 있었습니다. 보리코나졸을 투여하는 동안, 환자들이 직접적인 햇빛에 강하게 또는 지속적으로 노출되는 것을 피하도록 권장합니다. 보리코나졸을 장기 투여하는 경우, 광과민성 피부반응 및 부가적인 위험요소들인 피부의 편평세포암종, 흑색종이 보고되었습니다. 환자에게서 편평세포암종 또는 흑색종과 같은 피부병변이 나타나면 보리코나졸 투여의 중단을 고려해야 합니다.
7) 골격계 이상반응: 이 약을 장기간 투여받은 장기이식환자에서 불소증 및 골막염이 보고되었습니다. 만약 환자에게 골격계 통증이나 불소증 또는 골막염에 해당하는 방사선 결과가 있을 경우에는 이 약 투여를 중단해야 합니다.
8) Everolimus (CYP3A4 기질, P-gp 기질): 이 약과 everolimus의 병용투여는 권장되지 않습니다. 이 약은 everolimus의 농도를 유의하게 증가시킬 것으로 예상됩니다. 이러한 경우 권장용량에 대한 현

재로서는 자료가 불충분합니다.

9) Fluconazole (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 억제제): CYP2C19 extensive metabolizer에서 이 약과 경구 fluconazole의 병용투여는 이 약의 Cmax와 AUCτ를 유의하게 증가시켰습니다. 이 약 및 fluconazole의 감량 또는 투여주기 감소가 이러한 영향을 없애는 지에 대해서는 확립된 바가 없습니다. Fluconazole 투여 후 이 약을 투여할 경우 이 약의 이상반응에 대한 모니터링이 권장됩니다.

10) Efavirenz (CYP450 유도제, CYP3A4 억제제 및 기질): 이 약을 efavirenze와 병용투여할 경우, 이 약의 용량을 400mg 12시간 마다 투여로 증량해야 하며, efavirenze는 300mg 매 24시간 마다 투여로 감량해야 합니다.

11) Phenytoin (CYP2C9 기질 및 강력한 CYP450 유도제): 이 약과 phenytoin을 병용 시, phenytoin 농도에 대해 주의깊은 모니터링이 권장됩니다. 이 약과 phenytoin의 병용투여는 이익이 위험을 상회하지 않는 한 피해야 합니다.

12) Ritonavir (강력한 CYP450 유도제, CYP3A4 억제제 및 기질): 이 약과 저용량 ritonavir (100mg 1일 2회 투여)는 이익/위험 평가 시 이 약 사용이 정당화되지 않는 한 병용투여 하지 않아야 합니다.

13) Methadone (CYP3A4 기질): methadone의 혈중농도 증가는 QT 연장을 포함한 독성과 연관되어 있습니다. 병용투여 시 methadone과 관련된 이산반응에 대해 자주 모니터링하는 것이 권장됩니다. Methadone의 감량이 필요할 수 있습니다.

14) 단기간 작용하는 아편제 (CYP3A4 기질): 이 약과 병용투여 시, alfentanil, fentanyl 및 alfentanil과 구조적으로 유사하고 CYP3A4로 대사되는 다른 단기간 작용하는 아편제 (예, sufentanil)을 감량을 고려해야 합니다. 이 약과 병용투여 시 alfentazil의 반감기가 4배 증가되었고, 독립적으로 발표된 연구에서는 이 약과 fentanyl의 병용투여 시 fentanyl의 AUC 0-∞ 평균을 1.4배 증가시켰기 때문에 아편제 관련 이상반응을 자주 모니터링 (더 긴 호흡기계 모니터링 기간 포함)하는 것이 필요할 수 있습니다.

15) 장기간 작용하는 아편제 (CYP3A4기질): 이 약과 병용투여 시 oxycodone 및 CYP3A4로 대사되는 다른 장기간 작용하는 아편제 (예, hydrocodone)의 감량을 고려해야 합니다. 아편제 관련 이상반응을 자주 모니터링 하는 것이 필요할 수 있습니다.

5. 상호작용

다음에 기술된 약물상호작용 연구들은 특별히 환자군이나 투여방법에 대해 언급되어 있지 않는 한, 건강한 남성 피험자를 대상으로 보리코나졸200 mg (1회 용량)씩 1일 2회 용법으로 항정상태에 이를 때까지 반복 투여한 것입니다. 다른 피험자군과 다른 방법으로 약물을 투여한 경우에도 관련성이 있습니다.

1) 다른 약물이 보리코나졸에 미치는 영향

보리코나졸은 CYP450 동종효소인, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4에 의해 대사됩니다. 이 효소들에 대한 저해제나 유도제가보리코나졸의 혈중 농도를 각각 증가시키거나 감소시킬 수 있습니다.

Rifampicin (CYP450 유도제) : Rifampicin (600 mg씩 1일 1회 투여)이 보리코나졸의 C_{max}와 AUC (약물 투여간격 시간 동안의 AUC)를 각각 93%, 96% 감소시킵니다. 보리코나졸과 rifampicin의 병용은 금기입니다.

Ritonavir (CYP450에 대한 강력한 유도제 CYP3A4 저해제 및 기질) : 고용량의 ritonavir(400 mg씩 1일2회 투여)는 보리코나졸의 항정상태에서 Cmax와 AUCτ 를 각각 평균 66%와 82%씩

감소시켰습니다. 반면, 저용량의 ritonavir(100 mg씩 1일 2회 투여)는 보리코나졸의 항정상태에서 Cmax와 AUCτ 를 각각 평균 24%와 39%씩 감소시켰습니다. 보리코나졸은 비록 저용량의 ritonavir에 대한 약물상호작용 시험에서 ritonavir의 항정상태 Cmax와 AUCτ 를 각각 평균 25%와 13%정도로 약간 감소시켰지만, 고용량의 ritonavir에 대한 약물상호작용 시험에서는 ritonavir의 평균 항정상태 Cmax와 AUCτ 에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. ritonavir와의 약물상호작용 시험에서예외적으로 보리코나졸 농도가 증가된 피험자가 1명 있었습니다. 보리코나졸과 ritonavir(400 mg씩 1일 2회 투여)의 병용은 금기입니다. 보리코나졸과 저용량 ritonavir(100 mg씩 1일 2회 투여)의 병용은 그로 인한 이득이 위험성을 상회하는경우가 아니면 피해야 합니다.

Carbamazepine과 phenobarbital (CYP450의 강력한 유도제) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, carbamazepine 또는 phenobarbital은 보리코나졸의 혈중 농도를 유의하게 감소시킬 가능성이있습니다. Carbamazepine 또는 phenobarbital과 보리코나졸의 병용은 금기입니다.

Cimetidine (CYP450에 대한 비특이적 저해제이며 위장내 pH를 증가시킴) : Cimetidine (400 mg씩 1일 2회 투여)은 보리코나졸의 C_{max}와 AUC를 각각 18%, 23% 증가시켰습니다. 보리코나졸의 용량조절이 권장되지는 않습니다.

Ranitidine (위장내 pH를 증가시킴) : Ranitidine (150 mg씩 1일 2회 투여)은 보리코나졸의 Cmax와 AUC에 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

마크로라이드계 항생제 : Erythromycin (CYP3A4 저해제 1 g씩 1일 2회 투여)과 azithromycin (500 mg씩 1일 1회 투여)은 보리코나졸의 Cmax와 AUC에 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

St John's Wort (CYP450 유도제 P-gp유도제) : 건강한 지원자를 대상으로 실시한 발표된 독립연구에서, St John's Wort는 투여 초기에 단기억제 효과를 나타낸 후 이어서 보리코나졸의 대사유도를 보였습니다. 따라서, 보리코나졸과 St John's Wort의 병용은 금기입니다.

2) 보리코나졸이 다른 약물에 미치는 영향

보리코나졸은 CYP450 동종효소인, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4의 작용을 저해합니다. 따라서 보리코나졸은 이들 효소에 의해 대사되는 약물들의 혈중 농도를 증가시킬 가능성이있습니다.

보리코나졸은 QT간격 연장 효과를 나타낼 것으로 알려진 다른 약제와 병용하는 경우에 주의하여야 합니다. CYP3A4 동종효소에 의해 대사되는 약물(antihistamine, quinidine, cisapride, pimozide)의 혈중농도를 증가시킬 가능성이 있으므로 이러한 약물과의 병용은 금기입니다.

Terfenadine, Astemizole, Cisapride, Pimozide, Quinidine (CYP3A4의 기질) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, 이들 약물의 혈중 농도가 증가되면 QTc 연장과 매우 드물게 torsades de pointes가 나타날 수 있으므로 terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine과 보리코나졸의 병용은 금기입니다.

Sirolimus (CYP3A4의 기질) : 보리코나졸은 sirolimus (2 mg 단회 투여)의 Cmax와 AUC 를 각각 556%, 1,014% 증가시켰습니다. 보리코나졸과 sirolimus의 병용은 금기입니다.

Ergot 알칼로이드 (CYP3A4의 기질) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, 보리코나졸은 ergot 알칼로이드 (ergotamine, dihydroergotamine)의 혈중 농도를 증가시켜 ergot 중독증을 일으킬 수 있습니다. 보리코나졸과 ergot 알칼로이드의 병용은 금기입니다.

Cyclosporin (CYP3A4의 기질) : 안정상태의 신장 이식 환자들에서, 보리코나졸은 cyclosporin의 Cmax와 AUC 를 각각 13%, 70% 증가시켰습니다. 이미 cyclosporin을 투여받고 있던 환자가 보리코나졸의 투여를 시작할 때, cyclosporin의 용량을 반으로 감량하고 그 농도를 주의하여 모니터링할 것을 권장합니다. 증가된 cyclosporin 농도는 신독성과 관련이 있습니다. 보리코나졸의 투여를 중단할 경우는, cyclosporin의 농도를 주의하여 모니터링하여야 하고 필요한 경우 그 용량을 증가시켜야 합니다.

Methadone (CYP3A4의 기질): methadone(32-100 mg씩 1일 1회 유지용량으로 투여)과 경구용 보리코나졸(400 mg씩 1일 2회 1일간 투여, 이후 200 mg씩 1일 2회 4일간 투여)을 병용한 경우 약리학적 활성을 가진 R-methadone의 Cmax와 AUCτ가 각각 31%, 47% 증가했습니다. 반면 S-enantiomer의 Cmax와 AUCτ는 각각 65%, 103% 증가하였습니다. methadone과 병용하는 동안 보리코나졸의 혈중 농도는 다른 병용 약제를 투여받지 않은 건강한 피험자의 보리코나졸 혈중농도와 유사하였습니다. 보리코나졸과 methadone을 병용하는 동안 QT연장과 같이 methadone의 혈중 농도 증가와 관련한 이상반응이나 독성에 대하여 빈번한 모니터링이 권장됩니다. methadone의 투여량 감량이 필요할 수 있습니다.

Tacrolimus (CYP3A4의 기질) : 보리코나졸은 tacrolimus (0.1 mg/kg 단회 투여)의 Cmax와 AUC (정량이 가능한 최종 시점까지의 AUC)를 각각 117%, 221% 증가시켰습니다. 이미 tacrolimus를 투여받고 있던 환자가 보리코나졸의 투여를 시작할 때, tacrolimus의 용량을 1/3로 줄이고 그 농도를 주의하여 모니터링할 것을 권장합니다. 증가된tacrolimus 농도는 신독성과 관련이 있었습니다. 보리코나졸의 투여를 중단할 경우에는, tacrolimus의 농도를 주의하여 모니터링하여야 하고 필요한 경우 그 용량을 증가시켜야 합니다.

경구용항응고제 :
Warfarin (CYP2C9의 기질) : 보리코나졸 (1회 300 mg씩 1일 2회 투여)을 warfarin (30 mg 단회 투여)과 병용한 경우 프로트롬빈 시간을 최고 93%까지 증가시켰습니다. Warfarin과 보리코나졸을 병용하는 경우, 프로트롬빈 시간에 대해 면밀하게 모니터링할 것을 권장합니다.

다른 경구용 항응고제 (예, phenprocoumon, acenocoumarol) (CYP2C9, CYP3A4의 기질) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 coumarin 제제의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며 따라서 프로트롬빈 시간을 증가시킬 수 있습니다. 이미 coumarin 제제를 복용하고 있는 환자가 보리코나졸을 동시에 투여받는다면, 짧은 시간간격으로 프로트롬빈 시간을 모니터링하여야 하며 그에 따라 항응고제의 용량을 조절하여야 합니다.

Sulphonylurea계 약물 (CYP2C9의 기질) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 sulphonylurea 제제 (예, tolbutamide, glipizide, glyburide)의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으며 따라서 저혈당증을 일으킬 수 있습니다. 병용할 경우 혈당에 대해 주의하여 모니터링할 것을 권장합니다.

Statin계 약물 (CYP3A4의 기질) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, in vitro상에서 (사람의 간에서

얻은 마이크로좀) 보리코나졸이 lovastatin의 대사를 저해하는 것으로 나타났습니다. 따라서, 보리코나졸은 CYP3A4에 의해 대사되는 statin계 약물의 혈중 농도를 증가시킬 것으로 생각됩니다. 병용하는 동안 statin계 약물의 용량 조절을 고려할 것을 권장합니다. 증가된 statin계 약물 농도는 횡문근융해와 관련이 있습니다.

Benzodiazepine계 약물 (CYP3A4의 기질) : 임상적으로 상호작용이 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 midazolam의 대사를 in vitro상 (사람의 간에서 얻은 마이크로좀)에서 저해하는 것으로 나타났습니다. 따라서, 보리코나졸이 CYP3A4에 의해 대사되는 benzodiazepine계 약물 (midazolam, triazolam)의 혈중 농도를 증가시켜 진정 작용을 연장시킬 것으로 생각됩니다. 병용하는동안 benzodiazepine계 약물의 용량 조절을 고려할 것을 권장합니다.

Vinca 알칼로이드 (CYP3A4의 기질) : 상호작용이 연구되지는 않았으나, 보리코나졸이 vinca 알칼로이드 (예, vincristine, vinblastine)의 혈중 농도를 증가시켜 신독성을 일으킬 수 있습니다. 따라서, vinca 알칼로이드의 용량 조절을 고려할 것을 권장합니다.
비스테로이드성 항염증제제 (NSAIDs) : 보리코나졸은 ibuprofen (400mg 단회 투여)의 Cmax와 AUC를 각각 20%, 100% 증가시키고, diclofenac (50mg 단회 투여)의 Cmax와 AUC를 각각 114%, 78% 증가시켰습니다. 보리코나졸과 NSAIDs를 병용 투여할 경우, NSAIDs의 독성과 이상반응에 관련하여 자주 모니터링 할 것을 권장합니다. 병용하는 동안 NSAIDs의 용량 조절이 필요할 수 있습니다.

Prednisolone (CYP3A4의 기질) : 보리코나졸이 prednisolone (60 mg 단회 투여)의 Cmax와 AUC를 각각 11%, 34% 증가시켰습니다. 용량 조절이 권장되지는 않습니다.

Digoxin (P-glycoprotein을 매개로 운반됨) : 보리코나졸은 digoxin (0.25 mg씩 1일 1회 투여)의 Cmax와 AUC에 대해 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

Mycophenolic acid (UDP-glucuronyl transferase의 기질) : 보리코나졸은 mycophenolic acid (1 g 단회 투여)의 Cmax와 AUC에 대해 아무런 영향을 미치지 않았습니다.

단기간작용하는 아편제 (CYP3A4의 기질) : 단기간 작용하는 아편제를 보리코나졸과 병용하는 경우에는 alfentanil 및 alfentanil과 유사한 구조를 가지고 있고 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 단기간 작용 아편제(예, sufentanil, fentanyl))의 투여량 감소가 고려되어야 합니다. 이 약과 alfentanil을 병용하는 경우 alfentanil의 반감기가 4배 가량 길어지기 때문에, 아편제 관련 이상반응에 대해 빈번한 모니터링(장기간의 호흡기계 모니터링 포함)이 필요할 수 있습니다.

Fentanyl (CYP3A4 기질): 발표된 연구에 따르면, fentanyl (5㎍/kg으로 단회 정맥 투여)을 보리코나졸(첫째날 1회400mg씩12시간 마다 투여 후, 둘째날 1회200mg씩12시간 마다 투여)과 병용 투여 했을 때, fentanyl의 평균 AUC0-∞ 는 1.4배(범위: 1.12~1.60 배) 증가 되었습니다. Fentanyl과 보리코나졸을 병용 투여 할 경우, 호흡억제(Respiratory depression) 및 다른 fentanyl 관련 이상반응에 대해 연장되고 빈번한 모니터링이 권장되며, 만약 이상반응이 나타나는 경우fentanyl을 감량해야 합니다.

Oxycodone (CYP3A4 기질): 보리코나졸을 병용 투여 시, oxycodone 및 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 장기간 작용하는 아편제(예, hydrocodone)의 감량을 고려해야 합니다. 아편제 관련 이상반응에 대해 빈번한 모니터링이 필요할 수 있습니다.
발표된 연구에 따르면, 다회용량의 경구용 보리코나졸(첫째날 1회 400mg 씩12시간 마다 투여 후, 둘째날부터 넷째날까지 1회 200mg씩 12시간마다 총 5회 투여)을 oxycodone(셋째날10mg 단회 경구투여)과 병용투여 했을 때, oxycodone의 Cmax와 AUC0-∞ 는 각각 1.7배(범위: 1.4~2.2배), 3.6배(범위: 2.7~5.6배) 증가하였습니다. Oxycodone의 평균소실반감기(The mean elimination half-life) 또한 2배(범위: 1.4~2.5배) 증가하였습니다. 아편제 관련 이상반응을 피하기 위해, 보리코나졸을 투여하는 동안 oxycodone의 감량이 필요할 수 있습니다. oxycodone 및 CYP3A4에 의해 대사되는 다른 장기간작용하는 아편제 관련 이상반응에 대해, 연장되고 빈번한 모니터링이 권장됩니다.

3) 두 약물이 서로 영향을 미치는 상호작용

Phenytoin (CYP2C9의 기질이면서 CYP450에 대한 강력한 유도제) : 보리코나졸과 phenytoin의 병용은 그로 인한 이득이 위험성을 상회하는 경우가 아니면 피해야 합니다.
Phenytoin (300 mg씩 1일 1회 투여)은 보리코나졸의 Cmax와 AUC 를 각각 49%, 69% 감소시켰습니다. 보리코나졸 (400 mg씩 1일 2회 투여)은 phenytoin (300 mg씩 1일 1회 투여)의 Cmax와 AUC(를 각각 67%, 81% 증가시켰습니다. 보리코나졸과 phenytoin을 병용할 경우 phenytoin의 혈중 농도를 주의하여 모니터링할것을 권장합니다.
Phenytoin은 보리코나졸의 유지용량을 주사제로서 5 mg/kg씩 1일 2회 투여하는 것으로 증량 또는 경구제로서 체중이 40 kg 이상인 환자의 경우는 1회 200 mg씩 1일 2회에서 1회 400 mg씩 1일 2회 투여하는 것으로 증량 (체중이 40 kg이하인 환자의 경우는, 1회 100 mg씩 1일 2회에서 1회 200 mg씩 1일 2회 투여하는 것으로 증량)한다면 보리코나졸과 병용할 수 있습니다.

Rifabutin (CYP450 유도제) : Rifabutin (300 mg씩 1일 1회 투여)은 보리코나졸 (200 mg씩 1일 2회 투여)의 Cmax와 AUC를 각각 69%, 78% 감소시켰습니다. Rifabutin과 병용하는 동안, 1회 350 mg씩 1일 2회 투여한 보리코나졸의 Cmax와 AUC는 보리코나졸을 단독으로 투여 (200 mg씩 1일 2회 투여)한 경우 관찰된 수치의 96%와 68%에 각각 해당했습니다. 보리코나졸을 1회 400 mg씩 1일 2회 투여한 경우의 Cmax와 AUC는 보리코나졸을 단독으로 투여 (1회 200 mg씩 1일 2회 투여)한 경우 관찰된 수치에 비해 각각 104%와 87% 더 높게 나타났습니다. 보리코나졸을 1회 400 mg씩 1일 2회 투여한 경우 rifabutin의Cmax와 AUC는 각각 195%, 331% 증가하였습니다. 보리코나졸과 rifabutin의 병용은 금기입니다.

Omeprazole (CYP2C19 저해제 CYP2C19과 CYP3A4의 기질) : Omeprazole (40 mg씩 1일 1회 투여)은 보리코나졸의 Cmax와 AUC를 각각 15%, 41%씩 증가시켰습니다. 보리코나졸의 투여량 조절이 권장되지않습니다.
보리코나졸은 omeprazole의 Cmax와 AUC를 각각 116%, 280% 증가시켰습니다. 이미 omeprazole을 투여받고 있던 환자가 보리코나졸의 투여를 시작할 경우, omeprazole의 용량을 절반으로 감량할 것을 권장합니다.
CYP2C19의 기질로 작용하는 다른 프로톤 펌프 저해제의 대사도 보리코나졸에 의해 저해될 수 있습니다.

경구 피임제: 건강한 여성 피험자를 대상으로보리코나졸과 경구 피임제(norethisterone 1 mg과 ethinylestradiol 0.035 mg, 1일 1회 투여)를 병용투여한 경우 ethinylestradiol의 Cmax와 AUCτ를 각각 36%, 61% 증가시켰고 norethisterone의 Cmax와 AUCτ는 각각 15%, 53% 증가시켰습니다. 보리코나졸의 Cmax와 AUCτ는 각각 14%, 46% 증가했습니다. 경구 피임제 투여를 중단할 경우 보리코나졸의 혈중 농도는 다시 정상으로 회복될 것으로 예상됩니다. 보리코나졸과 상호작용하는 동안에는 norethisterone과 ethinylestradiol의 비율이 유사하게 유지되기 때문에 이들의 피임 활성은 영향을 받지 않을 것으로 예상됩니다. 상호작용에 대한 임상시험에서 호르몬과 관련된 이상반응의 증가는 관찰되지 않았지만 에스트로겐과 프로게스테론의 수치가 높을수록 오심과 월경불순을 일으킬 수 있습니다. norethisterone 1 mg과 ethinylestradiol 0.035 mg 을 함유한 경구 피임제 이외의 다른 함량비를 가진 경구 피임제에 대해서는 연구되지 않았습니다.

Indinavir (CYP3A4 저해제이면서 이 효소의 기질) : Indinavir (1회 800 mg씩 1일 3회 투여)는 보리코나졸의 Cmax, Cmin, AUC 에 대해 유의한 영향을 미치지 않았습니다.
보리코나졸은 indinavir (1회 800 mg씩 1일 3회 투여)의 Cmax와 AUC 에 대해 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

다른 HIV protease 저해제 (CYP3A4 저해제) : In vitro 상의 시험은 보리코나졸이 HIV protease 저해제 (예, saquinavir, amprenavir, nelfinavir)의 대사를 저해할 수 있음을 암시하였습니다. 또한 in vitro 상의 시험은 또한 보리코나졸의 대사가 HIV protease 저해제에 의해 저해될 수 있음을 보여주었습니다. 그러나 사람에 대해서는 예측할 수 없고 다만, 다른 HIV protease 저해제들과 보리코나졸을 함께 투여한 경우의 in vitro상의 시험에서 나온 결과만 예측할 수 있습니다. 보리코나졸과 HIV protease 저해제를 병용하는 동안 환자에게서 약물로 인한 독성의 발현 및 약효의 감소(혹은 둘 중 어느 한쪽)가 있는 지에 대해 주의하여 모니터링하여야 합니다.

Efavirenz (non-nucleoside reverse transcriptase 저해제)(CYP450 유도제 CYP3A4 저해제 및 기질): 건강한 피험자에서, 항정상태의 efavirenz (경구로 400 mg을 1일 1회 투여)가 항정상태에서의 보리코나졸의 Cmax와 AUCτ를 각각 평균 61%, 77%씩 감소시켰습니다. 동일한 시험에서, 항정상태에서의 보리코나졸은 efavirenz의 항정상태에서의 Cmax와 AUCτ를 각각 평균 38%, 44%씩 증가시켰습니다. 보리코나졸 표준용량과 efavirenz와의 병용은 금기입니다.

건강한 피험자를 대상으로 실시한 독립연구에서 보리코나졸(300 mg씩 1일 2회)과 저용량 efavirenz(300 mg씩 1일 1회)을 병용하는 경우, 보리코나졸이 유효농도에 도달하지않았습니다.
건강한 피험자를 대상으로보리코나졸(1회 400 mg씩 1일 2회 투여)을 efavirenz(1회 300 mg씩 1일 1회 경구투여)와 함께 병용 투여한 결과, 보리코나졸 1회 200 mg씩 1일 2회 단독 투여한 경우와 비교하였을 때 보리코나졸의 AUCτ는 7% 감소하였고 C_{max}는 23% 증가하였습니다. 이러한 차이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주됩니다. Efavirenz 1회 600 mg씩1일 1회 단독 투여한 경우와 비교하였을 때 efavirenz의 AUCτ는 17% 증가하였고 C_{max}는 동일하였습니다. 이러한 차이는 임상적으로 유의한 정도는 아니었습니다.
보리코나졸이 efavirenz와 병용투여될 때 보리코나졸의 투여량은 400 mg(10 mL)을 매 12시간 간격으로 투여하도록 증량하여야 합니다. 또한 efavirenz의 투여량은 50%(예를들어, 300 mg 씩 1일1회)을 매 24시간 간격으로 투여하도록 감량하여야 합니다. 보리코나졸의 투여를 중단하고 efavirenz의 투여를 시작하는 경우에는efavirenz의 초기표준용량으로 투여해야 합니다.

기타 Non-nucleoside reverse transcriptase 저해제 (NNRTI) (CYP3A4의 기질, 저해제 또는 CYP450 유도제) : *In vitro* 상의 시험 결과는 보리코나졸의 대사가 delavirdine에 의해 저해될 수 있음을 보여주었습니다. 상호작용이 연구되지는 않았지만, 보리코나졸의 대사가 nevirapine에 의해 유도될 수 있습니다. Efavirenz의 대사억제와 더불어 보리코나졸은 또한 NNRTI계 약물들의 대사를 저해할 수 있습니다. *In vivo* 상의 시험 결과가 부족하므로, 보리코나졸과 NNRTI계 약물들을 병용하는동안 환자에게서 약물로 인한 독성발현 및 약효의 감소가 있는 지(혹은 둘 중 어느 한쪽)에 대해 주의하여 모니터링하여야 합니다.

6. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은확립되지 않았습니다. 간기능 모니터링은 소아와 성인에게 모두 이루어져야 합니다. 흡수장애가 있거나 연령에 비해 체중이 극히 적은 소아 환자에 대한 경구 생체이용률은 제한적이므로 이러한 경우 정맥 투여가 권장됩니다.

7. 임부및 수유부에 대한 투여

임 부

임신한 여성에 대한 보리코나졸의 투여에 관한 적절한 정보가 없습니다.

동물 시험에서생식독성이 관찰되었습니다. 사람에 대한 잠재적인 위험성에 대해서는 알려져 있지 않습니다.

보리코나졸은 투여했을 경우 산모가 얻게 되는 이득이 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 명백히 상회할 경우가 아니면 임신 중에 투여해서는 안됩니다.

가임 여성

가임 여성은 약물을 투여하는 동안 항상 효과적인 피임법을사용하여야 합니다.

수유부

모유 중으로의 보리코나졸의 분비는 연구되지 않았습니다. 모유 수유는 보리코나졸의 투여가 시작되면 중단하여야 합니다.

8. 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향

보리코나졸은 시야흐림, 시각 감지의 변화/향상 그리고/혹은 눈부심 등을 포함한 일시적이고 가역적인시각상의 변화를 초래할 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 동안 운전이나 기계 조작과 같이 위험할 가능성이 있는 작업은 피해야 합니다.

9. 과량투여시의 처치

임상시험에서 사고로 인한 과량복용이 3례 있었습니다. 모두 소아 환자에서 발생하였으며, 보리코나졸 정맥주사제의 권장 용량의 최고 5배까지 투여되었습니다. 10분 동안 계속된 눈부심이 유일하게 보고된 이상반응이었습니다.

보리코나졸에 대한 해독제로 알려진 것은 없습니다.
보리코나졸은 혈액투석시 121 mL/min의 속도로, 용해보조제인 SBECD는 55 mL/min의 속도로 제거됩니다.

과량투여한 경우, 혈액투석이 보리코나졸과 SBECD를 체외로 제거하는 데에 도움을 줄 수 있습니다.

10. 적용상의 주의

1) 사용 및 취급 상의 주의사항

①10 mg/mL 용액으로 조제

분말에 주사용 증류수 19 mL을 넣어 조제하면 투명한 농축용액 20 mL이 됩니다 (보리코나졸로서 10 mg/mL의 농도가 됨). 주사용 증류수 19 mL을 정확하게 취하기 위해서 20 mL용 주사기 (자동으로 20 mL이 취해지는 것이 아니고 수동으로 부피를 조절할 수 있는 형태)를 사용할 것을 권장합니다. 이 보리코나졸 제제는 1회용으로만 사용해야 하며 사용하지 않고 남은 용액은 폐기해야 하며 입자가 없는 투명한 용액상태인지를 반드시 확인하고 사용하여야 합니다.

②환자에게 투여 전에 희석

: 환자의 체중에 따라 10 mg/mL로 조제된 보리코나졸 용액 중 필요한 용량을 희석하여 환자에게 투여합니다 (아래에서 권장하고 있는 배합가능한 주사용액에 첨가).

보리코나졸은 5 mg/mL 또는 그 이하의 농도로 희석하여 1-2시간에 걸쳐 정맥내 점적 투여하여야 하며, 시간 당 최대 3 mg/kg을 넘지 않도록 합니다.

0.9% Sodium Chloride for Infusion
Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
5% Glucose and Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
5% Glucose and 0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion
5% Glucose Intravenous Infusion
5% Glucose in 20 mEq Potassium Chloride Intravenous Infusion
0.45% Sodium Chloride Intravenous Infusion
5% Glucose and 0.9% Sodium Chloride Intravenous Infusion

위에서 언급되지 않은 희석액과 보리코나졸과의 배합가능성에 대해서는 확인되지 않았습니다.

<환자의 체중에 따른 10 mg/mL로 조제된 보리코나졸 용액의 mL>

체 중 (kg)	10 mg/mL로 조제된 보리코나졸 용액의 mL		
	3 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
30	9.0 mL	12 mL	18 mL
35	10.5 mL	14 mL	21 mL
40	12.0 mL	16 mL	24 mL
45	13.5 mL	18 mL	27 mL
50	15.0 mL	20 mL	30 mL
55	16.5 mL	22 mL	33 mL
60	18.0 mL	24 mL	36 mL
65	19.5 mL	26 mL	39 mL
70	21.0 mL	28 mL	42 mL
75	22.5 mL	30 mL	45 mL
80	24.0 mL	32 mL	48 mL
85	25.5 mL	34 mL	51 mL
90	27.0 mL	36 mL	54 mL
95	28.5 mL	38 mL	57 mL

100	30.0 mL	40 mL	60 mL

2) 배합금기

① 보리코나졸은 함께 투여되는 약제가 별도의 정맥주사선(혹은 cannula)으로 주입되더라도 혈액제제 혹은 단기간 주입하는 농축 전해질과 동시에 점적주입해서는 안됩니다.

② 비농축 전해질을 함유한 주입액

브이펜드주사는 비농축 전해질을 함유하는 다른 정맥주사제와 동시에 점적주입할 수 있으나 별도의 정맥주사선으로 주입하여야 합니다.

③ 비경구적 영양제제(TPN, total parenteral nutrition)

브이펜드주사는 비경구적영양제제와 동시에 점적주입할 수 있으나 별도의 주사선으로 주입합니다. multiple-lumen catheter로 주입될 경우, 비경구적 영양제제는 브이펜드주사와 다른 주입구(port)를 사용하여투여합니다.

④ 4.2% Sodium Bicarbonate 정맥 주사제는 보리코나졸과 배합할 수 없으며 희석제로 사용하는 것이 권장되지 않습니다. 4.2% Sodium Bicarbonate는 약한 알칼리성을 나타내므로 실온에서 이 약을 24시간 보관 시 이 약이 약간 분해될 수 있으므로 권장되지 않습니다. 비록, 10 mg/mL로 조제 후에 냉장보관이 권장되어지나 희석제로서4.2% Sodium Bicarbonate는 권장되어지지 않습니다. 다른 농도에서의 배합금기는 확인되지 않았습니다.

11. 저장상의 주의사항

보리코나졸은 1회 용량으로포장된 보존제를 사용하지 않은 멸균 동결건조제제이므로, 한번 조제된 제품은 즉시 사용하여야 합니다.(2°C ~ 8°C에서 24시간 이내에 사용하여야 합니다.)

12. 기타

12.1. 전임상 자료

보리코나졸에 대한 반복 투여 독성 시험 결과에서 독성에 대한 표적기관이 간인 것으로 나타났습니다. 다른 항진균제에서와 마찬가지로, 인체 치료 용량에 해당하는 혈장 약물 노출 정도와 유사한 정도의 노출에서 간독성이 나타났습니다. 이외에도, 랫트, 마우스, 개를 대상으로 한 시험에서 부신에 미미한 변화가 유도된 것이 관찰되었습니다. 안전성 관련 약리 (safety pharmacology), 유전독성 및 발암가능성 등을 확인하기 위한 전통적인 시험에서 사람에 대한 특별한 위험성은 확인되지 않았습니다.

생식독성 시험에서는, 인체 치료 용량의 전신 약물 노출 정도에 해당하는 노출에서 랫트는 최기형성, 토끼는 배자독성이 관찰되었습니다. 랫트를 대상으로 한 출생전·후 발생시험에서는, 인체 치료 용량의 약물 노출보다 낮은 정도의 약물 노출에서 보리코나졸로 인해 임신과 출산 기간이 연장되었고 난산과 그로 인한 모체 사망이 관찰되었으며 새끼의 출생 전후 생존율이 감소하였습니다. 출산에 미치는 영향은 estradiol 농도의 감소와 관련된 종 특이적 기전에 의한 것으로 생각되며, 이것은 다른 azole계 항진균제에서 관찰되는 결과와 일치합니다.

주사제의 용해보조제인 SBECD에 대한 전임상 자료에서 확인된 주요 독성은 반복 투여 독성 시험에서 관찰된 요로 상피세포의 공포형성, 간과 폐에서의 대식세포 활성화 등이었습니다. GPMT (guinea pig maximization test) 결과가 양성으로 나왔으므로 처방의는 주사제로 인한 과민반응의 가능성에 대해 인지하고 있어야 합니다. SBECD에 대한 유전독성과 생식독성 시험에서 사람에 대한 특별한 유해성이 확인되지 않았습니다. SBECD에 대한 발암성 시험은 이루어지지 않았습니다. SBECD에 존재하는

불순물은 설치류에서 발암성이 확인된 알킬화 반응성 돌연변이원으로 알려져 있습니다. 이 불순물은 사람에서 발암 가능성이 있는 물질로 고려되어야 합니다. 이러한 측면에서 주사제의 투여 기간은 6개월 이상이 되어서는 안 됩니다.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성 · 유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) 제25조제2항제7호 (용법용량, 사용상 주의사항 변경)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																								
	1	2															3				4							5				6		7	8	비고						
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나									
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																						
제출자료	○																														○		○	○								
제출여부	○																														○		○	○								

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 제출자료를 근거로 신청한 용법용량 및 사용상 주의사항 변경은 타당한 것으로 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 2-12세미만 소아환자를 대상으로 "브이펜드주2mg/ml(보리코나졸)"에 대한 약동학 시험과 안전성시험을 실시하고 이를 근거로 용법용량 상에 소아환자에 대한 투여를 추가
- CCDS 업데이트를 근거로, 기타 사용상 주의사항 변경

1.2. 약리작용기전

- triazole antifungal agent로서, fungal cytochrome P-450 저해작용으로 fungal ergosterol biosynthesis 억제

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 용법용량 변경신청 근거자료

: 어린이(2-12세)에 대한 ppk

시험명		전신성 진균 감염의 위험이 높은 2세 이상 12세 미만의 면역기능이 저하된 소아에서 보리코나졸의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 오픈라벨, 정맥주사-경구투여 전환, 다회투여 연구		
임상단계		Phase II pivotal study	Study code.	A1501088
자료의 적합성		■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관		
시험목적		전신성 진균 감염의 위험이 높은 2세 이상 12세 미만의 면역기능이 저하된 소아를 대상으로 정맥주사(IV)에서 경구투여로 치료계획을 전환한 후 보리코나졸의 약동학 특성 확인		
대상질환 및 피험자수		전신성 진균 감염의 위험이 높은 2세 이상 12세 미만의 면역기능이 저하된 소아 43명		
시험 내용	시험방법	오픈라벨, 정맥주사-경구투여 전환, 다회투여		
	투여방법 (투여경로) 투여기간	보리코나졸 IV 용량은 3 mg/kg/h의 주입 속도로 투여하였다 (즉, 7 mg/kg을 140분 동안 주입하여 투여하였다). 보리코나졸 200 mg 경구 용량은 식사 전 또는 후 최소 1시간 전후에 투여하였다. IV 및 경구투여 보리코나졸은 12시간마다 투여하였다 (q12h).		
	선정기준	전신성 진균 감염 예방을 위해 치료가 필요하고, 보리코나졸 IV 치료 후 7 ~ 20일 후에 경구치료로 전환하는 요법을 견딜 수 있었던 2세 이상 12세 미만의 남성 또는 여성		
평가 변수		2세 이상 12세 미만의 보리코나졸의 약동학		
결과 (도표화자료 등)		- 소아에서 초기 IV 유지용량으로 7 mg/kg 투여시, 보리코나졸 총 노출량이 성인과 비교하여 약 40% 더 낮았음 - 침습성 진균감염이 생명을 위협하는 특성이 있음을 고려하여, 소아에서 적절한 보리코나졸 노출량에 도달할 수 있도록 초기 IV 유지용량을 증량해야 할 것으로 판단됨.		
		집단 약동학 모델링 및 시뮬레이션 - 7, 8, 9 mg/kg IV 부하용량에서 소아에서의 노출량 (AUC12)을 시뮬레이션으로 구성하여 성인 대조값과 비교한 결과 (6 mg/kg 부하용량에서 관찰된 AUC12), - 소아에서의 9 mg/kg IV 투여는 6 mg/kg IV 부하용량 투여 후 성인에서 관찰된 결과와 유사한 노출량을 제공할 수 있을 것으로 판단됨		

: 청소년 (12세-18세미만)에 대한 ppk

시험명	전신성 진균감염의 위험이 높은 12세 이상 17세 미만의 면역기능이 저하된 청소년을 대상으로 보리코나졸의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 오픈라벨, 정맥주사-경구투여 전환, 다회투여 연구		
임상단계	Phase II pivotal study	Study code.	A1501081
자료의 적합성	■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관		
시험목적	전신성 진균 감염의 위험이 높은 12세 이상 17세 미만의 면역기능이 저하된 청소년을 대상으로 정맥주사(IV)에서 경구투여로 치료계획을 전환한 후 보리코나졸의 약동학 특성 확인		
대상질환 및 피험자수	전신성 진균 감염의 위험이 높은 12세 이상 17세 미만의 면역기능이 저하된 청소년 12세 4명		

		13세 10명 만 13세 이상 17세 미만 12명
시험 내용	시험방법	오픈라벨, 정맥주사-경구투여 전환, 다회투여
	투여방법 (투여경로) 투여기간	보리코나졸 IV 부하용량은 (6 mg/kg)은 1일째에 오전과 저녁에 투여하였고 IV 유지용량 (4 mg/kg)은 2-7일째에 오전과 저녁에 투여 IV 보리코나졸에서 경구투여 유지용량 투여계획 (300 mg q12h, 또는 체중이 40 kg 미만인 피험자의 경우 150 mg q12h)으로 전환한 후, 경구 보리코나졸 치료는 6.5일 동안 지속
	선정기준	전신성 진균 감염의 위험이 높은 12세 이상 17세 미만의 면역기능이 저하된 청소년 남성 또는 여성
평가 변수		12세 이상 17세 미만의 보리코나졸의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가
결과 (도표화자료 등)		- 청소년에게 성인의 용법용량으로 투여시, 대부분의 청소년에서 성인과 유사한 보리코나졸 노출량을 나타내었음. - 그러나, 체중이 적게 나가는 일부 어린 청소년들이 동일한 용법용량으로 치료를 받은 성인과 비교하여 보리코나졸 노출량이 낮았음. - 이 연령군 (예: 12~14세)에서 체중은 보리코나졸 약동학을 예측하는데 있어 중요한 요인으로 판단됨.

: Integrated Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation in Children, Adolescents, and Adults

대상 PK Study	- 3개의 Phase 1/2 studies in immunocompromised children (2 to < 12 years, A1501007, A1501037, and A1501088), 1개의 Phase 2 study in immunocompromised adolescents (12 to < 17 years, A1501081), 1개의 Phase 1 study in healthy adults (≥ 18 years, A1501092)
대상인원	- 총 112명의 소아, 26명의 청소년, 35명의 성인
결과	- 어린이, 청소년, 성인의 임상결과에 대한 Integrated Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation을 실시한 결과, - 소아에서 9 mg/kg IV 초기용량을 투여했을 때, 6 mg/kg IV 부하용량을 투여한 성인과 유사한 노출량을 제공할 것이라고 판단됨. - 또한, 12~14세의 50kg 미만 청소년에 대해서는 소아 용량을 사용할 때 적절한 노출량을 제공할 것이라고 판단됨.

• 사용상 주의사항 변경신청 근거자료로 임상시험자료 제출

3.1. 검토의견

• 제출된 임상시험자료를 근거로, 용법용량 및 사용상주의사항을 변경하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• CCDS - Voriconazole (Tablets, Oral Suspension, Injection) 및 US labeling

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가사항과의 변경대비표 제출

끝.