안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2008년 2월 26일

담당자	연구관	팀 장
정명아	박창원	최보경

종류: 안전성유효성 단독심사

① 회 사 명	한국아스텔라스제약(주)	② 접수번호 (접수일자)	20070366271 (2007.11.2.)
③ 제 품 명	마이카민주사50밀리그람	④ 구분	의약품/수입/전문/629
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알(250mg) 중 미카펑긴나트륨(별규) 50mg 함유		
⑥ 성 상	기허가사항과 동일		
⑦ 신청효능·효과	1. 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염의 치료 2. 식도칸디다증의 치료 3. 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방		
⑧ 신청용법·용량	1. 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염의 치료 : 이 약의 권장용량은 1일 미카펑긴나트륨으로서 100mg(역가)이다. 이 약은 생리식염 주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 일단 녹인 후 희석하여 1시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다 (칸디다혈증 및 기타 칸디다감염을 성공적으로 치료한 환자에서 평균 치료기간은 15일(범위 10~47일)) 2. 식도칸디다증의 치료: 이 약의 권장용량은 1일 미카펑긴나트륨으로서 150mg(역가)이다. 이 약은 생리식염 주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 일단 녹인 후 희석하여 1시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다. (식도칸디다증을 성공적으로 치료한 환자에서 평균 치료기간은 15일(범위 10~30일)) 3. 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방: 이 약의 권장용량은 1일 미카펑긴나트륨으로서 50mg(역가)이다. 이 약은 생리식염 주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 일단 녹인 후 희석하여 1시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다. (조혈모세포 이식환자에서 예방치료를 성공적으로 경험한 환자에서 평균 예방기간은 19일(범위 6~51일)) <주사 용액 조제법> A. reconsitution solution (10mg micafungin/1mL)의 조제 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액) 5ml을 각 50mg 바이알에 가하여 약물의 농도가 약 10mg/mL이 되도록 한다. B. 수액(dilution solution for infusion)의 조제 1) 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균 감염의 치료 : 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액) 10mL으로 주사용액으로 용해한 이 약		

	100mg을 100mL의 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액)에 주입한다. 2) 식도칸디다증의 치료: 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액) 15mL으로 주사 용액으로 용해한 이 약 150mg(50mg 바이알 3개)을 100mL의 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액)에 주입한다. 3) 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방: 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액) 5ml으로 주사 용액으로 용해한 이 약 50mg을 100ml의 생리식염 주사액(또는 5% 포도당 주사액)에 주입한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	칸디다 혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균 감염에 대한 효능효과, 용법용량 추가. 사용상의 주의사항 추가.
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	·국내 : 마이카민주사50밀리그람, 2006.10.26.신약 허가 ·미국 ·일본
⑬ 관련조항	**제3조제2항제7호** **(효능효과, 용법용량, 사용상주의사항 변경)**
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항
※참고사항	

[붙임] 시정사항

사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정할 것.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

이 약을 투여 받은 환자 중 소수에서 중증의 과민증(쇼크를 포함한 아나필락시, 아니필락시양 증상)이 보고되었다. 만약, 이러한 과민증이 발생할 경우, 즉시 이 약의 투여를 중지하고 적절히 처치한다.

2. 다음환자에게는 투여하지 말 것

이 약 또는 다른 에치노칸딘계 약물의 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 약물 과민증 기왕력이 있는 환자

2) 중증의 간장애 환자(간장애를 악화시킬 수 있음)

4. 이상반응

1) 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염 관련

칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염의 치료를 위한 무작위, 이중맹검시험에서, 이 약 100mg/day를 투여받은 환자 중 183/200(91.5%), 이 약 150mg/day를 투여받은 환자 중 187/202(92.6%), 카스포펑긴(70/50mg/ day)를 투여받은 환자 중 171/193(88.6%)이 이상반응(*Treatment Emergent Adverse Events)이 발현하였다. 각 치료군에서 5% 이상의 빈도로 발생한 이상반응 (Treatment Emergent Adverse Events)은 다음과 같다.

이상반응	Mycamine 100mg/day (n=200)	Mycamine 150mg/day (n=202)	Caspofungin[1] (n=193)
모든 이상반응	**183 (91.5)**	**187 (92.6)**	**171 (88.6)**
위장장애	**81 (40.5)**	**89 (44.1)**	**76 (39.4)**
설사 NOS	15 (7.5)	26 (12.9)	14 (7.3)
오심	19 (9.5)	15 (7.4)	20 (10.4)
구토 NOS	18 (9)	15 (7.4)	16 (8.3)
복통 NOS	5 (2.5)	4 (2)	10 (5.2)
대사 및 영양 이상	**77(38.5)**	**83 (41.1)**	**73 (37.8)**
저칼륨혈증	28 (14)	34 (16.8)	28 (14.5)
저마그네슘혈증	11 (5.5)	17 (8.4)	14 (7.3)
저혈당 NOS	12 (6)	14 (6.9)	9 (4.7)
고나트륨혈증	8 (4)	13 (6.4)	8 (4.1)
고칼륨혈증	10 (5)	8 (4)	5 (2.6)
감염	**67 (33.5)**	**81 (40.1)**	**59 (30.6)**

세균혈증	10 (5)	18 (8.9)	11 (5.7)
패혈증 쇽	15 (7.5)	9 (4.5)	9 (4.7)
패혈증 NOS	11 (5.5)	10 (5)	11 (5.7)
폐렴 NOS	3 (1.5)	11 (5.4)	4 (2.1)
일반적 이상 및 적용부위 상태	**59 (29.5)**	**56 (27.7)**	**51 (26.4)**
발열	14 (7)	22 (10.9)	15 (7.8)
말초 부종	11 (5.5)	12 (5.9)	14 (7.3)
혈관계 이상	**43 (21.5)**	**47 (23.3)**	**36 (18.7)**
저혈압 NOS	20 (10)	12 (5.9)	15 (7.8)
고혈압 NOS	6 (3)	10 (5)	12 (6.2)
실험실적 검사	**36 (18)**	**49 (24.3)**	**37 (19.2)**
혈중 알칼리인산분해효소 NOS 증가	11 (5.5)	16 (7.9)	8 (4.1)
혈액 및 림프계 이상	**38 (19)**	**45 (22.3)**	**37 (19.2)**
저혈소판증	8 (4)	8 (4)	11 (5.7)
빈혈 NOS	5 (2.5)	6 (3)	13 (6.7)
빈혈 NOS 악화	4 (2)	10 (5)	5 (2.6)
심장 이상	**35 (17.5)**	**48 (23.8)**	**36 (18.7)**
빈맥 NOS	6 (3)	7 (3.5)	13 (6.7)
서맥 NOS	5 (2.5)	10 (5)	8 (4.1)
심방세동	5 (2.5)	10 (5)	0
신경계 이상	**21 (10.5)**	**42 (20.8)**	**32 (16.6)**
두통 NOS	4 (2)	10 (5)	11 (5.7)
피부 및 피하조직 이상	**26 (13)**	**34 (16.8)**	**33 (17.1)**
욕창	9 (4.5)	12 (5.9)	9 (4.7)
정신 질환	**31 (15.5)**	**27 (13.4)**	**33 (17.1)**
불면증	11 (5.5)	8 (4)	16 (8.3)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자

공통 : 각 치료군에서 5% 이상

* : IV 치료기간 + 3일

(1) 1일째 70mg 투여 후 50mg/day 투여

두 번째로 칸디다혈증 및 기타 칸디다속에 의한 진균감염 치료를 위한 보조적인 무작위, 이중맹검 시험에서, 이 약(100mg/day)를 투여받은 환자 중 245/264 (92.8%), 암비솜(3mg/kg/day)를 투여받은 환자 중 250/265 (94.3%)이 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)이 발현하였다. 16세 이상의 이 약을 투여받은 환자 중 5%이상의 빈도로 발현한 가장 흔한 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)은 이 약 및 암비솜 투여군 각각에 대하여 발열 (15.2% vs. 17%), 저칼륨혈증 (16.7% vs. 20.8%), 오심 (9.5% vs. 8.3%), 설사 (10.6% vs. 11.3%), 및 구토 (12.9% vs. 9.4%)이었다. 5%보다 낮게 발현한 다른 중요한 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)은 이 약 및 암비솜 투여군 각각에 대하여 간기능 이상 검사 (4.2% vs. 3%), 아스파테이트 아미노전이효소 증가 (2.7% vs. 1.9%), 혈중 알칼리인산분해효소 증가 (3% vs. 2.3%) 이었다.

2) 식도칸디다증 치료 관련

식도칸디다증의 치료를 위한 무작위, 이중맹검 시험에서, 이 약 150mg/day를 투여받은 환자

중 202/260(77.7%), 정맥주사로 fluconazole 200mg/day를 투여받은 환자 중 186/258(72.1%)이 이상반응을 경험하였다. 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)로 치료를 중단한 환자는 이 약 투여 군, fluconazol 투여 군, 각각 17명(6.5%), 12(4.7%)에서 보고되었다. 5% 이상의 빈도로 발생한 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)는 다음과 같다.

이상반응	Mycamine 150mg/day n(%)	Fluconazole 200mg/day n(%)
환자 수	260	258
모든 이상반응	202 (77.7)	186 (72.1)
위장장애	84 (32.3)	93 (36)
설사 NOS	27 (10.4)	29 (11.2)
오심	20 (7.7)	23 (8.9)
구토 NOS	17 (6.5)	17 (6.6)
복통 NOS	10 (3.8)	15 (5.8)
일반적 이상 및 적용부위 상태	52 (20)	45 (17.4)
발열	34 (13.1)	21 (8.1)
신경계 이상	42 (16.2)	40 (15.5)
두통 NOS	22 (8.5)	20 (7.8)
혈액 및 림프계 이상	38 (14.6)	43 (16.7)
빈혈 NOS	8 (3.1)	16 (6.2)
혈관이상	54 (20.8)	21 (8.1)
정맥염 NOS	49 (18.8)	13 (5)
피부 및 피하조직 이상	36 (13.8)	26 (10.1)
발진 NOS	14 (5.4)	6 (2.3)
정신질환	20 (7.7)	21 (8.1)
불면증	9 (3.5)	13 (5)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자

공통 : 각 치료군에서 5% 이상

* : 치료기간+3일

3) 조혈모세포 이식 환자에서 칸디다속에 의한 진균감염의 예방 관련

자가 또는 동종 조혈모세포이식이 예정된 882명의 환자에서 이중맹검 시험이 시행되었다. 두 군 모두 투여기간 중앙값은 18일 (1-51일)이었다.

연구기간 동안 이 약을 투여 받은 군(425명)과 fluconazole을 투여 받은 군(457명) 모두에서 적어도 1번 이상의 이상반응이 관찰되었다.

이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)로 치료를 중단한 환자는 이 약 투여 군, fluconazol 투여 군, 각각 18명(4.2%), 33(7.2%)에서 보고되었다. 15.0% 이상의 빈도로 발생한 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)는 다음과 같다.

이상반응	Mycamine 150mg/day n(%)	Fluconazole 400mg/day n(%)
환자 수	425	457
모든 이상반응	425 (100)	457 (100)

위장장애	**421 (99.1)**	**449 (98.2)**
설사 NOS	302 (71.1)	348 (76.1)
오심	296 (69.6)	309 (67.6)
구토 NOS	281 (66.1)	307 (67.2)
변비	129 (30.4)	143 (31.3)
소화불량	104 (24.5)	122 (26.7)
복통 NOS	115 (27.1)	107 (23.4)
일반적 이상 및 적용부위 상태	**410 (96.5)**	**440 (96.3)**
점막 염증 NOS	322 (75.8)	360 (78.8)
발열	191 (44.9)	218 (47.7)
피로	126 (29.6)	145 (31.7)
오한	112 (26.4)	118 (25.8)
말초부종	88 (20.7)	100 (21.9)
혈액 및 림프계 이상	**408 (96)**	**429 (93.9)**
호중구감소증	320 (75.3)	327 (71.6)
저혈소판증	307 (72.2)	304 (66.5)
빈혈 NOS	151 (35.5)	173 (37.9)
열성호중구감소증	155 (36.5)	166 (36.3)
대사 및 영양 이상	**385 (90.6)**	**428 (93.7)**
저마그네슘혈증	214 (50.4)	256 (56)
저칼륨혈증	209 (49.2)	232 (50.8)
식욕부진	116 (27.3)	121 (26.5)
식욕감소 NOS	87 (20.5)	93 (20.4)
체액과부하	74 (17.4)	96 (21)
고혈당증 NOS	68 (16)	92 (20.1)
고칼슘혈증	72 (16.9)	82 (17.9)
액체 저류	69 (16.2)	66 (14.4)
호흡기, 흉부 및 중격 이상	**291 (68.5)**	**336 (73.5)**
기침	98 (23.1)	112 (24.5)
비출혈	49 (11.5)	84 (18.4)
호흡곤란 NOS	54 (12.7)	64 (14)
피부 및 피하조직 이상	**290 (68.2)**	**316 (69.1)**
발진 NOS	110 (25.9)	102 (22.3)
가려움 NOS	75 (17.6)	87 (19.)
홍반	48 (11.3)	71 (15.5)
신경계 이상	**261 (61.4)**	**268 (58.6)**
두통 NOS	179 (42.1)	165 (36.1)
어지러움	55 (12.9)	83 (18.2)
정신질환	**257 (60.5)**	**249 (54.5)**
불면증	152 (35.8)	146 (31.9)
불안	95 (22.4)	92 (20.1)
혈관이상	**224 (52.7)**	**267 (58.4)**
고혈압 NOS	91 (21.4)	113 (24.7)
저혈압 NOS	79 (18.6)	89 (19.5)
홍조	47 (11.1)	70 (15.3)
감염	**178 (41.9)**	**208 (45.5)**
세균혈증	66 (15.5)	86 (18.8)
심장 이상	**147 (34.6)**	**162 (35.4)**
빈맥 NOS	105 (24.7)	102 (22.3)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자

공통 : 각 치료군에서 15% 이상

* : 치료기간+3일

4) 총괄적 안전성

이 약의 총괄적 안전성은 침습칸디다증, 식도칸디다증 및 예방투여 시험을 포함한 41개 임상시험에서 평가되었으며, 3083명의 환자와 501명의 지원자에서 단회 또는 반복투여로 12.5mg～150mg/day 범위에서 투여되었다. 이들 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 5% 이상의 빈도로 발현한 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events)은 다음과 같다. 총괄적으로 이 약을 투여받은 환자 중 2810/3083(91.1%)명이 이상반응을 경험하였다.

이상반응	Mycamine n(%)
환자 수	3083
모든 이상반응	2810 (91.1)
위장 장애	1764 (57.2)
설사 NOS	718 (23.3)
오심	679 (22)
구토 NOS	669 (21.7)
변비	341 (11.1)
복통	300 (9.7)
소화불량	176 (5.7)
일반적 이상 및 적용부위 상태	1407 (45.6)
발열	618 (20)
점막 염증 NOS	438 (14.2)
오한	281 (9.1)
말초부종	209 (6.8)
피로	198 (6.4)
대사 및 영양 이상	1316 (42.7)
저칼륨혈증	556 (18)
저마그네슘혈증	409 (13.3)
저칼슘혈증	201 (6.5)
식욕부진	190 (6.2)
고혈당 NOS	173 (5.6)
체액 과부하	155 (5)
감염	1227 (39.8)
세균혈증	185 (6)
패혈증 NOS	156 (5.1)
호흡기, 흉부 및 중격 이상	1108 (35.9)
기침	251 (8.1)
호흡곤란 NOS	182 (5.9)
비출혈	172 (5.6)
혈액 및 림프계 이상	1047 (34)
저혈소판증	474 (15.4)
호중구감소증	436 (14.1)
빈혈 NOS	302 (9.8)
열성 호중구감소증	187 (6.1)
실험실적 검사	989 (32.1)
아스파테이트 아미노전이효소 증가	172 (5.6)
혈중 알칼리인산효소 NOS 증가	168 (5.4)
알라닌 아미노전이효소 증가	165 (5.4)
피부 및 피하조직 이상	940 (30.5)
발진 NOS	269 (8.7)

가려움 NOS	187 (6.1)
신경계 이상	**889 (28.8)**
두통 NOS	489 (15.9)
정신질환	**727 (23.6)**
불면증	303 (9.8)
불안	198 (6.4)
혈관계 이상	**867 (28.1)**
저혈압 NOS	279 (9.1)
고혈압 NOS	214 (6.9)
정맥염 NOS	172 (5.6)
근육골격 및 결합조직 이상	**579 (18.8)**
등통증	166 (5.4)
심장 이상	**563 (18.3)**
빈맥 NOS	231 (7.5)

환자 : 무작위 배정을 받아 임상시험약을 적어도 1번 이상 투여 받은 모든 환자

공통 : 각 치료군에서 5% 이상

* : 치료기간+3일

5) 인과관계와 상관없이 임상시험에서 발생한 기타의 임상적으로 의미있는 이상반응들은 다음과 같다.

① 혈관 및 림프계 이상 : 응고장애, 열성호중구감소증, 용혈, 용혈성빈혈, 범혈구감소증, 혈전성혈소판감소성자반증

② 심장이상 : 부정맥, 심방세동, 심장정지(cardiac arrest), 청색증, 저혈압, 심근경색증(myocardial infarction), 빈맥

③ 위장계 이상 : 상부 복통, 소화불량

④ 일반적 이상반응 및 적용부위 상태 : 투여부위 혈전

⑤ 간담도 이상 : 간세포 손상, 간종대, 황달, 간부전

⑥ 감염 : 감염, 폐렴, 패혈증

⑦ 대사 및 영양이상: 산증, 식욕부진, 저나트륨혈증

⑧ 근육골격, 결합조직, 골이상: 관절통

⑨ 신경계이상: 경련, 뇌질환, 두개내출혈

⑩ 정신질환: 섬망

⑪ 신장 및 비뇨기 이상: 무뇨증, 헤모글로빈뇨증, 핍뇨, 급성신부전, 신세뇨관괴사

⑫ 호흡기, 흉부 및 중격 이상: 무호흡, 호흡곤란, 저산소증, 폐색전증

⑬ 피부 및 피하조직 이상: 다형홍반, 피부괴사, 두드러기

⑭ 혈관 이상: 심부정맥혈전증, 고혈압

6)일반적 이상반응

① 발진, 소양증, 안면부종, 혈관확장의 히스타민 매개 증상일 가능성이 있는 증상이 보

고되었다.

② 이 약 50～150mg/day투여에서 정맥염, 혈전정맥염을 포함한 주사부위 반응이 나타났다. 위의 증상들은 말초정맥주사로 투여한 환자에서 빈번히 일어나는 경향을 보였다.

7) 아나필락시양증상(호흡곤란, 전신홍조, 혈관부종, 두드러기 등)이 나타났다. 이 약 치료 동안 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

8) 이 약을 투여한 건강한 피험자와 환자에서 간 기능 검사치의 이상소견이 나타날 수 있다. 이 약과 여러 병용약물을 투여한 중증의 기저질환을 가진 몇몇의 환자에서 임상적 간 기능 이상소견이 나타났으며, 간 기능 장애, 간염, 간 부전 악화가 보고되었다. 이 약 치료 동안 간 기능 이상 검사를 받은 환자에 대해서는 간 기능 악화요인이 모니터링 되어야 하며, 치료 상의 유익성이 위험성 을 상회하는지 판단되어야 한다.

9) 이 약을 투여한 환자에서 BUN 및 creatinine의 상승과 중증신기능장애 혹은 급성신부전이 보고된 바 있다. 약과 관련되었을 가능성이 있는 신장이상반응은 이 약으로 치료한 환자에서 0.4%, Fluconazole로 치료한 환자에서 0.5% 발생했다. 이 약으로 치료하는 동안 신 기능 이상 검사를 받은 환자에 대해서는 신 기능 악화요인이 모니터링 되어야 한다.

10) 1명의 건강한 피험자에서 이 약(200mg)과 경구용 prednisolone(20mg)이 투여되는 동안 급성혈관 내용혈과 헤모글로빈뇨증이 나타났다. 이 증상은 일시적인 것이었으며, 중증 빈혈로는 발전하지 않았다. 드물게 중증 용혈증과 용혈성 빈혈도 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 중증 용혈증과 용혈성 빈혈 환자에 대해서는 악화요인이 모니터링 되어야 하고, 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는지 판단되어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 칸디다속 이외의 진균감염에 대한 이 약의 효과는 아직 확립되지 않았다.

2) 이 약 투여 중의 환자에서 간기능이상, 황달이 나타날 수 있으며, 또한 동물실험에서 고용량군에서 간장해가 나타났으므로(기타 항 참조), 간기능 검사를 하는 등 환자의 상태를 신중히 관찰하며 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다.

3) 아나필락시양증상(호흡곤란, 전신홍조, 혈관부종, 두드러기 등)이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지한다. 아나필락시양증상이 나타났을 경우에는 필요에 따라 기도확보, 아드레날린, 스테로이드, 항히스타민제 투여 등 적절히 처치한다.

4) 호중구감소, 혈소판감소가 나타나는 경우가 있으므로 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다.

5) 급성신부전 등의 위중한 신장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하여 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다.

6) 이 약의 사용시에는 질환의 치료상 필요한 최소한의 투여에 그친다.

7) 이 약은 칸디다 감염에 기인한 심내막염, 골수염 및 수막염에 대한 충분한 연구는 이루어지지 않았다.

6. 상호작용

1) 건강한 피험자를 대상으로 한 14건의 임상시험에서 이 약의 약동학은 amphotericin B, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipine, fluconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, rifampin에 의해 변화되지 않았으며, 이 약은 단회투여와 반복투여시 mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, prednisolone, fluconazole, voriconazole의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

2) 이 약의 안정상태시 Sirolimus의 AUC는 sirolimus를 단독으로 사용한 군과 비교하여 약 21% 증가하였으나, C_{max}에는 영향이 없었다. Nifedipine을 단독으로 사용한 군과 비교하여 nifedipine의 AUC는 약 18%, C_{max} 는 약 42%로 증가되었다. Itraconazole의 AUC는 약 22%, C_{max} 는 약 11%로 증가되었다. 이 약과 sirolimus, nifedipine, 혹은 itraconazole을 병용투여시 sirolimus, nifedipine, itraconazole의 독성을 모니터 하여 필요한 경우에는 용량조절을 해야 한다. 이 약은 P-glycoprotein의 억제제가 아니므로 P-glycoprotein 매개약물수송능을 변화시키지 않는 것으로 보인다.

7. 임부 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 토끼에게 투여시 32mg/kg(체표면적 비교에 근거하여 권장용량의 4배)에서 내장이상 및 유산이 나타났다. 내장이상은 비정상적인 폐엽 형성, 좌심증, 하대정맥후뇨관, 기형우쇄골하동맥 및 요관 확장을 포함한다. 그러나, 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.

2) 동물실험(랫드)에서 모유로 이동했음이 보고되었다. 수유중인 여성에 대한 투여는 피하는 것이 바람직하나 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

안전성 및 유효성은 고령 피험자와 젊은 피험자 사이에 차이를 보이지 않았다. 고령자에서 용량을 조절할 필요는 없으나 일부 고령자에서 감수성이 증가되었다는 것을 배제할 수는 없고 고령자는 생리기능이 저하되기 때문에 용량에 유의하는 등 신중히 투여한다.

10명의 66-78세의 건강한 환자에게 1시간에 걸쳐 투약했을 때 이 약 50mg의 노출 및 disposition은 10명의 20-24세의 건강한 환자의 것과 크게 다르지 않았다.

10. 신장해 환자

이 약은 신장해 환자에 대해 용량을 조절할 필요가 없다. 혈액투석후 추가적인 투약은 할 필요가 없다.

11. 간장해 환자

이 약은 중도의 간장해 환자에 대해 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 간장해 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구된 바 없다.

12. 인종 및 성별

이 약은 성별 또는 인종에 따라 용량을 조절할 필요가 없다. 건강한 환자에 대해 150mg을 14일간 투여한 후 이 약에 대한 여성의 AUC는 남성에 비해 체중이 더 작기 때문에 약 23% 높았다. 백인, 흑인 및 라틴아메리카계 환자들 사이에 주목할만한 차이는 없었다. 일본인에 대한 이 약의 AUC는 흑인에 비해 체중이 더 작기 때문에 19% 높았다.

13. 과량투여시의 처치

1) 이 약은 높은 단백결합률을 가지고 있어서 투석되지 않는다. 이 약의 과량투여로 인한 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 성인 환자에게 하루 투여용량을 8mg/kg(최대 총 투여량 896mg) 까지 반복투여하였으나 용량제한독성은 보고된 바 없다. 이 약의 최소 치사량은 랫드에서 125mg/kg으로 체표면적을 기준으로 해 식도칸디다증 치료를 위한 사람에게 권장하는 임상투여량의 8.1배에 해당한다.
2) 중증 또는 난치성의 환자에게 증량하는 경우, 안전성이 충분히 확립되어 있지 않기 때문에 충분히 관찰하는 등 신중히 투여한다.

14. 적용상의 주의

1) 이 약을 주사용수로 조제하는 경우 등장액이 되지 않으므로 주사용수는 사용하지 않는다.
2) 주사용액 및 수액 조제는 무균조작이 되도록 한다.
3) 주입액 조제시 흰색의 덩어리가 완전히 녹아서 투명한 용액이 될 때까지 가볍게 섞는다. 용해시 거품이 일어나기 쉽고 잘 꺼지지 않으므로 세게 흔들지 않는다.
4) 용해중 또는 점적정맥주사 전 용해액에 불용성이물 또는 변색여부를 육안으로 검사한다. 용액이 혼탁하거나 침전이 있는 경우 사용하지 않는다.
5) 조제된 수액을 차광하여야 한다. Infusion drip chamber 또는 점적튜브를 차광할 필요는 없다.
6) 다른 액제와 섞어 함께 투여하지 않는다. 이 약을 다른 약제와 혼합시 침전이 생길 수 있다. 또한 본제는 염기성 용액 중에서 불안정하므로 역가저하가 생길 수 있다. 아래1항은 배합직후에 혼탁해지는 주된 약제를, 2항은 배합직후에 역가저하가 생기는 주된 약제를 나

타내었다.

① 배합직후에 혼탁해지는 주된 약제 : Vancomycin hydrochloride, arbekacin sulfate, gentamicin sulfate, tobramycin, dibekacin sulfate, minocycline hydrochloride, ciprofloxacin, pazufloxacin mesilate, cimetidine, dobutamine hydrochloride, doxapram hydrochloride, pentazocine, nafamostat mesilate, gabexate mesilate, thiamine disulfide/pyridoxine hydrochloride/hydroxocobalamine acetate, menatetrenone, freeze-dried pepsin treated human normal immunoglobulin, doxorubicin hydrochloride

② 배합직후에 역가저하가 생기는 주된 약제 : Ampicilline, sulfamethoxazole / trimethoprim, acyclovir, ganciclovir, aceazolamide

15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광하여 1~30℃에서 보관한다.

2) 희석액(reconsitution solution)은 원 바이알 용기에 보관하여 상온에서 24시간 보관할 수 있으며 조제된 수액은 차광하여 보관하여야 하며 상온에서 24시간 이내에 사용하여야 한다.

16. 기타

1) 랫드에게 4주간 반복정맥내투여한 시험에서 고용량군인 32mg/kg 투여군에게서 혈중 AST(GOT) 및 ALT(GPT) 등의 상승과 단세포 괴사 등의 간장해 소견이 확인되었다. 또한 3개월동안 반복정맥내투여시험에서의 32mg/kg투여군 및 6개월동안 반복정맥내투여시험에서의 20 및 32mg/kg투여군에서는 이들 소견외에도 간변이세포소도 증가하였으나 3개월동안 반복정맥내투여시험에서의 20mg/kg투여군에서는 간변이세포소는 확인되지 않았다. 또한 랫드에게 32mg/kg을 6개월동안 반복정맥내투여하고 그 후 18개월동안 휴약한 시험 및 3개월동안 반복정맥내투여하고 그 후 21개월간 휴약한 시험에서는 대조군에 비하여 간세포종양이 유의하게 증가하였다. 또한 랫드에게 6개월동안 반복정맥내투여한 시험에서 고용량군인 32mg/kg투여군에서 뇨량, 뇨중 Na 및 뇨중 Cl이 증가하였다. 한편 10mg/kg투여군에서는 이들 소견이 확인되지 않았다. 또한 랫드에게 20 및 32mg/kg을 3개월 및 6개월동안 반복정맥내투여했을 때의 평균AUC는 사람에게 300mg/일을 투여했을 때의 AUC에 각각 2.2배 및 3.5배에 상당한다.

2) 개에 장기간 반복 정맥내 투여한 시험(3.2, 10, 32mg/kg, 9개월간)에서 중 및 고용량군에 정자세포 및 정모세포의 장해에 따른 정세관위축 혹은 정소상체 중 정자수 감소가 확인되었고, 고용량군에서는 이들 소견과 정세관상피의 공포화가 확인되었다. 또 랫드의 수태능 및 착상까지의 초기배 발생에 관한 시험(3.2, 10 및 32mg/kg)에서 전 용량군에 암수 부모동물의 수태능 및 초기 배발생은 정상이었으나 중 및 고용량군에 정소상체두부관상피의 공포화, 또 고용량군에는 정소상체중 정자수 감소가 보였다. 끝.