

## 용법용량 및 사용상의 주의사항 변경대비표 : 칼레트라정100/25

변경 전	변경 후								
<b>용법용량</b>									
<p>이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 이약 로피나비르/리토나비르의 권장 투여용량은 다음과 같다.</p> <p>1. 성인 치료 경험이 없는 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다. 또는</li> <li>· 800mg/200mg을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.</li> </ul> <p>치료 경험이 있는 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.</li> </ul> <p>(치료 경험이 있는 환자에 대해 이 약의 1일 1회 투여요법은 권장되지 않는다.)</p> <p>이 약은 에파비렌즈, 네비라핀, 암프레나비르 또는 넬피나비르와 병용 투여할 경우 1일 1회 요법으로 투여해서는 안 된다. (병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물 상호작용항 참고)</p> <p>2. 만 2세 이상 소아 체중이 40kg 이상이거나 체표면적(BSA)이 1.4m<sup>2</sup> 를 넘는 소아 환자는 성인과 마찬가지로 400mg/100mg을 1일 2회를 복용한다. 체중이 40kg 미만이거나 BSA가 0.5에서 1.4m<sup>2</sup> 사이로서 알약을 삼킬 수 있는 소아 환자는 아래 제시된 투약 가이드라인을 참고한다. 정제를 처방하기 전에 소아환자가 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다.</p>	<p>이 약은 음식물과 함께 또는 음식물과 관계없이 투여할 수 있다. 이 약은 씹거나 깨뜨리거나 부스지 말고 정제 전체를 삼켜야 한다. 이약 로피나비르/리토나비르의 권장 투여용량은 다음과 같다.</p> <p>1. 성인 치료 경험이 없는 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다. 또는</li> <li>· 800mg/200mg을 1일 1회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.</li> </ul> <p>치료 경험이 있는 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 400mg/100mg을 1일 2회 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용한다.</li> </ul> <p>(치료 경험이 있는 환자에 대해 이 약의 1일 1회 투여요법은 권장되지 않는다.)</p> <p>이 약은 에파비렌즈, 네비라핀, 암프레나비르 또는 넬피나비르와 병용 투여할 경우 1일 1회 요법으로 투여해서는 안 된다. (병용 요법시 사용상의 주의사항 5. 약물 상호작용항 참고)</p> <p><u>임신 중 또는 출산 후 로피나비르/리토나비르 용량 조절은 필요하지 않으며, 임신 부에게 1일 1회 요법은 권장되지 않는다.</u></p> <p>2. 만 2세 이상 소아 체중이 40kg 이상이거나 체표면적(BSA)이 1.4m<sup>2</sup> 를 넘는 소아 환자는 성인과 마찬가지로 400mg/100mg을 1일 2회를 복용한다. 체중이 40kg 미만이거나 BSA가 0.5에서 1.4m<sup>2</sup> 사이로서 알약을 삼킬 수 있는 소아 환자는 아래 제시된 투약 가이드라인을 참고한다. 정제를 처방하기 전에 소아환자가 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다.</p>								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">소아 투약 가이드라인</th> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Body Surface Area (m<sup>2</sup>)</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량</td> </tr> </table>	소아 투약 가이드라인		Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">소아 투약 가이드라인</th> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Body Surface Area (m<sup>2</sup>)</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량</td> </tr> </table>	소아 투약 가이드라인		Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량
소아 투약 가이드라인									
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량								
소아 투약 가이드라인									
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량								

0.5 이상 0.9 미만	200mg/50mg
0.9 이상 1.4 미만	300mg/75mg
1.4 이상	400mg/100mg

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르200mg/리토나비르 50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르100/리토나비르 25mg 복합 정제”와 함께 투약한다.

\* BSA는 다음 공식에 따라 계산한다.

$$BSA (m^2) = (\text{신장 (cm)} \times \text{체중 (kg)}) / 3600$$

만 2세 미만

안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 2세 미만 영유아에게는 로피나비르/리토나비르 복합제를 투여하지 않는다.

병용 약물: 에파비렌즈 혹은 네비라핀

다음은 소아 환자에게 에파비렌즈나 네비라핀과 함께 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 사용할 경우 BSA를 바탕으로 한 투약 가이드라인이다.

소아 투약 가이드라인	
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량
0.5 이상 0.8 미만	200/50 mg
0.8 이상 1.2 미만	300/75 mg
1.2 이상 1.4 미만	400/100 mg
1.4 이상	500/125 mg

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르200mg/리토나비르 50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르100/리토나비르 25mg 복합 정제”와 함께 투약한다.

(병용 요법시 사용상의 주의사항 5.약물상호작용항 참고)

0.5 이상 0.9 미만	200mg/50mg
0.9 이상 1.4 미만	300mg/75mg
1.4 이상	400mg/100mg

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르200mg/리토나비르 50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르100/리토나비르 25mg 복합 정제”와 함께 투약한다. 이 약은 소아환자에게 1일 1회 요법으로 투여해서는 안된다.

\* BSA는 다음 공식에 따라 계산한다.

$$BSA (m^2) = \sqrt{(\text{신장 (cm)} \times \text{체중 (kg)}) / 3600}$$

만 2세 미만

안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 2세 미만 영유아에게는 로피나비르/리토나비르 복합제를 투여하지 않는다.

병용 약물: 에파비렌즈 혹은 네비라핀

다음은 소아 환자에게 에파비렌즈나 네비라핀과 함께 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 사용할 경우 BSA를 바탕으로 한 투약 가이드라인이다.

소아 투약 가이드라인	
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1일 2회 복용시 1회 로피나비르/리토나비르 용량
0.5 이상 0.8 미만	200/50 mg
0.8 이상 1.2 미만	300/75 mg
1.2 이상 1.4 미만	400/100 mg
1.4 이상	500/125 mg

환자의 편의를 위해 권장량에 맞게 “로피나비르200mg/리토나비르 50mg 복합 정제”를 단독 투약하거나 “로피나비르100/리토나비르 25mg 복합 정제”와 함께 투약한다.

(병용 요법시 사용상의 주의사항 5.약물상호작용항 참고)

**사용상의 주의사항**

5. 약물 상호작용

1)~2) 생략

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

①~⑤ 생략

B. 비뉴클레오시드역전사효소억제제 (NNRTIs)

① 네비라핀 : 네비라핀과 이 약의 병용투여 중 건강한 성인 피험자에서 로피나비르의 약물동력학의 변화는 없었다. HIV 양성 소아환자에서의 연구결과 네비라핀 병용투여시 로피나비르 농도의 감소가 나타났다. HIV 양성 성인에서 네비라핀의 효과는 소아에서와 유사할 것으로 예측되며 로피나비르의 농도는 감소될 것이다. 이 약은 네비라핀과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다.

② 에파비렌즈 :

이 약과 병용투여시 로피나비르의 혈중농도가 감소할 수 있다. 이 약은 에파비렌즈와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다. 이 약의 용량을 500/125mg으로 증량하여 1일 2회 투여했을 때, 에파비렌즈 없이 이 약을 400/ 100mg 1일 2회 투여했을 때와 유사한 로피나비르의 혈장 농도를 나타내었다.

이 약의 용량을 600/150mg(3정)으로 증량하여 에파비렌즈와 1일 2회 병용 투여했을 때 이 약 400/100mg(2정)을 에파비렌즈 없이 1일 2회 투여한 경우에 비해 로피나비르의 혈장 농도가 약 35%, 리토나비르의 혈장 농도가 약 56%내지 92% 증가했다.

③ 텔라비르딘 : 텔라비르딘은 로피나비르의 혈중농도를 증가시킬 가능성을 갖고 있다.

\* 에파비렌즈와 네비라핀은 CYP3A의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백효소 억제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다.

5. 약물 상호작용

1)~2) 좌동

3) 항 HIV 약물

A. 뉴클레오시드역전사효소억제제 (NRTIs)

①~⑤ 좌동

B. 비뉴클레오시드역전사효소억제제 (NNRTIs)

① 네비라핀 : 네비라핀과 이 약의 병용투여 중 건강한 성인 피험자에서 로피나비르의 약물동력학의 변화는 없었다. HIV 양성 소아환자에서의 연구결과 네비라핀 병용투여시 로피나비르 농도의 감소가 나타났다. HIV 양성 성인에서 네비라핀의 효과는 소아에서와 유사할 것으로 예측되며 로피나비르의 농도는 감소될 것이다. 이 약은 네비라핀과 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다.

② 에파비렌즈 : 이 약과 병용투여시 로피나비르의 혈중농도가 감소할 수 있다. 이 약은 에파비렌즈와 병용하여 1일 1회 투여해서는 안 된다. 이 약의 용량을 500/125mg으로 증량하여 1일 2회 투여했을 때, 에파비렌즈 없이 이 약을 400/ 100mg 1일 2회 투여했을 때와 유사한 로피나비르의 혈장 농도를 나타내었다.

이 약의 용량을 600/150mg(3정)으로 증량하여 에파비렌즈와 1일 2회 병용 투여했을 때 이 약 400/100mg(2정)을 에파비렌즈 없이 1일 2회 투여한 경우에 비해 로피나비르의 혈장 농도가 약 35%, 리토나비르의 혈장 농도가 약 56%내지 92% 증가했다.

③ 텔라비르딘 : 텔라비르딘은 로피나비르의 혈중농도를 증가시킬 가능성을 갖고 있다.

④ 릴피비린 : 이 약과 릴피비린의 병용투여는 릴피비린의 혈장농도를 증가시키나 용량조절은 필요하지 않다. 릴피비린의 처방정보를 참고 하도록 한다.

⑤ 에트라비린 : 이 약과 에트라비린의 병용투여는 에트라비린의 혈장농도를 감소시키나 용량조절은 필요하지 않다. 에트라비린의 처방정보를 참고 하도록 한다.

\* 에파비렌즈와 네비라핀은 CYP3A의 활성을 유도하므로 이 약과 병용사용시 다른 단백효소 억제제의 혈중농도를 감소시킬 가능성을 갖고 있다.

<p>C. 단백분해효소 억제제 ①~⑥ 생략</p> <p>D. HCV-단백분해효소 억제제</p> <p>① 텔라프레비르 : 이 약과 텔라프레비르의 병용투여는 텔라프레비르의 정상상태(steady-state) 노출을 감소시켰으나, 로피나비르의 정상상태 노출에는 영향을 미치지 않았다. 이 약과 텔라프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>② 보세프레비르 : 이 약과 보세프레비르의 병용투여는 보세프레비르와 로피나비르의 정상상태 노출을 감소시켰다. 이 약과 보세프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>(이하 생략)</p>	<p>C. 단백분해효소 억제제 ①~⑥ 좌동</p> <p>D. HCV-단백분해효소 억제제</p> <p>① 텔라프레비르 : 이 약과 텔라프레비르의 병용투여는 텔라프레비르의 정상상태(steady-state) 노출을 감소시켰으나, 로피나비르의 정상상태 노출에는 영향을 미치지 않았다. 이 약과 텔라프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>② 보세프레비르 : 이 약과 보세프레비르의 병용투여는 보세프레비르와 로피나비르의 정상상태 노출을 감소시켰다. 이 약과 보세프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</p> <p>③ <u>시메프레비르 : 이 약과 시메프레비르의 병용투여는 시메프레비르의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약과 시메프레비르를 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.</u></p> <p>(좌동)</p>
<p>6. 임신부에 대한 투여</p>	<p>6. 임신부에 대한 투여</p> <p>1) <u>사람에 대한 자료</u></p> <p><u>위험성 요약</u></p> <p><u>1989년 1월 설립된 Antiretroviral Pregnancy Registry를 통한 시판 후 조사 연구에서, 임신 초기 3개월 동안 로피나비르/리토나비르에 노출된 1000명 이상의 임부를 포함하여 임신기간 동안 로피나비르/리토나비르에 노출된 총 3000명 이상의 임부에 대하여 위험성이 평가되었다. 로피나비르/리토나비르는 일반 인구에서 관찰된 중대한 선천적 유병률과 비교했을 때 전반적으로 중대한 선천적 기형의 위험성을 증가시키지 않았다.</u></p> <p><u>임상시험</u></p> <p><u>open-label 약동학 시험에서 20주 미만의 HIV 감염 임신부 12명에 대하여 임신 30주까지 복합 항레트로바이러스 치료 초기에 로피나비르/리토나비르 400mg/100mg (200/50mg 두 정) 를 1일 2회 투여하였다.</u></p> <p><u>임신 30주부터 생후 2주까지, 용량을 500/125mg (200/50mg 두 정과 100/25mg 한 정) 으로 증가하였다. 두 건의 TEAEs(지도부딘 및 페니실린 투</u></p>

- 1) 로피나비르와 리토나비르를 2:1의 비율로 복합하여 암수 랫드에 투여시 치료권장 용량에서 나타나는 약물노출 정도와 비슷하거나 약간 적은 랫드에 대한 최고 투여 용량에서 수태능력에 대한 영향은 없었다(10/5, 30/15, 100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 고용량에서 랫드의 노출은 사람에게 대한 권장치료용량에서의 (400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다.
- 2) 로피나비르/리토나비르를 임신한 랫드 또는 토끼에 투여시 약물투여와 관련한 기형은 관찰되지 않았다. 랫드에서 관찰된 배아 및 태자 발생 독성은(초기 재흡수, 태자 생존율 감소, 태자 체중 감소, 골격 변이 및 골격 골화 지연의 발생을 증가) 모체 독성 용량에서의 랫드에서 관찰되었다(100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 랫드에 대한 100/50 mg/kg/일에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성(출생 후 21일까지 자손의 생존율 감소) 40/20mg/kg/일 이상에서 발생하였다.
- 3) 모체 독성 용량을 투여한(80/40mg/kg/일) 토끼에서 배아 및 태자 발생 독성은 관찰되지 않았다. AUC평가에 근거했을 때 80/40mg/kg/일을 투여한 토끼에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해, 로피나비르의 경우 약 0.6배, 리토나비르의 경우 1.0배였다.

4) ~~임산부에 대해 적절하게 대조연구된 시험은 없다. 동물의 생식독성 시험은~~

여환자에 나타나는 빈혈 및 H1N1 인플루엔자)를 제외하고 사망 또는 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 모든 피험자들은 조기중단 없이 용량 증가에 내약성을 나타내었다.

다른 open-label 약동학 시험에서, 임신 전부터 임신기간 동안 19명의 임산부에게 복합 항레트로바이러스 치료의 일부로서 로피나비르/리토나비르 400/100mg을 투여하였다. ALT에서 Grade 3 증가의 실험실적 이상결과 2건이 보고되었으며, 임신과 관련된 이상반응으로 자간전증 1건, 조산 6건, 저체중아(2500g 미만) 출생 7건, 사산 2건이 보고되었다. 사망, 중대한 이상반응 또는 부작용발생으로 인한 투여 중단은 보고되지 않았다. 19명 중 17명의 환자가 출산 시 50 copies/mL 미만의 HIV RNA 수치를 나타내었다.

## 2) 동물시험자료

- ① 로피나비르와 리토나비르를 2:1의 비율로 복합하여 암수 랫드에 투여시 치료권장 용량에서 나타나는 약물노출 정도와 비슷하거나 약간 적은 랫드에 대한 최고 투여용량에서 수태능력에 대한 영향은 없었다(10/5, 30/15, 100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 고용량에서 랫드의 노출은 사람에게 대한 권장치료용량에서의 (400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다.
- ② 로피나비르/리토나비르를 임신한 랫드 또는 토끼에 투여시 약물투여와 관련한 기형은 관찰되지 않았다. 랫드에서 관찰된 배아 및 태자 발생 독성은(초기 재흡수, 태자 생존율 감소, 태자 체중 감소, 골격 변이 및 골격 골화 지연의 발생을 증가) 모체 독성 용량에서의 랫드에서 관찰되었다(100/50mg/kg/일). AUC 평가에 근거했을 때, 랫드에 대한 100/50 mg/kg/일에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해 수컷 및 암컷에서 로피나비르의 경우 약 0.7배, 리토나비르의 경우 1.8배였다. 랫드에 대한 주산기 및 출생후 시험에서, 발달독성(출생 후 21일까지 자손의 생존율 감소) 40/20mg/kg/일 이상에서 발생하였다.
- ③ 모체 독성 용량을 투여한(80/40mg/kg/일) 토끼에서 배아 및 태자 발생 독성은 관찰되지 않았다. AUC평가에 근거했을 때 80/40mg/kg/일을 투여한 토끼에서의 약물 노출은 사람에게 대한 권장 치료용량에서의(400/100mg 1일 2회) 노출에 비해, 로피나비르의 경우 약 0.6배, 리토나비르의 경우 1.0배였다.

<p><del>로 인체의 반응을 항상 예측할 수는 없으므로 이약은 사용상 유의성이 잠재된 위험성을 명확히 상화한다고 판단될 때만 임신중에 사용해야 한다.</del></p> <p>(이하 생략)</p>	<p>(좌동)</p>
<p>9. 소아에 대한 투여</p> <p>2세 미만 영유아에게는 안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 투여하지 않는다. <del>소아 환자에 대한 이 약의 1일 1회 투여요법은 평가되지 않았다.</del></p> <p>(이하 생략)</p>	<p>9. 소아에 대한 투여</p> <p>2세 미만 영유아에게는 안전성 및 유효성 데이터가 부족한 관계로 로피나비르/리토나비르 복합 정제를 투여하지 않는다. <u>2세 이상 소아에서는 처방하기 전에 알약을 통째로 삼킬 수 있는지 반드시 확인해야 한다. 이 약은 소아환자에게 1일 1회 요법으로 투여해서는 안된다.</u></p> <p>(좌동)</p>
	<p><u>13. 기타</u></p> <p><u>임산부 투여</u></p> <p><u>open-label 약동학 시험에서 20주 미만의 HIV 감염 임산부 12명에 대하여 임신 30주까지 복합 항레트로바이러스 치료 초기에 로피나비르/리토나비르 400mg/100mg (200/50mg 두 정) 를 1일 2회 투여하였다.</u></p> <p><u>임신 30주 시점에서부터 생후 2주까지, 용량을 500/125mg (200/50mg 두 정과 100/25mg 한 정) 으로 증가하였다. 임신 중기 동안 (임신 20-24주), 임신 후기 용량 증가 이전(임신 30주), 임신 후기 용량 증가 이후(임신 32주), 출산 후 8주 시점 각각에서 12시간 간격으로 4회 이상 로피나비르의 혈장농도를 측정하였을 때 용량 증가로 인하여 로피나비르의 혈중 농도가 상당히 증가하지 않음을 나타내었다(6. 임산부에 대한 투여 항 참고).</u></p> <p><u>다른 open-label 약동학 시험에서, 임신 전부터 임신기간 동안 19명의 임산부에게 복합 항레트로바이러스 치료의 일부로서 로피나비르/리토나비르 400/100mg을 투여하였다. 투여 전 및 임신 중기 및 임신 후기 중간, 출산 시, 출산 후 4-6주 (출산 후 치료를 지속한 경우) 리토나비르의 총 및 unbound 혈중농도의 약동학적 분석을 위하여 혈액샘플을 채취하였다(6. 임산부에 대한 투여 항 참고).</u></p> <p><u>로피나비르/리토나비르 400/100mg(1일 2회) 복용한 HIV-1 감염 임산부의 약동학적 분석 결과는 아래의 표 7에 수록하였다.</u></p> <div data-bbox="1137 1374 1980 1449" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p style="text-align: center;"><u>표 7.</u></p> <p style="text-align: center;">HIV 감염 임산부에서 로피나비르의 Mean(%CV) 정상상태의 약동학적</p> </div>

<u>파라미터</u>			
<u>약동학적 파라미터</u>	<u>임신 중기 n=17*</u>	<u>임신 후기 n=23</u>	<u>출산 후 n=17**</u>
<u>AUC<sub>0-12</sub>μg·hr/ mL</u>	<u>68.7 (20.6)</u>	<u>61.3 (22.7)</u>	<u>94.3 (30.0)</u>
<u>C<sub>max</sub></u>	<u>7.9 (21.1)</u>	<u>7.5 (18.7)</u>	<u>9.8 (24.3)</u>
<u>C<sub>predose</sub> μg/mL</u>	<u>4.7 (25.2)</u>	<u>4.3 (39.0)</u>	<u>6.5 (40.4)</u>

\* C<sub>max</sub>의 경우 n=18  
\*\*C<sub>predose</sub>의 경우 n=16