첨부 1.

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2013년 4월 12일종류[1]:

담당자	연구관	과 장

안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20110100036(2011.08.29)
③ 제 품 명	조메타레디주사액	④ 분류번호	399(따로 분류되지 않는 대사성 의약품), 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 (100mL) 중 졸레드론산(별규) 4mg		
⑥ 성 상	무색투명한 플라스틱바이알에 든 무색투명한 주사액		
⑦ 신청효능·효과	1. 악성 종양으로 인한 과칼슘혈증 2. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이의 치료에 표준항암요법과 연계하여 처방된다. 전립선암의 경우에는 최소 1회 이상 호르몬 치료 후 병이 진전된 경우에 사용한다.		
⑧ 신청용법·용량	1. 악성 종양으로 인한 과칼슘혈증 · 성인 및 노인환자 : 과칼슘혈증(albumin-corrected serum calcium ≥3.0 mmol/L 또는 12mg/dL)의 추천용량은 4mg이다. 이 약 (RTU-ready to use) 4mg/100mL은 적어도 15분 이상 점적 정맥주입한다. 이 약 투여 전후 환자에게 충분한 수분이 공급되도록 한다. · 신기능 저하 환자 : 혈청 크레아티닌치 < 400 micromol/L 또는 <4.5mg/dL인 과칼슘혈증 환자는 별도의 용량 조정은 필요없으나, 중증의 신기능 부전을 가진 고칼슘혈증 환자에게 조메타 치료시 치료의 유익성과 위험성을 평가한 이후에만 투여를 고려하도록 한다. 2. 다발성 골수종 및 고형암의 골전이 · 성인 및 노인환자 : 다발성 골수종 및 고형암의 골전이의 추천 용량은 매 3-4주마다 이 약 4mg을 적어도 15분 이상 점적 정맥주입하는 것이다. 이 약(ready to use) 4mg/100mL은 신기능 저하 환자에게 사용할 경우를 제외하고는 다른 용액과 섞거나 희석해서는 안된다. 임상연구에서 치료기간은 전립선암 15개월, 유방암과 다발성 골수종 12개월, 다른 고형암은 9개월이었다. 환자들은 500mg 칼슘정과 Vit D 400 IU를 함유하는 종합비타민도 복용하도록 하여야 한다.		

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

<table>
<tr><td></td><td>· 신기능 저하 환자 : 치료를 시작할 때 혈청 크레아티닌치 및 크레아티닌 클리어런스(CrCL)가 측정되어야 한다. 중증의 신기능 부전(CrCL < 30 mL/min)을 보이는 환자들은 이 약이 권장되지 않는다. 경· 중등도의 신기능 부전을 보이는 골전이 환자는 이 약 투여 시 아래의 표와 같이 용량감소가 권고된다.
<table>
<tr><th>크레아티닌
클리어런스 기저치
(mL/min)</th><th>바이알에서 조메타레디
주사액을 제거하는 용량</th><th>0.9% 염화나트륨액
또는 5% 포도당 용액
투여용량</th><th>권고되는
조메타용량</th></tr>
<tr><td>> 60</td><td>0 mL</td><td>0 mL</td><td>4.0 mg</td></tr>
<tr><td>50 - 60</td><td>12.0 mL</td><td>12.0 mL</td><td>3.5 mg</td></tr>
<tr><td>40 - 49</td><td>18.0 mL</td><td>18.0 mL</td><td>3.3 mg</td></tr>
<tr><td>30 - 39</td><td>25.0 mL</td><td>25.0 mL</td><td>3.0 mg</td></tr>
</table>
* 조메타레디주사액 1 바이알에서 감소해야할 용량만큼 주사액을 제거하고 0.9% 염화나트륨액 또는 5% 포도당 용액을 해당 용량만큼 투여하여 총량을 100mL로 맞춘다. 이를 적어도 15분 이상 점적 정맥투여한다.
이 약의 치료시작 후에, 신기능 저하가 관찰된 경우에는 약물투여를 중지하여야 한다. 임상시험에서 신기능 저하는 '정상적인 크레아티닌 기저치(<1.4mg/dL) 나타난 환자의 경우 0.5mg/dL 이상 증가' 및 '비정상적인 크레아티닌 기저치(>1.4mg/dL) 나타난 환자의 경우 1.0mg/dL 이상 증가'로 정의하였으며, 크레아티닌 수치가 기저치의 10% 이내 수치로 회복된 후에만 치료 중지 시에 투여했던 용량과 동일한 용량으로 치료를 재개하여야 한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 실온보관(25℃)이하, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>함량증감 단일제</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td></td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>국내: 조메타주사액, 한국노바티스(2002.12.07)
국외: 미국-Zometa injection(2001.08.20)
Ready-to-use solution for intravenous infusion, (2011.06.17)</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 2011-69호, 2011.11.18.)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>시정적합</td></tr>
</table>

<붙임 1> 시정사항

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

- 다 음 -

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
 2) 다른 비스포스포네이트 계열의 약에 과민증이 있는 환자
 3) 임부 및 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 중증의 신기능 장애 환자군에서 안전성 및 약동학에 대한 임상적 데이터가 제한적이고, 이 약을 포함한 비스포스포네이트로 치료받은 환자에서 신장 기능 악화의 위험성이 있으므로, 이 환자군에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다. (중증의 신장 기능 장애 환자는 임상시험에서 악성 종양으로 인한 과칼슘혈증 환자에서 혈청 크레아티닌치 ≥400μmol/L 또는 ≥4.5mg/dL, 암/골전이 환자에서 혈청 크레아티닌치 ≥265μmol/L 또는 ≥3.0mg/dL로 정의되었고, 약동학 시험에서는 크레아티닌 클리어런스<30mL/분으로 정의되었다.)
 2) 중증의 간기능 저하 환자에 대한 임상 자료가 제한적이므로 이 환자군 에는 이 약을 특별히 권장 할 수 없다.
 3) 이 약을 포함하여 주로 비스포스포네이트 투여를 포함하여 치료를 받은 암환자에서 턱의 골괴사가 보고되었다. 이 중 많은 환자들이 화학요법제와 부신피질호르몬제도 투여 받고 있었다. 많은 수는 골수염 등의 국소 감염 증상을 보였다. 시판 후 조사와 문헌 조사 결과, 암종(진전된 유방암, 다발성골수종)과 치아상태(발치, 치주질환, 잘 맞지 않는 의치를 포함한 국소외상)에 근거한 턱의 골괴사 보고 빈도 증가가 나타났다. 암 환자는 비스포스포네이트 치료 전에 구강 위생을 좋게 유지하고 적절한 예방적 치과 검진을 받아야 한다. 이러한 환자들은 가능한 한 치료 중에 치과 수술을 피해야 한다. 비스포스포네이트 치료 중 턱의 골괴사가 일어난 환자들에 대해서는 치과 수술이 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 치료가 필요한 환자들에게 비스포스포네이트의 투여 중단이 턱의 골괴사의 위험을 감소시킨다는 자료는 없다. 개인적 유익성/유해성 평가에 근거하여 담당 의사가 각 환자의 치료계획에 대하여 임상적 판단을 해야 한다.
 4) 비스포스네이트 투여를 받은 환자(주로 골다공증 치료를 위해 장기간 투여를 받은 환자)에서 비전형적인 전자하 및 골간의 대퇴부 골절이 보고되었다. 이러한 가로 또는 짧은 사선의 골절은 대퇴골 소전자 바로 아래부터 과상부 상면 바로 윗부분까지 대퇴부를 따라 어느 부위든지 발생할 수 있다. 이 골절들은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 발생하고, 어떤 환자들은 대퇴부 골절이 완벽하게 나타나기 몇 주 또는 몇 달 전 스트레스 골절의 이미지 특색과 관련있는 넓적다리나 사타구니 통증을 겪었다. 골절은 종종 양쪽 다 발생하기 때문에 조메타 치료를 받으면서 대퇴골간부 골절이 있는 환자들은 반드시 반대쪽 대퇴부도 검사를 받아야 한다. 또한, 이 골절들은 치유가 잘 안되는 것으로 보고되었다. 비전형적인 대퇴부 골절을 가진 것으로 추정되는 환자에서 조메타 치료의 중단은 개인적 유익성/유해성 평가를 바탕으로 환자를 평가하여 고려해야 한다. 조메타 치료를 받는 환자에게서 비전형적인 대퇴부 골절에 대한 보고서가 작성되었지만 조메타와의 인과관계는 확립되지 않았다.
 조메타 치료를 받는 환자들에서 넓적다리, 엉덩이 또는 사타구니 통증을 보고하도록 지도하여야 하며, 위

와 같은 증상을 나타내는 환자들의 경우 불완전한 대퇴부 골절 가능성에 대한 평가를 받아야 한다.

5) 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 비스포스포네이트를 투여한 아세트살리실산-과민성 천식 환자에서 기관지 수축이 보고된 바 있다.

3. 이상반응

1) 이 약을 투여받은 환자로부터 보고된 가장 심각한 약물 유해 반응은 아나필락시스 반응, 눈 이상반응, 턱의 골괴사, 비정형 대퇴부 골절, 심방세동, 신기능 손상, 급성기 반응 및 저칼슘혈증이다. 이 유해 반응들의 빈도는 아래의 표 또는 12) 시판 후 조사 항목에 나타나 있다.

이 약의 이상반응 빈도는 주로 만성 치료로부터 수집된 자료에 근거한다. 이 약의 이상반응은 일반적으로 경증이고 일시적이며, 다른 비스포스포네이트 제제에서 보고된 것들과 유사하다. 이 약을 투여받은 환자의 약 1/3에서 반응이 일어날 것으로 예측된다. 이 약 투여 후 3일 이내에, 발열, 피로, 뼈통증, 오한 및 인플루엔자유사증상을 포함한 급성기 반응이 흔하게 보고되었고 이러한 증상은 수일 내에 회복되었다. 약 3%의 환자에서는 종종 관절통과 근육통이 나타났다.

2) 약 20%의 환자에서 신장 칼슘 배출의 감소가 흔히 혈청 인산염 수치의 감소를 동반하는데, 자각 증상이 없으며 치료를 필요로 하지 않는다. 약 3%의 환자들에서 혈청 칼슘이 무증상적인 저칼슘혈증 수치까지 떨어질 수도 있다.

3) 구역(5.8%), 구토(2.6%)와 같은 위장관계 반응이 이 약의 정맥주입 후 나타났다.

4) 홍반이나 종창, 통증과 같은 주사 부위의 국소 반응도 1% 미만의 환자에서 종종 관찰되었다.

5) 이 약 투여 후 1.5%의 환자에서 식욕부진이 나타났다.

6) 발진이나 가려움은 드물게 관찰되었다.(1% 미만)

7) 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로, 결막염(약 1%) 및 저마그네슘혈증이 나타났다.

~~8) 골전이 환자군에서 신기능 손상에 관한 몇몇 보고(2.3%)도 있었다. 그러나 이 환자군 에서 다른 위험 요인도 기여했을 수 있다.~~

8) 위약 대조시험의 분석 결과 심각한 빈혈(Hb<8.0g/dL)이 이 약을 투여 받은 환자에서는 5.2%, 위약에서는 4.2%가 나타났다.

9) 주로 이 약의 만성 치료에 의한 임상시험으로부터 축적된 이상반응을 발현 빈도에 따라 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)로 구분하여 아래에 나타내었다.

혈액 및 림프계
흔하게 : 빈혈
흔하지 않게 : 혈소판감소증, 백혈구감소증
드물게 : 범혈구 감소증
신경계
흔하게 : 두통, 감각이상
흔하지 않게 : 졸음, 어지러움, 미각장애, 지각감퇴, 감각과민, 진전
정신계
흔하게 : 수면장애
흔하지 않게 : 불안
드물게 : 혼돈
눈
흔하게 : 결막염

흔하지 않게 : 시야혼탁
위장관계
흔하게 : 구역, 구토, 식욕부진, 변비
흔하지 않게 : 설사, 복통, 소화불량, 구내염, 구갈
호흡기계, 흉부 및 종격
흔하지 않게 : 호흡곤란, 기침
피부 및 피하조직
흔하게 : 다한증
흔하지 않게 : 가려움, 발진(홍반/반점 발진 포함)
근골격계, 결합조직 및 뼈
흔하게 : 골통증, 근육통, 관절통, 일반적 통증, 관절경직
흔하지 않게 : 턱의 골괴사, 근육경련
심장
드물게 : 서맥
혈관계
흔하게 : 고혈압
흔하지 않게 : 저혈압
신장 및 비뇨기계
흔하게 : 신기능장애
흔하지 않게 : 급성 신부전, 혈뇨, 단백뇨
면역계
흔하지 않게 : 과민반응
드물게 : 혈관부종
전신장애와 주사 부위
흔하게 : 급성기 반응, 발열, 인플루엔자유사 증상(피로, 오한, 권태, 홍조 포함), 말초 부종, 무력증
흔하지 않게 : 주사부위 국소반응(통증, 자극, 종창, 경화, 발적 포함), 흉통, 체중 증가
임상검사치
매우 흔하게 : 저인산혈증
흔하게 : 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가, 저칼슘혈증
흔하지 않게 : 저마그네슘혈증, 저칼륨혈증
드물게 : 고칼륨혈증, 고나트륨혈증
감염증
모닐리아증, 요로감염증, 상기도감염증, 비특이적 감염

10) 폐경 후 골다공증 치료에 졸레드론산 5mg 또는 위약을 연 1회 투여하여 유효성 및 안전성을 관찰한 3년간의 무작위, 이중맹검 통제시험 1편에서 심방세동의 전체 발생률은 졸레드론산 투여군에서 2.5%(3,862명 중 96명), 위약 투여군 에서 1.9%(3,852명 중 75명)였다. 심방세동의 중증 이상반응 비율은 졸레드론산 투여군 에서 1.3%(3,862명 중 51명), 위약 투여군 에서 0.6%(3,852명 중 22명)였다. 이 시험에서 관찰된 불균형은 암 환자에게 이 약을 3-4주 마다 4mg 투여한 다른 임상시험들에서는 관찰되지 않았다. 이 단일 임상시험 상에서 심방세동 발생률이 증가한 기전은 알려지지 않았다.

11) 신 기능 손상: 이 약은 신 기능 손상 보고와 관련이 있다. 뼈와 관련된 진행암 환자를 대상으로 한 골격관련 반응(skeletal-related events) 예방을 위한 이 약의 허가용 임상으로부터의 안전성 데이터를 축적하여 분석한 결과, 이 약과 관련이 있는 신 기능 손상 이상반응의 빈도는 다음과 같다.: 다발성 골수종(3.2%),

전립선 암(3.1%), 유방암(4.3%), 폐 및 다른 고형암(3.2%) 신기능 악화 가능성을 증가시킬 수 있는 요인에는 탈수, 기저의 신 손상, 이 약을 여러 주기 투여함 또는 다른 비스포스포네이트계 약물, 신독성이 있는 약물의 병용 또는 권장되는 것보다 짧은 투여 시간이 있다. 이 약을 초회 투여 또는 단독투여 받은 환자들에게 신장악화, 신부전으로의 진행, 투석이 보고되었다.

12) 급성기 반응: 이 약물 유해 반응은 발열, 피로, 뼈 통증, 오한 및 인플루엔자유사증상을 포함하는 증상들로 구성이 된다. 발현 시간은 이 약 투여 후 3일 이내이며 이 반응은 "독감 유사" 또는 "투여 후" 증상이라는 용어들을 이용하여 표현되기도 한다.: 이러한 증상들은 보통 수일 내에 회복된다.

13) 시판 후 조사 및 문헌 사례로 부터의 약물 유해 반응(빈도는 알려지지 않음)

다음의 이상반응은 자발적인 사례 보고와 문헌 사례들을 통한 이 약의 시판 후 경험에서 보고된 것이다. 이 반응들은 불분명한 크기의 인구집단으로부터 자발적으로 보고된 것이며 교란변수의 영향을 받기 때문에 그 빈도를 신뢰성 있게 측정하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 설립하는 것은 가능하지 않다,

① 이 약을 포함하여 주로 비스포스포네이트를 투여 받은 암 환자에서 골괴사(주로 턱)가 보고되었다(흔하지 않게). 이 환자들 중 많은 수는 골수염을 포함한 국소 감염증상이 나타났다. 보고된 대다수의 경우는 발치나 다른 치과 수술을 시행한 암환자였다. 턱의 골괴사의 위험인자로 암의 진단, 그에 수반하는 치료(화학요법, 방사선요법, 부신피질호르몬제 투여)와 병적상태(빈혈, 응고병, 감염, 기존재하는 구강질환)등 여러 가지가 입증되어 있다. 인과성이 명확하지는 않지만, 회복을 지연시킬 수 있기 때문에 치과 수술은 피하는 것이 좋다. 자료에 따르면 암종(진전된 유방암, 다발성골수종)에 근거한 턱의 골괴사 빈도 증가가 나타났다.

② 시판 후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여 받은 환자에서 중증이고 때때로 무기력적인 골, 관절 그리고/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함된다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시 후 1일부터 몇 개월까지 다양하였다. 대부분의 환자는 치료 중단 후 증상이 경감되었다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재투여했을 때 증상이 재발하였다.

③ 기저 위험요소를 가진 환자에서 기절 또는 순환허탈을 일으키는 저혈압, 심방세동, 졸음, 기관지연축, 간질성 폐질환, 아나필락시스 반응/쇼크, 두드러기, 포도막염, 상공막염, 공막염, 눈 주위 염증, 비전형적인 전자하 및 골간의 대퇴부 골절(비스포스포네이트 계열 약물)이 보고된 바가 있다.

14) 국내 시판 후 조사

국내에서 재심사를 위하여 944명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 24.26%(230명/944명, 527건)으로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 16.31%(154명/944명, 278건)으로 조사되었으며, 발열 2.54%(24명/944명, 24건), 혈중 알칼리포스파타제 상승 1.69%(16명/944명, 16건), 근육통 1.59%(15명/944명, 15건), 구역 1.48%(14명/944명, 14건), 저칼슘혈증 1.17%(11명/944명, 13건), 빈혈 1.17%(11명/944명, 11건), 변비 1.06%(10명/944명, 10건)등이 나타났다.

중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.98%(47명/944명, 79건)으로 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.85%(8명/866명,11건)으로 발열 0.21% (2명/944명, 2건), 전립선특이항원 상승 0.21% (2명/944명, 2건), 질환의 진행, 등통증, 골통증, 혈중 알칼리포스파타제 상승, 폐렴, 폐부종, 혈뇨가 각 1건 보고되었다.

시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.23%(106명/944명, 153건)으로 보고되었으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 4.98%(47명/944명, 53건)으로 혈중 알칼리포스파타제 상승 1.69%(16명/944명, 16건), 말초 신경병증 0.64%(6명/944명, 6건), 저알부민증 0.42%(4명/944명, 5건), 골반 통증, 직장 통증, 가래증가 각 0.32%(3명/944명, 3건), 전립선특이항원 상승, 어지럼증 각 0.21%(2명/944명, 2건), 간기능 검사 비정상, 고요산혈

증, 구인두 통증, 복부팽만, 안면마비, 간효소수치상승 (AST, ALT), 옆구리 통증, 탄수화물 항원 19-9 상승, 치통, 콧물, 폐렴, 폐부종, 피부건조, 코울혈, 혈중 요산 저하, 혈중 크레아티닌 저하가 각 1건으로 보고되었다.(재심사 결과 반영).

4. 일반적 주의

1) 이 약의 투여 전후에 환자들에게 충분한 수분을 공급해야 한다. 그러나 심부전의 위험이 있는 환자에게는 과다 수분보충을 피해야 한다.
2) 이 약은 아클라스타와 동일한 주성분을 함유한다. 따라서 이 약을 투여 받는 환자는 아클라스타와 병용 투여하지 않는다. 이 약과 다른 비스포스포네이트 약물의 병용 투여시 효과가 알려져 있지 않으므로 병용 투여하지 않는다.
3) 비스포스포네이트가 신기능 장애와 관련되어 있다는 보고가 있었다. 신기능을 악화시킬 수 있는 잠재적인 요인들로는 탈수(dehydration), 기존재하는 신손상, 이 약 또는 다른 비스포스포네이트의 수회 반복 투여, 신독성 약물의 사용, 현재 권장되는 것보다 더 짧은 시간 내에 이 약을 주입하는 것이 있다. 15분 이상에 걸쳐 이 약을 투여하면 위험성은 줄어드나 여전히 신기능 손상은 발생할 수 있다. 이 약을 초회 투여 또는 단회 투여한 환자에서 신기능 악화, 신부전으로의 진행, 투석이 보고되었다. 비록 자주 일어나지는 않지만, 골관련 합병증을 예방하기 위하여 권장용량으로 이 약을 장기 투여한 몇몇 환자에게서 혈청 크레아티닌치의 증가가 나타났다.
4) 이 약의 반복투여가 필요한 환자의 경우 다른 비스포스포네이트와 마찬가지로 이 약을 투여할 때마다 투여하기 전에 항상 혈청 크레아티닌치 측정과 같은 신기능 모니터링을 수행하여야 한다. 악성 종양으로 인한 과칼슘혈증 환자를 포함하여 환자의 신장 기능이 악화되는 경우 이에 대한 적절한 평가가 필요하며, 이 약으로 치료를 지속하는 것에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는지에 대하여 고려하여야 한다.
5) 경미하거나 중등도의 신기능 부전을 가진 골전이 환자의 치료를 시작할 때, 낮은 용량의 투여가 권고된다. 신기능 손상의 증거가 보이는 환자들은 처음 혈청 크레아티닌 수치의 10% 이내로 회복되었을 때에만 이 약 투여를 재개한다.
6) 이 약으로 치료를 시작한 후에는 혈청 크레아티닌치 뿐 아니라, 과칼슘혈증과 관련된 대사지표인 혈청 칼슘, 인산 및 마그네슘치를 주의 깊게 모니터해야 한다. 저칼슘혈증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증이 일어나는 경우, 단기 보충 치료가 필요할 수 있다. 치료받지 않은 과칼슘혈증 환자들은 대체로 어느 정도 신기능 손상을 나타냈다. 따라서 신중한 신기능 모니터링이 고려되어야 한다.
7) 악성 종양으로 인한 과칼슘혈증 환자 치료에서 혈청 칼슘이 다시 증가하여 재치료하는 환자에 대한 경험은 제한적이며, 최소한 7-10일이 경과된 후에 재치료하여야 한다.
8) 골전이 환자에서 골 관련 합병증의 치료를 결정할 때 치료 효과의 발현이 2~3개월 후에 나타난다는 것을 고려해야 한다.
9) 갑상선 수술 후에는 상대적인 갑상선 기능 저하증으로 인해 저칼슘혈증이 되기 쉽다.
10) 이 약이 운전이나 기계조작에 미치는 영향에 관한 자료는 없다.

5. 상호작용

1) 임상시험에서 이 약은 일반적으로 동시에 투여되는 항암제(세포증식 억제제)뿐만 아니라 이뇨제(loop 이뇨제 제외), 항생제 및 진통제와도 병용 투여되었으나 임상적으로 명백한 상호작용은 관찰되지 않았다.
2) 공식적인 임상 상호작용에 대한 연구는 없었으나, 이 약과 같은 비스포스포네이트 제제는 아미노글리코사이드 및 Loop 이뇨제와 병용 투여되었을 때 혈청 칼슘을 낮추는데 상가작용이 있어 필요 기간 이상 혈청 칼슘 저하를 유발하므로 혈청 칼슘을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

3) 이 약을 다른 신독성 가능성이 있는 약물과 병용 투여하는 경우 주의가 필요하다.
4) 이 약을 항 혈관생성 약물과 함께 투여할 때에는 병용 투여를 받은 환자들에게서 턱의 골괴사가 관찰되었기 때문에 주의하여야 한다.
~~4) 치료 기간 중 저마그네슘혈증이 나타날 가능성이 있으므로 주의해야 한다.~~
5) 탈리도마이드와 병용 투여시 이 약의 용량조절은 필요하지 않지만, 경증에서 중등도 신기능 장애 환자에서는 용량조절이 필요하다. 이 약(4mg 15분간 점적 투여)과 탈리도마이드(1일 1회 100mg 또는 200mg)의 병용투여는 졸레드론산의 약동학 및 다발성 골수종 환자의 크레아티닌 청소율을 유의하게 변화시키지 않았다.
6) 이 약에서는 유의할 만한 혈장 단백 결합이 나타나지 않으며, in vitro에서 인간 P450 효소를 저해하지 않으나, 공식적으로 임상에서 약물 상호작용연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 이 약은 임신 중에 사용하여서는 안 된다. 동물실험에서 랫트에 대한 최기형성이 관찰되었다. 동물 생식실험에서 이 약은 랫트와 토끼에 피하주사 되었다. 랫트에서는 0.2mg/kg이상의 용량에서 기형이 발생되었다. 토끼에서는 최기형성이나 태자독성은 없었으나, 모체에 대한 독성이 나타났다.
2) 이 약이 인간의 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 이 약은 수유중인 여성에게 사용되어서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치
이 약을 급성으로 과량 투여한 임상 경험은 제한적이다. 신 기능 장애(신부전 등) 및 혈청 전해질(칼슘, 인산, 마그네슘 등) 이상이 관찰되었기 때문에 추천용량보다 이 약이 과량 투여된 환자는 주의 깊게 모니터해야 한다. 임상적으로 유의한 저칼슘혈증이 나타난 경우, 지시된 바에 따라 글루콘산칼슘을 점적 주입해야 한다.

9. 적용상의 주의
1) 이 약(ready to use)은 정맥용으로만 사용해야 하고 신기능 저하환자에게 사용할 경우를 제외하고는 다른 용액과 섞거나 희석해서는 안 된다.
2) 만약 신기능 저하환자에게 사용하기 위하여 희석하거나 무균적 조제를 한 경우 조제 후 즉시 사용하는 것이 좋다. 만약 즉시 사용하지 않는 경우, 냉장보관(2-8℃)하도록 한다. 이 약을 냉장고에 보관한 경우에는 사용하기 전 약액이 실온에 도달한 후 투여한다. 조제 및 냉장보관(2-8℃) 그리고 투약까지의 총 시간이 24시간을 초과해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
3) 조제하기 이전 약물은 30℃ 이상에서 보관하지 말 것.

11. 기타
1) 시험 약물을 마우스에 0.1, 0.5, 2.0mg/kg/day의 용량으로 104주간 투여한 발암성시험 결과, 모든 투여군에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량

으로 환산 시 임상 용량의 약 0.002배 이상에 해당한다. 시험 약물을 랫트에 0.1, 0.5, 2.0mg/kg/day의 용량으로 104주간 투여한 발암성시험 결과, 발암성이 없었다. 이 용량은 체표면적당 용량으로 환산 시 약 0.2배 이하에 해당한다.

2) 생체 외 시험인 미생물을 이용한 복귀 돌연변이 시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상 시험 및 유전자 돌연변이 시험(직접법 및 대사 활성법), 생체 내 시험인 설치류를 이용한 소핵시험 모두에서 시험 약물은 음성의 결과를 나타내었다.

3) 교미 전 15일전부터 임신까지 0.01, 0.03, 0.1mg/kg/day으로 피하 투여된 암컷 랫트를 이용한 수태능시험 결과, 고용량군[혈중농도 시간곡선 하 면적(AUC, Area under the concentration-time curve) 비교에 기초한 임상 전신 노출의 약 1.2배]에서 배란이 억제되었고, 임신 랫트의 수가 감소되었다. 중용량군 및 고용량군[혈중농도 시간곡선 하 면적 비교에 기초한 임상 전신 노출의 약 0.2배 및 약 1.2배]에서 착상 전 손실, 착상 수 및 생존 태자수의 감소가 관찰되었다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-69호)

-제5조제2항 [별표1]: Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품

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		가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	×		○	×	○	○	주 3,4
제출여부	○	-															×	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 효능효과 조메타주사액4mg/10mL와 동일하게 신청
- 용법용량, 사용상주의사항 거의 동일하나, 조제관련 내용만 상이함.
- 사용상 주의사항을 시정하였음.

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발 경위, 약리작용기전

- 기허가 품목인 조메타주사액 4mg/5mL는 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당 용액 100mL로 희석하여 정맥주입하는 제품임. 본 품목은 용액에 희석할 필요없이 4mg/100mL로 제조하여 바로 사용할 수 있는 형태로 만든 것임. 이로 인해 조작단계를 최소화시켜 용액을 희석하는 조작단계에서 발생할 수 있는 위험요소를 최소화할 수 있으며, 잠재적인 미생물학적 오염사고를 줄일 수 있음.
- 참고로 동일 주성분을 함유하나 효능 및 용법이 상이한 아클라스타주사액 5mg/100mL의 경우, 희석단계 없이 바로 사용할 수 있도록 되어있으며, 이를 참고로 개발됨.
- 국내 사용현황: 조메타주사액, 한국노바티스(2002.12.07)
  산도스졸레드론산주사액5밀리그램/100밀리리터, 한국산도스(주)(2005.11.09)

  외국 사용현황: 미국- Zometa injection(2001.08.20)
  Ready-to-use solution for intravenous infusion, (2011.06.17)
  Reclast(2007.04)

2. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 3. 안정성에 관한 자료

- 12개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 4. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: Zometa injection(2001.08.20)
  Ready-to-use solution for intravenous infusion, (2011.06.17)
  Reclast(2007.04)
- 유럽: Zometa 4mg/100ml solution for infusion(2001.08.03)

5. 5. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 조메타주사액, 한국노바티스(2002.12.07)

- 산도스졸레드론산주사액5밀리그램/100밀리리터, 한국산도스(주)(2005.11.09)