의약품 허가보고서

접수일자	2015.4.20.	**접수번호**	20150070080
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	안국약품㈜		
제 품 명	비노스토발포정(알렌드론산나트륨삼수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	알렌드론산나트륨삼수화물		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1정 중 알렌드론산나트륨삼수화물 91.37밀리그램 - 알렌드론산으로서 70mg		
신청 사항 **효능효과**	폐경후 여성의 골다공증 치료 남성의 골다공증 치료		
신청 사항 **용법용량**	1주 1회 1정(70mg 발포정)을 복용한다. 적절한 약물 흡수를 보장하고 식도 이상반응의 위험을 감소시키기 위해서 다음의 투약 지침을 따라야 한다. 비노스토는 아침에 1정을 복용하고, 최초 음식물, 음료수 또는 다른 약물을 섭취하기 최소한 30분전에 복용한다. 발포정을 실온의 일반적인 물 반잔에 용해한다(광천수 또는 향미수 금지). 발포가 끝난 후 최소 5분간 기다린 후 약 10초간 용액을 섞은 후 복용한다. 비노스토 복용 후 최소 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후 까지 누워서는 안 된다. 비노스토를 취침전이나 기상전에 복용해서는 안 된다. 30분 이내 혹은 음식물, 음료수 또는 다른 약물과 함께 비노스토를 복용하면 약물의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. (사용상의 주의사항, 5. 상호작용 참조) 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상 작용 위험이 증가될 수 있다. (사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조) 식이 섭취가 불충분할 경우, 환자는 칼슘과 비타민 D를 보충 받아야 한		

		다.(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조) 비타민 D 부족에 대한 위험이 증가된 환자(예를 들어 70세 이상의 환자, 요양 환자 또는 만성 질환 환자)는 비타민 D 보충을 받을 필요가 있다. 위장관 흡수 장애 증후군을 가진 환자는 높은 양의 비타민 D 보충이 요구되고, 25-hydroxyvitamin D의 측정이 고려될 수 있다. 비노스토는 크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만 환자에게는 권장되지 않는다.(사용상의 주의사항, 6. 임부, 수유부, 소아, 고령자, 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여 참조) 1주 1회씩 비노스토를 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침에 1정을 복용해야하며, 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단 같은 날 2정을 복용해서는 안된다.(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조)		
최종 허가 사항	**허가일자**	2015.10.14.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국, 'Binosto effervescent tablet 70mg'(2015.2.)		
허가부서		의약품심사조정과	**허가담당자**	구민지, 고용석, 최영주
심사부서		소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 김호순, 오우용, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙
		약효동등성과		이윷모, 김은희, 이윤숙

GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 서진주, 우선욱, 김상봉

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

폐경후 여성의 골다공증 치료 남성의 골다공증 치료

○ 용법·용량

1주 1회 1정(70mg 발포정)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물을 섭취하기 최소한 30분전에 복용한다. 30분 이내 혹은 음식물, 음료수 또는 다른 약물과 함께 이 약을 복용하면 약물의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용 참조). 발포정을 실온의 일반적인 물 반잔(120mL)에 용해한다(광천수 또는 향미수 금지). 발포가 끝난 후 최소 5분간 기다린 후 약 10초간 용액을 섞은 후 복용한다. 이 약 복용 후 최소 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후 까지 누워서는 안 된다. 이 약을 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상 작용 위험이 증가될 수 있다(사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 칼슘과 비타민 D 식이 섭취가 불충분할 경우, 환자는 칼슘과 비타민 D를 보충 받아야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 1주 1회씩 이 약을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침에 1정을 복용해야하며, 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단 같은 날 2정을 복용해서는 안된다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 이러한 자극성 효과 가능성과 기저질환(바렛 식도, 연하곤란, 기타 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양) 악화 가능성 때문에 상부 위장관 문제가 있는

환자에게 이 약을 투여할 때 주의해서 사용해야 한다.
알렌드론산나트륨을 포함한 경구용 비스포스포네이트로 치료받은 환자에게 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고되었으며 드물게 식도폐색 또는 천공으로 발전하였다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었다. 그러므로 의사는 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 환자에게 연하곤란, 연하통, 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 이 약을 중지시키고 치료를 받도록 지시해야 한다.
알렌드론산나트륨을 포함한 경구 비스포스포네이트를 복용한 후 누워있거나 식도자극 증상이 나타난 후에도 계속해서 알렌드론산나트륨을 포함한 경구용 비스포스포네이트를 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다('용법용량' 항 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독하에 이루어져야 한다.
외국의 시판 후 조사에서 경구 비스포스포네이트를 사용하여 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도배출을 지연시키는 식도이상 환자
2) 적어도 30분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자('용법용량' 및 '경고' 항 참조)
3) 흡인의 위험성이 증가된 환자
4) 저칼슘혈증 환자('일반적 주의' 항 참조)
5) 이 약의 성분에 과민증인 환자('이상반응' 항 참조)

3. 이상반응

1) 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 약물의 임상시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약물의 임상시험의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 임상 사례에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다. 이 약의 안전성은 1일 1회 복용하는 알렌드론산나트륨 10mg과 1주 1회 복용하는 알렌드론산나트륨 70mg의 임상시험 자료를 근본으로 한다.
2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료
(1) 1일 1회 복용
폐경 후 골다공증의 치료를 위해 1일 1회 복용하는 알렌드론산나트륨 10mg의 안전

성은 4번의 임상시험으로 44~84세의 여성 7453명을 대상으로 평가하였다. 임상시험 1과 2는 3년간, 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 등 여러나라 : n=994)에서 동일한 디자인이었다. 임상시험 3은 3년간 FIT(Fracture Intevention Trial)의 척추골절집단이었다(n=2027). 임상시험 4는 4년간 FIT의 임상골절집단 이었다(n=4432). 전체적으로 3620명의 환자가 위약을 투여 받았고, 3432명의 환자가 알렌드론산을 투여 받았다. 이미 위장 질환이 있고, 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여 한 환자들이 임상시험에 포함되었다. 임상시험 1과 2에서 모든 여성들은 탄산염으로서 500mg의 기본적인 칼슘을 받았다. 임상시험 3과 4에서 하루에 1,000 mg 이하의 칼슘을 섭취하는 모든 여성은 하루에 500mg의 칼슘과 250 IU 비타민 D를 받았다. 임상시험 1과 2에서 알렌드론산 10mg 또는 위약으로 치료받은 환자와 임상시험 3과 4에서의 모든 환자에서 모든 원인이 되는 사망의 발생률을 위약군에서 1.8%, 알렌드론산군에서 1.8%였다. 심각한 이상반응 발생률은 위약군에서 30.7%, 알렌드론산군에서 30.9% 였다. 다른 임상 이상반응으로 인해서 시험을 중단한 환자는 위약군에서 9.5%, 알렌드론산군에서 8.9%였다. 다음 표는 이 약 또는 위약 투여 후 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 이상반응을 나타낸 것이다.

폐경 후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

임상시험 / 이상반응	미국/여러나라에서 실시한 임상시험		골절 임상시험 (FIT)	
	이 약* % (196명)	위약 % (397명)	이 약** % (3236명)	위약 % (3223명)
위장관계				
복통	6.6	4.8	1.5	1.5
구역	3.6	4.0	1.1	1.5
소화불량	3.6	3.5	1.1	1.2
변비	3.1	1.8	0.0	0.2
설사	3.1	1.8	0.6	0.3
방귀	2.6	0.5	0.2	0.3
위산 역류	2.0	4.3	1.1	0.9
식도 궤양	1.5	0.0	0.1	0.1
구토	1.0	1.5	0.2	0.3
연하곤란	1.0	0.0	0.1	0.1
복부 팽만	1.0	0.8	0.0	0.0
위염	0.5	1.3	0.6	0.7
근골격계				
근골격(골, 근육 또는 관절) 통증	4.1	2.5	0.4	0.3
근경련	0.0	1.0	0.2	0.1
신경계/정신계				

두통	2.6	1.5	0.2	0.2
어지러움	0.0	1.0	0.0	0.1
특수감각계				
미각이상	0.5	1.0	0.1	0.0

* 3년간 10 mg/day

** 2년간 5 mg/day, 그 후 1년 또는 2년간 10 mg/day

드물게 발진 및 홍반이 보고되었다. 소화성 궤양과 위절제술을 받은 병력이 있는 환자 1명이 아스피린과 알렌드론산나트륨 10mg/day를 병용한 후 경미한 출혈과 함께 문합부 궤양이 발생하였으며, 약물과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 아스피린과 알렌드론산나트륨 복용을 모두 중단한 후 환자는 회복되었다. 미국 등 여러 나라에서 알렌드론산나트륨 5mg 또는 20mg을 투여받았던 401명의 환자에서도 이상반응 프로필은 유사하였다. 이러한 임상시험에 대한 2년간의 연장시험에서, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로필은 3년간의 위약대조시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 연장시험 기간 동안 이 약 10 mg/day를 복용한 151명의 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중지한 환자의 비율은, 임상시험의 첫 3년간의 비율과 유사하였다.

(2) 1주 1회 복용

폐경 후 골다공증 치료를 위해 1주 1회 알렌드론산나트륨 70mg의 안전성은 1년간 알렌드론산 70mg 1주 1회 투여와 알렌드론산 10mg 1일 1회 투여를 비교한 이중맹검, 다기관 임상시험으로 평가되었다. 1주 1회 투여 알렌드론산 70mg 과 1일 1회 투여 알렌드론산 10mg의 전체적인 안전성과 내약성은 유사하였다. 두 개의 치료군에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1% 이상의 이상 반응은 다음과 같다.

폐경 후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

임상시험 / 이상반응	알렌드론산나트륨 70mg 1주 1회 % (N=519)	알렌드론산나트륨 10mg 1일 1회 % (N=370)
위장관계		
복통	3.7	3.0
소화불량	2.7	2.2
위산역류	1.9	2.4
구역	1.9	2.4
복부팽만감	1.0	1.4
변비	0.8	1.6
방귀	0.4	1.6

위염	0.2	1.1
위궤양	0.0	1.1
근골격계		
근곤결계(골,근육, 관절) 통증	2.9	3.2
근경련	0.2	1.1

3) 남성에서의 골다공증 치료

남성 환자를 대상으로 한 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험(알렌드론산나트륨 10 mg/day를 투여한 2년간의 임상시험과 알렌드론산나트륨 70 mg, 1주 1회를 투여한 1년간의 임상시험)에서 이상반응으로 인한 치료 중지는 각각 알렌드론산 10 mg/day를 투여한 환자 중 2.7%, 위약을 투여한 환자 중 10.5%, 그리고 알렌드론산 70 mg, 1주 1회를 투여한 환자 중 6.4%, 위약을 투여한 환자 중 8.6%였다. 다음 표는 알렌드론산 또는 위약 투여 후 2% 이상의 환자에서 발생하였으며, 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 나타낸 것이다.

남성을 대상으로 실시한 골다공증 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 2% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

임상시험 / 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	알렌드론산나트륨 10mg, 1일1회 % (146명)	위약 % (95명)	알렌드론산나트륨 70mg, 1주1회 % (109명)	위약 % (58명)
위장관계				
위산역류	4.1	3.2	0.0	0.0
방귀	4.1	1.1	0.0	0.0
위식도역류병	0.7	3.2	2.8	0.0
소화불량	3.4	0.0	2.8	1.7
설사	1.4	1.1	2.8	0.0
복통	2.1	1.1	0.9	3.4
구역	2.1	0.0	0.0	0.0

4) 외국에서의 시판 후 조사 : 다음 이상반응이 알렌드론산나트륨의 시판 후 사용에서 보고되었다.

(1) 전신 : 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응. 주로 투약 개시와 관련하여 일시적인 증상(근육통, 권태, 무력증 및 드물게 발열)이 보고되었다. 드물게 주로 기저 질환이 있는 환자에서 저칼슘혈증의 증상이 나타났다. 드물게 말초성 부종이 발생하였다.

(2) 소화기계 : 구역, 구토, 식도염, 식도미란, 식도궤양, 드물게 식도협착 또는 천공 및 구강인두궤양. 위궤양이나 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다. ('용법용량' 및 '경고' 항 참조) 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염(골수염 포함)과 연관성이 있는 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다 ('일반적 주의' 항 참조)

(3) 근골격계 : 골, 관절 및/또는 근육의 통증, 때때로 심한 증상을 동반하거나/동반하고 활동을 할 수 없을 정도의 통증; 관절부종, 저강도 대퇴골 및 전자하 골절('일반적 주의' 항 참조)

(4) 신경계 : 어지러움, 현기증

(5) 피부 : 발진(때때로 광과민반응과 함께 보고됨), 가려움, 탈모, 드물게 스티븐슨-존슨 증후군과 같은 중증의 피부 반응, 중독성 표피괴사증

(6) 특수감각기 : 드물게 포도막염, 공막염, 상공막염

4. 일반적 주의

1) 일반사항

(1) 대조 임상시험에서는 위험성의 증가가 관찰되지 않았으나, 미국의 시판후 조사에서 위궤양이나 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었다.

(2) 이 약은 크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만인 신장애 환자에게는 권장되지 않는다.

(3) 에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.

(4) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어져야하며('다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조). 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자에게 이 약을 치료하는 동안 혈청 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상을 모니터링해야 한다.

(5) 이 약은 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무증상적으로 경미하게 감소될 수 있으며, 특히 치료 전에 골회전율이 매우 증가되어 있는 파제트병 환자와 칼슘의 흡수가 저하될 수 있는 글루코코르티코이드 복용 환자에서 이러한 현상이 나타나기 쉽다. 이러한 증상에 대비하여 적절한 칼슘과 비타민 D 섭취가 필요하다.

(6) 비스포스포네이트(이 약을 포함한다)를 투여한 환자에게서 골, 관절 및/또는 근육의 통증이 보고되었다. 시판 후 조사에서 드물게 이 증상은 매우 심하거나/심하여 활동을 할 수 없는 경우도 있었다('이상반응' 항 참조). 이 증상의 발현시점은 복용을 시작한 후 1일째부터 여러 달 후에 나타나는 등 다양하였다. 대부분의 환자가 복

용을 중단한 후 증상이 완화되었다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스포네이트를 다시 복용하자 그 증상이 다시 발현되었다.

(7) 경구용 비스포스포네이트 제제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염(골수염 포함)과 연관성이 있었다('이상반응' 항 참조). 비스포스포네이트 제제와 관련된 것으로 보고된 턱뼈괴사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트 제제를 암환자에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서도 일부 발생하였다. 암, 병용투여약물(예. 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드), 불결한 구강위생, 동반질환(예. 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고병증, 감염) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강외과의사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 처치를 필요로 하는 환자에 있어서, 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여주는 유용한 자료는 없다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.

(8) 장기간(일반적으로 3년 이상) 비스포스포네이트를 투여한 환자 중 일부에서 전자하(subtrochanteric) 및 근위 대퇴골체(proximal femoral shaft)의 저강도 골절(low-energy fracture)이 보고되었다. 일부는 뚜렷한 외상없이 발생한 긴장성 골절[(stress fractrure); 이 중 일부는 불충분 골절(insufficiency fracture)로 보고되었음]이었다. 일부 환자는 완전 골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 전구 통증을 경험하였으며, 이 중 일부는 때때로 해당 부분에 긴장성 골절의 영상의학적 특징을 수반하였다. 발생한 골절 중 약 1/3이 양측 골절이었다(bilateral); 그러므로 대퇴골체의 긴장성 골절이 계속되는 환자는 반대측 대퇴부의 골절 여부도 검사하여야 한다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 환자에서도 유사한 임상적 특징을 보이는 긴장성 골절이 발생하였다. 긴장성 골절이 의심되는 환자는 이미 알려진 원인 및 위험 인자(예를 들면, 비타민 D 부족, 흡수 불량, 글루코코르티코이드 사용, 이전의 긴장성 골절, 하지 말단의 관절염 또는 골절, 극심하거나 증가된 운동량, 당뇨, 만성적 알코올 남용)를 포함하여 평가되어야 하며, 적절한 정형외과상의 처치를 받아야 한다. 개별적인 유익성/위험성 평가를 근거로 한 환자의 평가 결과에 따라 긴장성 골절 환자에 대한 비스포스포네이트 치료의 중지가 고려되어야 한다.

(9) 이 약은 650mg의 나트륨(NaCl로써 약 1650mg)을 함유하고 있다. 심장마비, 고혈압, 기타 심혈관 질환의 병력을 가진 일부 환자를 포함하여 나트륨 섭취를 제한받는 환자는 주의해야 한다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보

(1) 의사는 반드시 이 약 치료 전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방

을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.
(2) 환자가 음식물로부터의 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분한 경우 보충제를 복용해야 한다. 체중 부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.
(3) 이 약은 아침에 기상하여 복용해야 하며, 음식물, 음료, 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 복용해야 한다. 30분 이내 혹은 음식물, 음료(다른 일반 물) 또는 다른 약물과 함께 비노스토를 복용하면 약물의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 오렌지 쥬스나 커피와 함께 복용했을 경우에도 이 약의 흡수가 현저히 감소됨이 나타났다.
(4) 발포정을 실온의 일반적인 물(광천수 또는 향미수 금지) 약 120mL에 넣어, 발포가 끝난 후 최소 5분간 기다린 후 약 10초간 용액을 섞은 후 복용한다.
(5) 이 약을 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안된다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상 전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식물을 삼키기 어렵거나 아플 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

5. 상호작용

1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT)
폐경후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 알렌드론산나트륨 10mg과 호르몬 대체요법(에스트로겐±프로게스틴)을 병용투여 하였을 때 안전성과 내약성 프로필은 각각의 약물 단독투여 시와 비슷하였다. 그러나 골 전환률(bone turnover)의 억제정도는 이 약과 호르몬 대체요법의 병용투여 시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 이 약과 호르몬 대체요법 병용투여의 골절 발생률에 대한 장기 효과는 연구되어지지 않았다.
2) 칼슘보충제/제산제
칼슘보충제나 제산제 및 일부 경구용 약물들은 이 약의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약을 복용 후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다.
3) 아스피린
임상시험에서 알렌드론산나트륨 10mg/day 이상과 아스피린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상반응 발생이 증가되었다.
4) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)

이 약은 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자에 투여할 수 있다. 시험기간 중 다수의 환자가 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명)에서 상부위장관 이상반응 발현은 위약을 투여받은 환자와 알렌드론산나트륨 5mg/day 또는 10mg/day를 투여받은 환자군이 유사했다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약과 동시 복용시에는 주의해야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자, 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

(1) 랫트에서의 생식시험 결과, 2mg/kg/day의 용량에서 착상후 생존율이 감소되었고, 1mg/kg/day 용량에서 신생자의 체중증가가 감소하였다. 랫트에 이 약 10mg/kg/day 이상을 투여시 태자의 척추(경추, 흉추 및 요추), 두개골 및 흉골분절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m2)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배(1mg/kg/day의 경우)에서 9배(10mg/kg/day의 경우)에 해당한다. 임신한 토끼에서는 35mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 50배)까지 투여시에도 위와 같은 태자독성은 나타나지 않았다.

(2) 임신한 랫트에 15mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 13배)를 투여 시 총 칼슘 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만지연과 분만실패가 초래되었다. 랫트에 교미 전부터 임신할 때까지 계속해서 0.5mg/kg/day(인체 투여량의 0.5배)를 투여시에는 모체의 저칼슘혈증으로 분만이 지연되었다. 15mg/kg/day로 치료받은 암컷 랫트에서 모체독성(임신후기 사망)이 발생하였는데, 치료기간은 교미 전에만 투여한 것에서부터 임신 초기, 중기, 또는 말기에만 투여하는 등 다양하였다. : 이러한 사망은 투여중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지는 않았다. 식수나 minipump에 의한 칼슘보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만지연으로 인한 모체 및 신생자의 사망을 예방하지도 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다.

(3) 임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 임부에 투여 시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유부에 대한 투여

알렌드론산이 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.

3) 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여
골절 임상시험(FIT)에서 이 약을 복용한 환자의 71%(2302명)가 65세 이상이었고, 17%(550명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 이 약을 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 이 약의 안전성 및 유효성은 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 차이점이 없었으나 일부 고령 환자에서 나타난 이 약에 대한 더 큰 감수성은 무시되어서는 안된다.
5) 신장애환자에 대한 투여
비노스토는 크레아티닌 청소율이 35mL/min 환자에게 투여가 권장되지 않는다. 크레아티닌 청소율이 35～60mL/min 환자에 대해서는 용량조절이 필요하지 않다('용법용량' 항 참조).

7. 임상검사치에 대한 영향
이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무증상의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 알렌드론산 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 12%, 3%의 환자에서 관찰되었다. 그러나 두 시험군에서 8.0mg/dL(2.0mM) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0mg/dL(0.65mM) 이하로 혈청 인산염의 농도가 감소하는 경우는 유사하였다.

8. 과량투여
암컷 랫트에 552mg/kg(3256mg/m2), 암컷마우스에 966mg/kg(2898mg/m2)을 1회 경구투여 후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1280mg/kg으로 나타났다. 개에서는 200mg/kg(4000mg/m2)까지 경구투여 시 치사한 동물은 관찰되지 않았다.
이 약 과량 복용시 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구복용시, 저칼슘혈증, 저인산염혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부위장관 이상반응이 발생할 수 있다. 알렌드론산과 결합할 수 있는 우유나 제산제를 복용해야 한다. 식도자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되며 환자는 직립상태를 유지시켜야 한다.
투석은 효과적이지 않다.

9. 기타
1) 발암성, 변이원성, 생식독성
(1) 알렌드로네이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5mg/kg/day를 92주간 투여한 발암성 시험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에

서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량 (mg/m2)으로 환산 시 일일 최대 권장 용량(40mg)의 0.12～1.2배에 해당한다. 이 시험결과의 인간과의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3.75mg/kg을 투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여 받은 수컷 랫트에서 갑상선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m2)으로 환산 시 인체 투여용량(40mg)의 0.26~1배에 해당한다. 이 시험결과의 인간과의 관련성은 알려지지 않았다.

(2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫트 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 생체내에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이 분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)에서 알렌드론산은 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 햄스터의 난소세포로 시험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었다.

(3) 알렌드론산나트륨은 경구투여시 5mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산 시 인체 투여용량인 40mg의 1.3배, mg/m2)까지 랫트의 수태능(수컷, 암컷)에 영향을 끼치지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 직사광선을 피해 실온(15～30℃)보관, 제조일로부터 48개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 7. 동일투여경로 새로운 제형

제출자료 / 구분	자료번호																					
	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)	1)	2)															
제출범위	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	X	○	○	
제출여부	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 :

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 일반적인 필름코팅된 정제들은 투약 시 식도염을 유도하는 역류의 위험이 있음. 따라서 이 약은 환자의 복용 편의성을 위해 발포정을 용해시킨 후 버퍼용액을 얻어서 효율적인 방법으로 이러한 부작용을 해결하고자 개발한 의약품 임.
- 착향제인 딸기향 PHS-132962이 새로운 첨가제에 해당하는 경우 첨가제에 대한 안유자료가 요구됨 (기원 및 발견의 경위, 물리화학적 성질, 규격에 관한 자료), 안정성에 관한 자료는 완제품에 대한 시험자료로 대체가능함
- 기허가 Fosamax에 비해 gastric emptying time 은 통계적으로 유의성있는 차이가 없으나 발포정은 어떤 경우에도 식도에 정제가 걸릴 가능성은 없으며, Binosto투여시 Fosamax투여시 보다 gastric pH가 높게 나타나 pH protective effect 가능성 기대됨
- 알렌드론산나트륨의 기허가사항을 기준으로하고, FDA 허가사항을 추가하여 사용상의 주의사항 및 보관조건을 시정함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 비노스토발포정(알렌드론산나트륨삼수화물)
- 약리작용: 파골세포의 골흡수(Bone resorption) 과정 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 최근까지 시장에 출시된 일반적인 필름코팅된 정제들은 투약 시 환자의 자세가 흐트러지지 않도록 강제해야 함. 식도염을 유도하는 역류의 위험 때문에 투약 후 환자들은 오랜 시간 동안 똑바른 자세를 취해야만 함
- 새롭게 개발된 동 품목의 주요 장점 중에 하나는 발포정을 용해시킨 후 버퍼용액을 얻어서 가장 효율적인 방법으로 이러한 부작용을 해결한 것임

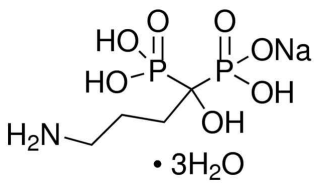
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 알렌드론산나트륨삼수화물
- 분자식: $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ (325.12)

  - Monosodium trihydrogen(4-amino-1-hydroxybutylidene)bis-phosphate trihydrate



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 ■ 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
■ 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 ■ 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
■ 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험
■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 ■ 미생물한도시험
□ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험
□ 점착력시험 □ 형상시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항

  - 기밀용기, 직사광선을 피해 실온(15~30℃) 보관, 제조일로부터 48개월

- 제출자료

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기 (month)	결과
장기보존 시험	25℃/ 60% RH	blister/ aluminum strips	2046-09501 2046-09502 2046-09503	125,000tab 125,000tab 125,000tab	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48	미생물 시험은 0, 12, 24, 36, 48 개월에 실시 48개월까지 안정

가속시험	40℃/ 75% RH	blister/ aluminum strips	2046-09501 2046-09502 2046-09503	125,000tab 125,000tab 125,000tab	0, 3, 6	미생물 시험은 0, 6개월에 실시 6개월까지 안정

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기 48개월, 가속 6개월 안정성 자료를 제출하였으며, 제출된 안정성시험자료가 기준 내 적합

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험

- 임상시험성적자료: 총 4건(생물학적 동등성시험3건, Exploratory/safety 시험 1건)

1) 오리지날 제품인 포사맥스정제와 발포정간의 생물학적동등성시험 자료(국내 1건, 해외 2건)
2) Exploratory/safety 시험

6.2 생물학적 동등성시험

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제25조 제2항 제3호의 가목
- 국내 자료는 약효동등성과에서 적합회신(약효동등성과-984, 2015.05.15)

6.3 Exploratory/safety 시험 (BC-118-07)

- 오리지날 제품인 포사맥스정제와 다른 발포정과 Binosto(EX101)의 gastric emptying time, gastric pH 및 안전성 비교시험(3제제 비교)
- gastric emptying time에 있어서는 변이가 커서 제제에 따른 경향을 보이지 않았으나 T50에서의 gastric pH는 Binosto가 Fosamax 보다 통계적으로 유의성있게 높게 나타남

6.4 심사자 검토의견

- 기허가 정제 '포사맥스정70밀리그램'과 신청 품목의 생물학적동등성시험 결과를 비교한 결과, 의동시험 기준을 준용 판정할 때 두 제제의 동등성을 입증함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- ‘Binosto effervescent tablet 70mg’(2015.2.)(미국)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출(포사맥스70밀리그램정(한국엠에스디(유))