

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 6월 3일

종류1): 안전성유효성(허가)

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	(주)드림파마	② 문서번호	20120171887(2012.12.18)		
③ 제 품 명	본비바플러스정	④ 분류번호	399(따로 분류되지 않는 대사성 의약품), 제조, 전문		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	배합 목적	원료명	활성물질용량	분 량	단 위
	주성분	이반드론산나트륨일수화물	이 반 드 론 산 으 로 서 150mg	168.75	밀리그램
	주성분	농축콜레칼시페롤 과립	비 타 민 D 3 로 서 24000I.U.	240.0	밀리그램
⑥ 성 상	흰색 내지 거의 흰색의 장방형 필름코팅정				
⑦ 신청효능·효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료				
⑧ 신청용법·용량	월 1회 1정을 정기적으로 매월 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 : - 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180-240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다. - 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다. - 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다. 환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우 - 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1정씩 복용한다. - 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이 후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1 정씩 복용한다. - 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다. 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D 등을 보충 하여야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며				

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

	25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민 D 권장량은 400IU에서 800IU이다. 이 약은 한 달 1회 복용으로 일일 800IU 비타민 D 한달 분량을 제공한다. 간장애 환자 용량조절이 필요치 않다. 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 노인 용량조절이 필요치 않다. 소아 및 청소년 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	골흡수 억제에 따른 혈중 칼슘 및 25-OHD 농도 감소로 골다공증치료
⑫ 국내외 사용현황	<유사제제 단일성분> ○ 본비바정150밀리그램, 한국로슈(주) 2006.07.31 - 주성분 : 이반드론산나트륨일수화물 (이반드론산나트륨으로서 150mg) ○ 악토제닉정150밀리그램, 제일약품(주) 2010.04.29 - 주성분 : 리세드론산나트륨2.5수화물 (리세드론산나트륨으로서 150mg) <유사제제 복합제> ○ 포사맥스플러스정, 한국엠에스디(주) -주성분: 알렌드론산나트륨 91.37mg (알렌드론산으로서 70mg) 농축콜레칼시페롤 26.67mg (비타민D3로서 2,800 IU) ○ 포사맥스플러스디정, 한국엠에스디(주) -주성분: 알렌드론산나트륨 91.37mg (알렌드론산으로서 70mg) 농축콜레칼시페롤 53.33mg (비타민D3로서 5,600 IU) ○ 리세넥스플러스정, 한림제약(주) -주성분: 리세드론산나트륨2.5수화물 (리세드론산나트륨으로서 35mg) 농축콜레칼시페롤(분말형) 56mg (콜레칼시페롤로서 5,600 IU) ○ 리세넥스엠정, 한림제약(주) -주성분: 리세드론산나트륨2.5수화물 (리세드론산나트륨으로서 150mg) 콜레칼시페롤 0.75mg (콜레칼시페롤로서 30,000 IU)
⑬ 관련조항	▶ 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-103호, '10.12.31.) 제2조제8호 II.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→복합제)
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1. 신청사항 요약

- 유효성분의 새로운 조성 및 함량증감 복합제

2. 제출자료

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 안정성시험자료
장기 24개월, 가속 6개월
- 효력시험자료
논문제출
- 임상시험성적에 관한 자료
1상 임상 2편, 3상 1편
- 국내유사제품과의 비교검토

[붙임1] 시정사항

[붙임2] 안전성유효성 검토요약

[붙임1] 시정사항 - 본비바플러스정, 드림파마(주)

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 수정하였습니다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자
- 3) 적어도 60분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자
- 4) 협착 또는 이완불능증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도기능이상 환자
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)

3. 이상반응

이반드론산나트륨 단일제 (경구)

- 1) 4개의 위약-대조 임상 시험에서 1251명의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. ; 이 환자들의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1일 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료임상시험에서 이상반응, 즉 시험 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.8% 및 17.9%였다.
- 2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군에서 22.7%, 25.0%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 투여군에서 21.5%, 22.5%였다. 이상반응의 대부분은 경증-중등도였으며, 치료 중단을 유도하지 않았다.
- 3) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 1, 2에 나열하였다. 표에는 두 연구에서 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 더 높은 빈도로 나타난 이상반응이 나와있다.

표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)

	골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험	
	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150 월 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)
기관계/ 이상반응				

위장관계				
소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9
구역	3.3	3.5	1.8	2.3
복통	3.5	2.8	2.1	2.9
설사	2.5	1.8	1.4	1.0
고창	0.5	1.0	0.4	0.7
위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1
신경계				
두통	0.8	1.5	0.8	0.6
전신 이상				
인플루엔자 유사 질환*	3.3	0.3	0.3	0.2
피로	1.0	0.3	0.3	0.4
근골격계				
근육통	1.5	0.3	1.8	0.8
관절통	1.0	0.3	0.4	0.4
피부이상				
발진	0.8	1.0	1.2	0.7

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.

표 2 골다공증 치료 임상시험에서 2년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)

	골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험	
	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150 월 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)
기관계/ 이상반응				
위장관계				
소화불량	4.0	6.3	4.0	2.7
구역	3.0	3.5	1.8	2.3
복통	4.0	3.0	2.1	2.9
설사	2.5	2.0	1.4	1.0
위염	1.0	0.3	0.7	0.5
위식도 역류 질환	0.8	1.0	0.5	0.1
식도염	0	1.0	0.5	0.4
신경계				
두통	0.8	1.5	0.8	0.6
전신이상				
인플루엔자 유사 질환*	3.3	0.3	0.3	0.2
근골격계				
근육통	1.5	0.3	1.8	0.8
관절통	1.0	0.5	0.4	0.4

근경련	0.5	1.0	0.1	0.4
근골격통	1.0	0.5	0	0
근골격 경직	1.0	0	0	0
피부이상				
발진	0.8	1.0	1.2	0.7

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.

4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.

때때로 (1/100 - 1/1,000)

위-장관 이상 : 삼킴곤란, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염

신경계 이상 : 어지러움

근골격계 및 결합조직 이상 : 요통

드물게 (1/1,000 - 1/10,000)

위-장관 이상 : 십이지장염

면역계 이상 : 과민반응

피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종, 안면부종, 두드러기

이반드론산나트륨 150mg 및 콜레칼시페롤 24000IU 복합제

5) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 150mg 및 콜레칼시페롤 24000IU의 복합제를 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 3에 나열하였다.

표 3 골다공증 치료 임상시험에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100)

기관계/ 이상반응	이반드론산나트륨 150mg 및 콜레칼시페롤 24000IU 복합제 월 1회 (N=101)(%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 (N=98)(%)
위장관계		
소화불량	2.0	1.0
변비	1.0	1.0
상복부통	0.0	1.0
구역	2.0	0.0
복통	2.0	0.0

설사	1.0	0.0
신경계		
두통	6.9	7.1
어지러움	3.0	0.0
전신이상		
통증	18.8	21.4
오한	5.9	2.0
인플루엔자 유사 질환	2.0	2.0
가슴 불편감	2.0	0.0
가슴 통증	0.0	1.0
얼굴부종	1.0	0.0
발열	0.0	1.0
근골격계		
근육통	15.8	11.2
관절통	0.0	2.0
뼈통증	2.0	1.0
등통증	1.0	0.0
감염		
비인두염	6.9	4.1
호흡기계		
호흡곤란	1.0	0.0

6) 비스포스포네이트계 약물이 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반드로산나트륨 단일제(경구)을 월 1회 투약한 2명의 환자에서 포도막염과 공막염 같은 눈의 염증이 나타났다.

7) 시판 후 조사

이반드로산나트륨 단일제(경구)

(1) 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다.

(2) 눈이상 : 이반드로네이트를 포함한 비스포스포네이트계 약물 투여시 포도막염, 상공막염, 공막염 같은 안구 염증이 보고 되었다. 일부에서 이런 증상은 비스포스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.

4. 일반적 주의

이반드로산나트륨

- 1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다.
- 2) 경구 비스포스포네이트계 약물은 상부 위장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가능성이 있으므로, 활동성 상부 위장관 장애 환자(Barrett's 식도, 삼킴곤란, 기타 식도 질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양 등)가 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다.
- 3) 경구 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 침식증 등 유해사례가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이른 사례가 있었다. 용법·용량에 따라 복용하지 않은 환자 및/또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스포스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 유해사례 발생 위험성이 높았다. 그러므로 용법·용량에 따라 정확히 투약하여야 한다.

- 4) 의사는 환자에게 치료 중 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려주고 주의를 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴쓰림이 생기거나 악화되었을 경우 이 약의 복용을 중단하고 치료를 받도록 지시해야 한다.
 - 5) 비스테로이드성 소염진통제는 위장관 자극과 관련되기 때문에, 이 약과 병용하여 투여하는 동안 주의하여야 한다.
 - 6) 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 폐경 후 골다공증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자로는 암진단, 병용요법(예, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과질환) 등이 있다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥 투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다.
 - 7) 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다.
 - 8) 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 투여 중 턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스포스포네이트 투여중단이 골괴사증의 위험을 감소시키는지에 대한 유용한 자료는 없다. 각 환자별로 치료시 유의성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의의 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다.
 - 9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골, 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 증상 발현 시기는 약물 투여 후 1일에서 수개월로 다양하였다. 대부분의 환자들은 약물 중단 후 증상이 완화되었으나, 동일 약물 또는 다른 비스포스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발하였다.
 - 10) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다.
- 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다.
- 비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유의성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.

콜레칼시페롤

- 1) 비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
- 2) 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 영양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.
- 3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이

있는 환자에게 비타민 D₃ 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

5. 상호작용

이반드론산나트륨

- 1) 우유, 음식물, 칼슘, 다가 양이온(예, 알루미늄, 마그네슘, 철)들을 포함한 제품들은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 음식물이나 이러한 제품들을 섭취하지 말아야 한다.
- 2) 칼슘보조제, 제산제, 다가 양이온(알루미늄, 마그네슘, 철)을 포함한 경구투여 약물은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 다른 약물을 섭취하지 말아야 한다.
- 3) 다발성 골수종 환자에게 멜팔란/프레드니솔론과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타목시펜 또는 호르몬 대체요법제(에스트로겐)와 상호작용이 없었다.
- 5) 정맥투여된 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반드론산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용율의 정상변동 범위 이내이므로, 위내 pH를 증가시키는 H₂ 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조절은 필요치 않다.
- 6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시토크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 쥐에서 간 시토크롬 P450 계를 유도하지 않으므로, 약물대사로 인한 약물상호작용은 우려되지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%~87%(생체 외 시험을 통해 약물 치료농도에서 확인됨)였다. 또한 이 약은 신장 분비로만 배설되며 생체내 변환을 거치지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약물 배설에 포함된 산 또는 염기 수송계를 포함하지 않는다.
- 7) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다.
- 8) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 환자의 14%가 H₂ 길항제 또는 proton pump 억제제를 필요로 했으며 이 환자 중 상부 위장관 반응 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다.

콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물
엘레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약(예. 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.
- 2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물
항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약의 사용경험이 없으며 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

1) 임신부

이반드론산나트륨

- (1) 쥐에 대한 동물실험결과 생식독성이 관찰되었다.

콜레칼시페롤

- (2) 콜레칼시페롤(비타민 D₃)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D₂)을 임신한 토끼에 고용

량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D₂를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.

2) 수유부

이반드론산나트륨

- (1) 쥐에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.

콜레칼시페롤

- (2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다. ~~알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.~~

7. 고령자에 대한 투여

용량조절이 필요치 않다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.

9. 임상 검사치에의 영향

3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신부전, 혈액학적 손상, 저칼슘혈증 또는 저인산혈증 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 위약과 비교 시 차이가 없었다. 이와 유사하게, 1년 및 2년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스포스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리포스파타제가 위약과 비교하여 감소하였다.

10. 과량투여시의 처치

이반드론산나트륨

- 1) 이 약 과량투여시의 처치에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부 불편, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상반응이나 저칼슘혈증, 저인산혈증이 발생할 수 있다. 이 경우에 이 약과 결합시키기 위해 우유나 제산제를 복용하도록 하며, 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직립 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다.

콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- 2) 에르고칼시페롤(비타민 D₂) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

11. 운전 및 기계조작에 대한 효과

운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 사용하지 않거나 사용기간이 지난 의약품의 처리 : 의약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 폐수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 분리하면 안된다. 가능한 의약품 수집전용 시스템을 통하여 처리해야 한다.

13. 기타

콜레칼시페롤

- 1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D₃)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었다.
- 2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D₂)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫트에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 -본비바플러스정, 드림파마(주)

<제출자료의 범위; 제2조제8호, II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감>

자료 번호	기원	구조, 물리, 화학적 성질	안정성				독성								약리			임상		외 국 사 용 현 황	국 내 사 용 현 황
			원료		완제		단 회	반 복	유 전	생 식	발 암 성 성	기타			효 력	안 전 성	AD ME	임 상	가 교		
			장 기	가 혹	장 기	가 혹						국 소	의 존 성	항 원 성 면 역							
자료 범위	○	-	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○

제출자료

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 안정성시험자료
 - 장기 24개월, 가속 6개월
- 효력시험자료
 - 논문제출
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 1상 임상 2편, 3상 1편
- 국내유사제품과의 비교검토

<심사자 종합적 검토의견> 시정적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원개발경위

- 비스포스포이트 약물
 - Bisphosphonate는 현재 골다공증 치료제 중 가장 많이 쓰이는 약물로서, 뼈에서 hydroxiapatite에 결합되어 이들의 세포내 작용을 통해 파골세포의 골 흡수성작용을 선택적으로 억제
 - 뼈의 무기질에 결합되어 있던 bisphosphonate는 파골 세포의 골흡수에 의해 국소적으로 방출되어 파골 세포의 활성을 억제시키며, 파골 세포에서 분비되는 산과 리소좀 효소의 분비를 억제하여 골흡수를 감소시킨다. 또한 파골 세포를 자극하는 Interleukin-7의 농도를 감소시키는 작용과 더불어 apoptosis를 증가시켜 파골 세포의 수를 줄이는 효과도 보고되고 있다.
 - 이와같이 bisphosphonate는 골 손실을 예방함은 물론 골다공증, 골감소증, 전이성 골 질환, 다발성 골수종, 치아손실, 부갑상선 기능항진증, 류마티스성 관절염, 파제트 병(Paget's disease), 골괴사, 골관절염, 전립선주위염 골 손실 또는 골 용해, 악성 종양의 과 칼슘혈증과 같은 질환의 치료에 폭넓게 적용되고 있다.
- 콜레칼시페롤 복합제 개발 사유
 - 그러나 치료학적 이점에도 불구하고 bisphosphonate 치료법은 혈청 내 칼슘을 감소시키는 저칼슘혈증을 유발시킬 수 있으며, 이는 vitamin D가 결핍된 피험자에서 현저하게 나타난다.
 - 따라서 bisphosphonate 치료를 시작 후에는 새롭게 형성된 뼈에 필요한 칼슘을 식이-식품 또는 칼슘 보충제로부터 추가적으로 보급하여야 한다. 이때에 적절한 용량의 vitamin D의 섭취는 칼슘과 인

이 정상적으로 흡수될 수 있도록 도와 칼슘 대사 조절 및 골격의 무기질화에 중요한 역할을 한다.

- 이러한 vitamin D의 기능 부전 및 결핍은 성인의 대사적 골 질환의 직접적인 원인이 되며, 기능 부전이 지속될 시에는 점차적인 뼈 손실의 중요한 원인이 된다. 또한 vitamin D의 결핍은 부갑상선 호르몬(PTH)의 증가를 유발하여 파골 세포 형성을 증가시키고 뼈로부터의 칼슘 가동화를 유발해 골 무기질화를 억제해 골 강도를 저하시킨다. 결핍이 심화되면 부갑상선 기능 항진증, 저인산혈증, 골연화증 등의 질병을 유발시키며, 특히 나이 많은 성인에서 골다공증을 악화시킬 수 있다. 따라서 bisphosphonate 치료를 수행하는 골다공증 환자, 특히 vitamin D의 결핍이 더욱 심해지는 폐경 후 여성 골다공증 환자에서 적절한 용량의 vitamin D의 병용요법은 bisphosphonate 치료법의 전반적인 효능을 증강시키는 물론 정상적인 골형성 및 무기질화를 용이하게 하면서 vitamin D 기능 부전과 관련된 합병증의 발생을 최소화 할 수 있다.

• 검토사항

- 골다공증 치료제인 비스포스포네이트제제의 부작용인 조골세포 억제작용을 해소하기 위하여 칼슘 제제 및 비타민D의 병용투여가 권장됨.
- 비타민D는 장에서의 칼슘 흡수를 조절하며 골교체율에 관여하는 필수영양소로, 체내 결핍될 경우 이차적으로부갑상선 항진증이 초래되어 뼈로부터 칼슘의 유리를 유도하여 골량감소를 가져오게 됨.

• 국내·외 개발현황 :

- 국내:

기허가품목					
단일제			복합제		
제품명			본비바정 150mg		신청품목
원약분량			이 반 드 론 산 150mg		이반드론산150mg 콜레칼시페롤 24,000IU
효능효과			-폐경 후 여성의 골다공증 치료		-폐경 후 여성의 골다공증 치료
용법용량			1달 1회		1달 1회
제품명	악토넬정 5mg	악토넬정 35mg	악토넬정 150mg	리세넥스플러스정	리세넥스엠정
원약분량	리세드론산나트륨 5mg	리세드론산나트륨 35mg	리세드론산나트륨 150mg	리세드론산나트륨 35mg 콜레칼시페롤 5,600IU	리세드론산나트륨 150mg 콜레칼시페롤 30,000IU
효능효과	-폐경후 여성의 골다공증 치료와 예방 -장기적으로 전신적인 부신피질 호르몬치료(Systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자의 골밀도 유지 또는 증가	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방 -남성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방 -남성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방
용법용량	1일 1회	1주 1회	1달 1회	1주 1회	1달 1회
제품명	포사맥스정	포사맥스70mg		포사맥스플러스정	포사맥스플러스디정
원약분량	알 렌 드 론 산 10mg	알 렌 드 론 산 70mg		알렌드론산 70mg 콜레칼시페롤 2,800IU	알렌드론산 70mg 콜레칼시페롤 5,600IU
효능효과	-폐경 후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료 -글루코코르티코이드에 의한 골다공증 치료(에스트로겐을 복용하지	- 폐경후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료		- 폐경후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료	- 폐경후 여성의 골다공증 치료 -남성의 골다공증 치료

	않는 폐경 후 여성에 한함)				
용법용량	1일 1회	1주 1회		1주 1회	1주 1회

- 국외: 이반드론산나트륨과 콜레칼시페롤의 복합제는 허가받은 제품 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 품질검토서 참고

3. 안정성시험자료

3.2. 검토의견 :

기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월 타당.

4. 독성에 관한 자료

- 면제 요청: 제28조제4항에 따른 면제 요청함.

5. 약리작용에 관한 자료

- SCI문헌 (Bone, 2007, 41, 639-645)

시험명	비타민 D와 이반드론산의 알코올 유도 해면골 손실 감소 효과				
자료의 적합성	☐ 허가당시제출자료 ☒ 전문학회지(sci) ☐ 국내외기관				
	Publication : Bone 41 (2007) 639-645				
시험목적	수컷 rat에서 비타민 D 와 이반드론산이 알코올로 유도된 골다공증의 골 손실을 방지하는 데 효과적임을 확인한다.				
시험약물	대상약물	성분명	비타민D, 이반드론산		접수 No.
	대조약물	양성	1. saline i.p., 3 days/week (C) 2. binge alcohol, 3 g/kg i.p., 3 days/week (A) 3. vitamin D, 5,000 IU/kg daily s.c. (D) 4. binge alcohol and vitamin D (AD) 5. ibandronate (120 µg, given as a single i.p. injection (I) 6. alcohol and ibandronate (AI)		
		음성			
시험내용	시험계	male Sprague-Dawley rats			
	시험방법	48마리의 male Sprague-Dawley rats (Harlan Corp., Indianapolis, IN) (450 g) 을 다음과 같이 군당 8마리씩 6개 그룹으로 무작위로 나눈다. (1) control (C) saline-injected; (2) alcohol-treated (A); (3) vitamin D (cholecalciferol)-treated (D); (4) ibandronate-treated (I); (5) alcohol plus vitamin D treatment (AD); and (6) alcohol plus ibandronate treatment (AI). 20% (vol./vol.) ethanol/saline 용액을 3 g/kg의 용량으로 하루 한번 I.P. 투여한다. 4주간 투여 후, BMD 측정			
평가지표	BMD(Bone Mineral Density)				
통계방법	SPSS v.10.0.5 software (SPSS, Inc.,Chicago, IL) 를 사용하여 통계 분석 수행 했으며, mean 과 mean의 standard error 는 모든 파라미터로 계산 One-way ANOVA 와 Tukey's post hoc procedure 로 유의성 검증(p<0.05)				

결과 (도표화 자료 등)	알코올 섭취는 정강이뼈(tibia)와 허리뼈(lumbar spine)의 해면 BMD를 각각 58%, 23% 유의적으로 감소시킨다($p<0.05$). 알코올 섭취는 L3과 L4의 압축강도를 21% 감소시킨다($p<0.05$). 5,000IU/Kg/Day의 비타민 D 섭취는 알코올 유도 골 손실 유도를 예방하며, 알코올 섭취군에 비해 정강이뼈와 허리뼈의 해면상 BMD를 유의적으로 증가시킨다(정강이뼈 161% 증가, 허리뼈 40% 증가, $p<0.05$)																																																																																			
	A Tibial Cancellous BMD <table><caption>Tibial Cancellous BMD (mg/cm³)</caption><thead><tr><th>Group</th><th>Value (approx.)</th><th>Significance</th></tr></thead><tbody><tr><td>C</td><td>150</td><td>b</td></tr><tr><td>D</td><td>280</td><td>c</td></tr><tr><td>I</td><td>270</td><td>c</td></tr><tr><td>A</td><td>80</td><td>a</td></tr><tr><td>AD</td><td>180</td><td>b</td></tr><tr><td>AI</td><td>190</td><td>b</td></tr></tbody></table> B Vertebral Cancellous BMD <table><caption>Vertebral Cancellous BMD (mg/cm³)</caption><thead><tr><th>Group</th><th>Value (approx.)</th><th>Significance</th></tr></thead><tbody><tr><td>C</td><td>350</td><td>b</td></tr><tr><td>D</td><td>450</td><td>cd</td></tr><tr><td>I</td><td>480</td><td>d</td></tr><tr><td>A</td><td>280</td><td>a</td></tr><tr><td>AD</td><td>400</td><td>bc</td></tr><tr><td>AI</td><td>410</td><td>bcd</td></tr></tbody></table> A Tibial Cortical BMD <table><caption>Tibial Cortical BMD (mg/cm³)</caption><thead><tr><th>Group</th><th>Value (approx.)</th><th>Significance</th></tr></thead><tbody><tr><td>C</td><td>700</td><td>a</td></tr><tr><td>D</td><td>750</td><td>a</td></tr><tr><td>I</td><td>900</td><td>b</td></tr><tr><td>A</td><td>700</td><td>a</td></tr><tr><td>AD</td><td>750</td><td>a</td></tr><tr><td>AI</td><td>900</td><td>b</td></tr></tbody></table> B Vertebral Cortical BMD <table><caption>Vertebral Cortical BMD (mg/cm³)</caption><thead><tr><th>Group</th><th>Value (approx.)</th><th>Significance</th></tr></thead><tbody><tr><td>C</td><td>700</td><td>bc</td></tr><tr><td>D</td><td>750</td><td>bc</td></tr><tr><td>I</td><td>800</td><td>d</td></tr><tr><td>A</td><td>650</td><td>a</td></tr><tr><td>AD</td><td>700</td><td>ab</td></tr><tr><td>AI</td><td>750</td><td>c</td></tr></tbody></table>	Group	Value (approx.)	Significance	C	150	b	D	280	c	I	270	c	A	80	a	AD	180	b	AI	190	b	Group	Value (approx.)	Significance	C	350	b	D	450	cd	I	480	d	A	280	a	AD	400	bc	AI	410	bcd	Group	Value (approx.)	Significance	C	700	a	D	750	a	I	900	b	A	700	a	AD	750	a	AI	900	b	Group	Value (approx.)	Significance	C	700	bc	D	750	bc	I	800	d	A	650	a	AD	700	ab	AI	750
Group	Value (approx.)	Significance																																																																																		
C	150	b																																																																																		
D	280	c																																																																																		
I	270	c																																																																																		
A	80	a																																																																																		
AD	180	b																																																																																		
AI	190	b																																																																																		
Group	Value (approx.)	Significance																																																																																		
C	350	b																																																																																		
D	450	cd																																																																																		
I	480	d																																																																																		
A	280	a																																																																																		
AD	400	bc																																																																																		
AI	410	bcd																																																																																		
Group	Value (approx.)	Significance																																																																																		
C	700	a																																																																																		
D	750	a																																																																																		
I	900	b																																																																																		
A	700	a																																																																																		
AD	750	a																																																																																		
AI	900	b																																																																																		
Group	Value (approx.)	Significance																																																																																		
C	700	bc																																																																																		
D	750	bc																																																																																		
I	800	d																																																																																		
A	650	a																																																																																		
AD	700	ab																																																																																		
AI	750	c																																																																																		
시험자결론	알코올로 유도된 (정강이, 허리뼈) 골 손실은 골아기능이 손상되거나 골흡수를 증가시키는 정도의 높은 알코올 농도에서도, 효과적인 비타민D용량과 단회투여 용량의 이반드론산 투여로 예방될 수 있다.																																																																																			

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP) 개요

- 자료제출증명서: 국내임상시험결과보고서

6.2. 임상시험

- 요약표: 1상 2건, 3상 1건

단계	임상시험제목 (번호/자별명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1상	DP-CTR20-01	공개 무작위 단회 교차	건강한 성인 72명	1) 시험군: DP-R206 (이반드로네이트 150mg + vit D3 24,000IU) 2) 대조군: 본비바정 150mg 1회 투여	단회 (휴약기 28일)	-약동학: 주평가: 이반드론산의 Cmax, AUClast 부평가: AUCinf, Tmax, T1/2β -안전성: 이상반응, 활력징후, 12전극 심전도, 신체검사, 진단검사실 검사	-두 군간의 Cmax, AUClast는 동등함. -103명의 피험자에서 273건의 이상반응 발생. 경증 212건, 중등증 39건, 중증 7건, 중대한 이상반응 2건(아나필락시스, 독감 유사 증상). 대조약 48명에서 120건, 시험약 62명에서 128건으로 통계적 차이 없음 -활력징후는 37.5도 초과 피험자 제외하고 정상.
1상	DP-CTR20-02	공개 무작위 단회 교차	건강한 성인 29명	1) 시험군: DP-R206 (이반드로네이트 150mg + vit D3 24,000IU)	단회 (휴약기 28일)	-약동학: 주평가: vit D3의 Cmax, AUClast 부평가: AUCi,	-두 군간의 Cmax, AUClast는 동등함. -투여받은 32명 중 26명의 피험자에서 98건의 이상반응이

				2) 대조군: 24,000 IU Vitamin D3 복합제 1회 투여		Tmax, T1/2β -안전성: 이상반응, 활력징후, 12전극 심전도, 신체검사, 진단검사실 검사	발생함. 중대한 이상반응 없었음. 시험군이 대조군에 비해 이상반응 발생빈도 통계적으로 유의하게 높으나 이반드론산에 의한 이상반응으로 판단. -활력징후 및 실험실적 검사 결과 치료군간 통계적 차이 있는 항목 있으나 정상범위내로 임상적으로 유의성 없음
3상	DP-CTR206-03	다기관 이중맹검 무작위 활성대조	폐경 후 골다공증 여성 환자 FA195명 - 시험군 99명, 대조군 96명	1) 시험군: 1개월 1회 DP-R206 (150mg+24000IU) + 위약 + 1일 1회 칼슘제 500mg 2) 대조군: 1주 1회 본비바정 (150mg) + 위약 + 1일 1회 칼슘제 500mg 아침 공복상태에서 복용	16주	<유효성평가> -1차: 16주후 측정된 혈청 25 OHD를 통한 비타민 D 부족(혈청 25 OHD < 15ng/mL) 피험자 비율 -2차 : ·약물투여 16주 후 측정된 혈청 25 OHD<9ng/mL인 피험자의 비율 ·Baseline 대비 투여 16주후 측정된 혈청 25 OHD 변화량, BSAP변화량, CTX변화량, 혈청 칼슘변화량, 혈청 인산변화량, 혈청 PTH변화량 <안전성평가> -이상반응, 임상실험실적검사, 활력징후, 이학적 검사	-1차: FA분석군에서 시험군 10.10%, 대조군 50.00%로 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮음 약물관련이상반응은 시험군 53.76%, 대조군 46.24% 발생함. 중대한 이상반응은 시험군 2건, 대조군 4건 발생.

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 이반드론산나트륨과 콜레칼시페롤 복합제 허가제품 없음
- 단일제: 본비바정(이반드론산나트륨 150mg), 본비바주(이반드론산나트륨 3mg/mL)

8. 국내유사제품과의 비교

- 본비바정(이반드론산나트륨 150mg), 한국로슈(주)
- 악토넬정(리세드론산나트륨 5, 35, 150mg), (주)한독약품
- 리세빅스플러스정(리세드론산나트륨 35mg, 콜레칼시페롤 5,600IU), 한림제약(주). 2010.06.23

* 국내 유사품목 복합제와 비교

구분	신청제품	포사맥스플러스디정	리세넥스엠정
성분·함량	이반드론산나트륨 168.75mg (이반드론산으로서 150mg) 농축콜레칼시페롤 과립 240.0mg (비타민 D3로서 24,000IU)	알렌드론산나트륨 91.37mg (알렌드론산으로서 70mg) 농축콜레칼시페롤분말 53.33mg (비타민 D3로서 5600 IU)	리세드론산나트륨2.5수화물 172.1mg (리세드론산나트륨으로서 150mg) 콜레칼시페롤 0.75mg (콜레칼시페롤로서 30,000IU)
제조소	(주)드림파마	한국엠에스디	한림제약(주)
효능·효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료	폐경 후 여성의 골다공증 치료 남성의 골다공증 치료	폐경후 여성의 골다공증 치료와 예방
용법·용량	월 1회 1정을 정기적으로 매일 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 : - 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180-240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다. - 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다. - 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다. 환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우 - 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용	1주 1회 이 약 1정(70밀리그램/2800 IU 또는 70밀리그램/5600 IU)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 대부분의 골다공증 환자에 대한 적정 용량은 1주 1회 70밀리그램/5600 IU이다. 광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 알렌드로네이트의 흡수를 저하시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용, 2) 칼슘보충제/제산제 참조). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 알렌드로네이트의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230밀리리터)로 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후	1. 성인 : 이 약 1정을 한 달에 한 번 경구투여한다. 2. 고령자 : 고령자(60세 이상)에서 이 약의 생체이용율과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다. 3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 4. 신장에 환자 : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 심한 신장에 환자에서는 금기이다. 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료를 섭취하기 최소 30분 전에 복용한다. 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극

	용일에 매 달 1정씩 복용한다. - 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이 후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1 정씩 복용한다. - 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다. 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D 등을 보충 하여야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민 D 권장량은 400IU에서 800IU이다. 이 약은 한 달 1회 복용으로 일일 800IU 비타민 D 한달 분량을 제공한다. 간장애 환자 용량조절이 필요치 않다. 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임	까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다 (사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (4) 참조). 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 400 IU 및 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다. 이 약 1정을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 이 약 1정을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다. 소아 및 청소년(18세 미만) : 소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다. 고령자에 대한 투여(65세 이상) : 용량조절이 필요	가능성을 감소시키기 위해, 이 약은 똑바른 자세 (upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230mL)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민D 권장량은 400IU에서 800IU이다. 이 약은 한달 1회 복용으로 일일 1000IU 비타민D 한달 분량을 제공한다. 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음과 같이 복용한다. - 다음 복용일이 7일 이상 남았을 경우 이 약 1정을 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 이 때 7일 안에 이 약 1정을 초과하여 복용해서
--	---	---	---

	상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 노인 용량조절이 필요치 않다. 소아 및 청소년 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.	하지 않다. 신장애 환자에 대한 투여 : 경증 내지 중등도의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.	는 안 된다. - 다음 복용일이 7일 이내로 남았을 때는, 기존에 정해진 복용일까지 기다린 후 이 약 1정을 복용한다.
--	---	--	--

[별첨1] 국내외 허가사항 비교표

(1) 리세드론산나트륨 제제와 비교

구분	신청품목	국내		
제품명	본비바플러스정	본비바정150mg	리세텍스엠정	악토넬정150mg
회사명	드림파마(주)	한국로슈(주)	한림제약(주)	(주)한독약품
원료약품 분량	이반드론산나트륨 168.75mg (이반드론산 150mg) 콜레칼시페롤 24,000IU	이반드론산나트륨 168.75mg (이반드론산 150mg)	리세드론산나트륨 2.5수화물 172.1mg (리세드론산나트륨 150mg) 콜레칼시페롤 30,000IU	리세드론산나트륨 150mg
효능효과	-폐경 후 여성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방
용법용량	월 1회 1정을 정기적으로 매일 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 : - 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180~240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다. - 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다. - 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다. 환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우 - 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1정씩 복용한다. - 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이	월 1회 1정을 정기적으로 매일 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 : - 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180~240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다. - 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다. - 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다. 환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우 - 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1정씩 복용한다. - 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이	1. 성인 : 이 약 1정을 한 달에 한 번 경구투여한다. 2. 고령자 : 고령자(60세 이상)에서 이 약의 생체이용율과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다. 3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 4. 신장에 환자 : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 심한 신장에 환자에서는 금기이다. 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료수를 섭취하기 최소 30분 전에 복용한다. 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식	1. 성인 : 이 약 1정을 한 달에 한 번 경구투여한다. 2. 고령자 : 고령자(60세 이상)에서 이 약의 생체이용율과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다. 3. 소아 : 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 4. 신장에 환자: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 심한 신장에 환자에서는 금기이다. 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료수를 섭취하기 최소 30분전에 복용한다. 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식

후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1 정씩 복용한다. - 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다. 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D 등을 보충 하여야 한다. <u>비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다.</u> <u>위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</u> <u>일일 비타민 D 권장량은 400IU에서 800IU이다. 이 약은 한 달 1회 복용으로 일일 800IU 비타민 D 한달 분량을 제공한다.</u> 간장애 환자 용량조절이 필요치 않다. 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 노인 용량조절이 필요치 않다. 소아 및 청소년 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연	후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1 정씩 복용한다. - 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다. 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D등을 보충 하여야 한다. 간장애 환자 용량조절이 필요치 않다 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 노인 용량조절이 필요치 않다. 소아 및 청소년 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연	도자극 가능성을 감소시키기 위해, 이 약은 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230mL)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. <u>환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</u> <u>일일 비타민D 권장량은 400IU에서 800IU이다. 이 약은 한달 1회 복용으로 일일 1000IU 비타민D 한달 분량을 제공한다.</u> 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음과 같이 복용한다. - 다음 복용일이 7일 이상 남았을 경우 이 약 1정을 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 이 때 7일 안에 이 약 1정을 초과하여 복용해서는 안 된다. - 다음 복용일이 7일 이내로 남았을 때는, 기	도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다. 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음과 같이 복용한다. - 다음 복용일이 7일 이상 남았을 경우 이 약 1정을 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 이 때 7일 안에 이 약 1정을 초과하여 복용해서는 안 된다. - 다음 복용일이 7일 이내로 남았을 때는, 기
---	---	--	--

	구되지 않았다.	구되지 않았다.	존에 정해진 복용일까지 기다린 후 이 약 1정을 복용한다.	존에 정해진 복용일까지 기다린 후 이 약 1정을 복용한다.
사용상의 주의사항	<분류번호 399 : 따로 분류되지 않는 대사성의약품> [허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-2427호, 2012.8.30)] 이반드론산나트륨 단일제 (경구) (Sodium Ibandronate)	<분류번호 399 : 따로 분류되지 않는 대사성의약품> [허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-2427호, 2012.8.30)] 리세드론산나트륨(150mg)· 콜레칼시페롤(30,000IU) 복합제(경구) (Risedronate sodium · Cholecalciferol)	<분류번호 399 : 따로 분류되지 않는 대사성의약품> [허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-2427호, 2012.8.30)] 리세드론산나트륨 단일제 (경구) (Risedronate Sodium)	
	사용상 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자 2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자 3) 적어도 60분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자 4) 협착 또는 이완불능증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도기능이상 환자 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)	사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자 2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자 3) 적어도 60분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자 4) 협착 또는 이완불능증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도기능이상 환자 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)	사용상의 주의사항 1. 경고 이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 경구용 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 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 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험이 있다.	사용상의 주의사항 1. 경고 이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 경구용 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 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 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험이 있다.

3. 이상반응 <u>이반드론산나트륨 단일제 (경구)</u> 1) 4개의 위약-대조 임상 시험에서 1251명의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. ; 이 환자들의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1일 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료임상시험에서 이상반응, 즉 시험 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.8% 및 17.9%였다. 2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군에서 22.7%, 25.0%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 투여군에서 21.5%, 22.5%였다. 이상반응의 대부분은 경증-중등도였으며, 치료 중단을 유도하지 않았다. 3) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을	3. 이상반응 1) 4개의 위약-대조 임상 시험에서 1251명의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. ; 이 환자들의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1일 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료임상시험에서 이상반응, 즉 시험 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.8% 및 17.9%였다. 2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군에서 22.7%, 25.0%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 투여군에서 21.5%, 22.5%였다. 이상반응의 대부분은 경증-중등도였으며, 치료 중단을 유도하지 않았다. 3) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을	험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다. 경구용 비스포스포네이트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도 질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자 2) 이 약의 주성분이나 첨가제에 과민반응이 있는 환자 3) 저칼슘혈증 환자 4) 30분 이상 똑바로 앉거나 설수 없는 환자 5) 임부 및 수유부 6) 중증 신장에 환자 (크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 자)	험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다. 경구용 비스포스포네이트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도 질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자 2) 이 약의 주성분이나 첨가제에 과민반응이 있는 환자 3) 저칼슘혈증 환자 4) 30분 이상 똑바로 앉거나 설수 없는 환자 5) 임부 및 수유부 6) 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 자) 7) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의
--	--	---	--

매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 1, 2에 나열하였다. 표에는 두 연구에서 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 더 높은 빈도로 나타난 이상반응이 나와있다.					매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 1, 2에 나열하였다. 표에는 두 연구에서 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 더 높은 빈도로 나타난 이상반응이 나와있다.					3. 이상반응 1) 임상시험에서 나타난 리세드론산나트륨 5mg을 투여한 군에서는 이상반응은 위약군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도였고, 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 중증의 이상반응을 나타난 환자는 위약군에서 24.9%로 리세드론산나트륨 5mg을 투여한 환자(26.3%)와 유사하였다. 이상반응으로 인해 시험을 중단한 환자는 위약군과 리세드론산나트륨 5mg을 투여한 환자에서 각각 14.4%, 13.5%였다.					유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다 (5,35mg에만 해당).				
표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)					표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)					표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)					표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)				
	골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험			골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험			골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험			골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험	
기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150월 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=975) (%)	위약 (N=975) (%)	기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150월 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=975) (%)	위약 (N=975) (%)	기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150월 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=975) (%)	위약 (N=975) (%)	기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150월 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5일 1회 (N=975) (%)	위약 (N=975) (%)
위장관계					위장관계					위장관계					위장관계				
소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9	소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9	소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9	소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9
구역	3.3	3.5	1.8	2.3	구역	3.3	3.5	1.8	2.3	구역	3.3	3.5	1.8	2.3	구역	3.3	3.5	1.8	2.3
복통	3.5	2.8	2.1	2.9	복통	3.5	2.8	2.1	2.9	복통	3.5	2.8	2.1	2.9	복통	3.5	2.8	2.1	2.9
설사	2.5	1.8	1.4	1.0	설사	2.5	1.8	1.4	1.0	설사	2.5	1.8	1.4	1.0	설사	2.5	1.8	1.4	1.0
고창	0.5	1.0	0.4	0.7	고창	0.5	1.0	0.4	0.7	고창	0.5	1.0	0.4	0.7	고창	0.5	1.0	0.4	0.7
위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1	위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1	위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1	위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1
신경계					신경계					신경계					신경계				
두통	0.8	1.5	0.8	0.6	두통	0.8	1.5	0.8	0.6	두통	0.8	1.5	0.8	0.6	두통	0.8	1.5	0.8	0.6
전신 이상					전신 이상					전신 이상					전신 이상				
인플루엔자 유사	3.3	0.3	0.3	0.2	인플루엔자 유사	3.3	0.3	0.3	0.2	인플루엔자 유사	3.3	0.3	0.3	0.2	인플루엔자 유사	3.3	0.3	0.3	0.2
골다공증에 대한 3상 임상시험에서 위약과 비교시 리세드론산나트륨 5mg 투여군에서 보다 빈번하게 나타나는 이상반응 발현율 (2% 이상)					골다공증에 대한 3상 임상시험에서 위약과 비교시 리세드론산나트륨 5mg 투여군에서 보다 빈번하게 나타나는 이상반응 발현율 (2% 이상)					골다공증에 대한 3상 임상시험에서 위약과 비교시 리세드론산나트륨 5mg 투여군에서 보다 빈번하게 나타나는 이상반응 발현율 (2% 이상)					골다공증에 대한 3상 임상시험에서 위약과 비교시 리세드론산나트륨 5mg 투여군에서 보다 빈번하게 나타나는 이상반응 발현율 (2% 이상)				
전신계		위약 % (1914명)	리세드론산나트륨 5mg 투여군 % (1916명)		전신계		위약 % (1914명)	리세드론산나트륨 5mg 투여군 % (1916명)		전신계		위약 % (1914명)	리세드론산나트륨 5mg 투여군 % (1916명)		전신계		위약 % (1914명)	리세드론산나트륨 5mg 투여군 % (1916명)	
감염		29.7	29.9		감염		29.7	29.9		감염		29.7	29.9		감염		29.7	29.9	
요통		23.6	26.1		요통		23.6	26.1		요통		23.6	26.1		요통		23.6	26.1	
동통		13.1	13.6		동통		13.1	13.6		동통		13.1	13.6		동통		13.1	13.6	
복통		9.4	11.6		복통		9.4	11.6		복통		9.4	11.6		복통		9.4	11.6	

	질환*					질환*					목부위 통증	4.5	5.3	목부위 통증	4.5	5.3	
	피로	1.0	0.3	0.3	0.4	피로	1.0	0.3	0.3	0.4	무력감	4.3	5.1	무력감	4.3	5.1	
	근골격계					근골격계					흉통	4.9	5.0	흉통	4.9	5.0	
	근육통	1.5	0.3	1.8	0.8	근육통	1.5	0.3	1.8	0.8	신생물	3.0	3.3	신생물	3.0	3.3	
	관절통	1.0	0.3	0.4	0.4	관절통	1.0	0.3	0.4	0.4	허니아	2.5	2.9	허니아	2.5	2.9	
	피부이상					피부이상					심혈관계			심혈관계			
	발진	0.8	1.0	1.2	0.7	발진	0.8	1.0	1.2	0.7	고혈압	9.0	10.0	고혈압	9.0	10.0	
											심혈관질환	1.7	2.5	심혈관질환	1.7	2.5	
											협심증	2.4	2.5	협심증	2.4	2.5	
											소화기계			소화기계			
* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론 산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.						* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론 산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.											
표 2 골다공증 치료 임상시험에서 2년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)						표 2 골다공증 치료 임상시험에서 2년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)											
	골다공증 치료 임상시험				항-골절 임상시험					골다공증 치료 임상시험				항-골절 임상시험			
기관계/ 이상반응	이반드론산 나트륨 단 일제(경구) 150 월 1회 (N=396) (%)	이반드론산 나트륨 단 일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=395) (%)	이반드론산 나트륨 단 일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=977) (%)	(N=975) (%)		기관계/ 이상반응	이반드론산 나트륨 단 일제(경구) 150 월 1회 (N=396) (%)	이반드론산 나트륨 단 일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=395) (%)	이반드론산 나트륨 단 일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=977) (%)	(N=975) (%)							
위장관계						위장관계											
소화불량	4.0	6.3	4.0	2.7		소화불량	4.0	6.3	4.0	2.7							
구역	3.0	3.5	1.8	2.3		구역	3.0	3.5	1.8	2.3							

	복통	4.0	3.0	2.1	2.9	복통	4.0	3.0	2.1	2.9	활액낭염	2.9	3.0	활액낭염	2.9	3.0
	설사	2.5	2.0	1.4	1.0	설사	2.5	2.0	1.4	1.0	건이상	2.5	3.0	건이상	2.5	3.0
	위염	1.0	0.3	0.7	0.5	위염	1.0	0.3	0.7	0.5	신경계 우울증 현기증 불면증 불안감 신경통 현훈 긴장항진 감각이상			신경계 우울증 현기증 불면증 불안감 신경통 현훈 긴장항진 감각이상		
	위 식도 역류 질환	0.8	1.0	0.5	0.1	위 식도 역 류 질환	0.8	1.0	0.5	0.1						
	식도염	0	1.0	0.5	0.4	식도염	0	1.0	0.5	0.4	호흡기계 인두염 비염 호흡곤란 폐렴			호흡기계 인두염 비염 호흡곤란 폐렴		
	신경계 두통	0.8	1.5	0.8	0.6	신경계 두통	0.8	1.5	0.8	0.6						
	전신이상 인플루엔 자 유사 질환*	3.3	0.3	0.3	0.2	전신이상 인플루엔 자 유사 질환*	3.3	0.3	0.3	0.2	특수감각계 백내장 결막염 중이염			특수감각계 백내장 결막염 중이염		
	근골격계					근골격계										
	근육통	1.5	0.3	1.8	0.8	근육통	1.5	0.3	1.8	0.8	피부 및 부속 기계 발진 가려움증 피부암			피부 및 부속기계 발진 가려움증 피부암		
	관절통	1.0	0.5	0.4	0.4	관절통	1.0	0.5	0.4	0.4						
	근경련	0.5	1.0	0.1	0.4	근경련	0.5	1.0	0.1	0.4	비뇨생식기계 요로감염			비뇨생식기계 요로감염		
	근골격통	1.0	0.5	0	0	근골격통	1.0	0.5	0	0						
	근골격 기 적	1.0	0	0	0	근골격 기 적	1.0	0	0	0	비노생식기계			비노생식기계		
	피부이상					피부이상										
	발진	0.8	1.0	1.2	0.7	발진	0.8	1.0	1.2	0.7						
	* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론 산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.					* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론 산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.										

4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨정 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.	4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.	4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.	4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.	<table><tr><td>요로감염</td><td>3.5</td><td>4.1</td></tr><tr><td>방광염</td><td></td><td></td></tr></table>	요로감염	3.5	4.1	방광염			<table><tr><td>방광염</td><td>3.5</td><td>4.1</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	방광염	3.5	4.1			
				요로감염	3.5	4.1											
방광염																	
방광염	3.5	4.1															
때때로 (1/100 - 1/1,000) 위-장관 이상 : 삼킴곤란, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염 신경계 이상 : 어지러움 근골격계 및 결합조직 이상 : 요통 드물게 (1/1,000 - 1/10,000) 위-장관 이상 : 십이지장염 면역계 이상 : 과민반응 피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종, 안면부종, 두드러기 <u>이반드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤24000IU 복합제</u> 5) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤24000IU의 복합제를 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군에서 1%	때때로 (1/100 - 1/1,000) 위-장관 이상 : 삼킴곤란, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염 신경계 이상 : 어지러움 근골격계 및 결합조직 이상 : 요통 드물게 (1/1,000 - 1/10,000) 위-장관 이상 : 십이지장염 면역계 이상 : 과민반응 피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종, 안면부종, 두드러기	때때로 (0.1-1%) 십이지장염과 설염이 나타났다. 드물게(<0.1%) 비정상적인 간 기능 검사 결과가 보고되었다. 임상검사 수치는 무증후성(asymptomatic)의 혈중 칼슘과 인의 농도가 약간 감소하였다. 리세드론산나트륨5mg을 6개월 동안 투여 받은 환자에게서 혈중 칼슘농도는 평균 0.8%, 혈중 인농도는 평균 2.7% 감소하였다. 리세드론산나트륨5mg을 투여받은 군과 위약군 모두에게 9명(0.5%)씩 모두 18명에서 혈중 인농도가 8mg/dl이하로 나타났다. 혈중 인 농도 2mg/dl이하로 나타난 환자는 14명으로 리세드론산나트륨5mg을 투여받은 환자에게 11명(0.6%), 위약군 환자에게 3명(0.2%)이었다. 내시경 소견에서 임상시험에 참여한 환자의 상당수가 이미 위장관 질환을 앓고 있으며, 비스테로이드성 소염제나 아스피린을 병용투여하고 있었다. 시험자는 중등도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 리세드론산나트륨 5mg을 투여 받은 군과 위약군 동일한 수(각 75명, 11.9%)에 대하여 검사가 이루어졌다. 내시경검사서 식도, 위, 십이지장 점막이 정상으로 나타난 경우는 위약군 20%, 리세드론산나트륨5mg을 투여 받은 군 21%로서 유사하였다. 시험을 중단한 환자와 내시경 검사에	때때로 (0.1-1%) 십이지장염과 설염이 나타났다. 드물게(<0.1%) 비정상적인 간 기능 검사 결과가 보고 되었다. 임상검사 수치는 무증후성(asymptomatic)의 혈중 칼슘과 인의 농도가 약간 감소하였다. 이 약을 6개월 동안 투여 받은 환자에게서 혈중 칼슘농도는 평균 0.8%, 혈중 인농도는 평균 2.7% 감소하였다. 이 약을 투여받은 군과 위약군 모두에게 9명(0.5%)씩 모두 18명에서 혈중 인농도가 8mg/dl이하로 나타났다. 혈중 인 농도 2mg/dl이하로 나타난 환자는 14명으로 이 약을 투여받은 환자에게 11명(0.6%), 위약군 환자에게 3명(0.2%)이었다. 내시경 소견에서 임상시험에서 참여한 환자의 상당수가 이미 위장관 질환을 앓고 있으며, 비스테로이드성 소염제나 아스피린을 병용투여하고 있었다. 시험자는 중등도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 이 약을 투여 받은 군과 위약군 동일한 수(각 75명, 11.9%)에 대하여 검사가 이루어졌다. 내시경검사서 식도, 위, 십이지장 점막이 정상으로 나타난 경우에는 위약군 20%, 이 약을 투여 받은 군 21%로서 유사하였다. 시험을 중단한 환자와 내시경 검사에서 이상 소견을 나타낸 환자는 이 약을 투여받은 군과 위약군에서 유사하게														

이상 발생한 이상반응을 표 3에 나열하였다. 표 3 골다공증 치료 임상시험에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100)						서 이상 소견을 나타낸 환자는 리세드론산나트륨5mg을 투여받은 군과 위약군에서 유사하게 나타났다. 경증의 심이지장염을 나타낸 환자는 리세드론산나트륨5mg을 투여 받은 군에서 많았으나 심이지장염을 나타낸 환자의 수는 위약군에서 더 많았다. 이러한 증상을 나타내는 환자 중 임상적으로 중요한 증후(천공, 궤양, 출혈)을 나타내는 환자의 수는 두 군 간에 서로 유사하다(대조군 51%,이 약을 투여한 군 39%). 2) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨 35mg 1주 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계없이 기재하였다.		
기관계/ 이상 반응	이반드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤 24000IU 복합제 월 1회 (N=101) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 (N=98) (%)						
위장관계								
소화불량	2.0	1.0						
변비	1.0	1.0						
상복부통	0.0	1.0						
구역	2.0	0.0						
복통	2.0	0.0						
설사	1.0	0.0						
신경계								
두통	6.9	7.1						
어지러움	3.0	0.0						
전신이상								
통증	18.8	21.4						
오한	5.9	2.0						
인플루엔자 유사 질환	2.0	2.0						
가슴 불편감	2.0	0.0						
가슴 통증	0.0	1.0						
얼굴부종	1.0	0.0						
발열	0.0	1.0						
근골격계								
근육통	15.8	11.2						
관절통	0.0	2.0						
뼈통증	2.0	1.0						
등통증	1.0	0.0						
감염								
비인두염	6.9	4.1						

1일 1회 투여와 주1회 투여를 비교한 임상시험에서 2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응		
전신계	리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여 군 %(480명)	리세드론산나트륨 35mg 1주 1회 투여 군 %(485명)
전신계		
감염	19.0	20.6
사고로 인한 상해	10.6	10.7
통증	7.7	9.9
	9.2	8.7

1일 1회 투여와 주1회 투여를 비교한 임상시험에서 2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응		
전신계	리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여 군 %(480명)	리세드론산나트륨 35mg 1주 1회 투여 군 %(485명)
전신계		
감염	19.0	20.6
사고로 인한 상해	10.6	10.7
통증	7.7	9.9
	9.2	8.7
	7.1	8.5

호흡기계 호흡곤란	1.0	0.0		요통	7.1	8.5	요통	7.3	7.6
→ 3상 임상시험(DP-CTR206-03)에서의 이 상반응 항목 추가.				유 행 성 감	7.3	7.6	유 행 성 감	7.3	7.2
6) 비스포스포네이트계 약물이 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반 드로산나트륨 단일제(경구)을 월 1회 투약한 2명의 환자에서 포도막염과 공막염 같은 눈의 염증이 나타났다.			5) 비스포스포네이트계 약물이 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반 드로산나트륨 단일제(경구)을 월 1회 투약한 2명의 환자에서 포도막염과 공막염 같은 눈의 염증이 나타났다.	기증후군	7.3	7.2	기증후군	6.9	6.8
7) 시판 후 조사			6) 시판 후 조사	복통	6.9	6.8	복통	3.5	5.4
<u>이반드로산나트륨 단일제 (경구)</u>				두통	3.5	5.4	두통	2.3	2.7
(1) 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매 우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다.			(1) 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매 우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다.	과량투여	2.3	2.7	과량투여	1.9	2.5
(2) 눈이상 : 이반드로네이트를 포함한 비스포 스포네이트계 약물 투여시 포도막염, 상공막 염, 공막염 같은 안구 염증이 보고 되었다. 일 부에서 이런 증상은 비스포스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.			(2) 눈이상 : 이반드로네이트를 포함한 비스포 스포네이트계 약물 투여시 포도막염, 상공막 염, 공막염 같은 안구 염증이 보고 되었다. 일 부에서 이런 증상은 비스포스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.	무력감	1.9	2.5	무력감	0.8	2.1
				홍통	0.8	2.1	홍통	2.7	1.2
				알 레 르 기	2.7	1.2	알레르기		
				반응			반응		
				종양			종양	5.8	4.9
				목부위 통	5.8	4.9	목 부 위	0.6	2.1
				증	0.6	2.1	통증	2.3	1.4
					2.3	1.4			
				심혈관계			심혈관계		
				고혈압			고혈압	12.5	12.2
				실신	12.5	12.2	실신	6.9	7.6
				혈관확장	6.9	7.6	혈관확장	8.5	6.2
					8.5	6.2		6.3	4.9
				소화기계	6.3	4.9	소화기계	3.8	3.5
				변비	3.8	3.5	변비	3.3	3.1
				소화불량	3.3	3.1	소화불량	0.8	2.5
				구역	0.8	2.5	구역	1.9	2.5
				설사	1.9	2.5	설사	1.9	2.5
				위장관염	1.9	2.5	위장관염	2.5	1.4
				고창	2.5	1.4	고창		
				대장염			대장염		
				위장관 질			위 장 관	4.2	1.6
				환	4.2	1.6	질환		
				구토			구토		
				구갈			구갈	11.5	14.2
4. 일반적 주의			4. 일반적 주의						
<u>이반드로산나트륨</u>									
1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기 질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자 에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하 는 것이 중요하다.			1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기 질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자 에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하 는 것이 중요하다.						
2) 경구 비스포스포네이트계 약물은 상부 위 장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이 러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가 능성이 있으므로, 활동성 상부 위장관 장애 환자(Barrett's 식도, 삼킴곤란, 기타 식도 질			2) 경구 비스포스포네이트계 약물은 상부 위 장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이 러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가 능성이 있으므로, 활동성 상부 위장관 장애 환자(Barrett's 식도, 삼킴곤란, 기타 식도 질						

환, 위염, 십이지장염 또는 궤양 등)가 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다.	환, 위염, 십이지장염 또는 궤양 등)가 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다.	대사·영양 관련 질환 말초성 부 종 근골격계 관절통 외상성 골 절 근통(근육 류마티즘) 관절염 활액낭염 골통증 신경계 현기증 불안감 우울증 현훈 호흡기계 기관지염 부비강염 인두염 기침증가 폐렴 비염 피부 및	11.5 5.0 4.6 4.8 1.3 2.9 5.8 0.6 2.3 2.1 2.3 4.6 4.6 3.1 0.8 2.3 3.1 1.9 2.9 2.9	14.2 6.4 6.2 4.1 2.5 1.4 4.9 2.7 2.3 1.6 4.9 4.5 2.9 2.5 2.1 4.1 2.3 1.9 5.2	대사·영 양 관련 질환 말초성 부종 근골격계 관절통 외상성 골절 근통(근 육류마티 즘) 관절염 활액낭염 골통증 신경계 현기증 불안감 우울증 현훈 호흡기계 기관지염 부비강염 인두염 기침증가 폐렴 비염	5.0 4.6 4.8 1.3 2.9 5.8 0.6 2.3 2.1 2.3 4.6 4.6 3.1 0.8 2.3 3.1 1.9 2.9 2.9	6.4 6.2 4.1 2.5 1.4 4.9 2.7 2.3 1.6 4.9 4.5 2.9 2.5 2.1 4.1 2.3 1.9 5.2
3) 경구 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 침식증 등 유해사례가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이른 사례가 있었다. 용법·용량에 따라 복용하지 않은 환자 및/또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스포스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 유해사례 발생 위험성이 높았다. 그러므로 용법·용량에 따라 정확히 투약하여야 한다.	3) 경구 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 침식증 등 유해사례가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이른 사례가 있었다. 용법·용량에 따라 복용하지 않은 환자 및/또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스포스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 유해사례 발생 위험성이 높았다. 그러므로 용법·용량에 따라 정확히 투약하여야 한다.						
4) 의사는 환자에게 치료 중 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려주고 주의 를 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴쓰림이 생기거나 악화되었을 경우 이 약의 복용을 중단하고 치료를 받도록 지시해야 한다.	4) 의사는 환자에게 치료 중 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려주고 주의 를 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴쓰림이 생기거나 악화되었을 경우 이 약의 복용을 중단하고 치료를 받도록 지시해야 한다.						
5) 비스테로이드성 소염진통제는 위장관 자극 과 관련되기 때문에, 이 약과 병용하여 투여 하는 동안 주의하여야 한다.	5) 비스테로이드성 소염진통제는 위장관 자극 과 관련되기 때문에, 이 약과 병용하여 투여 하는 동안 주의하여야 한다.						
6) 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 폐경 후 골다공 증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자로 는 암진단, 병용요법(예, 화학요법, 방사선요 법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈 혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과질환) 등이 있 다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥	6) 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 폐경 후 골다공 증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자로 는 암진단, 병용요법(예, 화학요법, 방사선요 법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈 혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과질환) 등이 있 다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥						

투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다. 7) 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다. 8) 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 투여 중턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스포스포네이트 투여중단이 골괴사증의 위험을 감소시키는데에 대한 유용한 자료는 없다. 각 환자별로 치료시 이익성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의의 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다. 9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골, 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 증상 발현 시기는 약물 투여 후 1일에서 수개월로 다양하였다. 대부분의 환자들은 약물 중단 후 증상이 완화되었으나, 동일 약물 또는 다른 비스포스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발하였다. 10) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분	투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다. 7) 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다. 8) 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 투여 중턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스포스포네이트 투여중단이 골괴사증의 위험을 감소시키는데에 대한 유용한 자료는 없다. 각 환자별로 치료시 이익성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의의 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다. 9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골, 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 증상 발현 시기는 약물 투여 후 1일에서 수개월로 다양하였다. 대부분의 환자들은 약물 중단 후 증상이 완화되었으나, 동일 약물 또는 다른 비스포스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발하였다. 10) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분	<table><tr><td>부속기계 발진 가려움증</td><td></td><td></td></tr><tr><td>특수감각 계 백내장</td><td></td><td></td></tr><tr><td>비뇨생식 기계 요로감염</td><td></td><td></td></tr></table> 다. 3) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계없이 기재하였다. <table><tr><td>1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서</td><td></td></tr><tr><td>2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응</td><td></td></tr><tr><td>신체기관별 분류</td><td><table><tr><td>리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 %</td><td>리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 %</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table></td></tr></table>	부속기계 발진 가려움증			특수감각 계 백내장			비뇨생식 기계 요로감염			1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서		2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응		신체기관별 분류	<table><tr><td>리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 %</td><td>리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 %</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 %	리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 %			<table><tr><td>피부 및 부속기계 발진 가려움증</td><td></td><td></td></tr><tr><td>특수감각 계 백내장</td><td></td><td></td></tr><tr><td>비뇨생식 기계 요로감염</td><td></td><td></td></tr></table> 3) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계없이 기재하였다. <table><tr><td>1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서</td><td></td></tr><tr><td>2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응</td><td></td></tr><tr><td>신체기관별 분류</td><td><table><tr><td>리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)</td><td>리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 % (650명)</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table></td></tr></table>	피부 및 부속기계 발진 가려움증			특수감각 계 백내장			비뇨생식 기계 요로감염			1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서		2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응		신체기관별 분류	<table><tr><td>리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)</td><td>리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 % (650명)</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)	리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 % (650명)		
부속기계 발진 가려움증																																									
특수감각 계 백내장																																									
비뇨생식 기계 요로감염																																									
1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서																																									
2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응																																									
신체기관별 분류	<table><tr><td>리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 %</td><td>리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 %</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 %	리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 %																																						
리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 %	리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 %																																								
피부 및 부속기계 발진 가려움증																																									
특수감각 계 백내장																																									
비뇨생식 기계 요로감염																																									
1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서																																									
2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응																																									
신체기관별 분류	<table><tr><td>리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)</td><td>리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 % (650명)</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)	리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 % (650명)																																						
리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군 % (642명)	리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군 % (650명)																																								

까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다.	까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다.	까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다.	(642명)		군 % (650명)	소화기계		
						상복부통 6.1 8.2 설사 4.7 8.2 구역 6.9 6.2 변비 7.3 5.8 소화불량 4.4 5.1 구토 3.6 4.5 복통 3.3 3.5 위장가스 2.6 2.3 위염 1.9 2.3 복부 팽 만 2.0 2.2 감 2.3 0.8 열공탈장 2.0 0.3 구강건조		
비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다.	비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다.	비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다.	소화기계			감염	4.2 8.9	
비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.	비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.	비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.	감염			인플루엔자	4.2 8.9	
			비인두염		6.2 5.8			
			요로감염		3.6 5.7			
			기관지염		4.4 3.1			
			위장관염		2.2 2.8			
			상기도염		1.2 2.0			
			방광염		2.0 0.9			
			근골격계					
			요통		6.4 5.7			
			관절통		7.3 5.5			
<u>콜레칼시페롤</u> 1) 비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하			골관절염		3.0 3.7			
			사지통증		2.6 2.8			
			근경직		1.2 2.6			
			근골격계					
			요통		3.0 3.7			
			관절통		2.6 2.8			
			골관절염		1.2 2.6			
			사지통증		1.1 2.0			
			근경직		2.0 1.7			

기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다. 2) 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.		<table><tr><td>근육통</td><td></td><td></td></tr><tr><td>경부통증</td><td>1.1 2.0</td><td>2.0 1.7</td></tr><tr><td>전신계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 무력증</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 홍통</td><td>2.2</td><td>3.1</td></tr><tr><td> 발열</td><td>1.2</td><td>2.0</td></tr><tr><td> 넘어짐</td><td>0.8 3.3</td><td>2.0 4.6</td></tr><tr><td>신경계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 두통</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 어지럼증</td><td>4.8 1.9</td><td>4.5 2.0</td></tr><tr><td>심혈관계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 고혈압</td><td>4.8</td><td>4.6</td></tr><tr><td>호흡기계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 기침</td><td>1.2</td><td>2.3</td></tr><tr><td>정신신경계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 우울증</td><td>1.2</td><td>2.0</td></tr><tr><td>대사 및 영양이상</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 고콜레스테롤혈증</td><td>0.8</td><td>2.2</td></tr></table>	근육통			경부통증	1.1 2.0	2.0 1.7	전신계			무력증			홍통	2.2	3.1	발열	1.2	2.0	넘어짐	0.8 3.3	2.0 4.6	신경계			두통			어지럼증	4.8 1.9	4.5 2.0	심혈관계			고혈압	4.8	4.6	호흡기계			기침	1.2	2.3	정신신경계			우울증	1.2	2.0	대사 및 영양이상			고콜레스테롤혈증	0.8	2.2	<table><tr><td>근육통</td><td></td><td></td></tr><tr><td>경부통증</td><td></td><td></td></tr><tr><td>전신계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 무력증</td><td>2.2</td><td>3.1</td></tr><tr><td> 홍통</td><td>1.2</td><td>2.0</td></tr><tr><td> 발열</td><td>0.8</td><td>2.0</td></tr><tr><td> 넘어짐</td><td>3.3</td><td>4.6</td></tr><tr><td>신경계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 두통</td><td>4.8</td><td>4.5</td></tr><tr><td> 어지럼증</td><td>1.9</td><td>2.0</td></tr><tr><td>심혈관계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 고혈압</td><td>4.8</td><td>4.6</td></tr><tr><td>호흡기계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 기침</td><td>1.2</td><td>2.3</td></tr><tr><td>정신신경계</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 우울증</td><td>1.2</td><td>2.0</td></tr><tr><td>대사 및 영양이상</td><td></td><td></td></tr><tr><td> 고콜레스테롤혈증</td><td>0.8</td><td>2.2</td></tr></table>	근육통			경부통증			전신계			무력증	2.2	3.1	홍통	1.2	2.0	발열	0.8	2.0	넘어짐	3.3	4.6	신경계			두통	4.8	4.5	어지럼증	1.9	2.0	심혈관계			고혈압	4.8	4.6	호흡기계			기침	1.2	2.3	정신신경계			우울증	1.2	2.0	대사 및 영양이상			고콜레스테롤혈증	0.8	2.2
근육통																																																																																																															
경부통증	1.1 2.0	2.0 1.7																																																																																																													
전신계																																																																																																															
무력증																																																																																																															
홍통	2.2	3.1																																																																																																													
발열	1.2	2.0																																																																																																													
넘어짐	0.8 3.3	2.0 4.6																																																																																																													
신경계																																																																																																															
두통																																																																																																															
어지럼증	4.8 1.9	4.5 2.0																																																																																																													
심혈관계																																																																																																															
고혈압	4.8	4.6																																																																																																													
호흡기계																																																																																																															
기침	1.2	2.3																																																																																																													
정신신경계																																																																																																															
우울증	1.2	2.0																																																																																																													
대사 및 영양이상																																																																																																															
고콜레스테롤혈증	0.8	2.2																																																																																																													
근육통																																																																																																															
경부통증																																																																																																															
전신계																																																																																																															
무력증	2.2	3.1																																																																																																													
홍통	1.2	2.0																																																																																																													
발열	0.8	2.0																																																																																																													
넘어짐	3.3	4.6																																																																																																													
신경계																																																																																																															
두통	4.8	4.5																																																																																																													
어지럼증	1.9	2.0																																																																																																													
심혈관계																																																																																																															
고혈압	4.8	4.6																																																																																																													
호흡기계																																																																																																															
기침	1.2	2.3																																																																																																													
정신신경계																																																																																																															
우울증	1.2	2.0																																																																																																													
대사 및 영양이상																																																																																																															
고콜레스테롤혈증	0.8	2.2																																																																																																													
5. 상호작용 <i>이반드론산나트륨</i> 1) 우유, 음식물, 칼슘, 다가 양이온(예, 알루미늄, 마그네슘, 철)들을 포함한 제품들은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 음식물이나 이러한 제품들을 섭취하지 말아야 한다. 2) 칼슘보조제, 제산제, 다가 양이온(알루미늄, 마그네슘, 철)을 포함한 경구투여 약물은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 다른 약물을 섭취하지 말아야 한다. 3) 다발성 골수종 환자에게 멜팔란/프레드니	5. 상호작용 1) 우유, 음식물, 칼슘, 다가 양이온(예, 알루미늄, 마그네슘, 철)들을 포함한 제품들은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 음식물이나 이러한 제품들을 섭취하지 말아야 한다. 2) 칼슘보조제, 제산제, 다가 양이온(알루미늄, 마그네슘, 철)을 포함한 경구투여 약물은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 다른 약물을 섭취하지 말아야 한다. 3) 다발성 골수종 환자에게 멜팔란/프레드니	약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응 양 증상은 리세드론산나트륨	약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응 양 증상은 리세드론산나트륨																																																																																																												

솔론과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타목시펜 또는 호르몬 대체요법제(에스트로겐)와 상호작용이 없었다. 5) 정맥투여된 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반드론산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용율의 정상변동 범위 이내이므로, 위내 pH를 증가시키는 H2 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조절은 필요치 않다. 6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시토크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 궤에서 간 시토크롬 P450 계를 유도하지 않으므로, 약물대사로 인한 약물상호작용은 우려되지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%~87%(생체 외 시험을 통해 약물 치료농도에서 확인됨)였다. 또한 이 약은 신장 분비로만 배설되며 생체내 변환을 거치지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약물 배설에 포함된 산 또는 염기 수송계를 포함하지 않는다. 7) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. 8) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 환자의 14%가 H2 길항	솔론과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타목시펜 또는 호르몬 대체요법제(에스트로겐)와 상호작용이 없었다. 5) 정맥투여된 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반드론산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용율의 정상변동 범위 이내이므로, 위내 pH를 증가시키는 H2 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조절은 필요치 않다. 6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시토크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 궤에서 간 시토크롬 P450 계를 유도하지 않으므로, 약물대사로 인한 약물상호작용은 우려되지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%~87%(생체 외 시험을 통해 약물 치료농도에서 확인됨)였다. 또한 이 약은 신장 분비로만 배설되며 생체내 변환을 거치지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약물 배설에 포함된 산 또는 염기 수송계를 포함하지 않는다. 7) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. 8) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 환자의 14%가 H2 길항	는 급성기 반응 양 증상은 리세드론산나트륨 150 mg 월 1회 투여군에서 1.4%, 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서는 0.2%에서 보고되었다. 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군보다 설사로 인한 투약 중단률이 다소 높았으며(각각 0.8%, 0.0%), 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이내에 발생하였다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났다(각각 0.3%, 0.3%). 리세드론산나트륨 150mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 리세드론산나트륨 5mg에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났다. 실험실 검사 결과, 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군과 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서 12개월 후의 혈중 칼슘은 각각 0.3%, 0.1% 증가하였고, 인산염은 2.3%씩 감소하였으며, PTH는 각각 4.8%, 8.3% 증가하였다. 또한 투여 후 첫 1개월이 지난 시점에서 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군보다 저칼슘혈증 발생률이 약간 높게 나타났으나(각각 2.2%, 0.2%), 이후의 저칼슘혈증의 발생률은 두 투여군에서 유사하였다(약 2%). 4) 남성의 골다공증 285명의 남성 골다공증환자를 대상으로 한 위약대조임상시험 결과에서 골밀도는 증가시	150 mg 월 1회 투여군에서 1.4%, 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서는 0.2%에서 보고되었다. 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군보다 설사로 인한 투약 중단률이 다소 높았으며(각각 0.8%, 0.0%), 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이내에 발생하였다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났다(각각 0.3%, 0.3%). 리세드론산나트륨 150mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 리세드론산나트륨 5mg에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났다. 실험실 검사 결과, 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군과 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서 12개월 후의 혈중 칼슘은 각각 0.3%, 0.1% 증가하였고, 인산염은 2.3%씩 감소하였으며, PTH는 각각 4.8%, 8.3% 증가하였다. 또한 투여 후 첫 1개월이 지난 시점에서 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에서 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군보다 저칼슘혈증 발생률이 약간 높게 나타났으나(각각 2.2%, 0.2%), 이후의 저칼슘혈증의 발생률은 두 투여군에서 유사하였다(약 2%). 4) 남성의 골다공증 285명의 남성 골다공증환자를 대상으로 한 위약대조임상시험 결과에서 골밀도는 증가시
--	--	--	--

제 또는 proton pump 억제제를 필요로 했으며 이 환자 중 상부 위장관 반응 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. <u>콜레칼시페롤</u> 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물 엘레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약(예, 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물 항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 이 약의 사용경험이 없으며 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다. 1) 임신부 <u>이반드론산나트륨</u> (1) 쥐에 대한 동물실험결과 생식독성이 관찰되었다. <u>콜레칼시페롤</u> (2) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한	제 또는 proton pump 억제제를 필요로 했으며 이 환자 중 상부 위장관 반응 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 이 약의 사용경험이 없으며 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다. 1) 임신부 : 쥐에 대한 동물실험결과 생식독성이 관찰되었다.	켰으나 골절 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 전반적인 안전성 및 유효성은 폐경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였다. 추가로 양성전립선비대(리세드론산나트륨 35mg군 5%, 위약군 3%), 신석증(각각 3%, 0%), 부정맥(각각 2%, 0%) 이었다. 5) 리세드론산나트륨35mg 및 콜레칼시페롤5600iU 복합제 골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(158명) 및 남성(6명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군 비교시험에서, 리세드론산나트륨35mg 및 콜레칼시페롤5600iU의 복합제군은 위장관계(12건), 근골격계(6건) 이상약물반응을 포함하여 총 18명에서 21건의 이상약물반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨군에서 위장관계(10건), 근골격계(6건) 이상약물반응을 포함하여 총 16명에서 24건의 이상약물반응이 보고되어, 리세드론산나트륨 35mg 및 콜레칼시페롤5600IU 복합제 안전성 프로파일은 리세드론산나트륨35mg에서와 유사하였다. 6) 리세드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤30000IU 복합제 골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(150명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군 비교시험에서, 리세드론산나트륨 150mg 및 콜레칼시페롤30000IU의 복합제군은 근골격계(40건), 위장관계(32건) 등 총 34명에서 106건의 이상약물반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨150mg군에서 근골격계	었다. 전반적인 안전성 및 유효성은 폐경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였다. 추가로 양성전립선비대(리세드론산나트륨 35mg군 5%, 위약군 3%), 신석증(각각 3%, 0%), 부정맥(각각 2%, 0%) 이었다.
---	---	---	--

토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다. 2) 수유부 <u>이반드론산나트륨</u> (1) 쥐에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. <u>많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.</u> <u>콜레칼시페롤</u> (2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다. <u>알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.</u> 7. 고령자에 대한 투여 용량조절이 필요치 않다. 8. 소아에 대한 투여 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다. 9. 임상 검사치에의 영향 3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg	2) 수유부 : 쥐에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. 7. 고령자에 대한 투여 용량조절이 필요치 않다. 8. 소아에 대한 투여 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.	(32건), 위장관계(23건) 등 총 33명에서 82건의 이상약물반응이 보고되었다. 리세드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤30000IU 복합제 안전성 프로필은 리세드론산나트륨150mg과 통계적으로 유의한 차이는 없었다. →임상시험에서의 이상반응 추가 7) 외국 시판 후 조사 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 독성 표피 괴사용해를 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 물집을 포함하는 과민반응, 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었다. 근골격계에서 골통증, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었다. 홍채염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 턱뼈 괴사가 매우 드물게 보고되었다. AST(Aspartate aminotransferase), ALT(Alanine aminotransferase), 감마GTP(gamma-glutamyl transpeptidase)의 현저한 상승을 수반하는 간기능 장애, 황달이 보고되었다(빈도불명). 8) 국내 시판 후 조사(리세드론산나트륨 단일제) 국내에서 6년동안 933명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.86%(176/933명, 320건)로 보고되었고, 이 중 리세드론산나트륨과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 6.65%(62명/933명, 85건)으로 소화불량 1.71%(16명/933명, 17건), 식욕부진 0.64%(6명/933명, 6건), 오심 0.64%(6명/933명, 6명/933명, 6건), 근육통 0.54%(5명/933명, 5건), 복통 0.43%(4명/933명, 4건), 무력증 0.43%(4명	5) 외국 시판 후 조사 스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 독성 표피 괴사용해를 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 물집을 포함하는 과민반응, 피부반응 등이 매우 드물게 보고되었다. 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었다. 근골격계에서 골통증, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었다. 홍채염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 턱뼈괴사가 매우 드물게 보고되었다. AST(Aspartate aminotransferase), ALT(Alanine aminotransferase), 감마GTP(gamma-glutamyl transpeptidase)의 현저한 상승을 수반하는 간기능 장애, 황달이 보고되었다(빈도불명). 6) 국내 시판 후 조사 국내에서 6년동안 933명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.86%(176/933명, 320건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례는 6.65%(62명/933명, 85건)으로 소화불량 1.71%(16명/933명, 17건), 식욕부진 0.64%(6명/933명, 6건), 오심 0.64%(6명/933명, 6명/933명, 6건), 근육통 0.54%(5명/933명, 5건), 복통 0.43%(4명/933명, 4건), 무력증 0.43%(4명
---	--	---	---

을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신 부전, 혈액학적 손상, 저칼슘혈증 또는 저인산 혈증 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 위약과 비교 시 차이가 없었다. 이와 유사하게, 1년 및 2년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스포스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리포스파타제가 위약과 비교하여 감소하였다. 10. 과량투여시의 처리 <u>이반드론산나트륨</u> 1) 이 약 과량투여시의 처리에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부 불편, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상반응이나 저칼슘혈증, 저인산혈증이 발생할 수 있다. 이 경우에 이 약과 결합시키기 위해 우유나 제산제를 복용하도록 하며, 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직립 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다. <u>콜레칼시페롤</u> 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다. 2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성	9. 임상 검사치에의 영향 3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신 부전, 혈액학적 손상, 저칼슘혈증 또는 저인산 혈증 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 위약과 비교 시 차이가 없었다. 이와 유사하게, 1년 및 2년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스포스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리포스파타제가 위약과 비교하여 감소하였다. 10. 과량투여시의 처리 이 약 과량투여시의 처리에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부 불편, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상반응이나 저칼슘혈증, 저인산혈증이 발생할 수 있다. 이 경우에 이 약과 결합시키기 위해 우유나 제산제를 복용하도록 하며, 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직립 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다.	건), 근육통 0.54%(5명/933명, 5건), 복통 0.43%(4명/933명, 4건), 무력증 0.43%(4명/933명, 4건), 가슴쓰림 0.32%(3명/933명, 3건), 명치 통증 0.32%(3명/933명, 4건) 등의 순으로 보고되었다. 예상하지 못한 약물유해 사례는 1.29% (12명/933명, 15건)으로 식욕 부진 0.64% (6명/933명, 6건), 가슴불쾌, 두근거림, 발한 증가, 안면홍조, 작열감, 신장결석, 트림, 혈뇨, 열이 각각 0.11% (1명/933명, 1건)이었다. 4. 일반적 주의 1) 일반사항 <u>에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해 야 한다.</u> → 포사맥스정 파라 반영됨. <리세드론산나트륨> (1) 비스포스포네이트 약물은 식도염 및 식도 궤양 형성과 연관이 있다. 따라서, 환자는 상기 용법용량에 주의를 기울여야 한다. 또한 의사 및 약사는 식도 질환의 병력이 있는 환자에게 복용법의 중요성을 강조하여야 한다. (2) 이 약의 투여 전에 저칼슘혈증과 여타의 뼈 및 무기질 대사 장애(예, 부갑상선 기능부전, 비타민 D 결핍증)을 반드시 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다. (3) 경구용 비스포스포네이트제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된	/933명, 4건), 가슴쓰림 0.32%(3명/933명, 3건), 명치 통증 0.32%(3명/933명, 4건) 등의 순으로 보고되었다. 예상하지 못한 약물유해 사례는 1.29% (12명/933명, 15건)으로 식욕 부진 0.64% (6명/933명, 6건), 가슴불쾌, 두근거림, 발한 증가, 안면홍조, 작열감, 신장결석, 트림, 혈뇨, 열이 각각 0.11% (1명/933명, 1건)이었다. 4. 일반적 주의 1) 일반사항 (1) 비스포스포네이트 약물은 식도염 및 식도 궤양 형성과 연관이 있다. 따라서, 환자는 상기 용법용량에 주의를 기울여야 한다. 또한 의사 및 약사는 식도 질환의 병력이 있는 환자에게 복용법의 중요성을 강조하여야 한다. (2) 이 약의 투여 전에 저칼슘혈증과 여타의 뼈 및 무기질 대사 장애(예, 부갑상선 기능부전, 비타민 D 결핍증)을 반드시 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다. (3) 경구용 비스포스포네이트제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된
--	---	---	--

독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링 하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다. 11. 운전 및 기계조작에 대한 효과 운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다. 12. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 3) 사용하지 않거나 사용기간이 지난 의약품의 처리 : 의약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 폐수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 분리하면 안된다. 가능한 의약품 수집전용 시스템을 통하여 처리해야 한다. 13. 기타 <u>콜레칼시페롤</u> 1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D3)의	11. 운전 및 기계조작에 대한 효과 운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다. 12. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 3) 사용하지 않거나 사용기간이 지난 의약품의 처리 : 의약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 폐수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 분리하면 안된다. 가능한 의약품 수집전용 시스템을 통하여 처리해야 한다.	국소감염(골수염 포함)과 연관성이 있었다(3. 이상반응 참조). 비스포스포네이트제제와 관련된 것으로 보고된 턱뼈괴사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트제제를 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, 응고 장애) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강 외과의사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 치료를 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. (4) 시판후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 중증이고 때때로 무기력적인 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함된다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시후 1일부터 몇 개월까지 다양하였다. 대부분의 환자는 치료 중단후 증상이 경감되었다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재투여했을 때 증상이 재발하였다. <콜레칼시페롤>	(예. 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드), 불결한 구강위생, 동반질환(예. 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고 장애) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강 외과의사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 치료를 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. (4) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다. 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리
--	---	---	---

	발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었다. 2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫트에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.	(1) 비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다. (2) 환자가 칼슘 섭취가 불충분한 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. <u>체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.</u> (3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다. 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (1) 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 약물, 식품, 순수한 물 이외의 음료수는 이 약의 흡수를 방해할 수 있기 때문에 동시에 투여하지 말아야 한다. 따라서	통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다. 비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다. (5) 시판후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 중증이고 때때로 무력적인 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함된다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시후 1일부터 몇 개월까지 다양하였다. 대부분의 환자는 치료 중단후 증상이 경감되었다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재투여했을 때 증상이 재발하였다. 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (1) 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 약물, 식품, 순수한 물 이외의 음료수는 이 약의 흡수를 방해할 수 있기 때문에 동시에 투여하지 말아야 한다. 따라서 이 약의 입증된 유효성을 얻기 위해서는 하루
--	---	--	--

		이약의 입증된 유익성을 얻기 위해서는 하루 중에 처음으로 음식을 섭취하기 적어도 30분 전 또는 음식물 섭취로부터 적어도 2시간이 상 떨어진 시점에서 이 약을 투여하여야 한다. (2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 된다. (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 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. (4) 의사는 음식물로부터의 섭취가 불충분할 경우에 보조요법으로 칼슘 및 비타민 D를 투여하는 것을 고려해야 한다. 특히, 장기적으로 전신적인 부신피질호르몬치료(systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자는 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 복용해야 한다. (5) <u>체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.</u>	중에 처음으로 음식을 섭취하기 적어도 30분 전 또는 음식물 섭취로부터 적어도 2시간이 상 떨어진 시점에서 이 약을 투여하여야 한다. (2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후까 지 누워서는 안 된다. (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 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. (4) 의사는 음식물로부터의 섭취가 불충분할 경우에 보조요법으로 칼슘 및 비타민 D를 투여하는 것을 고려해야 한다. 특히, 장기적으로 전신적인 부신피질호르몬치료(systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자는 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 복용해야 한다. (5) <u>체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.</u>
--	--	---	--

		적야 한다. (6) 의사는 반드시 이 약 치료 전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다. 3) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다. 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다. 비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절	(6) 의사는 반드시 이 약 치료 전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.
--	--	---	---

		(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다. 5. 상호작용 <리세드론산나트륨> 1) 이 약은 별도의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 폐경 후 골다공증 치료를 위한 제3상 임상 시험에 참여한 여성의 31%가 아스피린을, 48%가 비스테로이드성 소염진통제를, 21%가 H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용했다. 일주일에 3일 이상 정기적으로 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제를 복용한 환자들에서 나타난 상부 위장관 이상반응 발현은 시험군과 대조군에서 비슷했고, H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용한 환자들에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 2) 필요하다면 호르몬 대체 요법과 병용할 수 있다. 3) 칼슘보충제, 제산제 및 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 경구투여 약물의 병용 투여는 이 약의 흡수를 방해한다. 4) 이 약은 전신적으로 대사되지 않으며, 사이토크롬 P-450효소를 유도하거나 억제하지 않	5. 상호작용 1) 이 약은 별도의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 폐경 후 골다공증 치료를 위한 제3상 임상 시험에 참여한 여성의 31%가 아스피린을, 48%가 비스테로이드성 소염진통제를, 21%가 H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용했다. 일주일에 3일 이상 정기적으로 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제를 복용한 환자들에서 나타난 상부 위장관 이상반응 발현은 시험군과 대조군에서 비슷했고, H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용한 환자들에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 2) 필요하다면 호르몬 대체 요법과 병용할 수 있다. 3) 칼슘보충제, 제산제 및 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 경구투여 약물의 병용 투여는 이 약의 흡수를 방해한다. 4) 이 약은 전신적으로 대사되지 않으며, 사이토크롬 P-450효소를 유도하거나 억제하지 않으며, 동물 실험 결과 약 60%가 뼈에 분포하
--	--	---	---

		는다. 인체 혈장내 단백 결합률은 약 24%이며, 동물 실험 결과 약 60%가 뼈에 분포하였다. 나머지는 대사되지 않은 상태로 신장 배설된다. <콜레칼시페롤> 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물 엘레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약(예, 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물 항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 6. 임부와 수유부에 대한 투여 <리세드론산나트륨> 1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물시험에서 분만기 모체 저칼슘혈증과 태자의 골화 효과가 일어날 수 있음이 보고되었다. 2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 한다. 3) 랫트에 이 약 16mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량인 30mg/day의 약 5.2배) 이상을 임신기간 동안 투여하였을 때 생존출산자수가 감소하였고,	었다. 나머지는 대사되지 않은 상태로 신장 배설된다. 6. 임부와 수유부에 대한 투여 1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물시험에서 분만기 모체 저칼슘혈증과 태자의 골화 효과가 일어날 수 있음이 보고되었다. 2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 한다. 3) 랫트에 이 약 16mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량인 30mg/day의 약 5.2배) 이상을 임신기간 동안 투여하였을 때 생존출산자수가 감소하였고, 흉골분절의 비골화 및 불완전 골화가 증가하
--	--	---	--

		홍골분절의 비골화 및 불완전 골화가 증가하였다. 또한 80mg/kg/day로 투여하였을 때 출산자 체중이 감소하였으며, 7.1mg/kg/day로 투여한 경우에는 홍골분절 및 두개골의 불완전 골화가 나타난 태자의 수가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 3.2mg/kg/day 이상으로 투여하여 분만한 태자에서, 낮은 발생률로 구개열이 관찰되었다. 토끼에게 임신기간 동안 10mg/kg/day까지 투여하였을 때 유의한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10mg/kg/day에서 14마리 새끼 중 1마리는 유산되었고, 1마리는 조산되었다. 다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게, 랫트에 3.2mg/kg/day(인체 투여용량의 1배)로 교배기간 및 임신기간 동안 투여한 경우 모체의 분만전후 저칼슘혈증 및 사망이 관찰되었다. 이 약물은 약물투여 후 24시간 이내에 수유 중인 랫트에서 검출되며 유즙을 통해 분비된다. <콜레칼시페롤> 1) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다. 2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모두로	었다. 또한 80mg/kg/day로 투여하였을 때 출산자 체중이 감소하였으며, 7.1mg/kg/day로 투여한 경우에는 홍골분절 및 두개골의 불완전 골화가 나타난 태자의 수가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 3.2mg/kg/day 이상으로 투여하여 분만한 태자에서, 낮은 발생률로 구개열이 관찰되었다. 토끼에게 임신기간 동안 10mg/kg/day까지 투여하였을 때 유의한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10mg/kg/day에서 14마리 새끼 중 1마리는 유산되었고, 1마리는 조산되었다. 다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게, 랫트에 3.2mg/kg/day(인체 투여용량의 1배)로 교배기간 및 임신기간 동안 투여한 경우 모체의 분만전후 저칼슘혈증 및 사망이 관찰되었다. 이 약물은 약물투여 후 24시간 이내에 수유 중인 랫트에서 검출되며 유즙을 통해 분비된다.
--	--	---	---

			이행된다. 7. 소아에 대한 투여 소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 8. 고령자에 대한 투여 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없다. 9. 과량 투여시의 처치 <리세드론산나트륨> 1) 일부 환자에게서 상당량의 과량 투여로 인한 혈중 칼슘과 인의 감소를 예상할 수 있다. 이러한 환자에게서 저칼슘혈증의 징후와 증상이 나타날 수 있다. 이 약의 흡수를 감소시키기 위해서는 우유나 칼슘을 함유하는 제산제를 투여하여야 한다. 2) 상당량이 과량 투여된 경우 흡수되지 않은 약물을 제거하기 위하여 위세척을 고려해볼 수 있다. 저칼슘혈증을 치료하는 데 효과적인 표준화된 방법들은 이온화 칼슘의 생리학적인 양을 회복시켜주고 저칼슘혈증의 징후와 증상을 감소시킨다. <콜레칼시페롤> 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다. 2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU	7. 소아에 대한 투여 소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 8. 고령자에 대한 투여 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없다. 9. 과량 투여시의 처치 1) 일부 환자에게서 상당량의 과량 투여로 인한 혈중 칼슘과 인의 감소를 예상할 수 있다. 이러한 환자에게서 저칼슘혈증의 징후와 증상이 나타날 수 있다. 이 약의 흡수를 감소시키기 위해서는 우유나 칼슘을 함유하는 제산제를 투여하여야 한다. 2) 상당량이 과량 투여된 경우 흡수되지 않은 약물을 제거하기 위하여 위세척을 고려해볼 수 있다. 저칼슘혈증을 치료하는 데 효과적인 표준화된 방법들은 이온화 칼슘의 생리학적인 양을 회복시켜주고 저칼슘혈증의 징후와 증상을 감소시킨다.
--	--	--	---	--

		를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다. 10. 기타 1) 발암성, 변이원성, 생식독성 <콜레칼시페롤> (1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D3)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었다. (2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫트에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.	10. 보관 및 취급상의 주의사항
--	--	---	--------------------

			11. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 할 것.	1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.
--	--	--	--	---

(2) 알렌드론산 제제와 비교

구분	신청품목	국내		
제품명	본비바플러스정	본비바정150mg	포사맥스플러스디정	포사맥스70밀리그램정
회사명	드림파마(주)	한국로슈(주)	한국엠에스디(유)	한국엠에스디(유)
원료약품 분량	이반드론산나트륨 168.75mg (이반드론산 150mg) 콜레칼시페롤 24,000IU	이반드론산나트륨 168.75mg (이반드론산 150mg)	알렌드론산나트륨 91.37mg (알렌드론산으로서 70mg) 농축콜레칼시페롤분말 53.33mg (비타민 D3로서 5600 IU)	알렌드론산나트륨 91.37mg (알렌드론산으로서 70mg)
효능효과	-폐경 후 여성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방 -남성의 골다공증 치료	-폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방 -남성의 골다공증 치료
용법용량	월 1회 1정을 정기적으로 매월 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 : - 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180~240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다. - 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다. - 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다. 환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우 - 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1정씩 복용한다. - 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이 후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에	월 1회 1정을 정기적으로 매월 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 : - 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180~240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다. - 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다. - 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다. 환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우 - 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1정씩 복용한다. - 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이 후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에	1주 1회 이 약 1정(70밀리그램/2800 IU 또는 70밀리그램/5600 IU)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 대부분의 골다공증 환자에 대한 적정 용량은 1주 1회 70밀리그램/5600 IU이다. 광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 알렌드로네이트의 흡수를 저하시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용, 2) 칼슘보충제/제산제 참조). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 알렌드로네이트의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230밀리리터)로 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다.	1주 1회 1정(알렌드론산으로서 70밀리그램)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용, 2) 칼슘보충제/제산제 참조). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 약물의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230밀리리터)로 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한

매 달 1 정씩 복용한다. - 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다. 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D 등을 보충 하여야 한다. <u>비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다.</u> <u>위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</u> <u>일일 비타민 D 권장량은 400IU에서 800IU이다. 이 약은 한 달 1회 복용으로 일일 800IU 비타민 D 한달 분량을 제공한다.</u> 간장애 환자 용량조절이 필요치 않다. 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 노인 용량조절이 필요치 않다. 소아 및 청소년 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.	매 달 1 정씩 복용한다. - 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다. 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D등을 보충 하여야 한다. 간장애 환자 용량조절이 필요치 않다 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 노인 용량조절이 필요치 않다. 소아 및 청소년 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.	다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (4) 참조). <u>비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</u> <u>일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 400 IU 및 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다.</u> 이 약 1정을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 이 약 1정을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다. 소아 및 청소년(18세 미만) : 소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다. 고령자에 대한 투여(65세 이상) : 용량조절이 필요하지 않다. 신장애 환자에 대한 투여 : 경증 내지 중등도	복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 환자가 음식물로부터의 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (4) 참조). 1주에 1회씩 70밀리그램 1정을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 70밀리그램 1정을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.
---	---	--	--

			의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.	
사용상의 주의사항	사용상 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자 2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자 3) 적어도 60분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자 4) 협착 또는 이완불능증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도기능이상 환자 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.	<분류번호 399 : 따로 분류되지 않는 대사성의약품> [허가사항 변경지시(정보처리) (의약품안전정보팀-2427호, 2012.8.30)] 이반드론산나트륨 단일제 (경구) (Sodium Ibandronate) 사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자 2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자 3) 적어도 60분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자 4) 협착 또는 이완불능증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도기능이상 환자 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.	<분류번호 399 : 따로 분류되지 않는 대사성의약품> [허가사항변경지시, 의약품관리과-6651 (2011.11.28.)] 알렌드론산나트륨 · 농축콜레칼시페롤 복합제 (경구) (Alendronate sodium · Colecalciferol) 사용상 주의사항 1. 경 고 상부 위장관 이상반응 이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 알렌드로네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 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 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지	1. 경 고 이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 이 약을 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 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 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만) 3. 이상반응 <u>이반드론산나트륨 단일제 (경구)</u> 1) 4개의 위약-대조 임상 시험에서 1251명의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. ; 이 환자들의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1일 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료임상시험에서 이상반응, 즉 시험 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.8% 및 17.9%였다. 2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군에서 22.7%, 25.0%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 투여군에서 21.5%, 22.5%였다. 이상반응의 대부분은 경증-중등도였으며, 치	2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만) 3. 이상반응 1) 4개의 위약-대조 임상 시험에서 1251명의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. ; 이 환자들의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1일 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료임상시험에서 이상반응, 즉 시험 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.8% 및 17.9%였다. 2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군에서 22.7%, 25.0%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 투여군에서 21.5%, 22.5%였다. 이상반응의 대부분은 경증-중등도였으며, 치	시해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다. 알렌드로네이트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도질환(바렛식도(Barrett's esophagus) 등), 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 알렌드로네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상 시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자 2) 적어도 30분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자 3) 이 약의 성분에 과민증인 환자 4) 저칼슘혈증 환자(4. 일반적 주의 참조) 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase	다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독하에 이루어져야 한다. 이 약은 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도질환 (바렛식도(Barrett's esophagus) 등), 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조 임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자 2) 적어도 30분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자 3) 이 약의 성분에 과민증인 환자 4) 저칼슘혈증 환자(‘일반적 주의’항 참조) 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase
--	---	--	--

료 중단을 유도하지 않았다. 3) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산 나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 1, 2에 나열하였다. 표에는 두 연구에서 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 더 높은 빈도로 나타난 이상반응이 나와있다. 표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)					료 중단을 유도하지 않았다. 3) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산 나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 1, 2에 나열하였다. 표에는 두 연구에서 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 더 높은 빈도로 나타난 이상반응이 나와있다. 표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100, ≤ 1/10)					deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 투여하면 안 된다. 3. 이상반응 1) 임상시험들은 매우 다양한 상황에서 실시되므로 한 가지 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제 사용시의 비율을 반영하지 않을 수 있다. 최대 5년까지 진행된 임상시험들에서 나타난 포사맥스®에 의한 이상반응은 일반적으로 경미하였으며, 치료 중지가 필요하지는 않았다. 포사맥스®의 안전성은 임상시험에서 약 8,000명의 폐경 후 여성에서 평가되었다. 2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료 (1) 1일 1회 요법 포사맥스 3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 등 여러 나라 n=994) 골다공증 치료의 임상시험 결과, 이상반응으로 인한 치료 중지는 포사맥스® 10 mg/day를 투여받은 196명의 환자 중 4.1%에서, 위약을 투여받은 397명의 환자 중 6.0%에서 발생하였다. 골절 임상시험 결과(n=6,459), 이상반응으로 인한 치료 중지는 2년간 이 약 5mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 10 mg/day를 투여한 3,236명의 환자 중 9.1%, 위약을 투여한 3,223명의 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 상부 위장관 이상반응으로 인한 치료 중지는 포사맥스®					deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 3. 이상반응 1) 최대 5년까지 진행된 임상시험들에서 나타난 이 약에 의한 이상반응은 일반적으로 경미하였으며, 치료 중지가 필요하지는 않았다. 이 약의 안전성은 임상시험에서 약 8000명의 폐경후 여성에서 평가되었다. 2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료 (1) 3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 등 여러 나라; n=994) 골다공증 치료의 임상시험 결과, 이상반응으로 인한 치료중지는 10mg/day를 투여받은 196명의 환자 중 4.1%에서, 위약을 투여받은 397명의 환자 중 6.0%에서 발생하였다. 골절 임상시험 결과(n=6459), 이상반응으로 인한 치료 중지는 2년간 이 약 5mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 10 mg/day를 투여한 3236명의 환자 중 9.1%, 위약을 투여한 3223명의 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 상부 위장관 이상반응으로 인한 치료 중지는 이 약 치료군의 3.2%, 위약군의 2.7%에서 발생하였다. 이러한				
	골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험				골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험				골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험				
기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)	기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)	기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)	기관계/이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=395) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)
위장관계					위장관계					위장관계					위장관계				
소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9	소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9	소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9	소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9
구역	3.3	3.5	1.8	2.3	구역	3.3	3.5	1.8	2.3	구역	3.3	3.5	1.8	2.3	구역	3.3	3.5	1.8	2.3
복통	3.5	2.8	2.1	2.9	복통	3.5	2.8	2.1	2.9	복통	3.5	2.8	2.1	2.9	복통	3.5	2.8	2.1	2.9
설사	2.5	1.8	1.4	1.0	설사	2.5	1.8	1.4	1.0	설사	2.5	1.8	1.4	1.0	설사	2.5	1.8	1.4	1.0
고창	0.5	1.0	0.4	0.7	고창	0.5	1.0	0.4	0.7	고창	0.5	1.0	0.4	0.7	고창	0.5	1.0	0.4	0.7
위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1	위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1	위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1	위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1
신경계					신경계					신경계					신경계				

런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다. 4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매일 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨정 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다. 때때로 (1/100 - 1/1,000) 위-장관 이상 : 삼킴곤란, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염 신경계 이상 : 어지러움 근골격계 및 결합조직 이상 : 요통 드물게 (1/1,000 - 1/10,000) 위-장관 이상 : 십이지장염 면역계 이상 : 과민반응 피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종, 안면부종, 두드러기 <u>이반드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤 24000IU 복합제</u>	런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증-중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다. 4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매일 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다. 때때로 (1/100 - 1/1,000) 위-장관 이상 : 삼킴곤란, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염 신경계 이상 : 어지러움 근골격계 및 결합조직 이상 : 요통 드물게 (1/1,000 - 1/10,000) 위-장관 이상 : 십이지장염 면역계 이상 : 과민반응 피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종, 안면부종, 두드러기	한 2년간의 연장시험에서, 포사맥스® 5 mg 또는 10 mg을 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로파일은 3년간의 위약대조 시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 연장시험 기간 동안 포사맥스® 10 mg/day를 복용한 151명의 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중지한 환자의 비율은, 임상시험의 첫 3년간의 비율과 유사하였다. (2) 주 1회 요법 포사맥스 1년간 포사맥스® 70밀리그램정을 1주 1회 투여(n=519) 또는 10밀리그램정을 1일 1회 투여(n=370)한 이중맹검, 다기관 임상시험 및 이 임상시험의 1년간의 맹검 연장 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1% 이상의 이상 반응은 다음과 같다. <table><tr><th colspan="3">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 이상 반응</th></tr><tr><th>이상반응</th><th>포사맥스® 70 mg 1주 1회 %</th><th>포 사 맥 스® 10 mg 1일 1회 %</th></tr><tr><td>위장관</td><td></td><td></td></tr><tr><td>복통</td><td>5.4</td><td>3.0</td></tr></table>	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 이상 반응			이상반응	포사맥스® 70 mg 1주 1회 %	포 사 맥 스® 10 mg 1일 1회 %	위장관			복통	5.4	3.0	장시험에서, 이 약 5 mg 또는 10 mg을 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로파일은 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) 1년간 이 약 70밀리그램정을 1주 1회 투여(n=519) 또는 10밀리그램정을 1일 1회 투여(n=370)한 이중맹검, 다기관 임상시험 및 이 임상시험의 1년간의 맹검 연장 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1% 이상의 이상 반응은 다음과 같다. <table><tr><th colspan="3">폐경후 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</th></tr><tr><th>이상반응</th><th>이 약 70 mg 1주 1회 %</th><th>이 약 10 mg 1일 1회 %</th></tr><tr><td>위장관계</td><td></td><td></td></tr><tr><td>복통</td><td>5.4</td><td>3.0</td></tr><tr><td>소화불량</td><td>2.9</td><td>2.2</td></tr><tr><td>위산역류</td><td>2.5</td><td>2.7</td></tr></table>	폐경후 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			이상반응	이 약 70 mg 1주 1회 %	이 약 10 mg 1일 1회 %	위장관계			복통	5.4	3.0	소화불량	2.9	2.2	위산역류	2.5	2.7
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 이상 반응																																	
이상반응	포사맥스® 70 mg 1주 1회 %	포 사 맥 스® 10 mg 1일 1회 %																															
위장관																																	
복통	5.4	3.0																															
폐경후 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																																	
이상반응	이 약 70 mg 1주 1회 %	이 약 10 mg 1일 1회 %																															
위장관계																																	
복통	5.4	3.0																															
소화불량	2.9	2.2																															
위산역류	2.5	2.7																															

5) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤24000IU의 복합제를 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 3에 나열하였다. 표 3 골다공증 치료 임상시험에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(>1/100)								
기관계/ 이상 반응	이반드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤 24000IU 복합제 월 1회 (N=101) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 (N=98) (%)						
위장관계								
소화불량	2.0	1.0						
변비	1.0	1.0						
상복부통	0.0	1.0						
구역	2.0	0.0						
복통	2.0	0.0						
설사	1.0	0.0						
신경계								
두통	6.9	7.1						
어지러움	3.0	0.0						
전신이상								
통증	18.8	21.4						
오한	5.9	2.0						
인플루엔자 유사 질환	2.0	2.0						
가슴 불편감	2.0	0.0						
가슴 통증	0.0	1.0						
얼굴부종	1.0	0.0						
발열	0.0	1.0						
근골격계								
근육통	15.8	11.2						

<table><tr><td>관절통</td><td>0.0</td><td>2.0</td></tr><tr><td>뼈통증</td><td>2.0</td><td>1.0</td></tr><tr><td>등통증</td><td>1.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>감염</td><td></td><td></td></tr><tr><td>비인두염</td><td>6.9</td><td>4.1</td></tr><tr><td>호흡기계</td><td></td><td></td></tr><tr><td>호흡곤란</td><td>1.0</td><td>0.0</td></tr></table>	관절통	0.0	2.0	뼈통증	2.0	1.0	등통증	1.0	0.0	감염			비인두염	6.9	4.1	호흡기계			호흡곤란	1.0	0.0		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 <table><tr><td></td><td colspan="2">2년간의 임상시험</td><td colspan="2">1년간의 임상시험</td></tr><tr><td></td><td>포사맥스® 10mg, 1일 1회 % (146명)</td><td>위약 (95명)</td><td>포사맥스® 70mg, 1주 1회 % (109명)</td><td>위약 (58명)</td></tr><tr><td>위장관</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td rowspan="5">위산역류</td><td>4.1</td><td>3.2</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>4.1</td><td>1.1</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>0.7</td><td>3.2</td><td>2.8</td><td>0.0</td></tr><tr><td>3.4</td><td>0.0</td><td>2.8</td><td>1.7</td></tr><tr><td>1.4</td><td>1.1</td><td>2.8</td><td>0.0</td></tr><tr><td rowspan="2">설사</td><td>2.1</td><td>1.1</td><td>0.9</td><td>3.4</td></tr><tr><td>2.1</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>구역</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		2년간의 임상시험		1년간의 임상시험			포사맥스® 10mg, 1일 1회 % (146명)	위약 (95명)	포사맥스® 70mg, 1주 1회 % (109명)	위약 (58명)	위장관					위산역류	4.1	3.2	0.0	0.0	4.1	1.1	0.0	0.0	0.7	3.2	2.8	0.0	3.4	0.0	2.8	1.7	1.4	1.1	2.8	0.0	설사	2.1	1.1	0.9	3.4	2.1	0.0	0.0	0.0	구역					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 <table><tr><td rowspan="2">임상시험 이상반응</td><td colspan="2">2년간의 임상시험</td><td colspan="2">1년간의 임상시험</td></tr><tr><td>이 약 10mg, 1일 1회 % (146명)</td><td>위약 (95명)</td><td>이 약 70mg, 1주 1회 % (109명)</td><td>위약 (58명)</td></tr><tr><td>위장관계</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>위산역류</td><td>4.1</td><td>3.2</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>방귀</td><td>4.1</td><td>1.1</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>위식도역류병</td><td>0.7</td><td>3.2</td><td>2.8</td><td>0.0</td></tr><tr><td>소화불량</td><td>3.4</td><td>0.0</td><td>2.8</td><td>1.7</td></tr><tr><td>설사</td><td>1.4</td><td>1.1</td><td>2.8</td><td>0.0</td></tr><tr><td>복통</td><td>2.1</td><td>1.1</td><td>0.9</td><td>3.4</td></tr><tr><td>구역</td><td>2.1</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr></table>	임상시험 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험		이 약 10mg, 1일 1회 % (146명)	위약 (95명)	이 약 70mg, 1주 1회 % (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
관절통	0.0	2.0																																																																																																																									
뼈통증	2.0	1.0																																																																																																																									
등통증	1.0	0.0																																																																																																																									
감염																																																																																																																											
비인두염	6.9	4.1																																																																																																																									
호흡기계																																																																																																																											
호흡곤란	1.0	0.0																																																																																																																									
	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험																																																																																																																								
	포사맥스® 10mg, 1일 1회 % (146명)	위약 (95명)	포사맥스® 70mg, 1주 1회 % (109명)	위약 (58명)																																																																																																																							
위장관																																																																																																																											
위산역류	4.1	3.2	0.0	0.0																																																																																																																							
	4.1	1.1	0.0	0.0																																																																																																																							
	0.7	3.2	2.8	0.0																																																																																																																							
	3.4	0.0	2.8	1.7																																																																																																																							
	1.4	1.1	2.8	0.0																																																																																																																							
설사	2.1	1.1	0.9	3.4																																																																																																																							
	2.1	0.0	0.0	0.0																																																																																																																							
구역																																																																																																																											
임상시험 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험																																																																																																																								
	이 약 10mg, 1일 1회 % (146명)	위약 (95명)	이 약 70mg, 1주 1회 % (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																																																																																																																							
→ 3상 임상시험(DP-CTR206-03)에서의 이상반응 항목 추가. 6) 비스포스포네이트계 약물이 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반드론산나트륨 단일제(경구)을 월 1회 투약한 2명의 환자에서 포도막염과 공막염 같은 눈의 염증이 나타났다. 7) 시판 후 조사 <u>이반드론산나트륨 단일제 (경구)</u> (1) 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다. (2) 눈이상 : 이반드로네이트를 포함한 비스포스포네이트계 약물 투여시 포도막염, 상공막염, 공막염 같은 안구 염증이 보고 되었다. 일부에서 이런 증상은 비스포스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.	5) 비스포스포네이트계 약물이 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반드론산나트륨 단일제(경구)을 월 1회 투약한 2명의 환자에서 포도막염과 공막염 같은 눈의 염증이 나타났다. 6) 시판 후 조사 (1) 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다. (2) 눈이상 : 이반드로네이트를 포함한 비스포스포네이트계 약물 투여시 포도막염, 상공막염, 공막염 같은 안구 염증이 보고 되었다. 일부에서 이런 증상은 비스포스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.	4) 포사맥스플러스 골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(n=682) 및 남성(n=35)에서의 15주 이중 맹검, 다국가 시험에서, 포사맥스플러스(70mg/2,800 IU)의 안전성 프로파일은 포사맥스 주 1회 70mg에서와 유사하였다. 여성																																																																																																																									
4. 일반적 주의 <u>이반드론산나트륨</u> 1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다. 2) 경구 비스포스포네이트계 약물은 상부 위장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이	4. 일반적 주의 1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다. 2) 경구 비스포스포네이트계 약물은 상부 위장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이																																																																																																																										

러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가능성이 있으므로, 활동성 상부 위장관 장애 환자(Barrett's 식도, 삼킴곤란, 기타 식도 질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양 등)가 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다. 3) 경구 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 침식증 등 유해사례가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이른 사례가 있었다. 용법·용량에 따라 복용하지 않은 환자 및/또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스포스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 유해사례 발생 위험성이 높았다. 그러므로 용법·용량에 따라 정확히 투약하여야 한다. 4) 의사는 환자에게 치료 중 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려주고 주의를 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴쓰림이 생기거나 악화되었을 경우 이 약의 복용을 중단하고 치료를 받도록 지시해야 한다. 5) 비스테로이드성 소염진통제는 위장관 자극과 관련되기 때문에, 이 약과 병용하여 투여하는 동안 주의하여야 한다. 6) 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 폐경 후 골다공증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자는 암진단, 병용요법(예, 화학요법, 방사선요	러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가능성이 있으므로, 활동성 상부 위장관 장애 환자(Barrett's 식도, 삼킴곤란, 기타 식도 질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양 등)가 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다. 3) 경구 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 침식증 등 유해사례가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이른 사례가 있었다. 용법·용량에 따라 복용하지 않은 환자 및/또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스포스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 유해사례 발생 위험성이 높았다. 그러므로 용법·용량에 따라 정확히 투약하여야 한다. 4) 의사는 환자에게 치료 중 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려주고 주의를 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴쓰림이 생기거나 악화되었을 경우 이 약의 복용을 중단하고 치료를 받도록 지시해야 한다. 5) 비스테로이드성 소염진통제는 위장관 자극과 관련되기 때문에, 이 약과 병용하여 투여하는 동안 주의하여야 한다. 6) 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 폐경 후 골다공증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자는 암진단, 병용요법(예, 화학요법, 방사선요	(n=619) 및 남성(n=33)에서의 24주 이중 맹검 연장 시험에서 추가적으로 2,800 IU 비타민 D3와 함께 투여된 포사맥스플러스(70mg/2,800 IU)의 안전성 프로파일은 포사맥스플러스(70mg/2800 IU)에서와 유사하였다. → 임상3상에서의 이상반응 추가 5) 외국에서의 시판후 조사: 다음 이상반응이 알렌드로네이트의 외국의 시판 후 사용에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었으므로 발생 건수를 신빙성 있게 추정하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. (1) 전신 : 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응. 주로 투약 개시와 관련하여 급성기 반응에서와 같은 일시적 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, 구강인두궤양. 위궤양 또는 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다(1. 경고, 4. 일반적 주의, 용법·용량 참조). 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염(골수염 포함)과 연관성이 있는 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다(4. 일반적 주의 참조). (3) 근골격계 : 골, 관절 및/또는 근육의 통증, 드물게 심한 증상을 동반하거나/동반하고	4) 외국에서의 시판후 조사 : 다음 이상반응이 외국의 시판후 사용에서 보고되었다. (1) 전신 : 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응. 주로 투약 개시와 관련하여 급성기 반응에서와 같은 일시적 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, 구강인두궤양. 위궤양 또는 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다. ('경고'항, '일반적 주의'항, '용법·용량'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, 드물게 심한 증상을 동반하거나/동반하
--	--	---	--

법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과질환) 등이 있다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥 투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다. 7) 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다. 8) 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 투여 중턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스포스포네이트 투여중단이 골괴사증의 위험을 감소시키는지에 대한 유용한 자료는 없다. 각 환자별로 치료시 이익성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의의 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다. 9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골, 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 증상 발현 시기는 약물 투여 후 1일에서 수개월로 다양하였다. 대부분의 환자들은 약물 중단 후 증상이 완화되었으나, 동일 약물 또는 다른 비스포스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발하였다. 10) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상	법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과질환) 등이 있다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥 투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다. 7) 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다. 8) 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 투여 중턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스포스포네이트 투여중단이 골괴사증의 위험을 감소시키는지에 대한 유용한 자료는 없다. 각 환자별로 치료시 이익성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의의 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다. 9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골, 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 증상 발현 시기는 약물 투여 후 1일에서 수개월로 다양하였다. 대부분의 환자들은 약물 중단 후 증상이 완화되었으나, 동일 약물 또는 다른 비스포스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발하였다. 10) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상	활동을 할 수 없을 정도의 통증이 나타남(4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조). 관절 부종, 대퇴골체 저장도 골절(low-energy fracture)(4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조) (4) 신경계 : 어지러움 및 현기증, 미각이상 (5) 피부 : 발진(때때로 광과민반응과 함께 보고됨), 가려움, 탈모. 드물게 스티븐슨-존슨 증후군과 같은 중증의 피부 반응, 중독성 표피괴사증 (6) 특수감각기 : 드물게 포도막염, 공막염 또는 상공막염. 6) 국내 시판 후 조사결과 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 골다공증 환자 798명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.26%(42명/798명, 43건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 4.26%(34명/798명, 35건)이었으며, 근골격계통증, 소화불량 각각 1.25%(10명/798명, 10건), 복부팽만 0.50%(4명/798명, 4건), 근육통 0.38%(3명/798명, 3건), 구역 0.25%(2명/798명, 2건), 위식도역류, 복통, 식도염, 위염, 코인두염, 미각이상 각각 0.13%(1명/798명, 1건)로 조사되었다. 국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 코인두염 0.25%(2명/798명, 2건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 코인두염 0.13%(1명/798명, 1건)가 조사되었다.	고 활동을 할 수 없을 정도의 통증이 나타남(‘일반적 주의’항 참조); 관절 부종, 대퇴골체 저장도 골절(low-energy fracture)(‘일반적 주의’항 참조). (4) 신경계: 어지러움, 현기증, 미각이상. (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.
--	--	---	--

(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다. 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다. 비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.	(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다. 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다. 비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.	4. 일반적 주의 1) 일반사항 <u>에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.</u> 알렌드론산나트륨 (1) 대조 임상시험에서는 위험성의 증가가 관찰되지 않았으나, 미국의 시판 후 조사에서 위궤양이나 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었다. (2) 이 약은 신부전 환자(크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만)에게는 권장되지 않는다(6. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여, 5) 신장에 환자에 대한 투여 참조). (3) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어야 하며(2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조), 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈청 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여야 한다. (4) 알렌드론산은 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무증상적으로 경미하게 감소될 수 있다. (5) 경구용 비스포스포네이트제제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증	4. 일반적 주의 1) 일반사항 (1) 대조 임상시험에서는 위험성의 증가가 관찰되지 않았으나, 미국의 시판 후 조사에서 위궤양이나 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었다. (2) 이 약은 신부전 환자(크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만)에게는 권장되지 않는다 ('임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여'항 참조). (3) <u>에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.</u> (4) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어야 하며('다음 환자에게는 투여하지 말 것'항 참조), 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈청 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여야 한다. (5) 이 약은 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무증상적으로 경미하게 감소될 수 있으며, 특히 치료전에 골회전율이 매우 증가되어 있는 파제트병 환자와 칼슘의 흡수가 저하될 수
---	---	--	---

3) 다발성 골수종 환자에게 멜팔란/프레드니솔론과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타목시펜 또는 호르몬 대체요법제(에스트로겐)와 상호작용이 없었다. 5) 정맥투여된 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반드론산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용율의 정상변동 범위 이내이므로, 위내 pH를 증가시키는 H2 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조절은 필요치 않다. 6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시토크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 쥐에서 간 시토크롬 P450 계를 유도하지 않으므로, 약물대사로 인한 약물상호작용은 우려되지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%-87%(생체 외 시험을 통해 약물 치료농도에서 확인됨)였다. 또한 이 약은 신장 분비로만 배설되며 생체내 변환을 거치지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약물 배설에 포함된 산 또는 염기 수송계를 포함하지 않는다. 7) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. 8) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연	3) 다발성 골수종 환자에게 멜팔란/프레드니솔론과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타목시펜 또는 호르몬 대체요법제(에스트로겐)와 상호작용이 없었다. 5) 정맥투여된 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반드론산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용율의 정상변동 범위 이내이므로, 위내 pH를 증가시키는 H2 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조절은 필요치 않다. 6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시토크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 쥐에서 간 시토크롬 P450 계를 유도하지 않으므로, 약물대사로 인한 약물상호작용은 우려되지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%-87%(생체 외 시험을 통해 약물 치료농도에서 확인됨)였다. 또한 이 약은 신장 분비로만 배설되며 생체내 변환을 거치지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약물 배설에 포함된 산 또는 염기 수송계를 포함하지 않는다. 7) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. 8) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연	적 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 위험인자(예를 들면, 비타민 D 부족, 흡수불량, 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. <u>콜레칼시페롤</u> (1) <u>비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.</u> (2) <u>비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.</u> (3) <u>1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지</u>	과 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 외상 없이 발생한 긴장성 골절[(stress fracture); 이 중 일부는 불충분 골절(insufficiency fracture)로 보고되었음]이었다. 일부 환자는 완전 골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수 개월 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 위험인자(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.
--	--	--	---

구에서 (BM 16549), 환자의 14%가 H2 길항제 또는 proton pump 억제제를 필요로 했으며 이 환자 중 상부 위장관 반응 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. <u>콜레칼시페롤</u> 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물 올레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약(예. 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물 항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 이 약의 사용경험이 없으며 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다. 1) 임신부 <u>이반드론산나트륨</u> (1) 쥐에 대한 동물실험결과 생식독성이 관찰되었다. <u>콜레칼시페롤</u> (2) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는	구에서 (BM 16549), 환자의 14%가 H2 길항제 또는 proton pump 억제제를 필요로 했으며 이 환자 중 상부 위장관 반응 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다. 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 이 약의 사용경험이 없으며 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다. 1) 임신부 : 쥐에 대한 동물실험결과 생식독성이 관찰되었다.	않고 과잉생산되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘노증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다. 근골격계 통증 (1) 시판 후 조사에서, 중증이면서 때때로 활동을 할 수 없을 정도의 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 골다공증의 예방 및 치료를 위해 승인된 비스포스네이트계 약물을 복용하는 환자에서 드물게 보고되었다(3. 이상반응 참조). 이런 부류의 약물은 알렌드로네이트를 포함하며 환자의 대부분은 폐경 후 여성이었다. 이 증상의 발현시점은 약물 복용을 시작한 후 1일째부터 여러 달 후에 나타나는 등 다양하였다. 대부분의 환자가 복용을 중단한 후 증상이 완화되었다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스네이트를 다시 복용하자 그 증상이 다시 발현되었다. 포사맥스의 위약 대조 임상 시험에서 이러한 증상을 나타내는 환자의 비율은 포사맥스 및 위약 군에서 유사하였다. 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (1) 환자에게 반드시 아침에 기상하여 섭취하게 되는 최초 음식물, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 물과 함께 이 약을 복용해야 기대 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 한다. 오렌지 주스나 커피와 함께 복용했을 경우에도 알렌드로네이트의 흡수가 현저히 감소	개별적인 유익성/위험성 평가를 근거로 한 환자의 평가 결과에 따라 긴장성 골절 환자에 대한 비스포스네이트 치료의 중지가 고려되어야 한다. 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (1) 환자에게 반드시 아침에 기상하여 섭취하게 되는 최초 음식물, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 물과 함께 이 약을 복용해야 기대 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 한다. 오렌지 주스나 커피와 함께 복용했을
--	---	--	---

없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.		됨이 나타났다. (2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안된다. (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상 전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애회의 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. (4) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다. (5) 의사는 반드시 이 약 치료전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.	경우에도 이 약의 흡수가 현저히 감소됨이 나타났다. (2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안된다. (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애회의 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. (4) 환자가 음식물로부터의 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다. (5) 의사는 반드시 이 약 치료전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.
2) 수유부 <u>이반드론나트륨</u> (1) 쥐에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다. <u>많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.</u>	2) 수유부 : 쥐에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.		
<u>콜레칼시페롤</u> (2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다. <u>알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.</u>			
7. 고령자에 대한 투여 용량조절이 필요치 않다.	7. 고령자에 대한 투여 용량조절이 필요치 않다.		
8. 소아에 대한 투여 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.	8. 소아에 대한 투여 18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.		
9. 임상 검사치에의 영향	9. 임상 검사치에의 영향		

3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신부전, 혈액학적 손상, 저칼슘혈증 또는 저인산혈증 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 위약과 비교 시 차이가 없었다. 이와 유사하게, 1년 및 2년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스포스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리포스파타제가 위약과 비교하여 감소하였다. 10. 과량투여시의 처리 <u>이반드론산나트륨</u> 1) 이 약 과량투여시의 처리에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부 불편, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상반응이나 저칼슘혈증, 저인산혈증이 발생할 수 있다. 이 경우에 이 약과 결합시키기 위해 우유나 제산제를 복용하도록 하며, 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직립 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다. <u>콜레칼시페롤</u> 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다. 2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하	3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신부전, 혈액학적 손상, 저칼슘혈증 또는 저인산혈증 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 위약과 비교 시 차이가 없었다. 이와 유사하게, 1년 및 2년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스포스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리포스파타제가 위약과 비교하여 감소하였다. 10. 과량투여시의 처리 이 약 과량투여시의 처리에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부 불편, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상반응이나 저칼슘혈증, 저인산혈증이 발생할 수 있다. 이 경우에 이 약과 결합시키기 위해 우유나 제산제를 복용하도록 하며, 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직립 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다.	5. 상호작용 알렌드론산나트륨 1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT) 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 포사맥스®와 호르몬 대체요법(에스트로겐±프로게스틴)을 병용투여하였을 때 안전성과 내약성 프로필은 각각의 약물 단독투여시와 비슷하였다. 그러나 골전환율(bone turnover)의 억제 정도는 포사맥스®와 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 포사맥스®와 호르몬 대체요법 병용투여의 골절 발생률에 대한 장기 효과는 연구되지 않았다. 2) 칼슘보충제/제산제 칼슘보충제나 제산제 및 일부 경구용 약물들은 알렌드로네이트의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약 복용 후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다. 3) 아스피린 임상시험에서 포사맥스® 10 mg/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 소염진통제와 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명)에서 상부위장관 이상반응 발현은	5. 상호작용 1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT) 폐경후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 이 약 10mg과 호르몬 대체요법(에스트로겐±프로게스틴)을 병용투여하였을 때 안전성과 내약성 프로필은 각각의 약물 단독투여시와 비슷하였다. 그러나, 골전환율(bone turnover)의 억제 정도는 이 약과 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 이 약과 호르몬 대체요법 병용투여의 골절발생률에 대한 장기 효과는 연구되지 않았다. 2) 칼슘보충제/제산제 칼슘보충제나 제산제 및 일부 경구용 약물들은 이 약의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약 복용후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다. 3) 아스피린 임상시험에서 이 약 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 소염진통제와 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명)에서 상부위장관 이상반응 발현은 위약을 투여받은 환자와 이 약 5mg/day 또는
--	---	---	---

였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링 하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다. 11. 운전 및 기계조작에 대한 효과 운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다. 12. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 3) 사용하지 않거나 사용기간이 지난 의약품의 처리 : 의약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 폐수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 분리하면 안된다. 가능한 의약품 수집전용 시스템을 통하여 처리해야 한다. 13. 기타 <u>콜레칼시페롤</u>	11. 운전 및 기계조작에 대한 효과 운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다. 12. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 3) 사용하지 않거나 사용기간이 지난 의약품의 처리 : 의약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 폐수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 분리하면 안된다. 가능한 의약품 수집전용 시스템을 통하여 처리해야 한다.	위약을 투여받은 환자와 포사맥스® 5 mg/day 또는 10 mg/day를 투여받은 환자군이 유사했다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약과 동시에 복용시에는 주의해야 한다. <u>콜레칼시페롤</u> 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물 <u>엘레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약(예, 콜레스티라민, 콜레스티폴)</u>은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물 <u>항경련제, 시메티딘, 치아자이드는</u> 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다. 6. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여 1) 임부에 대한 투여 임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 임부에 투여시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. <u>알렌드론산나트륨</u> (1) 랫트에서의 생식시험 결과, 2 mg/kg/day의 용량에서 착상 후 생존율이 감	10mg/day를 투여받은 환자군이 유사했다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약과 동시에 복용시에는 주의해야 한다. 6. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 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
---	---	--	---

	1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D3)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵 시험에서 유전독성이 없었다. 2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫트에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.		소되었고, 1 mg/kg/day 용량에서 신생자의 체중 증가가 감소하였다. 랫트에 10 mg/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 1일 투여용량(10 mg)의 1배(1 mg/kg/day의 경우)에서 10배(10 mg/kg/day의 경우)에 해당한다. 임신한 토끼에서는 35 mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10 mg의 40배)까지 투여시에도 위와 같은 태아독성은 나타나지 않았다. (2) 임신한 랫트에 15 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10 mg의 13배)를 투여시 총칼슘 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만 지연과 분만 실패가 초래되었다. 랫트에 교미 전부터 임신할 때까지 계속해서 0.5 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10 mg의 0.5배)를 투여시에는 모체의 저칼슘혈증으로 분만이 지연되었다. 15 mg/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 투여 중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지 않았다. 식수나 minipump에 의한 칼슘보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만 지연으로 인한 모체 및 신생자의 사망을 예방하지	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 태아독성은 나타나지 않았다. (2) 임신한 랫트에 15mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 13배)를 투여시 총칼슘 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만 지연과 분만 실패가 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 투여 중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지 않았다. 식수나 minipump에 의한 칼슘보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만 지연으로 인한 모체 및 신생자의 사망을 예방하지 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태아의 사망은 예방하지 못했다. (3) 임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 임부에 투여시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
--	---	--	---	---

		도 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다. <u>콜레칼시페롤</u> (1) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다. 2) 수유부에 대한 투여 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다. 알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다. 3) 소아에 대한 투여 이 약은 어린이에게 적용되지 않는다. 알렌드로네이트의 유효성 및 안전성이 중증의 불완전 골형성증이 있는 4-18세의 소아 환자 139명에 대하여 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 2년 동안의 시험에서 실시되었다. 109명이 알렌드로네이트 1일 5mg(체중 40kg 미만) 또는 10mg(체중 40kg 이상)에 무작위 배정되었고 30명은 위약을 투여받았다. 환자들의 평균 기저치 요추 BMD Z-score는 -4.5였다. 기저치로부터 24개월까	2) 수유부에 대한 투여 이 약이 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다. 3) 소아에 대한 투여 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
--	--	--	--

		지 요추 BMD Z-score에서의 평균 변화는 알렌드로네이트 투여군에서 1.3, 위약 투여군에서 0.1이었다. 알렌드로네이트 투여는 골절 위험을 감소시키지 않았다. 시험 24개월째 방사선 사진 조영술로 평가했을 때, 12개월까지 방사선상 확증된 골절을 가지고 있는 알렌드로네이트 투여군의 16 %에서 지연된 골절 치료(callus remodeling) 또는 골절 유착불능을 나타냈으며 위약 투여군에서는 9 %였다. 알렌드로네이트 투여 환자에서 24개월째에서의 골 조직형태학적 측정 자료는 골 전환율의 감소 및 무기질화 시간의 지연을 입증하였다 그러나 무기질화의 결함은 없었다. 골 통증 감소에서 알렌드로네이트 투여군과 위약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 4) 고령자에 대한 투여 고령자에게 용량 조절은 필요치 않다. 골절 임상시험(FIT)에서 포사맥스®를 복용한 환자의 71%(2,302명)가 65세 이상이었고, 17%(550명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 포사맥스®를 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 안전성 및 유효성은 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에 차이를 보이지 않았으나 일부 고령 환자에서 나타난 이 약에 대한 더 큰 감수성이 무시되어서는 안된다. 고령자에서 비타민 D3 섭취요구량이 증가된다. 5) 신장에 환자에 대한 투여 경증 내지 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용	4) 고령자에 대한 투여 골절 임상시험에서 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 이들 고령환자와 젊은환자 사이에 차이를 보이지 않았으나 일부 고령 환자에서 나타난 이 약에 대한 더 큰 감수성은 무시되어서는 안된다. 5) 신장애환자에 대한 투여 경증 내지 중등도의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35~60mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전환
--	--	---	---

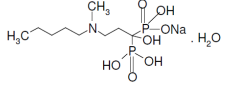
		량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다. 7. 임상검사치에 대한 영향 이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무증상의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 포사맥스® 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 각각 12%, 3%의 환자에서 관찰되었다. 그러나 두 시험군에서 8.0 mg/dL(2.0 mM) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0 mg/dL(0.65 mM) 이하로 혈청 인산염의 농도가 감소하는 경우는 유사하였다. 8. 과량투여시의 처치 알렌드론산나트륨 1) 암컷 랫트에 알렌드로네이트 552 mg/kg(3,256 mg/m²), 암컷 마우스에 알렌드로네이트 966 mg/kg(2,898 mg/m²)을 1회 경구 투여 후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1,280 mg/kg으로 나타났다. 개에서는 200 mg/kg(4,000 mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다. 2) 알렌드로네이트 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구 복용시에 저칼슘혈증, 저인산염혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부 위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과	자(크레아티닌 청소율이 35mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다. 7. 임상검사치에 대한 영향 이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무증상의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 이 약 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 각각 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 1) 암컷 랫트에 552mg/kg(3256mg/m²), 암컷마우스에 966mg/kg(2898mg/m²)을 1회 경구투여후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1280mg/kg으로 나타났다. 개에서는 200mg/kg(4000mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다. 2) 이 약 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구복용시에 저칼슘혈증, 저인산염혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과 결합할 수 있는 우유나 제산제를 복용하도록 한다. 식도자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안
--	--	---	--

		결합할 수 있는 우유나 제산제를 복용하도록 한다. 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안 되며 환자는 직립 상태를 유지시켜야 한다. 3) 투석은 효과적이지 않다. <u>콜레칼시페롤</u> 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다. 2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다. 9. 기타 1) 발암성, 변이원성, 생식독성 다음 자료는 이 약의 주성분 각각에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다. 포사맥스®	되며 환자는 직립상태를 유지시켜야 한다. 3) 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
--	--	--	---

		(1) 알렌드로네이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10 mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5 mg/kg/day를 92주간 경구투여한 발암성 시험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체투여용량(10mg)의 0.5~4배에 해당한다. 이 시험결과와 인간의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3.75 mg/kg을 경구투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫트에서 갑상선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10 mg)의 1배 및 4배에 해당한다. (2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫트 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 생체내에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)에서 알렌드로네이트는 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 햄스터의 난소세포로 시험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었다. (3) 알렌드로네이트는 경구투여시 5 mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10 mg의 4배, mg/m²)까지 랫트(임부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다. <u>콜레칼시페롤</u> (1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D3)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페	투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland)선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체투여용량(10mg)의 0.5~4배에 해당한다. 이 시험결과와 인간의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3.75mg/kg을 투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫트에서 갑상선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배 및 3배에 해당한다. (2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫트 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 생체내에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)에서 알렌드로네이트는 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 햄스터의 난소세포로 시험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었다. (3) 이 약은 경구투여시 5mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 4배, mg/m²)까지 랫트(임부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다.
--	--	---	--

		몰의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵 시험에서 유전독성이 없었다. (2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫트에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 쿨레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려진 바 없다. 10. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것	10. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
--	--	---	---

의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	(주)드림파마	제 품 명	본비바플러스정															
성분명	이반드론산나트륨일수화물, 농축콜레칼시페롤(분말형)	제 형	정제															
구분	☐ 수입 ☒ 제조	분류번호	239															
신 청	☐ 1) 신약 ☒ 2) 자료제출의약품* ☐ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 ☐ 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																	
제출자료	자료 번호 구분	기 원 개 발 경 위	원 료								제 제							
			구 조	물 리 화 학 적 성 질	제 조 방 법	기 준 및 시 험 방 법	기 시 근 거 자 료	시 험 성 적	표 준 품 시 약 시 액	용 기 및 포 장	원 료 약 품 분 량	제 조 방 법	기 준 및 시 험 방 법	기 시 근 거 자 료	시 험 성 적	표 준 품 시 약 시 액	용 기 및 포 장	
	3. 유효성분의 새로운 조성 (복합제)	○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	
	자료제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×	
주성분에 대한 정보	명칭	일반명				분자식				구조식								
	[1-Hydroxy-3-(methyl pentylamino) propylidene]bisphosphonic acid sodium salt monohydrate	Ibandronate Sodium Monohydrate				C ₉ H ₂₂ NO ₇ P ₂ Na·H ₂ O : 359.21												
	농축콜레칼시페롤과립 (EP)																	

주성분 시험항목	이반드론 산	☒ 성장 ☒ 확인시험 시성치 (☒ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☒ 중금속 ☐ 기타) ☒ 건조감량/강열감량/수분 ☐ 강열잔분/회분/산불용성회분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
	농출콜레 칼시페롤	EP 참조
제제 시험항목		☒ 성장 ☒ 확인시험 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
		제제시험 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ☒로 기재한다.</i>
종합 검토의견		적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등