KGMP적격업체

전문의약품

바제듀오정

BAZE DUO Tab.

【원료약품 및 그 분량】1정 중

유효성분 : 바제독시펜아세테이트(별규) ······ 22.6mg(바제독시펜으로서 20.0mg)
콜레칼시페롤농축분말(BP) ······ 8.0mg(비타민 D_3로서 800IU)

첨가제(동물유래) : 무수유당(소, 우유)

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 폴리소르베이트80, 라우릴황산나트륨, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색(03B28796), 적색산화철

【성 상】

분홍색의 장방형 필름코팅정

【효능·효과】

폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
단, 이 약은 척추골절의 발생은 감소시켰으나, 비척추성골절에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

【용법·용량】

1일 1회 1정을 식사와 관계없이 복용한다. 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용하여야 한다.
신장애 환자 : 이 약은 중증의 신장애 환자에서 충분히 평가되지 않았으므로 신중하게 투여해야 한다.
간장애 환자 : 이 약은 간장애 환자에서 안전성 · 유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 이 약은 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증)의 위험성을 증가시킨다. 정맥혈전색전증은 치료 첫 해에 가장 높게 보고되었다. 다른 정맥혈전색전 사건도 나타날 수 있다. 따라서 이 약은 정맥혈전색전 사건의 위험이 높은 여성에게는 권장되지 않는다. 임상시험에서 정맥혈전색전증(VTE)과 연관된 위험 요인은 다음과 같았다; 노령, 비만, 움직일 수 없는 상태, 수술, 주요 외상 및 악성 종양. 이 약의 치료와 관계없이 움직일 수 없는 상태는 정맥혈전색전 사건의 위험성을 증가시키므로, 움직일 수 없는 상태(예, 수술 후 회복기, 침상 안정기의 연장)의 연장이 시작되기 전에 이 약을 중단하여야 하며, 환자가 완전히 움직일 수 있을 때 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다. 또한 이 약을 복용 중인 여성은 장기간 여행 중 정기적으로 몸을 움직이도록 해야 한다.

2) 이 약은 오직 폐경 후 여성에게만 투여할 수 있다. 이 약은 폐경 전 여성에서 연구되지 않았고 안전성이 확립되지 않았으므로 투여를 권장하지 않는다.

3) 이 약이 자궁 내막 증식을 유발한다는 증거는 없다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 자궁 출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다.

4) 유방암 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다. 조기 또는 진행성 유방암 치료에 사용되는 약물과의 병용 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 유방암 예방이나 치료 목적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
   1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자
   2) 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증 등)이 있거나 그 병력이 있는 환자
   3) 임부 및 임신 가능성이 있는 가임기 여성
   4) 수유부
   5) 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
   6) 자궁내막암의 증상이나 징후가 있는 환자(이러한 환자에서의 안전성에 대해 적절히 연구되지 않았다.)
   7) 과칼슘혈증환자
   8) 과칼슘뇨증환자
   9) 신장결석환자
   10) 이 약은 유당을 함유하고 있다. 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애 등의 희귀한 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
   1) 고중성지방혈증 환자(이 약은 중성지방 300mg/dL(3.4 mmol/L)를 초과하는 여성에서 연구되지 않았으며, 혈청 중성지방의 농도를 상승시킬 수 있다.)
   2) 신장애 환자
   3) 간장애 환자 (간장애 환자에서 정상인에 비해 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)이 평균 4.3배 증가하였으므로 투여가 권장되지 않는다.)
   4) 의사의 치료를 받고 있는 환자
   5) 신장결석의 이력이 있는 환자
   6) 유육종증 환자
   7) 움직임이 제한적인 환자 (석고깁스)
   8) 벤조티아디아진 유도체를 투여한 환자
   9) 거짓부갑상선기능저하증 환자
   10) 다른 비타민 D 제제를 복용하는 경우(용량이 조절되어야 함)
   11) 페니토인 또는 바비탈류 약물 복용환자
   12) 치아짓계 이뇨제 복용환자
   13) 글루코코르티코이드 복용환자

4. 이상반응

○ 바제독시펜에서 수집된 정보

1) 이 약의 안전성은 두 건의 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약/활성약 대조, 제3상 임상시험을 통해 평가되었다: 첫 번째는 2년간 진행된 골다공증 예방 시험에서 폐경기 여성 1,583명이 등록되었고, 이 중 바제독시펜 10mg군은 321명, 바제독시펜 20mg군은 322명, 바제독시펜 40mg군은 319명, 라록시펜 60mg군은 311명, 위약군은 310명이었다. 두 번째는 3년간 진행된 골다공증 치료 임상시험에서 폐경기 여성 7,492명이 등록되었고, 이 중 바제독시펜 20mg군은 1,886명, 바제독시펜 40mg군은 1,872명, 라록시펜 60mg군은 1,849명, 위약군은 1,885명이었다.
이들 임상 시험에서 발생한 대부분의 이상 반응은 중증도 면에서 경증에서 중등증 이었으며, 치료 중단을 초래하지 않았다. 골다공증 치료 임상시험에서 바제독시펜 투여군의 14.5% 및 위약 투여군의 13.3%, 골다공증 예방 임상시험에서 바제독시펜 투여군의 17.1% 위약 투여군의 15.5%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다. 치료 중단을 초래한 가장 흔하게 나타난 이상반응은 혈관 확장(안면홍조)과 다리 경련이었다. 다음 표의 안전성 자료는 임상 시험 및 시판후 조사로부터 얻어진 것이다.
이상반응 표

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100-<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000-<1/100)
면역계 질환		과민증	
신경계 질환		졸음	
안구 질환			망막정맥혈전증*
혈관 질환	안면홍조		심부정맥혈전증*, 표재성 혈전정맥염
호흡계, 흉부, 종격동 질환			폐색전증*
소화기계 질환		구강건조	
피부 및 피하조직 질환		두드러기, 발진, 가려움	
근골격계 및 연결조직 질환	근육경련**		
전신 및 투여부위 이상	말초 부종		
실험실 수치 이상		혈중 중성지방 상승, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승, 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 상승	

* 골다공증 치료 임상 시험에서, 바제독시펜 치료를 받은 여성에서 정맥혈전색전증 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증)의 위험이 증가했다. 추적조사에서1,000명의 여성-년당 정맥혈전색전증의 가장 높은 발생율은 첫해에 관찰되었다 (바제독시펜 20 mg 투여군에서 4.64, 위약군에서 1.73(상대위험도 2.69)). 3년에서의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg투여군에서 2.86, 위약군에서 1.76였다 (상대위험도 1.63). 5년에서의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg투여군에서 2.34, 위약군에서 1.56였다 (상대위험도 1.50). 7년 후의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg투여군에서 2.06, 위약군에서 1.36였다 (상대위험도 1.51).

** 다리 경련 포함

2) 시판후 이상반응
망막 정맥 혈전증 이외의 눈에 대한 사례가 시판후에 보고되었으며, 시력 저하, 흐린 시력, 광시증, 시야 결손, 시각 장애, 눈마름증, 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 연축, 눈통증, 눈이 부음이 포함된다. 이런 사례의 본질적인 이유는 확실하지 않다. 만약 눈에 대한 증상이 나타나면, 의사의 진료를 받아야 한다.

3) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 '바제독시펜아세테이트(단일제, 경구제)' 제제 재심사를 위하여 6년 동안 3,423명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.11%(209/3,423명, 총 261건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 이상사례 0.50% (17/3,423명, 19건)	중대한 약물이상반응 0.09% (3/3,423명, 3건)
드물게 (0.01%~0.1%미만)	위장관계 장애	복통	
	전신 질환	사망, 발열, 전신부종, 피로	사망
	근육-골격계 장애	골절, 근육통, 어깨회전근증후군	골절
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착	
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방어기전 장애	신우신염	
	심장 박동 장애	서맥	
	호흡기계 질환	호흡부전	
	간 및 담도계 질환	담관결석	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 이상사례 4.82% (165/3,423명, 204건)	예상하지 못한 약물이상반응 2.72% (93/3,423명, 112건)
드물게 (0.01%~ 0.1%미만)	위장관계 장애	구토, 위염, 대장용종, 트림	구토, 위염, 트림
	전신 질환	사망, 알레르기반응, 가슴불편함, 다리통증, 발열, 전신부종, 부종, 얼굴부종, 체온감각변화, 권태, 무력증, 피로, 효과부족	사망, 알레르기반응, 가슴불편함, 다리통증, 전신부종, 부종, 얼굴부종, 체온감각변화, 권태, 무력증, 효과부족
	피부와 부속기관 장애	피부염, 국소피부반응, 땀증가, 습진, 탈모	피부염, 땀증가, 탈모
	근육-골격계 장애	허리통증, 관절통, 근육쇠약, 어깨회전근증후군	근육통, 골절, 관절통, 근육쇠약
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착, 체위어지러움	어지러움
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방어기전 장애	기관지염, 방광염, 상기도감염, 폐렴	상기도감염
	시각 장애	망막출혈	
	심장 박동 장애	서맥	
	호흡기계 질환	가래질환, 기침, 천식, 호흡곤란, 호흡부전, 후두염, 흉막삼출	가래질환, 기침, 호흡곤란, 후두염
	간 및 담도계 질환	알칼리인산분해효소증가, 간낭종, 간세포손상, 담관결석	
	대사 및 영양 질환	체중증가, 고지혈증, 중심성비만	
	비뇨기계 질환	배뇨곤란, 소변이상, 신낭종, 요실금	소변이상
	생식기능 장애(여성)	질출혈, 유방울혈	질출혈, 유방울혈
	정신질환	불면증	불면증
	백혈구, RES 장애	백혈구증가증	
	기타 용어	열상, 타박상	
흔하지 않게 (0.1% ~1% 미만)	위장관계 장애	오심, 복통, 변비, 설사	소화불량, 오심, 복통, 변비, 설사
	근육-골격계 장애	근육통, 골절	
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 어지러움	두통
	방어기전 장애	인두염, 신우신염	
	심장 박동 장애	두근거림	두근거림
흔하게 (1% ~10% 미만)	위장관계 장애	소화불량	

○ 콜레칼시페롤에서 수집된 정보
   1) 신경정신계 - 정신적 증상, 의식장애 (혈청 칼슘 증가), 두통
   2) 위장관 - 구역, 구토, 식욕부진, 체중감소, 갈증증가 (혈청 칼슘 증가)
   3) 전해질
      - 칼슘혈청증가에 따른 급성 증상 : 부정맥, 구역, 구토, 정신적 증상, 의식장애
      - 칼슘혈청증가에 따른 만성 증상 : 증가된 배뇨(소변을 눔)감, 갈증증가, 식욕부진, 체중감소, 신장결석, 신장석회화, 뼈의 외곽 조직에서의 석회화, 개별 증례에 있어서 치명적 진행(과다복용시)
   4) 심장 - 부정맥 (혈청 칼슘 증가)
   5) 비뇨기계 - 증가된 배뇨(소변을 눔)감, 신장결석, 신장석회화 (혈청 칼슘 증가)
   6) 기타 - 뼈의 외곽 조직에서의 석회화 (혈청 칼슘 증가), 근육통 및 관절통

5. 일반적 주의

환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환 자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수장애 증후군 이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중부하 운동은 흡 연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.

○ 바제독시펜
   1) 운전 또는 기계사용 시 영향에 대해 수행된 시험은 없다. 그러나 임상시험에서 졸음이 이상반응으로 보고된 바 있으므로 운전과 기계사용 시 잠재적 영향에 대해 환자에게 미리 알려야 한다.
   2) 환자들은 시력 장애 또는 흐린 시력과 같은 시력 증상을 경험할 수 있다. 만약 이런 증상이 나타날 경우, 환자들은 이런 증상들이 해결될 때까지 또는 의사의 안전하다는 소견을 받을 때까지 운전이나 정확한 시력 인지가 필요한 기계 조작을 피해야 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, 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 과잉생산 되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D_3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약의 주성분인 바제독시펜과 콜레칼시페롤 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

2) 다른 약물들과 바제독시펜/콜레칼시페롤 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 바제독시펜과 콜레칼시페롤 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 바제독시펜
   (1) 30일 동안 수행된 시험에서 바제독시펜은 코르티코스테로이드결합글로불린(CBG), 성호르몬결합글로불린(SHBG), 티록신결합글로불린(TBG) 등 호르몬결합글로불린의 농도를 상승시켰다.
   (2) 바제독시펜은 시토크롬 P450 (CYP)을 매개로 거의 대사되지 않는다. 바제독시펜은 주요 CYP 동종효소의 활성을 유도하거나 억제하지 않는다. 시험관 내 (in vitro)자료에 따르면, 바제독시펜은 CYP-매개 대사를 통해서는 병용 투여되는 약제와 상호작용하지 않을 것으로 보인다. 그러나 인간을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다.
   (3) 바제독시펜과 다음의 약물과는 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다; 이부프로펜, 아지트로마이신, 알루미늄과 수산화 마그네슘을 함유한 제산제.
   (4) 건강한 폐경후 여성에서 바제독시펜(1일 40 mg)과 아토르바스타틴(20 mg 단회투여)의 병용투여는 바제독시펜, 아토르바스타틴 또는 그 활성대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
   (5) 시험관 내(in vitro)에서 관찰된 바제독시펜의 혈장 단백결합의 특성에 근거할 때, 와파린, 디곡신, 디아제팜과 상호작용하지 않을 것으로 보인다.
   (6) 바제독시펜은 장관 및 간에서 UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 효소를 통해 대사된다. UGT 효소를 유도하는 것으로 알려진 리팜핀, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인과 같은 약물과의 병용투여에 의해 바제독시펜의 대사가 증가될 수 있고, 잠재적으로 바제독시펜의 전신 농도가 감소될 수 있다.

○ 콜레칼시페롤
   (1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물
   얼레스트라(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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 바제독시펜
   1) 이 약은 오직 폐경후 여성에만 사용해야 한다.
   2) 임부: 임부 및 가임기 여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 임신한 여성에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 관찰되었으며, 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다. 사람에서의 잠재적 위험에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠수 있는 잠재적인 위해를 환자에게 알려야 하며, 이 약의 복용을 즉시 중지해야 한다.
   3) 수유부: 이 약이 사람의 모유로 배설되는지에 대해서는 알려진 바 없다. 이 약은 수유 중인 여성에게는 사용되어서는 안 된다.
   4) 수태능: 암컷 랫드에 대한 연구에서는 발정주기와 수태능의 이상반응이 관찰되었다.

○ 콜레칼시페롤
   1) 콜레칼시페롤(비타민 D_3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D_2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생률이 증가하였다. 비타민 D_2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.
   2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 사용되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

○ 바제독시펜
연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 26명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 한 시험에서, 바제독시펜 20 mg 단회 투여의 약동학을 평가하였다. 평균적으로, 51-64세의 여성(n=8명)에 비해 65-74세 여성(n=8명)에서 AUC가 1.5배 증가하는 것으로 나타났으며, 75세 이상 여성(n=8명)에서는 AUC가 2.3배 증가하였다. 이러한 AUC의 증가는 연령 증가에 따른 간기능의 변화 때문일 가능성이 높다.

○ 콜레칼시페롤
고령자에서 비타민 D_3 섭취요구량이 증가된다.

10. 과량투여시의 처치

○ 바제독시펜
과량 투여시 특별한 해독제는 없으며 증상치료를 실시한다.

○ 콜레칼시페롤
   1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
   2) 에르고칼시페롤 (비타민 D_2) 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. 보관 및 취급상의 주의사항
   1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
   2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

1) 약동학적 정보
이 약 2정을 건강한 성인 52명에게 공복시 단회 경구 투여하였을 때, 바제독시펜 및 기저치 보정된 콜레칼시페롤의 약동한 파라메타는 아래와 같았다.

구분	AUC_t (hr#ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
바제독시펜	86.672±36.038	5.529±1.714	1.00	22.596±10.908
콜레칼시페롤	49.260±21.542	1.885±0.496	10.00	14.612±6.197

(평균값±표준편차)
AUC_t : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단소실반감기

2) 독성시험정보
아래에 명시된 정보는 바제독시펜과 콜레칼시페롤 개기의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

○ 바제독시펜

1) 발암성
   (1) 유전자삽입 마우스를 대상으로 한 6개월 동안의 발암성 시험에서, 암컷 마우스에 150mg/kg/day 또는 500mg/kg/day 투여시 난소 과립층 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바제독시펜에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 35배 및 69배 높았다.
   (2) 랫드를 대상으로 한 2년 동안의 발암성 시험에서, 암컷 랫드에 식이 농도 0.03% 및 0.1%로 투여시 난소 과립층 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바제독시펜에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여 받은 폐경기 여성에 비해 2.6배 및 6.6배 높았다.
   (3) 수컷 랫드에서 바제독시펜은 피질수질 신장석회증을 유발하였고, 자발적 만성진행성신증(CPN)을 증가시켰다. 소변 검사 수치가 병리학적 변화를 보였다. 장기간 실험의 경우, 실험한 모든 용량에서 신장 종양(선암과 암종)이 관찰되었으며, 이는 만성 신장 손상의 결과로 나타났을 가능성이 매우 높다. 2년 동안의 발암성 시험에서, 0, 0.003%, 0.01%, 0.03%, 0.1%의 비율로 음식에 함유된 바제독시펜을 경구 투여한 수컷과 암컷 랫드에서 표면적(mg/m^2)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.6-23배 및 0.9-31배로 각각 노출된 것으로 나타났다. 만성진행성신증과 피질수질 신장석회증은 랫드에 국한된 신장병일 가능성이 높으므로 이러한 결과가 인간에게는 관련되지 않을 것으로 짐작된다.
   (4) 난소를 제거한 늙은 원숭이(Macaca fascicularis)를 대상으로 한 18개월 동안의 골 유효성 시험에서, 바제독시펜을 0, 0.2, 0.5,1, 5, 25 mg/kg/day로 경구 투여했을 때, 표면적(mg/m^2)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.2-24배 노출된 것으로 나타났다. 이 실험에서는 신세포암이 관찰되었다. 이 종양은 비인간 영장류에서 발생하는 것으로 알려진 자발적 신세포암으로 간주되며, 인간과의 관련성은 없을 것으로 여겨진다.

2) 돌연변이원성
   (1) 이 약은 in vitro 박테리아 복귀돌연변이시험 및 in vitro 포유류세포 전향돌연변이시험 (마우스 림포마 L5178Y 세포의 thymidine kinase (TK+/-) locus), in vitro 차이니즈 햄스터 난소 (CHO)세포에서의 염색체이상 시험, in vivo 마우스 소핵시험을 포함한 시험들에서 유전독성 및 변이원성이 없었다.

3) 수태능 이상
   (1) 토끼를 대상으로 한 시험에서, 모체 독성 용량인 0.5mg/kg/day(사람 노출량의 1.5배) 이상 투여시 유산 발생, 태아의 심장이상(심실중격결손) 및 골격계이상(주로 척추 및 두개골의 골화지연, 뼈의 기형)의 증가가 나타났다. 랫드를 대상으로 한 실험에서, 모체 독성 용량인 1mg/kg/day(사람 노출량의 0.3배)이상 투여시 태아 생존수 감소 및 태아 몸무게 감소가 나타났다. 태아의 발달 이상은 관찰되지 않았다.
   (2) 암컷 랫드를 대상으로 한 수태능 시험에서, 교배 전 및 교배기간동안 0.3-30mg/kg/day(사람 노출량의 0.03-8배)로 투여시 바제독시펜을 투여받은 모든 암컷에 발정주기와 수태능에 대하여 부정적인 영향을 미쳤다.

○ 콜레칼시페롤
   1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D_3)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 D_2)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.

【저장방법】

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】

28정(28정/PTP*1)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통해 교환하여드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회고시 소비자분쟁해결 기준에 의거, 정당한 소비자 피해에 대해 보상해드립니다.
※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께보관하십시오.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)→의약품 등 정보검색을 참조하시기바랍니다.
※ 대표전화 : 02-2672-1122 제품문의 : 080-655-1414 홈페이지 : www.guju.co.kr
※ 의약품 부작용신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)
※ 제조의뢰자 : 구주제약(주) 경기도 화성시정남면 덕절제기길 5
※ 제조자 : (주)휴온스 충청북도 제천시 바이오밸리로 100

작성연월일 : 2019. 05. 24
H901

GUJU 구주제약