


바제칼디정 설명서

Size : 150 × 220 (mm)

 PANTONE 354C

 Black

 Black 20%



폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방 치료제
바제칼디정
바제독시펜아세티이트 + 콜레칼시페롤 농축분말

전문약품
399: 따로 분류되지 않는 대사의약품

[원료약품 및 분량] 이 약 1정 (310.0mg) 중
유효성분 : 바제독시펜아세티이트(별규) 22.6mg(바제독시펜으로서 20.0mg)
 콜레칼시페롤 농축분말(BP) 8.0mg(비타민 D3로서 800IU)
첨가제(동등유래) : 무수우당(소, 우유), 콜레칼시페롤 농축분말(양, 라놀린)
기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색(03828796), 적색
 신화철, 적분글리콜산나트륨, 콜로이드성아산화규소, 폴리소르베이트 80

[성상] 분홍색의 정방형 필름코팅정
[효능·효과] 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
[효과] : 이 약은 척추 골절의 발생은 감소시켰으나, 비척추성골절에 대한 유효성은 확립되지 않았습니
[용법·용량] : 일 1회 1정을 식사와 관계없이 복용합니다.
 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용하여야 합니다.
신장에 환자 : 이 약은 중증의 신장에 환자에서 충분히 평가되지 않았으므로 신중하게 투여해야 합니다.
간장에 환자 : 이 약은 간장애 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않습니다.
[사용상의 주의사항]

1. 경고
 1) 이 약은 경맥 혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 말초정맥혈전증)의 위험성을 증가시킵니다. 경맥 혈전색전증은 치료 첫째에 가장 높게 보고되었습니다. 다른 경맥혈전색전 사건도 나타날 수 있습니다. 따라서 이 약은 경맥혈전색전 사건의 위험이 높은 여성에게는 권장되지 않습니다. 임상시험에서 경맥혈전색전증(VTE)과 연관된 위험 요인은 다음과 같습니다: 노령, 비만, 움직일 수 없는 상태, 수술, 주요 외상 및 약성 중 양, 이 약의 치료와 관계없이 움직일 수 없는 상태는 경맥혈전색전 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 합니다. 또한 이 약을 복용 중인 여성은 장기간 여행 중 정기적으로 몸을 움직이도록 해야 합니다.
 2) 이 약은 오직 폐경 후 여성에게만 투여할 수 있습니다. 이 약은 폐경 전 여성에서 연구되지 않았고 안전성이 확립되지 않았으므로 투여를 권장하지 않습니다.
 3) 이 약이 자궁 내막 증식을 유발한다는 증거는 없습니다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 자궁 출혈도 예기치 않은 것이며, 진단기에 의해 충분히 조사되어야 합니다.
 4) 유발암 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았습니다. 조기 또는 진행성 유발암 치료에 사용되는 약 물과의 병용 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 유발암 예방이나 치료 목적으로 사용하는 것은 권장되지 않습니다.

2. 다음 환자에게 투여하지 마십시오.
 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자
 2) 경맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 말초정맥혈전증 등)이 있거나 그 병력이 있는 환자
 3) 임신 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 않았습니다.)
 7) 고칼슘혈증 환자
 8) 고칼슘뇨증 환자
 9) 신장결석 환자
 10) 이 약은 우당을 함유하고 있습니다. 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애 등의 희귀한 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 됩니다.

3. 다음 환자에게 신중히 투여하십시오.
 1) 고중성지방혈증 환자(이 약은 중성지방 300mg/dL (3.4 mmol/L)를 초과하는 여성에서 연구되지 않았으며, 혈중 중성지방의 농도를 상승시킬 수 있습니다.)
 2) 신장애 환자
 3) 간장애 환자(간장애 환자에서 정상인에 비해 혈중 농도-시간 곡선 면적(AUC)이 평균 4.3배 증가하였으므로 투여가 권장되지 않습니다.)
 4) 의사의 치료를 받고 있는 환자
 5) 신장결석의 이력이 있는 환자
 6) 유육종증 환자
 7) 움직임이 제한적인 환자(석고간소)
 8) 벤조디아지핀 유도제를 투여한 환자
 9) 거짓부각산성기능저하증 환자
 10) 다른 비타민 D 체제를 복용하는 경우(용량이 조절되어야 함)
 11) 페니토인 또는 비비탈릴 약물 복용 환자
 12) 치아식게 이노제 복용 환자
 13) 글루코코르티코이드 복용 환자

4. 이상반응
 ○ 바제독시펜에서 수집된 정보
 1) 이 약의 안전성은 두 건의 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약/활성약 대조, 제3상 임상시험을 통해 평가되었습니다: 첫 번째는 2년간 진행된 골다공증 예방 시험에서 폐경기 여성 1,583명이 등록되었고, 이 중 바제독시펜 10mg군은 321명, 바제독시펜 20mg군은 322명, 바제독시펜 40mg군은 319명, 라루시펜 60mg군은 311명, 위약군은 310명이었습니다. 두 번째는 3년간 진행된 골다공증 치료 임상시험에서 폐경기 여성 7,492명이 등록되었고, 이 중 바제독시펜 20mg군은 1,886명, 바제독시펜 40mg군은 1,872명, 라루시펜 60mg군은 1,849명, 위약군은 1,885명이었습니다.
 이들 임상 시험에서 발생한 대부분의 이상 반응은 중증도 면에서 경증에서 중등증 이었으며, 치료 중단을 초래하지 않았습니다. 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 중단하였습니다.
 치료 중단을 초래한 가장 흔하게 나타난 이상반응은 혈관 확장(안면홍조)과 다리 경련이었습니다. 다음 표의 안전성 자료는 임상 시험 및 시판후 조사로부터 얻어진 것입니다.
 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*, 심부정맥혈전증, 표재성 혈전정맥염

호흡계, 흉부, 종격동 질환		폐색전증*
소화기계 질환		구강건조
피부 및 피하조직 질환		두드러기, 발진, 가려움
근골격계 및 연골조직 질환	근육경련*	
전신 및 투여부위 이상	말초 부종	
실험실 수치 이상		혈중 중성지방 상승, 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 상승, 아스파라긴 산 아미노 전이효소(AST) 상승

* 골다공증 치료 임상 시험에서, 바제독시펜 치료를 받은 여성에서 경맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 말초정맥혈전증)의 위험이 증가했습니다. 추적조사에서 1,000명의 여성-년당 경맥혈전색전증의 가장 높은 발생률은 첫째에 관찰되었습니다(바제독시펜 20mg투여군에서 4.64, 위약군에서 1.73(상대 위험도 2.69)). 3년에서의 1,000명의 여성-년당 발생률은 바제독시펜 20mg투여군에서 2.86, 위약군에서 1.76였습니다(상대위험도 1.63). 5년에서의 1,000명의 여성-년당 발생률은 바제독시펜 20mg 투여군에서 2.34, 위약군에서 1.56였습니다(상대위험도 1.50). 7년 후의 1,000명의 여성-년당 발생률은 바제독시펜 20mg투여군에서 2.06, 위약군에서 1.36였습니다(상대위험도 1.51).

- * 다리 경련 표현
 2) 시판 후 이상반응
 양의 경맥혈전증 이외의 눈에 대한 시력이 시판후에 보고되었으며, 시력 저하, 흐린 시력, 광시증, 시야 결손, 시각 장애, 눈아름증, 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 연축, 눈통증, 눈이 부음이 포함됩니다. 이런 사례의 본질적인 이유는 확실하지 않았습니다. 만약 눈에 대한 증상이 나타나면, 의사의 진료를 받아야 합니다.
 3) 국내 시판 후 조사 결과
 국내에서 바제독시펜아세티이트(단일제, 경구제) 제제 재사용을 위하여 6년 동안 3,423명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현률은 인과관계와 상관없이 6.11% (209/3,423명, 총 261건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상 반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

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, 어깨회전근중추근	골절
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착	
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방어기전 장애	신우신염	
드물게 (0.01% ~ 0.1% 미만)	심장 박동 장애	시맥	
	호흡기계 질환	호흡부전	
	간 및 담도계 질환	담관결석	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상 반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

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, 대장염증, 트림	구토, 위염, 트림
	전신 질환	사망, 알레르기 반응, 가슴 불편함, 다리통증, 발열, 전신부종, 부종, 얼굴부종, 체온감각변화, 권태, 무력증, 피로, 효과부족	사망, 알레르기 반응, 가슴 불편함, 다리통증, 전신부종, 부종, 얼굴부종, 체온감각변화, 권태, 무력증, 효과부족
	피부와 부속기관 장애	피부병, 국소피부반응, 멍종기, 습진, 탈모	피부병, 멍종기, 탈모
	근육-골격계 장애	허리통증, 관절통, 근육쇠약, 어깨회전근중추근	근육통, 골절, 관절통, 근육쇠약
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착, 체위어지러움	어지러움
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방어기전 장애	기관지염, 방광염, 상기도감염, 폐렴	상기도감염
	시간 장애	멍만출혈	
	심장 박동 장애	시맥	
	호흡기계 질환	가래질한, 기침, 천식, 호흡곤란, 호흡부전, 후두염, 흉막삼출	가래질한, 기침, 호흡곤란, 후두염
간 및 담도계 질환	알칼리인산분해효소 증가, 간담종, 간세포손상, 담관결석		
대사 및 영양 질환	체중증가, 고지혈증, 중심성비만		
흔하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	비뇨기계 질환	베노관, 소변이상, 신장, 종, 요실금	소변이상
	생식기능 장애(여성)	질출혈, 유방유혈	질출혈, 유방유혈
	정신질환	불면증	불면증
	백혈구, RES 장애	백혈구증가증	
	기타 용어	열성, 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
흔하게 (1% ~ 10% 미만)	방어기전 장애	인두염, 신우신염	
	심장 박동 장애	두근거림	두근거림
흔하게 (1% ~ 10% 미만)	위장관계 장애	소화불량	

- 콜레칼시페롤에서 수집된 정보
 1) 신경진계 - 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 늘림), 갈증증가, 식욕부진, 체중감소, 신장결석, 신장석회화, 뼈의 외과 조직에서의 석회화, 개별 증례에 있어서 치형적 이행(과다복용시)
- 4) 심정 - 부정맥 (혈청 칼슘 증가)
- 5) 비뇨기계 - 증가된 배뇨 (소변을 늘림), 신장결석, 신장석회화 (혈청 칼슘 증가)
- 6) 기타 - 뼈의 외과 조직에서의 석회화 (혈청 칼슘 증가), 근육통 및 관절통.

5. 일반적 주의

환자가 칼슘 수치가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 합니다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 합니다. 위장관 흡수장애 중추 군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 합니다. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 합니다.

○ 비제독시멘

- 1) 운전 또는 기계사용 시 영향에 대해 수행된 시험은 없습니다. 그러나 임상시험에서 증상이 이상반응으로 보고된 바 있으므로 운전과 기계사용 시 잠재적 영향에 대해 환자에게 미리 알려야 합니다.
- 2) 환자들은 시력 장애 또는 흐린 시력과 같은 시력 증상을 경험할 수 있습니다. 만약 이런 증상이 나타날 경우, 환자들은 이런 증상들이 해결될 때까지 또는 의사의 안전하다는 소견을 받을 때까지 운전이나 정확한 시력 인지가 필요한 기계 조작을 피해야 합니다.

○ 콜레칼시페롤

- 1) 비타민 D 결핍 (통상, 25-hydroxyvitamin D)의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우를 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안됩니다.
- 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 있습니다. 위장관 흡수장애 중추군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 합니다.
- 3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산 되는 질환(예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘노증에 악화될 수 있습니다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 합니다.

6. 상호작용

- 1) 이 약의 조성분인 비제독시멘과 콜레칼시페롤 병용 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다.
- 2) 다른 약물들과 비제독시멘/콜레칼시페롤 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 비제독시멘과 콜레칼시페롤 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

○ 비제독시멘

- (1) 30일 동안 수행된 시험에서 비제독시멘은 코르티코스테로이드결합글로불린(CBG), 성호르몬결합글로불린(SHBG), 티록신결합글로불린(TBG) 등 호르몬결합글로불린의 농도를 상승시켰습니다.
- (2) 비제독시멘은 시토크롬 P450 (CYP)을 매개로 거의 대사되지 않습니다. 비제독시멘은 주요 CYP 동종효소의 활성을 유도하거나 억제하지 않습니다. 시험관 내 (in vitro)자료에 따르면, 비제독시멘은 CYP-매개 대사를 통해서만 병용 투여되는 약제와 상호작용하지 않을 것으로 보입니다. 그러나 인간을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았습니다.
- (3) 비제독시멘과 다음의 약물과는 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다: 이부프로펜, 아지트로마이신, 알부미놀과 수산화, 다니페놀을 함유한 제제제.
- (4) 건강한 폐경후 여성에서 이 약(1일 40 mg)과 아트로바스타틴(20 mg 당회투여)의 병용투여는 비제독시멘, 아트로바스타틴 또는 그 활성대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았습니다.
- (5) 시험관 내 (in vitro)에서 관찰된 비제독시멘의 혈장 단백질결합의 특성에 근거할 때, 와파린, 디쿠신, 디아제팜과 상호작용하지 않을 것으로 보입니다.
- (6) 비제독시멘은 장관 및 간에서 UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 효소를 통해 대사됩니다. UGT 효소를 유도하는 것으로 알려진 리팜핀, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인과 같은 약물의 병용투여에 의해 비제독시멘의 대사가 증가될 수 있고, 잠재적으로 비제독시멘의 전신 농도가 감소될 수 있습니다.

○ 콜레칼시페롤

- (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 복용을 고려하여야 합니다.
- (2) 콜레칼시페롤의 이화작용 (catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물: 항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 복용을 고려하여야 합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 비제독시멘

- 1) 이 약은 오직 폐경후 여성에만 사용해야 합니다.
- 2) 임부: 임부 및 가임기 여성은 이 약을 복용해서는 안 됩니다. 임신한 여성에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없습니다. 동물용 대상으로 한 시험에서 생식독성이 관찰되었으며, 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났습니다. 사람에서의 잠재적 위험에 대해서는 알려지지 않았습니다. 만약 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 환자에게 알려야 하며, 이 약의 복용을 즉시 중지해야 합니다.
- 3) 수유부: 이 약이 사람의 모유로 배설되는지에 대해서는 알려지지 않았습니다. 이 약은 수유 중인 여성에게는 사용되어서는 안 됩니다.
- 4) 수태능: 임컷 캣데에 대한 연구에서는 발정주기와 수태능의 이상반응이 관찰되었습니다.

○ 콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는 없습니다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 투기에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 태동역 협착증 발생률이 증가하였습니다. 비타민 D2를 임신한 캣데에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 산생사 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났습니다.
- 2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행됩니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 사용되지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

○ 비제독시멘

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않습니다. 26명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 한 시험에서, 비제독시멘 20 mg 당회 투여의 약동학을 평가하였습니다. 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 증가하였습니다. 이러한 AUC의 증가는 연령 증가에 따른 기능의 변화 때문일 가능성이 높습니다.

○ 콜레칼시페롤

고령자에서 비타민 D3 섭취요구량이 증가된다.

10. 과량투여시의 처치

○ 비제독시멘

과량 투여시 특별한 해독제는 없으며 증상치료를 실시합니다.

○ 콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 당회 경구 투여한 결과 지사율이 유의하게 나타났습니다.
- 2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU를 2개월적으로(연 1회 내지 2회) 당회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적입니다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘노증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 식약,

기면 등이 있습니다. 비타민 D 독성은 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 합니다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표지치로써으로는 석이 내 칼슘삼투계 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여방법 등이 있습니다. 비타민 D를 제거하기 위한 투약은 효과적이지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 2) 의약품을 원래 용기에 깨내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

12. 기타

1) 약동학적 정보

이 약 2정을 건강한 성인 52명에게 공복시 당회 경구 투여하였을 때, 비제독시멘 및 기타저 보정된 콜레칼시페롤의 역동학 파라미터는 아래와 같았습니다.

구분	AUC (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
비제독시멘	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: 투약시간부터 최종 혈중농도 측정시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단소설반감기

2) 독성시험정보

아래에 명시된 정보는 비제독시멘과 콜레칼시페롤 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것입니다.

○ 비제독시멘

1) 발암성

- (1) 운전자상인 마우스를 대상으로 한 6개월 동안의 발암성 시험에서, 임컷 마우스에 150mg/kg/day 또는 500 mg/kg/day 투여시 반소 과립종 세포 양성 종양이 증가하였습니다. 이러한 군에서의 비제독시멘에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 2.6배 및 6.6배 높았습니다.
- (2) 에드를 대상으로 한 2년 동안의 발암성 시험에서, 임컷 캣데에 식이 농도 0.03% 및 0.1%로 투여시 난소 과립종 세포 양성 종양이 증가하였습니다. 이러한 군에서의 비제독시멘에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 2.6배 및 6.6배 높았습니다.
- (3) 수컷 랫드에서 비제독시멘은 피질수질 신장석회증을 유발하였고, 자발적만성신장병증(CPN)을 증가시켰습니다. 소변 검사 수치가 병리적학 변화를 보였습니다. 장기간 시험의 경우, 실험한 모든 용량에서 신장 중앙(신장과 소변)이 관찰되었으며, 이는 만성 신장 손상의 결과로 나타났을 가능성이 매우 높습니다. 2년 동안의 발암성 시험에서, 0, 0.003%, 0.01%, 0.03%, 0.1%의 비율로 음식에 함유된 비제독시멘을 경구 투여한 수컷과 암컷 랫드에서 표면적(mg/m²)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.6-2.3배 및 0.9-31 배로 각각 노출된 것으로 나타났습니다. 만성신장병증상증과 피질수질 신장석회증은 랫드에 국한된 신장병 일 가능성이 높으므로 이러한 결과가 인간에게는 관련되지 않을 것으로 짐작됩니다.
- (4) 난소를 제거한 원숭이(Macaca fascicularis)를 대상으로 한 18개월 동안의 골 유출성 시험에서, 비제독시멘을 0, 0.2, 0.5, 1, 5, 25 mg/kg/day로 경구 투여했을 때, 표면적(mg/m²)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.2-2.4배 노출된 것으로 나타났습니다. 이 실험에서는 신세포염이 관찰되었습니다. 이 증상은 비타민 D형성에서 발생하는 것으로 알려진 자발적 신세포염으로 간주되며, 인간과의 관련성은 없을 것으로 여겨집니다.

2) 돌연변이원성

- (1) 이 약은 in vitro 박테리아 복귀돌연변이시험 및 in vitro 포유류세포 전염돌연변이시험 (마우스 림포 마스 L5178Y 세포의 thymidine kinase (TK+/-) locus), in vitro 차이나이즈 핵산터 난소 (CHO)세포에서의 염색체이상 시험, in vivo 마우스 소핵염을 포함한 시험들에서 유전독성 및 변이원성이 없었습니다.
- 3) 수태능 이상

- (1) 토끼를 대상으로 한 시험에서, 모체 독성 용량인 0.5mg/kg/day(사람 노출량의 1.5배) 이상 투여 시 유산 발생, 태아의 신장이상(심실중격결손) 및 골격계이상(주로 척추 및 두개골의 골화 지연, 뼈의 기형)의 증가가 나타났습니다. 캣데를 대상으로 한 시험에서, 모체 독성 용량인 1mg/kg/day(사람 노출량의 0.3배)이상 투여시 태아 생존수 감소 및 태아 몸무게 감소가 나타났습니다. 태아의 발달 이상은 관찰되지 않았습니다.
- (2) 임컷 캣데를 대상으로 한 수태능 시험에서, 교배 전 및 교배기간동안 0.3-30mg/kg/day(사람 노출량의 0.03-8배)로 투여시 비제독시멘을 투여받은 모든 임컷에 발정주기와 수태능에 대하여 부정적인 영향을 미쳤습니다.

○ 콜레칼시페롤

- 1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D3)의 발암성 연구는 수행되지 않았습니다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소화시험에서 유전독성이 없었습니다.
- 2) 고미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로 (150,000에서 200,000 IU/kg/day) 캣데에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었습니다. 수컷 캣데의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려지지 않았습니다.

- [저장방법]** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- [포장단위]** 28정(28정/PTP × 1)
- [제조업체]** 신동제약㈜, 경기도 안산시 단원구 원서로 7
- [제조원산지]** 한국
- [제조일자]** ㈜휴온스, 충청북도 제천시 바이오파미로100
- ※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- ※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- ※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 온라인약도서관 (<http://drug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오.
- ※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사, 약사와 상담 후 사용하십시오.
- ※ 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다. 본 제품은 소비자피해보상규정(재정경제부고시)에 의거 정당한 소비자 피해에 대하여 보상해 드립니다.
- ※ 본사는 고객 상담 전용 소비자부담 전화(080-200-0101)를 운영하고 있습니다.
- ※ 의사, 약사는 의약품 등의 투여 시 다음 중 이상사례나 약물이상반응이라고 판단되는 경우 이를 의약품 안전성 정보 보고 절차에 따라 전화, 팩스, 전자문서 또는 인터넷을 통해 식약처장, 관련 협조단체장, 또는 제조업자에게 보고하여 주시기 바랍니다.
- ※ 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 최신의 의약품안전성 정보는 신동제약㈜ 홈페이지(www.shinpoong.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
- ※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

5155

설명서 작성년월일 20181010

