

디 자 인 앤 드	품 목 명	품목번호	버전
	바비본정 설명서		230301
규 격	가로 : 150mm 세로 : 220mm		
인 쇄 규 격			
글자포인트 7pt	전문의약품, 원료약품 및 그 분량, 주소, 제품명		
글자포인트 7pt	성상, 효능·효과, 용법·용량, 주의사항, 저장방법 행간 : 7pt		
색 상	DIC581, 먹색		
지 중 / 코팅	휴반트플라스틱지와 동일		
후 가 공			
비 고			



소비자중앙연구원 | 공정거래위원회

현대약품은 제1안건에 최초 ccm 인증 기업으로서 소비자 중심 경영을 실천합니다.

바비본정®

사용설명서

전문의약품

KGMP

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

- 유효성분 : 바비독시메나세테이트(법규)22.6mg (바비독시메나로서 20.0mg) 클레칼시메를 농축분말(BP) 8.0mg (비타민 D3로서 800IU)
- 동물유래성분 : 클레칼시메를농축분말(양 의 안두), 무수유당(소의 우유)
- 기타첨가제 : 라우윙향산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색 (03B28796), 적색산화철, 전분글리콜산나트륨, 클로이드산(산화규소, 폴리소르베이트 80

[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·용법]

1일 1회 1정을 식사와 관계없이 복용한다. 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다.

신장에 환자: 이 약은 중증의 신장에 환자에서 충분히 평가되지 않았으므로 신장애에 투여해야 한다. 신장애에 환자: 이 약은 신장애 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 이 약은 정맥 혈관전색전(심부정맥혈전증, 폐색전증, 말맥정맥혈전증)의 위험성을 증가시킨다. 정맥혈전색전증은 치료 첫 해에 가장 높게 보고되었다. 다른 정맥혈전색전 사건도 나타날 수 있다. 따라서 이 약은 정맥혈전색전 사건의 위험이 높은 여성에게서는 권장되지 않는다. 임상시험에서 정맥혈전색전증(VTE)과 연관된 위험 요인은 다음과 같다: 노령, 비만, 움직일 수 없는 상태, 수술, 수술 후 안정, 임신, 이 약의 치료와 관계없이 움직일 수 없는 상태는 정맥혈전색전 사건의 위험성을 증가시키므로 움직일 수 없는 상태에 수술 후 회복기, 침상 안정기의 연장의 연장이 시작되기 전에 이 약을 중단하여야 하며, 환자가 완전히 움직일 수 있을 때 및 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다. 또한 이 약을 복용 중인 여성은 정기적 여행 중 정기적으로 움직여야 함에 주의한다.
- 이 약은 오직 폐경 후 여성에서만 투여할 수 있다. 이 약은 폐경 전 여성에서 연구되지 않았고 안전성이 확립되지 않았으므로 투여를 권장하지 않는다.
- 이 약이 가진 내약 중독성 유발반응의 증거는 없다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 지극 출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다.
- 유방암 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다. 조기 또는 진행성 유방암 치료에 사용되는 약물의 병용 사용에 대한 정보가 없으므로 이 약을 유방암 예방이나 치료 목적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민성인 환자
- 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 말맥정맥혈전증 등)이 있거나 그 병력이 있는 환자
- 임부 및 임신 가능성이 있는 기임기 여성
- 수유부
- 원인을 알 수 없는 지극 출혈 환자
- 지극나방암의 종양이나 징후가 있는 환자(이러한 환자에서의 안전성에 대해 적절한 연구되지 않았다.)
- 과알콜혈증환자
- 과알콜증증환자
- 신장장애환자
- 이 약은 위염을 유발하고 있다. 갈륨토오스 불내성, Lapp 유당불내효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애 등의 희귀한 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 고중성지방혈증 환자가 이 약은 중성지방 300mg/dL(3.4 mmol/L)을 초과하는 여성에서 연구되지 않았으며, 혈청 중성지방의 농도를 상승시킬 수 있다.
- 신장애 환자
- 간장애 환자(간장애 환자에서 정상인에 비해 혈중 농도-시간 곡선 하면적AUC)이 평균 4.배 증가하였으므로 투여가 권장되지 않는다.)
- 의사의 치료를 받고 있는 환자
- 신장질환의 이력이 있는 환자
- 유육종증 환자
- 움직임이 제한된 환자 (석고건식)
- 벤조디아제핀인 유도제를 투여한 환자
- 가장부갑상선기능저하증 환자
- 다른 비타민 D 제제를 복용하는 경우(용량이 조절되어야 함)
- 폐트빈 또는 비비탈류 약을 복용환자
- 치아제거 이노저 복용환자
- 글루코코르티코이드 복용환자

4. 이상반응

• 바비독시메나에 수집된 정보

1) 이 약의 안전성은 두 건의 다기관, 이중맹검 무작위배정, 위약/활성제 대조, 제3상 임상시험을 통해 평가되었다: 첫 번째는 2년간 진행된 골다공증 예방 시험에서 폐경기 여성 1,583명이 등록되었고, 이 중 바비독시메 10mg군은 321명, 바비독시메 20mg군은 322명, 바비독시메 40mg군은 319명, 라복시메 60mg군은 311명, 위약군은 310명이었다. 두 번째는 3년간 진행된 골다공증 치료 임상시험에서 폐경기 여성 7,492명이 등록되었고, 이 중 바비독시메 20mg군은 1,886명, 바비독시메 40mg군은 1,872명, 라복시메 60mg군은 1,849명, 위약군은 1,885명이었다. 이들 임상 시험에서 발생한 대부분의 이상 반응은 중증도 면에서 경증에서 중증도이며, 치료 중단을 초래하지 않았다. 골다공증 치료 임상시험에서 바비독시메 투여군의 14.5% 및 위약 투여군의 13.3%, 골다공증 예방 임상시험에서 바비독시메 투여군의 17.1%, 위약 투여군의 15.5%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다. 치료 중단을 초래한 가장 흔하게 나타난 이상반응은 골관절 통증(안전총조과 다의 경면이었다. 다음과 같은 안전성 자료는 임상시험 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	인면홍조		심부정맥혈전증*, 표재성 혈전정맥염
호흡계, 흉부, 종격동 질환		구강건조	폐색전증*
소화기계 질환			
피부 및 피하조직 질환		두드러기, 발진, 가려움	
근골격계 및 연결조직 질환	근육경련**		
전신 및 투여부위 이상	말초 부종		
실험실 수치 이상		혈중 중성지방 상승, 알칼닌 아미노 전이효소(ALT) 상승, 아스파라긴산 아미노치호산(ASIT) 상승	

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

2) 시판후 이상반응

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

3) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 ‘바비독시메나세테이트(단일제, 경구제)’ 제제 제1상사를 위하여 6년 동안 3,423명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현률은 인과관계와 상관없이 6.11%(209/3,423명, 총 261건)으로 보고되었다. 이중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계	중대한 이상사례 0.5%(17/3,423명, 19건)	중대한 약물이상 반응 0.09%(3/3,423명, 3건)
드물게 (0.01%~0.1%미만)	위장관계 장애	복통	
	전신 질환	사양, 발열, 전신부종, 피로	사양
	근육-골격계 장애	골절, 근육통, 어깨회전근육후궁	골절
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착	
	혈관 질환	뇌정색, 뇌출혈	뇌경색
	방사선 장애	신우신염	
드물게 (0.01%~0.1%미만)	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)
신장애 환자	위장관계 장애	구토, 위염, 대장염증, 트림	구토, 위염, 트림
	전신 질환	사양, 일렐라기변증, 가슴불편함, 다리통증, 발열, 전신부종, 부종, 알콜부중, 체온강조 변화, 근대, 무력증, 피로, 과다부족	사양, 일렐라기변증, 가슴불편함, 다리통증, 전신부종, 부종, 알콜부중, 체온강조 변화, 근대, 무력증, 피로, 과다부족
	피부와 부속기관 장애	피부염, 구소피부염증, 염증각, 습진, 탈모	피부염, 염증각, 탈모
	근육-골격계 장애	하비통증, 관절염, 근육쇠약, 어깨회전근육후궁	근육통, 골절, 관절염, 근육쇠약
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착, 척추아지러움	아지러움
드물게 (0.01%~0.1%미만)	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방사선 장애	기관지염, 방광염, 삼키기곤란, 폐렴	삼키기곤란
	시간 장애	망각증	
드물게 (0.01%~0.1%미만)	심장 박동 장애	서맥	
	호흡기계 질환	가래질한, 기침, 천식, 호흡곤란, 호흡부전, 후두염, 후두염	가래질한, 기침, 호흡곤란, 후두염
	간 및 담도계 질환	알칼리인산분해효소증가, 간농증, 간세포손상, 담관결석	
드물게 (0.01%~0.1%미만)	대사 및 영양 질환	체중증가, 고지혈증, 중성지방	
	비뇨기계 질환	배뇨곤란, 소변이상, 신장증, 요실금	소변이상

230301

드물게 (0.01%~0.1%미만)	생기기능 장애(여성)	질출혈, 유방출혈	질출혈, 유방출혈
	정신질환	불안증	불안증
흔하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	백혈구, RES 장애	백혈구중가증	
	기타 용어	열성, 타반성	
	위장관계 장애	오심, 복통, 변비, 설사	소화불량, 오심, 복통, 변비, 설사
	근육-골격계 장애	근육통, 관절	
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 어지러움	두통
	방사선 장애	안두염, 신우신염	두근거림
흔하게(1% ~10% 미만)	심장 박동 장애	두근거림	두근거림
	위장관계 장애	소화불량	

• 클레칼시메를에서 수집된 정보

- 신경정신계 – 정신적 증상, 의식장애 (혈청 칼슘 증가, 두통
- 위장경 – 구역, 구토, 식욕부진, 체중감소, 갑종증가 (혈청 칼슘 증가)
- 전해질 – 갑상혈청증기에 따른 급성 증상 : 부종, 구역, 구토, 정신적 증상, 의식장애 – 갑상혈청증기에 따른 만성 증상 : 증가된 배뇨노반을 포함한 갑종증가, 식욕부진, 체중감소, 신장결석, 신장석회화, 뼈의 외과 조직에서의 석회화, 개별 증례에 있어서 치명적 진행(과다부종사)
- 신장 – 부종증 (혈청 칼슘 증가)
- 비뇨기계 – 증가된 배뇨노반을 포함한, 신장결석, 신장석회화 (혈청 칼슘 증가)
- 기타 – 뼈의 외과 조직에서의 석회화 (혈청 칼슘 증가), 근육통, 관절통

5. 일반적 주의

환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 특히)로 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알아두어야 한다. 체중부하 운동은 혈연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.

• 바비독시메

- 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.
- 환자들은 시력 장애 또는 혼란, 시력과 같은 시력 증상을 경험할 수 있다. 만약 이런 증상이 나타나면 경우, 환자들은 이런 증상을 이 해를 줄 때까지 또는 의사의 안전하다는 소견을 받을 때까지 운전이나 정확한 시력 인지가 필요한 기계 조작을 피해야 한다.

• 클레칼시메를

- 비타민 D 결핍증, 25-hydroxylatin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우를 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
- 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다, 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxylatin D 농도 측정을 고려하여야 한다.
- 25 dhydroxylatin D가 초범위이고 과잉생산 되는 질환에, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과알콜혈증 및/또는 과알콜증에 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

6. 상호작용

- 이 약의 주성분인 바비독시메와 클레칼시메를 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.
- 다른 약물들과 바비독시메/클레칼시메를 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 바비독시메와 클레칼시메를 개개 약물로 대한 연구는 아래에 같이 수행되었다.

• 바비독시메

- 30일 동안 수행된 시험에서 바비독시메은 코르티코스테로이드결합글로불린(CBG), 설포르본결합글로불린(S-BG), 티록신결합글로불린(TBG) 등 호르몬결합글로불린의 농도를 상승시켰다.
- 바비독시메은 시토크롬 P450 (CYP)를 매개로 거의 가해되지 않는다. 바비독시메은 주요 CYP 동종효소의 활성을 유도하거나 억제하지 않는다. 시판된 내 (in vitro)자료에 따르면, 바비독시메은 CYP-매개 대사를 통해서만 병용 투여되는 약제와 상호작용하지 않을 것으로 보인다. 그러나 인간을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다.
- 바비독시메과 다음에 약제들과의 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다: 이부프로펜, 아지트로마이신, 알루미노과수산화 마그네슘을 함유한 제제.
- 간경한 폐경전 여성에서 바비독시메(1일 40 mg과 아토르바스타틴)20 mg 회투여의 병용투여는 바비독시메, 아토르바스타틴 또는 그 활성대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 시험관 내(in vitro)에서 관찰된 바비독시메의 혈청 단백질결합의 특성에 근거할 때, 와파린, 디곡신, 디아제팜과 상호작용하지 않을 것으로 보인다.
- 바비독시메은 장과 및 간에서 UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 효소를 통해 대사된다. UGT 효소를 유도하는 것으로 알려진 디곡신, 카르바마제핀, 카르바마제핀, 페니토인과 같은 약물들과 병용투여에 의해 바비독시메의 대사가 증가될 수 있고, 잠재적으로 바비독시메의 전신 농도가 감소될 수 있다.

• 클레칼시메를

- 클레칼시메를 효소를 저해할 수 있는 약물: 알코스타르(Oseltamivir), 칼슘성 기질, 오라소스타트(orkstat), 담즙산 제거제인, 콜레스티라민, 콜레스티폴은 비타민 D의 효를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.
- 클레칼시메를의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물: 항염증제, 시메티딘, 지아지드제는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

• 바비독시메

- 이 약은 오직 폐경 후 여성에만 사용해야 한다.
- 임부 : 임부 및 기임기 여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 임신한 여성에서 이 약의 약동에 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 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 환자에게 알려야 하며, 이 약의 복용을 즉시 중지해야 한다.
- 수유 : 이 약이 사람의 모유로 배설되는데 대해서는 알려진 바 없다. 이 약은 수유 중인 여성에게는 사용되어서는 안 된다.
- 수태성 : 암컷 랫드에 대한 연구에는 발정주기와 수태성의 이상반응이 관찰되었다.

• 클레칼시메를

- 클레칼시메를(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시메를(비타민 D2)을 포함한 토끼에 고용량으로(이름에 한한 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 태동과 혈청량 발생률이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫드에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 산생사 사망, 태아 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상기 나타났다.
- 클레칼시메를과 이 활성시제에는 유모로 이행한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 사용되지 않는다.

제조회회사 : 현대약품(주)

총청남도 천안시 동남구 풍세면 전다리길 55

제 조 자 : ㈜휴온스

총청북도 제천시 바이오밸리 100



9. 고령자에 대한 투여

• 바비독시메

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 26명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 한 시험에서, 바비독시메 20 mg 단위 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 27%의 변이 때문일 가능성이 높다.

• 클레칼시메를

10. 과량투여시의 처리

- 바비독시메 과량 투여시 특별한 해독제는 없으며 증상치료를 실시한다.

• 클레칼시메를

- 클레칼시메를의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단위 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- 에르고칼시메를(비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회, 내지 2회) 단위 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 클레칼시메를의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 증상과 증상에는 과알콜혈증, 과알콜노증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다용증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 과알콜혈증 환자의 표준치료법으로는 시이 내 칼슘섭취 제한, 수문 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투약은 효과적이지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 의약품을 원래 용기에서 꺼내서 다른 용기에 보관하는 것은 약품 오염에 의한 사고발생이나 약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

1) 약동학적 정보

이 약 2정을 건강한 성인 52명에게 공복시 단위 경구 투여하였을 때, 바비독시메 및 기타처 보정된 클레칼시메를의 약동학 파라미터는 아래와 같았다.

구 분	AUC ₀₋₂₄ (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
바비독시메	86,672±36,038	5,529±1,714	1.00	22,596±10,908
클레칼시메를	49,280±21,542	1,885±0,496	10.00	14,612±6,197

(평균값 ± 표준편차)

- AUC₀₋₂₄ : 투약시기부터 최종 혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적
- C_{max} : 최고혈중농도
- T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
- t_{1/2} : 말잔소산반감기

2) 독성시험정보

아래에 명시된 정보는 바비독시메와 클레칼시메를 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

• 바비독시메

1) 발암성

- 유전독성인 마우스를 대상으로 한 6개월 동안의 발암성 시험에서, 암컷 마우스에 150mg/kg/day 또는 500 mg/kg/day 투여시 난소 과립종 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바비독시메에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 35배 및 68배 높았다.
- 랫도를 대상으로 한 2년 동안의 발암성 시험에서, 암컷 랫드에 식이 농도 0.03% 및 0.1%로 투여시 난소 과립종 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바비독시메에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 2.8배 및 6.8배 높았다.
- 수컷 랫드에서 바비독시메은 피질수질 신장선형성증을 유발하였고, 자발적 만성신장성상증(CPN)을 증가시켰다. 소변 검사 수치가 병리학적 변화를 보였다. 장기간 실험의 경우, 실험한 모든 용량에서 신장 종양 선암과 암종이 관찰되었으며, 이는 만성 신장 손상의 결과로 나타낼 수 가능성이 매우 높다. 2년 동안의 발암성 시험에서, 0, 0.003%, 0.01%, 0.03%, 0.1%의 비율로 용수에 함유된 바비독시메를 경구 투여한 수컷과 암컷 랫드에서 표적값(mg/mg)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.6~23배 및 0.9~31배 각각 노출된 것으로 나타났다. 만성신장성상증과 피질수질 신장성상증은 랫드에 국한된 신장병변 가능성이 높으므로 이러한 결과가 인간에게는 관련되지 않을 것으로 짐작된다.
- 난소를 제거한 늑은 형종(Macaca fascicularis)에 대상으로 한 18개월 동안의 골 유조직 시험에서, 바비독시메을 0, 0.2, 0.5, 1, 5, 25 mg/kg/day로 경구 투여하였을 때, 표적형(mg/mg)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.2~24배 노출된 것으로 나타났다. 이 실험에서는 신세포암이 관찰되었다. 이 종양은 비간인 영양부에서 발생한다는 것으로 알려진 자발적 신세포암으로 2~주되며, 인간과의 관련성은 없을 것으로 여겨진다.

2) 발암비인성

- 이 약은 in vitro 베타리파제 복귀발현시험 및 in vitro 유류류세포 전형발현시험 (10μs 리포마 LS178Y 세포의 thymidine kinase (TK+/- locus), in vitro 치아노이즈 테스트) 난소 (CHO)세포에서의 역세포이상 시험, in vitro 마우스 소핵시험을 포함한 시험들에서 유전독성 및 변이성이 없었다.
- 수태는 이상
 - 토끼를 대상으로 한 시험에서, 모체 독성 용량인 0.5mg/kg/day(사람 노출량의 1.