

“이반드론산나트륨일수화물 주사제”가 2019년 9월 20일부로 시판 후 보고된 이상사례와 관련해 국내·외 허가현황, 제출의견 등을 검토한 결과, 허가사항이 변경지시 되었습니다. 복약지도 시 참고하시기 바랍니다.

- 대한약사회 학술위원회

○ 이반드론산나트륨일수화물(주사) 허가사항 변경 대비표

항목	기 허가사항	변경사항
사용상의 주의사항	3. 이상반응 <기 허가사항과 동일> <u><신 설></u>	3. 이상반응 <좌동> <u>9) 시판 후 사용 중에 급성신부전이 보고되었다.</u>

순번	제조/수입	전문/일반	제품명	업소명	허가일자
1	제조	전문	이반본주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)일화	2018-08-13
2	제조	전문	본드론프리필드주사(이반드론산나트륨일수화물)	동국제약(주)	2013-09-30
3	제조	전문	반드론주(이반드론산나트륨일수화물)	진양제약(주)	2013-09-27
4	제조	전문	이바론주(이반드론산나트륨일수화물)	한국코러스(주)	2019-02-26
5	제조	전문	이반포스주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)유영제약	2013-03-22
6	제조	전문	아미카본주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)휴온스	2014-06-03
7	제조	전문	오스맥주3mg/3ml(이반드론산나트륨일수화물)	초당약품공업(주)	2013-03-22
8	제조	전문	이니이반드론산주(이반드론산나트륨일수화물)	이니스트바이오제약(주)	2018-05-18
9	제조	전문	본바로주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)동구바이오제약	2018-04-27
10	제조	전문	본에바주(이반드론산나트륨일수화물)	한올바이오파마(주)	2016-05-18
11	제조	전문	엔피본주(이반드론산나트륨일수화물)	대한뉴팜(주)	2016-04-25
12	제조	전문	본비스주(이반드론산나트륨일수화물)	우리들제약(주)	2018-01-18
13	제조	전문	오스테포스주사(이반드론산나트륨일수화물)	(주)휴비스트제약	2018-05-09

14	제조	전문	아나본주(이반드론산나트륨일수화물)	아주약품(주)	2013-03-22
15	제조	전문	이바넬주(이반드론산나트륨일수화물)	구주제약(주)	2013-03-22
16	제조	전문	본바넬주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)아이월드제약	2019-01-22
17	제조	전문	이반지나주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)한국파마	2017-04-21
18	제조	전문	본비론주(이반드론산나트륨일수화물)	경동제약(주)	2015-03-12
19	제조	전문	보니엠주(이반드론산나트륨일수화물)	신평제약(주)	2013-03-29
20	제조	전문	본헬프주(이반드론산나트륨일수화물)	한국휴텍스제약(주)	2017-02-28
21	제조	전문	동광이반드론산주(이반드론산나트륨일수화물)	동광제약(주)	2016-02-29
22	제조	전문	본필드주(이반드론산나트륨일수화물)	한림제약(주)	2013-03-22
23	수입	전문	본비바주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)한국로슈	2006-11-23
24	제조	전문	보네조아주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)화이트생명과학	2017-02-15
25	제조	전문	삼성이반드론산주(이반드론산나트륨일수화물)	삼성제약(주)	2016-07-19
26	제조	전문	이본덴스주(이반드론산나트륨일수화물)	조아제약(주)	2014-07-22
27	제조	전문	본텍스주(이반드론산나트륨일수화물)	한국유나이티드제약(주)	2013-03-22
28	제조	전문	팜비바주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)한국팜비오	2017-01-25
29	제조	전문	제이본주(이반드론산나트륨일수화물)	제이더블유중외제약(주)	2015-04-09
30	제조	전문	프로이반주(이반드론산나트륨일수화물)	환인제약(주)	2013-03-29
31	제조	전문	이본드로주(이반드론산나트륨수화물)	대화제약(주)	2013-05-27
32	제조	전문	유니본주(이반드론산나트륨수화물)	유니메드제약(주)	2013-04-26
33	제조	전문	이반드라주(이반드론산나트륨일수화물)	대우제약(주)	2019-06-10
34	제조	전문	오스테본주(이반드론산나트륨)	(주)한국비엠아이	2015-06-12
35	제조	전문	본큐어주(이반드론산나트륨일수화물)	(주)라이트팜텍	2015-06-24
36	제조	전문	하니반주(이반드론산나트륨일수화물)(프리필드)	하나제약(주)	2016-08-31
37	제조	전문	마빌큐주(이반드론산나트륨수화물)	(주)유유제약	2013-06-28

○ 비스포스포네이트의 신장독성 기전

약물 투여 후 흡수된 비스포스포네이트의 약 50%는 바로 흡수되고 나머지는 신장을 통해 빠르게 배설됩니다. 그 과정에서

- 1) 비스포스포네이트와 칼슘이 결합해 생성된 불용성 복합물이 신장에 침전
- 2) 비스포스포네이트 자체가 신세뇨관 괴사(renal tubular necrosis) 유발
- 3) FPPS(farnesyl pyrophosphate synthase; 파골세포 내 메발론산 경로에 작용하는 효소로 비스포스포네이트가 이 효소를 억제함으로써 파골세포의 활성화 기능을 억제)를 억제하는 작용과 관련해 신장독성이 유발될 것이라는 견해가 있지만

그보다도 고용량, 짧은 투여시간, 짧은 투약간격 등이 위험인자로 알려져 있습니다. 따라서 신장독성을 예방을 위해 약물을 충분히 희석 후 약제 별로 충분한 시간을 두고 투약하는 것이 중요합니다. 또한 비스포스포네이트는 심한 신기능저하를 동반한 환자에서는 투여가 권장되지 않는데 (예. 이반드론산 30 mL/min), 이는 관련 환자를 대상으로 약물효과와 안전성을 입증한 임상연구 결과가 부재하기 때문입니다.

○ 이반드론산나트륨일수화물 주사제(이하 이반드론산 주사제)와 신장독성

일반적으로 골흡수 억제효과가 약한 비스포스포네이트의 경우(예. 파미드론산), 고용량 혹은 빠른 속도로 약물투여 시 신장독성을 유발할 수 있습니다. 하지만 같은 비스포스포네이트 계열이지만 이반드론산 주사제의 경우 적은 용량(3mg/3mL)으로도 골흡수 억제효과가 강력하기 때문에 수액에 혼합하지 않고 15-30초의 짧은 시간동안 투여하여도 신장독성을 유발하지 않는다는 장점이 있습니다.

폐경 후 골다공증 환자 1,395명을 대상으로 한 Eisman, John A., et al.(2008)연구에서 1일 1회 이반드론산 단일제(경구) 2.5mg과 정맥주사 2가지 (2개월에 1회 2mg 투여 및 3개월에 1회 3mg 투여)의 효능, 안전성, 내약성을 비교하였습니다. 2년간의 임상 데이터를 분석한 결과, 이반드론산 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한 번씩 정맥 투여한 군과 이반드론산 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 경구투여한 군의 전체 안전성 프로파일은 유사하였고 신기능 지표인 크레아티닌에 미치는 영향 역시 유사한 것으로 확인되었습니다. 또한 연구가 진행되는 동안 급성신부전(acute renal failure) 케이스는 보고되지 않았습니다.

비스포스포네이트는 암 환자에게 있어 뼈 전이로 인한 합병증을 예방하기 위해 사용되기도 하는데 이때는 골다공증 치료 시 사용되는 용량보다 고용량을 투여하게 됩니다. 따라서 신장독성의 위험 역시 높아지는데, 대개 졸레드론산 4mg 이상, 파미드론산 90mg 이상을 3~4주 간격으로 사용한 경우 신장독성이 유발되었습니다. 그러나 뼈 전이 유발암 환자 309명을 대상으로 한 Body, Jean-Jacques, et al.(2006)연구에서 3~4주 간격으로 이반드론산 6mg을 1~2시간동안 투여한 군이 위약군에 비해 신기능 저하가 나타나지 않았습니다.

○ 이반드론산 주사제 허가변경의 근거

앞서 여러 연구결과에서 언급한 바와 같이 이반드론산 주사제는 신장독성을 유발하지 않는 것으로 알려져 있습니다. 하지만 최근 국내 시판

후 조사 결과, 이반드론산 주사제 투여와 관련해 급성신부전이 발생하였고 의약품 부작용 피해구제제도 따라 피해구제 급여를 지급한 사례가 보고되었습니다. 이에 대해 식약처는 이반드론산 주사제와 급성신부전 발생 간에 인과관계를 배제할 수 없다고 판단하였고 그 결과, 이반드론산 주사제의 이상반응 항목에 '시판 후 사용 중에 급성신부전이 보고되었다.'는 내용을 추가할 것을 지시하게 되었습니다.

참고문헌

- 대한골대사학회지침서 편찬 위원회. 골다공증 진료지침 2018(2018)
- Choi, H. J. "Treatment for osteoporosis: focusing on bisphosphonate therapy." Korean J Fam Pract 3 (2013): 16-24.
- 김흥열. "골다공증 치료시 비스포스포네이트의 임상적 안정성." *대한골다공증학회* 5.1(2007): 1-6
- 박예수. "골다공증의 진단과 치료." Journal of the Korean Medical Association 55.11 (2012): 1083-1094.
- Eisman, John A., et al. "Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study." The Journal of rheumatology 35.3 (2008): 488-497.
- Body, Jean-Jacques, et al. "Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results." European journal of cancer care 15.3 (2006): 299-302.