

| 디자인 사양 (시방서) | | 대원제약 |
|--------------|----------------|------------|
| 작성자 / 신규 작성일 | 이규왕 | 2021.01.12 |
| 제품명 | 보니센원스주 설명서 | |
| 규격 (장폭고)(mm) | 210 x 297 (mm) | |
| 인쇄도수 | 양면 1도 먹 | |
| 용지 (g) | 모조지 70g | |
| 코팅 / 후가공 | - | |
| 개정내용 | 신규 | |
| 개정번호 / 개정일자 | V.0000 | 2021.01.12 |

보니센원스 주

디비닐설펜으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔

전문의학품

[성분 · 함량] 1프리필드시린지(2밀리리터) 중

- 유효성분 : 디비닐설펜으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔(별규) 2.04g (히알루론산나트륨으로서 40mg)
- 첨부물 : 멸균주사침

[성상]

무색 투명하고 점탄성이 있는 겔이 위, 아래가 고무마개로 막힌 유리관(프리필드시린지) 속에 든 주사제

[효능 · 효과]

슬관절의 골관절염

[용법 · 용량]

성인 : 1회, 1관을 슬관절강 내에 투여하나, 증상에 따라 투여간격(6개월 이상)을 고려하여 적절히 투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 투여 관절강에 감염 또는 심한 염증이 있는 환자
- 3) 투여부위의 피부에 감염 또는 피부질환이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 약물에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 간장에 또는 그 병력이 있는 환자

3. 이상반응

1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 발현되지 않았다.

2) 무릎골관절염 환자 대상 시노비안주를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(YY_YD302_003)에서 관절강 투여에 따른 주사부위 이상반응 발현빈도는 이 약 1 차 투여 후 48.42%(46/95 명), 재 투여 후 47.27%(26/55 명)이었다. 보고된 주사부위 이상반응은 아래 표 1과 같다. 중증 이상반응은 부풀어 오름 (이 약 9.47%, 이 약 재 투여 후 7.27%), 홍반 (6.32%, 이 약 재 투여 후 3.64%), 통증 (이 약 3.16%, 이 약 재 투여 후 12.73%)으로 보고되었다. 이 약 투여 후 7 일 이상 지속된 주사부위 이상반응은 통증 5.26%, 열감 3.16%, 부풀어오름 1.05%였으며, 모두 특별한 처치 없이 14 일 이내에 소실되었고, 재 투여 후에는 통증 10.91%, 부풀어오름 5.45%, 열감 3.64%, 홍반 1.82% 이었고, 모두 특별한 처치 없이 소실되었다.

표 1. 이 약의 1차 투여 및 재 투여 임상시험(YY_YD302_003)에서 보고된 주사부위 이상반응

| 주사부위 이상반응 | 이 약 1차 투여군(95명) n (%) | 이 약 재 투여 후 (55명) n (%) |
|-----------|--------------------------|---------------------------|
| 통증 | 35 (36.84) | 20 (36.36) |
| 열감 | 23 (24.21) | 15 (27.27) |
| 홍반 | 10 (10.53) | 7 (12.73) |
| 부풀어오름 | 14 (14.74) | 11 (20.00) |

3) 무릎골관절염 환자 대상 시노비안주를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(YY_YD302_003)에서 주사부위 반응을 제외한 이상반응 발현빈도는 이 약 1 차 투여 후 12 주 동안 9.47%(9/95 명, 19 건), 이 약 1 차 투여 후 36 주 동안 29.09%(16/55 명, 35 건), 이 약 재 투여 후 12 주 동안 14.55%(8/55 명, 13 건)이었다. 대부분 경증에서 중증증이었다. 이 약 투여 후 1% 이상의 발현빈도로 보고된 이상반응은 아래 표 2 와 같다.

표 2. 이 약의 1차 투여 및 재 투여 임상시험(YY_YD302_003)에서 1% 이상 보고된 이상반응

| | 이상반응 | 이 약 1차 투여 후 0~12주 (95명) n(%) | 이 약 재 투여 후 0~12주 (55명) n(%) | 재투여 대상자의 전체 임상기간 0~36주 (55명) n(%) |
|-----------------|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
| 근골격계 및 결합조직의 질환 | 근골격계 통증 | 1 (1.05) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| | 골관절염 | 1 (1.05) | 1 (1.82) | 2 (3.64) |
| | 관절통 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 비인두염 | 2 (2.11) | 0 (0.00) | 2 (3.64) |
| 감염 | 모세기관지염 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 오로감염 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 단순포진 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| | 대상포진 | 1 (1.05) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| 검사 | 후두염 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 혈압상승 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 간 검사수치 이상 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | ALT 상승 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| 검사 | AST 상승 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | 혈액 내 글루코스 상승 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| 신경계 장애 | 백혈구 양성반응 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| | 두통 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 좌골신경통 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| | 파열성 대뇌동맥류 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| 위장장애 | 뇌동맥류 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| | 위궤양 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 역류성 식도염 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 식도염 | 1 (1.05) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| 위장장애 | 설사 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| | 잇몸 통증 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| | 상복부통증 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| | 통증 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |
| 부상, 중독 및 합병증 | 지주막하 출혈 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| 대사 및 영양장애 | 당뇨병 | 0 (0.00) | 1 (1.82) | 1 (1.82) |
| 정신질환 | 불면증 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |

| | 이상반응 | 이 약 1차 투여 후 0~12주 (95명) n(%) | 이 약 재 투여 후 0~12주 (55명) n(%) | 재투여 대상자의 전체 임상기간 0~36주 (55명) n(%) |
|----------------|---------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|
| 호흡기, 흉부 및 폐 질환 | 구강인두 통증 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.82) |

4. 일반적 주의

- 1) 변형성슬관절증으로 관절에 염증이 심한 경우는 이 약의 투여에 의해 국소염증 증상의 악화를 초래할 수가 있으므로 염증증상을 제거한 후 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.
- 2) 이 약의 투여로 매우 흔하게 국소통증, 홍반 및 종창(swelling)이 나타나므로, 이 약을 관절강에 투여한 후 48시간 동안은 격렬한 운동이나 관절에 무리가 가는 행동은 피하도록하고, 국소안정을 지시하는 등의 조치를 한다.
- 3) 이 약은 관절강 외에 누출되면 통증을 일으킬 우려가 있으므로 관절강 내에 확실하게 투여한다.
- 4) 이 약은 숙련된 의사가 투여해야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 관절 내 투여제와의 상호작용에 대한 안전성과 유효성은 입증되어 있지 않으므로 병용 투여하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리능력이 저하되어 있으므로 이 약 투여 시 주의한다. 2 건의 임상시험에서 이 약을 투여한 만 65 세 이상의 고령자는 총 시험대상자의 55.4% (118/213 명)로 고령자와 비고령자에서의 약물에 대한 반응의 차이는 나타나지 않았다.

9. 적응상의 주의

- 1) 이 약은 슬(무릎)관절강 내로 투여하므로 엄격한 무균조작 하에 실시한다.
- 2) 관절액의 저류가 있을 때에는 필요에 따라 천자로 삼출물을 제거한 뒤 약물을 투여한다.
- 3) 혈관내, 관절외 혹은 윤활조직에는 투여하지 않는다.
- 4) 이 약은 내부에 동봉된 주사침을 사용하여 투여하는 것을 권장한다.
- 5) 이 약은 살균소독제인 벤잘코늄염화물 등의 제4급 양이온염 및 클로르헥시딘에 의해 침전을 일으키는 수가 있으므로 주의한다.
- 6) 이 약은 1회용으로 사용하며, 재폐균 및 재사용할 수 없다. 만약 포장이나 주사기가 열려 있거나 손상 확인된 경우 사용해서는 안된다.
- 7) 주사 부위는 투여 전 알코올이나 다른 적절한 소독 용액으로 소독되어야 한다.
- 8) 투여 후 시린지, 바늘, 사용하지 않고 남은 물질은 폐기한다.
- 9) 이 약을 양쪽 무릎에 투여하는 경우, 각각의 부위별로 주사침을 별도로 사용한다.
- 10) 종상의 개선이 없는 경우 재 투여하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품용 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 외과적으로 유발된 토끼 골관절염 모델에서 관절강에 투여 시 슬관절의 두께 감소와 관절 주위 염증성 부종에 대한 억제 효과, 연골 손상 면적의 감소, 슬관절 신장 각도 증가 억제, 대퇴골 및 경골 관절 연골의 Makin score 증가 억제 및 관절연골 두께와 연골 세포의 수적 감소 억제를 통한 관절 두께 증가 억제 작용 및 염증성 cytokine 인 IL-1β 및 TNF-α 활성 억제를 통한 항염증 효과가 있다.

2) 약동학적 정보

- ① 흡수: 이 약은 금식하지 않은 랫드의 관절강내 투여 후 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 1시간째 도달하였고, 최대 혈장 농도의 중간값으로 9.88 시간에 도달하였다. 금식하지 않은 랫드의 피하 투여 후 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 1시간째 도달하였고, 최대 혈장 농도의 중간값으로 452 시간에 도달하였다.
- ② 분포: 이 약은 관절강내 투여 2,400 시간 후 대부분 관절강에서 투여량의 73.98%가 잔존함이 확인되었고, 모든 조직에 분포되어 시간이 지남에 따라 투여부위를 제외한 모든 조직에서의 농도는 감소하였다. 피하 투여 시에도 모든 조직에 분포되고 시간이 지남에 따라 모든 조직에서 농도가 감소하였으나 관절강내 투여에 비해 천천히 제거됨을 확인할 수 있었다.
- ③ 대사: 이 약은 피하 투여 후 혈장에서는 분자량 21,100 Da 이하의 다양한 대사물들이 존재하는 것을 확인할 수 있었고, 주 배설경로인 소변에서는 분자량 6,100 Da 이하의 대사물들이 주로 배설됨을 확인하였다.
- ④ 배설: 관절강내 투여 후 이 약은 소변과 대변에서 각각 26.9%와 5.1%가 관찰되었고, 투여부위에서는 투여된 용량의 68.8%가 관찰되었다. 피하 투여 후 소변과 대변에서 19.9%와 3.7%가 관찰되었고, 전 조직에서 투여 용량의 74.6%가 관찰되었다.

3) 임상시험 정보

① 이중눈가림, 위약대조 임상시험 (YY_YD302_001/2a)

슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 및 위약대조를 1 회 투여 시 세 군간의 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림 시험이 실시되었다. 이 약 (2mL: 12 명, 3mL: 12 명) 및 위약군(3mL: 6 명) 투여 후 12 주째 통증점수(WBP-100mm VAS: 체중 부하 시 통증 평가)의 변화량을 비교한 결과, 이 약(2mL) 투여군, 이 약(3mL) 투여군, 위약(3mL) 투여군에서 각각 -34.20±24.10, -23.10±21.79, -29.00±33.15 로 통계적으로 유의하게 감소하였다.

② 이중눈가림, 활성대조 임상시험 (YY_YD302_003)

슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 및 활성대조약(시노비안주)를 1 회 투여 시 두 군간 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 활성 대조, 이중눈가림 시험이 실시되었다. 이 약(95 명) 및 활성 대조약(88 명) 투여 후 12 주째 통증 점수(WBP-100mm VAS: 체중부하 시 통증 평가를 비교(PP 군)한 결과, WBP-100mm VAS 가 기저치 대비 이 약은 평균 31.76±18.93mm, 활성 대조약은 평균 29.74±20.54mm 감소하였으며, 두 군간 비열등함을 통계적으로 입증하였다.

③ 재 투여 임상시험 (YY_YD302_003)

슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 1 회 투여 후 6 개월까지의 안전성 및 효능을 확인하고, 추가적으로 재 투여에 대한 안전성 및 효능을 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 활성 대조, 이중 눈가림 시험이 본 임상시험에 포함되어 실시되었다. 이 약 1 회 투여(80 명, PP 군) 후 12 주째 WBP-100mm VAS 가 기저치 대비 평균 39.06±13.15mm 감소하였고, 24 주째 37.72±16.83mm 감소하였다. 24 주에 재투여한 환자(47 명)의 36 주째 WBP-100mm VAS 가 기저치(24 주째) 대비 평균 5.45±13.14 mm 감소하였다. 임상연구를 통해 밝혀진 기간 이외의 장기간 사용에 대한 안전성 · 유효성은 확인되지 않았다.

4) 독성시험

① 단회독성

랫드와 비글견을 대상으로 복강 및 관절강 내 투여 가능한 최대량(MFD)까지 단회 투여하였을 때, 치사량은 암수 모두에서 MFD 를 상회하였고, 사망동물은 발견되지 않았다.

② 반복독성

랫드를 대상으로 이 약 30, 60, 120 μL/head/day 용량으로, 4 주 간격으로 8 회 반복 관절강내 투여하였으며, 비글견을 대상으로 이 약 2, 4, 6 mL/head/day 용량으로 16 주 및 40 주 간격으로 8 회 반복 관절강내 투여하였다. 모든 용량에서 독성학적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

③ 유전독성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHL 세포를 이용한 염색체이상시험, ICR 마우스 소핵시험의 유전독성시험결과 변이원성 및 염색체이상 유발이 나타나지 않았다.

④ 항원성

Hartley 계 기니픽을 이용한 아나필락시스 쇼크(ASA) 반응시험 및 동종 수동 피부아나필락시스(PCA) 반응시험에서 항원성을 나타내지 않았다.

[저장방법] 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관

[사용기한] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 2.0밀리리터/프리필드시린지(2.0mL/프리필드시린지 x 1) 첨부물 : 멸균주사침

※ 본 의약품은 KGMP(의약품제조 및 품질관리기준)적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한 이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. ※ 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. ※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.com) 나 전화(060-497-8272)에서 확인하실 수 있습니다. ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)의약품 정보를 참조하세요. ※ 부작용 피해구제 신청: 한국 의약품안전관리원 (1644-6223) • 작성일자 : 2021. 01. 12.

[전공정위탁제조(제조의뢰자)]

Daewon 대원제약

본사 : 서울특별시 성동구 천호대로 386
공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단 1길 24

[전공정위탁제조(제조사)]

(주)유영제약

공장 : 충청북도 진천군 광혜원면 용소2길 33