



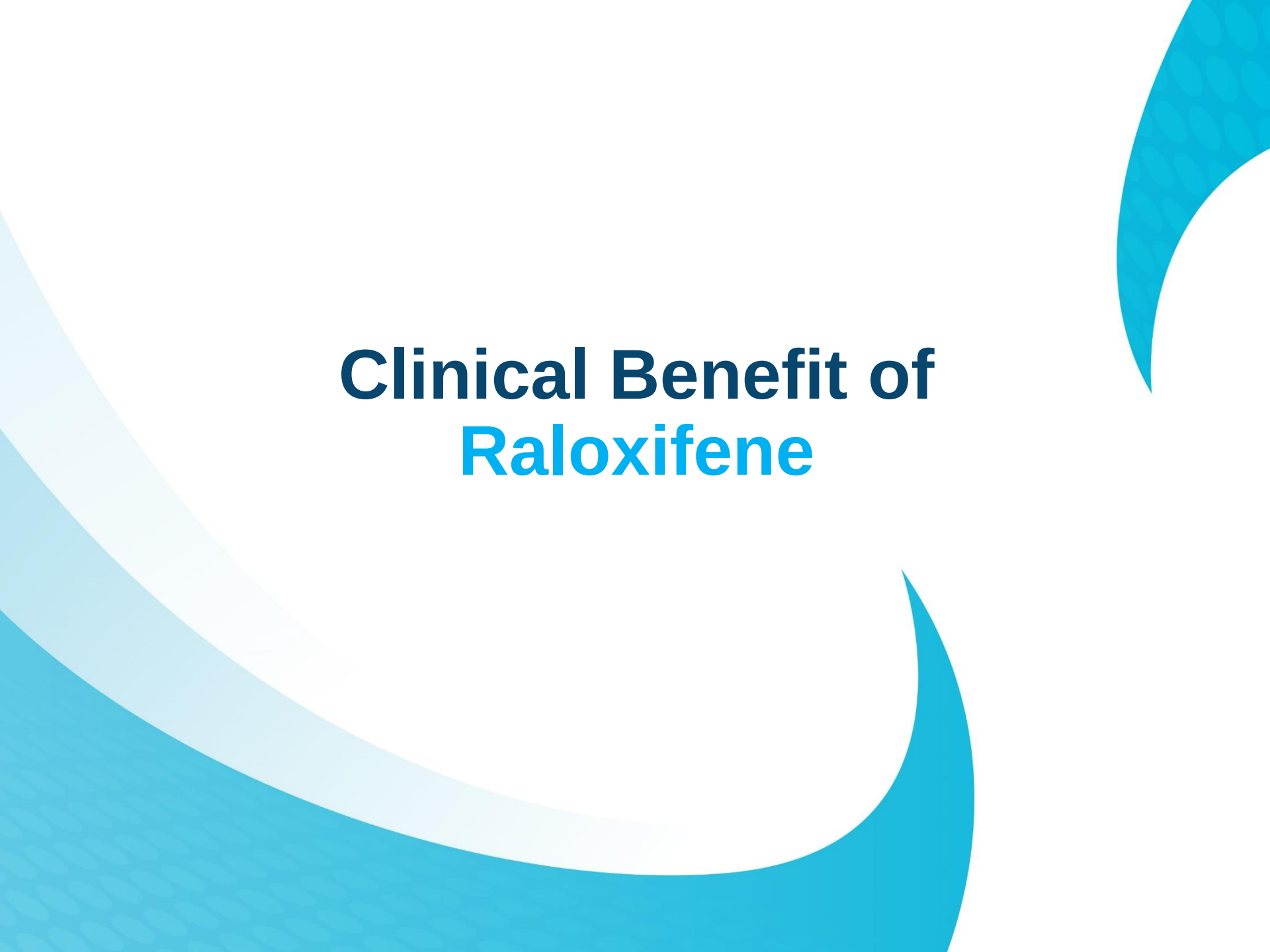
Combination of Raloxifene and Vitamin D : 라본디 정

**울산의대 서울아산병원 산부인과
김성훈**



Contents

- ➔ Clinical Benefit of Raloxifene
- ➔ Prevalence of Vitamin D Deficiency
- ➔ Clinical Benefits of Vitamin D
- ➔ **Rationale of combination of Raloxifene and Vit.D**
- ➔ **Hanmi's SERM + Vitamin D**
- ➔ **라본디 Profile / Conclusion**

The background features abstract, flowing blue and white curved shapes that create a sense of movement and depth. The blue shapes have a subtle, textured pattern.

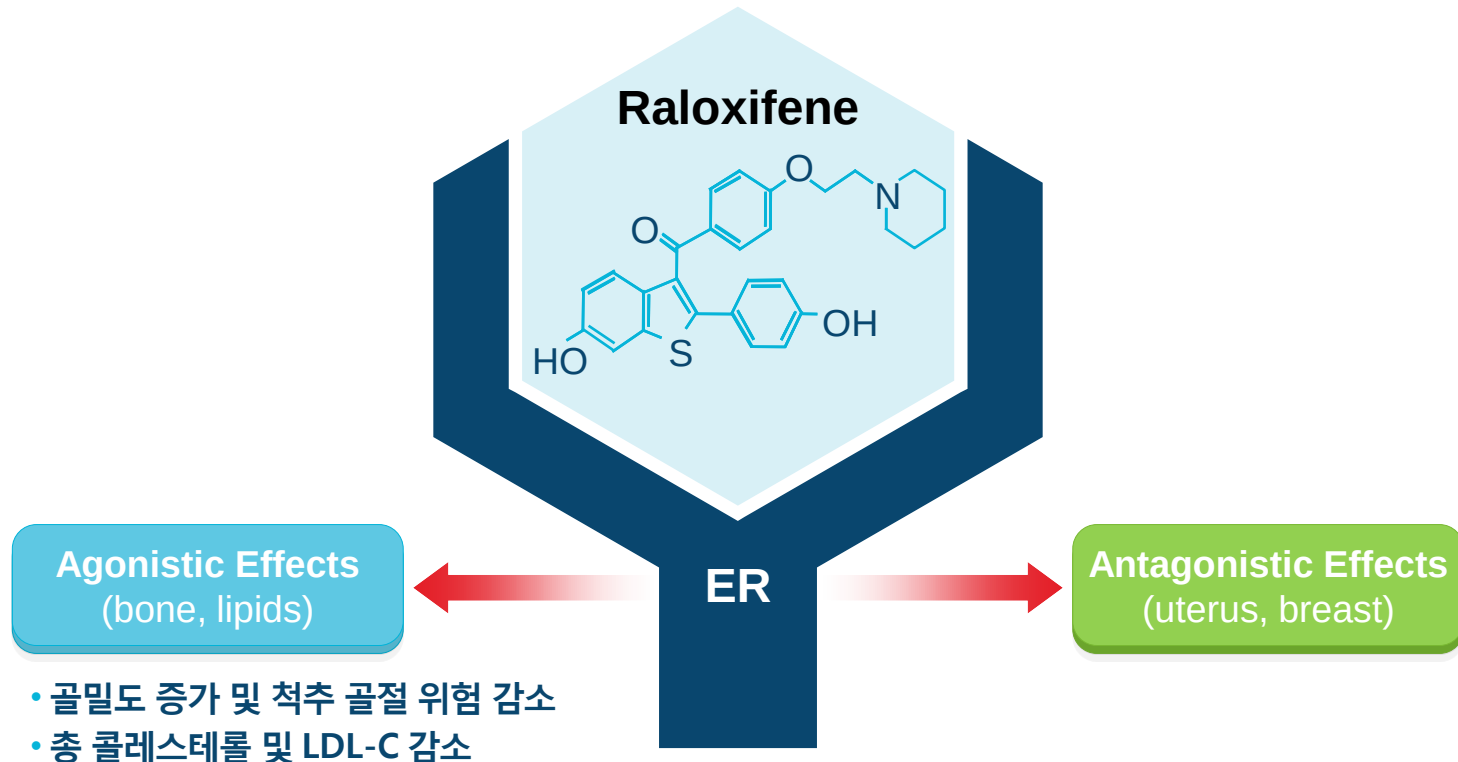
Clinical Benefit of Raloxifene



Selective Estrogen Receptor Modulator

선택적 Estrogen 수용체 조절제(SERM)

- Estrogen 및 progestin 등의 호르몬 제제가 아닌 비호르몬 제제로, **선택적으로 estrogen 수용체와 결합**하여 골격계에 **estrogen과 같은 효과**를 나타냅니다.





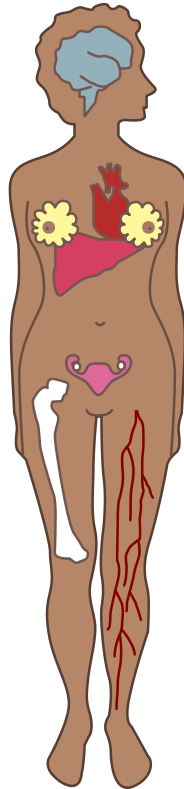
Estrogen versus SERM

- 유방암 위험 증가 등 단점을 보이는 호르몬 치료와는 달리 SERM 제제는 estrogen의 임상적 이점만을 나타냅니다.

Estrogen effects associated with hormone Replacement therapy during menopause

Good effects

- Strengthens bones
- Lowers LDL cholesterol
- Raises HDL cholesterol
- Reduces menopausal symptoms (e.g., hot flashes)

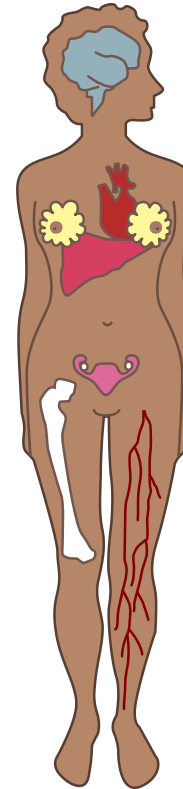


Bad effects

- Increases breast cancer risk
- Increases uterine cancer risk
- Increases blood clot risk

The “ideal” SERM would:

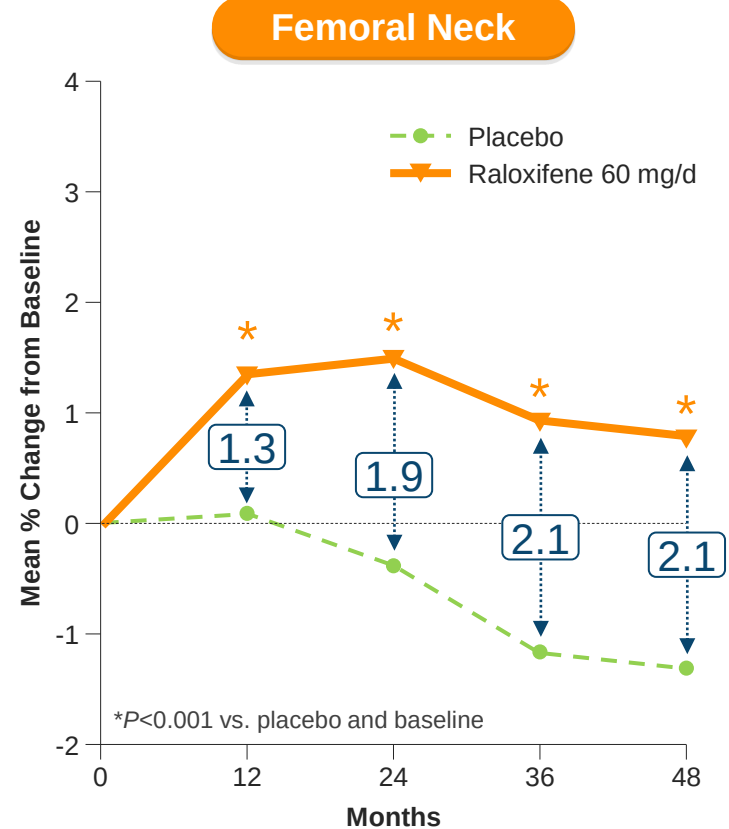
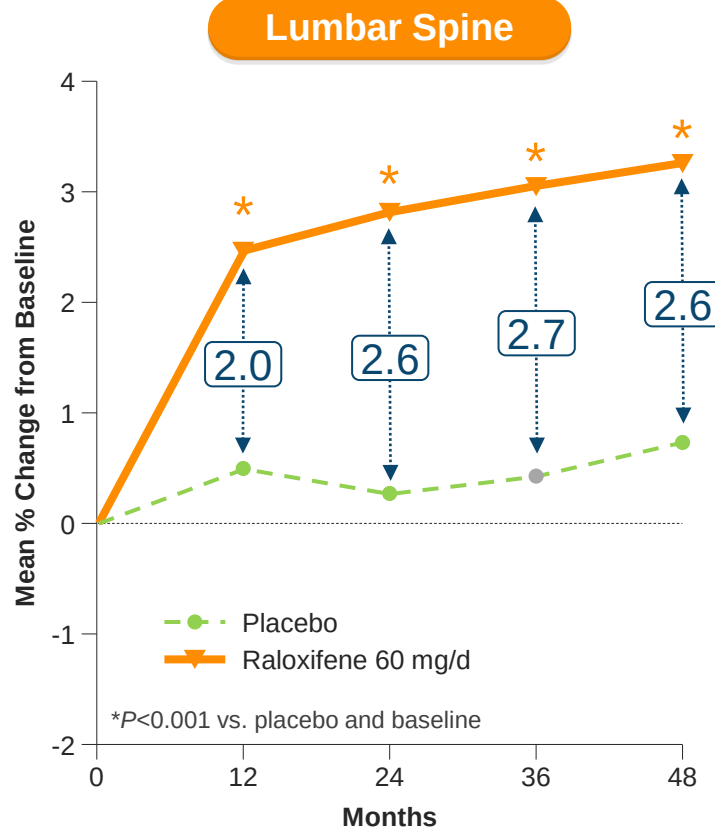
- Strengthen bones
- Lower LDL cholesterol and raise HDL cholesterol
- Relieve hot flashes
- Reduce breast cancer risk
- Reduce uterine cancer risk





Raloxifene Improves BMD

➔ Raloxifene은 요추와 대퇴골의 골밀도를 개선시키는 효과를 나타냈습니다.

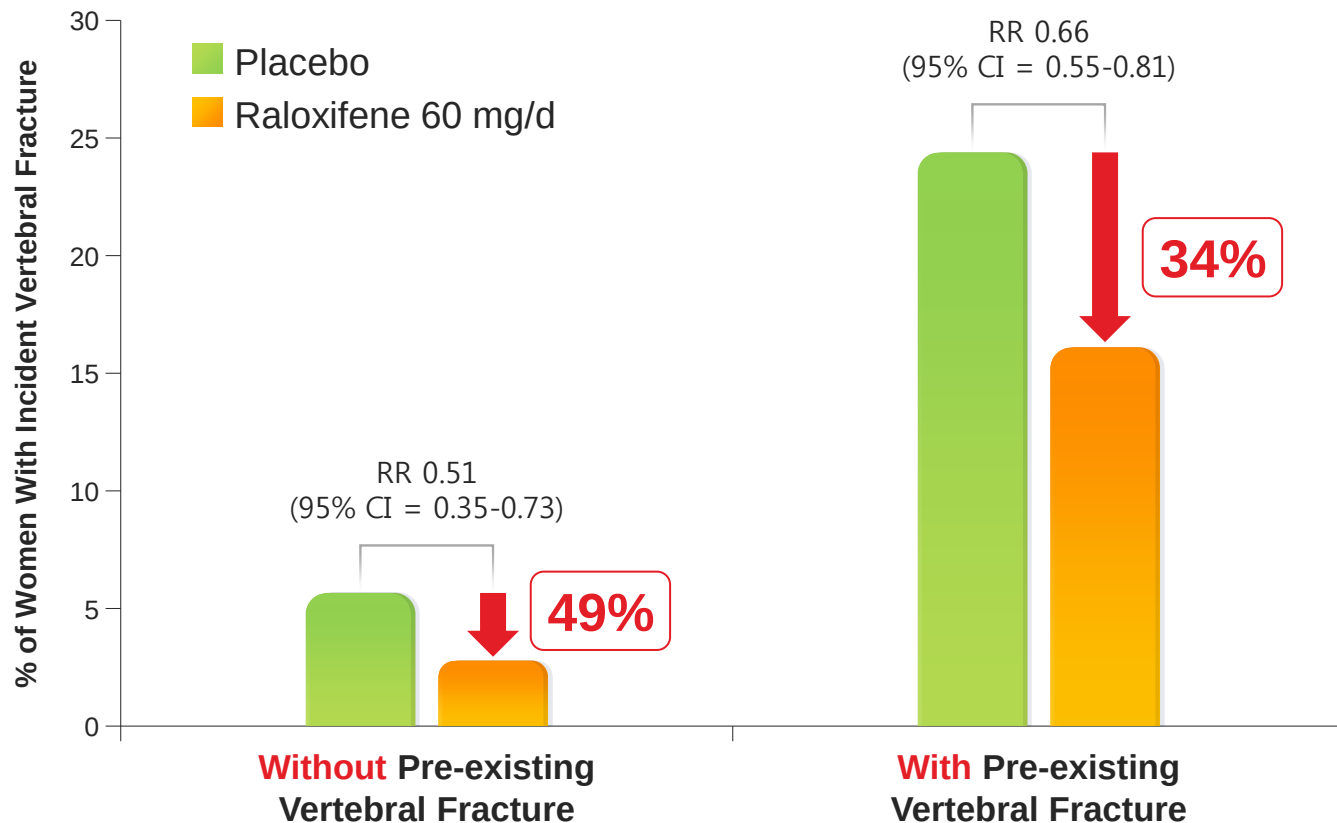




MORE Trial: Vertebral Fracture Reduction

➔ Raloxifene은 골절 경험 유무에 관계없이 척추골절 위험도를 감소시켰습니다.

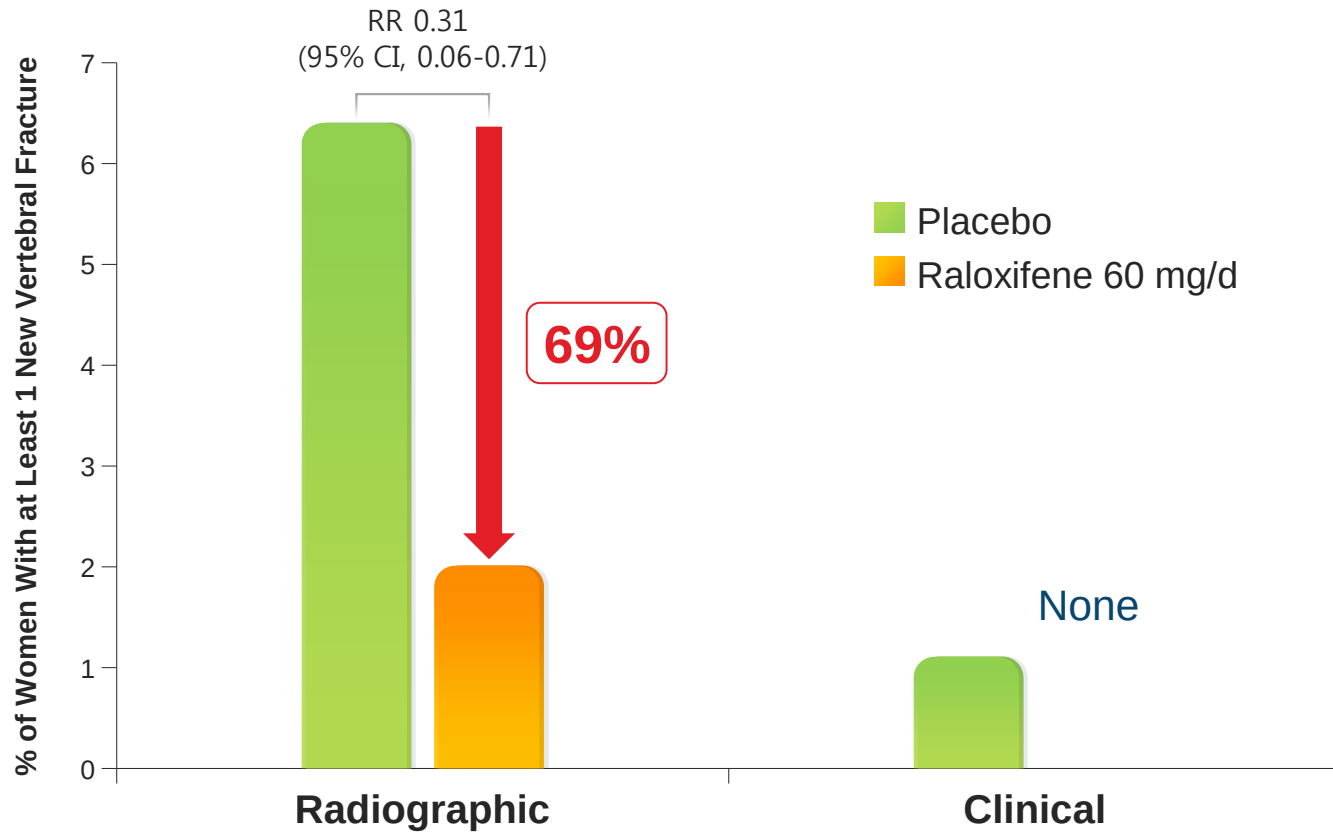
Incident Vertebral Fracture





MORE Trial: Fracture Reduction in Menopausal Women

➔ Raloxifene은 폐경 이후의 여성 골감소증 환자에서 척추 골절을 감소시켰습니다.

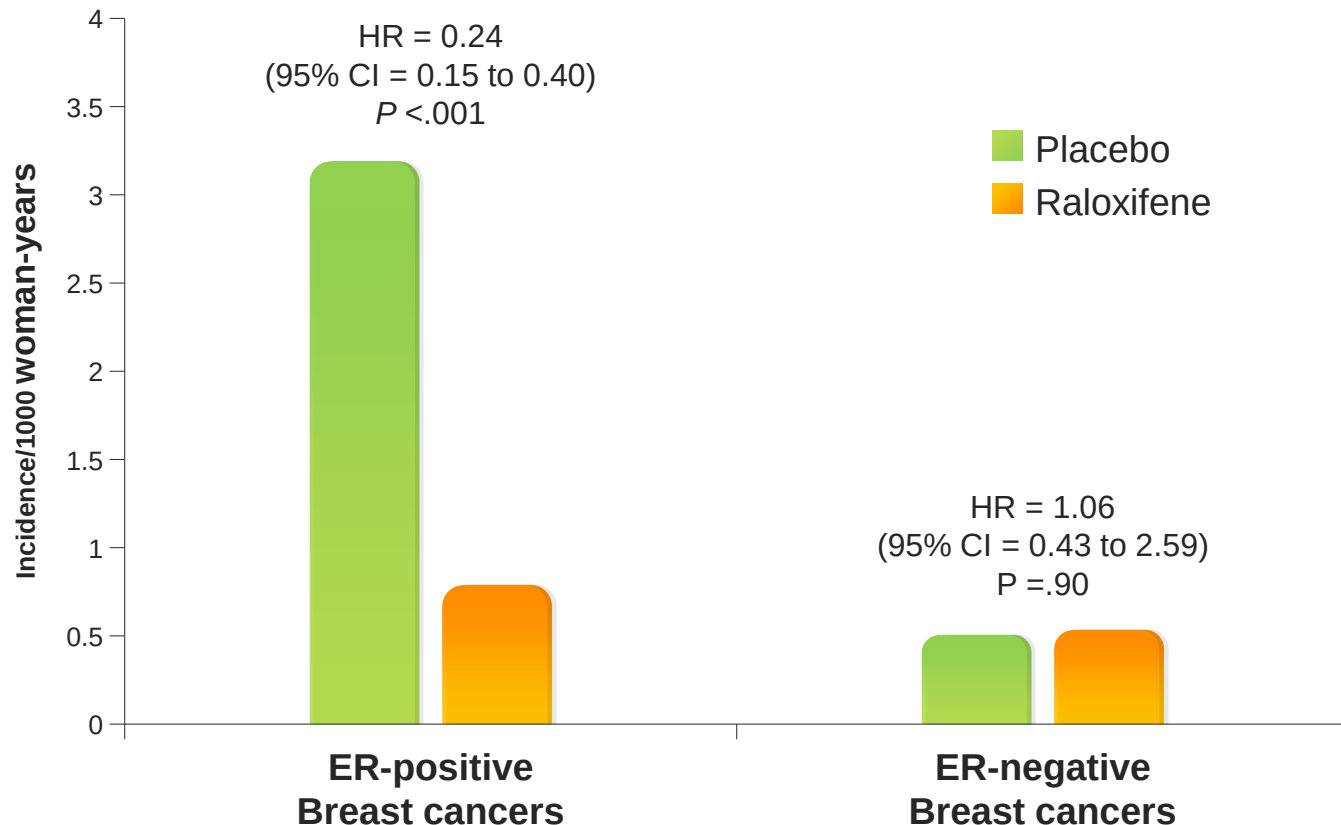


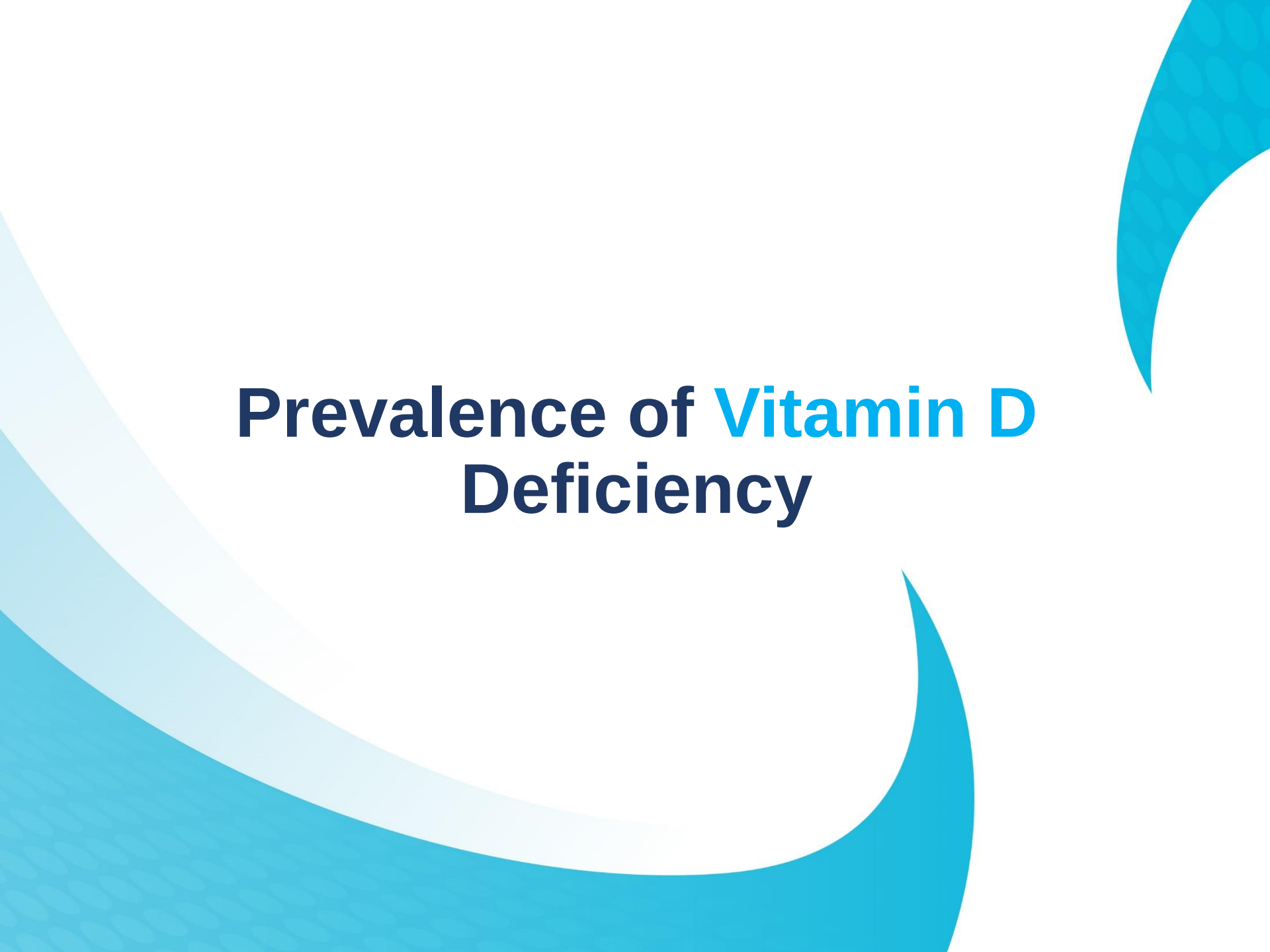
* 골감소증은 이전에 척추 골절 병력이 없고, total hip T-score가 -1에서 -2.5 인 경우로 정의



Reduction of Breast Cancer Risk

- 총 8년의 추적 관찰 결과(MORE+CORE), raloxifene 투여군에서 위약군 대비 침습성 ER-positive 유방암 발생률이 76% 감소한 것으로 나타났습니다 (0.8 vs. 3.2 cases per 1000 woman-years; HR, 0.24; 95% CI, 0.15-0.40).



The background features abstract, flowing shapes in various shades of blue and white, creating a dynamic and modern aesthetic. The shapes are curved and layered, with some areas having a subtle texture.

Prevalence of **Vitamin D** Deficiency



Estimates of optimal vitamin D status

→ 뼈 건강의 주요 결정 요인으로써 비타민 D

그렇다면 25 Hydroxyvitamin D [25(OH) D] 의 적정 순환 레벨은?

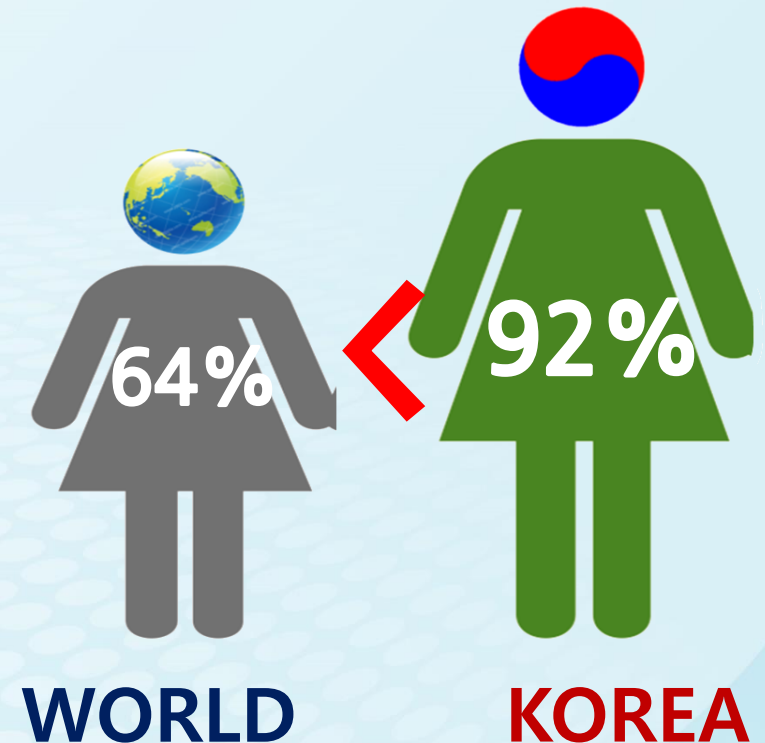
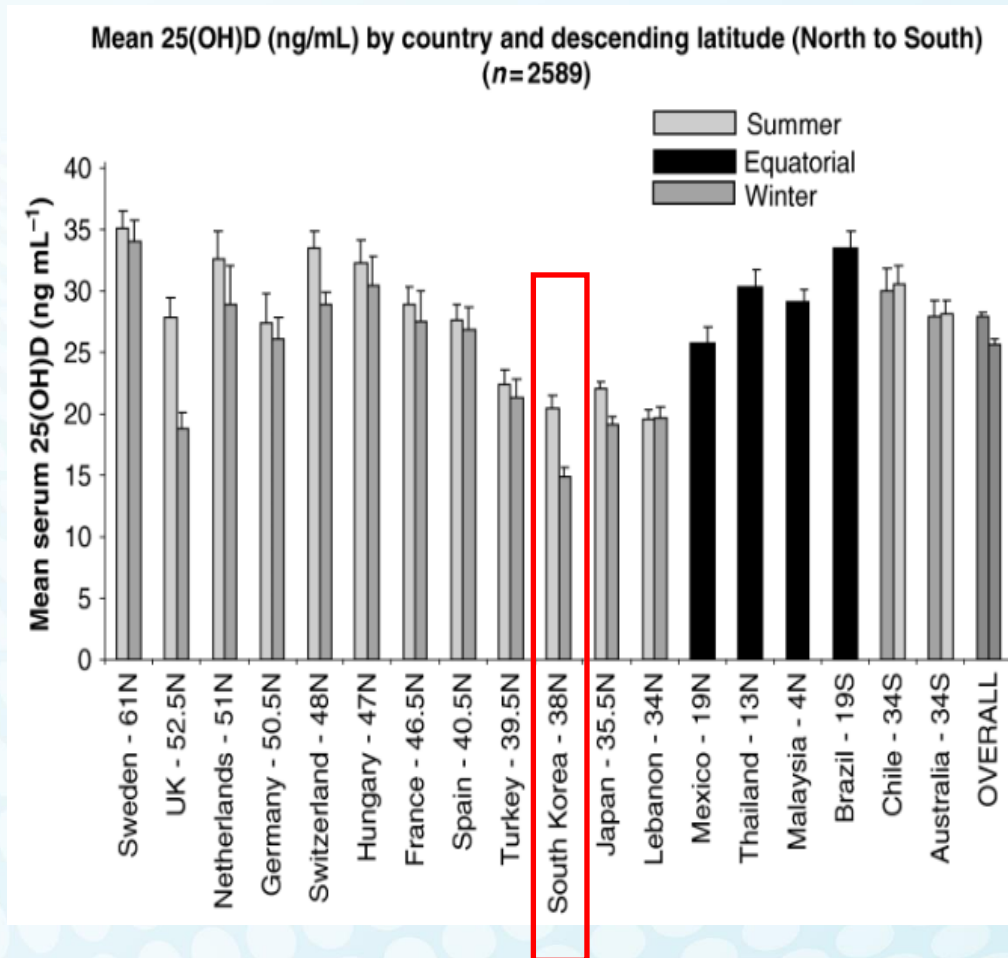
→ 남녀 노령 연령층에서 골절예방을 위한 **혈청 25(OH) D 레벨: 75nmol/l**
이에 도달하기 위한 **비타민 D3: 800-1000 IU/d**

Investigator	Optimal 25(OH)D level, nmol/l	Oral vitamin D3 dose needed to reach average optimal 25(OH)D level	
		mg/d	IU/d
Lips	50	10-15	400-600
Holick	75	25	1,000
Heaney	80	40	1,600
Meunier	75	20	800
Vieth	70	25	1,000
Dawson-Hughes	80	25	1,000

Estimates of the minimum serum 25(OH)D levels optimal for fracture prevention and the doses of vitamin D3 needed to achieve them. From Dawson-Hughes et al. [1], with permission



The prevalence of Vitamin D deficiency



VitD 부족: (혈중25(OH)D농도 < 30ng/mL)



한국인의 비타민D 결핍 현황



한국인 평균 혈중 비타민 D 농도

18.4ng/mL

결핍

20ng/ml 이하

부족

21~29ng/ml

적정 혈중 농도

30~100ng/ml

10세 이상 대상 22,043명의 혈중 비타민D 농도(2008년~2010년까지 국민 건강영양조사 자료)

2010~2014년 비타민D 결핍

성별 진료인원 현황

(단위:명, 자료:건강보험심사평가원)

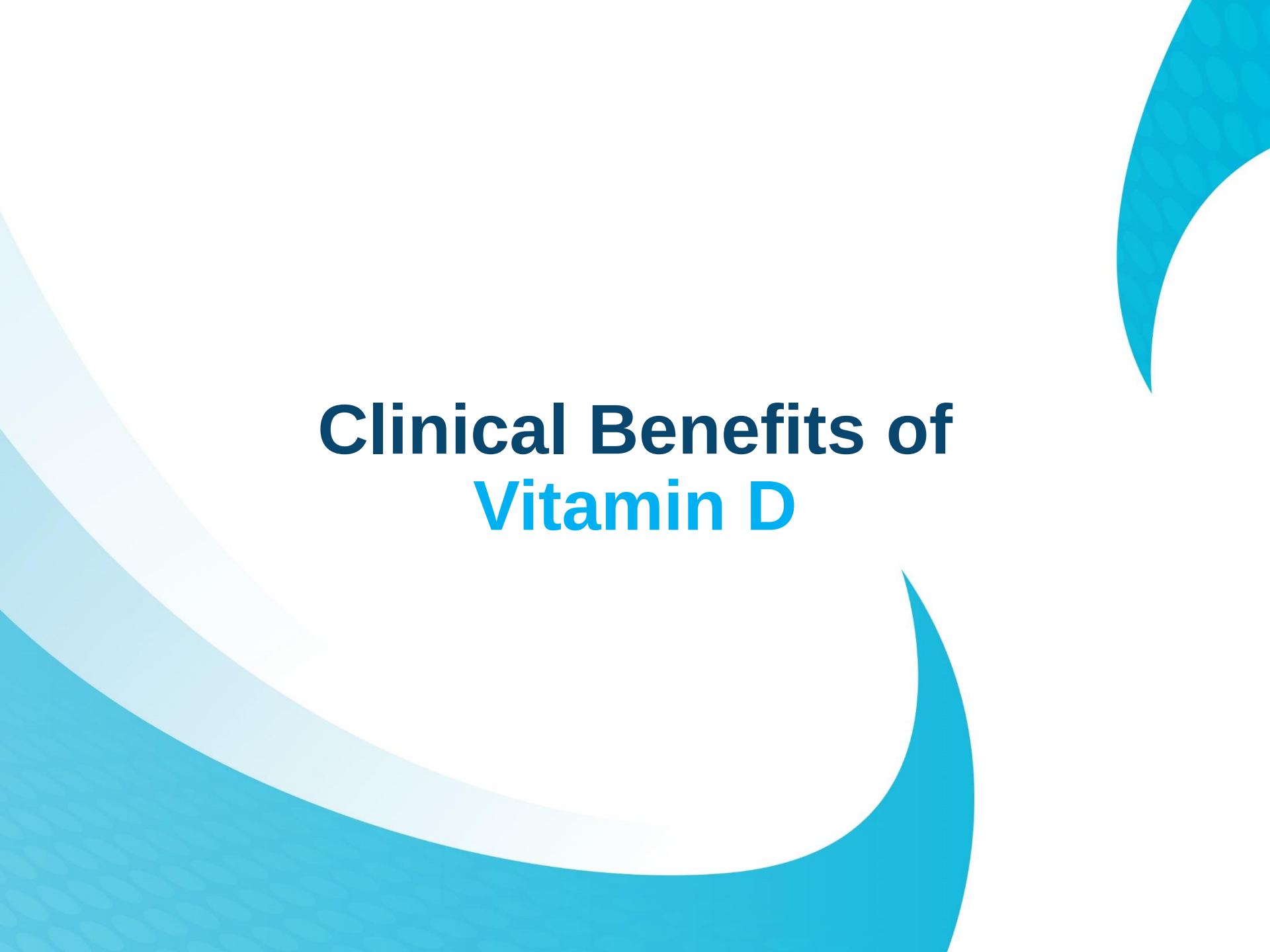


비타민D 결핍 환자



자료:국민건강보험

YTN

The background features abstract, flowing curved shapes in various shades of blue and white, creating a dynamic and modern aesthetic.

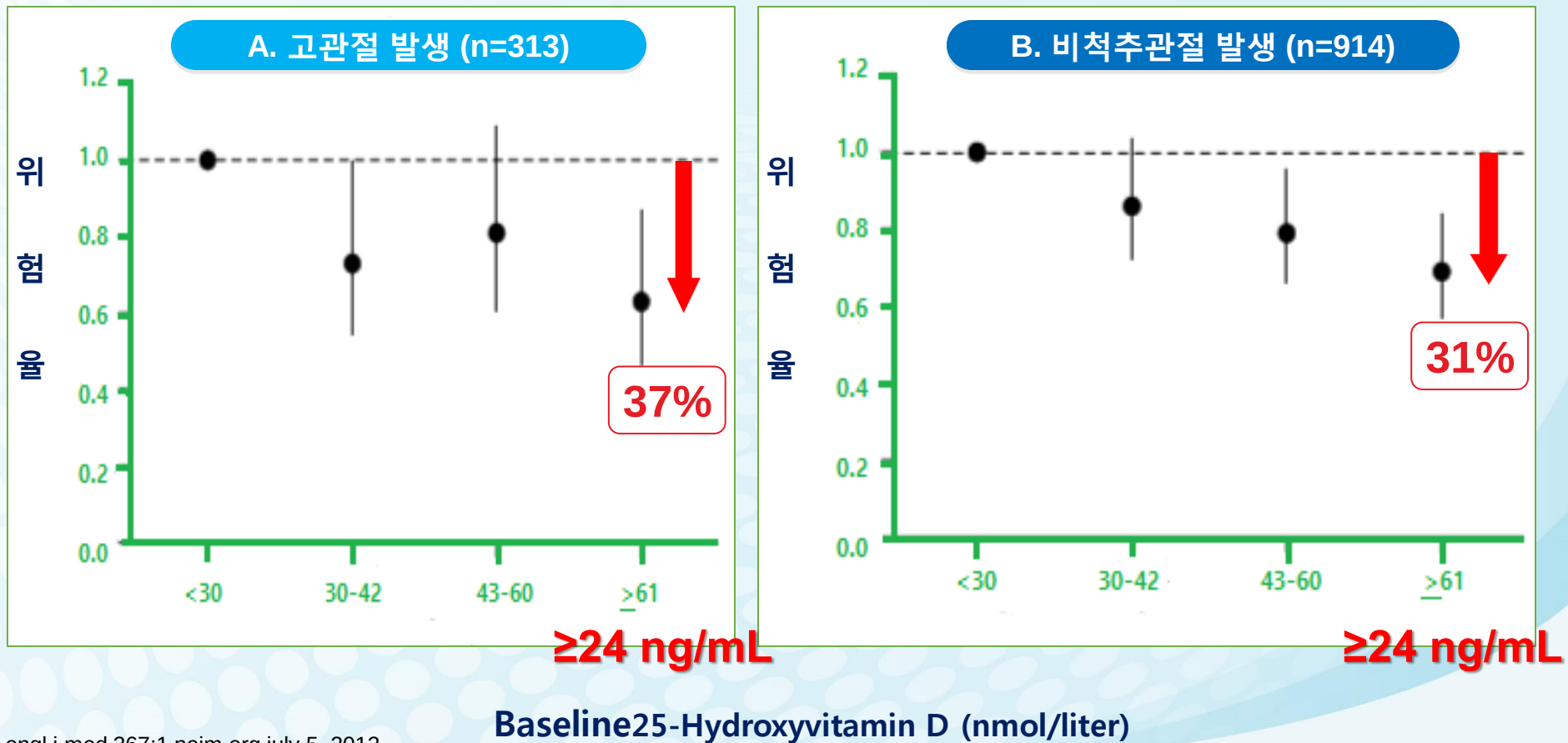
Clinical Benefits of Vitamin D



Vitamin D for Fracture Prevention

- 실제로 고용량 **비타민 D 보충제 (평균 800IU/일, 범위 792-2000)** 를 섭취한 65세 이상 고령 환자군 에서 **고관절 골절 위험 37% 감소** (위험율 0.63; 95% 신뢰도 구간 0.46-0.87) 와 **비척추 골절 위험 31% 감소** (위험율 0.69; 95% 신뢰도 구간 0.57-0.84) 효과가 있었습니다.

Fig. 1 Threshold Assessment for the Risk of Fracture, According to Quartile of Baseline 25-Hydroxyvitamin D Level.





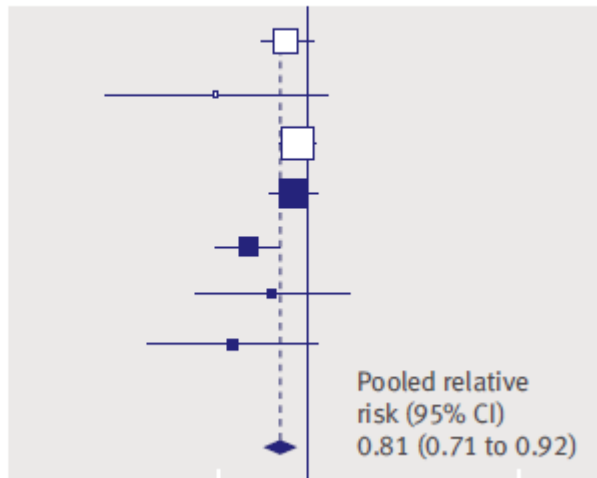
Fall prevention with supplemental vitamin D

Fall prevention with high dose (700-1000 IU a day) and low dose (200-600 IU a day) of supplemental vitamin D

High dose vitamin D

Relative risk (95% CI)

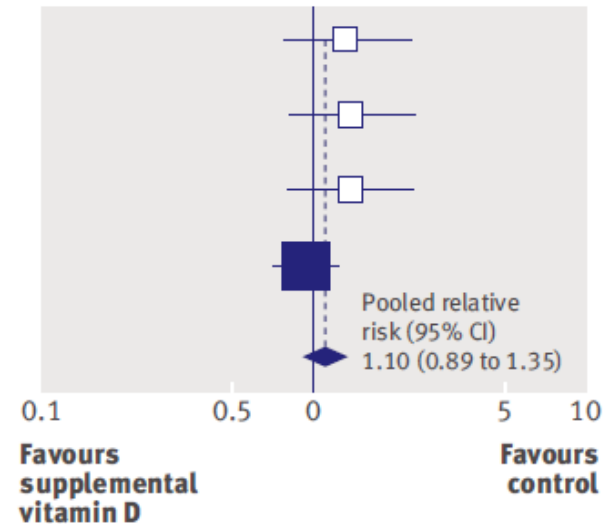
Prince et al^{w3}
Broe et al^{w1}
Flicker et al^{w4}
Bischoff-Ferrari et al^{w2}
Pfeifer et al^{w5}
Bischoff et al^{w6}
Pfeifer et al^{w7}
Combined



Low dose vitamin D

Broe et al^{w1}
(200 IU D₂/day)
Broe et al^{w1}
(400 IU D₂/day)
Broe et al^{w1}
(600 IU D₂/day)
Graafmans et al^{w8}

Combined



메타분석결과 VitaminD 섭취로 낙상 예방효과 확인
200-600IU 섭취는 예방효과 X, 고용량의 섭취 시 예방 가능



Effectiveness of Vitamin D on muscle

[Osteoporosis International](#)

February 2009, Volume 20, [Issue 2](#), pp 315–322

Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals

M. Pfeifer , B. Begerow, H. W. Minne, K. Suppan, A. Fahrleitner-Pammer, H. Dobnig

- 비타민D 800~1000 IU/day 섭취 시,
 - ✓ 근력(quadriceps) 강화 → 수술 후 재활 치료를 더욱 빠르게 진전
 - ✓ repeated fracture 방지

[Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil](#). 2016 Jun 1;14(2):127-134.

Effect of vitamin D on skeletal muscle.

[Walrand S](#)¹.

 **Author information**

¹Inra, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

An **additional intake of vitamin D** in older people **significantly improves muscle function and physical performance.**



RCT: Vitamin D 투여로 인한 PTH의 감소

→ 위약 또는 400 IU Vitamin D₃를 1년간 투여한 결과, Vitamin D₃ 투여군에서 PTH 농도가 유의하게 감소하였습니다.

Serum concentration		Baseline		1 year		P value
		Mean	SD	Mean	SD	
25 (OH) vit D (nmol/L)	placebo	26.0	19-37	23.0	17-31	0.001
	D3	27.0	19-36	62.0	52-70	
1, 25-(OH) ₂ vit D (pmol/L)	placebo	114	90-135	110	84-130	0.03
	D3	111	93-138	115	94-133	
PTH (pmol/L)	placebo	3.5	2.7-5.0	3.7	2.5-5.8	0.005
	D3	3.3	2.4-4.6	3.1	2.3-4.1	

Mean and standard deviation (SD) or median and 25th and 75th percentiles for biochemical measurements at baseline (to) and after 1 yr intervention (t,) with placebo (Pl) or vitamin D (D,) in 270 participants. Participants using vitamin D supplements at t, are excluded (n = 13).

Title Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial.

Study design Three hundred forty-eight women, ages 70 yr and older, were randomized to receive 400 IU vitamin D₃ per day (n = 177) or placebo (n = 171), double-blind, for a period of 2 yr. Main outcome measures were bone mineral density of both hips (femoral neck and trochanter) and the distal radius, as well as biochemical markers of bone turnover.

*



Vitamin D 결핍과 PTH, 골 교체율의 상관관계

- ➔ 중국에서 혈중 Vitamin D 농도와 PTH 및 골 교체율 지표들과의 상관관계를 분석한 결과, 남성과 여성 모두에서 Vitamin D가 증가할수록 PTH 및 골 교체율 지표는 감소하였습니다.

중국인 남성에서 혈중 25(OH)D 농도(ng/mL)에 따른 PTH, 골 교체율 지표의 변화

25 (OH) vit D	<10	10-20	20-30	>30	p value
n	19	181	366	83	
Age (years)	41.1±17.2	47.8±16.1	44.4±14	46.3±14.3	0.041
BMI	22.5±2.6	25.2±3.3	24.8±3.7	24.2±2.8	0.077
Albumin (g/L)	50.1±2.9	50.3±2.4	50.7±2.7	50.7±2.1	0.485
25(OH)D (ng/mL)	7.7 (4-8.6)	17.6 (16.1-18.9)	24.2 (22.2-26.6)	34.2 (32.4-39.6)	
PTH (pg/mL)	41.8 (34.9-58.2)***&	33.5 (25.7-46.1) ***	30.4 (24.3-40.8)	27.4 (21.1-38.2)	<0.001
β-CTX (pg/mL)	470 (320-730)*** &	390 (280-530)	370 (260-510)	325 (232.5-472.5)	0.014
OC (ng/mL)	23 (16.8-26.9)***&	18.4 (14-24) ***	17 (12.5-21.4)	16 (13.8-19.4)	0.001
P1NP (μg/L)	53 (37.6-67.1)***	42.4 (32.5-54.2) **	39 (30.5-52)	38.3 (29.5-47.5)	0.002

Notes: Normally distributed data are shown as mean 6 standard. Data that are not normally distributed are shown as medians and inter-quartile ranges (in parentheses).

***p,0.005 vs. 20-30 ng/mL and .30 ng/mL. / **p,0.05 vs. .30 ng/mL. / &p,0.05 vs. 10-20 ng/mL.

Title

High Prevalence of Vitamin D Insufficiency in China: Relationship with the Levels of Parathyroid Hormone and Markers of Bone Turnover.

Study design

This crosssectional study involved 649 men and 1939 women aged 20-89 years who were randomly sampled in Shanghai. Serum concentrations of 25(OH)D, PTH, albumin, and bone turnover markers were measured.

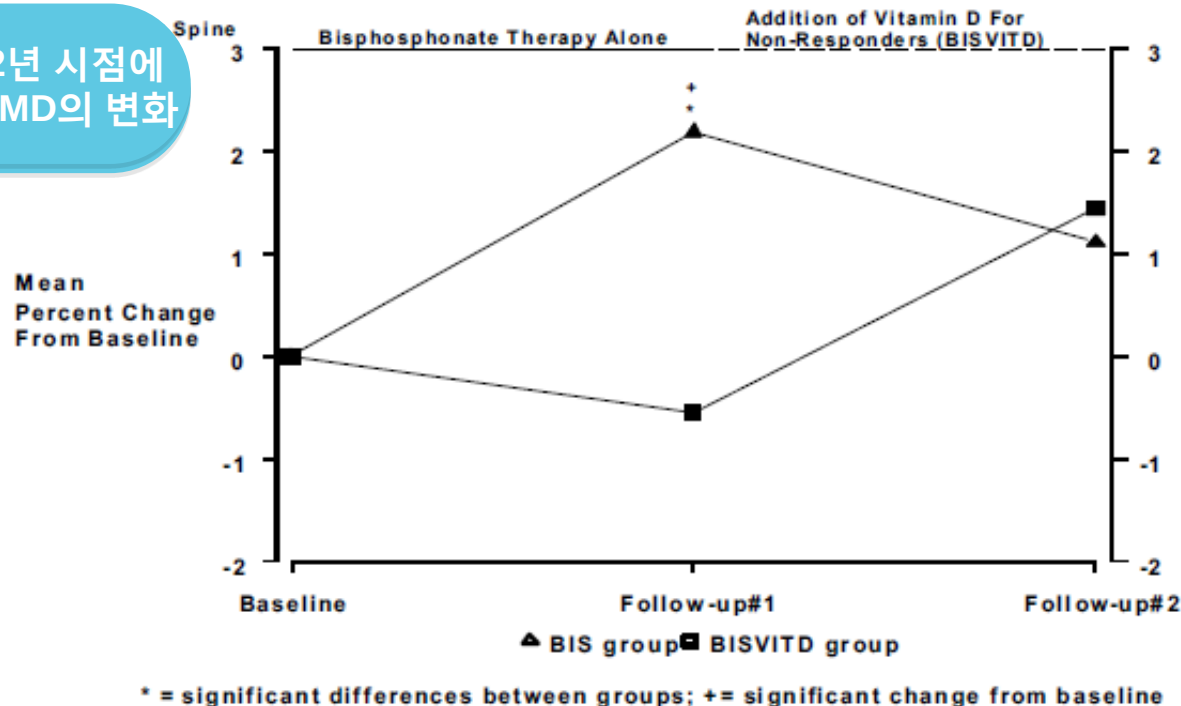
*



Bisphosphonate에 반응이 없는 고령 환자에서 Vitamin D 의 요추 BMD 개선효과

- ➔ Bisphosphonate 단독요법을 1년간 진행한 결과 반응을 보이지 않는 환자군은 이후 1년 동안 Vitamin D (1000 UI/d)을 추가로 투여하고, Bisphosphonate에 반응을 보이는 환자군은 Bisphosphonate 단독요법을 계속 유지하였습니다.
- ➔ Vitamin D 투여 후 Bisphosphonate에 반응이 없는 환자군의 골밀도가 개선되어, 연구 평가 시점(2 year)에는 양군의 요추 골밀도가 유의한 차이를 보이지 않았습니다.

연구 2년 시점에
요추 BMD의 변화



Title

Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates.

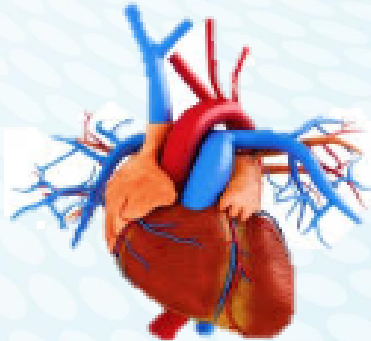


Various effect of Vitamin D

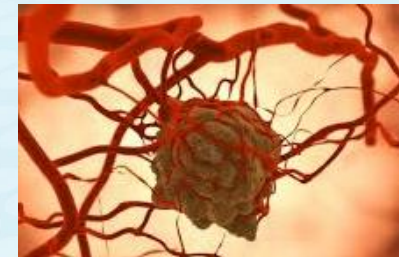
Osteoporosis



Diabetes



Cardio vascular



**Cancer,
Autoimmune infection,
and others**



Muscle strength

Raloxifene + Vitamin D
두 가지 성분을 조합한다면?

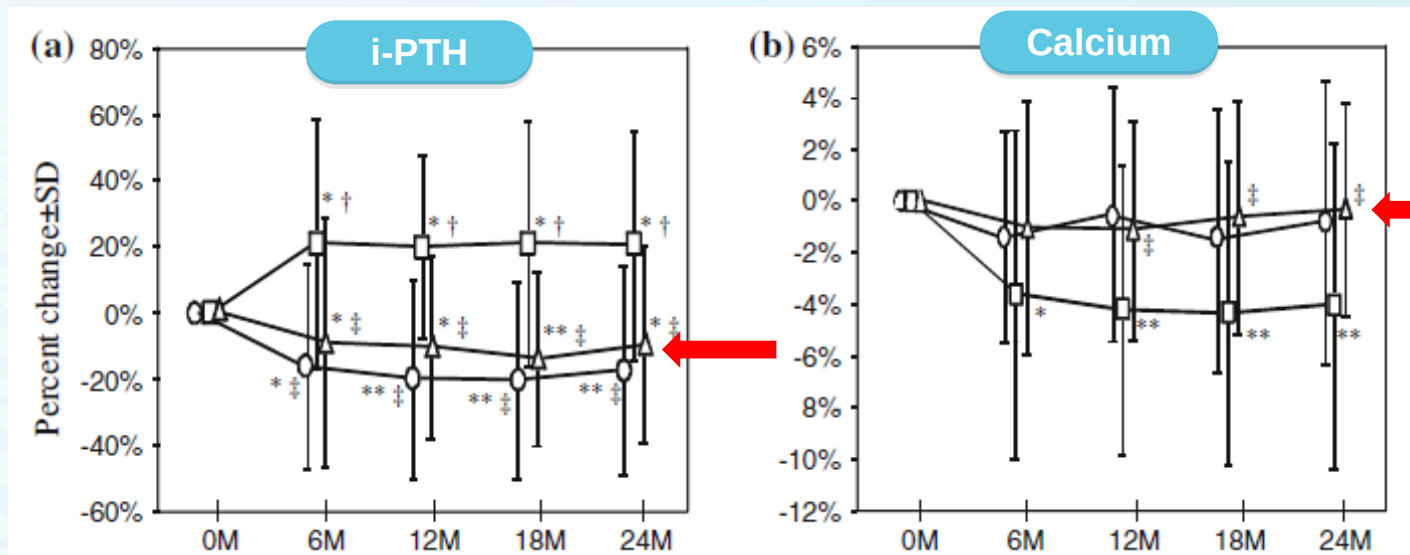


Raloxifene + Vit.D (RCT): PTH 감소 효과



Raloxifene를 단독 투여 시 PTH 증가로 인한 추가 골다공증 위험도 존재

Raloxifene과 Vitamin D를 함께 투여할 경우 → **PTH 감소**



Percent changes from baseline values in intact parathyroid hormone (i-PTH)(a) and corrected serum calcium(b): **raloxifene(open squares), alfacalcidol (open circles), and a combination of raloxifene and alfacalcidol (open triangles)** (mean $\pm$ SD).

** $P < 0.001$, * $P < 0.05$ for baseline comparison (paired t test); $P < 0.05$ for alfacalcidol group comparison (Tukey–Kramer test); $P < 0.05$ for raloxifene comparison (Tukey–Kramer test)

Study design

This open, randomized study was conducted at two hospitals. The subjects were randomized to receive either 60 mg raloxifene, 1.0 lg alfacalcidol[Alfarol, 1a(OH)D3 capsule], or a combination of raloxifene and alfacalcidol during a 2-year study independently at each institution. Assignment to each treatment group was carried out by means of a list of randomly generated treatment codes previously prepared by a controller..

*



Raloxifene + Vit.D (post hoc analysis)

SERM + VitD 복합제를 사용할 경우 SERM 단일제에 JQOL total score 및 activity of daily(total) domain 이 유의하게 향상 됨 → 삶의 질 및 General Health 증가

Table 4. Changes from baseline in Short Form-8 scores in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with RLX or COMBI for 24 weeks.

Domain	Week 8 Change from Baseline					Week 24 Change from Baseline					LOCF Change from Baseline				
	RLX		COMBI		P^b	RLX		COMBI		P^b	RLX		COMBI		P^b
	n	Mean (SD) P^a	n	Mean (SD) P^a		n	Mean (SD) P^a	n	Mean (SD) P^a		n	Mean (SD) P^a	n	Mean (SD) P^a	
General health	261	2.1 (8.2) <0.001	122	3.9 (8.0) <0.001	0.044	199	2.1 (8.1) <0.001	106	5.1 (8.3) <0.001	0.002	296	2.1 (8.1) <0.001	136	4.2 (8.4) <0.001	0.016
Physical functioning	262	2.1 (7.2) <0.001	123	2.5 (7.3) <0.001	0.573	200	2.3 (7.8) <0.001	105	3.3 (7.0) <0.001	0.293	296	2.2 (7.6) <0.001	137	3.2 (7.2) <0.001	0.186
Role physical	261	2.2 (8.7) <0.001	123	2.7 (9.1) 0.001	0.605	199	2.1 (8.5) 0.001	106	4.3 (8.2) <0.001	0.028	294	2.1 (8.8) <0.001	137	4.5 (8.1) <0.001	0.006
Bodily pain	263	3.3 (9.0) <0.001	123	3.9 (8.8) <0.001	0.489	200	3.4 (9.3) <0.001	106	4.5 (9.9) <0.001	0.347	296	3.3 (9.0) <0.001	137	4.5 (9.4) <0.001	0.207
Vitality	262	1.4 (7.8) 0.005	123	2.3 (6.5) <0.001	0.245	198	1.8 (8.1) 0.002	105	3.1 (6.7) <0.001	0.173	295	1.8 (8.1) <0.001	137	2.9 (6.8) <0.001	0.154
Social functioning	264	2.0 (10.0) 0.001	123	3.1 (10.2) 0.001	0.342	200	2.5 (10.6) 0.001	106	3.3 (10.2) 0.001	0.485	297	2.6 (10.5) <0.001	137	3.6 (10.0) <0.001	0.341
Mental health	263	1.5 (7.0) 0.001	123	2.1 (7.5) 0.003	0.444	200	1.6 (7.2) 0.002	106	3.1 (7.4) <0.001	0.097	296	1.7 (7.3) <0.001	137	3.3 (7.3) <0.001	0.032
Role emotional	263	2.5 (8.7) <0.001	123	2.1 (9.3) 0.012	0.693	198	2.1 (8.5) 0.001	106	3.0 (7.4) <0.001	0.356	296	2.8 (8.8) <0.001	137	3.4 (7.8) <0.001	0.478
Physical Component Score	255	2.8 (7.5) <0.001	122	3.5 (7.4) <0.001	0.341	195	2.9 (8.3) <0.001	104	4.5 (7.6) <0.001	0.098	290	2.7 (8.1) <0.001	136	4.3 (7.3) <0.001	0.057
Mental Component Score	255	1.3 (7.3) 0.004	122	1.7 (7.8) 0.015	0.608	195	1.4 (7.9) 0.013	104	2.5 (7.5) 0.001	0.272	290	1.7 (7.9) <0.001	136	2.7 (7.5) <0.001	0.224

COMBI = raloxifene plus active vitamin D₃, LOCF = last observation carried forward, RLX = raloxifene, SD = standard deviation.

^aDetermined by one-sample *t*-test.

^bDetermined by two-sample *t*-test.

QOL and pain were assessed using Short Form-8 (SF-8), European Quality of Life Instrument 5 Dimensions (EQ-5D), Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL), visual analogue pain scales (VAS pain), and pain frequency scores.

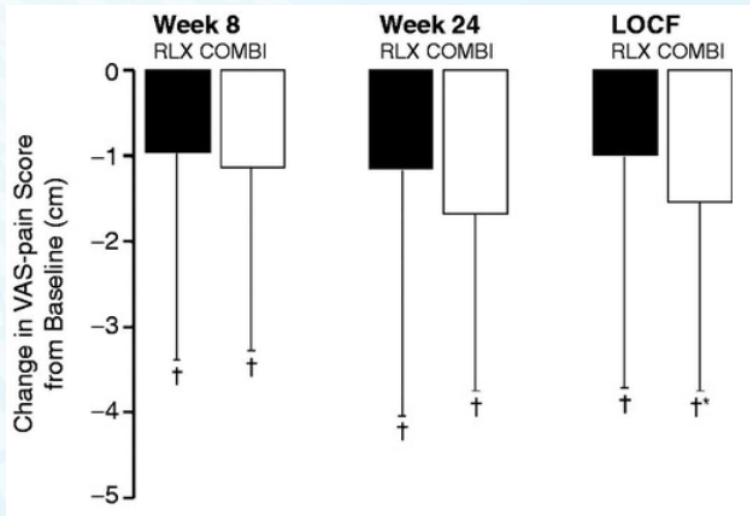


Raloxifene + Vit.D : QOL 증가



Raloxifene 단독 투여에 비해 **Raloxifene과 Vit.D**를 병용한 경우 **통증 및 QoL이 개선됨**

통증에 대한 지표 관찰



LOCF: Last observation Carried Forward (이전 관찰치 적용 분석법)
VAS: Visual Analogue Scale (통증척도)

삶의 질에 대한 지표 관찰

지표	Domain	RLX	RLX +VitD	P value
JOQOL	Activity of daily living	0.8	3.2	0.024
	Total score	2.7	6.2	0.026
SF-8	General health	2.1	4.2	0.016
	Role physical	2.1	4.5	0.006

JOQOL: Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire
SF-8: Short Form-8 (삶의 질 평가 방법)

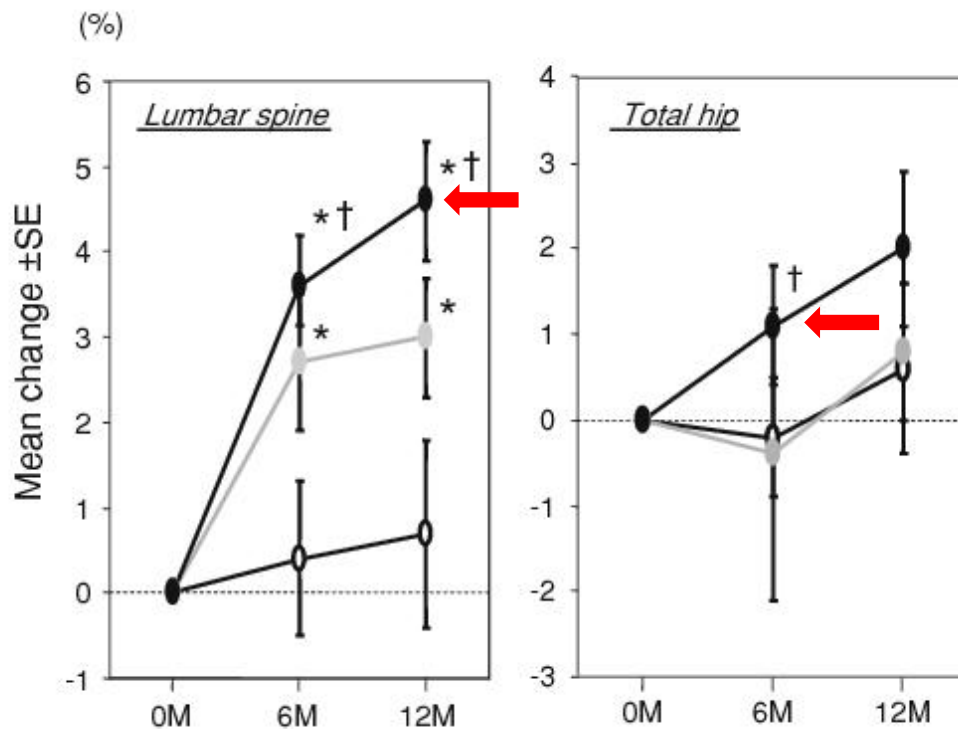
폐경기 골다공증 여성 506명을 대상으로 Raloxifene 60mg/day(n=354)또는 Raloxifene 60mg/day+VitaminD(n=152)를 투여한 후 24주 동안 통증수치 및 삶의 질에 대한 평가분석



Raloxifene + Vit.D : BMD



SERM + Vit.D는 각각을 단일 투여했을 때 보다
Lumbar spine과 **Total hip BMD**를 유의하게 높임



- Raloxifene + Vit.D
- Raloxifene
- Vit.D

*; $P < 0.05$ for the comparison with baseline (paired-t test)
†; $P < 0.05$ for the comparison with aVD3 (Turkey-Kramer test)

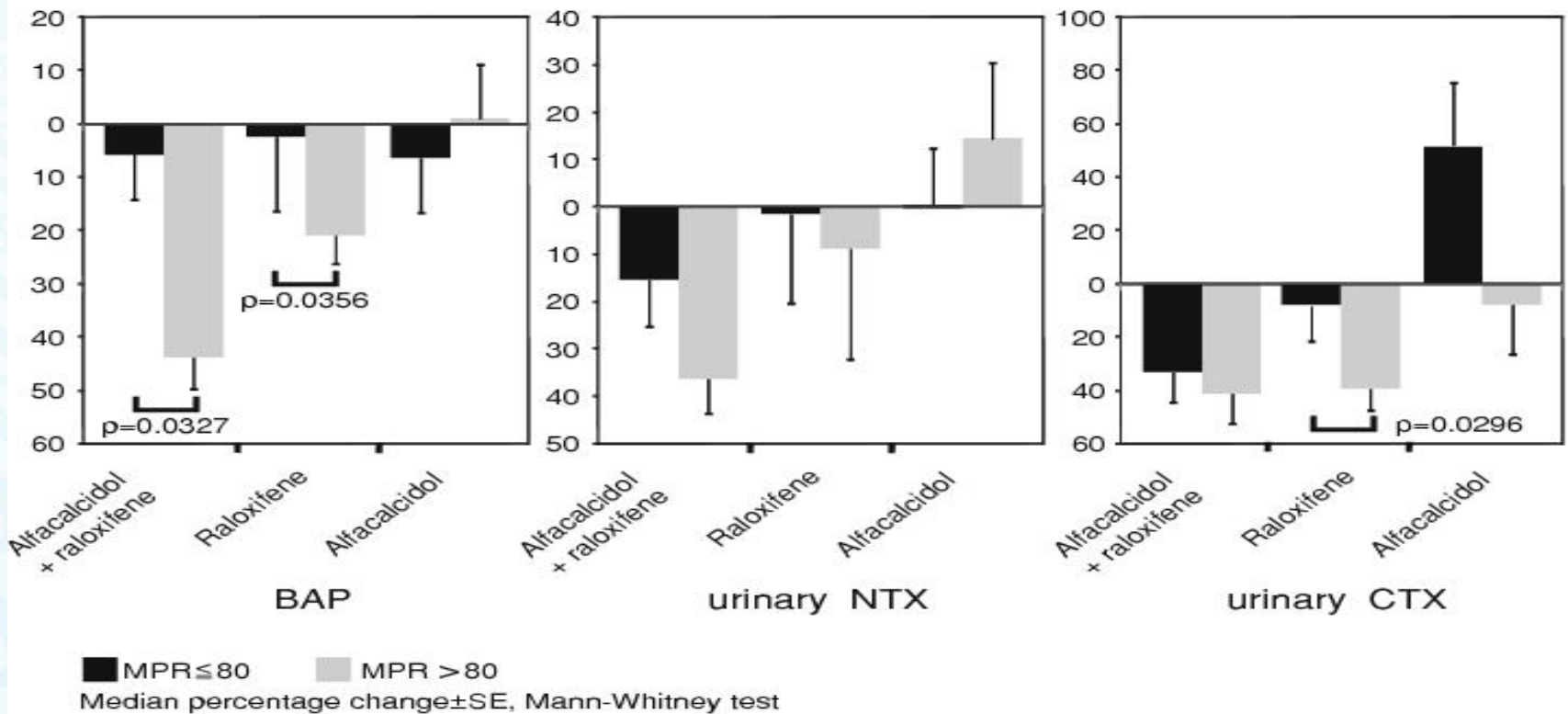
A total of 137 subjects aged 49-81 years [64.9 +/- 7.0 years, 16.0 +/- 12.7 years since menopause (YSM)] were randomly assigned to each treatment group.



Raloxifene + Vit.D : BMD



SERM + Vit.D는 각각을 단일 투여했을 때 보다
여러 bone marker 를 유의하게 낮춤



Relationship between medication possession ratio (MPR) and percentage changes in bone turnover markers at 12 months in high-compliance patients (MPR[80%]) and lowcompliance patients (MPR280%) in treatment protocol of raloxifene, alfacalcidol and both raloxifene and alfacalcidol. Percentage changes are shown in median $\pm$ SEM

라본디 정



제품 개발 배경

50세 이상, 골다공증 치료제와 함께

Vit. D3 800~1000 IU 복용 권장 (골다공증 가이드라인)

(기존 BP + Vit. D3 복합제 多)

For either osteoporosis treatment or prevention, supplemental calcium and/or

Vitamin D should be added to the diet if daily intake is inadequate.

Evista (Raloxifene, Lilly) Label (FDA)

→ 골다공증 치료의 신규 복합제 조합

SERM (Raloxifene) + Vit. D₃ 복합제





제품 개발 배경

Raloxifene + Vitamin D 복합 → **Synergy Effect** 기대

I. 골밀도 ▲

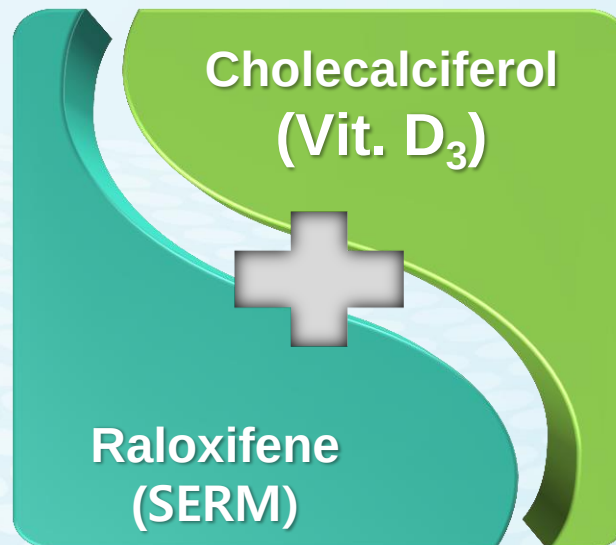
- ▶ 골밀도 증가율 개선¹⁾
- ▶ 척추 및 대퇴 경부, 요추 및 고관절 골밀도 증가^{2),3)}

II. 척추 골절 위험 ▼

- ▶ 척추 골절 위험률 감소^{1), 2),3)}
- ▶ 비척추 골절 위험률 감소 못함^{2),3)}

III. Additional Benefit

- ▶ 유방암 위험성이 높은 환자 적용 등
- FDA - 침습성 유방암 위험감소 적응증
- ▶ Reduction in risk of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis.(2007)



I. 골밀도 & 척추골절⁴⁾ ▲

- ▶ 요추 골밀도 개선
- ▶ 대퇴부 골밀도 개선
- ▶ 척추골절 상대위험도 37%↓

II. 척추 골절 (JAMA_2005)

- ▶ 대퇴부 골절 26%↓,
- 비척추 골절 23%↓

III. 비척추 골절 (BMJ_2003)

- ▶ 골절 발생 22%↓ &
- 고관절, 손목/팔뚝 골절 발생 33%↓

※ref 1) Evista FDA 허가자료

2) JAMA 1999, 282, 637-645

3) J Bone Miner Res 2008, 23, 1923-1934

4) 골다공증의 진단 및 치료지침 2011(대한 골대사회)

5) FDA Evista® label



제품 개발 배경

Bisphosphonate-Vit. D₃ FDC



성분 조합	복용 간격
Alendronate + Vit. D ₃	주 1회
Risedronate + Vit. D ₃	주/월 1회
Ibandronate + Vit. D ₃	월 1회

1. 장기간 복용 → 정상적인 골재형성 방해
악골괴사, 비전형적 대퇴골절 (휴약기)
2. 식도자극 : 다량의 물 복용, 30분간 기립



SERM-Vit.D₃ FDC

골밀도 증가 효과 / BP 계열의 부작용 없음 / 우수한 복용 순응도
+ raloxifene에 의한 유방암 예방 효과 기대

[Mechanism]

자궁내막조직 및
유방상피조직의
증식 억제



골대사 & 지질대사
골밀도 유지,
지질저하 효과

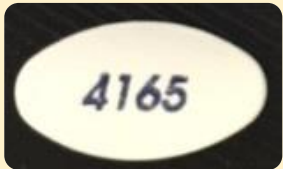
**→ Raloxifene + Cholecalciferol
combination 복합제로 개발**



개발 경위

각 단일제 Optimization연구 (크기 축소)

PolyCap에 적합한 크기 및 제형 optimization연구



▶ Raloxifene (함량 : 30mg X 2T)

→ 소형화 연구

질량 : 250mg 1T → 92.7mg X 2T

질량 약 30% 감소 ▼

250 → 185.4 mg/T



#1 capsule



▶ Cholecalciferol 800IU X 1T

→ 정제화 연구 / 87.5mg/1T



Oil 상

액상 주성분의 정제화



임상 시험 [DDI]

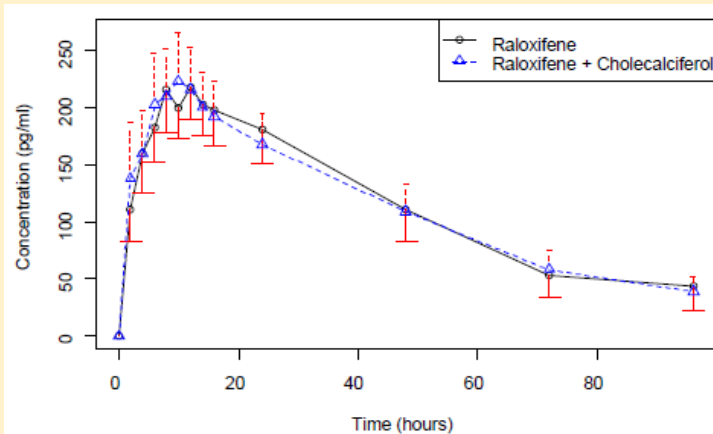
임상1상 DDI시험 (임상기관 : 서울아산병원)

Treatment groups - R1 ; Raloxifene, R2 : Cholecalciferol, T : Raloxifene + Cholecalciferol

4165

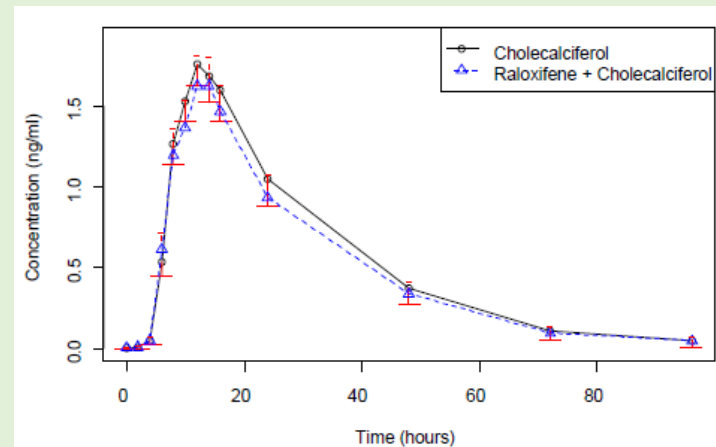
VS.

Raloxifene (n=24)



KBE	90% 신뢰구간		T/R ratio
	하한 (0.8)	상한 (1.25)	
AUC _{last} (pg*h/mL)	0.8661	1.1082	0.9797
C _{max} (pg/mL)	0.8026	1.1301	0.9524

Cholecalciferol (n=24)



KBE	90% 신뢰구간		T/R ratio
	하한 (0.8)	상한 (1.25)	
AUC _{last} (pg*h/mL)	0.8612	1.0179	0.9363
C _{max} (pg/mL)	0.8379	0.9813	0.9067

두 약물간 복용 후 Pharmacokinetics 간의 상호작용 없음을 확인



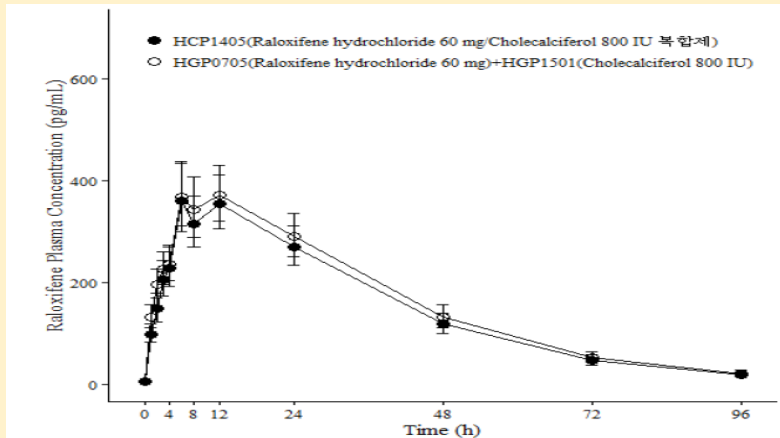
임상 시험 [BE]

임상1상 BE시험 (임상기관 : 전북대병원)

PK Profile : Raloxifene 60mg / Cholecalciferol 800IU

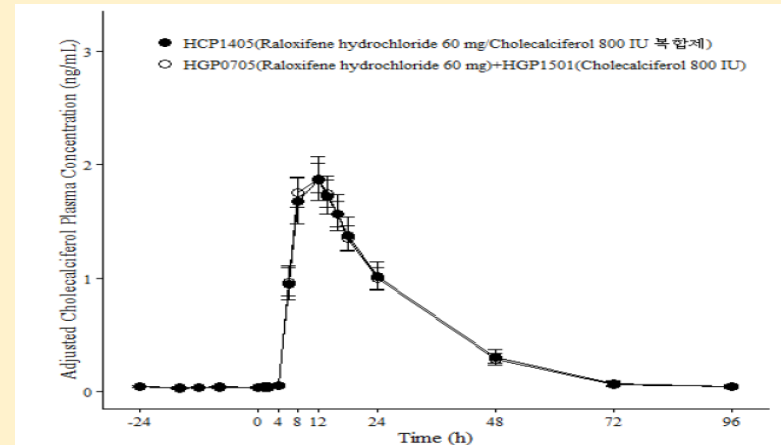


Raloxifene (n=24)



KBE	90% 신뢰구간		T/R ratio
	하한 (0.8)	상한 (1.25)	
AUC _{last} (pg*h/mL)	0.8437	1.0182	0.9269
C _{max} (pg/mL)	0.9204	1.1363	1.0227

Cholecalciferol (n=24)



KBE	90% 신뢰구간		T/R ratio
	하한 (0.8)	상한 (1.25)	
AUC _{last} (pg*h/mL)	0.9417	1.1074	1.0213
C _{max} (pg/mL)	0.8833	1.0692	0.9719

각각의 단일제에 대하여 라본디 복합제가 BE함을 증명



Product Profile

성분/함량	Raloxifene HCl / Vit. D3 = 60 mg/800 IU	약가	705원
효능효과	폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방	용법용량	1일 1회 1캡슐

Target Patients

1. Raloxifene 단일제 복용 환자

- Vit.D 추가 복용을 통한 Synergy effect

2. Raloxifene과 Vit D3 병용 환자

- 복합제 개발로 Compliance 향상

3. Bisphosphonate 순응도 저하 환자

- 대체 치료 option 제공
→ 1. 편리 사용(식이 무관) 2. 식도자극 등 부작용 적음 3. Drug Holiday 없음

4. 폐경 후 유방암 등의 발생 고위험 환자

- Additional Benefit 제공 (유방암 발생 위험 감소)



REVIEW PAPER

WILEY

Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern

Aurel T. Tankeu MD¹ | Valirie Ndip Agbor MD²  | Jean Jacques Noubiap MD³ 

A significant number of studies have reported an association between calcium supplementation and adverse cardiovascular events, even though high dietary calcium intake was shown to have a protective effect.



Conclusion

- ➔ **Raloxifene**은 여러 대규모 임상 및 장기적 연구를 통해 골밀도의 개선 및 골절 발생률 감소 등 골다공증/골감소증에 효과적인 약제임을 증명.
- ➔ **Vitamin D**는 뼈 건강에 입증 된 영양소로서, 골다공증 외에도 여러 부가적인 유익성이 기대되는 성분이기 때문에 중 장년층에게 필수적인 영양소 임.
- ➔ 전 세계적으로, 골다공증의 치료에 있어서 SERM 단독 복용 보다는 Vitamin D의 **병용 투여**를 권고하고 있음.
또한 골다공증 치료의 최 우선은 추가 골절의 예방이며 이를 위해서는 복약 순응도 역시 매우 중요.



현재 출시된 라본디 복합제에 대한 기대