

사용상의주의사항

1. 경고

1) 약물 투여

이 약은 집중치료실 또는 수술실 환경에서 환자 관리에 숙련된 전문가에 의해서만 투여되어야 한다. 이 약의 알려진 약리학적 효과로 인해 이 약을 투여하는 동안 환자는 저혈압, 고혈압, 서맥, 호흡억제, 기도 폐쇄, 무호흡, 호흡곤란 및/또는 산소 불포화의 초기 징후가 있는지 지속적으로 모니터링되어야 한다(MAC: 감시하 마취 관리). 보충 산소는 즉시 사용할 수 있어야 하며, 필요할 때 제공되어야 한다.

2) 저혈압, 서맥, 동정지

미주신경 긴장이 고조되었거나 빠른 정맥주사 또는 일시주사(bolus)를 포함한 다른 투여 경로로 젊고 건강한 지원자에게 이 약을 투여하였을 때 임상적으로 유의한 서맥 및 동정지가 보고되었다.

저혈압과 서맥의 보고는 이 약의 주입과 관련이 있다. 이러한 사례 중 일부는 사망을 초래했다. 만약 의학적 중재가 필요하다면 이 약 주입의 감소 또는 중지, 정맥용 수액 투여 속도 증가, 다리를 높게 하거나 혈압상승제 사용 등의 치료를 할 수 있다. 이 약은 미주신경 자극으로 유도된 서맥을 강화시킬 수 있으므로 의사는 중재를 준비하여야 한다. 항콜린제(예: 글리코피롤레이드, 아트로핀)의 정맥주입이 미주신경을 조절하는데 고려되어야 한다. 임상시험에서 아트로핀 또는 글리코피롤레이드는 이 약에 의해 유발된 서맥을 치료하는데 효과적이었다. 그러나 유의한 심혈관계 기능장애를 가진 환자에서는 좀 더 전문적인 소생술이 필요하다.

심장차단 및 중증의 심실 기능장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다. 이 약은 교감신경계 활성을 감소시키기 때문에 저혈량증, 당뇨병, 만성 고혈압 환자 및 고령자에서 저혈압 및 서맥이 더 심할 것으로 예측할 수 있다.

혈관확장제 또는 심박수 감소제 투여 시 이 약의 병용투여는 추가적인 약력학적 효과를 보이므로 신중히 투여하여야 한다.

3) 일시적 고혈압

주로 이 약의 부하용량 투여 동안에 일시적인 고혈압이 관찰되는데 이는 이 약의 초기 말초 혈관수축 효과와 관련이 있다. 부하용량 주입 속도감소가 바람직하지만 일시적인 고혈압의 치료는 일반적으로 필요하지 않다.

4) 각성

자극을 받았을 때 이 약을 투여 받은 일부 환자에서 각성되거나 기민함이 관찰되었다. 다른 임상적 증상 및 증후가 없는 경우, 이것만으로 유효성 결여로 간주되지 않는다.

5) 금단 증상

<집중치료 관리하의 진정>

만약 이 약을 24시간 이상 투여하고 갑자기 중지하면, 알파-2-아드레날린 작용제인 클로니딘에서 보고된 바와 같은 유사한 금단증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상으로는 신경과민, 초조, 두통, 구역 및 구토가 포함되는데 혈압의 빠른 상승과 혈장 카테콜아민 농도의 상승이 동반되거나 뒤따라 나타난다.

성인에서 이 약을 중단한 이후 48시간 이내에 개입이 필요한 빈맥 및 고혈압이 발생했으며, 이 약 중단 이후 빈맥 및 고혈압 발생시 보조요법이 필요하다.

<의식하 진정>

성인에서 이 약의 단기 주입(6시간 미만) 중지 후에는 금단증상이 관찰되지 않았다.

6) 고열

이 약은 통상적인 해열법으로 떨어지지 않는

고열을 유발할 수 있다. 이 약의 치료 도중 설명할 수 없는 발열이 지속되는 경우, 이 약을 중단되어야 한다. 악성고열에 민감한 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

7) 간장애 환자

간장애 환자에서는 이 약의 청소율(Clearance)이 감소되기 때문에 간기능이 손상된 환자에게는 용량을 감량하여야 한다.

8) 집중치료 관리하의 진정에서 사용 시 유지용량은 $0.7\mu\text{g/kg/hr}$ 을 초과하여 사용하지 않는다. (해외 임상 연구 중 장기 사용 시 투여 농도가 $0.7\mu\text{g/kg/hr}$ 을 넘을 경우 호흡기계, 정신신경계 및 심혈관계 부작용이 증가한다는 보고가 있다.)

9) 삽관 및 발관 동안, 그리고 발관 이후 지속적으로 정맥투여하는 경우, 120시간(5일) 이상 경과 후의 자료는 제한적이므로 120시간 이상 진정목적으로 투여시 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여야 한다.

10) 발작

이 약은 일부 다른 진정제에 있는 항경련 작용이 부족하므로 기저 발작활성을 억제하지 않는다.

2. 다음 환자에 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대하여 과민증 또는 과거 과민증의 경험이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심혈관 질환 환자
- 2) 심장기능이 저하된 환자
- 3) 순환혈류량이 저하된 환자
- 4) 간장애 환자
- 5) 신장애 환자
- 6) 고령자
- 7) 혈액정화를 받고 있는 환자
- 8) 약물의존 및 약물과민증의 경험이 있는 환자

4. 이상반응

다양한 조건하에서 임상시험이 실시되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제적으로 관찰되는 비율과 다를 수도 있다.

이 약의 사용은 다음 중증의 이상반응과 관계가 있다.

- 저혈압, 서맥, 동정지

- 일시적인 고혈압

환자 모집단 별 이상반응은 아래표와 같다. 각 기관계 내에서 이상반응은 의학적 중증도가 감소하는 순으로 나열되었다.

1) 성인 집중치료 관리하의 진정

[표 1]. 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응을 각 빈도 분류 및 기관계 내에서 의학적 중증도 또는 임상적 중요도가 감소하는 순으로 나열(성인 집중치료 관리하의 진정, 통합 자료)^a

기관계	매우 흔함 ≥1/10	흔함 ≥1/100- < 1/10	흔하지 않음 ≥ 1/1,000- < 1/100
혈액 및 림프계	--	빈혈	
대사 및 영양	--	저칼륨 혈증 고혈당증	저칼슘 혈증

정신계	--	초조	
심장 장애	서맥 빈맥	심방세동	동성빈맥
혈관 장애	저혈압	--	--
호흡기, 흉부 및 종격 장애	--	흉막 삼출	폐부종 천명
위장관계 장애	--	--	입 건조
전신 장애 및 투여부위 병태	--	말초 부종 발열	--
임상 검사	--	소변 배출량 감소	
a. 성인 집중치료 관리하의 진정에 대한 안전성 자료는 12건의 임상연구에서 모든 인과관계의 이상반응 통합자료를 기반으로 한다(이 약을 24시간 이하로 투여한 8건 및 이 약을 24시간 초과 투여한 4건: W97-245, W97-246, 1999-016, 2001-001, DEX-96-017, W97-249, W98-263/264, W98-274, W99-294, W99-302, W99-314, W99-315).			

일본에서 집중치료 관리하에 있는 환자 중 24시간 이상 진정이 필요한 환자와 수술 후 관리가 필요한 환자, 또한 질병상태에 있는 환자를 대상으로 하여 공개 임상시험이 진행되었다. 이 약은 0.2 -0.7 mcg/kg/hr의 용량으로 24시간 이상 28일까지 투여되었다.

총 75명의 환자를 임상시험에 등록하여 안전성을 평가하였으며, 그 중 30명 (40.0%)이 이상반응을 경험하였다. 주요 이상반응은 고혈압 (12명, 16.0%), 저혈압 (15명, 20.0%) 그리고 서맥 (3명, 4.0%)이었다. 1차 안전성평가변수인 심혈관계 부작용 (저혈압, 고혈압, 서맥) 은 24시간 이내 투여군과 24시간 이상 투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (아래 표 2 참고)

[표 2].

이상반응	24시간 이내			24시간 이상			두 군간의 비교 ^{b)} (p-value)
	발현 빈도 (Number of cases of occurrence)	사건 빈도 (Number of episodes)	발생율 ^{a)}	발현 빈도(Number of cases of occurrence)	사건 빈도 (Number of episodes)	발생율 ^{a)}	
저혈압	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
고혈압	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
서맥	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 사건 빈도를 총 투여일수로 나눈 값 (24시간 이내 투여군의 총 투여일수는 75.00일, 24시간 이상 투여군의 총 투여일수는 276.08일). 단위: 사건빈도/환자일수

b) 24시간 이내 투여군과 24시간 이상 투여군의 발현빈도 비교 (score test)

집중치료 관리하의 환자를 대상으로 이 약을 24시간 이상 지속 투여한 3건의 무작위배정 활성 대조 임상시험에서 시간에 따른 5% 초과 또는 특별 관심 이상반응 발생률은 다음과 같으며, 평균 총 투여량은 53.5mcg/kg (범위: 0.1-489.9), 시간당 평균 투여량은 0.76mcg/kg/hr(범위: 0.19-2.43), 평균 주입기간은 65.4시간(범위: 0.6-374)이다.

[표 3].

	프로포폴				미다졸람				덱스메데토미딘			
이상반응	≤24시간, N=51 (%)	>24시간, N=196 (%)	>72시간, N=84 (%)	>96시간, N=67 (%)	≤24시간, N=83 (%)	>24시간, N=289 (%)	>72시간, N=144 (%)	>96시간, N=110 (%)	≤24시간, N=197 (%)	>24시간, N=540 (%)	>72시간, N=231 (%)	>96시간, N=143 (%)
심장 장애												
심방세동	3.9	8.2	7.1	4.5	7.2	7.3	2.1	0.9	3.0	6.1	5.2	6.3
서맥	2.0	6.1	3.6	3.0	2.4	11.4	9.7	10.0	14.7	14.4	10.8	9.8
동서맥	2.0	0	0	0	1.2	0.3	0	0	1.0	0.9	0.4	0.7
동빈맥	5.9	10.7	10.7	7.5	4.8	13.5	13.2	10.0	4.6	9.4	9.1	11.9
빈맥	0	0	0	0	8.4	13.1	12.5	11.8	4.6	15.6	18.6	17.5
위장관 장애												
변비	0	1.5	2.4	3.0	0	4.8	4.2	4.5	0.5	4.4	3.5	3.5
구역	3.9	4.1	4.8	4.5	0	3.1	3.5	3.6	0	6.1	6.9	6.3
전신 장애 및 투여부위 상태												
발열	2.0	2.0	2.4	1.5	2.4	4.5	6.9	5.5	0.5	4.8	3.0	4.2
조사												
GGT 상승	0	5.6	8.3	10.4	0	5.5	4.9	6.4	0.5	2.0	1.7	2.1
대사 및 영양 장애												
저칼륨혈증	0	3.1	0	0	3.6	4.8	2.8	3.6	1.0	5.7	0.9	2.8
정신 장애												
초조	2.0	13.3	16.7	17.9	4.8	12.8	11.1	9.1	4.6	9.6	7.4	7.0
불안	0	8.7	8.3	7.5	0	3.8	4.9	3.6	1.0	8.1	7.8	9.8
섬망	2.0	6.6	3.6	3.0	0	6.6	8.3	9.1	2.0	3.7	3.9	3.5
호흡기계, 흉부 및 종격 장애												
ARDS(성인호흡곤란증후군)	0	3.6	2.4	1.5	2.4	1.0	1.4	1.8	0.5	2.6	3.9	3.5
흉막삼출	3.9	8.7	8.3	7.5	0	2.8	2.1	0.9	1.5	2.0	2.2	1.4
호흡 부전	2.0	5.1	4.8	3.0	1.2	3.1	2.8	3.6	1.0	3.0	3.0	2.8
혈관 장애												
화장기 고혈압	0	0	0	0	2.4	2.1	2.8	2.7	4.1	3.3	1.7	1.4

확장기 저혈압	0	0	0	0	6.0	2.1	10.4	11.8	10.7	8.7	4.8	4.9
고혈압	5.9	11.2	13.1	10.4	4.8	17.0	11.8	10.0	5.1	16.1	12.1	13.3
저혈압	5.9	8.7	10.7	10.4	6.0	13.8	11.1	9.1	15.7	13.1	14.3	13.3
기립성 고혈압	0	0	0	0	7.2	11.8	13.2	11.8	6.1	8.5	8.7	7.7

2) 성인 의식하 진정 모집단의 이상반응

[표 4]. 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응을 각 빈도 및 기관계 내에서 의학적 중증도 또는 임상적 중요도가 감소하는 순으로 나열(성인 의식하 진정, 통합 자료)^a

기관계	매우 흔함 ≥1/10	흔함 ≥1/100-< 1/10
심장 장애	서맥	--
혈관 장애	저혈압	--
호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡 억제	--
위장관계 장애	--	구역 입 건조

a 성인 의식하 진정에 대한 안전성 자료는 2건의 임상시험에서 수집된 모든 인과관계의 이상반응 통합자료를 기반으로 한다(시험: 2005-005, 2005-006).

3) 외국 시판 후 조사 결과

다음의 이상반응은 이 약의 시판 후 사용하는 동안에 밝혀진 내용이다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 신뢰성 있게 빈도를 추정하거나 또는 약물 노출에 대한 원인관계를 규명하는 것은 가능하지 않다.

저혈압과 서맥은 이 약의 시판 후 이 약의 사용과 관계된 가장 흔한 이상반응이다.

[표 5]. 시판 후 경험된 이상반응

기관계	이상반응
전신 장애 및 투여 부위 병태	갈증
심장 장애	심근경색, 부정맥, 방실차단, 심정지
위장관계 장애	구토
대사 및 영양 장애	산증, 저혈당증, 고나트륨혈증
정신계 장애	섬망, 환각
신장 및 요로장애	다뇨
호흡기, 흉부 및 종격 장애	무호흡, 저산소증
혈관 장애	고혈압

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 659명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 27.16% (179/659명, 총 321건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.52% (10/659명, 총 16건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.61% (4/659명, 4건), 고혈압 및 폐렴이 각 0.46% (3/659명, 3건), 빈맥 0.30% (2/659명, 2건)로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.46% (3/659명, 총 5건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.30% (2/659명, 2건), 고혈압 0.15% (1/659명, 1건)로 조사되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.76% (5/659명, 총 6건)로 보고되었으며, 폐렴 0.46% (3/659명, 3건), 저단백혈증 0.30% (2/659명, 2건), 가슴통증 0.15% (1/659명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응의 발현율은 0.15% (1/659명, 1건)로, 가슴통증이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 요붕증이 덱스메데토미딘 치료와 관련하여 보고되었다. 만약 다뇨증이 발생하는 경우 이 약의 중단 및 혈청 나트륨 수치와 소변 삼투질 농도의 확인을 권장한다.

2) 사망 위험

이 약의 24시간 초과 사용은 일반치료에 비해 집중치료실의 63.7세 이하 성인 중환자에서 사망률 증가와 관련이 있다 (13. 기타 항 참조).

6. 상호작용

1) 마취제, 진정제, 수면제, 마약류

이 약과 마취제, 진정제, 수면제 및 마약류와의 병용투여하면 효과가 증강된다. 특정 연구에서 세보플루란, 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람에 대하여 이러한 효과가 확인되었다. 이 약과 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람 사이의 약동학적 상호관계는 증명되지 않았다. 그러나 약력학적 상호관계 때문에 이 약과 병용 투여할 때 이 약 또는 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류의 감량이 필요하다.

2) 신경근차단제

10명의 건강한 자원자를 대상으로 한 연구에서 1ng/ml 혈장농도로 이 약을 45분동안 투여 시 로쿠큐로니움 투여에 의한 신경근 차단 정도에서 임상적으로 의미 있는 증가는 없었다.

3) 심혈관계에 작용하는 약물

에스모룰과의 상호작용 시험에서 추가적인 영향은 미미하였으나, 베타 차단제와 같은 효과를 유발하는 다른 약물을 투여 받는 환자에서 강화된 저혈압 및 서맥 효과의 가능성을 고려해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 한 이 약의 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 발표된 자료에 따르면 이 약은 동물 및 사람에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임신 중 이 약 사용에 대한 정보는 제한적이며, 약물과 연관된 선천성 결함 또는 유산의 위험성을 알기엔 충분치 않다. 임신기간 동안에는 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.

출생 전 이 약에의 노출은 일부 신생아에서 출생시 어느정도 기능적손상과 연관될 수 있다는 보고가 있다.

이 약을 임신 5일에서 16일까지의 랫드에 200mcg/kg까지 피하주사로 투여한 시험 및 임신 6일에서 18일까지의 토끼에 정맥주사로 96mcg/kg까지 투여한 시험에서 초기형성이 관찰되지 않았다 (랫드에서의 용량은 체표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 용량과 대략 동일한 용량, 토끼에 투여된 양은 혈장 AUC 수치를 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량에서 노출의 절반에 해당하는 용량). 그러나 랫드에서 200mcg/kg의 용량으로 피하 투여 시 태아 독성이 착상 후 손실증가 및 생존태자 감소로 확인되었다. 랫드에서 무작용량은 20mcg/kg 이다(체표면적 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 작다).

또 다른 생식연구에서 임신한 랫드에 임신 16일부터 수유기까지 이 약을 피하 투여하였을 때 32mcg/kg 에서 차산자의 태아 및 배아 사망뿐만 아니라 운동발달의 지연, 8 및 32 mcg/kg(체표면적 기준으로 사람 최대 권장 정맥투여용량보다 작은 용량)에서 태자 체중 감소를 초래하였다.

임신한 랫드에 방사능표지된 이 약을 피하 투여하였을 때 이 약의 태반 통과가 관찰되었다.

2) 수유부

이 약은 사람의 모유에서 분비된다. 그러나, 수유받은 유아 및 모유 생성에 이 약이 미치는 영향은 평가되지 않았다.

발달 및 건강에 대한 모유수유의 유익성은, 수유부에서 이 약의 임상적 필요성과 수유 유아에 대한 이 약의 잠재적 위험성이 함께 고려되어야 한다.

신생아에 대한 이 약의 잠재적 영향을 최소화하기 위해, 이 약을 투여 후 24 시간동안 모유 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아환자를 대상으로 의식하 진정 또는 집중치료 관리하의 진정에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 그러므로 이 약은 소아환자에 권장되지 않는다.

집중치료 관리하의 진정에 대한 3건의 핵심 임상시험에서 일차 유효성 평가변수를 충족하지 못했고, 안전성 자료는 이 약의 안전성 프로파일을 완전히 특정하기에 부족했다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 실질적으로 신장을 통하여 배설되는 것으로 알려져 있고 이 약의 이상반응의 위험성은 신장 기능이 손상된 환자에서 더 크다. 고령자는 신장 기능이 더 감소하기 때문에 용량 선정은 더 주의를 기울여야 한다. 신장 기능에 대한 점검을 실시하는 것이 도움이 될 수 있다.

1) 집중치료 관리하의 진정

집중치료 관리하의 진정을 위한 임상시험에서 총 729명의 환자가 65세 이상의 고령자이었으며 총 200명의 환자가 75세 이상이었다. 65세 이상의 환자에서 이 약 투여 후 서맥 및 저혈압 발생율이 높게 관찰되었다. 그러므로 65세 이상의 환자에서는 용량 감량을 고려하여야 한다.

2) 의식하 진정

의식하 진정을 위한 임상시험에서 총 131명 환자가 65세 이상이었고 총 47명의 환자가 75세 이상이었다. 고령자에서 더 높은 저혈압 발생 빈도를 보였는데 65세 미만에서는 47%인데 비하여 65세 이상에서 72%, 75세 이상에서 74%이었다. 부하용량을 감소시켜 10분간 0.5 mcg/kg의 부하용량이 권장된다. 65세 이상의 환자에게는 유지용량의 감소가 고려되어야 한다.

10. 의존성

이 약의 의존성 가능성은 사람에서 연구되지 않았다. 그러나 설치류 및 영장류 연구에서 이 약은 클로니딘과 유사한 약리작용을 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문에 이 약을 갑자기 투약을 중지하면 클로니딘 유사 금단증상이 나타날 수 있다 (‘1. 경고 5) 금단증상’ 항 참조).

11. 과량투여시의 처치

권고용량인 0.2~0.7mcg/kg/hr 이상을 투여한 건강한 피험자를 대상으로 이 약의 내약성이 연구되었다. 이 연구에서 달성한 최대 혈중 농도는 치료범위 상한치의 약 13배였다. 가장 높은 용량으로 투약한 2명의 피험자에서 관찰된 가장 주목할 만한 효과는 1도 방실차단과 2도 심장차단이다. 방실 차단에 수반하여 혈액학적 변화가 없었다는 점과 심장차단이 1분 이내에 저절로 해결되었다는 점은 주목할 만하다.

집중치료 관리하의 진정 연구에서 5명의 환자가 이 약을 과량 투여 받았다. 이들 환자 중 2명은 증상이 없다고 보고되었다.; 1명은 10분간 2mcg/kg의 부하용량을 투여(권장 부하용량의 2배)받았고 1명은 10분간 0.8 mcg/kg/hr의 유지용량을 점주 받았다. 10분간 2mcg/kg/hr 부하용량을 투여 받은 또 다른 2명은 서맥 및 저혈압을 경험하였다. 회색하지 않은 이 약을 일시주사(bolus)로 투여 받은 1명의 환자에서는 심정지가 있었는데 성공적으로 회복되었다.

12. 적용상의 주의

1) 조제시

- (1) 이 약은 항상 엄격한 무균상태에서 취급한다.
- (2) 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사하여야 한다.
- (3) 바이알은 사용전에 고무마개를 에탄올면 등으로 깨끗하게 닦아서 사용하여야 한다.
- (4) 이 약 2ml에 0.9% 생리식염주사액 48ml을 넣고 50ml로 해서, 가볍게 흔들며 충분히 섞이도록 한다.
- (5) 바이알로부터의 채취는 1회만으로 하고 잔액은 폐기한다.
- (6) 회색 후는 48시간 이내에 사용한다.

2) 투여시

- (1) 이 약은 정맥으로만 투여한다.
- (2) 이 약의 지속 투여시 투여속도의 조절 가능한 주입기구(시린지펌프 등)를 사용한다.

3) 배합변화 ('용법 · 용량'항 참조)