

전문약품

간포트® 점안액 (1회용)

1. 사용목적

※ 의약품을 사용하기 전 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

2. 성분

【**원료약품 및 분량**】이 약 1mL 중
유효성분 : 비마토프로스트 (별규) 0.3mg
티몰롤말레산염(EP)(티몰롤로서 5.0mg) 6.8mg
첨가제 : 수산화나트륨, 시트르산수화물, 염산, 염화나트륨, 인산수소나트륨칠수화물, 정제수

3. 특성

1회용 투명한 용기에 든 무색 내지 옅은 황색을 띠는 투명한 액

4. 효능·효과

국소베타차단제 또는 프로스타글린딘유도체에 불충분하게 반응하는 개방각 녹내장환자, 고안압환자에서의 안압감소

5. 용법·용량

성인(고령자 포함) : 1일 1회 1방울 아침 또는 저녁에 질환이 있는 눈에 점안한다. 매일 같은 시간대에 투여하여야 한다. 관련문헌정보에 따르면 아침보다 저녁에 투여하는 것이 안압감소에 더 효과적일 수 있다.

그러나 아침이나 저녁투여를 고려할 때 환자의 투약 순응도를 고려해야 한다.

1회 용량을 빠뜨렸더라도 계획된 대로 다음 회 투약을 하여 치료를 지속하여야 한다. 용량은 매일 1방울을 초과하여서는 안된다.

한 개의 용기에 들어있는 약액의 양은 양쪽 눈에 적용하기에 충분하다. 1회 사용 후 재사용하지 말고 남은 용액은 즉시 폐기한다. 1가지 이상의 점안제를 사용하고 있다면, 각각 5분 이상의 시간 간격을 두고 약물을 투여하여야 한다.

어린이 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

6. 부작용

【사용상의 주의사항】

<p>1. 경고</p> <p>1) 전신영향</p> <p>① 국소적으로 투여되는 다른 점안제와 마찬가지로 이 약은 전신적으로 흡수될 수 있다. 개개 주성분의 전신 흡수 증가는 관찰되지 않았다. 베타 차단제인 티몰롤로 인해 전신적 베타차단제에서 보여지는 것과 같은 형태의 심혈관계, 호흡기계 및 기타의 이상반응이 나타날 수 있다. 국소 점안제 투여 후 전신 이상반응 발생률은 전신작용약을 투여 후 보다 낮다. 전신 흡수를 낮추기 위해서는 적어도 1분 이상, 누낭의 안쪽누구석을 눌러줄 것(누점폐색)이 권장된다. 이는 각 약물 투여 후 즉각적으로 시행 되어야 한다.</p> <p>② 드물지만 기관지 경련으로 인한 사망을 포함한 기관지 이상반응이 보고되었다. 이 약은 경증 또는 중등도 만성 폐쇄성 호흡기 질환(COPD) 환자에게 잠재적 유익성이 잠재적 위험 요소보다 클 때만 주의하여 투여한다.</p> <p>③ 드물지만 심부전증과 관련된 사망을 포함한 심장 이상반응이 보고되었다. 심혈관 질환(관상동맥 심장 질환, 이형협심증 및 심부전) 및 저혈압 환자에게 이 약 사용 시 주의하여야 한다. 심장 질환의 병력이 있는 환자들은 질환의 악화과 이상반응 증상을 보였다. 전도시간에 대한 부정적 효과 때문에, 베타차단제들은 1도 방실차단 환자에게만 주의하여 투여할 수 있다.</p> <p>④ 베타차단제는 자발성 저혈당증 환자 또는 베타차단제가 급성 저혈당증의 징후 및 증상을 은폐할 수 있는 불안정성 당노를 갖는 환자에게 주의하여 투여하여야 한다.</p> <p>⑤ 베타차단제는 갑상선기능항진증의 징후를 은폐할 수 있으며, 중증의 말초순환장애(레이노현상) 및 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다. 또한 저혈압과 증증말초 및 중추 순환장애의 증상을 은폐할 수 있다.</p> <p>2) 안구영향</p> <p>① 치료시작 전 환자에게 이 약과 비마토프로스트의 투약기간 동안 관찰될 수 있는 속눈썹의 성장, 눈꺼풀피부의 어두워짐, 홍채 색소침착 증가의 가능성 및 이러한 변화의 일부는 영구적일 수 있음을 알려줘야 한다.</p> <p>② 색소침착은 멜라닌 세포수의 증가보다는 멜라닌세포 내 멜라닌 양의 증가에 기인한다.</p> <p>③ 홍채 색소침착 증가의 장기 효과는 알려지지 않았다. 비마토프로스트 점안액 투여 시 관찰되는 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월에서 수년 동안 자각하지 못할 수도 있다. 한쪽 눈만 치료되었다면 양안의 성상의 차이가 발생할 수 있다. 이 약의 투여를 중단한 뒤에도 홍채의 색소 침착이 영구적일 수 있다. 이 약(다회용)을 12개월 투약한 후, 홍채 색소침착이 0.2% 발생하였고 비마토프로스트를 12개월 단독 투여했을 때는 홍채 색소침착이 1.5%가 나타났고, 이후 3년 투약 기간동안 증가하지 않았다. 홍채의 모반 또는 작란반은 약물에 의해 영향을 받지 않는 것으로 생각된다.</p> <p>④ 이 약은 색소 조직의 변화를 일으키는 것으로 보고되었다. 가장 많이 보고된 색소 변화는 안구 주위 색소침착과 속눈썹의 짙어짐이었다. 안구주위 조직 색소침착은 몇몇 환자에서 회복 가능한 것으로 보고되었다.</p>

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 비마토프로스트, 티몰롤 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 기관지 천식 또는 기관지 천식 병력, 중증의 만성폐쇄성 폐질환을 포함한 반응성 기도 질환
- 심박조절기로 조절되지 않는 동성시맥, 동기능부전 증후군, 동방차단, 2도 내지 3도 방실차단, 명백한 심부전, 심인성 쇼크 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 신장애환자 (연구된 바 없다.)
- 간장애환자 (연구된 바 없다.)
- 비마토프로스트로 치료하는 동안 남포황반부종이 때때로 보고된 바 있다. 그러므로 이 약 투여 시, 무수정체중 환자, 분열된 후방수정체상을 가진 가성무수정체중 환자 또는 황반부종에 의한 기저의 위험 요소를 가진 환자(안내 수술, 망막정맥폐쇄, 염증성 안질환 및 당뇨병성 망막증)는 주의가 요구되어 진다.
- 안구감염상태, 신생혈관성녹내장, 염증성녹내장, 협우각녹내장, 폐쇄각녹내장 및 선천성녹내장 환자에서는 연구되지 않았으므로 주의하여 사용하여야 한다.
- 활동성 안내염을 가진 환자

4. 이상반응

1) 간포트 점안액 다회용 제품의 임상연구에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았고, 이상반응은 비마토프로스트와 티몰롤에 대해 이전에 보고된 것들에 한정되었다. 이상반응의 대부분은 경미하였으며, 12개월 임상자료를 기초로 가장 흔하게 나타났던 이상반응으로는 결막충혈로, 26%의 환자에서 나타났으며, 1.5%의 환자가 이로 인해 투여를 중단하였다.

- 간포트점안액 (다회용)
 - * 이상반응 발생빈도: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000)

기관계	빈 도	이상반응
신경계 이상	흔하게	두통, 현기증
안구 이상	매우 흔하게	결막충혈
	흔하게	표층점상각막염, 각막미란, 작열감, 가려움증, 자통, 이물감, 안구 건조, 안검 홍반, 안구 통증, 눈부심, 눈 분비물, 시각장애, 안검 가려움증, 시력악화, 안검염, 안검부종, 자극감, 눈물흘림, 속눈썹 성장
	흔하지 않게	홍채염, 결막부종, 안검통, 안정피로, 속눈썹 감입, 홍채 과색소 침착, 깊어진 눈꺼풀 고랑, 안검수축
호흡기계, 홍막 및 종격 이상	흔하게	비염
피부 및 피하조직이상	흔하게	눈꺼풀(안검)의 색소침착, 다모증, 눈주위 과색소 침착

2) (1회용 제품에 한함) 간포트 점안액 무보존제 1회용 제품의 임상연구에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았고, 이상반응들은 간포트점안액 다회용 혹은 비마토프로스트와 티몰롤에 대해 이전에 보고된 것들에 한정되었다. 이상반응의 대부분은 경미하였으며, 12주 임상자료를 기초로 가장 흔하게 나타났던 이상반응으로는 결막충혈로, 21%의 환자에서 나타났으며, 1.4%의 환자가 이로 인해 투여를 중단하였다.

- 간포트점안액 (1회용)
 - * 이상반응 발생빈도: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000)

기관계	빈 도	이상반응
안구 이상	매우 흔하게	결막충혈
	흔하게	점상각막염, 안구자극, 결막자극, 안구 가려움증, 안구통증, 이물감, 안구 건조, 눈물 증가, 안검홍반, 눈부심, 속눈썹 성장
	흔하지 않게	눈의 이상감각, 안검 가려움증, 안검부종, 안정피로, 속눈썹 변색(진해짐)
신경계 이상	흔하지 않게	두통
일반적 이상 및 투여부위 상태	흔하지 않게	피로
피부 및 피하조직 이상	흔하게	피부 과색소 침착 (눈주위)

3) 각각의 활성 성분(비마토프로스트 또는 티몰롤)에서 보고된 것으로, 이 약 투여 시 발생할 수 있는 추가적인 이상반응은 아래와 같다.

① 비마토프로스트		
기관계		이상반응
안구 이상	속눈썹이 검게됨, 홍채색소증가, 안검경련, 망막출혈, 포도막염, 백내장, 홍반(눈주위), 눈피로, 홍채염, 모성장 이상, 눈 분비물	
일반적 이상 및 주사부위 상태	무력증	
실험실적 이상	간기능 시험(LFT) 이상	
전신	감염(주로 감기, 상기도 증상), 말초성 부종	
위장관계 이상	구역	

② 티몰롤		
기관계		이상반응
면역계 이상	아나필락시스를 포함한 전신 알레르기 반응, 두드러기, 국소 및 전신 발진, 가려움증, 전신 홍반성 낭창	
대사및영양이상	저혈당증	
정신계 이상	우울증, 기억상실, 정신장애, 혼란, 방향감각상실, 환각, 신경과민, 행동변화 및 불안을 포함한 정신장애, 출림	
신경계 이상	실신, 뇌혈관장애(발작), 중증근육무력증의 징후 및 증상의 악화, 감각이상, 뇌경색, 이명	
안구 이상	각막 감각 감소, 복시, 눈꺼풀 처짐, 맥락막 박리 (여과 수술 후), 각막염, 결막염을 포함한 안구 자극의 증상 및 증후, 굴절을 변화(일부는 축동제 중지에 의함), 가성유사물집중, 안검염, 눈 분비물	
심장 이상	방실차단, 심정지, 부정맥, 심부전, 울혈성 심부전, 흉통, 심계항진, 부종, 심장차단, 협심증 악화, 폐부종	
혈관 이상	파혈(절투거림), 저혈압, 레이노현상, 수축냉증	
호흡기, 홍막 및 종격 이상	기침, 비출혈, 호흡부전, 상기도감염, 기관지 경련	
위장관계 이상	구역, 설사, 소화불량, 구강건조, 복통, 구토, 식욕부진	
피부 및 피하조직 이상	건선악화 혹은 건선모양의 발진, 피부 발진	
근골격계 및 연결조직 이상	근육통	
생식계 및 유행이상	성기능장애, 성욕감퇴, 페이로니병, 후복막염유증	
일반적 이상 및 주사부위 상태	무력증	

- 첨가제 : 이 약은 인산염을 포함하고 있다. 상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있다.
- 다음은 이 약의 시판 후 보고된 이상반응이다.

- 다회용
 - 심장 이상 : 서맥
 - 안구 이상 : 남포성 황반 부종, 눈부음, 깊어진 눈꺼풀고랑(안검함몰), 홍채 과색소침착, 시야 흐림, 눈의 불편감
 - 일반적인 이상 및 주사부위 상태 : 피로
 - 면역계 장애 : 알러지성 피부부의 증상 혹은 징후를 포함한 과민반응, 혈관 부종, 눈 알레르기
 - 신경계 장애 : 미각이상, 현기증
 - 정신적 장애 : 불면, 악몽
 - 호흡기, 홍막 및 종격 이상 : 천식, 기관지경련(주로 기관지경련 질환이 있는 환자)
 - 피부 이상 : 탈모, 피부 과색소 침착(눈주위), 피부 변색(눈주위)
 - 혈관계 이상 : 고혈압
- 일회용
 - 심장 이상 : 서맥
 - 안구 이상 : 눈 부음, 눈의 불편감
 - 면역계 장애 : 알러지성 피부부의 증상 혹은 징후를 포함한 과민반응, 혈관 부종, 눈 알레르기
 - 호흡기, 홍막 및 종격 이상 : 천식, 호흡곤란
 - 피부 이상 : 탈모, 피부 변색(눈주위)
 - 혈관계 이상 : 고혈압
- 국내 시판 후 조사 결과(다회용)
 - 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 742명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.68%(146/742명, 총 178건)이 보고되었다. 예상하지 못한 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.40%(3/742명, 총 3건)로 공막충혈, 녹내장악화, 가슴불편함 각 0.13% (1/742명, 1건)이 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유효사례는 공막충혈, 가슴불편함 각 0.13% (1/742명, 1건)이 보고되었다.
 - 이 약에 대한 국내 재심사 유효사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유효사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유효사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효사례 중 새로 확인된 것은 없었다.

5. 일반적 주의

- 심부전환자는 이 약 투약 전에 적절하게 처치되어야한다. 중증 심장질환 기왕력환자는 심부전의 징후와 맥박을 체크해야 한다.
- 녹내장 또는 고안압증 환자에 대한 비마토프로스트 0.03% 점안액 연구에서, 1일 1회 이상 빈번하게 노출 시 안압 저하 효과가 감소하였다. 다른 프로스타글린딘 유도체와 비마토프로스트 점안액을 병용 투여하는 환자들에 대해서는 안내압 변화를 관찰하여야 한다.

6. 유효성

7. Allergan

8. 참고 문헌

간포트® 점안액 (1회용)

1. 사용목적

※ 의약품을 사용하기 전 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

【**원료약품 및 분량**】이 약 1mL 중
유효성분 : 비마토프로스트 (별규) 0.3mg
티몰롤말레산염(EP)(티몰롤로서 5.0mg) 6.8mg
첨가제 : 수산화나트륨, 시트르산수화물, 염산, 염화나트륨, 인산수소나트륨칠수화물, 정제수

【**성상**】
1회용 투명한 용기에 든 무색 내지 옅은 황색을 띠는 투명한 액

【**효능·효과**】
국소베타차단제 또는 프로스타글린딘유도체에 불충분하게 반응하는 개방각 녹내장환자, 고안압환자에서의 안압감소

【**용법·용량**】
성인(고령자 포함) : 1일 1회 1방울 아침 또는 저녁에 질환이 있는 눈에 점안한다. 매일 같은 시간대에 투여하여야 한다. 관련문헌정보에 따르면 아침보다 저녁에 투여하는 것이 안압감소에 더 효과적일 수 있다.

그러나 아침이나 저녁투여를 고려할 때 환자의 투약 순응도를 고려해야 한다.

1회 용량을 빠뜨렸더라도 계획된 대로 다음 회 투약을 하여 치료를 지속하여야 한다. 용량은 매일 1방울을 초과하여서는 안된다.

한 개의 용기에 들어있는 약액의 양은 양쪽 눈에 적용하기에 충분하다. 1회 사용 후 재사용하지 말고 남은 용액은 즉시 폐기한다. 1가지 이상의 점안제를 사용하고 있다면, 각각 5분 이상의 시간 간격을 두고 약물을 투여하여야 한다.

어린이 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

【**부작용**】
1) 간포트 점안액 다회용 제품의 임상연구에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았고, 이상반응은 비마토프로스트와 티몰롤에 대해 이전에 보고된 것들에 한정되었다.

이상반응의 대부분은 경미하였으며, 12개월 임상자료를 기초로 가장 흔하게 나타났던 이상반응으로는 결막충혈로, 26%의 환자에서 나타났으며, 1.5%의 환자가 이로 인해 투여를 중단하였다.

1. 적응상의 주의

- 과민반응: 베타 차단제를 투여하는 동안 아토피 병력 또는 중증의 아나필락시반응 병력자는 항원에 반복적으로 노출 시 좀 더 쉽게 반응을 일으키며, 아나필락시 반응을 치료하기 위해 사용되는 아드레날린 상용량에는 반응을 보이지 않는 경우도 있다.
- 간: 경증 간질환, 비정상적인 ALT, AST 및 /또는 빌리루빈 수치를 가진 환자에게 비마토프로스트를 24개월간 투여했을 때, 간기능에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다. 티몰롤의 점안으로 인한, 간기능의 이상반응은 알려지지 않았다.
- 각막질환: 점안 베타차단제는 안구건조를 유도한다. 각막질환을 갖는 환자들에게 투여 시 주의한다.
- 맥락막 분리: 여과수술 후 억제제(티몰롤, 아세타졸라미드) 투여 시 맥락막 분리가 보고되었다.
- 기타 베타차단제: 이미 베타 차단제를 전신투여 받은 환자에게는 전신 베타차단의 상가작용이 나타날 수 있으므로 이 약 병용투여 시 주의하여야 한다. 이런 환자에서는 반응을 자세히 관찰하여야 한다. 국소 베타차단제 병용투여는 권장되지 않는다.
- 수술용 마취제: 베타차단 점안제는 마취제와 함께 사용 시 보상성 빈맥을 악화시키고, 저혈압 위험을 증가시킨다. 환자들은 티몰롤을 투여할 경우, 수술 전에 미리 의사에게 관련 정보를 알려줘야 한다.
- (다회용 제품에 한함) 이 약에 보존제로 함유되어 있는 벤잘코늄염화물은 안구자극의 원인이 될 수 있다. 투여 전에 콘택트렌즈를 제거하고 적어도 15분이 지난 후 다시 착용하여야 한다. 벤잘코늄염화물은 소프트렌즈를 변색시킨다고 알려져 있기 때문에 소프트렌즈의 착용은 피한다.
- (다회용 제품에 한함) 벤잘코늄염화물은 점상각막병증 혹은 독성케양성각막병증을 일으킨다고 보고 되어있다. 그러므로 간성안 환자 또는 각막손상이 있는 환자에게 이 약의 장기 연용 및 잦은 사용 시 모니터링이 요구된다.
- 이 약에 반복적으로 노출된 피부 표면에서 체모가 자랄 가능성이 있으므로 뺨이나 다른 피부로 흐르지 않도록 해야 한다.

6. 상호작용

- 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- 경구용 갑술채널 차단제, 구아네틴, 베타차단제, 항부정맥제(아미오다론 포함), 부교감신경흥분제 혹은 디지탈리스 배당체와 티몰롤을 포함한 점안제를 병용투여 할 경우, 서맥과 저혈압이 부가적인 결과로 나타날 가능성이 있다.
- 베타차단제는 당뇨병약의 저혈당효과를 증가시킬 수 있다.
- 베타차단제를 복용했을 때 클로니딘의 금단현상으로 인한 교혈압증상이 잠재적으로 나타날 수 있다.
- 베타차단제와 아드레날린(에피네프린)을 병용투여 시 때때로 산동이 보고되었다.
- CYP2D6 억제제(퀴니딘, 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs))와 티몰롤을 병용투여 시 전신 베타차단작용(심박수 감소, 우울증)이 강화되었다.

7. 일부에 대한 투여

- 일부에 대한 적절한 임상자료가 존재하지 않는다.
- 비마토프로스트

일부에 대한 적절한 임상자료는 아직 없다. 동물 실험에서 모체독성고용량에서 생식독성이 보여진다.
- 티몰롤

역학연구를 통해 기형아 형성이 나타나지는 않았으나, 경구투여에 의한 베타차단제의 복용 시 자궁 내 성장 지연의 위험이 보여진다. 더구나, 분만 시까지 베타차단제를 복용했을 때 신생아에게서 서맥, 저혈압, 호흡곤란, 저혈당 등 베타 차단 증상과 징후가 관찰되었다.

만약 분만 시까지 이약을 점안했을 경우, 태어난 신생아를 주의 깊게 관찰해야 한다.

동물실험에서는 임상시험에서 사용했던 것보다 현저히 높은 용량에서 생식독성이 보여졌다. 그러므로 명확히 필요하지 않다면 임신 중에 사용해서는 안 된다.

8. 수유부에 대한 투여

티몰롤은 모유로 이행한다. 수유 랫트의 유즙으로 분비된다고 알려졌으나 사람의 경우는 알려지지 있지 않다. 이 약은 수유부에게 투여되어서는 안 된다.

9. 소아에 대한 투여

성인에 대해서만 연구가 되었으므로, 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

- 과량투여에 대해 보고된 것은 없다. 만약 과량 투여되었다면, 증상에 대한 치료와 보조적 치료가 이루어져야 하며, 환자의 기도를 반드시 유지해야 한다.
- 비마토프로스트

(다회용 제품에 한함) 2주간의 경구 투약한 랫트와 마우스실험에서 비마토프로스트의 용량을 100mg/kg/day로 올렸을 때 어떤 독성도 발현되지 않았다. 이 용량은 10kg 아이에게 이 약 한 병의 양을 투여한 것보다도 mg/m²으로 표현될 시, 적어도 70배 이상 높은 용량이다.

(회용 제품에 한함) 2주간의 경구 투약한 랫트와 마우스실험에서 비마토프로스트의 용량을 100mg/kg/day로 올렸을 때 어떤 독성도 발현되지 않았다. 이 용량은 10kg 아이에게 이 약 한 팩(0.4mL X 30개:12mL)을 모두 투여한 것보다도 mg/m²으로 표현될 시, 적어도 32배 이상 높은 용량이다.
- 티몰롤

티몰롤의 과량 투여 시의 증상에는 서맥, 저혈압, 기관지 경련, 두통, 현기증, 숨참, 심정지가 있으며, 신부전 환자에서 티몰롤은 쉽게 투석되지 않았다.

12. 보관

13. 성분

14. 용법

15. 부작용

16. 참고

17. 각주

18. 외부 링크

19. 각주

20. 각주

21. 각주

22. 각주

23. 각주

24. 각주

25. 각주

26. 각주

27. 각주

28. 각주

29. 각주

30. 각주

31. 각주

32. 각주

33. 각주

34. 각주

35. 각주

36. 각주

37. 각주

38. 각주

39. 각주

40. 각주

41. 각주

42. 각주

43. 각주

44. 각주

45. 각주

46. 각주

47. 각주

48. 각주

49. 각주

50. 각주

51. 각주

52. 각주

53. 각주

54. 각주

55. 각주

56. 각주

57. 각주

58. 각주

59. 각주

60. 각주

61. 각주

62. 각주

63. 각주

64. 각주

65. 각주

66. 각주

67. 각주

68. 각주

69. 각주

70. 각주

71. 각주

72. 각주

73. 각주

74. 각주

75. 각주

76. 각주

77. 각주

78. 각주

79. 각주

80. 각주

81. 각주

82. 각주

83. 각주

84. 각주

85. 각주

86. 각주

87. 각주

88. 각주

89. 각주

90. 각주

91. 각주

92. 각주

93. 각주

94. 각주

95. 각주

96. 각주

97. 각주

98. 각주

99. 각주

100. 각주

101. 각주

102. 각주

103. 각주

104. 각주

105. 각주

106. 각주

107. 각주

108. 각주

109. 각주

110. 각주

111. 각주

112. 각주

113. 각주

114. 각주

115. 각주

116. 각주

117. 각주

118. 각주

119. 각주

120. 각주

121. 각주

122. 각주

123. 각주

124. 각주

125. 각주

126. 각주

127. 각주

128. 각주

129. 각주

130. 각주

131. 각주

132. 각주

133. 각주

134. 각주

135. 각주

136. 각주

137. 각주

138. 각주

139. 각주

140. 각주

141. 각주

142. 각주

143. 각주

144. 각주

145. 각주

146. 각주

147. 각주

148. 각주

149. 각주

150. 각주

151. 각주

152. 각주

153. 각주

154. 각주

155. 각주

156. 각주

157. 각주

158. 각주

159. 각주

160. 각주

161. 각주

162. 각주

163. 각주

164. 각주

165. 각주

166. 각주

167. 각주

168. 각주

169. 각주

170. 각주

171. 각주

172. 각주

173. 각주

174. 각주

175. 각주

176. 각주

177. 각주

178. 각주

179. 각주

180. 각주

181. 각주

182. 각주

183. 각주

184. 각주

185. 각주

186. 각주

187. 각주

188. 각주

189. 각주

190. 각주

191. 각주

192. 각주

193. 각주

194. 각주

195. 각주

196. 각주

197. 각주

198. 각주

199. 각주

200. 각주

201. 각주

202. 각주

203. 각주

204. 각주

205. 각주

206. 각주

207. 각주

208. 각주

209. 각주

210. 각주

211. 각주

212. 각주

213. 각주

214. 각주

215. 각주

216. 각주

217. 각주

218. 각주

219. 각주

220. 각주

221. 각주

222. 각주

223. 각주

224. 각주

225. 각주

226. 각주

227. 각주

228. 각주

229. 각주

230. 각주

231. 각주

232. 각주

233. 각주

234. 각주

235. 각주

</