의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-02-24	접수번호	20220018454
신청구분		신약(화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품)		
신 청 인 (회사명)		제일약품(주)		
제 품 명		베오바정50밀리그램(비베그론)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		비베그론(DMF 등록번호 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정(105.0밀리그램) 중 비베그론 50.0밀리그램		
신청 사항	효능효과	과민성 방광의 배뇨 절박감, 빈뇨 및 절박성 요실금 증상의 치료		
	용법용량	성인: 비베그론으로 50mg을 1 일 1 회 식후에 경구 투여 한다		
최종 허가 사항	허가일자	2022-10-31		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과 제품화지원팀	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 정주연 연구관, 김영림 과장, 박윤주 부장 (기시) 이나영 심사원, 강나루 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장 (임상통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정 심사원, 조철호 주무관, 김준규 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

과민성 방광의 배뇨 절박감, 빈뇨 및 절박성 요실금 증상의 치료

○ 용법·용량

성인: 비베그론으로 50mg을 1 일 1 회 식후에 경구 투여 한다

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 2. 다음의 환자에는 신중히 투여 할 것 1) 심각한 심장 질환이 있는 환자(심박수 증가 등에 의해 증상이 악화될 수 있다.) 2) 간장애 환자 (혈중 농도가 상승할 우려가 있다.) 3) 신장애 환자 (혈중 농도가 상승할 우려가 있다.) 4) QT 연장 환자 5) 방광출구폐쇄 환자 3. 이상반응 1) 외국임상시험에서 보고된 이상반응 과민성방광환자 1107 명을 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 임상시험에서 총 67 명의 환자에서 약물이상반응이 발생하였고, 발생률은 50, 100mg, 위약군에서 각각 7.6%(28/370 명), 5.4%(20/369 명), 5.1%(19/369 명)로 조사되었다. 가장 흔한 이상반응은 변비, 구강건조였다. 이상반응의 발생 빈도는 '매우 흔하게' (≥1/10), '흔하게' (≥1/100, <1/10), '흔하지 않게' (≥1/1000, <1/100), '드물게'(≥1/10000, <1/1000), '매우 드물게' ((<1/10000)

로 나타냈고, 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음)'으로 나타냈다.

(1) 중대한 이상반응
-요저류-

(2) 기타 이상반응

	1%~2%	1%미만	빈도 불명
신경계			두통, 현기증, 불면증, 졸림
소화계	구내건조, 변비		오심, 복부팽만, 소화불량, 위염, 역류성위식도질환, 설사, 복통
순환계			QT연장, 두근거림
비뇨기.신장계	요로감염(방광염 등), 잔뇨량증가		배뇨주저, 방광통, 유뇨증, 배뇨곤란
피부			발진, 다한증, 소양증
눈		눈부심	안구건조, 무시(霧視)
간담도계		AST 상승, ALT 상승,	간기능이상, γ - GTP 상승, Al-P 상승
기타			피로, 홍조, 고지혈증, 체액저류, 근육통, 부종, CK 상승, 구강 건조

2) 국내 가교임상시험에서 보고된 이상반응
과민성방광환자 197명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행, 가교 임상시험에서 총 9명의 환자에서 약물이상반응이 발생하였고, 발생률은 50mg, 위약군에서 각각 5.71%(6/105명), 2.88%(3/104명)로 조사되었다. 가장 흔한 이상반응은 배뇨곤란 1.90%(2/105명) 이었다. 그 외 구강건조, 소화불량, 현기증, 두통, ALT 증가, 혈중 ALP 증가, γ - GT상승, 안면부종, 피로, 요로감염, 홍조가 각 0.95%(1/105명) 조사되었다.

4. 일반적 주의
1) 이 약을 투여할 때 충분한 문진을 통해 임상 증상을 확인하여야 한다. 비슷한 증상을 나타내는 질환(요로 감염, 요로 결석, 방광암이나 전립선암 등의 하부 요로의 신생물 등)가 있음에 유의하고, 소변 검사 등으로 제외 진단을 한다. 또한, 필요에 따라 전문적인 검사도 고려한다.

2) 요저류 : 이 약을 투여받은 환자에서 요저류가 보고되었다. 방광출구폐쇄가 있는 환자와 무스카린 길항제를 복용하는 환자에서 요저류의 위험이 증가할 수 있다.
방광출구폐쇄가 있는 환자와 과민성방광 치료를 위해 무스카린 길항제를 복용하는 환자에서 요저류의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 요저류가 발생한 환자에게는 이 약의 투여를 중단할 필요가 있다.
3) 이 약 200mg 또는 400mg 용량에서 심박동수에 대해 개별적으로 보정된 QT 간격(QTcI 간격)에 영향이 없었다. 하지만 QT 연장의 알려진 병력이 있는 환자들 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약품을 복용하고 있는 환자들에게는 주의하여 처방하여야 한다.
4) 자동차 운전 또는 기계작동 능력 또는 정신기능장애를 평가하는 시험은 하지 않았으나, 영향이 있다는 보고는 없었다.

5. 상호작용
1) 이 약은 CYP3A4 및 P-당단백질(P-gp)의 기질로 확인되었다.
2) 건강성인에 이 약과 CYP3A4 및 P-당단백질(P-gp)을 저해하는 약물인 케토코나졸과 병용 시 AUCinf, Cmax가 약 2배 증가하였다. 이 약과 아졸계 항진균제(이트라코나졸 등) 또는 HIV 프로테아제 억제제(리토나비르 등)와 병용할 경우 이 약의 혈중 농도가 상승할 수 있다.
3) 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀과 같은 CYP3A4 및 P-gp를 유도하는 약물과 이 약을 병용할 경우 이 약의 혈중농도가 감소할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인에는 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 동물시험(랫드)에서 태아로의 이행이 보고되어 있다.
2) 수유 중에는 치료의 유익성 및 모유 수유의 유익성을 고려하여 수유 지속 또는 중단을 검토한다. 동물시험(랫드)에서 모유 중으로 이행이 보고되어 있다.

7. 소아에 대한 투여
소아 등에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다.)

8. 고령자에 대한 투여
일반적으로 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

건강한 성인을 대상으로 한 임상시험은 비베그론을 600mg 까지 단회 투여 시 안전성은 양호하였다. 과량투여에 대한 처치는 대증적이고 보조적이어야 한다. 과량투여가 발생한 경우 맥박수, 혈압, 그리고 ECG 모니터링이 권장된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 방광 평활근에 존재하는 β3 아드레날린 수용체를 선택적으로 자극하여 방광을 이완시킴으로써 소변 기능을 항진하여 과민성 방광의 배뇨 절박감, 빈뇨 및 절박성 요실금을 개선한다.

2) 약동학적 정보

① 흡수: 공복에 투여했을 때의 Cmax 및 AUCinf 은 식후 투여했을 때에 비해 각각 1.73 및 1.40 배였지만, tmax 및 t1/2 에 영향은 없었다.

② 분포: 혈장 단백질과의 결합율은 49.6 % ~ 51.3 %였다.

③ 대사: 주로 미변화체로 존재하며 대사체로 글루크론산 포합체 및 산화적 대사체 확인되었다.

④ 배설: 미변화체로 주로 소변, 대변으로 배설된다.

⑤ 특수한 집단

· 신장애 환자 : 이 약 100mg을 단회 경구 투여했을 때의 Cmax 및 AUCinf는 건강한 성인에 비해 경증 환자는 각각 1.96배 및 1.49배, 중등도 환자는 각각 1.68배 및 2.06배, 중증 환자는 각각 1.42배 및 1.83배였다.

· 간장애 환자 : 이 약 100mg을 단회 경구 투여했을 때의 Cmax 및 AUCinf는 건강한 성인에 비해 중등도 환자(Child-Pugh 점수 7~9)는 각각 1.35배 및 1.27배였다. 중증의 간장애 환자에 대하여 이용 가능한 데이터는 없다.

3) 임상시험정보

과민성 방광 환자 1107 명을 대상으로 비베그론 50, 100mg 또는 위약을 1 일 1 회 식후에 12 주간 투여하여 비베그론의 유효성 및 안전성을 평가한 이중눈가림, 평행설계, 무작위배정, 위약대조 임상에서 1 일 평균 배뇨 횟수의 변화량은 위약군, 비베그론 50mg, 비베그론 100mg 군에서 각각 -1.21, -2.08, -2.03 이었다.

한국인에서 과민성방광 환자 197명을 대상으로 비베그론 50mg 또는 위약을 1일 1회 식후에 12주간 투여하여 비베그론의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행, 가교 임상시험에서 1일 평균 배뇨횟수의 변화량은 위약군, 비베그론 50mg 군에서 각각 -1.21, -2.38이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 비베그론

○ 등록번호 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

○ 제조소 명칭 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

○ 소재지 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ **(위해성 관리계획)** v2.0 <붙임 2 참조>

* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성에 관한 자료(종양약품과-4050, 2020.07.30.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료 (임상통계 관련 자료)	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2022-02-24	2022-02-25	2022-02-24 (2022-04-06)	2022-02-24	2022-02-24
보완요청 일자	2022-05-16	2022-05-03	2022-05-11 (2022-05-10)	2022-04-01	2022-05-12
보완접수 일자	2022-09-08	2022-09-14	2022-09-08 (2022-09-23)	2022-07-08	2022-09-08
최종처리 일자	2022-10-31	2022-10-11	2022-10-18 (2022-09-29)	2022-07-18	2022-10-18

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) [별표1] 제1부 전문의약품 I. 신약

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)															
신물질의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 핵심임상시험 T301을 통해 과민성 방광(OAB) 환자에서 위약 대비 50mg, 100mg 투여군에서 12주 시점 배뇨 관련 평가 지수에 대해 유의하게 감소시켰음

- 1일 평균 배뇨 횟수, 절박뇨 횟수, 절박성 요실금 횟수, 요실금 횟수에서 유의한 감소를 관찰함
- 이 약 50mg 투여 시 유효성 결과는 동일 효능 제품인 이미다페나신과 유사하였음(별도 가설 검정 미실시)

- 한국인 대상 3상 가교 임상시험(JLP-2002-301)을 수행하였으며 모시험(KRP-114V)과 안전성·유효성 비교 시 차이를 나타내지 않았으며 유의한 민족적 차이는 나타나지 않을 것으로 예상됨

- 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 후 1일 평균 배뇨 횟수의 변화량은 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였으며 모임상에서 보인 차이와 유사한 양상을 나타냄
- 약물이상반응 발현율은 5.7%로 발현 빈도에서 모시험과 의미있는 차이를 보이지 않았으며 중대한 이상반응 및 사망이 발생하지 않음

- 위해성관리계획에서 중요한 규명된 위해성은 요저류이며, 시판 후 조사를 통한 추가적인 의약품 감시활동을 계획함

[약어 및 정의]

ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
ALP	Alkaline phosphatase
CI	Confidence Interval
CYP	Cytochrome P450
ECG	Electrocardiogram
FAS	Full Analysis Set
FOB	Functional observation battery
HEK293	Human embryonic kidney 293 cell
hERG	Human ether-a-go-go related gene
OAB	Overactive bladder
PGI	Patient Global Impression
PK	Pharmacokinetic
PPS	Per Protocol Set
PT	Preferred Term
SAE	Serious Adverse Event
SOC	System Organ Class
QOL	Quality of life

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 베오바정50밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 비뇨생식기관 및 항문용약(259)
- 약리작용 기전: 선택적 β3 아드레날린 수용체 작용제로 방광 평활근 이완을 통해 과민성 방광 개선

1.2. 기원 및 개발경위

- 비베그론(이하, 이 약)은 Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co., Inc.(이하, 머크사)가 만든 선택적 β3 아드레날린 수용체 작용제로 β3 아드레날린 수용체를 통한 방광평활근의 이완작용으로 요의절박감, 빈뇨, 야간빈뇨, 절박성 요실금 등의 과민성방광(이하, OAB)증상을 개선한다. 이 약은 항콜린제 및 β 아드레날린 수용체 작용제에 특징적인 부작용을 경감시키는 것을 목표로 개발되었으며, 동일 약리기전으로 미라베그론이 일본에서는 2011년에, 국내에서 2013년에 승인된 바 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 과민성방광(Overactive bladder, OAB)은 요로감염이 없고 다른 명백한 병인이 없는 조건하에서 절박성 요실금(urgency incontinence)의 유무에 관계없이 요절박이 있는 경우를 말하며 흔히 주간 빈뇨와 야간 빈뇨를 동반하는 증상이 있는 질환으로 남녀 비는 비슷하지만, 절박성 요실금은 여성에서 더 흔히 발생하며, 국내는 12.7~30.5%로 다양하게 보고되었고, 유럽은 40세 이상 남성의 16%, 여성은 17%로 발생하며, 특히 75세 이상의 남성은 42%, 여성은 31%에 이르며, 일본은 유병률이 12.4%이며 80세 이상에서는 36.8%로 고령에서 유병률이 증가한다.
- 허가된 치료제로는 동일 약리기전의 이미다페나신, 항무스카린제(tolterodine, trospium, solifenacin, fesoterodine), 베타-3 작용제(mirabegron), 복합작용제(oxybutynin, propiverine, favoxate), 삼환계항우울제(imipramine, amitriptyline)가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 비임상시험에서 심장 박동 수 증가, QT 등의 연장이 관찰됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 한국인 가교시험을 위한 3상 임상시험계획 승인(접수번호 : 20200038759(2020.3.2.), 승인일자 : 2020.5.21.)
- 안전성·유효성에 관한 자료(종양약품과-4050, 2020.07.30.)

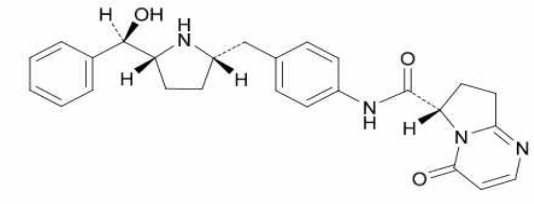
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 비베그론

- 명칭 : Vibegron
- 일반명 : (6S)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-Hydroxy(phenyl)methyl]pyrrolidin-2-yl} methyl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-6- carboxamide
- 분자식 : $C_{26}H_{28}N_4O_3$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 ■ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE백/Fiber 드럼	기준 내 적합함

가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
가혹시험	온도, 습도, 광선 수용액(민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)	노출	광 조건에서 미지 유연물질 증가, 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu/Alu 블리스터	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합함
가혹시험	1,200,000 lux 이상 UV 200 w hr/m2 이상	노출	유의적인 변화 없이 안정
	50℃		
	30℃/75%RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관
- 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속 조건의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여독성시험		마우스	경구	3개월	0, 30, 100, 250, 500, 1000	Yes	TT#[redacted]-1099
		랫드	경구	2주	0, 2, 20, 1000	Yes	TT#[redacted]-1065
		랫드	경구	3개월	0, 3, 12, 300	Yes	TT#[redacted]-6012
		랫드	경구	6개월	0, 10, ,30,180	Yes	TT#[redacted]-6005
		원숭이	경구	2주	12	Yes	TT#[redacted]-6011
		원숭이	경구	3개월	0, 12, 36, 120, 1000/360	Yes	TT#[redacted]-6013
		원숭이	경구	9개월	0, 25 100, 300	Yes	TT#[redacted]-6050
유전독성	복귀돌연변이	S. typhimurium strains: TA97a, TA98, TA100, TA1535) E. coli strain: WP2uvrA			30, 100, 300, 1000, 3000, 5000 μg/plate (± S9)	Yes	TT#[redacted]-8033 TT#[redacted]-8147
	체외염색체 이상	인체 혈액 림프구			chromosomal aberration: 4hr, 21hr 처리 ~225μM(±S9)	Yes	TT#[redacted]-9028
	체내소핵 시험	랫드	경구	-	0, 2, 20, 1000	Yes	TT#[redacted]-8729
생식발생독성시험	수태능 및 초기배	랫드	경구	교미전 14일~GD7	수컷: 0, 10, 30, 300 암컷: 0, 30, 100, 300, 1000	Yes	TT#[redacted]-7110 TT#[redacted]-7320
	배태자 발생	랫드	경구	GD6~20	0, 100, 300, 1000	Yes	TT#[redacted]-7280
		토끼	경구	GD7~20	0, 30, 100, 300	Yes	TT#[redacted]-7170

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
	출생 전후 발생 및 모체기능	랫드	경구	GD~ 분만 후 20일까지	0, 30, 100, 500	Yes	[redacted]
발암성		마우스	경구	2년	수컷: 0, 10, 30, 90 암컷: 0, 15, 50, 150	Yes	TT#[redacted]-6031
		랫드	경구	2년	수컷: 0, 3, 10, 20, 30 암컷: 0, 20, 60, 180	Yes	TT#[redacted]-6036
광독성		랫드	경구	3일	0, 30, 300	Yes	TT#[redacted]-6031

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 「의약품등의 독성시험기준」[별표1] 단회투여독성시험 ① 시험동물 1.에 따라 단회투여독성시험 면제

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 마우스, 랫트 및 원숭이에서 혈액학적검사, 혈액화학적검사 및 소변검사에 변화가 산발적으로 발견되었지만 모두 현저한 변화가 아니고, 병리조직학적 검사에서 관련된 변화가 없었기 때문에 기능적변화가 없는 독성학적 의의가 낮은 변화로 판단된다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- In vitro시험으로서 Ames시험 및 사람의 림프구를 이용한 염색체 이상시험, in vivo시험으로서 랫트의 골수를 이용한 소핵시험을 실시한 결과, 모두 음성이었다. 따라서 비베그론은 유전독성이 없는 것 으로 판단된다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 생식발생 독성시험에서는 초기배 발생, 배ㆍ태아 발생 및 출생아에 대해 비베그론에 의한 특이적인 독성 또는 기형은 없었으며 무영향량 및 무독성량에서 높은 임상 노출량 비가 확인되었다. 모체동물에서도 일반독성 및 생식기능에 특이적 또는 중대한 독성은 없었다. 따라서 비베그론 투여가 생식발생 독성에 대해 영향을 미치는 우려는 없을 것으로 판단된다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.4.2. 배ㆍ태자발생시험 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 4.2.4.항 참고

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 마우스 발암성시험 및 랫트 발암성시험에서는 비베그론 투여군의 사망률은 대조군과 비교해서 유의한 변화는 없고 종양 발생률의 증가도 없었다. 따라서 비베그론은 발암성이 없는 것으로 판단된다

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 랫트에게 30 및 300 mg/kg을 3일간 반복 경구투여하고 최종 투여 후 자외선을 조사한 결과, 피부반응, 안과검사 및 병리조직학적 검사(눈 및 시신경)에 광독성을 보이는 변화는 없었다. 따라서 비베그론은 광독성 유발 작용은 없을 것으로 보여진다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 비베그론은 전반적으로 안전한 독성 프로파일이 관찰되었으며, 환자에게 임상용량으로 투여할 경우 안전성 보장은 가능하다고 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험종류		시험계	시험번호
일차 약력학 시험			
β 아드레날린 수용체에 대한 결합작용 및자극작용(in vitro)		사람, Rhesus 원숭이, 개, 랫트 β 아드레날린 수용체 발현 CHO 세포	PD001
		사람의 적출방광	[redacted]
방광기능에 대한 작용(in vivo)		마취 하 Rhesus 원숭이	PD005, PD010
		무마취 하 Cynmolgus 원숭이	[redacted]
이차 약력학 시험			
오프타겟 및 인지질증에 미치는영향		각종 수용체, 효소, 이온채널및 수송체	[redacted]
		HEK293 세포(사람의 serotonin transporter), HepG2 세포(인지질증)	PD008
		칼륨채널	[redacted]
안전성 약리시험			
중추신경계에 대한 작용		SD랫트FOB 법	TT#[redacted]-1065
심혈관계 및 호흡기계에 대한 작용		무마취 하 Rhesus 원숭이 telemetry	TT #[redacted]-5605
심혈관계	hERG 채널에 대한 작용	유전자도입/발현CHO 세포	TT#[redacted]-4709
	각종 이온전류에 대한 작용(Patch Xpress 분석)	hERG, hKCNQ1/hKCNE1 및 hNav1.5 유전자 도입/발현CHO 또는HEK293 세포	TT#[redacted]-3098
	비베그론의 반복투여 및비베그론/톨터로딘의 병용에 의한 작용	무마취 하 Rhesus 원숭이 telemetry	TT#[redacted]-5855 TT#[redacted]-5858
		Rhesus 원숭이혈장 중 농도 측정	TT#[redacted]-1047

			TT#[redacted]-1072
소화기계(랫트의 소장 수송능에 대한 작용)		SD랫트	[redacted]

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5.2. 효력시험

- 사람의 β1, β2 또는 β3 아드레날린 수용체를 안정발현시킨 CHO 세포 분획법을 이용해 수용체 결합시험을 실시해 비베그론의 IC50 값을 측정시 비베그론의 사람의 β3 아드레날린 수용체에 대한 IC50 값은 193 nmol/L이었다.
- 히말라야원숭이를 이용해서 비베그론의 정맥 내 투여 후 방광기능에 대한 영향을 방광계검사법(cystometry법)으로 검토하였을 때, 비베그론은 용량의존적으로 방광용량을 증가시켰다. 비베그론의 유의하게 방광용량을 증대시키는 최소 용량(최소 약효량)은 0.03 mg/kg로, 최대 방광용량은 베이스라인(약물 투여 전 값)에서 156±19% 증가했다. 배뇨압은 0.3 및 3 mg/kg로 매우 저하되고 방광 compliance는 0.1 mg/kg 이상에서 매우 상승했다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

중추신경계	비베그론 2, 20 및 1000 mg/kg을 14일간 반복 경구투여한 독성시험에서 투여 1일째의 SD 랫트를 이용한 FOB에서 2 mg/kg에서는 일반 증상 및 행동에 영향은 없었다. 20 mg/kg 이상의 투여에서는 자발운동량의 감소, 이상한 자세 및 보행이상, 1000 mg/kg에서는 안검폐쇄, 근긴장 저하, 축동, 가쁜 호흡, 복와위 및 체온 저하가 있었다.
심혈관계	hERG 채널을 발현시킨 stable CHO-K1 세포를 이용해서 Whole cell Patch clamp 법으로 측정했을 때, 비베그론은 101 μmol/L에서 21% 억제했다. 이것은 심근이온채널에 대한 영향으로 평가한 hERG 전류에 대한 작용과 동일했다.
심 혈 관 계 & 호흡기계	무마취 하의 Rhesus 원숭이를 이용한 Telemetry 시험에서, 단회 dose escalation 으로 비베그론을 2.5, 15 및 135 mg/jg 경구투여했을 때 심박수의 증가, 호흡수의 증가, 체온상승이 있었다. 호흡수의 증가는 체온상승에 따른 대사촉진으로 인해 발생한 것 으로 여겨진다. 또, 심박수의 증가에 따라 15 및 135 mg/kg에서는 PR 간격의 단축이 있고 2.5, 15 및 135 mg/kg에서는 QT 간격의 단축이 있었다. 또, 135mg/kg만 호흡심도의 증가, DBP의 상승 및 QRS 간격의 연장이 있었다. 2.5, 15 및 135 mg/kg에서는 용매 대조군과 비교해서 QTci 간격(개체별 보정)의 연장이 있었지만 용량과 상관이 없는 변화이었다. 이런 QTci 간격의 연장은 심박수 증가가 컸기 때문에 (≥50 bpm의 증가) 불충분한 QT 간격의 보정에 의한 것 으로 보여진다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫트, 비글견, Rhesus 원숭이, Cynomolgus 원숭이에 비베그론 경구 투여 시 약동학 결과, 경구 투여 후의 생체이용률은 보통 수준으로 20 ~ 46%였으며, Cmax 및 AUC는 용량 증가에 따라 증가하였고, 암수 차이는 크지 않았다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- [14C]비베그론 5 mg/kg을 Long Evans 랫드에게 경구 투여한 후 대부분의 조직에 빠르게 분포되었는데 투여

후 최소 48시간이 지나도록 그 수준을 측정할 수 있었다. 많은 조직에서는 투여 후 2시간에 최고 농도가 되었지만 소화기관을 제외하고 눈조직의 일부, 생식조직, 맥락총, 방광 및 기관에서는 다른 조직보다 늦게 투여 후 8시간에 최고 농도가 되었다.

- Sprague Dawley 랫드에서 임신 18일째에 [3H]비베그론 10 mg/kg을 경구 투여하여 태반 이동 가능성을 조사하였을 때, 투여 후 1시간 태자의 신장, 간장, 심장, 소화관, 폐, 전신 및 혈액 중 방사능 농도는 모체혈장 중 방사능 농도의 0.16~0.33배였으며, 투여 후 4시간 태자의 간장, 신장 및 소화관 중 방사능 농도는 모체혈장 중 방사능 농도와 거의 같은 정도(0.77~0.84배)이었다. 심장, 폐, 전신, 혈액, 뇌 중 방사능 농도는 모체혈장 중 방사능 농도의 0.10~0.66배이었다.
- 혈장 단백은 평균적으로 ICR계 마우스에서 42.1%, rasH2계 마우스에서 63.0%, 랫트에서 80.1%, 토끼에서 93.3%, 개에서 59.9%, 히말라야원숭이에서 50.2%, 필리핀원숭이에서 44.1% 및 사람에서 50.5%로 관찰되었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 인간 간마이크로솜 배양액에서 관찰된 모든 대사체(M1-M6)가 랫드와 Rhesus 원숭이에도 존재했던 반면, M1, M3, M4, M5, M6은 Cynomolgus 원숭이 간 마이크로솜 배양액에서 확인되었다. 개선된 분석 조건을 사용한 후속 시험에서는 마우스 및 랫드의 간 마이크로솜에서 1종의 산화 대사체(M17)가 추가로 확인되었다 (Study PK006). 사람의 간 마이크로솜에서도 확인된 M17 대사체(Study PK008)는 마우스, 랫드, 사람의 간 마이크로솜에서 발견한 주요 대사체였다. 인간 혈청의 주요 대사체로 확인된 M4와 M17의 생성 과정을 모니터링 하였다. 선택적 CYP 화학 억제제가 있거나 없는 상태에서 비베그론(10 μM)을 NADPH 와 HLM를 최대 60분 동안 배양하여 개별 CYP 효소들이 M4와 M17의 생성에 기여 하는 정도를 분석하였다. M4와 M17의 생성에 대한 억제 작용은 선택적 CYP3A4/5 억제제 케토코나졸과 트롤레안도마이신(troleandomycin)에서 가장 뚜렷하게 나타났다. 이에 따라, 재조합 CYP3A4 및 재조합 CYP3A5와 배양한 결과에서 M4와 M17의 생성이 대부분 관찰되었다.
- 랫트에게 [14C]비베그론을 경구투여 후 2, 6 및 24시간의 총방사능에 대한 미변화체 비율은 각각 85%, 76% 및 67%이었다. 주요 대사물은 M17로, 경구투여 후 2, 6 및 24시간의 총방사능에 대한 M17 의 비율은 각각 11%, 20% 및 30%이었다. cymolgus 원숭이 경구투여 후 1~2 및 4~8시간의 총방사능에 대한 미변화체 비율은 각각 41% 및 31%이었다. 주요 대사물은 M7 및 M17로, 경구투여 후 1~2 및 4~8시간의 총방사능에 대한 M7의 비율은 각각 18% 및 20%로, M17의 비율은 각각 10% 및 14%이었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- SD계 랫트에게 [14C]비베그론을 경구(10 mg/kg) 투여 후에 담즙, 소변 및 변의 평균 방사능 회수율은 각각 25.9%, 25.9% 및 32.6%이었고, 정맥 내 (5 mg/kg)투여 후 에서는 각각 30.0%, 34.7% 및 18.9% 이었다. cymolgus 원숭이에게 [14C]비베그론을 경구(25 mg/kg) 후에 담즙, 소변 및 변의 평균 방사능 회수율은 각각 25.4%, 13.4% 및 41.7%이었다. 정맥 내 투여 후에는 각각 46.6%, 31.1% 및 7.4%이었다.
- SD계 랫트에게 [3H]비베그론10 mg/kg을 단회 경구 투여 시 유즙 중 방사능 농도는 투여 후 9시간에서 최고값이 되고 농도는 혈장 중 Cmax보다 낮았다. 유즙에서의 소실은 혈장과 유사하였음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 약리시험 결과에서 비베그론은 방광평활근에 존재하는 β3 아드레날린 수용체를 선택적으로 자극해 방광을 이완시키는 것으로 확인되었으므로 배뇨기능을 악화시키지 않고 과민성방광증상을 개선할 것으로 기대됨

- 안전성 약리시험 결과에서 비베그론 투여에서 관찰된 주요 작용은 심박수의 증가이나, 이는 고용량에서 확인된 결과로, 임상사용 상 큰 문제가 되는 작용은 없을것으로 보여지며, 실제 임상시험에서 비베그론 400mg의 투여로 QTc 간격 및 12-lead ECG결과에서 임상 상 문제가 되는 이상변동 및 이상소견은 없었고, 임상용량 50 mg 투여에서 맥박수 증가변화는 경도수준(약 1 bpm)이었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(일본)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 22건, 1상 17건, 2상 1건, 3상 4건(국내 1건 포함)

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간
	생물약제학 시험					
1상	006	제제 D([redacted]), 제제 G([redacted])간의 생동성시험	공개, 무작위배정 2×2 교차시험	건강한 남성 22명 (非일본인)	공복시 D (150mg) 1[redacted] 또는 G(50mg) 3[redacted]을 교차 투여	단회 휴약기: 28일
1상	018	제제 G([redacted]), 제제 H([redacted])간의 생동성시험 *[redacted]	공개, 무작위배정 2×2 교차시험	건강한 남녀 20명 (非일본인)	공복시 G (50mg) 1[redacted] 또는 H(50mg) 1[redacted]을 교차 투여	단회 휴약기: 14일
1상	101	국내 제조로 변경에 따른 제조품목(JLP-2002)와 3상 임상시험 수행 품목(베오바정)과의 생동성시험	공개, 무작위배정 3×3 교차시험	건강한 남녀 40명 (한국인)	중재T: JLP-2002 50 mg을 공복상태에서 1회 경구투여 중재R: Beova® 50 mg을 공복상태에서 1회 경구투여	단회 휴 약 기 : 14~15일

※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

- 비교용출 시험 : ※ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간
	임상약리시험					
1상	003	약동학, 내약성 평가	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	건강한 남성 8명 (일본인)	공복 비베그론 10mg 50mg 100mg	단회

					200mg 300mg 식후 비베그론 50mg *용량투여군별로 시험약군6명, 위약군2명	
1상	T101	식이영향 평가 (제제I로 실시)	공개, 무작위배정 2×2 교차시험	건강한 남성 8명 (일본인)	공복 또는 식후 단회 50mg 투여	단회 휴약기: 14일
1상	009	약동학, 내약성 평가	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	Part 1: 건강한 남성 8명 (일본인)	Part 1: 50 mg QD 100 mg QD 200 mg QD 각 용량별 8명(시험약6명:위약2명)	14일
				Part 2: 건강한 고령 남녀 (8명:8명) (일본인)	Part 2: 100 mg QD (남녀 각각 시험약6명:위약2명)	14일
1상	001	약동학, 안전성, 내약성 평가	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	Part 1: 젊은 백인 남성 8명	Part 1: 2 mg QD(공복) 10 mg QD(공복) 50 mg QD(공복) 150 mg QD(공복) 50 mg QD(고지방) 각 용량별 8명(시험약6명:위약2명)	단회
				Part 2: 고령* 백인 남녀 16명 (65~80세)	Part 2: 50mg QD (공복)	
				Part 3: 젊은 백인 남성 8명	Part 3: 200 mg QD(공복) 450 mg QD(공복) 300 mg QD(공복) 600 mg QD(공복) 각 용량별 8명(시험약6명:위약2명)	
1상	002	약동학, 안전성, 내약성 평가	이중맹검, 무작위배정, 위약대조	Part 1: 젊은 백인 남성 8명 (18~64세)	Part 1: 25 mg QD(공복) 50 mg QD(공복) 100 mg QD(공복) 150 mg QD(공복) 각 용량별 8명(시험약6명:위약2명)	14일
				Part 2: 고령 백인 남녀 (65~80세) 17명	Part 2: 100mg QD (공복)	
				Part 3: 젊은 백인 남성 및 중년 (46~64세) 남성 28명	Part 3: 150mg QD (공복)	28일
				Part 4:	Part 4:	14일

				젊은 백인 남성 8명 (18~64세)	200mg QD (공복) 300mg QD (공복) 400mg QD (공복)	
				Part 5: 백인 중년 및 고령 (65~80세)여성 16명	Part 5: 150mg QD (식후)	
				Part 6: 백인 고령 여성 (65~80세)	Part 6: 200mg QD (공복)	7일
1상	011	Mass balance	단회, 공개	건강 성인 남성 6명	^{14}C 비베그론 100 mg(3.4 MBq) (공복)	단회
1상	014	신기능 장애 환자 대상 약동학, 안전성, 내약성 평가	공개, 단회 투여	신장애 환자 24명, 정상인 8명	100mg QD (공복) (각 군당 남녀는 8:2)	단회
* MDRD에 따라 eGFR 산출 A군: 중증(eGFR <30 mL/min/1.73m^2) B군: 중증(eGFR ≥30 - <60 mL/min/1.73m^2) C군: 중증(eGFR ≥60 - <90 mL/min/1.73m^2) D군: 중증(eGFR ≥90 mL/min/1.73m^2)						
1상	013	간기능 장애 환자 대상 약동학, 안전성, 내약성 평가	공개, 단회 투여	간장애 환자* 8명, 정상인 8명 Child-Pugh 분류에 따른 7~9점의 중등증 환자	100mg QD (공복) (각 군당 남녀는 8:2)	단회
1상	007	톨터로딘과의 약물상호작용 시험	이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 반복투여	건강 남성 24명	비베그론 100mg 톨터로딘 4mg	7일 교차투여
				건강 남성 24명	비베그론 150mg 톨터로딘 4mg	7일 교차투여
1상	010	메토프롤롤 또는 암로디핀 과의 약물상호작용 평가	일부맹검, 무작위배정, 위약대조, 교차투여(2×2)	메토프롤롤을 최소 6주간 투여하고 있는 고혈압 환자 13명	비베그론 100mg 메토프롤롤	7일 교차투여
				암로디핀을 최소 6주간 투여하고 있는 고혈압 환자 13명	비베그론 100mg 암로디핀	7일 교차투여
1상	015	케토코나졸 또는 딜티아젬의 약물상호작용 시험	공개, 무작위배정	건강 남녀 10명	1기: 비베그론 100mg 2기: 비베그론 100mg 단회 + 케토코나졸 200mg (BID 16일)	단회
				건강 남성 12명	1기: 비베그론 100mg 2기: 비베그론 100mg 단회 + 딜티아젬 서방제240mg (QD D1일, D3-D16일) or 딜티아제 속방제 60mg (TID D2)	7일 교차투여
1상	022	경구피임약과 약물상호작용 시험	공개, 무작위배정	폐경 또는 난소적출 여성 18명	1기: 경구피임약(0.03mg EE/0.15mg LNG) 단회	단회

					2기: 비베그론 100mg D1~D13 + 경구피임약 D10 단회	
1상	024	디곡신과 약물상호작용 시험	공개, 무작위 배정	건강남녀 18명	1기: 디곡신0.25mg 단회 2기: D1 비베그론 150mg, D2 디곡신 0.25mg+비베그론 100mg, D3~D6 비베그론 100mg	단회
1상	012	QT 간격에 미치는 영향 평가	이중맹검, 무작위배정, 위약, 양성대조 4×4 교차	건강 남녀 52명	비베그론 200mg 비베그론 400mg 위약 목시플록사신 400mg	단회 14일 휴약

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 용량비례성 평가

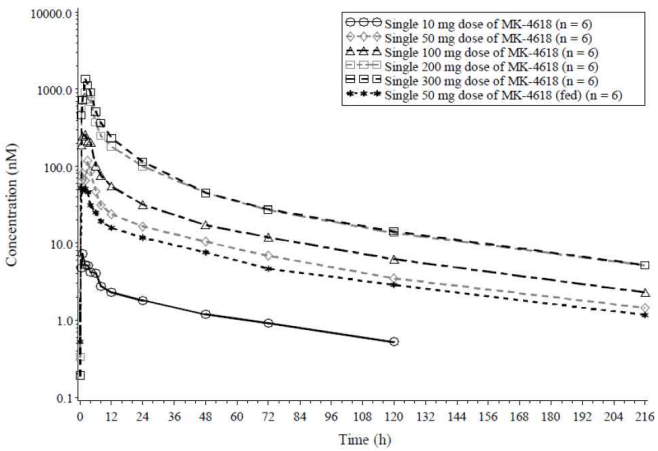
  - 건강인 단회 투여 시 약동학결과(003 시험, 남성(일본인))

투여량 (mg)	예수	AUC_{inf}[a] (μmoLh/L)	AUC_{0-24}[a] (μmoLh/L)	C_{max}[a] (nmol/L)	t_{max}[b] (h)	$t_{1/2}$[c] (h)
10	6	0.209 (0.166-0.264)	0.0657 (0.0503-0.0858)	6.59 (4.25-10.2)	1.00 (1.00-4.00)	60.5 (40.8)
50	6	1.93 (1.53-2.44)	0.835 (0.639-1.09)	133 (86.1-206)	3.00 (0.800-3.00)	64.0 (12.6)
50 (식후)	6	1.27 (1.01-1.61)	0.466 (0.357-0.610)	63.3 (40.9-98.0)	1.50 (0.500-3.00)	69.9 (10.0)
100	6	3.94 (3.12-4.97)	2.03 (1.55-2.65)	363 (234-563)	2.50 (0.500T.00)	58.9 (21.3)
200	6	11.3 (8.93-14.2)	6.67 (5.10-8.72)	1080 (697-1670)	2.00 (0.500T.00)	59.1 (16.7)
300	6	13.5 (10.7-17.0)	8.32 (6.37-10.9)	1550 (1000-2400)	2.00 (1.00-4.00)	60.7 (15.7)

a : GM (95% CI) ; 혼합효과 모델로 산출

b : Med (Min-Max)

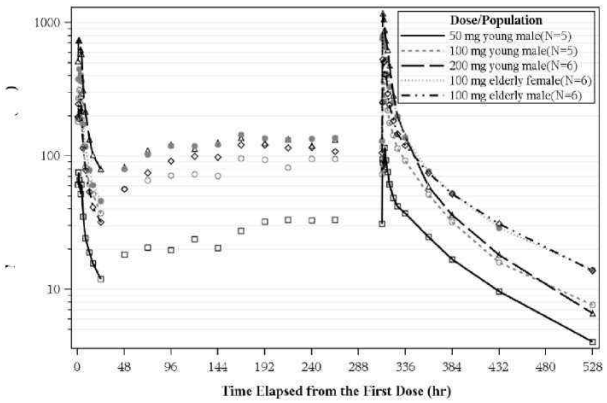
c : GM (GCV%)



: 일본인의 용량비례성에 대한 선형회귀 분석 시 ln(Dose)에 대한 ln(AUCinf) 및 ln(Cmax)의 기울기는 1을 초과하였고, 투여량 10~300mg 범위에서 투여량 비 이상의 증가가 있었음

항목	기울기	95% CI
ln(Dose)대비 ln(AUC_{inf})의 선형회귀분석	1.252	1.172-1.333
ln(Dose)대비 ln(C_{max})의 선형회귀분석	1.632	1.483-1.781

- 건강인 14일 반복 투여 시 약동학결과(009 시험, 남녀(일본인))



Day 1					
PK 파라미터	Part 1			Part 2	
	50 mg (male young)	100 mg (male young)	200 mg (male young)	100 mg (male elder)	100 mg (female elder)
AUC_{0-24} [a] (μmoLh/L)	0.559 (0.399-0.783)	1.89 (1.35-2.64)	5.31 (3.79-7.43)	2.08 (1.49-2.91)	3.14 (2.24-4.39)
C_{24} [a] (nmol/L)	10.7 (8.07-14.2)	32.5 (24.513.0)	77.2 (58.3-102)	31.5 (23.8H.8)	44.7 (33.7-59.2)
C_{max} [a] (nmol/L)	90.1 (57.8-140)	324 (208-504)	778 (499-1210)	352 (226-549)	606 (389-944)
t_{max} [b] (h)	1.00 (0.501.00)	1.50 (0.50-6.00)	2.00 (1.00400)	2.00 (0.50-4.00)	2.50 (0.50-4.00)
Day 14					
PK 파라미터	Part 1			Part 2	
	50 mg (male young)	100 mg (male young)	200 mg (male young)	100 mg (male elder)	100 mg (female elder)
AUC_{0-24} [a] (μmoLh/L)	1.24 (0.865-1.78)	3.37 (2.35-4.83)	9.76 (6.97-13.7)	5.40 (3.86-7.56)	7.61 (5.44-10.7)
C_{24} [a] (nmol/L)	34.5 (25.516.7)	82.6 (61.1-112)	138 (104-183)	119 (89.6-157)	134 (101-178)
C_{max} [a] (nmol/L)	113 (70.1-181)	309 (192-495)	1380 (886-2150)	667 (428-1040)	1020 (656-1590)
t_{max} [b] (h)	3.00 (0.50-3.00)	2.00 (2.00-4.00)	1.00 (0.50-6.00)	1.50 (0.50-4.00)	1.50 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$ [c] (h)	69.6 (9.9)	64.9 (34.9)	59.7 (3.3)	76.8 (6.6)	75.1 (7.8)

a : GM (95% CI) ; 혼합효과 모델로 산출

b : Med (Min-Max)

c : GM (GCV%)

- 건강인 단회 투여 시 약동학결과(001 시험, 남성(백인))

투여량 (mg)	AUC_{inf} [a] (㎍mol・h/L) GM (90% CI)	AUC_{last} [a], [b] (㎍mol・h/L) GM (90% CI)	AUC_{0-24} [a] (㎍mol・h/L) GM (90% CI)	C_{max} [a] (nmol/L) GM (90% CI)	t_{max} (h) Med (Min-Max)	$t_{1/2}$ (h) GM (GCV%)
2	-	-	-	0.604 (0.376-0.968)	3.00 (1.00-3.00)	-
5	-	0.0132 (0.0105-0.0166)	0.0194 (0.0134-0.0281)	1.54 (1.09-2.17)	1.00 (0.50-6.00)	-
10	0.143 (0.112-0.183)	0.111 (0.0857-0.143)	0.0563 (0.0429-0.0740)	7.28 (4.96-10.7)	2.50 (1.00-6.00)	45.51 (36.68)
20	0.296 (0.238-0.370)	0.224 (0.178-0.282)	0.0978 (0.0767-0.125)	10.8 (7.66-15.3)	0.75 (0.50-6.00)	64.13 (19.83)
50	1.02 (0.802-1.31)	0.819 (0.633-1.06)	0.384 (0.292-0.505)	40.5 (27.7-59.5)	2.00 (0.50-6.00)	50.39 (13.67)
50 (고령 남성)	1.77 (1.32-2.37)			96.4 (54.3-171)		94.2 (20.91)
50 (고령 여성)	2.35 (1.75-3.16)			106 (59.9-189)		96.09 (12.63)
100	3.78 (3.03-4.72)	3.49 (2.77-4.41)	1.63 (1.28-2.08)	231 (164-327)	2.00 (1.00-4.00)	73.50 (15.16)
150	4.89 (3.83-6.25)	4.57 (3.53-5.91)	2.18 (1.66-2.87)	325 (221-476)	1.00 (1.00-6.00)	68.37 (27.76)
200	7.95 (6.74-9.39)	7.26 (6.08-8.67)	3.67 (3.04-4.43)	553 (425-719)	1.00 (1.00-4.00)	75.81 (12.24)
300	16.3 (12.6-21.2)	15.6 (11.8-20.7)	9.73 (7.24-13.1)	1310 (864-1970)	2.52 (2.00-3.00)	63.77 (4.63)
450	20.5 (16.3-25.6)	19.4 (15.3-24.6)	12.0 (9.38-15.4)	1540 (1080-2180)	3.00 (0.50-6.00)	60.50 (16.77)
600	34.9 (26.5-46.0)	34.0 (25.4-45.6)	24.1 (17.7-32.9)	2760 (1780-4260)	3.00 (2.00-6.00)	60.70 (8.75)

a : 혼합효과 모델로 산출

: 단회 투여 시 백인의 용량비례성에 대한 선형회귀 분석 시 ln(Dose)에 대한 ln(AUCinf) 및 ln(Cmax)의 기울기는 1을 초과하였고, 투여량 5~200mg 범위 및 2~150mg에서 투여량 비 이상의 증가가 있었음

항목		기울기	95% CI
ln(Dose)대비 $ln(AUC_{inf})$의 선형회귀분석	2~150mg	1.30	1.18-1.41
	5~200mg	1.58	1.49-1.67
ln(Dose)대비 $ln(C_{max})$의 선형회귀분석	2~150mg	1.40	1.24-1.56
	5~200mg	1.64	1.53-1.75

- 건강인 14일 반복 투여 시 약동학결과(002 시험, 남성(백인))

PK 파라미터	Day 1 GM (90% CI)	Day 7 GM (90% CI)	Day 14 GM (90% CI)	Day 14/Day 1 GMR (90% CI)
25 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (㎍mol•h/L)	0.164 (0.127-0.210)	0.349 (0.272-0.448)	0.353 (0.272-0.458)	2.16 (1.76-2.64)
C_{max} [a] (nmol/L)	16.5 (11.9-22.8)	34.7 (25.1-48.1)	32.3 (22.9-45.5)	1.96 (1.44-2.67)
$t_{1/2}$ [c] (h)			94.41 (10.87)	

PK 파라미터	Day 1 GM (90% CI)	Day 7 GM (90% CI)	Day 14 GM (90% CI)	Day 14/Day 1 GMR (90% CI)
50 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (μmol•h/L)	0.501 (0.390-0.643)	1.05 (0.817-1.35)	1.08 (0.844-1.39)	2.17 (1.79-2.61)
C_{max} [a] (nmol/L)	71.3 (51.5-98.7)	76.7 (55.4-106)	89.9 (64.9-124)	1.26 (0.94-1.69)
$t_{1/2}$ [c] (h)			77.59 (10.74)	
100 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (μmol•h/L)	1.28 (0.999-1.65)	2.45 (1.91-3.15)	2.66 (2.07-3.41)	2.07 (1.72-2.50)
C_{max} [a] (nmol/L)	228 (165-316)	318 (230-440)	337 (243-467)	1.48 (1.11-1.98)
$t_{1/2}$ [c] (h)			80.21 (13.67)	
100 mg (고령남녀)				
AUC_{0-24} [a] (μmol•h/L)	1.68 (1.41-2.01)	4.26 (3.57-5.09)	4.75 (3.98-5.66)	2.82 (2.47-3.22)
C_{max} [a] (nmol/L)	277 (220-348)	408 (324-514)	454 (361-571)	1.64 (1.34-2.01)
$t_{1/2}$ [c] (h)			88.86 (11.97)	
150 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (μmol•h/L)	2.39 (1.86-3.07)	5.35 (4.17-6.88)	4.96 (3.86-6.37)	2.07 (1.72-2.50)
C_{max} [a] (nmol/L)	460 (332-636)	606 (437-839)	560 (404-775)	1.22 (0.91-1.63)
$t_{1/2}$ [c] (h)			79.60 (11.34)	
150 mg (중년 남녀)				
AUC_{0-24} [a] (μmol•h/L)	2.45 (2.15-2.79)		5.63 (4.94-6.41)	
C_{max} [a] (nmol/L)	397 (341-461)		613 (528-713)	
$t_{1/2}$ [c] (h)				
200 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (μmol•h/L)	3.89 (3.031.99)	7.97 (6.21-10.2)	6.40 (4.93-8.29)	1.65 (1.35-2.01)
C_{max} [a] (nmol/L)	456 (329-632)	947 (684-1310)	603 (428-849)	1.32 (0.97-1.80)
$t_{1/2}$ [c] (h)			64.82 (10.39)	
300 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (μmol・h/L)	6.54 (5.09-8.40)	14.7 (11.4-18.9)	15.5 (12.1-19.9)	2.37 (1.97-2.86)
C_{max} [a] (nmol/L)	1040 (749-1440)	1750 (1270-2430)	1610 (1170-2230)	1.56 (1.16-2.08)
$t_{1/2}$ [c] (h)			57.93 (19.55)	
400 mg (젊은 남성)				
AUC_{0-24} [a] (μmol・h/L)	10.7 (8.36-13.8)	25.7 (20.0-33.0)	23.0 (17.9-29.5)	2.14 (1.77-2.58)
C_{max} [a] (nmol/L)	1630 (1170-2250)	3340 (2410-4620)	3100 (2240-4290)	1.90 (1.43-2.55)
$t_{1/2}$ [c] (h)			59.15 (9.84)	

: 반복 투여 시 백인의 용량비례성에 대한 선형회귀 분석 시 ln(Dose)에 대한 ln(AUCinf) 및 ln(Cmax)의 기울기는 1을 초과하였고, 투여량 10~300mg 범위에서 투여량 비 이상의 증가가 있었음 (14일 시점)

항목	기울기	95% CI

ln(Dose)대비 ln(AUC_{inf})의 선형회귀분석	1.48	1.37-1.59
ln(Dose)대비 ln(C_{max})의 선형회귀분석	1.60	1.44-1.76

- 식이영향 평가

- 건강인 단회 투여 시 약동학결과(001 시험, 남성(일본인))
  : 식사영향 평가시 AUCinf 및 Cmax가 식후 0.65, 0.47로 노출이 감소하였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장애

- 이 약 100mg을 단회 경구 투여했을 때의 Cmax 및 AUCinf는 건강한 성인에 비해 경증 환자는 각각 1.96배 및 1.49배, 중등도 환자는 각각 1.68배 및 2.06배, 중증 환자는 각각 1.42배 및 1.83배였음

- 간장애

- 이 약 100mg을 단회 경구 투여했을 때의 Cmax 및 AUCinf는 건강한 성인에 비해 중등도 환자(Child-Pugh 점수 7~9)는 각각 1.35배 및 1.27배였음

- 식이영향 평가

- 건강인 단회 투여 시 약동학결과(001 시험, 남성(일본인))
  : 식사영향 평가시 AUCinf 및 Cmax가 식후 0.65, 0.47로 노출이 감소하였음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상화작용 평가

- 이 약과 케토코나졸과 병용 시 AUCinf, Cmax가 약 2배 증가함

- 톨터로딘, 디곡신, 경구피임약과 병용 시 약물동태학적 약물상호작용은 거의 없었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- QT 간격에 미치는 영향 평가

- 비베그론 200 및 400 mg을 단회투여하고 QT/QTc 평가시험한 결과 어느 투여군이나 QT간격에 미치는 영향은 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간
§ Efficacy : OAB					
2b상	008 (다국가)	다기관 공동, 무작위배정,	과민성 방광 환자	(Part 1) 비베그론 3mg QD	8주

		이중맹검, 위약 및 활성대조, 평행설계 2개의 part로 구성	무작위배정: 987명 FAS: 981명	15mg QD 50mg QD 100mg QD 톨터로딘ER 4mg QD 비베그론 50mg+톨터로딘 병용 (4주)+비베그론 단독 50mg(4주) 위약 1일 1회, 식후	
				(Part 2) 비베그론 100 mg 톨터로딘 4mg 비베그론100mg+톨터로딘 4mg 위약 *식사와 관계없이 투여	4주
- Part 1: 베이스시험으로 용량 설정 및 톨터로딘과의 병용투여 시 유효성・안전성 확인 Part 2: 단일제, 톨터로딘과의 병용 투여의 안전성 및 유효성 검토(4주) 연장기: 이 후 비베그론 50, 100mg, 톨터로딘 4mg 3군으로 52주간의 연장기 시험 진행 - 선정기준: 18세~75세 이상의 3개월 이상의 OAB 환자(1일 평균 배뇨횟수 8회 이상, 1일 평균 절박성요실금 1회 이상)					
3상	KRP114V-T301 (일본인)	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행설계	과민성 방광 환자 무작위배정: 1232명 FAS:1224명	비베그론 50mg QD 100mg QD 이미다페나신0.1mg BID 위약 1일 1회, 식후	12주
3상	KRP114V-T302 (일본인)	다기관, 공개 비대조	과민성 방광 환자 FAS: 166 명	비베그론 50mg QD 100mg*QD 1일 1회, 식후	52주
1) 50mg 8주간 투여 후 효과가 불충분하고 내약성이 양호할 경우 시험대상자, 시험자 판단하에 100 mg으로 증량 169명 중 70%(118명)은 50mg을 유지하였고, 30%(51명)은 100mg으로 증량					

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - KRP114V-T301

① 시험 설계

- 선정기준: 20세 이상의 OAB 환자(1일 평균 배뇨횟수 8회 이상, 1일 평균 절박성요실금 1회 이상 또는 절박뇨 1회 이상, 절박성요실금 횟수가 요실금 횟수의 절반 초과)

- 제외기준: 요붕중, 요로결석, 요로감염증, 간질성 방광염, 골반장기탈출증, 신경인성 방광 또는 임상적으로 문제가 되는 하부요로폐색질환(전립선 비대증 등), 재발성 요로감염증(6개월 이내 3회 이상), 요폐 기왕력. OAB 관련 치료제 복용환자는 4주 이상의 휴약기(5α-환원효소 억제제는 6개월 이상)

- 투여 용량 근거: 2상 임상시험 (008)에서 1일 평균 배뇨 횟수, 1일 평균 절박뇨 횟수, 1일 평균 요실금 횟수, 1일 평균 절박요실금 횟수에서 위약 대비 비베그론 50mg에서 통계적 유의한 감소를 보였음

톨터로딘 4mg과 동등 이상의 효과를 보였음. 100mg이 50mg 대비 1일 평균 배뇨 횟수, 1일 절박뇨 감소 효과가 높아 100mg을 고용량군으로 설정

- 시험대상자 수 산출
  2상 임상시험 (008)에서 위약, 50mg, 100m의 1의 평균 배뇨 횟수 변화량은 각각 -1.16±2.17, -1.8±1.78, -2.07±1.81이었음. 1일 평균 배뇨 횟수의 변화량에 대한 유의수준 양측 5%, 검정력 90%를 위한 50, 100mg의 우월성 검증에 필요한 군당 필요한 시험대상자 수는 192명이었음. 2차 유효성 평가변수 중 OAB 주요 증상인 1일 평균 절박뇨 횟수 및 1일 평균 절박요실금 횟수에서도 동일하게 검토한 결과 1군당 필요한 시험대상자 수는 각각 284명, 170명 이었음

- 1차 유효성 평가변수 통계분석: 유의수준 양측 5%에서 1단계로 100mg 과 위약군간의 검정을 우선 실시 후 유의할 경우 2단계로 유의수준 양측 5%에서 50mg과 위약군간의 검정을 실시함. 1단계의 검정이 유의하지 않을 경우 제2단계의 검정하지 않고 종료함

- 환자분포

- 모두 일본인을 대상으로 실시, 연령 58~59세, 대부분 여성(약 90%), 체중은 56~57kg, OAB 유병기간은 58~70개월 이었으며, 군간 인구통계학적 특성은 유사하였음
- 배뇨 파라미터 베이스라인 수치 (FAS)

베이스라인	비베그론 50mg (n=370)	비베그론 100mg (n=368)	위약 (n=369)	이미다페나신 (n=117)
1일 평균 배뇨 횟수	11.13	11.08	11.20	11.21
1일 평균 절박뇨 횟수	3.70	3.77	3.77	3.54
1일 평균 절박성 요실금 횟수	1.75	1.65	1.70	1.87
1일 평균 요실금 횟수	1.90	1.81	1.86	2.12
야간 평균 배뇨 횟수	1.15	1.12	1.19	1.23
평균 배뇨량(mL)	154.75	157.08	157.70	158.56

- 분석대상군

(명)	비베그론50mg군	비베그론100mg군	위약군	이미다페나신군
계획 시	330	330	330	100
FAS	370	368	369	117
PPS	354	356	356	113
안전성 분석대상군	370	369	369	117

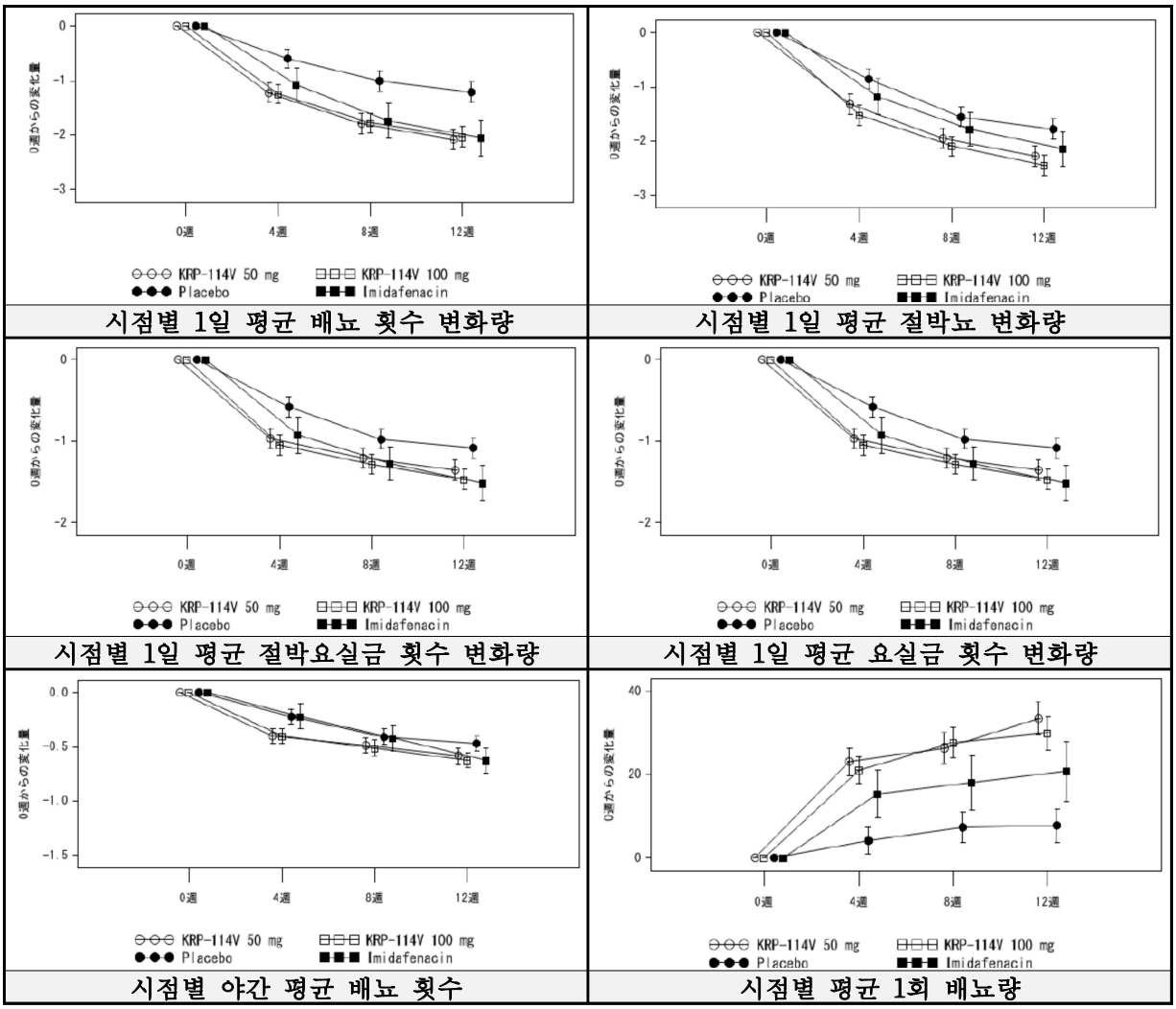
② 유효성

- 1차 유효성 평가변수: 12주 시점 베이스라인 대비 1일 평균 배뇨 횟수 변화량 (FAS)

mean±SD	비베그론 50mg (n=370)	비베그론 100mg (n=368)	위약 (n=369)	이미다페나신 (n=117)

베이스라인	11.13±2.37	11.08±2.25	11.20±2.40	11.21±2.17
12주	9.07±2.39	9.08±2.40	9.98±2.42	9.16±2.02
12주 변화량	-2.09±1.84 Lsmean 95% CI -2.08 (-2.27~-1.89)	-2.02±1.92 Lsmean 95% CI -2.03 (-2.22~-1.84)	-1.24±2.05 Lsmean 95% CI -1.21 (-1.40~-1.03)	-2.07±1.88 Lsmean 95% CI -2.06 (-2.39~-1.73)
위약군과의 차이(p-value)	-0.86 (<0.001)	-0.81 (<0.001)		

- 주요 2차 유효성 평가변수



③ 안전성

- 노출양상

: 1,459명이 관찰기에 의약품이 투여되고 1,232명이 치료기로 이행하였고, 평균 투여기간은 약 81일로 군간 동일하였음

- 이상반응

: 이상반응 발현 비율은 비베그론 50mg, 비베그론 100mg, 위약 및 이미다페나신의 각 군에서 각각 28.1%(104/370명), 30.4%(112/369명), 27.4%(101/369명) 및 33.3%(39/117명), 또한 치료기 이행 후의 인과관계를

부정할 수 없는 이상반응 발현 비율은 각각 7.6%(28/370명), 5.4%(20/369명), 5.1%(19/369명) 및 10.3%(12/117명)였다.

% (n, 건)	비베그론 50mg (n=370)	비베그론 100mg (n=369)	위약 (n=369)	이미다페나신 (n=117)
이상반응 발생률	28.1% (104/370명, 150건)	30.4% (112/369명, 152건)	27.4% (101/369명, 135건)	33.3% (39/117명, 58건)
약물이상반응 발생률	7.6% (28/370명, 37건)	5.4% (20/369명, 22건)	5.4% (19/369명, 21건)	10.3% (12/117명, 13건)

: 한 군에서 2%이상 발현된 이상반응

%(n, 건)	비베그론 50mg (n=370)	비베그론 100mg (n=369)	위약 (n=369)	이미다페나신 (n=117)
위장관계				
설사	1.1%(4/370, 9)	0.5%(2/369, 2)	1.1%(4/369, 6)	2.6%(3/117, 3)
구강건조	1.4%(5/370, 5)	0.5%(2/369, 2)	0.5%(2/369, 2)	7.7%(9/117, 9)
감염증 등				
방광염	2.4%(9/370, 9)	2.2%(8/369, 8)	0.8%(3/369, 3)	0.9%(1/117, 1)
비인두염	8.6%(32/370, 33)	9.5%(35/369, 38)	7.3%(27/369, 28)	3.4%(4/117, 4)
임상검사수치				
ALP 증가	0%(0/370, 0)	0.3%(1/369, 1)	0.3%(1/369, 1)	2.6%(3/117, 3)

: 한 군에서 2%이상 발현된 약물이상반응

%(n, 건)	비베그론 50mg (n=370)	비베그론 100mg (n=369)	위약 (n=369)	이미다페나신 (n=117)
위장관계				
설사	0.3%(1/370, 1)	0%(0/369, 0)	0%(0/369, 0)	0.0%(0/117, 0)
구강건조	1.4%(5/370, 5)	0.3%(1/369, 1)	0.5%(2/369, 2)	4.3%(5/117, 5)
감염증 등				
방광염	0.5%(2/370, 2)	0.3%(1/369, 1)	0%(0/369, 0)	0%(0/117, 0
비인두염	0%(0/370, 0)	0%(0/369, 0)	0%(0/369, 0)	0%(0/117, 0)
임상검사수치				
ALP 증가	0%(0/370, 0)	0.3%(1/369, 1)	0.3%(1/369, 1)	1.7%(2/117, 2)

: 중증도별 이상반응

중증의 이상반응은 위약군에서 급성 골수성 백혈병 및 결장암 각 1건, 이미다페나신 군에서 유방암 1건이 관찰되었으며, 비베그론 50mg, 100mg군에서는 중증의 이상반응은 관찰되지 않았음

: 중대한 이상반응(SAE)

사망사례는 관찰되지 않았고, 중대한 이상반응은 비베그론 50mg 에서 배부통 1례, 비베그론 100mg 군에서 신우신염, 위약군에서 결장암, 급성골수성 백혈병, 부동성 어지러움 및 고혈압, 이미다페나신 군에서 유방암이 관찰되었음. 인과관계는 모두 관련이 없는 것으로 판단되었음

: 심혈관계 이상반응

비베그론 50mg, 100mg, 이미다페나신, 위약군에서 각각 0.8%(3/370명), 3.0%(11/369명), 2.6%(3/117명) 및 0.5%(2/369명)으로 100mg 및 이미다페나신군에서 높은 경향이 있었음. 약물이상반응은 각각 0.5%(2/370명), 0.5%(2/369명), 1.7%(2/117명) 및 0.3%(1/369명)으로 군간 큰차이는 나타나지 않았음. 이미다페나신군에서 고혈압, 100mg 군의 두근거림(동계), 50mg 군의 동성서맥 및 상실성 기외수축, 위약군의 심실 기외수축은 각 1

건으로 인과관계를 배제할 수 없다고 판단되었으며 모두 경증에 해당하였음

: 12유도 ECG

임상상 이상 소견이 1회 이상 확인된 시험대상자 비율은 시험약 50mg, 100mg, 위약, 이미다페나신 각 군 당 0.8%(3/370), 0.5%(2/368), 0.5%(2/369), 0.0%(0/117)이었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 1건의 2b상 시험 (008)을 실시하였음. 동 결과에서 신청품목의 탐색적 유효성을 확인함

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료적 확증 임상시험(T301)을 통해 배뇨와 관련한 평가변수에서 위약대비 통계적으로 유의한 개선이 있었음
- 배뇨관련 평가변수의 12주 시점 변화량에 대한 위약대비 차이 값은 아래 표와 같았으며, 해당 수치는 동일기전의 약물과 비교시 유사하여 임상적으로 의미있는 차이라 판단됨
- 50mg 투여군과 100mg 투여군간 배뇨 관련 평가변수 결과가 유사하여, 신청용량(1회 50mg, 1일 1회)은 타당한 것으로 판단됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약 50mg 투여 시 내약성은 양호하였고, 장기 투여 시 큰 차이 또한 보이지 않았음
- 50mg 과 100 mg 간의 안전성 양상은 큰 차이가 없었음
- QT 연장 등에 대한 변화, 심혈관계 이상반응에 대한 안전성 문제는 관찰되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

임상시험성적에서 이 약 50 mg 투여로 배뇨 횟수, 요의절박감 횟수, 절박성 요실금 횟수 등의 배뇨 매개변수는 모두 위약에 대해 통계학적으로 유의한 개선이 있었다. 이 베이스라인 대비 변화량은 이미다페나신 또는 톨터로딘과 동일한 정도 이상으로, 50 mg 투여는 기존의 항콜린제와 동일한 정도 이상의 OAB증상 개선작용이 있다. 또, 킹건강조사표 및 PGI에 의한 평가에서도 50 mg 투여에서 위약투여에 대해 통계학적으로 유의한 개선효과가 있었다. 특별히 PGI 유효개선 비율이 50 mg 투여에서 90.8%로 거의 시험대상자가 OAB증상 개선을 느낄 수 있었다. 이상으로, 이 약을 투여한 환자가 확인한 OAB증상의 유의한 개선으로 QOL 개선 및 환자 자신의 자각적인 개선이 있고 이 약에 의한

OAB증상 개선에는 임상적으로 의의가 있었다.
안전성에 대해 이 약 50mg을 투여 시 이상반응의 발현 비율은 위약과 동일한 정도로 양호한 안전성이 있었다. 특히 항콜린제에 특징적인 이상반응 중 하나인 구내건조의 발현 비율은 항콜린제 투여군에 비해 낮았다. 또, 이상반응 발현 비율과 항콜린제 병용 유무와의 사이에 명확한 관련은 없고 이 약과 항콜린제의 병용으로 장기 안전성에 큰 문제는 없었다. 50mg군의 심혈관계 이상반응의 발현 비율은 위약군과 동일한 정도이고 또, β 아드레날린 수용체 작용제의 부작용으로서 알려진 혈압 및 맥박수 베이스라인에서 큰 변동 및 QTc 간격의 연장경향은 없고, 심혈관계에 대한 안전성에 미치는 위험이 낮았다. 약물상호작용시험의 결과로 상호 작용제 및 피상호 작용제의 어느 관점에서도 약물상호작용에 의한 안전성에 미치는 위험이 낮다. 이상으로 이 약을 투여한 환자의 안전성위험은 장기간에 걸쳐 낮고 또, 다른 약물과의 병용으로 안전성위험의 증가 가능성은 낮다.
이 약은 1일 1회 50 mg 투여로 기존의 OAB 치료제와 동일 치료효과를 얻을 것으로 기대된다.한편, 안전성 및 내약성은 장기적으로 양호하였다. 기존 OAB 치료제의 복용 중지의 주요 이유는 효과 불충분 및 부작용으로 이 약 50 mg은 환자 자신의 자각적인 개선을 동반한 유효성이 있고 안전성도 양호하기 때문에 기존 OAB 치료제에서 문제가 된 장기적인 문제가 처방준수 개선이 가능하다. 또, 이 약은 생식발생 독성시험에서 생식기, 생식기능, 초기배발생, 배·태아발생 및 출생아에 대한 특이하거나 중대한 독성이 없고 심혈관계에 대한 안전성에 미치는 위험이 낮기 때문에 연령을 불문하고 폭 넓은 OAB 환자에게 보다 안전하게 사용가능한 약물이 될 수 있다. 특히 이 약은 임상 상 문제가 되는 약물상호작용 발현위험도 낮기 때문에 복수의 증상이나 질환을 가진 경향이 있기 때문에 여러 종류의 약물을 병용하는 경우가 많은 고령자에게도 사용하기 쉽고 고령화가 진행되는 중에 고령자를 중심으로 한 OAB 치료에 대한 이 약의 기여도는 클 것으로 기대된다. 이 약의 유효성 및 안전성 프로파일을 통해 이 약은 OAB 환자의 치료만족도 향상에 크게 공헌할 수 있다.
이상으로 이 약 50 mg 1일 1회 투여에 의한 명확한 위험은 없고 충분한 장점이 있기 때문에 OAB 치료의 일차적 선택이 된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 1건의 3상 임상시험 자료 제출

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely
Pharmacokinetic	Linear	*Non-linear*
	• 2~600 mg 용량 범위에서 용량 비례량보다 큰 전신노출을 보임	
Pharmacodynamic	*Flat*	Steep
	• 3~100 mg 용량 범위에서 용량 증가에 따른 완만한 약력학적 양상을 보였으며 일본인 50, 100 mg 용량군에서 유사한 유효성을 보임	
Therapeutic range	*Wide*	Narrow
	• 일본인 치료용량은 50 mg이나 임상시험 결과 50~100 mg/day 용량범위 내에서 우수한 안전성, 유효성이 관찰됨	
Metabolism	*Minimal Multiple pathways*	Extensive Single pathway Genetic polymorphism
	• 대사의 역할이 미미	

Bioavailability	High	Low
	• 사람에서 절대 생체이용율이 확립되지 않음 동물의 경구 생체이용율은 20~46%	
Protein binding	*Low*	High
	• 생체 외 분석 결과 **[^{3}H]비베그론의 혈장 단백질 결합 비율은** 49%**인 것으로 확인**되었다	
Drug interaction	*Little*	High
	• CYP3A/P-gp의 저해제, CYP3A 유도제, 기질 및 경구 피임제, 와파린 등과 병용 시 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 확인되지 않음	
Mode of action	Non-systemic	*Systemic*
	• 전신적 작용 기전	
Inappropriate use	*Little potential*	High
	• 전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음	
Multiple co-mediciation	*Little*	High
	• 일차치료제로 병용가능성이 낮으나 과민성 방광에 대한 다른 치료제(tolterodine, 항무스카린제)와 병용할 수 있음	

6.6.3. 가교자료평가

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간
§ Efficacy : BPH					
3상	JLP2002-301 (한국인)	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 평행설계	과민성 방광 환자 무작위배정: 209명 시험군 105명, 대조군 104명	비베그론 50mg QD 위약 1일 1회, 식후	12주

① 의약품 투여

		KRP114V-T301 (일본인)		JLP-2002-301 (한국인)	
		Full-analysis set		Full-analysis set	
		KRP-114V (50mg) (N=370)	Placebo (N=369)	JLP-2002 (50mg) (N=97)	Placebo (N=100)
치료기 임상시험용 의약품 복약률 (%)	<75%	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
	75%	369 (99.7)	368 (99.7)	97 (100.0)	100 (100.0)
	Mean	99.31	99.41	98.73	98.60
	SD	2.87	2.74	1.81	3.53
	Median	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min	70.83	66.67	92.07	78.57
	Max	100.00	100.00	101.37	103.57
치료기 임상시험용 의약품 투여기간 (일)	Mean	81.51	80.95	78.92	80.77
	SD	9.34	10.56	13.28	7.08
	Min	2.00	7.00	15.00	40.00
	Median	84.00	84.00	81.00	81.00
	Max	91.00	92.00	96.00	95.00

② 유효성

- 일차유효성 평가변수(베이스라인 대비 12주 후 1일 평균 배뇨 횟수의 변화량)

		KRP114V-T301		JLP-2002-301	
	Statistics	KRP-114V (50mg)	Placebo	JLP-2002 (50mg)	Placebo
0주 (베이스라인)	n	370	369	97	100
	Mean	11.13	11.19	11.63	10.96
	SD	2.37	2.40	5.14	2.47
12주	n	359	354	90	97
	Mean	9.08	9.98	9.00	9.56
	SD	2.38	2.42	3.32	2.40
변화량 (12주-0주)	n	359	354	90	97
	Median	-2.00	-1.30	-2.33	-1.33
	Mean	-2.08	-1.24	-2.68	-1.45
	SD	1.83	2.05	3.04	2.54
	Lsmean	-2.07	-1.23	-2.66	-1.43
Placebo 군과의 변화량 (12주-0주) 차이	Difference between LSMean (95 % CI)	-0.84 (-1.13 - -0.56)		-1.23 (-2.02 - -0.44)	
	p-value	<.0001		0.0024	

- 2차 평가변수(1일 평균 요절박 횟수의 변화량)

한국인과 일본인 인종 간 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점에서 1일 평균 요절박 횟수의 변화량 차이는 0.47회(95% CI: -0.21, 1.15)로 통계적으로 유의하지 않았다(p-value = 0.1745). 그러나, 8주, 12주 시점에서 1일 평균 요절박 횟수의 변화량 차이는 각각 1.08회(95% CI: 0.37, 1.78), 0.94회(95% CI: 0.22, 1.65)로 통계적으로 유의한 차이를 확인하였다(p-value = 0.0028, 0.0108). 1일 평균 요절박 횟수의 변화량은 4주 시점에서 두 인종 간 유사하였으나, 8주, 12주 시점에서 한국인에서의 요절박 횟수의 변화량이 일본인에 비해 다소 감소한 것으로 보인다.

- 2차 평가변수(1일 평균 절박성 요실금 횟수의 변화량)

한국인과 일본인 인종 간 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 시점에서 1일 평균 절박성 요실금 횟수의 변화량 차이는 각각 -0.13회(95% CI: -0.55, 0.29), 0.22회(95% CI: -0.19, 0.63), 0.37회(95% CI: -0.10, 0.83)로 통계적으로 유의하지 않아(p-value = 0.5521, 0.2936, 0.1217), Vibegron 투여 후 두 인종 간 1일 평균 절박성 요실금 횟수의 변화량 차이는 없는 것으로 판단된다.

- 2차 평가변수(1일 평균 요실금 횟수의 변화량)

한국인과 일본인 인종 간 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주 시점에서 1일 평균 요실금 횟수의 변화량 차이는 각각 0.09회(95% CI: -0.35, 0.53), 0.40회(95% CI: -0.04, 0.85)로 통계적으로 유의하지 않았다(p-value = 0.6801, 0.0760). 그러나, 12주 시점에서 1일 평균 요실금 횟수의 변화량 차이는 0.53회(95% CI: 0.03, 1.03)로 통계적으로 유의한 차이를 확인하였다 (p-value = 0.0365). 1일 평균 요실금 횟수의 변화량은 4주, 8주 시점에서 두 인종 간 유사하였으나, 12주 시점에서 한국인에서의 요실금 횟수의 변화량이 일본인에 비해 다소 감소한 것으로 보인다.

- 2차 평가변수(1일 평균 야간뇨 횟수의 변화량)

한국인과 일본인 인종 간 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 시점에서 1일 평균 야간뇨 횟수의 변화량 차이는 각각 -0.17회(95% CI: -0.39, 0.04), -0.05회(95% CI: -0.27, 0.18), 0.08회(95% CI: -0.15, 0.32)로 통계적으로 유의하지 않아(p-value = 0.1185, 0.6836, 0.4734), Vibegron 투여 후 두 인종 간 1일 평균 야간뇨 횟수의 변화량 차이는 없는 것으로 판단된다.

- 2차 평가변수(1회 평균 배뇨량의 변화량)

한국인과 일본인 인종 간 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 시점에서 1일 평균 배뇨량의 변화량 차이는 각각 1.40회(95% CI: -9.06, 11.86), -6.22회(95% CI: -17.83, 5.40), 0.95회(95% CI: -11.79, 13.69)로 통계적으로 유의하지 않아(p-value = 0.7930, 0.2937, 0.8837), Vibegron 투여 후 두 인종 간 1일 평균 배뇨량의 변화량 차이는 없는 것으로 판단된다.

③ 안전성

- 이상반응 발현 요약

	KRP114V-T301				JLP-2002-301			
	KRP-114V (50mg) (N=370)		Placebo (N=369)		JLP-2002 (50mg) (N=105)		Placebo (N=104)	
	n(%)	events	n(%)	events	n(%)	events	n(%)	events
전체 이상반응 (TEAE)	104(28.1)	150	101(27.4)	135	25(23.8)	38	23(22.1)	37
약물이상반응 (ADR)	28(7.6)	37	19(5.1)	21	6(5.7)	13	3(2.9)	4
중대한 이상반응 (SAE)	1(0.3)	1	3(0.8)	4	0(0.00)	-	2(1.9)	2
중대한 약물이상반응 (SADR)	0(0.0)	-	0(0.0)	-	0(0.0)	-	0(0.0)	-

n=Number of subjects. %=n/N*100

- SOC에 따른 이상반응 발생 비교

한국인과 일본인 임상시험에서 비교적 빈도가 높았던 이상반응 발현현황을 SOC에 따라 분류한 결과[일본인 vs 한국인의 발현비율], 'Gastrointestinal disorders' [5.1%(19/370명) vs 3.8%(4/105명)], 'Infections and infestations' [14.3%(53/370명) vs 7.6%(8/105명)], 'Injury, poisoning and procedural complications' [2.2%(8/370명) vs 0.0%(0/105명)], 'Investigations [2.4%(9/370명) vs 3.8%(4/105명)], 'Musculoskeletal and connective tissue disorders' [2.4%(9/370명) vs 1.9%(2/105명)], 'Respiratory, thoracic and mediastinal disorders' [1.9%(7/370명) vs 1.0%(1/105명)], 'Skin and subcutaneous tissue disorders' [1.9%(7/370명) vs 1.9%(2/105명)]이었으며, 모두 인종 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. PT에 따라 분류한 결과[일본인 vs 한국인의 발현비율], 'Cystitis' [2.4%(9/370명) vs 1.9%(2/105명)], 'Nasopharyngitis' [8.6%(32/370명) vs 1.0%(1/105명)], 'Dysuria' [0.3%(1/370명) vs 2.9%(3/105명)], 'Pyuria' [0.0%(0/370명) vs 3.8%(4/105명)]이었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 대상 3상 가교 임상시험(JLP-2002-301)을 수행하였으며 모시험(T301)과 안전성·유효성 비교 시 차이를 나타내지 않았으며 민족적 차이가 없을 것으로 예상됨
- 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 후 1일 평균 배뇨 횟수의 변화량은 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였으며 모임상에서 보인 차이와 유사한 양상을 나타냄
- 약물이상반응 발현율은 5.7%로 발현 빈도에서 모시험과 차이를 보이지 않았으며 중대한 이상반응 및 사망이 발생하지 않음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 치료적 확증 임상시험(T301) 통해 배뇨와 관련한 평가변수에서 위약대비 통계적으로 유의한 개선이 확인되었으며, 한국인 대상 3상 가교 임상시험(JLP-2002-301)을 수행하였으며 모시험(T301)과 안전성·유효성 비교 시 차이를 나타내지 않았으며 민족적 차이가 없는 것으로 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가 2018.09.21.
- 미국 허가 2020.12.23.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 베타가미서방정50밀리그램(미라베그론)과의 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제일약품(주)	허가일	2022.10.31.
제품명	베오바정50밀리그램(비베그론)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V2.0(2022.09.05.)
주성분 및 함량	1정(105mg) 중 비베그론 50mg		
효능·효과	과민성 방광의 배뇨 절박감, 빈뇨 및 절박성 요실금 증상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 요저류(Urinary retention)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 해당 없음	- 해당 없음	- 해당 없음
3. 부족정보		
- 임부 및 수유 중 사용 - 중증의 신장애 환자에서의 사용 - 중증의 간장애 환자에서의 사용 - 소아에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)