

# 안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 6월 일

담당자	연구관	과 장
안충열	오우용	김은정

종류1): 안전성유효성(허가신청)

① 회 사 명	한국아스텔라스제약(주)	② 문서번호	20130020349, 20130020356 (2013.02.04)			
③ 제 품 명	베타미가서방정 25mg, 50mg (미라베그론)	④ 분류번호	259(기타의 비노생식기관 및 항문용약), 수입, 전문, 신약			
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<25mg, 50mg 정제>					
	배합 목적	원료명	규 격	함량		단 위
				25밀리그램	50밀리그램	
	주성분	미라베그론	별규	25.0	50	밀리그램
⑥ 성 상	25mg: 갈색의 타원형 필름코팅정제 50mg: 노란색의 타원형 필름코팅정제					
⑦ 신청효능·효과	성인 과민성 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금의 대 증적 치료					
⑧ 신청용법·용량	통상 성인 (노인 환자 포함) 에서는 권장량으로서 50mg을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 식사와 무관하게 복용 할 수 있고, 액체와 함께 한번에 삼켜야 하며, 씹거 나 나누거나 부수지 않는다.					
	다음은 신장애 및 간장애 환자에 대한 강력한 CYP3A 저해제 유무 하에서의 일일 권장용량 표이다 ('사용상의 주의사항 5)상호작용' 참조)					
	구분	중증도	강력한 CYP3A 저해제(3)			
			저해제 무	저해제 유		
신장애(1)	경증		50 mg	25 mg		
	중등도		50 mg	25 mg		
	중증		25 mg	권장되지 않는다		
간장애(2)	경증		50 mg	25 mg		
	중등도		25 mg	권장되지 않는다		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<p>1. 경증: GFR 60~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; 중등도: GFR 30~59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; 중증: GFR 15~29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.</p> <p>2. 경증: Child-Pugh Class A; 중등도: Child-Pugh Class B.</p> <p>3. 강력한 CYP3A 저해제는 '5)상호작용' 참조</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	신약
⑪ 약리작용기전	베타 3-아드레날린 수용체에 대한 선택적 agonist
⑫ 국내외 사용현황	<p>▶ 국내 신약</p> <p>▶ 국외 EU : Betmiga 25mg, 50mg (2012.12.20) 미국 : MYRBETRIQ extended release tablet 25mg, 50mg(2012.06.28) 일본 : Betanis Tablet 25mg, 50mg(2011.07.01)</p>
⑬ 관련조항	<p>▶ 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)</p> <p>제2조제7호 및 [별표 1] 신약. 1 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품</p>
⑭ 검토결과	시정적합
<b>&lt;참고사항&gt;</b>	
<p><b>붙임 1.</b> 시정사항</p> <p><b>2.</b> 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

**붙임1. 시정사항 - 베타미가정 25mg/50mg(미라베그론), 한국아스텔라스제약(주)**

**□ 안전성·유효성 심사**

1. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

**□ 효능·효과**

성인: 과민성 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금 증상의 치료

**□ 용법·용량**

성인 (노인 환자 포함) 에서는 권장용량으로서 1회 50mg을 1일 1회 경구투여한다.  
이 약은 음식과 함께 또는 음식과 상관없이 투여할 수 있으며, 물과 함께 삼켜야 하며 씹거나 부수어서는 안 된다.

다음은 신장애 및 간장애 환자에 대한 강력한 CYP3A 저해제 유무 하에서의 일일 권장용량 표이다 ('사용상의 주의사항 5)상호작용' 참조)

구분	중증도	강력한 CYP3A 저해제 <sup>(3)</sup>	
		저해제 무	저해제 유
신장애 <sup>(1)</sup>	경증	50 mg	25 mg
	중등도	50 mg	25 mg
	중증	25 mg	권장되지 않는다
간장애 <sup>(2)</sup>	경증	50 mg	25 mg
	중등도	25 mg	권장되지 않는다

(1) 경증: GFR 60~89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; 중등도: GFR 30~59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>;  
중증: GFR 15~29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

(2) 경증: Child-Pugh Class A; 중등도: Child-Pugh Class B.

(3) 강력한 CYP3A 저해제는 '5)상호작용' 참조

**□ 사용상의 주의사항**

1. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 심각한 심장질환 환자(혈압 상승 등의 사례가 보고되었기 때문에 증상이 악화될 수 있다.)

2. 다음의 환자에는 신중히 투여 할 것

- 1) 선천성 또는 후천성 QT 연장 환자 ('4)일반적 주의' 참조)  
이 약은 치료용량 하에서, 임상시험 결과 QT 연장과 임상적 관련성이 없는 것으로 밝혀졌다. 하지만 임상시험에 QT 연장 병력이 있거나 QT 연장 가능한 약물을 복용중인 환자가 포함되지 않았으므로, 이러한 환자들에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없고, 따라서 이 약을 투여 시 주의를 기울여야만 한다.
- 2) 이 약은 아래 환자군에 대해서는 연구되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.
  - 말기 신장 질환 환자 (GFR <15mL/분/1.73m<sup>2</sup> 또는 혈액투석을 요하는 환자)
  - 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)
  - 중증의 조절되지 않는 고혈압 환자 (수축기 혈압 ≥180mmHg 및/또는 이완기 혈압 ≥110mmHg)
- 3) 이 약은 효소저해제와 상호작용이 있으므로 아래 환자군에서는 투여가 권장되지 않는다.
  - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중증의 신장애 환자 (GFR 15~29mL/분/1.73m<sup>2</sup>)
  - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중등도의 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 B)

3. 이상반응

1) 외국임상시험에서 보고된 이상반응

8433명의 과민성방광 환자들이 임상시험에서 이 약을 투여받았다. 이 중 5648명은 2/3상 임상시험에서 적어도 1회 이 약을 복용했고, 622명의 환자들은 적어도 1년(365일) 이상 이 약을 복용했다. 3 개의 12주 3상 이중 눈가림 위약 대조 시험들에서 환자 중 88%가 이 약 투여를 완료했고, 환자 중 4%는 유해사례 때문에 중단했다. 대부분의 이상반응들은 그 중증도가 경도에서 중등도였다.

3 개의 12주 3상 이중 눈가림, 위약 대조 시험 도중 이 약 50mg을 투여 받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 빈맥(1.2%)과 요로감염(2.9%)이었다. 빈맥은 이 약 50mg 투여 환자 중 0.1%에서 투여중단을 유발했다. 요로감염은 이 약 50mg 투여 환자들에서 투여중단을 유발하지 않았다. 중대한 이상반응은 심방세

동(0.2%)을 포함한다.

1년 (장기) 활성대조약(무스카린 길항제) 대조 시험에서 관찰된 이상반응들은 3 개의 12주 3상 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 관찰된 것들과 유형 및 중증도에서 유사했다.

아래 표는 3 개의 12주 3상 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험들에서 관찰된 이상 반응들을 제시한다.

[표1] 3 개의 12주 3상 이중 눈가림, 위약 대조 시험들에서 관찰된 이상반응

	흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	흔하지않게 (≥1/1,000 이고 <1/100)	드물게 (≥1/10,000 이고 <1/1,000)
감염	요로감염	질 감염	
안과계			안검 부종
심장계	빈맥	두근거림 심방세동 혈압 상승	
소화기계		소화불량 위염	입술 부종
피부및피하조직 계		두드러기 발진 반점발진 구진발진 가려움	백혈구과괴성혈 관염 자반
근골격계		관절부종	
비뇨생식기계		외음질가려움 방광염	
대사 및 영양계		γ-GTP 증가 SGOT 증가 SGPT 증가	

2) 아시아 임상시험에서 보고된 이상반응

1103명 아시아인의 과민성방광 환자들이 임상시험에서 이 약을 투여받았다.

12주 3상 다기관 무작위 이중 눈가림, 위약 및 활성대조약, 평행군 시험 도중 이 약 50mg을 투여 받은 아시아 환자들에서 보고된 가장 흔한 치료와 관련된 이상 반응 (빈도 ≥2.0%)은 구강건조(4.1%)이었다. 이 약 50mg 환자군의 구강건조의 발생빈도는 위약 환자군(4.4%)과 비슷하였다. 하지만 활성대조약 투여 환자군 (8.1%) 과 비교 시에는 이 약 50mg 환자군의 구강건조의 발생빈도가 보다 낮았

고, 이는 항무스카린제제의 약리학적 효과와 일치한다.

아래 표는 12주 3상 다기관 무작위 이중 눈가림, 위약 및 활성약 대조, 평행군 시험에서 관찰된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도  $\geq 2.0\%$ )을 제시한다.

[표2] 12주 3상 다기관 무작위 이중 눈가림, 위약 및 활성약 대조, 평행군 시험에서 관찰된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도  $\geq 2.0\%$ )

	위약 (n = 366)	이 약 50 mg (n = 366)	활성대조약(톨테로딘) (n = 371)
전체	63 (17.2%)	58 (15.8%)	79 (21.3%)
소화기계	30 (8.2%)	33 (9.0%)	49 (13.2%)
구강건조	16 (4.4%)	15 (4.1%)	30 (8.1%)

#### 4. 일반적 주의

- 1) 이 약 50mg 또는 100mg 용량에서 성별에 따라 또는 전체 그룹으로 평가했을 때 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.

Thorough QT(TQT) 시험(평균 연령 33세의 건강한 남성 지원자 164명 및 건강한 여성 지원자 153명)에서 이 약 50mg(치료용량), 100mg, 200mg(치료상회용량)을 1일 1회 반복투여시 QTcI 간격에 미치는 영향을 평가했다. 목시플록사신 400mg이 활성 대조약으로 사용되었다.

이 약 50mg 및 100mg 용량을 투여받은 남성과 여성 모두에서 어떤 시점에서든 단측 95% 신뢰구간의 상한이 10 msec을 넘지 않았다. 이 약 50mg 용량을 투여받은 여성들에서 복용 5시간 후 QTcI 간격에 대한 위약과의 평균 차이는 3.67msec(단측 95% CI 상한 5.72msec)이었다. 남성들에서 그 차이는 2.89msec(단측 95% CI 상한 4.90msec)이었다. 200mg 용량에서는 남성에서는 어떤 시점에서든 QTcI 간격이 10 msec을 넘지 않은 반면 여성에서는 단측 95% 신뢰구간의 상한이 0.5~6시간 사이에 10 msec을 초과하였고, 평균 영향이 10.42msec이었던 5시간째에 위약으로부터의 최대 차이를 나타냈다(단측 95% CI 상한 13.44msec). QTcF 와 QTcIf의 결과는 QTcI와 일치했다.

이 TQT 시험에서 50mg 부터 200mg 용량 범위에서 ECG의 심박동수를 용량 의존적으로 증가시켰다. 건강한 피험자에서 위약과의 최대 평균 차이는 이 약 50mg에서 6.7 bpm 부터 200mg에서 17.3 bpm 까지의 범위를 나타냈다.

- 2) 3 개의 12주 3상 이중 눈가림, 위약 대조 시험들을 통틀어 이 약 50mg 1일 1회

를 투여 받은 과민성방광 환자들(평균연령 59세)에서, 맥박수 약 1bpm 및 수축기 혈압/이완기혈압 (SBP/DBP) 약 1mmHg 이하의 위약과의 평균 차이에서의 증가가 관찰되었다. 맥박수 및 혈압의 변화는 투여 중단 시 회복된다.

- 3) 이 약은 2 단계 고혈압 환자들(수축압  $\geq 160\text{mmHg}$  또는 이완압  $\geq 100\text{mmHg}$ )에 대해서는 연구된 자료가 제한적이다.
- 4) 이 약은 운전 또는 기계작동 능력에 대한 영향이 없거나 무시해도 될 수준이다.

## 5. 상호작용

- 1) 시험관내(in vitro) 시험 결과, 이 약은 CYP3A4, CYP2D6, 부티릴콜린에스테라제, 유리딘 이인산-글루쿠로노실전이효소(UGT), 유출 수송체 P-당단백(P-gp) 및 유입 유기성 양이온 수송체(OCT) OCT1, OCT2, 및 OCT3의 기질이다.
- 2) 생체내(in vivo) 시험 결과, 이 약과 CYP 동종효소 또는 수송체등 중 하나를 저해하거나 유도하거나 그것의 기질인 타 약물들과의 임상적으로 관련있는 약물 상호작용은, CYP2D6 기질의 대사에 대한 이 약의 저해효과를 제외하고는 예상되지 않는다.
- 3) CYP2D6의 유전적 다형성은 이 약의 평균 혈장 노출에 최소의 영향을 미친다. 따라서 CYP2D6 저해제와 함께 투여하거나 CYP2D6 대사가 저하된 환자들에게 투여할 때 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 4) 건강한 지원자에서, 이 약의 노출(AUC)은 CYP3A 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸의 존재 하에서 1.8배 증가한다. 이 약이 CYP3A 또는 P-gp의 저해제와 병용투여 될 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 이트라코나졸, 케토코나졸, 리토나비어, 클래리트로마이신과 같은 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여 중인 경증 또는 중등도의 신장장애(GFR 30~89mL/분/1.73m<sup>2</sup>) 또는 경증의 간장애(Child-Pugh Class A) 환자들에서의 권장용량은 식사와 무관하게 1일 1회 25mg이다. 이 약은 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여 중인 중증의 신장장애 (GFR 15~29mL/분/1.73m<sup>2</sup>) 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class B) 환자들에서는 투여가 권장되지 않는다.
- 5) CYP3A4 및 P-gp를 유도하는 기질은 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 그러나 리팜피신 또는 타 CYP3A4 및 P-gp 유도제가 치료용량 하에서 투여 될 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 6) 건강한 지원자에서, CYP2D6에 대한 이 약의 저해력은 중등도이다. 치오리다진, 1C형 항부정맥약물 (예: 플레카이니드, 프로파페논), 삼환계항우울제 (예: 이미프라민)와 같은 좁은 치료영역을 갖고있으며 CYP2D6에 의해 유의적으로 대사되는 약물들과 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 또한 개별적으로 용량

이 걱정되는 CYP2D6 기질과 병용투여 될 시에도 주의를 기울여야 한다.

- 7) 이 약은 P-gp의 약한 저해제이다. 이 약과 디곡신의 병용요법을 시작하는 환자들은 처음에는 최저용량의 디곡신을 처방해야 하고, 혈청 디곡신 농도를 모니터링하여 원하는 임상효과를 얻기 위한 디곡신 용량의 적정에 사용해야 한다. 이 약을 다비가트란과 같은 민감한 P-gp의 기질과 병용투여 할 시에는 이 약의 P-gp에 대한 저해력을 고려해야 한다.
- 8) 이 약이 솔리페나신, 탐스로신, 와파린, 메트포르민 또는 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐을 함유하는 복합 경구형 피임제의 치료용량 하에서 병용투여 될 시에는 임상적으로 관련있는 약물 상호작용이 관찰되지 않았다. 따라서 용량 조절은 필요하지 않다.
- 9) 약물 상호작용으로 인한 이 약의 노출의 증가는 맥박수의 증가와 관련 될 수 있다.

## 6. 임부, 수유부, 소아에 대한 투여

### 6.1 임부

임부에게 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 동물시험에서는 생식 독성이 나타났다(9. 기타 2)항 참고). 따라서 이 약은 임신 중 또는 피임을 하지 않는 잠재적 임신 가능한 여성에게는 투여가 권장되지 않는다

### 6.2 수유부에 대한 투여

이 약은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 이 약은 랫드에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

### 6.3 소아에 대한 투여

19세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.

## 7. 과량투여시의 처치

이 약은 건강한 지원자들에게 400mg 단회 투여시 두근거림(피험자 6명 중 1명)과 100bpm(분당심박동수)이 넘는 맥박수 증가(피험자 6명 중 3명)가 보고되었다. 이 약을 건강한 지원자에게 300mg까지 매일 10일 동안 반복 투여 시 맥박수와 수축기 혈압이 상승되었다. 과량투여에 대한 처치는 대증적이고 보조적이어야 한다. 과량투여가 발생한 경우 맥박수, 혈압, 그리고 ECG 모니터링이 권장된다.

## 8. 보관 및 취급상의 주의사항



1) 어린이의 손이 닿지 않는곳에 보관하도록 주의한다.

2) 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.

## 9. 기타

- 1) 비임상 시험에서 독성 표적 장기를 확인했는데, 임상적 관찰과 일치한다. 간 효소에서의 일시적 상승과 간세포 변화(괴사 및 글리코겐입자의 감소)가 랫트에서 관찰되었다. 심박동수의 증가가 랫트, 토끼, 개, 그리고 원숭이에서 관찰되었다. In vivo에서 유전독성 및 발암성 시험들은 유전독성 또는 발암성 잠재성이 없음을 보였다..
- 2) 수태능에 대한 효과는 아-치사량(사람 동등 용량은 MRHD(사람 최대권장용량)보다 19배 높다)에서 보여지지 않았다. 토끼 태아 발달시험에서의 주요 관찰은 MRHD 관찰 시 보다 36배 높은 전신노출 에서 심장 기형(대동맥확장, 심장비대증)을 포함한다. 추가적으로 토끼에서 MHRD 관찰 시 보다 14배 높은 전신노출에서 폐 기형(폐 부폐엽 부재)과 착상 후 유산이 관찰되었고, MHRD 관찰 시 보다 22배 높은 전신노출에서는 골화에 대한 가역적인 효과(물결갈비, 지연골화, 골화한 흉골추 장골, 중족골 수의 감소)가 보고되었다. 관찰된 배 태자 독성은 모체독성과 관련된 용량에서 나타났다. 토끼에서 관찰된 심장기형은 베타 1 아드레날린수용체의 활성화를 통해 매개되는 것으로 보인다.
- 3) 방사능-표지된 이 약으로 수행된 약물동태시험에서 모화합물 및/또는 그 대사체들이 투여 4시간 후 혈장농도보다 1.7배 높은 농도로 랫트의 유즙으로 분비되었다.

## 붙임2. 안전성·유효성 검토요약 보고서 -한국아스텔라스제약(주), “베타미가정25mg, 50mg”

<관련규정; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제2조제7항 신약>

의약품	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성				독성						약리			임상		인근현황	국내현황		
				원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME			임상	가교
				장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성							
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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
    - 1) 국소독성시험
5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료

나. 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

#### <안전성 유효성 검토 요약>

- 신청 효능효과 입증을 위한
  - 과민성 방광 환자에서 실시한 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금의 증상 치료 입증을 위한 임상시험(CL-046, CL-047, CL-074) 검토 결과 타당함
- 위약 대비 시험군에서 24hr 평균 빈뇨 횟수 및 절박뇨, 절박 요실금 등에서 유의한 감소를 입증하였음
- 제출된 안정성자료에 따라 저장용기를 차광기밀용기로 지정함

### 1. 기원및개발경위

#### 1.1 기원 및 개발경위

- 미라베그론은 아드레날린 수용체(베타-3) agonist임. 과민성방광에의 효과는 방광삼각에서 베타 아드레날린 수용체의 활성화가 방광기저의 flattening 및 lengthening을 유도하여 소변이 보유되도록 하는데 있음.

#### 1.2 개발에 대한 근거

- 방광에서 베타 3-AR의 생리학적 역할 확립
  - 1) 방광 삼각에서 베타-AR의 활성화는 방광 기저의 평탄화(flattening) 및 신장(lengthening)을 통한 소변 보유 촉진
  - 2) 무스카린 수용체를 자극하면 배뇨근 수축이 유도되어 배뇨가 촉진
- 미라베그론은 선택적 베타 3-AR agonist
  - 1) 베타 1-ARs 및 베타 2-ARs와 비교시 사람 베타 3-ARs에 대해 선택적 효현작용과 친화력 보임
  - 2) 미라베그론은 랫트에서 분리한 방광조직에서 환형 아데노신 3',5'-일인산염(cAMP) 농도를 용량 의존적으로 증가시키고 낮은 수축 긴장 조건에서 카바콜로 유도한 랫트 및 사람 방광 스트립에서 강력한 이완효과 나타냄

#### 1.3 국내외 허가현황

- 국내현황 : 신청한 제품과 동일한 기전의 약물 없음. 기전은 다르나 유사한 효능효과를 가진 제품에 대한 비교 수행

• 국외현황 :

- 1) 신청 제품 ‘베타미가정’
  - 유럽 : 2012.12.20 허가
  - 미국 : 2012.6.28 허가
  - 일본 : 2011.7.01 허가

2. 구조결정`물리화학적 성질 : 기시검토서 참조

3. 안정성시험자료

3.1 완제 안정성시험

- 자료의 종류 : 외국시험자료
- 기시법 항목 : 성상, 확인시험, 유연물질, 제제균일성, 용출, 함량
- 안정성 시험항목 :
  - 장기 : 성상, 유연물질, BHT, YM-208876 및 YM-181687, 용출, 함량, 수분함량, 경도, 미생물한도
  - 가속, 가속 및 광안정성 : 성상, 유연물질, BHT, YM-208876 및 YM-181687, 용출, 함량, 수분함량, 경도
- 시험에 사용한 포장재질 : 알루미늄 블리스터
- 시험조건 : 장기 25℃/60%RH 36개월/ 가속 40℃/75%RH 6개월
- 가속시험 요약 : 고온, 고습도, 광안정성 자료 제출

3.2 원료의 안정성시험

- 기시법 항목 : 성상, 확인, 중금속, 유연물질, 합성불순물, 잔류용매, 수분, 강열잔분, 미생물한도, 함량
- 장기, 가속시험 : 성상, 녹는점, 수분, 유연물질, 키랄순도, 함량, 적외선 스펙트럼, X-선 분말 회절 패턴, 열분석(DSC 및 TG)
- 시험조건 : 장기 25℃/60%RH 36개월/ 가속 40℃/75%RH 6개월

3.2. 검토의견 : 적합

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
  - ☞ 직접용기·포장의 재질 : 알루미늄 블리스터

4. 독성시험자료

4.1.1. 단회투여독성시험

- 랫트에서의 경구 투여를 통한 최소치사 용량(minimal lethal dose)은 암수 공통 800mg/kg
- 비글견에서 경구 투여시 투여량과 비례하여 심박수 증가 관찰됨.
- 원숭이에서 IV 투여시 투여량보다 높은정도의 AUC 노출도 나타나고 성별차는 거의 없음

4.1.2. 반복투여독성시험

- 지질대사와 관련하여 랫트 경구투여 30mg/kg 이상 2주, 10mg/kg 이상 13주, 26주, 및 10mmg/kg, 26주 시험에서 전자현미경조사시 예외적인 용해소체들 관찰됨. IV시 10mg/kg에서 관찰됨.
- 개의 지질대사와 원숭이에서도 같은 경향을 보임.
- 영증소견은 개에서 10, 20mg/kg에서 보임.

- 간에 관련된 ALT, ALP의 증가가 랫트, 30mg/kg 경구투여 2주, 13주, 개에서 20mg/kg 경구투여 3일에서 관찰됨.
- 심장과 관계하여 개에서 1,20 mg/kg에서 원숭이에서 10, 30mg/kg 경구 3mg/kg IV시에 PR 연장 등이 관찰됨.
- NOAEL은 랫트, 원숭이경구투여에서 3mg/kg, 개 IV에서 0.3mg/kg임.

#### 4.1.3. 유전독성시험

- 박테리아 역돌연변이 검사, 사람 in vitro 림프구 염색체 이상 분석 혹은 래트 골수 소핵 검사에서 감지할 만한 유전자 독성 혹은 돌연변이 유발성을 유도하지 않았다. 그러나 구체적인 데이터는 없었다.

#### 4.1.4. 생식발생독성시험

- 베타1-AR의 활성으로 인한 심장관련 사항들, 대동맥 확장 및 심장 비대 등은 토끼 30mg/kg에서 관찰됨.
- 랫트에서 교미시간이나 생식능력에는 이상이 없었으나 기관형성기인 임신 제 7일부터제 17일 사이에 100mg/kg 이상에서는 파형적인 뼈의 형성등이 관찰됨.

#### 4.1.5. 발암성

- 마우스에서 2주, 13주 경구투여시에 지방조직들의 변화 및 간세포 비대 등 반복투여 독성에서 나타난 증상과 유사한 결과가 관찰됨.
- 2년간의 발암성 연구 결과 시험군에서 large granular cell leukemia 및 pituitary adenoma 발생. 100mg/kg/day 투여 암컷 두 마리에서 피부의 골조직 형성과 함께 sarcoma발생/ 골조직 없이 피부에 sarcoma 발생함. 시험약과 관련이 있는 것으로 보지 않음(흔하지 않은 암이고 나타난 3종의 sarcoma의 성상이 서로 다름). 고용량 및 중간용량군의 동물 각 1마리에서 흔한 암종이 확인됨 (100mg 용량 투여 암컷의 심장의 rhabdomyoma, 50mg 투여 수컷의 간에서 cholangioma, 50mg 및 100mg 투여 암컷의 자궁에서 leiomyoma) 나이든 쥐에서 흔하지 않은 암으로 약과의 관련성이 없는 것으로 결론내림.

#### 4.1.6. 기타독성

- Mirabegron은 피부에 자극적이지 않았으며 토끼의 눈에 극히 조금만 자극적이었는데, 이는 즉시 눈을 세척함으로써 좋아졌다. Mirabegron은 기니픽에서 중등도의 피부 민감화 잠재성을 보였음.

### 5. 약리시험자료

#### 5.1. 효력시험자료

##### • 개요

Mirabegron (YM178)은 복제된 사람 베타 3-아드레날린 수용체 (AR)의 실험들에서 완전한 작용제 활성이 있고 복제된 사람 베타 1-AR 상 매우 낮은 내인성 활성이 있으며 사람 베타 2-AR에 활성이 전혀 없는 강력하고 선택적인 사람 베타 3 AR 작용제다. Mirabegron은 래트, 개 및 원숭이에서 선택적인 베타 3-AR 작용제다. 래트, 개, 원숭이 및 사람 베타 2-AR의 경우 mirabegron의 효능과 내인성 활성이 모두 낮았으며 크기가 유사했다. 대조적으로, 래트, 개 및 원숭이 베타 1-AR의 경우 mirabegron의 효능과 내인성 활성은 사람 베타 1-AR의 경우보다 높았다. 베타 3-AR에 대한 mirabegron 대사체들의 효

과는 모화합물의 효과보다 낮았으며 베타 1-AR 및 베타 2-AR에 대한 효과는 더욱 더 낮았다.

Mirabegron은 in vitro 상 이미 수축되어 분리된 래트와 사람의 방광 띠의 이완을 유도했다. Mirabegron은 다수의 래트와 원숭이들의 과민성 방광 동물 모형들에서 배뇨 전 수축, 배뇨 빈도 및 방광내압을 감소시키는 것은 물론 방광의 기능적 용적을 증가시키는 것으로 보였다.

Mirabegron의 설치류 연구들에서 항당뇨병, 항비만 및 발열 효과들이 분명하게 입증된 반면, 이런 효과들은 제 2 형 당뇨병 환자들에서 mirabegron 치료로 관찰되지 않았다. 이런 자료는 mirabegron의 약리학적 효과가 동물들과 사람들에서 다를 수 있음을 시사한다.

## 5.2. 일반약리/안전성약리

### • 개요

Mirabegron은 사람 전위 의존성(hERG) 칼륨 채널 전류를 억제하지 않았으며, 기니픽 꼭지근에서 활동 전위 기간을 연장시키지 않았다.

개들을 대상으로 한 심혈관 효과의 in vivo 평가는 평균 동맥압에서 급성 (4 시간 내) 및 일시적인 (첫 용량 만) 감소와 심박수의 증가를 보여 주었다. QTc (심박수 교정 QT 간격) 연장은 초래되지 않았다 (Matsunaga 공식).

In vivo 심전도와 혈류역학 평가가 의식이 있는 원숭이들을 대상으로 시행되었다. 100mg/kg까지의 경구 용량으로 수축기, 이완기 혹은 평균 동맥압에서 mirabegron으로 매개된 변화는 없었다. >10mg/kg 용량으로 mirabegron은 QTc 간격에 영향을 미치지 않으면서 심박수에 급성(투약 후 1-2 시간) 발현의 일시적인(<8시간) 증가를 초래했다. QRS 간격에서 급성의 일시적인 (발현 1 시간, 기간 4 시간) 증가가 가장 높은 용량 수준 (100mg/kg)에서 관찰되었다. 원숭이에서 1과 3mg/kg 용량으로 mirabegron 정맥 주사 투여가 심박수를 증가시키고 PR은 물론 QRS 간격도 연장시켰으나 QTc 간격 연장은 관찰되지 않았다.

Mirabegron이 기능 분석에서 복제된 사람 베타 1-AR에서 거의 내인성 활성이 없는 매우 선택적인 베타 3-AR 작용제인 것으로 보여졌으며, mirabegron은 고농도에서 일부 경미한 베타 1-AR 작용제 활성을 보였다. 다른 종들(래트, 원숭이와 개)에서, 복제된 베타 1-AR에서 더 높은 내인성 활성이 mirabegron으로 치료 후 심박수 변화에 대한 이런 종들의 더 높은 민감도를 설명할 수 있을 것이다. 의식이 있거나 마취된 개들에서(연구 178-PH-019와 178-PH-023), 첫 값의 약 2.5배까지 심박수가 용량 의존적으로 증가하는 것이 수축기 혈압의 용량 의존적 감소와 변함없는 이완기 혈압과 함께 관찰되었다(연구 178-PH-023은 평균 동맥압 자료만 보고). 이런 자료는 베타 1-AR 활성화에 의해 매개될 가능성이 큰, 직접적인 심박동 증가 효과를 가리킨다.

## 5.3. 흡수, 분포, 대사, 배설

Mirabegron의 약동학 양상이 래트와 개들을 대상으로 조사되었다. 두 종에서 혈장 농도가 용량 비례적으로보다 더 증가했다. 반복 경구 투여가 개들에서 약동학 양상을 변화시키지 않았다.

Mirabegron의 분포가 14C 라벨이 된 완제 의약품을 사용하여 알비노 래트와 비 알비노 래트 모두를 대상으로 평가되었다. 결과는 mirabegron이 몸 전체에 고르게 분포되었으며 뇌에 의한 매우 소량의 흡수가 있었음을 시사한다. 비 알비노 래트들에서 mirabegron이 안구에 남았는데, 이는 mirabegron이 유기 염기이며 염기 분자들이 멜라닌을 포함하는 구조에 결합하는 것으로 보여진 사실과 일관적이다. 임신한 래트들에서 태반을 통한 태아로의 전달은 낮았으며 혈장에서 관찰된 최대 모체 농도 (Cmax)의 대략 15%에 이르렀다. 수유하는 래트들에게 방사능으로 표지된 mirabegron 투여는 mirabegron이 모유로 배설되며 젖을 먹는 새끼들이 mirabegron에 노출되었음을 보여주었다.

사람 간의 미세소체에서 mirabegron의 in vitro 산화 대사가 일차적으로 시토크롬 P450 (CYP)3A4에 의해 매개되나 CYP2D6의 역할 가능성이 배제될 수는 없었다. In vitro CYP 억제 연구들이 mirabegron이 CYP2D6에 대한 중등도의, 시간 의존적인 억제제이며 CYP3A4에 대한 약한 억제제임을 제시한다. In vitro CYP 유도 연구들이 mirabegron이 CYP1A2나 CYP3A4/5의 유도제가 아님을 제시한다. 아울러, in vitro 연구들의 결과는 mirabegron이 친화력이 낮은 기질이나 P-당단백질의 억제제가 아니며, hOCT1과 hOCT2로 매개되는 약물 운송에 대해 약한 억제제임을 시사했다.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1 개요

- 자료제출증명서 : 유럽자료제출증명

### 6.2. 임상시험

- 요약표 : 2상 및 3상 정리표(3상 6편)

단계	임상시험 제목(번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	178-CL-046 pivotal	2주간의 단일눈가림 위약준비기, 무작위, 이중눈가림 및 위약대조, 병행군, 다국가, 다기관	과민성방광 증상이 있는 성인 유럽, 호주/뉴질랜드에서 실시 2437명 선별 1987명 무작위배정	위약 미라베그론 50mg 미라베그론 100mg 톨테로딘	2주 단일눈가림 + 12주	<p>&lt;1차&gt; 1. 베이스라인대비 최종 방문시까지 24시간동안 요실금 에피소드 평균횟수 변화 2. 24시간 평균배뇨횟수 변화</p> <p>&lt;2차&gt; 1. 회당 평균 배뇨량의 변화 2. 베이스라인대비 4주까지 24시간동안 요실금 에피소드의 평균횟수 변화 3. 24시간 평균배뇨 횟수변화 (4주까지)</p> <p>&lt;추가적 2차 평가&gt; 평균 절박뇨 정도</p>	<p>&lt;1차&gt; 미라베그론 50mg 및 100mg군은 베이스라인으로부터 최종 방문까지의 24시간 요실금 에피소드의 평균 횟수와 24시간 당 평균 배뇨 횟수의 변화에서 위약 비교 통계적 유의성 있게 감소 톨테로딘군은 위약과 비교시 큰 감소 보였으나 통계적 유의성은 없음</p>
3상	178-CL-047 pivotal	2주간의 단일눈가림 위약준비기, 무작위, 이중눈	3개월 이상 과민성방광 증상이 있는 18세 이상의 성인 북미(미국, 캐나다)에	위약 미라베그론 50mg 미라베그론 100mg	2주 단일눈가림 + 12주	<p>&lt;1차&gt; 1. 베이스라인대비 최종 방문시까지 24시간동안 요실금 에피소드 평균횟수 변화 2. 24시간 평균배뇨횟수 변화</p> <p>&lt;2차&gt; 1. 회당 평균 배뇨량의 변화</p>	<p>&lt;1차&gt; 미라베그론 50mg 및</p>

		가림, 위약대조, 병행군, 다국가, 다기관	서 실시 2342명 선별 1329명 무작위배정 SAF(safety 분석 set)의 60.2%가 65세 이상			2. 베이스라인대비 4주까지 24시간동안 요실금 에피소드의 평균횟수 변화(4주까지) 3. 24시간 평균배뇨 횟수변화(4주까지) <추가적 2차 평가> 위약과 비교시 평균 절박뇨 정도, 절박요실금 에피소드의 평균 횟수 및 등급 3 또는 4의 절박뇨 에피소드의 평균횟수	100mg군은 베이스라인으로부터 최종 방문까지의 24시간 요실금 에피소드의 평균 횟수와 24시간 당 평균 배뇨 횟수의 변화에서 위약 비교 통계적 유의성 있게 감소
3상	178-CL-074 pivotal	2주간의 단일눈가림 위약준비기, 무작위 이중눈가림 위약대조, 병행군, 다국가, 다기관	3개월 이상 과민성방광 증상이 있는 18세 이상 성인 북미(미국, 캐나다)에서 실시 2201명 선별 1306명 무작위배정	위약 미라베그론 25mg 미라베그론 50mg	2주 단일 눈가림 + 12주	<1차> 1. 베이스라인대비 최종 방문시까지 3일 배뇨일지에 따른 24시간동안 요실금 에피소드 평균횟수 변화 2. 24시간 평균배뇨횟수 변화 <2차> 1. 회당 평균 배뇨량의 변화 2. 베이스라인대비 4주까지 24시간동안 요실금 에피소드의 평균횟수 변화(4주까지) 3. 24시간 평균배뇨 횟수변화(4주까지) 4. 평균 절박뇨 정도  <안전성>	<1차> 미라베그론 25mg 및 50mg군은 베이스라인으로부터 최종 방문까지의 24시간 요실금 에피소드의 평균 횟수와 24시간 당 평균 배뇨 횟수의 변화에서 위약 비교 통계적 유의성 있게 감소 (요실금 에피소드 평균 횟수 : 위약대비 25mg/50mg 각각 -0.40/-0.42, 24시간 평균 배뇨횟수 : 위약대비 25mg/50mg 각각 -0.47/-0.42)
3상	178-CL-048	무작위 배정, 이중맹검, 위약 및 활성약 대조	과민성방광 증상이 있는 성인 일본 1139명 무작위배정	위약 미라베그론 50mg 톨테로딘 SR 4mg	2주 단일 눈가림 + 12주	<유효성 평가> 3일간의 배뇨일지 및 설문조사를 바탕으로 - 일차 기저치 대비 최종 방문시의 24시간 동안의 평균 배뇨횟수 - 이차 기저치 대비 24시간 동안의 절박뇨 횟수 변화, 기저치 대비 24시간 동안의 요실금 에피소드	유효성 <1차> 위약대비 미라베그론 50mg 투여군의 기저치 대비 최종 방문시의 24시간 동안의 평균배뇨 횟수 유의하게 감소. 톨



						<p>횡수 변화, 기저치 대비 24시간 동안의 긴급 요실금 횡수 변화, 배뇨당 평균 배뇨량, 야뇨 횡수 변화, 삶의 질 점수 변화</p> <p>&lt;안전성 평가&gt;</p>	<p>터로딘 군에 비해 미라베그론 투여군의 감소차가 더 큼. 시험군과 활성대조약간의 통계적 유의성은 평가하지 않음</p>
3 상	178-CL-049	<p>활성대조, 이중검, 무작위배정, 평행군, 다기관장기 안전성</p>	<p>과민성방광 증상이 있는 18세 이상 성인</p> <p>유럽, 미국, 캐나다, 남아프리카, 오스트리아/뉴질랜드</p> <p>등록 2849명</p> <p>무작위배정 2452명</p> <p>FAS 2382명</p> <p>안전성 평가 2444명</p>	<p>미라베그론 50mg</p> <p>미라베그론 100mg</p> <p>톨테로딘 ER 4mg</p>	12개월	<p>&lt;안전성 평가&gt;</p> <p>일차 TEAEs의 빈도 및 정도</p> <p>이차 vital signs(좌위 SBP, DBP 및 맥박수), 혈압, 실험실 검사치, physical exam, ECG</p> <p>&lt;유효성 평가&gt;</p>	<p>&lt;안전성&gt;</p> <p>TEAEs 빈도는 미라베그론 50mg군에서 59.7%, 100mg군에서 61.3%, 톨테로딘 ER 4mg 군에서 62.6% 보고됨</p> <p>&lt;유효성&gt;</p> <p>유효성 평가는 이차 목적</p>
3 상	178-CL-051	<p>다기관, 공개라벨, uncontrolled study</p>	<p>과민성방광 증상이 있는 20세 이상 성인</p> <p>등록 231명, 치료 204명, FAS 196명</p>	<p>미라베그론 50mg</p>	<p>run in period 1주 + 52주 투여</p>	<p>&lt;유효성 평가&gt;</p> <p>설문지 조사를 통해 베이스라인대비 24시간당 평균 배뇨횡수, 요실금 에피소드 횡수, 절박뇨 횡수, 야뇨 횡수, 삶의 질 점수 변화</p> <p>&lt;안전성 평가&gt;</p>	<p>&lt;안전성&gt;</p> <p>50mg 유지군과 100mg 증량군간 유의한 이상반응 차이 없음. 대부분의 이상반응은 중등도 (mild severity)로 시험약의 안전성에 특별한 문제가 나타나지 않음</p>
2 b 상	178-CL-045	<p>다기관, 무작위배정, 위</p>	<p>과민성방광 증상이 있는 20-80세 남녀</p>	<p>위약</p> <p>미라베그론 25mg, 50mg</p>	<p>run in period 2-일차</p>	<p>&lt;유효성 평가&gt;</p> <p>3일간의 배뇨일지 및 설문조사를 바탕으로</p>	<p>유효성 평가결과</p>

		약 대 조, 이 중 맹 검, 그 룹 간 비 교 ( 평 행 군)	일본 등록 1011 명, 무작위 배정 842 명, FAS 835명, 시 험완료 789 명	100mg 투여	주 + 12주 투여	기저치 대비 최종 방문시의 24 시간 동안의 평균 배뇨횟수의 변화량 - 이차 기저치 대비 24시간 동안의 절 박뇨 횟수 변화, 기저치 대비 24시간 동안의 요실금 에피소드 횟수 변화, 기저치 대비 24시간 동안의 긴급 요실금 횟수 변화, 배뇨당 평균 배뇨량, 야뇨 횟수 변화, 삶의 질 점수 변화 <안전성 평가>	<1차> 미라베그론 50mg 및 100mg군은 베이스라인 으로부터 최종 방문까 지의 24시간 당 평균 배뇨 횟수의 변화에서 위약비교 시험약의 모 든 투약군에서 통계적 유의성 있게 감소(FAS 군)
2 b 상	178-CL- 044 OCAS 제 형 투여	다 국 가, 다 기 관, 이 중 맹 검, 이 중 위 약, 무 작 위, 평 행, 위 약 및 활 성 약 대 조	18세 이상 의 남녀 3개월 이상 과민성방광 증상 14개 국가 유럽 무작위배정 928명 투여 927명 완료 857명	위약 미라베그론 25mg, i n 50mg, p eriod 200mg 톨테로딘 4mg 캡슐 투여	run -이차 peri d 2 주 + 12주 투여	<유효성평가> -일차 과민성방광환자에서 시험약의 용량반응관계 확인 : 기저치 대비 시험종료시 24 시간동안 평균 배뇨량변화 -이차 기저치 대비 배뇨당 배뇨량변화 량, 24시간 동안의 절박뇨(등급 3/4) 횟수 변화, 절박정도의 변 화, 기저치 대비 24시간 동안의 요실금 에피소드 횟수 변화, 기 저치 대비 24시간 동안의 긴급 요실금 횟수 변화, 야뇨 횟수 변화, 삶의 질 점수 변화 <안전성 평가>	<일차 유효성> 위약과 비교시 용량이 증가함에 따라 병균 배 뇨횟수 감소함. 시험약 25mg 군을 제외한 모 든 군이 위약대비 통계 적으로 유의하게 배뇨횟 수 감소시킴. 톨테로딘 과 비교시 통계적 차이 없음
2 a 상	178-CL- 008 IR정제	다 국 가, 다 기 관, 이 중 맹 검, 이 중 위 약, 무 작 위, 평 행, 위 약 및 활 성 약 대 조	18세 이상 의 남녀 3개월 이상 과민성방광 증상 14개 국가 유럽 무작위배정 262명 투여	위약 미라베그론 100mg 및 150mg bid 톨테로딘 4mg 캡슐 투여	스 크 리 닝 2 주 + run -이차 peri d 2 주 + 4 주 투여 +	<유효성평가> -일차 기저치 대비 시험종료시 24시 간동안 평균 배뇨 횟수변화 -이차 기저치 대비 배뇨당 배뇨량변화 량, 24시간 동안의 절박뇨(등급 3/4) 횟수 변화, 절박정도의 변 화, 기저치 대비 24시간 동안의 요실금 에피소드 횟수 변화, 기 저치 대비 24시간 동안의 긴급 요실금 횟수 변화, 야뇨 횟수	<유효성> -일차 유효성 위약대비 100mg 및 150mg 시험군 모두에 서 통계적 유의성 있음.

		조	260명 완료 245명		follow up 2 주@	변화, 삶의 질 점수 변화 <안전성 평가>	
2 a 상	178-CL-003 당뇨환자 임상	무작위, 이중 맹검, 다기관, 용량 설정, 타입 2 당뇨환자 임상상	18-75세 이상의 남녀 2개월 이상 타입 2 당뇨 폴란드 스코리닝 87명 무작위배정 59명 완료 58명	위약 미라베그론 60mg, 130mg 및 200mg	스코리닝 1주 + run in period 4주 + 투여 12주	-유효성 기저치 대비 종료시점에서 HbA1c, FPG 변화량 -PD 경구 체온, 몸무게, C-펩타이드, 면역반응 인슐린, HOMA, NEFA, TG 및 콜레스테롤의 기저치 대비 변화량 -PK 종료시점의 비분획 분석 AUC0-24h, Ctough, Cmax, Tmax, Ae0-24h 등 <안전성 평가>	- PK, PD `혈중 HbA1c 및 FPG → 매우 적은 감소만 있음. 큰 SD값 보임. 위약대비 시험군의 통계적 유의성 없음
2 a 상	178-CL-004 당뇨환자 임상	무작위, 이중 맹검, 다기관, 용량 설정, 타입 2 당뇨환자 임상상	18-75세 이상의 남녀 6개월 이상 타입 2 당뇨 폴란드 스코리닝 85명 무작위배정 60명 완료 56명	위약 미라베그론 60mg, 130mg 및 200mg	스코리닝 1주 + run in period 4주 + 투여 12주	-유효성 기저치 대비 종료시점에서 HbA1c, FPG 변화량 -PD 경구 체온, 몸무게, C-펩타이드, 면역반응 인슐린, HOMA, NEFA, TG 및 콜레스테롤의 기저치 대비 변화량 -PK 종료시점의 비분획 분석 AUC0-24h, Ctough, Cmax, Tmax, Ae0-24h 등 <안전성 평가>	- 당뇨에서 유효성 없음.  - 특별한 안전성 이슈 없음
2 a 상	178-CL-060 하부요로증상 (LUTS) 및 방광출구 폐색 (BOO) 환	무작위, 이중 맹검, 평행군 위약대조, 다기관, 남성	45세 이상 남성 하부요로증상 3개월 이상 32사이트 미국 및 캐나다	위약 미라베그론 50mg 및 100mg	스코리닝 2주 + 필요시 was h out 2주	<유효성평가> 24시간동안 배뇨횟수, 절박뇨 에피소드, 배뇨량, PPBC 점수, IPSS, ICIQ-MLUTS  <안전성 평가>	<유효성> 위약대비 100mg 및 200mg에서 24시간 평균 배뇨량의 유의한 감소가 있음 절박뇨 에피소드 횟수 변화도 유의성 있음. 50mg 군에서 긴급한 절박뇨 횟수에 유의성

	환자 대상 임상	등록 200 명 FAS 185명 PP 120명		+ 12 주 투여		있음(등급 3 이상) 100mg 군에서 유효성이 입증되지 않아 용량 반응 관계 없음
--	----------------	------------------------------------	--	-----------------	--	---

### 6.3. 가교자료

#### 6.3.1 구성

- 아시아 다국가 3상 임상시험에서 발췌한 한국인 데이터(178-CL-090)와 주요 3상 임상시험(046, 047, 074)에서 얻은 외국인 데이터를 비교
- 아시아 다국가 3상 임상시험 결과(090)와 일본 3상 임상시험(048)결과 비교
- 미라베그론의 민족적 감수성 평가 및 기 허가된 과민성방광 치료약물의 용법 용량 비교

### 7. 국내유사제품과의 비교

- 유사 적응증 제품인 디트루시톨SR캡슐, 샹트로스정, 토비아즈서방정, 토비아즈서방정, 베시케어정과의 비교표 제출