

과민성방광치료제

뉴미가®서방정 50mg (미라베그론)

Neumiga® PR Tab. 50mg (Mirabegron)

■원료약품 및 그 분량: 1정 중

유요성분: 미라베그론(별구).....50mg
첨가제(타르색소: 황색4호일무미라베그론, 황색5호일무미라베그론, 황색2호일무미라베그론, 노란색1호, 부틸하이드록시톨루엔, 산화철리데옴, 스테아르산마그네슘, 염화나트륨, 오파크르아JAMC로-란색084620026, 클로르이드스인산하수소, 하이드록시프로필셀룰로오스

■성상: 노란색의 타원형 필름코팅 사방정

■효능·효과

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

■용법·용량

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

다음은 신장애 및 간장애 환자에 대한 강력한 CYP3A4 저해제 무두 하에서의 일일된 정용량 표이다 (‘사용상의 주의사항 5항초작용’ 참조)

구분	중증도	강력한 CYP3A4 저해제 ³⁾	
		저해제 무	저해제 유
신장애 ⁴⁾	경증	50 mg	25 mg
	중등도	50 mg	25 mg
간장애 ⁵⁾	경증	50 mg	25 mg
	중등도	25 mg	관정되지 않는다

- (1) 경증: GFR 60~89 mL/min/1.73m²중증도: GFR 30~59 mL/min/1.73m²중증: GFR 15~29 mL/min/1.73m²
(2) 경증: Child-Pugh Class A; 중등도: Child-Pugh Class B;
(3) 강력한 CYP3A4 저해제는 ‘5항초작용’ 참조

■사용상의 주의사항

1.다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중증도의 조절되지 않는 고혈압 환자 (수축기 혈압 ≥180mmHg 및/또는 이완기 혈압 ≥110mmHg)
- 3) 심각한 심장질환 환자(협심증, 심근경색 등)의 사례가 보고되었기 때문에 증상이 악화될 수 있다.)

2.다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신전선성 또는 후전선성 QT 연장 환자 (‘4항일반적 주의’ 참조)
- 이 약은 치료용량 하에서 임상시험 결과 QT 연장과 임상적 관련성이 있는 것으로 밝혀졌다. 하지만 임상시험에 QT 연장 병력이 있거나 QT 연장 가능한 약물을 복용 중인 환자가 포함되지 않았으므로, 이러한 환자들에 대한 이 약의 효과는 알려진 바와 같고, 따라서 이 약을 투여 시 주의를 기울여야 한다.
- 2) 이 약은 아래 환자군에 대해서는 연구되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다. - 말단 신장 질환 환자 (GFR 15mL/min/1.73m² 또는 혈투투를 요하는 환자) - 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class C)
- 3) 이 약은 호소자해제와 상호작용이 있으므로 아래 환자군에서는 투여가 권장되지 않는다. - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중증도의 신장애 환자 (GFR 15~29mL/min/1.73m²) - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중증도의 간장애 환자 (Child-Pugh class B)

- 4) 방광수축제 환자 및 과민성방광 치료를 위해 항무스카린 제제를 복용중인 환자 (‘4. 일반적주의’ 참조)
- 5) 이 약은 황색4호(타르색소), 황색5호(산설텔로우 FC, Sunset Yellow FC)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

8433명의 과민성방광 환자들이 임상시험에서 이 약을 투여받았다. 이 중 5648명은 22상 임상시험에서 적어도 1회 이 약을 복용했고, 622명의 환자들은 적어도 1년(365일) 이상 이 약을 복용했다. 3 개의 12주 3일 이중 눈가림 위약 대조 시험들이 있어 환자 중 88%가 이 약 투여를 완료했고, 환자 중 이중 위약 대조 때문에 중단했다. 대부분의 이상반응들은 중증도가 경증에서 중등도였다. 3 개의 12주 3일 이중 눈가림 위약 대조 시험 이중 이 약 50mg을 투여 받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 빈맥(1.2%)과 요로감염(0.9%)이었다. 빈맥은 이 약 50mg 투여 환자 중 0.1%에서 투여중단에 유발했다. 요로감염은 이 약 50mg 투여 환자들에서 투여중단에 유발하지 않았다. 중대한 이상반응은 심방세동(0.2%)을 포함한다. 1년 (장기) 황색다조약무스카린 결합제 대조 시험에서 관찰된 이상반응들은 3 개의 12주 3일 이중 눈가림 위약 대조 시험에서 관찰된 것들과 유형 및 중증도에서 유사했다. 아래 표는 3 개의 12주 3일 이중 눈가림 위약 대조 임상시험들에서 관찰된 이상반응들을 제시한다. [표1] 3 개의 12주 3일 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)
간염	요로감염	질 감염	
안과계			안경 부종
심장계	빈맥	두근거림 심방세동 혈압상승	
소화기계	소화불량 위염	소화불량 위염	입술 부종
피부 및 피하조직계	발진	두드러기 발진 반점발진 구강발진 가려움	백혈구파괴성 혈관염 자반
근골격계	관절부종	관절부종	
비소생식기계	의문질기려움 발양		
대사 및 영양계	γ-GTP 증가 SGOT 증가 SGPT 증가		

2) 아시아인 임상시험에서 보고된 이상반응 1103명 아시아인과의 과민성방광 환자들이 임상시험에서 이 약을 투여받았다. 12주 3일 다기관 무작위 이중 눈가림 위약 및 황색대조, 맹맹군 시험 이중 이 약 50mg을 투여 받은 아시아 환자들에서 보고된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도 ≥2.0%)은 구강건조(4.1%)이었다. 이 약 50mg 환자군의 구강건조의 발생빈도는 위약 환자군(4.4%)과 비슷하였다. 하지만 황색대조의 투여 환자군(8.1%) 과 비교 시에는 이 약 50mg 환자군의 구강건조의 발생빈도가 낮아 났고, 이는 항무스카린제제의 약리학적 효과와 일치한다.

전문의약품

아래 표는 12주 3일 다기관 무작위 이중 눈가림 위약 및 황색 대조 맹맹군 시험에서 관찰된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도 ≥2.0%)을 제시한다. [표2] 12주 3일 다기관 무작위 이중 눈가림 위약 및 황색 대조, 맹맹군 시험에서 관찰된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도 ≥2.0%)

	위약 (n = 366)	이 약 50 mg (n = 366)	황색대조(플러티도인) (n = 371)
전체	63 (17.2%)	58 (15.8%)	79 (21.3%)
소화기계 구강건조	30 (8.2%)	33 (8.9%)	49 (13.2%)
	16 (4.4%)	15 (4.1%)	30 (8.1%)

3) 위약: 시판용 경험에서 보고된 이상반응

다음의 이상반응은 전 세계에서 시판 후 자발적으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도와 이 약과의 인과관계는 확실하게 밝혀지지 않았다.

- 신장 및 비뇨기계: 요로증
- 소화기계: 오심, 변비, 설사
- 피부 및 피하조직계: 혈관부종
- 정신계: 불면증, 불안정성
- 신경계: 어지러움, 두통

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 자발사를 위하여 6년동안 3,145명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현은 인과관계와 상관없이 5,189/63,314명, 총 185건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관 있는 중증도 이상 사례(0.39%/31/3,145명, 33건)	인과관계를 배제할 수 없는 중증도 약물이상반응(0.32% (0/3,145명, 10건)
때때로 (0.1~5% 미만)	비뇨기계 질환	요로증	요로증
	비뇨기계 질환	농뇨, 방광결석 방광염, 신결석, 요로 감염, 요로결석, 혈뇨	농뇨, 방광염, 혈뇨
	신장질환	악성근성생식기신 손상, 방광염, 악성암, 직장암	-
	대사 및 영양 질환	당뇨병, 당뇨병악화	-
	시각장애	백내장, 녹내장	녹내장
	중증 및 말초신경계 장애	소뇌성운동실조, 이차이상, 척추관협착	-
	근육 - 골격계 장애	골절	-
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 저혈압	고혈압
	호흡기계 질환	폐렴, 폐색전	폐렴
	기타 용어	수술적 위염	-
	위장관계 장애	위염	위염
	전신적 질환	말초부종	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상되지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상되지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관 없는 예상하지 못한 이상사례(0.39%/31/3,145명, 12건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상되지 못한 약물이상반응 1.59%/50/3,145명, 55건)
때때로 (0.1~5% 미만)	비뇨기계 질환	배뇨질환, 요실금, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변회복감소	배뇨질환, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변회복감소
	전신적 질환	가슴통증, 말초부종	-
	시각장애	시각이상	-
	비뇨기계 질환	악근, 열결부종, 농뇨, 방광결석, 방광염, 신결석, 요로결석, 신장염, 요로염	혈뇨, 악근, 열결부종, 농뇨, 방광결석, 방광염, 신결석, 요로결석, 신장염, 요로염
	전신적 질환	동통증, 무력증, 체온감각이상, 전신부종	가슴통증, 말초부종, 체온감각이상, 전신부종
	위장관계 장애	복통, 대장염, 설염, 위산도역류, 위염, 위염, 치주파괴	복통, 입술마름
	대사 및 영양 질환	갈증, 당뇨병, 간성인, 당뇨병악화, 상체비만형의지대사장애, 체중감소	갈증, 간성인
	생식기능장애 (남성)	정맥이상, 고환통증, 부고환염, 사정기능상, 사후부탈장, 전립선과형성	정맥이상, 부고환염
	시각장애	백내장, 녹내장	시각이상, 녹내장
	신장질환	악성근성생식기 신생, 방광염, 악성암, 직장암	-
	중증 및 말초신경계 장애	감각이상, 소뇌성 운동실조, 인지장애, 척추관협착	감각이상, 인지장애
	호흡기계 질환	상기도감염, 인두염, 폐렴, 폐질환, 호흡곤란	폐렴, 호흡곤란
	근육 - 골격계 장애	골절, 골괴종, 근육통증, 관절염	관절염
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 기립성 저혈압, 저혈압	고혈압, 기립성저혈압
	정신질환	발기부전, 성욕감소, 식욕부진	발기부전, 성욕감소, 식욕부진
	간 및 담도계 질환	담석증, 자반간	-

드물게 (0.1% 미만)	기타 용어	수술적중증, 전립선특이(용량증가)	-
	피부와 부속기관 장애	급성두드러기, 피부반석	급성두드러기, 피부반석

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 50mg 또는 100mg 용량에서 생애에 따라 모든 전제 그룹으로 평가했을 때 심방동수에 대해 개별적으로 보정된 QT 간격(QTc) 간격에 영향이 없었다. 하지만 QT 연장의 알려진 병력이 있는 환자를 모든 QT 간격을 임상시험하는 것으로 알려진 약화물을 복용하고 있는 환자들에게는 주의하여 처방하여야 한다. Thorough QT(TQT) 시험(평균 연령 33세의 건강한 남성 34명 및 건강한 여성 34명)에서 이 약 50mg(치료용량), 100mg, 200mg(치료용량)을 1일 1회 빈복투여 시 QTc 간격에 미치는 영향을 평가했다. 무사물류시 400mg 이 황색 대조군으로 사용되었다. 이 약 50mg 및 100mg 용량을 투여받은 남성과 여성 모두에서 어떤 시험에서든 단독 95% 신뢰구간의 시험이 10 msec를 초과하지 않았다. 이 약 50mg 용량을 투여 받은 여성들에서 복용 5시간 후 QTc 간격에 대한 위약과의 평균 차이는 3.67msec(단측 95% CI 상한 5.72msec)이었다. 남성들에서 이 차이는 2.68msec(단측 95% CI 상한 4.90msec)이었다. 200mg 용량에서는 남성에서는 어떤 시험에서든 QTc 간격이 10 msec를 넘지 않은 반면 여성에서는 단측 95% 신뢰구간의 시험이 0.5~6.41나 사이에 10 msec를 초과하였고, 평균 95% 10.42msec(오인된 5나간배에 위약으로부터의 최대 차이를 나타냈다)(단측 95% CI 상한 13.44msec). QTc와 QTc의 결과는 QT와 일치했다. 이 TQT 시험에서 50mg 부터 200mg 용량 범위에서 ECG의 심박동수를 용량과 존속으로 증가시켰다. 건강한 피험자에서 위약과의 최대 평균 차이는 이 약 50mg에서 6.7 bpm 부터 200mg에서 17.3 bpm 까지의 범위를 나타냈다. 2) 이 약은 혈압을 상승시킬 수 있다. 이 약을 복용중인 환자(특히 고혈압 환자)는 3개월 할 및 주기적 혈압을 측정해야 한다. 3) 3 개의 12주 3일 이중 눈가림 위약 대조 시험들을 통틀어 이 약 50mg 1일 1회 투여 받은 과민성방광 환자(맹맹군인 594명에서) 환자 수 약 1bpm 수 축소기 혈압/이완기혈압 (SDP/DBP) 약 1mmHg 이하의 위약과의 평균 차이에서의 증가가 관찰되었다. 맥박수 및 혈압의 변이는 연구에서 중대 시 회복되었다. 4) 이 약은 27기 고혈압 환자(수축압 ≥180mmHg 또는 이완압 ≥100mmHg)에 대해서는 연구된 자료가 제한적이다. 5) 이 약을 투여받은 환자들에 대한 시판 후 경험에 의하면 방광수축제와 유사한 과민성방광 치료를 위해 항무스카린 제제를 복용중인 환자들에서 자발적으로 보고되었다. 방광수축제 환자에 대한 통제한 안전성 평가 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자는 요로증 증가가 임상적으로는 없지만, 임상적으로 유의한 방광수축제 환자에 이 약을 투여 시 주의를 기울여야 한다. 또한 과민성방광 치료를 위해 항무스카린 제제를 복용중인 환자에게 이 약을 투여 시에도 주의를 기울여야 한다. 6) 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, 우리딘 아민산-글루쿠로노실전이효소(UGT), 유수 수송체 P-당백(P-gp) 및 유미 유기성 약인 수송체(OCT1/OCT2, OCT2 및 OCT3)의 기질이다. 2) 산체내(in vivo) 시험 결과, 이 약과 CYP 중증도 또는 수송체 중 하나를 저해하거나 유도하거나 그것의 기질의 변이는 연구에서 중대 시 회복되었다. 3) CYP2D6의 유전적 다형성은 이 약의 평균 혈장 농도에 최소의 영향을 미친다. 따라서 CYP2D6 저해제와 함께 투여하거나 CYP2D6 대사자 저하된 환자들에게 투여할 때 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 4) 건강한 자립자에서, 이 약의 노출(AUC)은 P-gp의 강력한 저해제인 케토코날의 존재 하에서 1.8배 증가하였다. 이 약이 CYP3A4 또는 P-gp의 저해제와 병용투여 할 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 이트코날, 케토코날, 리토나비어, 클라트리모다신과 같은 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 중인 경증 또는 중증도의 신장애(GFR 30~89mL/min/1.73m² 또는 중증의 간장애(Child-Pugh class A) 환자들에게는 권장용량은 식약과 무관 하 1일 1회 25mg이다. 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 중인 중증도의 신장애 (GFR 15~29mL/min/1.73m² 또는 중증도의 간장애(Child-Pugh class C) 환자들에서는 투여가 권장되지 않는다. 5) CYP3A4 및 P-gp을 유도하는 기질은 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 그러나 라베파신 또는 타 CYP3A4 및 P-gp 유도제(가 치료용량 하에서 투여 될 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 6) 건강한 자립자에서, CYP2D6에 대한 이 약의 영향력은 중등도이다. 지오라진, 1°C형 항부정맥약(예: 플레카티드, 프로파제네), 삼환형항우울제(예: 이트라아진)와 같은 흡은 치료용량을 갖고있으며 CYP2D6에 의해 유전적으로 대시되는 약물들과 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 모든 개별적으로 용량이 적정하는 CYP2D6 가질과 병용투여 될 시에도 주의를 기울여야 한다. 7) 이 약은 P-gp의 약한 저해제이다. 이 약과 다량의 병용요법을 사용하는 환자들은 처음에는 최저용량의 다극성을 약화하고, 혈청 다극성 농도를 모니터링하여 원하는 임상효과를 얻기 위한 다극성 용량의 적정성이 사용해야 한다. 이 약을 다비기트과 같은 민감한 P-gp의 가질과 병용투여 할 시에는 이 약의 P-gp에 대한 저해력을 고려해야 한다. 8) 이 약이 솔리테나신, 텔로시나신, 외비린, 메트로프린 또는 에티나메스트라디올과 레보노르시스트렐을 함유하는 복합 경구형 피임제와 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

- 1) 임부 임부에게 이 약을 사용한 사례는 제한적이다. 동물시험에서는 생식 독성이 나타나지 않았다. 기타 21형 할 때, 따라서 이 약은 임신 중 또는 임신 하지는 잠재적 임신 가능한 여성에게는 투여가 권장되지 않는다. 2) 수유부에 대한 투여 이 약은 사람 모유에 분비되는지 알지하지 않았다. 이 약은 젖에서 유출은 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부는 투여하지 않는다. 3) 소아에 대한 투여 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.

- 7. 과량투여시의 조치 이 약은 건강한 자립자들에게 400mg 단회 투여 시 두근거림(피하지 6명 중 1명)과 100bpm(문당심박동수)이 넘는 맥박수 증가(피하지 6명 중 3명)가 보고되었다. 이 약을 건강한 자립자(가 300mg까지)에 10일 동안 빈복 투여 시 맥박수와 수축기 혈압이 상승되었다. 과량투여에 대한 차이는 다중치이고 보조적이어서 한다. 과량투여가 발생한 경우 맥박수, 혈압, 그리고 ECG 모니터링이 권장된다. 8. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다. 2) 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다. 3) 의약품동등성시험 정보

가. 품목시험 시험의 메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론)주식회사제형회사인스)과 대조 메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론)한국아이스라엘사제형회사)을 2x4 반복 교차시험으로 각 18명 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 3명의 혈청 미라베그론을 측정한다. 대조와 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수가 50% 이다. 비교평가 항목(AUC)을 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90%신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목(C_{max})을 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치는 log 0.80에서 log 1.25 이내에서, 변동계수 50%에 해당하는 C_{max}의 로그변환된 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.6894에서 log 1.4319 이내이며, 비교평가 항목(C_{max})의 로그변환된 평균치 치를 통계처리하여 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	메타기카사방정50밀리그램 (미라베그론)	186.3 ±76.0	24.84 ±15.09	4.00 (2.00~ 5.00)	26.55 ±5.69
	[한국아이스라엘사제형]				

시험약	메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론) [주식회사제형회사인스]		200.1 ±71.4	29.21 ±16.50	4.00 (2.00~6.00)	27.33 ±6.19
	90% 신뢰구간 ¹⁾					
기준	AUC	log 0.8 ~ log 1.25	log 0.8984 ~1.1821	log 1.0089 ~1.3393	-	-
	C _{max}	log 0.6894~log 1.4319 (변동계수 ²⁾ 50%)				
로그변환된 평균치의 치						
(AUC, C _{max} , T _{1/2} ; 평균값±표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=31)						
AUC: 투약기간부터 최종혈중농도 정지시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 도달시간 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 T _{1/2} : 말단 소실 반감기 ¹⁾ 비교평가항목을 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간 ²⁾ 대조의 C _{max} 의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) =100(Avg 로그변환된 대조약 C _{max} 의 제곱근표준편차) ² -1						

나. 시후시험 시험의 메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론)주식회사제형회사인스)과 대조 메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론)한국아이스라엘사제형회사)을 2x4 반복교차시험으로 각 18명 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 29명의 혈청 미라베그론을 측정한다. 대조와 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수가 37% 이었다. 비교평가 항목(AUC)을 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90%신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목(C_{max})을 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치는 log 0.80에서 log 1.25 이내로, 변동계수 37%에 해당하는 C_{max}의 로그변환된 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.76170에서 log 1.3219 이내이며, 비교평가 항목(C_{max})의 로그변환된 평균치 치를 통계처리하여 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론) [한국아이스라엘사제형]	128.7 ±52.6	11.15 ±6.25	5.00 (2.00~6.00)	31.64 ±8.22
시험약	메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론) [주식회사제형회사인스]	119.4 ±45.9	11.38 ±6.32	5.00 (3.00~12.00)	33.33 ±11.25
기준	90% 신뢰구간 ¹⁾	log 0.8 ~ log 1.25	log 0.8798 ~0.9895	log 0.8944 ~1.1322	-
	AUC	log 0.7617~log 1.3129 (변동계수 ²⁾ 37%)			
로그변환된 평균치의 치					
(AUC, C _{max} , T _{1/2} ; 평균값±표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=29)					
AUC: 투약기간부터 최종혈중농도 정지시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 도달시간 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 T _{1/2} : 말단 소실 반감기 ¹⁾ 비교평가항목을 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간 ²⁾ 대조의 C _{max} 의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) =100(Avg 로그변환된 대조약 C _{max} 의 제곱근표준편차) ² -1					

적 이 약은 주식회사제형회사인스 메타그로스사방정50밀리그램(미라베그론)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전정용 주식회사제형회사인스)에 위탁 제조하였음

10. 기타

- 1) 발암성 시험에서 독성 표적 장기를 확인했는데, 임상적 관찰과 일치한다. 간, 호르몬의 일시적 상승과 간세포 변화와 및 클리노이드의 감소가 컷트에서 관찰되었다. 심박동수의 증가가 컷트, 토끼, 개, 그리고 원숭이에서 관찰되었다. In vivo에서 유전독성 및 발암성 시험들은 유전독성 또는 발암성 징후가 없었다.
- 2) 수태능에 대한 효과는 아-시험(사람 동물 용량인 MFPO(사람 최대관용량) 보다 19배 높다)에서 보여지지 않았다. 토끼, 개, 및 발암시험에서의 주요 관찰은 MFPO 관찰 시 보다 높은 전신노출에서 심장 기형(대동맥확장, 심장 비대)을 포함한다. 추가적으로 토끼에서 MFPO 관찰 시 보다 14배 높은 전신노출에서 배 기형(배 부비관 부종과 착상 후 유산)이 관찰되었고, MFPO 관찰 시 보다 22배 높은 전신노출에서는 골다공증에 대한 기작적인 효과(골다공증, 골절, 골화한 골조직, 성골, 종족 수의 감소)가 보고되었다. 관찰되지 않지 독성은 모체독성과 관련된 용량에서 나타났다. 포유류 관찰된 심장기형은 메타 1 이드레벨인수용체의 활성화를 통해 매개되는 것으로 보인다.
- 3) 방사능-표지된 이 약으로 수행된 약물동태시험에서 호화물과 및/또는 대 시체들이 투여 4시간 후 형성농도보다 17배 높은 농도의 컷트의 유출은 분비되었다.

■ 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

■ 포장형태: 90정

■ 제조원: 삼진제약(주) - 경기도 화성시 화성읍 제약공단길 52(제조의례자) 주식회사제형회사인스) - 서울특별시 서초구 서초1로 24(제조의례자)

※ 본 첨부서 문안 개정일자(2022년 11월 25일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.samjinpharm.co.kr) 또는 소비자상담실(수상자부민 전화 080-082-11234)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국약물관리안전관리법에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

※ 사용기간이 경과되었거나 변질·변태·오염되었거나 손상된 의약품은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 사용기간이 지난 약품을 사용하지 않도록 합니다.

※ 의사·약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 제품의 사용기한은 제품포장에 따로 표기되어 있습니다.

※ 충분한 의의 물과 함께 복용하십시오.

※ 포장을 개봉하여 복용시 가름 장자에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으나 복용 시 장자에 포장물이 있는지 꼭 확인하시고 복용하십시오.