

과민성 방광 치료제

미라엠서방정 **50mg**
(미리베그루)

(미라베그론)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

- 50.0mg
- 첨가제(타르색소) : 황색4호, 황색5호, 청색2호
- 기타첨가제 : 부틸하이드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 염화나트륨, 오파드620026, 콜로이드성인산화규소,
히드록시 프라피셀룰로스

【성상】 노란색의 타원형 필름코팅 서방정

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

구분	중증도	강력한 CYP3A 저해제 ^{a)}	
		저해제 무	저해제 유
신장장애 ^{b)}	경증	50 mg	25 mg
	중등도	50 mg	25 mg
	중증	25 mg	권장되지 않는다
간장장애 ^{c)}	경증	50 mg	25 mg
	중등도	25 mg	권장되지 않는다

(1) 경증: GFR 60~89 mL/min/1.73m²; 중등도: GFR 30~59 mL/min/1.73m²; 중증: GFR 15~29 mL/min/1.73m²

(2) 경증: Child-Pugh Class A; 중등도: Child-Pugh Class B. (3) 강력한 CYP3A 저해제는 '5) 상호작용' 참조

1. 다음의 환자에는 투

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분

- 2) 심한 경우 심정지와 유사하며, 가슴 등의 시계가 보기도었기 때문에 증상이 악화될 수 있다.
- 3) 환자의 현재는 신중히 투여한다.
- 4) 신생아 또는 후천성 QT 연장 환자(4) 일반병적 주의 참조
- ① 이 약은 의약품 허가서 임상시험 결과 QT 연장과 양친 상관성이 없는 것으로 밝혀졌다. 하지만 임상시험에 QT 연장 병력이 있거나 QT 연장 가능한 약물을 복용중인 환자가 포함되고 있으므로 이러한 환자들에 대한 이 약의 효능은 알려져 있지 않고, 따라서 이 약을 투여 시 주의를 기울여야 한다.
- ② 이 약은 어떤 환자에서 나타내서는 연구되지 않았으므로 투약이 권장되지 않는다.
- 말기 신장 질환 환자($\text{CrCl} < 5\text{ml/min/1.73m}^2$) 또는 혈액투석을 요하는 환자 - 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class C)
- ③ 이 약은 cyclosporin과 상호작용할 가능성이 있으므로 환자를 투여하기 권장하지 않는다.
- 간질환 CP3A4를 통해 배설되는 중증의 신장애 환자 ($\text{GFR } 5 \sim 29\text{ml/min/1.73m}^2$) - 간질환 CP3A4가 배설되는 병용투여 중인 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class B)
- ④ 병용 투여시 효과 및 과다반응 위험 자료를 위해 항우울제인 제제를 복용중인 환자 (4 일반병적 주의 참조)
- ⑤ 이 약은 황색소변 유발, 황색소변(섀넬로유 CF, Serran Yellow FCF)을 유발할 수 있으므로 이 성분에 과민하거나 갈레리크가 병역이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
- 3) 임상시험
- 1) 국외임상시험에서 보고된 이상반응
 - 843명의 과다반응 환자에서 임상시험에서 이 약을 투여받았다. 이 중 5648명에서는 273명 임상시험에서 적어도 1회 이 약을 복용하고 622명의 환자들중 적어도 1년(365일) 이상 이 약을 복용했다. 3개의 12시간 작용 기간의 투약과 대조 시험에서 환자 중 88%가 이 약 투여를 완료하고 환자 중 4%는 유산이나 태배에 죽었다. 대부분의 이상반응들은 그 증상과 강도가 중등도였다. 3기의 12시간 작용 기간 투약, 위약 대조 시험 중 환자 이 약 50mg을 투여 받은 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구토(1%)와 두통(1.2%), 그리고 진전(1.2%)이었다. 빈맥은 이 약 50mg 투여 중 0.1%에서 투약을 중단했다. 요로감염은 이 약 50mg 투여 환자들에서 투약중단을 유발하지 않았다. 중추신계 이상반응은 신장기능(0.2%)을 표현했다. 뇌(인지) 기능 장애(요로감염과 간헐적인 대조 시험에서 관찰된)는 비슷한 증상의 3개의 12시간 작용 기간 투약 시험에서 관찰된 것과 유사한 이상반응들을 제시했다.

	혼하게(≥1/100 이고 <1/10)	혼하지않게(≥1/1,000 이고 <1/100)	드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000)
감염	오로감염	질 감염	
안과계			안검 부종
심장계	빈맥	두근거림 심방세동 혈압 상승	
소화기계		소화불량 위염	입술 부종
피부및피하조직계		두드러기 발진 반점발진 구진발진 가려움	백혈구파괴성혈관염 자반
근골격계		관절부종	
비뇨생식기계		외음질가려움 방광염	
대사 및 영양계		γ-GTP 증가 SGOT 증가 SGPT 증가	

2) 아시아 인양식 사업에서 보고된 이상반응을 이양식 사업에서 이 약을 투여받았다. 12주 3차기 대군 무작위 이중 눈금리 위약 및 활성 대조와 평형군 시험 중 이 약 50mg을 투여 받은 아시아 환자들은 보고된 주요 효과 치료와 관련된 이상반응 (빈도 $\geq 2.0\%$)은 구강진통(4.1%)이다. 이 약 50mg 환자들의 구강진통의 발생빈도는 위약 환자군(4.4%)과 비슷하였다. 하지만 구강진통과 투여 환자군(8.3%)과 투여 시에는 이 약 50mg 환자군의 구강진통의 발생빈도가 보다 높았고, 이는 항암제 처리에 의한 통증과도 일치한다. 이리므로 12주 3차기 대군 무작위 이중 눈금리 위약 및 활성 대조와 평형군 시험에서 관련된 치료와 관련된 이상반응 (빈도 $\geq 2.0\%$)을 제외한다. 12주 3차기 대군 무작위 이중 눈금리 위약 및 활성 대조와 평형군 시험에서 관찰된 주요 효과 치료와 관련된 이상반응 (빈도 $\geq 2.0\%$)은

	위약(n = 366)	이 약 50 mg(n = 366)	활성대조약(플러토딘)(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%)

3) 외국 시민후 경험에서 보고된 이상반응
다음의 이상반응은 전세계에서 시민후 자발적으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도와 이 약과의 인과관계는 확실하게 밝혀지지 않았다.
신장 및 비뇨기계: 요저류, 소화기계: 오심, 변비, 설사, 피부 및 피하조직계: 혈관부종, 정맥계: 불면증, 착란상태, 신경계: 어지러움, 두통
4) 국내 시민후 조사결과

국내에서 자신을 위하여 6명당 3,145명을 대상으로 실시한 시간 후 조사 결과 이상사례의 발현은 인과관계와 상관없이 518%(163/3,145명, 총 185건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 의물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관개별	인력관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.99%(31/3,145명, 33건)	인력관계를 통해 알 수 없는 중대한 약발상반응 0.32%(10/3,145명, 10건)
때때로(0.1~5% 미만)	비노기계 질환	요저류	요저류
드물게(0.1% 미만)	비노기계 질환	눈노, 방광결석, 방광염, 신결석, 요로감염, 요로협착, 혈뇨	눈노, 방광염, 혈뇨
	신생물	악성삼상성식기신생물, 방광암종, 악성림프종, 직장암종	-
	대사 및 영양 질환	당뇨병, 당뇨병약학	-
	시간장애	백내장, 녹내장	녹내장
	중추 및 말초신경계 장애	소뇌성운동실조, 이차러움, 척추관협착	-
	근육-골격계 장애	골절	-
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 저혈압	고혈압
	호흡기계 질환	폐렴, 폐질환	폐렴
	가타 음계	수술적중재	-
	위장관계 장애	위염	위염
	전신적 질환	말초부족	-

또한, 인과관계와 상관성은 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 다음 표에 나열하였다.

발현빈도	기관개명	연간총액 상환되는 예상지출액(이상세: 3.69%(16/3/45세, 12인)	연간총액 상환수 있는 예상지출액(이하: 5.99%(30/3/45세, 55인)
매매로(0.1~5% 미만)	비교가계 질환 전신적 질환 사각장애	비교질환, 요실금, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변요름갈소 가슴통증, 말초부종 사각이상	비교질환, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변요름갈소 - -
드물게(0.1% 미만)	비교가계 질환 전신적 질환 위장관계 장애 대사 및 영양 질환 생식기능장애(남성) 사각장애 신생물	이뇨, 얼굴부종, 뇨, 방광염, 방광결핵, 소변이상, 신결석, 요로염 등증, 무력증, 체온감각변화, 전신부종 복통, 대장염, 설염, 위산과역류, 위장염, 입술마름, 치주파괴 갈증, 갈증, 건성안, 말초부종, 상체불균형(척추이상), 체중감소 정맥이상, 고혈압증, 부갑상선, 사각기능이상, 사체부종, 전립선과대형성 백내장, 녹내장 악성신생물(가시선생물, 방광암)증, 악성림프종, 직장암	비교, 이뇨, 얼굴부종, 뇨, 방광결핵, 소변이상 가슴통증, 말초부종, 체온감각변화 복통, 입술마름 갈증, 건성안 정맥이상, 부갑상선 사각이상, 녹내장 -

중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 소뇌성운동실조, 인지장애, 척추관협착	감각이상, 인지장애
호흡기계 질환	상기도염, 인두염, 폐렴, 폐질병, 호흡기관	폐렴, 호흡기관
근육 골격계 장애	골절, 골격통, 근육염, 연골병증	관절병증
일반적 심혈관 질환	고혈압, 기립성저혈압, 저혈당	고혈압, 기립성저혈압
정신질환	발기부전, 성욕감소, 식욕부진	발기부전, 성욕감소, 식욕부진
간 및 담도계 질환	담석증, 지방간	-
기타 용어	수술적중재, 전립선색취이항원증가	-
피부와 부속기관 장애	금성두드러기, 피부변색	금성두드러기, 피부변색

4. 일반적 주의

- [illegible]

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-72h} (ng \cdot hr/mL)$	$C_{max} (ng/mL)$	$T_{max} (hr)$	$t_{1/2} (hr)$
대조약	베타메타글락타제 50밀리그램 (미란테그론) [한국의약품정보시스템] [한국의약품정보시스템] [한국의약품정보시스템]	185.3±76.0	24.84±15.09	4.00(2.00-5.00)	26.55±5.69
시험약	베타메타글락타제 50밀리그램 (미란테그론) [한국의약품정보시스템] [한국의약품정보시스템] [한국의약품정보시스템]	200.1±71.4	29.21±16.50	4.00(2.00-6.00)	27.33±6.19
기준	90% 신뢰구간*				
	AUC_{0-72h} log 0.8-1.25 C_{max} log 0.6984-log 1.437(변동계수** 53%)	log 0.99984-1.1821	log 1.0089-1.3938	-	-
로그변환한 평균치의 차		log 1.0863	log 1.1858		

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
 ** 대조약 C_{max} 의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) = $100 \cdot \exp\{(\text{로그변환한 대조약 } C_{max} \text{의 개체내 표준편차})^2 - 1\}$

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC_{0-t_{max}}, C_{max}, t_{1/2}: 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=3)

** 대조와 C₁ 의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) = $100 \sqrt{\exp\left\{\frac{1}{n} \left[\ln \left(\frac{C_{max}}{C_{min}} \right) \right]^2 \right\}} - 1$

나. 식후수용
식후수용 배타그린상방정50일그림(미라배그린) [주식회사세유원시어연구소] 대조와 배타그린상방정50일그림(미라배그린) [한국아스팔트소재학회]를 2×4 분할교차시험으로 각 농역 각각한 상에배기복식 경구투여하여 29일간의 혈중 마비배그린을 측정한 결과, 대조와 C₁의 시험대처가 개체내 변동수가 3.7% 이었다. 비교표기 항목치(AUC)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내이며, 비교표기 항목치(C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동수 3.7%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7617에서 log 1.3129 이내이며, 약효동등성시험기준 제7조제4항에 따라 생물동등성을 인정하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{C_{7h}-T_{max}} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	베타미가사발정50밀리그램(미라베그론) [한우이스탈라스제약(주)]	128.7±52.6	11.15±6.25	5.00(2.00~8.00)	31.64±8.22
시험약	베타미가사발정50밀리그램(미라베그론) [주식회사제뉴원사이언스]	119.4±45.9	11.38±6.32	5.00(3.00~12.00)	33.33±11.25
기준	90% 신뢰구간 ^{a)}	log 0.8798~0.9985	log 0.8944~1.1322	-	-
	AUC _{C_{7h}} log 0.8~log 1.25 C _{max} log 0.7617~log 1.3129(변동계수 ^{b)} 37%)				
로그변환한 평균치의 차		log 0.9373	log 1.0063		

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도 T_{max}: 최고혈중농도 도달시간 t_{1/2}: 말단 소실 반감기
^{a)} 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
^{b)} 대조약 C_{max}의 이상치 개수에 개체 내 변동계수(%) = 100 / exp{[로그변환한 대조약 C_{max}의 개체내 표준편차]²-1}

AUC_{0-∞}: 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도 T_{max}: 최고혈중농도 도달시간 t_{1/2}: 말단 소실 반감기
(AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{1/2}: 평균값±표준편차; T_{max}: 중앙값(범위), n=29)

** 대조약 C₀ 의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) = $100 \times \exp((\text{로그변환한 대조약 } C_{\max} \text{의 개체내 표준편차})^2 - 1)$

주1). 이 약은 주식회사세뉴원사이언스 베타그론사(병정50밀리그램(미라베그론)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 주식회사세뉴원사이언스에 위탁 제조하였음.

1) 비임상 시험에서 독성 표적 장기를 확인했는데, 임상적 관찰과 일치하다. 가 효소에서의 일시적 상승과 가세포 변화(괴사 및 글리코겐인자의 감소)가 랫드에서 관찰되었다.

심반동수이 증가가 렛트 토끼 개 그리고 원숭이에서 관찰되었다. In vivo에서 유전독성 및 발암성 시험들의 유전독성으로부터 양성 반응은 재현성이 없었음에도 불구하고, 이 실험들은 유전독성을 나타내었다.

2) 주대응에 대한 효과는 아-치수량시험 등응률(= MHRD(사람 최대관정용량) 보다 1배 높다.)에서 보여지지 않았다. 특히 태아 발달시험에서의 주요 관찰은 MHRD 관찰 시보다 36배 높은 정신-출애-신장 기형(매분당배하자 신장비대증)을 표출한다. 추가적으로 투기에서 MHRD 관찰 시보다 11배 높은 정신-출애-신장 기형(매 분당 배하)

[illegible]

감소가 보고되었다. 관찰된 배터지 특성은 모체특성과 관련된 용량에서 나타났다. 토기에서 관찰된 심장기형은 배터10드레를 연속용치의 활성현상을 통해 매개되는 것으로 보인다.

3) 방사능 표지된 이 약으로 수행된 약물동태시험에서 모하랍을 및/또는 그 대사체들이 투여 4시간 후 혈장농도보다 1.7배 높은 농도로 뱃속의 유즙으로 분비되었다.

【포장단위】 90 청/상자(10청/PTP X 9) 【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【제조사】 주식회사제뉴원사이언스 / 세종특별자치시 전의면 신단길 245 【제조의뢰자】 (주)마더스제약 / 경상북도 경산시 진량읍 공단6로24길 18

※ 제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

* 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오손된 제품이 발견될

※ 장서이탈(2021.12.08) 이후 변경된 내용이나 대체해 품목추가 또는 시그니처용 분리(070, 7457, 9910)로 무역허가제나 또는 시표이탈품아전환, 이양품특허전환 시스템

* 작성일자(2021.12.08) 이후 반영된 내용이다. 자세한 문의하기 또는 신고사항은 070-7437-8819로 문의하시거나 또는 [국립중앙도서관 누리집](http://necnu.mfds.go.kr) (<http://necnu.mfds.go.kr>)에서 확인할 수 있습니다.

* 부작품 보고 및 피해구제 신청 : 한국음악저작권위원회(1644-6223, 14-3330) 작성일 : 2021년 12월 08일
