전문의약품

항무스카린제

분류번호: 259

베타믹 서방정 50mg

(미라베그론)

[원료약품 및 분량] 1정 중

· 유효성분: 미라베그론(별규) ······ 50.0mg

· 첨가제(타르색소): 청색2호, 황색4호, 황색5호

· 기타 첨가제: 부틸히드록시톨루엔, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 염화나트륨, 오파드라이AMBII노란색(88A620026), 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

[성 상] 노란색의 타원형 필름코팅 서방정

[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 일일권장용량 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) 경증: GFR 60~89 mL/min/1.73m^2; 중등도: GFR 30~59 mL/min/1.73m^2; 중증: GFR 15~29 mL/min/1.73m^2.

(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) 중증의 조절되지 않는 고혈압 환자 (수축기 혈압 ≥180mmHg 및/또는 이완기 혈압 ≥110mmHg)

3) 심각한 심장질환 환자(혈압 상승 등의 사례가 보고되었기 때문에 증상이 악화될 수 있다.)

2. 다음의 환자에는 신중히 투여할 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 기울여야 한다.

2) 이 약은 아래 환자군에 대해서는 연구되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

- 말기 신장 질환 환자 (GFR <15mL/min/1.73m^2 또는 혈액투석을 요하는 환자)
- 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class C)

3) 이 약은 효소저해제와 상호작용이 있으므로 아래 환자군에서는 투여가 권장되지 않는다.

- 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중증의 신장애 환자 (GFR 15~29mL/min/1.73m^2)
- 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중등도의 간장애 환자 (Child-Pugh class B)

4) 방광출구폐쇄 환자 및 과민성방광 치료를 위해 항무스카린 제제를 복용중인 환자 ('4. 일반적주의' 참조)

5) 이 약은 황색4호(타르트라진), 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

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 경증에서 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 심방 세동(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 이상반응들을 제시한다.

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

	흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	흔하지 않게 (≥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
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 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 이상반응 (빈도 ≥2.0%)은 구강건조(4.1%)이었다. 이 약 50mg 환자군의 구강 건조의 발생빈도는 위약 환자군(4.4%)과 비슷하였다. 하지만 활성대조약 투여 환자군(8.1%) 과 비교 시에는 이 약 50mg 환자군의 구강건조의 발생빈도가 보다 낮았고, 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 ≥2.0%)을 제시한다.

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

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

3) 외국 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

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

· 신장 및 비뇨기계 : 요저류

· 소화기계 : 오심, 변비, 설사

· 피부 및 피하조직계 : 혈관부종

· 정신계 : 불면증, 착란상태

· 신경계 : 어지러움, 두통

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년동안 3,145명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현은 인과관계와 상관없이 5.18%(163/3,145명, 총 185건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.99%(31/3,145명, 33건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.32%(10/3,145명, 10건)
때때로 (0.1~5% 미만)	비뇨기계 질환	요저류	요저류
드물게 (0.1% 미만)	비뇨기계 질환	농뇨, 방광결석, 방광염, 신결석, 요로감염, 요로협착, 혈뇨	농뇨, 방광염, 혈뇨
	신생물	악성남성생식기신생물, 방광암종, 악성림프종, 직장암종	-
	대사 및 영양 질환	당뇨병, 당뇨병악화	-
	시각장애	백내장, 녹내장	녹내장
	중추 및 말초신경계 장애	소뇌성운동실조, 어지러움, 척추관협착	-
	근육-골격계 장애	골절	-
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 저혈압	고혈압
	호흡기계 질환	폐렴, 폐질환	폐렴
	기타 용어	수술적중재	-
	위장관계 장애	위염	위염
	전신적 질환	말초부종	-

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

빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 3.69%(116/3,145명. 124건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.59%(50/3,145명. 55건)
때때로 (0.1~5% 미만)	비뇨기계 질환	배뇨질환, 요실금, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변흐름감소	배뇨질환, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변흐름감소
	전신적 질환	가슴통증, 말초부종	-
	시각장애	시각이상	-
드물게 (0.1% 미만)	비뇨기계 질환	야간뇨, 얼굴부종, 농뇨, 방광결석, 방광불편, 소변이상, 신결석, 요로협착	혈뇨, 야간뇨, 얼굴부종, 농뇨, 방광불편, 소변이상
	전신적 질환	등통증, 무력증, 체온감각변화, 전신부종	가슴통증, 말초부종, 체온감각변화
	위장관계 장애	복통, 대장염, 설염, 위식도역류, 위장염, 입술마름, 치주파괴	복통, 입술마름
	대사 및 영양 질환	갈증, 당뇨병, 건성안, 당뇨병악화, 상세불명의지질대사장애, 체중감소	갈증, 건성안
	생식기능장애(남성)	정액이상, 고환통증, 부고환염, 사정기능상실, 서혜부탈장, 전립선과형성	정액이상, 부고환염
	시각장애	백내장, 녹내장	시각이상, 녹내장
	신생물	악성남성생식기신생물, 방광암종, 악성림프종, 직장암종	-
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 소뇌성운동실조, 인지장애, 척추관협착	감각이상, 인지장애
	호흡기계 질환	상기도감염, 인두염, 폐렴, 폐질환, 호흡곤란	폐렴, 호흡곤란
	근육-골격계 장애	골절, 골격통, 근섬유통, 관절병증	관절병증
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 기립성저혈압, 저혈압	고혈압, 기립성저혈압
	정신질환	발기부전, 성욕감소, 식욕부진	발기부전, 성욕감소, 식욕부진
	간 및 담도계 질환	담석증, 지방간	-
	기타용어	수술적중재, 전립샘특이항원증가	-
	피부와 부속기관 장애	급성두드러기, 피부변색	급성두드러기, 피부변색

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 활성대조약으로 사용되었다.

이 약 50mg 및 100mg 용량을 투여받은 남성과 여성 모두에서 어떤 시점에서도 단측 95% 신뢰구간의 상한이 10msec을 넘지 않았다. 이 약 50mg 용량을 투여 받은 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 시점에서도 QTcI 간격이 10msec을 넘지 않은 반면 여성에서는 단측 95% 신뢰구간의 상한이 0.5~6시간 사이에 10msec을 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 증가 시켰다. 건강한 피험자에서 위약과의 최대 평균 차이는 이 약 50mg에서 6.7bpm 부터 200mg에서 17.3bpm 까지의 범위를 나타냈다.

2) 이 약은 혈압을 상승시킬 수 있다. 이 약을 복용중인 환자(특히 고혈압 환자)는 기저 혈압 및 주기적 혈압을 측정해야 한다.

3) 3개의 12주 3상 이중눈가림, 위약 대조 시험들을 통틀어 이 약 50mg 1일 1회를 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.

4) 이 약은 2기 고혈압 환자들(수축압 ≥160mmHg 또는 이완압 ≥100mmHg)에 대해서는 연구된 자료가 제한적이다.

5) 이 약을 투여받은 환자들에 대한 시판 후 경험에 의하면 방광출구폐쇄 환자 및 과민성방광 치료를 위해 항무스카린 제제를 복용중인 환자들에서 요저류가 보고되었다. 방광출구폐쇄 환자에 대한 통제된 안전성 평가 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 요저류 증가가 입증되지는 않았지만, 임상적으로 유의한 방광출구폐쇄 환자에게 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 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 수송체 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 신장애(GFR 30~89mL/min/1.73m^2)또는 경증의 간장애(Child-Pugh Class A) 환자들에서의 권장용량은 식사와 무관하게 1일 1회 25mg이다. 이 약은 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여 중인 중증의 신장애 (GFR 15~29mL/min/1.73m^2)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 투여될 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 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 또한 개별적으로 용량이 적정되는 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 관련될 수 있다.

6. 임부, 수유부, 소아에 대한 투여

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.

2) 수유부에 대한 투여

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

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(분당 심박동수)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 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

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

9. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 공복시험

시험약 베타그론서방정50밀리그램(미라베그론)[주식회사제뉴원사이언스]과 대조약 베타미가서방정50밀리그램(미라베그론)[한국아스텔라스제약(주)]을 2×4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 31명의 혈중 미라베그론을 측정한 결과, 대조약 C$_{max}$의 시험대상자 개체 내 변동계수가 50% 이었다. 비교평가 항목치(AUC$_t$)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목치(C$_{max}$)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 50%에 해당하는 C$_{max}$의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.6984에서 log 1.4319 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목			
		AUC$_{0-72hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	베타미가서방정50밀리그램 (미라베그론) [한국아스텔라스제약(주)]	185.3±76.0	24.84±15.09	4.00 (2.00~5.00)	26.55±5.69
시험약	베타그론서방정50밀리그램 (미라베그론) [주식회사제뉴원사이언스]	200.1±71.4	29.21±16.50	4.00 (2.00~6.00)	27.33±6.19
기준	90% 신뢰구간*	log 0.9984 ~1.1821	log 1.0089 ~1.3938	-	-
	AUC$_t$: log 0.8 ~ log 1.25				
	C$_{max}$: log 0.6984 ~ log 1.4319 (변동계수** 50%)				
로그변환한 평균치의 차		log 1.0863	log 1.1858		

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC$_t$, C$_{max}$, T$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=31)

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(%) = $100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한 대조약 } C_{max}\text{의 개체내표준편차})^2]-1}$

나. 식후시험

시험약 베타그론서방정50밀리그램(미라베그론)[주식회사제뉴원사이언스]과 대조약 베타미가서방정50밀리그램(미라베그론)[한국아스텔라스제약(주)]을 2×4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 29명의 혈중 미라베그론을 측정한 결과, 대조약 C$_{max}$의 시험대상자 개체 내 변동계수가 37% 이었다. 비교평가 항목치(AUC$_t$)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목치(C$_{max}$)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 37%에 해당하는 C$_{max}$의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7617에서 log 1.3129 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목			
		AUC$_{0-72hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	베타미가서방정50밀리그램 (미라베그론) [한국아스텔라스제약(주)]	128.7±52.6	11.15±6.25	5.00 (2.00~8.00)	31.64±8.22
시험약	베타그론서방정50밀리그램 (미라베그론) [주식회사제뉴원사이언스]	119.4±45.9	11.38±6.32	5.00 (3.00~12.00)	33.33±11.25
기준	90% 신뢰구간*	log 0.8798 ~0.9985	log 0.8944 ~1.1322	-	-
	AUC$_t$: log 0.8~log 1.25				
	C$_{max}$: log 0.7617~log 1.3129 (변동계수** 37%)				
로그변환한 평균치의 차		log 0.9373	log 1.0063		

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC$_t$, C$_{max}$, T$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=31)

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(%) = $100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한 대조약 } C_{max}\text{의 개체내표준편차})^2]-1}$

[주1] 이 약은 주식회사제뉴원사이언스 베타그론서방정50밀리그램(미라베그론)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 주식회사제뉴원사이언스에 위탁 제조하였음.

10. 기타

1) 비임상 시험에서 독성표적 장기를 확인했는데, 임상적 관찰과 일치한다. 간 효소에서의 일시적 상승과 간세포 변화(괴사 및 글리코겐 입자의 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 MHRD(사람 최대권장용량) 보다 19배 높다)에서 보여지지 않았다. 토끼 태아 발달시험에서의 주요 관찰은 MHRD 관찰 시 보다 36배 높은 전신노출에서 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, 중족골수의 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.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 90정/상자(10정/PTP X 9)

[제품문의] (주)더유제약 080-200-5724

※ 본 의약품은 KGMP(의약품 제조 및 품질관리기준)에 따라 엄격한 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질·변패·오염 혹은 손상된 의약품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해 주십시오.

※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 복용하지 마십시오.

※ 이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.

※ 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 방문하시면 첨부문서 작성(개정)일 이후 본 의약품의 최신 정보를 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 보고 및 피해구제 상담: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

※ 피해구제상담(14-3330)

[제조의뢰자] **(주)더유제약** 경기도 남양주시 진접읍 경복대로바람골길 42-151 1층~4층
[제 조 자] **(주)제뉴원사이언스** 세종특별자치시 전의면 산단길 245

작성(개정)연월일: 2021.11.01
M211101

THE U Pharmaceuticals
(주)더유제약
경기도 남양주시 진접읍
경복대로바람골길 42-151