

하이베로 서방정 50 mg (미라베그론)

[성상] 노란색의 타원형 필름코팅 서방정

[용량/용법 및 구분] 1정 (236.0mg/1그람) 중

- 유효성분: 미라베그론 글루텐 프리
- 형태(타블렛): 정사각형, 흰색/회색
- 기타칭기: 부형제(트루클로르산, 산화철)와 스테아르산, 글리세린, 오파드마크AMMB 노란색(88A620026), 클로이드스이안화소스, 히스록시도프팔셀룰로오스

[표준 효과] 성인: 과관심 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금 증상의 치료

[용법/용량] 성인(노년 환자 포함)에서는 권장용량으로서 1회 50 mg을 1일 1회 경구투여한다.

이약은 음식과 함께 또는 음식과 상관없이 투여할 수 있으며, 물과 함께 삼키거나 허벅지 반거나 부수어서는 안 된다. 다음에 상장에 및 간장애 환자에 대한 강력한 CYP3A4 저해제 유무 하에서의 일일평균용량 표이다

(‘사용상의 주의사항’5)상호작용 참조)

구분	중증도	강력한 CYP3A4 저해제 ⁽⁵⁾	저해제 유
신장장애 ⁽¹⁾	중증도	50 mg	25 mg
	중등도	50 mg	25 mg
	중증도	25 mg	관장되지 않는다
간장애 ⁽²⁾	중증도	50 mg	25 mg
	중등도	25 mg	관장되지 않는다
	중등도	25 mg	관장되지 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) 용증: Child-Pugh Class A; 중등도: Child-Pugh Class B.

(3) 강력한 CYP3A4 저해제는 5)상호작용 참조

사용상의 주의사항

1. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 중증의 조장질환 환자 (수축기 혈압 >180mmHg 및/또는 이완기 혈압 >110mmHg)
- 심한만 심상불규칙(협심 혈압 상승 또는 사기가 보고되었기 때문에 증상이 악화될 수 있다.)
- 다음의 환자에는 신중히 투여 할 것
 - 선천성 또는 후천성 QTc 연장 환자 (4)일반적 주의* 참조
 - 이 약은 치료량일 하에서, 임상시험 결과 QTc 연장과 임상적 관련성이 있는 것으로 밝혀졌다. 하지만 임상시험에 QTc 연장 병행이 있거나 QTc 연장 가능한 약물들 복용중인 환자가 포함되지 않았으므로, 이러한 환자들에 대한 이 약의 효과는 알려지지 바가 없고 따라서 이 약을 투여 시 주의를 기울여야 한다.
 - 이 약으로 인해 환자군에 대해서는 연구되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.
 - 말기 신장 질환 환자 (GFR (15mL/min/1.73m² 또는 혈투투수율 있는 환자)
 - 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class C)
 - 이 약은 효소저해제와 상호작용이 있으므로 아래 환자군에서는 투여가 권장되지 않는다.
 - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중증의 신장애 환자 (GFR 15~29mL/min/1.73m²)
 - 강력한 CYP3A4 저해제제를 병용투여중인 중등도의 간장애 환자 (Child-Pugh class B)
 - 방광종괴폐쇄 환자 및 과관심방광 치료를 위해 항당뇨산 제제를 복용중인 환자 (4. 일반적 주의* 참조)
 - 이 약은 황색소 (타르토르산), 황45호 (산선틸로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병행이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

이상반응

- 외국임상시험에서 보고된 이상반응
 - 1,103명 아시아인의 과관심방광 환자들에 임상시험에서 이 약을 투여하였다. 이 중 5,648명은 2/3상 임상시험에서 적어도 1회 이 약을 복용했고, 622명의 환자들중 적어도 1년(365일) 이상 이 약을 복용했다. 3개의 12주 3상 이중 눈금 시험에서 시험대상자 중 88%가 이 약 투여를 완료했고, 환자 중 4%는 위약제에 때문에 중단했다. 대부분의 이상반응들은 그 중증도가 경증에서 중등도였다. 3개의 12주 3상 이중 눈금림, 위약 대조 시험중 이 약 50mg 을 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 투여군을 유발했다. 요로감염은 이 약 50mg 투여 환자들에서 투여군단을 유발하지 않았다. 중대한 이상반응은 심혈관계(0.2%)를 포함한다. 1년(장기) 활성대조제(무스카린 길항제) 대조 시험에서 관찰된 이상반응들은 3개의 12주 3상 이중 눈금림, 위약 대조 시험에서 관찰된 것들과 유망 및 중등도에서 유사 했다. 아래 표는 3개의 12주 3상 이중 눈금림, 위약 대조 임상시험들에서 관찰된 이상반응들을 제시한다.
- [표 1] 3개의 12주 3상 이중 눈금림, 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	결핵 감염	-
안과계	-	-	안검 부종
심장계	빈맥	두근거림, 심방세동, 혈압 상승	-
소화기계	-	소화불량, 위염	입술 부종
피부 및 피하조직계	-	두드러기, 발진, 반점발진, 구진발진, 가려움	백혈구과파식혈관염, 자반
근골격계	-	관절 부종	-
비뇨생식기계	-	외음염/가려움, 발광염	-
대사 및 영양계	-	r-GTP 증가, SGOT 증가, SGPT 증가	-

- 아시아 임상시험에서 보고된 이상반응
 - 1,103명 아시아인의 과관심방광 환자들에 임상시험에서 이 약을 투여하였다. 12주 3상 대립 무작위 이중 눈금림, 위약 및 활성대조제, 평행군 시험 중 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 구강건조 발생빈도는 위약 환자군(4.4%)과 비슷하였다. 하지만 활성대조제 투여 환자군(8.1%)과 비활 시제에 이 약 50mg 환자군의 구강건조발 생빈도가 보다 낮았고, 이는 항소스카린제제에 위약효과라고 알려져 있다. 아래 표는 12주 3상 대립 무작위 이중 눈금림, 위약 및 활성대조제, 평행군 시험에서 관찰된 가장 흔한 치료와 관련된 이반응 (빈도 >2.0%)을 제시한다. [표 2] 12주 3상 대립 무작위 이중 눈금림, 위약 및 활성대조제, 평행군 시험에서 관찰된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도 >2.0%)

	위약 (n = 366)	이 약 50 mg (n = 366)	활성대조제(타르토르산) (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%)

- 외국 시험한 경험에서 보고된 이상반응

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

- 신장 및 비뇨기: 요로류
- 소화기: 오심, 배설, 설사
- 피부 및 피하조직계: 혈관부종
- 정신: 불면증, 착란상태
- 신장계: 자러류증, 동통

- 국내 시판 후 조사결과
 - 국내에서 제1상승을 위하여 6년동안 3,145명환은 대립 시험 후 조사 결과, 이상사례의 발현 빈도 인과관계와 상관없이 5.18% (163/3,145명, 총 185건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관 계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도 이하에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응
때때로 (0.1~5% 미만)	비뇨기계 질환	0.99% (31/3,145명, 33건)	요로류
	비뇨기계 질환	농뇨, 방광염성, 방광염, 신결석, 요로감염, 요로결석, 혈뇨	농뇨, 방광염, 혈뇨
	신생물	악성남성생식기신생물, 방광암종, 악성림프종, 직장암종	-
드물게 (0.1% 미만)	대사 및 영양 질환	당뇨병, 당뇨병합병증	-
	신장장애	배뇨장애, 녹내장	녹내장
	중증 및 말초신경계 장애	소뇌성운동실조, 어지러움, 척추관협착	-
드물게 (0.1% 미만)	근육-골격계 장애	관절	관절염
	일반적 신생물 질환	고혈압, 저혈압	고혈압
	호흡기계 질환	폐렴, 폐질환	폐렴
드물게 (0.1% 미만)	기타 용어	수술적중증	-
	위장관계 장애	위염	위염
	신장계 질환	말초부종	-

또한, 인과관계와 상관없는 이상사례가 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 이상사례가 못한 이상반응은 발현 빈도 이하에 따라 아래 표에 나열하였다.

빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응
때때로 (0.1~5% 미만)	비뇨기계 질환	배뇨질환, 요실금, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변흐름감소	배뇨질환, 요실금, 혈뇨, 빈뇨, 소변흐름감소
	전신적 질환	가슴통증, 말초부종	-
	신장장애	신기능상실	-
비뇨기계 질환	전신적 질환	아긴노, 열골부종, 농뇨, 방광결석, 방광염, 요로염, 소변이상	혈뇨, 아긴노, 열골부종, 농뇨, 방광염, 소변이상
	전신적 질환	등통증, 두통증, 체온감각변화, 전진부종	가슴통증, 말초부종, 체온감각변화
	위장관계 장애	위염, 설염, 위산도억류, 위장염, 입술마름, 치주파괴	복통, 입술마름
대사 및 영양 질환	대사 및 영양 질환	갈증, 당뇨병, 간성당, 당뇨병합증, 상체불명령의지질대사장애, 체중감소	갈증, 간성당
	생식기능장애 (남성)	정맥이상, 고환통증, 부고환염, 사정 기능상실, 사혜부발달, 정립선과형성	정맥이상, 부고환염
	시간장애	배뇨장애, 녹내장	신기능상실, 녹내장
드물게 (0.1% 미만)	신생물	악성남성생식기신생물, 방광암종, 악성혈관종, 직장암종	신기능상실, 녹내장
	중증 및 말초신경계 장애	감각이상, 소뇌기능이상, 인지장애, 척추관협착	감각이상, 인지장애
	호흡기에 질환	상기도감염, 인두염	-
근육-골격계 장애	관절, 골격통, 근육통증, 관절염증	관절염증	관절염증
	일반적 신생물 질환	고혈압, 기립성저혈압, 저혈압	고혈압, 기립성저혈압
	정신질환	발기부전, 성욕감소, 식욕부진	발기부전, 성욕감소, 식욕부진
간 및 담도계 질환	간 및 담도계 질환	수술적중증, 담도염	-
	신장장애	배뇨장애, 녹내장	-
	피부와 부속기관 장애	급성두드러기, 피부부반색	급성두드러기, 피부부반색

4. 일반적 주의

- 이 약 50mg 또는 100mg 용량에서 성별에 따라 또는 체중 그룹으로 평가했을 때 신약수성에 대해 개별적으로 보고된 QTc 간격(QTc) 간격에 영향이 없었다. 하지만 QTc 양의 알려진 병행이 있는 환자들 또는 QTc 간격을 측정 시키는 것으로 알려진 약품들을 복용하고 있는 환자들에게는 주의하여 처방하여야 한다.

- Thorough QT(TQT) 시험(평균 연령 33세의 건강한 남성 시험자 164명 및 건강한 여성 시험자 153명)에서 이 약 50mg (치료용량), 100mg, 200mg (치료상용량)을 1회 1회 반복투여시 QTc1 간격에 미치는 영향을 평가 했다. 루시탐사사 400mg이 활성 대조약으로 사용되었다. 이 약 50mg 및 100mg 용량을 투여받은 남성과 여성 모두에서 어떤 시험자에서 도 단독 95% C1 상한치 10 msec를 넘지 않았다. 이 약 50mg 용량을 투여받은 여성들에서 복용 시간간 후 QTc1 간격에 대한 위약의 평균 차이는 3.67msec(단축 95% C1 상한치 5.72msec)이었다. 남성들에서 그 값이는 2.89msec(단축 95% C1 상한치 4.90msec)이었다. 200mg 용량에서는 남성에서는 어떤 시험자에서 QTc1 간격에 넘지 않은 반면 여성에서는 단독 95% C1 상한치 10 msec를 초과하였고, 평균 차이(중간치 10.42msec)이었던 시험제에 위약으로부터의 최대 차이를 나타냈다(단축 95% C1 상한치 13.44msec). QTc와 QTc1의 결과는 QTc와 일치했다. 이 TQT 시험에서 50mg 부터 200mg 용량 범위에서 ECG의 심박동수를 용량 의존적으로 증가시켰다. 간격별 파형에서 위약과의 최대 평균 차이는 이 약 50mg에서 6.7 bpm 부터 200mg에서 17.3 bpm 정도의 범위를 나타냈다.
- 이 약은 혈압을 상승시킬 수 있다. 이 약물 복용중인 환자(특히 고혈압 환자)는 기저 혈압 및 주기적 혈압을 측정해야 한다.
- 3 개의 12주 3상 이중 눈금림, 위약 대조 시험들중 혈압이 이 약 50mg 1회 1회를 투여 받은 과관심방광 환자들(평균연령 59세)에서, 맥박속도 1bpm 및 수축기 혈압/이완기 혈압(SBP/DBP) 약 1mmHg 이하의 위약과의 평균 차이에서의 증가가 관찰되었다. 맥박속도 및 혈압의 변화는 투여 중단 시 회복했다.
- 이 약은 271 고혈압 환자(수축압 ≥160mmHg 또는 이완압 ≥100mmHg)에 대해서는 연구되지 않은 환자군에 대해 시판 후 경험에 의하면 방광종괴폐쇄 환자 및 과관심방광 치료를 위해 항당뇨산 제제를 복용중인 환자들에서 요로류가 보고되었다. 방광종괴폐쇄 환자에 대한 통찰된 안전성 평가 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 요로류 증가가 입증되지는 않았지만, 임상적으로 유의한 방광종괴폐쇄 환자에게 이 약을 투여 시 주의를 기울여야 한다. 또한 과관심방광 치료를 위해 항당뇨산 제제를 복용중인 환자에게 이 약을 투여 시에도 주의를 기울여야 한다.
- 이 약은 노인 또는 기저질환 등력에 대한 영향이 없거나 무시해도 될 수준이다.

5. 상호작용

- 시험관내(in vitro) 시험 결과, 이 약은 CYP3A4, CYP2D6, 부티릴콜린에스테라제, 우리딘 아인산-글루코시도실아제(UGT), 유물 수송체 P-당단백-(p-gp) 및 유입 유가성 양이온 수송체(OCT1, OCT2 및 OCT3)의 기질이다.
- 생체내(in vivo) 시험 결과, 이 약과 CYP 동중효소 또는 수송체 중 하나를 저해하거나 유도하거나 그들의 기질인 타 약물들과의 임상적으로 관련있는 약물 상호작용은, CYP2D6 기질의 대사에 대한 이 약의 저해효과를 제외하고는 발생되지 않는다.
- 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.
- 간장애 환자에서 이 약의 노출(AUC)은 CYP3A4 및 P-gp와 강력한 저해제인 케토티나솔의 존재 하에서 1.8배 증가한다. 이 약이 CYP3A4 또는 P-gp의 저해제와 병용투여 할 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 이트라코졸, 케토티나솔, 리티비어, 클로르페니라진과 같은 강력한 CYP3A4 저해제제를 병용투여 중인 중증 또는 중등도의 신장애(GFR 30~89mL/min/1.73m²) 또는 중증의 간장애(Child-Pugh Class A) 환자들에서는 권장 용량은 사용 무관하게 1일 1회 25mg이다. 이 약은 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 중인 중증의 신장애 (GFR 15~29mL/min/1.73m²) 또는 중등도의 간장애(Child-Pugh Class B) 환자들에서는 투여가 권장되지 않는다.
- CYP3A4 및 P-gp를 유도하는 기질은 이 약의 혈장 농도를 감소시킨다. 그러나 리람피나 또는 더 CYP3A4 및 P-gp 유도제가 치료량일 하에서 투여 될 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
- 간장애 환자에서, CYP2D6에 대한 이 약의 작용은 중등도이다. 치료로써, 1C형 항부정맥약(예: 플레카이디드, 프로파페논), 심혈관계우울제(예: 이미프라민)와 같은 좁은 치료역량을 갖고있으며 CYP2D6에 의해 유 의적으로 대사되는 약물들과 병용 중에서는 주의 주의를 기울여야 한다. 또한 개월적으로 용량이 강해지는 CYP2D6 기질과 병용투여 할 시에도 주의를 기울여야 한다.
- 이 약은 P-gp의 약한 저해제이다. 이 약과 다극의 병용요법을 사용하는 환자들은 저용량은 최저용량의 다극수을 처방해야 하고, 혈청 다극수 농도를 모니터링하여 원하는 임상효과를 얻기 위한 다극수 용량의 적정성에 사해야 한다. 이 약을 다비타르탄과 P-gp의 기질과 병용투여 할 시에는 이 약의 P-gp에 대한 저해력을 고려해야 한다.
- 이 약이 퀸리나스, 탄소산 및 또는 메디날레스테라드를 레보노게스트렐을 함유하는 복합 경구형 피임제의 치료용량에서 병용투여 될 시에는 임상적으로 관련있는 약물 상호작용이 관찰되지 않았다. 따라서 용량 조절은 필요하지 않다.
- 약물 상호작용으로 인하여 이 약의 노출의 증가는 맥박속도의 증가와 관련 될 수 있다.

6. 임부, 수유부, 소아에 대한 효과

- 임부
 - 임부에 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 동물시험에서는 생식 독성이 나타났다(9. 기타 참고 사항). 따라서 이 약은 임신 중 또는 임임을 하지 않는 잠재적 임신 가능한 여성에게는 투여가 권장되지 않는다.
- 수유부에 대한 효과
 - 이 약은 사람 모유에 분비되지가 알려지지 않았다. 이 약은 젖에서 우유으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 효과

- 19세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.
- 과량투여시의 처리
 - 이 약은 간장애 환자들에게 400mg 단회 투여시 두근거림(미합자 6명 중 1명)과 100bpm(분당심박동수)이 있는 맥박수 증가(미합자 6명 중 3명)가 보고되었다. 이 약을 건강한 지원자들에게 300mg까지 매일 10일 동안 반복 투여 시 심박수와 수축기 혈압이 상승되었다. 과량투여에 대한 치료는 대증적이고 보조적이어야 한다. 과량투여가 발생한 경우 맥박수, 혈압, 그리고 ECG 모니터링이 권장된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아래의 일이 신이 닿지 않는곳에 보관하도록 주의한다.
- 소금 원인이 되거나 물결 유지면에서 바람직하지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.
- 약의약품등용시험기준⁽⁴⁾
 - 가시성시험

시험약과 비타르산생방정50mg리그램(미라베그론) [주식회사제뉴사이언스]과 대조약 비타르산생방정50mg리그램(미라베그론) [한국아스텔라스제약(주)]을 2x4 반복보차시험으로 각 1강씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하 여 31명의 혈중 미라베그론 농도를 측정하고 결과 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동수가 50% 이었다. 비교평가 항목치(AUC)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, 변동수가 50%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 1.4319 이내이므로, 약품등용시험기준 제17조 제2항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	베타디가서방정50일리그램 (미라베그론) [한국아스텔라스제약(주)]	185.3 ± 76.0	24.84 ± 15.09	4.00 (2.00~5.00)	26.55 ± 5.69
시험약	베타트르산생방정50일리그램 (미라베그론) [주식회사제뉴사이언스]	200.1 ± 71.4	29.21 ± 16.50	4.00 (2.00~6.00)	27.33 ± 6.19
기준	90% 신뢰구간*				
	AUC: log 0.8~log 1.25	log 0.9984 ~ 1.1821	log 1.0089 ~ 1.3938	-	-
	C _{max} : log 0.6984~log 1.4319 (변동계수* 50%)			-	-
로그변환한 평균치의 차		log 1.0863	log 1.1858	-	-

AUC: 투여기간부터 최종혈중농도 정량시간 때까지의 혈중농도-시간곡선면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
** 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동수가* (%) = 100/√exp [(로그변환한 대조약 C_{max}의 개체내 표준편차)²-1]
(AUC, C_{max}, T_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값 (범위), n=31)

나. 시용시험

시험약과 비타르산생방정50mg리그램(미라베그론) [주식회사제뉴사이언스]과 대조약 비타르산생방정50mg리그램(미라베그론) [한국아스텔라스제약(주)]을 2x4 반복보차시험으로 각 1강씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하 여 29명의 혈중 미라베그론 농도를 측정하고 결과 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동수가 37% 이었다. 비교평가 항목치(AUC)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, 변동수가 37%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 1.7617에서 log 1.3129 이내이므로, 약품등용시험기준 제17조 제2항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목			참고평가항목		
	AUC _{0-72h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)		
대조약	배타미가서방정50밀리그램 (미라베그론) (한국아스텔라스제약(주))	128.7 ± 52.6	11.15 ± 6.25	5.00 (2.00~8.00)	31.64 ± 8.22	
시험약	베타트르산생방정50밀리그램 (미라베그론) (주식회사제뉴사이언스)	119.4 ± 45.9	11.38 ± 6.32	5.00 (3.00~12.00)	33.33 ± 11.25	
기준	90% 신뢰구간*					
	AUC _x	log 0.8~log 1.25	log 0.8798 ~ 0.9985	log 0.8944 ~ 1.1322	-	-
	C _{max}	log 0.7617~log 1.3129 (변동계수* 37%)			-	-
	로그변환한 평균치의 차		log 0.9373	log 1.0063	-	-

AUC: 투여기간부터 최종혈중농도 정량시간 때까지의 혈중농도-시간곡선면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
** 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동수가* (%) = 100/√exp [(로그변환한 대조약 C_{max}의 개체내 표준편차)²-1]
(AUC, C_{max}, T_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값 (범위), n=29)

⁽⁴⁾ 이 약은 주식회사제뉴사이언스 베타트르산생방정50mg리그램 (미라베그론)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 주식회사제뉴사이언스에서 위탁 제조하였음.

10. 기타

- 비임상 시험에서 독성 평가 결과를 확인했는데, 임상적 관찰과 일치한다. 간 효소에서의 일시적 상승과 간세포 괴사 및 글리코겐결핍의 감소가 췌장에서 관찰되었다. 실험동물의 증가가 췌트, 토끼, 개, 그리고 원숭이에서 관찰되었다. In vivo에서 유전독성 및 발암성 시험들은 유전독성 또는 발암성 잠재성이 있음을 보였다.
- 수컷에게 대량 효과는 아-치형(시험 동물 용량은 MHRD(사람 최대경량증)보다 19배 높음)에서 보지가지 않았다. 토끼 태아 발달시험에서의 주요 결과는 MHRD 권정치 보다 3배 높은 전신노출에서 성장 기형(대동맥확장, 심 경변대증)을 포함한. 추가적으로 토끼에서 MHRD 권정치 보다 14배 높은 전신노출에서 태 기형 (태 부배열 부위)과 청상 후 유산이 관찰되었다. MHRD 권정치 보다 22배 높은 전신노출에서는 골절에 대한 가역적인 효과(골절일, 지연골절, 골절한 골절수준의 감소)가 보고되었다. 관찰된 태아 독성은 모체독성과 관련된 현상에서 나타났다. 토끼에서 관찰된 성장기형은 비타르산생방정50mg리그램 (미라베그론)과 비교하여 유사한 것으로 보인다.
- 방사는 표지된 이 약으로 수행된 약물독성시험에서 미묘한 영향 및/또는 그 이상효과를 투여 4시간 후 혈장농도가 1.7배 높은 농도 또는 약의 유입으로 분리되었다.

[표정면적] 90정/상(10정)/PTP x 9

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[발생사제정현행발판변화] 2021.02.18 / P2111-01

- * 본 제재를 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 만약 구입 시 사용(유용)기형이 강하게되거나 변질·변태·오염되거나 손상된 제재들은 약국개설지 또는 의원품판매업자에게 현하여 교환하여 드리며, 공강거래위원회에서 고시한 “소비자 분쟁해결기준”에 의거, 정당한 소비자피해에 대해 보상해 드립니다.
- * 약의약품은 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- * 약의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어와야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- * 첨부문서 최종 개정연월일(2021.02.18) 이전 버전된 내용은 식약처약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
- * 제재의 사용/기한은 외부 포장에 표기되어 있습니다.
- * 무용량 보고 및 폐기처분 대상: 한국의약품안전관리원(1644-6223 혹은 14-3330)