

# 타미가®서방정 50mg

(미라베그론)

## ○원료약품 및 그 분량

- 1정 중
- 유효성분 : 미라베그론(염기).....50.0mg
  - 첨가제(타르산소) : 황색4호, 황색5호, 청색2호
  - 기타첨가제 : 염화나트륨, 산화철(II)아산화, 부탄디옥시메틸렌, 클로이드성인산화구, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드마크(AmBIO나트륨)8046200206

## ○성상

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 안된다.

다음은 신장에 및 간장애 환자에 대한 강력한 CYP3A4 저해제 유무 하에서의 일일안정용량 표이다. (서방정의 주약형인 5)상호작용 참조)

| 구 분               | 중증도 | 강력한 CYP3A4 저해제 <sup>1)</sup> |          |
|-------------------|-----|------------------------------|----------|
|                   |     | 저해제 무                        | 저해제 유    |
| 신장애 <sup>1)</sup> | 중증  | 50mg                         | 25mg     |
|                   | 중등도 | 50mg                         | 25mg     |
|                   | 중증  | 25mg                         | 권장되지 않는다 |
| 간장애 <sup>2)</sup> | 중증  | 50mg                         | 25mg     |
|                   | 중등도 | 25mg                         | 권장되지 않는다 |

- 1) 중증 : 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) 중증 : Child-Pugh Class A; 중등도 : Child-Pugh Class B.  
3) 강력한 CYP3A4 저해제는 5)상호작용 참조

## ○사용상의 주의사항

- 다음의 환자에는 투여하지 말 것
  - 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
  - 중증의 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기 혈압 ≥180mmHg 및/또는 이완기 혈압 ≥110mmHg)
  - 심한편 심혈관계 질환(심장 동맥의 동맥이 보고되었기 때문에 증상이 악화될 수 있다).
- 다음의 환자에는 신중히 투여 할 것
  - 선천성 또는 후천성 QT 연장 환자 (‘4)일반적 주의 참조)
  - 이 약은 치료용량 하에서 임상시험 결과 QT 연장과 임상적 관련성이 없는 것으로 밝혀졌다. 하지만 임상시험에서 QT 연장 병변이 있거나 QT 연장 가능한 약물을 복용중인 환자가 포함되지 않았으며, 이러한 환자들에 대한 이 약의 효과는 알려진 바가 없고, 따라서 이 약을 투여 시 주의를 기울여야 한다.
  - 이 약은 아래 환자군에 대해서는 연구되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.
    - 말기 신장 질환 환자 (GFR <15mL/min/1.73m<sup>2</sup>는 혈액투석을 요하는 환자)
    - 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class C)
  - 이 약은 효소저해제와 상호작용이 있으므로 여러 환자군에서는 투여가 권장되지 않는다.
    - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중증의 신장애 환자 (GFR 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)
    - 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여중인 중등도의 간장애 환자 (Child-Pugh class B)
  - 방광염 구제제 환자 및 과민성방광 치료를 위해 항우울제인 제제를 복용중인 환자 (‘4 일반적주의 참조)
- 이 약은 황색(호타르산소), 황색5호(산색염료 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
- 이상반응
  - 위약임상시험에서 보고된 이상반응 : 8433명의 과민성방광 환자에서 임상시험에서 이 약을 투여하였다. 이중 5404명은 23살 임상시험에서 적어도 1회 이 약을 복용하고 622명의 환자들은 적어도 1년(365일) 이상 이 약을 복용했다. 3개의 12주 3일 이상는 가림 위약 대조 시험들에서 환자 중 88%가 이 약 투여를 완료했고, 환자 중 4%는 위약때문에 중단됐다. 대부분의 이상반응들은 그 중증도가 중증에서 중등도였다. 3개의 12주 3일 이상는 가림 위약 대조 시험들 도중 이 약 50mg을 투여 받은 환자들에서 12주 3일 동안 이상반응은 빈번(1.2%)과 오히려(2.9%)이었다. 빈번은 이 약 50mg 투여 환자 중 0.1%에서 투여중지를 유발했다. 오히려증은 이 약 50mg 투여 환자들에서 투여중지를 유발하지 않았다. 중대한 이상반응은 생식기능(0.2%)을 포함한다. 1년 (장기 활성대조제무사건) 길항제 대조 시험에서 관련된 이상반응들은 3개의 12주 3일 이상는 가림 위약 대조 시험에서 관련된 것들과 유형 및 중증도에서 유사했다.이때 10%는 3개의 12주 3일 이상는 가림 위약 대조 임상시험에서 관련된 이상반응들을 제시했다. [표 1] 3개의 12주 3일 이상는 가림 위약 대조 시험들에서 관련된 이상반응

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 비교 시에는 이 약 50mg 환자군의 구강건조의 발생빈도가 보다 낮았고, 이는 항우울제인제제의 약리학적 효과와 일치한다. 이때 10%는 12주 3일 이상는 가림 위약 이중는 가림 위약 및 활성대조제, 평행군 시험에서 관련된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도 ≥2.0%)을 제시했다. [표 2] 12주 3일 이상는 가림 위약 이중는 가림 위약 및 활성대조제, 평행군 시험에서 관련된 가장 흔한 치료와 관련된 이상반응 (빈도 ≥2.0%)

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

- 위약 임상시험 경험에서 보고된 이상반응 : 다음에 이상반응은 전체에서 시간 후,지배적 으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도와 이 약과의 인과관계는 확실하게 밝혀지지 않았다.
  - 신장 및 비뇨기계 : 요로류
  - 소화기계 : 오심, 변비, 설사
  - 피부 및 피하조직계 : 혈관부종
  - 정신계 : 불안증, 편단상제
  - 신장계 : 어지러움, 두통
- 국내 신약 후 조사결과 : 국내에서 제1상사를 위하여 3,145명을 대상으로 실시한 사후 후 조사 결과, 이상사례의 발현은 인과관계와 상관없이 5.18%(63/3,145명, 총 185건) 보고되었다. 이중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음 표에 나열되었다.

| 발현빈도          | 기관계명         | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 (0.99% (31/3,145명, 33건)) | 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 (0.32% (10/3,145명, 10건)) |
|---------------|--------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 매우 흔          | 비뇨기계 질환      | 요로류                                          | 요로류                                                |
| 비뇨기계 질환       | 비뇨기계 질환      | 농뇨, 방광결석, 방광염, 신장염, 노로 감염, 요로결석, 혈뇨          | 농뇨, 방광염, 혈뇨                                        |
| 신생물           | 신생물          | 악성신생물(악성 림프종, 직장암)                           | -                                                  |
| (0.1~5% 미만)   | 대시 및 영양 질환   | 당뇨병, 당뇨병합병증                                  | -                                                  |
| 드물게 (0.1% 미만) | 사각장애         | 백내장, 녹내장                                     | 녹내장                                                |
| 중증 및 말초신경 장애  | 중증 및 말초신경 장애 | 신경근병증, 어지러움, 척추관협착                           | -                                                  |
| 근육-골격계 장애     | 근육-골격계 장애    | 골절                                           | -                                                  |
| 일반적 심혈관 질환    | 일반적 심혈관 질환   | 고혈압, 저혈압                                     | 고혈압                                                |
| 호흡기계 질환       | 호흡기계 질환      | 폐렴, 폐질환                                      | 폐렴                                                 |
| 기타 장애         | 기타 장애        | 수술경련                                         | -                                                  |
| 위장관계 장애       | 위장관계 장애      | 위염                                           | 위염                                                 |
| 전신적 질환        | 전신적 질환       | 말초부종                                         | -                                                  |

또한, 인과관계와 상관없는 이상사례 또한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 있는 이상 사례지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열되었다.

| 빈도               | 기관계명         | 인과관계와 상관없는 이상사례지 못한 약물이상반응 (1.53% (50/3,145명, 55건))                         | 인과관계를 배제할 수 없는 이상사례지 못한 약물이상반응 (1.53% (50/3,145명, 55건))                     |
|------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 매우 흔 (0.1~5% 미만) | 비뇨기계 질환      | 배뇨결핍, 요실금, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변회류증                                              | 배뇨결핍, 배뇨곤란, 빈뇨, 소변회류증                                                       |
| 전신적 질환           | 전신적 질환       | 기상동작, 말초부종                                                                  | -                                                                           |
| 사각장애             | 사각장애         | 시각장애                                                                        | -                                                                           |
| 비뇨기계 질환          | 비뇨기계 질환      | 이뇨제, 열요증, 농뇨, 방광결석, 방광염, 신생물, 신석, 요로결석                                      | 이뇨제, 열요증, 농뇨, 방광결석, 방광염, 신생물, 신석, 요로결석                                      |
| 전신적 질환           | 전신적 질환       | 등통증, 무력증, 체온 강박증, 전신부종                                                      | 체온강박증                                                                       |
| 위장관계 장애          | 위장관계 장애      | 식욕부진, 대변장애, 설염, 위식도역류, 위염, 인슐린, 치주질환, 갈증, 당뇨병, 간염, 갈증병리, 상해 불응성(갑상선)장애, 체중증 | 식욕부진, 대변장애, 설염, 위식도역류, 위염, 인슐린, 치주질환, 갈증, 당뇨병, 간염, 갈증병리, 상해 불응성(갑상선)장애, 체중증 |
| 대시 및 영양 질환       | 대시 및 영양 질환   | 생식기능장애 (남성)                                                                 | 정액이상, 부환염                                                                   |
| 드물게 (0.1% 미만)    | 사각장애         | 백내장, 녹내장                                                                    | 사각이상, 녹내장                                                                   |
| 신생물              | 신생물          | 악성신생물(악성 림프종, 직장암)                                                          | -                                                                           |
| 중증 및 말초신경 장애     | 중증 및 말초신경 장애 | 간기이상, 소화성 운동장애, 인지장애, 척추관협착                                                 | 간기이상, 인지장애                                                                  |
| 호흡기계 질환          | 호흡기계 질환      | 상기도감염, 인두염, 폐렴, 폐질환, 호흡곤란                                                   | 호흡곤란                                                                        |
| 근육-골격계 장애        | 근육-골격계 장애    | 근육통증, 관절염                                                                   | 관절염                                                                         |
| 일반적 심혈관 질환       | 일반적 심혈관 질환   | 고혈압, 기압상제혈압                                                                 | 고혈압                                                                         |

- 이 약은 임상시험에서 보고된 이상반응 : 1,103명 아시아인 과민성방광 환자에서 임상시험에서 이 약을 투여하였다. 12주 3일 이상는 가림 위약 이중는 가림 위약 및 활성대조제, 평행군 시험 도중 이 약 50mg을 투여 받은 아시아인 환자들에서 보고된 가장

| 정성시험          | 발가부진, 서방정, 서방정, 서방정 | 발가부진, 서방정, 서방정, 서방정 |
|---------------|---------------------|---------------------|
|               |                     |                     |
| 드물게 (0.1% 미만) | 간 및 말초신경 장애         | 간 및 말초신경 장애         |
| 기타 장애         | 기타 장애               | 기타 장애               |
| 피부와 부속기관 장애   | 피부와 부속기관 장애         | 피부와 부속기관 장애         |

- 일반적 주의
  - 이 약 50mg 또는 100mg 용량에서 성별에 따라 또는 전체 그룹으로 평가했을 때 심장동맥에 대해 개활적으로 보정된 QT 간격(QTc)에 영향이 없었다. 하지만 QTc 연장의 알려진 병력이 있는 환자들 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 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(치료상용용량)을 1일 1회 빈도투여시 QTc 간격에 미치는 영향을 평가했다. 투시물록시나 400mg이 활성 대조약으로 사용되었다. 이 약 50mg 및 100mg 용량을 투여받은 남성과 여성 모두에서 어떤 시험에서도 단독 95% 신뢰구간의 상한이 10msec를 넘지 않았다. 이 약 50mg 용량을 투여 받은 여성들에서 복용 5시간 후 QTc 간격에 대한 위약과의 평균 차이는 3.67msec(단독 95% CI 상한 5.72msec)이었다. 남성들에서 그 차이는 2.89msec(단독 95% CI 상한 4.90msec)이었다. 200mg 용량에서는 남성에서는 어떤 시험에서도 QTc 간격이 10msec를 넘지 않은 반면 여성에서는 단독 95% 신뢰구간의 상한이 0.5~6시간 부위에 10msec를 초과하였고, 평균 평행이 10.42msec이었던 5시간째에 위약으로 비교의 최대 차이를 나타냈다(단독 95% CI 상한 13.44msec). QTcF 와 QTcIF의 결과는 QTc와 같았다. 이 TQT 시험에서 50mg 부터 200mg 용량 범위에서 ECG의 심박동수를 용량 의존적으로 증가시켰다. 건강한 피험자에서 위약과의 최대 평균 차이는 이 약 50mg에서 6.7bpm부터 200mg에서 17.3bpm까지의 범위를 나타냈다. 이 약은 혈압을 상승시킬 수 있다. 이 약을 복용중인 환자(특히 고혈압 환자는) 그 혈압 및 수치적 혈압을 측정해야 한다. 3개의 12주 3일 이상는 가림 위약 대조 시험들을 통틀어 이 약 50mg 1회를 투여 받은 과민성방광 환자(평균연령 59세이며, 백혈구 약 1100 및 수축기 혈압/이완기 혈압(SBP/DBP) 약 11mmHg 이하의 위약과의 평균 차이에서의 증가가 관찰되었다. 백혈구 및 혈압의 변화는 모든 환자 시 회복된다.
  - 이 약은 271고혈압 환자(수축압 ≥160mmHg 또는 이완압 ≥100mmHg)에 대해서는 연속적 치료가 제한된다.
  - 이 약을 투여받은 환자들에 대한 시판 후 경험에 의하면 방광출구폐색 환자 및 과민성방광 치료를 위해 항우울제인 제제를 복용중인 환자들에게도 이 약이 보고되었다. 방광출구폐색 환자에 대한 투시물록시 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 요로류 증가가 입증되지는 않았지만, 임상적으로 요로류 방광출구폐색 환자에게 이 약을 투여 시 주의할 기울여야 한다. 또한 과민성방광 치료를 위해 항우울제인 제제를 복용중인 환자에게 이 약을 투여 시에도 주의를 기울여야 한다.
  - 이 약은 운전 또는 기계작동 능력에 대한 영향이 없다 무시해도 될 수준이다.
- 상호작용
  - 시험관내(in vitro) 시험 결과, 이 약은 CYP3A4, CYP2D6, 부티릴콜린에스테라제, 우리딘 아민산-글루쿠로노-실아티보소(UGT), 유류 수송체 P-당단백(P-gp) 및 유류 유가성 양이온 수송체(OCT) OCT1, OCT2, 및 OCT3와 가립이다.
  - 생체내(in vivo) 시험 결과, 이 약과 CYP 동효소 또는 수송체 중 하나를 저해하거나 유도하거나 그것의 가립인 타 약물들과의 임상적으로 관련된 약물 상호작용은, CYP2D6 가립의 배제에 대한 이 약의 저해효과를 저해하는 예상되지 않았다.
  - CYP2D6의 유전적 다형성은 이 약의 평균 혈장 농도에 최소의 영향을 미친다. 따라서 CYP2D6 저해제와 함께 투여하거나 CYP2D6 저해제와 함께 투여할 때 이 약의 혈장 농도를 모니터링 해야 한다. 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
  - 건강한 지원자에서, 이 약의 노출(AUC는 CYP3A 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코졸의 존재 하에서 1.8배 증가했다. 이 약(CYP3A 또는 P-gp의 저해제와 병용투여 될 시에는 이 약의 용량 조절을 필요하지 않다. 그러나, 이트라코졸, 케토코졸, 리피노버, 클로피드그라이드와 같은 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여 중인 중증 또는 중등도의 신장애(GFR 30~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>)는 중증의 간장애(Child-Pugh Class A) 환자들에서의 권장용량은 신장애 무관하게 1일 1회 25mg이다. 이 약은 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여 중인 중증의 신장애 (GFR 15~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)는 중증도의 간장애(Child-Pugh Class B) 환자들에서는 투여가 권장되지 않는다.
  - CYP3A4 및 P-gp을 유도하는 이 약의 영향은 중등도였다. 그러나 리페미딘 또는 타 CYP3A4 및 P-gp을 유도제가 치료용량 하에서 투여 될 시에는 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
  - 건강한 지원자에서, CYP2D6에 대한 이 약의 저해력은 중등도였다. 치오리딘, 1형 항부정맥약물 (예 : 플레카미드, 프로파노롤, 산화할로페닐올 (예 : 이프리디드)와 같은 좁은 치료용량을 갖고있으며 CYP2D6에 의해 위약적으로 대시되는 약물들과 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 또한 개활적으로 위약이 적절하다 CYP2D6 가립과 병용투여 될 시에도 주의를 기울여야 한다.
  - 이 약은 P-gp의 약한 저해제이다. 이 약이 다국적의 병용요법을 시작하는 환자들은 처음에는 최저용량의 다국적용을 처방해야 하고, 혈청 다국적용을 모니터링하여 원하는 임상효과를 얻기 위한 다국적용의 적정량 사용해야 한다. 이 약을 다제요법과 같은 민감한 P-gp의 가립을 병용투여 할 시에는 이 약의 P-gp에 대한 저해효과를 고려해야 한다.
  - 이 약이 술미노신, 탈모신, 오피딘, 메트포르민 또는 메타네스테라이드와 레노르 게스트렐을 함유하는 복합 경구용 피임제의 치료용량 하에서 병용투여 될 시에는 임상적으로 관련없는 약물 상호작용이 관찰되지 않았다. 따라서 용량 조절은 필요하지 않다.
  - 약물 상호작용으로 인한 이 약의 노출의 증가는 백혈구의 증가/감소를 유발 할 수 있다.
- 임부, 수유부, 소아에 대한 투여
  - 임부 : 임부에게 이 약을 사용할 자료는 제한적이다. 동물시험에서는 생식 독성이 나타났지만(‘4) 기타 2항 참조). 따라서 이 약은 임신 중 또는 파산을 하지 않는 잠재적 임신 가능한 여성에게는 투여가 권장되지 않는다.
  - 수유부에 대한 투여 : 이 약은 사람 모유에 분비되는지 알려지지 않았다. 이 약은 젖에서 유류으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유에는 투여하지 않는다.
  - 소아에 대한 투여 : 19세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.
- 과량투여시의 처리
  - 이 약은 건강한 지원자들에게 400mg 단위 투여시 두근거림(피험자 6명 중 1명)과 1000mg(복합성분투수)이 넘는 백혈구 증가(피험자 6명 중 3명)가 보고되었다. 이 약을 건강한 지원자에게 300mg까지 매일 10일 동안 반복 투여 시 백혈구의 수치가 혈압이 상승되었다. 과량투여에 대한 처리는 대증적으로 보정되어야 한다. 과량투여가 발생한 경우 백혈구, 혈압, 그리고 ECG를 모니터링이 권장된다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
  - 이 약의 용이성이 낮지않은 것으로 보고되도록 주의한다.
  - 사상 원인이 되거나 품질 유지자에게 비배적이지 않으므로 다른 용기에 바꾸어 넣지 않도록 주의한다.
- 약물동등성시험 정보<sup>1)</sup>
  - 공복시험 : 시험과 베타그린사방정50mg(미라베그론) [주식회사제뉴라인(주)]과 대조의 베타그린사방정50mg(미라베그론) [한국노스텔라스제약(주)]을 2x4 반복고지시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 31명의 활동 미라베그론을 측정한 결과, 대조와 C<sub>max</sub>의 시험대상자 개체 내 변동계수가 50%이었다. 비교평가 항목치(AUC)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로, 비교평가 항목치(C<sub>max</sub>)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 log 0.8에서 log 1.25 이내로, 변동계수 50%에 해당하는 C<sub>max</sub>의 로그변환한 평균치 차이 90% 신뢰구간이 log 0.6884에서 log 1.4319 이내이므로, 약동동등성시험(제 2)제 3항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구 분                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 비교평가항목                                                                                                               |                          | 참고평가항목                |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | AUC <sub>0-72h</sub> (ng·hr/mL)                                                                                      | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 베타그린사방정50mg(미라베그론) [한국노스텔라스제약(주)]                                                                                    | 185.3 ± 24.84 ± 15.09    | 4.00 (2.00~5.00)      | 26.55 ± 5.69          |
| 시험약                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 베타그린사방정50mg(미라베그론) [주식회사제뉴라인(주)]                                                                                     | 200.1 ± 29.21 ± 16.50    | 4.00 (2.00~6.00)      | 27.33 ± 6.19          |
| 기준                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 90% 신뢰구간 <sup>2)</sup><br>AUC: log 0.8~log 1.25<br>C <sub>max</sub> : log 0.6884~log 1.4319 (변동계수 <sup>3)</sup> 50%) | log 0.9984 ~ 1.1821      | log 1.0089 ~ 1.3938   | -                     |
| 로그변환한 평균치의 차이                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | log 1.0863                                                                                                           | log 1.1858               | -                     | -                     |
| AUC, C <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> : 평균값±표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위, n=31)<br>AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적<br>C <sub>max</sub> : 최고혈중농도 T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간 t <sub>1/2</sub> : 말단 상반기간<br>* 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차이 90%신뢰구간<br>** 대조와 C <sub>max</sub> 의 시험대상자 개체 내 변동계수 = 10.66(로그변환한 C <sub>max</sub> 의 표준편차/평균치) |                                                                                                                      |                          |                       |                       |

나, 식음료 : 시험과 베타그린사방정50mg(미라베그론) [주식회사제뉴라인(주)]과 대조의 베타그린사방정50mg(미라베그론) [한국노스텔라스제약(주)]을 2x4 반복고지시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 경구투여하여 29명의 활동 미라베그론을 측정한 결과, 대조와 C<sub>max</sub>의 시험대상자 개체 내 변동계수가 37%이었다. 비교평가 항목치(AUC)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로, 비교평가 항목치(C<sub>max</sub>)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 log 0.8에서 log 1.25 이내로, 변동계수 37%에 해당하는 C<sub>max</sub>의 로그변환한 평균치 차이 90% 신뢰구간이 log 0.7617에서 log 1.3129 이내이므로, 약동동등성시험(제 2)제 3항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구 분                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 비교평가항목                                                                                                               |                          | 참고평가항목                |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | AUC <sub>0-72h</sub> (ng·hr/mL)                                                                                      | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 베타그린사방정50mg(미라베그론) [한국노스텔라스제약(주)]                                                                                    | 128.7 ± 52.6             | 11.15 ± 6.25          | 5.00 (2.00~8.00)      |
| 시험약                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 베타그린사방정50mg(미라베그론) [주식회사제뉴라인(주)]                                                                                     | 119.4 ± 45.9             | 11.38 ± 6.32          | 5.00 (3.00~12.00)     |
| 기준                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 90% 신뢰구간 <sup>2)</sup><br>AUC: log 0.8~log 1.25<br>C <sub>max</sub> : log 0.6884~log 1.4319 (변동계수 <sup>3)</sup> 50%) | log 0.8798 ~ 0.9985      | log 0.8944 ~ 1.1322   | -                     |
| 로그변환한 평균치의 차이                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | log 0.9373                                                                                                           | log 1.0063               | -                     | -                     |
| AUC, C <sub>max</sub> , T <sub>1/2</sub> : 평균값±표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위, n=31)<br>AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적<br>C <sub>max</sub> : 최고혈중농도 T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간 t <sub>1/2</sub> : 말단 상반기간<br>* 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차이 90%신뢰구간<br>** 대조와 C <sub>max</sub> 의 시험대상자 개체 내 변동계수 = 10.66(로그변환한 C <sub>max</sub> 의 표준편차/평균치) |                                                                                                                      |                          |                       |                       |

주) 이 약은 주식회사제뉴라인(주) 베타그린사방정50mg(미라베그론)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전량공급을 주식회사제뉴라인(주)에 위탁 제조하였다.

- 가타
  - 비판적 시험에서 특정 표적 장'를 확인했으며, 임상적 관찰과 일치한다. 간 효소에서의 일시적 상승과 간염도 변화고사 및 글리코겐(간장의 간사)이 컷에서 관찰된다. 삼복 동수의 증가가 컷, 토, 게, 그리고 환자에게 관찰되었다. In vivo에서 유전독성 및 발암성 시험들은 유전독성 또는 발암성 시험이 없음 보였다.
  - 수유부에 대한 효과는 아-치사(시험 동종 동종은 MHR(시험 최대관용량) 보다 19배 높다)에서 보여지었다. 토기 때에 발달시험에서의 주요 관점은 MHR 관찰 시 보다 30배 높은 전신소를 예상 심장(대동맥관), 심장(대동맥)을 포함한다. 추가적으로 토기에서 MHR 관찰 시 보다 14배 높은 전신소(출산 때 기형에 비례한 부위)와 항상 수 유성이 관찰되었고, MHR 관찰 시 보다 22배 높은 전신소(출산)는 출산에 대한 가립적인 효과(출산율, 저산혈, 골화률, 출생중심, 중독률 수의 감소)가 보고되었다. 관찰된 배 태아 독성은 모체독성과 관련된 용량에 나타났다. 토기에서 관찰된 심장결함은 배 태아에 대한 산화적 활성을 통해 매겨지는 것으로 보인다.
  - 방사성-표지된 이 약으로 수유된 약물동태학에서 포화혈액 및/또는 그 대사체들이 투여 4시간 후 혈중농도보다 1.7배 높은 농도로 컷의 유류으로 분비되었다.

## ○포장단위

90정/상자 (10정/PTP×9)

## ○저장방법

기밀하기, 실온(1~30℃) 보관

## ○제조외의뢰자 및 제조자

- 제조외의뢰자 : 제이더비유신약(주) / 경기도 평택시 신단로 88-24
- 제조자 : 주식회사 제뉴라인(주) / 세종특별자치시 안성면 신단길 245

## ○시험부서서 작성연월일

2021. 10. 25

- 이 첨부서서 작성연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.jw-shinyak.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

## ○교환 및 제품문의

- 본 약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용(환)의 결과와 일치하지 않거나, 변질, 파손 또는 오손된 제품 등은 미국 등의 개설자에 연락하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 연락주세요.
- 연락처 : 고객센터 1588-4875 / 080-080-6777(수신부하)
- 이 약제 투여 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원 (1644-6223, 14-3300)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일기관에 의약품 부작용 패치로그 신청을 하실 수 있습니다.