

안전성·유효성 검토서

(최초, 변경)

2007년 2월 23일

담당자	연구관	팀 장
임화경	장정윤	서경원

종류: 안전성유효성심사(단독심사)

① 신청자	한국아스텔라스제약(주)	② 문서번호	169099, 169098 (2006.7.31.)
③ 제품명	베시케어정10, 5 밀리그램	④ 분류번호	수입, 전문,
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정(154mg)중 속신산솔리페나신 (별규) 10mg 1정(154mg)중 속신산솔리페나신 (별규) 5mg		
⑥ 성상	10mg - 밝은 분홍색의 원형 필름코팅정 5mg - 밝은 노란색의 원형 필름코팅정		
⑦ 효능·효과	절박성 뇨실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료		
⑧ 용법·용량	<p>통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 이 약 5mg을 1일 1회 투여한다. 필요한 경우 1일 1회 최대 10mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 한번에 삼키도록 한다.</p> <p>다음의 환자에게는 용법·용량의 조절이 필요하다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 신장애환자: 경증 및 중등도 신장애환자(creatinine clearance>30ml/min)의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신장애환자(creatinine clearance≤30ml/min)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5mg으로 제한한다. 2. 간장애환자: 경증의 간장애환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 간장애환자(Child-Pugh score: 7~9)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다. 3. 강력한 cytochrome P450 3A4(CYP3A4) 저해제를 투약하고 있는 환자: 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 투약하고 있는 환자의 경우 1일 최대용량을 5mg을 초과하지 않도록 한다. 		
⑨ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	신약,		
⑪ 약리작용 기전	무스카린수용체 길항제, 방광평활근의 무스카린수용체와 아세틸콜린이 결합을 차단함으로써 방광의 과도한 수축을 억제		
⑫ 국내외 사용현황	영국의약품집(ABPI) 2006 "Vesicare 5mg 및 10 mg film-coated tablets" (2004.8.16.허가)		

	미국의약품집(PDR) 2006 "VESIcare tablets" 5mg 및 10mg
⑬ 관련조항	제2조제1항제1호(신약)
⑭ 검토결과	시정적합 (용법용량, 사용상의주의사항 시정함; 용법용량 문구조정, 이상반응에 국내 임상시험을 반영함)
※ 참고사항 불임. 시정사항	

[붙임] 시정사항

○ 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하여 주십시오.

<용법·용량>

통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 5mg을 1일 1회 투여한다. 필요한 경우 1일 1회 최대 10mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 한 번에 삼키도록 한다.

다음의 환자에게는 용법·용량의 조절이 필요하다.

1. 신장질환자: 경증 및 중등도 신장질환자(creatinine clearance>30ml/min)의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신장질환자(creatinine clearance≤30ml/min)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다.
2. 간질환자: 경증의 간질환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 간질환자(Child-Pugh 등급 B)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다.
3. 강력한 cytochrome P450 3A4(CYP3A4) 저해제를 투약하고 있는 환자: 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 투약하고 있는 환자의 경우 1일 최대용량을 5mg으로 제한한다.

<사용상의 주의사항>

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
 - 1) 요폐 증상이 있는 환자
 - 2) 중독성 거대결장을 포함한 중증의 위장관 상태를 가진 환자
 - 3) 중증근무력증 환자
 - 4) 협우각 녹내장 환자
 - 5) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 과민성이 있는 환자
 - 6) 혈액투석중인 환자
 - 7) 중증의 간질환자(Child-Pugh 등급C)
 - 8) 중증의 신장질환자이거나 중등도의 간질환 환자이면서 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸)를 투약하고 있는 환자
 - 9) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍, 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전

적인 문제를 가진 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 요폐의 위험이 있는 현저한 방광출구폐색 환자
- 2) 위장관 폐쇄성 질환자
- 3) 위장관 운동성 감소의 위험성이 있는 환자
- 4) 중증의 신장애환자(creatinine clearance \leq 30ml/min): 1일 최대용량 5mg을 초과해서는 안된다.
- 5) 중증도의 간장애환자(Child-Pugh 등급 B): 1일 최대용량 5mg을 초과해서는 안된다.
- 6) 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸)를 병용투여중인 환자
- 7) 열공허니아(틈새탈장, hiatus hernia) 환자, 위식도역류 환자 및 식도염을 일으키거나 약 화시킬 수 있는 비스포스포네이트와 같은 약을 현재 투여중인 환자
- 8) 자율신경병증 환자

3. 이상반응

1) 외국임상시험에서 보고된 이상반응

무작위, 위약대조 시험을 통해 1,811명의 환자에 대한 이 약의 안전성을 평가하였다. 항무스카린 제제의 예상되는 이상반응은 구갈, 변비, 시야흐림(조절이상), 요폐, 안구건조이다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구갈과 변비였으며 이 두 가지 이상반응의 발현율은 5mg 투여군에 비해 10mg 투여군에서 더 높았다. 4건의 12주 이중맹검 임상시험에서 3건의 위장관련 중대한 이상반응이 있었으며, 모두 이 약 10mg을 투여받은 환자에서 나타났다(숙변 1건, 결장폐쇄 1건, 장폐쇄 1건). 이중맹검시험에서 중대한 이상반응의 전체비율은 2%였다. 이 약 5mg을 투여받은 환자에서 혈관신경성부종 1건이 보고되었다. 이 약을 12개월 동안 투여받은 환자에 대한 이상반응의 발현율과 중증도는 이 약을 12주 동안 투여받은 환자와 비교하여 유사하였다. 이상반응으로 인해 이 약을 중단하게 된 가장 흔한 원인은 구갈로 1.5% 였다. 12주, 무작위, 위약대조 임상시험에서 이 약 5mg 또는 10mg을 1일 1회 투여받은 환자에서 인과관계와 상관없이 위약군에 비해 발현율이 더 높고 1%이상 발생한 이상반응은 [표1]과 같다.

[표1] 외국임상시험에서 위약보다 높은 1%이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	위약 (1,216명)	숙신산솔리페나신 5mg (578명)	숙신산솔리페나신 10mg (1,233명)
이상반응이 발생한 환자 수	634 명	265 명	773 명
위장관계			
구갈	4.2	10.9	27.6
변비	2.9	5.4	13.4
구역	2.0	1.7	3.3
소화불량	1.0	1.4	3.9

상복부통	1.0	1.9	1.2
구토 NOS	0.9	0.2	1.1
감염			
요로감염 NOS	2.8	2.8	4.8
인플루엔자	1.3	2.2	0.9
인두염 NOS	1.0	0.3	1.1
정신신경계			
어지러움	1.8	1.9	1.8
우울증 NOS	0.8	1.2	0.8
시계이상			
시야흐림	1.8	3.8	4.8
안구건조 NOS	0.6	0.3	1.6
신장 및 비뇨기계			
요폐	0.6	0	1.4
전신 및 투여부위			
하지부종	0.7	0.3	1.1
피로	1.1	1.0	2.1
호흡기계			
기침	0.2	0.2	1.1
심혈관계			
고혈압	0.6	1.4	0.5

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

2) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응

국내에서 실시된 무작위배정, 이중맹검, 톨테로딘 대조, 임상시험을 통해 354명의 환자에 대한 안전성을 평가하였다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구갈, 시야흐림, 변비였다. 인과관계와 상관없이 2%이상 발생한 이상반응은 [표2]와 같다.

[표2] 국내임상시험에서 2%이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	톨테로딘 (118명)	속신산솔리페나신 5mg (118명)	속신산솔리페나신 10mg (118명)
이상반응이 발생한 환자 수	59명	49명	72명
위장관계			
구갈	18.6	7.6	19.5
변비	2.5	6.8	14.4
소화불량	1.7	2.5	3.4
상복부통	0.9	1.7	3.4
시계이상			
시야흐림	10.2	13.6	17.0

안구건조 NOS	2.5	0.0	0.9
신장 및 비뇨기계			
배뇨곤란	5.1	0.9	5.1
요량감소	2.5	2.5	2.5
방광후중(방광이 묵직한 느낌, vesical tenesmus)	2.5	0.9	0.9
감염			
방광염	1.7	2.5	1.7
코인두염	2.5	0.9	0.9

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하기 전에 빈뇨의 다른 원인들(예: 심부전, 신질환)에 대해서도 평가되어야 한다. 요로감염이 있을 경우에는 적절한 항균치료를 실시해야 한다.
- 2) 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.
- 3) 이 약의 최대효과는 4주 후에 나타난다.
- 4) 다른 항콜린성 약물들처럼 이 약에 의해 시야흐림, 졸림, 피로가 드물게 나타날 수 있으므로 운전 및 기계조작능력에 부정적 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 약리학적 상호작용

- ① 항콜린성 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 치료 효과를 증대시키거나 바람직하지 않은 효과가 나타날 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 후 다른 항콜린성 약물로 치료를 할 경우 약 1주일 정도의 휴약기가 필요하다. 콜린 수용체 효능약을 병용 투여할 경우 이 약의 치료효과가 감소될 수 있다.
- ② 이 약은 메토클로프라미드, 시사프라이드와 같은 위장관 운동성을 증가시키는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다.

2) 약물동력학적 상호작용

시험관내(in vitro) 실험 결과, 이 약은 치료 농도에서 사람 간 마이크로솜에서 추출된 CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 저해하지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 변화시키지 않을 것 같다.

3) 이 약의 약물동력학에 대한 다른 약물들의 영향

- ① 이 약은 CYP3A4에 의해 대사된다. 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 200mg/day 을 병용 투여한 경우 이 약의 AUC는 2배 증가되었고, 케토코나졸 400mg/day를 투여한 경우에는 이 약의 AUC가 3배 증가되었다. 따라서, 케토코나졸 또는 다른 강력한

CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 네피나비어, 이트라코나졸)를 이 약과 병용 투여하는 경우에는 이 약의 1일 최대용량을 5mg으로 제한해야 한다.

② 중증의 신장질환자 또는 중등도 간질환자에게는 이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여하지 말아야 한다.

③ 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질이 이 약에 미치는 영향과 효소유도가 이 약과 그 대사체의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 이 약은 CYP3A4에 의해 대사가 이루어지기 때문에, 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질(예: 베라파밀, 딜티아젠클) 및 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀)와 약물동력학적 상호작용이 일어날 가능성이 있다.

4) 다른 약물들의 약물동력학에 대한 이 약의 영향

① 경구피임약: 이 약은 복합 경구피임약(에치닐에스트라디올/레보논게스트렐)과 약물동력학적 상호작용을 나타내지 않았다.

② 와파린: 이 약은 R-와파린 또는 S-와파린의 약물동력학에 변화를 주지 않았다. 또한 와파린에 의한 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 대해서도 이 약은 영향을 미치지 않았다.

③ 디곡신: 이 약은 디곡신의 약물동력학에 대해 영향을 미치지 않았다.

6. 임부에 대한 투여

임부 치료에 대한 임상 경험은 없다. 동물실험 결과 생식능력, 배자/태자 생성, 분만에 직접적인 영향은 없었다. 그러나 임신한 여성에 대한 위험성은 알려지지 않았으므로 임부에게 이 약을 투여할 경우 주의가 요구된다.

7. 수유부에 대한 투여

모유로의 이행에 대한 자료는 없다. 마우스에서 이 약과 그 대사체는 유즙으로 분비되었고 농도 의존적으로 신생자의 사망을 일으켰다. 따라서 수유중 이 약의 사용은 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립된 바 없다. 따라서 이 약을 소아 환자에게 투여하지 말아야 한다.

9. 과량 투여시의 처치

1) 건강한 지원자에게 투여된 이 약의 최대용량은 1회 용량으로서 100mg이었다. 이 용량에서 가장 흔한 이상반응은 두통(경증), 구갈(중등도), 어지러움(중등도), 졸음(경증), 시야흐림(중등도)이었다.

2) 급성 과량투여에 대해서는 보고된 바 없다. 이 약의 과량 투여시에는 활성탄으로 치료해야 한다. 위세척을 실시할 수 있으나 구토를 유도하지는 말아야 한다.

- 3) 다른 항콜린성 약물들처럼 과량투여시 관련 증상은 다음과 같이 처치한다.
- ① 중증의 중추성 항콜린 효과(예: 환각, 과도한 흥분)가 현저할 경우에는 피조스티그민 또는 카바콜로 치료한다
 - ② 경련 및 과도한 흥분이 일어나는 경우에는 벤조다이아제핀계 약물로 치료한다
 - ③ 호흡부전증의 경우에는 인공호흡을 실시한다.
 - ④ 빈맥은 베타-차단제로 치료한다.
 - ⑤ 요폐는 카테터삽입법으로 치료한다.
 - ⑥ 동공산대는 필로카르핀 점안액으로 치료하고 환자를 암실에 있게 한다.
- 4) 다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 과량투여시 QT 연장의 위험성이 있는 환자(예: 저칼륨혈증, 서맥, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여) 및 심장질환 병력(예: 심근허혈, 부정맥, 울혈성심부전)이 있는 환자에 대해서 특별한 주의가 필요하다.

10. 기타

- 1) 이 약은 다음 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다 : *Salmonella typhimurium* 또는 *Escherichia coli*을 이용한 돌연변이시험, 사람 말초혈액 림프구세포에서 염색체이상시험 등 체외시험, 랫드 소핵시험 등 체내시험
- 2) 이 약을 수컷과 암컷 마우스에게 200mg/kg/day(최대임상권장용량[MRHD]의 5배 및 9배에 해당하는 용량)까지 104주간 투여한 경우 및 수컷과 암컷 랫트에게 각각 20, 15mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량)까지 104주간 투여한 경우, 종양의 증가는 나타나지 않았다.
- 3) 이 약은 수컷과 암컷 마우스에게 250mg/kg/day(MRHD의 13배 미만에 해당하는 용량), 수컷 랫트에게 50mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량), 암컷 랫트에게 100mg/kg/day(MRHD의 1.7배에 해당하는 용량)를 투여한 경우 생식능, 수태능, 초기배발생에 영향을 미치지 않았다. 끝.