마약류(향정신성의약품) 품목허가 보고서

접수일자		2019.12.30	**접수번호**	20190204866
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		하나제약(주)		
제 품 명		바이파보주50밀리그램(레미마졸람베실산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레미마졸람베실산염(DMF 등록번호 : 수0106-1-ND)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		주사제 / 1바이알 중 레미마졸람베실산염(레미마졸람으로서) 69.37(51.0)mg		
신청 사항	**효능효과**	전신마취의 유도 및 유지		
	용법용량	1. 마취 유도 일반적으로 성인의 경우 레미마졸람으로서 6mg/kg/hr(0.1mg/kg/min) 또는 12mg/kg/hr(0.2mg/kg/min)의 속도로 시작하여 환자의 전신상태를 관찰하면서 의식 소실 효과를 얻을 때 까지 점적정맥 주입한다. 일반적으로 성인의 경우 레미마졸람으로서 0.2~0.4mg/kg으로 의식 소실 효과를 얻을 수 있다. 또한 환자의 전신 상태에 따라 투여 속도 및 투여량을 조절할 수 있다. 2. 마취 유지 의식 소실 후, 적절한 마취 심도를 유지할 수 있도록 환자의 전신 상태를 관찰하면서 투여속도를 조절한다. 일반적으로 성인의 경우 레미마졸람으로서 0.4~2.0mg/kg/hr(0.007~0.033mg/kg/min)의 투여 속도에서 적절한 마취 심도를 유지할 수 있다.		
최종 허가 사항	**허가일자**	2021.01.07		
	효능·효과	성인에서 전신마취의 유도 및 유지		
	용법·용량	이 약 사용 시 진통제, 근이완제 등을 적절히 병용한다(사용상의 주의사항 5.일반적 주의 참조). 1. 마취 유도		

		일반적으로 성인에서 레미마졸람으로서 6mg/kg/hr(0.1mg/kg/min) 또는 12mg/kg/hr(0.2mg/kg/min)의 속도로 시작하여 환자의 전신 상태를 관찰하면서 의식 소실 효과를 얻을 때 까지 점적정맥 주입한다. 환자의 전신 상태에 따라 투여 속도 및 투여량을 조절할 수 있다. 2. 마취 유지 일반적으로 성인에서 의식 소실 후, 1mg/kg/hr의 속도로 점적정맥 주입을 시작하고, 적절한 마취 심도가 유지될 수 있도록 환자의 전신 상태를 관찰하면서 투여속도를 적절히 조절한다(최대 허용 2mg/kg/hr). 환자의 전신 상태에 따라 투여 속도를 조절할 수 있다. 3. 고령자 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않으나 환자의 전신 상태를 고려하여 투여 속도 및 투여량을 조절하여 신중히 투여한다(사용상의 주의사항 9.고령자에 대한 투여 및 14.전문가를 위한 정보 참조). 4. 간 장애 환자 Child-Pugh 분류에 따른 경증 내지 중증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 중증의 간장애 환자는 전신 상태를 고려하여 투여 속도 및 투여량을 조절하여 신중히 투여한다(사용상의 주의사항 10.간장애 환자에 대한 투여 및 14.전문가를 위한 정보 참조). 5. 신장애 환자 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 6. 조제법 (1) 투약 이전에 필요농도(5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 10.0mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13. 적용상 주의 참조). (2) 필요시 1mg/ml의 농도로 추가 희석할 수 있다. (3) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.
	사용상의 주의사항	첨부 참조
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 1-25℃에서 차광보관, 제조일로부터 24개월
	허가조건	1. 신약 2. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임

		- 재심사기간 : 2021.01.07. ~ 2027.01.06. (6년) - 재심사신청기간: 2027.01.07. ~ 2027.04.06. 3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 4. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것 5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음 6. 「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있음		
국외 허가현황		・ 일본 20.01.23 허가(전신마취용) ・ 미국 20.07.02 허가(내시경 검사시 진정용)		
허가부서		허가총괄팀 마약정책과	**허가담당자**	박향주무관, 도원임연구관, 오정원과장 박미영주무관, 임상우사무관, 안영진과장, 김명호기획관
심사부서		순환신경계약품과 의약품안전평가과 의약품심사조정과 소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 박소라주무관, 정주연연구관, 김미정과장, 서경원부장 정희금심사관, 문은희과장 정지원심사관, 고용석팀장 (기시) 구민지주무관, 송영미연구관, 김영림과장
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	신위환주무관, 백영광주무관, 김은희과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인에서 전신마취의 유도 및 유지

○ 용법·용량

이 약 사용 시 진통제, 근이완제 등을 적절히 병용한다(사용상의 주의사항 5.일반적 주의 참조).

1. 마취 유도

일반적으로 성인에서 레미마졸람으로서 6mg/kg/hr(0.1mg/kg/min) 또는 12mg/kg/hr(0.2mg/kg/min)의 속도로 시작하여 환자의 전신 상태를 관찰하면서 의식 소실 효과를 얻을 때 까지 점적정맥 주입한다.
환자의 전신 상태에 따라 투여 속도 및 투여량을 조절할 수 있다.

2. 마취 유지

일반적으로 성인에서 의식 소실 후, 1mg/kg/hr의 속도로 점적정맥 주입을 시작하고, 적절한 마취 심도가 유지될 수 있도록 환자의 전신 상태를 관찰하면서 투여속도를 적절히 조절한다(최대 허용 2mg/kg/hr).
환자의 전신 상태에 따라 투여 속도를 조절할 수 있다.

3. 고령자

고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않으나 환자의 전신 상태를 고려하여 투여 속도 및 투여량을 조절하여 신중히 투여한다(사용상의 주의사항 9.고령자에 대한 투여 및 14.전문가를 위한 정보 참조).

4. 간 장애 환자

Child-Pugh 분류에 따른 경증 내지 중증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 중증의 간장애 환자는 전신 상태를 고려하여 투여 속도 및 투여량을 조절하여 신중히 투여한다(사용상의 주의사항 10.간장애 환자에 대한 투여 및 14. 전문가를 위한 정보 참조).

5. 신장애 환자
신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

6. 조제법
(1) 투약 이전에 필요농도(5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 10.0mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조).
(2) 필요시 1mg/ml의 농도로 추가 희석할 수 있다.
(3) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항
첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간
밀봉용기, 1-25℃에서 차광보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지
- 주성분 : 레미마졸람베실산염
- 제조원 : Cambrex Karlskoga AB
- 제조원 소재지 : Björkborn Industriområde, Karlskoga, 69185, Sweden
- DMF등록번호 : 수0106-1-ND

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간
1) 신약
2) 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
- 재심사기간 : 2021.01.07. ~ 2027.01.06. (6년)
- 재심사신청기간: 2027.01.07. ~ 2027.04.06.
3) 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>
위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

○ **(기타)**

- 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음
- 「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'19.12.30	'20.01.13	'20.01.07	'20.01.17	'19.07.24
보완요청 일자	'20.03.12(1차) '20.07.13(2차)	'20.02.13(1차) '20.07.03(2차)	'20.03.05(1차) '20.07.06(2차)	'20.04.03	'19.08.01
보완접수 일자	'20.06.10(1차) '20.07.23(2차)	'20.06.11(1차) '20.07.29(2차)	'20.06.11(1차) '20.07.28(2차)	'20.06.02	-
최종처리 일자	'21.01.07	'20.08.06	'20.08.13	'20.06.04	'20.07.06

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과
[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약
[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 벤조디아제핀계 정맥마취제 신약으로 품목허가 신청하였음
- 국내 정맥 전신마취제는 마취 유도 및 유지의 작용을 나타내는 치오펜탈나트륨, 케타민염산염, 애토미데이트, 프로포폴 등이 있으며, 마취시 진정 목적으로 미다졸람과 덱스메데토미딘 등을 사용하며, 마취시 통증 목적으로 사용하는 약물로 염산알펜타닐, 레미펜타닐 정맥 주사가 국내 허가되어 있음.
- 신청 효능효과(전신 마취) 및 용법용량의 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심임상시험으로 치료적 확증 임상시험 2편을 제출하였으며 해당 시험에서 일반 수술 대상 환자에 전신마취용으로 투여 시 1차 유효성 평가변수인 마취 성공률에 대하여 대조군(프로포폴 또는 용량 대조군) 대비 비열등성을 입증하였음.
- 신청 용법용량과 관련하여, 3상 시험(2745-05)에서 유도용량 6, 12mg/kg/hr 두 가지 용량 모두 활성 대조(프로포폴)과 1차 유효성 평가변수에서 비열등성을 보이기는 하였으나, 마취 깊이, 의식소실까지 시간 등에서 12mg/kg/hr에서 6mg/kg/hr 보다 개선되었고, 12mg/kg/hr 군에서 프로포폴과 유사한 경향을 보였음. 안전성 측면에서는 두 용량에서 차이가 없어 12mg/kg/hr이 임상적 이익이 있을 수 있으나, 전신 마취 시 일반적인 병용요법을 고려하고, 한국인에서 6mg/kg/hr로 투여시 프로포폴과의 비열등성을 확인하였으며, 환자의 기저 상태에 따라 12mg/kg/hr 보다 저용량이 필요할 수 있으므로 신청사가 제시한 유도 용량으로 6 또는 12mg/kg/hr은 인정 가능할 것으로 사료됨.
- 안전성과 관련하여, 신청 약물의 위해성으로 저혈압, 서맥, 호흡, 각성 지연이 주요 이상반응임. 이는 고령자에서 비고령자에 비하여 빈도, 중등도가 높았으며 용량 의존성은 없었음.
  - 중증의 이상반응으로 고도 저혈압, 호흡부전이 각 1건이 있었으며 수술~회복시까지 적절히 모니터링하며 관리 필요함.
  - 각성 지연 사례 중 중증은 1건이 있었으며 30분 이상 경과 시에도 눈을 뜨지 않은 환자에서 플루마제닐이 투여되었음. 프로포폴군에서는 30분 이내 모두 개안상태였음. 각성 지연은 남성, 고령, ASA 가 높은 환자에서 발생 빈도가 높았으나 전신 마취 시 뇌파, 생체 신호가 지속적으로 모니터링되므로 이러한 현상은 관리 가능할 것으로 사료됨.
- 심장 수술 환자에서는 이상반응 발생 빈도가 일반 수술 환자에서 보다 높았고 혼수, 수면장애, 수술후 빈혈, 체액저류, 기침, 심방세동, 오심, 고혈압, 착란 등이 있었으며 ADR로는 혈압저하, 구토, 오심 등이었으며 심장 관련 AE가 있었으나 이는 심장 수술 환자의 경우 수술 후 ICU로 이송되어 진정시까지의 이상반응이 포함된 영향도 있으며 수술 특성상 인공 심폐기 사용에 의해 심장에 영향을 주거나 수술시간이 일반 수술 보다 장시간 이어져 이상반응 발생 빈도가 높아질 가능성이 있음. 수술 현장에서 심장 수술과 일반 수술에서의 마취제 차이는 없으며, 마취과 전문의가 수술 시상시 뇌파, 생체 신호 등을 모니터링하므로 별도의 안전성 조치는 하지 않아도 될 것으로 사료됨.
- 이 약의 생식발생독성에 대한 영향은 없는 것으로 평가되었으나, 평가된 노출도는 사람에서 임상권장 용량에서의 노출도 보다 낮아 사람에서의 생식발생독성 위험성을 예측할 수 없음. 임신 중 벤조디아제핀계 약물 노출 시 기형 발생 빈도가 증가하는 것으로 나타났음. 이에 신청사는 임부 및 수유부항에 해당 내용을 반영하였으며 신청사항 인정 가능함.
- 약물 남용과 관련하여 미다졸람과 비교 평가 시 유사한 정도로 나타났음.
- 내성과 관련하여 비임상시험에서 투여기간 동안 일정 진정 상태 유지에 필요한 투여량 증가를 보였고, pop PK/PD 분석에서 약물 누적 투여량 증가시 이 약의 IC50는 증가하였으며, 이는 알려진 벤조디아제핀계 내성과 일치함. 수술 시 환자 상태를 모니터링하면서 투여속도를 조절하므로 이러한 내성에 대한 안전성 우려는 없을 것으로 사료됨.
- 가교시험은 한국인 대상 일반 수술 환자에서 유도용량 6mg/kg/hr으로 투여 시 활성 대조(프로포폴)와의 비열등성을 입증하는 3상 시험을 수행하였으며 해당 시험에서 1차 유효성 평가변수(구제

진정제 사용 비율)에 대하여 비열등성을 보였음. 안전성 측면에서 특이적인 이상사례가 발생하지 않았으며, 이상사례 발생률은 유사하였으므로, 안전성에서 한국인과 비한국인 간의 임상적 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨. 수술 시 전신마취는 수술전 처치, 수술중 및 수술후 모니터링 등에 있어 국제적으로 표준화되어 있어 각 국가별 전신마취 절차, 약물에 차이는 없을 것으로 사료됨. 따라서 국가별 의료현장에서의 병용약물, 절차 등 민족외적 요인 차이에 따른 신청 약물의 안전성 및 유효성의 영향은 미비할 것으로 사료됨. 따라서 신청 약물은 한국인에서 용량 조절 없이 적용 가능할 것으로 사료됨.

- 현재 국내 전신 마취제는 치오펜탈나트륨, 에토미데이트, 케타민, 프로포폴이 있음. 흔히 사용되는 프로포폴은 전신 마취의 유도 및 유지에 이용되나 혈압 저하, 심부전 등의 순환 동태에 영향을 미치나 신청 약물의 경우 순환 억제 작용이 프로포폴에 비하여 적고, 길항제(플루마제닐)가 있어 응급시 대응이 가능한 장점이 있고 2, 3상 임상시험에서 프로포폴과 유사한 전신 마취 효과를 보여 의료현장에서 정맥 마취제로서의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 바이파보주50밀리그램(레미마졸람베실산염)
- 약리작용 기전 : 벤조디아제핀계 정맥마취제로 GABA 수용체에 작용하여 중추신경계 억제
- 제형 : 동결건조된 흰색~회백색의 고체가 무색투명한 바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제
- 신청 효능효과 : 전신마취의 유도 및 유지
- 신청 용법・용량 :

1. 마취 유도

일반적으로 성인의 경우 레미마졸람으로서 6mg/kg/hr(0.1mg/kg/min) 또는 12mg/kg/hr(0.2mg/kg/min)의 속도로 시작하여 환자의 전신상태를 관찰하면서 의식 소실 효과를 얻을 때 까지 점적정맥 주입한다. 일반적으로 성인의 경우 레미마졸람으로서 0.2~0.4mg/kg으로 의식 소실 효과를 얻을 수 있다. 또한 환자의 전신 상태에 따라 투여 속도 및 투여량을 조절할 수 있다.

2. 마취 유지

의식 소실 후, 적절한 마취 심도를 유지할 수 있도록 환자의 전신 상태를 관찰하면서 투여속도를 조절한다. 일반적으로 성인의 경우 레미마졸람으로서 0.4~2.0mg/kg/hr(0.007~0.033mg/kg/min)의 투여 속도에서 적절한 마취 심도를 유지할 수 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 레미마졸람베실산염은 초단시간 작용형 벤조디아제핀계 정맥마취제로 $GABA_A$ 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위에 작용함으로써 마취, 진정 작용을 발현하며, 간 조직 에스테라제에 의해 신속히 대사되어 불활성화는 되는 화합물임
- 영국 GlaxoSmithKline사에서 개발하였으며 현재 독일 Paion AG사가 개발진행 중이고, 국내에서는 하나제약이 2013년부터 PAION사로부터 개발 판매권을 취득하여 개발하고 있음. 일본에서 2007년부터 2015년까지 오노약품사가 PAION사에서 개발판매권을 받아 개발했으며 일본에서 실시된 6건의 임상시험 및 다국가에서 실시한 간장애 임상시험은 오노약품사가, 기타 외국에서 실시된 임상시험은 PAION사에 의해 실시되었고, 국내에서는 하나제약(주)에 의해 1건의 임상시험이 실시되었음.

- 미다졸람과 마찬가지로 순환억제 작용이 적고 길항제가 존재하는 이점이 있으며 미다졸람과 비교하여 대사물의 활성이 없기 때문에 미다졸람보다 조절성이 뛰어나며 지방 유제가 포함된 프로포폴과 달리 수용성 주사제로 의료 현장에 새로운 치료 옵션을 제공할 수 있을 것으로 기대함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. 전신마취

- 전신마취는 의식소실, 감각차단, 운동차단 및 반사차단을 포함하는 총체적인 현상이며, 마취제를 사용하여 수술에 필요한 최적의 생리 상태를 유지하는 동시에 지속적으로 환자의 상태를 감시하는 진료 행위임. 흡입마취제 및 정맥마취제를 사용하여 환자의 의식을 소실시켜 수술을 하는 동안 통증을 느끼지 못하게 하고, 불필요한 반사기능을 차단하며, 근육이완제를 사용하여 근육을 완전히 이완시켜 수술을 하는데 최적의 상태를 만들게 됨.
- 흡입 전신마취 : 임상에서 가장 흔히 사용되는 전신마취 방법으로 마취제의 투여 및 배설이 폐를 통해 이루어지고 마취심도를 신속하게 측정하고 변화시킬 수 있음. 흡입마취제는 마취유도와 각성이 매우 빠르나 수술 후 의식이 돌아오더라도 투여된 마취제가 체내에서 완전히 배설되기 위해서는 상당한 시간이 걸릴 수도 있음.
- 정맥 전신마취 : 대부분의 정맥마취제는 전신마취의 유도 시 최면을 목적으로 사용되며, 비교적 안전하고 효과적이며 작용이 빠르기 때문에 전신마취 유도, 단시간의 간단한 수술 등에 사용되어 왔으나 미취의 지속과 조절이 힘들기 때문에 장시간의 수술에서 주 마취제로서의 사용은 제한적임. 최근에는 지속적인 정주방법의 연구와 컴퓨터화된 조절 주입기의 개발로 정맥마취제의 지속적 투여 및 조절이 가능하게 되어 다양한 정맥마취제를 지속적으로 투여하며 장시간 마취를 유지하는 정맥마취도 사용되고 있음.

1.3.2. 전신마취제 사용 현황

- 전신 마취제로서 흡입마취, 전정맥마취(total intravenous anesthesia), 흡입마취와 정맥마취를 조합하여 사용하는 경우가 있으며, 전신 마취를 위해 많이 사용되고 있는 흡입 마취제로 이소플루란, 세보플루란, 데스플루란이 있음. 악성 고열증의 병력이나 위험이 있는 경우에는 흡입마취제 대신 전정맥마취제를 사용하며, 흡입마취와 정맥마취를 조합하여 진통과 진정을 얻는 경우도 있음.
- 정맥 전신마취제는 마취 유도 및 유지의 작용을 나타내는 치오펜탈나트륨, 케타민염산염, 애토미데이트, 프로포폴 등이 있으며, 마취시 진정 목적으로 미다졸람과 덱스메데토미딘 등을 사용하며, 마취시 통증 목적으로 사용하는 약물로 염산알펜타닐, 레미펜타닐 정맥 주사가 국내 허가되어 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 남용 가능성을 평가한 임상시험에서 신청 품목은 향정신성 의약품으로 분류되어 있는 미다졸람과 유사한 정도의 남용 가능성을 나타냈음.

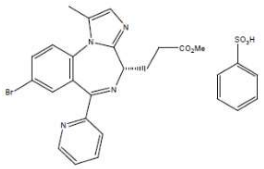
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험계획 승인되었음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
레마미졸람베실산염	Remimazolam	$C_{27}H_{25}BrN_4O_5S$	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 유당수화물, 덱스트란40, 염산, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	PE백	기준 내 적합함
가속시험	25℃/60% RH		
	40℃/75% RH		

- 가혹시험 : 제출(광, 온도, 산화, 금속, 습도, 산・염기 수용액)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	무색 유리바이알, 고무전, 알루미늄캡	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

- 가혹시험 : 제출(광, UV 조사)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 1-25℃에서 차광보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 안정성시험자료(장기보존 12개월, 가속 6개월 및 가혹) 및「의약품 등의 안정성시험기준(식약처 고시)」에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월) 인정 가능함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

(1) 단회투여 독성시험

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 단회 정맥 투여 독성시험 실시

(2) 반복투여독성시험

- 랫드와 미니피그, 원숭이에서 반복 정맥투여 독성시험 실시(최대 4주 반복)

(3) 유전독성시험

- In vitro 및 in vivo 시험을 실시.
- 유전독성을 나타내지 않음. 모두 음성.

(4) 생식·발생독성시험

- 기형 발생의 증거는 없음(시험물질과 관련된 형태이상 또는 변이 관찰되지 않음).

(5) 발암성시험

- 해당없음

(6) 국소 내성 시험

- 랫드 및 원숭이에서 확인된 결과는 약물 영향보다 기계적 손상과 관련된 국소 내성이 전형적 소견임. 레미마졸람 투여에 기인한 국소자극성 변화는 인간에게서 발현할 위험은 낮다고 추정됨. 그러나 환자의 투여 부위에 따라서는 얇은 혈관을 사용할 가능성도 있으므로 주의가 필요함.

(7) 기타 독성시험

- 항원성 시험: 아나필락시스 쇼크 반응 실시(시험물질에 대한 아나필락시스 반응을 보이지 않음), 반복투여 독성시험에서 대표적인 면역 기관(흉선, 비장, 림프절 및 골수)의 조직병리학적 검사를 실시하였으며, 혈액학적 및 혈액생화학적 파라미터에 레미마졸람의 면역계에 대한 영향을 나타내는 소견이 확인되지 않음.
- 광독성 시험: 레미마졸람 및 춘 7054는 모두 포유류 배양세포에 광독성을 나타내지 않음.
- 혈액적합성 시험: 용혈작용 없음
- 의존성 시험: 레미마졸람의 변별 자극 작용은 미다졸람의 변별 자극 작용과 유사할 가능성 있음. 다른 벤조디아제핀계 약물과 마찬가지로 강화효과, 신체의존형성능이 관찰됨.
- 대사물의 독성시험: 주대사물 CNS 7054에 대한 독성시험 실시. 수용체 또는 신호전달계에 대한 영향 관찰되지 않음. 독성소견도 확인되지 않음.
- 불순물 독성시험: 불순물 뱃치를 사용하여 실시한 시험에서 독성 소견이 확인되지 않음.
- 첨가물의 독성시험: 첨가물 덱스트란 40 독성 소견이 확인되지 않음.

(요약표)

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	마우스	*I.V.(bolus)*	단회	40, 50, 65, 100, 125	Yes	• 사망개체 없음 • 일반 증상: 진정작용 • 100 mg/kg 이상 투여군에서 체중증가 감소가 나타났으나, 2주 관찰기 동안 회복됨. 부검 시 이상소견 확인되지 않음. • MTD = 125mg/kg
	랫드	*I.V.(bolus)*	단회	0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100	Yes	• 용량의존적으로 현저한 진정작용 관찰됨. • 100mg/kg: 치사량(9/10례) • NOEL = 50mg/kg
	랫드	*P.O.*	단회	0, 3, 10, 30(베실산염으로)	Yes	• 시험물질 관련 변화 관찰되지 않음. • NOEL > 30mg/kg
	토끼	*P.O.*	단회	0, 3, 10, 30(베실산염으로)	Yes	• 시험물질 관련 변화 관찰되지 않음. • NOEL > 30mg/kg
	원숭이	*I.V. (6h infusion)*	단회	6, 18, 60, 150	Yes	• 사망개체 없음. • 레미마졸람의 진정작용과 관련한 임상증상(실조보행, 반안, 자발운동의 저하 및 좌위)이 모든 군에서 용량 의존적으로 관찰됨. • 60, 150mg/kg: 졸림, 횡와위 및 혼수 관찰 • 6, 60, 150mg/kg: 각 1사례에서 구토 발생 • 조직병리학적 검사(투여부위): 혈관내막 비후, 혈관벽의 섬유화 및 갈색 색소 침착 몇 개의 투여군에서 나타남, 혈전 및 혈관벽의 염증 모든 투여군에서 관찰됨.
	원숭이	*I.V. (24h infusion)*	단회	0, 30, 60, 120	Yes	• 사망개체 없음 • 조직병리학적 검사: 대조군을 포함한 모든 군의 동물에서 투여부위(배대정맥)에 경도의 내막 비후가 확인됨. • 120mg/kg의 투여군은 국소 내성 반응을 악화시킬 가능성이 있으므로, 국소 내성에 관한 NOAEL = 60mg/kg • 레미마졸람을 원숭이에 24시간 정맥내 지속투여한 경우, 전신적 독성 변화는 관찰되지 않음(자극작용과 관련된 부여부위의 변화 확인됨). • 120mg/kg 투여시 혈장농도는 평균 Cmax=2540ng/mL, AUC0-48=52000ng · h/m
반복투여 독성시험	**랫드**	*I.V.(bolus)*	**28일+2주 회복**	0, 10, 20, 30	Yes	• 30mg/kg: 1마리 사망 • 모든 투여군에서 횡와, 부정호흡, 실조보행 및 자발운동의 저하 등 시험물질의 진정작용을 반영한 임상증상 관찰됨. 모든 증상이 투여 후 몇 시간 이내에 소실됨. 회복기간 중에 관찰되지 않음. • 30mg/kg: 소변 내 혈색소의 발현빈도 증가 • 투여부위의 국소적 작용(혈관 주위성 염증의 증가 및 국소 혈관의 내막 증식 증가) 시험군에서 관찰됨. • **NOAEL = 20mg/kg/day**
	랫드	*I.V.(bolus)*	7일	0, 15, 30, 50	Yes	• 랫드 4주 반복시험의 용량설정시험 • 50mg/kg: 2일째 투여직후 1례 사망 • 15mg/kg: 자발운동저하, 실조보행, 횡와 및 부정호흡을 특징으로 하는 경도의 진정작용 확인됨. • 30mg/kg: 투여종료시 또는 투여직후에 허탈상태를 동반하는 명료한 진정작용 관찰됨. 15mg/kg군보다 장시간 지속됨. • 4주 반복투여시험에서 최고용량 30mg/kg으로 설정함. • NOAEL = 30mg/kg/day

	원숭이	*I.V.(bolus)*	14일	1, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20	Yes	• 17.5mg/kg: 진정(횡와) 및 실조보행 관찰됨. 낮은 빈도로 자발적 운동저하, 때때로 연변과 원배위 및 특발적으로 케이지를 깨무는 행동 나타남. • 20mg/kg: 진정(횡와) 및 실조보행 관찰됨. 수컷에서 진전, 연변 및 원배위 관찰. 연변 이외의 모든 증상 투여 후 2시간 이내에 회복됨. • MTD = 20mg/kg
	원숭이	*I.V. infusion (9h/day)*	2주+2주 회복	0, 6.75, 9.0, 11.25, 22.5	Yes	• 사망개체 없음 • 일반증상: 반안, 폐안, 자발운동 저하, 진정, 졸림 및 보행실조 관찰, 시험물질의 진정작용과 관련된 것으로 판단됨. 6.75, 9.0mg/kg은 투여 종료 후 2시간에 회복됨, 11.25, 22.5mg/kg은 다음 날 투여시작까지 회복됨. • 대조군, 시험군 카테터 선단 근방 및 선단에서 2cm 떨어진 근위측 부위에서 혈관내막의 비후, 혈전 또는 혈관벽 염증 관찰됨. • 기관/조직에서 시험물질 관련 손상 관찰되지 않음. • NOAEL = 22.5mg/kg/day
	원숭이	*I.V.(bolus)*	**4주+2주 회복**	0, 5, 10, 20	Yes	• 사망개체 없음 • 모든 투여군에서 횡와위, 복와위, 무반응, 졸림 및 실조보행 나타남. 이 증상은 시험물질의 약리작용(진정)과 관련된 증상. • 조직병리학적 검사: 모든 군에서 신장에 국한성 또는 다소성 세뇨관 공포화 관찰. 10mg/kg 이상군에서 증가되어 관찰됨. 10, 20mg/kg군 암컷에서 세포질 담명화 확인됨. **• NOEL = 5mg/kg/day** • 독성동태 결과: 레미마졸람 및 CNS7054의 약물동태는 선형성을 나타내고, 축적은 관찰되지 않고, 전신노출량에 대한 성별차이 없음.
	원숭이	*I.V. infusion (12h/day)*	**4주+4주 회복**	0, 12, 30, 60	Yes	• 사망개체 없음 • 혈액학적 검사: 60mg/kg 투여군에서 적혈구수, 혈색소 농도 및 헤마토크릿 값의 감소 및 망상적혈구 비율 증가 관찰됨. • NOAEL = 30mg/kg/day • 독성동태 결과: 레미마졸람 및 그 주대사물 CNS7054의 혈장 농도는 암수 모두 투여량에 비례하여 증가함. 혈장 농도는 반복투여 영향 없고, 성별차이 없음.
	미니피그	*I.V. infusion (4h/day)*	2주	21, 24, 27, 30, 37.5, 45, 90, 120	Yes	• 진정, 실조보행, 몸떨림 발현, 횡와, 자발운동의 저하, 불온상태, 저작운동, 무관심한 태도 및 유연 등 시험물질과 관련된 행동변화 확인됨. • 모든 투여일의 지속투여시 120mg/kg군에서 진정작용 확인됨. • 용량설정시험의 최고용량은 120mg/kg으로 선정함. • NOAEL = 120mg/kg/day
	미니피그	*I.V. infusion (6h/day)*	**4주+4주 회복**	0, 12, 40, 120	Yes	• 시험물질 투여와 관련된 진정작용이 확인됨. • 조직병리학적 검사: 대조군, 시험군에서 주로 카테터 선단부(심장영역)에 여러 종류의 염증성 반응 나타내는 징후 확인됨. 이는 지속투여의 기술적 방법에 기인하며, 시험물질과 관련된 변화는 아닌 것으로 판단됨. **• NOAEL = 120mg/kg/day**
	랫드	*Intranasal(경비투여)*		0, 2, 4, 8, 16	Yes	• 레미마졸람 남용된 경우를 가정하여 경비투여에서의 국소내성평가, 약물동태와 생체이용률 검토를 목적으로 실시. 체순환을 거치지 않고 후각전도계를 통해 직접 중추신경계에 도달하는지 여부 검토.

							• 사망개체 없음. • 행동 파라미터, 체중 및 사료섭취량에 시험물질과 관련된 변화 확인되지 않음. • 부검시 육안적 검사에서 국소적 도는 전신적 병변 확인되지 않음. • 호흡계기관(비강, 비인두, 부비강, 후두, 기관 및 폐)의 병리조직학적 검사에서 시험물질과 관련된 변화 보이지 않음. • NOAEL = 16mg/kg/day
유전독성시험	복귀돌연변이	S. typhimurium	-	*in vitro*		Yes	• 유전 독성을 나타내지 않음.
	TK 시험	마우스 림포마 TK cells	-	*in vitro*		Yes	• 유전 독성을 나타내지 않음.
	소핵 유도 시험	랫드	*I.V.*	*in vivo*		Yes	• 유전 독성을 나타내지 않음.
생식 및 발생 시험	Seg. I	랫드 (♂♀)	*I.V.(bolus)*	수컷 4주 암컷 2주 +임신7일	0, 3, 10, 30	Yes	• 교배 및 수태능 지수 영향 없음 • 유산 또는 사망/형태이상태아 관찰되지 않음. • 암컷의 수태능 및 초기배 발생과 수컷의 수태능에 관한 NOEL > 30mg/kg/day
	Seg.Ⅱ	랫드 (♀)	*I.V.*	임신 6일 ~17일	0, 3, 10, 30	Yes	• 중간 용량의 모동물 1례, 고용량 1례에서 모체 간대성/경직성 경련 관찰 • NOAEL = 3mg/kg(모체) • 최기형성 증거 없음(시험물질과 관련된 형태이상 또는 변이 관찰되지 않음) • 태아에서 30mg/kg: 조기 및 총 흡수 태자 무게 증가 발생. 유의미한 차이가 확인되었으므로 투여와 관련될 가능성 있음. • NOEL = 10mg/kg(태자)
		토끼 (♀)	*I.V.*	임신 6일 ~20일	0, 1.25, 2.5, 5.0	Yes	• 모체 진정작용이 용량 의존적으로 관찰됨, 모체의 투여기간 중 사료섭취량 감소 • 고용량군에서 태자 체중 및 태반 중량 감소, 시험물질과 관련된 형태이상 또는 변이는 관찰되지 않음. • NOEL = 1.25mg/kg/day 미만(모체),2.5mg/kg/day(태자)
	Seg.Ⅲ	랫드	*I.V.*	임신6일 ~수유20일	0, 3, 10, 30	Yes	• 생존, 성장, 성숙에 영향주지 않음 • NOAEL = 30mg/kg(모체, F1)
신체의존성		원숭이	*in vivo*	4주	0.75mg/kg/h으로 시작하여 증량 (최대 1mg/kg/h)	Yes	• 퇴약후 시험한 모든 동물(n=6)에서 과민표정, 과도한 피내성, 입모, 근강직, 구역질 또는 구토, 진정 등 퇴약 증후 관찰, 모두 체중 또는 체중 증가율 감소 • 6마리 중 4마리에서 섭이량 감소 • 1마리에서 퇴약후 25시간에 환경으로부터의 해리, 전신성 경련 및 지속적 복와위 등 중도 퇴약증후 확인

4.2. 검토의견

• 독성시험에서 레미마졸람의 약리작용인 진정작용(보행실조, 반안, 자발운동의 저하 및 좌위 등)이 관찰됨. 이는 시험물질의 약리작용으로 설명이 가능하고 가역적 변화로 간주되어 독성소견으로 판단하지 않음. 그러나 고용량·장시간 투여 시는 동물의 전신 상태에 영향을 미칠 가능성도 있을 것으로 판단됨.

또한, 반복 정맥 내 투여로 인해 투여부위에 국소적 조직반응이 유발되었으나 이는 기계적 자극(기술적 방법)으로 인한 것으로 시험물질과 관련된 변화는 아니라고 사료됨.

- 독성 소견으로 혈액학적 검사 결과 소변 내 혈색소의 발현빈도 증가와 적혈구수, 혈색소 농도 및 헤마토크릿 값의 감소 및 망상적혈구 비율 증가. 조직병리학적 검사 결과로 신장에 국한성 또는 다소성 세뇨관 공포화 관찰과 세포질 담명화 관찰을 유해 반응으로 판단함.
- 랫드 4주 반복독성시험 NOAEL=20mg/kg,
  원숭이 4주 반복독성시험 I.V.(bolus) NOEL=5mg/kg,
  원숭이 4주 반복독성시험 I.V. infusion(12h/day) NOAEL=30mg/kg
  미니피그 4주 반복독성 시험 I.V. infusion(6h/day) NOAEL=120mg/kg
- 유전독성 결과 모두 음성이고, 생식발생 독성 결과 시험물질과 관련된 형태이상 또는 변이가 관찰되지 않으며 기형 발생의 증거가 없음. 국소내성 시험, 광독성 시험, 대사물·불순물의 독성시험 또한 시험물질 관련 독성 소견은 관찰되지 않음.
- 생식발생독성에서 평가된 노출도는 사람에서 임상 권장 용량에서의 노출도 보다 훨씬 낮아 사람에서의 생식발생독성 위험성을 예측할 수 없음. 임신 중 벤조디아제핀계 약물 노출 시 기형 발생 빈도가 증가하는 것으로 나타났음. 이에 신청사는 임부 및 수유부항에 해당 내용을 반영하였으며 신청사항 인정 가능함.
- 원숭이 대상 신체의존성 시험에서 4주 투여 후 중단 시 모든(n=6) 사례에서 과민표정, 과도한 피내성, 입모, 근강직, 구역질 또는 구토, 진전 등 퇴약증후가 보였음. 모든(n=6) 사례에서 체중 및 체중증가율 감소, 6마리 중 4마리에서 섭이량 감소했음. 휴약후 약 25시간에 1마리에서 환경으로부터의 해리, 전신성 경련 및 지속적 복와위 등 중도 퇴약증후가 확인되었음. 레미마졸람은 벤조디아제핀계의 신체의존형이 있는 것으로 나타났음.

5. 비임상 약리학

5.1. 약력학

가. 시험관내 시험(in vitro)

- 레미마졸람은 카르복실에스테라제(CES)에 의해 활성이 낮은 대사물(CNS 7054)로 분해되어 짧은 작용지속시간을 보이도록 디자인된 진정/마취제이며 감마 아미노낙산$(GABA)_A$ 수용체 벤조디아제핀 결합부위에 작용물질로 작용함
- 인간, 돼지 및 랫드의 뇌 조직을 사용한 경합적 결합 저해시험에서 레미마졸람은 $GABA_A$ 수용체 벤조디아제핀 결합부위에서 높은 결합친화성을 보였으며 저해상수(Ki) 또는 사용대수의 절대값(pKi)은 대사물인 CNS7054의 약 170배 또는 300배를 넘음.
- 특이적인 배위자에 결합하는 표적 단백을 유전자재조합기술로 발현시킨 각종 세포주를 사용한 방사성 배위자 결합시험 결과, 레미마졸람은 $GABA_A$ 수용체 벤조디아제핀 결합부위에 대한 높은 친화성 및 선택성이 확인됨, CNS 7054에서는 확인되지 않음

나. 생체내 시험(in vivo)

1) 레미마졸람의 진정작용 평가

- 마우스에 레미마졸람 15~30mg 급속 정맥주사 시 용량의존적으로 LRR 발현까지의 시간 단축, LRR 발현수 증가함. LRR 지속시간은 최고 용량에서도 짧음(10분간 미만). 레미마졸람(30mg/kg) 급속 정맥주사 15분 전에 벤조디아제핀 길항약인 플루마제닐(20mg/kg) 복강 내 투여시, LRR 발현수는 감소했고 LRR 지속시간은 단축됨. CNS 7054 및 레미마졸람의 R-이성질체는 LRR 발현하지 않음.
- 랫드에서도 동일한 작용 확인됨. 레미마졸람(0.5~100mg/kg)은 2mg/kg 이상의 용량에서 LRR의 발현이 확인됨. 레미마졸람에 의한 LRR 발현은 플루마제닐에 의해 회복되며, LRR의 재발현 확인되지 않음.

- 레미마졸람은 1mg/kg 이상에서 랫드의 자발운동량을 용량의존적으로 저하시킴, 지속시간은 짧음.
- 기타 동물종, 미니피그, 양 및 원숭이의 경우도 설치류와 마찬가지로 레미마졸람의 진정작용 발현은 빨랐지만, 설치류에 비해 진정상태에서의 회복은 느림. 이 차이는 혈장 내 레미마졸람의 대사가 설치류가 빠름. 인간을 포함한 비설치류의 혈장 내에는 CES1이 존재하지 않아 혈장 내에서 레미마졸람이 보다 안정적으로 존재한 결과, 설치류보다 진정작용이 오래 지속되는 것으로 사료됨.
- 미니피그와 양의 EEG 프로파일은 관찰된 진정작용과 관련이 있음. 두 동물종에서 레미마졸람 투여 시의 회복시간은 미다졸람 투여 시보다 짧음.
- 레미마졸람의 진정작용 발현까지의 시간 및 진정상태에서의 회복시간은 각 동물종에 있어서 특히 미다졸람에 비해 짧음. 레미마졸람의 진정작용은 벤조디아제핀계 약물의 길항약인 플루마제닐에 의해 저해 또는 역전됨.

다. 2차 약리시험

1) 레미마졸람은 GABAA 수용체 이외의 각종 수용체, 수송체 및 이온 통로에 대해 결합친화성을 보이지 않음. CNS 7054 각 표적에 결합친화성 보이지 않음.
2) 건망작용: 벤조디아제핀계 약물의 약리학적 프로파일 중 하나. 랫드 모델을 사용한 비교시험에서 레미마졸람은 미다졸람 및 프로포폴과 마찬가지로 건망작용을 보임.

5.2. 약동학 및 약물 대사

가. 흡수

1) 단회투여: 경구투여 시의 생체이용률
- 레미마졸람을 암컷 토끼에게 경구투여하고 생체이용률을 검토함. 높은 초회 통과효과에 의해 CNS7054에 대사되어 생체이용률은 10% 미만으로 낮음.

2) 단회투여: 정맥투여

(1) 랫드
- 레미마졸람 Cmax는 투여 1분 후. 소실반감기는 약 3분. 분포용적은 랫드의 체액량에 비해 큼.
- CNS7054의 투여 후 4분 후에 Cmax, 소실반감기는 약 30분
- 14C-레미마졸람 SD에 급속 정맥투여시 혈장 내 방사능 농도의 Cmax는 투여 2분에 도달하였으며 반감기는 약 39시간이었음

(2) 토끼
- 레미마졸람 Cmax는 약 7분, 반감기 약 46분
- CNS7054 Cmax는 약 13분, 반감기 약 55분

(3) 개
- 레미마졸람 Cmax는 약 2분, 반감기 약 64분, 분포용적은 개의 체액량에 비해 컸으며 레미마졸람의 광범위한 조직 분포가 시사됨.
- CNS7054 Cmax는 약 8분, 반감기 약 153분(2.6시간)

(4) 돼지
- 레미마졸람 반감기 12~25분, CNS7054 Cmax는 10~20분, 반감기 78~150분

(5) 원숭이
- 레미마졸람 Cmax는 5~6.7분, 반감기 42~58분, CNS7054 Cmax는 16.7~20.8분, 반감기 57~62분. 약물동태에서 성별 차이 보이지 않음.

3) 반복투여

(1) 랫드
- 레미마졸람은 모두 정량 하한 미만이어서, Cmax 이외의 약물동태 파라미터 산출불가

- CNS7054 반감기 약 1~2시간, Day 1 전신노출량에 성별 차이 보이지 않음. 반복 급속 정맥투여시 노출량은 암컷보다 수컷이 큼.

(2) 원숭이

- 레미마졸람 반감기 0.62~1.02시간, CNS7054 반감기 1.32~1.57시간
- 레미마졸람, CNS7054 전신노출량에 성별 차이 보이지 않음.

나. 분포

1) 랫드의 조직 분포

- 14C-레미마졸람 단회 급속 정맥주사했을 때 투여 5분 후에 신장에서 가장 방사능이 높았고 그 다음이 간과 십이지장. 다른 조직 내 방사능 농도는 혈장보다 낮은 값을 보임.

2) 양에서의 조직 분포

- 폐 및 뇌 모두 지속투여 시작 후 2~3분 이내에 최고 농도를 보임. 대사물의 폐 및 뇌로의 유입은 거의 보이지 않음.

3) 원숭이에서의 조직 분포

- 투여 5분 후에 간 및 신장 내의 방사능 농도가 가장 높았고 그 다음은 위와 부신이었음
- 대뇌 및 소뇌에서는 혈장 내 방사능 농도와 거의 비슷한 값을 보임. 기타 대부분 조직의 방사능 농도는 혈장 내 방사능 농도와 비슷하거나 낮은 값을 보임.

4) 유즙 이행

- 레미마졸람 및 대사물의 태반통과성이 낮아(태아 혈액 및 태아 전체 방사능 농도는 모체 혈장 농도의 각 0.07, 0.05배) 태아의 지속적인 노출은 없으며, 유즙 내로 레미마졸람 및 그 유도체에 유래한 대사물이 이행하였지만, 혈장 내 농도에 따라 소실됨. 또한 멜라닌을 함유한 안조직으로도 이행한다는 사실이 확인되었지만, 혈장 내 농도의 추이에 따라 감소하므로 축적성은 확인되지 않음.

5) 혈청 단백질 결합

(1) 랫드, 원숭이 및 사람 혈청 중 14C-레미마졸람농도 1, 3 및 10μg/mL을 첨가했을 때 단백결합율은 각각 70.1%-71.0%, 76.0%-77.2% 및 91.6%-92.1%. 단백결합율은 모든 동물종이 시험한 농도에서 거의 일정함.

(2) 알부민(HSA)와의 단백결합은 사람 혈청과 거의 동등함. 14C-레미마졸람농도 3~10μg/mL에서의 α1-AGP(사람 α1산성당단백질)와의 결합율은 첨가농도가 높아짐에 따라 저하됨. 이러한 농도 의존적 단백결합율 저하는 사람 혈청에서는 나타나지 않았기 때문에, 14C-레미마졸람은 주로 알부민과 결합하는 것으로 사료됨. 또한 에탄올 처리를 통해 100% 회수되므로, 결합의 가역성이 확인됨.

(3) 14C-CNS7054의 랫드, 원숭이, 사람 혈청에서의 단백결합율은 첨가농도 0.5~50μg/mL에서 각각 72.0%-75.4%, 85.8%-86.5%, 91.3%-91.9%.

다. 대사

- 레미마졸람의 주요 대사 경로는 주로 간 내의 CES에 의한 CNS7054로의 대사, 그 이후의 수산화 및 글루쿠론산 포합임. CYP는 레미마졸람의 소실에는 관여하지 않으며, CYP를 통한 약물 상호작용의 가능성은 낮다고 판단됨.

라. 배설

- 랫드 시험에서 담즙을 통한 대변 내 배설, 원숭이 시험에서 신장 배설이라는 사실을 확인함.

마. 약동학적 약물상호작용

- in vitro 시험 결과 CES의 기질(에스모롤 및 란디오롤) 및 CES1저해제(아토르바스타틴 및 딜티아젬)와의 약물 상호작용이 없음.
- 레미마졸람 및 CNS7054는 CYP를 저해하지 않으며 유도도 하지 않음. 또한 인간 약물 수송체의 기질이 아님.
- 약물 상호작용을 유발하거나 약물 상호작용을 받을 가능성은 낮은 약물로 판단됨.

5.3. 안전성 약리학

시험종류	세부 항목	종 및 계통	투여 방법	용량(mg/kg)	GLP 준수	결과
심혈관계	hERG	Chinese Hamster Ovary Cells	*In vitro*		Yes	• 심장 전도 또는 심실 재분극 척도에 유의한 영향을 미치지 않음.
	in vivo	원숭이	*I.V.*	0.5, 1, 2, 5	Yes	• 시험물질과 관련된 심혈관계 변화가 관찰되지 않음.
중추신경계 (CNS)	in vivo	랫드	*I.V.*	0, 10, 20, 30	Yes	• 시험물질 관련 신경행동 효과 없음.
호흡기계	in vivo	양	*I.V.*	0.05~12	Yes	• 시험물질과 관련된 호흡계 변화가 관찰되지 않음.
		원숭이	*I.V.*	6, 18, 30, 60	Yes	

5.4. 검토의견

- 레미마졸람은 약력학적으로 $GABA_A$ 수용체 벤조디아제핀 결합부위에 대한 높은 친화성 이 확인되었고 대사물 CNS 7054에서는 확인되지 않음. 레미마졸람의 진정작용 발현까지의 시간 및 진정상태에서의 회복시간은 각 동물종에 있어서 특히 미다졸람에 비해 짧음. 레미마졸람의 진정작용은 벤조디아제핀계 약물의 길항약인 플루마제닐에 의해 저해됨.
- 레미마졸람은 빠른 작용발현, 짧은 지속시간 및 빠른 회복을 특징으로 하는 진정작용 프로파일을 가지고 있음. 그러므로 호흡기능이나 순환동태가 불안정해지기 쉬운 환자를 포함하여, 널리 유용한 진정제가 될 가능성이 있다고 판단됨.
- 레미마졸람은 소실반감기가 짧고 빠른 소실을 나타내어 마취 또는 진정으로부터 각성이 빨리 이뤄질 것으로 사료되며, 이러한 약동학 특성은 임상사용에서 환자의 상태에 따라 조정이 가능한 정맥 내 투여 마취약으로 적합하다고 판단됨. 약동학적프로파일은 적절하게 규명된 것으로 판단되며, 랫드는 담즙을 통한 대변 내 배설, 원숭이는 신장을 통해 대사됨.
- 심혈관, 호흡기, 중추신경계에 미치는 영향을 평가하기 위해 레미마졸람을 정맥투여한 안전성 약리학 시험 결과는 기능에 변화가 일어나거나 심각한 영향이 발생할 우려가 적은 것으로 사료됨. 이에 사람에 대한 잠재적인 영향은 미미할 것으로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 영국, 미국, 일본의 허가당국에서 발행한 GLP 적합 확인서를 제출하였음
- 제출된 개별 임상시험 결과보고서에 GCP를 준수하였음을 명시함.
- 일본 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 14건, 임상약리시험자료 9건, 안전성유효성 입증자료 5건

1상 (9건)	- 건강인 대상 PK 시험 3건 - 특수집단 연구(간장애, 신장애) 2건 - 환자 대상 PK/PD 시험 1건 - QT/QTc에 대한 영향 평가 2건 - 남용가능성 평가 1건

2상 (2건)	- ONO-2745-03(일본), CNS7056-010(독일)
3상 (3건)	- ONO-2745-05(일본), ONO-2745-06(일본), HNP-2001-301(국내)

• 유효성 평가에 포함된 핵심 임상시험은 ONO-2745-03(2상), ONO-2745-05(2b/3상), ONO-2745-06(3상)이며, 기타 임상시험은 CNS7056-010(2상) 및 HNP-2001-301(3상)임.

6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

• 최종 시판 허가 제제는 레미마졸람 베실산염 고함량 제제로서(50mg 함유 제제) 첨가제로 유당수화물 및 덱스트란 40을 배합한 제제이며 국내에서 실시한 임상시험(HNP-2001-301)에서 사용한 제제와 동일함.

6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

• 임상약리시험은 건강한 성인 및 환자를 대상으로 9건의 임상시험이 실시됨

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
1. [ONO-2745-01] 건강인 성인(비고령자, 고령자) 대상 1분 동안 단회 iv 투여 시 약동학 및 약력학 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	Part A 건강 성인 Part B 건강 고령자	Part A StepA1~A6 : 레미마졸람 또는 위약 Part B Step B1 : 0.1mg/kg 위약 단회 bolus	PK PD 안전성	<PK> - 0.05~0.5mg/kg 범위에서 Cmax 및 AUCinf는 투여량에 비례하였음. - 0.1mg/kg 투여시, 건강한 성인 남성과 고령자 남성의 PK의 차이는 없었음 <PD> - 0.2mg/kg 이상 투여군의 모든 대상자가 의식소실이 나타났음 - 0.1mg/kg 투여시, 고령자군- 5명 모두 의식소실, 비고령자군- 5명 중 1명만 의식소실 고령자군- 의식소실 지속기간 3.8분, 젊은 성인의 0.3mg/kg 투여군과 유사(3.6분) 고령자군- 의식회복 시간 22.0분,, 젊은 성인의 0.1mg/kg 투여군과 유사(24.8분)
2. [ONO-2745-02] 건강 일본인 성인 대상 의식 소실까지 단회 iv infusion 투여 시 약동학, 약력학, 안전성, 내약성 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	건강 성인	레미마졸람 : 1mg/kg/h 위약 정맥내 지속 투여(최대 1시간)	PK PD 안전성	<PK> - 투여종료 직전의 혈장 내 레미마졸람의 농도(Ceoi) 동맥혈이 정맥혈에 비해 더 높았음(672 vs 619ng/mL) <PD> - 1mg/kg/h 투여시 모든(8명) 대상자에서 의식소실 나타났음. - 의식소실 까지의 시간: 16.6분 - 지속시간 : 12.5분 - 각성까지 시간 : 24.9분 - 동맥혈의 레미마졸람 농도가 높을수록 의식소실 점수(MOAA/S) 낮았음. * MOAA/S: 0~5, 점수가 0 또는 1인 경우 의식소실 - MOAA/S 점수와 BIS(마취심도감시장치) 점수사이는 상관관계 있었음.
3. [CNS7056-001, 미국] 건강 성인 대상 약동학 및 약력학 평가를 위한 단회 정맥투여 용량 증량 1상 임상시험				
1상	Part A 건강 성인	Part A 코호트 1~9: 레미마졸람 0.01~0.3, mg/kg	PK PD 안전성	<PK> - 레미마졸람은 투여후 매우 신속하게 제거됨(CL 0.9L/hr/kg, 반감기 42분) - 모든 용량에 걸쳐 청소율은 일정하였으며, 미다졸람보다 2.5배

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
		또는 미다졸람 또는 위약 단회 정맥내 급속 투여(1분간)		빠른 것으로 나타났음. <PD> - 진정의 개시 및 깊이는 레미마졸람의 농도 의존적으로 나타났음. - 투여 후 1분에서 4분에 최대 진정효과 나타났음 - 미다졸람에 비해 더 깊은 진정과 빠른 회복을 보였음 - BIS 수치에서 레미마졸람 고농도 및 미다졸람 모두 빠른 마취 개시를 나타냈으나, 레미마졸람에서 미다졸람보다 빠른 각성이 나타났음.
4. [CNS7056-002, 미국] 대장 내시경 검사를 진행하는 건강 성인 대상 안전성, 약동학, 약력학 및 플루마제닐에 대한 역전 효과 평가를 위한 용량 증량 1상 임상시험				
1상	대장 내시경 검사를 시행하는 건강 성인 (ASA 분류 1)	Part A 레미마졸람 0.25mg/kg 단회 정맥 급속 투여(1분간) 진정 3분 후 플루마제닐 0.5mg/kg 또는 위약 Part B 레미마졸람 0.04, 0.075, 0.1mg/kg 단회 정맥 급속 투여(1분간)	PK, PD 안전성	<PD> - 플루마제닐(0.5mg/kg)은 진정 유지 시간을 단축시켰음(16.8 시간(위약) vs 1.8시간(플루마제닐) - 0.075mg/kg 군의 모든 시험대상자와 0.04mg/kg 및 0.1mg/kg 군 대상자의 2/3가 성공적으로 과정 시행 <PK> - AUC는 용량 비례적이었음. - 50% 이상은 대사체(CNS7054)로 배설 되며, 레미마졸람 미변환체로 뇨로 배설되는 양은 매우 적었음(0.003%) <안전성> - 사망, SAE, 심각한 TEAE 없었음. - 대부분의 TEAE는 경증, 일시적, 의학적 중재 없이 해소되었음 - 가장 흔하게 보고된 관심 AE : 저혈압(24.1%), 저산소증(20%)
5. [ONO-2745IVU007, 미국] 건강 성인 및 간장애 환자에서 약동학 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	건강 성인 및 중등증 또는 중증 간장애 환자	레미마졸람 0.1, mg/kg 단회 정맥내 급속 투여(1분간)	PK	<PK> - 중등도 간장애 환자에서 건강인에 비해 레미마졸람(total)의 노출은 결합된 레미마졸람(unbound)의 농도를 포함하여 유의한 차이가 없었음 - 간장애 중증도가 커질수록 분포용적(Vz 및 Vss)이 커졌으며, 간기능 장애 환자에서 혈장 비결합형 레미마졸람의 비율이 증가하였음. <PD> - 의식소실까지의 시간은 간기능 환자군과 건강인 군이 유사했음(건강인 1.6분, 중등도 간기능 환자 3.2분, 고도 간기능 환자 2.0분) - 각성까지 걸린 시간은 간기능 환자군이 더 오래 결렸음(건강인 8.0분, 중등도 간기능 환자 12.1분, 고도 간기능 환자 16.7분) - 간기능 장애 환자의 경우 건강인에 비해 저용량으로 효과 발현 가능성 있음 - 부작용 발현이 간기능 환자에서 더 높았음(건강인 22.2%, 중등도 간기능 환자 50.0%, 고도 간기능 환자 66.7%)
6. [CNS7056-012, 헝가리] 정상 신기능 및 말기 신부전 환자에서의 약동학 평가를 위한 1상 임상시험				
1상	건강 성인 및 말기 신부전 환자	레미마졸람 1.5 mg 단회 정맥내 급속 투여	PK	<PK> - 레미마졸람 PK: ESRD 및 신기능 정상군의 차이가 없었음 - 대사체의 PK: ESRD 군에서 Cmax 1.3배, AUC 7배, tmax 유의하게 연장(1.94h vs 0.42h) - 대사체의 축적이 예측되나 비활성이므로 임상적으로 문제없을 것으로 고찰함 <안전성> - SAE, 중단을 초래한 AE, 심각한 AE는 없었음 - TEAE : ESRD 18건(7명, 63.3%), 건강인 10건(5명, 41.7%) - 모든 TEAE는 혈압과 심박수 관련 AE로, 경증이었음 - 모든 TEAE는 시험약과 관련없음으로 간주되었음: 모든 ESRD 환자 및 건강인 12명중 4명에게 고혈압 병력이 있었음.

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
7. [CNS7056-005, 미국] 건강 성인 대상 QTc 평가를 위한 위약 및 양성(목시플록사신) 대조, 무작위배정, 이중맹검 1상 임상시험				
1상	건강 성인	레미마졸람 또는 미다졸람 또는 위약 또는 목시플록사신 단회 정맥내 급속 투여(1분)	QTc PK PD 안전성	<PD> - 레미마졸람 10mg(임상 권장용량) 및 20mg(임상권장 초과 용량) 투여후 30초 시점 및 20mg 투여시와 투여후 2분 시점에서 90% 신뢰구간의 상한이 10ms를 넘었음. - 대조약인 미다졸람 7.5mg(임상권장 초과용량)에서 30초 시점에서 12.1ms 관찰되었음. - 양성대조(목시플로사신 경구투여)에서 투여수 1시간 이후부터 QTc 연장이 나타났음 <PK-PD> - 레미마졸람의 혈중 농도에 따라 QTc 가 증가됨(기울기>0, p<0.0001)
8. [CNS7056-017 독일,] 건강 남성 성인 대상 QTc 평가를 위한 무작위배정, 공개 1상 임상시험				
1상	건강 성인	레미마졸람	QTc PK PD 안전성	<PK> - 투여 후 5분 이후부터 측정한 대조군 보정된 QTc의 90% 상한이 10ms를 초과하지 않았음. - PK-PD 분석 결과 레미마졸람의 혈중농도에 의해 QTc 연장은 영향이 없었음. - CNS7056-005 시험에서 투여 후 최초 2분 이내에 확인되었던 미미한 QTc 증가는 심실재분극에 대한 급속한 심박수 변동 및 QT-RR 이력 현상 효과이며, 레미마졸람의 직접적인 효과는 아니었음이 확인됨
9. [CNS7056-014, 독일] CNS 기호약물 투여 경험이 있는 건강인에서 미다졸람 IV 및 위약 대비 레미마졸람 IV의 남용가능성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 미다졸람 및 위약 대조 1상 임상시험				
1상	비치료적인(기호성) 중추 신경 억제약의 사용 경험이 있는 건강 성인	레미마졸람, 미다졸람 또는 위약	drug liking Emax	<남용가능성> - drug liking Emax(약물 선호, 1차 평가변수)로 측정했을 때, 위약 대비 유의한 약물 선호도가 있으며, 선호 정도는 미다졸람과 비슷한 수준임. - Take drug again Emax(약물 재복용): 레미마졸람 5mg은 미다졸람 2.5mg 보다 낮았으나, 레미마졸람 10mg은 미다졸람 5mg과 유의한 차이 없었음. <PK> - 레미마졸람은 0.5시간(5mg)~ 1시간(10mg) 이내에 혈액중 정량가능 이하 수준으로 됨. - 대사체(CNS7054, 불활성)는 0.62시간내에 최고 혈중 농도에 도달하며, 반감기는 약 2.7시간. 대사체의 노출은 모체에 비해의 Cmax는 5~6배, AUC는 37배임.

6.4.2. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 일본인 건강한 성인남성에게 레미마졸람 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 및 0.5mg/kg을 단회 정맥내 급속투여 시 Tmax 1~2분, T1/2 39~53분, Vss 0.480~0.580 L/kg, CL 0.0140~0.0198 L/min/kg이었음. 건강한 고령자에서 Tmax는 투여 종료 시점, T1/2 47분, Vss 0.473 L/kg, CL 0.0164 L/min/kg이었음. 레미마졸람을 정맥내 투여했을 때 투여량의 80% 이상이 대사물 CNS7054(ONO-IN-252)로 소변중으로 배설되었으며 미변화체는 확인되지 않았음.
- 건강 성인 남성에게 레미마졸람 0.05~0.5 mg/kg bolus 투여 시 Cmax및 AUC0-inf는 용량 비례적으로 증가하였음.
- 코카시아인에 레미마졸람 0.01~0.3 mg/kg 및 미다졸람 0.075mg/kg을 bolus 투여 시, 레미마졸람은 용량범위 0.01~0.3 mg/kg에서 Cmax 및 AUC0-t는 용량 비례성을 나타냈으나 대상자 간 변동은 모두 낮거나 중간정도(%CV: 약 7~39%)였음. t1/2의 평균값(약 0.70 h)은 용량 간에 변화가 없었음. 대

사체 CNS7054(ONO-IN-252)의 Cmax 및 AUC 평균값은 레미마졸람에 비례해서 증가했음; 레미마졸람의 투여량을 0.01 mg/kg에서 0.30 mg/kg으로 30배로 증량했을 때, CNS7054(ONO-IN-252)의 Cmax는 약 28배(50.83~1401.07 ng/mL), AUC0-t는 약 28배(215.14~5956.76ng, h/mL), AUC0-inf는 약 37배(230.76~6338.59 h, ng/mL)로 각각 증가했음. 대사물 CNS7054(ONO-IN-252)의 t1/2 평균값은 2.4~3.8 h였음. CL의 평균값(약 0.90 L/h/kg) 및 Vd의 평균값(약 0.90 L/kg)은 각 투여량에서 같은 정도의 값을 나타냈음. 레미마졸람과 미다졸람의 약동학 비교에서 t1/2(0.70 h vs. 1.6 h)는 레미마졸람이 미다졸람보다 짧고 CL(0.90 L/h/kg vs. 0.34 L/h/kg)은 미다졸람보다 컸음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[연령, 인종]

- 건강한 고령 남성과 건강한 성인남성에 레미마졸람 0.1 mg/kg 투여 시, Cmax, AUC0-inf 및 t1/2의 기하평균값의 비(건강한 고령남성/건강한 성인남성)는 0.93(95% CI 0.65-1.34), 0.86(95% CI 0.73-1.02) 및 0.90(95% CI 0.66-1.23)으로 고령자와 비고령자의 노출도는 유사하였음.
- 건강한 일본 및 코카시아인 성인에 레미마졸람 0.05, 0.1, 0.2 및 0.3 mg/kg bolus 투여 시의 약동학을 비교하였을 때 일본인의 Cmax 및 AUC0-inf는 외국인(일본 외)에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적, 임상적 의미있는 차이는 아님.

[간장애]

- 중등도 및 중증 간장애 환자에서 레미마졸람 0.1 mg/kg을 1분간에 걸쳐서 단회 정맥내 급속투여했을 때, 레미마졸람 t1/2, Vz 및 Vss는 간기능 장애의 중증도가 높을수록 연장 또는 증가했음. 혈장 레미마졸람의 AUC0-inf는 정상 간기능 성인과 비교하여 중등도 간장애 환자군에서 유사하였으나 중증 간장애 환자군에서는 약 1.3배 높았음. 의식 소실까지 걸린 시간은 정상 간기능 성인과 간장애 환자군에서 유사하였으나(각 1.6분 vs. 3.2분 vs. 2분), 각성까지 걸린 시간은 간장애의 중증도가 높을수록 연장되었음(각 8분 vs. 12.1분 vs. 16.7분).

[신장애]

- ESRD 및 정상 신기능 상인에게 레미마졸람 1.5 mg을 단회 정맥내 급속투여했을 때, 레미마졸람의 PK 파라미터(CL, Cmax, tmax, AUC0-inf, AUC0-t, t1/2, λz 및 Vz)는 유사하였음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이 영향]

- 해당없음

[약물상호작용]

<in vitro>

- CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4에 대한 유도작용 없음
- P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP 기질 아님.
- OAT1 및 BCRP는 저해하지 않음.
- BSEP, MATE1, MATE2-K 저해

6.4.4. 집단 약동학

- 일본 전신 마취 수술 환자 대상 시험(ONO-2745-03시험, ONO-2745-05시험), 전신마취 시행으로 ASA 분류 3 이상의 수술 환자(ONO-2745-06시험) 및 ICU 에서 인공호흡 중 진정이 필요한 수술환자(ONO-2745-04 시험), 이외 건강 성인 대상 시험 등을 통합하여 집단 약동학 분석을 수행하였음.
- 집단 약동학 모델에서 성별, 체중 및 ASA분류가 유의한 공변량으로 나타났으나 모두 개체간 변동의

범위 내로 임상적 의미는 없음. 체외순환의 사용은 레미마졸람의 PK에 영향을 미칠 수 있음. 레미마졸람의 CL은 전신마취 및 수술 후 진정에 있어서 수술개시부터의 시간 의존적으로 저하하지만 24시간 정도면 개체변동 범위 내이며 임상적 의미있는 수준은 아님.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- (PD) 레미마졸람의 PD 작용 파라미터로서 Modified Observer's Assessment of Alertness /Sedation (MOAA/S) 스코어(진정지수), BIS 및 속눈썹반사 평가에서, 0.05, 0.1 ,0.2, 0.3, 0.4 및 0.5 mg/kg 투여 시 0.2 mg/kg 이상 투여군에서 모두 의식 소실을 보였으며 MOAA/S 스코어(중앙치)는 레미마졸람의 용량의 증가에 수반해 낮은 값을 나타내었고, 의식 소실 지속시간(평균값) 및 임상시험약 투여 종료시점부터 각성까지 걸린 시간(평균값)은 용량에 따른 연장이 확인되었음. BIS(평균값)은 투여 개시 후 2~3분에서 빠르게 떨어졌다가 그 뒤에는 상승하고 투여 개시 후 45분부터 70분에서 투여 전 값 또는 일반적으로 각성상태를 나타내는 것으로 알려진 90 이상으로 회복하였음. 속눈썹반사에서는 의식 소실은 0.2 mg/kg 이상에서 모두 투여 개시 후 1분만에 나타났으나, 속눈썹반사는 0.5 mg/kg 투여군 중 4명이 투여 개시 후 1분 이내에 소실되고, 그 이외의 투여군에서는 0.3 및 0.4 mg/kg 투여군의 각각 1명을 제외하고 투여 개시 후 1분 이내의 소실은 확인되지 않았음.
- (PD) 건강 성인 남성에 1mg/kg/hr 속도로 투여 시 MOAA/S 스코어와 BIS값 사이에 상관성이 나타났음(Spearman의 순위상관계수: 0.7577). MOAA/S 스코어 1 이하에 대한 BIS값의 Logistic 회귀분석에서 MOAA/S 스코어 1 이하로 될 확률이 95% 및 50%가 될 때의 BIS값은 53.9및 65.5였음.
- (플루마제닐 길항작용) 레미마졸람을 투여하고 진정 3분 후에 0.5 mg의 플루마제닐을 투여했을 때, 완전각성까지 걸린 시간은 평균 16.8분(플루마제닐 비투여)에서 1.8분(플루마제닐 투여)으로 단축되어 플루마제닐은 레미마졸람의 진정 지속시간을 단축시켰음. 플루마제닐에 의한 진정 길항 이후 재진정은 관찰되지 않았음.
- (QT/QTcI) QT/QTcI에 미치는 영향을 평가하였을 때(CNS7056-005 시험), 레미마졸람 10mg(임상권장용량) 및 20mg(임상권장 초과 용량) 투여후 30초 시점 및 20mg 투여시와 투여후 2분 시점에서 90% 신뢰구간의 상한이 10ms를 초과하였음. 레미마졸람 투여 직후에 심장 박동수가 일시적으로 급격하게 증가하였으나 PR 및 QRS 간격 또는 심전도 파형에 대한 영향은 없었음. 처음 2분의 심실 재분극에 대한 영향은 QT-RR 히스테리시스로 인해 확실하지 않음.
- (QTc) 레미마졸람: 총량 85mg을 처음 5분간은 5mg/min, 다음 15분간은 3mg/min, 다음 15분간 1mg/ml의 주입속도록 합계 35분에 걸쳐 1회 정맥내 투여 시 투여 후 5분 이후부터 측정한 대조군 보정된 QTc의 90% 상한이 10ms를 초과하지 않았음. CNS7056-005 시험에서 나타났던 최초 2분 이내 QTc 증가는 심실재분극에 대한 급속한 심박수 변동 및 QT-RR 이력 현상 효과이며, 레미마졸람의 직접적인 효과는 아니었음이 확인됨.
- (남용성) 건강한 성인 대상 위약 및 미다졸람(양성 대조)과 비교한 레미마졸람의 남용 가능성을 Drug Liking VAS 스코어를 주요 평가항목으로 평가한 결과 레미마졸람의 남용 가능성은 위약 대비 유의한 약물 선호도가 있었으며 미다졸람과 유사한 정도를 보였음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- **탐색적 임상시험(2건), 치료적 확증 시험(3건), 기타 임상시험(5건)**

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
1. [ONO-2745-03, 일본] 전신마취 환자에서 마약성 진통제와 동시 사용 시 마취유도 및 유지에 대한 레미마졸람의 유효성, 안전성, PK 평가를 위한 비눈가림, 비대조, 용량탐색 2상 임상시험				

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
2상	전신마취 수술 일본 성인 환자	레미마졸람 세보플루란	의식소실 및 기관내 삽관 완료환자 비율, 의식소실까지 시간, BIS 점수 등	* 주요 선정 기준 -연령 Part A, B : 비고령자(20세 이상~65세 미만), Part C, D : 고령자(65세 이상) - ASA 분류 1~2 * 유효성 결과 - 의식소실 및 기관지 삽관 완료한 환자 비율 : 모든 군에서 100% - 시험약 투여 시작 후부터 의식소실까지 시간 : (비고령자) 6, 12, 21, 30mg/kg/h 투여시 각각 108.0, 70.3, 65.8, 65.4초 (고령자) 4, 8, 12mg/kg/h 투여시 각각: 115.2, 72.5, 57.6초 - 구제 진정 약물 투여 없이 수술 완료한 환자 비율: 레미마졸람 1mg/kg/h 로 마취 유지시 비고령자 및 고령자군의 모든 환자에서 수술 완료 함. - 수술중 각성, 마취중 기억의 징후는 없었음 - 투약 종료후 각성까지 시간 : 13.9분(비고령자), 10.9분(고령자) *안전성 결과 - 사망 없음. SAE: 2건/1명 (출혈, 파종성 혈관내 응고. 두 건 모두 시험약과 관련성 없음 판단, 약물로 해결됨) - 시험약 중단을 초래한 이상사례 : 1건(혈압 상승, 시험약과 관련성 없음 판단, 치료로 해결됨) - 심각한 이상사례: 3건/1명 (파종성 혈관내 응고, 출혈, 혈소판 감소) - AE : 98.8% - 가장 흔한 AE: 요 케톤체 존재, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가, 혈압감소, 백혈구수 증가, 상처 합병증, 혈중 알부민 감소, 총단백질 감소, blood urine present
2. [CNS7056-010, 독일] 전신마취 유도시 레미마졸람 2가지 용량과 프로포폴 비교 및 마취 유지동안 프로포폴, 세보플루란 대비 레미마졸람 비교를 위한 부작위배정, 단일눈가림, 활성약(프로포폴, 세보플루란) 대조, 평행설계 2상 임상시험				
2상	심장수술 환자	레미마졸람 프로포폴/ 세보플루란	1차 유효성 평가변수:성공적인 마취를 한 환자의 비율(구제 진정 약물 미사용)	* 주요 선정 기준 - 2시간 이상의 전신마취유지가 필요한 심장 수술 예정 환자 - 기관지 삽관을 통한 기계환기를 받을 예정인 환자 - 18세 이상 * 유효성 - 성공적인 마취가 된 환자 비율 : 6mg군 vs 12mg, vs 프로포폴/세보플루란군 : 100.0%, 96.4%, 96.4% * 레미마졸람 12mg 군과 프로포폴/세보플루란 군에서 각각 1명씩 구제 진정제 사용하였음. * 안전성 - 사망 없음. 심각한 TEAE: 2건/2명 (섬망/레미마졸람 6mg군, 일과성 정신병/프로포폴,세보플루란군) - 투여중단 초래한 TEAE : 1건(레미마졸람 12mg 군) - 레미마졸람군과 프로포폴/세보플루란 군간의 10% 이상 차이가 보고된 AE : 기침(30.6% vs 10.7%), 초조(50% vs 25%), 구역(50% vs 35.7%), 심방세동(21% vs 32%), 체액저류(32.3% vs 14.3%), 혈종(14.5% vs 0%), 빈혈(0% vs 14.3%), 등 통증(16.1% vs 3.6%)
3. **핵심임상시험 [ONO-2745-05, 일본]** 마취유도 및 유지시 프로포폴 대비 레미마졸람의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성약(프로포폴) 대조, 평행설계 2b/3상 임상시험				
2b/3상	전신마취 수술 일본 성인 환자	레미마졸란 또는 프로포폴	1차 평가변수:전신마취제로서 기능(다음 3가지 변수의 조합 – 수술중 각성, 구제 진정 약물	* 주요 선정 기준 - 전신마취 실시 예정인 수술 환자 - 20세 이상 성인, ASA 분류 1~2, * 통계분석 (1) 레미마졸람 12mg/kg/h 군과 프로포폴군간의 신뢰구간의 하한선이 –10% 이상인지 여부(비열등성 입증) (2) 레미마졸람 6mg/kg/h 군과 프로포폴군간의 신뢰구간의 하한선이 –10% 이상인지 여부 (1이 유효한 경우에만 수행) * 유효성 (1차평가변수)

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
			의 사용, 신체 움직임)	- 전신마취제로서의 기능 성공 여부 : 3군 모두 100% (2차평가변수) - 시험약 투여 시작 후부터 의식소실까지 시간 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군 : 102.0초 vs 88.7초 vs 78.7초(p<0.0001, 프로포폴 vs 6mg 군, p=0.0149, 프포포폴 vs 12mg 군) - 마취시 BIS 점수: 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군 : 40.0-82.0 vs 47.8-84.0 vs 39.0-56.3 (p<0.0001, 프로포폴 vs 6mg 군, p=0.0149, 프포포폴 vs 12mg 군) - 투약 종료후 각성까지 시간(레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군) : 14.9분 vs 14.5분 vs 10.3분 * 안전성 - 사망 없음. SAE: 2명 (수술후 출혈, 6mg 군, 두명 모두 시험약과 관련성 없음 판단, 치료로 해결됨) - 시험약 중단을 초래한 이상사례 없음 - AE(6mg 군, 12mg군, 프로포폴군) : 84.7%, 80.7%, 84.0% - 10% 이상 보고된 AE: 6mg군/12mg군 :혈압감소, 구역, 구토, 발열, 상처 합병증, 혈중 urine present 프로포폴군: 혈압감소, 구역, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가, 구토, 상처 합병증, 주사부위 통증
4. [ONO-2745-06, 일본] ASA 3 이상 수술 환자에서 마취유도 및 유지시 레미마졸람의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 평행설계				
3상	전신마취 수술환자	-레미마졸람 유도시 6mg/kg/h 또는 12mg/kg/h군	1차 유효성 평가변수 : 전신마취제로서 기능 (다음 3가지 변수의 조합 - 수술중 각성, 구제진정약물의 사용, 신체 움직임)	* 주요 선정 기준 20세 이상 성인, ASA 분류 3이상, * 통계분석 : 전신 마취제로서의 기능 유효율(3가지 변수 모두 해당되지 않는 경우-유효, 한가지라도 해당되는 경우-무효) 및 두 치료군간 차이 * 유효성 - 전신마취제로서의 기능 유효율 : 2군 모두 100% - 시험약 투여 시작부터 의식 소실까지 시간 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h 97.2초 vs 81.7초 (p=0.0139) - 시험약 투여 종료부터 발관까지 시간 : 12.8분 vs 11.6분 - 시약약 투여 종료부터 수술실 퇴실 * 안전성 - 사망 없음. SAE: 0명 - 시험약 중단을 초래한 이상사례 없음 - AE(6mg 군, 12mg군) : 두 군 모두 90.3% - 10% 이상 보고된 AE: 구역, 구토, 발열, aspartate aminotrasferase 상승, 혈중 알부민 감소, 혈압감소, 혈압상승, blood urine present, 단백질 감소, 림프구(%) 감소, protein urine present, 상처 합병증, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가
5. [HNP-2001-301] 한국인 대상 전신마취가 예정된 수술환자에서 전신마취유도 및 유지시 프로포폴 대비 레미마졸람의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성약(프로포폴) 대조, 평행설계 임상시험				
3상	일반 수술환자	-레미마졸람 또는 프로포폴	1차 유효성 평가변수: 전신마취 성공률 (구 제진정약물의 사용 여부)	* 주요 선정 기준 -18세 이상 성인, - 기관내 삽관과 함께 인공호흡기가 필요한 수술이 예정된 자 - ASA 분류 1~2 * 통계분석 레미마졸람군과 프로포폴군간의 95% 신뢰구간의 하한선이 비열등성 한계 -9.6% 이상 * 유효성 (1차평가변수) - 전신마취 성공률(1차 유효성 평가): 시험군 97.83%(90/92명), 대조군 97.78%(88/90명) : 시험군과 대조군의 차이 : 0.05%, 95% 신뢰구간의 하한값: -4.21%으로

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
				비열등성 입증 (2차 평가변수) - 시험약 투여 시작 후부터 의식소실까지 시간: 레미마졸람 119.0초 vs 프로포폴군 79.4초(p<0.0001) - 수술중 각성 : 두 군 모두 수술중 각성을 보인 환자 없었음. FAS 분석군에서 프로포폴 군에서 1명(1.02%) 수술중 각성 확인(눈물) - 신체 움직임 : 레미마졸람 5.6%(5/90명), 프로포폴 2.3%(2/88명)(p=0.4439) - 투약 종료후 눈뜨기 까지 시간: 레미마졸람 16.3분 vs 프로포폴군 10.0분(p<0.0001) - 마취 깊이 조절가능 정도(Excellent & Good): 레미마졸람 51.1%, 41.1% vs 프로포폴군 60.2%, 38.6% * 안전성 - 사망, 중대한 이상반응 없었음. - 주사부위 국소반응 : 시험군 2건(2.08%, 2/96명, 주사부위 홍반, 주사부위 통증), 대조군 0건 - 주사부위 국소반응 외 이상반응 : 시험군 78.1%(75/96명), 대조군 72.0%(72/100명) - 가장 흔한 AE(시험군 vs. 대조군): 혈압 증가(16.67% vs. 8%), 두통(14.6% vs. 9%), 혈압 저하(12.5% vs. 17%), 어지러움(10% vs. 10%), 졸음(8% vs. 10%), 구토(8% vs. 6%), 오심(7.3% vs. 16%)

6.5.2. 핵심임상시험

• (ONO-2745-05) 일반 수술 시 전신 마취 환자에서 프로포폴 대비 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 평행, 단일 눈가림 2b/3상 임상시험

- (시험목적) 프로포폴과 비교하여 마취 성공률(다음의 3가지 모두 무:수술 중 각성/기억 유무, 구제 진정제 사용 유무, 신체 움직임 유무)에 대하여 비열등성 입증
- (대상자) 20세 이상 전신 마취 실시 예정인 일반 수술 환자, ASA 분류 I~II
- (투여방법)

: 레미마졸람6mg/kg/h군(150명) - 유도시 6mg/kg/hr, 유지시 1mg/kg/hr , 적당히 증감, 상한 2mg/kg/h

: 레미마졸람 12mg/kg/h군(150명) - 유도시 12mg/kg/hr, 유지시 1mg/kg/hr , 적당히 증감, 상한 2mg/kg/h

: 프로포폴(75명) - 유도시 2.0~2.5mg/kg 유지시 4~10mg/kg/h

- (1차 유효성 평가변수) 마취 성공률(다음의 3가지 모두 무:수술 중 각성/기억 유무, 구제 진정제 사용 유무, 신체 움직임 유무)(FAS)
- (가설)

1) 레미마졸람 12mg/kg/h 군과 프로포폴군의 비열등성 입증(비열증성 마진: 95% CI 하한 -10% 이상)

2) 레미마졸람 6mg/kg/h 군과 프로포폴군의 비열등성 입증(비열증성 마진: 95% CI 하한 -10% 이상)(1)이 유효한 경우에 수행)

- (대상자 특성)

: 레미마졸람 6, 12mg/kg/hr, 프로포폴군 3군 사이 인구학적 특성은 균형을 이루었음.

: 약물 투여 전 BIS 평균은 세 군에서 92.3~93.5, 중앙값 94~97로 세 군에서 유사하였고 세 군 모두에서 96~100이 약 50%에 해당하였음.

: 수축기 혈압 평균은 세 군에서 134~138이었으며 150 이상은 22~28%였음. 이완기 혈압 평균은 세 군에서 74~76이었으며 90 이상은 12~15%였음.

: 수술시간 중앙값은 세 군에서 112~131분으로 유사하였으며, 60~240분이 세 군 모두 약 74%로 가장 많았음.

: 수술 부위는 두부, 경부, 가슴, 상하복부, 팔다리, 비뇨기, 귀 및 코, 눈, 구강, 기타 등이 있었으며, 하세 군 모두에서 하복부 수술과 팔다리 수술이 17~26%, 18~24%로 가장 많았음. 이외 비뇨기, 귀와 코 수술 비율이 높았음.

- (약물 투여량)

: 총 투여량(6mg vs. 12mg vs. 프로포폴) 3.47mg/kg vs. 3.47mg/kg vs. 16.33mg/kg

: 투여 시간(6mg vs. 12mg vs. 프로포폴) (중앙값) 174분 vs. 175분 vs. 145.4분, (평균) 202.2분 vs. 190분 vs. 164.9분

: 의식소실까지 평균 투여 속도(6mg vs. 12mg vs. 프로포폴) 0.97mg/kg/hr vs. 0.99mg/kg/hr vs. 5.21mg/kg/hr

: 의식소실까지 평균 투여량(6mg vs. 12mg vs. 프로포폴) 0.17mg/kg vs. 0.29mg/kg vs. 1.83mg/kg

- (1차 유효성 평가 결과, FAS)

: 전신마취 성공 여부(수술 중 각성/기억유무, 구제 진정제 사용유무, 신체 움직임 유무) : 3군 모두 100%

: PPS도 3군 모두 100%(6mg vs. 12mg vs. 프로포폴; 100%(138/138) vs. 100%(134/134) vs. 100%(70/70))

- (2차 유효성 평가 결과)

: 시험약 투여 시작 후부터 의식소실까지 시간

· (전체, 중앙값) 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군 – 100.5초 vs 87.5초 vs 80.0초

· (전체, 평균) 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군 – 102.0초 vs 88.7초 vs 78.7초 (6mg 군 vs 프로포폴 $p<0.0001$; 12mg 군 vs 프포포폴 $p=0.0149$; 12mg 군 vs. 6mg 군 $p=0.0001$)

· (하위분석) 연령: 레미마졸람 두 용량군에서는 ≥ 65세에서 < 65세 보다 의식소실까지 시간(중앙값)이 약간 짧았으며(6mg; < 65 vs. ≥ 65 103초 vs. 90초, 12mg; < 65 vs. ≥ 65 95.5초 vs. 85초) 프로포폴군에서는 길었음(< 65 vs. ≥ 65 77초 vs. 80초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 < 65세, ≥ 65세 모두 12mg에서 6mg 보다 짧았음.

: 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이는 통계적 유의한 차이 없었으나, 6mg과 프로포폴 사이는 유의하였음. 레미마졸람 두 용량군사이는 유의한 차이는 없음.

BMI: 레미마졸람 두 용량군에서는 > 25 보다 ≤ 25에서 의식소실까지 시간(중앙값)이 약간 짧았으며(6mg; ≤ 25 vs. > 25 101초 vs. 100초, 12mg; ≤ 25 vs. > 25 89.5초 vs. 85.5초), 프로포폴군에서도 짧았음(≤ 25 vs. > 25 80초 vs. 80초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 ≤ 25, > 25 모두 12mg에서 6mg 보다 짧았음.

: 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이, 6mg과 프로포폴사이, 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

ASA: 레미마졸람 두 용량군에서는 II에서 I 보다 의식소실까지 시간(중앙값)이 약간 짧았으며(6mg; I vs. II 105.5초 vs. 100초, 12mg; I vs. II 90초 vs. 87초), 프로포폴군에서는 길었음(I vs. II 76초 vs. 80초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 I, II 모두 12mg에서 6mg 보다 짧았음.

: 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이, 6mg과 프로포폴 사이는 통계적 유의한 차이 있었으며 레미마졸람 두 용량군사이는 유의한 차이는 없음.

레미펜타닐 용량: 레미마졸람 두 용량군에서 레미펜타닐 용량이 높을수록 의식소실까지 시간은 짧았으며, 프로포폴의 경우 뚜렷한 경향은 없었음.

: 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이, 6mg과 프로포폴사이, 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

: 마취시 BIS 점수(레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군) - 40.0-82.0 vs 47.8-84.0 vs 39.0-56.3 (프로포폴 vs 6mg 군 p<0.0001, 프포포폴 vs 12mg 군 p=0.0149)

* 의식 소실이 될 수록 BIS 값 저하되며, 수술에 적합한 전신마취 상태는 40-60임

: 투약 종료후 개안(각성)까지 시간(레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군)

· (전체, 중앙값) 12분 vs 12분 vs 10분

· (전체, 평균) 14.9분 vs 14.5분 vs 10.3분 (6mg 군 vs 프로포폴 p<0.0007; 12mg 군 vs 프포포폴 p=0.0006; 12mg 군 vs. 6mg 군 p=0.7294)

· (하위분석) 연령: 레미마졸람 6mg군에서는 ≥ 65세에서 < 65세 보다 개안까지 시간(중앙값)이 길었으며, 12mg군에서는 ≥ 65세에서 길었음(6mg; < 65 vs. ≥ 65 12분 vs. 15분, 12mg; < 65 vs. ≥ 65 12분 vs. 11분). 프로포폴군에서는 ≥ 65세에서 길었음(< 65 vs. ≥ 65 9분 vs. 11.5분). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 < 65세에서는 12mg에서 길었으나, ≥ 65세에서는 12mg에서 6mg 보다 짧았음. 평균값도 동일한 경향임.

: 평균값에 대하여 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이, 6mg과 프로포폴 사이는 유의한 차이는 없었으나 레미마졸람 두 용량군(12mg vs. 6mg) 사이는 유의한 차이를 보였음(p0.1406)

BMI: 레미마졸람 6mg군에서는 ≤25에서 >25 보다 개안까지 시간(중앙값)이 길었으며, 12mg군에서는 > 25에서 길었음(6mg; ≤25 vs. >25 13분 vs. 11분, 12mg; ≤25 vs. >25 12분 vs. 11.5분). 프로포폴군에서는 유사하였음(≤25 vs. >25 11분 vs. 10분). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 >25 에서는 12mg에서 길었으나, ≤25에서는 12mg에서 6mg 보다 짧았음. 평균값도 동일한 경향임.

: 평균값에 대하여 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이, 6mg과 프로포폴사이, 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

ASA: 레미마졸람 두 용량군에서 개안까지 시간(중앙값)은 I 보다 II에서 길었으며(6mg; I vs. II 11.5분 vs. 13분, 12mg; I vs. II 12분 vs. 11분). 프로포폴군에서는 유사하였음. 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 I 에서는 12mg에서 길었으나, II에서는 12mg에서 6mg 보다 짧았음. 평균값도 동일한 경향임.

: 평균값에 대하여 레미마졸람 12mg과 프로포폴 사이는 통계적 유의한 차이 없었으나, 6mg과 프로포폴 사이는 유의하였음. 레미마졸람 두 용량군사이는 유의한 차이는 없음.

투여시간: 레미마졸람 두 용량군, 프로포폴군에서 투여시간에 따른 뚜렷한 경향은 없었음.

투여량: 레미마졸람 두 용량군에서 투여량이 많을수록 개안까지 시간은 길었으며 레리마졸람 두 용량군 사이는 유사하였음. 프로포폴군에서는 투여량에 대한 뚜렷한 경향은 없었음.

: 투약 종료후 발관까지 시간(레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군)

· (전체, 중앙값) 15.5분 vs 18분 vs 12분

· (전체, 평균) 19.2분 vs 19.2분 vs 13.1분 (6mg 군 vs 프로포폴 p=0.0004; 12mg 군 vs 프포포폴 p<0.0001; 12mg 군 vs. 6mg 군 p=09743)

· (하위분석) 연령, BMI, ASA, 투여시간에 대하여 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴간 유의한 차이 없었으나, 투여량에 대하여 레미마졸람 6mg군과 프로포폴군 사이 유의한 차이를 보였음.

: 투약 종료후 생년원일 말하기까지 시간(레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군)

· (전체, 중앙값) 21분 vs 21분 vs 14분

· (전체, 평균) 24.8분 vs 24.1분 vs 15.6분 (6mg 군 vs 프로포폴 p<0.0001; 12mg 군 vs 프포포폴 p<0.0001; 12mg 군 vs. 6mg 군 p=0.7290)

· (하위분석) 연령, BMI, 투여량에 대하여 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴간 유의한 차이 없었으나, ASA에 대하여 레미마졸람 6mg군과 프로포폴군 사이 유의한 차이를 보였고, 투여시간에 대하여 12mg과 프로포폴군 사이, 6mg과 프로포폴군 사이 유의한 차이를 보였음.

: 투약 종료후 수술실 퇴실 가능 시간(레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군)

· (전체, 중앙값) 25분 vs 25분 vs 16분

· (전체, 평균) 28.7분 vs 27.9분 vs 19.1분 (6mg 군 vs 프로포폴 $p<0.0001$; 12mg 군 vs 프포포폴 $p<0.0001$; 12mg 군 vs. 6mg 군 $p=0.6730$)

· (하위분석) 연령, BMI, ASA, 투여량에 대하여 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴간 유의한 차이 없었으나, 투여시간에 대하여 12mg과 프로포폴군 사이, 6mg과 프로포폴군 사이 유의한 차이를 보였음.

: 마취 깊이 정도(excellent, 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h vs 프로포폴군) - 66.7% vs. 72% vs. 88%

: 플루마제닐 투여후 각성까지 시간(중앙값) - 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h - 1.5분 vs 1.0분

* 시험약 투약 종료후 30분 후에도 각성되지 않은 환자는 플루마제닐 투여 받았으며, 레미마졸람 6mg 군과 12mg군에서 10명과 7명이었음. 프로포폴군에서는 없었음.

- (안전성 평가 결과)

: 사망 없음. SAE: 2명 (수술후 출혈, 6mg 군, 두명 모두 시험약과 관련성 없음 판단, 치료로 해결됨)

: 시험약 중단을 초래한 이상사례 없음

: 전체 기간 동안 AE(6mg군, 12mg군, 프로포폴군) : 84.7%, 80.7%, 84.0%

: 전체 기간 동안 ADR(6mg군, 12mg군, 프로포폴군) : 39.3%, 42.7%, 61.3%

: 전체 기간 동안 SAE(6mg군, 12mg군, 프로포폴군) : 1.3%(2건), 0, 0. SAE 2건은 처치 후 출혈로 약물 관련성은 아님.

: 전체 기간 동안 투여 중단을 초래한 AE, ADR 없었음.

: 10% 이상 보고된 AE

6mg군/12mg군: 혈압감소, 구역, 구토, 발열, 상처 합병증, 혈중 urine present

프로포폴군: 혈압감소, 구역, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가, 구토, 상처 합병증, 주사부위 통증

: 연령에 따른 이상반응 발현 빈도는 고연령에서 비고연령에 비하여 발생 빈도가 전반적으로 높았음.

: ASA 분류에 따른 이상반응 발현 빈도는 I 보다 II에서 높았음.

: 레미마졸람군에 비하여 프로포폴군에서 발생 빈도가 높았던 AE는 혈압 저하 및 주사부위 동통이었으며 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 혈압저하는 각 34%, 32.7%, 58.7%, 주사부위 동통은 각 0, 0, 18.7%였음. 이 중 ADR로 혈압 저하는 각 20%, 24%, 49.3%, 주사부위 동통은 각 0, 0, 18.7%였음.

: 프로포폴군에 비하여 레미마졸람군에서 발생 빈도가 높았던 AE는 뇨중 혈 양성이었으며 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 각 15.3%, 16%, 5.3%였음.

: 혈압저하와 관련하여 레미마졸람 및 프로포폴군 모두에서 투여 시작에 따라 수축기 및 확장기 혈압이 저하되었으며 투여 종료 후 신속히 회복되었음. 레미마졸람 두 용량 사이 혈압 추이는 유사하였음. 혈압 저하에 따른 승압제 사용 환자 비율은 프로포폴군에서 64%, 레미마졸람 6mg에서 40%, 12mg에서 42.7%로 프로포폴군에서 높았음.

: QT 간격 연장과 관련하여, 투여 전 ≤ 450인 경우 6mg에서 95.9%, 12mg에서 97.3%, 프로포폴군에서 97.3%였으며, 450-480인 경우가 각 2.1%, 2.7%, 2.7%였고, 480-500인 경우는 6mg에만 2.1%였음. >500인 사례는 없었음. 투여 종료 후 450-480인 경우는 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 각 2%, 1.4%, 4%였고, >500인 경우는 각 1명씩 발생하였음. 투여 종료 후 변화량이 ≤30인 경우가 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 각 90.3%, 90.3%, 82.7%였고, 30-60인 경우가 7.6%, 6.9%, 14.7%,

>60인 경우가 각 2.1%, 2.8%, 2.7였음.

: QTcF 연장은, 투여 종료 후 450-480인 경우 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 각 2.7%, 4.8%, 4%, 480-500인 경우는 없었으며, >500인 경우가 각 1명씩이었음. 투여 종료 후 변화량은 대부분이 ≤30 였으며, 30-60인 경우가 각 6.2%, 2.1%, 6.7%, >60인 경우가 각 1.4%, 0.7%, 6.7% 였음.

• (ONO-2745-06) 일반 수술 시 전신 마취 환자에서 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 평행, 이중 눈가림, 용량군 비교 3상 임상시험

- (시험목적) 마취 성공률(다음의 3가지 모두 무:수술 중 각성/기억 유무, 구제 진정제 사용 유무, 신체 움직임 유무)에 대하여 용량군간 차이
- (대상자) 20세 이상 전신 마취 실시 예정인 일반 수술 환자, ASA 분류 III
- (투여방법)

: 레미마졸람6mg/kg/h군(31명) - 유도시 6mg/kg/hr, 유지시 1mg/kg/hr , 적당히 증감, 상한 2mg/kg/h

: 레미마졸람 12mg/kg/h군(31명) - 유도시 12mg/kg/hr, 유지시 1mg/kg/hr , 적당히 증감, 상한 2mg/kg/h

- (1차 유효성 평가변수) 마취 성공률(다음의 3가지 모두 무:수술 중 각성/기억 유무, 구제 진정제 사용 유무, 신체 움직임 유무)(FAS)
- (가설) 별도 가설 없음. 두 용량군간 마취 성공률 차이 평가
- (대상자 특성)

: 레미마졸람 6, 12mg/kg/hr군 사이 인구학적 특성은 균형을 이루었음.

: 대상자 모두 ASA 분류 III에 해당하였음.

: 약물 투여 전 BIS 평균은 두 군에서 93, 중앙값 96으로 두 군에서 유사하였고 두 군 모두에서 96~100이 약 50%에 해당하엿음.

: 수축기 혈압 평균은 두 군에서 139~140이었으며 150 이상은 각 29%, 42%였음. 이완기 혈압 평균은 두 군에서 71~73이었으며 6mg/kg/hr군에서는 48%가 70~79, 12mg/kg/hr군에서는 69이하가 45%로 가장 많았음.

: 수술시간 중앙값은 두 군에서 6mg/kg/hr군에서는 202분, 12mg/kg/hr군에서는 183분이었고, 60~240분이 각 55%, 61%로 가장 많았음.

: 수술 부위는 두경부, 가슴, 상하복부, 팔다리, 비뇨기, 귀 및 코, 눈, 구강이었으며 두 용량군에서 하복부 수술이 45%이상으로 가장 많았고 이외 상복부, 가슴 순이었음.

- (1차 유효성 평가 결과)

: 전신마취제로서의 기능 성공 여부(수술 중 각성/기억유무, 구제 진정제 사용유무, 신체 움직임 유무) : 2군 모두 100%

- (2차 유효성 평가 결과)

: 투여 시작부터 의식 소실까지 시간

· (전체, 중앙값) 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h 97초 vs 79초

· (전체, 평균) 레미마졸람 6mg/kg/h vs 12mg/kg/h 97.2초 vs 81.7초 (p=0.0139)

· (하위분석) 연령: 레미마졸람 두 용량군에서는 ≥ 65세에서 < 65세 보다 의식소실까지 시간(중앙값)이 약간 짧았음(6mg; < 65 vs. ≥ 65 115초 vs. 94.5초, 12mg; < 65 vs. ≥ 65 74초 vs. 79초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 < 65세, ≥ 65세 모두 12mg에서 6mg 보다 짧았음.

: 평균값에 대하여 레미마졸람 두 용량군사이는 유의한 차이는 없음.

BMI: 레미마졸람 두 용량군에서는 >25에서 ≤25 보다 의식소실까지 시간이 약간 짧았음

(6mg; >25 vs. ≤25 96초 vs. 106초, 12mg; >25 vs. ≤25 77초 vs. 82.5초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 >25, ≤25 모두 12mg에서 6mg 보다 짧았음.

: 평균값에 대하여레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

레미펜타닐 용량: 레미마졸람 두 용량군에서 레미펜타닐 용량이 높을수록 의식소실까지 시간은 짧았음.

: 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

: 투약 종료후 개안(각성)까지 시간

· (전체, 중앙값) 8분 vs 6분

· (전체, 평균) 9.6분 vs 8.6분

· (하위분석) 연령: 레미마졸람 6mg군에서는 연령에 따라 개안까지 시간(중앙값)은 유사하였고, 12mg군에서는 ≥ 65세에서 < 65세 보다 짧았음(6mg; < 65 vs. ≥ 65 8초 vs. 8초, 12mg; < 65 vs. ≥ 65 5초 vs. 6초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 < 65세서는 12mg에서 길었고, ≥ 65세에서는 12mg에서 짧았음.

: 평균값에 대한 레미마졸람 두 용량군사이는 유의한 차이는 없음.

BMI: 레미마졸람 두 용량군에서는 >25에서 ≤25 보다 각성까지 시간(중앙값)이 거의 유사하였음.(6mg; >25 vs. ≤25 8초 vs. 7초, 12mg; >25 vs. ≤25 6초 vs. 5초). 레미마졸람 두 용량군 사이에서는 >25, ≤25 모두 12mg에서 6mg 보다 짧았음.

: 평균값에 대한 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

투여시간: 레미마졸람 두 용량군에서 투여시간과의 상관성은 명확하지 않음.

투여량: 레미마졸람 두 용량 모두 투여량이 많을수록 길었으며 전반적으로 12mg에서 6mg 보다 짧았으나 유의한 차이는 아님.

: 시험약 투여 종료부터 발관까지 시간

· (전체, 중앙값) 12분 vs 10분

· (전체, 평균) 12.8분 vs 11.6분

· (하위분석) 연령, BMI, 투여기간, 투여량에 대하여 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

: 시험약 투여 종료부터 생일 말하기 까지 시간

· (전체, 중앙값) 14.5분 vs 13.5분

· (전체, 평균) 15.2분 vs 17.7분

· (하위분석) 연령, BMI, 투여기간, 투여량에 대하여 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

: 시험약 투여 종료부터 수술실 퇴실 가능 판단까지 시간

· (전체, 중앙값) 17분 vs 20분

· (전체, 평균) 18.0분 vs 21.6분

· (하위분석) 연령, BMI, 투여기간, 투여량에 대하여 레미마졸람 두 용량군 사이 유의한 차이는 없음.

: 유지기 동안 BIS 값: 46.0-68.0 vs 44.7-67.5

: 플루마제닐 투여후 각성까지 시간(레미마졸람 6mg/kg/h군만 해당) : 1.0분

* 시험약 투약 종료후 30분 후에도 각성되지 않은 환자는 플루마제닐 투여 받았으며, 레미마졸람 6mg 군에서 2명이었음.

: 마취 깊이 조절가능 정도(excellent 대상자 비율) : 71.0% vs 93.5%

- (안전성 평가 결과)

: 사망, SAE, 투약 중단을 초래한 이상사례 없음

: 전체 기간 동안 AE(6mg군, 12mg군) : 두 군 모두 90.3%

: 전체 기간 동안 ADR(6mg군, 12mg군) : 45.2%, 54.8%

: 삽관까지 기간 동안 AE(6mg군, 12mg군) : 두 군 모두 22.6%

: 삽관까지 기간 동안 ADR(6mg군, 12mg군) : 9.7%, 19.4%

: 10% 이상 보고된 AE - 구역, 구토, 발열, aspartate aminotrasferase 상승, 혈중 알부민 감소, 혈압 감소, 혈압상승, blood urine present, 단백질 감소, 림프구(%) 감소, protein urine present, 상처 합병증, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가

: 이상반응 보고율의 군간 유의한 차이는 없었으나,'혈압감소'는 12mg 군에서 더 높았음. 전체 기간 동안 혈압감소는 AE로서 6mg, 12mg에서 각각 54.8%, 67.7%, ADR로서 각각 25.8%, 41.9%였음. 삽관까지 ADR로서 혈압감소는 6mg, 12mg에서 각 9.7%, 19.4%로 12mg에서 높았으나 통계적 유의한 차이는 아님.

혈압감소는 중등증이 7명(6mg에서 4명, 12mg에서 3명)이었고, 중증은 없었음.

: QT 간격 연장은 투여 종료 후 >500인 사례는 없었고, 450-480인 경우가 6mg, 12mg에서 각 9.7%, 12.9%, 480-500인 경우가 각 1례, 변화량이 30-60인 경우가 각 9.7%, 9.7%였으며, >60인 경우가 각 9.7%, 6.5%였음.

QTcF 연장은 투여 종료 후 >500인 사례는 없었고, 450-480인 경우가 6mg, 12mg에서 각 9.7%, 12.9%, 480-500인 경우는 6mg에서만 1례 있었음. 변화량이 30-60인 경우가 각 12.9%, 6.5%였으며, >60인 경우가 각 3.2%, 6.5%였음.

6.5.3. 비핵심임상시험

• (ONO-2745-03) 일반 수술 시 전신마취 환자에서 공개, 탐색 시험

- (시험목적) 마약성 진통제와 동시 사용 시 마취유도 및 유지에 대한 레미마졸람의 유효성, 안전성 및 약동학 평가
- (대상자) 연령 Part A, B : 비고령자(20세~65세), Part C, D : 고령자(65세 이상), ASA 분류 1~2
- (투여방법)
  · Part A(25명): 마취유도 - 레미마졸람 6(최대 5분), 12(최대 2분30초), 21(최대 1분25초), 30(최대 1분) mg/kg/h, 마취유지 - 세보플루란
  · Part B(30명): 마취유도 - 레미마졸람 12 mg/kg/h, 마취유지 - 레미마졸람 1mg/kg/h(증감, 상한 2.5mg/kg/h)
  · Part C(20명): 마취유도 - 레미마졸람 4(최대 1분30초), 8(최대 3분45초), 12(최대 2분30초)mg/kg/h, 마취유지 - 세보플루란
  · Part D(10명): 마취유도 - 레미마졸람 4mg/kg/h, 마취유지 - 레미마졸람 1mg/kg/h(증감, 상한 2.5mg/kg/h)
- (유효성 평가변수) 의식소실 및 삽관 완료 환자 비율 등
- (대상자 특성)

: 수술시간 중앙값은 모든 용량 군에서 60~240분 사이가 가장 많았음.

: 수술 부위는 두경부, 턱, 가슴, 복부, 자궁, 사지, 팔, 다리, 비뇨기, 방광, 고관절 등이 포함되었음.

- (투여량, 투여속도)

: 파트 B에서 유지 동안 투여속도는 1mg/kg/h가 가장 비율이 높았음(89.7%), 2인 경우 1건, 0.8인 경우 2건 있었음.

: 파트 D에서 유지 동안 투여속도는 0.4, 0.5, 0.8, 1.0mg/kg/hr에서 각각 20%, 20%, 30%, 30%였음.

- (유효성 결과)

: 의식소실 및 삽관 완료 환자 비율 - 모든 군에서 100%

: 투여시작부터 의식소실까지 시간은 비고령자에서 12mg/kg/hr 이상 속도에서는 시간 단축의 개선은 없었음. 고령자에서는 12mg/kg/hr까지 투여되었으며 속도 증가에 따라 시간 단축되었음.

(비고령자) 6, 12, 21, 30mg/kg/h 투여 시 각각 108.0, 70.3, 65.8, 65.4초

(고령자) 4, 8, 12mg/kg/h 투여 시 각각: 115.2, 72.5, 57.6초

: 투여 종료부터 각성 및 발관까지 시간은 파트 B(12mg/kg/h)와 D(4mg/kg/h)에서 평가되었으며, 파트 B에서 각성까지 시간은 13.91분, 생년원일 말하기까지 시간은 21.45분이었음. 파트 D에서는 각성까지 시간은 10.91분, 생년원일 말하기까지 시간은 18.48분이었음. 발관까지 시간은 파트 B에서 16.41분, 파트 D에서 13.62분이었음.

: 투여 종료부터 수술실에서 퇴실까지 시간은 파트 B(12mg/kg/h)와 D(4mg/kg/h)에서 평가되었으며, 파트 B에서 25.53분, 파트 D에서 19.05분이었음.

: 구제 진정 약물 투여 없이 수술 완료한 환자 비율: 레미마졸람 1mg/kg/h 로 마취 유지시 비고령자 및 고령자군의 모든 환자에서 수술 완료 함.

: 의식소실부터 수술 종료시까지 각성, 마취중 기억 징후(파트 B, D에서 평가)를 보인 사례는 없었음.

: 마취 깊이 정도는 파트 B, D에서 평가되었으며 파트 B에서 very good 84%, good 16%, 파트 D에서 very good 57.1%, good 42.9%였음.

- (안전성 결과)

: 사망례 없음

: SAE – 2건(8mg/kg/hr 군에서 발생, 출혈, 파종성 혈관내 응고. 두 건 모두 시험약과 관련성 없음 판단, 약물로 해결됨)

: 시험약 중단을 초래한 이상사례 – 1건(혈압 상승, 시험약과 관련성 없음 판단, 치료로 해결됨)

: AE는 98.8%에서 보고되었으며, ADR은 12.9%(혈압 저하, 홍반, 졸림)에서 보고되었음.

: 50% 이상 보고된 AE – 요 케톤체 존재, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가, 혈압감소, 백혈구수 증가, 상처 합병증, 혈중 알부민 감소, 총단백질 감소, blood urine present

: 심각한 이상사례 : 3건(파종성 혈관내 응고, 출혈, 혈소판 감소)

: AE 및 ADR 발생 빈도는 투여속도, 연령에 따른 차이는 없었음.

: 혈압저하에 따른 intervention은 비고령자에서 12mg/kg/h에서 있었으나 용량 의존성은 아니었고, 고령자에서도 4, 8, 12mg/kg/h 군에서 있었으나 용량 의존성은 아니었음.

: QTcF 연장은 투여속도, 연령에 따른 차이는 없었음.

• (CNS7056-010) 심장 수술 성인 환자에서 전신마취 시(Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit에서의 진정 단계 포함) 레미마졸람의 유효성, 안전성 및 약동학 평가를 위한 무작위배정, 단일 맹검 2상 임상시험

- (시험목적) 전신마취 유도시 레미마졸람 2가지 용량과 프로포폴 비교 및 마취 유지동안 프로포폴, 세보플루란 대비 레미마졸람의 성공적인 마취(구제 진정 약물 미사용)를 한 환자의 비율 비교
- (대상자) 18세 이상, 2시간 이상의 전신마취유지가 필요하고 체외순환 사용하는 심장 수술 예정 환자
- (투여방법)
  · 그룹1(34명): 프로포폴 유도 2~2.5mg/kg(1분), 유지 3~12mg/kg/h(체외순환 동안 및 수술 종료까지) 세보플루란 유지 0.8~2.5 최소 농도
  · 그룹2(28명): 레미마졸람 유도 6mg/kg(최대 2.5분), 유지 1~3mg/kg/h(최대 2~3mg/kg/hr으로 증가 가능)
  · 그룹3(28명): 레미마졸람 유도 12mg/kg(최대 2.5분), 유지 1~3mg/kg/h(최대 2~3mg/kg/hr으로 증가 가능)
- (유효성 평가변수) 마취 성공률(구제 진정제 미사용)
- (대상자 특성)

: 수술시간 중앙값은 레미마졸람 6mg 군 165분, 12mg 군 172.5분, 프로포폴/세보플루란 군 154.5분이었으며 각 최대 시간은 260분, 343분, 264분임.

: 수술 종류는 관상동맥우회술만 받은 환자가 레미마졸람 6mg 군, 12mg 군, 프로포폴/세보플루란 군에서 각 5.9%(2/34), 10.7%(3/28), 7.8%(7/28)이었고, 판막치환술만 받은 환자가 각 26.5%(9/34), 39.3%(11/28), 67.9%(19/28)이었으며, 복합 수술 및 기타가 각 67.6%(23/34), 50%(14/28), 25%(7/28)이었음.

- (1차 유효성 결과, ITT)

: 구제 진정 약물 없이 마취 성공률 – 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴/세보플루란군에서 각 100%(34/34), 96.4%(27/28), 96.4%(27/28)이었음.

- (2차 유효성 결과)

: 수술 중 각성은 레미마졸람 6mg군에서 8.8%(3/34)에서 보였으며, 12mg군 및 프로포폴/세보플루란 군에서는 없었음.

: 수술 중 기억은 레미마졸람 6mg군에서는 없었으나 12mg군에서 3.6%(1/28), 프로포폴/세보플루란 군에서 7.1%(2/28)에서 보고되었음.

: 신체 움직임 유무는 레미마졸람 6mg군에서 8.8%(3/34), 12mg군에서 3.6%(1/28), 프로포폴/세보플루란 군에서 3.6%(1/28)이었음.

: 의식소실까지 시간(중앙값)은 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴/세보플루란군에서 각 75초, 60.5초, 56초였음.

: 발관까지 시간(중앙값, PACU/ICU 도착 또는 체온 36℃ 이상 시점 중 늦은 시점부터 발관까지 시간)은 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴/세보플루란군에서 각 136.5분, 165분, 97분이었음.
다만, 레미마졸람에 대한 사용 학습 효과가 나타난 임상시험 후반에는 PACU에 이송되기 전 레미마졸람 용량이 0.1mg/kg/hr까지 감량된 환자는 14명이었고 이들의 발관까지 시간은 109분으로 프로포폴/세보플루란군과 유사하게 나타났음.

: 수술 종료부터 PACU/ICU 퇴실까지 시간은 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴/세보플루란군에서 각 363분, 368분, 319.5분이었음.

- (안전성 결과)

: 사망 없음. 심각한 TEAE – 2건/2명 (섬망/레미마졸람 6mg군, 일과성 정신병/프로포폴,세보플루란군)

: 투여중단 초래한 TEAE – 1건(레미마졸람 12mg 군)

: 레미마졸람군과 프로포폴/세보플루란 군간의 10% 이상 차이가 보고된 AE – 기침(30.6% vs 10.7%), 초조(50% vs 25%), 구역(50% vs 35.7%), 심방세동(21% vs 32%), 체액저류(32.3% vs 14.3%), 혈종(14.5% vs 0%), 빈혈(0% vs 14.3%), 등 통증(16.1% vs 3.6%)

: 수술동안 혈압 유지를 위해 거의 모든 환자에게 norepinephrine 투여되었음. 투여량: 23.68ng.kg.min vs 43.14 ng/kg/min

6.5.4. 기타임상시험

• (CNS7056-011) 마취후회복실/중환자실에서 심장수술 환자에서 전신 마취로 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위배정, 단일맹검, 프로포폴 대조 3상 임상시험(조기 종결)

- (시험목적)

1) 심장수술을 받는 환자에서, 구제 진정제 사용 없이 유지 시간 최소 85% 동안 Narcotrend index 60 이하로 정의되는 성공적인 진정상태 유지에 대해 프로포폴과 비열등성 비교

2) 유도 및 유지 동안 체중 및 시간당 투여된 노르에피네프린 양으로 정의되는 혈류동태 안정성에 있어 프로포폴과 우월성 비교

- (대상자) 18세 이상, 체외순환(관상동맥위회로, 판막수술 포함) 및 관련 과정 및 on-pump 최소 침습성 수술을 필요로 하고 전신 마취 유지 2시간 이상 요구되는 주요 비응급 심장 수술 계획 환자 28명 등록

- (투여방법) 레미마졸람은 유도요법으로 의식소실까지 6mg/kg/hr(4분 이하로 투여)(의식소실이 되지 않을 경우 12mg/kg/hr까지 증량 가능, 최대 1분 동안), 유지요법으로 1mg/kg/hr로 시작 최대 3mg/kg/hr까지 titration. 프로포폴은 유도요법으로 1~2.5mg/kg 1분에 걸쳐 투여, 유지요법으로 3~9mg/kg/hr 투여. IUC 진정에 대해, 레미마졸람 0.25mg/kg/hr(최대 1mg/kg/hr까지 up titration 가능, 0.1mg/kg/hr까지 down titration 가능). 프로포폴은 0.3~4mg/kg/hr
- (1차 유효성 평가변수) 구제 진정제 사용 없이 유지 시간 최소 85% 동안 Narcotrend index 60 이하로 정의되는 성공적인 진정상태 유지 환자 비율. 프로포폴과 비열등성 입증
- (시험결과)

: 530명 계획하였으나 28명 등록되어 시험 조기 종결(등록 병원 마다 기술적 및 복잡한 규정과 대조군으로 프로포폴 사용에 대한 낮은 수용으로 조기 종결)

: 유효성 분석은 레미마졸람군 18명, 프로포폴군 5명에 대하여 수행. 진정 성공률은 레미마졸람에서 77.8%(14/18), 프로포폴군에서 80%(4/5).

: 노르에피네프린 사용량 평균은 레미마졸람에서 628.8 ng/kg/min, 프로포폴에서 1453.6ng/kg/min

: 의식소실까지 시간 중앙값은 레미마졸람에서 135초, 프로포폴에서 79초, 기내삽관 완료 시간은 레미마졸람에서 385.5초, 프로포폴에서 322초, 관제거 시간은 레미마졸람에서 37.5분, 프로포폴에서 37분이었음.

: 펜타닐 총 사용량(평균)은 레미마졸람에서 2.52ug/kg(9명), 프로포폴에서 2.66ug/kg(3명). 수펜타닐 총 사용량(평균)은 레미마졸람에서 1.41ug/kg(6명), 프로포폴에서 0.39ug/kg(1명). 레미판테날 총 사용량(평균)은 레미마졸람에서 86.89ug/kg(15명), 프로포폴에서 92.89ug/kg(4명)

: Narcotrend index ≤60은 레미마졸람에서 87.16(18명), 프로포폴에서 90.24%(5명)

: TEAE는 레미마졸람에서 94.4%(17명), 프로포폴에서 80%(4명)이었으며 SAE는 레미마졸람에서 16.7%(3명), 프로포폴에서 0이었음. 프로포폴에서는 약물 관련 AE는 없었으나 레미마졸람에서는 4명이 있었음.

: 약물 관련 가장 흔한 TEAE는 레미마졸람에서 섬망(16.7%), 오심, 구토, 저혈압이 각 5.6%였고, 프로포폴에서는 없었음.

: 두 군 사이 ECG 차이는 없었음.

6.5.5. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

• 해당사항 없음

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 신청 효능효과(전신 마취) 및 용법용량의 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심임상시험으로 치료적 확증 임상시험 2편을 제출하였으며 해당 시험에서 일반 수술 대상 환자에 전신마취용으로 투여 시 1차 유효성 평가변수인 마취 성공률에 대하여 대조군(프로포폴 또는 용량 대조군) 대비 비열등성을 입증하였음.

• 핵심임상시험(2745-05)은 일반 수술 시 전신 마취 환자에서 프로포폴 대비 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 평행, 단일 눈가림 2b/3상 임상시험으로, 프로포폴과 비교하여 마취 성공률(다음의 3가지 모두 무:수술 중 각성/기억 유무, 구제 진정제 사용 유무, 신체 움직임 유무)에 대하여 비열등성 입증(비열등성 마진 95%CI 하한 -10%)시험임.

- 레미마졸람의 유도속도 6mg/kg/h, 12mg/kg/h 및 활성대조(프로포폴)의 세 군으로 수행되었으며, 12mg군과 프로포폴과 비열등성 입증 후 6mg군과 프로포폴과 비열등성을 입증하는 설계임
- 세 군 사이 인구학적 특성은 균형을 이루어 베이스라인 특성이 유효성 결과에 미치는 영향은 없을 것을 사료됨. 대부분의 수술은 일반 외과 수술로 하복부, 팔다리, 비뇨기, 귀 및 코 수술의 빈도가 높았음.

- 시험 결과 1차 유효성 평가결과 세 군 모두 마취 성공률 100%로 12mg군과 프로포폴, 6mg과 프로포폴군 사이 비열등성은 만족하였음.
- 2차 유효성 평가결과로 의식소실까지 시간, 투여 종료 후의 개안까지 시간, 발관까지 시간, 생일 말하는 시간 및 수술실 퇴실 가능 시간에서 전반적으로 프로포폴보다 레미마졸람군에서 조금 더 길었고, 레미마졸람 12mg에서 프로포폴과 보다 유사한 결과를 보였음.
- 65세 이상, ASA 분류 II에서 이외 환자 집단 보다 시간이 조금 더 길었음. 마취 깊이 정도는 프로포폴에서 더 높았고, 레미마졸람에서는 12mg군에서 6mg 군 보다 높았음.

• 핵심임상시험(2745-06)은 레미마졸람의 유도속도 6mg/kg/h 또는 12mg/kg/h을 비교하는 시험이었으며 별도 가설 검증 시험은 아니었음.
- 해당 시험에서의 1차 유효성 평가변수는 마취 성공률(다음의 3가지 모두 무:수술 중 각성/기억 유무, 구제 진정제 사용 유무, 신체 움직임 유무)이었고, 두 군 사이 인구학적 특성은 균형을 이루어 베이스라인 특성이 유효성 결과에 미치는 영향은 없을 것을 사료됨.
- 마취 성공률은 두 군 모두 100%였으며, 투여 시작부터 의식소실까지 시간, 투여 종료 후의 개안까지 시간, 발관까지 시간, 생일 말하는 시간 및 수술실 퇴실 가능 시간은 12mg군에서 더 짧았고, 각성을 위한 플루마제닐을 투여받은 환자는 6mg군에서만 있었고, 마취 깊이 excellent에 해당하는 환자는 12mg에서 더 높아 전반적으로 6mg 보다 12mg에서 마취에 더 유리한 결과를 보였음.

• 비핵심임상시험(2745-10)은 심장 수술 성인 환자에서 전신마취 시(Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit에서의 진정 단계 포함) 레미마졸람의 유효성, 안전성 및 약동학 평가를 위한 무작위배정, 단일 눈가림 2상 임상시험으로, 대상 환자는 관상우회동맥술 또는 판막치환술 등을 받는 심장 수술환자였고 해당 환자는 수술시 인공심폐기를 사용하는 환자에 해당하였음. 해당 시험은 프로포폴과 레미마졸람 유도속도 6 또는 12mg/kg/h의 세 군으로 이루어졌으며 구제 진정제를 사용하지 않은 마취 성공률이 1차 유효성 평가변수였음. 마취 성공률은 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴/세보플루란군에서 각 100%(34/34), 96.4%(27/28), 96.4%(27/28)이었으나, 수술 중 각성은 레미마졸람 6mg군에서 8.8%(3/34)에서 보였으며, 12mg군 및 프로포폴/세보플루란 군에서는 없었고, 수술 중 기억은 레미마졸람 6mg군에서는 없었으나 12mg군에서 3.6%(1/28), 프로포폴/세보플루란 군에서 7.1%(2/28)에서 보고되었으며, 신체 움직임 유무는 레미마졸람 6mg군에서 8.8%(3/34), 12mg군에서 3.6%(1/28), 프로포폴/세보플루란 군에서 3.6%(1/28)이었음. 의식소실까지 시간은 레미마졸람 6mg에서 가장 길었고, 레미마졸람 12mg군과 프로포폴과 유사하였음. 레미마졸람에 대한 사용 학습 효과가 나타난 임상시험 후반에는 PACU에 이송되기 전 레미마졸람 용량이 0.1mg/kg/hr까지 감량된 환자는 14명이었고 이들의 발관까지 시간은 109분으로 프로포폴/세보플루란군과 유사하게 나타났음.

• 신청 효능효과와 관련하여 핵심임상시험 등에서 일반외과, 안과, 이비인후과, 성형외과, 호흡기과, 구강외과, 산부인과, 소화기외과, 정형외과, 비뇨기과, 성형외과 등에서 적용되었음. 인공심폐기를 사용하는 경우 혈액 희석, 단백결합률 감소, 대사 효소 활성 저하, 인공심폐회로에 의한 흡수 등으로 마취제의 약물동태가 달라질 수 있어 용량 조절이 필요할 수 있음. 수술 현장에서 심장 수술과 일반 수술에서의 마취제 차이는 없으며, 마취과 전문의가 수술 시 상시 뇌파, 생체 신호 등을 모니터링하므로 별도의 안전성 조치는 하지 않아도 될 것으로 사료됨.

  심장 수술 환자에서 마취 성공은 일반 수술 환자와 유사하였으며, 이상반응은 수술후 빈혈, 체액저류, 심방세동, 저혈압 등의 빈도가 더 높았고 심장 관련 AE가 있었음. QTcF 연장은 수술 후 f/u에서 연장 경향이 있었음. 일반적으로 심장 수술의 경우 수술 시간이 길고 수술 후 ICU에서 진정시까지 이상반응이 평가되어 발생빈도가 높은 영향도 있음.

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 2745-05, 2745-06 시험에서 사망, 투약 중단을 초래한 AE는 없었음.

• 2745-05 시험에서 레미마졸람군에서 10%이상 보고된 AE로는 혈압감소, 구역, 구토, 발열, 상처 합병증, 혈중 urine present 등이 있었으며, 프로포폴군에 비하여 레미마졸람군에서 발생 빈도가 높았던 AE는 뇨중 혈 양성이었으며 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 각 15.3%, 16%, 5.3%였음. 레미마졸람군에 비하여 프로포폴군에서 발생 빈도가 높았던 AE는 혈압 저하 및 주사부위 동통이었으며 레미마졸람 6mg, 12mg, 프로포폴군에서 혈압저하는 각 34%, 32.7%, 58.7%, 주사부위 동통은 각 0, 0, 18.7%였음. 이 중 ADR로 혈압 저하는 각 20%, 24%, 49.3%, 주사부위 동통은 각 0, 0, 18.7%였음.
• 2746-06 시험에서 10% 이상 보고된 AE는 구역, 구토, 발열, aspartate aminotrasferase 상승, 혈중 알부민 감소, 혈압감소, 혈압상승, blood urine present, 단백질 감소, 림프구(%) 감소, protein urine present, 상처 합병증, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가 등이 있었으며 이상반응 보고율의 군간 유의한 차이는 없었으나,'혈압감소'는 12mg 군에서 더 높았음. 전체 기간 동안 혈압감소는 AE로서 6mg, 12mg에서 각각 54.8%, 67.7%, ADR로서 각각 25.8%, 41.9%였음.
• 혈압저하는 2745-05 시험에서 레미마졸람 6mg, 12mg군에서 각 35.3%, 33.3%에서 보고되었고, 프로포폴군에서 60%로 높아 레미마졸람에서 프로포폴보다 혈압저하 발생빈도는 낮았음.
• 빈맥은 2745-05 시험에서 레미마졸람 6mg, 12mg군에서 각 2%, 1.3% 보고되었고 프로포폴군에서는 없었음.
• 서맥은 2745-05 시험에서 레미마졸람 6mg, 12mg군에서 각 6%, 6.7% 보고되었고 프로포폴군에서 6.7% 보고되어 세 군에서 유사하였음.
• 안전성과 관련하여, 신청 약물의 위해성으로 저혈압, 서맥, 호흡, 각성 지연이 주요 이상반응임. 이는 고령자에서 비고령자에 비하여 빈도, 중등도가 높았으며 용량 의존성은 없었음. 저혈압 빈도는 프로포폴보다 낮아 수술 시 장점은 있을 것으로 사료됨.
  - 중증의 이상반응으로 고도 저혈압, 호흡부전이 각 1건이 있었으며 수술~회복시까지 적절히 모니터링하며 관리 필요함.
  - 각성 지연 사례 중 중증은 1건이 있었으며 30분 이상 경과 시에도 눈을 뜨지 않은 환자에서 플루마제닌이 투여되었음. 프로포폴군에서는 30분 이내 모두 개안상태였음. 각성 지연은 남성, 고령, ASA가 높은 환자에서 발생 빈도가 높았음. 고령자와 ASA 분류가 높으면 각성 지연 발생 가능성이 쉬울 수 있으나 전신 마취 시 뇌파, 생체 신호가 지속적으로 모니터링되므로 이러한 현상은 관리 가능할 것으로 사료됨.
  - 장기 투여 안전성과 관련하여 중환자에서의 인공 호흡 동안 진정 요법으로 이 약을 24시간 동안 지속 투여한 사례에서 약물 농도가 경시적으로 상승하였고, 각성 지연을 보인 사례가 있었으나 신청 약물은 24시간 이상 지속 투여될 가능성은 없으므로 장기 투여 시 안전성 우려는 없을 것으로 사료됨.
• 수술 현장에서 심장 수술과 일반 수술에서의 마취제 차이는 없으며, 마취과 전문의가 수술 시 상시 뇌파, 생체 신호 등을 모니터링하므로 적절한 관리가 이루어질 수 있을 것으로 사료됨.
• QTc 연장과 관련하여,
  - 비임상시험에서의 hERG 억제에 대한 레미마졸람의 IC50 207uM이고 대사체 CNS7054는 >100uM임. 동물에서 있었던 ECG, QTc 에 대한 영향은 진정과 관련된 혈관확장, infusion, 체온 감소 동안 보상 기전이고 이외 직접적인 심장 영향은 없었음.
  - 초기 시험인 7056-005 시험과 7056-17시험은 서로 상보적이고, 7056-005 시험에서 나타난 초기 심박수의 급격한 변화는 QT-RR 이력현상에 의한 것으로 QTc에 대한 임상적 영향은 없었음. 따라서 QT-RR 이력현상을 제거하였을 때 QTc에 대한 레미마졸람의 직접적인 영향은 없는 것으로 보임.
  - 또한 QT 자료에 대한 임상시험 메타 분석에서 QTc 연장에 대한 다른 투여군(위약, 미다졸람, 프로포폴)보다 미미한 증가는 있었으나 QTc 및 ΔQTcF의 회귀분석에서 레미마졸람 용량 의존성 등은 보이지 않았으며 약물 유도 QTc 연장에 의한 심장 관련 AE 사례는 없었음.
  - 따라서 심전도를 지속적으로 모니터링한 전신 마취 환자 대상으로 한 임상시험에서 특별한 우려는

없었고, 비임상시험에서 QT에 대한 명백한 위험 시그널은 없었던 점을 고려하고 이 약이 의료현장에서 전신 마취제로 사용될 때 심전도를 포함한 지속적인 모니터링하에 투여되는 점을 고려하였을 때 QT 연장에 대한 위험은 적을 것으로 보임.

6.5.8. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.7)

- 현재 국내 전신 마취제는 치오펜탈나트륨, 에토미데이트, 케타민, 프로포폴이 있음. 흔히 사용되는 프로포폴은 전신 마취의 유도 및 유지에 이용되나 혈압 저하, 심부전 등의 순환 동태에 영향을 미치나 신청 약물의 경우 순환 억제 작용이 프로포폴에 비하여 적고, 길항제(플루마제닐)가 있어 응급시 대응이 가능한 장점이 있고 2, 3상 임상시험에서 프로포폴과 유사한 전신 마취 효과를 보여 의료현장에서 정맥 마취제로서의 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨.
- 저혈압, 서맥, 호흡억제, 각성지연의 위험성이 있고, 심장 수술 환자에서 투여속도에 대한 정보가 없고, 심장 수술 환자에서 심장 관련 AE 빈도가 높으며, 수술후 빈혈, 체액저류, 심방세동, 저혈압 등의 빈도가 더 높았으며, QTcF 연장은 수술 후 f/u에서 연장 경향이 있었음. 그러나 일반 수술 및 심장 수술 시 마취과 전문의가 환자의 상시 뇌파, 생체 신호 등을 모니터링하고 플루마제닐의 길항제가 있으므로 안전성 관리는 가능할 것으로 사료됨.
- 약물 남용은 미다졸람과 유사한 수준으로 의존/금단 증후군 우려가 있으며, 마약류 진통제 또는 다른 마취제·진정제 사용 시 약물 상호작용 우려 있음.
- 중요한 규명된 또는 잠재적 위해성으로 저혈압, 서맥, 호흡억제, 각성지연, 약물 의존/금단 증후군, 약물상호작용(마약류 진통제 또는 다른 마취제·진정제)이 있음.

6.6. 가교자료

6.6.1. 가교시험

- 한국인을 대상으로 실시한 안전성·유효성 확증시험 자료 1건(HNP-2001-301) 제출하였음.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	· 건강인 대상 정맥내 급속(1분간) 단회 투여 시험에서 0.05~0.5mg/kg 범위에서 전신노출(Cmax, AUC)은 용량비례적임.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	· 진정작용의 개시 및 진정 깊이는 농도 의존적임. · 0.05mg/kg~0.2mg/kg 범위에서는 용량 증가에 따라 의식소실 지속시간의 증가가 완만했으나, 0.3mg/kg~0.5mg/kg 범위에서는 의식 지속 시간이 가파르게 증가하였음.
Therapeutic range	Wide	Narrow	· 전신마취 핵심임상시험에서 임상사용량은 6mg~12mg/kg/h임. 탐색적 임상시험에서 최대 30mg/kg/h까지 투여하였음.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 카르복실에스터라제에 의해 불활성 대사체로 대사됨

	Less	More likely	Comments
Bioavailability	High	Low	· 주사제임
Protein binding	Low	High	· 혈장 단백 결합률은 90%이상으로 높음
Drug interaction	Little	High	· in-vitro에서 CYP isozyme을 저해하기 위한 IC50는 임상시험에서 사용된 Cmax은 30배로, CYP 효소를 억제할 가능성은 낮음. · 카르복실에스터라제의 기질 공존시에도 레미마졸람의 가수분해는 영향을 받지 않았으며, 기질의 가수분해를 저해하지 않았음.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	Little potential	High	· 남용가능성이 미다졸람과 유사하게 나타났음
Multiple co-mediciation	Little	High	· 전신마취시의 진정 및 진통제와 병용투여 가능성 높음 · 3상 핵심임상시험에서 모든 대상자에서 병용약물이 사용되었음

6.6.3. 가교자료평가

• 가교시험으로서 한국인 대상 3상 임상시험(HNP-2001-301)을 수행하였음.

• 시험설계

- 다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성약(프로포폴) 대조, 평행설계
- 대상환자: 18세 이상의 기관내 삽관과 함께 인공호흡기가 필요한 수술이 예정된 자로 ASA 분류 1~2인 자
- 대상자수: 총 198명(레미마졸람군 98명, 대조군 100명)
- 투여방법 및 기간

: 레미마졸람 유도시 - 6mg/kg/hr, 유지시: 1mg/kg/hr(적당히 증감, 상한 2mg/kg/hr)

: 프로포폴 - (55세 미만) 유도시: 1.5~2.5mg/kg, 유지시: 4~12mg/kg/hr, (55세 이상) 유도시: 1.0~1.5mg/kg, 유지시: 3~6mg/kg/hr

: 병용약물 - 레미펜타닐, 로쿠로늄, 수가마덱스, 플루마제닐

- 가설: 비열등성 마진 95% 하한 -9.6%(PPS)
- 1차 유효성 평가변수: 구제 진정제 사용하지 않은 마취 성공률
- 1차 유효성 평가결과: 레미마졸람 마취 성공률 97.83% vs. 프로포폴 97.78%
- 안전성 평가결과

: 사망 없음, SAE 없음.

: 주사부위 국소반응 - 시험군 2.1%, 대조군 0%

: 주사부위 국소반응 외 이상반응 - 시험군 78.1%, 대조군 72.0%

: 레미마졸람군에서 10% 이상 보고된 AE - 절차상 통증 47.9%, 혈압감소 14.8%, 혈압상승 12.2%, 두통 11.7%, 구역 11.7%, 어지러움 10.2%

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물의 민족간 차이를 평가하기 위한 예측지표로서, ICH E5 부록 D에 따라 약물의 민족적 감수성을 평가하였을 때, 민족적 감수성은 작을 것으로 판단됨.
- 198명의 한국인을 대상으로 실시한 다기관, 3상, 무작위배정, 활성대조 임상시험(HNP-2001-301)이 수행되었으며, 1차 유효성 평가 변수인 전신마취 성공률은 시험군과 대조군 사이 비열등성을 입증하였음. 2차 유효성 평가 결과 레미마졸람군은 프로포폴군에 비해 마취유도 및 시험약 종료 후 각성이 더 오래 걸렸음.
- 한국인 대상 3상 임상시험에서 프로포폴과 비열등성을 보였고, 한국인에서는 수술 중 각성은 시험군에서 사례가 없었으며, 신체 움직임은 시험군에서 대조군보다 약간 높았으나 전신마취 시 약물을 조합하여 투여하는 진료지침 등을 고려하였을 때 신체 움직임은 다른 병용약물로 조절 가능할 것으로 사료됨. 제출된 가교시험의 결과, 실제 의료현장, 일본에서의 3상 임상시험 이외 기타 시험을 종합적으로 고려하였을 때 한국인과 비한국인에서의 유효성에서의 차이는 없을 것으로 사료됨.
- 한국인을 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 시험군과 대조군간 유사하였으며, 중대한 이상반응은 없었음. 일본인을 대상으로 실시된 핵심임상시험의 안전성 결과와 비교하여, 특이적인 이상사례가 발생하지 않았으며, 이상사례 발생률은 유사하였으므로, 안전성에서 한국인과 비한국인간의 임상적 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨.
- 수술 시 전신마취는 수술전 처치, 수술중 및 수술후 모니터링 등에 있어 국제적으로 표준화되어 있어 각 국가별 전신마취 절차, 약물에 차이는 없을 것으로 사료됨. 따라서 국가별 의료현장에서의 병용약물, 절차 등 민족외적 요인 차이에 따른 신청 약물의 안전성 및 유효성의 영향은 미비할 것으로 사료됨.
- 따라서 신청 약물은 한국인에서 용량 조절 없이 적용 가능할 것으로 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 전신 마취제로서 흡입마취, 전정맥마취(total intravenous anesthesia), 흡입마취와 정맥마취를 조합하여 사용하는 경우가 있으며, 전신 마취를 위해 많이 사용되고 있는 흡입 마취제로 이소플루란, 세보플루란, 데스플루란이 있음. 악성 고열증의 병력이나 위험이 있는 경우에는 흡입마취제 대신 전정맥마취제를 사용하며, 흡입마취와 정맥마취를 조합하여 진통과 진정을 얻는 경우도 있음.
- 정맥 전신마취제는 마취 유도 및 유지의 작용을 나타내는 치오펜탈나트륨, 케타민염산염, 애토미데이트, 프로포폴 등이 있으며, 마취시 진정 목적으로 미다졸람과 덱스메데토미딘 등을 사용하며, 마취시 통증 목적으로 사용하는 약물로 염산알펜타닐, 레미펜타닐 정맥 주사가 국내 허가되어 있음.
- 신청 효능효과(전신 마취) 및 용법용량의 안전성 및 유효성을 입증하는 자료로서 핵심임상시험으로 치료적 확증 임상시험 2편을 제출하였으며 해당 시험에서 일반 수술 대상 환자에 전신마취용으로 투여 시 1차 유효성 평가변수인 마취 성공률에 대하여 대조군(프로포폴 또는 용량 대조군) 대비 비열등성을 입증하였음.
- 신청 효능효과와 관련하여 핵심임상시험 등에서 일반외과, 안과, 이비인후과, 성형외과, 호흡기과, 구강외과, 산부인과, 소화기외과, 정형외과, 비뇨기과, 성형외과 등에서 적용되었음. 인공심폐기를 사용하는 경우 혈액 희석, 단백결합률 감소, 대사 효소 활성 저하, 인공심폐회로에 의한 흡수 등으로 마취제의 약물동태가 달라질 수 있어 용량 조절이 필요할 수 있음. 수술 현장에서 심장 수술과 일반 수술에서의 마취제 차이는 없으며, 마취과 전문의가 수술 시 상시 뇌파, 생체 신호 등을 모니터링하므로 적절히 관리될 수 있을 것으로 사료됨.

  심장 수술 환자에서 마취 성공은 일반 수술 환자와 유사하였으며, 이상반응은 수술후 빈혈, 체액저류, 심방세동, 저혈압 등의 빈도가 더 높았고 심장 관련 AE가 있었음. QTcF 연장은 수술 후 f/u에서 연장 경향이 있었음. 일반적으로 심장 수술의 경우 수술 시간이 길고 수술 후 ICU에서 진정시까지 이상

반응이 평가되어 발생빈도가 높은 영향도 있음.

- ASA III 이상인 환자의 경우 2745-06 시험에서 62례만 평가되어 충분한 수로 평가되지 않아 안전성 정보 부족하므로 신중 투여 설정이 필요할 것으로 사료됨.
- 안전성과 관련하여, 신청 약물의 위해성으로 저혈압, 서맥, 호흡, 각성 지연이 주요 이상반응임. 이는 고령자에서 비고령자에 비하여 빈도, 중등도가 높았으며 용량 의존성은 없었음. 저혈압 빈도는 프로포폴보다 낮아 수술 시 장점은 있을 것으로 사료됨.
  - 중증의 이상반응으로 고도 저혈압, 호흡부전이 각 1건이 있었으며 수술~회복시까지 적절히 모니터링하며 관리 필요함.
  - 각성 지연 사례 중 중증은 1건이 있었으며 30분 이상 경과 시에도 눈을 뜨지 않은 환자에서 플루마제닌이 투여되었음. 프로포폴군에서는 30분 이내 모두 개안상태였음. 각성 지연은 남성, 고령, ASA가 높은 환자에서 발생 빈도가 높았음. 전신 마취 시 뇌파, 생체 신호가 지속적으로 모니터링되므로 이러한 현상은 관리 가능할 것으로 사료됨.
  - 장기 투여 안전성과 관련하여 중환자에서의 인공 호흡 동안 진정 요법으로 이 약을 24시간 동안 지속 투여한 사례에서 약물 농도가 경시적으로 상승하였고, 각성 지연을 보인 사례가 있었으나 신청 약물은 24시간 이상 지속 투여될 가능성은 없으므로 장기 투여 시 안전성 우려는 없을 것으로 사료됨.
- QTc 연장과 관련하여, QT 간격 평가로 수행한 7056-005 및 7056-017 시험에서의 레미마졸람의 노출량은 이 약을 전신마취제로 사용할 때 예상되는 최대 노출량 보다 작아 실제 임상 권장용량에서의 QT/QTc 연장 위험 가능성은 배제할 수는 없고 7056-005 시험에서의 노출량 범위에서 이 약의 심박수 증가에 대한 직접적인 영향은 인정되나, QT-RR 이력현상을 제거하였을 때 QTc에 대한 레미마졸람의 직접적인 영향은 없는 것으로 보이며, 심전도를 지속적으로 모니터링한 전신 마취 환자 대상으로 한 임상시험에서 특별한 우려는 없었고, 비임상시험에서 QT에 대한 명백한 위험 시그널은 없었던 점을 고려하고 이 약이 의료현장에서 전신 마취제로 사용될 때 심전도를 포함한 지속적인 모니터링하에 투여되는 점을 고려하였을 때 QT 연장에 대한 위험은 적을 것으로 보임.
- 레미마졸람의 Cmax 및 AUC는 검토한 투여량 범위에서 용량 의존성을 보였음. 높은 클리어런스, 짧은 종말 소실상의 t1/2 및 높은 분포용적이 나타난 것으로 보아 레미마졸람은 조직 중에 널리 분포한 뒤 빠르게 소멸됨을 시사했음.
- 고령자와 비고령자에서 약동학적 차이는 없었으나 고령자에서는 비고령자보다 저용량의 레미마졸람으로 의식 소실이 확인되고 지속될 가능성이 있으나 용량 감량 등 별도 용량 조절을 설정하지 않고 환자의 전신상태를 관찰하면서 투여속도 및 투여량을 조절로 환자의 관리가 가능할 것으로 사료됨에 따라 신청사항 인정 가능한 것으로 판단됨.
- 약물 남용과 관련하여 미다졸람과 유사한 수준을 보였음.
- 가교시험은 한국인 대상 일반 수술 환자에서 6mg에서 프로포폴과 비열등성을 보였고, 한국인에서는 수술 중 각성은 시험군에서 사례가 없었으며, 신체 움직임은 시험군에서 대조군보다 약간 높았으나 전신마취 시 약물을 조합하여 투여하는 진료지침 등을 고려하였을 때 신체 움직임은 다른 병용약물로 조절 가능할 것으로 사료됨. 제출된 가교시험의 결과, 실제 의료현장, 일본에서의 3상 임상시험 이외 기타 시험을 종합적으로 고려하였을 때 한국인과 비한국인에서의 유효성에서의 차이는 없을 것으로 사료됨. 또한 안전성 측면에서 특이적인 이상사례가 발생하지 않았으며, 이상사례 발생률은 유사하였으므로, 안전성에서 한국인과 비한국인간의 임상적 유의한 차이는 없는 것으로 판단됨. 수술 시 전신마취는 수술전 처치, 수술중 및 수술후 모니터링 등에 있어 국제적으로 표준화되어 있어 각 국가별 전신마취 절차, 약물에 차이는 없을 것으로 사료됨. 따라서 국가별 의료현장에서의 병용약물, 절차 등 민족외적 요인 차이에 따른 신청 약물의 안전성 및 유효성의 영향은 미비할 것으로 사료됨. 따라서 신청 약물은 한국인에서 용량 조절 없이 적용 가능할 것으로 사료됨.
- 저혈압, 서맥, 호흡억제, 각성지연의 위험성이 있고, 심장 수술 환자에서 투여속도에 대한 정보가 없고,

심장 수술 환자에서 심장 관련 AE 빈도가 높으며, 수술후 빈혈, 체액저류, 심방세동, 저혈압 등의 빈도가 더 높았으며, QTcF 연장은 수술 후 f/u에서 연장 경향이 있었으나, 일반 수술 및 심장 수술 시 마취과 전문의가 환자의 상시 뇌파, 생체 신호 등을 모니터링하고 플루마제닐의 길항제가 있으므로 안전성 관리는 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 20.1.23 허가(전신마취용)
- 미국 20.7.2 허가(내시경 검사시 진정용)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	하나제약(주)	허가일	2021.01.07.
제품명	바이파보주50밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.0, 2021.01.07.
주성분 및 함량	레미마졸람베실산염		
효능·효과	성인에서 전신 마취의 유도 및 유지		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 저혈압(혈압 저하를 포함) · 서맥(심박수 감소를 포함) · 호흡 억제	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 약물 의존 · 약물 금단증후군 · 각성 지연	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 소아 · 임신/수유부	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사(사용성적조사)	· 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약의 성분인 레미마졸람을 포함한 벤조디아제핀계 약물과, 마약류 또는 중추신경억제제와의 병용투여는 진정, 호흡억제, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있다. 따라서 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 마약류의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적관찰 하도록 한다.
2) 이 약은 마취과에서 수련 받은 의사에 의해 투여되어야 하며 환자의 기도유지를 위한 장치, 인공호흡, 산소공급을 위한 시설과 즉각적인 심혈관계 소생술의 실시가 가능한 시설이 준비되어야 한다.
3) 이 약은 진단자나 수술시행자에 의해 투여되어서는 안 된다.
4) 이 약 투여 시 환자에서 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화가 있는지 지속적으로 관찰해야 한다. 이러한 심·호흡계 영향은 특히 고령자, 허약환자 또는 ASA-PS Ⅲ 이상인 환자에게 이 약을 빠르게 정맥주사할 때 나타나기 쉽다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약, 다른 벤조디아제핀계 약물 및 이 약의 구성성분에 대한 과민증이 있는 환자
2) 급성 협우각 녹내장 환자
3) 쇽 또는 혼수상태의 환자
4) Vital sign이 억제된 급성 알코올 중독환자
5) 수면무호흡증후군 환자
6) 알코올 또는 약물 의존성 환자
7) 중증의 또는 급성 호흡부전 환자
8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
9) 덱스트란40에 중증 과민반응이 있는 환자(5.일반적 주의 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증근무력증이 있는 환자
2) 다음 환자에는 투여하지 않는 것이 원칙이지만 필요한 경우에는 신중히 투여한다 : 폐성심, 만성폐쇄성폐질환, 기관지 천식 및 뇌혈관 장애의 급성기 등에서 호흡기능이 저하된 경우
3) 심장애 (예 : 울혈성 심부전) 환자
4) 고령자
5) 쇠약환자
6) 뇌의 기질적 장애환자
7) 만성 신부전환자
8) 비대상성의 급성질환 (예 : 중증의 체액 또는 전해질 장애) 환자
9) 수면제, 진통제, 항정신병약, 항우울약, 리튬으로 인한 급성 중독 환자
10) 척추성 또는 소뇌성 운동실조 환자
11) 만성질환자
12) 중증의 간장애(Child Pugh 분류 C) 환자
13) ASA-PS Ⅲ 이상 환자(무호흡, 저혈압, 호흡순환억제가 나타날 수 있으므로 투여속도를 감속하는 등

신중히 투여한다.)

4. 이상반응

전신 마취가 예정인 일반 수술 또는 심장 수술 환자 대상 2상 및 3상 임상시험에서 이 약은 623명 대상으로 투여받았다. 가장 흔한 이상반응은 혈압감소 27.3%(170/623명), 오심 16.5%(103/623명), 상처 합병증 13.5%(84/623명), 혈뇨 존재 12.8%(80/623명), 구토 12.4%(77/623명) 등이었다. 저혈압 또는 혈압 감소는 29.7%(185/623명), 서맥은 3.0%(19/623명), 심박수 감소는 2.1%(13/623명), 호흡억제(호흡부전, 호흡저하, 호흡억제, 호흡 곤란, 호흡수 감소)는 3.2%(20/623명)에서 보고되었다.

전신마취가 예정된 일반 수술 또는 심상 수술 환자 대상 대조군 비교 임상시험에서의 안전성은 다음과 같다.

1) 전신마취가 예정된 수술 환자를 대상으로 일본에서 실시한 2건의 용량비교 및 활성대조(프로포폴) 또는 용량 비교 임상시험에서 이 약을 투여받은 362명과 대조약으로 프로포폴을 투여받은 75명의 안전성을 평가하였다. 이 약은 유도속도 6mg/kg/hr 또는 12mg/kg/hr, 유지속도 1mg/kg/hr으로 투여되었다. 대부분 경증~중등증으로 일시적이었으며, 중대한 이상반응(SAE)이 이 약 투여군 2명(0.6%, 2/362명)에서 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 이 약 투여군에서 혈압감소 38.1%(138/362명), 혈뇨 15.5%(56/362명), 오심 18.8%(68/362명), 구토 15.7%(57/362), 상처 합병증 13.5%(49/362명), 발열 10.5%(38/362명) 등이었고, 프로포폴 투여군에서는 주사 부위 통증 18.7%(14/75명), 오심 14.7%(11/75명), 상처 합병증 13.3%(10/75명), 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 12%(9/75명), 구토 10.7%(8/75명) 등이었다. 가장 흔한 약물이상반응은 이 약 투여군에서 혈압감소 24.0%(87/362명), 오심 9.1%(33/362명), 구토 8.0%(29/362명)였다. 프로포폴 군에서 혈압감소 49.33%(37/75명), 주사 부위 통증 18.7%(14/75명) 이었다. 이 약 및 프로포폴 투여군 모두에서 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 없었다.
임상시험 중 어느 한 군에서 2% 이상 나타난 이상반응의 기관별 및 발현빈도는 표1과 같다.

표1. 어느 한 군에서 2% 이상 보고된 이상반응

이상반응		이 약*		프로포폴 (N=75)
기관조직분류(SOC)	이상반응(PT)	6mg/kg/hr (n=181) %	12mg/kg/hr (n=181) %	%
정신계	섬망	2.2	1.7	1.3
	불면	2.8	2.8	1.3
신경계	두통	1.7	3.9	2.7
심혈관계	서맥	1.7	2.8	1.3
위장관계	오심	21.0	16.6	14.7
	구토	14.4	17.1	10.7
피부 및 피하조직	홍반	2.8	2.2	-
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	2.8	1.1	1.3
	근골격 통증	1.1	2.2	-
전신 장애 및 투약부위 장애	발열	11.6	9.4	9.3
	오한	3.3	7.7	6.7
	주사부위 통증	-	-	18.7
실험실적 검사	혈압 감소	37.6	38.7	58.7
	혈압 증가	10.5	7.7	4.0
	혈뇨 존재	15.5	15.5	5.3

	혈액 알부민 감소	8.8	9.4	8.0
	총 단백질 감소	7.7	9.4	8.0
	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	8.8	10.5	12.0
	백혈구 수 증가	6.1	6.1	5.3
	헤모글로빈 감소	6.6	5.5	4.0
	요단백 존재	7.2	6.6	4.0
	적혈구수 감소	5.5	5.5	4.0
	적혈구 용적률 감소	5.0	6.1	4.0
	소변 케톤체 존재	3.3	2.2	6.7
	혈액빌리루빈 증가	5.5	3.3	2.7
	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	3.3	0.6	2.7
	심박수 감소	3.3	3.3	6.7
	심박수 증가	2.8	1.1	-
	림프구 백분율 감소	6.6	6.1	4.0
	산소 포화도 감소	2.8	1.1	1.3
	중성구 백분율 증가	5.5	2.8	4.0
손상, 중독 및 시술 합병증	상처 합병증	13.8	13.3	13.3
	시술 관련 통증	1.7	2.8	-

* 이 약은 유도속도 6 또는 12mg/kg/hr, 의식 소실 후 유지속도 1mg/kg/hr로 투여되었다.

2) 전신마취가 예정된 수술 환자를 대상으로 국내에서 실시한 1건의 임상시험에서 이 약은 유도속도 6mg/kg/hr, 유지속도 1mg/kg/hr로 투여되었다. 이 약을 투여받은 96명과 대조약인 프로포폴을 투여받은 100명에서 안전성을 평가한 결과, 이상반응은 대부분 경증~중등증으로 일시적이었으며, 두 군 모두에서 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 없었다.
가장 흔한 이상반응(≥ 10%)은 이 약 투여군에서 시술 관련 통증 47.9%(46/96명), 혈압 증가 16.7%(16/96명), 두통 14.6%(14/96명), 혈압 감소 12.5%(12/96명), 어지러움 10.4%(10/96명)이었으며, 프로포폴 투여군에서는 시술 관련 통증 48%(48/100명), 혈압 감소 17%(17/100명), 오심 16%(16/100명), 어지러움 및 졸림 각 10%(10/100명씩)이었다. 가장 흔한 약물이상반응은 이 약 투여군에서 혈압 감소 7.3%(7/96명), 졸림 및 두통 각 6.3%(6/96명), 구토 6.3%(6/96명) 등이었고 프로포폴 투여군에서는 혈압 감소 11%(11/100명), 졸림 8%(8/100명), 오심 8%(8/100명) 등이었다.

3) 전신마취가 예정된 심장 수술 환자를 대상으로 독일에서 실시한 임상시험에서 이 약을 유도속도 6mg/kg/hr 또는 12mg/kg/hr을 투여받은 80명의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 중대한 이상반응이 20명(25.0%, 20/80명)에게서 보고되었다. 가장 흔하게 보고되는 이상반응은 흉막 삼출 81.3%(65/80명), 수면장애 및 초조 각 41.3%(33/80명), 수술 후 빈혈 41.3%(33/80), 시술 관련 오심 40.0%(32/80), 체액저류 27.5%(22/80명), 심방세동 25.0%(20/80명), 고혈압 21.3%(17/80명) 등이었다. 이외 심장 장애로 서맥 12.5%(10/80명), 심장막 삼출 7.5%(6/80명)이 있었다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 이 약 마취 유도용량 12mg/kg/hr 군에서 약물 관련성과 상관없이 혈흉 1건 있었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약에 대한 반응은 개인차가 있으므로 환자의 연령, 약물 감수성, 전신 상태 및 병용 약물 등을 고려하여 적절하게 투여 속도 및 투여량을 조절하여야 한다.
2) 이 약 투여 중에는 적절한 마취 심도를 확보할 수 있도록 환자의 뇌파, 심전도, 생체 신호 모니터링 등을 통해 전신 상태를 관찰하면서 투여 속도를 조절한다. 마취 심도는 수술에 필요한 최저한의 심도로 억제하여야 한다.
3) 마취 유지는 이 약 단독으로 실시하지 말고 진통제, 근이완제 등을 적절히 병용하여야 한다. 전신마취에 대한 이 약 단독요법에 대한 투여 경험은 없다.
4) 이 약 투여 중에는 호흡 억제, 혈압 저하, 서맥 등이 발생할 가능성이 있으므로 기도 개방 유지 및 호흡보조를 위한 산소와 인공호흡기가 즉시 이용가능한지 확인해야 한다. 호흡 억제, 혈압 저하, 서맥 등의 증상이 나타났을 때에는 기도 확보, 산소 투여 등을 실시하며 환자가 완전히 회복될 때까지 호흡 관리를 실시하도록 한다.
5) 이 약 투여 시에는 필요에 따라 플루마제닐(벤조디아제핀 수용체 길항제)을 가까운 곳에 준비해 두는 것이 바람직하다.
6) 이 약의 영향으로 졸음, 주의력, 집중력, 반사운동능력 등의 저하가 일어날 수 있으므로 전신마취 후 이 약이 완전히 소실되고 회복될 때까지 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
7) 전신마취 예정인 수술 환자에서 20시간을 초과하여 사용한 경험은 없다. 중환자의 진정에 대한 임상시험 중 이 약을 24시간 이상 지속투여한 환자에게 혈중농도의 상승과 각성 지연이 나타났다.
8) 남용: 이 약은 벤조디아제핀계 약물로 남용 그리고/또는 신체적·정신적 의존성을 야기할 수 있다. 기호성 중추신경억제제 사용 경험이 있는 성인 대상으로 이 약의 남용 가능성을 평가한 결과 이 약의 남용 가능성은 위약 보다 높았고 미다졸람과 유사하였다.
9) 과민반응: 이 약은 덱스트란40을 함유하고 있다. 덱스트란40은 발진, 두드러기, 가려움, 아나필락시스와 같은 과민반응을 유발할 수 있다. 덱스트란40에 대한 중증 과민반응 이력이 있는 환자에 투여해서는 안 된다.

6. 상호작용

중추신경억제제, 다른 벤조디아제핀계 약물과 같은 마취·진정제 또는 펜타닐, 레미펜타닐과 같은 마약성 진통제와 이 약의 병용투여 시 진정 작용이 증강될 수 있다. 이러한 약물과 병용투여해야하는 경우 투여 속도·투여량을 조절하는 등 신중히 투여하고 회복시까지 호흡억제, 진정 징후 및 증상, 생체 신호를 모니터링해야 한다(1.경고 참조).

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 가임기 여성

임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성에는 다음과 같은 위험을 고려하여 치료상의 유익성이 잠재적인 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 투여한다.

(1) 임신 중에 벤조디아제핀계 약물의 투여를 받은 환자 중에 기형아 등의 장애아를 출산한 예가 대조군과 비교하여 유의하게 많다는 보고가 있다.
(2) 임신 후기에 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 니트라제팜)을 투여한 환자에서 출생한 신생아에 포유곤란, 근긴장저하, 황달증가 등의 증상이 발현되었다는 보고가 있다. 임신 마지막 3개월 또는 분만 중에 고용량을 복용하는 것은 태아의 심박 불규칙성, 근육긴장저하, 포유곤란, 체온저하, 중등도의 호흡억제를 유발할 수 있다.
(3) 벤조디아제핀계 약물은 태반을 통과한다. 분만전에 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜)을 연용한 경

우 출산 후 신생아에 금단증상(신경과민, 진전, 과긴장 등)이 나타난다는 보고가 있다.

2) 수유부

동물실험으로부터 모유 중으로 이행된다는 보고가 있다. 치료상의 유익성과 잠재적 위해성을 고려하여 수유의 지속 또는 중단을 고려한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

전신마취 예정인 수술 환자 대상 2상 및 3상 임상시험에서 안전성이 평가된 527명 중 만 65세 이상 고령자는 44.4%(234명/527명)가 포함되었다. 고령자와 비고령자 사이 전반적인 안전성 프로파일의 차이는 없었으나, 고령자에서 심혈관계, 심장, 호흡계의 이상반응 발생빈도가 비고령자에 비하여 높았다. 일부 자료에서 고령자에서 비고령자에 비하여 의식소실까지 시간은 짧고, 투여 후 각성까지 시간은 긴 경향을 보였다.

일반적으로 고령자에 투여 시 진정 작용 증강, 저혈압, 서맥 등의 이상반응이 나타나기 쉽고, 더 민감할 수 있으므로 환자의 전신 상태를 고려하여 투여한다(14.전문가를 위한 정보 2)약동학 정보 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여

Child-Pugh 분류에 따른 경증 내지 중증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

그러나 중증의 간장애 환자에서 이 약의 대사가 지연될 수 있으므로 전신상태를 고려하여 투여한다(14. 전문가를 위한 정보 2)약동학 정보 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증 내지 중증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(14.전문가를 위한 정보 2)약동학 정보 참조).

12. 과량투여시의 처치

1) 과량 투여에 의해 과진정, 경면, 착란, 혼수 등이 일어날 가능성이 있다.
2) 각성 지연, 호흡 억제, 과도한 진정, 대량 투여 등 이 약의 과량투여가 명백하거나 의심되는 경우, 필요에 따라 플루마제닐(벤조디아제핀 수용체 길항제)의 투여를 고려할 수 있다.
3) 플루마제닐을 투여할 경우 투여 전에 플루마제닐의 사용상의 주의사항(금기 등)을 반드시 확인하고, 환자의 기도유지, 인공호흡, 산소공급 등을 위한 시설 등을 준비한다. 플루마제닐은 짧은 반감기(약 1시간)를 가지므로, 플루마제닐을 복용한 환자는 그 효과가 없어진 이후에도 모니터링이 요구된다. 이 약의 혈중 농도가 현저히 높은 경우 진정 등 이 약의 작용이 다시 발현될 우려가 있다.
4) 플루마제닐에 의한 갑작스러운 벤조디아제핀계 항경련제의 작용저해는 간질 환자에서 경련을 유발시킬 수 있으므로 장기간 벤조디아제핀 치료를 받는 간질 환자에게는 신중하게 투여한다.
5) 벤조디아제핀계 약물과 삼(사)환계 항우울제를 병용투여 중인 경우, 플루마제닐 투여에 의해 벤조디아제핀계 약물의 작용이 저하되어 삼(사)환계 항우울제의 중독작용이 증강될 수 있으므로, 이 경우 항우울제 중독증상이 사라질 때 까지 산소호흡기 등 보조적 호흡기구를 사용한다.

13. 적용상 주의

1) 이 약 용해 시 생리식염수를 이용한다. 이 약은 젖산 수액제에 완전히 용해되지 않고 침전하므로, 젖산 수액제는 이 약의 조제에 사용할 수 없다.

2) 알칼리성 주사액과의 배합은 피해야 한다. 이 약은 낮은 pH에서 높은 수용성을 보이며, 이 약을 용해하여 pH4 이상이 된 경우, 빠르게 용해도가 낮아진다.
3) 이 약의 지속 투여시 투여속도의 조절이 가능한 주입기구(시린지펌프 등)를 사용한다.
4) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 벤조디아제핀계 약물로 기존의 벤조디아제핀계 약물과 동일하게 신경전달물질 GABA(gamma amino butyric acid type)의 $GABA_A$수용체로의 결합을 촉진시키는 양성 알로스테릭 조절제(Positive allosteric modulator)이다.

가. $GABA_A$수용체의 벤조디아제핀 결합부위에 대한 결합 친화성 평가(*In vitro*)에서 $GABA_A$수용체의 벤조디아제핀 결합부위에 대한 이 약의 IC50은 30.5nmol/L이었고 저해상수(Ki)는 26.3nmol/L이었다.

나. 진정작용 평가(*In vivo*)

정향반사 소실(Loss of righting reflex, LRR), 운동실조 및 자발운동량을 진정작용의 표지로 하여 이 약 15~30 mg/kg을 수컷 마우스에 0.05~10 mg/kg을 랫드에 급속정맥투여 시 투여량 증가에 따라 LRR 발현수가 증가, LRR 발현까지의 시간 단축 및 용량의존적 자발운동량 저하가 확인되었다. 마우스에 이 약(30 mg/kg, 급속정맥투여) 투여 15분 전에 벤조디아제핀 길항제인 플루마제닐(20 mg/kg)을 복강 내에 투여하였을 때 LRR 지속시간이 단축되고 LRR 발현수가 감소했다.

마우스, 랫드, 미니피그, 원숭이에서 이 약은 용량의존적인 진정작용을 나타냈으며 이 약에 의한 진정작용은 플루마제닐에 의해 역전되는 것이 확인되었다. 이 약의 대사체(CNS7054) 또는 R-이성체는 진정 작용에 대하여 활성을 보이지 않았다.

2) 약동학적 정보

① 약물동태

가. 흡수

건강한 성인에 이 약을 1분에 걸쳐서 단회, 급속 정맥투여 시(0.05~0.5mg/kg) 투여 후 1~2분에 C_{max}에 도달하였고, 반감기는 1~2분이었다. C_{max}(평균)은 654~6960ng/mL, AUC_{inf}(평균) 49.6~452ng·h/mL으로 용량 비례적이었다.

나. 분포

건강한 성인에 이 약 0.05~0.5mg/kg 단회, 급속 정맥투여 했을 때의 분포 용적(Vss)은 0.48~0.58 L/kg으로, 투여량에 따른 증가는 거의 없었다. 사람혈장에서의 이 약의 단백결합률은 91.6~92.1% 이며, 혈구 이행성은 7.5~11.7%이다.

다. 대사

이 약은 사이토크롬 P450에 의해 대사되지 않고, 주로 간의 카르복실에스테라제에 의해 신속하게 가수분해되며 불활성 대사물인 CNS7054로 전환된다.

라. 배설

건강한 성인에 이 약 0.2 또는 0.3mg/kg을 단회 정맥 투여 시 투여 후 24시간까지 미변화체는 소변에서 검출되지 않았고(정량한계 미만) 주로 대사 산물로서 80% 이상이 소변으로 배설되었다.

② 약력학

건강한 성인에 이 약 0.05~0.5mg/kg 투여 시 Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation(MOAA/S) 스코어(5점:각성, ~ 0: 승모근을 강하게 눌러도 무반응)는 용량 의존적으로 낮았다. BIS(Bispectral index) 점수는 투여 2~3분 후 빠르게 감소 후 다시 상승하여 투여 후 45~70분에 투여 전 수치 또는 일반적 각성상태(90 이상)로 회복되었다.

③ 특정 집단에서의 약동학

가. 고령자

이 약 0.1mg/kg/을 1분간 단회, 정맥투여 후 만 65세 이상 고령자(평균 66.0세(65~73세))와 20세~45세의 비고령자(평균 21.0세)에서 약동학은 유사하였다. 그러나 고령자에서는 비고령자보다 저용량에서 의식 소실 및 지속될 가능성이 있으므로 환자의 전신상태를 관찰하면서 투여량 및 투여속도를 조절할 필요가 있다.

나. 간장애 환자

중등도 및 중증의(Child Pugh 분류 B 및 분류 C) 간장애 환자 및 건강한 성인에게 이 약 0.1mg/kg을 1분간 단회, 정맥투여 했을 때 $T_{1/2}$ 및 V_{ss}는 간장애의 중증도가 높을수록 연장 또는 증가했다. 중등도의 간장애 환자와 건강한 성인의 AUC_{inf}는 유사하였으나, 중증의 간장애 환자에서는 건강한 성인보다 AUC_{inf}가 1.3배 증가하였다. 간장애 환자에서 진정 유지시간과 회복시간이 더 연장되었다. 따라서 중증의 간기능 장애 환자에서는 저용량으로 건강한 성인에서와 같은 약리학적 작용을 나타낼 가능성이 있으므로 환자의 전신상태를 관찰하면서 투여량 및 투여속도를 조절할 필요가 있다.

다. 신장애 환자

중증의 신장애 환자(eGFR: 15mL/min/1.73m^{2}미만) 및 신기능 정상(eGFR: 90mL/min/1.73m^{2}이상)인 사람에게 이 약 1.5mg을 단회, 정맥투여 했을 때 약동학은 유의한 차이를 보이지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 시험 1

일본인 성인 375명의 전신 마취 예정인 수술 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 평행설계, 활성대조(프로포폴), 단일 눈가림 2b/3상 임상시험에서 전신마취의 유도 및 유지에 대한 레미마졸람의 안전성 및 유효성을 프로포폴과의 비열등성 입증으로 평가되었다. 전체집단(Full analysis Set, FAS)에서 이 약 유도속도 6 또는 12mg/kg/hr로 각 150명씩, 프로포폴은 75명에 투여되었다. 이 약은 마취 유도시 6 또는 12mg/kg/hr의 속도로 의식소실까지 점적정맥 투여하고 의식소실 후 마취 유지를 위해 1mg/kg/hr 속도로 투여하였다. 마취 유도 및 유지 시 레미펜타닐, 로큐로늄이 병용투여되었다. 환자 연령 중앙값은 세 군에서 만 59~61세였고, 남성은 51~56%이었으며, ASA-PS 분류는 Ⅰ 또는 Ⅱ 이었다. 수술 시간 중앙값은 세 군에서 112분~131분이었으며 수술 부위는 하복부 수술(17~26%), 팔다리 수술(18~24%), 귀와 코(11~13%)가 가장 많았다. 1차 유효성 평가변수는 마취 성공률(수술중 각성·기억 없음, 다른 진정제 미사용, 신체 움직임 없음을 모두 만족)이었다. 1차 유효성 평가 결과 모든 군에서 마취 성공률은 100%이었다. 투여 시작 후 의식소실까지 시간 중앙값은 레미마졸람 유도속도 6mg/kg/hr 군에서 100.5초, 12mg/kg/hr군에서 87.5초, 프로포폴군에서 80초이었다. 투여 종료 후 개안까지 시간 중앙값은 레미마졸람 유도속도 6mg/kg/hr 군에서 12분, 12mg/kg/hr군에서 12분, 프로포폴군에서 10분이었다.

(2) 시험 2

국내 만 18세 이상 성인 198명의 전신마취가 예정된 수술 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 단일 눈가림 3상 임상시험에서 전신마취의 유도 및 유지에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 대조약(프로포폴)과 비교 평가하였다.

전체집단(FAS)에서 98명은 레미마졸람을, 100명은 프로포폴을 투여받았다. 레미마졸람은 마취 유도시 6mg/kg/hr 속도로 의식소실까지 점적 정맥 투여하고, 의식소실 후 마취 유지를 위해 1mg/kg/hr 속도로투여하였다. 마취 유도 및 유지 시 레미펜타닐, 로큐로늄이 병용투여되었다. 환자 연령 중앙값은 만 49세(범위 20~82세)였으며, 남성은 47%였고, ASA-PS 분류 Ⅰ 또는 Ⅱ 이었다. 수술시간 중앙값은 63분이었고, 수술부위는 머리와 목(18.4%), 간담도(16.3%), 산부인과(14.8%), 뼈와 관절(13.3%), 위장관(11.7%) 등의 순이었다. 1차 유효성 평가변수는 마취 성공률(다른 진정제 미사용)이었다. 1차 유효성 평가집단(Per Protocol Set, PPS)에서 마취 성공률은 레미마졸람 투여군에서 97.8%(90/92명), 프로포폴 투여군에서

97.8%(88/90)이었으며, 두 군 차이 0.05%(95% 신뢰구간 -4.21, 4.31)로 레미마졸람은 프로포폴과 비열등성을 만족하였다. 투여 시작 후 의식소실까지 시간 중앙값은 레미마졸람 군에서 121초, 프로포폴군에서 74초이었다. 투여 종료 후 개안까지 시간 중앙값은 레미마졸람 군에서 15분, 프로포폴군에서 10분이었다.

4) 독성시험 정보

가. 국소내성시험

이 약의 투여부위 및 혈관에 미치는 영향을 확인하기 위해 랫드, 미니피그, 토끼, 원숭이, 돼지를 사용하여 국소내성시험을 실시하였다. 이미 알려진 벤조디아제핀계열 약물의 정맥투여시의 혈전성 정맥염 반응이 이 약의 정맥투여시에도 동일하게 확인되었고, 고농도의 약물을 비교적 짧은 간격으로 동일한 정맥에 반복투여할수록 혈전성 정맥염의 위험성이 증가하였다.

나. 생식발생 독성시험, 유전독성 시험

랫드 및 토끼의 수태능-초기배 발생시험, 랫드의 출생전후 발생시험에서 사람에서의 임상권장용량보다 낮은 수준의 노출에서 이 약의 영향은 확인되지 않았다. 랫드 및 토끼의 배태자 발생시험 결과 사람에서의 임상권장 용량 보다 낮은 수준의 노출에서 조기 재흡수 증가(랫드에 한함)하였으나 기형 증가는 없었다. 복귀돌연변이시험, 마우스 림프종 시험 및 랫드 소핵시험에서 유전독성 영향은 확인되지 않았다.

다. 의존성

원숭이 대상 신체 의존성 시험에서 레미마졸람을 4주 투여 후 중단하였을 때 진전, 근육경직, 불안정, 운동활동 손상 및 식이 섭취 감소를 보였다. 6마리 중 1마리에서 환경으로부터의 해리, 전신성 경련이 나타났다. 이는 벤조디아제핀계열 약물의 의존성과 일관된 결과이며 레미마졸람에서도 신체 의존성이 있음을 시사한다. 끝.