마약류(향정신성의약품) 품목허가 보고서

접수일자	2021.01.22.		**접수번호**	20210015735
신청구분	자료제출의약품			
신 청 인 (회사명)	하나제약(주)			
제 품 명	바이파보주20밀리그램(레미마졸람베실산염)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	레미마졸람베실산염 (수0106-1-ND)			
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입		**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	동결건조분말주사제 1바이알(165.05밀리그램) 중 레미마졸람베실산염 28.22밀리그램 (레미마졸람으로서 20.75밀리그램)			
신청사항	**효능효과**	1. 성인에서 전신마취의 유도 및 유지 2. 수술 및 진단시의 의식하 진정		
	용법용량	1. 전신마취 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(최대허용 2mg/kg/hr). 환자의 전신 상태에 따라 투여 속도를 조절할 수 있다. 2. 수술 및 진단시의 의식하 진정 1) 유도 일반적으로 성인에서 레미마졸람 5mg을 1분 이상에 걸쳐 정맥주사하면 진정작용이 유도된다. ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ등급의 환자에게는 레미마졸람 2.5mg ~ 5mg을 1분 이상에 걸쳐 정맥주사하면 진정작용이 유도된다. 2) 유지 진정작용의 유지를 위해 필요시 일반적으로 성인에서 레미마졸람 2.5mg을 15초 이상에 걸쳐 정맥주사할 수 있다. ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ등급의 환자에게는 레미마졸람 1.25mg ~ 2.5mg을 15초 이상에 걸쳐 정맥주사할 수 있다. 진정작		

		용의 유지를 위해 추가 투여가 필요할 경우 적어도 2분 이상의 간격을 두고 투여한다. 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. 간장애 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) 전신마취 (1) 투약 이전에 필요농도(5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 4.05mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조). (2) 필요시 1mg/ml의 농도로 추가 희석할 수 있다. 2) 수술 및 진단시의 의식하 진정 투약 이전에 필요농도(2.5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 8.2mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조). 3) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.
최종 허가 사항	**허가일자**	**2021.08.30.**
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		일본(2019.12. 허가), 미국(2020.07. 허가), 유럽(2021.04. 허가)

허가부서	마약정책과	**허가담당자**	김광미 심사관, 김미경 주무관, 임상우 사무관, 김일수 과장
심사부서	순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 박고우니 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (기시) 서지희 심사관, 이경신 연구관, 오일웅 과장 (RMP) 김보라 심사관, 문성은 사무관, 김정연 과장
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	**GMP 담당자**	신위한 주무관, 조철호 주무관, 김은희 과장

* 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

1. 성인에서 전신마취의 유도 및 유지 2. 성인에서 30분 이내의 단시간 시술시 진정의 유도 및 유지

○ 용법·용량

1. 전신마취

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.

2. 성인에서 30분 이내의 단시간 시술시 진정의 유도 및 유지

1) 유도

일반적으로 성인에서 레미마졸람 5mg을 1분 이상에 걸쳐 정맥주사하면 진정작용이 유도된다. ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ등급의 환자에게는 레미마졸람 2.5mg ~ 5mg을 1분 이상에 걸쳐 정맥주사하면 진정작용이 유도된다.

2) 유지(필요시)

진정작용의 유지를 위해 필요시 일반적으로 성인에서 레미마졸람 2.5mg을 15초 이상에 걸쳐 정맥주사할 수 있다. ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ등급의 환자에게는 레미마졸람 1.25mg ~ 2.5mg을 15초 이상에 걸쳐 정맥주사할 수 있다. 진정작용의 유지를 위해 추가 투여가 필요할 경우 적어도 2분 이상의 간격을 두고 투여한다.

3. 고령자

고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않으나 환자의 전신 상태를 고려하여 투여 속도 및 투여량을 조절

하여 신중히 투여한다(사용상의 주의사항 9.고령자에 대한 투여 및 14.전문가를 위한 정보 참조).

4. 간장애 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) 전신마취 (필요농도 5mg/ml)

(1) 투약 이전에 필요농도(5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 4.05mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조).

(2) 필요시 1mg/ml의 농도로 추가 희석할 수 있다.

2) 단시간 시술시 진정 (필요농도 2.5mg/ml)

투약 이전에 필요농도(2.5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 8.2mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조).

3) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 투약 오류의 위험 : 이 약은 사용 목적에 따라 조제법(조제액 농도)이 상이하므로 필요 농도로 조제하기 위한 멸균식염수 양을 확인하고 조제 및 투약시 주의한다.

2) 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.

3) 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.

4) 이 약은 진단자나 수술시행자에 의해 투여되어서는 안 된다.

5) 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, 만성 폐쇄성폐질환, 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
가. 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 심장 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 이상반응**의** 기관별 및 발현빈도는 표1과 같다.

표1. 어느 한 군에서 2% 이상 보고된 이상반응(전신마취)

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 투약 부위 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 아미노전이 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 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%(33/80명), 시술 관련 오심 40.0%(32/80명), 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.

나. 상부 소화관 내시경, 대장 내시경 또는 기관지경 시술 환자 대상으로 미국에서 실시된 2건의 2상 및 3건의 3상 임상시험에서 이 약은 825명 대상으로 투여받았다. 가장 흔한 이상반응은 저혈압 28.4%(234/825명), 고혈압 19.5%(161/825명), 확장기 고혈압 13.2%(109/825명), 수축기 고혈압 10.3%(85/825명), 저산소증 8.4%(69/825명), 확장기 저혈압 7.9%(65/825명), 서맥 5.9%(49/825명), 호흡수 증가 5.2%(43/825명) 등이었다.
상부 소화관 내시경, 대장 내시경 또는 기관지경 시술 환자 대상 임상시험 중 어느 한 군에서 2% 이상 나타난 이상반응의 기관별 및 발현빈도는 표2와 같다.

표2. 어느 한 군에서 2% 이상 보고된 이상반응(내시경 시술시 진정)

이상반응		이 약*
기관조직분류(SOC)	이상반응(PT)	%
신경계	두통	3.2
심혈관계	서맥	5.9
	빈맥	3.3
	고혈압	19.5
	저혈압	28.4
	확장기 고혈압	13.2
	수축기 고혈압	10.3
	확장기 저혈압	7.9
호흡계	저산소증	8.4
위장관계	오심	3.0

실험실적 검사	산소포화도 감소	2.2
	호흡수 증가	5.2

* 이 약은 유도 용량 2.5 ~ 8mg으로 투여되었다.

1) 2건의 대장내시경 시술 환자 대상 및 1건의 기관지경 시술 환자 대상으로 미국에서 실시한 총 3건의 활성대조(미다졸람) 임상시험에서 이 약을 투여 받은 630명과 대조약으로 미다졸람을 투여 받은 201명 및 위약을 투여 받은 135명의 안전성을 평가하였다. 이 약은 ASA class Ⅰ 또는 Ⅱ인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 5.0mg을, 유지 시 2.5mg을 투여하였고, ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 2.5~5.0mg을, 유지 시 1.25~2.5mg을 투여하였다. 미다졸람은 ASA class Ⅰ 또는 Ⅱ인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 1.75mg을, 유지시 1.0mg을 투여하였고, 60세이상, 만성질환자 또는 ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 1.0mg을, 유지시 0.5mg을 투여하였다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 이 약 군에서 1명, 미다졸람군에서 1명 있었다. 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 이 약 투여군에서 저혈압 36.8%(232/630명), 고혈압 24.9%(157/630명), 확장기 고혈압 17.3%(109/630명), 혈압 감소 14.3%(90/630명), 수축기 고혈압 13.5%(85/630명), 저산소증 10.9%(69/630명) 등이었고, 미다졸람 투여군에서는 저혈압 51.2%(103/201명), 고혈압 24.9%(50/201명), 확장기 고혈압 12.4%(25/201명), 확장기 저혈압 12.4%(25/201명), 서맥 11.9%(24/201명), 수축기 고혈압 11.4%(23/201명) 등이었다.

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, 아나필락

시스와 같은 과민반응을 유발할 수 있다. 덱스트란40에 대한 중증 과민반응 이력이 있는 환자에 투여해서는 안 된다.
10) 내시경 검사/치료시 의식하 진정에 대한 임상3상 시험에서, 진통 목적으로 펜타닐 25~75ug을 이 약 사용 전에 투여 하였다. 진통 목적의 펜타닐 사용이 필요한 경우, 이 약과 적어도 2분 이상의 간격을 두고 투여한다.

6. 상호작용

중추신경억제제, 다른 벤조디아제핀계 약물과 같은 마취·진정제 또는 펜타닐, 레미펜타닐과 같은 마약성 진통제와 이 약의 병용투여는 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 경우 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. 의식하 진정 목적의 임상시험에서 안전성이 평가된 870명 중 만 65세 이상 고령자는 34.1%(221명/649명) 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 간질환자에서 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 급속정맥투여시 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 복강내에 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

가. 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 45~740분에 투여 전 수치 또는 일반적 각성상태(90 이상)로 회복되었다.

나. 내시경 검사/치료시 의식하 진정에 대한 임상3상 시험에서, 초기 투여 후(1분 이상에 걸쳐 5mg IV) 최대 진정 효과가 나타나는 시간(Median time)은 3~3.5분이었으며, 레미마졸람 마지막 투여후 각성까지 걸리는 시간(MOAA/S 5점이 3번 연속하여 나타나는 최초의 시간으로 정의)은 11~14분으로 나타났다.

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.

(3) 시험 3

미국에서 성인 461명의 환자를 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조, 활성대조(미다졸람), 평행설계 3상 임상시험에서 대장내시경 검사/치료시 의식하 진정의 유도 및 유지에 대한 레미마졸람의 안전성 및 유효성을 미다졸람과의 우월성 입증으로 평가되었다. 전체집단에서 이 약 298명, 위약군 60명, 미다졸람군 103명에게 투여되었다. 이 약은 진정 유도시 5mg을 1분간 단회 정맥 투여하였고, 추가 투여가 필요할 경우 2분 이상의 간격을 두고 2.5mg을 투여하였다. 시험약 투여 시작 전에 펜타닐을 정맥 내 투여 하였다. 인구통계학적 분석은 시험약 및 펜타닐을 투여받은 458명을 대상으로 실시되었고, 환자 연령 중앙값은 세 군에서 만 54.9세였고, 남성은 47.6%, 여성은 52.4%이었으며, ASA-PS 분류는 대부분이 I(143명, 31.2%) 또는 II(285명, 62.2%) 이었다. ASA Ⅲ은 30명(6.6%)이었고, ASA Ⅳ이상의 분석대상자는 없었다. 1차 유효성 평가변수는 대장내시경 검사 성공률이었으며, 내시경 검사 성공은 '내시경 과정 완료, 구제 진정제 불필요, 시험약 추가 투여 횟수가 15분내 5회 이상 불필요' 세가지 모두를 만족하는 경우로 정의하였다. 1차 유효성 평가 결과 성공률은 이 임상시험에 참여한 총 461명을 대상으로 분석되었으며, 내시경 과정을 완료한 299명의 환자 중 레미마졸람군 성공률은 91.3%(272/299명), 위약군 1.7%(1/299명), 미다졸람군 25.2%(26/299명) 이었다.

(4) 시험 4

미국에서 성인 446명의 환자를 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조, 활성대조(미다졸람), 평행설계 3상 임상시험에서 기관지경 검사/치료시 의식하 진정의 유도 및 유지에 대한 레미마졸람의 안전성 및 유효성을 미다졸람과의 우월성 입증으로 평가되었다. 전체집단에서 이 약 303명, 위약군 59명, 미다졸람군 69명 총 431명에게 투여되었다. 이 약은 진정 유도시 5mg을 1분간 단회 정맥투여하였고, 추가 투여가 필요할 경우 2분 이상의 간격을 두고 2.5mg을 투여하였다. 시험약 투여 시작 전에 펜타닐을 정맥 내 투여 하였다. 환자 연령은 22~95세였고, 남성은 45.9%, 여성은 54.1%이었으며, ASA-PS 분류는 Ⅰ 15명(3.5%), Ⅱ 254명(58.9%), Ⅲ 162명(37.6%)이었고, ASA Ⅳ이상의 분석대상자는 없었다. 1차 유효성 평가변수는 기관지 내시경 검사 성공률이었으며, 내시경 검사 성공은 '내시경 과정 완료, 구제 진정제 불필요, 시험약 추가 투여 횟수가 15분내 5회 이상 불필요' 세가지 모두를 만족하는 경우로 정의하였다. 1차 유효성 평가 결과 성공률은 이 임상시험에 참여한 총 446명을 대상으로 분석되었으며, 내시경 과정을 완료한 277명의 환자 중 레미마졸람군 성공률은 80.6%(250/277명), 위약군 4.8%(3/277명), 미다졸람군 32.9%(24/277명) 이었다.

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.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 1-25℃에서 차광보관, 제조일로부터 24 개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 레미마졸람베실산염

○ DMF 등록번호 : 수0106-1-ND

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Cambrex Karlskoga AB, 스웨덴 (Bjorkborn Industriomrade, SE-69185, Karlskoga, Sweden)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 신약 기 허가(바이파보주50밀리그램)의 잔여기간으로 산정

- 재심사기간 : 2021.08.30. ~ 2027.01.06. (6년)

- 재심사신청기간 : 2027.01.07. ~2027.04.06.

○ **(시판 후 임상시험)** 해당 없음

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <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

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ '기준 및 시험방법' 사전검토 이력 있음 (접수번호 : 20190119108)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.1.22.	2021.1.29.	2021.1.29.	2021.1.29.	2021.1.29.	(기 등록된 원료의약품)
보완요청 일자	2021.5.11.	2021.3.24.	2021.5.7.	2021.4.15.	-	-
보완접수 일자	2021.7.12.	2021.7.13.	2021.7.13.	2021.6.2.	-	-
최종처리 일자	2021.8.30.	2021.7.26.	2021.8.27.	2021.6.9.	2021.4.5.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품(새로운 효능, 유효성분의 함량증감(단일제→단일제), 새로운 용법·용량)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	△	X	X	X	X	△	○	△	△	X	○	X	○	○	주2
제출여부	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

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]

- 레미마졸람베실산염은 초단시간 작용형 벤조디아제핀계 정맥마취제로 GABAA 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위에 작용함으로써 마취, 진정 작용을 발현함
- 해당 성분은 전신마취 적응증으로 하나제약(주) 바이파보주50밀리그램(레미마졸람베실산염)이 허가된 바 있으며(신약 품목), 신청 품목(바이파보주20밀리그램(레미마졸람베실산염))은 전신마취 및 진정을 효능효과로 신청하였음.
- '전신마취'를 위한 투약시 필요농도는 5mg/mL, '의식하 진정'을 위한 필요농도는 2.5mg/mL 임. 투약 직전 1바이알에 멸균 생리식염수를 가하여 용해후 사용해야 하며, 사용목적에 따라 멸균식염수 양이 다르므로 조제 및 투약시 주의가 필요함. (경고항 '투약 오류의 위험' 참조)
- 비임상시험자료 및 다음의 치료적 확증 시험을 포함한 임상시험 자료가 제출되어 검토됨
  - 일반 수술 대상 환자에게 전신마취용으로 투여 시 마취 성공률이 대조군(프로포폴 또는 용량 대조군) 대비 비열등한 것으로 평가됨.
  - 내시경 검사/치료 환자에게 의식하 진정의 유도 및 유지를 위한 레미마졸람 투여시 내시경 검사 성공률이 미다졸람 대비 우월한 것으로 평가됨.
- 남용 가능성을 평가한 임상시험에서 신청 품목은 향정신성 의약품으로 분류되어 있는 미다졸람과 유사한 정도의 남용 가능성을 나타냄.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 전신마취제 (분류번호:111)
- GABAA 수용체의 벤조디아제핀 결합 부위에 작용함으로써 마취, 진정 작용을 발현하며, 간 조직 에스테라제에 의해 신속히 대사되어 불활성화는 되는 화합물이므로 작용 지속시간이 짧다는 특징이 있음
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 신청 약물의 경우 길항제(플루마제닐)가 있어 응급시 대응이 가능

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 신청에서 레미마졸람 제제는 1바이알 내에 레미마졸람(유리 염기)으로서 20.75mg을 함유하는 정맥주사용 동결건조 제제다. 일본에서는 '전신마취의 유도 및 유지'를 목적으로 한 제3상 시험을 포함한 임상시험이 실시되었고, 미국 및 유럽에서는 '시술시 진정(procedural sedation) 유도 및 유지'를 목적으로 한 제3상 시험을 포함한 임상시험이 실시되었으며, 국내에서는 '전신마취의 유도 및 유지'를 목적으로 1건의 3상 임상시험이 실시되었다.
- 국내 허가현황 : 바이파보주50밀리그램(레미마졸람베실산염)(2021.01. 허가)
- 국외 허가현황 : 일본(2019.12. 허가), 미국(2020.07. 허가), 유럽(2021.04. 허가)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전신마취는 의식소실, 감각차단, 운동차단 및 반사차단을 포함하는 총체적인 현상이며, 마취제를 사용하여 수

술에 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 이와시켜 수술을 하는데 최적의 상태를 만들게 됨.

- 국내 정맥 전신마취제는 마취 유도 및 유지의 작용을 나타내는 치오펜탈나트륨, 케타민염산염, 애토미데이트, 프로포폴 등이 있으며, 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 나타냄. (마약류로 분류)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

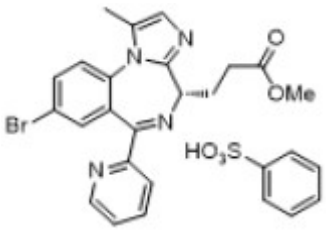
- 국내 임상시험계획 승인 현황 [HNP-2001-301]
  전신마취가 예정된 수술 환자에서 HNP-2001의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제 3상 임상시험: 무작위배정, 다기관, 평행설계, 활성약 대조, 단일 눈가림

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 레미졸람베실산염
- 일반명 : Remimazolam Besylate
- 분자식 : $C_{27}H_{25}BrN_4O_5S$ (MW 597.48)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 (별규)

■ 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, 수산화나트륨, 염산, 덱스트란40

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타 (삼투압)) 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	무색유리바이알, 고무전, 알루미늄캡	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	무색유리바이알, 고무전, 알루미늄캡	기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	무색유리바이알, 고무전, 알루미늄캡	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 1-25℃에서 차광보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품등의 안정성시험기준' [별표 6]에 따른 신약의 광안정성시험 가혹시험 결과, 동 품목의 경우 차광하여 보관해야 함을 확인함.

- 장기보존(12개월) 및 가속시험(6개월) 결과 기준 내 적합하며 유의적인 변화는 관찰되지 않으므로 신청 사용기간 '제조일로부터 24개월'은 인정가능함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

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 국소혈관의 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	• 투여군에서 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 (♂우)	*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)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서 단회 정맥 투여 독성시험 실시

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

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

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 유전독성을 나타내지 않음. 모두 음성.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

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

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 시험물질의 화학구조는 이미 알려진 발암물질과 관련이 없고, 유전독성이나 조직증식작용 항진 징후가 없으므로, 발암성시험은 실시하지 않음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 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.
- 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 CNS 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.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적으로 독성시험결과 특이사항 없음
- 사용상의 주의사항에 다음의 사항을 반영함
  - 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.
  - 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. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요(CTD 2.4 및 2.6)

- GABA A 수용체 A형 감마 아미노낙산 수용체

5.2. 효력시험

- 시험관내 시험(in vitro)

- 레미마졸람은 카르복실에스테라제(CES)에 의해 활성이 낮은 대사물(CNS 7054)로 분해되어 짧은 작용 지속시간을 보임.
- 인간, 돼지 및 랫드의 뇌 조직을 사용한 경합적 결합 저해시험에서 레미마졸람은 GABAA 수용체 벤조디아제핀 결합부위에서 높은 결합친화성을 보임, 그 저해상수(Ki) 또는 사용대수의 절대값(pKi)은 대사물인 CNS7054의 약 170배 또는 300배를 넘음.

- 생체내 시험(in vivo)

- 레미마졸람의 진정작용 평가 : 정향반사 소실(LRR) 발현, 각종 동물의 진정점수 및 뇌전도(EEG) 패턴을 이용해 진정작용 평가함.

- 부차적 약리시험

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

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험종류	세부항목	종 및 계통	투여방법	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.
	동물시험	원숭이	*I.V.*	0.5, 1, 2, 5	Yes	• 시험물질과 관련된 심혈관계 변화가 관찰되지 않음.
중추신경계 (CNS)	동물시험	랫드	*I.V.*	0, 10, 20, 30	Yes	• 시험물질 관련 신경행동 효과 없음.
호흡기계	동물시험	양	*I.V.*	0.05~12	Yes	• 시험물질과 관련된 호흡계 변화가 관찰되지 않음.
		원숭이	*I.V.*	6, 18, 30, 60	Yes	

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 단회투여: 경구투여 시의 생체이용률

- 레미마졸람을 암컷 토끼에게 경구투여하고 생체이용률을 검토함. 높은 초회 통과효과에 의해 CNS7054에 대사되어 생체이용률은 10% 미만으로 낮음.

- 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 2분. 반감기는 약 39시간.

(2) 토끼

- 레미마졸람 Cmax는 약 7분, 반감기 약 46분
- CNS7054 Cmax는 약 13분, 반감기 약 55분

(3) 개

- 레미마졸람 Cmax는 약 2분, 반감기 약64분, 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.

- 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.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 랫드에서의 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.
- 양에서의 조직 분포
  - 폐 및 뇌 모두 지속투여 시작 후 2~3분 이내에 최고 농도를 보임. 대사물의 폐 및 뇌로의 유입은 거의 보이지 않음.
- 원숭이에서의 조직 분포
  - 투여 5분 후에 간 및 신장 내의 방사능 농도가 가장 높았고 그 다음은 위와 부신.
  - 대뇌 및 소뇌에서는 혈장 내 방사능 농도와 거의 비슷한 값을 보임. 기타 대부분 조직의 방사능 농도는 혈장 내 방사능 농도와 비슷하거나 낮은 값을 보임.
- 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 안조직으로 이행되나, 혈장 내 농도의 추이에 따라 감소하므로 축적성은 확인되지 않음.
- 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%.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 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 낮음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 랫드 시험에서 담즙을 통한 대변 내 배설, 원숭이 시험에서 신장 배설함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 레미마졸람은 약력학적으로 GABAA 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. 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

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 19건, 임상약리시험자료 9건, 안전성유효성 입증자료 10건

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 (4건)	- ONO-2745-03(일본), CNS7056-010(독일) CNS7056-003(미국), CNS7056-004(미국)
3상 (6건)	- ONO-2745-05(일본), ONO-2745-06(일본), HNP-2001-301(국내)

	CNS7056-006(미국), CNS7056-008(미국), CNS7056-015(미국)

- (마취 유도·유지) 유효성 평가에 포함된 임상시험은 ONO-2745-05(2b/3상), ONO-2745-06(3상), HNP-2001-301(3상)이며, 기타 임상시험은 CNS7056-010(2상) 임.

(진정 유도·유지) 유효성 평가에 포함된 임상시험은 CNS7056-006(3상), CNS7056-008(3상), CNS7056-015(3상)임.

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험용 제제(국외 시판 제제)와 신청품목(국내 제조)의 이화학적동등성시험자료를 제출하였으며, 두 제제간 품질적 차이(원료약품분량 및 제조방법, pH, 재조성 후 삼투압 평가 등)를 나타내지 않음

6.4. 임상약리시험

- 9건의 임상약리시험 : 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

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 건강한 성인 남성 (36명) A1~A6 각 5명 위약 6명 Part B 건강한 고령 남성 (6명) B1 5명, 위약 1명	Part A StepA1~A6 : 레미마졸람 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5mg/kg 위약 Part B Step B1 : 0.1mg/kg 위약 단회 정맥내 급속 투여(1분간)	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	건강한 성인 남성 (10명) 시험군 8명 위약 2명	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 건강한 성인 (81명) 코호트1~9 각 6명	Part A 코호트 1-9: 레미마졸람 0.01,, 0.025, 0.05, 0.075, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 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 빠른 것으로 나타났음.

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
	미다졸람 9명 위약 6명	미다졸람 0.075mg/kg 위약 단회 정맥내 급속 투여(1분간)		<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 건강한 성인 (ASA 분류 1) (51명) Part A 플루마제닐/위약 3명 위약/플루마제닐 3명 Part B 레미마졸람 0.04mg/kg, 0.075mg/kg 0.1mg/kg 각 15명	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	간기능 장애환자 (11명- 중등증 8명, 고도3명) 및 건강한 성인 (9명)	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	말기 신부전 환자 (11명) 및 건강한 성인 (12명)	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 문제 없을 것으로 고찰함

단계	대상환자	투여용량	평가항목	결과
				<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.
7. [CNS7056-005, 미국] 건강 성인 대상 QTc 평가를 위한 위약 및 양성(목시플록사신) 대조, 무작위배정, 이중맹검 1상 임상시험				
1상	건강한 성인 (57명)	RT: 레미마졸람 10 mg RS: 레미마졸람 20mg MT: 미다졸람 2.5mg MS: 미다졸람 7.5mg P: 위약 단회 정맥내 급속 투여(1분) PC : 목시플록사신 400mg (양성대조) 단회 경구투여	QTc PK PD 안전성	<PD> - 레미마졸람 10mg(임상 권장용량) 및 20mg(임상권장 초과용량) 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	건강한 남성 (20명) 레미마졸람-대조군:9명 대조군-레미마졸람군 11명	레미마졸람: 총량 85을 처음 5분간은 5mg/min, 10 mg,, 다음 15분간은 3mg/min, 다음 15분간 1mg/ml의 주입속도록 합계 35분에 걸쳐 1회 정맥내 투여 대조: 생리 식염색을 정맥내 투여	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 건강한 성인 83명	적격성 평가기 미다졸람 2.5mg 위약 미다졸람 5mg 단회 정맥내 급속 투여(1분간) 투여기 레미마졸람: 5mg 레미마졸람 10mg 미다졸람 2.5mg 미다졸람 5mg 위약 단회 정맥내 급속투여(1분간)	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.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 일본인 건강한 성인 남성에게 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 투여

량의 80% 이상이 대사물 CNS7054(ONO-IN-252)로 소변 중으로 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 나타냄. t1/2의 평균값(약 0.70 h)은 용량 간에 변화가 없었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

[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

[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 저하지만 24시간 정도면 개체변동 범위 내이며 임상적 의미있는 수준은 아님.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- (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.
- (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(임상 권장용량) 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, 10 mg,, 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

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물	평가항목	결과
마취 유도 및 유지				

단계	대상환자	투여약물	평가항목	결과
1. **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 성인환자 (375 명) - 20세 이상 성인, ASA 분류 1~2,	- 레미마졸람 6mg/kg/h군 (150명) : 유도 6mg/kg/hr, 유지 1mg/kg/hr , 적당히 증감, 상한 2mg/kg/h - 레미마졸람 12mg/kg/h군(150명) : 유도 12mg/kg/hr, 유지 1mg/kg/hr , 적당히 증감, 상한 2mg/kg/h -프로포폴 : 유도 2.0~2.5mg/kg 유지 4~10mg/kg/h	1차 평가변수:전신마취제로서 기능(다음 3가지 변수의 조합 - 수술중 각성, 구제 진정약물의 사용, 신체 움직임)	* 유효성 (1차평가변수) - 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
2. [**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 62명 -20세 이상 성인, ASA 분류 3이상	레미마졸람 유도시 6mg/kg/h 또는 12mg/kg/h군	1차 유효성 평가변수:전신 마취제로서 기능(수술중 각성, 구제 진정약물의 사용, 신체 움직임)	* 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
3. [**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	수술환자 196명 -18세 이상 성인, 기관내 삽관과 함께 인공호흡기가 필요한 수술이 예정된 자, ASA 분류 1~2	레미마졸람 또는 프로포폴	1차 유효성 평가변수: 전신 마취 성공률(구제 진정약물의 사용 여부)	* 유효성 - 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 비열등성 입증
내시경시 진정 유도 및 유지				
4. [CNS7056-006, 미국] 대장내시경 검사 환자에서 위약, 미다졸람과 비교한 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 전향적, 이중맹검, 무작위배정, 위약 및 활성 대조 다기관, 평행군 3상 임상시험				
3상	대장내시경 검사/치료시행 환자 461명 대상 - 18~70세 ASA-PS I, II 또는 III	레미마졸람군 : 298명 플라시보군 : 60명 미다졸람군 : 103명	1차 유효성 평가변수: 내시경 성공률 ('내시경 과정 완료, 구제 진정제 불필요, 시험약 추가 투여 횟수가 15분내 5회 이상 불필요' 세가지 모두를 만족)	* 유효성 - 대장내시경 성공률은 레미마졸람에서 91.3%, 위약군 1.7%로 레미마졸람에서 우월성 입증함(두 군 성공률 차이 0.8961, 95% CI 0.8505, 0.9416, p<0.0001). 미다졸람군에서는 25.2%였음. - 레미마졸람군에서 96.6%가 구제 진정제를 투여받지 않았고, 위약군에서는 5%, 미다졸람군에서는 35.5%가 투여받았음.
5. [**CNS7056-008, 미국**] 기관지 내시경 검사 환자에서 위약 및 미다졸람과 비교하여 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 전향적, 이중맹검(미다졸람의 경우 공개), 무작위배정, 다기관, 평행군 3상 임상시험				
3상	기관지 내시경 검사/치료시행 환자 446명 대상 - 18~70세 ASA-PS I, II 또는 III	레미마졸람 303명, 위약군 59명, 미다졸람군 69명	1차 유효성 평가변수: 내시경 성공률 ('내시경 과정 완료, 구제 진정제 불필요, 시험약 추가 투여 횟수가 15분내	* 유효성 - 내시경 성공률은 레미마졸람에서 위약 보다 높았음(80.6% vs. 4.8%, 두 군 차이 비율 0.7588 95% CI 0.6903, 0.8274 p <0.0001). 미다졸람 32.9% - 레미마졸람군에서 위약 및 미다졸람군 보다 내시경을 완료하기 위하여 추가 및 펜타닐 사용이 더

단계	대상환자	투여약물	평가항목	결과
			5회 이상 불필요' 세가지 모두를 만족)	적었음. 레미마졸람군에서 구제 진정제를 투여받지 않은 환자는 83.8%였고 위약군에서는 3.4%, 미다졸람군 43.5%였음.

6.5.3. 비핵심임상시험

단계	대상환자	투여약물	평가항목	결과
마취 유도 및 유지				
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				
2상	전신마취 수술 일본 성인 환자 85명 -연령 Part A, B : 비고령자(20세 이상~65세 미만), Part C, D : 고령자(65세 이상) - ASA 분류 1~2	레미마졸람 세보플루란	의식소실 및 기관내 삽관 완료환자 비율, 의식소실까지 시간, BIS 점수 등	* 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 완료함. - 수술중 각성, 마취중 기억의 징후는 없었음 - 투약 종료후 각성까지 시간 : 13.9분(비고령자), 10.9분(고령자)
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 90명 - 2시간 이상의 전신마취유지가 필요한 심장 수술 예정 환자, 기관지 삽관을 통한 기계환기를 받을 예정인 환자, 18세 이상	레미마졸람 프로포폴/세보플루란	1차 유효성 평가변수: 성공적인 마취를 한 환자의 비율(구제 진정 약물 미사용)	* 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.
내시경시 진정 유도 및 유지				
3. [CNS7056-003, 미국] 상부위장관내시경 검사 환자에서 안전성 및 약력학 평가를 위한 무작위배정, 이중맹검, 용량탐색 2a상 시험, 미다졸람과 비교하여 3가지 용량에 대한 안전성 및 유효성 탐색				
2 a 상	18~65세 ASA-PS I 또는 II인 상부 소화관 내시경 검사 환자 100명(ITT)	레미마졸람 : 0.10, 0.15, 0.20mg/kg 미다졸람 : 0.075mg/kg 단회 정맥 내 급속 투여투여(1분간분간)	- 내시경 과정 성공 (1)3회 연속 측정한 MOAA/S ≤4, 2)내시경 검사 완료, 3)구제 진정제 미사용, 4)기계적 인공호흡 미사용의 4가지 만족)	* 유효성 : 내시경 성공률은 용량 증가에 따라 증가하였음. 레미마졸람 0.1mg/kg에서 32%(8/25) , 0.15mg/kg에서 56%(14/25), 0.2mg/kg에서 64%(16/25), 미다졸람 44%(11/25) : 진정까지 시간은 레미마졸람에서 투여 후 1.5~2.5분, 미다졸람에서 5분이었으며, 완전한 회복까지 시간은 레미마졸람에서 11~13.4분, 미다졸람에서 17.2분이었음. 완전한 회복까지 시간은 레미마졸람의 용량 의존적이지는 않았음. : 미다졸람군 보다 레미마졸람 중, 고용량에서 구제 진정제 사용이 더 적었으며, 레미마졸람 투여군 사이에서 내시경 성공률 및 구제 진정제 사용 비율

단계	대상환자	투여약물	평가항목	결과
				은 용량 의존적이었음.
4. [CNS7056-004, 미국] 대장내시경 검사 환자에서 미다졸람과 비교한 레미마졸람 다회 용량의 안전성 및 유효성 평가를 위한 용량-반응, 이중맹검, 무작위배정, 평행군 2b상 임상시험				
2 b 상	18~70세 대장내시경검사시행 환자 160명(ITT) (ASA 분류1, 2 또는 3)	레미마졸람 8.0/3.0mg군 : 40명 레미마졸람 7.0/2.0mg군 : 40명 레미마졸람 5.0/3.0mg군 : 41명 미다졸람군 : 41명	- 내시경 과정 성공(1)3회 연속 측정한 MOAA/S ≤4, 2)내시경 검사 완료, 3)구제 진정제 미사용, 4)기계적 인공호흡 미사용의 4가지 만족)	* 유효성 : 대장내시경 성공률은 레미마졸람 8/3mg, 7/2mg, 5/3mg 각각 92.5%, 95%, 97.5%, 미다졸람 2.5/1mg에서 75%로 Fisher's exact test로 레미마졸람 7/2, 5/3 용량군은 미다졸람 보다 통계적으로 유의하게 우월함을 보였음(각 p 0.025, 0.007) : 내시경 시작은 레미마졸람 군에서 더 빠르게 시작되었고 레미마졸람 시작용량 투여 후 적절한 진정수준에 도달한 환자는 82.5%였고, 미다졸람은 최소 1 단계 추가 용량 투여한 환자의 80.4%가 적절한 진정수준에 도달하였음.
5. [CNS7056-015, 미국] ASA Ⅲ 및 Ⅳ인 대장내시경 검사 환자에서 위약 및 미다졸람과 비교하여 레미마졸람의 안전성 및 유효성 평가를 위한 전향적, 이중맹검(미다졸람은 공개), 무작위배정, 위약 및 활성 대조, 다기관, 평행군 3상 시험				
3상	18세 이상 ASA-PS Ⅲ 또는 Ⅳ인 대장내시경 검사 환자 79명(ITT)	레미마졸람군 : 31명 플라시보군 : 16명 미다졸람군 : 30명	- 내시경 과정의 성공(대장내시경 과정 완료, 구제 진정제 불필요, 레미마졸람/위약의 15분 이내 5 이상 doses 불필요(또는 미다졸람군에서 12분 이내 3 doses 불필요의 3가지 모두 만족). 공식 가설 검증은 없음.	* 유효성 : 대장내시경 성공률은 위약 보다 레미마졸람군에서 더 높았음(84.4% vs. 0%). 미다졸람군은 12.9%로 레미마졸람군에서 더 높았음. : 펜타닐 용량 또는 ASA PS 상태는 레미마졸람군에서 내시경 성공률에 거의 영향을 미치지 않았음. : 총 펜타닐 용량은 레미마졸람군에서 위약 또는 미다졸람군 보다 낮았음(각 59.7ug vs. 67.2ug vs. 66.7ug) : 레미마졸람군에서 90.3% 환자는 구제 요법을 받지 않았으나 위약군에서는 모두 구제 요법을, 미다졸람군에서는 20%가 구제 요법을 받았음.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내 가교시험(안전성・유효성 확증시험)에서 한국인 참여함.[HNP-2001-301]

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	Extensive	· 카르복실에스터라제에 의해 불활성 대사체로 대사됨

	Less	More likely	Comments
	Multiple pathways	Single pathway Genetic polymorphism	
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

구분	한국인 대상 임상시험	모시험
시험번호	HNP-2001-301	ONO-2745-05
시험설계	다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성약(프로포폴) 대조, 평행설계	다기관, 무작위배정, 단일눈가림, 활성약(프로포폴) 대조, 평행설계
대상환자	- 기관내 삽관과 함께 인공호흡기가 필요한 수술이 예정된 자 - 18세 이상 성인 - ASA 분류 1~2	- 전신마취 실시 예정인 수술 환자 - 20세 이상 성인 - ASA 분류 1~2
대상자 수	총 198명 - 레미마졸람군 98명 - 프로포폴군 100명	총 375명 - 레미마졸람 6mg군 150명 - 레미마졸람 12mg군 150명 - 프로포폴군 75명
대상약물	레미마졸람 6mg/kg/hr 프로포폴	레미마졸람 6mg/kg/hr 레미마졸람 12mg/kg/hr 프로포폴
병용약물	레미펜타닐, 로쿠로늄, 수가마덱스, 플루마제닐	레미펜타닐, 로쿠로늄, 수가마덱스, 플루마제닐
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	- 레미마졸람 6mg/kg/h 또는 12mg/kg/hr 유도시: 6mg/kg/hr, 유지시: 1mg/kg/hr (적당히 증감, 상한 2mg/kg/hr) -레미마졸람 12mg/kg/hr군 유도시 12mg/kg/hr, 유지시 1mg/kg/hr, 적당히 증감, 상한 2mg/kg/hr -프로포폴 유도시 2.0~2.5mg/kg 유지시 4~10mg/kg/h
유효성 평가결과	* 유효성 평가 변수 결과 비교	

임상시험	HNP-2001-301		ONO-2745-05		
평가항목	레미마졸람	프로포폴	레미마졸람	레미마졸람	프로포폴

<table>
<tr><td>구분</td><td colspan="3">한국인 대상 임상시험</td><td colspan="3">모시험</td></tr>
<tr><td>시험번호</td><td colspan="3">HNP-2001-301</td><td colspan="3">ONO-2745-05</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="6"><table>
<tr><td></td><td>6mg/kg/hr</td><td></td><td>6mg/kg/hr</td><td>12mg/kg/hr</td><td></td></tr>
<tr><td>마취성공률
(1차)</td><td>97.83%</td><td>97.78%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr>
<tr><td>시험약 투여 시작 후부터 의식소실 시간</td><td>119.0초
(p<0.0001)</td><td>79.4초</td><td>102.0초
(p<0.0001)</td><td>88.7초
(p=0.0149)</td><td>78.7초</td></tr>
<tr><td>투약 종료후 각성까지 시간</td><td>16.3분
(p<0.0001)</td><td>10.0분</td><td>14.9분
(p=0.0007)</td><td>14.5분
(p=0.0006)</td><td>10.3분</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>안전성
평가결과</td><td colspan="3">- 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%</td><td colspan="3">- 사망 없음. SAE: 2명 (수술후 출혈, 6mg 군, 두 명 모두 시험약과 관련성 없음 판단, 치료로 해결됨)
- AE(6mg 군, 12mg군, 프로포폴군) : 84.7%, 80.7%, 84.0%
- 레미마졸람 6mg군에서 10% 이상 보고된 AE: 혈압감소 34.0%, 구역 18.7%, 구토 12.7%, 발열 11.3%, 상처 합병증 15.3%, 혈중 urine present 15.3%</td></tr>
</table>

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.
- 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.
- 신청 약물은 한국인에서 용량 조절 없이 적용 가능할 것으로 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 치료적 확증 시험자료(2745-05, 2745-06, 2001-301, 7056-006, 7056-008)에서 신청된 적응증(전신마취, 내시경 등 단시간 시술시 진정)에 대한 효과를 입증하였으며, 한국인에서의 안전성 및 유효성을 확인하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 허가현황

- 일본 : Anerem 50mg for IV Injection (2019.1.23. 허가) (전신마취 유도 및 유지)
- 미국 : Byfavo for inj, contains 20mg lyophilized powder (2020.07. 허가) (procedural sedation)
- 유럽 : Byfavo 20 mg powder for solution for inj (2021.04. 허가) (procedural sedation)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	신청품목(바이파보주20밀리그램)	기허가 품목(바이파보주50밀리그램)
효능효과	1. 성인에서 전신마취의 유도 및 유지 2. 성인에서 30분 이내의 단시간 시술시 진정의 유도 및 유지	성인에서 전신마취의 유도 및 유지
용법용량	1. 전신마취 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 때까지 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. 2. 성인에서 30분 이내의 단시간 시술시 진정의 유도 및 유지 1) 유도 일반적으로 성인에서 레미마졸람 5mg을 1분 이상에 걸쳐 정맥주사하면 진정작용이 유도된다. ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ등급의 환자에게는 레미마졸람 2.5mg ~ 5mg을 1분 이상에 걸쳐 정맥주사하면 진정작용이 유도된다. 2) 유지(필요시) 진정작용의 유지를 위해 필요시 일반적으로 성인에서 레미마졸람 2.5mg을 15초 이상에 걸쳐 정맥주사할 수 있다. ASA class Ⅲ 또는 Ⅳ등급의 환자에게는 레미마졸람 1.25mg ~ 2.5mg을 15초 이상에 걸쳐 정맥주사할 수 있다. 진정작용의 유지를 위해 추가 투여가 필요할 경우 적어도 2분 이상의 간격을 두고 투여한다. 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. 간장애 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).	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 때까지 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. 간장애 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).

	신청품목(바이파보주20밀리그램)	기허가 품목(바이파보주50밀리그램)
	5. 신장애 환자 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 6. 조제법 1) 전신마취 (필요농도 5mg/ml) (1) 투약 이전에 필요농도(5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 4.05mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조). (2) 필요시 1mg/ml의 농도로 추가 희석할 수 있다. 2) 단시간 시술시 진정 (필요농도 2.5mg/ml) 투약 이전에 필요농도(2.5mg/ml)를 제조하기 위하여 1바이알에 멸균 생리식염수(0.9%w/v) 8.2mL를 가하여 용해한다(사용상의 주의사항 13.적용상 주의 참조). 3) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.	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) 4.05mL를 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.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	하나제약(주)	**허가일**	2021.08.30.
제품명	바이파보주50밀리그램(레미마졸람베실산염), 바이파보주20밀리그램(레미마졸람베실산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP v3.4
주성분 및 함량	바이파보주50밀리그램: 1바이알(405.7mg) 중, 레미마졸람베실산염 69.37mg(레미마졸람으로서 51.0mg) 바이파보주20밀리그램: 1바이알(165.05mg) 중, 레미마졸람베실산염 28.22mg(레미마졸람으로서 20.75mg)		
효능·효과	바이파보주50밀리그램(레미마졸람베실산염) - 성인에서 전신 마취의 유도 및 유지 바이파보주20밀리그램(레미마졸람베실산염) - 성인에서 전신마취의 유도 및 유지 - 성인에서 30분 이내의 단시간 시술시 진정의 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) ·호흡억제	·일반적 약물감시 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·약물의존・약물금단증후군 ·각성지연	·일반적 약물감시 ·시판 후 조사(사용성적조사)	·첨부문서
3. 부족정보		
·소아 ·임신/수유부	·일반적 약물감시 ·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)