의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.03.03.	**접수번호**	20210040268, 20210043006
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		일동제약(주)		
제 품 명		레이보우정50밀리그램(라스미디탄헤미숙신산염) 레이보우정100밀리그램(라스미디탄헤미숙신산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라스미디탄헤미숙신산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정제, 라스미디탄헤미숙신산염 57.82mg, 115.65mg (라스미디탄으로서 50mg, 100mg)		
신청 사항	**효능효과**	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료		
	용법용량	이 약은 편두통 예방 목적으로는 복용하지 않는다. 이 약의 권장 복용량은 필요에 따라 경구로 50mg, 100mg 또는 200mg이다. 24시간 내에 한 번을 초과하여 복용해서는 안 되며, 이 약 복용 후 8 시간 이내에 운전 또는 기계 작동을 해서는 안 된다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 30일 동안 평균 4회 초과의 편두통 발작을 치료하는 안전성은 확립되지 않았다. 두 번째 용량의 이 약은 동일한 편두통 발작에 효과적이지 않은 것으로 나타났다. 신장애환자 신기능에 따라 용량을 조절할 필요는 없다. 간 장애환자 경증 또는 중등도의 간 장애가 있는 환자 (Child-Pugh A 또는 B)에는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애 환자 (Child-Pugh C)에서 연구되지 않았으며 이러한 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.		
최종 허가 사항	**허가일자**	2022.5.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 등		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 김지선 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 김진석 차장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정경아 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (기시) 유지혜 주무관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사원, 문성은 사무관, 김정연 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수 심사원, 박미자 사무관, 강영아 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

전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료

○ 용법·용량

이 약은 편두통 예방 목적으로는 복용하지 않는다.

○ 성인
이 약의 권장 복용량은 필요에 따라 경구로 1회 50mg, 100mg 또는 200mg이다.
24 시간 내에 한 번을 초과하여 복용해서는 안 되며, 이 약 복용 후 8 시간 이내에 운전 또는 기계 작동을 해서는 안 된다.

동일한 편두통 발작에 이 약의 두 번째 투여는 효과적이지 않은 것으로 나타났다.
30일 동안 평균 4회를 초과하는 편두통 발작에 대한 투여 시의 안전성은 확립되지 않았다.

이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

신장애 환자

신기능에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.

간장애 환자

경증 또는 중등도의 간 장애가 있는 환자(Child-Pugh A 또는 B)에는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애 환자(Child-Pugh C)에서 연구되지 않았으며 이러한 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 첨가제에 대해 과민반응이 있는 환자

2) 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 조절되지 않는 고혈압 환자

2) 알코올 또는 다른 CNS 억제제와 병용하는 환자

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

4) 고령자

3. 이상반응

이 약의 안전성은 1회 이상의 용량의 이 약을 받은 4,878명의 환자에서 평가되었다. 편두통 성인 환자에 대한 2개의 위약 대조 3상 임상시험(시험 1 및 2)에서, 총 3,177명의 환자가 이 약 50, 100 또는 200mg을 투여받았다. 이 두 시험에서 이 약 치료 환자의 약 84%는 여성, 78%는 백인, 18%는 흑인, 18%는 히스패닉 또는 라틴 민족이었다. 시험 시작 시 평균 연령은 42.4 세 (18 세 – 81 세)였다.

장기 안전성 시험에서 12개월까지 간헐적으로 투약하는 2,030명의 환자에 대해 장기 안전성을 평가했다. 이 중 평균적으로 한 달에 두 번 이상의 편두통 발작이 나타난 환자에서 728명의 환자가 3 개월 이상 100mg 또는 200mg에 노출되었고, 동일 용량에 대하여 361명의 환자가 6 개월 이상, 180명의 환자가 12 개월 이상 노출되었다. 해당 임상시험의 200mg 투여군에서 14% (1039명 중 148명) 및 100mg 투여군에서 11% (991명 중 112명)가 이상반응으로 시험을 중단하였으며 중단으로 이어지는 가장 흔한 이상반응은 어지러움이었다.

위약 대조 임상시험(시험 1 및 시험2)에서 이 약을 투여한 환자 중 2 % 이상 발생하고 위약 대비 더 빈번하게 발생하는 이상반응은 아래의 표와 같이 나타났다. 가장 흔한 이상반응(5% 이상)은 어지러움, 피로, 지각 이상, 진정이다.

이상반응	이 약50mg (N = 654명) %	이 약 100mg (N = 1265명) %	이 약 200mg (N = 1258명) %	위약 (N = 1262명) %
어지러움	9	15	17	3
피로[a]	4	5	6	1
지각 이상[b]	3	7	9	2
진정[c]	6	6	7	2
오심 및/또는 구토	3	4	4	2
근육 쇠약	1	1	2	0

[a] 피로는 무력증 및 권태감 관련 이상반응을 포함한다.
[b] 지각 이상은 구강 지각 이상, 감각 저하와 구강 감각 저하 관련 이상반응을 포함한다.
[c] 진정은 졸림 관련 이상반응을 포함한다.

이 약을 투여한 환자의 2% 미만에서 발생하지만 위약 투여 환자보다 더 빈번하게 발생하는 이상반응은 다음과 같다.
: 현훈, 협응 장애, 기면, 시각 장애, 이상한 느낌, 덥거나 추운 느낌, 두근거림, 불안, 떨림, 안절부절, 수면 교란과 이상한 꿈을 포함한 수면 이상, 근육 연축, 사지 불편감, 인지 변화, 혼돈, 다

행감, 흉부 불편감, 언어 이상, 호흡 곤란 및 환각

이 약을 투여한 환자에서 혈관 부종, 발진 및 광민감성 반응을 포함한 과민성 반응이 발생하였다. 임상 시험에서 이 약을 투여한 환자의 0.2%에서 과민성이 보고되었으나, 위약 투여 환자에서는 보고되지 않았다. 중대하거나 중증 과민성 반응이 발생하면 적절한 치료를 시작하고 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약의 투여로 인해 심박수 감소와 혈압 증가가 나타날 수 있다.

- 심박수 감소 : 이 약은 평균 5 - 10 bpm의 심박수 감소와 관련 있는 반면 위약은 평균 2 - 5 bpm의 감소와 관련 있다. 심박수를 낮추는 다른 약물을 복용하는 환자를 포함하여 이러한 변화에 내약성이 없는 환자에서 이 약을 투여한 후 심박수를 평가하는 것을 고려해야 한다.
- 혈압 증가 : 이 약은 단회 투여로 혈압을 증가시킬 수 있다. 고령자가 아닌 건강한 자원자에서 활동성 수축기 및 이완기 혈압 기준선으로부터 위약 투여군은 투여 1시간 후 평균 1mmHg 증가한 대비 이 약 200mg 투여군은 평균 2 - 3mmHg 증가하였다. 65 세 이상의 건강한 자원자에서 활동성 수축기 혈압 기준선으로부터 위약 투여군은 투여 1시간 후 평균 4mmHg 증가한 대비 이 약 200mg 투여군은 평균 7mmHg 증가하였다. 투여 2시간 후에 위약 대비 이 약에 의한 평균 혈압의 증가는 나타나지 않았다. 이 약은 허혈성 심장 질환 환자에서 잘 연구되지 않았다. 이러한 변화가 용인되지 않을 수 있는 환자에 이 약을 투여한 후 혈압을 평가하는 것을 고려한다.

국내에서 실시된 가교 임상시험

국내에서 실시한 3상 임상시험에서 280명의 환자에게 이 약을 투여하였을 때, 가장 흔한 이상반응은 어지러움(25.7%), 졸림(4.8%), 무력증(4.3%), 근육 쇠약(3.7%), 피로(3.2%), 감각 저하(2.7%)등의 순이었다.

국내 임상시험에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 대부분 경증이었다. 조사된 이상반응 중 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응은 아래의 표와 같이 나타났다.

	이 약50mg (N = 90명) %	이 약 100mg (N = 97명) %	위약 (N = 93명) %
어지러움	18.9	32.0	1.1
졸림	2.2	7.2	0
무력증	3.3	5.2	0
근육 쇠약	3.3	4.1	0
피로	3.3	3.1	0
감각저하	2.2	3.1	1.1

4. 일반적 주의

1) 이 약은 편두통으로 진단된 환자에게만 투여한다.

2) 이 약은 유의한 운전 장애를 일으킬 수 있다. 운전에 관한 임상시험에서, 이 약 50 mg, 100 mg 또는 200 mg 투여량의 단회 투여는 피험자의 운전 능력을 유의하게 저하시켰다. 또한, 위약 대비 이 약의 단회 투여군에서 투여 후 8시간에서의 졸음이 더 많이 보고되었다. 이 약을 복용한 후 최소 8시간 동안 자동차 운전 또는 기계 작동과 같은 완전한 정신 각성이 필요한 잠재적으로 위험한 활동을 하지 않도록 한다. 해당 사항을 따를 수 없는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다. 처방자와 환자는 환자가 자신의 운전 능력과 이 약으로 인한 손상 정도를 평가하지 못할 수 있음을 알고 있어야 한다.

3) 이 약은 어지러움 및 진정을 포함한 중추신경계 (CNS) 억제를 유발할 수 있다. 이 약이 진정, 기타 인지 이상반응, 신경 정신학적 이상반응 및 운전 장애를 유발할 가능성이 있으므로, 알코올 또는 다른 CNS 억제제와 함께 사용하는 경우 이 약을 주의해서 사용해야 한다. 이 약을 복용한 후 최소 8시간 동안 완전한 정신 각성이 필요한 운전 및 기타 활동을 하지 않도록 환자에게 경고해야 한다.

4) 임상 시험에서 세로토닌 증후군과 관련된 다른 약물은 복용하지 않은 이 약의 투여 환자에서 세로토닌 증후군과 일치하는 반응이 보고되었다. 세로토닌 증후군은 이 약과 세로토닌 약물 [예 : 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 삼환계 항우울제 (TCA) 및 모노아민옥시다제(MAO) 억제제]의 병용투여 시 발생할 수 있다. 세로토닌 증후군의 증상은 정신 상태 변화 (예 : 초조, 환각, 혼수), 자율 불안정 (예 : 빈맥, 불안정한 혈압, 고열), 신경근 증상 (예 : 반사 항진, 협응 장애) 및 위장관 증상 및 징후 (예: 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 증상의 발병은 대개 새로운 또는 더 많은 투여량의 세로토닌 약물을 투여한 후 수 분에서 수 시간 내에 발생한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약을 중단해야 한다.

5) 급성 편두통 약물 (예: 에르고타민, 트립탄, 오피오이드 또는 이러한 약물의 병용요법을 매월 10일 이상 투여)을 과도하게 사용하면 두통이 악화될 수 있다(즉, 약물 과용 두통). 약물 과용 두통은 편두통과 같은 일상적인 두통 또는 편두통 발작 빈도의 현저한 증가로 나타날 수 있다. 과용 약물의 중단 및 금단 증상(두통의 일시적 악화를 포함)의 치료를 포함한 환자의 해독이 필요할 수 있다.

6) 남용 가능성 임상시험의 다수 약물 사용자(poly-drug user)(N=58)에서 이 약의 단회 경구 치료용량(100, 200mg)과 치료용량 초과량(400mg)을 알프라졸람(2mg) 및 위약과 비교하였다. 이 약의 모든 용량에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 높은 "약물 선호" 점수가 보고되었으며, 이는 이 약이 남용 가능성이 있음을 나타낸다. 알프라졸람 대비 이 약을 투여 받은 대상자는 통계적으로 유의하게 낮은 "약물 선호" 점수를 보고하였다. 남용 가능성 임상시험에서, 다행감은 이 약 200 mg, 400 mg 및 알프라졸람 2mg(43-49%)에서와 비슷한 정도로 발생했다. 이완감은 이 약의 어떠한 용량 (7-11%)보다 알프라졸람 (22.6%)에서 더 많은 대상자에서 나타났다.

2상 및 3상 임상시험에서 이 약의 치료 용량에서 위약 대비 더 큰 다행감 및 환각의 이상반응을 일으킨다는 것을 보여준다. 그러나 이러한 이상반응은 낮은 빈도 (환자의 약 1%)로 발생한다. 환자의 약물 남용 위험성에 대해 평가하고 라스미디탄 오용 또는 남용의 징후가 있는지 관찰해야 한다.

7) 건강한 사람에게 라스미디탄 200mg 또는 400mg을 7일 동안 매일 투여하고 갑자기 중단한 경우 신체적 금단증상이 관찰되지 않았다.

5. 상호작용

1) **중추신경계(CNS) 억제제** : 이 약과 알코올 또는 다른 CNS 억제제의 병용 투여는 임상 시험에서 평가되지 않았다. 이 약이 잠재적으로 진정, 다른 인지 및/또는 신경정신과적 이상반응을 유발할 수 있으므로 알코올 또는 다른 CNS 억제제와 함께 사용될 경우 이 약은 주의해서 사용해야 한다

2) **세로토닌성 약물** : 이 약과 세로토닌을 증가시키는 약물 (예: SSRI, SNRI, TCA, MAO 억제제, 트라조돈 등), 덱스트로메토르판 또는 천연치료제(예: St. John's Wort)의 병용 투여는 세로토닌 증후군의 위험을 증가시킨다. 세로토닌을 증가시키는 약물을 복용하는 환자는 주의해서 이 약을 사용해야 한다.

3) **심장 박동 강하제** : 이 약은 심박수 감소와 관련이 있다. 약물 상호 작용 시험에서 이 약 200 mg을 프로프라놀롤 투여에 추가할 경우, 프로프라놀롤 단일제 투여군의 심박수(평균 최대 19 bpm) 대비 분당 평균 5 bpm씩 심박수를 감소시켰다. 이 정도의 심박수 감소가 문제가 될 수 있는 경우 심박수를 낮추는 병용 약물을 복용하는 환자에서는 주의해서 이 약을 사용해야 한다.

4) **P-glycoprotein(P-gp) 및 유방암 저항성 단백질 (BCRP)** : 이 약은 시험관 내에서 P-gp 및 BCRP를 억제한다. 이 약과 P-gp 또는 BCRP 기질인 약물의 병용은 피해야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부 : 임부에 대한 이 약의 안전성이 확립되어 있지 않다. 비임상시험에서 동물에 대한 발달 독성(태자 이상 발생률 증가, 배태자 사망률 증가, 태자 체중 감소)이 관찰되었으며, 이는 랫드보다 크거나 토끼보다 적은 임상적으로 관찰된 모체 노출에서 발생했다.

- 동물 데이터

임신한 랫드에게 라스미디탄(0, 100, 175 또는 250 mg/kg/일)을 기관 발생 전반에 걸쳐 경구 투여 시, 중간 용량 및 고용량에서 골격 변화가 증가하고 고용량에서 태자 체중이 감소하였다. 고용량은 모체 독성과 관련이 있다. 랫트에서의 배태자 발생에 대한 이상반응에 대한 무영향 용량(100 mg/kg/일)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람의 MRHD(최대 권장 용량)에서 혈장 노출 대비 대략 10 배였다.

임신한 토끼에게 라스미디탄(0, 50, 75 또는 115 mg/kg/day)을 기관 발생 전반에 걸쳐 경구 투여 시, 기형(골격 및 내장), 골격 변화 및 배태자 사망률 증가, 모체독성과 관련된 최고 용량에서 태자 체중 감소 등이 나타났다. 토끼에서 배태자 발생에 대한 이상반응에 대한 무영향 용량(75 mg/kg/일)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람의 MRHD에서 의 혈장 노출보다 적었다.

랫드에게 임신 및 수유 기간 동안 라스미디탄(0, 100, 150 또는 225 mg/kg/일)을 경구 투여 시, 모체 독성 및 분만 지연과 관련된 최고 용량에서 사산 및 신생아 사망률이 증가하였다. 출생전·후 발생에 대한 이상반응에 대한 무영향 용량(150 mg/kg/일)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람의 MRHD에서의 혈장 노출 대비 약 16 배였다.

2) 수유부 : 모유 내 라스미디탄의 존재, 모유를 먹은 유아에 대한 라스미디탄의 영향, 또는 모유 생산에 대한 라스미디탄의 영향에 대한 데이터는 없다. 라스미디탄을 경구 투여한 랫트에서 모체 혈장의 약 3 배 수준의 라스미디탄 및 대사체가 모유로 분비되었다.

모유 수유의 발달 및 건강상의 이점은 이 약에 대한 모체의 임상적 필요와 이 약 또는 기저 모계 상태로부터 모유 수유중인 유아에 대한 잠재적 이상반응과 함께 고려해야 한다.

3) 소아(18세 미만) : 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자(65세 이상) : 임상시험에서 65세 이상 환자(이 약 19%, 위약 2%)에서 65세 미만 환자(이 약 14%, 위약 3%) 보다 어지러움이 더 자주 발생했다. 65세 이상 환자에서 65세 미만 환자에 비해 더 크게 수축기 혈압이 증가하였다. 이 약의 임상 시험에는 65세 이상의 환자가 젊은 환자 대비 유효성 차이가 있는지 여부를 판단할 수 있을 만큼 충분한 수의 환자가 포함되지 않았다. 다만, 임상 약리학 시험에서 고령자 피험자에서 이 약 노출에 대한 임상적

으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

일반적으로 노인 환자에 대한 용량 선택은 투여 용량 범위의 낮은 용량에서 시작하고, 간, 신장 또는 심장 기능의 감소 빈도가 더 높고, 동반 질환이나 다른 약물 치료의 빈도가 더 높은 것을 반영하여 신중히 투여해야 한다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 30℃ 이하 실온에서 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

8. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

라스미디탄은 5-HT1F 수용체에 높은 친화도로 결합한다. 라스미디탄은 ~~아마도~~ 5-HT1F 수용체에서 작용제 효과를 통해 편두통 치료에 치료 효과를 발휘하는 것으로 추정되지만, 정확한 기전은 알려져 있지 않다.

(2) 약력학

심장 전기 생리학: 최대 권장 일일 복용량의 두 배 용량에서 이 약은 임상적으로 의미있는 정도로 QTc 간격을 연장하지 않다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수, 분포, 대사, 제거

① 흡수 : 경구 투여 후, 라스미디탄은 Tmax 중앙값 1.8 시간으로 빠르게 흡수된다. 편두통 환자에서 라스미디탄의 흡수 또는 약물 동태학은 편두통 발작 동안과 발작 사이 기간 동안 차이가 없었다.

라스미디탄의 고지방 식사와의 투여는 평균 라스미디탄 Cmax 와 AUC를 각각 22% 및 19% 증가시키고 Tmax 중앙값을 1시간 지연시킨다. 이러한 노출 차이는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상된다. 라스미디탄은 유효성 입증 임상시험에서 음식에 관계없이 투여되었다.

② 분포: 라스미디탄의 사람 혈장 단백질 결합은 대략 55% ~ 60%이며, 15 ~ 500 ng/mL의 농도와 무관하다.

③ 제거: 라스미디탄의 기하 평균 소실반감기($t_{\frac{1}{2}}$)는 대략 5.7 시간이었다. 매일 투여하는 경

우 라스미디탄의 축적이 관찰되지 않았다. 라스미디탄은 주로 대사를 통해 제거되며, 주요 경로는 케톤 환원이다. 신장을 통한 배설은 라스미디탄 제거의 비주요 경로이다.

④ 대사: 라스미디탄은 주로 비 CYP 효소에 의해 간 및 간외 대사된다. 다음과 같은 효소(MAO-A, MAO-B, 플라빈모노옥시제나제 3(FMO-3), CYP450 환원 효소, 잔틴 산화 효소, 알코올 탈수소 효소, 알데히드 탈수소 효소 및 알도케토환원효소)는 라스미디탄의 대사에 관여하지 않는다. 라스미디탄의 대사체 M7(피페리딘 고리에서의 산화) 및 M18(M7 및 M8 경로의 조합)는 약리학적으로 비활성인 것으로 간주된다.

⑤ 배설: 소변에서 변하지 않은 라스미디탄의 회수는 낮았으며 투여량의 약 3% 였다. 소변에서 대사체 S-M8은 투여량의 약 66%를 차지했으며, 투여 후 48시간 이내의 회수에서 대부분을 차지했다.

(2) 특정 인구

① 나이, 성별, 인종/민족 및 체중: 집단 약동학 (PK) 분석에 기초하여, 연령, 성별, 인종/민족 및 체중은 라스미디탄의 약동학(Cmax 및 AUC)에 유의한 영향을 미치지 않았다. 따라서 연령, 성별, 인종/민족 또는 체중에 따라 용량 조정이 필요하지 않다.

② 고령자 : 임상 약리학 시험에서 65세 이상 대상자에게 라스미디탄 투여 시 45세 이하 대상자 대비 AUC(0-∞)가 26% 높았고, Cmax는 21% 높았다. 이러한 노출 차이는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상된다.

③ 신장애 : 임상 약리학 시험에서, 중증의 신장애가 있는 피험자 (eGFR<30 mL/min/1.73 m^2)에 대한 라스미디탄의 투여는 정상 신기능을 가진 대상자에 비해 AUC(0-∞)가 18% 더 높고 Cmax가 13% 더 높았다. 신기능에 따라 용량을 조정할 필요는 없다.

④ 간장애 : 임상 약리학 시험에서, 경증 및 중등도의 간 손상이 있는 대상자 (각각 Child-Pugh Class A 및 B)는 정상 간기능을 가진 대상자와 비교하여 각각 11% 및 35% 높은 라스미디탄 노출[AUC(0-∞)]을 나타냈다. Cmax는 경증과 중등도 간장애 환자에 비해 각각 19% 및 33% 더 높았다. 이러한 노출 차이는 임상적으로 유의하지 않는 것으로 예상된다. 라스미디탄의 사용은 중증 간장애 대상자에서 연구되지 않았다.

(3) 약물 상호 작용 시험

① 라스미디탄이 다른 약물에 영향을 줄 가능성

- 약물 대사 효소: 라스미디탄은 CYP2D6의 시험관 내 억제제이지만 다른 CYP450효소의 활성을 유의하게 억제하지는 않았다. 알려진 민감한 CYP2D6 기질인 덱스트로메토르판의 노출에 대한 라스미디탄의 영향의 모델링 및 시뮬레이션은 라스미디탄이 CYP2D6을 임상적으로 유의한 억제할 가능성이 없음을 나타낸다. 라스미디탄, M7, S-M8 및 [S, R]-M18은 모노아민옥시다제 A (MAO-A)의 가역적 또는 시간 의존적 억제제가 아니다. 라스미디탄을 매일 투약해도 각각 CYP3A, CYP1A2 및 CYP2C9의 기질인 미다졸람, 카페인 또는 톨부타마이드의 PK를 변화시키지 않았다. 라스미디탄과 수마트립탄, 프로프라놀롤 또는 토피라메

이트와의 병용투여는 이들 의약품의 노출에서 임상적으로 의미있는 변화를 초래하지 않았다.

- 약물 수송체: 라스미디탄은 P-gp 및 BCRP를 시험관 내에서 억제한다. 라스미디탄은 시험관 내에서 OCT1을 억제한다. 그러나, 라스미디탄 및 수마트립탄 (OCT1 기질)을 이용한 약물-약물 상호 작용 시험에서, 수마트립탄 PK의 변화는 관찰되지 않았다. 라스미디탄은 신장 유출 수송체 MATE1 및 MATE2를 시험관 내에서 억제한다.

② 다른 약물이 라스미디탄에 영향을 줄 가능성

- 약물 대사 효소: 라스미디탄은 주로 비 CYP 효소에 의해 간 및 간 외 대사를 거친다. 따라서, CYP 억제제 또는 유도제가 라스미디탄 약동학에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 라스미디탄과 수마트립탄, 프로프라놀롤, 또는 토피라메이트의 임상 시험은 유의한 약물 상호 작용의 가능성을 보이지 않았다.

- 약물 수송체: 라스미디탄은 P-gp의 시험관 내 기질이다.

3) 임상시험 정보

(1) 편두통

편두통의 급성 치료에서 이 약의 유효성은 두 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 입증되었다[시험 1 (NCT02439320) 및 시험 2 (NCT02605174)]. 이 시험은 국제 두통 장애 분류 (ICHD-II) 진단 기준에 따라 전조증상이 있거나 없는 편두통 병력이 있는 환자를 대상으로 했다. 환자의 평균 연령은 42 세 (18 - 81세)였으며 주로 여성 (84%), 백인 (78%)이었다. 환자의 22%가 편두통 예방약을 복용하고 있었다. 시험1은 이 약 100 mg (n=744), 200 mg (n=745) 또는 위약 (n=742)으로 시험2는 이 약 50 mg (n=750), 100 mg (n=754), 200 mg (n=750) 또는 위약 (n=751)으로 환자를 무작위 배정하였다. 환자들은 시험약을 복용한지 2시간 후에 환자는 구제약을 복용하도록 허용되었다. 그러나 오피오이드, 바비트레이트, 트립탄 및 에르고트는 시험약물 투여 후 24시간 이내에 허용되지 않았다.

1차 유효성 분석은 편두통 발생 후 4시간 이내에 중등도 내지 중증의 통증의 편두통을 치료한 환자에서 수행되었다. 이 약의 유효성은 시험 1 및 2에서 위약과 비교하여 2시간에서의 통증 해소 및 2시간에서의 성가심 증상 (MBS) 해소에 대한 효과에 의해 확립되었다. 통증 해소는 중등도 또는 중증 두통의 통증 없음으로 감소로 정의되고 MBS해소는 자가 식별된 MBS (빛공포증, 소리공포증, 또는 메스꺼움)의 부재로 정의된다. MBS를 선택한 환자 중 가장 많이 선택된 MBS는 빛공포증 (54%), 메스꺼움 (24%), 소리 공포증 (22%)이었다.

두 시험 모두에서, 이 약 투여 후 2시간 시점에서의 통증 해소 및 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율은 위약을 투여받은 환자와 비교하여 모든 용량에서 이 약을 투여받은 환자에서 유의하게 더 높았다(표 1 참조).

표 1 : 시험 1 및 2의 투여 후 편두통 유효성 평가변수

	시험 1			시험 2			
	이 약	이 약	위약	이 약	이 약	이 약	위약

	100mg	200mg		50mg	100mg	200mg	
투여 후 2 시간 시점에서의 통증 해소							
대상자 수	498	503	515	544	523	521	534
반응자%	28.3	31.8	15.3	28.3	31.4	38.8	21.0
위 약 과 의 차이(%)	13	16.5		7.3	10.4	17.8	
p-값	<0.001	<0.001		0.006	<0.001	<0.001	
투여 후 2 시간 시점에서의 성가심 증상 (MBS) 해소							
대상자 수	464	467	480	502	491	478	509
반응자%	41.2	40.7	29.6	40.8	44.0	48.7	33.2
위 약 과 의 차이(%)	11.6	11.1		7.6	10.8	15.5	
p-값	<0.001	<0.001		0.014	<0.001	<0.001	

또한, 이 약 투여 후 2시간 시점에서 중등도 또는 중증에서 경증 또는 없음으로의 편두통 감소로 정의되는 통증 완화가 평가되었다 (표 2 참조).

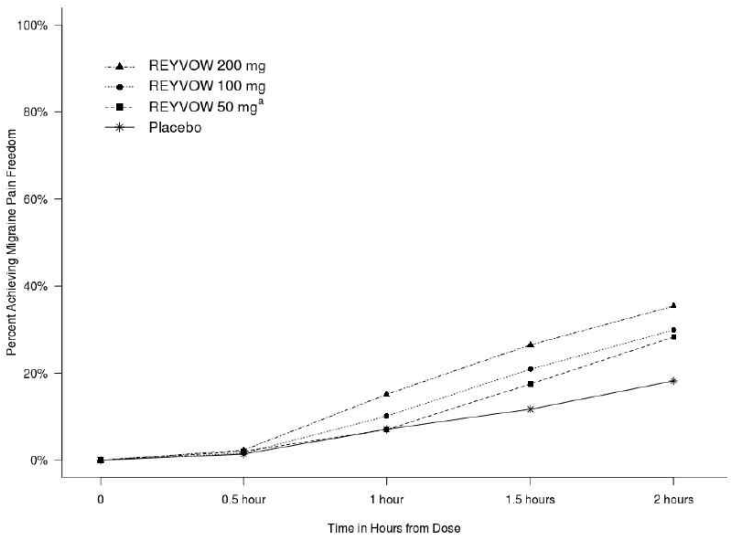
표 2 : 시험 1 및 2의 투여 후 편두통 효능 추가 평가변수

	시험 1			시험 2			
	이 약 100mg	이 약 200mg	위약	이 약 50mg	이 약 100mg	이 약 200mg	위약
투여 후 2 시간 시점에서의 통증 완화							
대상자 수	498	503	515	544	523	521	534
반응자 %	54	55.3	40.0	55.9	61.4	61.0	21.0
위약과의 차이(%)	14.0	15.3		10.8	16.3	15.9	

[a] 통증 완화의 분석은 기술적이며 제1종 오류에 대해 제어되지 않았다.

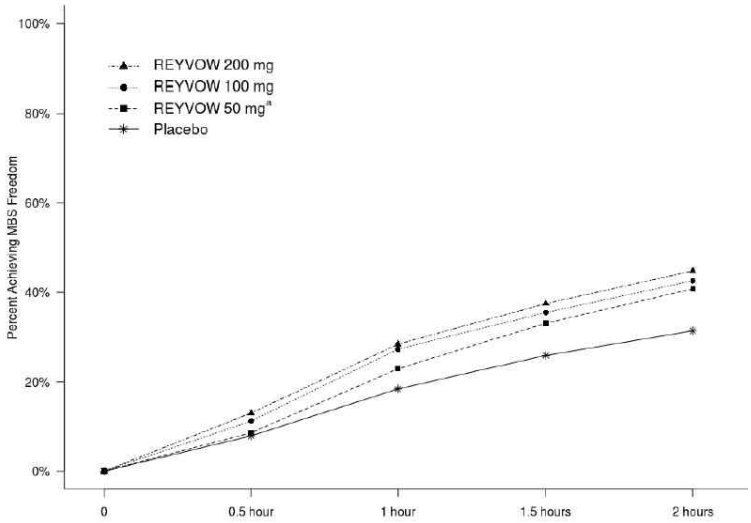
그림 1은 시험 1 및 2에서 투여 후 2시간 이내에 편두통 통증 해소를 달성한 환자의 백분율을 나타낸다.

그림 1: 시험 1 및 2 통합에서 투여 후 2시간 이내에 편두통 해소를 달성한 환자의 백분율



[a] 50mg 군은 시험2에만 포함되었다.

그림 2는 시험1 및 2에서 2시간 이내에 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율을 나타낸다.
그림 2: 시험1 및 2 통합에서 투여 후 2시간 이내에 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율



[a] 50mg 군은 시험2에만 포함되었다.

(2) 운전에 미치는 영향

컴퓨터 기반 운전 시뮬레이션을 사용한 무작위, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 5주기 교차 시험에서 90명의 건강한 자원자(평균 연령 34.9 세)에 이 약 50 mg, 100 mg, 200 mg, 알프라졸람 1 mg 및 위약을 투여한 후 90분 후에 운전 능력을 평가하였다. 혈중 알코올 농도가 0.05%인 집단에서 설정된 검증된 역치를 사용하여 운전 능력을 평가하였다. 1차 결과 측정은 주행 성능 척도인 SDLP (Standard Deviation of Lateral Position)의 위약과의 차이였다. 투여 후 90분에 모든 용량의 시험약에서 컴퓨터-기반 시뮬레이션된 운전능력의 용량-의존적 손상이 관찰되었다.

67명의 건강한 자원자(평균 나이 32.8세)에 대해 평균 SDLP를 1차 평가변수로 사용하여 컴퓨터 기반 시뮬레이션 운전 성능을 평가한 별도의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 4주기 교차 시험에서 이 약 100mg 또는 200mg을 투여한 후 8, 12 및 24시간에 운전 능력을 평가하였다. 디펜히드라민 50mg을 양성 대조군으로 사용하였다. 평균 SDLP는 이 약 100 또는 200 mg의 투여 후 8시간 이상에서 운전 장애에 대한 역치에 도달하지 않았다.

(3) 국내 가교 임상시험

한국인을 대상으로 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험을 실시하였다. 전조증상이 있거나 없는 편두통 환자 294명이 이 약 50 mg (n=98), 100 mg (n=100) 또는 위약 (n=96)으로 무작위 배정되었다. 환자들은 시험약 복용 2시간 후부터는 구제약을 복용하도록 허용되었다. 그러나 시험 약물 투여 후 24시간 이내에 오피오이드, 바비트레이트, 트립탄 및 에르고트 복용은 허용되지 않았다.

1차 유효성 분석은 중등증 및 중증의 편두통 발생 후 4시간 이내에 이 약을 복용한 환자에서 수행되었다. 위약과 비교하여 복용 후 2시간 시점에 통증 해소에 대한 효과를 외국 임상시험 결과와 비교하여 한국인에서 이 약의 효과가 외국인에서 확인된 효과와 유사함을 입증하였다. 통증 해소는 중등증 또는 중증의 편두통 통증이 평가 시점에 없음으로 감소된 경우로 정의된다.

표 3: 국내 임상시험에서 치료 후 편두통 유효성 평가 변수

	이 약 100mg	이 약 200mg	위약
투여 후 2시간 시점에서의 통증 해소 (mITT군)			
대상자 수	88	97	89
반응자%	19.3	28.9	16.9
위약과의 차이(%)	2.4	12.0	
투여 후 2시간 시점에서의 성가심 증상 (MBS) 해소 (ITT군)			
대상자 수	67	63	80
반응자%	67.2	71.4	60.0
위약과의 차이(%)	7.2	11.4	
투여 후 2시간 시점에서의 통증 완화 (ITT군)			
대상자 수	91	98	91
반응자%	63.7	67.4	49.5
위약과의 차이(%)	14.2	17.9	

4) 독성시험 정보

(1) 발암성 : 라스미디탄을 26주 동안 최대 150 (수컷) 또는 250 (암컷) mg/kg/일의 용량으로 TgRasH2 마우스 또는 약 75 mg/kg/용량으로 랫트에게 경구 투여한 후 2년 동안 약물 관련 종양이 관찰되지 않았다. 랫트에서 시험된 최고 용량에서 혈장 노출 (AUC)은 200 mg/일의 최대 권장 사람 용량 (MRHD)에서 사람의 혈장 노출의 약 15 배였다.

(2) 유전독성 : 라스미디탄은 시험관 내 (박테리아 복귀돌연변이, 포유 동물 세포에서의 염색체 이상) 및 생체 내 (마우스 골수 미세 핵) 분석에서 음성이었다.

(3) 생식독성 : 수컷 (0, 100, 175 또는 200 mg/kg/일) 또는 암컷 (0, 100, 150 또는 200 mg/kg/일) 랫드에게 교배 전과 교배 중, 암컷에서 임신 7일차까지 계속된 라스미디탄의 경구투여는 수태능이나 생식 능력에 악영향을 미치지 않았다. 시험된 최고 용량 (200mg/kg/일)에서의 혈장 노출 (AUC)은 MRHD에서 사람의 혈장 노출에 비해 대략 26 배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

라스미디탄헤미숙신산염

- 등록번호 : 수219-9-ND

- 제조소 명칭 및 소재지 : Eli Lilly Kinsale Limited / Dunderrow Kinsale, Co. Cork P17 NY71 Ireland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 의약품등의 품목허가 등의 사전검토 신청

- 1상 약동학시험으로 가교시험 진행 타당성 여부에 대하여 타당하지 않음을 회신 (접수번호; 20190092366 (2019.05.27.))
- 가교 임상자료를 제외한 비임상, 임상시험자료 및 허가사항에 대한 질의에 대한 답변 회신 (접수번호; 20200225408 (2020.10.29.))

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.3.3.	·	·	·	2021.2.26.
보완요청 일자	2021.6.22.	2021.6.22.	2021.6.22.	2021.5.6.	2021.6.30.
보완접수	2021.11.15.	2021.11.15.	2021.11.15.	2022.4.8.	2021.12.23.

일자					
최종처리 일자	2022.5.	·	·	·	2022.5.

[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] 에 따른 구분

I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

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

○ 제출자료 목록*(제출한 자료에 밑줄로 구분 표기바랍니다.)*

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]

- 레이보우정 50밀리그램, 100밀리그램은 라스미디탄헤미숙신산염(라스미디탄으로서 50mg, 100mg) 정제로서 비임상시험, 임상시험을 통해 성인에서 조짐이 수반되거나 수반되지 않는 편두통 급성 치료에 대한 안전성·유효성을 입증하였음. 200밀리그램 함량 정제는 품목허가 검토 진행 중 미국 판매 중단으로 자진취하 하였음.
- 편두통의 통증 및 증상이 중추에서의 통증 신호전달 및 말초에서의 삼차 신경계의 과활성화와 관련이 있고, 5-하이드록시트립타민(세로토닌) 1F 수용체(5-HT1F)가 삼차 신경계, 시상 및 대뇌피질에서 발현되므로 세로토닌 1F 수용체가 편두통 질환과 관련성이 있음이 보고되었음. 라스미디탄은 혈액-뇌 장벽을 통과하며 세로토닌 1F 수용체에 선택적으로 결합하여 중추에서의 통증 신호전달을 억제하고, 말초에서는 삼차 신경으로부터의 통증 관련 신경전달물질(CGRP나 글루탐산)을 억제하여 편두통을 억제하는 것으로 여겨짐. 또한, 라스미디탄의 5HT1F에 대한 선택성은 혈관 수축 작용과 관련된 5HT1B 수용체의 약 440배이며, 인간 관상 동맥을 사용한 비임상시험에서 혈관 수축작용이 관찰되지 않았음. 따라서, 라스미디탄은 현재 표준치료제와 다른 화학구조 및 프로파일을 가지며 혈관 수축 작용을 수반하지 않고 삼차 신경의 과활동을 억제하여 편두통에 작용하는 것으로 여겨짐.
- 독성에 관한 자료를 통해 확인된 사항들이 신청한 허가사항의 사용상의 주의사항(이상반응, 전문가를 위한정보 등)에 적절히 반영되었으며, 비임상시험 결과의 고찰 내용은 RMP 계획서에 반영되어 있음
- 임상 총 24건, 1상 19건, 2상 2건, 3상 3건(확증 2건, 공개 1건) 건이 제출되어 검토됨
- 국내 가교 시험에서 모시험(302)와 동일한 1차 평가변수(투여 2시간 후 편두통 통증 해소 비율)를 설정하였으며, 모시험 자료와 국내 가교시험결과와의 유사성을 입증하였으며, 안전성 측면에서 중대한 이상반응(사망 포함)은 나타나지 않았으며, 주요 이상반응(어지럼증, 졸림)은 모시험 결과와 동일함.
- 위해성 관리계획 및 시판 후 조사 계획(6년, 3000례)에서 제출하여 검토됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 해열, 진통, 소염제 (분류번호:114)
- 약리작용 기전 : 최초의 선택적 세로토닌 1F($5HT_{1F}$) 수용체 작용제로서 삼차신경자극으로 유도된 혈장단백의 경질막 유출, 삼차신경혈관 통각, CGRP와 같은 혈관활동성 신경단백질 방출 억제함. 기존의 $5\text{-}HT_{1B/1D}$ 수용체 작용제인 트립탄계 의약품의 혈관수축 관련 심혈관계 위험을 낮춤

1.2. 기원 및 개발경위

- 라스미디탄헤미숙신산염 정제는 편두통 발작의 급성기 치료제로서 개발된 선택적 세로토닌 1F 수용체 작용제이다. 편두통에 대한 최근 이론에서는 편두통의 통증 및 증상이 중추에서의 통증 신호절달 및 말초에서의 삼차신경계의 활성화와 관련이 있으며, 트립탄계와 관련된 심혈관계 위험을 최소화하기 위해 혈관수축을 동반하지 않고 편두통 통증 및 관련 증상을 완화시킬 수 있는 가능성을 지닌 선택적 5-HT1F 작용제를 개발하였음. 미국 Eli Lilly사가 2019년 10월에 신물질 처방약으로 최초 승인받았으며, 레이보우정 50밀리그램, 100밀리그램 및 200밀리그램 중 최고 용량 200밀리그램 정제는 생산 중단됨. 이후 일본 Eli Lilly사가 레이보우정 50밀리그

램, 100밀리그램을 2022년 1월에 최초 제조 판매 승인받았음.

- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국허가(2019. 10. 11), 일본허가(2022.1.20.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 편두통은 구역, 구토, 빛공포증, 소리공포증 등의 기타 증상과 관련된 중등증에서 중증의 두통을 특징으로 하는 원발성 두통으로 간헐적, 반복적으로 발생하며 4시간~7시간 정도 지속되며, 그 영향은 일상의 기능에 유의한 영향을 끼침. 환자 분포는 성별에서 여성의 분포가 높음.
- 기존의 전조 증상을 수반하거나 수반하지 않은 편두통의 조속한 완화를 위한 대표적인 치료제는 트립탄계이며, 편두통 관련 초기 이론에서는 편두통 발생이 두개내 혈관 확장에 기인하는 것으로 인식했고, 트립탄의 편두통 치료 효과는 강력한 혈관 수축작용에 따른 것으로 여겨졌음. 트립탄계의 혈관수축 효과는 혈관평활근에 위치한 5-HT1B에 대한 높은 친화도를 통해 작용하는 것으로 알려져 있음. 이러한 혈관수축 효과는 트립탄의 주요 안전성 문제인 중증의 심장 반응 또는 말초혈관 반응 발생 가능성에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있음. 그 외의 편두통에 적용하는 약물은 나프록센을 포함한 NSAIDs와 에르고타민이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 미국에서는 DEA Schedule V 약물에 해당하며, 안전성 쟁점과 관련하여 운전 능력 장애, 중추신경계 억제, 세로토닌 증후군, 과량 복용 시 두통이 주요 경고 및 주의사항에 포함됨. 주요 부작용으로는 졸음, 피로, 이상감각 및 진정이 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험승인 이력 (가교시험)

3상 임상시험계획서 승인 (승인일자; 2019.12.23.) - 시험계획서 번호 : Protocol ID-LAS-301 (Ver 2.1, 2019.12.10.) - [ID-LAS-301] : 편두통의 급성 치료에서 일동 COL-144정의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조 평행군 3상 임상시험

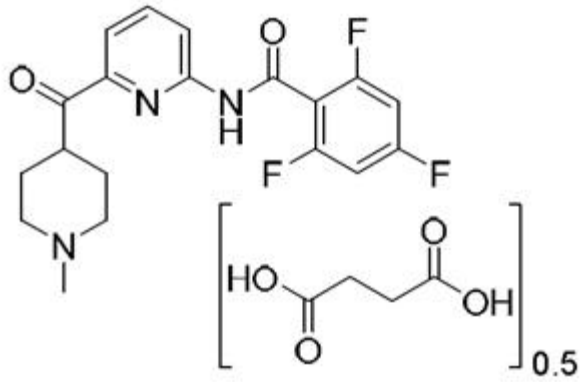
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 라스미디탄헤미숙신산염

- 명칭 : Lasmiditan Hemisuccinate
- 일반명 : 2,4,6-trifluoro-N-(6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)pyridine-2-yl)benzamide hemisuccinate
- 분자식 : $C_{19}H_{18}F_3N_3O_2 \cdot 0.5[C_4H_6O_4]$ M.W. 436.41
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(팔라듐))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(결정다형, 입자도) ■ 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)

- 해당사항 없음

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

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 실온(1-30℃) 보관, 재시험기간 : 36개월
- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	LLDPE laminated foil outer liners	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	LLDPE laminated foil outer liners	기준 내 적합함

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 온도, pH, 산화 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

품목	시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
레이보우정50밀리그램	장기보존시험	30℃/65% RH	PCTFE/PVC/Al foil	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH	PCTFE/PVC/Al foil	기준 내 적합함
레이보우정100밀리그램	장기보존시험	30℃/65% RH	PCTFE/PVC/Al foil	기준 내 적합함
	가속시험	40℃/75% RH	PCTFE/PVC/Al foil	기준 내 적합함

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : 해당사항 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

• 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
단회투여 독성시험	랫드	IV	1일	0, 10, 30, 100	Yes	R03602	(Fischer 344랫드 암수 각 5마리/군) - 100mg/kg 투여 직후 2마리 수컷 사망 - 30mg/kg 투여한 암컷 랫드에서 체중 증가율이 일시적으로 감소, 10mg/kg 또는 30mg/kg 투여힌 동물에서 중요한 독성 징후는 없었음
	개	IV	1일	5, 20, 30	No	B01-240	예비시험(비글견 암수 각 1마리/군) - 20 또는 30mg/kg 투여군 : 머리 흔들기, 과소활동, 횡와, 비정상적 보행 및 구토증 등 유발되었음 - NOEL : 5mg/kg
		경구	1일	10, 30, 60, 90, 120	No	7874-101	예비시험(비글견 암수 각 2마리) -캡슐 제형으로 투여량을 단계적으로 투여, -대략적인 단일 경구 치사량은 120mg/kg으로 결정
반복투여 독성시험	마우스	경구	5일 또는 14일	0, 10, 30, 50, 100, 200, 300	YES	7874-112	예비시험 (CD-1 마우스 암수 각 10마리) - 5일: 수컷 5마리 대상, 최고 내약용량 (MTD) 200mg/kg - 14일: 암수 각 10마리 대상, 300mg/kg 투여 후 경련, 떨림, 운동실조, 과소활동 등의 임상징후 나타나며, 1일차 빈사 상태; 200mg/kg 이하 투여량에서는 시험물질 관련 임상징후, 체중, 먹이 섭취, 임상적 및 해부학적 병리에 대해 시험에 영향 없음. · NOAEL 200mg/kg/day
			30일	100, 200	NO	8225235	-
			4주	단회 : 0, 200,	Yes	8302173	예비시험(WT RasH2 마우스 암수 각 10

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
				450, 900 4주 : 0, 100, 200, 300/250			마리/군) - 단회 : 급성 치사량 450mg/kg
			13주	0, 30, 100, 200	Yes	7874-126	(CD-1 마우스 암수 각 10마리/군) - NOAEL 200mg/kg/day - 13주차 노출도: Cmax 5932ng/mL, AUC_{0-24hr} 55525ng·hr/mL
	랫드	IV	4일	0, 10, 25, 55	No	B01-266	예비시험(SD랫드 암컷 군당 3마리) - 사망(55mg/kg) - 투여량 의존적 임상 징후(간헐적 떨림, 흉골 횡와, 부자연스러운 호흡, 흔들림 및/또는 활동 감소)는 25 또는 55mg/kg에서 발생. - 10mg/kg 투여군의 유일한 임상 징후는 4일차 투여 후 1마리의 마우스에서 확인된 머리 흔들림의 증가였음. - 시험 종료 시 25 및 55mg/kg에서 체중 증가는 적당히 감소했음. - 혈액학적 매개변수(경미한 수준에서 중간 수준의 망상적혈구 수 및 평균 적혈구 용적 증가)의 변화는 55mg/kg에서만 발생했음. - 25 또는 55mg/kg에서 투여 스트레스와 관련된 것으로 생각되는 흉선 무게의 감소가 발생했고, 55mg/kg에서의 변화는 최소에서 경미한 수준의 흉선 퇴축과 연관이 있었음.
			2주	0, 4, 12, 40	Yes	57493	(Fischer 344 랫드 암수 각 10마리/군) - NOEL/NOAEL 40mg/kg/day - 14주차 노출도 : Cmax 3884ng/mL, $AUC_{0-24.33hr}$ 14036 ng·hr/mL
		경구	4일	0, 50, 150, 300	No	B01-135	예비시험(Fischer 344 랫드 수컷 군당 3마리) - 300mg/kg 단회 투여 후 2일 차에 랫드 1마리 사망 - NOAEL 150mg/kg
			5일	0, 10, 30, 60,100,250,300	No	7874-100	예비시험(SD랫드 수컷 군당 3마리) - 300mg/kg 단회 투여:부작용 관련없음 - 250mg 또는 300mg/kg 반복 투여 : 먹이 섭취 및 체중증가율 낮음, 투명한 구강분비물, 배측 복부 또는 회음부 털 변색
			14일	0, 30, 100, 250	No	B01-217	예비시험(Fischer 344 랫드 암수 각 5마리/군) - 사망 : 250mg/kg(암컷, 6일차 9일차) 100mg/kg(암컷, 11일차)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
								- 수컷 : 100, 250mg/kg에서 신장수질 내부 영역의 수질관 변성으로 기술된 현미경적 변화가 발생함. 이 투여량은 소변 농축 기능 손상을 나타낼 수 있는 물 소비 증가와 최소한의 탈수(적혈구 매개변수의 변화로 시사됨)와도 관련 있음. 250mg/kg에서의 기타 병리학적 변화는 간에서의 간세포 비대, 폐의 거품 폐포 대식세포, 정낭의 상피 공포화 및 비장 내 가장자리 구역의 공포화 및 림프구 결실 포함 - NOEL 30mg/kg - 13일차 노출도 : Cmax 1395ng/mL, AUC_{0-28hr} 9025ng·hr/mL
				4주 + 2주 회복	0, 10, 30, 50, **100**	Yes	7874-108	(SD 랫드 암수 각 10마리/군, 회복군 암수 각 5마리/대조군, 고용량군) - 독성 평가, 독성동태학 평가, 간 효소 유도 측정 - 사망 없음, 임상 징후, 안과학, 체중, 먹이 섭취, 해부학적 병리학 측면에서 시험물질과 관련된 영향 없음 - 임상병리학적 변화는 부정적이지 않았으며, 간 무게의 경미한 증가에 상응하는 해부학적 변화는 확인되지 않았음 - NOAEL 100mg/kg/day - 4주차 노출도 : Cmax 1654ng/mL, AUC_{0-24h} 23131 nghr/mL
				13주 + 4주 회복	0, 10, **30, 50**, 100, 200	Yes	7874-116	(SD 랫드, 암수 각 10마리/군, 회복군 암수 각 5마리/대조군, 100 및 200mg/kg) NOAEL 30mg/kg/day (수컷), 50mg/kg/day (암컷),
				26주 + 8주 회복	0, 10, 30, **50**, 100, 200	Yes	8202968	NOAEL 50mg/kg/day
		개	IV	2주	0, 2, **6**, 15	Yes	57494	NOAEL 6mg/kg/day
			경구	4주 + 2주 회복	0, 5, 10, **20**, 60	Yes	7874-109	NOAEL 20mg/kg/day
				13주 + 4주 회복	0, 5, 10, **20**, 50	Yes	7874-125	NOAEL 20mg/kg/day
				39주 + 8주 회복	0, 5, 10, 20, **30**, 50/40	Yes	8204494	NOAEL 30mg/kg/day
유	복귀	*S*	*in vitro*	-	-S9:	-	020508AMT	음성

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
전독성시험	돌연변이	*typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100) *E. coli* (WP2 uvr A)			312.5~5000 μg/plate +S9: 1.5 312.5~5000 μg/plate		5141, 020515AMS5141	- 활성 유무와 관계 없이 312.5-5000μg/E. coli 복귀돌연변이체를 유발하지 않음.
	염색체 이상	Chinese hamster ovary; CHO) cell	*in vitro*	-	-S9/ +S9 4 hr: 325, 350, 375, 390 μg/mL; -S9, 19 hr: 10, 15, 20 μg/mL	-	020508CAB5141, 020515CAB5141, 020515CAB5141A	음성 - 대사 활성의 유무와 관계 없이 염색체 이상을 통계적으로 유의하게 증가시키지 않았음
	소핵	Mouse, CD-1	IV	2일	0. 8.75, 17.5, 35	Yes	020522MNT5141	음성 - 소핵을 유발하지 않음
		Mouse, CD-1	경구	2일	0, 62.5, 125, 250	Yes	8357079	음성 - 소핵을 유발하지 않음
발암성시험		TgHRAS 마우스	경구	26주	M; 0, 20, 50, 150 F; 0, 25, 80, 250	Yes	8302174	음성 * 양성 대조군에서는 사망률 증가, 신생물 병변 발생하였으나, 라스미디탄 투여군에서는 생존율에 영향 미치는 발암성 관찰되지 않음
		SD rat	경구	2년	0, 10, 25, 75	Yes	8302172	음성 * 전반적으로 생존율 양호
생식·발생독성시험	Seg I	랫드	경구	premating~mating(M), GD7(F)	M; 0, 100, 175, **250/200** F; 0, 100, 150, **200**	Yes	8200081	NOAEL for fertility M: 250/200mg/kg/day F: 200mg/kg/day
	Seg II	랫드	IV	GD6-9	75, 100	No	98354	Pilot study
		랫드	IV	GD6-17	0, 10, 25, 55, 75	No	98336	Pilot study
		랫드	경구	GD6-17	0, 5, 20, 50, 100	Yes	7874-133	Pilot study
		랫드	IV	GD6-17	0, 5, **15**, 75	Yes	98333	NOAEL 15mg/kg/day - 75mg/kg에서 골격 골화의 지연과 태아 무게 감소 관찰
		랫드	경구	GD6-17	0, 100, **175**, 250	Yes	8213912	NOAEL 175mg/kg/day - 250mg/kg에서 유의한 골격 변이 증가와 관련된 태아 체중의 유의한 감소 관찰
		토끼	IV	GD7-19	0, 5, 10, 20, 40	No	98330	Pilot study
		토끼	경구	GD7-20	0, 50, 75, 100, 125	Yes	7874-134	Pilot study

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
		토끼	IV	GD7-19	0, 5, 10, 20	Yes	98331	모체 NOEL 5mg/kg/day 배태아 NOEL 20mg/kg/day
		토끼	경구	GD7-19	0, 50, 75, 115	Yes	8220235	사망한 태아는 없었고 기형 또한 없음 태아 골격의 과다 처리로 시험 조기 중단
		토끼	경구	GD7-19	0, 50, 75, 115	Yes	8223068	NOEL/NOAEL 75mg/kg/day - 115mg/kg에서 태아 무게의 유의한 감소
	Seg III	랫드	경구	GD6-LD20	0, 100, 150, 225	Yes	8220236	NOEL/NOAEL 150mg/kg/day - 225mg/kg에서 분만된 새끼 및 생존한 새끼의 평균 수가 유의하게 감소
국소독성		랫드, 개, 사람 혈장	*in vitro*	-	2.5, 5, 10, 15 mg/mL	Yes	6180-472	용혈성을 나타내지 않음
의존성		랫드	경구	7일	10, 30, 100	Yes	VPT4730	약물식별: 라스미디탄은 로라제팜과 유사한 차별적 자극을 생성하지 않음
		랫드	경구	21일	10, 25, 75	Yes	VPT5005	금단증상: 양성 대조약(클로르디아제폭시드)과 다르게 금단증상을 유발하지 않음
		랫드	IV		0.05, 0.2, 0.8	Yes	RS1732	자가투여: 0.8㎎/kg/주입 라스미디탄 투여군에 대한 평균 주입 수(9.5회)는 식염수에 대한 평균 주입 수(5회)보다 통계적으로 높았으나 헤로인에 대한 평균 주입 수(19회)보다는 유의하게 낮음
Ocular irritation		Bovine cornea	In vitro	4h	0.75 mL of 20% suspension	Yes	02AD22.350055	-
신장		랫드	경구	4주	0, 60, 100	No	B01-312	-
광독성		3T3 cell	*in vitro*	1시간	0.0417 to 132 μg/mL	Yes	8356890	광독성 없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- (랫드) 랫드에서의 시험을 토대로 라스미디탄의 치명적인 단일 경구투여량 근사치는 300mg/kg 이상으로 결정되었다. 비-GLP 예비 시험(7874-100, 섹션 2.6.7.6)에서 수컷 Sprague Dawley 랫드(그룹당 3마리)에게 최대 300mg/kg의 경구투여는 단일 투여 후의 어떠한 부작용과도 관련이 없었다.
- (개) 개에서 라스미디탄의 대략적인 단일 경구 치사량은 120mg/kg으로 결정했다. 비-GLP 예비 시험(7874-101, 섹션 2.6.7.5)에서 비글견(성별당 2마리)에게 단계적으로 10, 30, 60, 90 및 120mg/kg 투여량의 라스미디탄을 캡슐 제형으로 투여했다. 120mg/kg을 투여하고 약 0.8 또는 1.3시간 후에 경련이 관찰되었으며 따라서 동물을 안락사시켰다. 60mg/kg 이상을 투여한 후 확인된 징후에는 구토, 운동실조 및 떨림 등이 포함되었으며 과소활동은 90 및 120mg/kg에서 나타났다. 최고 내약용량은 60mg/kg으로 간주되었다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

단일 투여 시험에서와 마찬가지로 라스미디탄 반복 투여는 떨림, 운동실조, 과소활동, 횡와, 머리 떨림, 간대성 운동 및 경련과 같은 임상 징후와 연관이 있었다.

- (마우스 4주) 100 및 200mg/kg의 투여량에 대해서는 내약성을 보였으나 300mg/kg을 단일 투여한 일부 동물에서 부정적인 임상 결과가 관찰되어 2일차에 300mg/kg 투여량을 250mg/kg으로 낮춘 결과 28일 동안 내약성을 보였다.
- (마우스 13주) 시험 과정 동안 시험 물질과 관련된 임상 징후는 나타나지 않았다. 100 및 200mg/kg 투여량에서 수컷의 평균 체중 증가만 대조군보다 각각 55% 및 45% 높게 나타났다. 임상적(혈액학, 임상화학) 또는 해부학적(육안 또는 현미경적) 결과에서 시험 물질과 관련된 변화는 없었다.

- (랫트, 6개월) 200mg/kg에서 수컷 2마리와 암컷 3마리 사망, 대조군 랫드 1마리와 100mg/kg 투여군 랫드 1마리, 그리고 200mg/kg 투여군 2마리에서 보다 높은 빈도로 발생한 CNS 관련 임상 징후(간대성근경련반사, 경련), 100mg/kg 이상 투여군에서 뇌간 및 척수 내 큰 운동 뉴런 세포질의 유색 봉입체 관찰, 100mg/kg 이상을 투여한 수컷과 200mg/kg을 투여한 암컷에서 CPN을 나타내는 주변 신장 병리학적 악화, 100mg/kg(암컷) 및 200mg/kg에서 심장 무게 증가 관찰

- (개, 9개월) 최소 39주 동안 최대 50/40mg/kg의 투여량 수준의 라스미디탄을 비글견에게 캡슐 제형으로 매일 경구투여했을 때 시험 물질과 관련된 사망은 유발되지 않았다. 그러나 라스미디탄은 50/40mg/kg의 투여량 수준에서 부정적인 임상 징후와 관련이 있었고(39주차의 라스미디탄 Cmax 2776ng/mL, AUC0-24hr 19441ng·hr/mL(수컷 및 암컷 혼합)), 특히 CNS 관련 임상 징후인 떨림은 라스미디탄 Tmax와 비슷한 시점인 투여 후 1-2시간 뒤에 가장 빈번하게 관찰되었다. 50에서 40mg/kg으로의 투여량 감소는 임상 징후의 발생률, 빈도 및 심각도를 상당히 감소시켰다. 50/40mg/kg을 투여한 동물에서 라스미디탄 투여는 **QTc 간격 연장 및 QRS 기간 증가**와 관련이 있었으나 QT 불안정성의 증가는 관찰되지 않았다. 따라서 QTc 연장이 심실빈맥에 유리한 신호를 나타내는 것은 아니다. 라스미디탄에 기인한 임상 및 해부학적 병리학적 변화는 낮은 심각도, 명백한 임상적 연관성의 부족 및 완전하거나 부분적인 가역성을 근거로 부작용으로 간주되지 않았다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 시험관내 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 염색체 이상 분석이나 생체내 마우스 소핵시험(IV, 경구)에서 돌연변이 유발 잠재성을 나타내는 증거는 관찰되지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 성공적으로 교미하고 임신한 수컷 또는 암컷의 비율을 포함한 수컷 또는 암컷의 생식 매개변수에 대해 라스미디탄과 관련된 영향은 없었다. 대조군과 비교해 50, 150, 200mg/kg에서 발정 후기/발정 휴지기의 기간이 연장된(연속 5일 이상) 암컷의 수가 약간 증가했다. 불규칙한 주기를 가진 암컷과 교미 또는 생식력 매개변수 사이에 상관관계는 없었기 때문에 이 차이는 독성학적으로 의미 있는 것으로 간주되지 않았다.

4.2.4.2. 배.태자발생시험

- 랫드에서는 시험 물질과 관련된 태아 기형은 나타나지 않았다. 175 및 250mg/kg에서 태아 골격 변이가 투여량 의존적으로 증가했다. 250mg/kg에서의 변이는 주로 골화 지연이었으며 이는 태아 무게 감소뿐 아니라 구부러지거나 물결 모양인 갈비뼈의 현저한 증가와 일관되게 나타났다. 175mg/kg에서 불완전하게 골화된 두개골, 미골화된 5번째 흉골분절 및 구부러지거나 물결 모양 갈비뼈 발생이 증가했다. 175mg/kg에서의 변이는 라스미디탄과 관련된 것으로 간주되었으나 다른 발달독성 징후를 동반

하지 않으며 이러한 변이 유형은 출생 후에 치료할 수 있다고 알려져 있기 때문에, 이 투여량에서 부작용으로 간주되지 않았다.

- 토끼에서는 황체, 착상 부위의 수 또는 착상 전 유산에 대해 투여 관련 영향은 없었다. 115mg/kg 태아에서 미골화된 5번째 흉골분절 발생률이 유의하게 증가(골화 지연)했고 이는 과거 통제 범위 밖이었다(30% 대 2.4-28%). 이 변이는 일반적으로 성장 지연과 관련이 있기 때문에 115mg/kg 투여군에서 관찰된 태아 무게 감소(대조군 대비 12.3%)와 일치하며 이 투여량에서 발생한 모체 체중 증가율의 감소 및 음식 소비 감소와 관련이 있다. 115mg/kg에서 다중 기형이 있는 한 태아는 두개골 내 뼈가 없거나 부분적으로 없는 골격 기형이 있었으며 이는 수막류의 외부 결과와 상관관계가 있었다. 또한 115mg/kg에서 착상 후 유산이 경미하게 증가했고(과다 유산한 어미 2마리에 기인) 태아 심혈관 결함이 약간 증가했으며 시험 물질 투여와의 관계는 불확실했다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- **F0 세대와 F1 세대 이유기 전** : 수유 중 F0 세대에서 확인된 임상 징후에는 100, 150 및 225mg/kg에서 회음부의 노란색 털, 100 및 225mg/kg에서 빨간색/검정색의 질 분비물, 225mg/kg에서 전신 창백, 지연분만, 잘 보이지 않는 유선이 포함되었다. F1 새끼에서의 독성 임상 징후에는 위 내 모유 보이지 않음 및 여윈 새끼가 포함되었다. 225mg/kg에서 수유 4-7일차에 평균 F0 모체 체중 증가율이 유의하게 감소했다(대조군 대비 70.3%). 225mg/kg 투여군의 F1 새끼는 대조군보다 유의하게 빨리 눈을 떴으나(14.1일 대 15.1일) 처음 털이 자라기까지의 평균 일수는 유의하게 지연되었다(15.8일 대 14.6일). 털 성장 지연은 이 투여군에서 관찰된 새끼 성장에 대한 영향과 관련되었을 수 있다.
- **F1 세대 - 이유기 후** : 두 성별 모두에서 이유기 전 225mg/kg에서 유의하게 감소된 F1 새끼의 평균 체중은 회복 없이 F1 성숙 단계 동안 유지되었다. F1 세대에서 학습 및 기억, 반사 습득 또는 이동 행동에 대한 영향은 없었으며 질구 또는 귀두 포피가 분리되는 연령에 대한 영향도 없었다.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- **TgHRAS 마우스(26주 투여)**

- 라스미디탄과 관련되어 있으나 부작용은 아닌 비신생물성 현미경적 결과가 간(50mg/kg 이상을 투여한 수컷 및 80mg/kg 이상을 투여한 암컷에서 감소된 간세포 공포화 발생률 및/또는 심각도의 증가) 및 비장(각각 150 또는 80mg/kg 이상을 투여한 수컷 및 암컷에서 공포화된 대식세포의 발생률 및/또는 심각도 증가)에서 확인되었다.

- **SD rat(104주 투여)**

- 라스미디탄과 관련된 전체 생존률의 감소로 인해 생존한 쥐의 수와 US FDA의 조언에 따라 25 또는 75mg/kg을 투여한 암컷의 경우 589일차(투여 84주 후), 75mg/kg을 투여한 수컷의 경우 591일차(최소한 투여 84주 후)부터 투여를 중단했다. 75mg/kg을 투여한 수컷에서 확인된 보다 높은 사망률은 통계적으로 유의한 수준이었다. 모든 암컷 그룹은 생존한 동물 수가 15마리(25 또는 75mg/kg을 투여한 동물) 또는 20마리(대조군)로 감소한 92주차 또는 94주차에 시험을 종료했다. 75mg/kg을 투여한 수컷은 생존한 동물 수가 15마리로 감소한 93주차에 시험을 종료했으며 나머지 수컷 그룹은 103주차에 시험을 종료했다. 규제 지침(FDA 2001) 및 FDA와의 긴밀한 합의에 따라, 시험 기간(80주 초과) 및 동물 수(대조군 20마리 이상, 투여군 15마리 이상)를 토대로 이 시험은 발암 가능성 평가에 대해 타당한 것으로 간주된다.

- 라스미디탄과 관련된 임상적 관찰 또는 촉지성 종괴의 증가는 확인되지 않았다. 라스미디탄과 관련된 신생물은 확인되지 않았다. 대조군 수컷과 비교해 75mg/kg을 투여한 수컷에서 신장 지방종, 뇌하수체

선종, 피부 육종 및 짐발선(Zymbal's gland) 암종이 나타났으며 이 차이는 라스미디탄과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

10mg/kg을 투여한 수컷 1마리(지방육종), 10mg/kg을 투여한 암컷 1마리(지방종) 및 75mg/kg을 투여한 60마리의 수컷 중 2마리(지방종)에서 지방종 유래 신장암이 발생했다. 지방종은 신장에서 가장 빈번하게 자연발생하는 신생물이고 이 시험에서 평가한 그룹 및 성별에서 대개 무작위로 지방종성 종양이 발생했기 때문에 75mg/kg을 투여한 수컷에서 확인된 2건의 지방종은 라스미디탄 투여와 관련이 없는 것으로 간주
대조군 수컷(60마리 중 39마리)과 비교해 75mg/kg을 투여한 수컷(60마리 중 46마리)에서 뇌하수체 선종의 발생률에 대해 근소한 수적 차이가 확인되었다. 암컷에서는 이와 비슷한 수적 차이가 관찰되지 않았고 선종-선암 과형성 연속체의 부재를 입증하는 과형성 또는 선암에 대한 투여량 의존적인 증가가 발생하지 않았기 때문에 뇌하수체 선종의 발생률에 대한 이러한 근소한 수적 차이는 라스미디탄과 관련이 없는 것으로 간주
75mg/kg을 투여한 60마리 수컷 중 2마리의 피부육종은 문헌에서 보고된 발생률과 일치하기 때문에 라스미디탄과 관련이 없는 것으로 간주
75mg/kg을 투여한 3마리의 수컷에서 짐발선 암종이 발생했다. 발생률은 Sprague Dawley 랫드에서 보고된 발생률 이내였으므로, 라스미디탄과 관련이 없는 것으로 간주

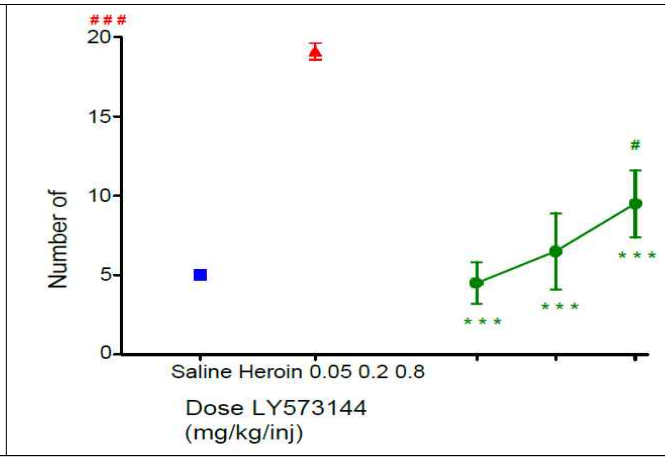
4.2.6. 국소내성 (CTD 4.2.3.6)

- 정맥투여 경로에 대한 참고자료로 용혈 가능성 및 혈액 적합성을 평가, 랫드와 인간 전혈의 경우 10mg/mL 이하, 개의 전혈의 경우 5mg/mL의 시험 농도에서 라스미디탄은 용혈성을 보이지 않았다.

4.2.7. 의존성 (CTD 4.2.3.7.4)

- 라스미디탄은 중추 침투제이며 CNS 활성 약물이므로, 미국 FDA와의 합의 및 FDA 업계 지침: 약물의 남용 가능성 평가(FDA 2010, 2017)에 따라 설계된 비임상 시험에서 잠재적인 남용 위험을 평가했다.

약물식별	랫드를 대상으로 로라제팜의 훈련 투여량(LZP, 1mg/kg)에 대한 내부 감각 수용 영향과 유사한 영향을 라스미디탄이 가지고 있는지 조사했다. 최고 치료용량인 200mg/kg에서 10배 이상의 노출을 유발하는 최고 100mg/kg의 라스미디탄이 로라제팜과 유사하게 **차별적 자극을 생성하지 않음**
금단증상	랫드에게 21일 동안 라스미디탄 투여 후 갑자기 중단했을 때 금단증상을 유발하는 라스미디탄의 잠재성을 시험했다. 금단증상은 14일의 투여 중단 기간 동안 평가했다. 양성 대조약(클로르디아제폭시드)과 대조적으로 최대 75mg/kg의 라스미디탄 투여를 급격하게 중단한 경우 금단증상의 발생과 관련이 있는 것으로 간주되는 생리학적, 신경행동 및 이동 행동 매개변수에 대한 **금단증상 유발되지 않았다.**
자가투여	라스미디탄은 헤로인 유지된 랫드에서 시험한 최고 단위투여량에서 약하게 보강 효과를 보이는 것으로 확인되었다. 0.8㎎/kg/주입 라스미디탄 투여군에 대한 평균 주입 수(9.5회)는 식염수에 대한 평균 주입 수(5회)보다 통계적으로 높았으나 인간 및 실험실 동물에서 강한 보강 효과를 보이는 약물 및 인간에서 남용 약물로 알려진 헤로인에 대한 평균 주입 수(19회)보다는 유의하게 낮았다. 인간과 실험실 동물에서 약한 보강 효과를 보이는 약물로 알려진 디아제팜 0.0045㎎/kg/주입에서 라스미디탄과 유사한 결과가 확인되었다.



4.2.8. 기타 (CTD 4.2.3.7.7)

① 광독성

- 라스미디탄은 UV/가시광선의 빛을 흡수하며 1000 L·mol-1·cm-1를 초과하는 몰 흡광계수를 가진다. 세포주를 이용한 광독성 실험(Neutral Red Uptake; NRU)을 통해 Balb/c 3T3 섬유아세포에 대한 라스미디탄의 광독성을 분석했다. 양성 대조군 물질인 CPZ에 대한 PIF는 6 이상이었으며 분석의 타당성이 입증되었다. 100μg/mL 이상의 라스미디탄을 배양물에 투여한 결과 2가지 종류의 최고 농도(41.7과 132μg/mL)에서 UV-A 빛의 존재 하에 세포 생존율이 최소 수준으로 감소했으며 UV-A 빛이 없을 때는 세포 생존율이 감소하지 않았다. 세포 생존율이 50% 이상이었기 때문에 IC50에 도달되지 않았고 PIF 수치를 계산할 수 없었다. 이러한 결과는 **라스미디탄이 광독성이 없음**을 명백히 입증했다.

② 신장 영향에 대한 탐색 시험

- 4주 동안 60 또는 100mg/kg을 투여한 수컷 랫드에서 최소 수준의 수질 관상 변성과 최소 수준의 피질 관상 재생을 포함한 신장 변화가 관찰되었다. 조직병리학 검사에서 최소 수준의 수질 관상 변성과 최소 수준의 피질 관상 재생이 확인되었다. 전자 현미경을 통한 초미세 구조 평가는 수집한 관 상피 세포 내 지방소립과 자가포식소체, 일시적인 괴사성 세포 및 약간의 세포 내 사멸체로 구성된 공포화 증가를 나타냈다. 자가포식소체 내 막질 나선의 존재를 통해 인지질증 증가가 시사되었으나 이러한 신장 변화 메커니즘, 특히 수집된 관 상피 괴사의 원인은 확인되지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험에서 **신장, 심장 및 CNS 관련된 위해성이 관찰**됨

신장	변화된 신장 기능(임상병리학적 변화)과 신장 수질 세관의 변성 및 재생은 13주 이하의 시험에서 특성화되었다. 13주와 26주 시험에서 라스미디탄은 연령 관련 **자연발생 질환인 만성 진행성 신장병증(chronic progressive nephropathy; CPN)의 악화와도 연관**이 있었다.
심장	노화된 랫드에서 자연적으로 발생하는 또 다른 변화인 심근병증의 악화도 26주간의 랫드 시험에서 확인되었다. 39주간의 개 시험에서 **QTc 간격 연장 및 QRS 기간 증가**가 관찰되었으나, 임상 및 해부학적 병리학적 변화는 낮은 심각도, 명백한 임상적 연관성의 부족 및 완전하거나 부분적인 가역성을 근거로 부작용으로 간주되지 않았다.
CNS	라스미디탄 투여는 중추신경계(central nervous system; CNS)와 관련된 **떨림, 운동실조, 과소활동, 횡와, 머리 떨림, 간대성 운동 및 경련**과 같은 임상 징후와 연관이 있다.

- Seg I에서 수태능에는 영향이 없었으며, Seg II에서 태아의 무게 감소 및 골격 골화의 지연 관찰, Seg III에서 F1의 체중 감소 및 털 성장 지연이 관찰됨 (기형은 관찰되지 않음)
- 유전독성, 광독성 또는 발암성에 대한 증거를 보이지 않았음
- 약물식별, 금단증상은 관찰되지 않았으나, 0.8mg/kg/주입 라스미디탄 투여군에서 생리식용수 대비 자가 투여 횟수가 증가함. 1.0mg/kg 라스미디탄의 주입 후 평균 혈장 Cmax는 249ng/mL였고, 누적 투여 범위에 대한 평균 Cmax 수치는 160-2420ng/mL 범위로, 임상용량(200mg)의 Cmax 260ng/mL와 비교할 때, 크게 우려되지 않은 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

일차 약력학

· 라스미디탄은 인간 5-HT1F 수용체에 강력하게 결합하며 기타 5-HT 수용체 아형과의 결합 대비 높은 선택성을 보인다(보고서 CNS571 및 CLP-005c).

· 라스미디탄은 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인간 1F 수용체에 강력하게 결합하며 기타 5-HT 수용체 아형과의 결합 대비 높은 선택성을 보인다(보고서 CLP-002e- HTR).

· 인간 5-HT1F와 다른 모든 5-HT 수용체 아형들에서 라스미디탄의 대사산물은 약리학적으로 비활성 상태를 보였다(보고서 PM73).

· 라스미디탄은 삼차신경 자극에 의해 유도된 혈장 단백질의 랫드 경질막 유출을 억제했다(보고서 CNS574 및 NS22).

· 라스미디탄은 삼차신경 자극에 의해 유도된 cFos의 랫드 삼차신경 미상핵 발현을 억제했다(보고서 CNS549).

· 라스미디탄은 랫드에서 삼차신경혈관 통각을 억제했다(보고서 Goadsby- Holland - TCC).

· 라스미디탄은 마우스 삼차신경절과 삼차신경미상핵에서 자극된 CGRP 방출을 억제했다(보고서 NS23-EUMC2).

· 라스미디탄은 외인성 CGRP가 아닌, 전기자극과 캡사이신에 의해 유도된 경질동맥의 혈관확장을 억제했다(보고서 NS23-EUMC2).

이차 약력학

· 라스미디탄 및 주요 인간 대사산물은 GABAA 벤조디아제핀 부위를 제외하고 신경전달물질 패널 관련 수용체 및 부위, 이온 채널, 2차 전달자 및 뇌/내장 펩티드에 대해 방사성리간드 결합 분석에서 억제 효과를 나타내지 않았다(보고서 PR0206, TO-01-7796, 1120682, 1120681 및 1120683).

· 라스미디탄 및 그 대사산물은 GABAA 하부단위의 다양한 동형에서 작용제, 길항제 또는 양성의 알로스테릭 조절제가 아니었다(보고서 100304.DME 및 160217.DME).

· 라스미디탄 및 그 대사산물은 재조합 인간 및 랫드 CB1, CB2 수용체에 결합하지 않았다(보고서 CLP-002e-CBR).

· 라스미디탄 및 그 대사산물은 인간 도파민 전달체 (hDAT)에 결합하지 않았다(보고서 VDD4179-2016).

· 라스미디탄은 생체 외에서 토끼 복재 정맥(RSV)의 수축을 유도하지 않았다(보고서 CNS568).

· 라스미디탄은 인간 내흉동맥의 수축을 유도하지 않았다(보고서 EUMC1).

· 라스미디탄은 인간 근위부 또는 말단 관상동맥의 수축을 유도하지 않았다(보고서 EUMC1).

· 라스미디탄은 마취된 비글견에서 관상동맥 또는 경동맥의 직경 변화를 일으키지 않았다(보고서 CorDynamics-794-1503).

안전성 약리시험

· 심혈관계와 관련해, 생체 외 hERG 및 동물, 인간 ECG 데이터는 임상적으로 적절한 농도에서 라스미디탄과 관련한 QT 간격 연장의 위험성이 낮음을 시사한다. 개에서 혈압 혹은 좌심실 이온 상태에 대한 라스미디탄의 영향은 없었다. 투여 후 20분에서 120분 동안 심박수는 약하게 증가했다(보고서 DV0302).

· 라스미디탄은 랫드에서 호흡기 기능에 영향을 미치지 않았다(보고서 MN103025).

· 심각한 CNS 징후(예: 경련)는 동물에서 임상적으로 관련된 노출보다 더 높은 농도(10배 이상)의 라스미디탄을 단일 투여 후 관찰되었다(보고서 PN0216, PN0217.).

· 랫드를 대상으로 한 안전성 약리학 시험에서 신장 기능에 대한 경미한 화합물 관련 영향은 요산도, 소변 용질 배설 및 희석뇨 생성의 최소에서 경미한 수준의 증가였다(보고서 R04902).

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

5.2.1. 일차 약력학 시험

5.2.1.1. 생체 외(in vitro)

• 인간 5-HT1B 및 5-HT1D 수용체에 강력하게 결합하는 트립탄 제제와 비교할 때, 라스미디탄은 인간 5-HT1F 수용체에 강력하게 결합함

• 라스미디탄은 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인간 1F 수용체에 강력하게 결합함

표 2.6.2.3. 라스미디탄의 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인간 5-HT 수용체 아형에 대한 결합 친화도

		IC50 (nM)					
Species	**Receptor:**	**5-HT1A**	**5-HT1B**	**5-HT1D**	**5-HT1E**	**5-HT1F**	**5-HT2A**
Mouse		1803	>100000	>100000	NA	1.29	>100000
Rat		1332	>100000	>10000	NA	3.32	>100000
Rabbit		>4000	>8000	1969	893	1.57	>100000
Dog		>3000	>9000	1286	706	13.3	>100000
Human		737	>4000	>2000	731	4.87	>100000

• 인간 5-HT1F를 포함해서, 모든 5-HT 수용체 아형들에서 라스미디탄의 대사산물은 약리학적으로 비활성

표 2.6.2.2. 인간 복제 5-HT 수용체 아형(Ki, nM)에 대해 라스미디탄 및 기타 세로토닌 작용제의 결합 친화도

Compound	5-HT Receptor Subtype							
	1A	1B	1D	1E	1F	2A	2B	7
5-HT	0.076	0.53	0.30	6.64	11.0	87.5	13.7	0.45
5-CT	0.030	0.24	0.074	5004	763	660	125	0.18
Ergotamine	0.20	0.45	0.49	412	73.4	7.22	11.4	59.4
Sumatriptan	72.9	5.13	1.00	1898	28.5	>3000	>5000	639
Zolmitriptan	16.4	0.47	0.11	15.5	28.1	>3000	34629	86.5
Naratriptan	15.0	0.60	0.50	7.35	1.79	>3000	8295	1162
Rizatriptan	47.4	10.3	1.47	167	152	>3000	3078	>10000
Almotriptan	184	3.56	5.55	>5000	26.7	>3000	10789	350
Eletriptan	1.95	0.53	0.10	61.3	16.9	1155	446	199
Frovatriptan	45.8	2.69	1.65	6568	120	>3000	>5000	106
Donitriptan	11.68	0.17	0.14	1684	6639	446	806	617
Avitriptan	19.33	1.60	0.78	3517	78.3	2344	1145	753
Lasmiditan	228	1463	555	366	1.85	>30000	5977	17322
Alniditan	0.48	0.39	0.45	528	366	3741	133	55.5

약어: 5-HT = 5-하이드록시트립타민 (세로토닌); 5-CT= 5-카르복사미도트립타민; Ki = 저해 상수

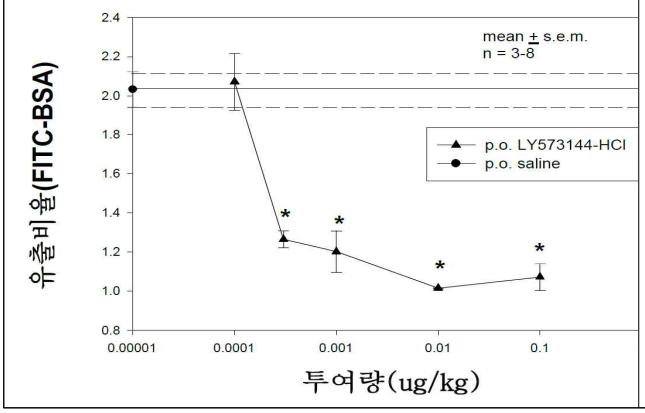
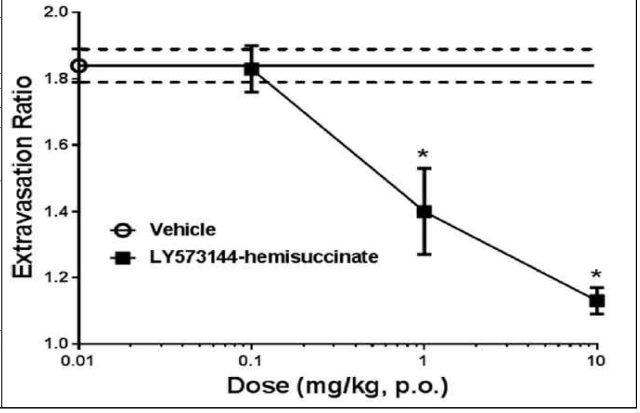
표 2.6.2.6. 인간 복제 5-HT 수용체 아형(Ki, nM)에 대해 라스미디탄 주요 대사산물의 결합 친화도

	5-HT Receptor Subtype									
	1A	1B	1D	1E	1F	2A	2B	2C	6	7
M7	>5687	>4247	>7023	>5513	>8280	>5000	>18321	>5652	>5830	>3338
M8	>2150	>1506	>2897	>3049	1753	>9459	>3359	2893	>3957	>3150
(S,S)-M18	>6939	>4911	>5500	>5655	>8043	>5000	22958	>5652	>5830	>2701
(S,R)-M18	>5687	>4246	>7023	>5513	>8280	>5000	>18321	>5652	5421	>3338

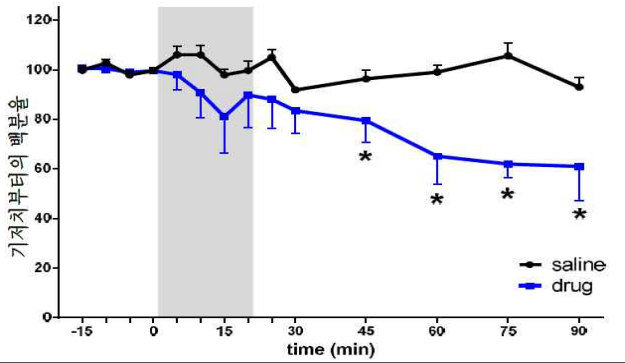
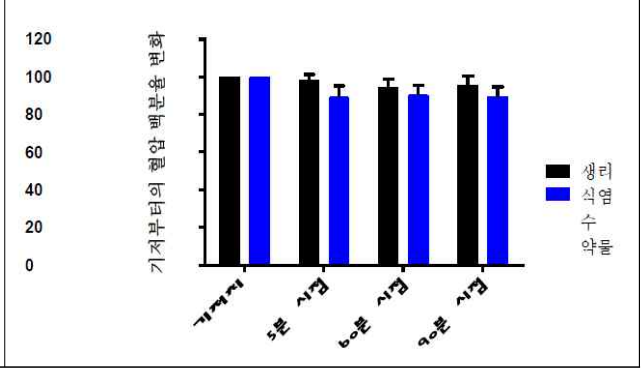
상태를 보임

5.2.1.2. 생체 내(in vivo)

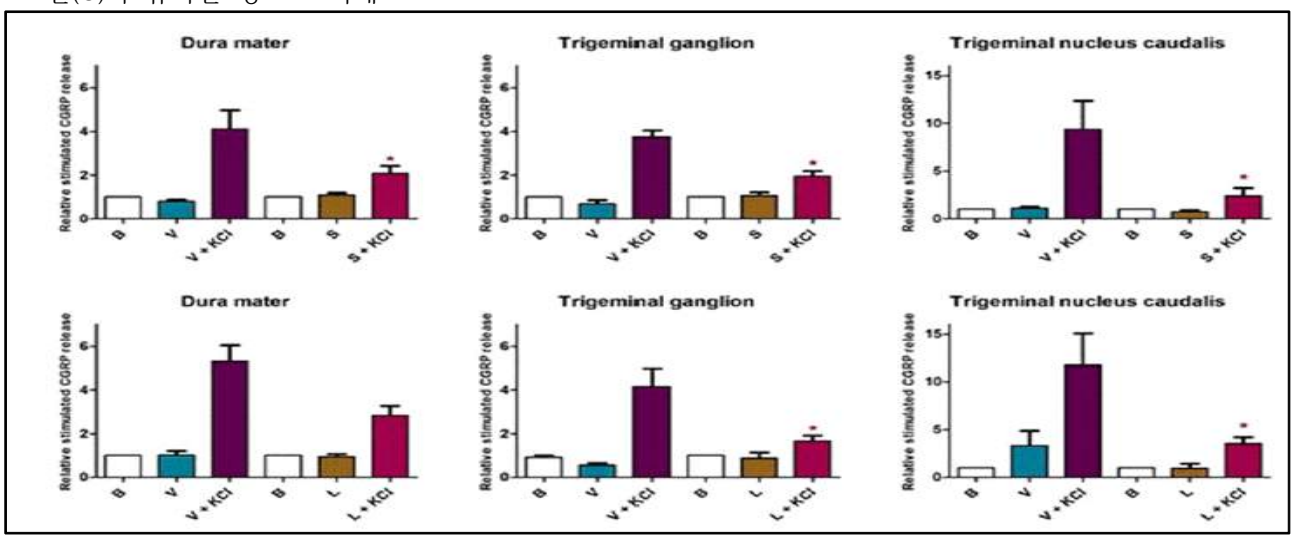
• 랫드에서 라스미디탄 투여 1시간 시점의 삼차신경 자극에 의해 유도된 혈장 단백질의 경질막 유출 억제

라스미디탄 염산염 형태로 경구투여	라스미디탄 헤미숙실산염 형태로 경구투여
	

• 랫드에서 라스미디탄 정맥투여는 삼차신경혈관(경질뇌막 혈관)에서의 통각을 억제했고, 동맥 혈압에는 유의한 영향을 주지 않음

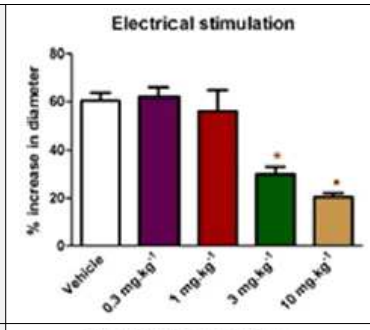
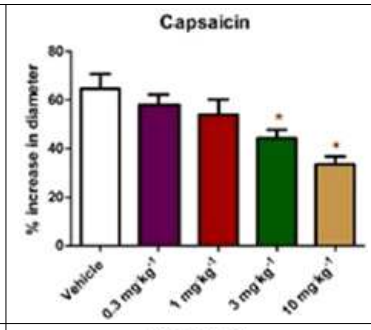
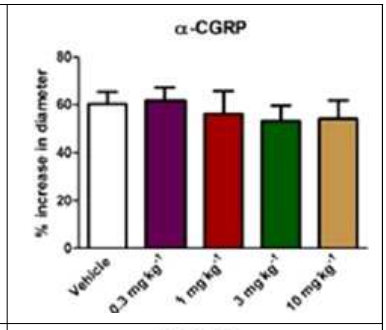
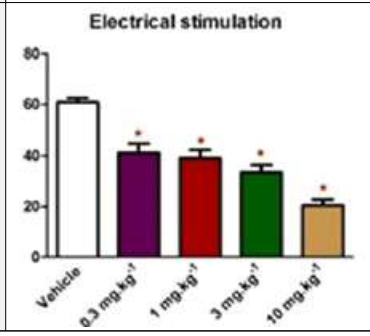
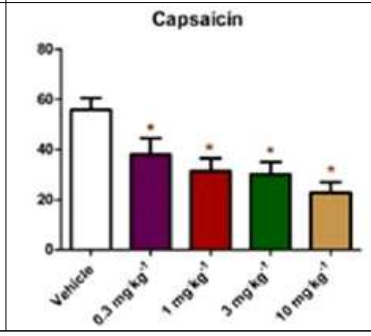
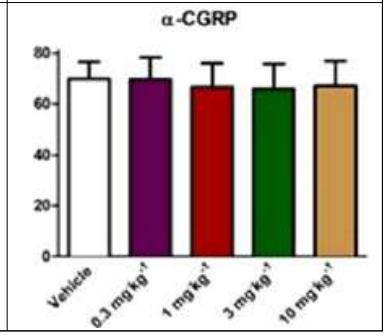
삼차신경혈관 통증 억제	혈압에서 유의한 영향 없음
	

- 라스미디탄(L)은 마우스 삼차신경절과 삼차신경미상핵에서 KCl 처리로 자극된 CGRP 방출을 수마트립탄(S)과 유사한 정도로 억제



- 비교적 고용량(3mg/kg, 10mg/kg)의 **수마트립탄**을 사용한 전치료는 관련 대조군과 비교해 **전기적 자극**(3mg/kg에서 경질 동맥 직경 증가: 30±3%, 10mg/kg: 21±2%) 및 **캡사이신**(3mg/kg: 44±, 10 mg/kg: 34±3%) 처리에서 혈관 확장을 유의하게 억제했다. 반대로, IV CGRP처리에 의한 경질 동맥 직경 반응은 수마트립탄의 모든 투여량에 대해 영향을 받지 않았다(p=0.210). 수마트립탄과 달리, 저용량 라스미디탄(그림 2.6.2.7, 우측 패널)은 관련 대조군과 비교해 전기적 자극(0.3mg/kg에서 경질 동맥 직경: 41±4%; 1mg/kg: 39±3%, 3mg/kg: 34±3%; 10mg/kg: 21±2%)과캡사이신 (0.3mg/kg: 38±7%; 1mg/kg: 31±5%; 3mg/kg: 30±5%; 10mg/kg: 23±4%) 처리에서 혈관 확장 반응이 관찰됨
  * 부형제 대비 p<0.05

수마트립탄			

			
라스미디탄			

5.3. 안전성약리시험 (CTD 4.2.1.3)

1) 심혈관계

• 생체 외 hERG 시험(보고서 LLY01_21, 100127.DME 및 090731.DME)

- 생체 외 hERG 시험에서 라스미디탄과 일부 대사체는 hERG 칼륨 전류에 대해 투여량 의존적 억제를 보이는 것 확인

· 0.1-100 uM범위 이상 농도에서 시험할 경우, IC50 50 uM 으로 1 uM의 농도에서 라스미디탄은 hERG 칼륨 전류에 대해 투여량 의존적 억제를 보이는 것 확인되었다(보고서 LLY01_21).
· M7 (10, 30, 100 및 300 uM)는 투여량 의존적으로 hEGR 채널을 억제하며, IC50은 129.8 uM이다(보고서 090731.DME).
· M8 (10, 30, 100 및 300 uM)는 투여량 의존적으로 hEGR 채널을 억제하며, IC50은 40.2 uM이다(보고서 090731.DME).
· (S,S)-M18를 10, 30 및 100 uM의 농도에서 시험할 때, (S,S)-M18의 억제 효과에 대한 IC50은 100 uM보다 더 컸다(보고서 100127.DME).
· (S,R)-M18 30 uM 농도는 hERG 전류를 9.0% 억제한다. 용해성 제한으로 더 높은 농도에서 시험이 불가능했다. 따라서, IC50은 30uM 이상이었다(보고서 090731.DME).

- 라스미디탄 임상 투여량 200mg에서, 인간 Cmax는 약 260ng/mL이었다. 라스미디탄의 결합되지 않은 부분(fu)에 대한 추정치는 인간에서 0.45이고(표 2.6.4.12), 인간에 대한 평균 비결합 최대 혈장 농도(Cmax,u)는 117ng/mL이다(0.3 uM). 따라서 생체 외 hERG IC값 (3.1uM 또는 1170ng/mL)은 인간 Cmax, u 대비 약 10배 높다. 인간 대사산물은 라스미디탄과 비교하여 hERG채널에 대해 효력이 낮고, 생체 외 hERG IC50값은 400mg까지의 임상 라스미디탄 용량에서 대사산물 대비 40배 높은 임상적 Cmax,u를 보인다.

• 개를 대상으로 한 생체 내 단일투여 심혈관계 시험 (보고서 DV0302)

- 의식이 있는 비글견을 대상으로 라스미디탄(0, 0.6, 2, 또는 6mg/kg, 20분 정맥주입) 관련 심혈관 영향에 대한 효력을 시험했다. 화합물 관련 중요한 심전도 변화는 시험 기간 내내 나타나지 않았다. 부형제 군과 비교한 모든 치료군에서 수축기, 확장기 또는 평균 동맥압에서 화합물 관련 영향은 나타나지 않았다. 6mg/kg를 투여한 동물에서 심박수는 투여 후 20분에서 120분 동안 전반적으로 약간 높게 나타났다. 좌심실 근수축 상태에서 화합물 관련 변화는 관찰되지 않았다. 본 시험에서 최대 6mg/kg농도는 무독성량(NOAEL)으로 간주되었다.

2) 중추신경계

- 라스미디탄은 수컷 CD-1 마우스를 대상으로 일련의 약리학적 시험을 통해 넓은 행동양식과 CNS특성에 대해 평가되었다. 0, 1, 4 및 12mg/kg의 라스미디탄을 정맥투여했다(9 또는 10마리 랫드/그룹). 추가적인 용량 반응 곡선을 정의하기 위해 청각놀람시험에서 0.1mg/kg 투여량을 추가로 평가했다. 라스미디탄 (12mg/kg)은 복강내 아세트산 주입에 의해 유도된 비틀림의 수를 유의하게 감소시켰고, 이는 더 높은 투여량에서 라스미디탄이 통증 민감도를 감소시킬 수 있음을 의미한다. 청각 자극에 대한 예민성에서 정맥 투여의 무작용량 (NOEL)은 0.1mg/kg미만이었고 다른 CNS와 행동양식 평가에 대한 무작용량은 4mg/kg이었다.

3) 호흡기계

- 랫드에서 호흡률, 1회 호흡량 및 투여 후 24시간까지의 분당 호흡량에 대한 라스미디탄의 잠재적 영향이 평가되었다. 수컷 Sprague Dawley(CRL:CD® SD IGS BR) 랫드(8마리/그룹)에 0, 1, 4 또는 12mg/kg를 20분간 단일 정맥투여했다. 호흡성 매개변수의 측정을 위해 랫드의 코를 실온의 공기에 노출시켜 전신 혈량계 측정기 안에 차례대로 배치한 코 노출 전용 튜브에 넣었다. 호흡 관련 매개변수 데이터는 투여 전, 투여 후 6시간(1일차) 및 투여 후 약 24시간(2일차) 시점에 수집되었다. 모든 투여량에서 호흡성 매개변수에 대한 유의한 변화는 없었다. 따라서 12mg/kg은 NOEL로 간주되었다.

4) 신장계

- 신장 기능 및 물/전해질 배설에 대한 효능을 평가하기 위해 암컷 Fischer 344 랫드(8마리/투여군)에 볼루스 주입법을 사용해 라스미디탄 0, 1, 4, 12mg/kg를 정맥투여했다. 라스미디탄 투여는 신장 기능에 대한 부작용과 관련되어 있지 않았다. 신장 기능에 대한 경미한 화합물 관련 영향은 요산도, 소변 용질 배설 및 묽은 소변 생산에 대해 일반적으로 최소에서 경미한 용량 의존적 증가를 보인다. 이러한 결과들은 변화의 정도가 낮고, 투여군의 모든 환자를 대상으로 변화의 일관성이 결여되어 있으며 변화가 혈청 전해질에서 동시에 일어나지 않기 때문에 부작용으로 간주되지 않는다.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

. 마우스에서 라스미디탄은 0.5시간의 tmax를 기반으로 빠른 흡수를 보이며, 라스미디탄 및 대사산물의 반감기는 5~7시간으로 유사한 PK를 보였으며, 대사산물/모체 비율은 M3와 M7이 가장 우세한 대사산물임을 나타냈다.

. 랫드에서 라스미디탄의 흡수는 양호했다. 라스미디탄의 절대적 생체이용률은 수컷의 경우 64%, 암컷의 경우 58%였다. 혈장 내 라스미디탄의 제거 반감기(t1/2)는 2-3시간인 반면, 방사능의 t1/2는 27-32시간

이었다. 담관에 캐뉼라를 삽입한 랫드에서 담즙 및 소변의 전체 회수율을 통해 경구투여량의 최소 76%가 흡수되었음을 확인했다.

. 개에서 라스미디탄의 흡수는 양호했다. 라스미디탄의 절대적 생체이용률은 수컷의 경우 63%, 암컷의 경우 36%였다. 혈장 내 라스미디탄의 t1/2는 3-8시간인 반면, 방사능의 t1/2는 56-85시간이었다.

. 음식은 개에서 라스미디탄의 tmax를 1.25시간에서 3.5시간으로 지연시켰으나, 라스미디탄의 노출에 대해서는 상대적으로 거의 영향을 미치지 않았다.

. 정맥투여를 통한 반복 투여 시험에서 라스미디탄 노출은 랫드와 개에서 대개 투여량에 비례해 증가했다. 14일차에 두 종의 겉보기 제거 반감기는 약 2-4시간이었다. 14일 이후 노출에서 유의한 성별 차이는 없었으며 축적의 증거도 없었다.

. 경구투여를 통한 반복 투여 시험에서 라스미디탄 노출은 마우스, 토끼 및 개에서 대개 투여량에 비례해 증가했다. 랫드에서의 노출은 투여량 비례 수준보다 낮게 증가했다. 랫드 및 토끼의 경우 일부 투여량에서 축적이 관찰되었으나 마우스 및 개의 경우에는 관찰되지 않았다. 평가한 모든 대사산물에 대한 대사산물/모체 AUC 비율은 모든 종에서 투여량 및 성별과 관계가 없었다. 모든 종에서 라스미디탄과 대사산물에 대해 성별과 관련하여 일관적인 노출 차이는 없었다.

표 2.6.4.8. 26주간 수컷 및 암컷 SD 랫드에 라스미디탄 헤미숙시네이트를 매일 경구투여한 후의 라스미디탄, M3 및 M8의 전체 평균 독성동태학 매개변수(8302172)

	Administered Dose of Lasmiditan (mg/kg)					
	10		25		75	
Parameter[a]	M	F	M	F	M	F
Lasmi AUC0-24hr (ng•hr/mL)	3860	4100	9540	11500	29800	32400
Lasmi Cmax (ng/mL)	575	541	1120	1180	2430	2570
M3 AUC0-24hr (ng•hr/mL)	1700	1550	3850	3520	10900	9780
M3 Cmax (ng/mL)	227	262	545	371	982	800
M8 AUC0-24hr (ng•hr/mL)	185	134	541	407	2420	1850
M8 Cmax (ng/mL)	18.5	13.9	46.7	30.5	147	131

표 2.6.4.11. 39주간 수컷 및 암컷 개에 라스미디탄 헤미숙시네이트를 매일 경구투여한 후의 라스미디탄, M3 및 M8의 전체 평균 독성동태학 매개변수(8204494)

	Administered Dose of Lasmiditan (mg/kg)									
	5		10		20		30		40	
Parameter[a]	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Lasmiditan										
AUC0-24hr ± SD (ng•hr/mL)	2168 ± 1693	1606 ± 588	4351 ± 1294	3802 ± 1358	8257 ± 2615	8576 ± 1990	16361 ± 2452	14374 ± 4758	21624 ± 2407	17257 ± 7897
Cmax ± SD (ng/mL)	303 ± 148	318 ± 101	611 ± 183	605 ± 132	1228 ± 184	1420 ± 279	2255 ± 625	2382 ± 540	3350 ± 568	2201 ± 1062
M3										
AUC0-24hr ± SD (ng•hr/mL)	1520 ± 716	1342 ± 460	3010 ± 1031	3465 ± 1218	5992 ± 2369	5190 ± 1024	8460 ± 2552	8936 ± 2627	14059 ± 2736	11847 ± 5657
Cmax ± SD (ng/mL)	394 ± 130	371 ± 149	804 ± 253	1034 ± 372	1380 ± 388	1278 ± 170	2011 ± 1596	2775 ± 965	3783 ± 449	2804 ± 1451
M8										
AUC0-24hr ± SD (ng•hr/mL)	566 ± 600	369 ± 197	1106 ± 332	1069 ± 425	2727 ± 2047	2112 ± 493	4698 ± 1096	4069 ± 1309	5982 ± 877	6378 ± 3649
Cmax ± SD (ng/mL)	40.2 ± 33.0	28.0 ± 9.7	74.2 ± 14.3	75.9 ± 27.1	174 ± 100	166 ± 35	308 ± 42	275 ± 64	404 ± 35	376 ± 200

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

. 랫드에서 라스미디탄의 뇌 분포는 액체-액체 추출 이후 LC-MS/MS를 통해 확인했다(B01-144). 염산염 형태의 라스미디탄 1mg/kg을 수컷 Fischer 344 랫드에게 단일 정맥투여한 이후 AUC0-∞ 수치는 혈장에서 250ng□hr/mL, 대뇌피질에서 731ng•hr/g이었다. 정맥투여 후 라스미디탄에 대한 뇌/혈장 AUC 비율은 2.9였다. 수컷 Fischer 344 랫드에게 라스미디탄 1mg/kg을 단일 경구투여한 이후 AUC0-∞ 수치는 혈장에서 158ng•hr/mL, 대뇌피질에서 409ng•hr/g이었다. 경구투여 후 라스미디탄에 대한 뇌/혈장 AUC 비율은 2.6였다.

. [14C]라스미디탄은 랫드에서 널리 분포되었다. 알비노 랫드에서 총 방사능 농도는 대부분의 기관 및 조직에서 혈액보다 높게 나타났다(예: 간, 폐, 하더선 및 신장). 수컷(고환 및 부고환)과 암컷의 생식 기관(난소 및 자궁)에서 혈액에서의 수치를 초과하는 방사능 수치가 측정되었다. 유색 수컷 랫드 눈의 포도막(Cmax 86.12μg-eq/g, AUC0-t(last) 3106.93μg-eq•hr/g)과 유색 피부에서 높은 수치의 총 방사능이 측정되었으며 이는 멜라닌 색소에 대한 방사성 약물 관련 물질의 높은 친화력을 나타낸다.

. [14C]라스미디탄을 이용한 랫드 뇌 방사능 사진촬영 시험을 통해 뇌하수체, 솔방울샘 및 뇌척수액에서 최고 농도의 방사능을 확인했다. 투여 1시간 후 전체 뇌에 분포된 방사능은 [14C]라스미디탄이 혈액-뇌장벽을 통과했음을 나타낸다. 전체 뇌에서 측정한 [14C]라스미디탄의 농도는 약 1100ng-eq/g이었으며 농도 범위는 700ng-eq/g(뇌량)-1200ng-eq/g(피질) 사이였다. 최고 방사능 농도는 뇌척수액(약 4000ng-eq/g), 솔방울샘 및 뇌하수체(각각 약 11000과 18000ng-eq/g)에서 측정되었다. 최종 희생 시 평균 혈장 및 혈액의 총 방사능 농도는 각각 904와 922ng-eq/g이었다.

. 마우스, 랫드 및 개의 혈장 내 라스미디탄 단백질 결합 범위는 42-55%였다. 원숭이 혈장 내 단백질 결합 범위는 86-90%였다.

표 2.6.4.12. 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 인간 혈장에서 [^{14}C]라스미디탄의 단백질 결합 평균 백분율(7874-123)

	Mean Percentage Bound ± SD[a]				
Species	**15 ng/mL**	**75 ng/mL**	**150 ng/mL**	**250 ng/mL**	**500 ng/mL**
Mouse	48.3 ± 7.4	47.0 ± 2.4	46.8 ± 2.6	44.8 ± 1.7	50.2 ± 1.5
Rat	53.7[b] ± NC	50.1 ± 2.0	47.3 ± 2.7	49.6 ± 1.4	46.8 ± 3.6
Dog	55.3[b] ± NC	48.4 ± 3.0	44.5 ± 2.8	44.6 ± 5.0	41.8 ± 2.8
Monkey	89.7 ± 1.2	86.2 ± 1.7	86.4 ± 0.4	87.0 ± 0.3	87.0 ± 0.6
Human	60.1 ± 1.2	58.8 ± 3.6	55.3 ± 3.3	55.0 ± 2.6	55.1 ± 2.7

. 임신한 랫드에서 임신 18일차에 [14C]라스미디탄 헤미숙신산 100mg/kg을 단일 경구투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 시점당 1마리의 동물을 희생시켜 QWBA를 통해 모체 및 태아 조직에서의 태반 통과 및 조직 분포를 조사하였을 때, 태아 조직 내 최고 방사능 농도는 1-2시간에 발생하였으며 태아 부신, 태아 척수, 태아 뇌, 태아 간 및 태아 심근에서 가장 높게 나타났다(범위 38100-22400ng 당량 [14C]라스미디탄/g) 또한 [14C]라스미디탄 관련 방사능은 양막과 태반으로 분포하여 2시간 시점에 최고 방사능 농도가 발생했다(각각 66900 및 27700ng-eq/g). 모체혈액/태아혈액 비율은 1.38 대 0.875였으며 초기 시점에 가장 높았다. 수집 기간 동안 태아 조직으로부터 방사능이 제거된 증거가 있었으나, 투여 24시간 후의 최종 샘플링 시점에 모든 태아 조직에서 방사능이 검출되었다.

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

. 라스미디탄은 생체 외 및 생체 내에서 많은 대사산물로 광범위하게 대사하였으며 종 간 대사 경로는 유의하게 중복되었다. 관찰된 주요 생체 내 변환 경로는 N-탈메틸화(M1), N-산화(M2 - 트랜스 이성질체,

M3 - 시스 이성질체), 피페리딘 고리 산화(M7) 및 케톤 환원(M8)을 포함한다.

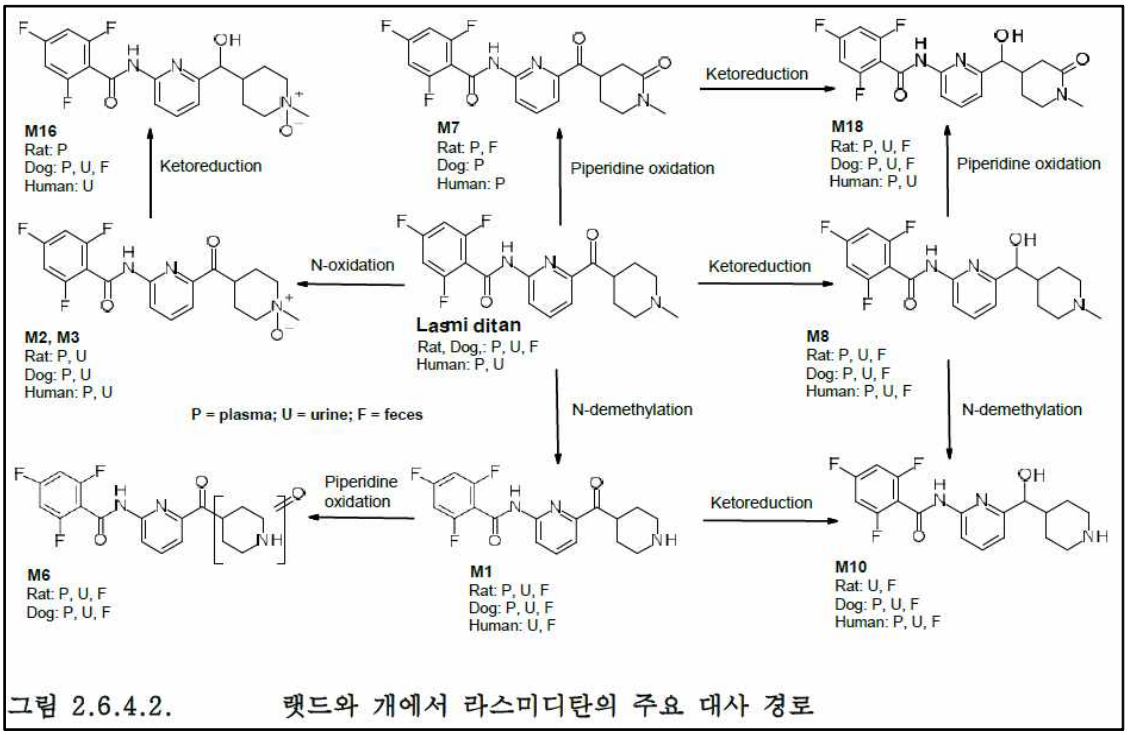


그림 2.6.4.2. 랫드와 개에서 라스미디탄의 주요 대사 경로

. 반복 투여 시험에서 3개의 일차 대사산물(M3, M7 및 M8)과 2개의 이차 대사산물((S,R)-M18 및 (S,S)-M18)을 측정했다. 라스미디탄에서 M8 및 M18으로의 생체 내 변환은 키랄 중심을 도입했고 M8의 (S)-이성질체는 모든 종에서 우세했다. (S,R)-M18 대 (S,S)-M18 부분입체 이성질체의 존재에 종특이적 차이가 확인되었다.

. 대사산물 M3는 마우스, 랫드 및 개의 주요 순환 대사산물인 반면, M8은 토끼에서 가장 많은 순환 대사산물이었다. M1은 랫드와 개에서 배설되는 주요 대사산물이었다.

. 인간의 순환 대사산물(M3, M7, (S)-M8, (S,R)-18 및 (S,S)-M18)은 마우스, 랫드 및 개에 모두 존재했다.

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

. [14C]라스미디탄의 전체 회수율은 랫드의 경우 90%를 초과했으며, 개의 경우 76-88%이었다. 두 종 모두에서 경구 및 정맥투여 후 대부분(57~61%)의 방사능은 소변으로 배설되었다. 랫드에서 경구투여량의 28%는 담즙으로 배설되었다. [14C]라스미디탄을 정맥투여한 후 대변 내 유의한 농도의 방사성탄소가 확인된다는 사실은 담즙 배설이 개에도 관련되어 있음을 시사한다.

. [14C]라스미디탄은 수유 중인 랫드의 모유로 배설되었으며, 방사능의 최고 평균 농도는 혈액 및 혈장의 경우 투여 후 1시간, 모유의 경우 투여 후 4시간에 관찰되었다. 모유/혈장 AUC 비율은 약 3이었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- **자료제출증명서 제출, 미국 허가 2019.10.11.**
- **국내 가교임상시험 실태조사 완료** : 임상정책과-6496호(2021.12.17.) 등

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

• 임상시험성적자료: 총 24건, 1상 19건, 2상 2건, 3상 3건(확증 2건, 공개 1건)

- 1상; BA 1건, PK 6건(건강한 성인 5건, 환자 1건), 내인성인자 4건, 외인성인자 3건, PD 5건

단계	임상시험번호; 시험목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
1상				
BA	COL MIG-104: 라스미디탄 200mg의 공복 및 식후 조건에서의 생체 이용률을 비교	단회, 공개, 2X2	라스미디탄 정제 200mg, 공복/식후	30명
PK	H8H-BD-LACA: LY573144를 단일 정맥 투여한 건강한 피험자를 대상으로 투여량 증가 시 안전성, 내약성, 약동학 연구	단회, 공개	Part 1: 0.1~20mg, IV Part 2: 30~180mg, IV	Part1 : 24명 Part2 : 16명
PK	COL MIG-102: COL-144의 절대 생체 이용률 평가를 위한 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 투여량 증가 연구를 통한 건강한 대상자 교차 치료군의 COL-144 구강 및 설하 복용의 안전성, 내약성 및 약동학 비교	코호트1 / 코호트2 / 코호트3 / 코호트4 / 코호트5 / 코호트6 / 코호트7		
		용량: 25mg, 50mg / 1mg, 2mg / 100mg, 200mg / 4mg, 8mg / 16mg, 32mg / 300mg, 400mg / 100mg, 400mg		
		경로: 경구 / 설하 / 경구 / 설하 / 설하 / 경구 / 경구		
		예수: 8명 / 8명 / 8명 / 8명 / 8명 / 8명 / 8명		
PK	COL MIG-103; 건강한 피험자에 대한 경구투여 용액 및 정제 COL-144의 생체 이용률과 약동학을 평가	Part 1 : 단회, 단일맹검, 2X2 건강한 남성 Part 2 : 단회, 단일맹검, 2X2 동일한 수의 남성과 여성	Part 1: COL-144 200mg, 정제 또는 액제 (상응 위약) Part 2: COL-144 정제 50mg, 400mg (상응 위약)	Part1 : 28명 Part2 : 28명(남성 14명; Part1 참여자)
PK	COL MIG-110: 건강한 남녀 대상자에게 [14C]-라스미디탄 단일 경구투여 후 흡수, 대사, 배설 조사	단회, 공개	[14C]-라스미디탄 200mg(약 100 μCi) 액제	8명
PK	H8H-MC-LAHE; 라스미디탄의 다중 증량투어, 안전성, 내약성, 약동학 및 약물간 상호작용 연구	반복, 맹검 Part1 : 200mg Part2 : 400mg	Part1 : 라스미디탄 정제 200mg 또는 위약, 1일 1회, 7일 반복 Part2 : 라스미디탄 정제 400mg 또는 위약, 1일 1회, 7일 반복	Part1 : 40명 Part2 : 30명
PK	H8H-MC-LAHC: 편두통 발병 시기 및 발병 사이 기간에 편두통 환자에게 나타나는 라스미디탄의 약동학 평가	공개 2회 단일투여	라스미디탄 정제 200mg	16명
내인성	COL MIG-113: 정상 및 신장 기능 질환 피험자에 대한 라스미디탄 1상, 다기관, 공개, 병용 집단 적응 약동학 단일 경구투여 시험	단회, 공개, 비무작위, 평행	라스미디탄 정제 200mg	16명 (정상 8명, 중증 8명)
내인성	COL MIG-114: 정상 및 간 기능 질환 피험자에 대한 라스미디탄 1상, 다기관, 공개, 평행 그룹, 약동학 단일 경구투여 시험	단회, 공개, 비무작위, 평행	라스미디탄 정제 200mg	24명 (정상 8명, 경증 8명, 중등증 8명)
내인성	H8H-MC-LAHA: 건강한 대상자에 투여된 라스미디탄의 약동학, 안전성, 내약성에 대한 연령의 영향	단회, 1군; 고령자, 이중눈가림, 2X2 2군; 젊은 대상자, 공개	1군; 라스미디탄 정제 200mg 또는 위약, 2군; 라스미디탄 정제 200mg	35명 (1군 18명, 2군 17명)
내인성	H8H-MC-LAIG: 고령의 건강한 대상자에 대한 라스미디탄의 심혈관 효과 조사를 위한 시험	단회, 맹검, 위약 대조, 3X3	라스미디탄 200mg(2정), 100mg(1정), 위약(1정 혹은 2정)을 1일, 3일, 5일차에	36명

				단회 투여	
외인성	COL MIG-118: 건강한 남녀 대상자에게 라스미디탄 단일 경구투여 시 수마트립탄(이미티렉스)의 단일 경구투여와의 병행 효과를 평가	이중눈가림, 위약 대조, 3X3		A; L200mg+L위약 B; S100mg+L위약 C: L200mg+S100mg	42명
외인성	H8H-MC-LAHU: 건강한 대상자에게 라스미디탄 단일 경구투여 시 수마트립탄 단일 경구투여와의 병행되었을 때의 심혈관 효과를 평가	이중눈가림, 위약 대조, 2X2		A; S100mg+L위약 B: L200mg+S100mg	40명
외인성	H8H-MC-LAHT: 건강한 대상자에게 라스미디탄을 토피라메이트와 투여했을 시의 안전성, 내약성, 약동학 평가	고정순서, 단일군, 공개 시험과 맹검(위약대조)		1일; L200mg 또는 위약 3일~13일; T 14일; L200mg 또는 위약을 T와 병용	30명
PD	COL MIG-106: 건강한 정상 지원자들의 모의주행능력에 라스미디탄이 미치는 영향을 평가	이중눈가림, 위약 대조, 5X5		A; 라스미디탄 50mg B; 라스미디탄 100mg C: 라스미디탄 200mg D; 알프라졸람1mg E; 위약	80명
PD	H8H-MC-LAHD: 프로프라놀롤을 경구투여 받는 건강한 대상자들의 심박수의 혈압에 라스미디탄이 미치는 영향	공개, 고정순서, 단일군		1일; 라스미디탄 200mg 4일~10일; 프로프라놀론 * 9일; L200mg과 프로프라놀론 병용	44명
PD	COL MIG-105: 건강한 대상자의 심혈관 탈분극, 재분극 기간 및 여타 심혈관 안전성 매개변수에 라스미디탄의 두 가지 경구투여량(100mg, 400mg)이 미치는 영향과 목시플록사신 400mg과 위약이 미치는 영향 평가	이중눈가림, 위약 대조, 4X4		A; 라스미디탄 100mg B; 라스미디탄 400mg C: 목시플록사신 400mg D; 위약	56명
PD	H8H-MC-LAIF: 건강한 정상 지원자들의 모의주행능력에 라스미디탄의 지속 기간이 미치는 영향을 평가	이중눈가림, 위약 대조, 4X4		A; 라스미디탄 100mg B; 라스미디탄 200mg C: 디펜히드라민50mg D; 위약	68명
PD	H8H-MC-LAHB: 라스미디탄의 남용 가능성을 평가하기 위한 무작위, 대상자와 시험자 모두 눈가림 조건의 위약과 활성 약 대조 시험	자격 단계	이중눈가림, 위약 대조, 2X2	알프라졸람2mg 또는 위약	96명
		치료 단계	이중눈가림, 위약 대조, 5X5	A; 라스미디탄 100mg B; 라스미디탄 200mg C: 라스미디탄 400mg D; 알프라졸람2mg E; 위약	58명
2/3상					
2상	COL MIG-201: 편두통의 급성 치료에서 COL-144 (LY573144) 정맥투여에 대한 위약 대조, 집단 순차, 적응 치료 할당 시험	전향적, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 단일투여		COL-144 3mg/mL 용액, 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 30mg, 45mg, 60mg, 위약	130명
2상	COL MIG-202: 편두통의 급성 치료에서 COL-144 경구투여에 대한 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조, 평행 집단 투여 범위 시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 단일투여		COL-144 정제(50mg, 100mg, 200mg, 또는 400mg) 또는 위약	512명 (군 당 약 100명)
3상	COL MIG-301: 급성 편두통 치료에 대해 위약과 비교한 라스미디탄(100mg, 200mg) 두 투여량의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 집단 시험 (SAMURAI)	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 8주 동안 2회까지 투여 가능		라스미디탄 100mg, 라스미디탄 200mg, 위약	2,231명 (ITT 1,545명 Safety 1,856명)
3상	COL MIG-302: 급성 편두통 치료에 대	다기관, 무작위,		라스미디탄 50mg,	3,005명

	해 위약과 비교한 라스미디탄(50mg, 100mg, 200mg) 세 투여량의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행 집단 시험 (SPARTAN)	이중눈가림, 위약대조, 8주 동안 2회까지 투여 가능	라스미디탄 100mg, 라스미디탄 200mg, 위약	(ITT 2,310명 Safety 2,583명)
3상	COL MIG-305: 장기 연장 시험	다기관, 공개, 12개월	라스미디탄 100mg, 라스미디탄 200mg	2,116명

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

• **식이영향(104/LAHR)** : 고지방 식사와 함께 라스미디탄을 병용 투여한 후 라스미디탄 노출은 **Cmax 및 AUC에서 공복 조건 대비 각각 22% 및 19%까지 증가**, 임상적으로 유의하지 않음. **Tmax 66% 연장**됨

표 2.7.1.13 식후/공복 조건에서 투여한 라스미디탄 200mg의 약동학 매개변수에 대한 통계적 분석 - 시험 104/LAHR

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS means (90% CI) fed/fasted
Cmax (ng/mL)	200 mg lasmiditan fed	30	365.1	1.216 (1.052, 1.405)
	200 mg lasmiditan fasted	30	300.2	
AUC(0-tlast) (h·ng/mL)	200 mg lasmiditan fed	30	2097.9	1.186 (1.099, 1.278)
	200 mg lasmiditan fasted	30	1769.5	
AUC(0-∞) (h·ng/mL)	200 mg lasmiditan fed	30	2116.5	1.187 (1.102, 1.279)
	200 mg lasmiditan fasted	30	1782.9	
tmax (h)	200 mg lasmiditan fed	30	2.50 (1.00, 8.00)	
	200 mg lasmiditan fasted	30	1.50 (1.00, 4.00)	

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

• **약동학**

흡수	▪ 임상 투여량 범위인 50-200mg에서 라스미디탄의 절대 생체이용률은 각각 **50-58%**인 것으로 추정된다(집단 PK 분석). ▪ 편두통 환자의 경우, 편두통 발작 동안(1.77 시간) 또는 발작 사이의 기간(2.08 시간) 동안 tmax 중앙값은 유사하게 나타났다. ▪ 음식은 라스미디탄의 노출에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
분포	▪ 라스미디탄의 인간 혈장 단백질 결합은 55-60%였으며 임상적으로 관련된 범위(15-500 ng/mL)에서 농도와 관련이 없었다. ▪ 라스미디탄에 대해 추정된 분포 용적(중앙+ 말초)은 304L(집단 PK 분석)로 조직으로의 약물 분포를 시사했다.
대사	▪ 라스미디탄은 주요 생체 내 변환 경로로서 M8에 대한 케톤 감소와 함께 비-시토크롬 P450(CYP) 효소에 의해 포괄적 간 및 간외 대사작용을 한다. 피페리딘 고리-질소에 인접한 α- 탄소의 산화는 락탐(M7)을 형성하고, M18은 M7 및 M8 경로의 조합을 포함한다. ▪ 라스미디탄(13.1%) 및 주요 순환 대사산물인 M7 (7.7%), M8 (47.5%) 및 [S,R]-M18 (10.5%)은 인간 혈장에서 약물 관련 노출의 대부분(78.8%)을 구성한다.
배설	▪ [14C]-라스미디탄 200mg을 단회 경구투여한 후, 총 방사능의 약 95%가 소변 및 대변에서 배설되는 라스미디탄 관련 물질의 각각 약 87%와 8%로 회수되었다(110/LAHH 시험). o 변형되지 않은 라스미디탄은 소변으로 배출된 투여량의 단 2.91%만을 차지한다. o 소변 내 대부분의 라스미디탄 량은 M8이었다(66%). ▪ 추정되는 전신제거율은 66.2L/시간이었다(집단 PK).

H8H-BD-LACA: LY573144를 단일 정맥 투여한 건강한 피험자를 대상으로 투여량 증가 시 안전성, 내약성, 약동학 연구

- 20분간 0.5-60mg을 정맥투여 한 후 Cmax 및 AUC의 투여량 비례 증가가 관찰, 60mg 이상의 투여량을 1시간 동안 정맥주입한 후 투여량 보정한 기하평균비(Rdnm)는 1보다 약간 낮았다. 그러나 Rdnm의 90% CI는 1이 포함되었기 때문에 라스미디탄 노출의 증가는 거의 투여량 비례적임

Infusion Time (h)	Dose Range (mg)	PK Parameter	Slope Estimate (90% CI)	Increase in Exposure per Doubling of Dose	Dose Proportionality Ratio
0.33	0.5 to 60	Cmax (ng/mL)	1.03 (0.95, 1.10)	2.04 (1.93, 2.14)	34.3
		AUC(0-∞) (ng*h/mL)	1.08 (1.03, 1.13)	2.12 (2.05, 2.19)	14.6
1	60 to 180	Cmax (ng/mL)	0.75 (0.38, 1.12)	1.68 (1.30, 2.18)	1.77
		AUC(0-∞) (ng*h/mL)	0.89 (0.69, 1.09)	1.85 (1.61, 2.19)	3.11

COL MIG-102: COL-144의 절대 생체 이용률 평가를 위한 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조, 투여량 증가 연구를 통한 건강한 대상자 교차 치료군의 COL-144 구강 및 설하 복용의 안전성, 내약성 및 약동학 비교

- 라스미디탄 용액 25-400mg의 투여량 범위에서 Cmax 및 AUC의 기하평균 수치는 투여량 의존적으로 증가했다.
- 설하투여 후 PK는 경구투여 후 PK와 유사했다.

COL MIG-103; 건강한 피험자에 대한 경구투여 용액 및 정제 COL-144의 생체 이용률과 약동학을 평가

- 라스미디탄 정제 50mg, 400mg 및 액제 200mg을 투여한 약동학 결과에서 50-400mg의 투여량 범위에서 Cmax 및 AUC(0-∞)의 기하평균 수치는 투여량 의존적으로 증가했다.

COL MIG-110: 건강한 남녀 대상자에게 [14C]-라스미디탄 단일 경구투여 후 흡수, 대사, 배설 조사

- 경구투여 후 라스미디탄은 중앙값 tmax 수치 **2.02시간으로 흡수**되었고 기하평균 **t1/2은 4.12시간**으로 급속히 제거되었다. 혈장 및 전혈의 총 방사능은 각각 2.52와 3.00시간으로 유사한 중앙값 tmax 수치에서 최대치에 도달한 다음, 각각 9.60 및 11.40시간의 기하평균 t1/2 수치로 감소했다.
- LC-MS/MS를 통해 혈장 내에서 다섯 가지의 대사산물인 M8, [S,R]-M18, M7, [S,S]-M18 및 M3를 정량화했고 이들은 총 혈장 방사능에서 각각 **47.5%, 10.5%, 7.7%, 2.1% 및 0.5%**를 차지했다.
- 총 방사능의 **주요 배설 경로는 소변**이었다. **소변 내 약물 관련 물질의 높은 회수율(86.8%)**은 라스미디탄의 양호한 흡수를 나타낸다.

H8H-MC-LAHE; 라스미디탄의 다중 증량투어, 안전성, 내약성, 약동학 및 약물 간 상호작용 연구

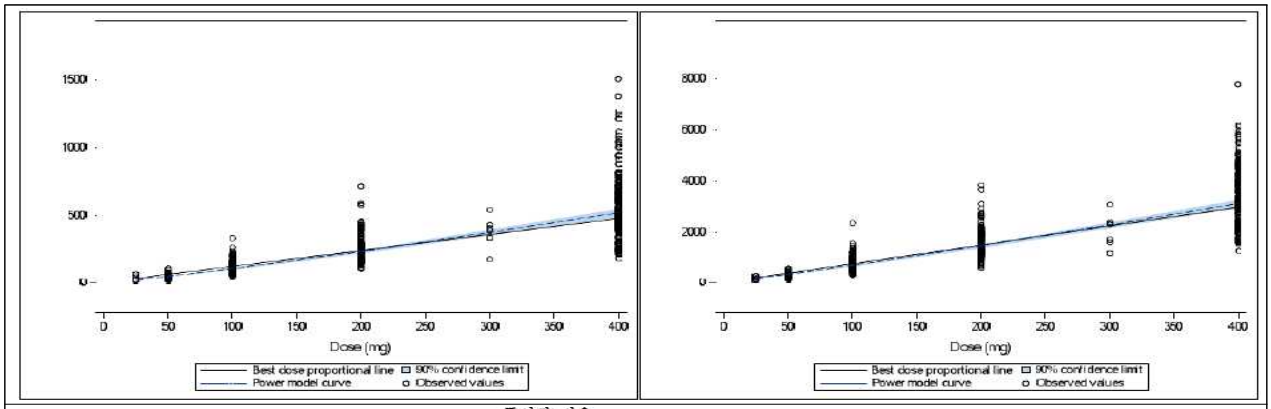
- 라스미디탄 정제 200mg과 라스미디탄 정제 400mg을 1일 1회, **7일 반복**투여 하였을 때, 라스미디탄의 혈장 농도는 투여 약 2시간 후 최대치에 도달, **축적은 관찰되지 않음**. 투여량은 비례적으로 증가함

H8H-MC-LAHC: 편두통 발병 시기 및 발병 사이 기간에 편두통 환자에게 나타나는 라스미디탄의 약동학 평가

- 편두통 발작은 라스미디탄의 전반적인 노출에 대해 거의 영향을 미치지 않음 (발작 사이 기간과 비교해 Cmax는 2.6% 감소했고, $AUC_{(0-\infty)}$은 9.5% 증가)

Parameter	Units	During Migraine Attack (Period 1) (N=16)	During Interictal Period (Period 2) (N=16)	During Interictal Period (Period 2): During Migraine Attack (Period 1) (90% CI)	
		Geometric LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean	
AUC(0-tlast)	ng·h/mL	1545	1591	1.03 (0.915, 1.16)	
AUC(0-∞)[a]	ng·h/mL	1513	1656	1.09 (0.994, 1.21)	
Cmax	ng/mL	233	227	0.976 (0.863, 1.10)	
		Median		Median Difference (90% CI)	p-value
tmax	h	1.77	2.08	0.550 (-0.500, 1.03)	0.342

* 건강한 대상자에게 경구투여 후 라스미디탄 PK 데이터를 평가했고(102/LAHS, 103/LAHQ, 105/LAHP, LAHB 시험), 분석에서 모두 통합하여 25-400mg의 투여량 범위에서 투여량 비례성을 평가하였을 때, 라스미디탄 Cmax 및 AUCinf 의 기하평균 수치는 투여량 비례 수치보다 더 높은 수준으로 증가했다.



투여량 비율

Analyte	Dose Range (mg)	PK Parameter		Normalized Geometric Means (90% CI)		Increase per doubling the dose	CVw(%)	CVb(%)	DP Ratio
LY573144	25-400	AUC(0-inf)	(ng*hr/mL)	1.36	(1.29, 1.43)	2.16(2.13,2.19)	15.0	36.2	5.7
	25-400	Cmax	(ng/mL)	1.59	(1.46, 1.72)	2.24(2.20,2.29)	24.1	36.6	3.1
	50-200	AUC(0-inf)	(ng*hr/mL)	1.20	(1.13, 1.28)	2.19(2.12,2.26)	15.1	37.9	3.5
	50-200	Cmax	(ng/mL)	1.34	(1.22, 1.47)	2.31(2.21,2.42)	22.9	36.7	2.2

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 신기능 장애(113/LAHN)

- 중증 신장애(eGFR <30mL/분/1.73m^2)는 라스미디탄의 PK에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았으며, 용량 조절은 필요하지 않음

표 2.7.2.10. 라스미디탄 약동학에 대한 신장애의 영향 - 시험 113/LAHN

Study (Intrinsic Factor Evaluated)	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison (Test/Reference)	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	
113/LAHN (Renal Impairment)	C_{max} (ng/mL)	Normal renal function 200 mg	8	259	Severe/Normal	1.13	(0.806, 1.58)	
		Severe renal impairment 200 mg	8	293				
	AUC(0-∞) (ng·hour/mL)	Normal renal function 200 mg	8	1600	Severe/Normal	1.18	(0.851, 1.64)	
		Severe renal impairment 200 mg	8	1890				
	AUC(0-t_{last}) (ng·hour/mL)	Normal renal function 200 mg	8	1580	Severe/Normal	1.18	(0.848, 1.63)	
		Severe renal impairment 200 mg	8	1870				
	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Median	Difference (Test/Reference)	Median of Difference	90% CI	p-value
	t_{max} (h)	Normal renal function 200 mg	8	2.50	Severe/Normal	0.375	(-0.50, 1.25)	0.4684
		Severe renal impairment 200 mg	8	1.78				

• 간기능 장애(114/LAHF)

- 경증(Child Pugh A) 및 중등증 간장애(Child Pugh B)는 라스미디탄의 PK에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았으며, 용량 조절은 필요하지 않음

• 연령(LAHA)

표 2.7.2.9. 라스미디탄 약동학에 대한 간장애의 영향 - 시험 114/LAHF

Study (Intrinsic Factor Evaluated)	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison (Test/Reference)	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	
114/LAHF (Hepatic Impairment)	C_{max} (ng/mL)	Normal hepatic function 200 mg	8	220	Mild/Normal	1.19	(0.785, 1.79)	
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	261	Moderate/Normal	1.33	(0.901, 1.98)	
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	294	Mild/Moderate	0.889	(0.538, 1.47)	
	AUC(0-∞) (ng·hour/mL)	Normal hepatic function 200 mg	8	1610	Mild/Normal	1.11	(0.778, 1.60)	
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	1790	Moderate/Normal	1.35	(0.837, 2.17)	
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	2170	Mild/Moderate	0.826	(0.499, 1.37)	
	AUC(0-t_{last}) (ng·hour/mL)	Normal hepatic function 200 mg	8	1590	Mild/Normal	1.10	(0.767, 1.59)	
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	1750	Moderate/Normal	1.31	(0.816, 2.12)	
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	2080	Mild/Moderate	0.840	(0.509, 1.39)	
	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Median	Difference (Test/Reference)	Median of Difference	90% CI	p-value
	t_{max} (h)	Normal hepatic function 200 mg	8	2.52	Mild - Normal	-0.875	(-1.75, 0.00)	0.1315
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	2.00	Moderate - Normal	-1.38	(-2.00, 0.75)	0.0079
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	1.38	Mild - Moderate	0.625	(0.00, 1.25)	0.2045

- 청년층 대상자와 비교해 노년층 대상자에서 라스미디탄 AUC가 통계적으로 유의하게 증가(**AUC[0-∞] 26% 증가**)했으며, 노년층 대상자에서 관찰된 이러한 증가는 **CL/F 감소(80.5 대 102L/시간)**와 약간 **길어진 t1/2 (5.46 대 4.10시간)**에 의한 것일 수 있다.

표 2.7.2.8. 라스미디탄 약동학에 대한 연령의 영향 - 시험 LAHA

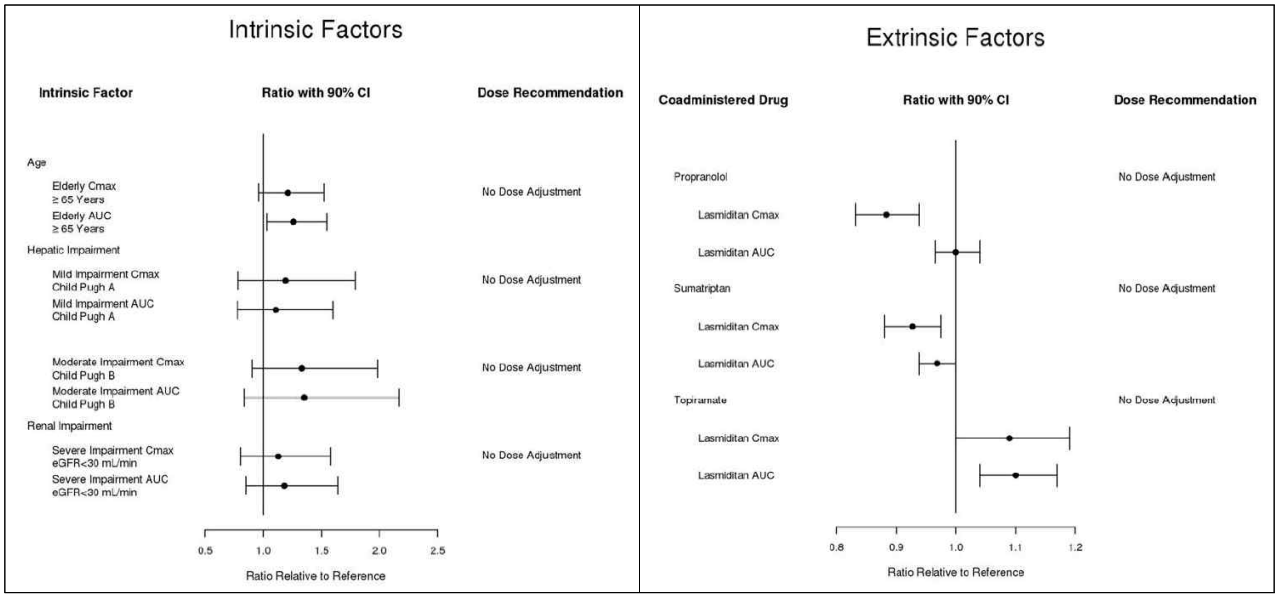
Study (Intrinsic Factor Evaluated)	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison (Test/Reference)	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	
LAHA (Age)	C_{max} (ng/mL)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	368	Elderly/Young	1.21	(0.962, 1.52)	
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	304				
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	2480	Elderly/Young	1.26	(1.03, 1.55)	
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	1970				
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	2460	Elderly/Young	1.27	(1.03, 1.56)	
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	1940				
	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Median	Difference (Test/Reference)	Median of Difference	90% CI	p-value
	t_{max} (h)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	2.00	Elderly/Young	0.50	(0.00, 0.50)	0.0254
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	2.00				

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• **약물-약물상호작용(DDI)**

Propranolol (LAHD)	1일; 라스미디탄 200mg, 4일~10일; 프로프라놀론 (9일; 라스미디탄 200mg과 프로프라놀론 병용) - 약동학적 상호작용 없음(**90% CI는 무영향 한계인 0.8-1.25 내**), 프로프라놀롤과 라스미디탄을 병용투여한 경우 **맥박수는 최대 평균 19.3bpm 감소**했다(즉, 프로프라놀롤 단회투여시에 비해 **5.1bpm 더 감소**)
Sumatriptan (LAHI/ LAHU)	**LAHI** : 3X3 (A; L200mg+L위약, B; S100mg+L위약, C: L200mg+S100mg) **LAHU** : 2X2 (A; S100mg+L위약, B: L200mg+S100mg) - 약동학적 상호작용 없음(**90% CI는 무영향 한계인 0.8-1.25 내**) - 약력학적 상호작용으로 신장 영향을 위해 혈청 크레아티닌 측정, 위약과 비교해 라스미디탄을 투여한 후 첫 24시간 동안 **혈청 크레아티닌의 일시적이고 적당한 증가(최대 증가 6.9μmol/L 또는 mg/dL)**와 **크레아티닌 신장 제거율의 경미한 감소(평균 11%)가 관찰**되었다. 최대 혈청 크레아티닌은 라스미디탄 투여 후 약 12시간에 관찰되었으며 투여 후 48시간까지 정상화되었다.
Topiramate (LAHT)	1일; L200mg 또는 위약, 3일~13일; T, 14일; L200mg 또는 위약을 T와 병용 - 약동학적 상호작용 없음(**90% CI는 무영향 한계인 0.8-1.25 내**)

CYP Substrates (Caffeine, Tolbutamide, and Midazolam) (LAHE)	1일~7일; 라스미디탄 200mg, 3일과 7일; Cocktail (100 mg caffeine, 500 mg tolbutamide, and 2 mg midazolam) - 약동학적 상호작용 없음(**90% CI는 무영향 한계인 0.8-1.25 내),** 다만 라스미디탄과 병용 투여 시, 카페인 및 톨부타미드의 중앙값 tmax는 각각 0.5시간에서 1시간, 2.78시간에서 4시간으로 증가



6.4.5. 약력학시험(PD)

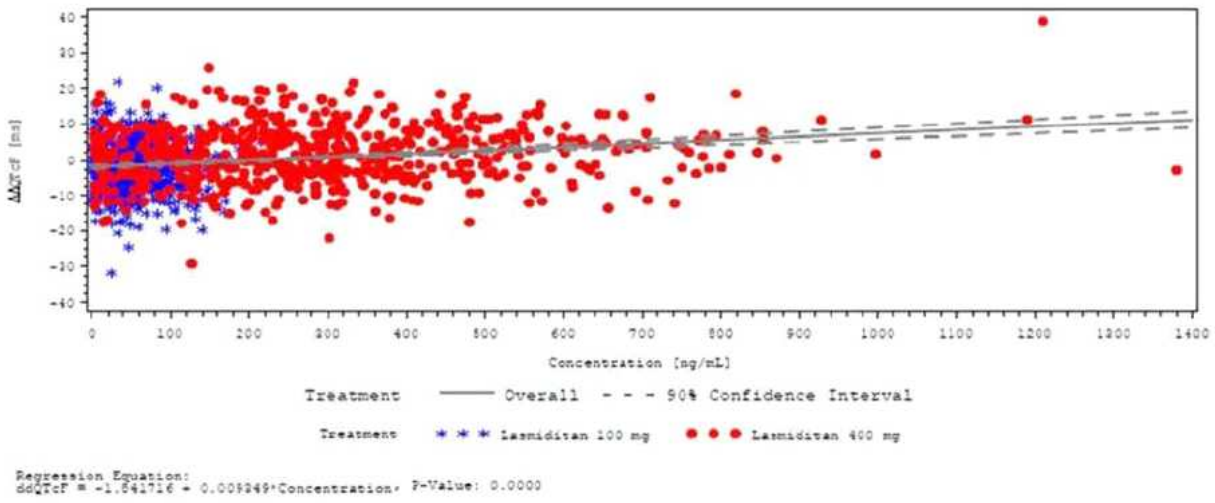
• 심장 재분극에 대한 영향(105/LAHP)

- 400mg(최대 일일 권장량의 2배) 용량의 라스미디탄은 표면 ECG의 QT 간격 연장으로 측정된 영향인 심장 재분극을 지연시키지 않았다.

· 대부분의 시점에서 ΔΔQTcF가 약간 감소했음에도 불구하고, 1차 분석에서 위약에서 라스미디탄의 두 가지 투여에 대한 QTcF의 차이에서 양면 90% CI의 상한이 12가지 **모든 시점에서 10밀리초 이하**였기 때문에, 영가설(즉, 라스미디탄 [100 또는 400mg] 및 위약 간의 평균 QTcF의 차이는 10밀리초 이상이다)은 라스미디탄 투여군과 위약군 간에 10밀리초 미만의 차이가 있다는 대립 가설이 지지됨으로써 거부되었다. (표 2.7.2.22).

· 대부분의 시점에서 ΔΔQTcF가 약간 감소했음에도 불구하고, 1차 분석에서 위약에서 라스미디탄의 두 권장량 이상의 투여량인 라스미디탄 400mg의 경우 투여 4시간 뒤에 7.37밀리초(90% CI: 5.46, 9.28)로 최대 연장(ΔΔQTcF)이 발생했다(표 2.7.2.22).

	100 mg Lasmiditan			400 mg Lasmiditan			Moxifloxacin		
		90% CI			90% CI			90% CI	
Time Point (h)	Estimate (ms)	Lower Limit	Upper Limit	Estimate (ms)	Lower Limit	Upper Limit	Estimate (ms)	Lower Limit	Upper Limit
Pre-dose	-0.27	-1.85	1.31	1.26	0.00	2.52	-1.45	-2.96	0.05
0.5	-3.24	-4.73	-1.75	-3.47	-4.91	-2.02	7.20	5.35	9.05
1	-3.03	-4.67	-1.39	-0.81	-2.68	1.06	12.54	10.93	14.15
1.5	-3.60	-5.31	-1.90	0.13	-1.67	1.94	11.66	10.10	13.22
2	-2.18	-4.04	-0.31	2.28	0.33	4.23	12.42	10.83	14.02
2.5	-1.36	-3.40	0.67	3.22	1.08	5.36	11.12	9.47	12.76
3	-0.64	-2.72	1.43	4.42	2.15	6.68	12.23	10.28	14.18
3.5	-0.76	-2.73	1.21	5.56	3.61	7.51	12.55	10.72	14.38
4	0.45	-1.49	2.39	7.37	5.46	9.28	12.34	10.66	14.03
6	-1.94	-4.07	0.19	3.29	1.20	5.37	8.38	6.16	10.59
8	-3.35	-5.42	-1.29	1.77	-0.36	3.91	7.64	5.54	9.73
12	-2.79	-4.83	-0.76	-0.20	-2.06	1.66	5.55	3.64	7.46
24	0.05	-1.82	1.93	1.20	-0.54	2.93	4.72	2.99	6.46

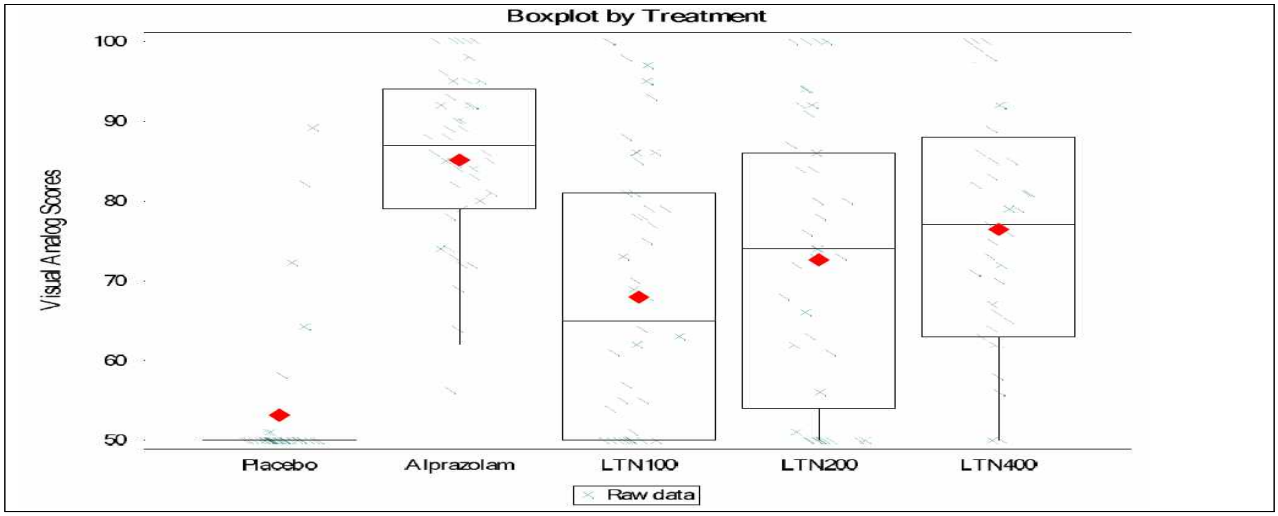


• **인간에서의 남용 가능성(LAHB, LAHE)**

- 라스미디탄의 남용 가능성을 평가하기 위한 무작위, 대상자와 시험자 모두 눈가림 조건의 위약과 활성 약(알프라졸람) 대조 임상시험(시험 LAHB)에서 약물 선호도 VAS 점수의 Emax는 라스미디탄 농도가 증가함에 따라 일반적으로 증가하는 경향 관찰되었다.

표 2.7.2.25. 약물 선호도 VAS 척도 Emax 를 사용한 통계적 분석 - 시험 LAHB

Treatment	LS Mean	Difference of LS Means vs Placebo (90% Confidence Interval)	Difference of LS Means Alprazolam vs Lasmiditan (90% Confidence Interval)
Placebo	53.0	—	
2 mg Alprazolam	85.4	32.4 (28.4, 36.4)	—
100 mg Lasmiditan	68.6	15.6 (11.7, 19.6)	16.8 (12.8, 20.8)
200 mg Lasmiditan	73.3	20.3 (16.3, 24.3)	12.1 (8.10, 16.1)
400 mg Lasmiditan	76.6	23.6 (19.6, 27.6)	8.79 (4.80, 12.8)



- **라스미디탄의 7일 반복으로 200mg과 400mg 투여 시**, 안전성, 내약성, 약동학 및 약물 간 상호작용 연구에서 **라스미디탄 의존도/금단증상 평가(시험 LAHE)를 위해 7일간 매일 라스미디탄을 투여하고 갑자기 중단한 뒤 벤조디아제핀 금단증상 설문조사와 Penn 의사의 금단증상 체크리스트 점수 검토 결과 금단증상의 증거는 확인되지 않았다.**

· 벤조디아제핀 금단증상 설문조사의 평균 점수는 200mg과 400mg 라스미디탄 모두에서 0점이었다(가능한 최대 점수는 40점이며, 0점은 금단증상이 없음을 나타낸다).

· Penn 내과의 금단증상 체크리스트의 평균 점수는 200mg과 400mg 라스미디탄 모두에서 0점이었다(가능한 최대 점수는 60점이며, 0점은 금단증상이 없음을 나타낸다).

• **운전 능력에 대한 라스미디탄의 영향(106/LAHG, LAIF)**

- **라스미디탄은 투여 후 1.5시간 뒤 운전 능력 손상과 관련이 있다**(라스미디탄의 최대 농도에 대략적인 시간 동안). 그러나 영향의 지속 기간은 알 수 없었다.

표 2.7.2.27. 1차 운전 평가변수 - 측위 표준편차 (단위 = cm) - 시험 LAHG

	Placebo	Lasmiditan			Alprazolam
		50 mg	100 mg	200 mg	
N	85	87	86	89	85
Mean (SD)	28.77 (6.73)	38.52 (12.39)	44.03 (13.55)	50.24 (13.76)	51.48 (14.47)
LS Mean	29.08	38.94	44.42	50.14	51.78
		Lasmiditan 50 mg vs PBO	Lasmiditan 100 mg vs PBO	Lasmiditan 200 mg vs PBO	Alprazolam 1 mg vs PBO
Difference in LS Mean		9.86	15.35	21.06	22.71
95% CI		7.39, 12.33	12.87, 17.82	18.60, 23.52	20.23, 25.18
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		Lasmiditan 50 mg vs Alprazolam 1 mg	Lasmiditan 100 mg vs Alprazolam 1 mg	Lasmiditan 200 mg vs Alprazolam 1 mg	
Difference in LS Mean		-12.85	-7.36	-1.65	
95% CI		-15.32, -10.38	-9.84, -4.88	-4.11, 0.82	
p-value		<0.001	<0.001	0.19	

- **라스미디탄 100 또는 200mg을 투여하고 8, 12 또는 24시간 후 모의 운전 능력에 대해 임상적으로 유의한 손상이 없음**을 입증했다. (하지만 위약군 대비 다소 높음)

표 2.7.2.28. 1차 운전 평가변수 – 투여 8시간 후 측위 표준편차 (단위 = cm) – 시험 LAIF

	PBO	Lasmiditan		Diphenhydramine
		100 mg	200 mg	
N	67	68	68	68
Mean (SD)	29.90 (6.43)	31.21 (6.73)	31.45 (6.42)	34.56 (8.84)
LS Mean	29.85	30.83	31.61	34.83
		Lasmiditan 100 mg vs PBO	Lasmiditan 200 mg vs PBO	Diphenhydramine 50 mg vs PBO
Difference in LS Mean		0.98	1.76	4.98
95% CI		(-0.43, 2.39)	(0.32, 3.20)	(3.58, 6.38)
p-value*		NA	NA	<0.0001
Noninferiority p-value**		<0.0001	0.0002	NA

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성.안전성시험 개요

• 5건의 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 2건, 3상 3건)을 진행하였음

- 2건의 2상 임상시험 결과를 토대로, **3상 임상시험 용량**을 50mg, 100mg, 200mg으로 선정함

COL MIG-201: 편두통의 급성 치료에서 **COL-144 (LY573144) 단회 정맥투여**에 대한 위약 대조, 집단 순차, 적응 치료 할당 시험

- 통계적인 유의성이 관찰되지는 않았으나, COL-144 20mg 이상이 추가 평가를 위한 관심 투여량인 것으로 확인되었다. 투여 후 2시간 내 투여량 반응 관계가 두통 반응의 1차 효능 매개변수에 대해 통계적으로 유의한 것이 증명되었는데, 이 효능 측정에서 위약에 비해 20mg 투여에 수적 우세가 보였다. 두통 완화의 시작은 투여 20분에서 40분 후 뚜렷하게 나타났다.

표 8 무작위 배정된 전체 환자에서 1차 투여 후 2시간 시점에 통증 완화를 보인 환자의 비율
시험 201/LAHM

	Placebo (N = 42)	LTN 2.5 mg (N = 4)	LTN 5 mg (N = 12)	LTN 10 mg (N = 24)	LTN 20 mg (N = 28)	LTN 30 mg (N = 16)	LTN 45 mg (N = 4)
Proportion of patients with pain relief at 2 hours, n (%)	19 (45.2)	2 (50.0)	2 (16.7)	13 (54.2)	18 (64.3)	11 (68.8)	3 (75.0)

COL MIG-202: 편두통의 급성 치료에서 **COL-144 단회 경구투여**에 대한 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조, 평행 집단 투여 범위 시험

- 모든 COL-144 시험군에서 투여 2시간 후 더 높은 비율의 대상자가 두통 반응을 경험했다(50mg 군에서 43.0%부터 400mg군에서 64.7%까지). 두통 반응률과 COL-144 투여량 간에 유의한 선형 관계가 보였다($p<0.0001$). AE를 보인 대상자는 위약에 비해 모든 COL-144 투여군에서 높았는데, 200mg과 400mg 투여군이 가장 높은 발생율을 보였다.

표 9 mITT 집단에서 1차 투여 후 2시간 시점에 통증 완화를 보인 환자의 비율(시험 202/LAHO)

	Placebo (N = 81)	LTN 50 mg (N=79)	LTN 100 mg (N=81)	LTN 200 mg (N=69)	LTN 400 mg (N=68)
Proportion of patients with pain relief at 2 hours, n (%)	21 (25.9)	34 (43.0)	52 (64.2)	35 (50.7)	44 (64.7)
p-value *vs.* placebo	—	.0227	<.0001	.0018	<.0001

이상 반응 개요 (SAF, N=391)

		COL-144			
	위약	50mg	100 mg	200 mg	400 mg
AE 건수	37	127	172	162	182
TEAE 건수	26	110	164	148	171
SAE 건수	-	-	-	1	-
AE를 겪은 대상자 수(%)	27 (31.4)	56 (68.3)	60 (73.2)	62 (87.3)	61 (87.1)
TEAE를 겪은 대상자 수(%)	19 (22.1)	53 (64.6)	59 (72.0)	61 (85.5)	59 (84.3)
SAE를 겪은 대상자 수(%)	-	-	-	1 (1.4)	-

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 3건의 핵심임상시험을 실시, 2건은 8주간의 위약대조 이중눈가림 임상시험이며, 1건은 12개월 공개 장기 연장 시험임

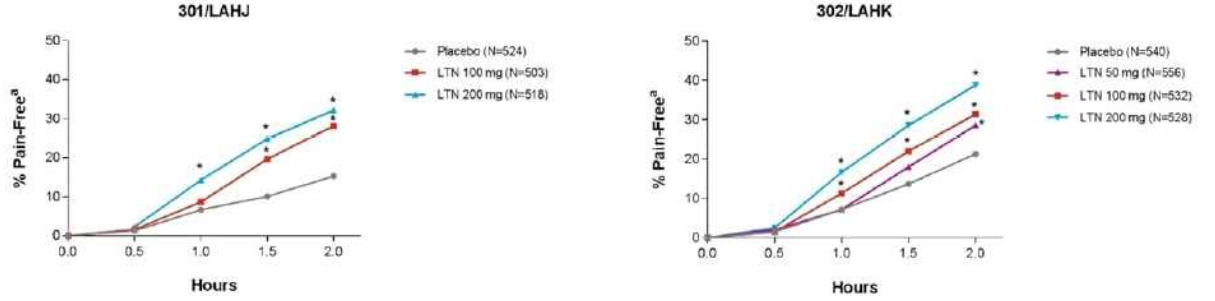
	301/LAHJ	302/LAHK	305/LAHL
1차 목표	투여 2시간 시점에서 편두통 통증 및 관련 증상(구역, 소리공포증 및 눈부심) 중 환자가 MBS로 식별한 증상에 대해 위약 대비 라스미디탄의 유효성을 평가.		라스미디탄 100mg 및 200mg의 장기간 간헐적 사용에 대해 안전성과 내약성을 평가
시험설계	단회 편두통 발작에 대한 다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행 위약대조 방식의 3상 시험. 301/LAHK 시험에서는 위약, 100mg 투여군 및 200mg 투여군을 평가했으며 302/LAHK 시험에서는 50mg 투여군 또한 포함했다. · 7일 이내의 전화 연락을 포함한 스크리닝 방문, 단회 편두통 발작 치료 7일 이내 EOS 방문 · 최대 8주 치료 기간 · 편두통으로 인한 두통이 최소 중등증이며 개선되지 않을 경우 환자들은 시험 약물을 투여했다. · 시험 치료제(활성 약물 또는 위약) 또는 기타 치료제의 구제약물 또는 재발성 2차 투여는 최초 투여 후 2-24시간에 허용되었다. · 통증의 중증도/관련 증상에 대한 데이터는 투여 전 및 1차와 2차 투여 후 사전 명시한 시점에 전자 일기(e다이어리)를 통해 수집되었다.		다회의 편두통 발작에 대한 3상 다기관, 무작위, 공개표지, 평행 시험. 환자들은 전체 시험 기간 동안 100mg 또는 200mg 투여군에 무작위 배정되었다. · 스크리닝 방문. 모시험의 EOS/방문 2와 동일할 수 있었음 · 최대 12개월 치료 기간 · 편두통으로 인한 두통이 최소 중등증이며 개선되지 않을 경우 환자들은 새로운 편두통 발작시 라스미디탄을 1차 투여했다. · 시험 치료제 또는 기타 치료제의 구제약물 또는 재발성 2차 투여는 최초 투여 후 2-24시간에 허용되었다. · 통증의 중증도/관련 증상에 대한 데이터는 투여 전 및 1차와 2차 투여 후 사전 명시한 시점에 e다이어리를 통해 수집되었다.
시험집단	전조증상 유무에 관계 없이 편두통 ICHD-II 진단을 받은 성인(18세 이상)으로 매달 3-8회 편두통 발작을 겪는 환자		
주요 선정기준	· 전조증상 유무에 관계 없이 편두통 ICHD-II 진단을 받은 환자, 매달 3-8회 편두통 발작을 겪는(편두통 발생일수 매달 15일 미만) 환자, 일상생활에 지장을 주는 편두통 병력이 최소 1년인 환자, MIDAS 점수 11점 이상인 환자 · 편두통 예방 치료제를 안정적으로 투여 중인 환자가 허용되었다. · 301/LAHJ에서는 확인된 CAD, 임상적으로 유의한 부정맥 또는 조절 불가능한 고혈압 환자를 제외한 반면 302/LAHK에서는 이러한 환자를 허용했다. CVRF를 지닌 환자는 두 시험 모두에서 허용되었다.		· 301/LAHJ 또는 302/LAHK(선행 임상시험)을 완료한 환자 · 모시험을 완료한 후 편두통 예방 치료제 병용투여를 개시 또는 변경한 환자, 편두통 발작시 시험 치료제를 투여하지 않은 환자, 모시험에서 e다이어리 요건을 준수하지 않은 환자는 제외되었다.
치료기간	단회 편두통 발작		다회 편두통 발작
1차 평가	1차 투여 후 2시간 시점에 통증 해소를 달성한 환자의 비율		-
2차 평가	1차 투여 후 2시간 시점에 MBS 해소를 달성한 환자의 비율		-
시험예수	N = 2,231 PBO/PBO n = 742 LTN 100mg/PBO n = 248 LTN 100mg/LTN 100mg n = 496 LTN 200mg/PBO n = 249 LTN 200mg/LTN 200mg n = 496	N = 3,005 PBO/PBO n = 751 LTN 50mg/PBO n = 249 LTN 50mg/LTN 50mg n = 501 LTN 100mg/PBO n = 252 LTN 100mg/LTN 100mg n = 502 LTN 200mg/PBO n = 249 LTN 200mg/LTN 200mg n=501	N = 2,116 LTN 100mg n = 1,014 LTN 200 mg n = 1,102

• 인구통계학적 및 질병 특성 : 2개 임상에 참여한 환자의 베이스라인은 유사함

• 유효성 결과 : 1차 평가변수인 **2시간 시점의 통증 해소**와 주요 2차 평가변수인 **2시간 시점의 MBS 해소**에서 **50mg, 100mg, 200mg은 위약 대비 통계적 유의성 확인**

301/LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 524)	LTN 100 mg (N = 503)	LTN 200 mg (N = 518)
Patients with mild, moderate, or severe pain recorded at time of dosing	524	503	518
Pain free[a], n (%)	80 (15.3)	142 (28.2)	167 (32.2)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.2 (1.6, 3.0)	2.6 (2.0, 3.6)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	488	469	481
MBS free[b], n (%)	144 (29.5)	192 (40.9)	196 (40.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.7 (1.3, 2.2)	1.6 (1.3, 2.1)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001

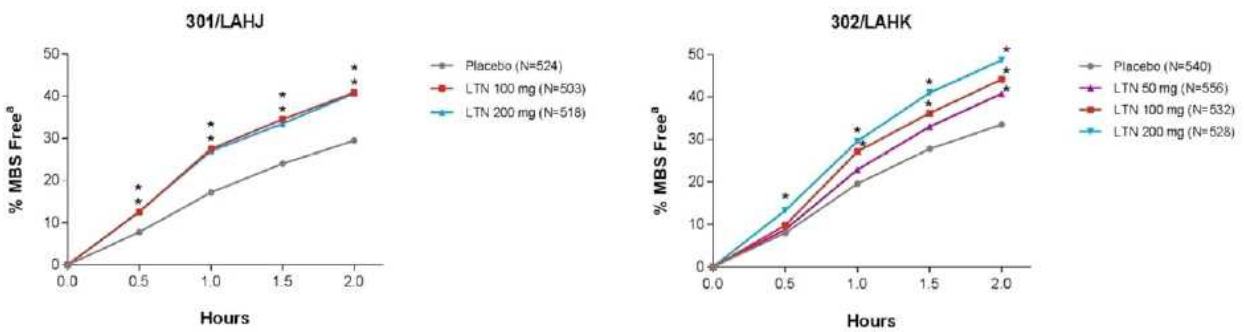
302/LAHK	Placebo (N = 540)	LTN 50 mg (N = 556)	LTN 100 mg (N = 532)	LTN 200 mg (N = 528)
Patients with mild, moderate, or severe pain recorded at time of dosing	539	556	532	528
Pain free[a], n (%)	115 (21.3)	159 (28.6)	167 (31.4)	205 (38.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.8, 3.1)
P-value versus placebo	—	.003	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	514	512	500	483
MBS free[b], n (%)	172 (33.5)	209 (40.8)	221 (44.2)	235 (48.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.4, 2.4)
P-value versus placebo	—	.009	<.001	<.001



약어: LTN = 라스미디탄, N = 총 환자 수

a 통증 해소는 중증도가 기저치에서 경증, 중등증 또는 중증이던 통증이 지시된 평가 시점에 없음으로 감소하는 것을 의미한다.

* p가 0.25미만인 위약과의 통계적으로 유의한 비교



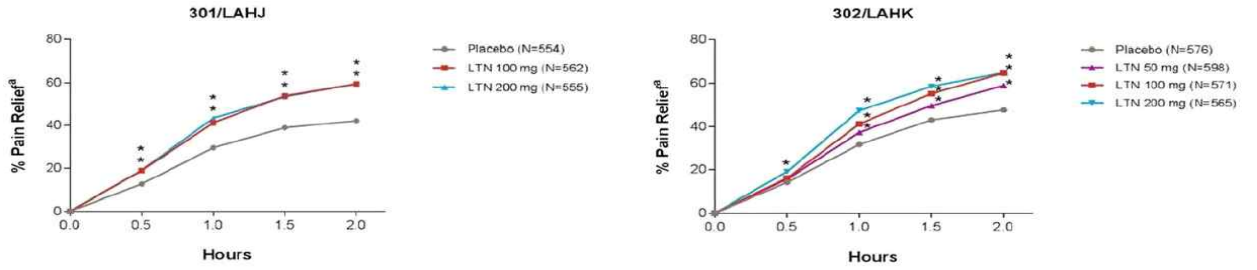
약어: LTN = 라스미디탄, MBS = 가장 불편한 증상, N = 총 환자 수

a 기저치에서 MBS를 기록한 환자들이 가장 불편한 증상으로 식별한 것은 구역 및 소리공포증이었다.

* p가 0.25미만인 위약과의 통계적으로 유의한 비교

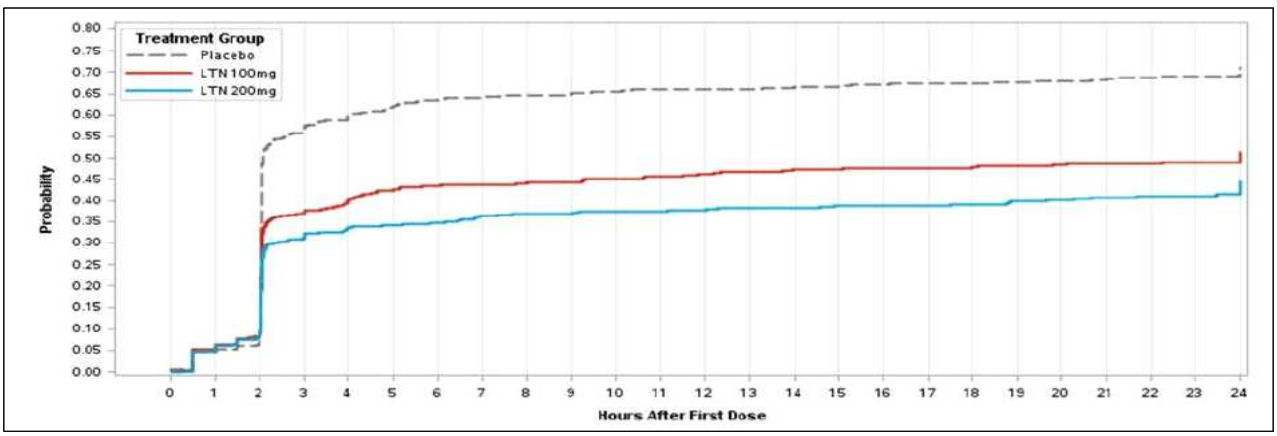
- 기타 유효성 평가변수인 **2시간 시점의 통증 완화**에서 50mg, 100mg, 200mg은 위약 대비 통계적 유의성 확인되었으나, **24시간까지 통증 해소 유지**는 **200mg에서만 통계적 유의성 확인**됨

	301/LAHJ			302/LAHK			
	PBO	**LTN 100 mg**	**LTN 200 mg**	**PBO**	**LTN 50 mg**	**LTN 100 mg**	**LTN 200 mg**
Pain relief[a] at 2 hours n/N (%) ITT population	234/524 (42.2)	334/503 (59.4)	330/518 (59.5)	274/540 (47.7)	353/556 (59.0)	370/532 (64.8)	367/528 (65.0)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.4 (1.8, 3.1)	2.5 (1.9, 3.3)	—	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.7, 2.9)	2.4 (1.8, 3.1)
p-value versus placebo	—	<.001	<.001	—	<.001	<.001	<.001
Sustained pain free[b] n/N (%) ITT population							
At 24 hours	42/554 (7.6)	83/562 (14.8)	103/555 (18.6)	77/576 (13.4)	103/598 (17.2)	102/571 (17.9)	128/565 (22.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.1 (1.4, 3.1)	2.8 (1.9, 4.1)	—	1.3 (0.97, 1.9)	1.4 (1.0, 1.9)	1.9 (1.4, 2.6)
p-value versus placebo		<.001	<.001		.036	.021	<.0001
At 48 hours	42/554 (7.6)	84/562 (14.9)	91/555 (16.4)	68/576 (11.8)	89/598 (14.9)	86/571 (15.1)	111/565 (19.6)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.1 (1.5, 3.2)	2.4 (1.6, 3.5)	—	1.3 (0.9, 1.8)	1.3 (0.9, 1.9)	1.8 (1.3, 2.5)
p-value versus placebo	—	<.001	<.001	—	.065	.058	<.001



약어: LTN = 라스미디탄, N = 총 환자 수
a 두통 통증 완화는 중증도가 기저치에서 중등증(2) 또는 중증(3)이던 통증이 지시된 평가 시점에 경증(1) 또는 없음(0)으로 감소하거나 경증(1)에서 없음(0)으로 감소하는 것으로 규정했다.
* p가 0.25미만인 위약과의 통계적으로 유의한 비교

- **2차 투여 및 시점** : 동 임상에서 참여 환자들은 필요한 경우 구제약물 또는 재발성 약물로 라스미디탄 또는 기타 치료제를 2차 투여할 수 있음. 301/LAHJ에서, **위약군 환자의 72.9%**는 2차 약물을 투여받은 반면 **라스미디탄 100mg 및 200mg 투여군은 각각 54.4% 및 48.5%**의 비율로 2차 약물을 투여받았다. 302/LAHK에서, **위약군 환자의 60.1%**는 2차 약물을 투여받은 반면 라스미디탄 **50mg, 100mg 및 200mg 투여군은 각각 52.0%, 45.7% 및 41.2%**의 비율로 2차 약물을 투여받았다. 라스미디탄 투여 환자는 위약을 투여한 환자보다 2차 투여를 받을 가능성이 적었다. **라스미디탄 투여량이 높을수록 약물(시험 약물 또는 기타 편두통 치료제)을 2차 투여하는 환자의 비율은 낮게 나타났다.**



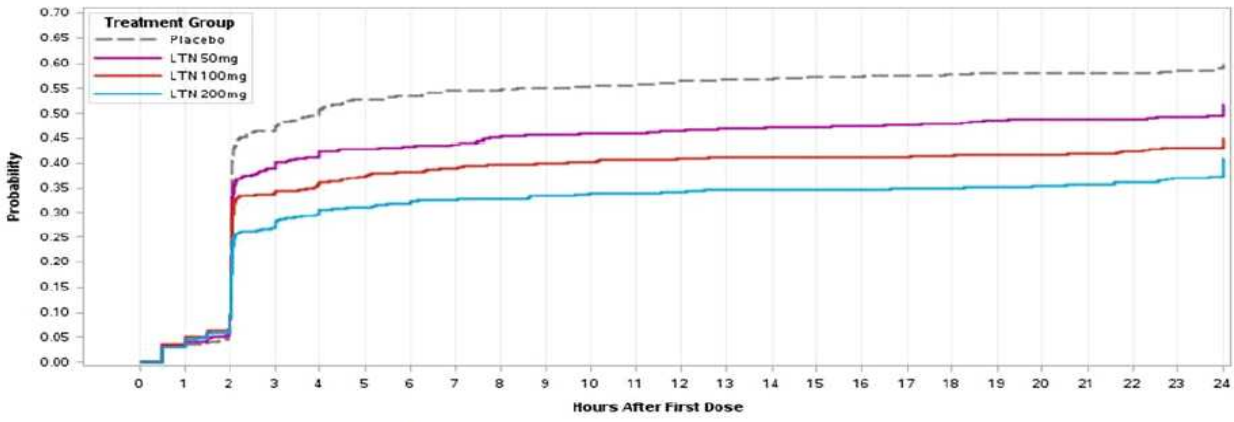


그림 CSE.2.7.3.4. 시험 약물 1차 투여 후 시험 약물 또는 기타 편두통 치료제 2차 투여까지의 시간, ITT 집단, 301/LAHJ 및 302/LAHK.

• **2차 투여 유효성** : 2차 투여의 유효성을 평가하였을 때, 라스미디탄 1차 투여로 2시간까지 원하는 반응을 달성하지 못한 경우 구제약물 **라스미디탄 2차 투여에 대한 편익은 거의 없었다.**
⇒ 재투여 용법을 신청하지 않음

표 CSE.2.7.3.14 2시간 시점에서 라스미디탄의 2차 투여 유효성 요약 – 구제약물 또는 재발성, 2차 투여
ITT 집단
시험 301/LAHJ 및 302/LAHK, 통합

Studies 301/LAHJ and 302/LAHK, Pooled	LTN 50 mg/ PBO	LTN 50 mg/ LTN 50 mg	LTN 100 mg/ PBO	LTN 100 mg/ LTN 100 mg	LTN 200 mg/ PBO	LTN 200 mg/ LTN 200 mg
At 2 hours						
Pain free, n (%)	20/83 (24.1)	39/175 (22.3)	33/134 (24.6)	77/285 (27.0)	31/115 (27.0)	67/223 (30.0)
Odds ratio versus LTN/Placebo (95% CI)	—	0.90 (0.49, 1.67)	—	1.13 (0.71, 1.81)	—	1.17 (0.71, 1.93)
P-value[a]	—	.747	—	.596	—	.547
MBS free, n (%)	25/73 (34.2)	57/148 (38.5)	38/115 (33.0)	88/243 (36.2)	39/102 (38.2)	75/195 (38.5)
Odds ratio versus LTN/Placebo (95% CI)	—	1.20 (0.67, 2.16)	—	1.14 (0.72, 1.82)	—	1.01 (0.62, 1.65)
P-value[a]	—	.538	—	.566	—	.967

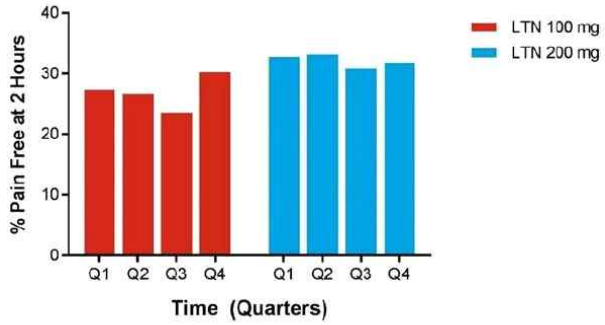
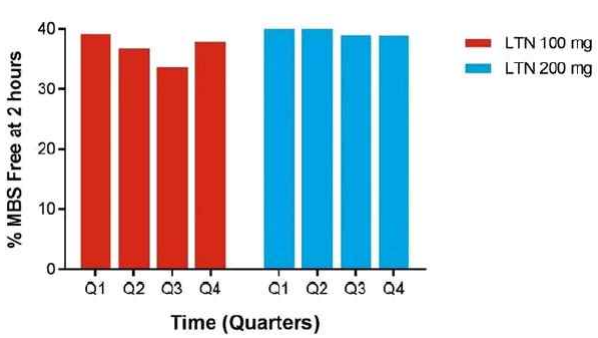
약어: CI = 신뢰구간, ITT = 치료의도 집단, LTN = 라스미디탄, MBS = 가장 불편한 증상, n = 통증 해소 또는 MBS 해소 기준을 충족한 환자의 수, PBO = 위약
a 멘텔-헨젤 오즈비 및 95% 신뢰구간
재발: 2시간 시점에 두통 통증 해소를 달성했으나 경증, 중등증 또는 중증의 편두통 통증이 재발한 환자가 1차 투여로부터 최대 24시간 이내에 시험 약물을 2차 투여한 경우
구급: 2시간 시점에 두통 통증 해소를 달성하지 못한 환자가 1차 투여로부터 최대 24시간 이내에 시험 약물을 2차 투여한

• **유효성의 유지(장기연장)**

- 총 1,978명의 환자에서 19,058건의 편두통을 치료했다(안전성 집단). 이 가운데 16,777건에 대해서는 투여 후 평가 정보가 이용 가능하며, mITT 분석에 포함되어 있다. 모든 발작에 걸쳐, 치료한 발작 중 29.6%에서 환자는 2시간 시점에 통증 해소를 달성했다(4,963/16,764). **라스미디탄 100mg 투여군의 경우 발작 건수 중 26.9%에서 2시간 후 통증 해소를 달성**했다(2,298/8,532). **라스미디탄 200 mg 투여군의 경우 발작 건수 중 32.4%에서 2시간 후 통증 해소를 달성**했다(2,665/8,232). 이러한 결과는 각 투여량에 대한 단회 발작, 위약대조 시험에서 관찰된 통증 해소율(100mg: 28.2% 및 31.4%, 200mg: 32.2% 및 38.8%. 각각 301/LAHJ 및 302/LAHK)과 유사했다.

- **시험 305/LAHL**는 다중 치료 발작 전반의 내용과 일치할 뿐만 아니라, **위약대조 단회 발작 시험**

(301/LAHJ 및 302/LAHK)에서 관찰된 유효성 결과와 일치한다. 환자들은 최대 12개월 동안 발생하는 모든 발작을 치료하도록 요청받았기 때문에 이 결과는 실제 상황에서 라스미디탄의 반응 가능성을 반영한다. 그리고 이 결과는 위약대조 임상시험에서 관찰된 투여량-반응 관계를 증명하며, 확인하며, **라스미디탄 100mg군보다 200mg군에서 원하는 결과를 달성할 가능성이 크다.**

분기별 통증 해소, mITT 집단, 305/LAHL	분기별 MBS 해소, mITT 집단, 305/LAHL
	

약어: LTN = 라스미디탄, Q = 분기 출처:

• **안전성 통합 분석 결과**

- **안전성 평가를 위한 분석군** : 안전성 평가 시에 4건의 2/3상 결과를 아래와 같이 통합하여 분석함

표 2.7.4.1. 안전성 풀 통합 분석

Name of Integrated Analysis Set	Studies Included	Purpose	Doses Included
Phase 3 Pool Oral Placebo-Controlled Phase 3 Studies	301/LAHJ 302/LAHK	• Primary signal detection and evaluation • Dose-response analyses • First and second dose safety analyses	PBO All LTN doses combined (50, 100, 200 mg) and by regimen
Phase 2/3 Pool Oral Placebo-Controlled Phase 2 and Phase 3 Studies	301/LAHJ 302/LAHK 202/LAHO	• Signal detection • Safety evaluation to identify adverse drug reactions	PBO All LTN doses combined *Note: does not include the 400 mg single dose from 202/LAHO*
All Lasmiditan Pool All Lasmiditan-Treated patients from oral Phase 2 and Phase 3 Studies	301/LAHJ 302/LAHK 305/LAHL 202/LAHO	• Identification of any rare adverse events that may be uncommon or have a delayed onset	Descriptive only All LTN doses combined *Note: includes the 400 mg single dose from 202/LAHO and 100 mg and 200 mg doses for multiple treated migraine attacks from Study 305/LAHL*

약어: LTN = 라스미디탄, PBO = 위약

- **약물 노출**

: 누적적으로 **4,831명**의 피험자/환자가 임상 개발 프로그램을 통해 라스미디탄을 투여받았다. 총 **750명**의 피험자가 **임상 약리학 프로그램**에서 라스미디탄을 최소 1회 투여받았으며(젊고 건강한 지원자 599명, 고령의 건강한 지원자 54명, 기타 특수 집단 지원자 97명), 434명의 피험자가 위약을 투여받았다(젊고 건강한 지원자 326명, 고령의 건강한 지원자 53명, 기타 특수 집단의 지원자 55명). 단일 편두통 유발

시험 **301/LAHJ 및 302/LAHK**의 위약 대조, 이중 눈가림 치료 단계 데이터가 포함된 3상 환자풀에서는 **총 3,177명**의 환자가 라스미디탄에 노출되었다. **경구 2상 시험 202/LAHO**에서 50, 100 또는 200mg 투여량을 투여한 환자를 추가한 2/3상 환자풀에서는 **총 3,412명**의 환자가 라스미디탄에 노출되었다. 전체 라스미디탄 풀에서 **총 4,081명**의 환자가 라스미디탄에 노출되었다.

- 이상반응 개요

① 이상사례의 분석

- 3상 환자풀의 라스미디탄 투여군 환자에서 보고된 흔히 발생하는 TEAE에는 **어지럼증(14.7%), 감각이상(5.7%), 졸림(5.5%), 피로(3.8%) 및 구역(3.4%)**이 있었다. 또한, 라스미디탄 200mg/200mg 투여량 요법을 투여받은 환자의 2% 이상(반올림 후)에서 발생했기 때문에 근육약화(1.3%) 및 감각저하(1.2%)가 포함되었다. 라스미디탄 투여군 환자에서 흔히 발생하는 TEAE는 중증도 면에서 **대부분 경증 또는 중등도**였으며 **개시 시간의 중앙값은 0.5-0.85시간 범위이며 지속 시간의 중앙값은 1.0-4.75시간**이었다.
- 흔히 발생하는 TEAE를 최소 1회 이상 보고한 환자의 비율은 **라스미디탄 100mg(n=349, 27.6%) 및 50mg(n=120, 18.3%) 투여군에 비해 200mg 투여군(n=402, 32.0%)**에서 높게 나타났다.
- **어지럼증, 감각이상, 구역, 감각저하 및 근육약화를 보인 환자의 비율은 투여량이 증가할수록 높게 나타났다.** 라스미디탄 50, 100 및 200mg 투여군에서 흔히 발생하는 TEAE 중 졸림 및 피로를 보고한 환자의 비율은 유사하게 나타났다.
- 2/3상 환자풀에서 흔히 발생하는 TEAE의 빈도, 중증도, 개시 시점 및 지속 시간은 3상 환자풀에서 관찰된 내용과 유사하게 보고되었다.

표 2.7.4.6 라스미디탄 투여군 환자의 ≥2% 에서 발생한 흔히 발생하는 치료 관련 이상 반응 개요

	Phase 3 Pool Studies 301/LAHJ, 302/LAHK		All Lasmiditan Pool Studies 301/LAHJ, 302/LAHK, 305/LAHL, 202/LAHO
	All LTN N=3177	PBO N=1262	All LTN N=4081
Patients with at least 1 common TEAE; n (%)	871 (27.5%)	102 (7.9%)	n=1533 (37.6%)
Dizziness	466 (14.7)	37 (2.9)	853 (20.9)
Paresthesia	180 (5.7)	19 (1.4)	337 (8.3)
Somnolence	175 (5.5)	27 (2.1)	353 (8.6)
Fatigue	120 (3.8)	8 (0.7)	274 (6.7)
Nausea	107 (3.4)	20 (1.5)	216 (5.3)
Muscular Weakness	42 (1.3)	0 (0.0)	76 (1.9)
Hypoesthesia	39 (1.2)	3 (0.2)	84 (2.1)

표 2.7.4.7. 모든 라스미디탄 투여군의 ≥2% 에서 보고된 흔히 발생하는[a] 치료 관련 이상 반응 투여군별, 전체 안전성 집단별 3상 환자풀 (시험 301/LAHJ 및 302/LAHK)

	PBO N=1262	LTN 50 mg N=654	LTN 100 mg N=1265	LTN 200 mg N=1258	All LTN N=3177
Dizziness	37 (2.9)	56 (8.6)	194 (15.4)	216 (17.2)	466 (14.7)***
Paresthesia	19 (1.5)	16 (2.4)	73 (5.8)	91 (7.2)	180 (5.7)***
Somnolence	27 (2.1)	35 (5.4)	65 (5.1)	75 (6.0)	175 (5.5)***
Fatigue	8 (0.6)	18 (2.8)	52 (4.1)	50 (4.0)	120 (3.8)***
Nausea	20 (1.6)	18 (2.8)	40 (3.2)	49 (3.9)	107 (3.4)***
Muscular weakness[b]	0 (0.0)	7 (1.1)	16 (1.3)	19 (1.5)	42 (1.3)***
Hypoesthesia	3 (0.2)	2 (0.3)	17 (1.3)	20 (1.6)	39 (1.2)**

약어: CMH = 코크란-멘텔-헨젤, LTN = 라스미디탄, N = 분석 집단의 환자 수, PBO = 위약

a 흔히 발생한다는 의미는 3상 환자풀 분석 시 모든 라스미디탄 치료군에서 반올림 후 2%(즉, 반올림 전 최소 1.5%)로 규정한다.

b 근육약화 및 감각저하는 라스미디탄 200mg/200mg 투여량을 투여받은 환자의 2%$ 이상(반올림 후)에서 발생했기 때문에 포함되었다.

② 사망

- 2상 또는 3상 임상시험에서 시험약물을 투여받은 환자 중 사망자는 보고되지 않음

③ SAE

- **3상 환자풀**에서 **총 8명(0.2%)**의 라스미디탄 투여군 환자가 **각각 1건의 SAE**를 보고했다. 그러나 이 중 2명(심부정맥혈전증 및 신체증상장애)의 경우에는 반응이 시험 약물을 투여하기 전 발생했다. 라스미디탄 치료 환자에서 발생한 **6건의 SAE** 중 **5건은 치료 관련 이상 반응으로 고혈압, 저혈압, 뇌하수체 종양 양성, 실신직전상태 및 수술**이었으며 **1건은 치료에 관련되지 않은 이상 반응인 천식**이었다. **3명(0.2%)의 위약군 환자가 SAE를 경험했다.**
- **2/3상 환자풀**의 라스미디탄 투여군 환자에서 **치료 관련 SAE(어지럼증)가 추가적으로 한 건 보고**되었다. 이 풀의 위약군 환자에서 추가적인 SAE는 보고되지 않았다.
- 전체 라스미디탄 풀에서는 라스미디탄 투여군 환자 68명에게서 SAE가 발생했다. 이 중, 시험 **305/LAHL**의 **환자 9명에게서 총 13건의 치료 관련 SAE가 발생**했으며 다음의 투여 기인 SAE 중 어느 것도 한 명 이상의 피험자에게서 발생하지 않았다. **발생한 SAE로는 고혈압, 연조직염, 위염, 사지 농양, 천식, 서맥, 부스럼, 급성 담낭염, 현기증, 어지럼증, 허리척추관협착, 신장결석증, 하수체 종양 양성, 실신직전상태, 동방결절 기능장애, 부비강염, 수술, 갑상선암 재발 및 요도 감염**이 있다. 치료군 간 SAE 발생률에서 주목할 만한 차이는 없었다.

표 2.7.4.8. 환자풀별 중증의 이상 반응

	Treatment-emergent SAEs		Nontreatment-emergent SAEs	
	Placebo	LTN	Placebo	LTN
Phase 3 Pool	N=1262	N=3177	N=1262	N=3177
	n=2 (0.2%)	n=5 (0.2%)	n=1 (0.1%)	n=3 (0.1%)
Phase 2/3 Pool	N=1347	N=3412	N=1347	N=3412
	n=2 (0.1%)	n=6 (0.2%)	n=1 (0.1%)	n=3 (0.1%)
All Lasmiditan Pool	N=4081			
	n=16 (0.4%)		N=52 (1.3%)	

④ 이상반응으로 인한 중단

- 3상 및 2/3상 환자풀에서 AE(피로 및 어지럼증)로 인해 1명이 시험을 중단했다. 전체 라스미디탄 풀에서 256명(6.3%)의 환자가 AE로 인해 시험을 중단했으며 이 중 대부분은 다음과 같이 장기 안전성 시험에서 흔히 발생하는 TEAE로 인한 것이었다. 어지럼증(n=71), 감각이상(n=26), 졸림(n=25), 피로(n=21), 구역(n=19) 및 감각저하(n=11). 장기 시험(305/LAHL)에서 AE로 인해 전체 환자 중 12.8%가 시험을 조기 중단했으며, 이러한 조기 중단의 빈도는 라스미디탄 200mg 투여군(14.4%)보다 라스미디탄 100mg 투여군(11.2%)에서 수치적으로 더 낮게 나타났다. 장기 시험 중단으로 이어진 가장 흔히 발생하는 AE는 어지럼증으로, 이는 라스미디탄 투여군에서 보고된 가장 흔히 발생하는 TEAE이기도 했다.

⑤ 장기 안전성

- 전체적으로 19,058건의 치료된 편두통 발작 중 2,430건(12.8%)은 최소 1건의 TEAE와 관련이 있었으며 TEAE는 라스미디탄 200mg 투여군(1,426건 [15.1%])에서보다 라스미디탄 100mg 투여군(1,004건 [10.5%])에서 빈도가 낮게 발생했다. 가장 흔히 보고된 PT는 어지럼증, 졸림, 감각이상, 피로, 구역, 무력증, 감각저하, 현훈, 졸음증이었다. 전체적으로, AE 발생을 보고한 환자의 비율은 첫 편두통 발작을 치료한 후에 가장 높게 나타났으며, 그 후로 연속적인 발작을 치료함에 따라 감소했다. 사람-기간-조정 발생률은 2-5회 편두통 발작 또는 6회 이상의 발작에 비해 최초 편두통 발작 기간 동안 높게 나타났다.

⑥ 임상실험실적 평가

- 어느 환자풀에서도 라스미디탄 투여군과 위약군 간에 혈액 화학, 혈액학 또는 소변검사의 기저치값 평균 변화에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 3상 및 2/3상 환자풀의 라스미디탄 투여군 환자에서 관찰된 값과 비교 시 거의 모든 변수(트리글리세라이드 제외)의 평균 변화 정도는 전체 라스미디탄 풀에서 유사하게 나타났다.
- 라스미디탄 투여 시점과 금식 상태(예를 들어, 지질, 포도당)에서 실험 변수를 반드시 평가한 것은 아니기 때문에 관찰된 변화의 임상적 관련성 해석은 제한적이다. 라스미디탄 투여 이후 실험 조사를 실시한 임상 약리학 시험에서 실험 평가에 대해 주목할 만한 추세는 관찰되지 않았다.

⑦ 활력징후

- 위약대조 2/3상 및 3상 환자풀을 통틀어, 활력 징후의 평균 및 범주 변화에 있어 라스미디탄 또는 위약 투여군 환자에서 통계적으로 유의한 차이 또는 임상적으로 유의한 변화는 발생하지 않았다. 장기 공개 시험을 포함한 전체 라스미디탄 풀의 결과는 모든 활력 징후의 기저치 평균에 대해 3상 환자풀과 일치했으며, 임상적으로 유의한 새로운 결과는 드러나지 않았다.

· 전체적으로, 모든 경구투여 2상 및 3상 시험에서 반드시 라스미디탄 투여 시점의 활력 징후를 평가하지 않았다는 사실을 고려할 때 관찰된 변화 및 임상적 관련성의 해석은 제한적이다. 그러나 투여 후 규칙적으로 활력 징후를 측정한 임상 약리학 시험에서 투여 1시간 후 SBP 및 DBP의 소폭 증가가 관찰되었으나, 라스미디탄 투여군과 위약군 피험자 사이, 또는 라스미디탄 투여군 피험자 사이에서 혈압(BP)과 관련한 추세는 관찰되지 않았다. 개별 시험에서의 변화가 임상적으로 유의하게 간주되고 있지 않음에도 불구하고, 임상 약리학 프로그램 전반에서 라스미디탄 투여 후 맥박수가 일관적으로 감소된 것이 관찰되었다(기저치부터의 최대 평균 감소는 라스미디탄[50-200mg]의 경우 분당 약 5-10 bpm, 위약의 경우 2-5 bpm).

- 위약대조 2/3상 및 3상 환자풀을 통틀어, 측정한 ECG 매개변수의 평균 및 범주 변화에 있어 라스미디탄 또는 위약 투여군 환자에서 통계적으로 유의한 차이 또는 임상적으로 유의한 변화는 발생하지 않았다. 장기 공개 시험을 포함한 전체 라스미디탄 풀의 결과는 평균 및 범주 변화에서 3상 환자풀과 일치했으며, 임상적으로 유의한 새로운 결과는 드러나지 않았다.

· 전체적으로, 모든 경구투여 2상 및 3상 시험에서 반드시 ECG 평가가 라스미디탄 투여 시점과 유사한 시

점에 평가하지 않았다는 것을 고려할 때 관찰된 변화 및 임상적 관련성의 해석은 제한적이다. 그러나 투여 후 주기적으로 ECG를 평가한 임상 약리학 시험에서 결과는 보다 적절했지만 측정한 ECG 변수에서 임상적으로 의미 있는 변화로 이어지지는 않았다.

⑧ 특별 집단 및 상황에서의 안전성

임부 및 수유부	동물 시험에서, **태아 체중 감소 및 골격 변이를 포함한 태아 독성**은 200mg를 투여했을 경우의 **인체 노출을 초과하는(2-55배) 노출**을 야기하는 모체 독성과 관련된 투여량에서 **발생**했다. 라스미디탄이 임신한 랫드 **태반에서 발견**되었다. 임신한 여성에서의 라스미디탄 사용에 대한 안전성 자료는 제한적이다. 2/3상 시험에 참여 도중 임신해 라스미디탄에 노출된 여성은 12명이며, 임상 약리학 프로그램 도중 임신한 여성은 없었다. 임상시험 도중 수유 중인 여성 환자가 라스미디탄에 노출된 사건은 없었다. 현재의 결과 수는 너무 적어 인간의 임신 도중 라스미디탄 노출 영향에 관한 결론을 도출하기 어렵다.
과량투여	**라스미디탄 과량투여에 대한 임상시험 경험은 제한적**이다. 2상 및 3상 임상시험에서 24시간 동안 환자에게 투여된 최대 투여량은 600mg이었다. 24시간 이내 400mg를 초과하는 라스미디탄을 투여한 모든 경우에서 TEAE는 보고되지 않았다. 최대 치료 투여량을 초과한 투여량은 AE의 발생률 및/또는 정도 증가와 관련이 있었다. 따라서 라벨링은 처방자에게 환자의 부작용 징후 또는 증상을 관찰할 것을 권장하며, 라스미디탄 과량투여의 경우 적절한 보조치료를 시작해야 한다.
남용 가능성	오락성 약물 사용자를 대상으로 한 인간 남용 가능성 시험(LAHB)에서 라스미디탄 100 및 200mg 투여량은 위약 대비 증가한 약물 선호도와 관련이 있었다. 그러나, 라스미디탄은 양성 대조군인 알프라졸람 2mg보다 약물 선호도가 낮고 진정 효과 및 도취감이 낮았다. 권장량 이상(400mg)의 라스미디탄을 투여했을 때 이러한 영향 중 일부는 알프라졸람과 유사했지만 1차 측정인 약물 선호 진단 척도(VAS)의 분포는 **알프라졸람과 비교해 라스미디탄에 대해 약물 선호도가 적거나 없다고 보고한 대상자의 비율이 더 높았다**. 모든 투여량의 라스미디탄에서 약물 선호, 진정 및 쾌감 효과의 기간은 알프라졸람 대비 짧게 나타났다. 그리고 **라스미디탄에 대한 약물 선호 1차 측정의 최대 효과는 단기간이었으며 최대 효과가 3.5시간 동안 지속되는 알프라졸람과 비교해 단 1시간 동안 지속**되었다. 건강한 대상자를 대상으로 한 별도 시험(LAHE)에서 라스미디탄 200mg 또는 400mg를 7일 동안 매일 투여한 후 갑작스럽게 중단했을 때 신체적인 금단증상은 관찰되지 않았다. 2상 및 3상 시험에서 라스미디탄은 남용 가능성을 시사하는 TEAE와 관련되어 있었다. 남용 가능성 평가에 보다 특화된 주요 **남용 가능성 TEAE(도취감, 비정상적인 감각 등)은 드물게 발생**했으나(반응은 각각 라스미디탄 투여군의 **0.6% 이하**의 환자에서 보고됨) 보다 **덜 특화된 용어(어지럼증, 졸림 등)의 경우와 같이 위약군 환자에 비해 라스미디탄 투여군 환자에서 보다 높은 빈도로 보고**되었다. 2상 및 3상 임상시험 동안 라스미디탄 **남용 사례는 보고된 바 없으며**, 시험 305/LAHL의 데이터를 의료적으로 검토한 결과 라스미디탄 **오용, 남용 또는 전용 증거도 없었다**.
운전 및 기계조작 능력	시험 106/LAHG에서 투여 90분 후(대략적인 라스미디탄 최대 농도 시간 동안) 시작한 모의 주행 시험은 시험한 모든 라스미디탄 투여량(50mg, 100mg 및 200mg)이 위약과 비교해 열등함을 입증했다. 대상자의 대다수는 라스미디탄의 세 투여량 수준 모두에서 손상 역치값 횡와위 표준편차(SDLP) 4.4cm를 초과했다. 위약과의 차이는 50mg

	투여군에서 9.9cm, 100mg 투여군에서 15.3cm, 200mg 투여군에서 21.1cm였다. 투여 8, 12 및 24시간 후 모의 운전 능력에 대한 위약 대비 라스미디탄 100 및 200mg의 지속 효과를 측정하기 위해 시험 LAIF를 수행했다. SDLP를 통해 평가한 주행은 라스미디탄 100 및 200mg를 투여한 후 8, 12 및 24시간이 지난 시점에 위약과 비교해 열등하지 않았다. 3상 및 2/3상 환자풀 모두에서 위약 치료 환자 대비 라스미디탄 치료 환자의 정신 능력 손상을 나타내는 TEAE의 빈도가 높았지만 운전 또는 기계 작동 능력의 손상을 의미하는 것으로 보고된 TEAE는 없었다. 전체 라스미디탄 풀에는 그러한 TEAE가 2건 발생했으며, 두 건 모두 교통사고였다. 한 사례에서는 교통사고와 관련된 투여 시점이 확인되지 않았다. 다른 사례에서는 가장 최근의 투여 시점으로부터 2일 후 사고가 발생했다. 두 사례 모두에서 의학적 상태와 병용 치료제와 관련된 교란요인이 있었다. **라스미디탄은 Cmax에서 수행한 모의 주행 시험에서 능력 손상이 입증되었으며, 이는 8시간 후 해소되었다.** 집단 증거를 근거로, 릴리는 USPI 및 치료제 지침의 경고 및 주의, 임상시험, 환자 상담 정보 섹션에 운전에 대한 잠재적인 영향을 설명할 것을 제안했다.
심혈관 안전성	심혈관 안전성은 편두통 환자에서 보이는 심혈관 위험의 증가와 급성 편두통 치료의 현재 표준인 트립탄 약물부류로 인한 중증의 심장 이상 반응으로 인해 편두통에서 매우 중요한 주제이다. 5-HT1B수용체에서보다 5-HT1F수용체에 대해서 440배 이상의 친화력을 가지는 매우 선택적이고 강력한 작용제로서, 라스미디탄은 혈관과 관련되지 않은 신경 작용기전을 보이며 따라서 5-HT1B 활성을 통해 매개되는 트립탄의 혈관수축 영향을 결여할 것으로 기대된다. 다양한 심혈관계 유해 인자를 보유한 환자와 트립탄에 금기 사항이 있는 환자를 포함한 환자 집단에서 라스미디탄의 안전성을 평가하기 위해 광범위한 집단을 라스미디탄 개발 프로그램에 등록시켰다. 3상 시험은 연령 상한을 두지 않았으며, 다양한 심혈관계 유해 인자를 보유한 환자를 허용했다. 시험 302/LAHK는 관상동맥질환 병력 또는 증거가 확인된 환자와 임상적으로 유의한 부정맥 또는 조절 불가능한 고혈압 환자 또한 허용했다. 라스미디탄 임상시험에서 잠재적으로 혈관수축으로 인한 치료 관련 주요한 심혈관계 AE는 관찰되지 않았으며, 이는 라스미디탄의 약리학과 일치했다. **위약대조 시험에서 두근거림, 심박수 증가 및 빈맥을 포함한 소수의 심혈관계 반응이 보고되었다. 장기 시험에서 환자의 위기 시간 분석(환자 노출 조정 적용)을 통해 두근거림, 심박수 증가 및 빈맥이 치료와 관련된 기간에 가장 빈번하게 발생했다는 것을 나타냈다.** 이러한 결과를 근거로, **두근거림, 심박수 증가 및 빈맥**은 한 묶음으로 라벨링에 **ADR로 기재**될 것이다.
간독성	3상 프로그램 및 임상 약리학 시험에서 평가된 간성 매개변수에 대한 라스미디탄의 부정적인 영향의 증거는 확인되지 않았다. 이에 더해, 라스미디탄은 간과 관련된 AE와 관련되지 않았다.
신경학적 이상반응	2/3상 환자풀에서 라스미디탄을 투여한 환자 12명(0.3%)은 시험 기간 동안의 부상/사고와 신경학적 TEAE를 보고했다. 이러한 부상/사고 중 신경학적 TEAE와 시기적으로 관련된 것은 없었다. 공개 시험 305/LAHL에서 환자 4명은 신경학적 TEAE와 일시적으로 관련된 부상/사고를 경험했다(환자 2명의 경우 수술로 인한 2차적인 통증, 좌골신경통 및 졸림 각 1명). 의학적으로 상세하게 검토한 결과 이들 사례 중 3건에서는 신경학적 TEAE가 보고된 부상/사고를 야기했을 가능성은 낮음을 시사했다. 4번째 사례에서는 확인된 정보가 결론을 내리기에는 지나치게 제한

	적이었다. 라스미디탄 투여로 인해 관찰된 신경학적 TEAE는 빈번하게 관찰되었으나 부상/사고 또는 기타 부정적인 결과와는 관련되어 있지 않았다.
자살관념, 자살행동	자살관념 또는 행동은 콜롬비아 자살 위험성 평가척도(C-SSRS)에 대한 반응 및 자살/자해 SMQ에 해당하는 AE 또는 TEAE 유무를 기반으로 검토했다. 2/3상 환자풀에서 자살/자해 SMQ의 AE 또는 TEAE 발생률은 라스미디탄 치료군 환자 1명 및 위약군 환자 1명이었으며, 전체 라스미디탄 풀의 라스미디탄 투여군 환자 전체에서 0.2%였다. 자살행동 또는 자살관념의 위험이 라스미디탄 투여군에서 증가하지 않음을 시사한다.
잠재적 과민성	위약대조, 경구투여 2상 및 3상 시험에서 라스미디탄을 투여한 환자 중 0.1% 미만(발진 3건)에서 과민성 반응이 의심되었다. 의학적 검토를 통해 전체 라스미디탄 풀 중 0.2%의 환자에서 (부은 얼굴, 부은 혀, 발진 10건, 부은 얼굴 및 부은 혀 혈관부종으로 의심됨)에서 과민성 반응이 의심되었다. 이들 사례의 발병 개시 시간은 즉각적인 과민성과 일치했다. 중증의 즉각적인 과민성 사례와 아나필락시스로 의심되는 사례는 없었다. 과민성은 라벨링에 ADR로 기재될 것이다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

• 1차 보완 후 미국 원개발사의 PSUR 제출함
  - 2019.10 ~ 2020.11
  - 2020.10 ~ 2021.11

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 2건의 위약대조 확증 3상 임상시험을 제출하였으며, 동 임상시험에서 신청 용량에서 위약 대조 통계적 유의성이 확인됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 2/3상 통합 안전성 결과를 검토하였을 때, 신청 용량에 대하여 양호한 내약성을 보임
- 3상 환자집단 중 라스미디탄 투여군 환자에서 보고된 흔히 발생하는 TEAE에는 어지럼증, 감각이상, 졸림, 피로 및 구역이 있었다. 흔히 발생하는 TEAE는 중증도 면에서 대부분 경증 또는 중등도였으며 개시 시간의 중앙값은 0.5-0.85시간 범위이며 지속 시간의 중앙값은 1.0-4.75시간이었다. 흔히 발생하는 TEAE를 최소 1회 이상 보고한 환자의 비율은 라스미디탄 100mg(n=349, 27.6%) 및 50mg(n=120, 18.3%) 투여군에 비해 200mg 투여군(n=402, 32.0%)에서 높게 나타났다. 장기 안전성 평가에서도 유사한 경향이 나타났음.
- 임상실험실적 평가, 활력징후에서 통계적, 임상적으로 유의한 변화는 발생하지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 유익성

- 라스미디탄은 전반적으로 트립탄 유효성의 범위에 해당하는 유효성을 보이면서, 에르고타민 및 트립탄과 관련된 유의한 안전성 문제인 혈관수축의 부작용을 보이지 않았음. 라스미디탄은 다수의 분석에서 혈관수축 작용을 하지 않는 것으로 확인되었음

• 위해성

- 라스미디탄은 운전 또는 기계 작동 능력의 손상과 관련이 있음이 확인됨. 임상 약리학 시험 106/LAHG는 라스미디탄의 50mg, 100mg 및 200mg 투여량이 단일 투여 90분(라스미디탄의 최대 농도 시간) 후의 모의 주행에서의 유의한 손상과 관련이 있음을 입증했음.

- 오락성 다중약물 사용자를 대상으로 한 임상 약리학 시험(LAHB)에서 높은 약물 선호도가 입증되었음. 그러나 다른 시험(LAHE)에서는 건강한 대상자에서 신체적 의존성을 나타내는 금단증상이 확인되지 않았음. 2상 및 3상 시험에서 라스미디탄은 남용 가능성을 시사하는 TEAE와 관련되어 있었다. 남용 가능성 평가에 보다 특화된 주요 남용 가능성 TEAE(도취감, 비정상적인 감각 등)은 드물게 발생했으나(반응은 각각 라스미디탄 투여군의 0.6% 이하의 환자에서 보고됨) 보다 덜 특화된 용어(어지럼증, 졸림 등)의 경우와 같이 위약군 환자에 비해 라스미디탄 투여군 환자에서 보다 높은 빈도로 보고되었음.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 2건의 위약대조 확증 3상 임상시험을 제출하였으며, 동 임상시험에서 신청 용량에서 위약 대조 통계적 유의성이 확인되었으며, 라스미디탄은 일반적으로 양호한 내약성을 보였으며, 반응의 절대 다수는 경증에서 중등증이고 자기제한적이었음. 제안된 라벨과 의도된 용법을 준수할 경우 라스미디탄의 잠재 위해성은 관리 가능한 수준으로 사료됨.
- 레이보우정 50mg, 100mg, 200mg에 대한 위해성 관리계획(RMP)가 제출되었으며, 신약으로서 6년 3000례(장기 300례)를 설정하였음

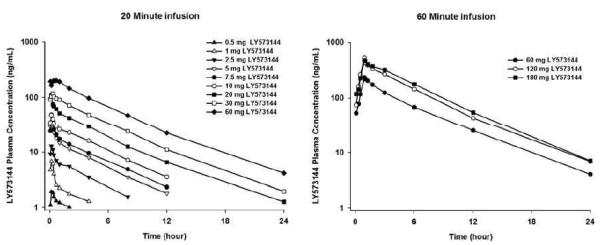
6.6. 가교자료

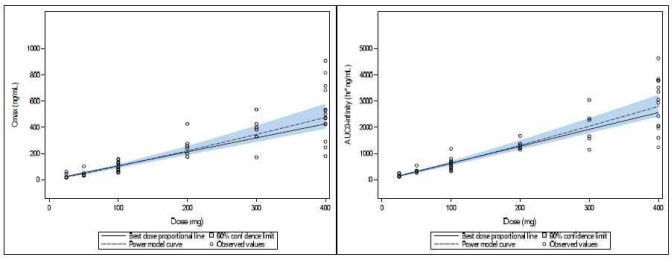
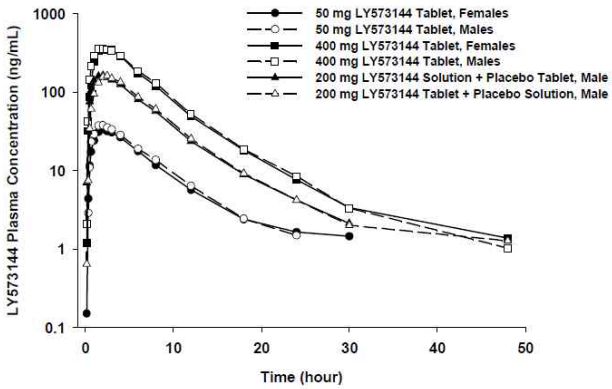
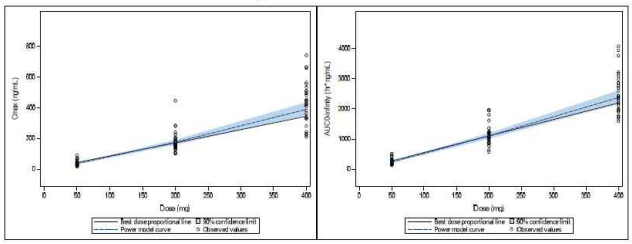
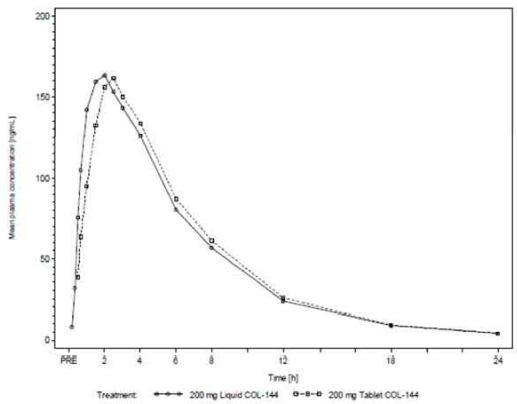
6.6.1. 가교시험

• 한국인에서의 편두통의 급성 치료에서 라스미티단정의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군, 3상 임상시험(국내 임상승인번호 : 32265)

- 가교시험 (3상) : ID-LAS-301
- 최초 승인날짜 : 2019.12.23.
- 임상시험 시작일 : 2020.03.24.
- 임상시험 종료일 : 2020.10.30.
- 유사 디자인의 원개발사 (3상) : 302/LAHK 자료

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	*Linear*	Non-linear	• 0.1-160 mg 용량범위에서 **IV 제형**의 약동학적 선형성을 확인함(Study LACA).  Figure 2.7.2.1. Mean plasma concentration time profiles of lasmiditan after 20-minute (left panel) and 60-minute infusion (right panel) on semi-logarithmic scale – Study LACA. • 25-400 mg 용량범위에서 **경구** solution 제형의 약동학적 선형성을 확인함(Study 102/LAHS). • 50-400 mg 용량범위에서 **경구 tablet제형**의 약동학적 선형성을 확인함(Study 103/LAHQ).

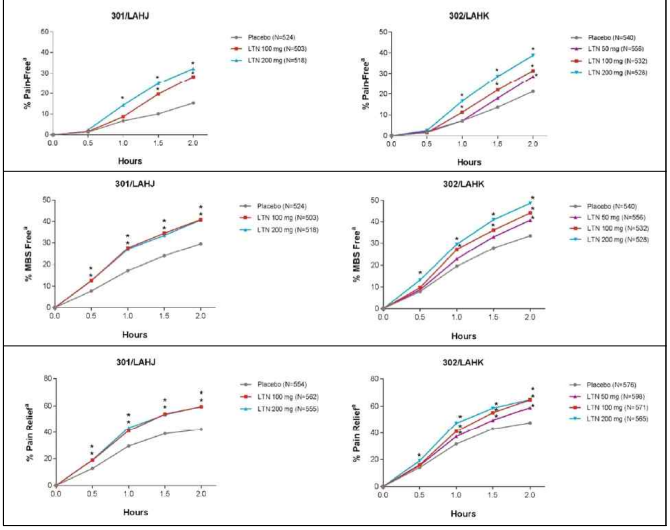
	Less	More likely	Comments
			Figure 2.7.2.2. Mean plasma concentration time profile of lasmiditan after 25- to 400-mg dose of lasmiditan - Study 102/LAHS.   Source: COL MIG-103/H8H-CD-LAHQ clinical study report Figure 11-2. Figure 2.7.2.4. Mean lasmiditan plasma concentration versus time plots following oral administration of 50 and 400 mg as tablets in males and females - Study 103/LAHQ.  • 200 mg 경구 solution 제형과 경구 tablet제형간 생체이용률이 동등함을 확인함(Study 103/LAHQ).  Source = COL MIG-103/H8H-CD-LAHQ clinical study report Figure 11-1.

	Less	More likely	Comments
			Table 2.7.1.11 Statistical Analysis of the Pharmacokinetic Parameters of 200 mg Lasmiditan as a Solution versus a Tablet Formulation – Study 103/LAHQ Parameter (unit) / Treatment / N / Geometric LS mean / Ratio of Geometric LS means (90% CI) solution/tablet C_{max} (ng/mL) — 200 mg lasmiditan solution 29 173.63 1.01 (0.90, 1.14); 200 mg lasmiditan tablet 28 171.67 AUC(0-t_{last}) (h·ng/mL) — 200 mg lasmiditan solution 29 1095.54 0.99 (0.91, 1.08); 200 mg lasmiditan tablet 28 1106.89 AUC(0-∞) (h·ng/mL) — 200 mg lasmiditan solution 29 1109.45 0.99 (0.91, 1.08); 200 mg lasmiditan tablet 28 1120.91 **Table 2.7.1.12** Statistical Analyses of the Lasmiditan t_{max} of 200 mg Lasmiditan as a Solution versus a Tablet Formulation – Study 103/LAHQ Parameter (unit) / Treatment / N / Median (range) / Median difference (90% CI) [p-value] tablet - solution t_{max} (h) — 200 mg lasmiditan solution 29 2.00 (0.65, 3.99); 200 mg lasmiditan tablet 28 2.49 (0.51, 5.99); 0.498 (-0.002, 0.525) [0.118]
Pharmacodynamic	*Flat*	Steep	• 라스미디탄은 위약 대비 1, 2차 유효성 평가항목이 개선되는 양상이나, 투여용량 및 전신노출 대비 유효성 평가항목의 개선이 매우 완만하며, 용량비례성을 나타내지 않음 (Study 201/LAHM, 202/LAHO). - 201/LAHM (IV): 첫 정맥투여 2시간 후 통증완화 환자비율은 10mg~45mg까지 용량증가 시 위약 대비 증가 경향을 나타내나통증완화 환자비율이 증가하나 용량비례성은 나타나지 않음 **Table CSE.2.7.3.7.** Proportion of Patients with Pain Relief at 2 Hours Following First Dose All Randomized Patients Study 201/LAHM Placebo (N = 42) / LTN 2.5 mg (N = 4) / LTN 5 mg (N = 12) / LTN 10 mg (N = 24) / LTN 20 mg (N = 28) / LTN 30 mg (N = 16) / LTN 45 mg (N = 4) Proportion of patients with pain relief at 2 hours, n (%): 19 (45.2) / 2 (50.0) / 2 (16.7) / 13 (54.2) / 18 (64.3) / 11 (68.8) / 3 (75.0) Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with pain relief. Source: 201/LAHM CSR Table 3.1A - 202/LAHO (Oral) : 첫 경구투여 2시간 후 통증완화 환자비율은 50mg~400m 범위까지 위약 대비 높으나, 용량비례성은 나타나지 않음 **Table CSE.2.7.3.8.** Proportion of Patients with Pain Relief at 2 Hours Following First Dose mITT Population Study 202/LAHO Placebo (N = 81) / LTN 50 mg (N=79) / LTN 100 mg (N=81) / LTN 200 mg (N=69) / LTN 400 mg (N=68) Proportion of patients with pain relief at 2 hours, n (%): 21 (25.9) / 34 (43.0) / 52 (64.2) / 35 (50.7) / 44 (64.7) p-value vs placebo: — / .0227 / <.0001 / .0018 / <.0001 • 다수의 편두통 환자에서 라스미디탄의 유효성을 평가한 두 개의 3상 임상시험에서도 **100mg 용량군과 200mg 용량군의 유효성은 유사한 정도로 나타남.** 이에 허가 목표 용량범위(50-200mg)에서 라스미디탄의 용량-반응관계는 완만하게 상승하나 용량비례성을 나타내지 않음(Study 301/LAHJ, 302/LAHK).

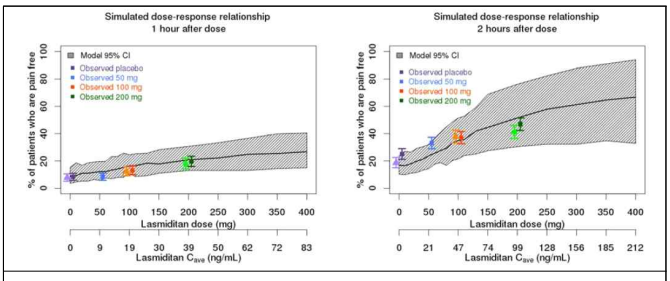
	Less	More likely	Comments

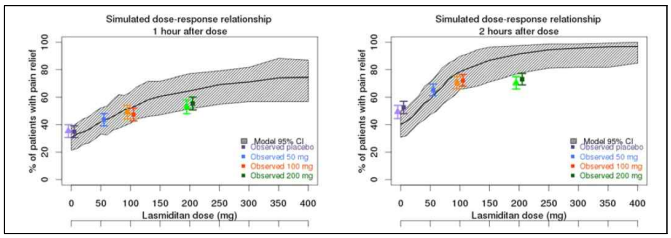
301/LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 524)	LTN 100 mg (N = 503)	LTN 200 mg (N = 518)
Patients with mild, moderate, or severe pain recorded at time of dosing	524	503	518
Pain free[a], n (%)	80 (15.3)	142 (28.2)	167 (32.2)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.2 (1.6, 3.0)	2.6 (2.0, 3.6)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	488	469	481
MBS free[b], n (%)	144 (29.5)	192 (40.9)	196 (40.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.7 (1.3, 2.2)	1.6 (1.3, 2.1)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001

302/LAHK	Placebo (N = 540)	LTN 50 mg (N = 556)	LTN 100 mg (N = 532)	LTN 200 mg (N = 528)
Patients with mild, moderate, or severe pain recorded at time of dosing	539	556	532	528
Pain free[a], n (%)	115 (21.3)	159 (28.6)	167 (31.4)	205 (38.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.8, 3.1)
P-value versus placebo	—	.003	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	514	512	500	483
MBS free[b], n (%)	172 (33.5)	209 (40.8)	221 (44.2)	235 (48.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.4, 2.4)
P-value versus placebo	—	.009	<.001	<.001



- 집단 약동-약력학 모델을 이용한 시뮬레이션 결과에서 용량이 증가함에 따라 통증 해소와 통증 완화와 같은 유효성 항목이 완만하게 증가하여 100mg ~ 200mg 부근에서 포화가 시작되는 것으로 사료됨.



	Less	More likely	Comments
			
Therapeutic range	*Wide*	Narrow	(경구투여) • 핵심임상시험에서 임상 사용량은 50 mg ~ 200 mg/일이며, 2상 임상시험에서 최대 400 mg/일까지 투여하였음. (Study 301/LAHJ, 302/LAHK). • 신장애 환자, 경증~중등도의 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않음.
Metabolism	Minimal *Multiple pathways*	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	• 라스미디탄은 주로 간에서 대사되며 경구투여시 소변으로 unchanged form으로 배설되는 비율은 2% 정도임(Study 102/LAHS PK report). 그러나 간에서의 대사 경로가 다양하며(Cytochromal, non-cytochromal 모두를 포함), 주요 대사체(M8)로 대사되는 데에 CYP1A2와 CYP3A4가 모두 관여하고 있음. 이에 라스미디탄이 한가지 대사 경로(single metabolic pathway)에 의해 체외 소실된다고 볼 수 없음. • 라스미디탄은 주요 생체전환 경로인 케톤 환원을 통해 알코올(S-M8)로 광범위하게 대사되었으며 혈장 내 순환되는 약물 관련 물질은 47.5%, 소변으로 배설되는 투여량은 66%였다(110/LAHH 시험). 인간에게 경구투여했을 때 간외 및 간은 라스미디탄에서 S-M8으로의 제거에 기여했다. 혈장 및 소변에서 확인된 라스미디탄의 기타 주요 대사산물은 M7(피페리딘 고리를 산화하여 락탐 형성, 혈장 내 7.7%) 및 [S,R]-M18(M7과 M8 경로 혼합, 혈장 내 10.5%)이었다. 주요 인간 대사 제거 경로는 피페리딘 고리-질소에 인접한 **케톤 환원** 및 **α-탄소의 산화를 통한 락탐 형성**이었다. • 라스미디탄은 **급속히 배설**되며 집단 PK 분석에서 기하평균 t1/2 수치가 5.7시간으로 추정되었다. 인간 물질 수지 시험에서 총 방사능의 약 95%가 소변 및 대변에서 분비되는 라스미디탄 관련 물질의 각각 약 87%와 8%로 회수되었다(110/LAHH 시험). 라스미디탄(모약물)에서 소변 배설은 경미한 배설 경로였다. 110/LAHH 시험에서 관찰된 라스미디탄의 신장 제거

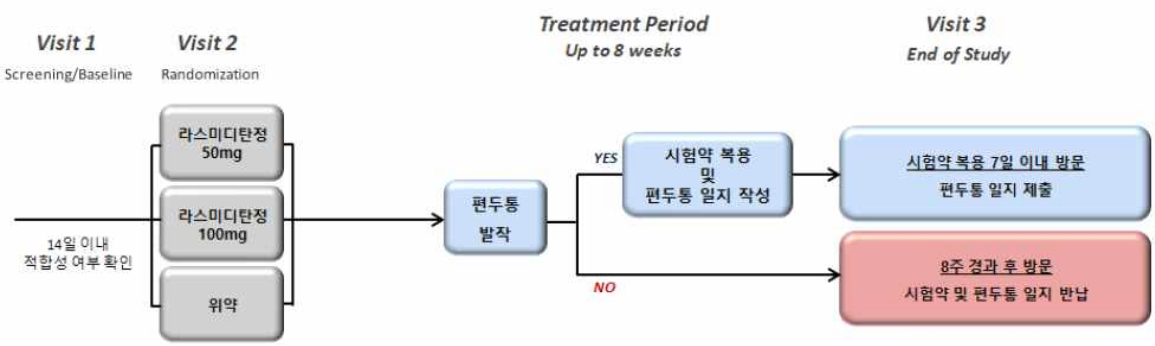
	Less	More likely	Comments
			율은 2.89L/h였고 투여량의 2.91%만 차지한 반면 S-M8의 소변 배설은 투여량의 66%를 차지했다. • 또한, CYP3A4는 한국인에서 대사활성을 변화시키는 유전변이(CYP3A*22)가 발견된 바 없으며 해당 유전변이는 Caucasian에서도 빈도가 드물어(5% 미만) 유전적 다형성에 의한 민족적 감수성이 높지는 않을 것으로 판단됨.
Bioavailability	high	Low	• 임상 투여량 범위 50 - 200mg 에서 절대 생체이용률은 **50-58%**임. 다만, 라스미디탄 청소율의 변이가 상대적으로 작다는 점 (정맥투여 시 청소율의 변이계수: 9.9%-26.9%, 경구투여 시 겉보기 청소율의 변이계수: 15.7%-36.4%)과 대사경로를 고려한다면, 특정 elimination pathway의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 의해 생체이용률에 유의한 변화가 나타날 가능성은 낮음 (Study LACA, Study 102/LAHS PK report). • 식이는 라스미디탄의 노출에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음
Protein binding	Low	*High*	• 사람 혈장에서 라스미디탄 단백결합률은 55-60%임.
Drug interaction	***Little***	High	• 편두통 치료에 주로 사용하는 약물과의 상호장용을 평가한 임상 DDI 시험 4건에서 수마트립탄(2건), 프로프라놀롤 및 토피라메이트와 라스미디탄을 병용투여한 결과 해당 약물의 병용 투여를 배제시키는 임상적으로 관련된 PK 또는 PD 상호작용은 확인되지 않았음(Study LAHD, LAHI, LAHU, LAHT)
Mode of action	Non-systemic	***Systemic***	• 전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	*Little potential*	High	• 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용 • 오락성 다중약물 사용자를 대상으로 한 임상 약리학 시험(LAHB)에서 높은 약물 선호도가 확인되었으나, 매일 라스미디탄 만성 투여 후 중단 및 의존에 대한 임상 평가(Study LAHE)에서 금단현상이 관찰되지 않았음. • Pivotal study에서 약물오남용, 금단현상 등의 이상반응은 관찰되지 않았음(Study 301/LAHJ, 302/LAHK)..
Multiple co-mediciation	Little	*High*	• 타 편두통 치료 약물과 병용 가능성이 있으나 기전상 약물 간 상호작용 가능성은 낮음. 수마트립탄, 토피라메이트과의 약력학적 약물상호작용을 평가하기

	Less	More likely	Comments
			위한 연구를 진행하였고, 해당 약물과의 병용투여에서 임상적으로 유의한 PK, PD 상호작용은 없는 것이 확인되었음. • 프로프라놀롤과 병용투여에서 임상적으로 유의한 PK 상호작용은 없었으나, 프로프라놀롤의 심박수 저하 효과를 향상시키는 것이 확인되어 관련 내용은 허가사항의 사용상 주의사항에 추가되어 있음.

6.6.3. 가교자료평가

• 한국인에서의 편두통의 급성 치료에서 라스미티단정의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군, 3상 임상시험(ID-LAS-301)를 제출하였음.

○ 국내 가교시험 설계



○ 인구학적 정보 및 기타 기저상태(질병) 특성 비교

- 인구학적 정보 :

국내 임상의 대부분의 대상자는 **여성**이었으며(242명/280명 SS군, 86.43%), 대상자의 평균 연령(표준편차)은 **43.55(11.19)세**였음. 대상자의 신장은 평균 162.15(6.92)cm 였으며 체중 및 BMI 는 각각 평균 59.76(10.27)kg, 22.66(3.11)였다. 분석한 인구학적 정보는 모든 투여군 간에 유사했으며 ITT 분석 대상군 및 mITT 분석 대상군 각각의 인구학적 정보도 안전성 분석 대상군과 유사했음.

시험대상자의 대부분이 중년의 여성이나 선정기준에서 19세 남녀 모두로 설정하였고, 편두통 발생이 여성이 남성보다 많은 것으로 알려져 있는 점을 고려해야 함. 비혈관수축 약물로서 심혈관계위험인자 및 가족력을 가진 대상자를 배제하지 않았음. 편두통 유병기간 및 월평균 편두통 발작 횟수 등은 선정기준을 충족하며, 대부분이 임상시험 참여 이전에 편두통 치료 경험이 있었음. 투여군별 임상시험용의약품 복용에 해당하는 편두통의 특성(복용시점, 복용직전 동반된 증상; Nausea, Photophobia)은 유사한 범위이며 복약 순응도가 높은 편임.

○ 유효성

1) 1차 유효성 평가변수

- 1차 유효성 평가변수의 주분석은 mITT 분석 대상군으로 실시, 2차 유효성 평가변수의 주분석

대상군은 ITT분석 대상군임. PP 분석 대상군은 근거제시 분석으로 사용함

- 1차 유효성 평가 변수(mITT) : 임상시험용의약품 복용 2시간 후 편두통 통증이 해소(Pain Free)된 대상자(베이스라인에서 중등증 또는 중증에서 임상시험용 의약품 투여 2 시간 후 없음이 된 경우)의 비율

  주 분석군인 mITT 분석 대상군에서 임상시험용의약품 복용 2 시간 후 편두통 통증이 해소된 대상자의 비율은 라스미디탄 50mg 군 19.32%(17/88 명), 라스미디탄 100mg 군 28.87%(28/97 명), 위약군 16.85%(15/89 명)였다(Odds ratio[95% CI]: 50 mg= 1.17 [0.54, 2.54], 100mg= 2.02 0.99, 4.12)).

- 본 연구의 1 차 목적인 외국 임상시험 결과 (REYVOW FDA Clinical Review; Table 31) 와 의 유사성을 평가하기 위해 Global method(코크란 Q 검정) 및 local specific region of interest method (JPMDA method 1) 방법으로 분석한 결과 2가지 방법 모두에서 유사성을 충족함.

2) 2차 유효성 평가변수

- 2차 유효성 평가변수 요약

항목
① 가장 성가신 증상(MBS) 해소
② 편두통 통증 완화
③ 시간에 따른 편두통 통증 해소
④ 시간에 따른 편두통 증상
⑤ 시간에 따른 일상생활 방해 정도
⑥ 편두통 통증의 재발
⑦ 구제약물의 재발로 인한 약물복용
⑧ 치료만족도

① 가장 성가신 증상(MBS) 해소

- 복용 2시간 후 가장 성가신 증상(MBS; 구역, 빛공포증, 소리공포증 중 가장 심한 증상)이 해소된 대상자의 비율은 위약 대비 50mg, 100mg에서 높게 나타남.

	50mg (N=91)	100mg (N=98)	Placebo (N=91)
MBS Recorded at Time of Dosing	67	63	80
MBS-Free, n (%)			
0.5 hours post-dose	6 (8.96)	12 (19.05)	18 (22.50)
1 hour post-dose	15 (22.39)	24 (38.10)	31 (38.75)
1.5 hours post-dose	28 (41.79)	35 (55.56)	38 (47.50)
2 hours post-dose	45 (67.16)	45 (71.43)	48 (60.00)
Odds Ratio	1.36	1.66	
95% CI for Odds Ratio	0.69, 2.69	0.82, 3.37	
P-value vs. Placebo	0.3700	0.1586	
3 hours post-dose	42 (62.69)	41 (65.08)	42 (52.50)
4 hours post-dose	43 (64.18)	43 (68.25)	41 (51.25)
24 hours post-dose	41 (61.19)	35 (55.56)	27 (33.75)
48 hours post-dose	36 (53.73)	27 (42.86)	26 (32.50)
Chosen MBS, n(%)			
Nausea	29 (43.28)	25 (39.68)	35 (43.75)
Phonophobia	21 (31.34)	24 (38.10)	21 (26.25)
Photophobia	17 (25.37)	14 (22.22)	24 (30.00)

국내 임상 ITT 군

Table 7. MBS 해소(외국 임상)- corrected mITT 군

	50mg (N=544)	100mg (N=523)	200mg (N=521)	Placebo (N=534)
MBS Recorded at Time of Dosing	502	491	478	510
MBS-Free, n (%)				
2 hours post-dose	205 (40.8)	216 (44.0)	233(48.7)	169 (33.2)
P-value vs. Placebo	0.014	<0.001	<0.001	

- 국내 임상시험 결과, 위약군 대비 50mg, 100mg의 MBS 해소 비율이 높은 경향을 나타내나, 유의성을 나타내지 않음(P-value)
- 외국 임상 모시험과 비교 시, 위약대비 각 함량에서 MBS 해소율의 차이는 유사함. 다만, 전체적인 해소율 빈도는 국내 임상시험이 더 높음

② 편두통 통증의 완화

- 국내 임상시험 결과(ITT군), 복용 2시간 후 편두통 통증이 완화된 대상자(중등증 또는 중증 두통이 경증 또는 통증 없음이 되거나, 경증 두통이 통증 없음이 된 경우)의 비율은 라스미디탄 100mg 군에서 67.35%(66/98 명)로 위약군 49.45%(45/91 명) 대비 통계적으로 유의하게 높았다(p-value 0.0126). 이 외 측정된 모든 시점에서 라스미디탄 복용군이 위약군보다 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

Table 8. 편두통 통증 완화(국내 임상)- ITT 군

	50mg (N=91)	100mg (N=98)	Placebo (N=91)
Moderate or Severe Headache at Time of Dosing, n	91	98	91
Headache Pain-Relief, n (%)			
2 hours post-dose	58 (63.74)	66 (67.35)	45 (49.45)
Odds Ratio	1.80	2.12	
95% CI for Odds Ratio	0.99, 3.26	1.17, 3.82	
P-value vs. Placebo	0.0525	0.0126	

국내 임상시험(ITT)

Table 9. 편두통 통증 완화(외국 임상)- corrected mITT 군

	505mg (N=598)	100mg (N=571)	200mg (N=565)	Placebo (N=576)
MBS Recorded at Time of Dosing	598	571	565	576
MBS-Free, n (%)				
2 hours post-dose	353 (59.0)	370 (64.8)	367(65.0)	274 (47.7)
P-value vs. Placebo	0.012	<0.001	<0.001	

*Please note, this analysis includes fewer patients than in the efficacy analysis population for the primary endpoint

- 국내 임상시험의 복용 2시간 후 편두통 통증 완화는 유의성있게 높았으며, 해외 임상시험의 비율 및 함량 간 차이와 유사함.

③ 시간에 따른 편두통 통증 해소

- 국내 임상시험 결과(ITT군) 결과, 라스미디탄 100mg 군에서 1.5시간 시점 14.43%(14/97명) 및 2시간 시점 28.87%(28/97명)로 위약군 대비 (4.49%;48/89 명 및 16.85%;15/89 명) 통계적으로 유의하게 높았음. 이외 측정된 모든 시점에서 라스미디탄 복용군이 위약군보다 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았음.

  편두통 통증 해소 유지(sustained pain free) 시험대상자의 비율 (임상시험용의약품 복용 2 시간 후 편두통 통증이 없었고 24시간 및 48시간 시점에 편두통 통증이 없는 경우)은 라스미디탄 50mg 및 100mg 군에서 위약보다 높게 나타남.

④ 시간에 따른 편두통 증상

- Nausea, Phonophobia, Photophobia 증상이 있는 대상자의 비율은 각 군에서 전반적으로 유사했고, Vomiting 증상이 있는 대상자는 다른 증상보다 낮게 나타났음.
- Nausea Phonophobia, Photophobia, Vomiting 증상이 있는 대상자의 비율은 모든 군에서 시간이 지남에 따라 감소하였고 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
- 기저 시점에서 Phonophobia 유무에 대한 100mg과 위약의 유의한 차이 (Table 11.8 참조 로 인하여 Migraine symptom present 결과에 영향이 없는지 확인하기 위해 추가분석 2 가지를 실시하였음
  1) 층화인자(편두통 삽화의 빈도를 감소시키는 예방 목적의 병용약물 투여 여부) 외 추가적으로 기저 시점의 증상 유무를 보정한 투여 2 시간 시점 Phonophobia 유무에 대한 로지스틱 회귀분석 을 실시한 결과 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(P value=0.2384)
  2) 기저시점에서 Phonophobia가 있다고 응답한 대상자 중, 투여 2시간 시점 Phonophobia 유무에 대하여 편두통 통증 해소와 동일하게 로지스틱 회귀분석을 실시한 결과 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(P value= 0.1318)

⑤ 시간에 따른 일상생활 방해 정도 (ITT)

- 시험약 복용 2시간 후 편두통 통증이 일상생활을 전혀 방해하지 않는다고 응답한 대상자 수 비율은 라스미디탄 50mg군에서 25.27%(23/91명), 라스미디탄 100mg군에서 35.71%(35/98명) 으로 위약군 15.38%(14/91명) 보다 높게 나타났음.
- 편두통 통증이 일상생활을 많이 방해한다고 응답한 대상자 수 비율은 라스미디탄 50mg군에서 17.58%(16/91명), 라스미디탄 100mg군에서 17.35%(17/98명)으로 위약군 31.87%(29/91명) 보다 낮게 나타났음.
- 시험약 복용 2시간 후, 일상생활 방해에 대한 전반적인 응답은 라스미디탄 100mg 군에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 개선된 것을 확인함.
- 시험약 복용 후, 편두통 통증이 일상생활을 전혀 방해하지 않는다고 응답한 대상자의 비율은 4시간까지 측정된 모든 시점에서 위약대비 라스미디탄 50mg군, 100mg군에서 높게 나타났음.

⑥ 편두통 통증의 재발 (ITT)

- 재발 : 시험약 복용 2시간 후 편두통 통증이 해소된 후 편두통 통증이 경증 이상으로 다시 생긴 경우, 또는 시험약 복용 2시간 후 통증이 해소된 후 구제약물의 사용 기록이 있으나 통증은 없음인 경우
- 전체적으로 일부의 대상자에서만 편두통 발작 재발이 관찰되었고, 이에 대한 각 군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.

⑦ 구제약물 및 재발로 인한 약물 복용 (ITT)

- 시험약 복용 2시간 후부터 24시간 전까지 편두통 통증이 완전히 해소되지 않아 구제약물을 복용한 대상자의 비율은 라스미디탄 50mg군에서 39.56%(36/91 명), 라스미디탄 100mg군에서 31.63%(31/98 명)으로 위약 59.34%(54/91명)에 비해 통계적으로 유의하게 낮았음.

- 시험약 복용 후 편두통 통증 해소를 경험하고 이후 재발한 통증으로 인해 약물을 복용한 대상자는 시험약 복용 후 2-24 시간 구간에서는 라스미디탄 50mg군에서 3.30%(3/91명), 라스미디탄 100mg군에서 5.10%(5/98 명), 위약군에서 2.20%(2/91명)로 나타났고, 24~48시간 구간에서는 라스미디탄 50mg 군에서 6.59%(6/91명), 라스미디탄 100mg 군에서 10.20%(10/98명), 위약군에서 4.40%(4/91

명)로 나타났음. 재발로 인한 약물 복용 대상자의 비율에 대한 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음

⑧ 치료만족도 (ITT)

- 시험약 복용 2시간 후 치료만족도에 대하여 매우 많이 호전됨(Very Much Better)으로 응답한 대상자는 라스미디탄 50mg군에서 16.48%(15/91명), 라스미디탄 100mg군에서 23.47%(23/98명)으로 위약군 8.79%(8/91명) 보다 높게 나타났음. 이 시점에서 치료 만족도에 대한 전반적인 응답은 라스미디탄 용량군 모두에서 위약 대비 유의한 차이를 나타냄.

3) 하위군 분석 (mITT) - 심혈관계 질환 위험인자

- mITT 분석군 대상자 중 심혈관계 질환 위험인자를 1개 이상 가진 대상자에 대한 하위군 분석을 실시하였음. 단 결과의 해석에 의미가 있는 최소한의 대상자 수(군당 약 20명 이상)가 확보된 그룹에 대해서만 하위군 분석을 수행함.
  : 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 흡연자, CAD 가족력(조부모/부모/형제/자매), 비만(BMI>30), 폐경 여성, 40세 이상 남성
- 심혈관계 질환 위험인자를 1개 이상 가진 대상자의 비율은 각 군에서 유사했고 해당 대상자 중 시험약 복용 2시간 후 통증이 해소된 대상자 비율은 라스미디탄 50mg 군에서 12.20%(41명), 라스미디탄 100mg군에서 27.91%(12/43명), 위약군 12.50%(40명)으로 나타났으며 군간 비교 시 통계적으로 유의하지 않았음. 따라서, 심혈관계 질환 위험인자가 해당 라스미디탄의 유효성에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 사료됨.

4) 약물-약물 및 약물-질병 상호작용 (mITT)

- 편두통에 대한 현재의 표준치료 및 병행되는 편두통 예방 약물요법을 고려하여 기존에 Triptan을 복용하는 대상자 및 임상시험 기간 동안 편두통 예방약물을 복용한 대상자에 대한 유효성을 평가함.
- 스크리닝 전 3개월 이내 Triptan을 복용한 대상자(mITT)
  : 시험약 복용 2시간 후 편두통 통증이 해소된 대상자의 비율은 라스미디탄 50mg 군에서 21.25%(17/80명), 라스미디탄 100mg 군에서 28.92%(24/83명), 위약군 14.47%(11/76명)으로 나타났으며 라스미디탄 100mg 군에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 높았음.

- 임상시험 기간 동안 편두통 예방약물을 복용한 대상자(mITT)
  : 시험약 복용 2시간 후 편두통 통증이 해소된 대상자의 비율은 라스미디탄 50mg군에서 20.59%(7/34명), 라스미디탄 100mg 군에서 31.43%(11/35명), 위약군 27.27%(9/33명)으로 나타났으며, 군간 비교 시 통계적으로 유의하지 않았음.

○ 안전성

1) 안전성 평가방법 :

- 임상시험용의약품을 1회 이상 복용하고 그에 대한 안전성 자료를 시험자가 최소한 한 번 이상 확인한 대상자 집단 (Safety set) 280 명에 대해 분석하였음.
- 본 임상시험의 이상반응 분석은 임상시험용의약품 복용 후 발현한 이상반응(TEAE)에 대하여 MedDRA 23.1에 따라 코딩하여 분석 실시하였음. 실험실 검사 항목이나 기타의 다른 안전성 항목들에 대해서는 결측값을 대체하지 않고 있는 자료 (Available data)를 그대로 사용하여 분석하였음.
- 이상반응은 대상자가 무작위배정 이후 임상시험용의약품을 복용하고 편두통 일지 기록 전화 또는

기관 방문으로 수집하였음.

2) 안전성 평가항목

① 이상반응

a. 이상반응 발현현황

- 국내 임상시험결과, 최소 1회 이상의 이상반응을 나타낸 대상자는 29.64%(83/280 명)이었고, 임상시험용의약품 복용 후 발생한 이상반응(TEAE)을 나타낸 대상자는 27.86%(78/280 명)이었음.
- 임상시험용의약품 복용 후 발생한 이상반응(TEAE)은 라스미디탄 50mg 군 27명(30.00%)에서 37건, 라스미디탄 100mg 군 46명(47.42%)에서 69건, 위약군 5명(5.38%)에서 12건으로 위약군보다 라스미디탄 군에서 높은 발생률을 나타냈음.
- 임상시험용의약품 복용 후 발생한 이상반응(TEAE)은 모두 임상시험용의약품과 관련된 것으로 판단되었음. 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며 이상반응으로 인한 중도탈락 및 사망은 없었음.
- 외국 임상에서 최소 1회 이상의 이상반응(AE)을 나타낸 대상자는 36.9%(954명/2583명)이었고, 임상시험용의약품 복용 후 발생한 이상반응(TEAE)을 나타낸 대상자는 28.1%(725명/2583명)이었음. TEAE 발생률은 라스미디탄 50 mg (25.5%), 라스미디탄 100 mg (36.2%) 및 200 mg (39.0%) 모든 군에서 위약군 (11.6 %)보다 높았음. 임상시험용의약품과 관련된 TEAE는 26.2%(676명/2583명)에서 나타났음. 심각한 TEAE(Serious TEAE)는 5명(0.2%)에서 나타났으며 발생률에 군간 차이는 없었으며, 이 중 임상시험용의약품과 관련된 SAE는 2명(0.1%)에서 보고되었다. 이상반응으로 인한 중도탈락은 라스미디탄 200mg군 1명에서 나타났고, 이상반응으로 인한 사망은 없었음.

b. 이상반응 중등도 및 인과관계

- 국내 임상에서 임상시험용의약품 복용 후 발현된 이상반응을 중증도에 따라 '경증(Mild)', '중등증(Moderate)', '중증(Severe)'으로 분류한 결과, '경증(Mild)'이 라스미디탄 50mg군 31건, 라스미디탄 100mg군 67건, 위약군 12건으로 가장 많았고, '중등증(Moderate)'이 50mg군 5건, 라스미디탄 100mg군 2건, '중증(Severe)'이 라스미디탄 50mg군에서 1건으로 나타났음. 중증 1건에 해당하는 이상반응은 Vomiting으로 확인되었으며 이상반응 치료를 위한 약물투여 후 회복되었음이 확인되었음.
- 국내 임상에서 발현된 이상반응(TEAE)을 임상시험용의약품과의 인과관계에 따라 분류한 결과, '관련성이 의심됨(Possible)'이 라스미디탄 50mg군 17건, 라스미디탄 100mg군 37건, 위약군 10건으로 가장 많았으며, '관련성이 많음(Probable)'이 라스미디탄 50mg군 16건, 라스미디탄 100mg군 18건, '관련성이 적음 (probably not related)'이 라스미디탄 50mg군 1건, 라스미디탄 100mg군 8건, 위약군 2건, 관련성이 명백함(Certain)이 라스미디탄 50mg군 3건, 라스미디탄 100mg군 3건, 평가불가능(Unassessable)이 라스미디탄 100mg군 3건 으로 확인되어 모든 이상반응(TEAE)이 임상시험용의약품과 관련성이 있다고 판단되었음.
- 외국 임상에서 발생한 TEAE를 중증도에 따라 '경증(Mild)', '중등증(Moderate)', '중증(Severe)'으로 분류한 결과, 대부분은 경증 또는 중등증이었으며, >1%에서 보고된 중증의 TEAE는 Dizziness로, 라스미디탄 200mg 대상자 1.7%에서 나타났다. 외국 임상에서는 임상시험용의약품과의 인과관계를 판단할 때, Reasonably 및 possibly related의 경우 임상시험용의약품과 '관련성 있음'으로 판단하였고, Not reasonably 및 not possibly related의 경우 '관련성 없음'으로 판단하였음. >1%에서 발생한 TEAE의 대부분 임상시험용의약품과 관련성 있다고 판단되었음.

c. 이상반응 분류

- 국내 임상의 이상반응을 SOC 단계로 분류한 결과에서 'Nervous system disorders'계열이 56명(20.00%)로 가장 많았으며, 라스미디탄 50mg군 19명(21.11%), 라스미디탄 100mg군 35명(36.08%), 위약군 2명(2.15%)에서 발생하였음. 그 다음으로는 'General disorders and administration site conditions'계열이 22명(7.86%)로 라스미디탄 50mg군 9명(10.00%), 라스미디탄 100mg군 12명(12.37%), 위약군 1명(1.08%)이었으며, 그 외 계열은 모두 5% 미만의 빈도로 확인되었음.
- PT 단계로 분류한 결과에서는, Dizziness가 49명(17.50%)으로 가장 많았으며, 라스미디탄 50mg군 17명(18.89%), 라스미디탄 100mg군 31명(31.96%), 위약군 1명(1.08%)에서 발생하였음. 다음으로는 Somnolence가 9명(3.21%)로 라스미디탄 50mg군 1명(2.22%), 라스미디탄 100mg군 7명(7.22%)이었으며 위약군에서는 발생하지 않았음.
- 라스미디탄 복용 후 3% 이상의 발생률이 보고된 이상반응(TEAE)는 Dizziness, Somnolence, Asthenia, Muscular weakness, Fatigue, Hypoaethesia 였으며, 이 때 중등도는 대부분 경증 또는 중등증이었음.
- 심혈관계 질환 관련(Cardiac Disorders 및 Vascular disorders) 이상반응 발생률은 안전성 분석 대상군 전체에서 1% 미만이었으며 투여군 간의 차이에 대한 경향성은 나타나지 않았음. 라스미디탄을 복용한 대상자에서 심혈관계 사건의 위험 증가를 시사하는 TEAE는 없었음.
- 외국 임상에서 가장 흔하게 발생한 TEAE(Preferred term level에서(1% 이상)는 Dizziness, Somnolence, Paresthesia, Fatigue, Nausea, Lethargy 순이었음. Dizziness는 전체 대상자의 11.8%로 각 라스미디탄군(라스미디탄 50mg, 8.6%; 라스미디탄 100 mg, 18.1%; 라스미디탄 200 mg; 18.0%)에서 위약군(2.5%)보다 높게 나타났음. Somnolence는 전체 대상자의 4.6%로 각 라스미디탄군(라스미디탄 50mg, 5.4%; 라스미디탄 100 mg, 4.6%; 라스미디탄 200 mg; 6.5%)에서 위약군(2.0%)보다 높게 나타났음. Paresthesia는 전체 대상자의 3.9%에서 보고되었으며 각 라스미디탄군(라스미디탄 50mg, 2.4%; 라스미디탄 100 mg, 5.8%; 라스미디탄 200 mg; 6.6%)에서 위약군(0.9%)보다 높게 나타났다. Nausea 및 Lethargy는 전체 대상자에서 발생률이 낮았지만 위약군보다 라스미디탄군에서 더 높게 보고되었다. 발생률이 1% 미만인 TEAE 간에는 치료군간 경향성이 없었다. 라스미디탄을 복용한 대상자에서 심혈관계 사건의 위험 증가를 시사하는 TEAE는 없었음.

d. Treatment-Emergent Dizziness Relative to Dosing

- 본 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 이상반응인 Dizziness의 발생에 대해 추가분석을 실시
- 임상시험용의약품 투여 후 발현한 Dizziness는 임상시험용의약품 복용일에 또는 임상시험용 의약품 복용 후 48 시간 이내에 발생된 어지럼증과 임상시험용의약품 복용 후 48 시간 이내에 그 중증도가 악화된 어지럼증으로 정의하고 어지럼증 발생까지의 시간과 지속시간에 대해 치료군 별로 비교함.
- 임상시험용의약품 복용 후 Dizziness 발생시간까지의 중앙값은 위약군 (1.98hr) 보다 라스미디탄 50mg 군 (0.88hr) 과 라스미디탄 100mg 군 (0.75hr) 에서 더 짧았으며 Dizziness 지속 시간의 중앙값은 위약군 (0.73hr) 보다 라스미디탄 50mg 군 (2.50hr) 과 라스미디탄 100mg 군 (2.17hr) 에서 더 길었음.
- 위약군에서 Dizziness 가 발생한 대상자는 1명으로 라스미디탄 복용군과 위약군 간의 통계적으로 유의미한 비교는 어려움. 라스미디탄 복용 용량에 따른 경향성은 확인되지 않았음.

e. Treatment emergent Adverse Events after Dosing in Subjects with One or More Cardiovascular Risk Factors

- 1 개 이상의 심혈관계 위험 인자를 가진 대상자에서 발생한 이상반응(TEAE)을 분석한 결과 상기한 전체 안전성 분석 대상군에서 발생한 이상반응(TEAE) 과 유사한 발생률을 보였음.
- 1 개 이상의 심혈관계 위험 인자를 가진 대상자에서 임상시험용의약품 복용 후 3% 이상의 발생률이 보고된 이상반응(TEAE) 은 Dizziness, Asthenia, Fatigue, Muscular weakness, Diarrhea였으며 위약군보다 라스미디탄군에서 더 높게 나타났음.
- Dizziness, Asthenia의 경우 100mg 투여군이 50mg 투여군보다 발생률이 더 높게 나타났으며, Fatigue, Muscular weaknesss는 100mg 투여군에서만 발생하여 용량에 발생 경향이 보임.

f. 사망을 포함한 중대한 이상반응은 발생하지 않았음. 이상반응에 대해 취해진 조치로 중도탈락을 초래한 이상반응 발생하지 않음.

② 임상시험실 검사 평가

- 임상적으로 의미있는 비정상은 1명에서 1건(ALT 증가)이 있었으며, 이는 TEAE는 아니었으나 이상반응으로 수집하였음을 기재함. 해당 이상반응은 경증으로 임상시험용의약품과 관련성 없음으로 확인되었음. 임상시험용의약품에 대한 조치 및 이상반응에 대한 처치는 없었고 EoS/Visit 3(시험종료 방문) 시점까지 회복되지 않았으나 신체검진상 특이 소견이 확인되지 않았음. 해당 대상자를 제외하고는 임상적으로 의미있는 비정상이 없음을 확인하였음.

③ 신체검진

- 임상적으로 의미있는 이상소견은 관찰되지 않았음

④ 활력징후

- 임상시험용의약품 투여 전후로 혈압, 맥박, 체온에서 의미있는 변화는 관찰되지 않았음

⑤ 12-lead 심전도(ECGs)

- 임상적으로 의미있는 이상소견은 관찰되지 않았음

⑥ 임신검사

- 임신가능성이 있는 모든 여성대상자를 대상으로 소변 또는 혈청 검체(β-HCG)로 임신검사를 수행한 결과, 양성인 대상자는 없었음.

⑦ 자원이용 (Resource Utilization)

- 임상시험기간 중 자원이용 : 심장전문의 방문, 시술, 입원, CV 질환에 대한 새로운 치료 실시 또는 심혈관 약물의 변경, 편두통 치료를 위한 응급실 또는 병원 방문
- 임상시험 참여 전 6 개월간 심혈관계 사건과 관련된 자원 이용이 있었던 대상자 비율은 전체 10.00%였으며, 라스미디탄군과 위약군에서 유사하게 나타났다(50mg 군 8.89%, 100mg 군 11.34%, 위약군 9.68%). 임상시험 기간 중 심혈관계 사건과 관련한 자원이용 대상자는 1.79%였음. 임상시험 참여 전 3 개월간 일차 진료 및 응급실 방문을 한 대상자는 전체 43.93%였으며, 라스미디탄군과 위약군에서 유사하게 나타났다(50mg 군 51.11%, 100mg 군 40.21%, 위약군 40.86%). 임상시험 기간 중 일차 진료 및 응급실 방문을 한 대상자는 없었음.

⑧ 컬럼비아 자살척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale[C-SSRS])
- 본 임상시험 기간 동안 C-SSRS 척도에서 Positive로 나타난 대상자는 없었음.

○ **민족 외적 요인평가**
- 편두통은 전세계적으로 14.7%의 유병률을 나타내는 매우 흔한 질병이며, 국내 유병률이 15% 정도로 유사한 유병률을 나타냄
- 1988년 국제두통학회 (International Headache 에서 확립한 두통분류와 이를 보완한 국제두통질환분류 (International Classificacion of Headache Disorders) 가 발표되어 국제적으로 통일된 체계적 분류 및 진단기준을 사용하게 되었으며, 이 분류체계는 지속적으로 개정되어 현재는 2018년 개정판(ICHD-Ⅲ)이 두통의 분류기준으로 사용되고 있음, 국내에서도 해당 분류 기준을 한글로 번역하여 국내 임상연구에서 편두통 환자의 진단과 진료에 사용하고 있음. 라스미디탄의 외국임상 및 국내임상은 동일한 ICHD 분류기준에 따른 조짐 또는 무조짐 편두통 환자를 대상으로 실시하였음.
- 국내 편두통 환자의 진단 및 치료에 대한 임상 진료지침으로는 두통 진료지침 한국정신신체의학회) 및 편두통 진료지침(대한두통학회)이 있다. 두통진료지침은 총 5 개의 해외 진료지침을 선별 검토하여 진료지침을 확정하였고, 편두통 진료지침은 5 개국의 진료지침을 참고하여 진료 지침을 출간하였다. 각 진료지침에는 편두통 치료를 위한 약물요법에 대한 상세한 권고등급 및 근거수준이 제시되어 있어 국제적으로 유사한 지침에 따라 편두통 환자를 진단 및 치료하고 있음.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견
- 2건의 3상 임상시험 자료(301, 302)에서 신청된 적응증 (편두통의 급성 치료)에 대한 효과를 입증함
- 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨
- 국내 3상 가교임상시험을 진행(50mg, 100mg 투여)하였으며, 유효성 및 안전성 프로파일은 해외 3상 임상시험(302) 결과와 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료
- 미국 허가사항
- REYVOW(lasmiditan) tablets, for oral use (2021.01 개정)

효능효과	REYVOW ® is a serotonin (5-HT) 1F receptor agonist indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults. REYVOW is not indicated for the preventive treatment of migraine
용법용량	• The recommended dose is 50 mg, 100 mg, or 200 mg taken orally, as needed. • No more than one dose should be taken in 24 hours.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
- 트립탄계
  - 이미그란정50밀리그램(수마트립탄), (주)글락소스미스클라인 (1996.09.03. 허가)
  - 나라믹정2.5밀리그램(나라트립탄), (주)글락소스미스클라인 (1999.01.22. 허가)
  - 조믹정2.5밀리그램(졸미트립탄), 한국아스트라제네카(주) (1999.12.22. 허가)

- 알모그란정(알모트립탄말레산염), (주)유한양행 (2008.02.26. 허가)
- 미가드정2.5밀리그램(프로바트립탄숙실산염일수화물), 에스케이케미칼(주) (2009.05.29. 허가)

제품명	레이보우정 50mg, 100mg	이미그란정 50밀리그램	나라믹정 2.5밀리그램	조믹정 2.5밀리그램	알모그란정 (12.5mg)	미가드정 2.5밀리그램
주성분	라스미디탄 헤미숙신산염	수마트립탄 숙신산염	나라트립탄염산염	졸미트립탄	알모트립탄말산염	프로바트립탄 숙신산염일수화물
효능효과	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료	1. 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 조속한 완화 2. 여성의 생리주기와 관련한 편두통의 조속한 완화	전조증이 수반되거나 수반되지 않는 편두통의 조속한 완화	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료	• 성인: 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료. • 15세 이상의 청소년: 전조증상을 수반하거나 수반하지 않고, 치료없이 4시간 이상 지속되는 편두통의 통증 급성치료. 단, 편두통 관련 증상(눈부심, 소리공포증, 구역)에 대한 이 약의 유효성은 확립되지 않았다.	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	일동제약(주)	**허가일**	2022.5.
제품명	레이보우정50밀리그램(라스미디탄헤미숙신산염) 레이보우정100밀리그램(라스미디탄헤미숙신산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	LY573144 Ver2.0(2021.10.19.)
주성분 및 함량	라스미디탄헤미숙식산염 50mg, 100mg		
효능·효과	전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 운전 능력 저하로 인한 중대한 손상 • 임신 결과의 이상 • 약물 오용/남용	- 시판 후 조사 수행 - 수동적 감시(자발보고, 문헌검색, 매체, 뉴미디어 모니터링 등)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
• 임부에 대한 투여 • 장기간 간헐적 사용	- 시판 후 조사 수행 - 수동적 감시(자발보고, 문헌검색, 매체, 뉴미디어 모니터링 등)	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)