

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.7.19.	접수번호	20230107716
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	한국화이자제약(주)		
제품명	너텍구강붕해정75밀리그램(리메제판트황산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	리메제판트황산염수화물(수87-41-ND, 수87-42-ND, 수87-43-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1정(114.525mg) 중 리메제판트황산염수화물 85.65mg(리메제판트로서 75mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2025.3.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국(20.2.27.), 유럽(22.4.25.)		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서	순환신경계약품과 제품화지원팀 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 남지연 심사원, 주정훈 연구관, 김소희 과장 (통계) 정지원 통계심사원, 김문신 연구관, 정지원 팀장 (기시) 이찬미 심사전문관, 권오 석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김미선 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	손혜진 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

- | |
|--|
| 1. 성인에서의 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료
2. 성인에서의 삼화성 편두통의 예방 |
|--|

○ 용법·용량

이 약은 혀 위 또는 아래에 놓는다. 이 약은 입 안에서 녹으며, 물 없이 복용할 수 있다.

1. 편두통의 급성치료를 위한 권장용량

이 약의 권장용량은 필요시 1일 75 mg을 경구투여하는 것이다.
24시간 동안 최대용량은 75 mg이다.

2. 삼화성 편두통의 예방을 위한 권장용량

이 약의 권장용량은 격일(2일 1회)로 75 mg을 경구투여하는 것이다.

3. 다른 약물과의 병용투여

1) 강력하거나 중등도 CYP3A4 억제제와의 병용투여

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제의 병용투여를 피한다. 중등도 CYP3A4 억제제와 병용투여 시, 48시간 이내에는 이 약의 추가 복용을 피한다.

2) 강력하거나 중등도 CYP3A 유도제와의 병용투여

이 약의 효능 소실로 이어질 수 있으므로, 이 약과 강력하거나 중등도 CYP3A 유도제와 병용투여를 피한다.

3) 강력한 P-gp 억제제와의 병용투여

강력한 P-gp 억제제와 병용투여 시, 48시간 이내에는 이 약의 추가 복용을 피한다.

4. 간장애 환자

경중(Child-Pugh A등급) 또는 중등도(Child-Pugh B등급) 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약의 혈장농도는 중증 간장애(Child-Pugh C등급) 환자에서 유의하게 더 높았다. 중증 간장애 환자에서 이 약 사용을 피한다.

5. 신장애 환자

경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

이 약은 말기 신질환 및 투석환자에 대해 연구되지 않았다. 말기 신질환($CLcr < 15 \text{ mL/min}$) 환자에서 이 약 사용을 피한다.

6. 이 약의 복용을 잊은 경우

환자가 편두통 예방을 위해 이 약을 투여하다가 복용을 잊은 경우, 다음 용량을 정해진 복용시간에 투여한다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 두 배의 용량을 복용해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자에게 투여하지 않는다. 지연된 중대한 과민반응이 발생한 사례가 있다.

2. 이상반응

1) 편두통의 급성치료

성인 편두통 급성치료에 대한 이 약의 안전성은 이 약 75 mg을 1 회 투여 받은 편두통 환자 682명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험(시험 1)에서 평가되었다. 약 85%가 여성, 74%가 백인, 21%가 흑인, 17%가 히스패닉 또는 라틴계였다. 시험 시작시 평균 연령은 만 40세(만 18-75세 범위)였다.

시험 1에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 오심(위약 투여군의 0.4%, 이 약 투여군의 2%)이었다.

이 약 투여군의 1% 미만에서 호흡곤란과 중증 발진을 포함한 과민반응이 보고되었다.

장기간의 안전성은 리메제판트 정제를 사용한 공개라벨 연장시험에서 평가되었다. 이 시험에서는 최소 6개월동안 리메제판트 75 mg에 노출된 1,131명 환자와 최소 1년동안 노출된 863명 환자를 포함하여 최대 1년 동안 간헐적으로 투여받은 1,798명 환자를 평가하였으며, 이들 모두 평균 한 달에 적어도 2회의 편두통 발작 치료를 받았다.

2) 삼화성 편두통의 예방

성인 삼화성 편두통의 예방적 투여에 대한 이 약의 안전성은 리메제판트 정제를 사용한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 공개라벨 연장시험(시험 2)에서 확립되었다. 12주간의 이중눈가림 투여기간 동안 편두통 환자 370명이 격일로 리메제판트 75 mg을 1회 투여받았다. 약 81%가 여성, 80%가 백인, 17%가 흑인, 28%가 히스패닉 또는 라틴계였다. 시험 시작시 피험자의 평균 연령은 만 41세(만 18-74세 범위)였다. 장기간 안전성은 최대 1년 동안 투여받은 603명의 환자를 포함한 공개라벨 연장시험에서 평가되었다. 전체적으로 527명의 환자가 최소 6개월 동안 리메제판트 75 mg에 노출되었고 311명은 최소 1년 동안 노출되었다.

시험 2에서 가장 흔한 이상반응(리메제판트 투여군에서 최소 2% 발생하고 위약 보다 빈도가 최소 1%보다 높음)은 오심(위약군의 0.8%와 비교하여 리메제판트 투여군의 2.7%)과 복통/소화 불량(위약군의 0.8%와 비교하여 리메제판트 투여군의 2.4%)이었다.

3. 일반적 주의

1) 과민반응

임상시험에서 이 약 사용시 호흡곤란과 발진을 포함한 과민반응이 보고되었다. 과민반응은 이 약 투여 며칠 후 발생할 수 있고, 지연된 중대한 과민성반응이 발생한 사례가 있다. 과민반응이 발생하면 이 약을 중단하고 적절한 치료를 시작한다.

2) 약물 과용성 두통

두통 치료를 위해 약물을 과도하게 사용하는 경우에는 두통이 악화될 수 있다. 이 약은 편두통으로 진단된 환자에게만 투여하며, 정해진 용량을 초과하여 투여하지 않도록 한다.

3) 다음의 환자에게는 이 약의 투여를 피한다.

- (1) 중증 간장애 환자
- (2) 말기 신질환(ESRD) 환자
- (3) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여하는 환자
- (4) 강력하거나 중등도 CYP3A 유도제를 투여하는 환자

4) 편두통의 급성치료 치료 시, 30일 동안 18회 초과 투여에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

4. 상호작용

1) CYP3A4 억제제

강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용투여는 리메제판트 노출을 유의미하게 증가시킨다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용투여를 피한다.

중등도 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용투여는 리메제판트 노출을 증가시킬 수 있다. 중등도 CYP3A4 억제제와 병용투여 시, 48시간 이내에는 이 약의 추가 복용을 피한다.

2) CYP3A 유도제

강력하거나 중등도 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여는 리메제판트 노출을 유의미하게 감소시켜 이 약의 효능 소실로 이어질 수 있다. 강력하거나 중등도 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여를 피한다.

3) P-gp 억제제

강력한 P-gp 억제제(예: 아미오다론, 사이클로스포린, 라파티닙, 퀴니딘, 라놀라진)와 이 약의 병용투여는 리메제판트 노출을 증가시킬 수 있다. 강력한 P-gp 억제제와 병용투여 시, 48시간

이내에는 이 약의 추가 복용을 피한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용과 관련하여 발달 위험성에 대한 충분한 자료가 없다. 동물시험에서 기관형성 동안 리메제판트의 경구투여는 임상적 사용보다 더 높은 노출에서 랫드 발달에 유해영향(태자 체중감소 및 골격변이 발생률 증가)을 유발했으며 이는 모체독성과 관련이 있었다.

미국의 일반 임부 모집단에서 보고된 주요 선천적결함 및 유산의 예측 배경위험은 각각 2-4% 및 15-20%이다. 편두통이 있는 여성이 분만하는 경우에서의 주요 선천적결함(2.2-2.9%) 및 유산(17%)의 추정비율은 편두통이 없는 여성에서 보고된 것과 유사하다.

발표된 문헌자료에 따르면 편두통이 있는 여성은 임신 중 자간전증과 임신성 고혈압의 위험이 증가할 수 있다.

위험 예방적 차원에서, 임신 기간 동안 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약은 소량이 모유 중에 이행되었으며, 상대적 영아 복용량은 1% 미만이었다. 모유 수유를 받은 영아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

모유 수유의 발달 및 건강에 대한 유의성은 이 약에 대한 수유부의 임상적 필요성과 이 약 또는 수유부의 기저질환 상태로 인한 수유 중인 영아에서의 잠재적 위해성이 함께 고려되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

약동학 시험에서 고령과 젊은 피험자 사이에 임상적으로 유의미한 약동학 차이는 관찰되지 않았다. 65세 이상의 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 이 약의 임상 시험에 포함된 환자의 수가 충분치 않았다.

8. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여의 임상경험은 제한적이다. 이 약 과량투여의 치료는 환자의 활력징후 모니터링 및 임상상태 관찰을 포함하여 일반적인 지지요법이 이루어져야 한다. 리메제판트의 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없다. 높은 혈청 단백질결합 때문에 리메제판트는 투석으로 유의미하게 제거될 가능성이 낮다.

9. 적용상의 주의

1) 마른 손으로 블리스터 팩을 개봉한다.

2) 블리스터 한 개의 호일커버를 벗겨서 이 약을 부드럽게 꺼낸다. 호일을 통해 이 약을 누르지 않는다.

- 3) 블리스터 개봉 즉시 이 약을 꺼내어 혀 위에 올려놓는다. 또는 이 약을 혀 아래에 놓을 수 있다.
- 4) 이 약은 타액으로 분해되므로 별도의 액체 없이 삼킬 수 있다.
- 5) 이 약을 블리스터 밖에서 보관하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

리메제판트는 칼시토닌 유전자-관련 펩타이드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 수용체에 대한 선택적 길항제로서 CGRP가 수용체에 결합하는 것을 억제한다.

(2) 약력학

약력학적 활성과 리메제판트가 임상적 효과를 발휘하는 기전 사이의 관계는 알려져 있지 않다.

건강한 지원자에게 수마트립탄 단독투여와 비교하여, 리메제판트와 수마트립탄(12 mg 피하, 1시간 간격으로 6 mg 씩 2회 투여)을 병용투여시 이완기 혈압에서 임상적으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다.

<심장 전기생리학>

권장용량의 4배 용량으로 단회투여 시, 리메제판트는 임상적으로 유의미한 QT 간격 연장을 나타내지 않는다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약을 경구 투여한 후, 최대 혈중 농도에 도달하기까지 걸린 시간은 약 1.5시간이었다. 리메제판트의 절대 경구 생체이용률은 약 64%이다.

<음식물의 영향>

고지방이나 저지방 식사 후 이 약을 투여시 Tmax는 약 1-1.5시간 지연되었다. 고지방 식사는 Cmax를 42-53%, AUC를 32-38% 감소시켰다. 저지방 식사는 Cmax를 36%, AUC를 28% 감소시켰다. 이 약은 안전성 및 유효성을 평가하는 임상시험에서 음식물과 상관없이 투여되었다. 음식물 섭취로 인한 리메제판트 노출 감소가 유효성에 미치는 영향은 평가되지 않았다.

(2) 분포

항정상태에서 리메제판트의 분포용적은 120 L이다. 리메제판트의 혈장단백 결합은 약 96%이다.

(3) 대사

리메제판트는 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, CYP2C9에 의해 더 적은 정도로 대사된다.

리메제판트는 혈장에서 주로 미변화체(투여량의 ~77%)로 제거되며, 주요 대사체(즉, 10% 초과)는 혈장에서 검출되지 않았다.

(4) 배설

건강한 시험대상자에서 리메제판트의 소실반감기는 약 11시간이다. 건강한 남성 시험대상자에게 [14C]-리메제판트를 경구투여 후, 총 방사능의 78%가 대변에서, 24%가 소변에서 회수되었다. 미변화된 리메제판트는 배설된 대변(42%) 및 소변(51%)의 주요 단일성분이다.

(5) 특수 모집단

<신장애>

경증(추정 크레아티닌 청소율[CLcr] 60-89 mL/min), 중등도(CLcr 30-59 mL/min) 및 중증(CLcr 15-29 mL/min) 신장애 시험대상자와 정상 시험대상자(건강한 대조군)간 리메제판트 약동학을 비교평가한 임상시험에서, 75 mg 단회 투여 후 리메제판트의 노출이 정상 신기능(CLcr 90 mL/min 이상) 시험대상자와 비교하여 중등도 신장애 시험대상자에서 약 40% 더 높았다. 그러나 중증 신장애 시험대상자는 리메제판트의 노출에서 임상적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 이 약은 말기 신질환(CLcr 15 mL/min 미만) 환자에 대해 연구되지 않았다.

<간장애>

경증, 중등도 및 중증 간장애 시험대상자와 정상 시험대상자(건강한 대조군)간 리메제판트 약동학을 비교 평가한 임상시험에서, 75 mg 단회투여 후 리메제판트의 노출(Cmax 및 AUC)은 정상 간기능 시험대상자와 비교하여 중증 간장애 시험대상자(Child-Pugh C등급)에서 약 2배 더 높았다. 경증(Child-Pugh A등급) 및 중등도 간장애(Child-Pugh B등급) 시험대상자는 리메제판트의 노출에서 임상적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.

<기타 특수 모집단>

연령, 성별, 인종/민족, 체중 또는 CYP2C9 유전형에 따른 리메제판트의 약동학에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

(6) 약물 상호작용 시험

<In vitro 시험>

① 효소

리메제판트는 CYP3A4 및 CYP2A9의 기질이다. 리메제판트는 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 또는 UGT1A1의 억제제가 아니다. 그러나 리메제판트는 CYP3A4의 약한 억제제로서 시간-의존적으로 억제한다. 리메제판트는 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4의 유도제가 아니다.

② 수송체

리메제판트는 P-gp과 BCRP의 기질이다.

리메제판트는 OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질이 아니다. 낮은 신장 청소율을 고려할 때, 리메제판트는 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 또는 MATE2-K의 기질로 평가되지 않았다.

리메제판트는 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp, BCRP, OAT1 또는 MATE2-K의 억제제가 아니다. OATP1B1 및 OAT3의 약한 억제제이다. 리메제판트는 OATP1B3, OCT2 및 MATE1의 억제제이다. 전용 상호작용 시험에서 MATE1 수송체 기질인 메트포르민과 75 mg 리메제판트를 항정상태에서 병용투여시 메트포르민의 약동학 또는 포도당 이용에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 임상적으로 관련된 농도에서 OATP1B3 또는 OCT2는 임상 약물 상호작용이 예상되지 않는다.

<In Vivo 시험>

① CYP3A4 억제제

강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸을 항정상태에서 리메제판트 75 mg(단회 투여)와 병용투여 시, 리메제판트 노출이 증가했다(AUC 4배 및 Cmax ~1.5배). 약한 CYP3A4 억제제의 병용투여가 리메제판트의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 약물상호작용 평가 임상 시험은 수행되지 않았다. 중등도 CYP3A4 억제제와 리메제판트의 병용투여는 리메제판트 노출(AUC)을 2배 미만으로 증가시키며, CYP3A4의 약한 억제제와 리메제판트의 병용투여는 리메제판트 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

② CYP3A 유도제

강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 항정상태에서 리메제판트 75 mg(단회 투여)와 병용투여 시 리메제판트 노출이 감소했으며(AUC 80% 및 Cmax 64%), 이는 효능 소실로 이어질 수 있다. 중등도 또는 약한 CYP3A4 유도제의 병용투여가 리메제판트 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 약물상호작용 평가 임상 시험은 수행되지 않았다. 리메제판트는 CYP3A4에 대해 중등도로 민감한 기질이기 때문에, 중등도 CYP3A4 유도제인 약물은 리메제판트 노출을 유의미하게 감소시켜 효능을 소실할 수 있다. 약한 CYP3A4 유도제와 리메제판트의 병용투여로 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다.

③ CYP2C9 억제제

중등도 CYP3A4와 강력한 CYP2C9 동시 억제제인 플루코나졸을 항정상태에서 리메제판트 75 mg(단회 투여)와 병용투여시 Cmax에 영향없이 리메제판트 노출을 증가(AUC의 1.8배)시켰다. 리메제판트는 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, CYP2C9에 의해 더 적은 정도로 대사된다. 리메제판트의 노출 증가는 플루코나졸 투여로 인한 CYP2C9과 CYP3A4의 동시 억제에

의한 결과이며, 이는 CYP2C9의 기여가 미미하다는 것을 시사한다. 따라서 CYP2C9 억제만으로는 리메제판트 노출에 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

④ P-gp 및 BCRP 억제제

약물 상호작용 평가 임상시험에서 사이클로스포린(강력한 P-gp 및 BCRP 억제제)과 퀴니딘(강력한 P-gp 억제제)과 이 약을 병용투여 시, 리메제판트의 노출이 유사한 정도로 증가(AUC 및 Cmax가 사이클로스포린은 1.6배, 1.4배, 퀴니딘은 각각 1.6배, 1.7배 증가)했다. 따라서, BCRP 억제제와 이 약의 병용투여는 리메제판트 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

⑤ 기타 약물

리메제판트와 경구피임제(노렐게스토로민, 에티닐 에스트라디올), 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질), 메트포르민(MATE1 기질) 또는 수마트립탄과 병용투여 시 유의미한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 편두통의 급성치료

성인에서 전조증상이 있거나 없는 편두통의 급성치료에 대한 이 약의 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 확인되었다(시험 1: NCT03461757). 시험에 참여한 환자들은 이 약 75 mg(N=732) 또는 위약(N=734)에 무작위 배정되었다. 환자들은 중등도 내지 중증의 두통통증 강도의 편두통을 치료받도록 안내받았다. 구제약물(즉, NSAID, 아세트아미노펜 및/또는 항구토제)은 초기 치료 2시간 후 허용되었다. 트립탄과 같은 다른 형태의 구제약물은 초기 치료 48시간 이내에 허용되지 않았다. 약 14% 환자가 베이스라인에서 편두통 예방약을 복용하고 있었으며, CGRP 경로에 작용하는 예방약을 투여하는 환자는 없었다.

중등도 내지 중증의 두통통증 강도의 편두통을 치료한 환자를 대상으로 일차 유효성 분석이 수행되었다. 이 약 75 mg은 위약과 비교하여 투여 2시간 후 통증 해소 및 가장 불편한 증상(MBS, most bothersome symptom)의 해소 효과를 입증했다. 통증 해소는 중등도 또는 중증 두통의 감소로 정의했으며, MBS 해소는 자가식별된 MBS(즉, 광선공포증, 소리공포증 또는 오심)가 없는 것으로 정의되었다. MBS로 선택된 환자 중 가장 많이 선택된 증상은 광선공포증(54%), 오심(28%), 소리공포증(15%) 이었다.

시험 1에서 단회투여 2시간 후 두통 해소와 MBS 해소를 달성한 환자의 비율은 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의미하게 더 높았다(표 1).

표 1: 시험 1에서 편두통의 급성치료에 대한 유효성 평가변수

	시험 1	
	이 약 75mg	위약
2시간 후 통증 해소		
n/N*	142/669	74/682
반응자 %	21.2	10.9

위약 대비 차이(%)	10.3	
p값		<0.0001
2시간 후 MBS 해소		
n/N*	235/669	183/682
반응자 %	35.1	26.8
위약 대비 차이(%)	8.3	
p값		0.0009

* n=반응자 수, N=해당 투여군의 환자 수

그림 1은 시험 1에서 치료 후 2시간 이내에 편두통 통증이 해소된 환자의 비율을 나타낸다.

그림 1: 시험 1에서 2시간 이내에 통증이 해소된 환자의 비율

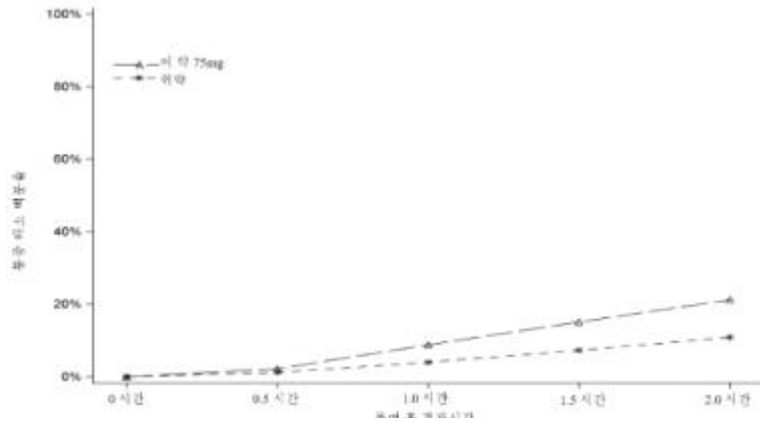
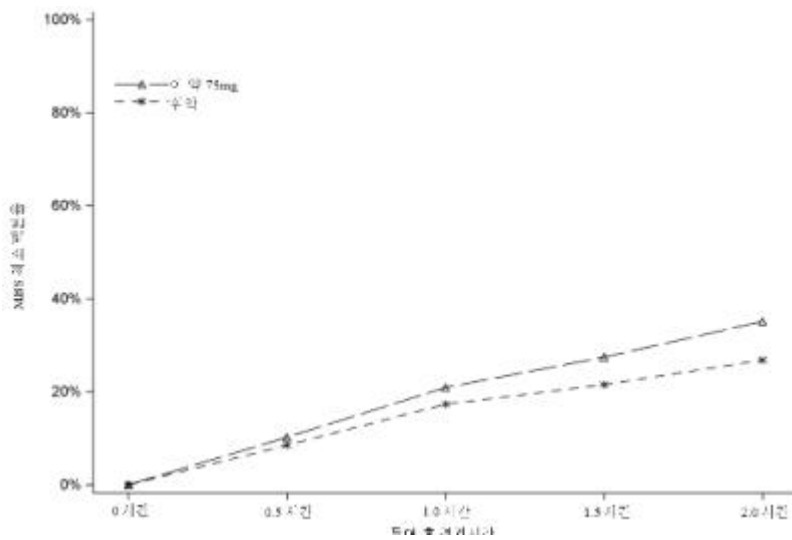


그림 2는 시험 1에서 2시간 이내에 MBS 해소를 달성한 환자의 비율을 나타낸다.

그림 2: 시험 1에서 2시간 이내에 MBS 해소를 달성한 환자의 비율



시험 1에서 위약에 비해 이 약에서 통계적으로 유의미한 효과는 추가의 유효성 평가변수였던 2시간 후 통증 완화, 2-48시간 지속적인 통증 해소, 24시간 내 구제약물 사용 및 약물투여 2시간 후 정상기능을 보고한 환자의 비율로 이 약에서 입증되었다(표 2). 통증 완화는 편두통 통증이 중등도 또는 중증에서 경증 또는 없음으로 감소하는 것으로 정의되었다. 환

자에게 4점 척도로 정상기능, 경증장애, 중증장애 또는 침상안정필요를 선택하도록하는 단일 항목 설문지에서 투여 2시간 후 정상 기능을 보고한 환자의 비율을 도출했다.

표 2: 시험 1에서 편두통의 급성치료에 대한 추가의 유효성 평가변수

	시험 1	
	이 약 75 mg	위약
2시간 후 통증 완화		
n/N*	397/669	295/682
반응자 %	59.3	43.3
위약 대비 차이	16.1	
p값		<0.0001
2-48시간 지속적인 통증 해소		
n/N*	90/669	37/682
반응자 %	13.5	5.4
위약 대비 차이	8.0	
p값		<0.0001
24시간 내 구제약물 사용**		
n/N*	95/669	199/682
반응자 %	14.2	29.2
위약 대비 차이	-15.0	
p값		<0.0001
2시간 후 정상 기능을 보고한 환자의 비율		
n/N*	255/669	176/682
반응자 %	38.1	25.8
위약 대비 차이	12.3	
p값		<0.0001

* n=반응자 수/N=해당 투여군의 환자 수

** 이 분석에는 투여 후 24시간 이내에 NSAID, 아세트아미노펜 또는 항구토제의 사용만 포함된다. 트립탄 또는 기타 급성 편두통 약의 사용은 허용되지 않았다.

위약과 비교하여 이 약 75 mg 투여 후 광선 공포증 및 소리 공포증의 발생률이 감소하였다.

(2) 삼화성 편두통의 예방

성인에서 삼화성 편두통의 예방에 대한 이 약의 유효성은 다른 경구투여 형태인 리메제판트 정제에 대한 1 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 입증되었다(시험 2: NCT03732638).

시험 2에는 최소 1년의 편두통(전조증상이 있거나 없는) 병력이 있는 성인 환자가 등록되었다. 환자들은 시험에 무작위 배정되기 전, 평균 10.2일의 편두통을 포함하여 28일의 관찰기간 동안 평균 10.9일의 두통을 경험했다. 환자는 12주 동안 리메제판트 75 mg(N=373) 또는 위약(N=374)을 격일로 투여받도록 무작위배정되었다. 환자는 필요에 따라 급성 두통 치료제(예: 트립탄, NSAID, 아세트아미노펜, 항구토제, 근육 이완제 및 아스피린)를 사용할 수 있었다.

약 10%의 환자가 베이스라인에서 한가지 편두통 예방 약물을 복용하고 있었으며, CGRP 경로에 작용하는 병용약물의 사용은 허용되지 않았다.

이 시험에서 스크리닝 6개월 이내의 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 경피적 관상동맥 중재술, 심장 수술, 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작 환자는 제외시켰다.

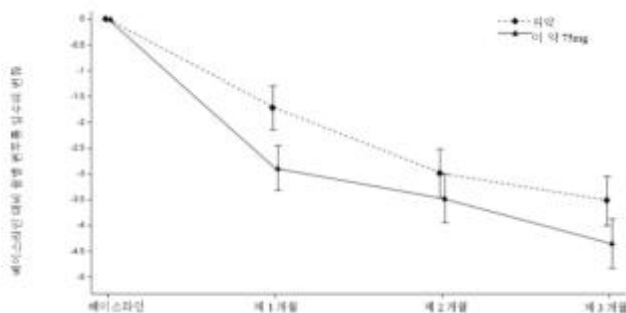
시험 2의 일차 유효성 평가변수는 이중눈가림 치료단계의 제 9주부터-제 12주까지 발생한 평균 월간 편두통 일수(MMD)의 베이스라인 대비 변화였다.

위약과 비교하여 이중눈가림 투여단계의 제 9주부터-12주까지 중등도-중증 MMD가 베이스라인에서보다 최소 50% 감소한 환자의 비율도 평가했다. 표 3에 요약된 바와 같이, 격일로 투여한 리메제판트 75 mg은 위약과 비교하여 이러한 유효성 평가변수에 대해 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

표 3: 시험 2에서 삼화편두통의 예방적 치료에 대한 유효성 평가변수

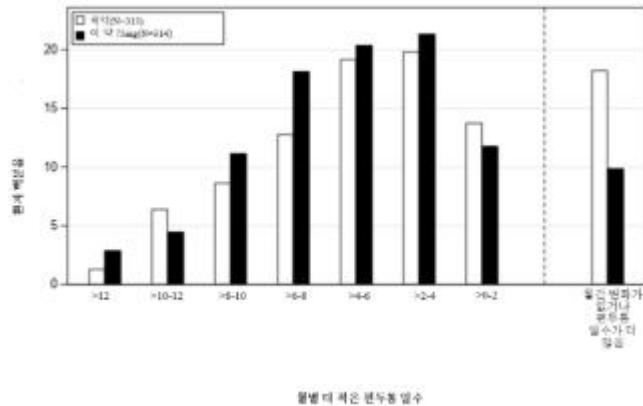
	리메제판트 75 mg/ 격일	위약/ 격일
월간 편두통 일수(MMD), 제 9-12주	N=348	N=347
베이스라인 대비 변화	-4.3	-3.5
위약 대비 변화	-0.8	
p값	0.0099	
≥ 50% 반응자(중등도 및 중증 MMD), 제 9-12주	N=348	N=347
반응자 %	49.1	41.5
위약 대비 차이	7.6	
p값	0.0438	

그림 3: 시험 2에서 베이스라인 대비 월간 편두통 일수 변화^a



^a최소 제곱 평균과 95% 신뢰구간이 표시된다.

그림 4: 시험 2에서 치료군별 3개월째 베이스라인 대비 평균 월간 편두통 일수 변화 분포^a



^a누락된 자료가 있는 환자는 그림에서 제외되었다.

4) 독성시험 정보

(1) 발암성

발암성 시험은 Tg.rasH2 마우스(0, 10, 100 또는 300 mg/kg/day)에서 26주, 랫드(0, 5, 20 또는 45 mg/kg/day)에서 91-100주 동안 실시되었다. 리메제판트 경구투여는 두 종 모두에서 약물-유발 종양의 증거가 나타나지 않았다. 랫드에서 시험한 최고용량(45 mg/kg/day)의 AUC는 사람의 최대 권장용량(MRHD)인 75 mg/day의 약 30배였다.

(2) 유전독성

리메제판트는 in vitro(박테리아 복귀돌연변이시험, 중국 햄스터 난소세포의 염색체이상) 및 in vivo(랫드 소핵시험) 분석에서 음성이었다.

(3) 생식발생독성

임신한 랫드에게 기관형성기간 동안 리메제판트(0, 10, 60 또는 300 mg/kg/day) 경구투여는 시험에 투여된 최고용량(300 mg/kg/day)에서 태자 체중감소와 태자 골격변이 발생률이 증가했고, 이는 모체독성과 관련 있었다. 배태자 발달에 영향을 미치지 않는 무해용량(60 mg/kg/day)에서의 혈장노출(AUC)은 사람의 최대 권장용량(MRHD) 75 mg/day에서의 혈장노출(AUC)과 비교 시, 약 45배였다.

임신한 토끼에게 기관형성기간 동안 리메제판트(0, 10, 25 또는 50 mg/kg/day) 경구투여는 배태자 발달에 유해한 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고용량(50 mg/kg/day)에서의 혈장노출(AUC)은 사람 MRHD에서의 혈장노출(AUC)과 비교 시, 약 10배였다.

랫드의 임신 및 수유기간 동안 리메제판트(0, 10, 25 또는 60 mg/kg/day) 경구투여는 출생전 또는 출생후 발달에 영향을 미치지 않았다. 시험된 최고용량(60 mg/kg/day)에서의 혈장노출(AUC)은 사람 MRHD에서의 혈장노출(AUC)과 비교 시, 약 24배였다.

수컷 및 암컷 랫드에 짝짓기 전, 짝짓기 동안, 암컷임신(GD) 제7일까지 리메제판트(0, 30, 60 또는 150 mg/kg/day) 경구 계속투여는 시험한 최고용량에서 수태능이 감소했다. 낮은 용

량(0, 5, 15 또는 25 mg/kg/day)으로 시험한 두번째 수태능 시험에서, 수태능, 자궁조직병리학 또는 초기 배아발달에 대한 유해영향이 관찰되지 않았다. 랫드의 생식능력 장애 및 초기 배아발달에 무해용량(60 mg/kg/day)에서의 혈장노출(AUC)은 사람 MRHD에서의 혈장노출(AUC)과 비교 시, 약 30배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(15-30° C), 제조일로부터 48개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국화이자제약(주), 대한민국, 서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층

전공정위탁제조(제조의뢰자), Pfizer Europe MA EEIG, 벨기에, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium

일부공정위탁제조(제조사), Catalent Micron Technologies Limited, 영국, Crossways Boulevard, Crossways, Dartford, Kent, DA2 6QY, United Kingdom (반제품 제조)

일부공정위탁제조(제조사), Catalent UK Swindon Zydys Limited, 영국, Frankland Road, Blagrove, Swindon, SN5 8RU, United Kingdom(원료칭량 - 1차 포장)

일부공정위탁제조(제조사), AndersonBrecon (UK) Limited, 영국, Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-On-Wye, Hereford, HR3 5PG, United Kingdom(2차 포장)

일부공정위탁제조(제조사), Millmount Healthcare Limited, 아일랜드, Block-7 City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60, Ireland(2차 포장)

일부공정위탁제조(제조사), Pfizer Ireland Pharmaceuticals, 아일랜드, Little Connell, Newbridge, Co. Kildare W12 HX57, Ireland(2차 포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 리메제관트황산염수화물

- 등록번호 : 수87-41-ND

- 제조소 명칭 : Anthem Biosciences Private Limited, Unit-1

- 제조소 소재지 : No. 49, F1 & F2 Canara Bank Road, Bommasandra Industrial Area, Phase I, Bommasandra, Bengaluru, Karnataka 560099, India

○ 리메제판트황산염수화물

- 등록번호 : 수87-42-ND

- 제조소 명칭 : Anthem Biosciences Private Limited, Unit-2

- 제조소 소재지 : No.276-P & 277-P, SY No. 20, Bannikuppe Road, Harohalli Industrial Area, Phase II, Kanakapura Taluk, Ramanagara District, Ramnagar 562112, Karnataka, India

○ 리메제판트황산염수화물

- 등록번호 : 수87-43-ND

- 제조소 명칭 : Escientia Advanced Sciences Private Limited

- 제조소 소재지 : Plot No.11, 11A, 12 and 12A, APSEZ, Atchutapuram, Anakapalli District - 531011, Andhra Pradesh, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및 품질관리 기준 관련 자료	위해성관리 계획 관련 자료	원료의약품 등록 관련 자료
신청일자	2023.7.19.	2023.7.19.	2023.7.19.	2023.7.19.	2023.7.19.	2023.7.19.
보완요청 일자	2023.10.19.	2023.10.5.	2023.10.17.	2024.12.19.	-	2023.10.5.
보완접수 일자	2024.6.14.	2024.6.14.	2024.6.14.	2025.2.17.	-	2024.6.14.
최종처리 일자	2025.3.24.	2024.11.19.	2024.12.19.	2025.3.17.	2023.10.18.	2025.3.24.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 품목허가 신청 건으로, 신청 적응증은 ‘성인에서 전조증상이 있거나 없는 편두통의 급성치료’와 ‘성인에서 삼화성 편두통의 예방적 치료’으로, 미국과 유럽에서 75mg 구강붕해정으로 허가되어 있음(자료제출증명서(미국, 중국) 제출)
- ‘편두통의 급성치료’의 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험으로 3상 임상시험 3건(BHV3000-301, BHV3000-302, BHV3000-303)을 수행하였으며, ‘삼화성 편두통의 예방적 치료’의 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심 임상시험으로 이중 눈가림과 장기연장시험으로 구성된 2/3상 임상시험 1건(BHV3000-305)을 수행하였으며,
 - 동 임상시험을 통해 신청 효능·효과 및 용법·용량의 타당성을 입증함
- 가교자료로서 ‘편두통의 급성치료’ 적응증에 대한 아시아 3상 임상시험자료(BHV3000-310, 중국인 1,075명, 한국인 267명)를 제출하였으며, 리메제판트의 유효성은 중국인 및 한국인 참여자 하위군에서 일관되게 관찰되었으며, 유사한 내약성 및 안전성을 보였으며, 새로운 안전성 실마리 정보는 보고되지 않았으며,
 - ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가는 민족적 감수성의 유의한 증거가 존재하지 않았고, 의료형태(예; 병용약물, 보조치료, 진단방법, 치료관행 등) 등 민족 외적요인이 유사한 것으로 사료됨
- 동료자 심층전문검토(Peer-Review)를 통해 임상결과를 논의하였을 때, 리메제판트에 대한 외국 임상시험자료는 국내에 적용 가능할 것으로 결론내려짐

[약어 및 정의]

ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
CGRP	calcitonin gene-related peptide(칼시토닌 유전자 관련 펩티드)
CPK	creatinine phosphokinase
CTCAE	common terminology criteria for adverse event
CYP	cytochrome P450
DBT	double-blind treatment
DDI	drug-drug interaction
DILI	drug-induced liver injury
EM	episodic migraine(삼화성 편두통)
EOD	every other day
GABA	gamma-aminobutyric acid
GMR	geometric mean ratio
IHD	ischemic heart disease
IWRS	interactive web response system
LFT	liver function test
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MBS	most bothersome symptom
MIDAS	migraine disability assessment
MOH	medication overuse headache
MSQoL	Migraine Specific Quality of Life Questionnaire
ODT	orodispersible tablet(구강 붕해정)
OLE	open-label extension
OP	observation period
PD	pharmacodynamics

P-gp	p-glycoprotein
PK	pharmacokinetics
QD	once daily
SAE	serious adverse event(s)
ULN	upper limit of normal

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [114] 해열·진통·소염제
- 약리작용 기전 : 선택적, 경구투여, 소분자 CGRP 억제제
- 기 허가된 선택적 CGRP 억제제는 ‘편두통의 예방’에 대해서만 유의성을 입증하였으나, 신청품목은 ‘편두통의 급성 치료’ 및 ‘삼화성 편두통의 예방’에 대한 유의성 입증

1.2. 기원 및 개발경위

- 리메제판트(Rimegepant) 75mg 구강붕해정(ODT)(바이두라[Vydura], BHV-3000; 기존 BMS-927711)은 2020년 2월 27일 미국에서 승인된 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제로 성인 편두통의 급성 치료 시 필요에 따라 75mg의 일일 용량으로 사용 허가되었고, 추가적으로 리메제판트 75mg 용량의 편두통 예방에 대하여 평가되었음.
- 현재, 편두통의 급성 치료와 예방을 모두 포함하여 편두통의 포괄적 관리에 대해 승인된 단일 의약품은 없음. 리메제판트 75mg구강붕해정은 편두통의 급성 치료 및 예방 둘 다에 대한 유의성을 입증하기 위한 최초의 CGRP 길항제이며, 복합적인 편두통의 관리가 가능한 제제 측면에서 의미가 있음.
- 새로운 편두통 예방목적의 경구용 제제로 주사용 CGRP 생물학적 제제와 달리 주사할 필요가 없고 반감기가 상대적으로 짧아(약 11시간) 임신, 과민반응 또는 중대한 이상사례(SAE)가 발생한 경우 즉시 요법을 중단할 수 있어 안전성 관리 측면에서 용이한 장점이 있음
- 국내·외 개발현황에 관한 자료 : 미국 허가(2020.02.27.), 유럽 허가(2022.04.25.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 편두통 개요
 - 편두통은 간헐적으로 발생하는 만성신경질환으로 두통, 빛 및 소리에 대한 민감성, 인지기능 장애, 감정 변화, 오심과 같은 신경학적 증상으로 정의됨. 편두통은 적절한 치료가 없는 경우 4시간~72시간까지 지속되는 경향이 있으며, 두통이 시작되기 전에 조짐(aura)이 나타나기도 함. 편두통은 약 7명 중 1명에게서 발생하는 아주 흔한 질병으로, 사회적 및 경제적 부담으로 이어지는 심각한 장애와 관련 있음.
 - 미국 및 서부 유럽에서 편두통의 유병률은 11% ~ 12%이며, 여성이(16%-18%) 남성에 비해(6%-7%) 더 높은 발생률을 나타냄. 여성 10명당 약 4명 그리고 남성 10명당 2명이 일생 중 편두통 경험을 나타냄. 또한, 한국인에서 전반적인 편두통의 유병률은 대략 6.1%이며, 여성(9.2%)이 남성(2.9%)에 비해 약 3배 높은 발생률을 나타내었고, 여성의 경우 40-49세, 남성의 경우 19-29세에 가장 흔하게 나타났음. 전반적으로 사람의 일생 중 가장 생산성이 높은 시기에 흔하게 발생함에 따라, 환자의 삶의 질에 상당한 영향(기능 및 신체 장애, 정서적 고통, 일상 활동 및 학업/업무 수행의 어려움)을 미치는 것으로 알려짐.
 - 그럼에도 불구하고, 편두통은 제대로 진단되거나 치료받지 못하는 경우도 있음. 만성 편두통 환자의 경우, 장

예를 초래하고 진단되지 않는 경우가 많으며 충분히 치료받지 않는 장애로 인식되어 삶의 질 하락, 약물 과다 사용 및 업무 효율 감소를 일으킬 수 있음.

- 또한, 편두통 예방용 처방 약물로 편두통 치료를 시작하는 환자의 절반 이상이 일반적으로 반응 불량 또는 내약성 문제로 인해 6개월 이내에 사용을 중단하며, 이로 인해 치료 관리가 어려운 경향이 있음.
- 삽화성 편두통과 만성 편두통은 편두통 질병의 연속선상에 있으며, 월 두통 일수로 구분됨. 국제두통질환분류(International Classification of Headache Disorders)-3rd 가이드라인(ICHD-3))에 따르면, 두통 빈도에 따라 두통 일수가 한 달에 15일 이상이면 그 기간이 3개월을 초과하는 경우에는 만성 편두통(CM)으로, 그 이하인 경우는 삽화성 편두통(EM)으로 진단 분류됨. EM 환자는 약물과용 등의 다양한 위험 요인에 의해 일부는 CM으로 진행될 수 있음. EM환자 및 CM 환자 공통적으로 두통 빈도의 악화 또는 급성기 치료의 효율저하로 인하여 편두통으로 인한 일상생활 장애를 경험하므로 이러한 편두통 장애를 감소시키기 위해 편두통 예방치료의 전략이 필요함.

- 편두통 치료법

- 급성 통증 치료

- 빈번하지 않은 편두통 발작을 나타내는 환자들(예를 들어, 월 1회 또는 2회 발생) 일반적으로 필요한 경우에만 급성 치료를 위한 약물을 투여함으로써 개별적인 발작을 관리함. 이러한 약물들은 트립탄계, 맥각알칼로이드(에르고타민 유도체), 비스테로이드성 소염제, 단순 및 복합 진통제, opioids 조합임. 더 자주 편두통 발작을 나타내는 환자들은 매일 항진경제, 항고혈압제 또는 항우울제와 같은 예방 약물을 추가하여 치료받는 경우가 많음.
- 현재 급성 편두통 치료의 표준을 대표하는 것은 트립탄 계열로서, 편두통과 관련된 초기 이론에서는 편두통의 병리생리학을 두개내 혈관 확장에 기인하는 것으로 인식했고, 따라서 트립탄의 편두통 치료 효과는 트립탄의 강력한 혈관 수축작용에 따른 것으로 여겨졌음. 트립탄의 혈관수축 효과는 혈관평활근에 위치한 5-하이드록시 트립타민 (세로토닌) 1B 수용체 (5-HT_{1B})에 대한 높은 친화도를 통해 작용하는 것으로 알려짐. 이러한 혈관수축 효과는 트립탄의 주요 안전성 문제인 중증의 심장 반응 또는 말초혈관 반응 발생 가능성에도 영향을 미치며, 급기사항에 조절되지 않는 고혈압 환자, 관상동맥환자 등이 반영되어 있음. 에르고타민 유도체 품목도 이러한 CV 위험성 관련 경고 및 급기사항 포함되어 있으며, NSAIDs 또한 잠재적인 CV 위험성에 대한 경고 포함됨. 이러한 편두통 급성치료 약물의 과용은 약물로 인한 두통 또는 반동성 두통을 야기할 수 있으며, 삽화성 편두통을 만성 편두통으로 전환시킬 수 있음
- 편두통에 대한 최근 이론에서는 편두통의 통증 및 증상이 삼차신경과 뇌 및 뇌간의 추가 부위의 활성화와 관련이 있으며, 혈관수축 성질은 효능에 있어 불필요하다는 신경학적 가설이 있음. 트립탄과 관련된 심혈관계 위험을 최소화하기 위해 연구자들은 혈관수축을 동반하지 않고 편두통 통증 및 관련 증상을 완화시킬 수 있는 가능성을 지닌 치료제를 개발하고자 하였음. 이러한 개발 체제 중 최근 라스미디탄(COL-144 또는 LY573144로도 알려짐) 경구용 정제가 선택적인 5-HT_{1F} 수용체 작용제로서 성인에서의 급성 편두통 치료를 위한 신약으로 허가되었음.

- 편두통 예방

- 편두통 예방의 목적은 편두통 발작의 빈도, 중증도 및 기간을 줄이고 약물 과용과 약물과용성 두통(MOH)을 예방하여 질병의 부담을 감소시키는 것임. 편두통 예방은 증상의 재발 또는 악화를 방지하여 기능을 개선하는 것이 목적인 신경정신적 상태의 유지요법과 유사한 것으로 간주될 수 있음. 마찬가지로, 일부 항경련제는 발작을 급격히 중단시킬 뿐만 아니라 이를 예방하는 것으로 알려져 있음.
- 현재 승인된 성인용 편두통 예방 요법에는 토피라메이트, 보톡스, 그리고 가장 최근에는 CGRP 길항제 생물학적 제제로서 매달 최소 4일 동안 편두통을 앓고 있는 성인의 편두통을 예방하기 위한 에이모빅(에레누맵), 아조비(프레마네주맵) 및 엠겔러티(갈카네주맵)가 포함됨. 프로프라놀롤도 편두통 예방용으로 사용됨. 기타 항우울제, 항경련제, 혈압강하제 칼슘통로 차단제가 off label로 광범위하게 사용되지만, 이러한 예방 약물들은 식욕부진, 피로, 기억력 문제, 감각이상, 현기증, 어지럼증, 오심, 진전과 같은 AEs와 관련이 있으며, 종종 용량의 titration, 특별한 실험실 검사 모니터링을 요하고, 특별한 주의, 경고 또는 금기를 필요로 함. 따라서, 예방치료가 필요한 환자의 경우, 편두통 빈도를 줄이고, 기능을 개선시킬 수 있는 내약성이 양호한 약물에 대한 요구가 상당히 높음.

- 국내 편두통예방치료약제진료지침(2021년, 한국두통학회)에 따르면, 삼화성 편두통 예방에는 propranolol, metoprolol, flunarizine, amitriptyline, topiramate, divalproex sodium, valporic acid, galcanezumab, fremanezumab, erenumab 그리고 epinezumab가 권장됨, 만성 편두통 예방에는 topiramate, onabotulinumtoxin A, galcanezumab, fremanezumab, erenumab 그리고 epinezumab가 권장됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

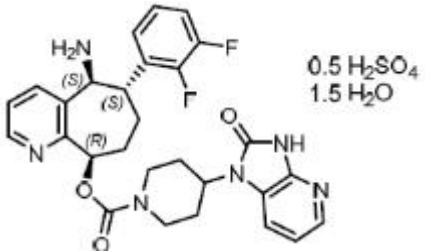
- 국내 임상시험 승인 이력
 - 기존의 3상을 포함한 임상시험 자료에 대한 가교 역할을 하는 중국인 및 한국인 시험대상자 자료를 제공하도록 설계됨

접수번호 승인일	최종 승인 계획서 번호/ 날짜	제목
20200015278 (2020.06.29.)	BHV3000-310, Ver 2.1, 2020.06.11.	편두통의 급성 치료에서 BHV-3000(리메제판트, rimegepant) 75 mg의 이중눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 안전성 및 유효성 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
리메제판트황산염수화물	Rimegepant sulfate hydrate	$C_{28}H_{28}F_2N_6O_3 \cdot 0.5H_2SO_4 \cdot 1.5H_2O$ (MW : Hemisulfate sesquihydrate 610.53Da)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 리메제판트황산염수화물 (별규)

■ 정상 ■ 확인시험 시정치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>
<p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험(재용해 용액, 용해시간) *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다. </p>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 리메제판트황산염수화물

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C /60%RH	LDPE 백	기준 내 적합
가속시험	40°C /75%RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C /60%RH	블리스터 팩 (Alu, PVC)	기준 내 적합
가속시험	40°C /75%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(15-30°C), 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP
단회투여독성시험		SD 랫드	경구	1일	30, 100, 300	×
		Cynomolgus 원숭이	경구	1일	30, 100, 300	×
반복투여독성시험		SD 랫드	경구	2주	30, 100, 300	×
		SD 랫드	경구	2주	60, 100, 300, 500	×
		SD 랫드	경구	2주	30, 100, 300	×
		SD 랫드	경구	1개월	10, 30, 60, 100	○
		SD 랫드	경구	3개월	10, 30, 60, 150	○
		SD 랫드	경구	6개월	5, 20, 45	○
		Cynomolgus 원숭이	경구	1주	60, 200, 600	×
		Cynomolgus 원숭이	경구	1주	6, 25, 100	×
		Cynomolgus 원숭이	경구	1개월	6, 20, 60	○
		Cynomolgus 원숭이	경구	3개월	25, 50, 100	○
Cynomolgus 원숭이	경구	9개월	5, 15, 50	○		
유전독성 시험	복귀 돌연변이	Salmonella typhimurium E. coli			최대 5000µg/plate	○
	염색체이상	CHO세포			최대 700µg/mL	○
	소핵	SD 랫드	경구	3일	125, 250, 500	○
생식·발생 독성시험	Seg I	SD 랫드	경구	암컷: 교배2주전~임신7일째 수컷: 교배4주전~시험종료	30, 60, 150	○
		SD 랫드	경구	암컷: 교배2주전~임신7일째 수컷: 교배4주전~시험종료	5, 15, 25	○
	Seg II	SD 랫드	경구	임신6~15일	10, 60, 300	○
		NZW토끼	경구	임신7~19일	10, 25, 50	○
	Seg III	SD 랫드	경구	임신6~수유20일	10, 25, 60	○
	발육기	SD 랫드	경구	출생24~71일	5, 20, 45	○
발암성시험		CBYB6F1 hybrid	경구	1개월	30, 100, 300	○
		Tg.rasH2 마우스	경구	6개월	30, 100, 300	○
		SD 랫드	경구	2년	5, 20, 45	○
광독성시험		3T3세포			8.5~151µg/mL	○
불순물		SD 랫드	경구	3개월	150mg/kg (NS, SP*)	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드 단회투여시험 최대 300mg/kg까지 내약성이 우수한 것으로 나타남
- 원숭이 단회투여시험 최대 300mg/kg 암컷에서 떨림, 섭식행동 감소 등이 관찰됨

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드 6개월 반복투여시험(5, 20, 45mg/kg) $\geq 5\text{mg/kg}$ 수컷에서 부신피질 공포형성 및 간중심소엽 공포형성,

≥20mg/kg 암컷에서 간중심소엽 공포형성이 관찰되었으나, 회복기 이후 회복됨

- 상기 변화는 간효소 수치, 간무게 또는 간세포 변성/괴사 없이 가역적으로 발생하여 유해하지 않은 것으로 간주되어 NOAEL은 45mg/kg로 결정됨
- 원숭이 9개월 반복투여시험(5, 15, 50mg/kg) 50mg/kg 암컷에서 현미경적 관련성 없이 절대 간 및 간-체중 비율의 가역적 증가가 관찰되었으며, 적응반응으로 간주되어 NOAEL은 50mg/kg로 결정됨

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 리메제판트는 대사활성계 유무와 관계없이 최대 5,000μg/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음
- 포유류 CHO 배양세포를 이용한 염색체이상시험 최대 700μg/mL까지 염색체이상을 유발하지 않음
- 랫드 체내 소핵시험 골수에서 리메제판트는 최대 500mg/kg까지 소핵을 유도하지 않음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 랫드 수태능 및 초기배발생시험(30, 60, 150mg/kg) ≥60mg/kg에서 체중 및 체중량 감소가 관찰되었으며 이는 먹이섭취량 감소와 관련 있는 것으로 간주되었으며, 투여 종료 후 고용량 암컷에서 체중 증가 및 먹이섭취량의 보상적 증가가 관찰됨
- 150mg/kg 모든 암컷이 교배되었으나 17.4%(4/24마리)만 수태되어 수태율 감소가 관찰되었으며, 현미경적 평가에서 모든 용량군에서 자궁선 감소/손실 및 자궁 내측상피 악화, 자궁 위축이 비임신 암컷에서 관찰됨
- 150mg/kg 암컷의 난소 및 난관에서 대조군 대비 장기 무게 감소가 통계학적으로 유의하게 관찰됨
- 생식 및 수태능에 대한 NOALE은 60mg/kg로 간주됨

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫드 배·태자 발생시험(10, 60, 300mg/kg) 300mg/kg에서 scant feces 및 피모 적색염색기 관찰되었으며, GD16에 최대 7%의 체중 감소(GD21에 2%로 해소됨), GD8에 최대 42%의 먹이섭취량 감소, 간비대, 창맥, 용혈과 일치하는 혈액학적 영향(적혈구, 헤모글로빈 및 헤마토크릿 감소 및/또는 망상적혈구, 적혈구 분포폭, 평균 적혈구 용적 증가)이 관찰됨
- 모체 독성과 관련 있는 것으로 간주되어 NOAEL은 60mg(AUC0-24h 170,000ng/mL, 임상 75mg 투여 AUC의 46배에 해당)로 결정됨
- 토끼 배·태자 발생시험(10, 25, 50mg/kg) 50mg/kg에서 물변, 중등도 탈수, 수포음, 일시적 체중 감소, 일시적 먹이섭취량 감소가 관찰됨
- 모체 독성에 대한 NOAEL은 25mg/kg, 태자 독성에 대한 NOEL은 50mg/kg(임상 75mg 투여 AUC의 10배에 해당)으로 결정됨

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 임신한 랫드에 BHV-3000 10, 25, 60mg/kg을 임신 6일째부터 분만 후 20일째까지 투여한 결과, 모든 용량군에서 모체독성 및 모체기능에 미치는 영향은 관찰되지 않음
- 모체 기능 및 태자 독성에 대한 NOALE은 60mg/kg(임상 75mg 투여 후 AUC의 24배)로 결정됨

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 생후 24일령 랫드에 BHV-3000 5, 20, 45mg/kg을 생후 71일째까지 매일 경구투여한 결과, ≥5mg/kg 수컷과

≥20mg/kg 암컷에서 간세포 공포형성 발생률 및/또는 중증도 증가가 관찰되었으나 중증도가 최소 또는 경증으로 다른 변화가 없다는 점을 고려하였을 때 유해하지 않은 것으로 간주됨

- 발육기 동물에 대한 독성 NOAEL은 45mg/kg(임상 75mg 투여 후 AUC의 14~21배)로 결정됨

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- Tg.rasH2 마우스를 이용한 26주 발암성시험(30, 100, 300mg/kg) 300mg/kg 수컷에서 부신피질 비대에 의한 절대적 및 상대적 부신 무게 증가가 관찰됨
- 리메제판트 투여 관련 증상은 관찰되지 않음
- 랫드를 대상으로 2년 계획으로 실시한 발암성시험(5, 20, 45mg/kg)은 생존율 감소(부형제 대조군 암컷 28% 및 수컷 42%)로 인하여 104주 이전 암컷은 91주, 수컷은 99/100주에 시험이 종료되었으며, 45mg/kg 수컷에서 체중 감소가 관찰되었으나 시험 첫 6개월 동안 암컷의 노출이 수컷보다 >2배이었으므로 독성동태 데이터로 수컷의 체중 감소를 설명할 수 없음
- 조직에 대한 현미경적 검사에서 시험물질 관련 신생물 또는 비신생물 소견이 확인되지 않아 NOAEL은 45mg/kg로 결정됨(AUC0-24h 수컷 105,011 및 암컷 169.666ng·h/mL)
- 임상 최대 권장 용량(75mg/day) AUC 대비 각각 28배 및 45배에 해당됨

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 광독성시험

- BHV-3000는 293nm에서 빛을 흡수함에 따라 3T3 세포를 이용하여 NRU(neutral red uptake) 광독성시험을 실시하였으며 용해도에 근거하여 처리한 BHV-3000 최대 150mg/L에서 음성으로 관찰됨

4.2.6.2 불순물

- BHV-3000 관련 불순물 9개가 spiked된 BHV-3000(SP)와 non-spiked BHV-3000(NP)의 독성을 비교하기 위하여 랫드를 대상으로 3개월 동안 150mg/kg로 경구투여한 결과,
 - 간에서 창백한 변색, 크기 증가, 체중 증가와 관련 있는 간세포 지질 증가가 관찰됨
 - SP 및 NP에서 관찰된 모든 변화는 일반적으로 유사하였고, 이전 랫드 반복투여시험의 소견과 일치함
 - SP 및 NP 150mg/kg의 안전역은 임상 75mg 투여 후 AUC의 각각 178배 및 160배에 해당됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 6개월 반복투여독성시험 ≥5mg/kg 수컷에서 부신피질 공포형성 및 간중심소엽 공포형성, ≥20mg/kg 암컷에서 간중심소엽 공포형성이 관찰되었으나, 회복기 이후 회복됨. NOAEL은 45mg/kg로 결정되었으며, AUC 기준 임상 권장 용량의 50배를 초과함
- 원숭이 9개월 시험 50mg/kg 암컷에서 발생한 절대 간 및 간-체중 비율의 가역적 증가는 적응반응으로 간주되어 NOAEL은 50mg/kg로 결정되었으며, AUC 기준 임상 권장 용량의 15배를 초과함.
- '표준조합1' 유전독성시험 결과, 리메제판트는 음성으로 관찰되었으며, 6개월 Tg.rasH2 마우스 및 2년 랫드 발암성시험에서 종양 발현빈도의 증가는 관찰되지 않음
- 랫드 수태능 및 초기배 발생시험의 최고용량(150 mg/kg/day)에서 수태능 감소하였으나 무해용량(60 mg/kg/day)에서의 혈장노출(AUC)은 사람 MRHD에서의 혈장노출(AUC)과 비교 시에 약 30배였으며, 랫드 배·태자 발생시험의 최고용량(300 mg/kg/day)에서 태자 체중감소와 태자 골격변이 발생률이 증가하였으나 무해용량(60 mg/kg/day)에서의 혈장노출(AUC)은 사람의 최대권장용량(MRHD) 75 mg/day에서의 혈장노출(AUC)과 비교 시에 약 45배였음. 랫드 출생전 또는 출생후 발달에는 영향을 미치지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

5.2.1. 시험관 내 시험

시험항목	시험계
BHV-3000의 결합친화도	SK-N-MC 세포주를 이용한 [125I]- haCGRP 방사성리간드 경쟁 분석
BHV-3000의 억제기전	SK-N-MC 세포주를 이용한 [125I]- haCGRP 방사성리간드 결합분석
CGRP 세포/기능분석	SK-N-MC 세포주를 이용한 cAMP 억제시험
Schild 분석	SK-N-MC 세포주를 이용한 cAMP 억제시험
수용체 선택성	[125I]- haCGRP 방사성리간드 결합분석
종 특이성	[125I]- haCGRP 방사성리간드 경쟁 분석
결합/해리 속도상수	[3H]-BHV-3000 결합분석
해리상수 Kd 측정	[3H]-BHV-3000 결합분석
관상동맥 내 기저 긴장도에 미치는 영향	사람 관상동맥 검체를 이용한 기저 긴장도 평가
두 개내 동맥의 기저 긴장도에 미치는 영향	사람 두 개내 동맥 검체를 이용한 기저 긴장도 평가

5.2.2. 생체 내 시험

시험항목	시험계
마모셋 레이저 도플러 안면 혈류 분석	haCGRP 유도 안면 혈류 증가 마모셋 모델

5.3. 안전성약리시험

5.3.1 심혈관계에 대한 영향

5.3.1.1 시험관 내 시험

- hERG HEK-293 세포를 이용하여 BHV-3000(10, 30 μ M)이 hERG 전류에 미치는 영향을 평가한 결과, 10 및 30 μ M에서 각각 19 및 36% hERG 전류를 억제함
- BHV-3000(3, 10, 30 μ M)은 토끼 푸르키니에 섬유유 활동 전위에 영향을 미치지 않음
- SCN5A HEK-293 세포를 이용한 시험에서 BHV-3000은 나트륨 이온 채널에 대한 약한 활성도를 나타냄(10 μ M에서 <4%)

5.3.1.2 생체 내 시험

- 원격측정 원숭이에서 60mg/kg의 BHV-3000은 최대 8,803ng/mL(또는 16.5 μ M)의 관련 8시간 혈장 농도에서 신체적 활동, 체온 또는 혈류역학 및 심전도 매개변수에 영향을 미치지 않았으며 이는 임상 용량 75mg Cmax(784ng/mL 또는 1.4 μ M) 대비 노출 배수는 11배에 해당됨.
- 원숭이 9개월 경구독성 시험에서는 최대 50mg/kg/day(암컷은 AUC[0-24H] 89,178ng·hr/mL 및 수컷은 61,768ng·hr/mL)에서 BHV-3000 관련 심혈관계 영향이 없었으며(2669-001-002) 75mg 임상 AUC 대비 노출 배수는 각각 17배 및 24배였음

5.3.2 호흡기계에 대한 영향

- 호흡기 약물학적 안전성 평가는 랫드를 대상으로 한 1개월 경구 독성 시험의 일부로 수행되었으며(시험

DM10027) 최대 100mg/kg(최대 431,000ng·hr/mL의 AUC[0-24h])의 용량에서 BHV-3000 관련 호흡 징후 또는 영향은 없었으며 사람 75mg 용량 AUC 대비 노출 배수는 115배에 해당됨

5.3.3 중추신경계에 대한 영향

- 랫드를 대상으로 한 1개월 경구 독성 시험의 일부로 수행되었으며(시험 DM10027) 최대 100mg/kg에서 뇌 및 척추 신경 기능에 미치는 BHV-3000 관련 CNS 징후 또는 영향은 관찰되지 않음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- BHV-3000을 경구 투여한 후, 피크 혈장 농도 시간(T_{max})은 랫드와 원숭이에서 1.7시간 및 3.3시간이었으며, 랫드와 원숭이에서 용액으로 투여된 BHV-3000의 절대 경구 생체이용률은 각각 45% 및 67%로 나타남
- 정맥주사 투여 후, BHV-3000의 겔보기 소실 반감기는 랫드, 개, 원숭이에서 각각 1.8, 3.1, 2.8시간이었으며, 랫드에서는 총 혈장 청소율이 51.0mL/min/kg이었지만 개와 원숭이에서는 더 낮았음(각각 7.8 및 12.2mL/min/kg)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 랫드, 개 및 원숭이의 항정상체 분포용적(V_{ss})은 각각 2.7, 0.9 및 1.2L/kg였으며 이는 각 종의 보고된 해당 혈장 용적보다 더 큰 혈관의 분포를 나타냄
- 10μM(5.34μg/mL)에서 BHV-3000은 사람 혈청 단백질에 91.0%가 결합되었고 시험된 동물 종의 혈청 단백질에 81.6 내지 92.7%가 결합됨

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 담관삼관 랫드의 혈장에서 BHV-3000 및 carbamoyl 글루쿠론산 포함 대사체(M43, M16)는 주요 약물 관련 대사체로 확인됨
 - M43은 랫드의 간 미세소체에서 검출되었으나, 사람, 원숭이 간에서는 검출되지 않음
 - M43은 랫드 및 원숭이 장 미세소체에서도 검출되었지만 사람에서는 검출되지 않음
 - 원숭이 혈장에서 주요 약물 관련 성분은 BHV-3000, 단일 산화 대사체(M2) 및 글루쿠론산 포함체(M29 및 M36)로 관찰됨
- 글루타치온(GSH) 포함체가 원숭이 및 사람 미세소체 및 랫드 간세포에서 검출됨
 - 세 가지 대사체[BMS-942646(M6) IC₅₀ 28nM, BMS-942647(M5) IC₅₀ 40nM 및 BMS-922755(M26 및 M27) IC₅₀ 28nM]의 사람 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(hCGRP) 수용체에 대한 활성도는 모두 BHV-3000(IC₅₀ 0.054nM)보다 >500배 약한 억제제로 관찰됨
- BHV-3000(0.1 내지 100μM)이 CYP1A2와 CYP2B6의 발현에 미치는 영향을 mRNA 발현 측정을 통해 평가한 결과, BHV-3000을 사용한 치료는 평가된 간세포 배양물 중 하나에서 CYP1A2 mRNA 발현의 2.36배 변화(양성 대조물질의 1.3%)를 야기함
 - 두 번째 배양물은 <2배의 변화를 나타냄
 - CYP2B6 mRNA 발현에서 30μM에 대해 최대 3.23배(양성 대조물질의 13.7%)의 농도 의존적 증가가 세 가지 배양물에서 모두 관찰됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- BDC 랫드에 방사성 표지되지 않은 BHV-3000의 단회 10mg/kg 경구 용액 투여 후 24시간을 초과할 때까지 변경되지 않은 모화합물로 회수된 총 용량의 분획은 18.7%(소변, 담즙, 대변 및 내용물이 있는 위장관 경로에

서 각각 0.67, 1.6, 13 및 3.5%)로 나타남

- 이러한 결과는 대사가 BHV-3000 소실의 주요 경로였음을 시사함

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- CYP3A4 및 CYP2C9 억제제가 함께 처리되었을 때 BHV-3000의 시험관 내 대사가 저해됨으로써 BHV-3000가 CYP3A4 및 CYP2C9에 의해 대사됨을 입증함
- 재조합 사람 CYP 효소를 이용한 억제시험에서 BHV-3000는 CYP3A4를 억제하였으며 시간 의존적 억제제임을 나타냄
 - CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19의 경우, IC50 값은 각각 30.9, 21.9 및 19.6µM였고, CYP1A2, CYP2B6 및 CYP2D6의 경우, IC50 값은 >40µM으로 관찰됨
- HLM에서 BHV-3000은 CYP2C8 및 CYP3A4의 일부 억제를 보였고, IC50 값은 각각 32 및 33µM였음
 - 다른 CYP 이소폼(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6)의 경우, IC50은 >40µM이었지만 각 사례의 40µM에서 어느 정도의 억제(최대 7 내지 46%)가 관찰됨
- BHV-3000은 사람 모노아민산화효소(MAO) 이소폼인 MAO-A 또는 MAO-B(IC50>30µM)를 억제하지 않음
- CYP3A4(rCYP에서 10.5µM, HLM에서 33µM) 및 CYP2C9(rCYP에서 21.9µM, HLM에서 >40µM)의 BHV-3000 억제에 대한 IC50 값에 도달하기 위해서는 75mg에 대해 임상적으로 관찰된 것(Cmax 1.4µM)보다 유의성 있게 더 높은 BHV-3000 노출이 필요함을 고려하면, 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- BHV-3000은 사람 CGRP에 대한 Ki 값이 32.9pM로 친화도가 높은 것으로 관찰되었으며, 마모셋을 이용한 생체 내 시험에서 3mg/kg(1.75시간 시점에 92nM) 피하투여에서 약 50%의 haCGRP 유도 안면 혈류를 억제하는 것으로 나타남
- 월승이를 대상으로 한 심혈관계 원격측정시험에서 BHV-3000 60mg/kg 경구투여 후 관련 매개변수의 변화를 야기하지 않았으며, 이때 최대 노출은 8,803ng/mL(또는 16.5µM)으로 임상 권장 용량(75mg)의 노출 Cmax 784ng/mL(1.4µM) 대비 안전역(11배)이 확보됨
- 랫드 1개월 반복투여시험에서 호흡기계 및 중추신경계 평가를 독성시험의 일부로 평가되었으며 최대 100mg/kg에서 관련 평가항목에서 시험약의 영향은 관찰되지 않음
- 시험관 내 시험에서 BHV-3000은 CYP3A4에 대한 시간 의존적 억제제로 관찰되어, 임상에서 CYP3A4 기질인 미다졸람과의 병용투여시험(CN170007)을 수행하였으며, 관련 정보를 전문가를 위한 정보 항에 반영함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음
- BHV3000-310 시험 : 다국가 (중국인80%, 한국인 20%), 가교 목적 3상 임상시험
- * 자료제출증명서(미국, 중국) 제출

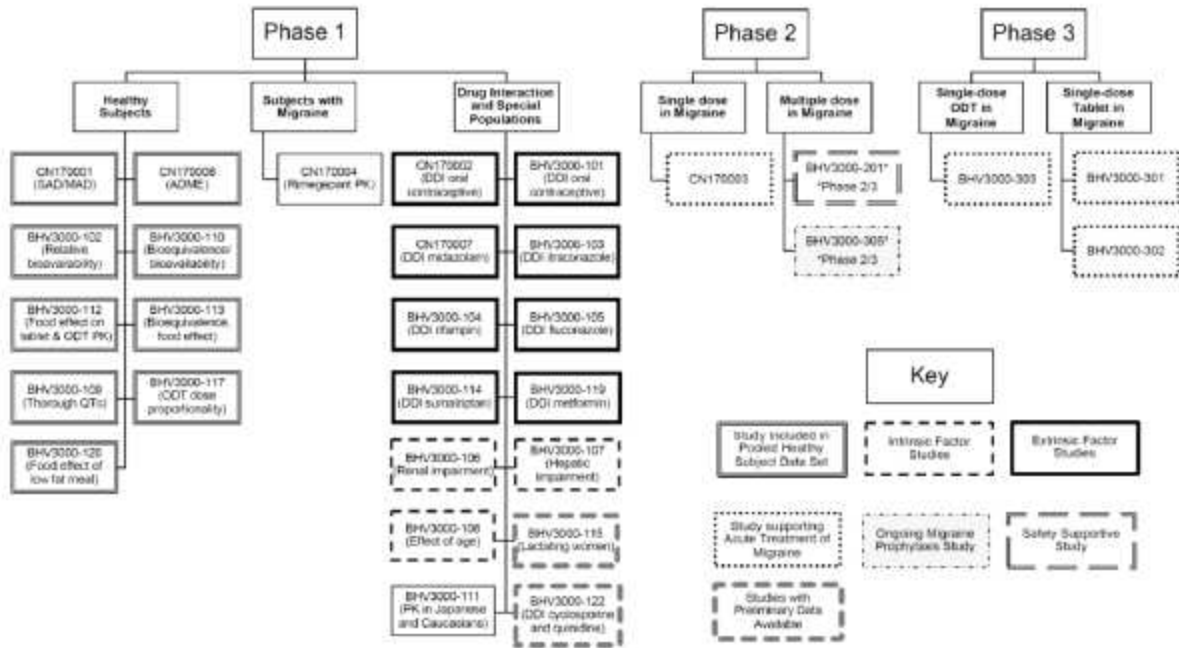
6.2. 임상시험자료집 개요

		시험번호	투여제제	투여용량 및 투여기간
1상	생물약제학			
최초 투여	리메제판트 캡슐 제형 SAD, MAD	CN170001	캡슐	리메제판트 SAD 25mg ~ 1500mg(단회) MAD 75mg ~ 650mg(14일)
	리메제판트 정제 vs 캡슐 상대 BA	BHV3000-102	캡슐 정제	리메제판트 75mg 단회투여

	리메제판트 정제 및 설하투여 구강붕해정의 BE	BHV3000-110	정제 ODT	리메제판트 75mg 단회투여 또는 2회 투여
	리메제판트 정제 및 설하투여 구강붕해정에 대한 식이영향	BHV3000-112	정제 ODT	리메제판트 75mg 단회투여
	리메제판트 정제 및 혀 위 투여 구강붕해정의 BE 및 혀 위 투여 구강붕해정에 대한 식이영향	BHV3000-113	정제 ODT	리메제판트 75mg 단회투여 또는 2회 투여
	구강붕해정의 용량 비례 특성 규명	BHV3000-117	ODT	리메제판트 10 ~ 75mg 단회투여
	설하로 투여된 ODT 제형에 대한 저지방 식사 영향의 특성을 규명_식이영향	BHV3000-120	ODT	리메제판트 75mg 단회투여
1상	임상약리학			
	약동학			
	리메제판트 캡슐 제형 투여 시 산성 조절제(PPI; 파모티딘) 및 식이 영향	CN170001	캡슐	리메제판트 150mg 파모티딘 40 mg
	저지방 식이영향	BHV3000-120	ODT	리메제판트 75mg
	리메제판트 정제 및 혀 위 투여 구강붕해정의 BE 및 혀 위 투여 구강붕해정에 대한 식이영향	BHV3000-113	정제 ODT	리메제판트 75mg 단회투여 또는 2회 투여
	내인성 요인 평가			
	신장애	BHV3000-106	정제	리메제판트 75mg
	간장애	BHV3000-107	정제	리메제판트 75mg
	고령자	BHV3000-108	정제	리메제판트 75mg
	일본인 vs 백인	BHV3000-111	정제	리메제판트 25, 75, 150mg
	수유부	BHV3000-115	정제	리메제판트 75mg
	외인성 요인 평가			
	약물상호작용 (경구용 피임제)	CN170002	캡슐	리메제판트 450mg, 600mg 경구 피임제
	약물상호작용 (경구용 피임제)	BHV3000-101	캡슐	리메제판트 75mg(25mgx3)
	약물상호작용 (미다졸람)	CN170007	캡슐	리메제판트 150mg, 300mg 미다졸람 2mg 시럽
	약물상호작용 (이트라코나졸)	BHV3000-103	정제	리메제판트 75mg 이트라코나졸 200mg 경구용액
	약물상호작용 (리팜핀)	BHV3000-104	정제	리메제판트 75mg 리팜핀600mg(300mg캡슐x2)
	약물상호작용 (플루코나졸)	BHV3000-105	정제	리메제판트 75mg 플루코나졸400mg(100mg정제 x 4)
	약물상호작용 (수마트립탄)	BHV3000-114	정제	리메제판트 75mg 수마트립탄 피하주사 12mg
	약물상호작용 (메트포르민)	BHV3000-119	정제	리메제판트 75mg 메트포르민 500mg
	약물상호작용 (사이클로스포린 및 퀴니딘)	BHV3000-122	ODT	리메제판트 75mg 사이클로스포린 200mg 퀴니딘 600mg
	QT 평가	BHV3000-109	정제	리메제판트 75mg, 300mg(75mg x 4) 목시플록사신 400mg
	집단약동학			-
	안전성유효성			
핵심 3상	편두통 급성치료	BHV3000-303	ODT	리메제판트 75mg 단회투여, 위약 대조군

2/3상	편두통 급성치료	BHV3000-302	정제	리메제판트 75mg 단회투여, 위약 대조군
	편두통 급성치료	BHV3000-301	정제	리메제판트 75mg 단회투여, 위약 대조군
	편두통 예방	BHV3000-305	정제	리메제판트 75mg 다회투여,
2b상	편두통 급성치료 지지 시험	CN170003	캡슐	리메제판트 75mg 단회투여, 위약 대조군
2/3상 공개, 장기	편두통 예방 지지 시험	BHV3000-201	정제	리메제판트 75mg 다회투여, ;최대 52주 동안 최대 매일 1회 투여
장기	편두통 예방 공개연장	BHV3000-305 연장	정제	총 527명의 시험대상자가 최소 6개월 동안 리메제판트 75mg(격일(EOD) 또는 "필요에 따라"(EOD + PRN) 최대 매일 1회)을 투여받았고 311명의 시험대상자가 최소 1년 동안 리메제판트를 투여받음
장기안전성·내약성[공개]				
장기	편두통 급성 치료 공개연장 (EAP) - BHV3000-301, -302, -303	BHV3000-401	정제	리메제판트 75mg, 1일 1정

그림 1 편두통의 포괄적 관리를 위한 리메제판트를 뒷받침하는 임상시험



Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; DDI = drug-drug interaction; MAD = multiple ascending dose; ODT = orodispersible tablet; PK = pharmacokinetics; SAD = single ascending dose

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/서널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[시험 BHV3000-102] 건강인 대상의 리메제판트 정제 대비 캡슐 제형의 상대 생체이용률								
1상	BHV3000-102	리메제판트 최초 제형인 캡슐과 정제 제형의 생	공개, 무작위배정 2-period 교차시험	건강한 남성 및 여성 18명	공복상태에서 리메제판트 캡슐 또는 정제 75mg 투여	단회	<약동학> 혈장에서의 리메제판트의 농도 <안전성>	· 리메제판트 캡슐과 리메제판트 정제의 약동학 유사함 · 사망, SAE 없었으며, 2

단계	시험 (번호/서 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		체이용율 비교					이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	명의 시험대상자가 혈압 증가로 중단 사례 있음. 대부분의 TEAE는 경증
[시험 BHV3000-110] 리메제판트 ODT의 정제 대비 생물학적 동등성 및 상대 생체이용률								
1상	BHV3000-110	리메제판트 구강 봉해정과 정제 제형의 생물학적 동등성 및 상대 생체이용율 평가	공개, 무작위배정 2개 파트	건강한 남성 및 여성 58명	공복 상태에서 리메제판트 정제 또는 ODT 75mg 투여	단회	<약동학> 혈장에서의 리메제판트의 농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· 리메제판트 정제와 리메제판트 ODT는 생물학적 동등성 입증 · 사망, SAE 없었으며, 1명의 시험대상자가 중등도 외이염으로 중단 사례 있음. 대부분의 TEAE는 경증
[시험 BHV3000-112] 리메제판트 정제 및 설하 투여된 구강봉해정에 대한 식이영향 평가								
1상	BHV3000-112	리메제판트 구강 봉해정 설하투여와 정제에 대한 식이영향 평가	공개, 무작위배정 2개 파트	건강한 남성 및 여성 30명	공복 또는 고지방식이 후 리메제판트 정제(그룹1) 및 ODT 75mg(그룹2) 투여	단회	<약동학> 혈장에서의 리메제판트의 농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· 리메제판트 정제와 ODT는 식사 후에 약 70%로 노출 감소 · 사망, SAE 없었으며, 1명의 시험대상자가 경증의 CPK 증가로 중단 사례 있음. 대부분의 TEAE는 경증
[시험 BHV3000-113] 리메제판트의 2개 정제 제형 간의 생물학적 동등성 평가 및 ODT와 정제								
1상	BHV3000-113	리메제판트 구강 봉해정과 정제 제형의 생물학적 동등성 및 식이영향 평가	공개, 무작위배정 2개 파트	건강한 남성 및 여성 52명	공복 상태에서 리메제판트 정제 또는 ODT 75mg 투여	단회	<약동학> 혈장에서의 리메제판트의 농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· 혀 위로 투여된 리메제판트 ODT와 리메제판트 정제 투여는 생물학적으로 동등하였고, 혀 위로 투여된 리메제판트 ODT는 식후상태에서 공복에 비해 더 낮은 흡수율과 노출도 나타냄 · 사망, SAE 없었으며, 1명의 시험대상자가 경증의 CPK 증가로 중단 사례 있음. 대부분의 TEAE는 경증
[시험 BHV3000-120] 설하로 투여된 리메제판트 구강봉해정에 저지방 식사가 미치는 영향								
1상	BHV3000-120	리메제판트 75mg ODT 설하투여 시, 식이영향 평가	공개, 무작위배정 2-period 교차시험	건강한 남성 및 여성 23명	공복 또는 저지방식이 후 리메제판트 ODT 75mg 투여	단회	<약동학> 혈장에서의 리메제판트의 농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· 리메제판트 ODT 설하투여 시, 공복 상태와 비교하여 저지방 식사 식후 상태에서 더 낮은 흡수율 노출도 나타냄 · 사망, SAE, 중단 사례 없음. 대부분의 TEAE는 경증
[시험 BHV3000-117] 리메제판트 용량 비례성에 대한 규명 (ODT 10, 25 및 75mg 혀 위 투여)								
1상	BHV3000-117	리메제판트 ODT 혀 위 투여 시, 용량 비례성 평가	공개, 무작위배정 3X6 디자인	건강한 남성 42명	공복, 리메제판트 ODT 10, 25, 75mg 투여	단회	<약동학> 혈장에서의 리메제판트의 농도 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	· 리메제판트 ODT 공복 상태에서 혀 위 투여 시, 용량 범위 10mg ~ 75mg에서 리메제판트 AUC 및 Cmax가 용량비례적 범위를 초과하여 증가 · 사망, SAE, 중단 사례 없음. 대부분의 TEAE는 경증

6.4. 임상약리시험

[시험 CN170001] 리메제판트의 단회 상승 용량과 다회 상승 용량 안전성 및 내약성 시험
[시험 CN170006] [14C]-리메제판트의 단회투여 흡수, 분포, 대사, 배설
[시험 CN170004] 편두통이 있는 환자에서 편두통 발작 동안 및 비편두통 기간 동안의 리메제판트의 약동학
[시험 BHV3000-108] : 연령이 리메제판트 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-111] : 민족성(일본인 대비 백인)이 리메제판트 약동학에 미치는 영향

[시험 BHV3000-106] : 신장애가 리메제판트 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-107] : 간장애가 리메제판트 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-115] : 수유부의 리메제판트 농도 평가
[시험 CN170002] : 리메제판트가 경구피임제의 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-101] : 리메제판트가 복합 경구피임제의 약동학에 미치는 영향
[시험 CN170007] : 리메제판트가 미다졸람의 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-101] : 이트라코나졸이 리메제판트의 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-104] : 리팜핀이 리메제판트의 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-105] : 플루코나졸이 리메제판트의 약동학에 미치는 영향
[시험 BHV3000-114] : 리메제판트가 수마트립탄의 약동학 및 약력학(혈압)에 미치는 영향
[시험 BHV3000-119] : 리메제판트가 메트포르민의 약동학 및 약력학(항고혈당)에 미치는 영향
[시험 BHV3000-122] : P-gp 및 BCRP 억제제가 리메제판트 PK에 미치는 영향

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

• 캡슐제 단회투여 약동학 [시험 CN170001]

- 리메제판트 25mg~900mg 용량을 공복 단회투여 시, 리메제판트 노출은 증가 경향 나타냄. 다만, 1,500mg 용량은 600mg 및 900mg 투여의 경우보다 낮은 노출도를 보였음. Tmax 중앙값은 1 ~ 3.5 시간 사이였으며, 최종 소실 t_{1/2} 중앙값 범위는 7.7 ~ 12.4시간 사이였음
- 25mg~300mg 범위에서 AUC 증가는 용량 비례적으로 보였으나, 300mg~600mg 범위에서는 AUC 증가가 용량 비례적 범위를 초과하였으며, 1500mg은 용량 비례적보다 낮았음.

• 캡슐제 다회투여 약동학 (1일 1회, 14일 연속) [시험 CN170001]

- 캡슐제 다회투여 시의 축적은 75mg, 150mg 및 300mg QD 용량 범위에서 약 1.4배로 일정하고, 경미하게 유지되었고 450mg(1.6배) 및 600mg(2.3배) QD 용량에 따라 증가했음.
- 리메제판트 유효 t_{1/2}에서 75mg, 150mg, 300mg 및 450mg QD 투여군은 값이 유사하고(13~19시간), 600mg(31시간) QD 투여군은 시간이 더 길어지는 유사한 경향이 관찰되었으며, 최종 소실 t_{1/2}은 8~12시간이었음.
- Tmax 중앙값은 반복투여에 따른 유의한 변화경향은 없었으며, 투여 용량이 증가함에 따라 Tmax 중앙값이 증가하는 경향이 있음.
- 다회투여 후 겔보기 경구 청소율(CLT/F)은 용량 증가에 따라 감소했음(297mL/min에서 37mL/min), 이는 일일 용량이 300mg을 초과할 때 비선형적 처리임을 시사함.

• [14C]-리메제판트의 단회투여 흡수, 분포, 대사, 배설 [시험 CN170006]

- 기간 1에서, 경구 및 IV 용량 투여 후 용량-보정 AUC(0-inf) 값을 비교한 결과, 90% 신뢰 구간(CI)은 52.5%~77.3%로 절대 리메제판트 생체이용률은 64%로 나타났음.
- 기간 2에서, 제6일까지 총 방사능 회수율은 약 100%였습니다. 대사체 프로파일링에서 일차 생체내 변환 경로는 분자의 2개 부분으로 이어지는 중앙 카르바미산염 결합의 분열이며, 규명된 다른 경미한 이차 산화 대사체와 함께 다양한 모노하이드록실화 대사체를 형성하는 것으로 나타났음. 리메제판트는 처음 4시간 동안 대사되지 않은 모체가 88%~92% 존재하는 혈장 내 주요 순환 성분이었음. 더 긴 기간에 걸쳐, 대사체에 비해 대사되지 않은 리메제판트는 총 투여량의 약 77%에 해당하며, 리메제판트 순환 대사체는 정량 가능한 낮은 수준만 있음.
- 경구투여 후 리메제판트와 그 대사체를 나타내는 방사능은 주로 대변으로 배설되었으며(78%), 약 24%가 소변으로 배설되었음. 총 방사능 대 리메제판트의 AUC(0-inf) 비율은 77%였으며, 이는 순환계에 대사체는 있지만 리메제판트가 광범위하게 대사되지 않았음을 의미함. 대사되지 않은 리메제판트는 대변(42%) 및 소변(51%) 내에서 검출됨.

- **편두통 환자에서의 약동학 [시험 CN170004]**

- 편두통 이후 리메제판트 노출(C_{max} 및 AUC)은 300mg 및 600mg 단회투여 시 모두 비편두통 시험대상자의 노출보다 일반적으로 더 높았음.
- 리메제판트는 편두통 및 비편두통 기간 동안 모두 빠르게 흡수되었으며, 여기에서 300mg 용량과 600mg 용량 모두 2~3시간에 최고 농도 중앙값에 도달하였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- **연령의 영향 [시험 BHV3000-108]**

- 고령자와 비고령자 군간의 노출도 AUC(0-inf), C_{max} 는 유사한 범위였으며, T_{max} 중앙값은 비고령자 1.5시간에서 고령자 1.74시간으로 유사한 범위였으며, 제거 반감기 중앙값은 비고령자 10.6 시간에서 고령자 12.41시간으로 1.8시간 정도 연장되었음. 따라서, 동일 용량의 리메제판트 투여 시, 건강한 젊은 성인과 건강한 고령자 간의 약동학적 특성이 크지 않은 것으로 판단됨.

- **인종의 영향 _ CYP2C9 연관성 [시험 BHV3000-111]**

- 리메제판트 25, 75 및 150mg을 제1일(단회투여), 그리고 2주간 매일 1회 다회투여 후 용량-보정 제1일 및 제14일 일차 PK 매개변수의 통계적 분석에서 백인 투여군과 달리 일본인 투여군의 리메제판트 C_{max} 및 AUC 모두 증가하였음.
- 단회투여 후, 75mg 용량-보정 일본인/백인 $C_{max}(DN C_{max})$ 의 기하평균비는 133.16%였으며, 이와 유사하게, 75mg 용량-보정 일본인/백인 AUC0-inf(DNAUC0-inf)에 대한 기하평균비는 126.95%였음.

- **신장애 환자 [시험 BHV3000-106]**

- 경증, 중등도 또는 중증 신장애가 있는 시험대상자에게 리메제판트 75mg을 단회투여한 결과, 상응하는 건강한 정상 대조군과 비교하여 C_{max} 및 AUC 값이 유사했음. 상응하는 각 대조군 대비 경증 신장애와 중증 신장애에 대한 AUC(0-inf) 비율은 약 100%였음. 중등도 신장애군의 경우 AUC는 약 140% 비율로 상응하는 대조군에 비해 증가했음. 그러나, C_{max} 는 대조군에 비해 경증 신장애군에서 증가했고 중등도 및 중증 신장애군에서 감소했음. 신장애가 있는 시험대상자의 T_{max} 중앙값 변화는 건강한 정상 시험대상자에 비해 보통 수준이었음. 결합되지 않은 리메제판트 수치는 건강한 정상 시험대상자와 비교했을 때 신장애군에서 더 높았으며, 경증과 중등증 신장애 보다 중증 신장애 대상자에서의 비결합 리메제판트 수치가 더 높았음

- **간장애 환자 [시험 BHV3000-107]**

- 경증 또는 중등도의 간 장애가 있는 시험대상자에게 리메제판트 75mg을 단회투여한 결과, 상응하는 건강한 정상 대조군과 비교하여 C_{max} 및 AUC(0-inf) 값이 유사했음. 중증 간 장애 투여군에서는 C_{max} , AUC(0-inf) 값이 약 2배 상승하였음. 간 장애가 있는 시험대상자의 T_{max} 중앙값 변화는 건강한 정상 시험대상자에 비해 보통 수준이었음. 결합되지 않은 리메제판트 수치는 건강한 정상 시험대상자와 비교했을 때 간장애군에서 더 높았으며, 경증과 중등증 신장애 보다 중증 신장애 대상자에서의 비결합 리메제판트 수치가 2배 이상 더 높았음

- **수유부에 미치는 영향 [시험 BHV3000-115]**

- 리메제판트 75mg 단회투여로 치료받은 수유부의 경우, 최소 농도의 리메제판트가 모유에서 관찰되었고, 평균 추정 유아 용량(상대 유아 용량)은 0.36~0.77%의 범위로 0.51% 및 1% 미만으로 추정됨

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- **약물-약물상호작용(DDI) : 경구피임제 [시험 CN170002]**

- 리메제판트 600mg 단회용량 투여는 경구피임제(Ortho Cyclen)의 구성성분의 PK를 약간 증가시켰음. 이와 비교하여, 7일 동안 매일 1회 용량의 리메제판트 450mg을 다회투여 시, 경구피임제의 성분 PK 수준은 더 높게 증가하였음.

● **약물-약물상호작용(DDI) : 복합 경구피임제 [시험 BHV3000-101]**

- 리메제판트 75mg 용량의 단회투여는 오르소사이클린 성분 PK에 유의미하게 영향을 미치지 않았음. 리메제판트 75mg의 매일 1회 다회투여로 EE 및 NGMN PK 매개변수가 적게 2배 미만으로 증가되었음. 반대로, 항정상태 경구피임제가 있을 때 리메제판트 75mg 매일 1회 다회투여 시의 리메제판트 PK는 AUC 및 Cmaxsms 1.2배, 1.13배 증가하였음.

● **약물-약물상호작용(DDI) : 미다졸람 [시험 CN170007]**

- 리메제판트 300mg 단회용량 투여는 미다졸람 PK 기하평균을 약간 증가시켰으며, 리메제판트 150mg 다회 매일 1회 투여는 미다졸람 PK 기하평균을 유사하게 증가시켰음. 리메제판트 단회투여 및 다회투여가 일차 미다졸람 대사체인 1'-하이드록시미다졸람의 단회투여 PK에 미치는 영향을 평가 시, 미다졸람의 단회투여 PK에 미치는 영향의 경우와 유사하였음. 미다졸람 대사에 대한 리메제판트의 억제 효과는 리메제판트 투여 중단 3일 후에 더 이상 뚜렷하지 않았음

● **약물-약물상호작용(DDI) : 이트라코나졸 [시험 BHV3000-101]**

- 이트라코나졸 항정상태에 리메제판트 투여로 리메제판트 단독 투여와 비교할 때, 이트라코나졸은 리메제판트 Cmax 및 AUC(0-inf) 증가시켰음

● **약물-약물상호작용(DDI) : 리팜핀 [시험 BHV3000-104]**

- 리메제판트와 리팜핀 병용투여 시, 리메제판트 단독 투여에 비해 리메제판트 Cmax 및 AUC(0-inf)가 감소했음

● **약물-약물상호작용(DDI) : 플루코나졸 [시험 BHV3000-105]**

- 리메제판트와 플루코나졸 병용투여 시 리메제판트 AUC(0-inf)가 약간 증가하였으며, 리메제판트를 단독으로 투여했을 때에 비해 Cmax 변화는 없었음

● **약물-약물상호작용(DDI) : 수마트립탄 [시험 BHV3000-114]**

- 약동학적 측면에서 6mg의 수마트립탄 피하주사 2회와 항정상태 리메제판트 75mg 병용투여는 수마트립탄 단독 투여와 비교할 때 수마트립탄 AUC(0-inf) 또는 Cmax를 변화시키지 않았음. 이러한 노출은 생물학적 동등성 범위(0.80, 1.25) 내였음. 항정상태 리메제판트 75mg 투여는 수마트립탄 단회투여의 PK에 영향을 끼치지 않았으며, 수마트립탄 단회투여는 항정상태의 리메제판트 약동학에 영향을 미치지 않았음.

- 약력학적 측면에서 리메제판트와 수마트립탄 병용투여 간에 평균 동맥 혈압, 수축기 또는 확장기 혈압에 대한 시간 가중 평균법(TWA) 혈압 측정에서 수마트립탄을 단독으로 투여했을 때와 비교해 유의미한 차이가 검출되지 않았음. 따라서, 리메제판트 75mg과 수마트립탄 병용투여는 수마트립탄 단독투여에 비해 혈압에 영향을 미치지 않았음.

● **약물-약물상호작용(DDI) : 메트포르민 [시험 BHV3000-119]**

- 약동학적 측면에서, 항정상태 메트포르민 500mg IR 정제와 항정상태 리메제판트 75mg 정제 병용투여는 건강한 시험대상자에서 메트포르민 단독 투여에 비해 혈장 메트포르민 노출(항정상태에서 투여 빈도에 대한 농도-시간 곡선하 면적[AUC0-τ, ss])을 약간 증가시켰으나, 이는 임상적으로 유의미하지 않았음(기하평균비[GMR] 및 90%

신뢰 구간[CI]은 116.72%[110.51%~123.28%]). 항정상태에서 병용투여 시 관찰된 메트포르민 Cmax의 미미한 증가 (Cmax, ss)와 항정상태에서 최소 관찰 혈장 농도(Cmin, ss)(이러한 환경 하에서 병용투여로 관찰됨) 역시 임상적으로 유의미하지 않았음.

- 건강한 시험대상자에서 항정상태 메트포르민 500mg과 항정상태 리메제판트 75mg 병용투여는 메트포르민 단독 투여에 비해 메트포르민 신장 청소율(CLR)의 미미하지만 임상적으로 유의미하지 않은 감소를 초래하였음.
- 약력학 측면에서 항정상태 메트포르민 500mg IR 정제와 항정상태 리메제판트 75mg 정제 병용투여는 건강한 시험대상자에서 메트포르민 단독 투여에 비해 임상적으로 유의미한 정도로 Gmax 및 AUCgluc의 포도당 노출 매개변수를 변화시키지 않았음. 특히, 메트포르민과 리메제판트 병용투여를 메트포르민 단독에 대해 포도당 매개변수를 비교한 GMR 및 90% CI는 Gmax는 96.54%(93.47%~99.61%), AUCgluc는 99.55%(96.08%~103.16%)였음.

● **약물-약물상호작용(DDI) : 사이클로스포린, 퀴니딘 [시험 BHV3000-122]**

- 강력한 비선택적 운반체 억제제 사이클로스포린과 병용투여 시 리메제판트를 단독으로 투여했을 때와 비교해 리메제판트 AUC0-inf가 62% 증가했고 Cmax가 44% 증가했음. 강력한 선택적 P-gp 억제제 퀴니딘과 리메제판트 병용투여 시 리메제판트를 단독 투여했을 때와 비교해 리메제판트 AUC0-inf가 55% 증가했고 Cmax가 67% 증가했음.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 9건의 시험 모두 정제 제형 사용과 관련되었고, 2건의 시험(BHV3000-110, BHV300-112)은 ODT 제형의 사용 역시 포함했으며, 1건의 시험(BHV3000-102)은 캡슐 제형의 사용 역시 수반했음. 분석 PK 데이터세트에는 백인 228명, 흑인 또는 아프리카계 미국인 27명 및 기타 2명으로 배분된 개인 257명에서 확보한 총 7,497개의 농도가 포함되었음. 본 데이터 세트는 1) 건강한 정상 시험대상자에서 리메제판트의 PK 특성을 규명하고, 2) 리메제판트 PK에 대한 체중, 연령, 성별, 인종, 제형, 신기능 및 간기능과 같은 공변량 효과가 크지 않음을 확인함

6.4.5. 약력학시험(PD)

● **QT 시험 [시험 BHV3000-109]**

- 본 QT 정밀 시험 자료에 따르면 최대 약 10,000ng/ml의 리메제판트 혈장 농도에 대해 10msec를 초과하는 QTc 변화를 배제할 수 있으며, 이는 75mg 용량에 의해 뒷받침되는 경우에 비해 최대 10.8배의 농도임.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법
■ 편두통 급성 치료					
[BHV3000-301] A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000(rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine (2017.07.18.~2018.01.26.)					
3상	다기관(미국, 50개) 무작위배정 이중맹검 위약대조 (Biohaven Pharmaceuticals, Inc)	<p><주요 선정기준></p> <ul style="list-style-type: none"> • 18이상 성인 • 50세 이전에 1년 이상의 조짐이 있거나 없는 편두통 이력이 있는 자, • 편두통 발작이 평균 약 4시간~72시간 동안 지속 • 지난 3개월 동안 월평균 8회이하 중등도 또는 중증의 편두통 발작 발생 • 시험대상자가 편두통발작을 균집서 두통/긴장과 구별가능한 자, • 스크리닝 전 3개월 동안 매일 중등도 또는 중증의 편두통 발작을 최소 2회이상 동반한 편두통이 지속되고 스크리닝 기간동안 이 요건이 유지됨. • 스크리닝 전 3개월동안 매일 두통(편두통이 	<p>시험약:위약 = 1;1</p> <ul style="list-style-type: none"> • 리메제판트 정제 75mg (M10107) • 위약 정제 (M10192) <p>시험대상자는 중등도 또는 중증의 편두통 발생 시 정제를 물과함께 삼켜서 복용함</p> <p>무작위배정으로부터 45일 이내에 1건의 중등도 또는 중증 편두통을 치료하기 위해 1회 용량을 투여</p>	<p>시험약 투여 2시간 후 평가 일지에 작성 후, 구제약 복용 허용</p> <p>-구제약: 시험약 복용 2시간 이후 아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜(1000mg/일 까지), 나프록센을 포함한 NSAIDs, 항구토제, 바클로펜</p> <p>시험약 투여 후 48시간째 추가적 통증 완화 필요 시, 처방된 약물 복용함</p>	

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법
		있거나 없음)이 있는 날이 한 달에 15일 미만 이고, 스크리닝 기간동안 이 요건이 유지됨 <ul style="list-style-type: none"> • 예방적 편두통 약물을 투여중인 자는 시험 참여 전 최소 3개월 동안 안정적 용량을 투여받은 경우 요법을 유지하는 것이 허용됨 • 트립탄 사용에 대한 금기증이 있는 자는 다른 모든 시험 참여 기준 부합할 경우 선정됨. <p><시험대상자 수> <ul style="list-style-type: none"> • 목표 1200명(1:1) • 등록 : 1485명 • 무작위배정 총 1162명 -리메제판트 582명 -위약 580명 • 약물투여 -리메제판트 546명 -위약 549명 </p>			- 병용금지 오피오이드, 트립탄, 에르고타민, 부탈비탈, 근이완제
[BHV3000-302] A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine (2017.07.27.~2018.01.31.)					
3상	다기관(미국, 50개) 무작위배정 이중맹검 위약대조 (Biohaven Pharmaceuticals, Inc)	<주요 선정기준> <ul style="list-style-type: none"> • 18이상 성인 • 50세 이전에 1년 이상의 조짐이 있거나 없는 편두통 이력이 있는 자, • 편두통 발작이 치료하지 않을 경우 평균 약 4시간~72시간 동안 지속 • 지난 3개월 동안 월평균 8회이하 중등도 또는 중증의 편두통 발작 발생 • 시험대상자가 편두통발작을 군집서 두통/긴장과 구별가능한 자, • 스크리닝 전 3개월 동안 매월 중등도 또는 중증의 편두통 발작을 최소 2회이상 동반한 편두통이 지속되고 스크리닝 기간동안 이 요건이 유지됨. • 스크리닝 전 3개월동안 매월 두통(편두통이 있거나 없음)이 있는 날이 한 달에 15일 미만 이고, 스크리닝 기간동안 이 요건이 유지됨 • 예방적 편두통 약물을 투여중인 자는 시험 참여 전 최소 3개월 동안 안정적 용량을 투여받은 경우 요법을 유지하는 것이 허용됨 • 트립탄 사용에 대한 금기증이 있는 자는 다른 모든 시험 참여 기준 부합할 경우 선정됨. <p><시험대상자 수> <ul style="list-style-type: none"> • 목표 1200명(1:1) • 등록 : 1499명 • 무작위배정 총 1186명 -리메제판트 594명 -위약 592명 • 약물투여 -리메제판트 543명 -위약 543명 </p>	시험약:위약 = 1;1 <ul style="list-style-type: none"> • 리메제판트 정제 75mg (M10107) • 위약 정제 (M10192) <p>시험대상자는 중등도 또는 중증의 편두통 발생 시 정제를 물과함께 삼켜서 복용함</p> <p>무작위배정으로부터 45일 이내에 1건의 중등도 또는 중증 편두통을 치료하기 위해 1회 용량을 투여</p>		시험약 투여 2시간 후 평가 일지에 작성 후, 구제약 복용 허용 -구제약: 시험약 복용 2시간 이후 아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜(1000mg/일 까지), 나프록센을 포함한 NSAIDs, 항구토제, 바칼로펜 시험약 투여 후 48시간째 추가적 통증 완화 필요 시, 처방된 약물 복용함 - 병용금지 오피오이드, 트립탄, 에르고타민, 부탈비탈, 근이완제
[BHV3000-303] A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (rimegepant) Orally Disintegrating Tablet (ODT) for the Acute Treatment of Migrain (2018.02.27.~2018.10.15.)					
3상	다기관(미국, 69개) 무작위배정 이중맹검 위약대조 (Biohaven Pharmaceuticals, Inc)	<주요 선정기준> <ul style="list-style-type: none"> • 18이상 성인 • 50세 이전에 1년 이상의 조짐이 있거나 없는 편두통 이력이 있는 자, • 편두통 발작이 치료하지 않을 경우 평균 약 4시간~72시간 동안 지속 • 지난 3개월 동안 월평균 8회이하 중등도 또는 중증의 편두통 발작 발생 	시험약:위약 = 1;1 <ul style="list-style-type: none"> • 리메제판트 ODT 75mg (1658830) • 위약 정제 (1647361) (M10192) <p>시험대상자는 중등도 또는 중증의 편두통 발생 시</p>		시험약 투여 2시간 후 평가 일지에 작성 후, 구제약 복용 허용 -구제약: 시험약 복용 2시간 이후 아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜(1000mg/

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법
		<ul style="list-style-type: none"> • 시험대상자가 편두통발작을 군집서 두통/긴장과 구별가능한 자, • 스크리닝 전 3개월 동안 매일 중등도 또는 중증의 편두통 발작을 최소 2회이상 동반한 편두통이 지속되고 스크리닝 기간동안 이 요건이 유지됨. • 스크리닝 전 3개월동안 매일 두통(편두통이 있거나 없음)이 있는 날이 한 달에 15일 미만이고, 스크리닝 기간동안 이 요건이 유지됨 • 예방적 편두통 약물을 투여중인 자는 시험 참여 전 최소 3개월 동안 안정적 용량을 투여받은 경우 요법을 유지하는 것이 허용됨 • 트립탄 사용에 대한 급기증이 있는 자는 다른 모든 시험 참여 기준 부합할 경우 선정됨. <p><시험대상자 수></p> <ul style="list-style-type: none"> • 목표 1430명(1:1) • 등록 : 1811명 • 무작위배정 총 1466명 - 리메제판트 732명 - 위약 734명 • 약물투여 1375명 - 리메제판트 682명 - 위약 693명 	<p>ODT 정제를 혀 아래에 두고 완전히 용해시키면서 물 없이 삼켜야</p> <p>무작위배정으로부터 45일 이내에 1건의 중등도 또는 중증 편두통을 치료하기 위해 1회 용량을 투여</p>		<p>일 까지), 나프록센을 포함한 NSAIDs, 항구토제, 바클로펜 시험약 투여 후 48시간째 추가적 통증 완화 필요시, 처방된 약물 복용함</p> <p>위약군(34.5%)보다 시험약군(18.3%)이 더 많이 구제약 복용함</p> <p>- 병용금기 오피오이드, 트립탄, 에르고타민, 부탈비탈, 근이완제</p>
<p>[CN170003] Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Dose-Ranging Trial of BMS-927711 for the Acute Treatment of Migraine (용량설정근거) (2011.10.27. ~ 2012.05.04.)</p>					
2b	<p>다기관 이중맹검, 무작위배정, 외래환자 용량 범위 시험</p>	<p>중등도~중증 편두통 환자</p> <p>18세~65세 남녀</p> <p>50세 이전에 최소 1년이상 편두통 발작 이력 있는자, 치료하지 않은 경우 편두통 발작이 평균 4시간~72시간 지속, 지난 3개월간 월별 중등도~중증의 편두통발작이 8회 이하 군집성 편두통/긴장과 편두통을 구별할 수 있는자</p> <p>스크리닝전 3개월 동안 중등도~중증 편두통이 최소 2회 이상으로 스크리닝 기간동안 유지되는 자</p> <p>스크리닝전 3개월 동안 중등도~중증 두통이 최소 15일 이하로스크리닝 기간동안 유지되는 자</p> <p>편두통예방약을 이 시험 등록전 최소 3개월 이상 안정적으로 복용한자</p> <p>SSRI, SNRI, MAO 복용자의 경우 위시아웃 14일</p>	<p>유리염기 리메제판트 캡슐</p> <p>리메제판트 10mg 리메제판트 25mg 리메제판트 75mg 리메제판트 150mg 리메제판트 300mg 리메제판트 600mg 수마트립탄 100mg 위약</p>		<p>단회투여</p> <p>구제약물 허용</p>
<p>■ 편두통 예방</p>					
<p>[BHV3000-201] A Multicenter, Open-Label Long-Term Safety Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine (2017.08.30.~2019.07.15.)</p>					
2/3상	<p>다기관(미국, 103개) 공개, 장기안전성 (Biohaven Pharmaceuticals, Inc)</p>	<p><주요 선정기준></p> <ul style="list-style-type: none"> • 18이상 성인 • 50세 이전에 1년 이상의 조짐이 있거나 없는 편두통 이력이 있는 자, • 편두통 발작이 치료하지 않을 경우 평균 약 4시간~72시간 동안 지속 • 지난 3개월 동안 월평균 2~14회 중등도 또는 중증의 편두통 발작 발생 • 관찰 기간동안 치료가 필요한 편두통 일수가 2일 이상 • 시험대상자가 편두통발작을 군집서 두통/ 	<p>시험약</p> <ul style="list-style-type: none"> • 리메제판트 나정 75mg (M10107, M10314, M10471, M10521) <p>정제를 물과 함께 삼켜서 복용함</p> <p><투여군></p> <ul style="list-style-type: none"> • PRN(2-8) • PRN(9-14) 		

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법
		<p>긴장과 구별가능한 자, <ul style="list-style-type: none"> • 예방적 편두통약물을 투여중인 시험대상자는 베이스라인 방문전 최소2개월(예정된EOD + PRN군) 또는 3개월(PRN군) 동안 안정적 용량을 투여받았고 시험과정동안 용량변경이 예상되지않는 경우 요법을 유지하는 것이 허용됨 • 트립탄 사용에 대한 금기증이 있는 자는 다른 모든 시험 참여 기준 부합할 경우 선정됨. <p><시험대상자 수> <ul style="list-style-type: none"> • 목표 2000명) • 약물투여 1800명 -1,033명[CGRP 길항제 생물학적제제를 투여받은 13명 포함], - 481명, 286명이각각PRN[2-8], PRN[9-14], 예정된EOD + PRN군에서 리메제판트를 투여받음) </p> </p>	<p>: 최대 52주 동안 경증, 중등도 또는 중증 편두통 발생시 PRN(달력일을 기준으로 일일 최대1정)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 예정된 EOD + PRN 12주 동안 경증, 중등도 또는 중증 편두통 발생시 달력일을 기준으로 격일로 1정+PRN(달력일을 기준으로 일일 최대 1정) 		
[BHV3000-305] A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rimegepant in Migraine Prevention (2018.11.14.~2020.03.21.)					
3상	<p>다기관(미국, 92개) 무작위배정 이중맹검(DBT) 위약대조 (Biohaven Pharmaceuticals, Inc)</p>	<p><주요 선정기준> <ul style="list-style-type: none"> • 18세 이상 성인 • 50세 이전에 1년 이상의 조짐이 있거나 없는 편두통 이력이 있는 자, • 편두통 발작이 치료하지 않을 경우 평균 약 4시간~72시간 동안 지속 • 스크리닝전 지난 3개월 동안 월평균 4~18회 중등도 또는 중증의 편두통 발작 발생환자 • 관찰 기간동안 치료가 필요한 편두통 일수가 6일 이상 • 관찰 기간동안 치료가 필요한 두통 일수가 18일을 초과하지 않는자 • 시험대상자가 편두통발작을 군집서 두통/긴장과 구별가능한 자, • 예방적 편두통약물을 관찰 기간 전에 최소 3개월 이상 안정적으로 투여받았고, 이 시험에서 용량변경이 예상되지 않는 경우 요법을 유지하는 것이 허용됨 • 트립탄 사용에 대한 금기증이 있는 자는 다른 모든 시험 참여 기준 부합할 경우 선정됨. <p><시험대상자 수> <ul style="list-style-type: none"> • 목표 1430명(1:1) • 등록 : 1811명 • 무작위배정 총 1466명 - 리메제판트 732명 - 위약 734명 • 약물투여 1375명 - 리메제판트 682명 - 위약 693명 </p> </p>	<p>시험약:위약 = 1;1 <ul style="list-style-type: none"> • 리메제판트 정제 M10486/M10683, M10486 OL Kits M1059 • 위약 정제 M10486/M10683 <p>용량조정 단계는 없음</p> <p>이중눈가림기간 동안 리메제판트 75mg 정제를 또는 위약을 배정받음</p> <p>공개장기연장시험기간 동안 리메제판트 75mg 정제를 30개를 월마다 배정받음</p> <p>이중눈가림, 공개장기연장기간 모두 편두통 발생과 상관없이 격일에 한번 시험약 1정을 투여함.</p> <p>공개연장기간 동안 투여기간이 아닌 일자에 편두통 발작이 일어나는 경우 리메제판트 75mg 1정을 편두통 급성치료 목적으로 투여할 수 있음. 필요 시 1일 최대 1정까지 복용 가능함</p> <p>이러한 EOD 투여와 필요시 투여는 52주간 지속되었음.</p> <p>예방 목적의 EOD 투여는 오전 투여가 권장되며, 투여시간은 일정하게 유지되어야 함. 만약, 편두통 발작으로 이미 시험약을 복용한 경우, 계획서 제한사항에 따라 구제약을 복용해야 함.</p> </p>	<p>-편두통 예방약 토피라메이트 가바펜틴 베타차단제 TCA 벤라파신 돌록세틴 플루나지진 베라파밀 클로니딘 등 (CSR p25)</p> <p>-구제약: 트립탄(이중눈가림기간만) 아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜(1000mg/일 까지), 나프록센을 포함한 NSAIDs, 항구토제, 바클로펜</p> <p>- 병용금지 오피오이드, 트립탄, 에르고타민, 부탈비탈, 근이완제</p>	

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법
■ 장기 안전성 평가 [BHV3000-401] An Open-label, Intermediate-size, Expanded Access Study of BHV-3000 in the Acute Treatment of Migraine (2019.06.07.~2020.04.30.)					
장기	다기관(미국, 15개) 공개, 동정적 사용승인 임상시험 (Biohaven Pharmaceuticals, Inc)	리메제판트임상시험(예: 단회투여 제3상 시험 BHV3000-301, BHV3000-302 , BHV3000-303 및 장기 제2/3상 안전성시험BHV3000-201. 장기안전성시험에는 단회투여시험의 시험대상자도등록됨)을 완료한 시험대상자에 게 리메제판트에 대한 추가 접근을 제공하도록 설계된 공개 EAP 시험으로 진행 적합성 평가 위한 스크리닝기간(1~14일)이포함. 베이스라인(제1일) 시와 첫 3개월 동안 월1회 실시하는 방문에서, 그리고 이후 2개월마다 실시하는 방문에서 시험대상자를 평가하도록 하였다. 시험방문은 안전성을평가하고 시험약을 교부하기 위한 목적으로만 실시함 스크리닝 총 87명 약물투여 총 77명	• 리메제판트 ODT 75mg - 월별 30정 배정 1일 최대 1정까지 복용 가능함		-편두통 예방약 토피라메이트 가바펜틴 베타차단제 TCA 벤라팍신 돌록세틴 플루나지진 베라파밀 클로니딘 등 (CSR p25) -구제약: 트립탄(이중눈가림기간만) 아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜(1000mg/일 까지), 나프록센을 포함한 NSAIDs, 항구토제, 바클로펜 - 병용금지 오피오이드, 트립탄, 에르고타민, 부탈비탈, 근이완제

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. 편두통 급성 치료(BHV3000-301, 302, 303)

1) 시험 설계

- 동 임상시험은 중등도 또는 중증의 통증 강도가 있는 편두통 치료에서 위약 대비 리메제판트 75mg(301, 302는 정제, 303은 ODT) 단회투여의 안전성 및 유효성에 대한 3상, 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조군, 다기관, 외래 환자 평가로 진행되었음
- 참가자는 1:1 비율로 무작위배정되었으며, 리메제판트 75mg 또는 상응하는 위약으로 구성된 시험약 1회 용량을 교부받음. 총 시험 기간은 최대 11주였으며, 동 임상시험은 3~28일의 스크리닝 기간, 시험대상자가 중등도 또는 중증 통증 강도에 도달한 1건의 편두통을 치료받을 수 있는 최대 45일 동안 지속될 수 있는 급성 치료 단계, 시험약 투여 후 7일 이내의 치료 종료(EOT) 방문으로 구성되었음

2) 시험 모집단

- BHV3000-301 임상에서는 543명의 시험대상자가 리메제판트 75mg을 투여받았고 541명의 시험대상자가 위약을 투여받았으며, BHV3000-302 임상에서는 547명의 시험대상자가 리메제판트 75mg을 투여받았고 535명의 시험대상자가 위약을 투여받았고, BHV3000-302 임상에서는 669명의 시험대상자가 리메제판트 75mg을 투여받았고 682명의 시험대상자가 위약을 투여받음
- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 시험 내 및 시험 전반에서 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루었음
- mITT 시험대상자에서 치료군 전반의 연령 중앙값 범위는 만 38.9~41.5세였고, 대부분의 시험대상자는 여성(전체 치료군에서 84.9~89.2%)과 백인(전체 치료군에서 73.4~82.1%)이었으며, 히스패닉계 또는 라틴계로 보고된 시험대상자의 비율은 BHV3000-301에서 11.6%(126/1,084명), BHV3000-302에서 14.9%(160/1,072명), BHV3000-303에서 18.6%(251/1,351명)로 시험 간에 다소 차이가 있었음
- 편두통 과거력은 시험 내 및 시험 전반에 걸쳐 mITT 치료군 간에 균형이 잘 이루어졌음
- ICHD 3판(베타 버전) 기준에 따라 조짐이 있거나 없는 편두통 진단을 받고 등록하였으며, 월별 중등도 또는 중증의

통증 강도 편두통 발작 횟수 중앙값은 모든 치료군에서 4.0 이었음. 전체치료군에서 시험대상자 대부분의 원발성 편두통은 조짐을 동반하지 않은 편두통(범위: 65.0%~71.7%)이었고, MBS는 눈부심(범위: 55.1%~58.9%)이었음

- 전반적으로, 트립탄 사용을 금할 수 있는 CV 위험요소가 있는 시험대상자는 상대적으로 드물었으며, mITT 시험대상자에서 1,749명 중 17명(1.0%)과 1,758명 중 12명(0.7%)이 트립탄 사용을 금할 위험요소를 보고했음. CV 질환(트립탄 사용을 금하지 않음)에 대한 일반 위험요소도 규명되었으며, 시험 전체 및 치료군 전체에서 가장 흔한 것은 관상동맥 질환 가족력(범위 18.5%~22.2%), 고혈압 치료(범위 9.8%~14.0%) 및 현재 흡연자(범위 9.8%~13.3%)였음.
- 이전 트립탄 반응(현재 중단)은 치료군 내 분포 균형을 이루었으며, 약 32~38% 범위로 수마트립탄(23.2~28.7%), 졸미트립탄(3.2%~5.4%) 순이었음. 현재 트립탄 사용은 스크리닝 방문당시 사용중이나 무작위배정 이후 사용 중단으로 301시험에서 34.3%, 302 시험에서 29.2%, 303시험에서 28.4%가 사용중이었음. 이때 수마트립탄(16.6%~21.7%), 졸미트립탄(1.1%~1.9%) 수준이었음.

3) 유효성 결과

- 세 개의 임상시험에서 공동 일차 유효성 평가변수는 약물투여 후 2시간 시점의 MBS 해소 및 통증 해소였으며, 두 공동 일차 평가변수에서 유의한 ($p < 0.05$) 유효성이 입증함.
- Pivotal 시험에서는 BHV3000-303의 이차 평가변수 21개, BHV3000-302 및 BHV3000-301의 이차 평가변수 11개를 계층적으로 검사를 실시하였을 때, ODT 제형을 사용한 BHV3000-303의 이차 평가변수 21개 중 19개, 그리고 정제 제형을 사용한 BHV3000-302 및 BHV3000-301의 이차 평가변수 11개 중 3개가 리메제판트에 유리한 통계적 유의성이 있었음($p < 0.05$).
 - BHV3000-303에서는 '약물투여 후 2시간 시점에 오심 해소'와 '약물투여 후 2~48시간 동안 통증재발'을 제외한 이차 평가변수에서는 유의성 있는 결과가 관찰되었으며,
 - BHV3000-302 및 BHV3000-301에서는 '투여 후 2시간 시점에 눈부심 해소', '소리 공포증의 해소', '약물투여 후 2~48시간 동안 통증 완화'에 대해 유의성 있는 결과가 나타남
- * 오심은 치료된 편두통이 시작할 시 해당 증상을 보이는 시험대상자에서만 분석되기 때문에, 표본 크기는 mITT 모집단의 약 60%로 제한됨. 따라서, 오심 검사는 개별 pivotal 시험에서 검정력이 부족함. 그리고, 오심은 편두통 관련 증상 중 가장 흔하지 않은 것으로 사측 고찰함.

4) 안전성 결과

- ① 노출 : 3상 위약 대조군, 단회투여 리메제판트 75mg 시험에서는 총 3,551명의 개별 시험대상자가 리메제판트 (1,771명) 또는 위약(1,782명; 그림 4)을 단회투여받음
- ② 이상사례
 - 단회투여 시험 전체에서 치료 중 AE는 리메제판트 투여군 시험대상자 192명(10.8%) 및 위약 투여군 시험대상자 154명(8.6%)에서 보고되었으며, 가장 빈번하게(어느 투여군이든 $\geq 1.0\%$) 보고된 치료 중 AE는 오심이었음
 - 치료 중 중증 AE는 리메제판트 투여군 시험대상자 7명(0.4%) 및 위약 투여군 시험대상자 3명(0.2%)에서 보고되었으며, 설사가 >1명의 시험대상자에서 보고된 PT였음
 - 중대한 이상사례, 사망 등은 보고되지 않음

6.5.2.1. 편두통 예방(BHV3000-305)

1) 시험 설계

- 편두통 예방에서 리메제판트 75mg의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관 시험으로 시험은 4단계, 1) 스크리닝 방문을 포함하는 스크리닝 단계와 2) 표준치료 약만 복용한 시험대상자의 편두통 발생일 빈도를 결정하기 위한 28일의 관찰 기간, 3) 12주의 이중맹검 치료 단계, 4) 52주의 공개라벨 연장 단계 및 8주의 추적관찰 안전성 단계로 구성되어 있음
- 시험대상자는 최대 12주 동안 리메제판트 75mg(N=373) 또는 위약(N=374)을 투여받도록 무작위배정되었으며, 12주 치료 기간 동안 리메제판트 EOD를 복용하도록 지침이 제공되었고, 필요에 따라 급성 두통 치료제(예: 트립탄

제열약, NSAID, 아세트아미노펜, 항구토제)를 사용할 수 있으며, 용량이 최소 12주 동안 안정적이었다면, 임상시험계획서에 따라 시험대상자는 1개의 예방적 편두통약을 계속 유지할 수 있음

2) 시험 모집단

- 주요 선정 기준에 따라 ICHD 3판에 따라 만 18세 이상이며, 최소 1년의 (조짐이 있거나 없는) 편두통 과거력이 있는 여성 또는 남성으로 스크리닝 방문 전 12주 이내에 4주 기간 동안 중등도 - 중증 통증 강도의 편두통 발작 4~18건의 과거력이 있는 환자가 포함되었음. 주요 제외기준에 따라 기저 편두통 또는 편두통 과거력이 있거나 스크리닝 방문 전 3개월 동안 매달 19일 이상 두통(편두통 또는 비편두통)이 발생한 시험대상자는 제외되었음.
- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 시험 내 및 시험 전반에서 치료군 간에 전반적으로 균형을 이루었음. 전체적으로 중앙값 연령은 만 40.0세였고, 시험대상자의 대다수가 여성(83.0%)이었으며, 대부분의 시험대상자는 백인(81.2%)이었음
- 편두통 과거력은 시험 내 및 시험 전반에 걸쳐 mITT 치료군 간에 균형이 잘 이루어짐
 - 편두통 질환 발병 시 연령 중앙값은 만 18.0세였고, 월당 중등도 - 중증 편두통 발작 횟수 중앙값은 8.0이었으며 (범주: 4~18), 미치료 편두통 발작 평균 기간 중앙값은 24.0시간이었음. 일반적으로 MBS는 눈부심(57.1%)이었고 일차 편두통 유형은 전조를 수반하지 않는 편두통(60.1%)이었음
- 이중맹검 치료 기간 동안 리메제판트 시험대상자의 85.1%와 위약 시험대상자의 89.2%가 병용 편두통 표준치료약을 복용하였으며, 가장 흔하게 복용 중이던 편두통 병용 표준 치료법은 이부프로펜(리메제판트 시험대상자 중 39.7% 및 위약 시험대상자 중 39.9%), 아세틸살리실산/카페인/파라세타몰(리메제판트 시험대상자 중 30.0% 및 위약 시험대상자 중 35.6%) 및 수마트립탄(리메제판트 시험대상자 중 18.6% 및 위약 시험대상자 중 20.2%)이었음.
 - 이중맹검 치료 기간 동안 리메제판트 및 위약 평가 가능 mITT 시험대상자의 각각 9.5% 및 10.8%가 병용 예방적 편두통 표준 치료를 받음. 가장 일반적으로 병용투여하는 예방적 편두통 표준치료는 토피라메이트(리메제판트 시험대상자의 4.3% 및 위약 시험대상자의 4.3%)와 아미트리프틸린(리메제판트 시험대상자의 1.6% 및 위약 시험대상자의 1.64%)이었음

3) 유효성 결과

- 편두통 예방을 위해 경구 EOD로 복용하는 정제 리메제판트 75mg의 유효성은 이 시험에서 일차 평가변수뿐만 아니라 다양한 기타 유효성 평가변수 전반에서 입증하였음
 - (일차 평가변수) 75mg EOD로 투여한 리메제판트는 평가 가능 mITT 시험대상자에서 DBT 단계의 마지막 달(제9주~12주)에 치료에 대한 월간 편두통 평균 일수에서 OP(Observation Period) 대비 변화는 리메제판트의 경우 -4.3 일, 위약의 경우 -3.5일이며, 치료군 간 차이는 -0.8일로 위약에 비해 우월성을 입증(p= 0.0099)
 - (이차 평가변수) 리메제판트는 전체 12주 DBT 단계의 월별 편두통 일수 감소에 대해서도 위약에 비해 통계적으로 유의한 우월성을 나타냈으며(리메제판트의 경우 -3.6일 및 위약의 경우 -2.7일, p = 0.0017), 49.1%의 리메제판트 시험대상자가 DBT 단계의 마지막 달에 중등도 또는 중증 편두통 발생일의 월별 평균이 $\geq 50\%$ 감소하여, 위약 시험대상자에서의 41.5%에 비해 통계적으로 유의했음(p=0.0438). 또한 첫 달(제1~4주) 동안 월별 평균 총 편두통 일수의 OP 대비 변화 및 12주차 베이스라인 대비 MSQoL 제한적 역할 기능 영역 점수 변화에서도 통계적으로 유의했음
 - 다만 구제약물 투여 및 MIDAS(편두통 장애 평가)에서는 통계적 유의성을 입증하지 못함
- 이중맹검 치료에서 월별 총 편두통 일수에 대한 OP 대비 평균 변화의 중단 도표는 월간 편두통 일수가 조기에 일관성있게 지속적으로 감소하는 것을 보여줌
 - * 월별 치료군 간 차이/ 전체 이중 눈가림 기간동안(3개월 평균)의 치료군 간 차이

Momth 1	- 1.2	Momth 2	- 0.5	Momth 3	- 0.8	전체 DB	- 0.8
---------	-------	---------	-------	---------	-------	-------	-------

- 리메제판트 75mg EOD는 최대 15개월 동안 시간 경과에 따른 지속적 유효성을 나타냄

4) 안전성 결과

① 노출 : 치료받은 시험대상자에 대한 이중맹검 치료 노출 범위는 리메제판트군과 위약군 간에 균형을 이루었음.
이중맹검 치료 시 중간 시간값은 두 치료군 모두에서 11.9주였으며, 이중맹검 치료에 대한 평균 노출 중앙값은 두 치료군 모두 매일 14.2정이었음

* 위약 투여군 중 2명의 환자는 매일 1일 1회 투여하였으나, 대부분의 시험대상자는 용법(EOD)을 잘 준수하였음

② 이상사례

- 이중맹검 치료 단계에 1건 이상의 치료 중 AE를 보고한 시험대상자의 비율은 리메제판트투여군(133명[35.9%])과 위약 투여군(133명[35.8%]) 간에 비슷했으며, 대다수의 AE는 강도가 경증이었음.
- 시험약과의 관계와 무관하게 가장 빈번하게 보고된 치료 중 AE(2% 이상 보고)는 비인두염(리메제판트: 3.5%; 위약: 2.4%); 요로감염(리메제판트: 2.4%; 위약: 2.2%); 상기도감염(리메제판트: 2.2%; 위약: 2.7%); 부비동염(리메제판트: 1.1%; 위약: 3.0%); 및 오심(리메제판트: 2.7%; 위약: 0.8%)이었으며, 중증 AE는 리메제판트 투여군 시험대상자 7명(1.9%) 및 위약 투여군 시험대상자 4명(1.1%)에서 보고되었음(리메제판트 투여군: 궤양성대장염; 위장염; 혈중 크레아틴 포스포키나제 증가; 현기증; 자살 시도; 월경불순; 및 알레르기성 호흡기 질환(축어: 상기도 알레르기), 위약 투여군: 위장염; 폐렴; 신우신염; 및 만성 폐쇄성 폐질환)
- 치료 중 보고된 중대한 이상사례는 리메제판트 투여군 시험대상자 3명(0.8%) 및 위약 투여군 시험대상자 4명(1.1%)에서 보고되었으며, 시험약과는 관련성이 없는 것으로 확인되었음
- 치료 중 보고된 사망례는 없었으며, 공개 연장 임상시험에서 2건의 사망례가 보고되었으나, 약물과의 관련성은 없는 것으로 판단함

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 편두통 급성 치료 : CN17003 임상 참고 (임상시험 일람표 참조)
- 편두통 예방 : BHV3000-201 임상 참고 (임상시험 일람표 참조)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 편두통의 급성 치료

- 편두통 급성 치료의 핵심 임상시험 3건(301, 302, 303)의 결과를 비교분석하였을 때, 일차 평가변수인 ‘pain freedom’, ‘freedom from MBS’을 포함하여, 리메제판트 투여군에서는 개별 임상 및 통합 임상결과에서 유사한 개선 효과가 관찰되었음

표 5 리메제판트 75mg을 이용한 편두통 급성 치료 후 2시간 시점의 반응률

Endpoint: n/N (%)	BHV3000-303		BHV3000-302		BHV3000-301		Pooled	
	Rimegepant ODT 75 mg	Placebo	Rimegepant Tablet 75 mg	Placebo	Rimegepant Tablet 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo
Pain Freedom ^a	142/669 (21% ^a)	74/682 (11%)	105/537 (20% ^a)	64/535 (12%)	104/543 (19% ^a)	77/541 (14%)	351/1749 (20% ^a)	215/1758 (12%)
Freedom from MBS ^{a,b}	235/669 (35% ^a)	183/682 (27%)	202/537 (38% ^a)	135/535 (25%)	199/543 (37% ^a)	150/541 (28%)	636/1749 (36% ^a)	468/1758 (27%)
Pain Relief ^c	397/669 (59% ^c)	295/682 (43%)	312/537 (58% ^c)	229/535 (43%)	304/543 (56% ^c)	247/541 (46%)	1013/1749 (58% ^c)	771/1758 (44%)
Photophobia Freedom ^d	198/593 (33% ^d)	150/611 (25%)	183/489 (37% ^d)	106/477 (22%)	164/470 (35% ^d)	120/483 (25%)	545/1552 (35% ^d)	376/1571 (24%)
Phonophobia Freedom ^d	188/451 (42% ^d)	135/447 (30%)	133/362 (37% ^d)	100/374 (27%)	133/345 (39% ^d)	113/366 (31%)	454/1158 (39% ^d)	348/1187 (29%)
Nausea Freedom ^d	203/397 (51%)	194/430 (45%)	171/355 (48%)	145/336 (43%)	149/318 (47%)	134/322 (42%)	523/1070 (49% ^d)	473/1088 (44%)

● 특수 치료군과 상황에서의 안전성

① 리메제판트 간 안전성 평가

- 임상프로그램의 LFT 결과뿐만 아니라 특별관심대상인 개별 간 증례도 평가하여 리메제판트로 인한 DILI 가능성을 외부 간 전문가 패널에서 평가함
- 패널은 Pivotal 2/3상 편두통 예방 시험 (BHV3000-305); 장기간, 공개라벨 안전성 시험(BHV3000-201); 3상, 단회투여, 위약 대조군 시험(BHV3000-301 및 BHV3000-303)에서 확보한 증례를 평가하였으며, 패널이 검토할 관심대상 증례를 확인하는 기준에는 다음 사항이 포함됨
- * 아미노전이효소 실험실 검사 수치 > 3 x ULN, ALP > 2 x ULN, TBL > 2 x ULN 또는 간경변증, 간염, 간부전 또는 황달 AE.
- 외부 간 전문가 패널은 BHV3000-201(29례), BHV3000-305(24례) 및 단회투여 시험(BHV3000-301 및 BHV3000-303, 각각 1례)에서 확보한 55건의 증례를 평가하였을 때, 47건 증례에 대해서는 리메제판트로 인한 DILI의 가능성이 매우 낮고 이 중 8건에 대해서는 DILI의 가능성이 있다고 결론을 내렸으나, 패널이 검토한 모든 증례는 시험약과 연관할 가능성이 없는 것으로 평가되었음

② 심혈관계 이상사례 : 임상프로그램에서 보고된 CV AE는 없었음

③ 임상 개발 프로그램에서 규명된 잠재적 약물 남용 AE

- 임상프로그램에서 잠재적 약물 남용 AE일 가능성이 있는 것으로 간주된 모든 AE를 포함하도록 MedDRA PT를 정의하고 평가하였을 때, 가장 빈번하게 보고된 AE는 졸음이었으며, 잠재적 약물 남용을 시사하는 새로운 실마리 정보는 확인되지 않음

④ 운전 또는 기계 작동 능력에 미치는 영향

- 3상 단회투여 시험(BHV3000-301, BHV3000-302 및 BHV3000-303) 및 장기간, 공개라벨 안전성 시험(BHV3000-201)에서 치료받은 피험자를 대상으로 한 편두통 급성 치료 환경 및 편두통 예방 시험(BHV3000-305)에서 리메제판트 치료 피험자를 대상으로 한 편두통 예방 환경에서는 흔히 병용 약을 복용한 피험자에서 현기증 및 졸음이 보고되었으나,
- 이러한 AE는 빈도가 낮았고, 리메제판트 투여군과 위약 투여군에서 비슷한 빈도로 발생했으며, 강도가 대부분 경증이었으며, 시험약 DC로 이어지는 경우가 드물었으며, 추적관찰에서 보고되지 않았으므로, 운전 또는 기계 작동 능력에 미치는 영향에서의 안전성 우려는 없는 것으로 판단됨

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

● PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(27 February 2020 ~ 26 FEBRUARY 2024)

- 리메제판트(BHV-3000)는 2020년 2월 27일 미국에서 승인되었음. 2020년 2월 27일부터 2024년 2월 26일까지 기간을 다루는 시판 후 안전성은 정기 유익성-위해성 평가 보고서(PBRER)를 검토하였을 때, 보고 기간 동안 시판 경험에서 새로운 안전성 실마리 정보는 발생하지 않음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

● 편두통의 급성 치료

- 2b상 용량 범위 시험(CN170003)에서 리메제판트 75mg이 150mg, 300mg 또는 600mg 용량 수준에서 관찰된 유효성 증가에 대한 유익성이 없는 최저 유효 용량을 확인하고, 3건의 후속 3상 핵심임상시험에서 위약 대비 리메제판트 75mg의 안전성 유효성을 평가하였으며, 3건 모두 일차 유효성 평가변수 및 이차 유효성 평가변수 전반에 걸쳐 유의한 유효성 결과를 입증함
- 핵심임상시험에서 BHV3000-301과 BHV3000-302는 리메제판트 정제를 시험약으로 수행되었으며, BHV3000-303은 리메제판트 ODT를 시험약으로 수행되었으며, 리메제판트 정제와 리메제판트 ODT는 생물학적동등성을 입증하였음
- 각 핵심임상시험에서는 '투여 후 2시간 시점에서 통증 해소' 및 '투여 후 2시간 시점에서 MBS 해소'를 공동 일차 평가변수로 설정하였으며, 리메제판트 75mg은 통계적으로 유의한 유효성을 입증함

- BHV3000-303, BHV-3000-302 및 BHV3000-301에 대해 약물투여 후 2시간 시점의 통증 해소에 대한 치료 이득은 각각 10.37%($p < 0.0001$), 7.59%($p = 0.0006$) 및 4.91%($p = 0.0298$)였음
- BHV3000-303, BHV-3000-302 및 BHV3000-301 투여 후 2시간 시점에 MBS 해소 치료 이득은 각각 8.29%($p = 0.0009$), 12.38%($p < 0.0001$) 및 8.90%($p = 0.0016$)였음
- 급성 치료 pivotal 시험에서는 BHV3000-303에서 21개의 이차 평가변수, BHV3000-302 및 BHV3000-301에서 11개의 이차 평가변수를 계층적으로 검사하였을 때, 3건의 핵심시험에서 '약물투여 후 2시간 시점의 눈부심의 해소, 소리 공포증의 해소 및 통증 완화'는 통계적으로 유의한 결과가 관찰되었으며,
- '약물투여 후 2시간~24시간 동안 & 약물투여 후 2시간~48시간 동안의 통증 완화 및 통증 해소'에서 BHV3000-303은 통계적 유의한 결과가 관찰되었고, BHV3000-302 및 BHV3000-301에서 리메제판트에서 유리한 결과가 관찰됨에 따라 투여 후 48시간까지의 지속적인 효과를 예측할 수 있음
- 지속적인 유의성의 또 다른 증거로 리메제판트 투여군에서 '약물 투여 후 24시간 이내에 구제약물 복용하지 않은 비율'이 높은 것으로 관찰되었음

● 편두통 예방

- 공개, 장기안전성 평가를 목적으로 하는 BHV3000-201의 탐색적 분석에서 PRN 용법과 EOD 용법에서의 안전성 및 유효성을 비교하였을 때, EOD 용법에서 긍정적인 결과가 관찰됨에 따라 후속 2/3상 핵심임상시험(BHV3000-305)에서 EOD 용법에서의 위약 대비 리메제판트 75mg의 안전성 유효성을 평가하였음
- PRN 용법과 EOD 용법을 비교하였을 때, EOD 용법에서 리메제판트의 복용량이 다소 높았으며, 유효성 결과도 다소 높게 관찰되었으며, 안전성에서는 큰 차이를 보이지 않음
- 핵심임상시험(BHV3000-305)에서 리메제판트 75mg EOD 가 편두통 예방에 효과적임을 입증함
- 75mg EOD로 투여한 리메제판트는 평가 가능 mITT 시험대상자에서 DBT 단계의 마지막 달(제9주~12주)에 치료에 대한 월간 편두통 평균 일수에서 OP 대비 변화에 대한 일차 평가변수에서 위약에 비해 우월성을 입증하였고, 치료군 간 차이(치료 이득)(즉, 리메제판트 - 위약)는 -0.8일이었음(리메제판트의 경우 -4.3일, 위약의 경우 -3.5일; $p = 0.0099$).
- DBT 단계의 마지막 달 동안 리메제판트의 유효성을 입증하는 일차 분석과 일관되게, 리메제판트는 전체 12주 DBT 단계의 월별 편두통 일수 감소에 대해서도 위약에 비해 통계적으로 유의한 우월성을 나타냈으며(리메제판트의 경우 -3.6일 및 위약의 경우 -2.7일, $p = 0.0017$), 전체 12주 DBT 단계(~0.8일)에 걸친 치료 증가율은 치료의 마지막 4주 동안 관찰된 것과 유사했으며 통계적으로 유의미하게 유지되었음.
- 49.1%의 리메제판트 시험대상자가 DBT 단계의 마지막 달에 중등도 또는 중증 편두통 발생일의 월별 평균이 $\geq 50\%$ 감소하여, 위약 시험대상자에서의 41.5%에 비해 통계적으로 유의했음($p = 0.0438$).
- 통계적으로 유의하지는 않지만, 첫 달(제1~4주) 동안 월별 평균 총 편두통 일수의 OP 대비 변화 및 12주차 베이스라인 대비 MSQoL 제한적 역할 기능 영역 점수 변화에 해당하는 명목 p 값이 < 0.05 였음.
- 공개라벨 리메제판트 시험대상자에 대한 월별 총 편두통 일수 데이터의 평균 변화는 첫 12주 이후까지 유의성이 지속되며 최대 15개월 동안 시간 경과에 따른 지속적 유효성을 나타냄

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 편두통 급성 치료 및 예방을 포함하는 편두통의 포괄적 관리를 위한 임상 개발 프로그램 임상시험 전반의 안전성 및 내약성 근거 자료는 리메제판트 75mg의 유리한 안전성 프로파일을 입증하였음
- 3건의 3상 단회투여, 위약 대조군 시험(BHV3000-301, BHV3000-302 및 BHV3000-303)과 2b상 지지 시험(CN170003)의 안전성 데이터는 편두통의 급성 치료에 대한 리메제판트의 유리한 안전성 프로파일을 입증하며 보고된 이상사례는 위약과 유사하였음
- 2/3상 다회투여, 장기간 공개라벨 안전성 시험(BHV3000-201)에서 최대 52주 동안 리메제판트를 장기간 투여했을 경우 나타난 새로운 안전성 실마리정보는 보고되지 않음
- Pivotal 2/3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조군 시험(BHV3000-305)의 이중맹검 치료 및 공개라벨 연장 단계에

- 서 획득한 안전성 데이터는 편두통 예방을 위해 EOD 투여된 리메제판트 75mg의 유리한 안전성 프로파일을 뒷받침하였음
- 공개라벨 연장 단계에서 2건의 사망이 발생했으며, 모두 리메제판트와 무관한 것으로 간주되었습니다. 중대한 이상사례는 드물었으며, DC로 이어진 AE는 발생률이 낮았습니다.
 - 활력 징후, 실험실 분석 결과 또는 ECG에서는 이상소견의 경향이 나타나지 않았으며, 간독성, 자살경향 또는 CV AE 또는 리메제판트와 관련된 남용 가능성을 시사하는 AE에 대한 신호는 관찰되지 않음
 - 기타 유의한 이상사례로 BHV3000-305에서 치료 중 간 관련 AE는 드물게 보고되었으며(리메제판트 투여군 시험대상자 6명[1.6%] 및 위약 투여군 시험대상자 2명[0.5%]) 공개 라벨 연장시험기간까지 포함하였을 때, 리메제판트로 치료받은 시험대상자 15명(2.2%)에서 보고되었음
 - 외부 간 전문가 패널은 3상 단회투여 시험(BHV3000-301, BHV3000-302 및 BHV3000-303), Pivotal 2/3상 편두통 예방 시험(BHV3000-305) 및 다회투여, 장기간, 공개라벨 안전성 시험(BHV3000-201)에서 확보한 LFT 결과뿐만 아니라 관심대상 개별 사례도 검토하였을 때, Hy의 법칙(Hy's Law)에 부합하는 증례는 규명된 바 없으며 간 안전성 실마리정보가 발견되지 않았다고 결론을 내림.
 - 현재까지 이용할 수 있는 시판 후 안전성 데이터에서 새로운 안전성 소견은 규명된 바 없음.
 - 광범위하게 수행된 임상시험은 편두통의 포괄적 관리를 위해 ODT 또는 경구정제 제형으로 리메제판트 75mg을 최대 QD 사용에 대한 안전성을 뒷받침할 수 있는 것으로 사료됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 본 신청서에 제시된 리메제판트 75mg 임상 개발 프로그램의 데이터는 편두통의 급성 치료 및 예방을 모두 포함한 편두통의 포괄적인 관리의 유리한 전반적인 유익성/위험성 프로파일을 뒷받침합니다. 리메제판트 75mg은 편두통의 급성 치료 및 예방 모두에 대한 유익성을 입증한 첫 번째 CGRP 길항제를 제공하여 편두통 치료법의 진전을 나타냅니다. 다른 치료법과 간접적으로 비교한 경우 리메제판트는 개선된 유효성 및 내약성 프로파일은 임상적 유의성이 있을 것으로 판단된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 한국인과 중국인을 포함하는 다국가 임상시험(편두통 급성치료, BHV3000-310) 결과와 핵심임상시험 결과를 토대로 가교자료 설명서 작성

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	<ul style="list-style-type: none"> • 리메제판트는 10~150mg 용량 범위에서 경구 용량 구강붕해정 투여 후 용량 비례적 증가를 초과하는 노출을 보임. <p>그림 5 10~150mg 범위에서 리메제판트 생체이용률의 용량 의존성</p> <p>리메제판트 용량(mg)</p>

	Less	More likely	Comments
Pharmacodynamic	Flat	Steep	<ul style="list-style-type: none"> 리메제판트는 완만한 유효성 및 안전성 곡선을 보임.. 검토의견 : 편두통 급성 치료 환자에서의 리메제판트 용량반응을 2상 임상시험에서, 리메제판트의 투여용량 증가에 따라 유효성 평가변수 평가결과가 용량 비례적으로 증가하는 경향은 나타나지 않았음.
Therapeutic range	Wide	Narrow	<ul style="list-style-type: none"> 리메제판트는 치료 용량 범위가 넓음 - 시험 CN170003 에서는 리메제판트 다회 투여 용량 수준(75, 150, 300mg)이 위약에 비해 유의하게 더 효과적이었으며, 투여 2 시간 후 편두통 통증 해소가 더 우수했음을 입증했습니다. 유효성 비율은 75mg 에서 완만했으며, 더 높은 용량에서 유효성 증가가 - 관찰되지 않았습니다. •검토의견 : 1일 권장용량은 75mg으로, 그 이상의 농도에서용량증가에 따른 유효성이 증가하지 않으며, 이상반응이 경미하게 증가하는 경향이 있음.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	<ul style="list-style-type: none"> 리메제판트는 CYP3A4 및 (보다 적은 정도로) CYP2C9 를 통한 대사에 의해 일련의 소수 대사체로 제거되며, 이중 약리학적 활성에 기여하는 것은 없습니다. 혈장에서 주요 대사체(>10%)가 검출되지 않은 사람에서 가장 두드러진 순환 성분은 대사되지 않은 리메제판트입니다. 리메제판트 PK 는 모든 CYP2C9 표현형에 걸쳐 일관적입니다
Bioavailability	high	Low	<ul style="list-style-type: none"> 리메제판트의 공복 시 절대 경구 생체이용률은 64%로 측정되었음.
Protein binding	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> 리메제판트는 사람 혈장에서 높은 단백질 결합을 보입니다(생체 내에서 96% 단백질 결합).
Drug interaction	Little	High	<ul style="list-style-type: none"> 리메제판트가 가해약물로서 주요 CYP 효소 및 운반체와 임상적으로 유의미한 DDI 를 야기할 가능성은 낮습니다. - 강력한 CYP3A4 억제제는 확립된 약동학적 안전역 이상으로 리메제판트 노출을 증가시킵니다. - 강력한 CYP3A4 억제제와 리메제판트의 병용투여는 피하는 것이 권장됩니다. 중등도 CYP3A4 억제제와 리메제판트를 병용투여하면 리메제판트 노출을 2 배 미만으로 증가시킬 수 있으므로, 중등도 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 48 시간 이내의 또 다른 리메제판트 투여는 피해야 합니다. - 리메제판트와 강력한 CYP3A 유도제의 병용투여는 리메제판트 노출을 상당히 감소시키고 유효성 손실로 이어질 수 있습니다. 강력한 및 중등도 CYP3A 유도제와 리메제판트의 병용투여는 피하는 것이 권장됩니다. - 강력한 P-gp 억제제뿐 아니라 P-gp 및 BCRP 모두의 강력한 억제제와 병용투여 시 리메제판트 노출이 >50% 및 <2 배 증가했습니다. 후자는 BCRP 억제제의

	Less	More likely	Comments
			<p>기여도가 중요하지 않음을 시사합니다. 리메제판트를 강력한 BCRP 억제제 또는 약하거나 중등도 P-gp 억제제와 제한 없이 병용투여할 수 있습니다. 강력한 P-gp 억제제는 48 시간마다 1 회를 초과하지 않는 빈도로 리메제판트와 병용투여하는 것이 권장됩니다.</p> <p>• 검토의견 : → 가해약물이 아닌 피해 약물로서 약물상호작용 영향을 많이 받음.</p>
Mode of action	Non-systemic	Systemic	<p>• 리메제판트는 소분자 CGRP 수용체 길항제로, 경구 투여로 생체이용이 가능하며 전신적인 분포와 작용</p>
Inappropriate use	Little potential	High	<p>• 리메제판트가 쉽게 혈액뇌장벽을 통과하지 않음을 나타내는 전임상 데이터와 임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐 약물 남용 가능성을 시사하는 어떠한 임상 징후도 없다는 점을 감안할 때, 부적절한 사용 또는 남용 가능성은 거의 없음</p>
Multiple co-medication	Little	High	<p>• 검토의견 : 편두통 여러 종류의 급성 치료제 약물과 병용투여가 예상됨.</p>

6.6.3. 가교자료평가

1) 시험디자인

- 총 1,431 명의 시험대상자가 시험 BHV3000-310 에 무작위배정되었으며, 그 중 80%가 중국에서 등록했고 나머지 20%가 한국에 등록했음. 이들 중 1,342 명이 리메제판트 (668명) 또는 위약(674명)으로 치료를 받았음. 무작위배정된 시험대상자 1,431명 중에서 무작위배정 후 45 일 이내에 적절한 편두통을 경험했고 리메제판트(668 명) 또는 약 (674 명)으로 치료를 받은 시험대상자 1,342 명이 안전성 모집단에 포함되었음. 총 1,340 명의 시험대상자(리메제판트 666 명 및 위약 674 명)가 유효성 분석을 위한 mITT 모집단에 포함되었음.
- mITT 시험대상자에서 인구학적 정보 변수는 리메제판트군과 위약군 간에 균형을 잘 이루었음. 전체적으로 연령 중앙값은 만 36.5 세였고 시험대상자의 대다수가 여성 (81.2%)이었으며 중국인(80.1%)이었습니다. 치료군은 편두통 질환 과거력과 관련하여 균형을 이루었음

2) 인구학적 정보 및 베이스라인

(1) 한국인 모집단

- 한국인 참여자의 베이스라인 인구학적 정보 특성은 일반적으로 투여군 간 균형적이었음. 무작위배정 시 연령 중앙값은 리메제판트 치료군의 경우 만 41 세였고 위약군의 경우 만 42 세였음.
- 한국인 참여자의 베이스라인 질병 특성은 투여군 간 균형을 이루었음. 편두통 과거력 기간 중앙값은 리메제판트 치료군에서 11 년, 위약군에서 13 년이었으며, 중등도 또는 중증 편두통 횟수는 리메제판트군과 위약군 모두에서 월 4회였습니다. 또한 편두통 발작 지속 기간(치료되지 않은 경우, 평균)은 리메제판트군과 위약군 모두에서 24 시간이었음.

(2) 중국인 모집단

- 중국인 참여자의 베이스라인 인구학적 정보 특성은 일반적으로 투여군 간 균형을 이루었습니다. 무작위배정 시 연령 중앙값은 리메제판트 치료군의 경우 만 36 세였고 위약군의 경우 만 35 세였음
- 중국인 참여자의 베이스라인 질병 특성은 투여군 간에 균형적이었음. 편두통 과거력 기간 중앙값은 리메제판트 치료군에서 8 년, 위약군에서 7 년이었으며, 중등도 또는 중증 편두통 횟수는 리메제판트군과 위약군 모두에서

월 3 회였습니다. 또한 편두통 발작 지속 기간(치료되지 않은 경우, 평균)은 리메제판트군과 위약군 모두에서 12 시간이었음.

3) 유효성 결과 요약

- BHV3000-310 의 시험기간 동안 편두통 발작을 경험한 mITT 시험대상자에서 공동 일차 평가변수인 투여 후 2 시간 시점의 통증 해소 및 MBS 해소 모두에 대해 유의한 유효성이 입증되었음.
- 공동 일차 평가변수 중 약물 단회 투여 후 2 시간 시점에 통증 해소의 경우 공동 위해성 차이가 9.2%(리메제판트 시험대상자 132 명[19.8%] 대 위약 시험대상자 72 명[10.7%]; $p < 0.0001$)였으며, MBS 해소의 경우 공동 위해성 차이가 14.8% (리메제판트 시험대상자 336 명[50.5%] 대 위약 시험대상자 241 명[35.8%]; $p < 0.0001$)였음. 각 계층(편두통 예방 약물[사용 또는 비사용] 및 국가[중국 또는 한국]) 내 위해성 차이는 리메제판트가 위약에 비해 우월하다는 것을 일관되게 입증했음. 두 공동 일차 평가변수 모두 통계적으로 유의하기 때문에, Hochberg 절차를 사용하여 주요 이차 유효성 평가변수가 조정되었고 알파=0.05 에서 실시되었음. 리메제판트는 모든 사전 지정된 주요 이차 평가변수에서 통계적 유의성을 보이며 위약보다 우월했음.

4) 안전성 결과 요약

- BHV3000-310 에서 단일 75mg 용량 구강붕해정으로 투여된 리메제판트는 중등도 내지 중증 편두통이 있는 성인 시험대상자에서 내약성이 우수했으며, 리메제판트의 안전성은 위약과 유사한 것으로 나타났음.
- 시험 BHV3000-310 에서 리메제판트 75mg 은 내약성이 우수했으며 우려할 안전성 실마리 정보는 나타나지 않았음. 이와 관련하여, 이 시험의 결과는 급성 편두통 치료에 대해 미국에서 실시된 pivotal 임상시험의 결과와 일치했음. 시험 BHV3000-310 에서 TEAE, 약물 관련 TEAE 및 SAE 의 발생률은 낮았으며, 리메제판트군과 위약군에서 유사한 빈도 및 중증도로 발생했음. 보고된 전체 TEAE 발생률은 중국 하위군과 비교하여 한국 국가 하위군에서 수치상 더 낮았지만, 각 하위군 내의 치료군 간 TEAE 에는 차이가 없었음. 이는 중국과 한국의 참여자에서 리메제판트가 유사하게 내약성을 보인다는 결론을 뒷받침함.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

● 편두통의 급성 치료

- 아시아인 대상 가교목적 3상 임상시험(BHV-3000-310; 다국가; 중국, 한국)이 국내에서 수행된 바 있으며, 동 임상결과와 핵심 임상시험(BHV-3000-301, BHV-3000-302, BHV-3000-303)의 비교 고찰한 가교자료설명서를 제출함
- BHV-3000-310에서 '편두통의 급성 치료'는 공동 일차 평가변수에서 위약 대비 통계적으로 유의한 결과가 관찰되었으며, 한국인 하위분석 결과에서도 '2시간 시점의 통증 해소'는 통계적 유의성을 보이며, '2시간 시점의 MBS 해소'도 개선된 결과가 관찰됨(301과 302는 리메제판트 75mg 정제로 수행, 305와 310은 리메제판트 75mg ODT로 수행)

● 삼화성 편두통의 예방

- 신청품목의 개발 중에 진행된 임상시험에서 한국인의 편두통 예방 효과를 확인할 수 있는 자료는 확보되지 않았으나, 1) 한국인의 편두통 급성치료 효과는 인정 가능하며, 2) 중국인의 중간 분석결과(BHV3000-318)에서 핵심 임상시험(BHV3000-305)과 유사한 정도의 효과가 관찰되었으며, 3) 동일 약리계열 약물인 아토제판트의 임상결과를 참고하였을 때, 신청품목은 한국인에서 편두통 예방 효과를 보일 가능성이 높은 것으로 사료됨
- 또한, 신청품목은 75mg QD 용법(BHV3000-310 임상)에서 한국인에서의 안전성 우려가 높지 않았던 점을 고려할 때, 75mg EOD 용법은 한국인에서 내약성 및 안전성은 긍정적인 것으로 사료됨
- 신청사가 제출한 임상자료와 기존 허가된 제품의 임상결과를 종합적으로 고려하였을 때, 편두통 예방에 대한 유효성 및 안전성 특성에서 민족간의 차이는 크지 않은 것으로 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

● 편두통의 급성 치료

- 현재 급성 편두통 치료의 표준을 대표하는 것은 트립탄 계열로서, 2b상 용량 범위 시험(CN170003)에서 활성대조약으로 수마트립탄과 유효성 및 안전성을 비교한 바 있음
- 하지만 트립탄의 편두통 치료 효과는 트립탄의 강력한 혈관 수축작용에 따른 것으로 이러한 혈관수축 효과는 트립탄의 주요 안전성 문제인 중증의 심장 반응 또는 말초혈관 반응 발생 가능성에도 영향을 줄 수 있음
- 최근에 국내 허가(22.05.11.)된 글로벌 신약인 라스미디탄은 매우 선택적인 5-HT_{1F} 수용체 작용제로 혈관수축을 동반하지 않고 편두통 통증 및 관련 증상을 완화시킬 수 있는 치료제임
- 신청품목과 라스미디탄과의 안전성 유효성 결과를 비교하였을 때, 신청품목은 라스미디탄 100mg 투여 시와 유사한 유효성이 관찰되면서, 라스미디탄 보다 낮은 이상사례가 보고되었으므로, 신청품목의 안전성 및 유효성은 긍정적인 것으로 사료됨

● 삼화성 편두통 예방

- 기존 허가된 CGRP 억제제는 '편두통 예방' 치료제로 허가되어 있으며, 동일 합성의약품으로 아토제판트가 삼화성 편두통(EM)과 만성 편두통(CM) 예방에 대한 유효성을 입증하고 '23.11.15.에 허가 받은 바 있음
- 신청품목과 아토제판트과의 '삼화성 편두통(EM) 예방'에 대한 안전성 유효성 결과를 비교하였을 때, 이중눈가림 단계인 12주 동안의 유효성 결과는 아토제판트에서 다소 높은 개선이 관찰되었으나 장기 연장 임상시험에서는 신청품목이 다소 높은 개선 효과가 관찰된 점을 고려할 때, 신청품목의 안전성 및 유효성은 긍정적인 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA): NURTEC ODT(rimegepant) orally disintegrating tablets, for sublingual or oral use 75 mg (2020.2.27.)
- Acute treatment of migraine with or without aura in adults (2020.2.27.)
- Preventive treatment of episodic migraine in adults (2021.5.27.)
- 유럽 : VYDURA 75mg oral lyophilisate, Pfizer Europe MA EEIG (2022.04.25.)
- Acute treatment of migraine with or without aura in adults
- Preventive treatment of episodic migraine in adults

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아킵타정(아토제판트)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	허가일	-
제품명	너텍구강붕해정75밀리그램 (리메제판트황산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (Ver 1.0, 2023.3.24.)
주성분 및 함량	이 약 1정(114.525mg) 중 리메제판트황산염 85.65mg (리메제판트로서 75mg)		
효능·효과	1. 성인에서의 전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성치료 2. 성인에서의 삼화성 편두통의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
없음	-	-
3. 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> 임부에 대한 투여 심혈관계 질환 환자에 대한 투여 	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 의약품 감시활동 (PMS)	<ul style="list-style-type: none"> 임부에 대한 투여 - 첨부문서, 환자용사용설명서