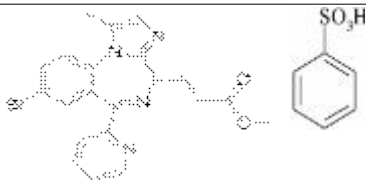


의약품정보자료

의약품 분류번호 111		<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 <input type="checkbox"/> 마약 <input checked="" type="checkbox"/> 향정신성 <input type="checkbox"/> 희귀의약품	
일반명	Remimazolan Besylate	허가년월일	2021년 8월 1일
상품명	한글: 바이파보주 20밀리그램	발매년월일	2021년 9월 1일
	영문: Byfavo™Inj.	원료수입처	Cambrex Karlskoga 스웨덴
도입수가 청구코드	657807641	제약회사명	하나제약
<input checked="" type="checkbox"/> 국내생산 <input type="checkbox"/> 원료수입 <input checked="" type="checkbox"/> 완제수입		판매원	하나제약
화학구조 · 정제방법 · 제형	<div style="text-align: center;">  </div> <p>4H-imidazol[1,2a][1,4]benzodiazepine-4-propionic acid, 8-bromo-1-methyl-6-(2-pyridinyl)-(4S)-, methyl ester, benzenesulfonate (1:1)</p> <p>레미마졸람 20mg/vial</p>		
기전 · 약리작용	<p>레미마졸람은 벤조디아제핀으로서 양성 알로스테릭 조절제 (Positive Allosteric Modulator)이다. 뇌의 GABA_A수용체 내 알파와 감마 subunit 사이에 존재하는 벤조디아제핀 결합 부위에 레미마졸람이 결합하면 GABA 결합부위에서 conformational changes가 일어나 GABA의 결합 부위 친화력이 더 커지는 결과를 가져온다. GABA의 억제성 신경전달(GABAergic) 작용이 강화되며, 그 결과 신경세포(뉴런)막의 염소이온 채널을 통하여 세포내로 유입되는 염소이온이 증가되며 막전위가 낮아지는 과분극이 일어나 신경 전달이 차단된다.</p> <p>비특이적 조직 카르복실 에스테라제에 의해 불활성 대사체 CNS7054로 빠르게 가수분해된다. CNS7054는 GABA_A수용체 친화력이 300분의 1로 낮아지면서 진정 약리작용을 나타내지 않고 신속히 노배설 된다.</p>		
전용량	<ol style="list-style-type: none"> 1. 성인에서의 전신마취의 유도 및 유지 2. 성인에서 30분 이내의 단시간 시술 시 진정의 유도 및 유지 		
특징	<p>바이파보주는 ASA Score I부터 IV, 일반 환자군부터 고위험군(고령자, 심혈관계, 호흡기계 질환자, 중복지환, 소아를 포함한 특정집단군)에서까지 전세계적으로 투약이 된 마취/진정제이며, 심혈관계 기능에 이상이 있는 환자에게 사용하기에 적합합니다.</p> <p>2012년 1월부터 2020년 12월까지 대장내시경 5편, 기관지경 1편, 위내시경 2편, 총 8편의 연구를 분석한 결과, Optimal sedation까지 도달하는 onset과 회복까지의 시간이 각각 레미마졸람에서 3~3.5분과 3~13.3분, 미다졸람에서 약 14~18분과 8~15.8분으로 나타나며, 레미마졸람은 Optimal sedation까지 도달하는 시간과 완전 각성까지의 시간이 미다졸람보다 유의미하게 빨랐습니다 (표1).</p> <p>또한, 내시경 임상 3상 연구에서 Rescue sedative medication 미사용시, top-up dose 사용량 (레미마졸람: 초회용량 포함 15분 간 ≤5회, 미다졸람: 초회용량 포함 12분 간 ≤3회), 대장내시경 완료 여부를 평가하여 시술 성공률을 확인한 결과, 레미마졸람 군에서 시술성공률이 유의미하게 높고, rescue sedative medication 사용률 및 펜타닐 투여량이 현저하게 낮은 것으로 나타났습니다 (표2).</p> <p>더하여, 미국 허가 임상에서 레미마졸람의 안전성 측면을 분석한 결과, 일반환자군에서 레미마졸람의 저혈압 발생률이 미다졸람 및 위약군 대비 현저하게 낮은 것으로 확인되었습니다 (표3).</p> <p>일본 허가 임상에서 프로포폴과 바이파보주를 비교했을 때, 바이파보주 군에서 수술 중 저혈압 발생 환자 비율을 41%, vasopressor를 투여한 환자 비율을 37%, BIS 40미만까지 도달한 깊은 진정 발생 비율을 44%까지 낮추었습니다. 프로포폴과 대비했을 때, 바이파보주가 혈액학적으로 안정한 프로필을 나타냈습니다. 이 외에 프로포폴 사용으로 나타날 수 있는 주사제 오염 발생률, 아나필락틱 쇼크, 인플루엔자 신드롬(PRIS) 및 혈관통 등이 바이파보주 군에서 낮게 나타났습니다.</p> <p>국내의 허가 3상 임상 Revolution study에 따르면 혈압감소, 저혈압, 심박감소, 서맥에서 바이파보군이 프로포폴 대비 발현율이 낮게 나타나 바이파보주의 혈액학적 안정성을 한 번 더 입증되었습니다.</p>		

바이파보주는 신속하게 전신에 분포되어 있는 비특이적 카르복실 에스테라제에 의해 불활성 대사체인 CNS7054로 변환되며 이 대사체는 약리작용이 없어 축적 효과가 없고 대사 과정이 장기 기능에 의존하지 않아 간장애 환자나 신장애 환자들도 특별한 용량 조절이 필요 없이 투여가 가능합니다.

응급 시에 환자를 마취에서 깨울 수 있는 역전제인 플루마제닐이 존재합니다. 실제 바이파보주의 역전제로 임상에서 사용했을 시, 환자가 신속하게 마취에서 회복함을 확인하였습니다.

1. 전신마취

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

1) 마취 유도

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

2) 마취 유지

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

2. 성인에서 30분 이내의 단시간 시술시 진정의 유도 및 유지

1) 유도

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

2) 유지 (필요시)

용
법
·
용
량

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

- 조제법

1) 전신마취 (필요농도 5mg/ml)

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

(2) 필요시 1mg/ml의 농도로 추가 희석할 수 있다.

2) 단시간 시술시 진정 (필요농도 2.5mg/ml)

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

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

필요시 초기용량 6mg/kg/hr(0.1mg/kg/min)	유지용량 1mg/kg/hr
---	-----------------------

최대용량:

소아용량 18세 이하 투여 금지	노인용량 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않으나 환자의 전신 상태를 고려하여 투여 속도 및 투여량을 조절하여 신중히 투여한다.
-----------------------------	--

약용량 조절이 필요한 경우(예. 신부전, 간부전, 혈액투석, 복막투석 등)의 투여스케줄 **별첨**

부 작 용 및 비 기 사 항	<p>부작용 : 가. 전신 마취가 예정인 일반 수술 또는 심장 수술 환자 대상 2상 및 3상 임상시험에서 이 약은 623명 대상으로 투여받았다. 가장 흔한 이상반응은 혈압감소 27.3%(170/623명), 오심 16.5%(103/623명), 상저 합병증 13.5%(84/623명), 혈뇨 존재 12.8%(80/623명), 구토 12.4%(77/623명) 등이었다. 저혈압 또는 혈압 감소는 29.7%(185/623명), 서맥은 3.0%(19/623명), 심박수 감소는 2.1%(13/623명), 호흡억제(호흡부전, 호흡저하, 호흡억제, 호흡 곤란, 호흡수 감소)는 3.2%(20/623명)에서 보고되었다.</p>				
	<p>급기사항</p> <p>1) 이 약, 다른 벤조디아제핀계 약물 및 이 약의 구성성분에 대한 과민증이 있는 환자</p> <p>2) 급성 협우각 녹내장 환자</p> <p>3) 속 또는 혼수상태의 환자</p> <p>4) Vital sign이 억제된 급성 알코올 중독환자</p> <p>5) 수면무호흡증후군 환자</p> <p>6) 알코올 또는 약물 의존성 환자</p> <p>7) 중증의 또는 급성 호흡부전 환자</p> <p>8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.</p> <p>9) 텍스트란40에 중증 과민반응이 있는 환자(5.일반적 주의 참조)발생빈도율과 예방 및 치료 기재</p>				
	경구흡수를 해당없음		피부흡수를 해당없음		
	<p>최고혈중농도(앞에 기재된 용법, 용량 사용할 때) 654~6960ng/mL</p> <p style="text-align: right;">최고혈중농도 측정시 사용한 용법 용량 정확기 기재</p>				
	최고혈중농도 도달시간 1~2분		반감기 흡수 반감기 1~2분		
	<p>주요장기별 분포농도 :단백질 결합률은 91.6~92.1%, 혈구 이행성은 7.5~11.7%</p> <p style="text-align: center;">Steady-state volume distribution(Vss): 0.48~0.58 L/kg</p>				
	단백결합률 91.6~92.1%,		뇌혈관관문, 태반 통과율 해당없음		
	유즙분비율 해당없음				
	<p>주요 대사장기 및 대사를 비특이적 조직 에스테라제 활성대사를 대사체는 약리작용을 보이지않음에 의해 대사되어 장기를 거치지 않음</p>				
	흡 수 · 분 포 · 대 사 · 배 설	<p>배설경로</p> <p>말단 반감기: 37~53분</p> <p>청소율: 54~74L/h</p>		<p>배설형태</p> <p>카르복실에스테라제에 의해 가수분해 되어 불활성 대사체 CNS7054로 전환되며, 소변으로 80%이상 배설됨</p>	
		<p>배설속도소실반감기</p> <p>mean clearance rate in cancer patient: 268 ml / min</p> <p>배설속도(반감기): 37~53분</p>			
<p>혈액, 복막 투석시 약물 loss율 :해당없음</p>					
<p>혈중유효농도 :중환자의 진정에 대한 임상시험 중 이 약을 24시간 이상 지속투여한 환자에게 혈중농도의 상승과 각성 지연이 나타났다.</p>		<p>독성발현농도 :해당없음</p>			
		<p>혈중지사농도 :해당없음</p>			
비 기 사 항	<p>작용발현시간 45분</p>		<p>작용지속시간</p>		
	<p>실험동물</p> <p>랫드</p>	<p>투여경로</p> <p>IV</p>	<p>LD₅₀(mg/kg)</p> <p>61.4mg/kg</p>	<p>이만 급성 및 독성</p> <p>1. 급성독성 : 이 약의 투여부위 및 혈관에 미치는 영향을 확인하기 위해 랫드, 미니피그, 토끼, 원숭이, 돼지를 사용하여 국소내성시험을 실시하였다. 이미 알려진 벤조디아제핀계 열 약물의 정맥투여시의 혈전성 정맥염 반응이 이 약의 정맥투여시에도 동일하게 확인되었고, 고농도의 약물을 비교적 짧은 간격으로 동일한 정맥에 반복투여할수록 혈전성 정맥염의 위험성이 증가하였다</p>	
성 상 안 정	<p>pH</p> <p>유리나 플라스틱 용기에 대한 흡착성</p>				
	<p>광노출시 안정성(변화상태)</p>		<p>온도에 대한 안정성(변화상태)</p>		
			<p>pH에 대한 안정성(변화상태)</p>		
<p>저장방법</p>	<p>■실온(1-25 ℃) □냉소(℃) □냉장(℃) ■자광 □기타</p>				

성	유효기간(실온, 냉장구분) 24개월	개봉후 유효기간 사용 후 즉시 폐기	희석시 유효기간 사용 후 즉시 폐기
약물상호작용과 배합금지 □ 별첨 중추신경억제제, 다른 벤조디아제핀계 약물과 같은 마취, 진정제 또는 펜타닐, 레미펜타닐과 같은 마약성 진통제와 이 약의 병용투여 시 진정 작용이 증강될 수 있다. 이러한 약물과 병용투여해야 하는 경우 투여 속도·투여량을 조절하는 등 신중히 투여하고 회복시까지 호흡억제, 진정 징후 및 증상, 생체 신호를 모니터링해야 한다			
중요도 순으로 기재			
임상문헌 1. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remiazolam(CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy (Gastrointestinal Endoscopy, 2018) 2. Safety and Efficacy of Remimazolam and Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy (Chest,2019)			
동효약품 비교검토 ■ 별첨			
작성년월일	22.03.25	작성자	주용범 인 연락처 010-8290-2978

기 타 자 료

일반명	레미마졸람	상품명	바이파보주 20mg
개발국	독일		
FDA 승인여부	승인	승인년월일	2021년.08월
해외사용국	미국, 일본, 중국, 독일		
국내사용처	<input type="checkbox"/> 서울대, <input checked="" type="checkbox"/> 서울아산, <input type="checkbox"/> 서울성모, <input checked="" type="checkbox"/> 신촌세브란스, <input type="checkbox"/> 고대안암, <input type="checkbox"/> 강북삼성, <input checked="" type="checkbox"/> 기타(중앙대, 고대안산, 고대구로, 일산백, 고신대 등.)		
국내임상진행중인 경우	제목, 실시기관, 연구자순으로 작성		
담당영업사원	제약회사명 : 하나제약		성명 : 주용범
연락처	TEL : 02-559-5750	FAX :566-6003	HP : 010-8290-2978

기 타 자 료

용량정보	18세이상 성인	1회 최대량	mg/회	mg/kg/회	
		1일 최대량	mg/일	mg/kg/일	
	18세미만 소아 (해당 없음)	1회 최대량	mg/회	mg/kg/회	
		1일 최대량	mg/일	mg/kg/일	
복용횟수	1일최대복용횟수				
상용용법	상용량/회				
	사용횟수				
	상용용법				
심평원 DUR 정보	표준코드 (비급여접점코드)	657807641	성분코드	694102BIJ	
	병용등급	해당없음			
	연령등급	만 18세 미만 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.			
	저함량배수	해당없음			
	임부등급	KFDA 등급	<input type="checkbox"/> 1등급 <input type="checkbox"/> 2등급 <input type="checkbox"/> 1, 2등급 <input type="checkbox"/> 해당없음		
FDA pregnancy category		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/> 기타			
분할분쇄	분할	<input type="checkbox"/> 2분할 <input type="checkbox"/> 4분할 <input type="checkbox"/> 분할불가(사유:)			
	분쇄	<input type="checkbox"/> 산제가능 <input type="checkbox"/> 산제불가(사유:)			
원약 안정성	보관방법	<input checked="" type="checkbox"/> 실온(1~25 ℃) <input type="checkbox"/> 냉소(℃) <input type="checkbox"/> 냉장(℃) <input type="checkbox"/> 자광 <input type="checkbox"/> 기타			
	실온보관 유효기간 (가혹시험 자료)	* 냉장보관약일 경우, 반드시 작성			
주사제 안정성	개봉 후	보관방법	<input type="checkbox"/> 실온(℃) <input type="checkbox"/> 냉소(℃) <input type="checkbox"/> 냉장(℃) <input type="checkbox"/> 자광 <input type="checkbox"/> 기타		
		유효기간	사용 후 폐기		
	Reconstitution	재구성액			
		보관방법	<input type="checkbox"/> 실온(℃) <input type="checkbox"/> 냉소(℃) <input type="checkbox"/> 냉장(℃) <input type="checkbox"/> 자광 <input type="checkbox"/> 기타		
	Dilution	희석액	NS		
		보관방법	<input checked="" type="checkbox"/> 실온(℃) <input type="checkbox"/> 냉소(℃) <input type="checkbox"/> 냉장(℃) <input type="checkbox"/> 자광 <input type="checkbox"/> 기타		
유효기간		24시간까지 안정			