[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-08-25	**접수번호**	20210187404 20210187411 20210187414
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		동아에스티(주)		
제 품 명		에독시아구강붕해정60밀리그램(에독사반토실산염수화물) 에독시아구강붕해정30밀리그램(에독사반토실산염수화물) 에독시아구강붕해정15밀리그램(에독사반토실산염수화물)		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**		에독사반토실산염수화물(DMF 공고번호 : 1673-34-ND)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1정당 에독사반으로서 에독시아구강붕해정60밀리그램(에독사반토실산염수화물) : 60mg 에독시아구강붕해정30밀리그램(에독사반토실산염수화물) : 30mg 에독시아구강붕해정15밀리그램(에독사반토실산염수화물) : 15mg		
신청사항	**효능효과**	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소		
	용법용량	이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있으며, 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 삼켜 복용하거나, 물과 함께 투여한다. 구강 내에서 붕해 하나, 구강 점막을 통해 흡수되지는 않는다. 1. 성인 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 • 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. • 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약		

		의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. ▶ 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min) ▶ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 투여한다. • 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. • 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. ▶ 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min) ▶ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용 2. 약물의 전환 2.1 다른 약물에서 이 약으로의 전환 1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.5 이하일 때 이 약 투여를 시작한다. 2) 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)에서 이 약으로의 전환 경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 항응고제의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다. 3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환 (1) 저분자량 헤파린(LMWH) LMWH 투여를 중단하고, LMWH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다. (2) 미분획 헤파린(UFH) UFH 정맥 내 점적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.

		2.2 이 약에서 다른 약물로의 전환 1) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환 이 약에서 비타민 K 길항제로 전환하는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 전환하는 동안에는 적절한 항응고 효과가 지속적으로 유지되어야 한다. (1) 경구적 선택 이 약 60mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 30mg 투여한다. 이 약 30mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 15mg 투여한다. 병용투여 기간의 첫 14일에는 최소 3회 이상 INR을 측정할 것이 권장되며 이 때, 이 약이 INR 측정에 미치는 영향을 최소화하기 위해 이 약 투여 전에 측정해야 한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다. (2) 비경구적 선택 이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제와 비타민 K 길항제를 투여한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 비경구 항응고제를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다. 2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)로의 전환 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다. 3) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제 투여를 시작한다. 3. 신장애 환자 경증의 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.

		4. 이 약의 복용을 잊었을 경우 이 약의 복용을 잊었을 경우에는 당일 즉시 이 약을 복용해야 하며 그 다음날에는 권장되는 용법·용량에 따라 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의 두 배로 복용해서는 안된다.
최종 허가 사항	**허가일자**	'21.12.20
	효능·효과	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
	용법·용량	이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있으며, 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 삼키거나 또는 물과 함께 복용한다. 1. 성인 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 • 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. • 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. ▸ 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min) ▸ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 투여한다. • 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. • 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. ▸ 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min) ▸ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용

		2. 약물의 전환 2.1 다른 약물에서 이 약으로의 전환 1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.5 이하일 때 이 약 투여를 시작한다. 2) 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)에서 이 약으로의 전환 경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 항응고제의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다. 3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환 (1) 저분자량 헤파린(LMWH) LMWH 투여를 중단하고, LMWH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다. (2) 미분획 헤파린(UFH) UFH 정맥 내 점적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다. 2.2 이 약에서 다른 약물로의 전환 1) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환 이 약에서 비타민 K 길항제로 전환하는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 전환하는 동안에는 적절한 항응고 효과가 지속적으로 유지되어야 한다. (1) 경구적 선택 이 약 60mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 30mg 투여한다. 이 약 30mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 15mg 투여한다. 병용투여 기간의 첫 14일에는 최소 3회 이상 INR을 측정할 것이 권장되며 이 때, 이 약이 INR 측정에 미치는 영향을 최소화하기 위해 이 약 투여 전에 측정해야 한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속

		한다. (2) 비경구적 선택 이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제와 비타민 K 길항제를 투여한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 비경구 항응고제를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다. 2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)로의 전환 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다. 3) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제 투여를 시작한다. 3. 신장애 환자 경증의 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다. 4. 이 약의 복용을 잊었을 경우 이 약의 복용을 잊었을 경우에는 당일 즉시 이 약을 복용해야 하며 그 다음날에는 권장되는 용법·용량에 따라 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의 두 배로 복용해서는 안된다.
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 12개월
	허가조건	1. 이 의약품은 등재의약품 '릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)'에 관한 특허 제0863113호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품이며, 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음 2. 이 의약품은 등재의약품 '릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)'에 관한 특허 제1424843호의 특허권이 무효이거나

		해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임 *30mg 및 15mg 품목 동일한 허가조건 부관		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관실	**허가담당자**	김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		순환신경계약품과 약효동등성과 사전상담과 첨단의약품품질심사과	**심사담당자**	(안유) - 박고우니 주무관, 승호선 연구관, 김호정 과장 - 전민혜 심사관, 박영주 주무관, 안충렬 연구관, 김자영 연구관, 김소희 과장 - 정지원 심사관, 김문신 연구관, 최영주 과장 (기시) 김윤경 심사관, 송하나 심사관, 이민지 심사관, 이경신 연구관, 강진욱 연구관, 손경훈 과장
GMP* 평가부서		-	**GMP 담당자**	-

* 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. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소

2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료

3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

○ 용법·용량

이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있으며, 혀 위에 놓고 타액으로 녹여 삼키거나 또는 물과 함께 복용한다.

1. 성인

1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소

- 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
- 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다.

다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.

- 중등증 ~ 중증의 신장애 ($15 \leq CrCL \leq 50mL/min$)
- P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용

2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약을 투여한다.

- 체중 60kg 이하 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
- 체중 60kg 초과 : 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다.

다만, 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.

- 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)
- P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용

2. 약물의 전환

2.1 다른 약물에서 이 약으로의 전환

1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)이 2.5 이하일 때 이 약 투여를 시작한다.

2) 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)에서 이 약으로의 전환

경구용 항응고제 치료를 중단하고, 경구용 항응고제의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.

3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환

(1) 저분자량 헤파린(LMWH)

LMWH 투여를 중단하고, LMWH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.

(2) 미분획 헤파린(UFH)

UFH 정맥 내 점적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.

2.2 이 약에서 다른 약물로의 전환

1) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환

이 약에서 비타민 K 길항제로 전환하는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다.

다른 항응고제로 전환하는 동안에는 적절한 항응고 효과가 지속적으로 유지되어야 한다.

(1) 경구적 선택

이 약 60mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 30mg 투여한다. 이 약 30mg을 투여 중인 환자의 경우, 적절한 용량의 비타민 K 길항제와 함께 이 약을 1일 1회 15mg 투여한다.

병용투여 기간의 첫 14일에는 최소 3회 이상 INR을 측정할 것이 권장되며 이 때, 이 약이 INR 측정에 미치는 영향을 최소화하기 위해 이 약 투여 전에 측정해야 한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.

(2) 비경구적 선택

이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제와 비타민 K 길항제를 투여한다. INR ≥ 2.0에 안정적으로 도달하면 비경구 항응고제를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바록사반, 아픽사반)로의 전환

이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다.

3) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환

이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제 투여를 시작한다.

3. 신장애 환자

경증의 신장애 환자(50 < CrCL ≤ 80mL/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.

4. 이 약의 복용을 잊었을 경우

이 약의 복용을 잊었을 경우에는 당일 즉시 이 약을 복용해야 하며 그 다음날에는 권장되는 용법 · 용량에 따라 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 1일 권장용량의

두 배로 복용해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 에독사반토실산염수화물
- DMF 공고번호 : 1673-34-ND
- 제조원 및 소재지 : ㈜경보제약, 충청남도 아산시 실옥로 174

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 이 의약품은 등재의약품 '릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)'에 관한 특허 제0863113호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품이며, 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음
2. 이 의약품은 등재의약품 '릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)'에 관한 특허 제1424843호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

* 30mg 및 15mg 품목 동일한 허가조건 부관

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법 사전 검토

접수일자 : 2021.03.10.

접수번호: 20210057120

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	′21.08.25.	-	-	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품
보완요청 일자	-	′21.10.29.	′21.10.29.	-	-
보완접수 일자	-	′21.11.19.	′21.11.19.	-	-
최종처리 일자	‘21.12.20	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고				
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	X	X	X	X	△	△	X	○	○				
제출여부	○	DMF 등록된 원료의약품 사용								○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○				
면제사유																																							

○ 제출자료 목록(제출한 자료에 밑줄로 구분 표기함)

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]

- 임상시험 성적에 관한 자료로서 신청품목인 에독시아구강붕해정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)(동아에스티㈜)과 대조약 릭시아나정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)(한국다이이찌산쿄㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 59명의 혈중 에독사반을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
  - **(물 없이 복용)** 동 임상에서 건강한 성인에게 시험약 또는 대조약 1정을 투여하였을 때, 약동학 평가변수인 Cmax 및 $AUC_{0\text{-}48h}$에 대해서 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 산출됨(AUCt: log 0.9682 – log 1.0481, Cmax: log 0.9259 – log 1.0745).
  - **(물과 함께 복용)** 동 임상에서 건강한 성인에게 시험약 또는 대조약 1정을 투여하였을 때, 약동학 평가변수인 Cmax 및 $AUC_{0\text{-}48h}$에 대해서 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 산출됨(AUCt: log 0.9876 – log 1.0691, Cmax: log 1.0660 – log 1.2370).
- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 에독시아구강붕해정30밀리그램 및 15밀리그램(동아에스티㈜)은 대조약 에독시아구강붕해정60밀리그램(동아에스티㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
- 동 임상결과를 토대로 신청 품목의 안전성 및 약동학적 특성은 인정 가능할 것으로 사료됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 333(혈액응고저지제)
- 약리작용 기전 : 응고기전의 중요한 단계인 트롬빈의 생성을 매개하는 활성화 응고 인자X(factor Xa)를 직접적, 선택적, 가역적 방식으로 저해함
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특장점

1.2. 기원 및 개발경위

- 에독사반(edoxaban)은 활성화 응고 인자X(factor Xa)를 직접적, 선택적, 가역적 방식으로 저해함으로써 트롬빈의 생성 및 이후 피브린의 형성을 막는 경구용 항응고 약물(New/Novel Oral AntiCoagulant, NOAC)로, 경구용 항응고제로는 전 세계적으로 네 번째로 개발되었다. 일본(2011.4.22), 미국(2015.1.18.), 유럽(2015.6.19.)에서 허가받았다.
- 국내에서는 경구용 직접 Xa 인자 억제제로서 현재 국내에 소개된 리바록사반(2009), 아픽사반(2011)에 이어 세 번째인 2015년에 릭시아나®정(edoxaban)으로 출시되어 사용되고 있다.
- 일본에서는 일반 정제 출시 이후 고령화로 인한 노인환자의 증가 및 이에 따른 노인환자의 복약순응도 문제, 그리고 투석환자의 경우 섭취가능한 물의 양이 정해져 있어 물 없이 복용하는 구강붕해정 속붕정을 선호하는 경향이 크다는 점으로 인해 2017년 릭시아나®OD정을 발매하였다.
- 국내에서 릭시아나®정의 고령환자 처방률이 매우 높고 고령환자의 경우 연하곤란을 호소하는 경우가 많다는 점을 고려하여 동아에스티㈜에서는 물없이 복용하면서 구강에서 쉽게 붕해될 수 있는 구강붕해정을 개발하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 기 허가된 에독사반 정제와 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

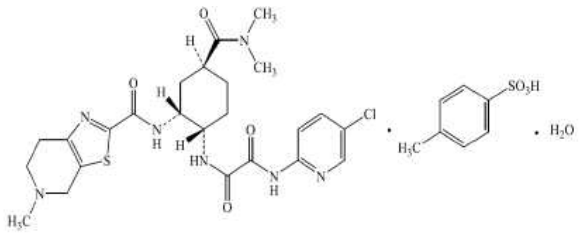
- 국내 임상시험 승인 목록
  - 동아에스티(주)"DA-5209정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)"과 한국다이이찌산쿄(주)"릭시아나Ⓡ정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)"의 생물학적 동등성평가를 위한 건강한 시험대상자에서의 단일기관, 공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구 투여, 6군, 3기, 교차 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에독사반토실산염수화물(Edoxaban tosylate hydrate)
- 일반명 : N-(5-Chloropyridin-2-yl)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamidemono (4-methylbenzenesulfonate) monohydrate
- 분자식 : $C_{24}H_{30}ClN_7O_4S \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ (738.27g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 LDPE, Fiber drum	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Aluminum-PTP	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃이하)보관, 제조일로부터 12 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12 개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

• 독성시험에 관한 자료는 기존에 허가된 에독사반 정제를 근거로 면제

5. 약리작용에 관한 자료

• 약리작용에 관한 자료는 기존에 허가된 에독사반 정제를 근거로 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 임상요약표

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	안전성·약동학적 특성 비교							
1상	DDS20-035BE, Version 1.0	• 건강한 성인을 대상으로 "DA-5209 정 60 밀리그램(에독사반토실산염수화물)"을 물 없이 또는 물과 함께 투여하였을 때와 "릭시아나 ®정 60 밀리그램(에독사반토실산염수화물)"을 물과 함께 투여하였을 때의 약동학 특성과 안전성을 비교 평가하였다.	공개, 무작위배정, 공복, 단회 경구투여, 6x3 교차시험	건강한 성인	시험약 또는 대조약 1정, 경구	단회투여	(유효성(약동학) 평가) 1) 1차 평가변수: 에독사반의 AUCt, Cmax 2) 2차 평가변수: 에독사반의 Ka, Cmax 대비 농도의 %, AUC∞, AUCt/AUC∞, Tmax 및 t1/2 (안전성평가) 이상반응, 병용약물, 활력징후, 진단검사, 심전도검사(ECG)	<인구학적 정보> 건강한 성인 60명(군당 10명) 참여하여 59명(1, 3, 4, 5, 6군 10명, 2군 9명) 완료 <약동학> - 대조약(R)과 시험약(T1)의 비교평가항목인 AUCt 및 Cmax에 대하여 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUCt는 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9682 에서 log 1.0481 이었고, Cmax는 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9259 에서 log 1.0745 으로서 log 0.8 에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적 동등성시험 기준을 충족하였다. - 대조약(R)과 시험약(T2)의 비교평가항목인 AUCt 및 Cmax에 대하여 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUCt는 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.9876 에서 log 1.0691 이었고, Cmax는 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 1.0660 에서 log 1.2370 으로서 log 0.8 에서 log 1.25 이내이어야 한다는 생물학적 동등성시험 기준을 충족하였다. <안전성> - 중대한 이상반응 발생하지 않음. - 투여 이후 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사에서 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않음

- 임상시험 성적에 관한 자료로서 신청품목인 에독시아구강붕해정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)(동아에스티㈜)과 대조약 릭시아나정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)(한국다이이찌산쿄㈜) 과의 생물학적동등성시험(제1상) 결과보고서를 제출하였으며, 동 임상은 건강한 성인에서 시험약군과 대조약군을 투여했을 때 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하는 것을 목적으로 함.

- 동 임상에서 건강한 성인에서 물없이 및 물과 함께 시험약 또는 대조약 1정을 투여하였을 때, 약동학 평가변수인 Cmax 및 AUC0-48에 대해서 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 산출됨.

- 시험약 에독시아구강붕해정30밀리그램 및 15밀리그램(동아에스티㈜)은 대조약 에독시아구강붕해정60밀리그램(동아에스티㈜)과의 비교용출시험 보고서 제출함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	품목명	허가용량	허가일
일본	Lixiana	15, 30, 60mg	2011.4.22
	Lixiana OD tablets*	15, 30, 60mg	2017.8.16
미국	SAVAYSA	15, 30, 60mg	2015.1.18
유럽	Lixiana	15, 30, 60mg	2015.6.19

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 릭시아나정60,30,15밀리그램(에독사반토실산염수화물), 한국다이이찌산쿄(주), 2015.08.25. 허가 / 필름코팅정

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

해당사항 없음

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 출혈의 위험을 증가시켜 잠재적으로 치명적인 심각한 출혈을 일으킬 수 있다. 따라서 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약은 출혈 위험이 증가된 상태에서는 주의하여 사용하여야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 출혈은 어느 부위에서든 발생할 수 있다. 원인을 알 수 없는 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿의 감소 또는 혈압의 하강 시에는 출혈 부위에 대한 조사가 필요하다.

2) 중대한 출혈이 발생한 때에는 이 약의 투여를 중단하고 출혈부위를 신속하게 조사하여야 한다.

3) 출혈 위험성이 높은 환자들의 경우, 이 약 투여를 시작한 후에 출혈 및 빈혈의 징후 및 증상을 면밀하게 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 임상적으로 유의한 출혈 환자

3) 말기신질환 환자(CrCL <15 mL/min) 및 신장 투석 환자

4) 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자

5) 중증 간장애 환자

6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자

① 최근의 위장관 궤양 병력

② 출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)

③ 최근의 뇌 또는 척수 손상

④ 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력

⑤ 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력

⑥ 식도정맥류가 있거나 의심되는 경우

⑦ 동정맥기형(arteriovenous malformations)

⑧ 혈관성 동맥류(vascular aneurysms)

⑨ 척수내 또는 뇌내 혈관이상

7) 다른 항응고제와의 병용치료: 미분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(에녹사파린, 달테파린 등), 헤파린 유도체(폰다파리눅스 등), 경구용 항응고제(와파린, 다비가트란, 리바록사반, 아픽사반 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우나 미분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(open central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우는 제외함

8) 조절되지 않는 중증의 고혈압 환자

9) 항응고제 투여가 필요한 인공 심장판막 치환술을 받은 환자

10) 중등증 ~ 중증의 승모판협착증 환자

11) 혈역학적으로 불안정하거나 혈전용해술 또는 폐동맥색전제거술을 받아야 하는 폐색전증 환자

12) 임부 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아세틸살리실산(ASA), 항혈소판제, 항혈전제, 섬유소 용해제, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)와 같이 지혈에 영향을 미치는 약물과 이 약을 병용하는 환자

2) P-gp 유도제와 이 약을 병용하는 환자

3) 경증 ~ 중등증의 간장애 환자

4) 간효소 상승 환자(ALT/AST >2 x ULN) 또는 총 빌리루빈 ≥ 1.5 x ULN인 환자

5) 크레아티닌 청소율이 높은 비판막성 심방세동 환자

6) 다음의 질환으로 인하여 출혈 위험이 증가한 환자 : 선천적 또는 후천적 응고 장애, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 최근의 생검 또는 주요 외상, 세균성 심내막염, 식도염, 위염 또는 위식도 역류

7) 외과적 사망 위험이 높은 환자 및 혈전색전증에 대한 내인성 위험 인자를 가진 환자

8) 항인지질증후군 환자: 이 약을 포함한 DOAC 제제(Direct acting Oral Anticoagulants, DOACs)는 항인지질증후군을 진단받은 혈전증의 이력이 있는 환자에게는 사용이 권장되지 않는다. 특히 3개의 항인지질항체(루푸스 항응고제, 항카디오리핀 항체 및 anti-beta-2-glycoprotein I 항체)에 모두 양성을 나타낸 환자의 경우, DOAC 제제로 치료 시 비타민 K 길항제 치료에 비해 재발성 혈전증 발생률이 증가할 수 있다.

4. 이상반응

1) 안전성 결과 요약

이 약에 대한 안전성은 2편의 3상 임상시험에서 평가되었다. 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서는 21,105명, 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험에서는 8,292명이 포함되었다.

이 약 60mg(30mg으로의 감량 포함)에 대한 평균 노출 기간은 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험(7,012명)에서 2.5년, Hokusai-VTE 임상시험(4,118명)에서 251일이었다.

ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이 약 60mg(30mg으로의 감량 포함)을 투여한 환자 중 2,256명(32.2%)이 이상반응을 경험하였고 Hokusai-VTE 임상시험에서는 1,249명(30.3%)이 이상반응을 경험하였다.

2편의 임상시험 모두에서 이 약 60mg 투여 시 발생한 출혈과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부 연조직 출혈(최대 5.9%), 비출혈(최대 4.7%)이었으며 Hokusai-VTE 임상시험에서는 질출혈(9.0%)이 가장 흔하게 발생하였다.

이 약의 흔한 이상반응은 빈혈, 발진 및 간기능 검사 이상이었다.

2) 이상반응 목록

아래 표는 2편의 3상 임상시험(비판막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험 및 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자를 대상으로 한 Hokusai-VTE 임상시험)에서 보고된 이상반응을 나타낸다. 모든 이상반응은 각 발현부위 (SOC) 별로 발현빈도가 기재되어 있으며 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다; 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정불가).

기관계 (System Organ Class)	빈도
혈액 및 림프계 이상	

빈혈	흔하게
혈소판 감소증	흔하지 않게
면역계 이상	
과민증	흔하지 않게
아나필락시스 반응	드물게
알레르기성 부종	드물게
신경계 이상	
어지러움	흔하게
두통	흔하게
두개내 출혈	흔하지 않게
지주막하출혈	드물게
눈 이상	
결막/공막 출혈	흔하지 않게
안구내 출혈	흔하지 않게
심장 이상	
심장막 출혈	드물게
혈관 이상	
기타 출혈	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	
비출혈	흔하게
객혈	흔하지 않게
소화기계 이상	
복통	흔하게

하부 위장관 출혈	흔하게
상부 위장관 출혈	흔하게
구강/인두 출혈	흔하게
구역	흔하게
복막뒤 출혈	드물게
간담도계 이상	
혈중 빌리루빈 증가	흔하게
감마-글루타밀트랜스페라제 증가	흔하게
혈중 알카린 포스파타제 증가	흔하지 않게
트랜스아미나제 증가	흔하지 않게
아스파르테이트 아미노트랜스페라제 증가	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 이상	
피부 연조직 출혈	흔하게
발진	흔하게
가려움증	흔하게
두드러기	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직 이상	
근육내 출혈(구획증후군 아님)	드물게
연골내 출혈	드물게
신장 및 비뇨기계 이상	
육안적 혈뇨/요도 출혈	흔하게
생식계 및 유방 이상	
질 출혈*	흔하게

전신 및 투여 부위 상태	
천자 부위 출혈	흔하게
검사	
간 기능 검사 이상	흔하게
손상, 중독 및 시술시의 합병증	
수술 부위 출혈	흔하지 않게
경막하 출혈	드물게
시술시 출혈	드물게

* 이상반응 보고율은 임상시험에 참여한 여성 시험대상자들에서 발생한 비율을 근거로 한다. 질 출혈은 50세 미만 여성에서는 흔하게 보고된 반면, 50세 이상 여성에서는 흔하지 않았다.

3) 출혈

임상시험에서 장기간 투여 시 이 약 투여군은 비타민 K 길항제 투여군에 비해 점막출혈(예. 비출혈, 위장관계, 비뇨생식계) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 월경 출혈은 심해지거나 연장될 수 있다. 출혈성 합병증은 허약함, 창백함, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 및 설명되지 않는 쇼크로 나타날 수 있다.

이 약 투여 후 구획증후군 및 관류저하로 인한 신부전과 같이 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 합병증이 보고되었다.

4) 간질성 폐질환

객혈 또는 폐포출혈이 때때로 동반되는 간질성 폐질환이 나타날 수 있다. 이 약 투여 시 임상증상(숨참, 호흡곤란, 기침, 발열 및 비정상 흉부음의 유무)을 충분히 관찰하고 필요 시 흉부 X선 검사, 흉부 CT 검사 등의 검사를 행한다. 검사 결과 간질성 폐질환이 의심되는 경우에는 즉시 이 약 투여를 중지하고 스테로이드 치료 등의 적절한 처치를 실시한다.

5. 일반적 주의

1) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/재발 위험 감소를 위한 치료 기간은 출혈 위험 대비 치료의 유익성을 면밀하게 평가한 후 환자마다 개별화되어야 한다. 단기간 치료(최소 3개월)는 일시적인 위험 요소(예. 최근의 수술 병력, 외상, 부동 상태)에 근거해야 하며 장기간 치료는 영구적인 위험 요소 또는 특발성 심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증에 근거해야 한다.

2) 크레아티닌 청소율이 높은 비판막성 심방세동 환자에서 이 약은 INR이 잘 관리된 와파린에 비해 유효성이 감소하는 경향을 보였다. 따라서 이러한 환자들의 경우 개인의 혈전 색전성 위험 및 출혈 위험을 면밀하게 평가한 후 사용해야 한다.

3) 말기신질환 환자(CrCl <15 mL/min)에게 이 약이 투여되는 것을 막고 크레아티닌 청소율이 높은 환자에서의 이 약 투여 여부를 결정하기 위해 모든 환자들은 이 약 투여 전 크레아티닌 청소율 계산을 통해 신기능을 검사해야 한다. 또한, 이 약 투여 중에 신기능이 감소하거나 악화될 것으로 의심되는 특정 임상 상황 (예: 혈량 저하, 탈수, 특정 약물과의 병용투여 등)에서도 신기능을 검사해야 한다.

4) 이 약 투여 전 간기능 검사를 실시해야 한다. 또한 1년 이상 이 약을 투여하는 환자들의 경우 주기적인 간기능 모니터링이 권장된다.

5) 이 약을 투여 중인 환자가 수술 또는 침습적 절차를 받는 경우 출혈위험을 줄이기 위해 가능한 빨리 이 약 투여를 중단해야 하며 가급적이면 수술 또는 침습적 절차를 받기 최소 24시간 전에 이 약 투여를 중단해야 한다. 수술 또는 침습적 절차의 일정을 이 약 마지막 투여 후 24시간 이후로 연기할지 여부는 출혈 위험의 증가와 중재적 시술의 긴급성을 고려하여 판단해야 한다.

6) 수술 또는 침습적 절차 후 적절한 지혈 상태가 확보되면 바로 이 약을 재투여해야 한다. 수술을 받는 동안 또는 수술 후에 경구 투여가 어려운 환자의 경우, 비경구 항응고제를 투여한 후 이 약으로의 전환을 고려할 수 있다.

7) 이 약과 비경구 항응고제를 동시에 투여해서는 안된다.

8) 중추 신경 마취(척수/경막외 마취) 또는 척수/경막외 천자를 시행 중인 환자에게 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제 투여 시 장기적 또는 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경막외 또는 척수 혈종이 발생할 위험이 있다. 이런 위험은 수술 후에 유치-경막외카테터의 사용 또는 지혈에 영향을 주는 약물과 병용 투여 시 증가할 수 있다. 유치-경막외/경막내 카테터는 이 약 마지막 투여 후 적어도 12시간 내에 제거해서는 안된다. 카테터 제거 후 적어도 2시간 내에 이 약의 다음번 투여를 해서는 안된다. 이 위험은 외상성 또는 반복된 경막외 또는 척수 천자에 의해 증가될 수 있다. 환자들에서 신경학적 손상(다리의 저림 또는 쇠약, 장 또는 방광기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 자주 모니터링해야 한다. 만약 신경학적 위험이 발견되면, 신속한 진단 및 치료가 필요하다. 중추 신경 시술에 앞서 의사는 항응고제를 투여 중인 환자 또는 혈전예방 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 위험성 대비 잠재적인 유익성에 대해 고려해야 한다.

9) 비판막성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고 요법 없이 이 약을 중단할 경우 허혈성 사건 발생의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험 또는 치료 종료가 아닌 다른 사유로 중단 시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.

10) 암을 동반한 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 환자에서 이 약의 안전성・유효성은 확립되지 않았다.

11) 이 약의 약리적 작용기전으로 인하여 모든 조직 또는 장기에서 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 잠재출혈 또는 현성출혈의 위험 증가가 나타날 수 있다. 그 징후, 증상 및 중증도(치명적인 결과 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 부위와 정도 또는 범위에 따라 달라질 수 있다. 그러므로 이 약 투여 시 적절한 임상적 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿의 실험실적 검사를 통해 잠재출혈 유무를 평가하는 것이 바람직하다.

12) 이 약 투여 중 출혈 합병증이 발생한 경우, 이 약의 다음번 투여를 늦추거나 이 약 투여를 적절히 중단해야 한다. 출혈에 대한 관리는 부위 및 중증도에 따라 개별적으로 해야 한다. 필요에 따라 기계적 압박(예. 중증의 비출혈), 출혈 조절 시술을 이용한 외과적 지혈, 체액대체, 혈역학적 지지요법, 혈액제제(관련된 빈혈 또는 응고병증에 따라 농축 적혈구 또는 신선 동결 혈장) 및 혈소판과 같은 적절한 대증요법을 사용할 수 있다.

수혈 또는 지혈과 같은 방법으로 조절할 수 없는 생명을 위협하는 출혈의 경우, 4-factor 프로트롬빈 복합 농축물(PCC) 50 IU/kg을 점적 주입한 후 30분에 이 약의 작용이 역전되었다.

재조합 Factor VIIa (r-FVIIa)의 사용이 고려될 수 있으나 이 약을 투여한 환자에서의 임상적 사용경험은 제한적이다.

프로타민황산염 및 비타민 K는 이 약의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 이 약을 투여 중인 환자에게 항섬유소용해제(트라넥사민산, 아미노카프론산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 중인 환자에게 전신적 지혈제(데스모프레신, 아프로티닌)를 사용한 경험이나 사용의 유익성에 대한 과학적 근거는 없다. 이 약은 혈장단백결합률이 높기 때문에 투석이 될 것으로 예상되지 않는다.

13) 이 약은 일반적으로 일상적인 항응고제 모니터링을 필요로 하지 않는다. 그러나 과량 투여나 응급 수술과 같은 예외적인 경우에는 anti-Factor Xa 정량분석을 통해 항응고 효과를 평가하는 것이 임상적 결정을 내리는데 도움이 될 수 있다.

14) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다.

15) 심율동전환이 필요한 환자의 경우 이 약의 투여를 시작하거나 계속 투여할 수 있다. 이전에 항응고제로 치료받

지 않은 환자에서 트렌세소파질 초음파 심장진단도(TEE, Transesophageal echocardiogram)로 유도된 심율동전환 시행의 경우, 적절한 항응고 작용을 위해 적어도 심율동전환 2시간 전 이 약으로의 치료를 시작해야 한다. 치료 당일 이 약을 투여한 후 12시간 이내에 심율동전환을 실시해야 한다.

심율동전환 전에 이 약이 처방대로 환자에게 투여되었는지 확인해야 한다. 이 약의 투약의 시작 및 투약 기간은 심율동전환을 받는 환자를 위한 항응고 투약에 대한 가이드라인을 참고해야 한다.

6. 상호작용

1) P-gp 저해제

이 약은 유출 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질이다. 약동학적 시험에서 이 약과 P-gp 저해제(사이크로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸, 퀴니딘, 또는 베라파밀)를 병용 투여한 결과, 이 약의 혈장 농도가 증가하였다.

- 사이클로스포린: 이 약 60mg과 사이클로스포린 500mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 73% 및 74%씩 증가하였다.

- 드로네다론: 드로네다론 400mg을 1일 2회 7일간 반복 투여하고 투여 5일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 85% 및 46%씩 증가하였다.

- 에리트로마이신: 에리트로마이신 500mg을 1일 4회 8일간 반복 투여하고 투여 7일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 85% 및 68%씩 증가하였다.

- 케토코나졸: 케토코나졸 400mg을 1일 1회 7일간 반복 투여하고 투여 4일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 87% 및 89%씩 증가하였다.

- 퀴니딘: 퀴니딘 300mg을 투여 1일째 및 투여 4일째에는 1일 1회, 투여 2일째 및 3일째에는 1일 3회 투여하고 투여 3일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 24시간 후 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 77% 및 85%씩 증가하였다. 이 약은 퀴니딘의 AUC 및 Cmax에 영향을 미치지 않았다.

- 베라파밀: 베라파밀 240mg을 1일 1회 11일 동안 반복투여하고 투여 10일째에 이 약 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 약 53%씩 증가하였다. 이 약에 의해 베라파밀의 AUC 및 Cmax는 각각 16% 및 14%씩 감소하였다.

- 아미오다론: 이 약 60mg 1일 1회 투여와 아미오다론 400mg 1일 1회 투여를 병용한 결과, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 40% 및 66%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다. 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 한 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 아미오다론을 병용 투여한 환자와 그렇지 않은 환자의 안전성 및 유효성의 결과는 유사하였다.

- HIV 단백분해효소 저해제를 포함한 다른 P-gp 저해제와 이 약의 병용 투여에 대해서는 연구된 바 없다.

2) P-gp 유도제

이 약과 P-gp 유도제인 리팜피신을 병용 투여한 결과, 이 약의 평균 AUC 및 반감기가 감소하였고 이에 따라 약력학적 효과도 감소할 가능성이 있다. 이 약을 다른 P-gp 유도제(예. 페니토인, 카르바마제핀, 페노바비탈 또는 세인트존스 워트)와 병용 투여할 경우 이 약의 혈장 농도가 감소할 수 있다.

3) P-gp 기질

- 디곡신: 이 약 60mg을 1일 1회 14일간 반복 투여하면서 투여 8일째와 9일째에는 디곡신을 1일 2회, 1회 0.25mg을 병용 투여하고 투여 10일째부터 14일째까지는 디곡신을 1일 1회 0.25mg 병용 투여한 결과, 이 약의 Cmax는 17% 증가하였고 정상상태에서의 AUC 또는 신장청소율은 유의한 변화가 없었다. 이 약에 의해 디곡신의 AUC 및 Cmax는 각각 7% 및 28%씩 증가하였다. 이는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.

4) 항혈소판제 및 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)

- 아세틸살리실산(ASA): 이 약과 ASA(100mg 또는 325mg) 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장

되었다. 이 약과 고용량의 ASA(325mg)를 병용 투여한 결과, 정상상태에서 이 약의 Cmax 및 AUC가 각각 35% 및 32%씩 증가하였다. 만성적인 고용량의 아세틸살리실산(ASA, 325mg)과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다. 이 약과 ASA 100mg 이상을 병용하는 경우에는 의학적 감독 하에서만 투여해야 한다.

임상시험에서 이 약과 ASA(저용량≤100mg/day), 기타 항혈소판제 및 티에노피리딘계 약물의 병용 투여가 허용되었고 병용 투여하지 않은 경우에 비해 주요 출혈이 대략 2배 이상 증가하였으며 이는 이 약 투여군과 와파린 투여군에서 유사한 수준으로 발생하였다.

- 항혈소판제: ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서 이 약과 티에노피리딘계 약물(예. 클로피도그렐) 단일요법의 병용 투여가 허용되었으며 그 결과, 와파린에 비해 이 약의 출혈 위험은 낮았으나 임상적으로 유의한 출혈은 증가하였다.

- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 이 약과 나프록센 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 나프록센은 이 약의 Cmax 및 AUC에 영향을 미치지 않았다. 임상시험에서 이 약과 NSAIDs를 병용 투여한 경우 임상적으로 유의한 출혈이 증가하였다. 이 약과 만성적인 NSAIDs의 병용 투여는 권장되지 않는다.

- 이 약과 이중 항혈소판제 요법 또는 섬유소 용해제와의 병용 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.

5) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs): 다른 항응고제와 마찬가지로 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs) 및 선택적 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)의 혈소판에 대한 영향으로 인하여, 이 약과 병용 투여 시 출혈 위험이 증가할 수도 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 동물시험에서 이 약의 생식독성이 관찰되었다. 이 약의 잠재적인 생식독성, 출혈에 대한 내인성 위험, 동물시험에서 나타난 태반 통과를 고려하여 이 약을 임부에게 투여해서는 안된다. 또한 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 중 임신을 피해야 한다.

2) 수유부

수유부에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 동물시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

3) 수태능

사람을 대상으로 한 임상 자료는 없다. 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 한 시험에서 이 약이 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 중등증 ~ 중증의 신장애 (15 ≤ CrCL ≤ 50mL/min) 그리고/또는 체중 60kg 이하, 그리고/또는 P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸)와 병용 투여하는 경우에는 1일 1회 30mg 투여가 권장되며 그 외에는 일반적으로 용량 조절이 필요하지 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경증 신장애 환자(50 <CrCL ≤ 80mL/min), 중등증 신장애 환자(30 ≤ CrCL ≤ 50 mL/min) 및 중증 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min 단, 신장 투석은 하지 않음)에서 이 약의 혈장 AUC는 정상 신기능 환자에 비해 각각 32%, 74% 및 72%씩 증가하였다.

11. 임상검사치에의 영향

이 약은 FXa를 저해하므로 프로트롬빈 시간(PT), INR 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)과 같은 표준 응

고 시험을 연장시킨다. 예상된 치료용량 투여 시 이러한 응고시험에서 관찰된 변화는 작았으며, 변동성이 높을 것으로 예상된다. 따라서 이러한 검사법은 이 약의 항응고 효과를 모니터링 할 때에 유용하지 않다.

12. 과량 투여시의 처치

1) 이 약을 과량 투여하는 경우, 환자에서 출혈 위험이 증가한다. 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 매우 제한적이다.

2) 이 약에 대한 해독제는 없다. 이 약을 과량 투여한 경우, 흡수를 줄이기 위해 활성탄을 조기 투여하는 것이 고려될 수 있다. 이는 약물 과량 투여 시의 표준 치료법 및 유사 성분으로부터 얻어진 정보에 근거한 것이며 이 약의 임상 프로그램에서 구체적으로 연구된 것은 아니다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약 15mg 정제는 이 약에서 비타민 K 길항제로 전환 시에만 사용한다.(용법・용량 중 '2. 약물의 전환' 참조)

2) 이 약은 구강붕해정으로 혀 위에 놓고 타액으로 적시면 붕해하기 때문에 물 없이 복용이 가능하며, 물과 함께 복용하는 것도 가능하다.

14. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

15. 전문가용 정보

[약동학 정보]

가. 시험약 에독시아구강붕해정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)(동아에스티㈜)과 대조약 릭시아나정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)(한국다이이찌산쿄㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 59명의 혈중 에독사반을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

1) 물 없이 복용

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	릭시아나정60밀리그램 [한국다이이찌산쿄㈜]	1437.55±336.03	261.70±85.52	1.00 (0.50~4.00)	6.49±2.44
시험약	에독시아구강붕해정60밀리그램 [동아에스티㈜]	1442.84±307.73	258.96±80.74	1.00 (0.50~3.00)	5.90±2.00
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9682~ 1.0481	log 0.9259~ 1.0745	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=59)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 물과 함께 복용

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	릭시아나정60밀리그램 [한국다이이찌산쿄㈜]	1437.55±336.03	261.70±85.52	1.00 (0.50~4.00)	6.49±2.44
시험약	에독시아구강붕해정60밀리그램 [동아에스티㈜]	1479.80±352.97	298.28±94.26	1.00 (0.50~2.00)	6.17±2.48
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9876~1.0691	log 1.0660~1.2370	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=59)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 에독시아구강붕해정30밀리그램 및 15밀리그램(동아에스티㈜)은 대조약 에독시아구강붕해정60밀리그램(동아에스티㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.