의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021.12.1.	접수번호	20210278573
신청구분	자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	주식회사제뉴원사이언스		
제 품 명	엑시아반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에독사반토실산염수화물(2572-7-ND)		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	필름코팅정 (에독사반 60mg/정)		

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 물과 함께 투여한다. 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, 케토코

		나졸) 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 비

		경구 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. 5. 정제를 삼킬 수 없는 환자 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있다. 또한, 이 약을 부수어 소량의 물에 현탁하여 코위영양관을 통해 투여한 후 코위영양관에 물을 흘려 보내야 한다. 분쇄한 이 약은 물과 사과소스에서 최대 4시간까지 안정적이다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2022.12.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		·
허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자** 박향 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장
심사부서	순환신경계약품과	**심사담당자** (안유) 김미형 심사원, 승호

	첨단의약품품질심사과		선 연구관, 오호정 과장 (기시) 유지희 심사원, 강나루 보건연구사, 손경훈 과장
GMP* 평가부서	GMP적합판정서 제출	**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 물과 함께 투여한다.

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 투여시점에 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

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 발

생률이 증가할 수 있다.

4. 이상반응

1) 안전성 결과 요약

에독사반에 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.

에독사반60mg(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 에독사반 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 에독사반 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.

에독사반의 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 에독사반 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.

에독사반 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. 에독사반 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 주의사항
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 에독사반은 INR이 잘 관리된 와파린에 비해 유효성이 감소하는 경향을 보였다('14. 전문가용 정보 중 3) 임상시험 정보 ① ENGAGE-AF-TIMI 연구 및 ③E314 연구' 항 참조). 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 사용 경험은 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 치료받지 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

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

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

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

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

- 케토코나졸: 케토코나졸 400mg을 1일 1회 7일간 반복 투여하고 투여 4일째에 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 에독사반의 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 에독사반 60mg을 단회 병용 투여한 결과, 24시간 후 에독사반의 AUC 및 Cmax는 각각 77% 및 85%씩 증가하였다. 에독사반은 퀴니딘의 AUC 및 Cmax에 영향을 미치지 않았다.

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

- 아미오다론: 에독사반 60mg 1일 1회 투여와 아미오다론 400mg 1일 1회 투여를 병용한 결과, 에독사반의 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 에독사반의 병용 투여에 대해서는 연구된 바 없다.

2) P-gp 유도제
에독사반과 P-gp 유도제인 리팜피신을 병용 투여한 결과, 에독사반의 평균 AUC 및 반감기가 감소하였고 이에 따라 약력학적 효과도 감소할 가능성이 있다. 에독사반을 다른 P-gp 유도제(예. 페니토인, 카르바마제핀, 페노바비탈 또는 세인트 존스 워트)와 병용 투여할 경우 에독사반의 혈장 농도가 감소할 수 있다.

3) P-gp 기질
- 디곡신: 에독사반 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, 에독사반의 Cmax는 17% 증가하였고 정상상태에서의 AUC 또는 신장청소율은 유의한 변화가 없었다. 에독사반에 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): 에독사반과 ASA(100mg 또는 325mg) 병용 투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 에독사반과 고용량의 ASA(325mg)를 병용 투여한 결과, 정상상태에서 에독사반의 Cmax 및 AUC가 각각 35% 및 32%씩 증가하였다. 만성적인 고용량의 아세틸살리실산(ASA, 325mg)과 에독사반의 병용 투여는 권장되지 않는다. 에독사반과 ASA 100mg 이상을 병용하는 경우에는 의학적 감독 하에서만 투여해야 한다.

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

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

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

- 에독사반과 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, 에독사반과 병용 투여 시 출

혈 위험이 증가할 수도 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

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

2) 수유부

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

3) 수태능

사람을 대상으로 한 임상 자료는 없다. 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 한 시험에서 에독사반이 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 에독사반의 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 응고 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. 에독사반의 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.에독사반 약물 과량 투여 시의 표준 치료법 및 유사 성분으로부터 얻어진

정보에 근거한 것이며 에독사반의 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)

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

에독사반은 응고 경로의 최종 공통 경로에 위치한 세린 프로테아제인 Xa 인자에 대해 매우 선택적이며 직접적이고 가역적인 억제제이다. 에독사반은 유리인자 Xa 및 프로트롬빈나제의 활성을 억제한다. 응고 경로에서 인자 Xa의 억제는 트롬빈 생성을 감소시키고 응고 시간을 연장시키며, 형성 또는 자극된 혈전 형성의 위험을 감소시킨다.

2) 약동학적 정보

시험약 엑시아반정60밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과 대조약 릭시아나정60밀리그램(한국다이이찌산쿄㈜)를 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 단회 경구투여하여 56명에게 혈중 에독사반을 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치의 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48hr (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	릭시아나정 60밀리그램 (에독사반토실산염수화물) (한국다이이찌산쿄㈜)	1727 ± 370	308.9± 99,6	1.13 ± 0.63	7.94 ± 3.47
시험약	엑시아반정60밀리그램 (에독사반베실산염수화물) (㈜제뉴원사이언스)	1816 ± 460	319.2 ± 123.3	1.44 ± 1.08	7.11 ± 1.04
90% 신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0.9790 ~ log 1.1012	log 0.8523 ~ log 1.1029	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 56)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

3) 임상시험 정보

[릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)]

[비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소]
① ENGAGE-AF-TIMI 연구
심방세동에 대한 에독사반의 임상시험연구는 뇌졸중/전신색전증이 발생할 위험성이 중등도 내지 고위험도인 비판막성 심방세동 환자에서 와파린과 비교하여 에독사반 두 가지 용량의 유효성과 안전성을 입증하기 위해 설계되었다.

ENGAGE-AF-TIMI 연구에서 평균 CHADS2 점수가 2.8인 시험대상자 21,105명을 1일 1회 에독사반 30mg 투여군, 1일 1회 에독사반 60mg 투여군 또는 와파린 투여군에 무작위 배정하였다. 에독사반 30mg 투여군과 60mg 투여군의 시험대상자는 다음의 임상 요인이 하나 이상 존재하는 경우 용량을 반으로 감량하였다; 중등도 신부전(CrCL 30-50mL/분), 저체중(≤60kg) 또는 특정 P-gp 억제제(베라파밀, 퀴니딘, 드로네다론)의 병용.

1차 유효성 평가변수는 뇌졸중 및 전신색전증의 복합평가였다. 2차 유효성 평가변수는 다음과 같다; ① 뇌졸중, 전신색전증 및 심혈관계질환 사망률의 복합 평가; ② 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 비치명적 전신색전증 및 심혈관계질환으로 인한 또는 출혈로 인한 사망의 심혈관 사건(MACE)의 복합 평가; ③ 뇌졸중, 전신색전증 및 모든 원인으로 인한 사망률의 복합평가.

에독사반 60mg 및 30mg 투여군에 대한 약물 노출 중앙값은 2.5년이었다. 에독사반 60mg 및 30mg 투여군에 대한 시험 추적관찰기간 중앙값은 2.8년이었다. 연간 투약된 시험대상자(subject-year-exposure)의 중앙값은 60mg 및 30mg 투여군에 대하여 각각 15,471 및 15,840이었다. 연간 추적관찰된 시험대상자(subject-year-exposure)의 중앙값은 60mg 및 30mg 투여군에 대하여 각각 19,191 및 19,216이었다.

투약기간 동안 mITT (Modified-Intent-to-Trea)군 분석

투약기간동안 mITT군의 분석 결과, 에독사반 60mg군은 사전에 규정된 비열등성 한계 1.38 보다 낮은 97.5% CI의 상한치를 보여 와파린 대비 비열등함이 확인되었다. 와파린군에서 TTR(Time in Therapeutic Range, INR 2.0~3.0을 보이는 치료 범위에 충족되는 기간)의 중앙값은 68.4% 였다.

투약 기간 동안의 mITT군에서 판결된 뇌졸중 또는 전신색전증은 에독사반 60mg군에서 182명(연간 1.18%), 와파린군에서 232명(연간 1.50%) 발생했다. 와파린군과 비교 시 에독사반 60mg군의 위험비(Hazard Ratio, HR)는 0.79 (97.5% CI, 0.63, 0.99, 비열등성의 경우 $p<0.0001$)였다.

[ENGAGE-AF-TIMI 48 연구의 유효성 결과(투약기간 동안 mITT군 분석)]

1차 평가변수	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=7,012)	와파린 투여군 (N=7,012)
첫 번째 뇌졸중 또는 전신색전증 [a]		
n (%/년)	182 (1.18)	232 (1.50)
HR (97.5% CI)	0.79 (0.63, 0.99)	
p-값 [c]	<0.0001	
첫 번째 허혈성 뇌졸중		
n (%/년) [b]	135 (0.87)	144 (0.93)
HR (95% CI)	0.94 (0.75, 1.19)	
첫 번째 출혈성 뇌졸중		
n (%/년) [b]	40 (0.26)	76 (0.49)
HR (95% CI)	0.53 (0.36, 0.78)	
첫 번째 전신색전증		
n (%/년) [b]	8 (0.05)	13 (0.08)
HR (95% CI)	0.62 (0.26, 1.50)	

약어: HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, n = 사건 수, mITT = modified Intent-To-Treat, N = mITT 분석군의 시험대상자의 수.

a: 한 명의 시험대상자가 여러 결과에 포함될 수 있다.

b: 사건발생율(%/년)은 “사건/투약된 연간 시험대상자수(subject-year-exposure)”로 계산한다.

c: 양측 p-값은 비열등성 한계 1.38에 근거한다.

에독사반 30mg (60mg 투여군에서 용량 감소군)을 투여받은 시험대상자는 1차 평가변수에 대하여 연간 1.79%의 사건 발생률을 보였고, 이에 대응하는 와파린군의 연간 사건 발생률은 2.21%였다. 와파린군과 비교 시 에독사반 30mg(60mg 투여군에서 용량 감소군)군의 위험비(HR)는 0.81(95% CI: 0.58, 1.13)이었다.

1차 안전성 평가 변수는 중대한 출혈이었다. 2차 안전성 평가 변수는 주요한 출혈 또는 임상 관련 비 주요 (CRNM, Clinical Relevant Non-Major bleeding) 출혈이었다

아래 표는 투약 기간 동안 안전성 분석군에 대하여 출혈 사건을 요약하였다. 주요 출혈에 대하여 와파린군(연간 3.43%), 에독사반 60mg군(연간 2.75%), [HR (95% CI): 0.80 (0.71, 0.91), p=0.0009], ICH에 대하여 와파린군(0.85 %), 에독사반 60 mg군(0.39%), [HR (95% CI): 0.47 (0.34, 0.63), p<0.0001], 그리고 다른 출혈 종류에서 에독사반 60mg군은 와파린 대비 선호되는 유의적인 위험감소가 있었다.

치명적인 출혈은 와파린군(0.38%)에 비해 에독사반 60mg군(0.21%)에서 유의하게 감소하였으며[HR (95% CI): 0.55(0.36, 0.84); 우월성을 위한 p=0.0059, 주로 치명적인 두 개내 출혈의 감소에 기인하였다.[HR (95% CI): 0.58(0.35, 0.95); p=0.0312]]

[ENGAGE-AF-TIMI 48 연구의 투약기간 동안 출혈 사건]

안전성 결과	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=7,012)	와파린 투여군 (N=7,012)
주요 출혈		
n	418	524
발생률(%/년)[a]	2.75	3.43
HR (95% CI)	0.80 (0.71, 0.91)	
p-값	0.0009	
ICH[b]		
n	61	132
발생률(%/년)[a]	0.39	0.85
HR (95% CI)	0.47 (0.34, 0.63)	
치명적인 출혈		
n	32	59
발생률(%/년)[a]	0.21	0.38
HR (95% CI)	0.55 (0.36, 0.84)	
ICH[b]		
n	24	42
발생률(%/년)[a]	0.15	0.27
HR (95% CI)	0.58 (0.35, 0.95)	
CRNM 출혈		
n	1214	1396
발생률(%/년)[a]	8.67	10.15
HR (95% CI)	0.86 (0.80, 0.93)	
모든 확인된 출혈[c]		
n	1865	2114
발생률(%/년)[a]	14.15	16.40
HR (95% CI)	0.87 (0.82, 0.92)	

약어: ICH = 두 개내 출혈, HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, n = 사건 수, N = 안전성 평가군의 시험대상자 수

a 사건발생율(%/년)은 “사건/시험대상자-년 노출(subject-year-exposure)”로 계산한다.

b 두 개 내 출혈은 주요 출혈성 뇌졸중, 지주막하 출혈, epi/subdural 출혈 및 주요 출혈 전환을 동반한 허혈성 뇌졸중이 포함된다. Adjudicated Cerebrovascular 및 Non-Intracranial blled eCase Report form에 보고된 모든 ICH는 ICH 사건 수에 포함된다.

c ‘모든 확인된 출혈’은 판결자가 임상적으로 명백하다고 정의한 것을 포함한다.

참고: 해당 범주에 대한 사건이 있는 경우, 시험대상자는 여러 하위 범주에 포함될 수 있다. 각 카테고리의 첫 번째 사건이 분석에 포함된다.

에독사반 60mg 군 시험대상자 중 용량을 감량하여 30mg을 투여받은 시험대상자는 주요출혈에 대해 연 3.05%의 발생률을 나타냈고, 와파린군에서 에독사반을 감량한 시험대상자와 매치되는 발생률은 연 4.85%였다. 와파린군과 비교하여 에독사반30mg (60mg 군에서 투여량 감소군)의 위험비는 0.63 (95% CI: 0.50, 0.81)이었다.

② ENSURE-AF 연구
심율동전환이 예정된 비판막성 심방세동 환자 2,199명(이전에 경구용 항응고제를 투약한 환자 및 투약하지 않은 환자 포함)을 대상으로 1일 1회 에독사반 60mg 투여군과 INR 2.0~3.0 범위에 들도록 용량 조절 와파린 투여군의 심혈관계 질환 예방 효과를 비교하기 위해, 1:1로 무작위 배정하여 평가변수 눈가림 평가를 포함한 다기관, 전향적, 무작위 배정, 공개시험을 수행하였다. 총 2,149명이 에독사반(N=1,067) 또는 와파린(N=1,082)을 투약받았다. 에독사반군의 시험대상자는 다음의 임상 요인이 하나 이상 존재하는 경우 에독사반 30mg을 1일 1회 투여하였다: 중등도 신부전(CrCL 30-50mL/분), 저체중(≤60kg) 또는 특정 P-gp 억제제(베라파밀, 퀴니딘, 드로네다론)의 병용. 에독사반군과 와파린군의 대부분은 심율동전환을 받았거나(각 83.7% 및 78.9%) 또는 자동 전환(각 6.6% 및 8.6%)되었다. TEE 유도(투약 후 3일 이내) 또는 기존의 심율동전환(최소 21일간의 전투여)이 사용되었다. 시험대상자는 심율동전환 후 28일 동안 투약받았다.

1차 유효성 결과는 모든 뇌졸중, 전신색전증, 심근경색 및 심혈관계 사망률의 복합으로 평가하였다. 전체 시험 기간 동안 ITT군의 분석 결과, 에독사반군(N=1,095)에서 총 5건(0.5%, 95% CI 0.15% - 1.06%) 발생하였고, 와파린군(N=1,104)에서 11건(1.0%, 95% CI 0.50%-1.78%)이 발생하였다. 오즈비는 0.46 (95% CI 0.12-1.43)이었다.

1차 안전성 결과는 주요출혈 및 CRNM 출혈(임상적으로 의미있는 비주요 출혈)의 복합으로 평가하였다. 투약 기간 동안 ITT군의 분석 결과, 에독사반군(N=1,067)에서 총 16건(1.5%, 95% CI 0.86%-2.42%) 발생하였고, 와파린군(N=1,082)에서 11건(1.0%, 95% CI 0.51%-1.81%)이 발생하였다. 오즈비는 1.48 (95% CI 0.64-3.55)이었다. 두 군 모두 ICH 출혈(두개 내 출혈)은 없었다. 모든 출혈은 에독사반군에서 32명(3.0%), 와파린군에서 35명(3.2%)이 발생한 것으로 보고되었다.

수행된 탐색적 임상시험은 심율동전환의 두 치료군에서 낮은 주요 및 CRNM 출혈, 혈전색전증 발생률을 보여주었다.

③ E314 연구
크레아티닌 청소율이 높은(Cockcroft-Gault 공식으로 측정 시 CrCl>100mL/min) 607명의 비판막성 심방세동(NVAF) 환자에서 에독사반 60mg 1일 1회 요법과 75mg 1일 1회 요법의 약동학/약력학을 평가하는 것을 1차 목적으로 하는 무작위배정, 이중맹검 시험(E314)을 수행하였다. 1차 약동학/약력학 평가 변수 외에, 이 임상시험에서는 12개월의 치료 기간에 걸친 뇌졸중 및 출혈 임상 평가 변수의 평가가 포함되었다.

예상한대로 크레아티닌 청소율이 높은 하위군(CrCl>100mL/min)에서 에독사반 75mg 1일 1회 투여는 에독사반 60mg을 1일 1회 투여하는 것에 비해 노출을 약 25% 증가시켰다.

뇌졸중/일과성 허혈 발작(TIA)/전신 색전증(SEE) 유효성 사건의 판정된 복합 평가 변수를 경험한 시험대상자 수는 제한적이었으며, 뇌졸중 사건은 에독사반 60mg 투여군에서 2건(0.7%; 95% CI: 0.1%~2.4%), 에독사반 75mg 투여군에서 3건(1%; 95% CI: 0.2%~2.9%)이었다.

판정된 주요 출혈 사건은 에독사반 60mg 투여군 시험대상자 중 2명(0.7%; 95% CI: 0.1%~2.4%), 에독사반 75mg 투여군 시험대상자 중 3명(1.0%; 95% CI: 0.2%~2.9%)에서 발생했다. 에독사반 60mg

투여군의 주요 출혈 2건 중, 1건은 주요 부위/장기(안구 내)에서 발생했으며 다른 주요 출혈은 근육 내 출혈이었다. 에독사반 75mg 투여군의 주요 출혈 3건 중, 2건은 주요 부위/장기(뇌 내/치명적 결과 1건)에서 발생했으며 1건은 상부 위장관(GI) 출혈(생명을 위협하는)이었다. 임상적으로 의미있는 비-주요(CRNM) 출혈은 에독사반 60mg 투여군에서 9건(3%), 에독사반 75mg 투여군에서 7건(2.3%) 있었다.

E314 임상시험에 더하여, 유럽 10개국에서 시험대상자 13,980명을 대상으로 전향적, 다기관, 시판 후 관찰연구(ETNA-AF)를 수행하였다. 이 시험군에서 크레아티닌 청소율 >100ml/min인 시험대상자는 1,826명이었으며, 이들에게 투여 기준에 따라 에독사반 60mg을 투여하였다. 허혈성 뇌졸중 또는 전신 색전증 복합 연간 발생률은 0.39%/년이었으며, 주요 출혈 사건은 0.73%/년이었다.

ENGAGE-AF, E314, ETNA-AF의 데이터를 종합적으로 고찰했을 때, 에독사반 60mg으로 치료 받은 크레아티닌 청소율이 높은 NVAF 환자의 허혈성 뇌졸중/전신 색전증 연간 발생률은 ≤1%일 것으로 예상된다. 크레아티닌 청소율이 높은(CrCl>100mL/min) NVAF 환자에서 60mg 이상으로 용량을 증가시켜도 뇌졸중 예방 효과는 높아지지 않을 것으로 예상되며, 증가된 이상 반응과 관련될 수 있다. 따라서, 이러한 환자들에게는 개인의 혈전 색전성 위험 및 출혈 위험을 면밀하게 평가한 후 에독사반 60mg 1일 1회 용법이 권장된다.

④ ELDERCARE-AF 연구
일본에서 실시한 3상 이중 눈가림 임상시험에서, 출혈 위험성이 높고(해당 기준은 '9. 고령자에 대한 투여' 항 참조) 허가된 용법·용량에 따라 기존의 경구용 항응고제 투여가 어려운 비판막성 심방세동이 있는 80세 이상 환자들은(984명은 유효성을 평가하였고 982명은 안전성을 평가함) 1일 1회 경구 에독사반 15mg 또는 위약을 투여 받았다. 관찰기간 중앙값은 1.3년이었다. 1차 평가변수인 뇌졸중 또는 전신색전증 발생률에 대해, 에독사반군의 우월성이 확인되었다.

[심방세동 환자에서 유효성 평가변수와 주요 출혈 발생률]

평가변수	사건을 경험한 시험대상자 수/시험대상자 수(연간 발생률)		HR (95% CI)
	에독사반군	위약 투여군	
뇌졸중/전신색전증[a]	15/492 (2.3%)	44/492 (6.7%)	0.34 (0.19, 0.61)
주요 출혈[b]	20/492 (3.3%)	11/490 (1.8%)	1.87 (0.90, 3.89)

약어: HR=위험비, CI=신뢰구간

a: ITT(무작위 배정된 모든 시험대상자), 무작위 배정을 한 후 시험약 투약 종료 후 또는 투약 중단 시 검사를 통해 분석.

b: 안전성 분석군, 시험약 투약 기간+3일 동안 분석.

이상반응 발현 빈도는 에독사반군에서 11.4% (492명 중 56명)였다. 주요 이상반응으로는 빈혈 (3.3%, 492명 중 16명)과 혈뇨(1.2%, 492명 중 6명)가 있었다.

[심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소]

① Hokusai VTE 연구
정맥혈전색전증(VTE)에 대한 에독사반 임상 연구는 심부정맥 혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)의 치료 및 재발성 DVT 및 PE의 예방에서 에독사반의 유효성과 안전성을 입증하기 위해 설계되었다.

Hokusai VTE 연구에서 8,292명의 시험대상자가 초기 헤파린 요법(에녹사파린 또는 비분획 헤파린) 후 에독사반 60mg 1일 1회 투여군 또는 대조약 투여군에 무작위 배정되었다. 대조약 투여군의 시험대상자는 초기 헤파린 요법과 와파린 투여를 병행하였고, 목표 INR인 2.0~3.0에 도달하면 와파린 단독 투여를 받았다. 치료 기간은 3개월에서 최대 12개월까지 환자의 임상 특징에 따라 연구자가 결정하였다.

1차 유효성 평가 변수는 증상이 있는 VTE의 재발로 그 정의는 다음과 같다; 12개월의 시험 기간 동안 발생한 재발의 증상이 있는 DVT, 치명적이지 않은 증상이 있는 PE 및 치명적인 PE의 복합평가. 2차 유효성 결과는 재발성 VTE와 모든 원인으로 인한 사망률의 복합 임상 결과가 포함되었다. 에독사반 60mg 투여군의 시험대상자는 다음의 임상 요인이 하나 이상 존재하는 경우 용량을 30mg으로 감량하였다; 중등도 신부전(CrCL 30-50mL/분), 저체중(≤60kg) 또는 특정 P-gp 억제제 병용.

전체 시험 기간동안 mITT (Modified-Intent-To-Treat)군 분석

Hokusai VTE 연구에서 1차 유효성 결과인 재발성 VTE에 대하여 에독사반은 와파린 대비 비열등함이 확인되었다. 재발성 VTE는 와파린군 4,122명 중 146명(3.5%), 에독사반군 4,118명 중 130명(3.2%)에게서 발생하였다[HR (95% CI): 0.89 (0.70, 1.13); p<0.0001 (사전 규정된 비열등성 한계 1.5)].

와파린군에서 TTR(Time in Therapeutic Range, INR 2.0~3.0을 보이는 치료 범위에 충족되는 기간)의 중앙값은 65.6%였다. DVT를 동반하거나 동반하지 않은 PE의 증상이 있었던 시험대상자의 경우, 에독사반군의 47명(2.8%), 와파린군의 65명(3.9%)에서 재발성 VTE가 발생하였다[HR (95% CI): 0.73 (0.50, 1.06)].

30mg을 투여한 시험대상자(주로 체중≤60kg 또는 중등도 신부전 때문에 감량함)의 경우, 에독사반군 15명(2.1%), 와파린군 22명(3.1%)에게서 재발성 VTE가 발생하였다.

재발성 VTE와 모든 원인으로 인한 사망의 복합 평가로, 에독사반군에서 228명(5.5%), 와파린군에서 228명(5.5%) 발생하였다[HR (95% CI): 1.00 (0.83, 1.20)].

[Hokusai VTE 연구의 유효성 결과(전체 시험기간에서 mITT군 분석 결과)]

	에독사반 60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군	와파린 투여군 (N=4,122)	에독사반 대 와파린 HR (95% CI)

	(N=4,118)		
증상이 있는 재발성 VTE가 있는 모든 시험대상자[a], n (%)	130 (3.2)	146 (3.5)	0.89 (0.70, 1.13) p<0.0001 (비열등성)
DVT 증상을 동반하거나 동반하지 않은 PE	73 (1.8)	24 (0.6)	
치명적인 PE 및 PE를 배제할 수 없는 사망	24 (0.6)	24 (0.6)	
비치명적 PE	49 (1.2)	59 (1.4)	
DVT 증상에 국한됨	57 (1.4)	63 (1.5)	

약어: mITT = modified-Intent-to-Treat, HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간,

N = mITT 분석군의 시험대상자의 수, n = 사건 수

a 1차 유효성 평가 변수: 증상이 있는 재발성 VTE (즉, DVT, 비치명적 PE 및 치명적 PE의 복합 평가 변수).

주요 안전성 평가 변수는 투약을 중단한 기간 또는 중단 후 3일 이내에 발생하는 임상적으로 의미있는 출혈(주요 또는 임상적으로 의미있는 비-주요)이었다.

아래 표에 투약 기간 동안 안전성 평가군에 대하여 출혈 사건을 요약하였다. 1차 안전성 평가변수인 임상적으로 의미있는 출혈, 주요 출혈 또는 임상적으로 의미있는 비-주요 출혈(CRNM)의 복합에 대하여 에독사반(에독사반군 4118명 중 349명에서 발생함(8.5 %))은 와파린(와파린군 4122명 중 423명에서 발생함(10.3 %)) 대비 선호되는 유의적인 위험감소가 있었다. [HR (95 % CI): 0.81(0.71, 0.94); 우월성을 위한 p=0.004].

[Hokusai VTE 연구의 투약 기간 동안의 출혈 사건]

	에독사반60mg (용량감소의 경우 30mg) 투여군 (N=4,118)	와파린 투여군 (N=4,122)	에독사반 대 와파린 HR (95% CI)
임상적으로 의미있는 출혈(주요 및 CRNM)[a], n (%)	349 (8.5)	423 (10.3)	0.81 (0.71, 0.94) p-값=0.004 (우월성을 위함)
주요 출혈 n(%)	56 (1.4)	66 (1.6)	
치명적인 ICH	0	6 (0.1)	
비치명적인 ICH	5 (0.1)	12 (0.3)	
CRNM 출혈	298 (7.2)	368 (8.9)	

모든 출혈	1056 (25.6)	1056 (25.6)	

약어: ICH = 두 개내 출혈, HR = 와파린 대비 위험비, CI = 신뢰구간, n = 사건 수, N = 안전성 분석군의 시험대상자의 수

a 1차 안전성 평가 변수: 임상적으로 의미있는 출혈(주요 출혈 및 임상 관련 비 주요 출혈의 복합)

에독사반 60mg 군 시험대상자 중 용량을 감량하여 30mg을 투여받은 시험대상자는 임상적으로 의미있는 출혈(주요 또는 임상적으로 의미있는 비-주요출혈 발생률이 7.9%였고, 와파린군에서는 12.8% 였다. 와파린군과 비교하여 에독사반 30mg (60mg 군에서 투여량 감소군)의 위험비는 0.62 (95% CI: 0.44, 0.86)이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관 (1~30℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에독사반베실산염수화물, 2572-7-ND

- (주)파마코스텍, 경기도 화성시 향남읍 제약단지로 47 발안지방산업단지 35-2 블럭

1.4 허가조건

○ 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

○ 이 의약품은 등재의약품 '릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)'에 관한 특허 제1424843호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.12.1.	·	·	GMP적합판정서 제출	기등록 원료의약품 사용
보완요청 일자	2022.2.18.	2022.2.18.	2022.2.18.	·	·
보완접수 일자	2022.10.12.	2022.10.12.	2022.10.12.	·	·
최종처리 일자	2022.12.	·	·	·	·

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

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	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	×	×	×	×	△	△	△	△	○	×	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	×	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기허가품목[릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)]의 염을 변경(토실산염수화물→베실산염수화물)하여 개발한 염변경 의약품으로서, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처고시) 제28조제5항 및 제2조제9호라목(새로운 염)에 따라 기허가품목과 수행한 생물학적동등성시험자료를 제출

- **(비임상시험성적에 관한 자료)** 약리작용에 관한 자료(비글견 약동학시험자료) 제출.
  시험물질 및 비교물질의 혈중농도-시간곡선하면적(AUClast)은 각각 7175±4806 및 8464±5122 ng·hr/mL, 최고혈중농도(Cmax)는 각각 884.2±777.7 및 958.2±692.3 ng/mL로, AUClast (T/R 0.8397) 및 Cmax(T/R 0.8399) 모두 시험물질 투여군과 비교물질 투여군 간에 특이한 차이는 없었다.

- **(임상시험성적에 관한 자료)** 2x2 교차시험으로 시험약 및 대조약 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 60명(4명 중도탈락, 56명 완료)의 혈중 에독사반 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로 생물학적동등성을 확인하였음. ⇨ 약효동등성과 검토서 참조**(적합)**

- 두 제제간 비임상(비글견 약동학시험자료) 및 임상시험성적에 관한 자료(생물학적동등성시험자료) 등을 고려할 때, 신청품목은 국내에서 허가된 의약품과 화학적 기본골격이 동일하고, 효능효과, 용법용량, 부작용, 약리작용 등이 허가된 의약품과 거의 동등하다고 추정되며, 경구투여제로서 소화기관내에서 반드시 분해되어 국내에서 허가된 의약품과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것으로 추정되고, 그 염류가 의약품으로 자주 사용된다고 판단되는 바, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처고시) 제28조제5항에 따라 임상시험성적에 관한 자료(생물학적동등성시험자료)로 제7조제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음 가능함.

- **(허가사항 검토)** 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항은 대조약[릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)]을 근거로 동일하게 설정함. 다만, 일부 문구 시정**(시정적합)**

[약어 및 정의]

- (해당사항 없음)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 주식회사제뉴원사이언스, 엑시아반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 333(혈액응고저지제)

1.2. 기원 및 개발경위

- '엑시아반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물)'의 주성분은 대조약인 '릭시아나정 60밀리그램(에독사반토실산염수화물) [한국다이이찌산쿄㈜]'의 염변경 성분인 '에독사반베실산염수화물'을 주성분으로 하는 단일제이다. 엑시아반정60밀리그램는 릭시아나정60밀리그램과 단회투여 시 안전성 및 약동학성 특성을 비교 평가하는 1상 임상시험을 통한 동등성을 입증하고, 안정성 (Stability)이 확보된 제제의 발매를 목적으로 개발되었

다.

- 완제의약품의 조성은 대조약과 비교용출의 적합성을 우선으로 첨가제를 선정하였고, 제조공정상의 적합성을 위해 완제의약품의 과립 흐름성, 타정성, 안정성 등을 고려하여 확립하였다. 비글견을 이용한 약물동태 연구결과 및 1 상 임상시험 결과 대조약 릭시아나정 60 밀리그램과 약물동태 동등성을 확인할 수 있었다.
  - 표 1. 엑시아반정 60 밀리그램, 릭시아나정 60 밀리그램 약물동태 평가

구분	Treatment	PK parameter	90% CI log (0.8~1.25)
비임상시험	엑시아반정 60 밀리그램	AUC_{last}	0.5810 ~ 1.2137
	릭시아나정 60 밀리그램	C_{max}	0.5392 ~ 1.3083
임상시험	엑시아반정 60 밀리그램	AUC_{last}	0.9789 ~ 1.1009
	릭시아나정 60 밀리그램	C_{max}	0.8523 ~ 1.1029

- 주성분 에독사반베실산염수화물 원료의약품의 흐름성이 좋지 않아, 습식과립제조 과정을 통하여 흐름성 확보 및 선정된 첨가제를 이용한 대조약과의 동등한 용출율 확보 및 안정성 확보를 목표로 제제연구를 진행하였다. 부형제의 선정을 위해 주성분과의 반응성이 낮으며, 흐름성이 뛰어난 규소화미결정셀룰로오스, 유당수화물을 선정하였으며, 완제의약품의 안정성 확보를 위하여 전호화전분을 선정하였다. 용출율 확보 및 흐름성 개선을 위해 습식과립을 진행하였고, 결합제로서 히드록시프로필셀룰로오스를 선정하였다. pH 비의존성 붕해를 확보하고자 붕해제로서 크로스포비돈을 선정하였으며, 타정성의 증가를 위해 활택제로서 스테아르산마그네슘을 선정하였다. 나정은 정제의 안정성 확보를 위하여 필름코팅을 실시하였으며, 필름코팅제로서는 오파드라이 중 빠른 방출에 적합한 고분자인 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 계열을 선정하였다.

표 2. 엑시아반정60밀리그램 처방연구

성분명	단위 (mg)			
	처방 1	처방 2	처방 3	처방 4
에독사반베실산염수화물	79.29	79.29	79.29	79.29
규소화미결정 셀룰로오스	204.71	196.71	80	80
유당수화물			124.71	124.71
전호화전분		80	80	80
옥수수전분	80			
히드록시프로필셀룰로오스	12	12	12	12
시트르산		8	8	
크로스포비돈			20	20
전분글리콜산나트륨	20	20		
스테아르산마그네슘[2]	4	4	4	4
오파드라이 20A620034 노란색	16	16	16	16
총 계	416	416	424	416

표 3. 엑시아반정60밀리그램 원료약품 및 분량

배합 목적	성분명	규격	분량(mg)	함유율(%)
주성분	에독사반베실산염수화물	별규	79.29	19.06
부형제	규소화미결정셀룰로오스[1]	NF	80.00	19.23
부형제	유당수화물	KP	124.71	29.98
부형제	전호화전분	NF	80.00	19.23
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	JP	12.00	2.885
붕해제	크로스포비돈	NF	20.00	4.807
활택제	스테아르산마그네슘[2]	KP	4.000	0.962
코팅제	오파드라이 20A620034 노란색	별규	16.00	3.846
계			416.0	100.0

- 처방 1의 타정 시 약한 결합력으로 인한 경도의 감소와 용출의 저하를 확인하였다. 처방 2에서는 용출률의 증가 및 경도 증가를 위해 시트르산과 전호화전분을 추가했지만, 경도가 낮고, pH1.2 와 pH4.0 의 낮은 pH 상 붕해의 저하로 인하여 대조약 대비 낮은 용출률을 나타내었다. 처방 3에서는 유당수화물의 추가와 붕해제 변경(전분글리콜산나트륨 → 크로스포비돈)을 통해 빠른 붕해와 높은 정제의 경도를 확보할 수 있었지만, 산성화제(시트르산)에 의해 대조약 대비 pH6.8 과 pH6.0 의 기준시험액에서 높은 용출률을 나타내었고, 시트르산을 제거하여 대조약과 동등한 용출률을 나타내는 제제를 확보하였다. 엑시아반정 60 밀리그램의 최종처방과 대조약 릭시아나정 60 밀리그램의 Invitro 비교용출 실험결과는 표 4 에 기술하였다.
  - 표 4. 엑시아반정 60 밀리그램, 릭시아나정 60 밀리그램 비교용출 시험 결과

유효성분명	에독사반	제형	필름코팅정	회전수	50rpm
시험장치	제 2 법, 패들법	시험액량	900 mL	온도	37℃
구분	시험군	5 분	10 분	15 분	30 분
pH1.2	대조약	32.05±1.48	76.94±0.08	91.31±0.21	90.32±0.14
	시험약	50.12±2.82	82.27±6.12	86.10±4.11	86.45±2.40
pH4.0	대조약	29.04±9.19	85.54±7.20	97.01±0.86	96.38±1.57
	시험약	58.81±8.04	88.82±91.89	91.89±1.01	93.93±0.76
pH6.8	대조약	9.49±2.30	37.85±2.05	48.38±0.82	61.29±0.48
	시험약	17.84±2.22	32.94±1.70	41.99±1.06	56.12±0.81

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

•대조약의 사용상의 주의사항 참조

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. 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

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.
(이하생략)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

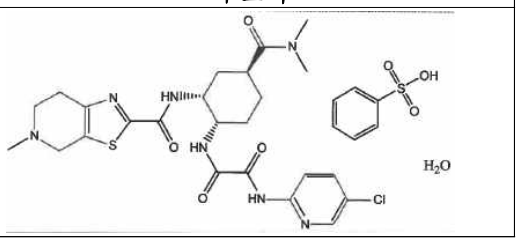
• 임상시험계획승인 현황

	성분명	코드명	임상시험제목	단계	승인일
1	에독사반베실산염수화물	한국콜마㈜, KKM-183-A	20200241462(2020.11.09) [KKM-183-A (Ver 1.0, 2020.10.30.)] 건강한 성인에서의 KKM-183-A와 KKM-183-R의 약동학적 특성 및 안전성을 비교• 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여 2군 2기 교차 임상시험	1상	2020.12.17.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

	명칭	일반명	분자식	구조식
주성분	에독사반 베실산염 수화물	Edoxaban Besilate Hydrate	C30H38ClN7O8S2 724.25	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타(용해도))
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(이성질체))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(벤젠설폰산) ■ 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)

• 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타(잔류용매)) □ 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

- 안정성배치로 사용기간 36개월에 타당한 안정성 시험자료를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성배치로 사용기간 30개월에 타당한 안정성 시험자료를 제출함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 제출자료 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

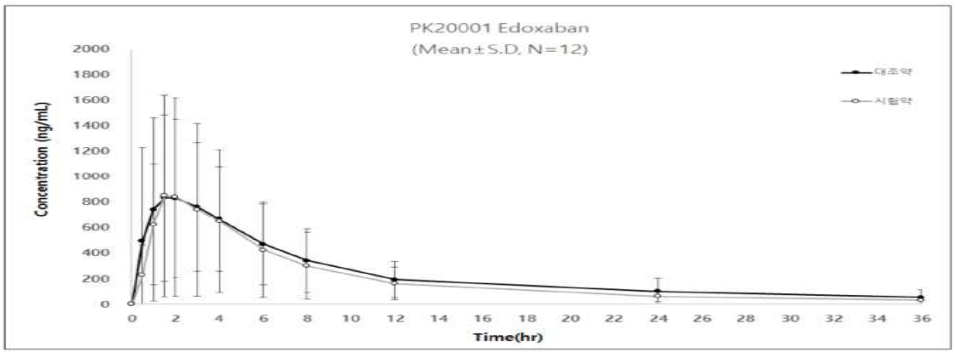
•5.4.1. 비글견을 이용한 단회 경구투여 약물동태 비교시험

- 비글견 대상, 시험약(KKM-183-A, 에독사반베실산염수화물)과 대조약(KKM 183 R, 릭시아나정, 에독사반토실산염일수화물)의 약동학적 파라미터 비교시험 수행보고서[시험번호 KPC-M2020116] 보고서 제출

- 시험기관 : ㈜케이피씨 / 분석기관 : ㈜한국의약연구소

- 시험동물: Canis familiaris, Beagle 군당 수컷 6마리, 2~3년령
- 시험약 또는 대조약을 에독사반으로서 각 1정(60mg)을 단회, 교차, 경구 투여
- 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 hr 총 12회 채혈
- 두 군의 전신노출도(Cmax, AUClast)에 대한 약동학적 경향성 확인.
- 결과 : 시험물질 및 비교물질의 혈중농도-시간곡선하면적(AUClast)은 각각 7175±4806 및 8464±5122 ng・hr/mL, 최고혈중농도(Cmax)는 각각 884.2±777.7 및 958.2±692.3 ng/mL로, AUClast (T/R 0.8397) 및 Cmax(T/R 0.8399) 모두 시험물질 투여군과 비교물질 투여군 간에 특이한 차이는 없었다.

그래프1. 대조약 및 시험약의 혈중 농도 그래프



-Period I 투여 후 농도

채혈 시간 (hr)		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36
시험계체	기	혈중 농도 (ng/mL)											
G1-1	1	ND	ND	92.809	328.322	356.251	379.303	362.744	268.332	192.534	115.316	22.934	BQL
G1-2	1	ND	ND	BQL	188.629	265.421	269.743	250.700	166.016	107.478	124.922	308.798	45.139
G1-3	1	ND	873.959	831.380	758.961	744.382	629.110	700.067	523.904	311.275	145.313	43.084	12.117
G1-4	1	ND	ND	483.340	597.900	557.270	458.520	378.531	215.079	129.379	59.436	10.726	BQL
G1-5	1	ND	2274.089	2197.037	1765.197	1538.376	1180.822	943.573	565.710	310.821	113.621	BQL	BQL
G1-6	1	ND	ND	236.062	274.217	364.019	378.801	322.229	194.944	130.945	74.642	28.244	BQL
G2-7	1	ND	ND	393.843	494.010	465.709	409.819	367.693	211.163	137.533	87.468	12.919	BQL
G2-8	1	ND	515.709	860.345	792.467	754.731	619.647	571.991	311.600	153.908	47.350	21.840	BQL
G2-9	1	ND	738.276	1453.353	1698.285	1642.307	1278.354	1087.530	498.107	259.159	99.730	30.234	BQL
G2-10	1	ND	BQL	1619.471	2440.122	2576.313	2119.607	1808.135	1396.203	1044.382	531.540	53.476	24.893
G2-11	1	ND	245.502	392.267	397.656	369.563	316.158	306.081	191.807	147.881	106.661	149.662	33.293
G2-12	1	ND	BQL	764.070	2198.074	2200.329	1972.875	1641.351	928.333	498.834	179.989	25.650	BQL

-Period II 투여 후 농도

채혈 시간 (hr)		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36
시험계체	기	혈중 농도 (ng/mL)											
G1-1	2	ND	477.084	600.645	516.266	691.121	591.067	529.949	393.065	312.447	191.018	99.076	47.347
G1-2	2	ND	147.551	306.107	387.639	386.562	358.459	311.090	212.213	182.513	108.523	64.166	32.855
G1-3	2	ND	171.512	250.637	338.577	334.487	280.796	270.388	282.568	304.590	222.883	103.323	97.981
G1-4	2	ND	214.204	371.652	388.727	382.526	498.938	564.022	400.152	304.047	162.781	86.228	67.921
G1-5	2	ND	102.422	208.664	194.343	176.407	168.640	144.942	116.176	105.275	66.571	23.629	12.045
G1-6	2	ND	133.186	271.143	329.448	301.753	250.031	221.801	165.665	165.457	152.085	56.672	45.402
G2-7	2	ND	35.622	274.299	305.317	343.913	830.828	810.608	572.878	408.337	233.000	176.904	208.698
G2-8	2	ND	227.630	419.072	827.641	803.059	724.282	617.220	454.506	402.508	243.440	76.293	47.436
G2-9	2	ND	392.264	459.495	628.486	594.533	490.146	401.937	258.761	197.156	109.380	43.975	34.499
G2-10	2	ND	1571.602	1784.562	1703.673	1803.914	1517.830	1344.020	1062.606	873.726	536.771	183.312	85.434
G2-11	2	ND	46.726	513.978	514.497	498.856	412.886	374.428	268.933	246.224	179.366	209.373	110.588
G2-12	2	ND	514.126	1587.871	2079.609	2070.752	1867.002	1494.528	1075.298	776.503	381.120	115.117	77.805

표 8. 각 시험개체의 약동학적 평가 항목들의 값

대상동물 번호	S	Period		AUC_t (hr·ng/mL)		AUC_{inf} (hr·ng/mL)		C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		$T_{1/2}$ (hr)		AUC_t/AUC_{inf} %	
		시험약	대조약	시험약	대조약	시험약	대조약	시험약	대조약	시험약	대조약	시험약	대조약	시험약	대조약
G1-1	1	2	1	7426	3743	8241	3781	691.1	379.3	2.00	3.00	11.93	5.30	90.1	99.0
G1-2	1	2	1	4343	6569	5003	6851	387.6	308.8	1.50	24.00	13.92	4.33	86.8	95.9
G1-3	1	2	1	6407	7203	8917	7321	338.6	874.0	1.50	0.50	17.76	6.70	71.9	98.4
G1-4	1	2	1	6576	3437	8441	3472	564.0	597.9	4.00	1.50	19.03	4.74	77.9	99.0
G1-5	1	2	1	2208	9931	2354	9957	208.7	2274.1	1.00	0.50	8.42	3.56	93.8	99.7
G1-6	1	2	1	4173	3139	5034	3182	329.4	378.8	1.50	3.00	13.15	6.02	82.9	98.6
G2-7	2	1	2	3474	10222	3510	14991	494.0	830.8	1.50	3.00	4.97	15.84	99.0	68.2
G2-8	2	1	2	4884	8254	4937	8795	860.3	827.6	1.00	1.50	7.40	7.91	98.9	93.8
G2-9	2	1	2	9051	4998	9088	5389	1698.3	628.5	1.50	1.50	5.19	7.86	99.6	92.7
G2-10	2	1	2	19613	19170	19786	20136	2440.1	1803.9	1.50	2.00	4.81	7.84	99.1	95.2
G2-11	2	1	2	5246	7774	5799	10637	397.7	514.5	1.50	1.50	11.50	17.95	90.5	73.1
G2-12	2	1	2	12697	17130	12731	17884	2200.3	2079.6	2.00	1.50	4.64	6.72	99.7	95.8
Mean				7175	8464	7820	9366	884.2	958.2	1.71	3.63	10.23	7.90	90.8	92.5
S.D				4806	5122	4741	5665	777.7	692.3	0.78	6.47	5.10	4.46	9.4	10.5
CV %				66.99	60.51	60.62	60.48	87.96	72.26	45.78	178.60	49.84	56.47	10.3	11.3
Geometric Mean				6072	7231	6719	7874	647.4	770.8	1.60	1.92	9.06	7.03	90.4	91.8
Median				5827	7489	7020	8058	529.0	728.1	1.50	1.50	9.96	6.71	92.1	95.8
Min				2208	3139	2354	3182	208.7	308.8	1.00	0.50	4.64	3.56	71.9	68.2
Max				19613	19170	19786	20136	2440.1	2274.1	4.00	24.00	19.03	17.95	99.7	99.7

표 9. 임상시험 분산분석 및 약동학 평가 결과

AUC_t						C_{max}					
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	P value	Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	P value
sequence	1	1.93359	1.93359	6.29	0.031	sequence	1	3.25899	3.25899	6.88	0.0255
subject(sequence)	10	3.073409	0.307341	1.24	0.37	subject(sequence)	10	4.73619	0.473619	1.32	0.3345
period	1	0.066527	0.066527	0.27	0.6156	period	1	0.459629	0.459629	1.28	0.2841
treatment	1	0.183085	0.183085	0.74	0.4101	treatment	1	0.182629	0.182629	0.51	0.4919
Residual	10	2.477806	0.247781			Residual	10	3.587734	0.358773		
GLSM	Reference	7230.89	Treatment	6071.95		GLSM	Reference	770.79	Treatment	647.39	
	T/R ratio	0.8397	90% CI	0.5810	1.2137		T/R ratio	0.8399	90% CI	0.5392	1.3083
ANOVA CV %	49.78%					ANOVA CV %	59.90%				

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 동규정 제28조제5항에 따라 임상시험성적에 관한 자료(생물학적동등성시험자료)로 제7조제4호부터 제6호까지의 자료를 갈음함
- 비글견에서 두 제제의 약동학 평가 결과 대조약/시험약의 평균 Cmax 및 AUC ratio는 각각 0.84, 0.84로 시험약에서 다소 낮아짐. Tmax는 대조약 대비 2배 가량 빠르며 개체 편차가 큼. 반감기는 대조약 6.71(3.56~17.95)h, 시험약에서 9.96(4.64~19.03)h로 길게 나타났으며, 원개발사 비임상 자료를 참고하면 담즙 배설을 통한 장간순환에 의한 영향으로 판단됨.
- 체내 흡수가 전반적으로 유사한 경향을 보였으며, 소화기관내에서 분해되어 국내에서 허가된 의약품인 릭시아나정과 동일한 성분으로 되어 흡수되는 것으로 추정됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 실태조사 실시(임상정책과-450, 2022.01.24.)
  - 의료기관: (의)석경의료재단 센트럴병원 임상시험센터 / 분석기관: ㈜한국의약연구소

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건 (생물학적동등성시험)

6.3. 생물약제학시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="7">생물약제학 시험</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>[KKM-183-A] 건강한 성인에서의 KKM-183-A와 KKM-183-R의 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여 2군 2기 교차 임상 1상 시험</td><td colspan="5">-공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2 군, 2 기, 교차 시험
-건강한 남성 56명
시험약 또는 대조약, 공복 단회투여, 휴약기 7일
-시험약: KKM-183-A 60mg
-대조약: 릭시아나정 60mg(한국다이이찌산쿄(주))

〈투약 순응도〉
<table><tr><th></th><th></th><th>순서군 1[1]</th><th>순서군 2[1]</th></tr><tr><td>제 1기</td><td>시험약</td><td>0(0.0)</td><td>30(100.0)</td></tr><tr><td></td><td>대조약</td><td>30(100.0)</td><td>0(0.0)</td></tr><tr><td>제 2기</td><td>시험약</td><td>29[2](100.0)</td><td>0(0.0)</td></tr><tr><td></td><td>대조약</td><td>0(0.0)</td><td>28[3](100.0)</td></tr></table>n(%)
1) 순서군 1(1 기: 대조약 - 2 기: 시험약)
순서군 2(1 기: 시험약 - 2 기: 대조약)
• T(시험약): ㈜제뉴원사이언스 "KKM-183-A" (에독사반베실산염수화물)
• R(대조약): 한국다이이찌산쿄㈜ "KKM-183-R" (에독사반토실산염수화물)
2) R012(S017) 대상자 투약 전 중도탈락
3) R030(S044), R039(S057) 대상자 투약 전 중도탈락</td><td>〈약동학 평가변수〉
에독사반의 AUC_t 및 C_{max}

〈약동학결과〉
AUCt 의 경우 시험군과 대조군의 비율은 1.0383이었고 90% 신뢰구간은 0.9790 ~ 1.1012 이었음. Cmax의 경우 시험군과 대조군의 비율은 0.9696 이었고 90% 신뢰구간은 0.8523 ~ 1.1029이었음.
<table><tr><th rowspan="2">투약방법
용량
제형
투여경로
[제품 ID]</th><th rowspan="2">시험대상자 수
종류
(남성/여성)
연령 : 평균
(범위)</th><th rowspan="2">구성분</th><th colspan="5">Parameters (Mean +/-SD)</th></tr><tr><th>C_{max}
(ng/mL)</th><th>T_{max}[1]
(h)</th><th>AUC_t
(ng · h/mL)</th><th>AUC_∞
(ng · h/mL)</th><th>$T_{1/2}$
(h)</th></tr><tr><td>대조약
KKM-183-R
에독사반토실산염수화물 80.820mg
(에독사반으로서 60mg)
경계
경구
[318976]</td><td rowspan="2">완료한 시험대상자수 총 56 명 (남성)
건강한 성인
평균연령: 27.1 세
(19~50 세)</td><td>에독사반 토실산염 수화물</td><td>308.9
±99.58</td><td>1.00
[0.33 - 3.00]</td><td>1727
±369.5</td><td>1753
±369.8</td><td>7.94
±3.47</td></tr><tr><td>시험약
KKM-183-A
에독사반베실산염수화물 79.290mg
(에독사반으로서 60mg)
경계
경구
[T2101]</td><td>에독사반 베실산염 수화물</td><td>317.2
±123.3</td><td>1.00
[0.50 - 6.00]</td><td>1816
±460.0</td><td>1829
±461.4</td><td>7.11
±1.04</td></tr></table>
〈안전성〉
-본 임상시험에서 발생한 이상반응은 시험약 복용 후 9 명(15.3%)의 대상자에게 총 10 건이 발생하였고, 대조약 복용 후 5 명(8.6%)의 대상자에게 총 5 건이 발생하여 발생한 이상반응에 대한 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.2482). 중도탈락의 원인이 된 이상반응은 대조군에서 1명(GTP 상승), 시험군에서 1명(lypmph % 감소)의 대상자에게서 총 2 건 발생하였음.
중대한 이상반응은 발생하지 않았음

〈이상반응〉</td></tr>
</table>

단계	시험	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							[Table 12.3] 이상반응 발생빈도

신체계통 1)/이상반응 2)	투약군별 보고된 발생 빈도	
	시험약 (n=59)	대조약 (n=58)
Investigations / Blood bilirubin increased	1(1.7)	2(3.4)
Investigations / Blood glucose increased	1(1.7)	1(1.7)
Investigations / Blood urine present	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Gamma-glutamyltransferase increased	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Neutrophil percentage decreased	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Protein total increased	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Red blood cells urine positive	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Urine analysis abnormal	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Urobilinogen urine increased	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / White blood cell count increased	1(1.7)	0(0.0)
Investigations / Lymphocyte percentage decreased	0(0.0)	1(1.7)
Nervous system disorders / Headache	0(0.0)	1(1.7)
합계	10(16.9)	5(8.6)

n#1 (%)
#1: 이상반응 건수
1) System Organ Class
2) Preferred Term

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

- 해당사항 없음

※ 약효동등성과 검토서 참조

<생물학적동등성시험검토서에서 발췌> (적합, 약효동등성과-3220, 2022.01.27.)

*** 비교용출시험 (대조약 릭시아나정60mg / 시험약 엑시아반정(신청품목))**

- 고시조건에서(pH1.2, pH4.0, pH6.8) 동등함을 나타냄

유효성분명	에독사반	제형	필름코팅정	회전수	50rpm
시험장치	제 2 법, 패들법	시험액량	900 mL	온도	37℃
구분	시험군	5 분	10 분	15 분	30 분
pH1.2	대조약	32.05±1.48	76.94±0.08	91.31±0.21	90.32±0.14
	시험약	50.12±2.82	82.27±6.12	86.10±4.11	86.45±2.40
pH4.0	대조약	29.04±9.19	85.54±7.20	97.01±0.86	96.38±1.57
	시험약	58.81±8.04	88.82±91.89	91.89±1.01	93.93±0.76
pH6.8	대조약	9.49±2.30	37.85±2.05	48.38±0.82	61.29±0.48
	시험약	17.84±2.22	32.94±1.70	41.99±1.06	56.12±0.81

2) 중도탈락 : 4명

시험대상자 번호	사유	탈락시점	투여약물
R012	이상반응으로 시험참여 중지	2기 투약전	대조약
R030	동의철회	1기	시험약
R039	이상반응으로 시험참여 중지	2기 투약전	시험약
R055	동의철회	2기	시험약

3) 안전성 평가

- 본 임상시험 기간 동안 임상시험 의약품을 1회 이상 투여받은 총 60명의 시험대상자 중 14명의 시험대상자(시험약 9명, 대조약 5명)에서 총 15건(시험약: 10건, 대조약: 5건)의 이상반응(TEAE)이 발생하였다. 중증도는 모두 경증으로 분류되었고, 중대한 이상반응은 발생하지 않았다. 의약품과의 인과관계는 '관련성이 많음'

이 8건, '관련성이 의심'됨이 1건, '관련성이 적음'이 6건으로 판단되어 모두 약물이상반응(ADR)으로 평가하였다. 발생한 이상반응(TEAE)에 취해진 조치로는 시험중지 2건, 취해진 조치 없음 13건으로 확인하였다. 이상반응에 대한 결과는 회복됨/해결됨 13건, 알 수 없음 2건으로 확인하였다.

- 두 제제간의 안전성에 임상적으로 유의한 차이가 없는 것을 확인하였다.
- 중대한 이상약물 반응 : 발생하지 않음

*1기 투약 2021.03.27. / 2기투약 2021.04.03.

시험약 : R006, R015, R026, ~~R039,~~ R047, R049, R052, R053, R054 대상자
대조약 : R002, R003, ~~R012,~~ R036, R050 대상자

이상반응 목록 (TEAE, 투약 후 이상반응)

시험대상자 번호	증상, 징후	시작일	종료일	결과	발현정도	임상시험용 의약품과의 연관성	임상시험용의약품에 대한 처치	SAE 여부	예측 여부	취해진 조치
R002	T-bilirubin 상승	2021-04-02 18:07	2021-04-03 07:20	회복됨/해결됨	경증	관련성이 적음	용량변화 없었음	아니오	예	취해진 조치 없음
R003	두통	2021-03-30 08:00	2021-03-31 09:00	회복됨/해결됨	경증	관련성이 적음	용량변화 없었음	아니오	예	취해진 조치 없음
R006	T-bilirubin 상승	2021-04-10 11:53	2021-04-14 12:35	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	해당사항 없음	아니오	예	취해진 조치 없음
R012	Lympho% 감소	2021-04-02 16:40	2021-04-05 16:10	회복됨/해결됨	경증	관련성이 적음	투여중지	아니오	아니오	시험중지
R015	WBC 상승	2021-03-29 9:43	2021-04-02 16:40	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	아니오	취해진 조치 없음
R026	Neut % 감소	2021-03-29 9:25	2021-04-02 16:40	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	아니오	취해진 조치 없음
R036	Glucose 상승	2021-04-10 11:53	2021-04-12 17:22	회복됨/해결됨	경증	관련성이 적음	해당사항 없음	아니오	아니오	취해진 조치 없음
R039	r-GTP 상승	2021-04-02 17:39	-	알 수 없음	경증	관련성이 의심됨	투여중지	아니오	예	시험중지
R047	Urobilinogen 상승	2021-03-29 9:49	2021-04-02 17:39	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	아니오	취해진 조치 없음
R049	T-Protein 상승	2021-03-29 9:58	2021-04-02 18:08	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	아니오	취해진 조치 없음
R054	Mucous Threads 상승	2021-04-10 12:13	-	알 수 없음	경증	관련성이 적음	해당사항 없음	아니오	아니오	취해진 조치 없음
R052	U-blood 상승	2021-03-29 9:25	2021-04-03 7:18	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	예	취해진 조치 없음
R050	T-bilirubin 상승	2021-03-29 09:39	2021-04-02 17:38	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	예	취해진 조치 없음
R052	U.M-RBC 상승	2021-03-29 9:25	2021-04-03 7:18	회복됨/해결됨	경증	관련성이 많음	용량변화 없었음	아니오	예	취해진 조치 없음
R053	Glucose 상승	2021-04-10 11:55	2021-04-13 11:39	회복됨/해결됨	경증	관련성이 적음	해당사항 없음	아니오	아니오	취해진 조치 없음

- 발생한 이상반응 중, '혈액 및 림프계 이상/간담도계 이상/신장 및 비뇨기계' 이상이 흔하게 발생했다고 보고되어 있어 임상시험 중 발생한 이상반응이 약물과 관련성이 있다고 판단한 것은 적절함.
  · 그 외, 발생한 이상반응에 대해서는 충분한 휴약기를 거친후 상승(신체적 스트레스, 수면부족 등)되는 등 약물투여 후 시간적인 인과관계가 적다고 판단되어 '관련성 적음'으로 판단함은 타당함
- 2기 투약 전 휴약기(2021.4.2.)에 R012, R039 시험대상자는 이상반응으로 중도탈락하였으며, 두 시험자 모두 이상반응이 발생하여 시험책임자가 시험을 계속 할수 없다고 판단하여 중도탈락시킴.
  · R012(Lympho%감소)는 치료약물투여 없이 관찰을 통해 회복됨을 확인함. 또한, 감소한 Lympho 수치에 대해서는 1기 종료 시 검사에서 정상 참고치 범위였으며, 휴약기를 거친 후 감소되어 약물에 의한 원인보다는 다른 원인(공복상태, 신체적 스트레스 등)이 클 것으로 판단하여 임상시험용 의약품과의 관련성 적음으로 기재함.

*참고치 : [3.6. (29.6, NCS) → 3.26. (20.1 NCS) → 1기채혈→3.29. (29, NCS) → **4.2. (17.5, CS)** → 2기 입원일 중 탈락 →4.5.(25.6, NCS)]
*정상수치 : 20~45 %

· R039(r-GTP 상승) 시험자는 1기 투약 후, 휴약기에 r-GTP가 상승하였으며, 충분한 시간간격을 두고 수차례 추적검사를 실시하였으나 지속적으로 상승하였음. 유선 문진상 2기 시험 종료 후 업무상 지속적으로 과로, 과음이 반복된다는 답변을 받았으며 충분한 휴식 후 재검사 요청하였으나 추가방문에 불응함에 따라 회복여부는 알 수 없음

· 약물 투여중단 후, 오랜시간 경과 후에도 r-GTP수치가 지속 상승되어있고, 다른 원인(과로, 과음)에 의한 가능성이 있어 관련성 의심됨으로 판단함은 타당함

*참고치 : [3.18. (92, NCS) → 3.26. (89, NCS) →1기채혈→ 3.29. (74, NCS) → **4.2. (137, CS)** →2기 입원일 중 탈락
→ 4.10. (126, CS) → 4.15 (154, CS) → 추가 방문 불응(알수없음)]
*정상수치 : 0~40 IU/L

- 중대한 이상반응은 발생하지 않았고, 그 외 안전성 평가를 위해 시행한 활력징후, 임상실험실검사 결과 임상적으로 의미있는 비정상 수치 또는 소견은 관찰되지 않았으며, 시험기간 중 병용약물을 투여한 시험대상자는 없었음

※ 동일 주성분 기검토 이상반응 사례

접수번호	품목명	이상반응
2021213463 (2021.8.25.)	신일제약(주), 릭시사반정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)	- 이상반응 없음 - 다만, 같은 계열의 혈액응고저지제인 리바록사반의 경우 WBC count 상승의 이상반응이 있는 것이 확인되었으나, 에독사반의 채혈종료 검사에서 혈액학검사 항목으로는 Hemoglobin 검사만 설정되어 있어 WBC Count 상승 등의 이상반응 여부 등을 확인할 수가 없음.
20210187404 (2021.08.29.)	동아에스티㈜, 에독시아구강붕해정60밀리그램 (에독사반토실산염수화물)	- 대조약 : ALT상승, 급성인두염, AST상승, 직장결장염, WBC Count 상승, Lumphocytes 상승 - 시험약 : Lymphocytes 상승, Hemoglobin감소

5) 채혈지연 : 3건

- 채혈지연은 3건 발생하였으나 실제 채혈시간을 반영하여 PK파라미터를 산출함.

No.	구분	시험대상자	채혈 포인트(hr)	예정채혈 시간(hr)	실제채혈 시간(hr)	지연 시간(min)	실제채혈 포인트(hr)	지연사유
1	1기	R014	48	08.13	11:00	167	50.783	대상자의 방문일시 미준수
2		R031	1.25	09.15	09:16	1	1.267	혈관수축
3		R052	0.333	08.41	08:43	2	0.366	혈관수축

- 약동학 채혈 허용시간 : 투여 전(0hr) -60분, 투여 후 30분 전 ±2분, 30분포함 이후 채혈 ±10%
- R014 시험자의 경우, 48시간 채혈 허용기준 4.8hr(=288min, ±10%)안에 있음에 따라 허용가능

※ 시험계획서 이탈

- 시험자 R045에 대하여 투약 및 채혈은 계획서 일정에 따라 모두 종료하였으나, Post-study visit(PSV: 종료방문 8일~10일 후)는 본인 거부 의사로 시행하지 못함.
- 동 병원의 SOP에 따라 사소한 이탈여부에 상관없이 10일 내 IRB에 보고하도록 되어있으나 위 사항에 대한 미준수 여부를 **13일(+3일)**이 경과된 후에 보고함.
- 향후 이탈사항에 대한 IRB 보고 관련 SOP에 대한 교육 및 관련 SOP내용에 대해 일부 개정하여 재발방지 대책을 세울 예정이며, 위 사항 외 약동학 비교 분석결과에 중대한 영향을 미치는 시험계획서 이탈은 없음

*** 유효성(약동학) 평가**

<신청사 제출자료> SAS® (SAS Institute Inc. NC. USA, Ver. 9.4)

<심사자 검토자료> 분석: BA Calc 2007, 1.1.0, 통계: K-BE Test II ver 2.0.3

	AUC_t (ng·hr/mL)			C_{max} (ng/mL)		
평균치 (n=56)	대조약	기하평균	1688	대조약	기하평균	293.2
		산술평균	1727±369.5		산술평균	308.9±99.58
	시험약	기하평균	1753	시험약	기하평균	284.3
		산술평균	1816±460		산술평균	317.2±123.3
90% 신뢰구간 (0.8≤δ≤1.25)	log 0.9790 ≤ δ ≤ log 1.1012			log 0.8523 ≤ δ ≤ log 1.1029		
ANOVA-CV(%)	18.58			40.75		
Test / Ref	1.0383			0.9696		
α	0.05		AUC_t/AUC_{inf} (%)	대조약	98.4	
				시험약	99.3	
평균치 (n=56)	T_{max} (hr)			반감기 (hr)		
	대조약	1.00[0.33~3.00]		대조약	7.94±3.47	
	시험약	1.00[0.50~6.00]		시험약	7.11±1.04	

신청사와 심사자 동일한 결과를 나타냄

<검토의견> 적합

- 신청품목의 PK 파라미터(AUCt 및 Cmax) 분석결과, 참고문헌 및 국내 기 검토 품목들의 PK 파라미터 값과 유사한 분석결과임을 고려할 때, 대조약과 시험약 간의 생물학적동등성 인정 기준을 만족하는 시험결과로 판단됨

<참고> 기 검토결과와 비교표

구분	신청품목	검토중 사례		FDA 허가자료
	㈜제뉴원사이언스 엑시아반정60밀리그램 : 새로운 염	신일제약(주) 릭시사반정60밀리그램 제네릭의약품	동아에스티(주), DA-5209 동일투여경로, 새로운 제형 : 필름코팅정(대조약) → 구강붕해정	SAVAYSA
분석기관	㈜한국의약연구소	㈜한국의약연구소	㈜바이오코아	Application Number / NDA 206316
의료기관	(의)석경의료재단 센트럴병원 임상시험센터	부민병원(서울)	양지병원	-
시험대상자수	60명 중 56명 완료	60명 중 57명 완료	60명 중 59명 완료	총 60명 (2×4)
대조약	한국다이이찌산쿄㈜, 릭시아나정 60 밀리그램	한국다이이찌산쿄㈜, 릭시아나정 60 밀리그램	한국다이이찌산쿄㈜, 릭시아나정 60 밀리그램	
투여량1정 (60 mg)	1정 (60mg)	1정 (60 mg)	1) 시험약 1정(60mg) 물과 함께 2) 시험약 1정(60mg) 물 없이 3) 대조약 1정(60mg) 물과 함께	Treatment A: Single oral dose of round tablet (1 x 60 mg tablet), Treatment B: Single oral dose of Phase 3 formulation (2 x 30 mg tablets), on separate occasions.
휴약기	7일 이상	7일 이상	7일 이상	
채혈시간	0, 0.167, 0.333, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 48 시간 (17회)	0, 0.167, 0.333, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 hr (총 16회)	0, 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 hr(총 15회)	0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 h (17회)
분석대상	혈장 중 Edoxaban	혈장 중 Edoxaban	혈장 중 Edoxaban	혈장 중 Edoxaban
AUC (대조약, ng·hr/mL)	1727±369 0.9790≤δ≤1.1012	1885±360 0.9610≤δ≤1.0558	1438±336 0.9682≤δ≤1.0481	1744±460 [Geometric mean(%CV) : 1680(29.1)]
Cmax (대조약, ng/mL)	308.9±99.6 0.8523≤δ≤1.1029	329.6±103.0 0.9064≤δ≤1.0806	261.7±85.5 0.9876≤δ≤1.0691	249.5±84.5 [Geometric mean(%CV) : 229.8 (49.2)]
Tmax (대조약, hr)	1.00 (0.33~~3.00)	1.25 (0.50~4.00)	1.25 (0.50~4.00)	1.273 [median: 1.0(0.5~2.5)]
반감기	7.94±3.47	7.40±1.53	6.49±2.44	13.33±6.87

(대조약,hr)				
AUCt/AUCinf (대조약)	98.4	99.1	95.3	98.6%
종류	보고서(검토중)	보고서('21.10)	보고서('21.10)	FDA 허가자료 (허가일: 2015.1.18.)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 국내외 허가사항

국가	품목명	허가용량	허가일
한국	릭시아나정	15, 30, 60mg	2015.8.25
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

	<대조약 기허가사항> **릭시아나정60밀리그램(에독사반토실산염수화물)** (한국다이이찌산쿄(주), 2015.08.25)	**<신청품목 신청사항>** **엑시아반정60밀리그램(에독사반베실산염수화물)** (주식회사제뉴원사이언스)
주성분	에독사반토실산염수화물	
효능효과	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소