생물학적동등성시험 심사결과

2016년 9월 28일

담당자	연구관	과 장
이하나	정주연	박상애

① 신청자	에스케이케미칼㈜
② 접수번호	20150065986(2015.4.14.)
③ 제품명	에스케이리바록사반정2.5밀리그램(리바록사반)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(약 89.6mg) 중 리바록사반(미세화, 별규) 2.5mg
⑤ 효능·효과	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 4. 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈 전색전증 예방 5. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
⑥ 용법·용량	이 약 2.5mg 및 10mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15mg 및 20mg은 식사와 함께 투여한다. 1. 성인 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20mg이다. 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초회 권장

	용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30mg, 그 이후 치료 기간에는 20mg이다. 3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10mg이다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지나, 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 슬관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다. 4) 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소 이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75-100mg 또는 1일 아스피린 75-100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다. 최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다. 급성관상동맥증후군의 사건이 안정화된 이후(혈관재형성 포함) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠르면 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다. 5) 이 약의 복용을 잊었을 경우 만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다. ① 15mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15mg 투여를 지속한다. ② 10, 15, 20mg을 1일 1회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용한다.

	③ 2.5mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 계획된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다. 2. 약물의 전환 1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환 ① 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다. ② 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다. 용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다. 2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR ≥ 2.0이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야한다. 전환 후 2일까지는 INR 검사에 의해 지시된 비타민 K 길항제의 표준 용량을 준수한다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다. 3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환 비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제제(예, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다. 4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환 이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

	3. 신장애 환자 크레아티닌 청소율 50-80mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49mL/min) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율이 15-29mL/min인 중증의 신장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방/심장표지자 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 4. 간장애 환자 이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다. 5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다.

	이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	• 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.) • 의약품동등성시험기준(식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) • 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 • 대조약 : 바이엘코리아㈜, 자렐토정2.5밀리그램(리바록사반)
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 리바록사반 : 1989.1.1. 이후 수입품목 허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

· 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
· 의약품동등성시험기준(식약처고시 식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
  - 제17조제2항
· 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 에스케이케미칼㈜ 에스케이리바록사반정2.5밀리그램은 공고대조약인 바이엘코리아㈜, 자렐토정2.5밀리그램(리바록사반)과 생물학적동등성을 입증하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 에스케이리바록사반정2.5밀리그램(에스케이케미칼㈜)과 대조약 자렐토정2.5밀리그램(바이엘코리아㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 리바록사반을 측정한 결과, 36명의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}36hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	자렐토정2.5밀리그램 (바이엘코리아㈜)	374.8±81.41	63.05±13.36	1.75(0.50~4.00)	4.89±0.93
시험약	에스케이리바록사반정 2.5밀리그램 (에스케이케미칼㈜)	377.9±81.37	58.164±12.05	2.5(0.50~4.00)	5.20±0.99
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.9653~1.0533*	*log 0.8502~0.9988*	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=36)

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