

신약 허가보고서

접수일자	2014.09.30.	접수번호	20140163780 20140163874 20140163989																									
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제7호 신약																											
신청인 (회사명)	한국다이이찌산쿄(주)																											
제품명	릭시아나정15, 30, 60밀리그램(에독사반토실산염수화물)																											
주성분명 (원료의약품등록 번호)	에독사반토실산염수화물[DMF등록번호:수4937-2-ND]																											
제조/수입 품목	수입 품목																											
제형/함량	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 5%;">배합 목적</th> <th rowspan="2" style="width: 25%;">원료명</th> <th colspan="3" style="width: 30%;">분 량</th> <th rowspan="2" style="width: 5%;">단 위</th> <th rowspan="2" style="width: 10%;">비고</th> </tr> <tr> <th style="width: 10%;">15mg</th> <th style="width: 10%;">30mg</th> <th style="width: 10%;">60mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>에독사반토실산염수화물</td> <td>20.205</td> <td>40.410</td> <td>80.820</td> <td>밀리 그램</td> <td>일수화물</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>에독사반 으로서 15 밀리그램</td> <td>에독사반 으로서 30 밀리그램</td> <td>에독사반 으로서 60 밀리그램</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				배합 목적	원료명	분 량			단 위	비고	15mg	30mg	60mg	주성분	에독사반토실산염수화물	20.205	40.410	80.820	밀리 그램	일수화물			에독사반 으로서 15 밀리그램	에독사반 으로서 30 밀리그램	에독사반 으로서 60 밀리그램		
배합 목적	원료명	분 량					단 위	비고																				
		15mg	30mg	60mg																								
주성분	에독사반토실산염수화물	20.205	40.410	80.820	밀리 그램	일수화물																						
		에독사반 으로서 15 밀리그램	에독사반 으로서 30 밀리그램	에독사반 으로서 60 밀리그램																								
신청 사항	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 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색 전증의 재발 위험 감소 최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다. 3) 위 세 가지 효능·효과에서 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환 자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.																										

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 중등증 ~ 중증의 신장애 ($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL}/\text{min}$) ▪ 체중 $\leq 60 \text{ kg}$ ▪ P-gp 저해제(사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸) 병용 <p>2. 약물의 전환</p> <p>2.1 다른 약물에서 이 약으로의 전환</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환</p> <p>(1) 저분자량 헤파린(LMWH) LMWH 투여를 중단하고, LMWH의 다음 투여 시점에 이 약 투여를 시작한다.</p> <p>(2) 미분획 헤파린(UFH) UFH 정맥 내 점적투여를 중단하고, 4시간 후에 이 약 투여를 시작한다.</p> <p>2.2 이 약에서 다른 약물로의 전환</p> <p>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.</p> <p>(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</p>
--	--	--

		<p>투여 전에 측정해야 한다. INR \geq 2.0에 안정적으로 도달하면 이 약 투여를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.</p> <p>(2) 비경구적 선택 이 약 투여를 중단하고 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제와 비타민 K 길항제를 투여한다. INR \geq 2.0에 안정적으로 도달하면 비경구 항응고제를 중단하고 비타민 K 길항제 치료를 지속한다.</p> <p>2) 이 약에서 비타민 K 길항제가 아닌 경구용 항응고제(다비가트란, 리바룩사반, 아픽사반)로의 전환 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 경구용 항응고제 투여를 시작한다.</p> <p>3) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환 이 약 투여를 중단하고, 이 약의 다음 투여 시점에 비경구 항응고제 투여를 시작한다.</p> <p>3. 신장애 환자 경증의 신장애 환자($50 < \text{CrCL} \leq 80\text{mL/min}$)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL/min}$)에서 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.</p> <p>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.</p>
최종 허가 사항	허가일자	2015.8.25.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	일본(2011.4.22.), 유럽(2015.6.19.) 미국(2015.1.18.) 허가		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	구민지, 고용석, 최영주, 이선희
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 조일영, 강주혜, 최기환 (기시) 이희진, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 황혜령, 김상봉

* 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
이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다.
- 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
최소 5일간의 비경구 항응고제 사용 후 이 약의 권장용량은 1일 1회 60mg이다.
- 3) 위 세 가지 효능·효과에서 다음 중 한 가지 이상의 요인을 가진 환자의 경우, 이 약의 권장용량은 1일 1회 30mg이다.
 - 중등증 ~ 중증의 신장애 ($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL}/\text{min}$)
 - 체중 $\leq 60 \text{ kg}$
 - 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. $INR \geq 2.0$ 에 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. $INR \geq 2.0$ 에 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($50 < \text{CrCL} \leq 80\text{mL/min}$)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등증 ~ 중증의 신장애 환자($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL/min}$)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

사용상 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($\text{CrCL} < 15 \text{ mL/min}$) 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(폰다파리녹스 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 승모관협착증 환자
- 11) 혈액학적으로 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)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 \geq 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

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($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가).

기관계 (System Organ Class)	빈도
혈액 및 림프계 이상	
빈혈	흔하게
면역계 이상	
과민증	흔하지 않게
아나필락시스 반응	드물게

알레르기성 부종	드물게
신경계 이상	
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	
하부 위장관 출혈	흔하게
상부 위장관 출혈	흔하게
구강/인두 출혈	흔하게
구역	흔하게
복막뒤 출혈	드물게
간담도계 이상	
혈중 빌리루빈 증가	흔하게
감마-글루타미트트랜스페라제 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.

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. 단 기간 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 비관막성 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($CrCl < 15 \text{ mL/min}$)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 줄이

기 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 방광 기능 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 종료 후 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, 혈액학적 지지요법, 혈액제제(관련된 빈혈 또

는 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.

6. 상호작용

1) P-gp 저해제

이 약은 유출 전달체(efflux transporter)인 P-gp의 기질이다. 약동학적 시험에서 이 약과 P-gp 저해제(사이클로스포린, 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 결

과, 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 단백질분해효소 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 세인트 존스 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 연장되었다. 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 $\leq 100\text{mg/day}$), 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.

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 신장에 ($15 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL/min}$) 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($50 < \text{CrCL} \leq 80\text{mL/min}$), 중등증 신장애 환자($30 \leq \text{CrCL} \leq 50\text{mL/min}$) 및 중증 신장애 환자($\text{CrCL} < 30\text{mL/min}$ 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 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. 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)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에독사반토실산염수화물

* 주성분 제조원: Daiichi Sankyo Propharma Co., Ltd., Onahama Plant(389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki, Fukushima, Japan)

- DMF 등록번호: 수4937-2-ND

1.4 허가조건

○ 신약 재심사(6년) 기간 부여

1. 「약사법」 제32조, 제42조 제4항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목 규정에 의한 재심사 대상 의약품임.
 - 재심사 기간: 2015.08.25. ~ 2021.08.24.
 - 재심사 신청기간: 2021.08.25. ~ 2021.11.24.
2. 「신약등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시 제2014-61호, 2014.2.12.)을 준수할 것.
3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

- 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<유효성>

- ① '비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소'의 핵심 임상시험인 ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)
 - 1차 유효성 평가변수 분석 결과, 에독사반 30 mg 및 60 mg 군은 와파린 군에 비해 열등하지 않았으며, 97.5% CI의 상한이 전제된 비-열등성 기준인 1.38보다 낮았음. 그러나 에독사반 30mg 군은 와파린 군에 비해 열등하지 않았지만, 뇌졸중 또는 SEE의 위험은 감소하지 않았음. 출혈성 뇌졸중의 발생율은 와파린 군에 비해 30mg 에독사반 군에서 감소하였으나 허혈성 뇌졸중 및 허혈성 사건 수 증가를 상쇄할 정도로 충분하지 않았음
 - 시험대상자의 다양한 인구학적 요소 및 베이스라인 요소별로 에독사반 60mg 투여군과 와파린군의 1차 유효성 평가 변수(뇌졸중 및 SEE의 복합적 요소)를 비교한 결과, 에독사반 60mg 투여군은 와파린군에 비해 위험 감소를 나타내었음. 특히 투여용량을 50% 감소한 환자와 그렇지 않은 환자간의 결과가 유사한 바, 특정 인자를 가진 환자에 대한 용량 감소는 충분한 유효성을 확보하기에 적절하였음
 - 따라서 임상 시험 자료에 근거하였을 때 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 또는 SEE의 위험 감소를 위한 에독사반의 권장 용법용량은 60 mg QD이며 이 용량은 다음 중 한 가지 이상의 요인(특정 P-gp 저해제의 병용 투여, 중등도 신장에 ($15 \leq CrCL \leq 50$ mL/min), 체중 ≤ 60 kg) 을 가진 환자에게 30mg QD로 감량되어야 함
- ② '심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소': Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)
 - 1차 유효성 평가변수인 증상이 있는 재발성 VTE에 대해 에독사반군은 와파린군에 비해 열등하지 않았으며 95% CI는 전제된 비열등성 기준인 1.5 미만이었음
 - 시험대상자의 다양한 인구학적 요소 및 베이스라인 요소별로 에독사반 60mg 투여군과 와파린군의 1차 유효성 평가 변수(증상이 있는 재발성 VTE)를 비교한 결과, 에독사반 60mg 투여군은 와파린군에 비해 위험 감소를 나타내었음. 특히 투여용량을 50% 감소한 환자와 그렇지 않은 환자간의 결과가 유사한 바, 특정 인자를 가진 환자에 대한 용량 감소는 충분한 유효성을 확보하기에 적절하였음
 - 따라서 임상 시험 자료에 근거하였을 때 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소를 위한 에독사반의 권장 용법용량은 60 mg QD이며 이 용량은 다음 중 한 가지 이상의 요인(특정 P-gp 저해제의 병용 투여, 중등도 신장에 ($15 \leq CrCL \leq 50$ mL/min), 체중 ≤ 60 kg) 을 가진 환자에게 30mg QD로 감량되어야 함

<안전성>

- 2가지 효능효과에 대한 각각의 임상시험(총 2건) 모두 1차 안전성 평가변수에 대해 에독사반 군은 와파린 군보다 위험이 감소하였으며 이는 에독사반 군에서 용량을 감량한 하위군에서도 동일한 경향을 보였음. 또한 에독사반 용량을 감량한 하위군의 1차 안전성 평가변수 결과는 전체 용량을 투여한 하위군과 유사하였음
- 2건의 3상 임상시험을 통합 분석한 결과,

- 간 이상 또는 간 실험실 비정상 결과를 나타낸 환자의 비율은 투여군 간 유사하였음(에독사반 30mg, 에독사반 60mg, 와파린은 각각 0.4%, 0.3%, 0.4%였음). 또한 대부분의 간 이상은 증상이 없었고 경증이었으며 시험약 일시 중단 시 회복되었음
- 실험실 검사 결과 중 가장 명백한 변화는 헤마토크릿 및 헤모글로빈 감소를 포함하며 이는 일부 환자에서 출혈의 발생 및 이상 반응으로서 보고된 빈혈과 일치하였음
- 이 밖의 실험실 검사에 대한 비정상 결과는 일시적이었고 증상이 없었으며 시험약의 일시 중단/영구 중단 시 회복되었음
- 병력 및 베이스라인 후 악성 종양은 일반적으로 두 시험에서 모두 발생률이 낮았고 투여군 간에 균형적이었으며 용량 반응성을 보이지 않았음
- 3상 임상시험에서 활력 징후의 유의한 변화는 없었음
- 다양한 내인성 인자에 따른 안전성을 분석한 결과,
 - 성별에 따른 출혈 위험의 차이는 없었음. 다만, 50세 미만의 여성에서 MB/CRNM 질 출혈 발생률이 높았음
 - 75세 이상의 환자에서 출혈의 위험이 증가하였으나 모든 연령 하위군에서 에독사반 군이 와파린 군에 비해 출혈 위험이 낮았음
 - 인종간 안전성의 차이는 없었음
 - 중등도 신장에 환자는 정상인 또는 경증 신장에 환자에 비해 출혈을 포함한 이상반응 발생에 대해 더 높은 위험을 나타냈음. 그러므로 이들 환자에서의 감량은 출혈 위험 감소에 도달하면서 동등한 유효성을 유지하여 이러한 환자에서의 유의성/위험성을 효과적으로 유지한다는 것을 보여주었음
 - 저체중 환자(NVAF 임상: 60kg 이하, VTE 임상: 50kg 이하)에서 출혈의 위험이 증가하였으나 이들 환자에서도 에독사반 군이 와파린 군에 비해 출혈 위험이 낮았음
 - CHADS2 점수(CHADS2 >3)가 높을수록 더 높은 출혈 위험과 관련이 있었으나, 그 위험은 에독사반 군이 와파린 군에 비해 더 낮았음
 - 경증의 간장애 환자, 중등도 간장애 환자 및 건강한 성인에서 에독사반 노출에 거의 차이가 없었음. 각 하위군별 클리어런스 평균값이 약간의 차이만 보이는 것은 간 클리어런스가 총 클리어런스의 약 50%만 차지하기 때문임. 따라서 경증 및 중등도의 간장애 피험자에 대한 용량 감소를 필요로 할 것으로 보이지 않음. 그러나 중증의 간장애 환자에서 에독사반에 대한 연구는 실시되지 않았고 2건의 3상 임상시험 모두 명백한 간 손상이 없는 환자를 대상으로 실시한 바, 중증 간 손상이 있는 환자에 대한 임상적 경험은 매우 제한적임
- 다양한 외인성 인자에 따른 안전성을 분석한 결과,
 - NVAF 임상에서는 아스피린(<100mg/day로 허용), 기타 항혈소판제, thienopyridine, NSAID를 병용한 하위군에서 주요 출혈의 연간 발생률이 더 높았지만 이러한 병용 약물의 투여와 관계없이 에독사반 60 mg 및 에독사반 30 mg 군은 와파린 군과 비교한 주요 출혈에 대한 HR이 1 미만이었음. VTE 임상에서는 아스피린 병용 투여 시 출혈의 위험이 증가하였으나 에독사반 군에서 와파린 군보다 위험률은 낮았음

<효능·효과 중 'VTE의 재발 위험 감소'>

- 동 신청품목은 VTE에 대해 1편의 임상시험(Hokusai VTE)을 실시하였으나

- 당초 동 임상시험 계획 시 전체 환자들 중 약 25%는 3개월까지, 약 40%는 6개월까지, 35%는 12개월까지 항응고제를 투여하도록 치료기간을 계획하였으며 각 환자들의 실제 치료기간은 임상시험자가 최신 VTE 치료 가이드라인*에 근거하여 결정하였음

* ACCP의 VTE 항혈전 치료 가이드라인(8개정판) : VTE 발생 후 최소한 3개월간 VKA를 투여하고 이후 장기 치료에 대해서는 유익성-위해성을 평가하여 투여 기간을 결정함. 장기간 항응고 치료를 받는 환자의 경우, 일정 기간마다 치료를 지속하는 것에 대한 유익성-위해성 평가를 해야함

- 동 임상시험 결과, 당초 예상과 달리 에독사반군의 40.3%가 12개월 이상, 62.1%는 6개월 이상, 26.1%는 3~6개월간 투여 받았으며 3개월 이하로 투여받은 환자는 11.8%에 불과하였음. 각 투여기간별 환자 비율은 에독사반군 및 와파린군 모두 유사하였음

- 또한 1차 유효성 평가변수의 경우 mITT, 전체 시험기간(투여 후 12개월의 추적관찰 기간 포함)에 대한 결과와 mITT, 투여기간+30일에 대한 결과 모두 에독사반이 와파린보다 비열등함을 입증하였음. Kaplan-Meier curve에서도 나타나듯이 에독사반이 와파린보다 VTE 재발 위험의 감소에 보다 효과적이었으며 이는 전체 시험기간 동안 유지되었음

- 현재 VTE의 진료지침을 살펴보면 미국 ACCP의 경우, 원인이 뚜렷하지 않은 특발성 VTE의 경우에는 최소 3개월 동안 항응고 치료를 한 뒤 유익성-위해성을 평가하여 장기 치료를 고려하도록 하고 있으며 출혈의 위험이 없다면 장기 치료를 할 것을 권고하고 있음. 이때 장기치료 시 항응고 약물은 처음 3개월 동안 투여한 동일한 약제를 선택할 것을 제안하고 있음. 한국의 경우에도 미국 가이드라인과 동일하게 제안하고 있음. 따라서 동 임상시험에서 개별 환자들의 치료법이 현재 VTE 진료지침과 다르지 않음을 고려했을 때 향후 실제 임상적 환경에서 에독사반 치료 결과가 동 임상시험의 안전성·유효성 결과와 다르지 않을 것으로 예상됨.
- 결론적으로 에독사반은 1편의 임상시험(Hokusai VTE)에서 위약이 아닌 활성약(와파린)을 대조약으로 전체 임상시험 기간(12개월) 동안 급성기 VTE 치료뿐만 아니라 VTE 재발 위험의 감소에 대해서도 비열등성을 입증하였다고 보여지는 바, 신청한 효능·효과 중 '정맥혈전색전증(VTE)의 재발 위험 감소'에 대해서도 인정하고자 함. 아울러 전체 시험기간 동안 발생한 재발성 VTE에 대한 Kaplan-Meier curve가 직선성을 보이며 NVAF 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 에독사반의 장기간 안전성을 확보한 바, 투여기간을 1년 미만으로 제한할 필요는 없어 보임

<정상 신기능 NVAF 환자에서 이 약의 투여>

- NVAF 환자를 대상으로 실시한 핵심 3상 임상시험(ENGAGE AF-TIMI 48)에서 환자들의 CrCL에 따라 하위군 분석을 실시한 결과, 정상 신기능(CrCL > 80mL/min)을 가진 NVAF 환자에서 1차 유효성 평가변수인 Stroke/SEE에 대한 HR은 1.41(95% CI: 0.972, 2.056)으로 와파린 대비 비열등성을 입증하지 못하였으며 HR은 경증 또는 중등증 신장에 환자보다 높았음
- 그러나 정상 신기능 환자들의 Stroke/SEE 발생률(%/year)이 신장에 환자들보다 낮으며(이는 정상 신기능 환자들이 보다 젊고 CHADS2 점수가 낮으며 이에 따라 혈전증의 위험도 낮다는 점을 고려했을 때 예측 가능함)
- 다른 NOAC 제제들의 임상시험(ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF)에서 정상 신기능의 와파린군에서 STROKE/SEE 발생률은 1%/yr과 유사하거나 컸으나, 이와 달리 동 ENGAGE AF-TIMI 48 임상시험에서는 정상 신기능의 와파린군에서 STROKE/SEE 발생률이 0.76%/yr로 상대적으로 낮아 정

상 신기능의 에독사반군에서는 와파린 대비 비열등성을 입증하지 못한 것으로 보여지며

- 순 임상적 이득(net clinical benefit)의 측면에서는 정상 신기능의 에독사반군에서 와파린 대비 비열등성을 입증하였음 고려할 때
- 정상 신기능의 NVAF 환자에서의 이 약 투여를 금지할 필요는 없다고 보여짐. 다만, 허가 사항에 이 약을 투여하는 환자에서의 CrCl 모니터링을 권고하고 정상 신기능 NVAF 환자에게 이 약 투여 시 각 개인의 혈전위험성 및 출혈위험성을 신중히 평가한 후 투여할 것을 추가하고자 함

<용량 감량의 요인>

- 중증 신장애 환자(CrCL <30mL/min)의 경우, 에독사반에 대한 1상 PK 임상시험에 근거할 때 투여량의 50% 감량이 요구됨. 실제 3상 임상시험에서는 중증 신장애 환자가 제외기준에 해당하였으나 소수의 환자가 각각의 3상 핵심임상시험에 참여하였음. NVAF 임상에서 에독사반 30mg을 투여한 중증 신장애 환자는 70명이었으며 이들은 1차 유효성 평가변수 발생률에 대해 와파린군(1.83%)보다 높은 발생률(3.3.1%)을 보였으나 1차 안전성 평가변수에 대해서는 6.76%로 와파린군(9.29%)보다 낮았음(해당 환자수가 적어 HR(95% CI)은 산출하지 않았음) VTE 임상에서 에독사반 30mg을 투여한 중증 신장애 환자는 10명이었으며 이들은 1차 유효성 평가변수 발생이 없었고 1차 안전성 평가변수에 대해서는 10%로 와파린군(10%)과 동일한 위험률을 보였음(해당 환자수가 적어 HR(95% CI)은 산출하지 않았음). 따라서 신장애 환자 중 중증의 신장애 환자(15≤CrCL<30mL/min)의 경우 '권장용량은 1일 1회, 1회 30mg'가 적절하다고 보여짐
- P-gp 저해제 중 DDI 임상시험에서 에독사반의 AUC를 70~90% 증가시킨 사이클로스포린, 드로네다론, 에리트로마이신, 케토코나졸의 경우, 50% 감량하여 30mg을 투여하도록 하고자 함. 다만, 실제 2건의 핵심 3상 임상시험에서는 베라파밀 또는 퀴니딘을 병용 투여하는 환자에게 30mg을 투여하도록 하였으나 NVAF 환자의 3상 임상시험에서 pop PK를 분석한 결과(TMPP008), 용량을 감량하지 않고 60mg을 투여한 환자들(n=10,272)에서의 Cmin은 28.13 ng/mL 였으나 P-gp 저해제 병용 투여로 30mg을 투여한 환자들(n=335)에서의 Cmin은 16.24 ng/mL 로 보다 낮았으며 이를 반영하듯 이들 환자군에서의 유효성 결과는 만족스럽지 못했음. 따라서 베라파밀 또는 퀴니딘을 병용 투여하는 경우에는 감량을 고려할 필요가 없다고 보여짐. 아미오다론은 2건의 핵심 3상 임상시험에서 모두 감량의 요인으로 고려되지 않았으며 에독사반 60mg과 병용 투여한 환자군에서의 안전성 및 유효성이 전체 결과와 다르지 않으므로 임상시험과 동일하게 감량의 요인으로 고려하지 않고자 함
- 저체중(60kg 이하)에 대해서는 실제 2건의 핵심 3상 임상시험과 동일하게 감량의 요인으로 고려하고자 함

[약어 및 정의]

- NVAF(Non-valvular atrial fibrillation): 비판막성 심방세동
- SEE(Systemic embolic event): 전신색전증
- VTE(Venous thromboembolism / venous thromboembolic event): 정맥혈전색전증
- DVT(Deep vein thrombosis (of the leg)): 심부정맥 혈전증
- PE(Pulmonary embolism): 폐색전증

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전: 응고기전의 중요한 단계인 트롬빈의 생성을 매개하는 활성화 응고 인자 X(factor Xa)를 직접적, 선택적, 가역적 방식으로 저해함으로써 트롬빈의 생성 및 이후 피브린의 형성을 막아 항응고 작용을 함

1.2. 기원 및 개발경위

- 현재 경구용 항응고제로써 와파린으로 대표되는 '비타민K 길항제'가 널리 사용되고 있다. 특히, 심방세동 환자의 뇌졸중 및 전신색전증 예방에 와파린은 효과적인 약물이다. 하지만 정기적인 병원 방문, 채혈과 혈액응고검사를 통한 INR(혈액이 응고되기까지 걸리는 시간) 수치 조절과 같은 치료상의 불편함이 있다. 또한 다양한 음식들과 상호작용이 있어 철저한 식단 조절이 필요하다. 이외에도 출혈 위험이 높아 신중하고 지속적인 용량조절이 필요하다. 이러한 한계로 항응고제 치료가 필요한 환자의 절반만이 비타민K 길항제를 복용하고 있고, 그 중 절반만이 INR 치료범위 내로 적절하게 유지되고 있다.
- 이와 같은 VKA의 한계점을 고려할 때, 이러한 한계를 극복하면서 VKA와 같은 유효성을 가지는 에독사반과 같은 NOAC(Novel Oral Anti Coagulant)에 대한 충족되지 못한 의학적 요구가 상당하다.
- 신청품목은 별도의 식단조절과 모니터링을 요구하지 않고 와파린에 비해 출혈 위험은 증가하지 않으면서 비열등한 치료효과를 보인다. 신청품목은 전세계적으로 네 번째로 개발된 와파린을 대체하는 경구용 항응고제 신약이다.

* 기허가된 경구용 항응고제 신약

품목명	(유)한국비엠에스제약 "엘리퀴스정 2.5, 5mg"	한국베링거인겔하임(주) "프라닥사캡슐 110, 150mg"	바이엘코리아(주) "자렐토정 2.5, 10, 15, 20mg"
허가일	11.11.30./13.2.27.	11.2.18.	13.8.13./09.4.13./ 12.2.29./12.2.29.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 심방세동(NAF)
 - ① 정의: 혈액은 심방과 심실의 규칙성 있는 수축과 확장에 의해 심방에서 심실로, 심실에서 폐나 전신으로 순차적으로 이동하는 것이 정상적이다. 심방세동이란 심방이 규칙적으로 뛰지 않고 심방의 여러 부위가 무질서하게 뛰면서 분당 400~600회의 매우 빠른 파형을 형성하고 이로 인해 불규칙한 맥박을 형성하는 부정맥(불규칙한 맥박) 질환의 일종이다. 심방 세동은 일반인의 약 0.4~0.9%, 60세 이상에서는 2~4%, 70세 이상에서는 5%, 80세 이상에서는 약 12%에서 발견되는 비교적 흔한 부정맥으로 나이가 들수록 발생율이 증가한다. 고혈압, 판막 질환, 심부전 및 관상동맥 질환에서도 흔히 동반된다. 또한 스트레스, 음주, 만성 폐질환, 갑상선 기능 항진증, 카페인, 감염 및 각종 대사 장애에서도 발생할 수 있다
 - ② 치료: 심방 세동의 치료 목표는 증상을 호전시키고, 심장 기능을 회복하거나 보존하고, 뇌졸중과

같은 혈전 색전증을 예방하여 결국 심방 세동으로 인한 사망률을 줄이는 것이다. 이를 위해서는 다음과 같은 치료적 접근 방법들이 있다.

- i) 정상 리듬으로의 전환
- ii) 맥박수 조절
- iii) 전극도자 절제술
- iv) 인공심장 박동기
- v) 수술적 치료
- vi) 항응고 요법: 아스피린, 와파린, NOAC

● 심부정맥 혈전증(DVT)

① 정의: 하지의 정맥 내에 생긴 혈전 때문에 발생하는 질환으로 떨어져 나온 혈전이 우심방, 우심실을 거쳐 폐동맥으로 흘러가 폐동맥을 막으면 폐색전증을 유발할 수 있다. 오랜 기간 동안 침대에 누워 있거나, 외상을 입었거나 또는 혈전이 생기기 쉬운 여러 상황(악성 종양을 가진 환자 등)에 처해 있을 때, 하지의 정맥혈이 정체되어 심부(깊은 부위)의 정맥에 혈전이 생기는 것을 심부정맥 혈전증이라고 부른다.

② 치료: 폐동맥 색전증과 만성 정맥허혈을 예방하는 것이 심부정맥 혈전증 치료의 주된 목적이다. 이를 위해서는 혈전증에 대한 치료와 정맥압을 낮추는 치료를 병행하여야 한다. 또한 질병을 발생시킨 원인에 대한 치료도 필요하다. 부어 있는 다리를 심장 높이보다 올려주고 압박 스타킹을 착용시키며, 헤파린 또는 와파린 같은 항응고제 약물을 투여한다. 심부정맥 혈전증이 심한 경우에는 중재시술(혈전 제거술, 혈전 용해술)을 통해 빠른 시간 내에 혈전을 제거하여 막혀 있던 정맥의 혈류를 회복시킬 수 있다. 이러한 중재 시술은 증상을 완화시키고 장기적인 합병증을 예방할 수 있는 장점이 있다. 약제(와파린) 투여가 어렵거나, 금기인 환자, 약제(와파린) 투여 중에도 지속적으로 심부정맥 혈전증이 발생하면 하대정맥에 필터를 삽입하는 시술을 하기도 한다.

● 폐색전증(PE)

① 정의: 폐는 몸에 필요한 가스 교환 위하여 우심실로부터 나오는 폐동맥이 폐 전체에 걸쳐 분지되어 있으며 이후 모세혈관을 지나 가스 교환을 하고 난 후 폐정맥을 통해 좌심방으로 들어간다. 이때, 다리에 위치한 깊은 부위의 정맥(심부정맥)에 혈전(혈관 안에서 혈액이 부분적으로 응고된 것)이 생기고 이것이 우심방, 우심실을 경유하여 폐의 혈관으로 이동하여 폐의 혈관을 막은 상태를 폐색전이라 한다. 색전이라는 용어는 혈전이 혈관을 타고 이동하여 체내의 다른 혈관을 막아 일으키는 병적인 상태를 일컫는다.

② 급성 치료: 급성 폐색전증이 발생하였을 경우에는 금기가 없다면 비경구 항응고제(저분자 헤파린, 비분획 헤파린, 혹은 폰다파리녹스)를 비타민 K 길항제와 동시에 투여해야 한다. 이들 약제는 이미 생긴 혈전을 용해시키지는 않지만 추가적으로 형성되는 것을 막을 수 있고, 이렇게 추가적인 혈전 생성을 막으면 궁극적으로는 몸 안에 존재하는 섬유소 용해계가 작용하여 이미 존재하는 혈전 색전의 정도를 줄이게 된다.

③ 장기 치료: 입원 기간 중의 치료로 증상이 크게 호전된 환자라도 장기간의 유지 치료가 필요하다. 이는 비록 치료로 폐의 혈관을 막고 있던 색전들이 호전되었지만, 환자의 신체에 존재하는 혈전

을 만들 수 있는 경향 자체를 제거한 것은 아니기 때문이다. 폐 색전증은 퇴원 후 치료를 중단하면 재발이 흔하며, 치료를 유지하여 재발을 막는 것이 중요한 병이다. 퇴원 후의 치료는 장기간의 항응고 치료를 요하기 때문에 임신이나 암과 같은 경우가 아니라면 비타민 K 길항제로 전환한다. 비타민 K 길항제는 와파린(warfarin)이 가장 흔하다. 최근 개정된 미국의 진료 지침은 수술과 같은 가역적인 위험 요인에 의한 폐 색전증인 경우에는 3개월 동안 치료하며, 원인이 뚜렷하지 않은 특발성 폐 색전증인 경우에는 최소 3개월 동안 와파린 치료를 한 뒤, 위험성과 이득을 따져 장기 치료에 대해 고려하도록 하고 있으며, 출혈의 위험이 없다면 장기 치료를 할 것을 권고하고 있다. 또한, 원인 불명의 정맥 혈전 색전증이 두 번 발생하였다면 장기 치료를 하도록 권고하고 있다.

• 동 적응증의 치료제 현황

품목명	바이엘코리아 "자렐토정 2.5, 10, 15, 20mg"	한국베링거인겔하임 "프라다사 110, 150mg"	한국비엠에스제약 "엘리퀴스정 2.5, 5mg"	제일약품 "제일쿠마딘정"	사노피아벤티스 "크렉산주"
허가 일자	13.8.13./09.4.13./ 12.2.29./12.2.29.	11.2.18.	11.11.30./13.2.27.	85.5.28.	06.4.20.
주성분	1정 중 리바록사반(미세화) 2.5, 10, 15, 20mg	1정 중 다비가트란에텍실레 이트 110, 150mg	1정 중 아픽사반 2.5, 5mg	1정 중 와파린나트륨 5.0mg	1mL 중 에녹사파린나트륨 100mg
효능 효과	<ol style="list-style-type: none"> 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 정맥혈전색전증 예방 5. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥중후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방 2. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 4. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 	(정제) <ol style="list-style-type: none"> 1. 정맥혈전증의 예방 및 치료 2. 색전성 심방세동의 치료 3. 폐동맥색전증의 예방 및 치료 4. 관상동맥폐색의 보조제 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 외과 영역의 수술 후 발생하는 정맥의 혈전/색전 질환 예방 2. 혈액투석 시 체외 혈액순환 회로에서의 혈액 응고 방지 3. 폐색전증 유무와 상관없이, 심재성 정맥 혈전증의 치료 4. 아스피린과의 병용투여 : 불안정 협심증과 비Q파 심근 경색증(NQMI)의 치료 5. 다음의 급성내과 질환으로 활동부적 상태 환자에서의 심재성 정맥혈전 색전 질환 예방 <ol style="list-style-type: none"> 1) 심부전(NYHA class III or IV) 2) 급성호흡부전 3) 아래의 한가지 이상 정맥 혈전 색전의 위험인자가 동반된 급성감염 혹은 급성 류마티스 질환 <ul style="list-style-type: none"> - 75세 이상 - 암 - 정맥 혈전 색전 질환의 병력 - 비만 - 호르몬 치료

품목명	바이엘코리아 "자렐토정 25, 10, 15, 20mg"	한국베링거인겔하임 "프라다사 110, 150mg"	한국비엠에스제약 "엘리퀴스정 25, 5mg"	제일약품 "제일쿠마딘정"	사노피아벤티스 "크렉산주"
					- 심부전 - 만성 호흡부전 6. 급성 ST 분절상승 심근경색증(STEMI)의 치료, 경피적 관상동 맥중재술 시행여부와 관계없이 혈전용해제 와 병용 가능

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 다른 항응고제와 마찬가지로 출혈의 위험이 증가할 수 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

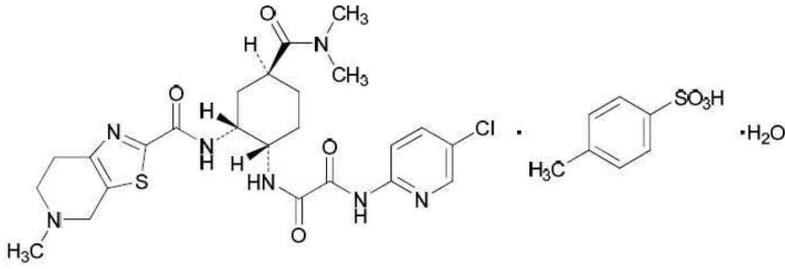
- 임상시험 승인 현황
 - ① 심방세동이 있는 피험자를 대상으로 하여 와파린과 비교하여 DU-176B의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위, 이중눈가림, 이중위약, 평행군, 다기관, 다국가 임상시험 - 심방세동에 있어서 차세대 Xa 인자의 효과적인 항응고 (ENGAGE-AF) (Protocol DU-173b-C-U301 TIMI-48, Version 8.0, 2008. 9. 15., Korean protocol version 1.0, 2008.10.28.)
 - 최초 승인: 임상관리과-954호, 08.12.15.
 - ② 증상을 동반한 심부정맥 혈전증 및/혹은 폐색전증이 있는 피험자를 대상으로 한 저 분자량 헤파린/와파린 대비 저분자량 헤파린/Edoxaban의 유효성과 안전성 평가를 위한 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 평행군, 다기관, 다국가 연구 (Protocol DU176b-D-U305 Version 5.0, 2012.4.16.)
 - 최초 승인: 임상관리과-301호, 09.12.31.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 에독사반토실산염수화물(일수화물)
- 화학명: *N*-(5-Chloropyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate
- 분자식: C₂₄H₃₀ClN₇O₄S·C₇H₈O₃S·H₂O(738.27)



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	<input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
<input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질	<input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험	<input checked="" type="checkbox"/> 중금속	<input checked="" type="checkbox"/> 기타)		
<input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	<input type="checkbox"/> 시성치 (<input type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비중	<input type="checkbox"/> 기타)	
<input checked="" type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질	<input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험
<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액				
제제시험					
<input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험	<input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험	<input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험			
<input type="checkbox"/> 금속성이물시험	<input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험	<input type="checkbox"/> 무균시험	<input type="checkbox"/> 미생물한도시험		
<input type="checkbox"/> 불용성미립자시험	<input type="checkbox"/> 불용성이물시험	<input type="checkbox"/> 알코올수시험	<input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험		
<input type="checkbox"/> 점착력시험	<input type="checkbox"/> 형상시험				

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 원개발사의 안정성 자료 제출

<15mg 제제>

시험명	온도 (°C)	습도 (%RH)	배치 수	보존형태	보존기간	비고
-----	---------	----------	------	------	------	----

장기	25	60	3배치	Al/Al	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-기준에 적합함
중간	30	75			0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-기준에 적합함
가속	40	75	3배치	PVC/Al	0, 1, 3, 6개월	-기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

<30mg 제제>

시험명	온도 (°C)	습도 (%RH)	배치 수	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	3배치	Al/Al	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-기준에 적합함
중간	30	75			0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-기준에 적합함
가속	40	75	3배치	PVC/Al	0, 1, 3, 6개월	-기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

<60mg 제제>

시험명	온도 (°C)	습도 (%RH)	배치 수	보존형태	보존기간	비고
장기	25	60	3배치	Al/Al	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-기준에 적합함
중간	30	75			0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월	-기준에 적합함
가속	40	75	3배치	PVC/Al	0, 1, 3, 6개월	-기준에 적합하며, 유의적 변화 없음

- 가속시험자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 상기 안정성시험 자료를 근거로 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.1.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 랫트와 cynomolgus 원숭이에서는 유의한 독성이 나타나지 않았음
- 대략적인 치사 용량은 수컷 및 암컷 랫트에서 2000mg/kg을 초과하였고 암컷 cynomolgus 원숭이에서 400mg/kg을 초과하였음

- 200 및 400mg/kg을 투여한 cynomolgus 원숭이에서 PT 및 APTT의 연장, factor Xa 활성의 감소는 제 2일(투여 후 1일)에 명백하였고, 이는 대부분 시험 성분의 약리적 활성에 의한 것이었음. 400mg/kg을 투여한 원숭이 1마리에서 제 2일에 혈소판 수가 일시적으로 감소하였음

4.1.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫트에 대한 4주간의 반복투여독성시험에서 NOAEL은 수컷 랫트에서 18 mg/kg/day, 암컷 랫트에서 60 mg/kg/day였음. 랫트에 대하여 26주의 반복 경구 투여 후 4주의 회복 기간을 둔 독성 시험에서 투여와 관련된 독성은 없었고 수컷 및 암컷 랫트에서 NOAEL은 54 mg/kg/day였음
- cynomolgus 원숭이에 대한 4주간의 반복투여독성시험에서 NOAEL은 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이에서 30mg/kg/day였으며 13주간의 반복 경구 투여 독성 시험에서 NOAEL은 수컷에서 54mg/kg/day, 암컷에서 18mg/kg/day였음. 52주간 반복 경구 투여 후 13주간 회복 기간을 둔 독성 시험에서 NOAEL은 수컷과 암컷에서 5 mg/kg/day였음

4.1.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 에독사반토실산염수화물은 세균 복귀 돌연변이 시험에서 유전자 돌연변이유발성이 없었으나 Chinese hamster lung (CHL) 세포 및 인체 림프구를 이용한 in vitro 시험에서 각각 약물이 침전되는 농도로 1일 60mg/day 용량을 투여하였을 때 Cmax에 근거한 임상 노출의 각각 약 3600배 및 900배에 해당하는 1250 µg/mL 이상(대사적 활성 조건) 및 313 µg/mL 이상(대사적 활성 또는 대사적 비활성 조건)에서 염색체 이상이 관찰되었음
- 인체 림프구를 이용한 in vitro 소핵 시험, 랫트와 cynomolgus 원숭이에 대한 in vivo 골수 소핵 시험, 랫트에 대한 간 소핵 시험, 또는 랫트 간에서의 unscheduled DNA 합성에서 유전독성을 나타내지 않았음
- 이러한 in vitro 및 in vivo 시험에서 염색체 이상 또는 DNA 손상을 나타내지 않아 에독사반토실산염수화물은 인체에서 유전 독성 위험을 나타내지 않는 것으로 판단됨

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 랫트에 대한 수태력 및 초기 배아 발달 시험에서 1000 mg/kg/day 용량까지 수컷 또는 암컷 생식 또는 초기 배아 발달에 대한 영향은 없었음

4.2.4.2. 배·태자발생시험

- 랫트에 대한 배태자 발달 시험에서 300mg/kg/day 투여 시 모체의 질출혈 및 착상 후 소실의 증가가 발생하였음. 모체의 일반 독성, 생식, 착상자의 발달에 대한 NOAEL은 100 mg/kg/day였음
- 토끼에 대한 배태자 발달 시험에서 모체 독성 즉, 질 출혈, 유산 및 사망, 착상 후 소실과 태자 중량 감소를 포함한 태자 독성이 200~600mg/kg/day에서 발생하였음. 모체의 일반 독성 및 생식, 착상자의 발달에 대한 NOAEL은 60 mg/kg/day였음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 랫트의 모체 기능을 포함한 주산기 및 수유기 발달에 대한 시험에서 모체의 일반 독성에 대한 NOAEL은 30 mg/kg/day였고, 모체의 생식 및 차산자의 발달에 대한 NOAEL은 10 mg/kg/day 였음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 랫트에 대한 성장기 독성 시험에서 20mg/kg/day 용량까지 생후 발달 및 성장, 장기 발달, 골격 발달 또는 성적 성숙에 영향을 미치지 않았음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 마우스에 대한 2년간의 발암성 시험이 50, 150, 500 mg/kg/day 용량으로 실시한 결과, 암수 모두 신생물(조직 증식 또는 종양)의 증가는 없었음. 따라서 마우스에서 발암성을 나타내지 않았음
- 랫트에 대한 2년간의 발암성 시험을 수컷에 대하여 60, 200, 600 mg/kg/day, 암컷에 대하여 50, 100, 200 mg/kg/day로 실시한 결과, 시험약을 투여한 랫트에서 대조군 랫트에 비해 신생물 발생의 약물과 관련된 증가는 없었음. 따라서 랫트에서 발암성을 나타내지 않았음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 항원성, 면역 독성, 의존성 시험

- 에독사반토실산염수화물의 항원성, 면역 독성, 약물의존성에 대하여, 표준 비임상 및 임상 시험에서 관련된 영향이 관찰되지 않아, 이러한 평가 변수와 연관된 독성시험(endpoint-related dedicated toxicology studies)은 실시하지 않았음

4.2.6.2 대사체 독성시험

- 인체 특이적 대사체 D21-2393의 독성을 평가하기 위해, 랫트에 대한 반복투여독성 시험, in vitro 및 in vivo 유전 독성 시험, 랫트에 대한 배태자 발달 독성 시험을 실시하였음. 랫트에 대한 2주 및 13주 반복 경구 투여 독성 시험에서 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았고, 따라서, NOAEL은 2주간 투여군의 수컷 및 암컷에서 2000 mg/kg/day, 13주간 투여군의 수컷 및 암컷에서 600 mg/kg/day였음
- D21-2393은 세균 복귀 돌연변이 시험에서 유전자돌연변이 유발성이 없었으며 1250 µg/mL 이상에서 CHL 세포 내 염색체 이상을 유도하였으나 인체 림프구에서는 이러한 이상을 나타내지 않았음. 따라서 CHL 세포에서 관찰된 다배수체 유도는 임상적으로 관련이 없는 것으로 판단되었음. 또한, D21-2393은 2000mg/kg/day까지 단회 투여 또는 14일간 반복 투여한 랫트의 골수에서 유전 독성을 나타내지 않았음. 이러한 결과에 근거하여 D21-2393은 인체에 유전 독성 위험을 나타내지 않는 것으로 판단됨
- 랫트에 대한 배태자 발달 시험에서 D21-2393은 투여와 관련된 독성은 없었고 모체의 일반 독성 및 생식, 그리고 차산자의 발달에 대한 NOAEL은 1000 mg/kg/day였음. 대사체인 D21-2393을 직접 투여한 랫트에 대한 성장기 독성 시험에서, 200mg/kg/day까지의 용량에서 수유기 발달 및 성장,

장기 발달, 골격 발달 또는 성적 성숙에 대한 유해한 영향은 없었음

- 뇨와 분변으로 회복되는 D21-3231의 총량은 랫트에서 용량의 8.7%인 반면 인체에서는 1.85%에 불과함. 2-Amino-5-chloropyridine은 에독사반이 랫트에서 주요 대사체인 D21-3231로 가수분해 대사될 때 일부로 유리될 수 있는 분자 조각이며 랫트에서 대사에 의한 2-amino-5-chloropyridine의 잠재적 노출은 동일 용량 수준에서 인체에 비해 4.7배 더 높을 것으로 예상할 수 있음. MTD(즉, 에독사반의 인체 권장 용량보다 12.2 내지 23.2배 더 높은 평균 에독사반 AUC_{0-24h})를 초과한 용량으로 에독사반 토실산염 수화물을 투여한 랫트의 발암성 생분석 결과, 음성을 나타내었으므로 2-amino-5-chloropyridine 대사체와 관련된 환자에 대한 발암성 위험은 무시할 수 있을 수준으로 판단됨
- D103-2684 (tetrahydrothiazolopyridine ring의 5 위치에 N-oxide 대사체)는 랫트의 담즙 및 간에서 확인되었고, cynomolgus 원숭이의 혈장과 뇨에서도 확인되었음. N-oxide는 잠재적 발암원에 대한 구조적 위험이 있는 것으로 간주되나 에독사반토실산염수화물의 발암성을 랫트에 대한 중간 기간 발암성 생분석, 표준 2년간 마우스 및 랫트에 대한 발암성 시험에서 평가한 결과, 이 시험들로부터 발암성의 증거는 없었음

4.2.6.3 유연물질 독성시험

- 주요 불순물은 에독사반 합성의 중간 물질인 DHO으로 현재 사용되는 합성법에 의해 생산되는 약 성분에서 DHO의 양은 0.07% 이하이며 이는 식별 역치(0.10%)보다 낮음. 기타 불순물은 0.06% 이하였음. 따라서, 불순물에 대한 특별한 시험은 관련된 ICH Q3A 및 Q3B 가이드라인에 따라 실시되지 않았고 대부분의 에독사반 토실산염 수화물 불순물의 잠재적 독성은 비임상 독성 시험의 일부로 평가되었음

4.2.6.4 광 안전성 및 안 기능 독성시험

- 에독사반은 안구 및 피부 조직으로 분포하고, pigmented 랫트에서 멜라닌에 결합하였으며 290 nm 보다 높은 광 파장에서(λ_{max} : 292 nm) 일부 흡수를 나타내어 광 안전성 및 안 기능 연구를 실시하였음
- 광독성 가능성은 CHL 세포에서 in vitro 광염색체 이상 시험과 BALB/3T3 세포에서 in vitro 광독성 시험을 통해 평가되었고 그 결과, 에독사반토실산염수화물은 이 두 시험 모두에서 어떠한 광독성 가능성도 나타내지 않았음
- 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이에게 15mg/kg/day를 투여한 39주간의 안 기능 시험에서 이 약은 안 기능 파라미터에 어떤 영향도 나타내지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫트에 대한 반복 투여 경구 독성 시험에서 랫트의 체장, 폐, 흉선에서 국소 출혈성 병소가 약간 관찰되었고 cynomolgus 원숭이에 대한 반복 경구 투여 독성 시험에서 출혈성 소견 및 빈혈이 관찰되었음. 이러한 결과들은 에독사반토실산염수화물의 항응고 작용(주요 약리 작용)과 관련이 있는 것으로 생각됨
- cynomolgus 원숭이에 대한 이 약의 약리 활성은 인체에서와 동등하므로 출혈 위험에 대한 안전역

은 cynomolgus 원숭이와 인체 간의 노출을 비교하여 평가할 수 있음. cynomolgus 원숭이에 대한 52주간의 반복투여독성시험의 NOAEL에서 평균 AUC0-24h 값은 에독사반 최대 권장 임상 용량인 60mg으로 투여한 인체에서의 노출보다 약 2.1배 더 높았음. 따라서 임상 용량에서의 안전성은 충분히 확보될 것으로 예상되어짐

- 유전 독성 평가를 위한 다양한 in vitro 및 in vivo 시험에서 염색체 또는 DNA에 대한 손상이 없었으므로 에독사반토실산염수화물은 유전 독성 위험이 없을 것으로 보여짐
- 발암성 시험에서 마우스(수컷 및 암컷에서 500mg/kg/day)와 랫트(수컷에서 600/400mg/kg/day, 암컷에서 200mg/kg/day) NOAEL에서 평균 AUC0-24h 값은 에독사반의 최대 권장 임상 용량인 60mg으로 투여한 인체에서의 노출보다 각각 약 3.4 내지 6.9배(전체 혈장 농도에 근거) 및 12.2 내지 23.2배 더 높았음. 따라서 임상 용량에서의 발암성 위험은 낮을 것으로 보여짐
- 임신 기간 중 경구 항응고제 와파린의 투여는 비타민 K 전환의 저해를 통한 연골 형성 이상증 또는 태자 출혈로 인한 선천적 기형을 유도하는 것으로 보고되었으나 에독사반토실산염수화물은 태자 출혈이나 최기형성을 나타내지 않았음. 랫트와 토끼에서 배태자 독성(착상 후 소실 및/또는 낮은 태자 체중)에 대한 안전역은 mg/m²으로 총 체표면적에 근거하여, 최대 권장 임상 용량인 60mg보다 각각 약 16.2배 및 19.5배 높았음. 에독사반은 30mg/kg/day까지의 용량에서 모체의 분만 및 수유에 영향을 미치지 않았고, F1 차산자의 발달 및 생식 기능에 영향을 미치지 않았음. 이러한 결과들을 근거로 에독사반토실산염 수화물은 임신 중 모체 출혈을 제외하고 상대적으로 높은 경구 용량에서 모체의 일반 독성 및 생식에 또는 차산자의 발달에 유의한 영향을 나타내지 않는다고 보여짐, NOAEL에서의 평균 AUC0-24h 값은 최대 권장 임상 용량인 에독사반 60mg을 투여한 인체에서의 노출에 비해 약 1.7배였음. 그러나 임신한 랫트에 대한 약동학 시험에서 에독사반은 태반을 통과하였고, 태자 조직에 분포하였으며 유즙으로 이행되었고 임신한 여성에서의 에독사반에 대한 안전성 정보는 없으므로, 임신한 여성 또는 가임 여성에 대한 에독사반의 사용은 잠재적인 임상적 유의성이 출혈의 위험을 상회하는 경우에만 권장됨
- 에독사반토실산염수화물은 안구 및 피부를 포함한 멜라닌 함유 조직에 대한 유해한 영향을 일으킬 가능성이 낮다고 보여짐
- 인체 특이적 대사체인 D21-2393의 독성을 랫트에 대한 반복투여독성시험, in vitro 및 in vivo 유전 독성 시험, 랫트에 대한 배태자 발달 독성 시험에서 평가한 결과, 랫트에 대한 최대 2000mg/kg/day 및 600mg/kg/day까지의 2주 및 13주간 반복투여독성시험에서 임상적으로 관련된 유해한 영향은 없었음. 랫트에 대한 13주간의 반복투여독성시험의 NOAEL에서 평균 AUC0-24h 값은 최대 권장 임상 용량인 에독사반 60mg을 투여한 인체에서의 D21-2393 노출에 비해 약 11.1배 내지 36.3배 더 높았음. 또한 D21-2393은 유전독성 위험의 소견을 보이지 않았음. 생식 및 발달 독성 시험에서 D21-2393은 1000 mg/kg/day까지의 용량에서 수태력 및 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았고 D21-2393을 직접 투여한 랫트에 대한 성장기 독성 시험에서 D21-2393은 200mg/kg/day까지 출생 후 발달 및 성장, 장기 발달, 골격 발달 또는 성적 성숙에 영향을 미치지 않았음. 따라서 대사체 D21-2393은 인체에서 특이적인 독성의 위험을 나타내지 않을 것으로 예상됨
- 에독사반은 설치류와 비설치류 중에서 약리적으로 매개된 출혈을 제외하고 독성학적으로 유의한 표적 장기 영향이 관찰되지 않았다는 점에서 비임상 자료를 근거로 권장 1일 용량(60mg)의 임상적

사용을 뒷받침한다고 보여짐

5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 에독사반 토실산염 수화물은 경쟁적 및 선택적으로 인체 factor Xa를 저해하였으며, 저해 상수는 (Ki) 0.561 nM이었음
- 에독사반 토실산염 수화물은 인체 혈장의 응고 시간을 농도 의존적으로 연장시켰음. 프로트롬빈 시간(prothrombin time [PT]), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time [APTT]) 및 트롬빈 시간을 2배로 하는데 필요한 농도는 각각 0.256, 0.508, 4.95 μ M이었음. 항응고제 활성의 효력은 다음 순서와 같음(PT > APTT > 트롬빈 시간)
- 에독사반의 항혈전 작용은 5개의 혈전증 모델(정맥 혈전증, 정맥 울혈 혈전증, 동정맥[A-V] 선트, 파종 혈관내 응고 [disseminated intravascular coagulation (DIC)], 정맥 혈전증 치료 모델)을 이용하여 in vivo에서 연구한 결과, 용량 의존적으로 정맥 혈전증을 저해하였음
- D21-2393, D21-1402-0201, 및 D21-2135-0101은 에독사반의 활성 대사체이며 항응고제 작용은 인체 및 랫트 혈장에서 에독사반 토실산염 수화물과 동등하였음
- 랫트 꼬리 출혈 모델에서 단회 에독사반 토실산염 수화물 10 및 20 mg/kg의 경구 투여, 와파린 나트륨 0.20mg/kg의 4일간 반복 투여(유지 용량으로), 에녹사파린 나트륨 3200 IU/kg의 단회 피하 투여는 출혈 시간을 유의하게 연장시켰음. 출혈 시간을 2배로 하는데 필요한 용량(BT2) 대 ED50의 비로 계산된 치료 계수(therapeutic index)(BT2/ED50)는 에독사반 토실산염 수화물에서 10.5보다 컸고, 와파린나트륨 및 에녹사파린나트륨에서 각각 1.3 및 3.4였음

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 중추신경계: 에독사반토실산염수화물은 최대 200mg/kg 용량으로 마우스 또는 cynomolgus 원숭이에게 투여하였을 때, 중추 신경계에 영향을 미치지 않았음(일반 신체 상태 및 행동, 자발 운동 활성, 운동 협응, 또는 체온). 마우스에 에독사반토실산염수화물을 200mg/kg 용량까지 투여한 결과, 전기 쇼크 또는 펜틸렌테트라졸로 유도된 발작 역치에 영향을 미치지 않았음
- 심혈관계: hERG assay에서 20 μ g/mL까지의 농도는 relative peak tail current(hERG potassium channel current)에 영향을 미치지 않았고(20020444) 분리된 기니 피그 심실 유두근의 활동 전위 지속 기간에도 영향을 미치지 않았음. 또한 의식이 있고, 제한되지 않은 cynomolgus 원숭이에서 최대 200mg/kg 용량까지 혈압, 심박수, 심전도 파라미터 또는 혈장 히스타민 농도에도 영향을 미치지 않았음. 이러한 결과들은 이 약이 인체에서 QT 간격을 연장시킬 가능성이 희박함을 시사함
- 호흡계: 에독사반 토실산염 수화물은 200 mg/kg까지의 용량에서 의식이 있고, 제한되지 않은 cynomolgus 원숭이에서 호흡계에 영향을 미치지 않았음(호흡율, 혈중 pH혈중 가스, 또는 헤모글로빈 산소 포화도)
- 신기능: 에독사반토실산염수화물은 최대 200mg/kg까지의 용량에서 식염수 부하 랫트에서 신기능에 영향을 미치지 않았음

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.3.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 에독사반 토실산염 수화물 (0.3 mg/kg 내지 10 mg/kg)을 수컷 랫트에게 단회 경구 투여 후, Cmax 및 투여 후 24시간까지 혈장 에독사반 농도-시간 곡선하 면적(AUC0-24h)은 용량 비례적으로 증가하였음
- 에독사반 토실산염 수화물을 (0.3 mg/kg 내지 10 mg/kg) 수컷 cynomolgus 원숭이에게 단회 경구 투여 후, 혈장 에독사반 농도는 1.13h 내지 3.25h에 Cmax에 도달하였으며, 이후 감소하여 t1/2 는 1.55 h 내지 6.59 h였음. Cmax 및 AUC0-24h 는 일반적으로 용량 증가에 따라 증가하였으나, 그 증가는 더 높은 용량에서(1mg/kg에서 10mg/kg) 용량 비례적 증가보다는 낮았음
- 절대 생체 이용률 범위는 0.3mg/kg 내지 1mg/kg을 투여하였을 때, 랫트에서 38.9%~40.6%, cynomolgus 원숭이에서 53.6%~55.6%였음
- 14C-에독사반토실산염수화물을 수컷 랫트에게 14일간 3 mg/kg/day 용량으로 반복 투여한 후, 혈장 방사능의 Cmax 및 AUC는 1일과 14일 사이에 유의한 차이가 없었음. 랫트에 대한 독성 동태 시험에서, 2주간 54mg/kg/day로 반복 경구 투여한 결과, 1일과 14일 사이에 에독사반의 혈장 농도를 두드러지게 변화시키지 않았음. 원숭이에 대한 4주간의 독성동태 시험에서 반복 투여 시 혈장 에독사반 농도는 증가하지 않았음

5.3.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- albino 랫트에게 14C-에독사반토실산염수화물의(3 mg/kg, Label A) 단회 경구 투여 후, 최대 방사능은 대장을 제외한 모든 조직에서 투여 후 1시간에 관찰되었음. 최고 방사능 수준은 소장, 위, 방광, 신장, 간에서 혈장보다 6에서 24배 더 높았으며 이와 대조적으로 뇌에서의 최고 방사능은 매우 낮아, 혈장에 비해 20배 더 낮았음
- cynomolgus 원숭이에게 14C-에독사반토실산염수화물(1 mg/kg, Label A)을 단회 경구 투여한 후 336시간에 대뇌, 심장, 폐, 골격근, 지방, 고환, 부고환에서의 방사능은 5 ng eq./g 이하인 반면, 혈중 방사능은 2.8 ng eq./mL였음. 최고 수준의 방사능은 안구와 피부에서 확인되었고, 이는 멜라닌 함유 조직에 대한 결합력을 시사함
- 인체 혈장 내 주요 대사체이며 인체 특이적 대사체인 D21-2393의 조직 분포는 14C-D21-2393 단회 정맥 투여 후 성숙한 albino 랫트에서 투여 후 15분에 최고 방사능 농도가 간에서 확인되었고 두 번째로 높은 농도는 신장에서 확인되었으며 둘 다 혈액에 비해 높았음. 갓 태어난 및 성장기 랫트 (생후 4일 및 3주령)의 혈액 및 조직에서는 성숙한 랫트에 비해 더 높은 방사능 농도를 나타내었고 멜라닌 함유 조직에 대한 결합이 관찰되었음
- pigmented 랫트에 14C-에독사반토실산염수화물(3 mg/kg, Label A)을 단회 경구 투여한 후, 안구의 방사능은 96시간 이후로 서서히 감소하였고 336시간에 혈액 또는 기타 조직에 비해 여전히 더 높았음. 안구의 방사능에 대한 t1/2 는 길었으며(약 260 h) 이는 에독사반 및/또는 그 대사체가 멜라닌 함유 조직에 대한 결합력을 나타낸다는 것을 시사함
- 14C-에독사반토실산염수화물(Label A)을 이용하여 에독사반의 in vitro 혈장 단백질 결합을 평가한 결과, 랫트에서 31.6%~34.5%, 개에서 44.9%~46.4%, cynomolgus 원숭이에서 48.0%~ 50.2%, 인체에

서 54.3%~56.6%였음. 14C-D21-2393을 이용하여 인체 혈장 내 주요 대사체인 D21-2393의 in vitro 혈장 단백질 결합은 랫트에서 71.2%~74.9%, 인체에서는 80.0%~81.9%였음

- 14C-에독사반토실산염수화물(Label A)을 이용한 혈구로의(in vitro) 분포 비율은 랫트에서 56.3%~57.8%, 개에서 52.3%~55.4%, cynomolgus 원숭이에서 38.0%~38.2%, 인체에서 45.7%~ 47.4%였음
- 14C-에독사반 토실산염 수화물 (3 mg/kg, Label A)을 임신한 랫트에게 단회 경구 투여한 후, 방사능은 태반을 통과하였고, 태자의 조직으로 분포되었음

5.3.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 에독사반의 in vivo 대사 프로파일을 랫트와 cynomolgus 원숭이에서 연구한 결과, 랫트 및 원숭이의 뇨와 분변에서 에독사반의 모체 외에 D21-2135, D21-1402, D21-3221, D21-3231, D103-2684 가 확인되었음.
- 랫트 혈장에서, 미변화 에독사반은 주요 방사능 종으로 경구투여 후 1시간과 4시간에 각각 혈장 방사능의 50.9% 및 52.7%를 차지하였음. 에독사반은 랫트의 뇨, 분변, 담즙에서 주요 방사능 성분으로, 방사능의 각각 70.7%, 69.7%, 35.5%를 차지하며, 투여 후 24시간까지 각각으로 용량의 17.9%, 44.6%, 8.3% 회복되었음
- cynomolgus 원숭이의 혈장에서, 미변화체 에독사반은 주요 방사능 종으로, 투여 후 2시간과 4시간에 방사능의 각각 60.7%와 56.0%를 차지하였으며 전체적으로 용량의 23.2% 및 13.5%가 뇨(0 h ~ 48 h) 및 분변(0 h ~ 72 h)에서 미변화 에독사반으로 회복되었음
- 인체에서 D21-2393은 대사체들 중에서 가장 높은 노출을 나타내었으며 에독사반의 AUC 비율은 약 10%였음. D21-2393은 랫트나 cynomolgus 원숭이의 혈장에서 검출되지 않았음
- D21-2393 은 랫트와 원숭이의 혈장에서 형성되지 않았지만, 인체에서는 주요 혈장 대사체였음. 이러한 대사 경로는 인체 특이적이었고 이는 human carboxylesterase 1(CES1)이 사람의 간에서 에독사반을 D21-2393으로 대사시키는 것을 촉매한다는 것을 의미함
- 랫트 또는 cynomolgus 원숭이의 뇨 검체에 β -glucuronidase /arylsulphatase를 추가한 결과, 고속 액체 크로마토그래피-라디오 크로마토그램이 변하지 않았고 이를 통해 glucuronidation 또는 sulfation이 랫트와 cynomolgus 원숭이에서 에독사반의 대사 또는 배설을 담당하지 않음을 확인하였음

5.3.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 랫트 (3 mg/kg, Label A) 및 cynomolgus 원숭이(1 mg/kg, Label A)를 대상으로 14C-에독사반토실산염수화물을 단회 경구 투여한 결과, 랫트에서는 투여한 방사능의 95% 이상이 투여 후 24시간까지 배설되었고 168시간까지 용량의 72.5%, 24.8%, 0.3%가 각각 분변, 뇨, 호흡으로 배설되었음. cynomolgus 원숭이는 방사능의 대부분이 투여 후 96시간까지 분변과 뇨로 배설되었고 336시간까지 투여한 방사능의 51.0% 및 42.0%가 분변과 뇨로 각각 배설되었음
- 담관 삽관한 랫트에게 14C-에독사반토실산염수화물(3 mg/kg, Label A) 단회 경구 투여 후, 방사능 용량의 24.9%가 48시간까지 담즙으로 배설되었음. 또한 담즙으로 투여한 방사능의 24% 이상이 흡수된 바, 이는 담즙으로 배설된 14C-에독사반 및 그 대사체의 일부가 재흡수될 수 있음을 의미함

- 수유 중인 랫트에게 14C-에독사반토실산염수화물(3 mg/kg, Label A)을 단회 경구 투여한 후, 유즙 내에 방사능의 수준은 투여 후 1시간에 894.20 ng eq./mL였고 이후 시간의 경과에 따라 감소하여 48시간에 53.54 ng eq./mL에 도달하였음. 모체에서 방사능의 혈장 수준은 투여 후 1시간에 321.26 ng eq./mL였고 이후 시간의 경과에 따라 감소하였음. 시험한 모든 시점에 유즙 내 방사능의 수준은 혈장에 비해 더 높았음

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 에독사반 토실산염 수화물은 경쟁적 및 선택적으로 인체 factor Xa를 저해하였으며 factor Xa, 활성화 인자 V, Ca²⁺, 인지질로 구성된 prothrombinase complex의 단백질분해효소 활성도 저해하였음. 또한 에독사반 토실산염 수화물은 인체 혈장의 응고 시간을 연장시켰음. 따라서 에독사반 토실산염 수화물은 factor Xa 활성을 저해하여 항응고 작용을 나타내는 것으로 보여짐
- 랫트 정맥 혈전 모델 및 랫트 정맥 혈전증 치료 모델에서 에독사반은 와파린 나트륨 및 에독사파린 나트륨과 유사하게 용량 의존적으로 정맥 혈전증을 감소하고 예방하였음. 이러한 결과를 근거로 에독사반 토실산염 수화물이 인체에서 강한 항혈전 작용을 나타낼 것으로 예상됨
- 랫트 꼬리 출혈 모델에서 에독사반토실산염수화물, 에독사파린나트륨, 와파린나트륨은 출혈 시간을 유의하게 연장시켰으며 치료 계수는(BT2를 항혈전 ED50으로 나눈 값) 에독사반토실산염수화물이 10.5 이상인 반면, 와파린나트륨에서 1.3, 에독사파린나트륨에서 3.4였음. 이러한 결과는 에독사반 토실산염 수화물이 출혈 이상을 나타낼 가능성이 낮음을 시사함
- 에독사반토실산염수화물은 200mg/kg까지의 단회 경구 용량 또는 20 µg/mL까지의 농도에서 중추 신경계, 심혈관계, 호흡계 또는 신기능에 영향을 미치지 않았음. 따라서 임상적으로 관련된 영향을 나타내지 않을 것으로 예상됨
- 다양한 종의 동물 및 인체에서 에독사반은 전반적으로 낮은 혈장 단백질 결합을 보였으며 이는 이 약이 혈장 단백질 결합을 통해 다른 약물과 상호작용할 가능성이 낮을 것임을 의미함
- 랫트와 cynomolgus 원숭이의 혈장에서 미변화 에독사반은 우세한 방사능 성분이었으며 이는 에독사반이 주로 투여 후 미변화 성분으로 배설됨을 시사함. 따라서 대사가 에독사반의 클리어런스에 미치는 영향이 경미하며 약물 대사 효소의 저해가 약동학에 영향을 미칠 가능성이 낮을 것임을 의미함
- D21-2393은 약리적으로 활성이 있고 인체 혈장 내 에독사반의 주요 대사체였으며 건강한 성인에서 총 에독사반 노출의 10% 미만을 차지하였음. 그러나 D21-2393은 랫트나 cynomolgus 원숭이의 혈장에서 검출되지 않은 바, 이 대사체는 인체 특이적인 것으로 판단됨
- 에독사반과 그 대사체는 뇨, 담즙(랫트에서만 시험됨) 및 분변으로 배설되었고 담즙으로 배설된 에독사반 및 그 대사체의 일부가 랫트에서 재흡수되었음. 임신한 랫트에서 에독사반은 태반을 통과하여 태자 조직에 분포하였고 수유 중인 랫트에서는 유즙으로도 분비되었음

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출된 임상자료가 유럽 EMA 허가 신청 시 제출된 자료임을 입증하는 공증서 제출
- 유럽의 최신 허가사항 제출
- 2건의 핵심 임상시험에 대해 각각의 국내 임상시험기관을 수시 점검한 결과, 적합함(임상제도과-5803호, 16.6.25.)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 59건, 1상 48건, 2상 5건, 3상 6건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험
 - ① ‘비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소’: ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)
 - ② ‘심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소’: Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
생물약제학 시험							
1상	PRT004	원위 소장 및 상행 결장으로부터 에독사반의 흡수를 평가	공개 무작위 단회투여	건강한 남성 8명	<ul style="list-style-type: none"> • 단회투여 • A: 에독사반 30mg 2정 경구 투여 • B: Enterion 캡슐을 통해 원위 소장으로 분말 제형 투여 • C: Enterion 캡슐을 통해 상행 결장으로 분말 제형 투여 • D: Enterion 캡슐을 통해 상행 결장으로 액제 투여 	<ul style="list-style-type: none"> • 에독사반의 혈중 및 뇨중 농도 • PT, INR, aPTT 	<ul style="list-style-type: none"> • 혈중 최고 농도 및 총 노출과 뇨로 배설된 미변화체의 양은 A군이 B,C,D 군에 비해 유의하게 더 높았음 • B, C, D군의 노출 (AUCt)은 A군 대비 각각 15.5%, 7.4%, 및 6.4% 정도였음 • B군의 혈중 최고농도 및 총 노출은 동일한 제형을 상행 결장으로 전달한 C군에 비해 약간 더 높았음 • C군과 D군은 혈중 최고 농도 및 총 노출이 유사하였음 • 에독사반을 정제로 경구 투여할 때보다 원위 소장 또는 상행 결장에 전달하였을 때 Tmax는 더 길었고 변동성이 훨씬 더 컸음 • A군은 에독사반 투여 후 PT, INR 및 aPTT 값이 증가하였으나 다른 투여군은 투여 전 후에 유사하

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
							였음. 이는 낮은 혈장 농도와 관련이 있음
1상	PRT013	푸마르산 과 병용 투여 시 상행결장으로 부터 에독사반의 PK 평가	공개 무작위 단회투여 2way 교차시험	건강한 남성 10명	· 단회 투여 · A: 에독사반 30mg 경구 투여 · B: Enterion 캡슐을 통해 50mg 푸마르산을 포함한 과립제형을 상행결장으로 투여	· 에독사반의 혈중 및 뇨중 농도 · PT, INR, aPTT	· 에독사반의 혈중 최고농도 및 총 노출은 A군이 B군에 비해 훨씬 더 높았음 · B군의 혈중 최고농도 및 총 노출은 (AUClast) A군 대비 각각 4%와 12.6%에 해당함 · Tmax는 B군이 A군에 비해 더 길었고, 변동성도 더 컸음 · 따라서 결장으로부터의 흡수가 상부 위장관으로부터의 흡수에 비해 훨씬 더 낮음 · PT, INR 및 aPTT에 대한 증가 크기는 A군에서 더 컸으며 B군에 비해 훨씬 이른 시점에 나타났음
1상	U139	절대생체이용률 평가 및 정맥(IV) 투여한 에독사반에 대한 퀴니딘과의 약물 상호작용 평가	공개 무작위 교차	건강한 성인 36명	· A: 공복 시 에독사반 30mg 2정을 경구 투여 · B: 에독사반 30mg/30분 IV로 단회투여 · C: 퀴니딘 300mg을 매 8시간 간격으로 4일간 투여(-1일 ~ 3일) + 에독사반 30mg/30분 IV로 단회 투여(1일)	· 에독사반의 혈중 농도	· 공복 시 에독사반의 절대 생체이용률은 약 62%였음 · 경구 및 IV 투여 후 에독사반의 클리어런스는 유사하였으나, 경구 투여 후 반감기는 더 길었음 · 말기(terminal phase)와 관련된 분포 용적은 IV에 비해 경구 투여 시 훨씬 더 높았으며, 이로 인해 더 긴 반감기를 나타내었음 · 퀴니딘과 에독사반 병용 투여 시 에독사반의 AUC는 35% 증가하였고, Cmax는 유사하였으며, CL 및 CL _R 은 약 25% 감소하였음
1상	PRT001-SAD	건강한 남성에서 에독사반 단회 투여 시 내약성, 안전성 평가	공개 무작위 교차 단회	건강한 남성 96명 (군당 12명)	· A~F 군은 에독사반 5, 30mg 제형을 이용하여 단회 경구투여 · A: 공복 시 에독사반 10mg 정제 또는 위약	· 에독사반의 혈중 및 뇨중 농도, 혈장단백질 결합 · PT, INR, aPTT, Anti-Xa	· 공복 시 이 약은 150mg까지 내약성이 좋았으며 식후 투여 시 60mg에서도 내약성이 좋았음. 또한 액

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
		및 식이영향 평가			· B: 공복 시 에독사반 30mg 정제 또는 위약 · C: 공복 또는 고지 방식이 후 에독사반 60mg 정제 또는 위약 · D: 공복 시 에독사반 90mg 정제 또는 위약 · E: 공복 시 에독사반 120mg 정제 또는 위약 · F: 공복 시 에독사반 150mg 정제 또는 위약 · H: 공복 시 에독사반 60mg 액제/정제 또는 위약	activity	제로 60mg 투여 시 내약성이 좋았음 · 뇨중 미변화체로 배 설되는 비율은 약 35~39%임 · 단백결합률은 용량 비의존적이며 시간 경 과하여도 일정 수준으 로 유지됨. 90~120mg 투여 시 단백결합률은 40~59%였음 · 60mg 투여 시 공복 및 식후 조건에서 PK(AUC, Cmax)는 유 사하였음. 또한 60mg 을 정제 또는 액제로 투여 시 PK는 유사하 였음 · 용량 의존적으로 aPTT 및 PT가 연장되 었으며 혈중 최고 농 도 시점에 가장 큰 값 이 나타남. 그러나 150mg 투여용량에서 도 최대 PD 반응에 도달하지 않았음
1상	PRT001 -MAD	건강한 남성 에서 에독사 반 반복 투여 시 내약성 및 안전성 평가	공개 무작위 교차 단회	건 강 한 남성 36명 (군당 12명)	· I-K 군은 에독사반 30mg 제형을 이용하 여 경구로 반복 투여 · I: 식후 에독사반 90mg 정제 또는 위약 을 qd로 투여(1일째 및 3~10일째) · J: 식후 에독사반 60mg 정제 또는 위약 을 bid로 투여(1일째 오전에만 투여하고 3~9일째는 12시간 간 격으로 투여, 10일째 는 오전에만 투여) · K: 식후 에독사반 120mg 정제 또는 위 약을 qd로 투여(1일 째 및 3~10일째)	· 에독사반의 혈중 및 뇨중 농도, 혈장단백질 결합 · PT, INR, aPTT, Anti-Xa activity	· 식후 90 mg qd, 60 mg bid, 120 mg qd로 각각 반복 투여 시 내 약성은 좋았음 · 90 mg qd, 120 mg qd로 각각 반복 투여 시 약물의 축적은 없 었음 · 에독사반은 빠르고 광범위하게 뇨로 배설 됨(48시간 이내 투여 량의 36~50%가 뇨로 배설됨) · 약물 투여 후 aPTT 및 PT가 연장되었으며 Anti-Xa activity가 증가함
1상	U145	60mg 정제의 3가지 다른 제형의 생체 이용율을 제	공개 무작위 4투여군 4기간	건 강 한 시 험 대 상자 28명	· 공복 시 단회 경구투여 · A: 3상에서 투여한 30mg 정제×2정 · B: 물방울 모양	· Cmax 및 AUC의 90% 신 뢰구간	· 60mg 원형 정제만 이 3상 임상에서 투여 한 30mg×2정과 생물 학적동등성을 입증함

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
		3상 제형(2정 x30mg)과 비 교하여 평가	4-way		60mg 정제 · C: 타원형 60mg 정제 · D: 원형 60mg 정제		
1상	U142	시판용 원형 60mg 정제와 3상에서 투여한 30mg 정제)의 생물학적동등성 연구	공개 무작위 교차	건 강 한 시 험 대 상자 30명	· 공복 시 단회 경구투여 · A: 시판용 원형 60mg 정제 · B: 3상에서 투여 한 30mg 정제×2정	· Cmax 및 AUC의 90% 신 뢰구간	· 시판용 원형 60mg 정제는 3상에서 투여 한 30mg 정제×2정과 생동성을 입증함
1상	U140	시판용 물방울 모양 60mg 정제와 3상에서 투여한 30mg 정제)의 생물학적동등성 연구	공개 무작위 교차	건 강 한 시 험 대 상자 44명	· 공복 시 단회 경구투여 · A: 시판용 물방울 모양 60mg 정제 · B: 3상에서 투여 한 30mg 정제×2정	· Cmax 및 AUC의 90% 신 뢰구간	· 시판용 물방울 모양 60mg 정제는 3상에서 투여한 30mg 정제×2 정과 생동성을 입증하 지 못함. 이후 동 제제 는 개발되지 않았음
1상	U148	시판용 원형 60mg 정제의 생체 이용률에 대한 고지방 식이의 영향을 평가	공개 무작위 교차	건 강 한 시 험 대 상자 36명	· A: 시판용 원형 60mg 정제를 공복 시 단회 경구투여 · B: 시판용 원형 60mg 정제를 고지 방식이 후 단회 경 구투여	· PK 파라미터 · PT, INR, aPTT	· 에독사반의 노출 (AUC)은 공복 시 투 여와 식후 투여에서 유사하였으나 Cmax는 식후 투여 시 40% 증 가하였고 Tmax가 0.5 시간 지연됨 · PT, INR, aPTT은 공 복과 식후 조건에서 유 사하였음. 따라서 Cmax 증가에 민감하지 않은 것으로 보여짐
1상	J135	일본인에서의 식이영향 평가	공개 무작위 교차	건 강 한 일 본 인 남성 34명	· A: 일본 시판용 30mg 정제(3상 제 형과 착색제를 제외 하고 동일)를 공복 시 단회 경구투여 · B: 일본 시판용 30mg 정제(3상 제 형과 착색제를 제외 하고 동일)를 고지 방식이 후 단회 경 구투여	· PK 파라미터	· 에독사반의 노출 (AUC)은 공복 시 투 여와 식후 투여에서 유사하였으나 Cmax는 식후 투여 시 12.5% 증가하였고 Tmax가 0.5시간 지연됨
1상	PRT020 (J01)	일본인에서의 식이영향 평가 (일본인 및 코카시안 에 대한 단회 증 가 용량 시험 의 일부로 평 가됨)	무작위 단 일 눈 가림 위약대조 교차	건 강 한 일 본 인 남성 9명	· A: 30mg 나정×2 정을 공복 시 단회 경구 투여 · B: 30mg 나정×2 정을 표준 아침식이 후 단회 경구투여	· PK 파라미터	· 에독사반의 AUC 및 Cmax는 표준 아침 식이 후 투여 시 더 증가하 였음
1상	PRT008	코카시안 및	공개	건 강 한	· A: 30mg 나정(2a상	· PK 파라미터	· 일본인에서 Cmax 및

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
		일본인에서의 식이영향 평가	무작위 교차	일 본 인 남성 16명, 건강한 코 카시안16명	제형)×2정을 공복 시 단회 경구 투여 · B: 30mg 나정(2a 상 제형)×2정을 고 지방 식이 후 단회 경구투여		AUC _∞ 에 대한 기하 LS 평균비는 각각 1.14(90% CI 0.816 ~ 1.603), 1.12(90% CI 0.939 ~ 1.295)이었음 · 코카시안에서 C _{max} 및 AUC _∞ 에 대한 기 하 LS 평균비는 각각 1.22(90% CI 0.83 ~ 1.79), 1.13(90% CI 0.98 ~ 1.29)이었음
1상	U156	에소메프라졸 병 용 투 여 에 의한 위 pH 상승이 에독 사반의 PK에 미치는 영향 을 평가	공개 2-way	건강한 성 인 34명	· A: 에독사반 60mg 1정을 공복시 단회 투여 · B: 4일간 1일 1회 공복 시 에소메프라 졸 40mg 투여 후 5 일째에 공복 시 에 소메프라졸 40mg 투여하고 2시간 후 에독사반 에독사반 60mg 1정을 투여	· PK 파라미터	· AUC _{last} 에 대한 (에 독 사 반 + 에 소 메 프 라 졸) / 에 독 사 반 은 87.32%(90% CI 82.02 ~ 92.95)이고 C _{max} 는 67.28%(90% CI 57.98 ~ 78.07)임 · 에소메프라졸과 병 용 투여 시 에독사반 의 C _{max} 는 감소하였 고 T _{max} 는 지연됨
1상	U147	에독사반 15, 30, 60 mg의 용량 비례성 평가	공개 무작위 교차	건강한 성 인 46명	· 공복 시 단회 경구 투여 · A: 15mg 1정 · B: 30mg 1정 · C: 60mg 1정	· PK 파라미터	· AUC 및 C _{max} 증 가는 15mg과 60mg 군 간에 용량 비례성 보다 약간 더 낮았음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
생물약제학 시험							
1상	PRT003	shed blood 모델을 이용 한 트롬빈 생 성 및 혈소판 활성에 대한 위약 및 양성 대조약과 비 교한 에독사 반 영향 연구	무작위 공개 평행군	건강한 남 성 100명	· A: 에독사반 30mg 단회 경구 투여 · B: 에독사반 60mg 단회 경구 투여 · C: 에독사반 120mg 단회 경구 투여 · D(양성대조군): 폰 다 파 리 녹 스 2.5mg을 단회 피하 주사 · E: 위약 단회 경 구 투여	· 트롬빈 생성 마커인 F1+2 및 TAT과 혈소판 활성 마커인 β -TG를 shed 혈 액 및 정맥혈에 서 24시간 동안 평가 · shed 혈액량, PT, aPTT, anti-FXa 활성 및 에독사 반의 혈장 농도	· 에독사반은 30mg~ 120mg 용량 수준에서 정맥혈액 응고 파라미 터인 aPTT, PT 및 INR의 신속하고 명백 한 용량 관련된 연장 및 정맥 anti-FXa 활성 의 유도를 나타내었음. 이와 대조적으로, 2.5 mg 폰다파리녹스는 PT 및 INR의 명백한 연장을 나타내지 않았

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
						측정	고, 약간의 aPTT 연장 및 anti-FXa의 유도를 나타내었으며, 이는 30mg 에독사반보다 약했음
1상	PRT005	혈전 형성을 위한 ex vivo 모델인 Badimon Perfusion Chamber로 에독사반의 항혈전 작용을 연구	공개	건강한 성인 12명 (남성 8명, 여성 4명)	· 모든 시험대상자들은 에독사반 60mg을 단회로 경구투여	· 총 혈전 면적 (투여 후 1.5, 5, 12시간째) · 에독사반의 혈장 농도와 PT, INR, aPTT, anti-FXa 활성	· 에독사반 60 mg은 높은 및 낮은 shear rate 조건 하에서 ex vivo 혈전 형성을 명백하게 감소시켰으며, 혈장에서 응고 시간을 연장시키고, FXa를 저해하였음. 항응고제 작용은 신속한 발현을 나타내었고(투여 후 1.5h), 이는 예상된 최고 혈장 농도와 일치하였으며, 저해 작용은 투여 후 12시간까지 지속되었음 · 에독사반은 PT 및 aPTT를 연장시켰으며, 가장 큰 변화는 모든 생체 표지에 대하여 투여 후 1.5시간에 발생하였음 · 에독사반 혈장 농도와 PT, INR, aPTT 및 anti-FXa 간에 선형성이 관찰되었으나, TTA에 대해서는 그러하지 않았음
1상	PRT009	트롬빈 생성 및 혈소판 활성화에 대한 에독사반의 영향을 연구	무작위 공개 비투여 양성대조 평행군	64~75세의 건강한 노인 40명 (남성 19명, 여성 21명)	· A: 고지방 식이 후 60 mg 에독사반 BID 경구 투여 (7회) · B: 고지방 식이 후 5000 IU dalteparin QD로 SC 투여 (4회) · C: 고지방 식이 후 24mg ximelagatran BID 경구 투여 (7회) · D: 고지방 식이 후 아무것도 투여하지 않음	· 혈전 형성 및 변환의 생체 표지 (TAT, F1+2 및 D-dimer) · 응고 생체 표지 (PT, INR 및 aPTI) · 응고의 특이적 생체 표지 (anti-FXa 활성 및 트롬빈 생성) · 혈소판 활성화의 생체 표지(P-selectin 및 가용성 CD40L) · 조직 인자 경로	· 에독사반 투여 시 평균 TAT 값은 첫 번째 투여 후 1.5h부터 84~96시간까지(마지막 투여 후 12~ 24시간) 일관적으로 베이스라인보다 낮았음 · 모든 투여군은 F1+2를 감소시키는데 있어서 유사하지만 경미한 영향을 나타냈음 · 평균 D-dimer는 모든 투여군에서 144시간 동안 감소하였으나

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
						<p>활성의 생체 표지 (TFPI, TFPI-FXa 및 조직 인자 [TF])</p> <p>· 내피 활성의 생체 표지(내피 세포에서 유래된 미세 입자[EMP])</p>	<p>평균 감소는 에독사반, dalteparin, 및 ximelagatran 투여 후 더 명백하였고, 투여 후 72시간부터 최대 감소에 도달하였음(즉, 반복 투여 후)</p> <p>· 에 독 사 반 과 dalteparin의 작용 기전에서와 같이 anti-FXa 수준은 투여 후 증가하였음</p> <p>· 혈 소 판 에 서 P-selectin 양의 증가로 평가하였을 때, 어떤 투여도 혈소판 P-selectin 수준에 영향을 미치지거나, ADP 또는 트롬빈 수용체 활성화 펩티드(TRAP)의 활성화 후 혈소판 반응을 변화시키지 않았음. 어떤 투여도 CD40L에 영향을 미치지 않았고, 이는 혈소판과의 직접적 또는 간접적 상호작용이 없음을 시사함</p> <p>· EMP 자료에 근거할 때, 어떤 투여에서도 내피 세포 분해의 증거는 없었음</p>
1상	PRT002	폐경 후 또는 수술적 불임 여성 및 노인 남성에서 에독사반 반복 투여의 PK, PD, 안전성 및 내약성을 연구	무작위 단일 눈가림 위약대조	노인 남성 12명, 여성 12명	<p>· 각 성별마다 9명이 에독사반 90mg qd 투여, 3명이 위약 투여</p> <p>· 제1일 오전에 1회, 제3~10일까지 qd로 투여</p>	<p>· PK 파라미터</p> <p>· PT, aPTT 및 anti-FXa 활성</p>	<p>· 투여 후 에독사반의 혈장 농도는 신속하게 증가하였고, 최고 농도는 약 2h에 확인되었고 평균 말단 반감기는 약 10-12시간이었음</p> <p>· 반복 투여 결과, 에독사반을 QD로 투여하였을 때 경미한 축적을 나타내었으며 평가된 결보기 클리어런스는 두 군에서 유사하였음</p> <p>· PT 및 aPTT의 신속한 연장 및 anti-FXa</p>

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
							<p>활성의 신속한 증가가 90mg 에독사반 단회 및 반복 투여 후 관찰되었으며, 중앙값 tAmax 값은 노인 남성 및 폐경 후 또는 수술적 불임 여성에서 투여 후 1.0-2.0h 사이였음</p> <ul style="list-style-type: none"> · 노인 남성 또는 여성에서 PT 및 aPTT에 대한 평균 Amax 값은 젊은 남성에서와 유사하였고, anti-FXa 활성은 노인 남성 또는 여성에서 젊은 남성에 비해 약간 더 높았음 · PD 파라미터는 노인 남성과 여성 피험자에서 1일과 10일 사이에 유사하였음
1상	U120	에독사반 PK에 대한 신기능의 영향평가	공개 단회 평행군	신장 장애 환자 및 정상 성인 군당 8명	<ul style="list-style-type: none"> · 모든 군은 에독사반 15mg을 단회 경구투여 · 정상 성인 · 경증 신장애($50 \leq \text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$) 환자 · 중등증 신장애 환자 환자 ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) · 중증 신장애 환자 환자 ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, 투석 받지 않음) · 말기 신질환(ESRD) 환자 	<ul style="list-style-type: none"> · 에독사반 및 대사체 D21-2393, D21-3231, D21-1402 및 D21-2135의 혈장 PK 파라미터 · 노와 복막 투석액에서 에독사반의 농도 · PT, INR, aPTT 	<ul style="list-style-type: none"> · 에독사반의 기하 평균 총 노출 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$)은 경증, 중등증, 중증 신장애, ESRD 피험자에서 건강한 피험자에 비해 32%, 74%, 72% 및 93% 더 높았음(기하 평균). 노출의 이러한 증가는 통계적으로 유의하였음 · 신장애 수준이 증가함에 따라 대사체의 총 노출은 증가하였음 · 각 모집단에서 투여 후 2시간과 4시간에 PT 및 aPTT가 약간 증가하였음. 신장애 피험자에서 건강한 피험자에 비해 더 높은 수치가 관찰되었으며 이는 신장애 피험자에서 혈장 농도 증가와 일치하였음
1상	U146	에독사반의 클리어런스에 대한 혈액 투	공개 2-way 교차	10명의 말기 신질환(ESRD)	<ul style="list-style-type: none"> · 15mg의 에독사반을 투석과 함께(투여 후 2시간부터 시작하여 	<ul style="list-style-type: none"> · 에독사반과 대사체의 혈장 PK · 투석액에서의 	<ul style="list-style-type: none"> · 혈액 투석 결과, 투석하지 않은 피험자에 비해 AUC의 경미한

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
		석 영향 평가		환자	4시간 동안 투석) 또는 투석 없이 각각 단회 경구 투여	에독사반의 농도 · PT 및 aPTT · 에독사반의 혈 장 단백질 결합 (투여 후 2시간 및 6시간째)	감소를 나타낸 반면, Cmax 값은 동등하였 음. 그러나 표본 크기 가 작다는 점에 주의 해서 해석해야 함 · 혈액 투석 클리어런 스는 6.09L/h였으며, 이는 총 클리어런스의 약 4분의 1만 차지하 였음 · 투석액에서 회수된 에독사반의 양은 15mg의 총 투여 용량 의 약 6.6%였음 · 혈장에서 에독사반의 단백질 결합은 ESRD 피험자에서 투석 중 및 투석 전 모두 약 60%로 유사하였음. 이 러한 수치는 건강한 피험자에서 이전에 관 찰된 단백질 결합과 유사하였음 · 혈액 투석은 에독사 반의 AUC 및Cmax를 약 10% 감소시켰음
1상	E134	경증 및 중등 증의 간장애 환자 및 건강 한 피험자를 대상으로 에 독사반의 약 동학 및 약력 학에 대한 간 장애의 영향 평가	공개 단회 평행군	경증 및 중등증의 간장애환자 군당 8명	· 모든 군은 에독사반 15mg을 단회 경구 투여 · 경증 간장애 (Child-Pugh Grade A, score 5-6) 환자 · 경증 간장애 환자와 성별, 연령 및 체중이 일치하는 건 강한 성인 · 중등증 간장애 (Child-Pugh Grade B, score 7-9) 환자 · 중등증 간장애 환 자와 성별, 연령 및 체중이 일치하는 건 강한 성인	· 에독사반 및 D21-2393의 혈중 및 뇨중 농도 · PT, INR, aPTT	· 평균 혈장 농도 시 간 프로파일은 경증 간 장애 환자와 이에 상 응하는 건강한 대조군 에서 유사함 · 에독사반에 대한 AUC는 간장애 피험자와 해당하는 건강한 대조 군 간에 유사하였음 · 중등증 간장애 환자와 이에 상응하는 건 강한 대조군을 비교한 결과, Cmax는 건강한 대조군에서 더 높았음 · 반감기는 간장애 환 자가 건강한 대조군에 비해 약간 더 길었으나 경증과 중등증의 간장 애에서는 유사하였음 · PD 결과는 매우 가 변적이었고 PK와 유

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
							사하였으며 간장애 정도와 일치하지 않았음. PD 자료는 응고 인자가 간에 의해 생성되고, 의미있는 변화 없이, 결과에 더 큰 변동성을 나타낼 수 있고, 또한 효과의 불일치성에 영향을 미칠 수 있어 주의해서 해석되어야함. 이 시험에서 PK 및 PD 자료에 근거할 때, 경증 내지 중등증 간장애 피험자들에 대하여 에독사반의 용량 조절이 필요할 것으로 보이지 않음
1상	PRT020 (J01)	일본인 및 백인 남성 피험자에게 단회 에독사반을 투여한 후 PK, PD, 안전성 및 내약성을 연구	무작위 단 일 눈 가림 위약대조 교차	건강한 일본인 남성 60명, 건강한 코카시안 남성 36명	· 일본인: 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, 150 mg의 에독사반 또는 위약을 공복 시 단회 경구 투여 · 코카시안: 60 mg, 90 mg, 120 mg의 에독사반 또는 위약을 공복 시 단회 경구 투여	· PK 파라미터 · PT, aPTT, 및 anti-FXa 활성	· 체중으로 정규화한 노출은 60kg 이상의 일본인과 백인 간에 유사하였음 · PT, aPTT 및 anti-FXa 활성의 최고치는 용량 의존적으로 증가하였고 PD에 대한 영향은 일본인과 백인 간에 유사하였음
1상	PRT010 (J02)	일본인 남성을 대상으로 에독사반을 반복 투여한 후 PK, PD, 안전성 및 내약성을 연구	무작위 단 일 눈 가림 위약대조 교차	일본인 남성 24명	· 각 코호트 내에서, 9명이 에독사반 정을 투여하였고(60 mg BID 또는 120 mg QD), 3명이 위약을 투여 · 모두 식후 투여함 · QD 용법: 제 1일 아침에 1회 에독사반 또는 위약을 투여하고, 3일에서 10일까지 QD로 투여 · BID 용법: 제 1일 오전에 1회 에독사반 또는 위약을 투여하고, 3일에서 9일까지 BID(12시간 간격)로 투여한 후, 제 10일 오전에 1회	· 혈중 및 뇨중 에독사반 PK 파라미터 · PT, aPTT, 및 anti-FXa 활성	· 에독사반 60mg BID 또는 120mg QD를 반복 투여한 후, 에독사반의 축적은 거의 관찰되지 않았음 · 60mg BID의 에독사반 투여 후 C _{max} 값은 제 10일에 120mg QD 투여 후보다 낮은 반면, 60mg BID의 에독사반 투여 후 C _{trough} 값은 120mg QD 투여 후보다 높았음 · PD 파라미터는 두 용량군 모두 제 1일과 10일 간에 유사하였음. 두 용법 모두 반복 투여 시 제 1일에 비해

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
					투여		PT/INR, aPTT 및 anti-FXa 활성이 명백하게 증가하지 않았음
1상	A123	중국인 남성에서 에독사반 반복 투여의 PK, PD, 안전성 및 내약성을 평가	무작위 단 일 눈 가림 위약대조	중국인 남성 11명	· 에독사반 60mg bid 투여(1일 오전에 1회, 3일부터 9일까지 12시간 간격으로 bid): 8명 · 위약 투여: 3명	· 혈중 및 뇨중 에독사반 농도 · PT 및 aPTT	· 에독사반 Cmax는 1일과 10일에 유사하였고 반복 투여 결과 축적은 거의 없었음 · 겔보기 클리어런스와 신장 클리어런스에 대한 평가는 1일과 10일에 유사하였음 · 60mg 에독사반을 단회 및 반복 투여한 후 PT 및 aPTT의 신속한 연장이 관찰되었으며, tAmax 중앙값은 제 1일과 10일 모두 투여 후 1.0과 3.0h 사이였음. 이는 혈장 농도 시간 자료와 일치하였음. PD 파라미터는 60mg 에독사반 투여 후 1일과 10일 사이에 유사하였음

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

- 에독사반은 주로 위장관 상부에서 흡수되며 공복 시 절대 생체이용률은 약 62%임
- 경구투여 후 에독사반은 1~1.5 시간 후에 최고 혈장 농도에 도달함
- 에독사반은 15mg에서 60mg 치료용량 범위 내에서 선형소실약물동태를 보임

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령의 영향: 에독사반의 최고 노출은 노인 남성과 젊은 남성에서 유사하였으나 총 노출은 노인 남성에서 최대 28% 더 높았음. 이는 연령 증가에 따른 신 기능 감소와 관련이 있는 것으로 판단됨
- 성별: 제 1상 시험으로부터의 자료를 이용한 PopPK 분석에서(TMPP014), 겔보기 클리어런스 및 분포 용적은 건강한 여성에서 남성에 비해 약간 더 낮은 것으로 확인되었으나 그 차이는 15% 미만 이었고, 체중과 같은 다른 인자들을 고려하였을 때, 유의하지 않았음
- 인종의 영향: 에독사반의 PK는 인종간 차이를 보이지 않았음
- 신장에 환자: 에독사반의 기하 평균 총 노출 (AUC0-inf)은 경증, 중등증, 중증 신장애, ESRD 환자에서 건강한 성인에 비해 32%, 74%, 72% 및 93% 더 높았으며 이러한 증가는 통계적으로 유의하였음. 혈중 최고 농도(Cmax)는 경증, 중등증 신장애 환자에서 각각 17%, 27% 증가하였고 중증 신장애 및 ESRD 환자에서는 정상 성인과 유사하였음

- 간장에 환자: 평균 혈장 농도 시간 프로파일은 경증 간장애 환자와 건강한 대조군간 서로 유사하였음. 중등증 간장애 환자의 경우, 건강한 대조군 보다 Cmax가 약 27% 정도 감소하였으나 AUC는 유사하였음. PD 결과는 매우 가변적이었고 PK와 유사하였으며 간장애 정도와 일치하지 않았음. 따라서 PK 및 PD 자료에 근거할 때, 경증 내지 중등증 간장애 피험자들에 대하여 에독사반의 용량 조절은 필요하지 않음
- 유전형의 영향
 - 에독사반은 p-glycoprotein에 대한 기질이나 P-gp 인코딩에 관여하는 ABCB1의 유전형은 에독사반의 PK 파라미터에 영향을 미치지 않음
 - Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)은 비타민 K-의존적 응고 인자 II(프로트롬빈), VII, IX 및 X의 작용에 관여하는 유전자로 VKORC1의 유전형은 에독사반의 PD 파라미터에 영향을 미치지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)
 - 사이클로스포린 : 이 약 60mg과 사이클로스포린 500mg을 단회 병용투여 했을 때, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 73% 및 74% 증가하였음
 - 드로네다론 : 드로네다론 400mg을 1일 2회 7일간 반복 투여 중, 투여 5일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 한 경우, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 85% 및 46% 증가하였음
 - 에리트로마이신 : 에리트로마이신 500mg을 1일 4회 8일간 반복 투여 중, 투여 7일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 한 경우, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 85% 및 68% 증가하였음
 - 케토코나졸 : 케토코나졸 400mg을 1일 1회, 7일간 반복 투여 중, 투여 4일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 했을 때, 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 87% 및 89% 증가하였음
 - 퀴니딘 : 퀴니딘 300mg을 투여 1일째 및 투여 4일째에는 1일 1회, 투여 2일째 및 3일째에는 1일 3회 투여하는 도중, 투여 3일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 했을 때, 24시간 이후 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 77% 및 85% 증가하였음. 이 약 60mg을 1~4일간 1일 1회 60mg 투여하고 3일째에 퀴니딘 300mg 단회 투여 시 퀴니딘의 AUC 및 Cmax는 변하지 않았음
 - 베라파밀 : 베라파밀 240mg을 1일 1회 11일 동안 반복투여 도중, 투여 10일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 했을 때, 이 약의 AUC와 Cmax 모두 53% 증가하였음. 이 약 60mg을 1~4일간 1일 1회 60mg 투여하고 3일째에 베라파밀 240mg 단회 투여 시 베라파밀의 AUC 및 Cmax는 각각 16% 및 14% 증가하였음
 - 아미오다론: 아미오다론 400mg을 1일 1회 4일간 투여하고 4일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 했을 때 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 40% 및 66% 증가하였음
 - 리팜피신 : 리팜피신 600mg을 1일 1회 7일간 투여 중, 투여 7일째에 이 약 60mg을 단회 병용투여 했을 때 이 약의 AUC는 34% 감소하였고 Cmax 는 10% 증가하였음
 - 디곡신 : 디곡신 0.25mg을 1일 2회 2일간 투여 후 3~14일에는 1일 1회 투여하고 8~14일에는 이 약 60mg을 1일 1회 병용투여했을 때 이 약의 Cmax는 17% 증가하였고, 정상상태(steady state)의 AUC는 10% 증가하였고 신장청소율은 7% 감소하였음. 디곡신의 Cmax는 28% 증가하였고, 정상상태(steady state)의 AUC는 8% 증가하였음
 - 에소메프라졸 : 에소메프라졸 40mg을 1일 1회 5일간 투여하고 투약 5일째에 에소메프라졸 투여 2시간 이후 이 약 60mg을 단회 병용투여 했을 때, 이 약의 AUC는 12% 감소했고 Cmax는 약 33% 감소했음

- 아세틸살리실산(ASA): 이 약과 아세틸살리실산 100mg 또는 325mg의 병용투여 시 각각의 단독 투여에 비해 출혈 시간이 연장되었음. 고용량 아세틸살리실산(325mg)과의 병용투여는 이 약의 정상 상태(steady state)에서의 Cmax 및 AUC를 각각 35% 및 32% 증가시킴
- 나프록센: 이 약과 나프록센 병용투여 시 각각의 단독투여에 비해 출혈시간을 연장시켰음. 나프록센은 이 약의 Cmax나 AUC에는 영향을 미치지 않았음
- 식이: 식이 영향에 대한 시험 결과, Tmax의 중앙값은 0.5에서 1시간으로 연장되었으나 주로 지연된 위 배출에 의한 것이었음. 고지방식은 에독사반의 총 노출에 영향을 미치지 않지만, 최고 혈장 농도에 다양한 영향을 나타냄(4-77% 증가). 고지방식은 60mg 용량에서 최고 노출을 약 40% 증가시켰고 (90% CI: 124.07 ~ 159.08) 총 노출을 11% 증가시켰음(90% CI: 105.73 ~ 115.94). 그러나 pivotal 제 3상 시험에서 에독사반은 음식과 관계없이 투여되었으므로 음식과 관련된 용량 제한은 권장되지 않음
- * 제 3상에서의 투여 방법은 노출과 출혈 간의 관련성 평가(PRT018; TMPP004)에 근거하여 설정하였음. 동 임상시험 결과, Cmax는 출혈과 상관성이 없었고 Cmin이 관련 있었음. 따라서 식이는 AUC에 영향을 미치지 않았고 Cmax 증가와 출혈 간에 명백한 상관 관계가 없어 에독사반은 pivotal 제 3상 시험(U301, U305)에서 식사와 상관없이 투여되었음
- 위 pH: 에독사반토실산염의 용해도는 pH가 증가함에 따라 감소하며 pH 6.0 이상에서 매우 낮음. 위 pH를 증가시키는 proton pump 저해제인 에소메프라졸과의 약물 상호 작용 시험결과, 에독사반의 약동학적 파라미터는 유의한 변화를 보이지 않아 제 2상 및 3상 시험에서 위의 pH를 변화시킬 수 있는 약물에 대한 제한 없이 투여하였음. 그러나 무산증 또는 위 pH를 6.0 이상으로 증가시킬 수 있는 기타 조건 또는 이러한 약물을 투여하는 환자에서 에독사반의 분해 및 용해도는 감소할 수 있고 이로 인해 에독사반의 노출도에 영향을 미칠 수 있음

6.4.4. 집단 약동학시험

- (TMPP006) 443명의 건강한 지원자에서 얻은 8652개의 혈장 농도값을 포함한 13개의 제 1상 시험으로부터의 자료를 이용하여 모집단 PK 분석(모델: 2-컴파트먼트 모델로, 1차 흡수, 흡수 lag time, 1차 소실로 구성)을 실시한 결과, 겔보기 신장 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스(CLcr) 감소에 따라 비-선형적으로 감소하였고, 90mL/min까지 낮은 CLcr 값에서 더 가파른 기울기를, 이보다 높은 CLcr 에서 편평한 관계를 나타내었음
- (TMPP004) 약물 계측 분석에서 낮은 체중 (체중 \leq 60 kg)이 에독사반에 대한 최저 노출(trough exposure)에 대해 임상적으로 유의한 증가를 일으키는 요인으로 확인되었음. '주요출혈 및 중요하지 않은 임상적으로 관련된 출혈'에 대한 예측 모델링 결과, 체중은 유의한 공변량으로 확인되었음
- (TMPP008) NVAF 환자에 대한 3상 시험에서 수집된 혈액 검체로 모집단 약동학 분석을 실시하였음(모델은 '2-컴파트먼트 1차 흡수, 흡수 lag time 및 1차 소실'로 구성). 에독사반에 대한 농도-시간 프로파일의 공변량의 영향을 확인하기 위해 각각을 시뮬레이션한 결과, 체중 및 신 기능은 최고 농도 및 소실 속도에 모두 영향을 주었음. PK 노출 평가의 평균값 및 범위에 대해 무작위 배정 용량으로 30mg QD를 투여한 환자들에 비해 60mg 투여군에서 투여량을 감량하여 30mg QD를 투여한 환자에서 더 높았음. 이는 낮은 체중, 낮은 크레아티닌 클리어런스, P-gp 저해제의 병용 사용 환자 간에 노출의 차이가 있음을 시사함. PK 노출 평가 결과, 이들 환자에 대하여 ENGAGE AF-TIMI 48 시험에 적용된 50% 용량 감량이 에독사반 분포의 차이를 과잉 수정한 것임을 시사함

- (TMPP010) VTE 환자에 대한 3상 시험에서 수집된 혈액 검체로 모집단 약동학 분석을 실시하였음 (모델은 '2-컴파트먼트 1차 흡수, 흡수 lag time 및 1차 소실'로 구성). 에독사반에 대한 농도-시간 프로파일의 공변량의 영향을 확인하기 위해 각각을 시뮬레이션한 결과는 다음과 같음. 경험적 Bayesian 파라미터를 이용하여 개별적으로 예측된 PK 노출 평가를 60mg 투여군 및 30mg 투여군에 대하여 실시한 결과, 모든 모델에 기반한 PK 노출 평가의 평균값과 범위는 60mg QD를 투여한 환자에서 30mg QD로 투여한 환자에 비해 높았음
- 체중 및 신 기능을 고려한 후, 연령은 AF (TMPP008) 또는 VTE (TMPP010) 환자에서 에독사반 PK에 임상적 또는 통계적으로 유의한 영향을 나타내지 않았음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- (TMPP013) 18건의 1상 시험 및 5건의 2상 시험으로부터 내인적 FX 활성화에 대한 에독사반의 저해를 정량적으로 기술하고 출혈 위험과 에독사반 노출간의 관련성을 확인한 결과, 내인적 FX 활성화는 출혈 위험과 동일한 순서로 함량 및 투여 일정(QD vs BID)에 의존적인 프로파일을 나타냈음. 이때 60mg QD에서 내인적 FX의 중앙값은 일반적으로 30mg BID보다 낮았음. 내인적 FX가 특정 수준 이하로 유지되는 기간과(T(Intrinsic FX \leq a%)) 출혈 위험에 대한 선형 회귀 모델 결과, 출혈에 가장 유의한 인자는 내인적 FX가 15% 이하로 유지되는 기간으로 확인되었음(T(Intrinsic FX \leq 15%)). 이러한 결과는 특정 역치 수치를 초과한 FXa 억제 기간이 억제 크기보다 출혈에 더 중요하다는 것을 암시하므로 내인적 FX 억제 기간은 출혈 위험의 관찰된 순서에 대한 설명을 제공함 (30 mg QD < 60 mg QD < 30 mg BID < 60 mg BID)
- (TMPP002) 8건의 1상 시험, NVAF 환자에 대한 2건의 2a상 시험 및 인공 고관절 치환술을 받은 수술 환자에 대한 2a, 2b상 임상시험을 포함하여 에독사반 혈장 농도와 aPTT, PT, INR을 포함한 응고 생체 표지자 간의 관계를 분석한 결과, PK-PD 관계는 건강한 성인과 환자에서 유사하였으나, 베이스라인 수치는 군간에 상이하였음

6.4.6. 다른 항응고제에서 에독사반으로의 전환 시험

- (U136) 건강한 성인에서 에독사반의 PK 및 PD에 대한 에녹사파린(저분자량 헤파린) 단회 병용 투여의 영향을 평가하고 에녹사파린 투여 후 12시간에 투여한 에독사반의 PK에 대한 영향을 확인한 결과, 에독사반과 D21-2393의 단회 투여 PK는 에독사반 단독 투여, 에녹사파린과 병용 투여, 에녹사파린 투여 후 12시간에 투여 시 유사하였으며 에독사반의 최고 노출 또는 총 노출에 통계적으로 유의한 차이는 없었음
- (U122) 와파린의 마지막 투여 후 24시간에 건강한 피험자에게 투여하였을 때, 에독사반의 안전성, PK 및 PD를 평가한 결과, 마지막 와파린 투여 후 24시간에 처음 에독사반 60mg을 투여한 후, 평균 INR 값은 2.25 (24 h 시점)에서 약 3.7의 최고 수준으로 증가하였고 이후 평균 INR 값은 감소하였고 투여 후 약 12시간(36h)에 평균 에독사반 투여 전 수치에 근접하였음. 에독사반(또는 위약) 투여 시작 후 약 48시간에 두 군의 INR은 시험 모집시 수치와 가깝게 감소하였음(와파린 투여 시작 전 수치). 와파린의 마지막 투여 후 24시간에 에독사반 60mg 투여 시 에독사반은 평균 aPTT 값의 증가를 나타내었고 최고치는 투여 후 약 2시간에 도달되었으며 이후 에독사반 투여 후 12시간까지 에독사반 투여 전 수치로 감소하였음. 에독사반 또는 위약 투여 시작 후 약 48시간까지 두

군의 aPTT는 시험 모집 시 수치에 가까운 수치로 감소하였음(와파린 시작 전 수치). 와파린과 에독사반과 위약 투여군 간에 PD 파라미터(PT, INR, aPTT, PiCT, Intrinsic FX) 및 CAT-TGT 파라미터에 대하여 유의한 차이를 보였으며 이는 60mg QD 에독사반 투여가 응고 활성화에 임상적으로 유의한 영향을 나타냄을 보여줌. 또한 anti-FXa 활성은 에독사반을 투여한 후에만 확인되었음

- (U151) 리바록사반 또는 다비가트란으로부터 에독사반으로 변경 시 에독사반의 PK 및 PD에 대한 영향을 평가하였음. PD의 1차 평가는 PT 및 aPTT에 근거하였고 이외에 기타 생체 표지 (anti-FXa, TGA parameters, ecarin clotting time(에카린 응고 시간) [ECT], 출혈 시간)를 분석하여 항응고 작용을 평가하였음. 리바록사반 또는 다비가트란으로부터 에독사반으로 변경 시 에독사반의 PK는 단독 투여 시와 동등하였음. 에독사반 단독군과 리바록사반에서 에독사반으로 전환한 군의 평균 PTT 프로파일은 거의 유사하였으며 투여 전 수치와 최고 수치도 유사하였음. 또한 출혈 시간 자료는 두 군간 동등하였음. 따라서 리바록사반에서 다음 투여 일정에 에독사반으로 변경하는 것은 적절한 항응고 작용을 나타낼 것이며 출혈 위험에 변화가 없을 것으로 기대됨. 다비가트란 마지막 투여 후 12시간에 에독사반 투여 시 잔류 효과를 나타내는 것으로 보이지만 에독사반에서 관찰된 효과의 크기는 다비가트란 그 자체에 의한 영향과 유사하였음. 또한 투여 종료 후 aPTT와 기타 생체 표지자는 24시간 후 베이스라인 수치로 회복되었으므로 다비가트란 중단 후 12시간에 에독사반으로 전환할 수 있을 것으로 판단됨
- (E152) 아픽사반에서 에독사반으로 변경 시 에독사반의 PK 및 PD에 대한 영향을 평가한 결과, 아픽사반 투여 후 에독사반을 단회 투여하였을 때의 PK 파라미터는(투여군 B) 투여군 A의 제 1일과 유사하며 투여군 A의 제 4일보다 약간 더 낮아 아픽사반 투여 후 12시간에 투여하였을 때 상호작용이 없음을 시사하였음. PT 및 aPTT에 대한 에독사반의 항응고제 작용은 제 1일과 4일에 유사한 것으로 보이며(투여군 A), 아픽사반으로부터 전환 후 12시간에 단독 투여한 에독사반의 제 4일 결과와도 유사하였음. PT의 작은(0.74 s) 차이를 고려할 때, 다음 계획된 투여 시점에 아픽사반에서 에독사반으로 변경하는 것은 항응고 작용이 약리와 일치하고 에독사반 반복 투여와 유사하다는 점에서 가능할 것으로 판단됨

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험
 - ① ‘비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소’: ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)
 - ② ‘심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소’: Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
적응증: 비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소						
3상	ENGAGE AF-TIMI	다기관 무작위배정	지난 12개월 내 에 AF 병력이	1) 투여용량 - 1군: 에독사반	1) 1차 유효성 평가변수: 뇌졸	1) 1차 유효성 평가변수: - 에독사반 30 mg 및 60 mg

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
	48(DU176 B-C-U301)	활성약대조 이중눈가림 평행군 비열등성	있으며 항응고 치료가 필요하 고 계획된 성인 환자 - 1군: 7034명 - 2군: 7035명 - 3군: 7036명	30mg(*또는 15mg) qd - 2군: 에독사반 60mg(*또는 30mg) qd - 3군: 와파린 qd (INR 2.0~3.0) * 중등도 신장에 (30 ≤ CrCL ≤ 50 ml/min), 체중 60kg 이하, 병용약물(베라 파밀, 퀴니딘, 드로 네다론) 중 1가지 이 상의 요인을 가진 환자: 전체 환자의 약 25%에 해당하였 음 2) 투여기간: - 계획: 2년 - 실제: 시험기간의 중앙값은 약 2.8년, 투여 중 노출 기간 은 약 2.5년	중 및 SEE의 통합 평가변수 2) 2차 유효성 평가변수: - 뇌졸중 /SEE/CV 사망 - MACE: 비치명 적 MI, 비치명 적 뇌졸중, 비 치명적 SEE 및 CV 원인이나 출혈에 의한 사 망의 통합 변수 - 뇌졸중/SEE/ 전체 원인의 사 망 3) 안전성 평가 변수: - 1차: CEC에 의 해 판정된 주요 출혈 - 2차: 주요출혈 (MB) 및 임상적 으로 유의한 주 요하지 않은 출 혈(CRNM) - 기타: 전체 출 혈(소출혈 포 함), 출혈이 아 닌 새로운 골절 을 포함한 이상 반응, 악성 종 양, 실험실 평 가, 활력징후, 심전도 및 신체 검사 등	군은 전체 시험 기간을 이 용한 PP 분석 세트(EMA 권 고)와 기타 실시한 모든 분석 에서 와파린 군에 비해 열등 하지 않았으며, 97.5% CI의 상한이 전제된 비-열등성 기 준인 1.38보다 낮았음 - PP 및 mITT 분석 세트에서, 전체 시험 기간 동안 에독사 반 60 mg은 뇌졸중 또는 SEE의 위험을 와파린에 비해 14% 감소시켰으며, 투여 중 기간(동 임상계획서) 동안 21% 감소시켰음 - 뇌졸중 또는 SEE의 위험은 에독사반 30mg을 와파린과 비교하였을 때 감소하지 않 았음 - 전체 시험 기간을 이용한 ITT 분석 세트에서 에독사반 60mg 군은 와파린 군에 비 해 우월성은 입증하지 못함 2) 2차 유효성 평가변수(전체 시험 기간, PP 분석 세트에 대해 분석을 실시하였음) - 뇌졸중/SEE/CV 사망의 통 합 평가변수 발생률이 에독 사반 60mg 투여군에서 더 낮았고 위험은 13% 감소하였 음 - MACE: 비치명적 MI, 비치명 적 뇌졸중, 비치명적 SEE 및 CV 원인이나 출혈에 의한 사 망의 통합 변수 발생률이 에 독사반 60mg 투여군에서 더 낮았고 위험은 12% 감소하였 음 - 뇌졸중/SEE/전체 원인의 사 망의 통합 변수 발생률이 에 독사반 60mg 투여군에서 더 낮았고 위험은 10% 감소하였 음 3) 안전성 평가변수 - 주요 출혈에서 와파린 군 대 비 에독사반 30 mg 및 60 mg 군에서 유의한 위험 감 소가 있었음(각각 연당 1.61 , 2.75 %, 3.43 %). 이 때 위험비 (hazard ratio, HR)는 에독사반 30 mg 군에서 0.47 (p < 0.0001), 에독사반 60 mg 군에서 0.80 (p = 0.009)
			※ 유효성에 대한 계층적 통계 검정 1차 유효성 평가변수에 대한 비열등성 ↓ 1차 유효성 평가변수에 대한 우월성 ↓ 2차 유효성 평가변수(뇌졸중/SEE/CV 사망)에 대한 우월성 ↓ 2차 유효성 평가변수(MACE)에 대한 우월성 ↓ 2차 유효성 평가변수(뇌졸중/SEE/전체 원인의 사망(all-cause mortality))에 대한 우월성			

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
						이었음. 에독사반 군에서 용량을 감량한 환자 하위군의 주요 출혈은 전체 용량을 투여한 환자 하위군과 유사하였음
적용증: 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소						
3상	Hokusai VTE (DU176B- D-U305)	다기관 무작위배정 활성약대조 이중눈가립 평행군 비열등성	심재성 정맥혈 전증 성인 환자 또는 심재성 정 맥혈전증을 동 반하거나 동반 하지 않는 폐색 전증 성인 환자	1) 투여용량 - 1군: 최초 LMWH 또는 UFH + 위약 와파린 5일 이상 투 여(1일 이상의 간격 으로 실시한 2회 평 가에서 sham INR이 2.0 이상이 되거나, 1 회 2) 2차 유효성 평가변수: - 재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상성 PE, 전체 원인 의 사망의 통합 임상 결과 변수 3) 기타 유효성 평가변수: - 재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상성 PE, 주요 출혈, 전체 원인 사망 의 통합 평가변 수 4) 안전성 평가 변수: -1차: 임상적으 로 관련있는 출 혈 (주요 출혈 (MB) 및 임상적 으로 유의한 주 요하지 않은 출 혈(CRNM) -2차: MACE(비 치명적 MI, 비 치명적 뇌졸중, 비치명적 SEE, CV 사망) -기타: 전체 출혈 (소출혈 포함), 이상반응, 실험 실 평가, 활력 징후, 심전도, 사망, 심혈관계 질환, 간 효소 와 빌리루빈 비	1) 1차 유효성 평가변수: 증상 성 재발성 VTE(DVT 또는 비치명적 PE 또 는 치명적 PE) 2) 2차 유효성 평가변수: - 재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상성 PE, 전체 원인 의 사망의 통합 임상 결과 변수 3) 기타 유효성 평가변수: - 재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상성 PE, 주요 출혈, 전체 원인 사망 의 통합 평가변 수 4) 안전성 평가 변수: - 총 임상 결과의 평가변수(재 발성 증상성 DVT, 비치명적 증상성 PE, 주요 출혈, 전체 원인의 사망) 및 총 임상적 유익성(재발성 증상성 DVT, 비치명적 증상성 PE, 치명적 PE, 주요 출혈) 에 대해 에독 사반군은 와파린 군에 비해 위험성이 감소 하였음 4) 안전성 평가변수 - MB/CRNM 출혈 (1차 안전성 평가변수)은 에 독사반 군 8.5%, 와파린 군 10.3% 에서 발생하였고 (HR: 0.81; 95% CI: 0.705 ~ 0.936; p = 0.004), 에 독사반은 와파린 에 비해 통계적으 로 더 우수함. 용량을 줄인 30 mg 에독사반 군에서 주요/CRNM 출혈 은 7.9%에서 보 고된 반면 대	1) 1차 유효성 평가변수 - 투여+30일 기간(treatment plus 30 days)의 PP 분석 셋트 에서, 증상이 있는 재발성 VTE는 에독사 반 군 87명 (2.1%), 와파 린 군 102명 (2.5%)에서 보고되었음. 와파린 군 에 비해, 에독 사반 군에서 의 HR은 0.85 였음(95% CI: 0.642 ~ 1.137, 비열등성에 대하여 p<0.0001). 에독사반군 은 와파린군 에 비해 열등 하지 않았으며 95% CI는 전 체된 비열등 성 기준인 1.5 미만이었음 2) 2차 유효성 평가변수: - 전체 시험 기간의 mITT 분석 셋트 에서 재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상 성 PE, 전체 원인의 사망 의 통합 임상 결과 변수에 대한 발생률 은 두 군에서 동일하였음 (HR 1.00, 95% CI 0.832~1.200) 3) 기타 유효성 평가변수 - 총 임상 결과의 평가 변수(재발성 증상성 DVT, 비치명적 증상성 PE, 주요 출혈, 전체 원인의 사망) 및 총 임상적 유익 성(재발성 증상성 DVT, 비치명적 증상성 PE, 치명적 PE, 주요 출혈) 에 대해 에독 사반군은 와파린군에 비해 위험성 이 감소하였 음

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량 투여기간	평가항목	결과
			<p>졸, 이트라코나졸) 중 1가지 이상의 요 인을 가진 환자: 전 체 환자의 약 21%에 해당하였음</p> <p>* 최초 헤파린 치료: 에녹사파린 1mg/kg SC, BID 또는 에녹 사파린 1.5mg/kg SC, QD 또는 정맥 UFH(5000 IU bolus 로 시작하여 1300 IU/h로 주입) : 헤파 린 투여 중앙값은 7일이었음</p> <p>2) 투여기간: - 계획: 3~12개월 - 실제: 에독사반군 의 중앙값은 267일, 와파린군의 중앙값 은 266일</p> <p>※ 유효성에 대한 계층적 통계 검정</p> <p>1차 평가변수(증상성 재발성 VTE)에 대한 비열등성 ↓ 2차 유효성 평가변수(재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상성 PE, 전체 원인의 사망의 통합 임상 결과 변수)에 대한 우월성</p>		정상	응하는 와파린 군에서는 12.8% 보고되었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 각 효능효과별 3상 임상시험의 용량 선정의 근거
 - ① ‘비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소’: ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)
 - ② ‘심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소’: Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)

시험번호	DU176B-C-U301 (ENGAGE AF-TIMI 48)	Hokusai VTE (DU176B-D-U305)
효능효과	비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소	심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소
용법용량	1일 1회, 1회 60mg	초기 헤파린 사용 후 1일 1회, 1회 60mg
용량근거	① NVAF 환자에 대한 2상 임상(PRT018) 결과 - 에독사반 30 mg QD, 30 mg BID, 60 mg	① NVAF에 대한 3상 임상시험의 용량을 참고 - VTE에 대한 용량 범위 결정 시험을 별도로

<p>QD 및 60 mg BID를 와파린과 비교한 결과, 안전성 측면(출혈 양상)에서는 에독사반 1일 1회 요법이 와파린과 유사하거나 더 우수하였음(PK 출혈 모델링 결과, AUC나 Cmax 보다는 Cmin이 출혈 사건의 요인임).</p> <p>- 에독사반 30 mg QD, 60 mg QD는 혈장 생체 표지(D-dimer 및 프로트롬빈 분절 F1+2)에 대해 와파린(INR 2.0~3.0)과 유사한 감소를 나타냈음</p> <p>- 이에 근거하여 3상 임상시험에서 에독사반 30 mg QD 및 60 mg QD 투여군을 설정하였음</p> <p>② NVAF 환자에 대한 2건의 2상 임상 (PRT018, J225, J226) 및 DDI 등의 임상약리시험 결과</p> <p>- 에독사반의 노출을 증가시킬 수 있고, 잠재적으로 와파린에 비해 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 3가지의 독립적 인자(중등도 내지 중증의 신장장애, 체중 < 60 kg 및 P-gp 저해제의 병용 사용)가 1가지 이상 있는 환자의 경우, 출혈 위험이 전체 모집단과 유사하면서 유효성은 유지될 수 있도록 투여용량을 50% 감소하도록 설정하였음</p> <p>* 신장장애 및 P-gp 저해제의 병용: 에독사반의 PK 변화에 근거하여 용량 조절 요인으로 설정</p> <p>* 체중: 출혈 위험의 증가에 근거하여 용량 조절 요인으로 설정(TMPP004, J225)</p>	<p>수행하지 않았음</p> <p>- VTE는 비경구 항응고제 사용 후 경구용 항응고제를 투여한다는 점을 제외하고 NVAF와 본질적으로 동일함</p> <p>- NVAF는 치료 목적이 혈전색전 사건의 예방이나 VTE는 더욱 집중적인 항응고 치료가 필요하다는 점에서 3상 임상시험 시 60mg 용량만 선택하였음</p> <p>- NVAF와 마찬가지로 잠재적으로 와파린에 비해 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 3가지의 독립적 인자(중등도 내지 중증의 신장장애, 체중 < 60 kg 및 P-gp 저해제의 병용 사용)가 1가지 이상 있는 환자의 경우, 출혈 위험이 전체 모집단과 유사하면서 유효성은 유지될 수 있도록 투여용량을 50% 감소하도록 설정하였음</p>
---	---

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- (2상, J-03) 48-74세의 32명의 일본인 NVAF 환자(남성 27명, 여성 5명)를 대상으로 2주간 에독사반 30mg을 bid로 투여, 이후 4주간 45mg을 bid로 투여, 이후 4주간 60mg을 bid로 투여한 결과, 혈장 에독사반 농도는 용량 의존적으로 증가하였고 PT 및 aPTT 값은 투여 전에 비해 투여 후 에독사반 혈장 농도 증가에 비례하여 증가하였음. 그러나 매 주, 투여 전 값은 서로 유사하였고, 따라서 에독사반이 이러한 파라미터들에 지속적인 변화를 유발하지 않았음. D-dimer, TAT, F1+2, soluble fibrin, 및 PIC에 대한 수치는 에독사반 투여 후 베이스라인 수치에 비해 더 낮았으나, 이러한 수치의 변화와 에독사반 용량간 명백한 변화는 관찰되지 않았음
- (2상, J-05) 47-79세의 24명의 일본인 NVAF 환자(남성 18명, 여성 6명)를 대상으로 2주간 에독사반

- 5 mg을 QD로 투여, 이후 2주간 15 mg QD 투여, 이후 2주간 30 mg QD 투여한 결과,
- 혈장 에독사반 농도는 용량 의존적으로 증가하였고 PT, INR 및 aPTT는 용량 의존적으로 연장되었고 이는 에독사반 투여 후 1-3시간에 관찰되었음. 그러나 PT, INR 또는 aPTT의 최저 수치와 에독사반 용량 간에 명백한 관련성은 관찰되지 않았음.
 - D-dimer 및 F1+2의 평균 수치, TAT의 평균 수치는 최저 농도 및 투여 후 1-3시간에 베이스라인 수치에 비해 더 낮았으며 이러한 수치들의 감소는 용량 의존적이었음
 - 어떤 용량에서든 투여 후 1-3시간에 항 FXa 활성이 증가하였음
 - soluble fibrin 또는 PIC의 변화와 에독사반 용량 간에 명백한 관련성은 관찰되지 않았음
 - **(2상, PRT018)** NVAF 환자 1146명을 에독사반 30 mg QD, 에독사반 30 mg BID, 에독사반 60 mg QD, 에독사반 60 mg BID 또는 와파린(INR 2.0 ~ 3.0)군에 무작위 배정하여 12주간 투여한 결과,
 - PK/출혈시간의 로지스틱 회귀 모델에서 정상 상태 최저 농도 (C_{min,ss})가 최고 (C_{max,ss}) 또는 총 노출 (AUC_{ss})에 비해 출혈을 예측하는데 더 우수하였음
 - 에독사반 30 mg BID(1.49%) 는 60mg QD(0.92%)에 비해 출혈 사건의 발생률이 높았으며 60mg BID 투여군은 부적절한 출혈로 인해 조기 중단되었음. 와파린군에서 나타난 출혈에 비해 30 mg QD 및 60 mg QD 투여군은 적절한 출혈 양상을 보였음
 - 에독사반 30-mg QD 및 60-mg QD 투여군에서, 내인성 FX 활성의 중앙값은 각각 약 45%(55% 저해) 및 30%(70% 저해)였으며 QD 투여 시 베이스라인 수치에 비해 항응고 투여 간격까지 유지되었으나 BID 용법보다는 낮은 수준이었음
 - **(2상, J225)** NVAF 환자(남성 433명, 여성 92명)에 대한 에독사반 3가지 고정 용량의 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 평행군, 다기관 시험으로 고정 용량 경구 에독사반 (30 mg QD, 45 mg QD, 또는 60 mg QD) 또는 와파린 QD를 12주간 투여한 결과,
 - INR은 4주와 12주째 투여 후 1-3시간에 용량이 증가함에 따라 연장되었고 베이스라인으로부터의 변화는 12주째에 유의한 용량-반응 관계가 관찰되었음
 - PT, INR, aPTT의 베이스라인으로부터의 변화는 4주와 8주에 명백한 용량-반응 관계를 보이지 않았음
 - 평균 D-dimer 수준은 용량 증가에 따라 감소하는 경향을 보였으나 모든 투여군에서 상당히 달랐으며 F1+2 또는 TAT에 대하여 명백한 용량-반응 관계는 관찰되지 않았음
 - 체중이 60kg 이하의 환자가 60kg 초과한 환자보다 출혈 발생률이 유의하게 더 높았음
 - **(2상, J226)** 일본에서 실시된 임상시험으로 NVAF 환자(남성 153명, 여성 81명)에게 고정 용량 경구 에독사반(30 mg QD 또는 60 mg QD) 또는 와파린 QD를 12주간 투여한 결과,
 - 60mg QD 군에서 에독사반의 최저 혈장 농도 및 투여 후 1시간에서 3시간의 혈장 농도는 30mg QD 용량군에 비해 최대 약 2배 더 높았음
 - 4주와 8주에 PT, INR, aPTT의 베이스라인으로부터의 변화에 있어서 명백한 용량-반응 관계는 관찰되지 않았으나, 4주에 투여 후 1-3시간의 수치는 용량 의존적 증가의 경향을 보였음
 - 평균 D-dimer 수준은 용량 증가에 따라 감소하는 경향을 보였으나, 모든 투여군에서 상당한 차이를 보였으며 F1+2 또는 TAT에서 명백한 용량-반응 관계는 관찰되지 않았음
 - **(2상, J307)** 일본에서 실시된 임상시험으로 NVAF 환자(남성 60명, 여성 33명)의 신장에 정도에 따라 에독사반 투여량을 감량하여 8주간 투여한 결과는 다음과 같음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- ① ‘비관막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소’의 핵심 임상시험인 ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)
 - 1차 유효성 평가변수 분석 결과, 에독사반 30 mg 및 60 mg 군은 와파린 군에 비해 열등하지 않았으며, 97.5% CI의 상한이 전제된 비-열등성 기준인 1.38보다 낮았음. 그러나 에독사반 30mg 군은 와파린 군에 비해 열등하지 않았지만, 뇌졸중 또는 SEE의 위험은 감소하지 않았음. 출혈성 뇌졸중의 발생율은 와파린 군에 비해 30mg 에독사반 군에서 감소하였으나 허혈성 뇌졸중 및 허혈성 사건 수 증가를 상쇄할 정도로 충분하지 않았음
 - 시험대상자의 다양한 인구학적 요소 및 베이스라인 요소별로 에독사반 60mg 투여군과 와파린군의 1차 유효성 평가 변수(뇌졸중 및 SEE의 복합적 요소)를 비교한 결과, 에독사반 60mg 투여군은 와파린군에 비해 위험 감소를 나타내었음. 특히 투여용량을 50% 감소한 환자와 그렇지 않은 환자간의 결과가 유사한 바, 특정 인자를 가진 환자에 대한 용량 감소는 충분한 유효성을 확보하기에 적절하였음
 - 따라서 임상 시험 자료에 근거하였을 때 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 또는 SEE의 위험 감소를 위한 에독사반의 권장 용법용량은 60 mg QD이며 이 용량은 다음 중 한 가지 이상의 요인(특정 P-gp 저해제의 병용 투여, 중등도 신장에 ($30 \leq CrCL \leq 50$ mL/min), 체중 ≤ 60 kg) 을 가진 환자에게 30mg QD로 감량되어야 함
- ② ‘심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소’: Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)
 - 1차 유효성 평가변수인 증상이 있는 재발성 VTE에 대해 에독사반군은 와파린군에 비해 열등하지 않았으며 95% CI는 전제된 비열등성 기준인 1.5 미만이었음
 - 시험대상자의 다양한 인구학적 요소 및 베이스라인 요소별로 에독사반 60mg 투여군과 와파린군의 1차 유효성 평가 변수(증상이 있는 재발성 VTE)를 비교한 결과, 에독사반 60mg 투여군은 와파린군에 비해 위험 감소를 나타내었음. 특히 투여용량을 50% 감소한 환자와 그렇지 않은 환자간의 결과가 유사한 바, 특정 인자를 가진 환자에 대한 용량 감소는 충분한 유효성을 확보하기에 적절하였음
 - 따라서 임상 시험 자료에 근거하였을 때 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소를 위한 에독사반의 권장 용법용량은 60 mg QD이며 이 용량은 다음 중 한 가지 이상의 요인(특정 P-gp 저해제의 병용 투여, 중등도 신장에 ($30 \leq CrCL \leq 50$ mL/min), 체중 ≤ 60 kg) 을 가진 환자에게 30mg QD로 감량되어야 함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2가지 효능효과에 대한 각각의 임상시험(총 2건) 모두 1차 안전성 평가변수에 대해 에독사반 군은 와파린 군보다 위험이 감소하였으며 이는 에독사반 군에서 용량을 감량한 하위군에서도 동일한 경향을 보였음. 또한 에독사반 용량을 감량한 하위군의 1차 안전성 평가변수 결과는 전체 용량을 투여한 하위군과 유사하였음
- 2건의 3상 임상시험을 통합 분석한 결과,
 - 간 이상 또는 간 실험실 비정상 결과를 나타낸 환자의 비율은 투여군 간 유사하였음(에독사반 30mg, 에독사반 60mg, 와파린은 각각 0.4%, 0.3%, 0.4%였음). 또한 대부분에서 간 이상은 증상이 없었고 경증이었으며 시험약 일시 중단 시 회복되었음
 - 실험실 검사 결과 중 가장 명백한 변화는 헤마토크릿 및 헤모글로빈 감소를 포함하며 이는 일부 환자에서 출혈의 발생 및 이상 반응으로서 보고된 빈혈과 일치하였음
 - 이 밖의 실험실 검사에 대한 비정상 결과는 일시적이었고 증상이 없었으며 시험약의 일시 중단/영구 중단 시 회복되었음
 - 병력 및 베이스라인 후 악성 종양은 일반적으로 두 시험에서 모두 발생률이 낮았고 투여군 간에 균형적이었으며 용량 반응성을 보이지 않았음
 - 3상 임상시험에서 활력 징후의 유의한 변화는 없었음
- 다양한 내인성 인자에 따른 안전성을 분석한 결과,
 - 성별에 따른 출혈 위험의 차이는 없었음. 다만, 50세 미만의 여성에서 MB/CRNM 질 출혈 발생률이 높았음
 - 75세 이상의 환자에서 출혈의 위험이 증가하였으나 모든 연령 하위군에서 에독사반 군이 와파린 군에 비해 출혈 위험이 낮았음
 - 인종간 안전성의 차이는 없었음
 - 중등도 신장애 환자는 정상인 또는 경증 신장애 환자에 비해 출혈을 포함한 이상반응 발생에 대해 더 높은 위험을 나타냈음. 그러므로 이들 환자에서의 감량은 출혈 위험 감소에 도달하면서 동등한 유효성을 유지하여 이러한 환자에서의 유의성/위험성을 효과적으로 유지한다는 것을 보여주었음
 - 저체중 환자(NVAF 임상: 60kg 이하, VTE 임상: 50kg 이하)에서 출혈의 위험이 증가하였으나 이들 환자에서도 에독사반 군이 와파린 군에 비해 출혈 위험이 낮았음
 - CHADS2 점수(CHADS2 >3)가 높을수록 더 높은 출혈 위험과 관련이 있었으나, 그 위험은 에독사반 군이 와파린 군에 비해 더 낮았음
 - 경증의 간장애 환자, 중등도 간장애 환자 및 건강한 성인에서 에독사반 노출에 거의 차이가 없었음. 각 하위군별 클리어런스 평균값이 약간의 차이만 보이는 것은 간 클리어런스가 총 클리어런스의 약 50%만 차지하기 때문임. 따라서 경증 및 중증도의 간장애 피험자에 대한 용량 감소를 필요로 할 것으로 보이지 않음. 그러나 중증의 간장애 환자에서 에독사반에 대한 연구는 실시되지 않았고 2건의 3상 임상시험 모두 명백한 간 손상이 없는 환자를 대상으로 실시한 바, 중증 간 손상이 있는 환자에 대한 임상적 경험은 매우 제한적임
- 다양한 외인성 인자에 따른 안전성을 분석한 결과,
 - NVAF 임상에서는 아스피린(<100mg/day로 허용), 기타 항혈소판제, thienopyridine, NSAID를 병용한 하위군에서 주요 출혈의 연간 발생률이 더 높았지만 이러한 병용 약물의 투여와 관계없이 에

독사반 60 mg 및 에독사반 30 mg 군은 와파린 군과 비교한 주요 출혈에 대한 HR이 1 미만이었음. 또한 P-gp 저해제를 병용 투여한 환자에서는 출혈 위험이 증가하지 않은 바, 이들 환자에서의 용량 감소 전략이 전체 용량을 투여한 환자군과 에독사반 노출에 있어 동등한 수준에 도달하였다고 보여짐. VTE 임상에서는 아스피린 병용 투여 시 출혈의 위험이 증가하였으나 에독사반 군에서 와파린 군보다 위험률은 낮았음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 동 품목의 각 적응증에 대한 유효성 및 안전성은 각각 1 건의 중추적(pivotal) 3 상 임상시험 (NVAF > 21000 명 및 VTE > 8200 명)을 근거로 입증되었으며 각 임상시험에 국내 거주 한국인이 참여하였음. 따라서 가교 시험 자료로서 각 적응증에 대한 안전성·유효성 확증시험이 제출되었음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	<i>Linear</i>	Non-linear	· 단회투여 (15~60mg) 결과 선형적인 약물동태를 나타냄. (근거 : study No.U147)
Pharmacodynamic	<i>Flat</i>	Steep	· NVAF 및 VTE에 대한 각 3상 임상시험에서 에독사반 혈장 노출과 유효성 평가변수 및 안전성 평가 변수의 상관관계를 모델링한 결과, 동 품목의 최종 투여량 범위에서 노출-반응은 완만한 부분에 속함 (근거 : study No. U301, U305)
Therapeutic range	Wide	<i>Narrow</i>	· 30~60mg qd로 투여 가능하며 60mg bid는 안전성의 문제가 발생함. 혈중 농도가 증가할수록 출혈의 위험이 증가하므로 저체중 환자, 중등증 신장애 환자, 특정 약물을 병용하는 환자는 용량을 50% 감량(60mg→30mg)해야함 (근거 : study No. PRT018)
Metabolism	<i>Minimal Multiple pathways</i>	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	· 신장 및 비 신장 클리어런스는 에독사반의 총 클리어런스에 동등한 영향을 나타냄(각각 ~50 %). 1상 대사는 주로 CES1 및 CYP3A4/5가 매개하며 2상 대사는 glucuronidation으로 매개됨, 대사 경로 중 개별적으로 총 클리어런스에 10% 이상 영향을 미칠 것으로 예상되는 것은 없음 · 에독사반은 P-gp의 기질이므로 P-gp의 발현 유전자인 ABCB1의 유전형별로 PK 파라미터

	Less	More likely	Comments
			를 비교한 결과, 이에 대한 유전형의 영향은 없었음 (근거 : study No. TMPG001)
Bioavailability	<i>high</i>	Low	· 생체이용률은 약 62% 이며 식이 영향을 받지 않음 (근거 : study No. U139)
Protein binding	<i>Low</i>	High	· 건강한 성인의 인체 혈장에 대한 in vitro 단백질 결합 시험 결과, 에독사반 0.2~5µg/mL의 농도에서 54.3~56.6%가 혈장 단백질에 결합하였음 (근거 : study No. 20040272)
Drug interaction	<i>Little</i>	High	· 에독사반은 carboxylesterase (CES) 1 (< 10%), CYP3A4 (< 10%), glucuronidation을 통해 대사되므로 해당 효소들의 저해제 또는 유도제와의 상호작용이 임상적으로 유의할 가능성이 낮음 · p-gp 저해제와의 약물상호작용 시험 결과, 에독사반의 노출이 증가하였고 이러한 증가는 2배 미만이었음. 따라서 이들 약물과 병용하는 환자에서는 투여량 감량이 필요함
Mode of action	Non-systemic	<i>Systemic</i>	· 전신 작용을 나타냄
Inappropriate use	<i>Little potential</i>	High	· 전문의약품으로 의사의 감독하에 사용되며 의존성과 관련이 적음
Multiple co-mediation	Little	<i>High</i>	· 동 품목의 적응증 환자들은 다른 약물들을 병용할 가능성이 크므로 특정 약물을 병용하는 경우(예: p-gp 저해제)에는 투여량 감량이 필요함

6.6.3. 가교자료평가

① ‘비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소’: ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)

- NVAF 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 한국인의 시험대상자 수는 다음과 같음
 - * 전체 환자의 약 25 %, 동아시아 환자의 약 47 %, 비한국인 환자의 25.2%, 한국 환자의 약 42 %가 (mITT 분석 세트) 무작위 배정 시 임상 시험 계획서에 따라 에독사반을 감량(30mg→15mg, 60mg→30mg)하여 투여받았음. 무작위 배정 시 용량 감량이 필요했던 환자에서 사망으로 인해 임상시험 종료 방문을 완료하지 못한 환자 비율이 더 높았음. 이는 해당 환자들의 상태가 더 좋지 못했음을 반영한 것으로 보여지며 와파린 군을 포함한 모든 투여군에서 관찰된 바, 에독사반과 관련이 없는 것으로 판단됨

- NVAF 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 전체 환자군과 한국인 환자군 간 인구학 및 베이스라인 특성은 유사하였음
- 1차 유효성 평가 변수(뇌졸중 및 SEE의 복합적 요소)에 대해 전체 환자군과 동아시아(한국, 중국, 일본, 대만) 환자군을 비교한 결과, 유사한 수준을 보여 인종간 차이는 없다고 보여짐. 또한 한국인과 비한국인에서 에독사반 60mg 군이 와파린 군에 비해 뇌졸중 및 SEE의 상대적 위험이 더 낮은 유사한 경향을 보였음
- 2차 유효성 평가 변수에 대해서도 1차 변수와 유사한 경향을 보여 전체 환자군, 동아시아(한국, 중국, 일본, 대만)인, 한국인 및 비한국인간 유사한 경향을 나타냈으며 인종간 차이는 나타나지 않았음
- 안전성 평가변수(출혈의 위험)를 전체 환자군에 대해 분석한 결과, 에독사반 60mg군은 와파린군에 비해 출혈 위험이 더 낮았으며 이는 동아시아(한국, 중국, 일본, 대만) 환자군에서도 유사한 수준을 보여 인종간 차이는 없다고 보여짐. 또한 비한국인과 비교하여 한국인에서도 에독사반 60mg 및 30mg 군이 와파린 군에 비해 대부분의 카테고리에서 출혈의 위험이 더 낮다는 유사한 경향을 확인할 수 있음
- 전체 환자, 동아시아인, 비한국인 및 한국인에서 에독사반 30mg군, 60mg군 및 와파린 군에 대하여 부위별로 판정된 주요 출혈을 요약한 결과, 전체 환자에서 출혈의 위험은 에독사반 30mg군 및 60mg군이 와파린 군에 비해 대부분의 부위에서 더 낮았음. 특히 와파린군에 비해 에독사반군에서 ICH의 명백한 감소가 있었음. 그러나 에독사반 60mg군은 와파린군에 비해 주요 위장관 출혈 발생률이 높았으며 이는 주로 상부 위장관 출혈의 높은 발생률에 기인함. 한국인과 비한국인을 비교한 결과, 흔하게 출혈이 발생한 부위는 서로 유사하였음. 한국인 에독사반 60mg군은 비한국인 에독사반 60mg군에 비해 기타 부위에서 출혈 사건 발생률이 높았으나 이는 표본크기가 작고 수치적으로 매우 작은 사건 수와 관련된 것으로 보여짐. 한국인 에독사반 60 mg군에서 가장 흔한 출혈 부위는 코피 (연 4.07 %), 구강 /인두 출혈 (연 2.29 %) 및 피부 연조직 출혈 (연 1.71 %)이었으며 와파린 군에서의 해당 발생 비율은 각각 연 4.24 %, 연 4.61 %, 연 5.98 %이었으며 한국인에서는 ICH가 1 건만 관찰되었음(연 0.7 %, 와파린 군)
- 출혈 및 유효성 관련 안전성 평가변수(MACE)를 제외한 약물유해반응에 대해 전체 발생 건수 및 빈도는 전체 환자 및 동아시아인에서 3가지 약물 투여군 간에 균형적이었음. 한국인에서의 약물유해반응의 양상은 비한국인과 유사하였음. 일부 약물유해반응의 경우, 발생 건수 및 빈도가 3가지 약물 투여군 간에 균형을 이루지 못했으나 이는 아마도 한국인의 표본 크기가 작기 때문인 것으로 추정됨(각 군에 64 ~ 84명). 한국인에서 비한국인에 비해 수치적으로 더 빈번한 위장관 장애가 나타났으나 (한국인에서 37 % - 53 %, 비한국인에서 27 % - 29 %) 에독사반 군에서 명백한 용량 의존성이 나타나지 않았고 와파린 군에 비해 특별하게 발생률이 높은 것은 아니었음. 한국인에서 비한국인에 비해 몇 가지 수치적으로 빈번한 약물유해반응이 관찰되었으나(예: 당뇨병, 감각이상, 백내장, 상복부 통증, 무기력, 타박상), 한국인의 표본 크기가 작은 것을 고려할 때 에독사반군에서 현저하게 발생한 특이적인 약물유해반응은 없었음
- 모든 사망에 대한 발생률을 비교한 결과, 한국인은 비한국인과 유사한 경향을 보였으며 에독사반의 두 가지 용량군 모두 와파린군보다 사망률이 낮았음

	에독사반 30mg	에독사반 60mg	와파린
전체 환자	10.4%	11.0%	11.9%
동아시아인	5.4%	5.0%	7.8%
비한국인	10.5%	11.0%	12.0%
한국인	2.6%	4.8%	7.8%

- 간 기능 검사(ALT, AST, ALP, TBL) 결과로 판정된 간 이상은 대부분 경증이었으며 에독사반에 대한 용량 반응을 보이지 않았음. 한국인에서 간 이상 보고 사례는 소수였으며 한국인과 비한국인간 발생 건수 및 빈도는 차이를 보이지 않았음

② '심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소': Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)

- VTE 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 한국인의 시험대상자 수는 다음과 같음
 - * 전체 환자의 약 18 %, 동아시아 환자의 약 42 %, 비한국인 환자의 17% 및 한국 환자의 약 44 %가 (mITT 분석 세트) 무작위 배정 시 임상 시험 계획서에 따라 에독사반 또는 위약을 감량 (60mg→30mg)하여 투여받았음
- VTE 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 비한국인과 한국인 간 인구학 및 베이스라인 특성은 유사하였음. 이 중 한국인이 비한국인에 비해 연령 65세 이상 환자, PE 지표 사건 환자, 여성 환자, CrCL 30~50 mL/min인 환자 비율이 더 높았음
 - * 환자군간 투여 기간은 다음과 같음

	전체		동아시아		비한국인		한국인	
	에독사반	와파린	에독사반	와파린	에독사반	와파린	에독사반	와파린
3개월	5.4 %	5.9 %	10.1 %	11.2 %	5.0%	5.7%	15.7 %	14.6 %
6개월	37.8 %	36.4 %	45.8 %	39.8 %	37.2%	35.9%	52.9 %	51.5 %
12개월	56.8 %	57.5 %	44.1 %	49.1 %	57.7%	58.3%	31.4 %	33.8 %

- 1차 유효성 평가 변수(증상성 재발성 VTE)에 대해 전체 환자군과 동아시아(한국, 중국, 일본, 대만) 환자군을 비교한 결과, 유사한 수준을 보여 인종간 차이는 없다고 보여짐. 또한 한국인과 비한국인의 mITT 분석 세트(전체 시험 기간)에 대해 에독사반군과 와파린군의 '증상이 있는 재발성 VTE의 발생률'이 비슷하게 나타나는 유사한 경향을 보였음. PP 분석에서는 에독사반군의 발생률이 와파린군에 비해 더 높게 나타났으나 이는 한국인 PP군의 작은 표본 크기 (에독사반군 135 명 vs 와파린군 127 명) 및 수치적으로 매우 작은 발생 건수(2 건 및 1 건)와 관련 있는 것으로 보여짐
- 2차 유효성 평가 변수(재발성 증상성 DVT, 비치명적 재발성 증상성 PE, 전체 원인의 사망)에 대해서도 1차 변수와 유사한 경향을 보여 인종간 차이는 나타나지 않았음. 한국인과 비한국인 비교 시 관찰된 차이(와파린 군에서 발생률이 더 낮음)는 한국인의 표본 크기 및 사건 발생 수가 매우 작은 점과 관련이 있는 것으로 판단됨
- 안전성 평가변수(출혈의 위험)를 전체 환자군에 대해 분석한 결과, 에독사반 60mg군은 와파린군에 비해 위험이 더 낮았으며 이는 동아시아(한국, 중국, 일본, 대만) 환자군에서도 유사한 수준을 보여

인종간 차이는 없다고 보여짐. 한국인의 경우, MB/CRNM의 감소는 유의하였음(HR 0.43, p=0.0149)

* 안전성 평가변수(출혈의 위험) 분석 시 Hokusai VTE 임상시험은 ENGAGE AF 임상시험 보다 참여 기간이 훨씬 짧으므로 동 임상시험에서는 단순 빈도(per year에 근거한 빈도가 아닌)와 관련된 안전성 자료를 제시하는 것이 적합함

- 한국인에서 부위별로 흔한 주요/CRNM 출혈은 육안적 혈뇨 (에독사반군 2.9% vs 와파린군 8.5%), 피부 연조직(에독사반군 1.4% vs 와파린군 4.6%), GI (에독사반군 0.7% vs 와파린군 3.8%) 질출혈 (에독사반군 여성의 4.1% vs 와파린군 4.2%)이었음. 한국인에서 에독사반군 및 와파린군에서 흔한 출혈 부위는 비한국인과 유사하였으며 한국인에서 수치가 높은 일부 부위는 한국인 표본 크기가 작은 것이 원인일 가능성이 높음
- 출혈 및 유효성 관련 안전성 평가변수(MACE)를 제외한 약물유해반응에 대해 전체 발생 건수 및 빈도는 전체 환자 및 동아시아인에서 약물 투여군 간에 균형적이었음. 한국인에서의 약물유해반응의 양상은 비한국인과 유사하였음. 한국인에서 비한국인에 비해 몇 가지 수치적으로 빈번한 약물유해반응(상기도 감염, 두통, 어지러움, 기침 등)이 관찰되었으나 이는 한국인의 표본 크기가 작고 (에독사반군 140명 vs 와파린군 130명) 수치적으로 발생 건수가 작기 때문일 것으로 추정됨. 한국인의 표본 크기가 작은 것을 고려할 때 에독사반군에서 현저하게 발생한 특이적인 약물유해반응은 없었음
- 모든 사망에 대한 발생률을 비교한 결과, 한국인은 비한국인과 유사한 경향을 보였으며 에독사반의 두 가지 용량군 모두 와파린군보다 사망률이 낮았음

	에독사반 60mg	와파린
전체 환자	3.3%	3.2%
동아시아인	3.6%	5.0%
비한국인	3.3%	3.0%
한국인	2.1%	6.9%

- 간 기능 검사(ALT, AST, ALP, TBL) 결과로 판정된 간 이상 발생 빈도는 낮았으며 에독사반군과 와파린군간에 유사하였음. 한국인에서 간 이상 보고 사례는 소수였으며 한국인과 비한국인간 발생 건수 및 빈도는 차이를 보이지 않았음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약물 감수성 평가 결과, 동 품목은 치료효과에서 인종에 따른 차이가 나타날 가능성은 크지 않다고 보여짐
 - 에독사반은 전신작용을 갖는 약물로 해당 적응증이 주로 고령의 환자에서 발생률이 높다는 점을 고려할 때 고령의 환자들의 경우, 동반질환이 많아 타약물과 에독사반의 병용 가능성이 높으나
 - PK에서 선형성을 보이고, PK-PD 상관관계가 완만하며
 - 비신장 대사 기전의 의존률이 낮고 유전적 다형성을 보이는 효소에 의해 대사되지 않으며 혈장 단백질결합률이 낮기 때문에 인종 차이가 나타날 가능성은 크지 않다고 보여짐
- 해당 적응증에 대한 각각의 핵심 3상 임상시험에 국내 거주 한국인이 참여하였고 동 임상시험에서의 한국인의 안전성·유효성 결과가 가교자료로서 제출되었음

- 각 임상시험에서 동 품목의 신청 용량인 에독사반 60gm군에 참여한 한국인은 총 224명(NVAF 84명, VTE: 140명)으로 한국인에서의 투여 경험이 적지 않다고 판단됨
- 각 임상시험에서의 1차 유효성 평가변수 및 안전성 평가변수(출혈의 위험)에 대해 전체 환자군과 동아시아(한국, 중국, 일본, 대만) 환자군 모두 에독사반 60mg 투여군(30mg으로 감량한 환자 포함)이 와파린군보다 위험이 감소하였고 서로 유사한 수준의 결과를 보인 바, 인종간 차이는 없다고 보여짐. 한국인의 경우, 사건 발생 건수가 적어 통계적 분석을 실시하지 않았으나 에독사반 60mg 군이 와파린 군에 비해 발생률이 낮은 바, 유사한 결과를 보였음
- 동 품목의 해당 적응증에 대한 국내외 진단 및 치료 지침이 유사하고 각 핵심 3상 임상시험에서 전체 환자, 동아시아인 환자, 비한국인 환자, 한국인 환자 모두 와파린 대비 에독사반 60mg 투여의 유효성 및 안전성 측면에서 위험이 감소함을 입증하였고 결과 양상이 유사한 바, 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능하다고 보여짐

6.7. 임상에 대한 심사자의견

<유효성>

- ① ‘비판막성 심방세동 환자에서의 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소’의 핵심 임상시험인ENGAGE AF-TIMI 48(시험번호 DU176B-C-U301)
 - 1차 유효성 평가변수 분석 결과, 에독사반 30 mg 및 60 mg 군은 와파린 군에 비해 열등하지 않았으며, 97.5% CI의 상한이 전제된 비-열등성 기준인 1.38보다 낮았음. 그러나 에독사반 30mg 군은 와파린 군에 비해 열등하지 않았지만, 뇌졸중 또는 SEE의 위험은 감소하지 않았음. 출혈성 뇌졸중의 발생율은 와파린 군에 비해 30mg 에독사반 군에서 감소하였으나 허혈성 뇌졸중 및 허혈성 사건 수 증가를 상쇄할 정도로 충분하지 않았음
 - 시험대상자의 다양한 인구학적 요소 및 베이스라인 요소별로 에독사반 60mg 투여군과 와파린군의 1차 유효성 평가 변수(뇌졸중 및 SEE의 복합적 요소)를 비교한 결과, 에독사반 60mg 투여군은 와파린군에 비해 위험 감소를 나타내었음. 특히 투여용량을 50% 감소한 환자와 그렇지 않은 환자간의 결과가 유사한 바, 특정 인자를 가진 환자에 대한 용량 감소는 충분한 유효성을 확보하기에 적절하였음
 - 따라서 임상 시험 자료에 근거하였을 때 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 또는 SEE의 위험 감소를 위한 에독사반의 권장 용법용량은 60 mg QD이며 이 용량은 다음 중 한 가지 이상의 요인(특정 P-gp 저해제의 병용 투여, 중등도 신장에 ($15 \leq CrCL \leq 50$ mL/min), 체중 ≤ 60 kg) 을 가진 환자에게 30mg QD로 감량되어야 함
- ② ‘심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소’: Hokusai VTE(시험번호 DU176B-D-U305)
 - 1차 유효성 평가변수인 증상이 있는 재발성 VTE에 대해 에독사반군은 와파린군에 비해 열등하지 않았으며 95% CI는 전제된 비열등성 기준인 1.5 미만이었음
 - 시험대상자의 다양한 인구학적 요소 및 베이스라인 요소별로 에독사반 60mg 투여군과 와파린군의 1차 유효성 평가 변수(증상이 있는 재발성 VTE)를 비교한 결과, 에독사반 60mg 투여군은 와파린군에 비해 위험 감소를 나타내었음. 특히 투여용량을 50% 감소한 환자와 그렇지 않은 환자간의 결

과가 유사한 바, 특정 인자를 가진 환자에 대한 용량 감소는 충분한 유효성을 확보하기에 적절하였음

- 따라서 임상 시험 자료에 근거하였을 때 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증을 포함한 정맥혈전색전증의 치료 및 재발 위험 감소를 위한 에독사반의 권장 용법용량은 60 mg QD이며 이 용량은 다음 중 한 가지 이상의 요인(특정 P-gp 저해제의 병용 투여, 중등도 신장애 ($15 \leq CrCL \leq 50$ mL/min), 체중 ≤ 60 kg) 을 가진 환자에게 30mg QD로 감량되어야 함

<안전성>

- 2가지 효능효과에 대한 각각의 임상시험(총 2건) 모두 1차 안전성 평가변수에 대해 에독사반 군은 와파린 군보다 위험이 감소하였으며 이는 에독사반 군에서 용량을 감량한 하위군에서도 동일한 경향을 보였음. 또한 에독사반 용량을 감량한 하위군의 1차 안전성 평가변수 결과는 전체 용량을 투여한 하위군과 유사하였음
- 2건의 3상 임상시험을 통합 분석한 결과,
 - 간 이상 또는 간 실험실 비정상 결과를 나타낸 환자의 비율은 투여군 간 유사하였음(에독사반 30mg, 에독사반 60mg, 와파린은 각각 0.4%, 0.3%, 0.4%였음). 또한 대부분의 간 이상은 증상이 없었고 경증이었으며 시험약 일시 중단 시 회복되었음
 - 실험실 검사 결과 중 가장 명백한 변화는 헤마토크릿 및 헤모글로빈 감소를 포함하며 이는 일부 환자에서 출혈의 발생 및 이상 반응으로서 보고된 빈혈과 일치하였음
 - 이 밖의 실험실 검사에 대한 비정상 결과는 일시적이었고 증상이 없었으며 시험약의 일시 중단/영구 중단 시 회복되었음
 - 병력 및 베이스라인 후 악성 종양은 일반적으로 두 시험에서 모두 발생률이 낮았고 투여군 간에 균형적이었으며 용량 반응성을 보이지 않았음
 - 3상 임상시험에서 활력 징후의 유의한 변화는 없었음
- 다양한 내인성 인자에 따른 안전성을 분석한 결과,
 - 성별에 따른 출혈 위험의 차이는 없었음. 다만, 50세 미만의 여성에서 MB/CRNM 질 출혈 발생률이 높았음
 - 75세 이상의 환자에서 출혈의 위험이 증가하였으나 모든 연령 하위군에서 에독사반 군이 와파린 군에 비해 출혈 위험이 낮았음
 - 인종간 안전성의 차이는 없었음
 - 중등도 신장애 환자는 정상인 또는 경증 신장애 환자에 비해 출혈을 포함한 이상반응 발생에 대해 더 높은 위험을 나타냈음. 그러므로 이들 환자에서의 감량은 출혈 위험 감소에 도달하면서 동등한 유효성을 유지하여 이러한 환자에서의 유의성/위험성을 효과적으로 유지한다는 것을 보여주었음
 - 저체중 환자(NVAF 임상: 60kg 이하, VTE 임상: 50kg 이하)에서 출혈의 위험이 증가하였으나 이들 환자에서도 에독사반 군이 와파린 군에 비해 출혈 위험이 낮았음
 - CHADS2 점수(CHADS2 >3)가 높을수록 더 높은 출혈 위험과 관련이 있었으나, 그 위험은 에독사반 군이 와파린 군에 비해 더 낮았음
 - 경증의 간장애 환자, 중등도 간장애 환자 및 건강한 성인에서 에독사반 노출에 거의 차이가 없었음. 각 하위군별 클리어런스 평균값이 약간의 차이만 보이는 것은 간 클리어런스가 총 클리어런스

의 약 50%만 차지하기 때문임. 따라서 경증 및 중증증의 간장애 피험자에 대한 용량 감소를 필요로 할 것으로 보이지 않음. 그러나 중증의 간장애 환자에서 에독사반에 대한 연구는 실시되지 않았고 2건의 3상 임상시험 모두 명백한 간 손상이 없는 환자를 대상으로 실시한 바, 중증 간 손상이 있는 환자에 대한 임상적 경험은 매우 제한적임

- 다양한 외인성 인자에 따른 안전성을 분석한 결과,
 - NVAF 임상에서는 아스피린(<100mg/day로 허용), 기타 항혈소판제, thienopyridine, NSAID를 병용한 하위군에서 주요 출혈의 연간 발생률이 더 높았지만 이러한 병용 약물의 투여와 관계없이 에독사반 60 mg 및 에독사반 30 mg 군은 와파린 군과 비교한 주요 출혈에 대한 HR이 1 미만이었음. VTE 임상에서는 아스피린 병용 투여 시 출혈의 위험이 증가하였으나 에독사반 군에서 와파린 군보다 위험률은 낮았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

	미국	유럽	일본
품목명	SAVAYSA	Lixiana	Lixiana
허가일	15.1.8.	15.6.19.	11.4.22.

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출

	바이엘코리아 자렐토정	한국비엠에스제약 엘리퀴스정	한국베링거인겔하임 프라닥사
허가 일자	13.8.13./09.4.13./ 12.2.29./12.2.29.	11.11.30./13.2.27.	11.2.18.
주성분	리마록사반	아픽사반	다비가트란