

<별지 3>

생물학적동등성시험 심사결과

2021년 1월 21일

담당자	연구관	과 장
김관수	이경신	김호정

① 신청자	영진약품(주)
② 접수번호	20200269232(2020.12.10.) 20200269013(2020.12.10.) 20200264435(2020.12.10.)
③ 제품명	자렉스정10밀리그램(리바룩사반(미분화)) 자렉스정15밀리그램(리바룩사반(미분화)) 자렉스정20밀리그램(리바룩사반(미분화))
④ 원료약품 분량	<자렉스정10밀리그램(리바룩사반)> 1정(62.0 mg) 중 리바룩사반(미분화)(별규) 10.00mg <자렉스정15밀리그램(리바룩사반)> 1정(93.0 mg) 중 리바룩사반(미분화)(별규) 15.00mg <자렉스정20밀리그램(리바룩사반)> 1정(124.0 mg) 중 리바룩사반(미분화)(별규) 20.00mg
⑤ 효능·효과	1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 4. 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방
⑥ 용법·용량	용법용량 이 약 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다. 1. 성인 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중등도의 신장애 환

자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다.

스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자는 리바록사반 1일 1회 15mg [중등도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10mg] 과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험이 있다. ('12. 임상시험정보' 참조)

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

급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초회 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다.

심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료를 위한 투여(최소 6개월)를 완료한 후 재발 위험 감소를 위한 연장 투여 시 권장용량은 1일 1회 10mg이다. 치료 기간 및 치료 용량은 출혈 위험성 대비 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증 재발 위험성에 대한 개인별 평가 후에 결정되어야 한다.

	투여 기간	투여 횟수	1일 투여 용량
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	1-21 일째	15mg 1일 2회	30mg
	22일째부터	20mg 1일 1회	20mg
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 재발 위험 감소	6개월 이상 투여 후	10mg 1일 1회	10mg

이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg이다.

3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과 수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지나, 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 슬관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.

4) 이 약의 복용을 잊었을 경우

만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용

	하도록 한다. ① 15 mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 즉시 이 약을 복용해야 하며, 이 경우 한번에 15 mg 2정이 복용될 수도 있다. 다음날부터는 1일 2회, 1회 15 mg 투여를 지속한다. ② 10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용한다. 다음날부터는 1일 1회 1정 투여를 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1 일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안 된다. 2. 약물의 전환 1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환 ① 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio) ≤ 3.0이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다. ② 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 비타민 K 길항제 치료를 중단하고 INR ≤ 2.5이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다. 용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다. 2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야 한다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR ≥ 2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2 일 동안에는 비타민 K 길항제의 표준 용량을 투여하고 이후 INR 검사에 따른 비타민 K 길항제의 용량을 투여해야 한다. 반면 이 약과 비타민 K 길항제를 같이 투여받고 있는 환자는 이 약 복용 후 24시간이 경과될 때까지 INR 검사를 해서는 안된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는
--	--

	INR 검사를 할 수 있다. 3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환 비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구 제제(예, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다. 4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환 이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다. 3. 신장에 환자 크레아티닌 청소율 50-80 mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min) 및 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율이 15-29 mL/min인 중증의 신장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 4. 간장애 환자 이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중등도(Child Pugh
--	---

	B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다. 5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령) ·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 [대조약 : 바이엘코리아(주), 자렐토정20밀리그램(리바록사반)] 비교용출시험자료 [대조약 : 영진약품(주), 자렉스정20밀리그램(리바록사반)]
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품제조품목 허가 - 리바록사반 : '89년 1월 1일 이후 신약 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조제3항 및 제7조2항(함량고저)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 영진약품(주) 자렉스정20밀리그램(리바룩사반)은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 바이엘코리아(주) 자렐토정20밀리그램(리바룩사반)과 생물학적동등성을 입증하였고, 신청품목 영진약품(주) 자렉스정15밀리그램(리바룩사반) 및 자렉스정10밀리그램(리바룩사반)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 자렉스정20밀리그램(리바룩사반)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 자렉스정20밀리그램(리바룩사반(미분화))[영진약품(주)]과 대조약 자렐토정(리바룩사반)[바이엘코리아(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 리바룩사반을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-36hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	자렐토정20밀리그램 (리바룩사반) (바이엘코리아(주))	1975±422	238.6±78.6	3.00 (0.75~5.00)	12.37±21.93

시험약	자렉스정20밀리그램 (리바록사반(미분화)) (영진약품(주))	1901±499	217.9±78.3	2.00 (0.75~4.00)	12.26±7.29
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8978 ~1.0103	log 0.8087 ~1.0135	-	-
(AUC _t , C _{max} , t _{1/2} ; 평균값±표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=29)					
AUC _t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 해당없음.

2) 비교용출시험자료

- 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 자렉스정15밀리그램(리바록사반(미분화)) 및 자렉스정10밀리그램(리바록사반(미분화))[영진약품(주)]은 대조약 자렉스정20밀리그램(리바록사반(미분화))[영진약품(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.