

생물학적동등성시험 심사결과

2021 년 11 월 10 일

담당자	연구관	과 장
전민혜	김자영	김소희

① 신청자	영진약품(주)
② 접수번호	20210211522 (2021.10.18.)
③ 제품명	자렉스정2.5밀리그램(리바룩사반(미분화))
④ 원료약품 분량	이 약 1정(82.5 mg) 중 미분화리바룩사반 2.50 mg
⑤ 효능·효과	<p>1. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소</p> <p>2. 허혈성 사건의 발생 위험성이 높은 관상동맥질환 또는 증상이 있는 말초동맥질환 성인 환자에서 아스피린과 병용하여 죽상동맥혈전성 사건(뇌졸중, 심근경색 및 심혈관계 이상으로 인한 사망)의 위험 감소</p>
⑥ 용법·용량	<p>이 약은 식사와 관계없이 투여한다.</p> <p>1. 성인</p> <p>1) 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75-100mg 또는 1일 아스피린 75-100mg과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 함께 복용해야 한다.</p> <p>최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다.</p> <p>급성관상동맥증후군의 사건이 안정화된 이후(혈관재형성 포함) 가능한 빠른 시기에 이 약 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠르면 입원 후 24시간 후에 투약을 시작하고, 비경구용 항응고요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작해야 한다.</p> <p>2) 관상 동맥 질환(CAD) 또는 말초 동맥 질환(PAD)</p> <p>이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이며, 아스피린 1일 1회 75-100mg을 이 약과 함께 복용해야 한다.</p> <p>이 약의 투여 지속기간은 개별 환자의 상태를 정기적으로 평가하여 결정하여야 하며, 혈전성 사건 대비 출혈의 위험성을 고려하여야 한다.</p> <p>이 약 투여 중, 급성 혈전성 사건이 발생하거나 혈관 시술을 받은 환자 그리고 이중 항혈소판 요법(dual antiplatelet therapy)이 필요한 환자는 항혈소판 요법 및 혈전성 사건 또는 혈관시술의 종류에 따라 이 약 2.5mg 1일 2회 투여 지속여부를</p>

평가해야 한다.

이 약과 아스피린 및 클로피도그렐의 병용투여에 대한 유효성과 안전성은 급성관상동맥증후군 환자에서만 연구되었다. 관상동맥질환 또는 말초동맥질환 환자에서 이중 항혈소판 요법과 이 약의 병용투여는 연구되지 않았다.

3) 이 약의 복용을 잊었을 경우

만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 예정된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두 배가 되어서는 안된다.

2. 약물의 전환

1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짓으로 올라갈 것이다. INR은 이 약의 항응고활성을 측정하기에 적당하지 않으므로 사용되어서는 안 된다.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제로의 전환

이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 동안 부적절한 항응고가 일어날 수 있다. 다른 항응고제로 바꾸는 동안에는 계속적으로 항응고가 적절히 유지되어야한다. 이 약은 INR 상승에 영향을 줄 수 있다는 것을 유의해야 한다. 이 약에서 비타민 K 길항제로 바꾸는 환자는 INR \geq 2.0 이 될 때까지 비타민 K 길항제를 같이 투여해야 한다. 전환 후 첫 2일 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 안 된다. 일단 이 약을 중단할 경우에는 마지막 복용 24시간이 지난 후에는 INR 검사를 할 수 있다.

3) 비경구 항응고제에서 이 약으로의 전환

비경구 항응고제를 투여하고 있는 환자에게는 다음 예정된 비경구제제(예, 저분자량헤파린)의 투여시간으로부터 0~2시간 전이나, 계속적으로 투여하고 있는 비경구제제(예, 정맥내 미분획헤파린)를 중단한 시점에 이 약의 투여를 시작한다.

4) 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환

이 약을 중단하고, 이 약의 다음 복용시점에 비경구 항응고제의 투여를 시작한다.

3. 신장애 환자

크레아티닌 청소율 50-80 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) 심장표지자 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소

중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)에서는 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

	<p>노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다.</p> <p>5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 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.</p>
㉗ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1-30℃) 보관 / 제조일로부터 36개월
㉘ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ·의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령) ·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시)
㉙ 제출자료	<ul style="list-style-type: none"> ·생물학적동등성시험결과보고서 (자렉스정2.5밀리그램(리바록사반(미분화)) [대조약 : 바이엘코리아(주), 자렐토정2.5밀리그램(리바록사반)]
㉚ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 - 리바록사반 : 89년 1월 1일 이후 신약</p> <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
 - 제17조제3항

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 영진약품(주) 자렉스정2.5밀리그램(리바록사반(미분화))은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 바이엘코리아(주) 자렐토정 2.5밀리그램(리바록사반)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

12. 의약품동등성시험 정보

- 가. 시험약 자렉스정2.5밀리그램[영진약품(주)]과 대조약 자렐토정2.5밀리그램[바이엘코리아(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈중 리바록사반을 측정하고, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 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	자렐토정2.5밀리그램 [바이엘코리아(주)]	382.1 ± 78.3	68.47 ± 15.97	2.00 (0.75~4.00)	4.58 ± 0.88

시험약	자렉스정2.5밀리그램 [영진약품(주)]	382.2 ± 66.6	69.37 ± 17.58	2.00 (0.75~4.00)	4.68 ± 0.70
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9562 ~ 1.0758	log 0.9430 ~ 1.0953	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 27)

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