

<별지3>

생물학적동등성시험 심사결과 공개양식

2020년 9월 15일

담당자	연구관	과 장
서정원	이경신	김호정

① 신청자	제일약품(주)
② 접수번호	20200226359(2020.10.16.) 20200107484(2020.5.25.)
③ 제품명	리박산정15밀리그램(리바록사반) 리박산정20밀리그램(리바록사반)
④ 원료약품 분량	1정(93.0mg) 중 리바록사반 15mg 1정(124.0mg) 중 리바록사반 20mg
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	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 신장장애 환자(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 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10mg] 과 P2Y12 억제제를 최대 12개월간 병용 투여한 제한된 경험에 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.

	투여기간	투여횟수	1일투여용량
심재성 정맥혈전증 또는 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소	1~21일째	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 복용하도록 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. 신장애 환자 크레아티닌 청소율 50-80 mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량 조절이 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 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에 대한 제한적인 임상경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 유의적으로 증가하였으므로 이 약은 주의하여 투여한다. 4. 간장애 환자 이 약은 혈액응고장애와 관련한 간질환 환자와 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게는 투여를 피한다. 이러한 환자에서 이 약의 노출증가 및 출혈위험의 증가가 나타날 수 있다. 5. 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다. 또한 이 약을 부수어 위장관 튜브를 통해 소량의 물과 함께 투약 할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.
--	---

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령) ·의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	·생물학적동등성시험결과보고서 (20밀리그램) [대조약: 바이엘코리아(주), 자렐토정20밀리그램(리바록사반)] ·비교용출시험결과보고서 (15밀리그램) [대조약: 제일약품(주), 리박산정20밀리그램]
⑪ 검토결과	시정 적합
※ 참고사항 : 의약품 제조품목 허가 - 리바록사반 : '89.1.1. 이후 신약 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
- 제17조제3항 및 제7조제2항(함량고저)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
2. 비교용출시험에 관한 자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 제일약품(주) 리박산정20밀리그램(리바록사반)은 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 바이엘코리아(주), 자렐토정20밀리그램(리바록사반)과 생물학적동등성을 입증하였고, 제일약품(주) 리박산정15밀리그램(리바록사반)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 리박산정20밀리그램(리바록사반)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 리박산정20밀리그램(제일약품(주))과 대조약 자렐토정20밀리그램(바이엘코리아(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩을 건강한 성인 29명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 리바록사반을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t , C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치차의 90% 신뢰구간이 $\log 0.8$ 에서 $\log 1.25$ 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC_{0-36hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$T_{max}(hr)$	$t_{1/2}(hr)$

대조약	자렐토정20밀리그램 (바이엘코리아(주))	2320±569	274.3±88.1	2.50 (0.75~4.00)	8.80±3.46
시험약	리박산정20밀리그램 (제일약품(주))	2275±606	251.9±64.4	2.50 (0.75~4.00)	10.87±6.10
90% 신뢰구간 (기준 : log0.8 ~ log1.25)		log 0.9096 ~ 1.0449	log 0.8476 ~ 1.0207	-	-

(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 리박산정15밀리그램(리바룩사반)[제일약품(주)]은 대조약 리박산정20밀리그램(리바룩사반)[제일약품(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.