

# 안전성 · 유효성 검토서

## (수입품목허가)

2009. . .

담당자	연구관	과 장
왕소영	박인숙	최보경

① 신청자	바이엘코리아(주)	② 접수번호	20080092923 (2008.8.27.)	
③ 제품명	자렐토정 10밀리그램	④ 분류번호	333	
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1정 (87.5 밀리그램) 중			
	배합 목적	원료명	분 량	단 위
	주성분	미세화리바록사반	10	밀리그램
⑥ 신청 효능·효과	하지에 정형외과 수술을 받는 환자에서 정맥의 혈전/색전 질환 예방			
⑦ 신청 용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1일 1회 1정 (10mg)을 경구투여하며, 식사와 상관없이 투여할 수 있다.</li> <li>- 투여기간은 외과수술 종류에 따라 다르며, 보통 고관절 수술 환자는 5주 동안, 슬관절 수술 환자는 2주 동안 투여한다.</li> <li>- 지혈이 되면, 수술 후 6-10 시간 안에 최초 투여를 시작한다.</li> </ul>			
⑧ 저장방법 및 사용(유효)기간	저장방법 : 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 *직접용기 포장재질 : 블리스터 (PP 또는 PVC/PVDC)			
⑨ 개발경위	체중에 의한 조정이나 모니터링을 필요로 하지 않는 새로운 경구용 항응고제를 개발하고자 함. (외국에서 개발된 신약)			
⑩ 약리작용 기전	생체내 혈액응고 연쇄 반응 과정에서 중심 역할을 하는 Factor Xa (FXa)에 대한 선택적 (selective), 직접(direct) 억제제			
⑪ 국내외사용현황	1. 외국 허가현황 1) EMEA 허가 : 2008.10.11. 2) 영국 의약품집(2008) 수재 : Bayer plc "Xarelto 10mg film coated tablets" (허가일 : 2008.10.18.)			

⑫ 관련조항	1. 의약품등의 품목허가신고·심사규정 (식품의약품안전청 제2008-56호, 2008.8.14.) 제2조제7호 및 별표 1. 화학구조 또는 본질 구성이 전혀 새로운 신물질 의약품 2. 의약품등의 품목허가신고·심사규정 (식품의약품안전청 제2008-56호, 2008.8.14.) 제28조제2항 : 개발국 외의 사용국이 있는 품목 (EMA 허가, 영국의약품집 수재) → 비임상시험자료 (독성 및 약리 시험자료) 면제가능
--------	---

⑬ 검토결과	시정적합 <시정사항> 1. 효능·효과 : 문구 수정 (시정근거 : 외국 허가사항, 국내 유사제품 허가사항) 2. 용법·용량 : 문구 수정 (시정근거 : 외국 허가사항) 3. 사용상의 주의사항 : 문구 수정 (시정근거 : 외국 허가사항) 4. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 밀폐용기 → 기밀용기 (시정근거 : 안정성시험자료, 제조방법 상의 직접 포장 용기)
--------	---

※ 참고사항

1. 관련규정

구분 \ 제출자료	자료 번호 주1)															
	1	3		4				5		6		7	8			
		가	나	가	나	다	라	마	바	가	나			다	가	나
		1)	2)	1)	2)											
<b>1. 신약</b>																
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○
비 고	의약품등의 품목허가신고·심사 제28조제2항에 따른 독성 및 약리 시험자료 면제가능															

## 붙임1. 시정사항

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간을 다음과 같이 시정하였습니다.

### 가. 효능·효과

하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 전치환술)을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 예방

### 나. 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정(리바록사반 10mg)이며, 식사와 관계없이 투여한다. 초회 투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지나, 고관절 전치환술 환자의 경우 5주, 슬관절 전치환술 환자의 경우 2주의 투여기간이 권장된다.

만약 이 약의 복용을 놓친 경우, 환자는 즉시 이 약을 다시 복용해야 하며, 이후 1일 1회 투여를 지속한다.

#### ◦ 신장애 환자

경도의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 : 50-80 mL/min) 또는 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 제한적 임상자료에서 유의적인 혈중농도 상승이 관찰되었으므로, 이 약을 주의해서 투여한다. 크레아티닌 청소율이 15mL/min 미만인 신장애 환자에게 이 약을 투여하는 것이 권장되지 않는다.

#### ◦ 간장애 환자

이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련있는 간질환 환자에 투여해서는 안 된다. 혈액응고장애와 관련이 없는, 경도의 간장애 환자인 경우 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도의 간장애 환자 (Child Pugh B)인 경우 이 약을 주의해서 투여하도록 한다.

#### ◦ 65세 이상의 환자

용량 조절이 필요치 않다.

#### ◦ 소아 및 청소년

만 18세 미만의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

#### 다. 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임상적으로 유의한 출혈 환자
- 3) 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련있는 간 질환 환자
- 4) 임신 및 수유부
- 5) 유전적으로 갈락토오스 불내증을 가진 환자, 랩(Lapp) 유당분해효소 결핍환자 또는 포도당-갈락토오스 흡수부전 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있다.)

##### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 다음 환자의 경우 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성이 증가되므로 주의하여 투여하며, 투여 후 출혈성 합병증 증상에 대하여 주의깊게 모니터링 해야 한다.
  - 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율이 15 ~ 29 mL/min)
  - 중등도의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율: 30-49mL/min)로 리바록사반의 혈중 농도를 상승시킬 수 있는 다른 약물을 투여받고 있는 경우
  - 혈액응고장애와 관련없는 중등도의 간 손상자 (Child Pugh B 환자)
- 2) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 아세틸살리실산, 혈소판 응집 억제제 또는 다른 항응고제와 같이 지혈작용에 영향을 주는 약물을 병용 투여하는 환자
- 3) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
  - 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
  - 잘 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
  - 활동 궤양성 위장관 질환
  - 최근의 위장관 궤양 병력
  - 혈관성 망막병증
  - 최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
  - 척수내 또는 뇌내 혈관 이상
  - 최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
  - 척수/경막외 마취 또는 요추천자 환자
- 4) CYP 3A4 억제제를 병용투여하는 환자  
이 약과 아졸계 항진균제 (예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예: 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4 와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있다. 아졸계 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 덜 하므로 이 약과 병용시 주의해서

투여한다.

5) CYP 3A4 유도제를 병용투여하는 환자

이 약과 강력한 CYP 3A4 유도제 (예 : 리팜피신, 페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈 또는 St. Johg's wort)의 병용투여시 리바록사반의 혈중 농도가 감소할 수 있으므로 주의해서 투여한다.

3. 이상반응

이 약 10mg에 대한 안전성은 하지에 정형외과적 대수술 (고관절 또는 슬관절 전치환술)을 받고 이 약에 노출된 4571명의 환자가 포함된, 최대 39일 까지 치료한 3상 임상시험에서 평가되었다.

전체적으로 치료 받은 환자의 약 14%가 이상반응을 경험하였고, 출혈은 약 3.3%, 빈혈은 약 1%에서 발생하였다. 일반적인 다른 이상반응에는 구역, GGT 증가 및 트랜스아미나제의 증가 등이 있었다. 이상반응은 수술과 관련하여 해석되어야 한다.

이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 그 징후, 증상 및 정도 (치명적인 결과의 가능성을 포함)는 출혈장소나 출혈정도에 따라 다르다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자군에서 증가할 것이다. 출혈성 합병증은 허약함, 무력증, 창백함, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종 등으로 나타날 수 있다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.

세 개의 3상 임상시험에서 연구자에 의해 보고된 이상반응은 신체 부위 및 빈도에 따라 아래 표1에 기술되어 있다.

빈도는 다음과 같이 정의하였다.

흔함 :  $\geq 1/100$  to  $< 1/10$

흔하지 않음 :  $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$

드뭄 :  $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$

매우 드뭄 :  $< 1/10,000$

빈도를 알 수 없음 : 이용가능한 자료에서 평가할 수 없는

표1. 이 약과 관련된 이상반응

흔함	흔하지 않음	드뭄	빈도를 알 수 없음*.
실험실적 검사치			
감마-글루타밀기	리파아제 증가,	빌리루빈 포함체 증가	

흔함	흔하지 않음	드뭄	빈도를 알 수 없음*.
전이효소(GGT) 증가 , 트랜스아미나제 증가 (ALT증가, AST 증가 포함)	아밀라제 증가, 혈중 빌리루빈 증가, LDH 증가, 알칼리성 포스파타제 증가	(ALT 증가 여부에 관계없이)	
심장계			
	빈맥		
혈액 및 림프계			
빈혈 (임상검사치 포함)	고혈소판증 (혈소판 수 증가 포함)		
신경계			
	실신(의식소실 포함) 어지러움, 두통		
위장관계			
구역	변비, 설사, 복통, 위장통 (상복부통, 위불쾌감 포함), 소화불량 (명치 불쾌감 포함), 구강 건조, 구토		
신장 및 비뇨기계			
	신장애 (혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함)		
피부 및 피하조직			
	가려움 (드물게 전신성 소양증 포함), 발진, 두드러기 (드물게 전신성 두드러기 포함), 타박상		
근골격계 및 결합조직			
	사지 통증		
상처, 중독 및 치료합병증			
	상처부위 분비물		
혈관계			

흔함	흔하지 않음	드뭄	빈도를 알 수 없음*.
치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함)	출혈 (혈종 및 드물게 근육 출혈 포함), 위장관 출혈 (잇몸 출혈, 직장 출혈, 토혈 포함), 혈뇨 (blood urine present 포함), 생식기계 출혈 (월경과다 포함), 저혈압 (혈압감소와 치료로 인한 저혈압 포함), 비출혈		
일반적인 증상 및 투여부위			
	국소 부종, 말초부종, 불편감 (피로, 무력증 포함), 발열		
면역계			
		알레르기성 피부염	과민반응
간담도계			
		비정상적인 간기능수치	황달

\*하지의 주요 정형외과 수술을 받은 환자에 대해 세 개의 3상 임상시험이 아닌 다른 임상에서 보고된 이상반응

#### 4. 일반적 주의

- 1) 출혈 위험성이 높은 환자에 대해서는 투여 후 출혈성 합병증 증상에 대하여 주의깊게 모니터링 해야 한다. 이를 위해, 정기적으로 의사의 진찰을 받고, 수술 부위 배액을 주의 깊게 관찰하며, 헤모글로빈 양을 정기적으로 측정한다.
- 2) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 3) 신경축 (경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전혈전 발생을 막기 위해 항혈전제 투여를 받은 경우, 신경축이나 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 척수내 유치 카테타나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신경 장애의 징후나 증상 (다리의 저림 또는 허약감, 방광 또는 장기능 장애 등)에 대해 자주 모니터링해야 하고, 이러한 증상이 발견되면 즉각적인 진단과 치료가 필요하다. 의사는 항응고 치료를 받거나 받을 환자에게 신경축 시술을 하기 전에 위험성 대비 유익성에 대해 고려해야 한다. 이 약은 경막외 카테타를 제거하기 전

18시간, 카테타 제거 후 6시간 까지 투여하지 않는다. 외상성 천공을 한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.

## 5. 상호작용

### 1) CYP 3A4 및 P-gp 억제제

이 약을 강력한 케토코나졸 (400mg 1일 1회) 또는 리토나비르 (600mg 1일 2회)와 병용 투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 2.6배/2.5배, 평균 Cmax는 1.7배/1.6배 증가하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아즐게 항진균제 (예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예: 리토나비르)로 병용치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP 3A4 와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있다. 플루코나졸은 리바록사반의 노출에 영향을 덜 미치므로, 주의하여 병용투여할 수 있다.

리바록사반 소실 경로 중 어느 하나(CYP 3A4나 P-gp)에 대해서만 강한 저해효과를 보이는 약물은 보다 약한 정도로 이 약의 혈중농도를 증가시킬 것으로 예상된다.

CYP 3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 클래리스로마이신(500mg 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.

CYP 3A4와 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 에리스로마이신 (500mg 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.

### 2) 항응고제

리바록사반 (10mg 1일 1회)과 에녹사파린 (40mg 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 활성화에 대한 부가적인 효과가 관찰되었다. 에녹사파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 다른 항응고제를 병용 투여 하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

### 3) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)/혈소판 응집 억제제

리바록사반과 나프록센 (naproxen) 500mg을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다.

리바록사반과 아세틸살리실산 500mg과 병용투여시 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

클로피도그렐 (처음 300mg 투여 후, 75mg 유지 용량)과 이 약과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GPIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 한 환



자군에서 출혈시간 연장이 관찰되었다.

NSAIDs(아세틸살리실산 포함), 혈소판 응집 억제제를 병용투여하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

#### 4) CYP 3A4 유도제

리바록사반과 강력한 CYP 3A4 유도제인 리팜피신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 다른 강력한 CYP 3A4 유도제(예 : 페니토인, 카바마제핀, 페노바비톤 또는 St. John's Wort)과 병용투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

#### 5) 기타

리바록사반과 미다졸람 (CYP 3A4의 기질), 디곡신(P-gp의 기질), 아토르바스타틴(CYP 3A4와 P-gp의 기질)과 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP 3A4와 같은 주요CYP isoform을 저해하거나 유도하지 않는다.

이 약은 음식물과 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.

#### 6) 임상검사치에 대한 상호작용

리바록사반은 작용기전에서 예상되는 대로 응고 파라미터 (PT, aPTT, Hep Test<sup>®</sup>)에 영향을 미친다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 임부를 대상으로 실시한 임상자료는 없다. 동물을 이용한 시험에서 생식독성이 보고되었다. 잠재적인 생식독성, 출혈에 대한 내인적 위험성, 리바록사반의 태반 통과 등으로 이 약은 임신동안 투여를 금한다. 임신 가능성이 있는 여성인 경우, 이 약을 투여하는 동안 반드시 피임을 해야 한다.

2) 수유부 : 수유부를 대상으로 실시한 임상자료는 없다. 동물 시험결과, 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약은 수유부에 투여를 금한다.

#### 7. 고령자에 대한 투여

주로 신장 및 전체 청소율의 감소로 인해 일반 성인환자 보다 고령자(65세 초과)에서 혈장 농도가 더 높게 나타났다 (평균 AUC값이 약 1.5배 상승). 65세 이상의 고령자에서 용량 조절은 필요치 않다.

## 8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

## 9. 과량투여시의 처치

과량투여시 리바록사반의 약력학적 성질로 인해 출혈성 합병증이 나타날 수 있다. 이 약의 약력학적 효과에 길항하는 특정 해독제는 없다. 과량투여된 리바록사반의 흡수를 감소시키기 위해 활성탄의 사용을 고려할 수 있다.

출혈이 발생한 경우는, 다음의 방법으로 조치하는 것이 고려될 수 있다.

- 이 약의 다음 번 복용을 늦추거나, 적절히 투여를 중지한다. 이 약의 반감기는 약 7 ~ 11 시간이다.
- 적절한 증상치료, 즉, 물리적 압박, 외과적 시술, 체액대체와 혈액학적 보조, 혈액 또는 혈액성분 수혈 등을 고려해야 한다.

위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 재조합 인자 VIIa의 투여를 고려할 수 있다. 그러나, 리바록사반을 투여받은 환자에 대한 재조합 인자 VIIa의 투여경험은 없다. 재조합 인자 VIIa에 대한 재투여는 출혈의 개선 정도를 고려하여 적정되어야 한다.

프로타민황산염, 비타민 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 리바록사반을 투여받고 있는 환자의 전신성 지혈제(예 : 데스모프레신, 아프로티닌, 트라넥사민산, 아미노카프론산) 사용에 대한 유의성이나 투여경험에 대해 과학적 근거는 없다.

## 10. 운전 및 기계 작동에 미치는 영향

운전 및 기계 작동에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 수행된 바 없다.

수술 후 실신, 졸음 등이 보고된 적이 있으므로, 운전 및 기계 작동에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 이상반응을 경험한 환자는 운전이나 기계 작동을 하지 말아야 한다.

## 11. 기타

안전성약리시험, 단회투여독성시험, 광독성시험, 유전독성시험에 근거하여 볼 때, 인체에 대한 특별한 위험성은 보고되지 않았다. 반복투여독성시험결과, 리바록사반의 과도한 약리작용으로 인한 영향이 관찰되었다. 랫트에서, IgG와 IgA의 혈장 수준이 임상적으로 의미있는 노출수준까지 증가되었다. 또한 동물시험 결과, 리바록사반의 약리 작용 기전과 관련된 생식독성(예 : 출혈성 합병증)이 관찰되었다. 임상적으로 관련성이 높은 혈장 농도에서 배태자 독성(착상 후 소실, 지연된/진전된 골화, 간장의 여러 색깔의 반점), 일반적인 기형 발생 증가, 태반의 변화 등이 관찰되었다. 또한 랫트의 출생 전·후 시험결과 어미에서 독성이 관찰된 용량에서 새끼의 생존 감소가 관찰되었다.

라. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월