

생물학적동등성시험 심사결과

2018년 3월 19일

담당자	연구관	과 장
이 하 나	이 경 신	박 상 애

① 신청자	(주)유유제약
② 접수번호	20170280440(2017.12.22.)
③ 제품명	유바로정20밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(87.6mg) 중 리바룩사반(별규) 20.0밀리그램
⑤ 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 위험감소 4. 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방 5. 심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반한 급성관상동맥증후군을 경험한 환자에서 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용 투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소
⑥ 용법·용량	<p>이 약 2.5mg 및 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15mg 및 20mg은 식사와 함께 투여한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 성인 <ol style="list-style-type: none"> 1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 <p>이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다.</p> <p>스텐트 시술의 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받은 비판막성 심방세동 환자는 리바룩사반 1일 1회 15mg [중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)는 1일 1회 10mg] 과 P2Y12 억제제를 병용투여 한다. 이 투여용량은 관상동맥중재술 후 최장 12개월 기간까지 권장된다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전

	<p>증의 재발 위험 감소</p> <p>급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초회 권장 용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장 용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3 주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20mg이다.</p> <p>3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 10 mg이다. 초회투여는 지혈이 확인되면, 수술 후 6~10시간 내에 시작해야 한다. 투여기간은 외과수술 종류에 따른 환자 개개인의 정맥 혈전색전증에 대한 위험성에 따라 달라지나, 고관절 치환술 환자의 경우 5주, 슬관절 치환술 환자의 경우 2주의 투여 기간이 권장된다.</p> <p>4) 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 유의할 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 중단 되었을 때 시작해야 한다.</p> <p>5) 이 약의 복용을 잊었을 경우</p> <p>만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두 배가</p>
--	---

되어서는 안된다.

- 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 : 농친 용량을 즉시 복용한다.
- ③ 2.5mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 계획된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다.

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) ≤ 3.0 이 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 ≤ 2.5 이 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 유지되어야한다. 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 투여해야한다. 전환 후 2일까지는 INR 검사에 의해 지시된 비타민 K 길항제의 표준 용량을 준수한다. 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 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 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.

	<p>3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방/심장표지자 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>중등도의 신장에 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.</p> <p>4. 간장애 환자</p> <p>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.</p> <p>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 있는지 확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.</p>
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험결과보고서 (대조약 : 바이엘코리아(주), 자렐토정20밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	시정 적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 리바록사반 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약</p>	
<p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시)
 - 제17조3항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)유유제약 유바로정20밀리그램(리바록사반)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 바이엘코리아(주) 자렐토정20밀리그램(리바록사반)과 생물학적동등성을 입증하였음.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 유바로정20밀리그램(주)유유제약)과 대조약 자렐토정20밀리그램(바이엘코리아(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 42명의 혈중 리바록사반을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 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))	2240±552	267.2±75.8	1.50 (0.50~4.00)	9.62±4.64
시험약	유바로정20밀리그램 (주)유유제약)	2193±532	250.4±69.5	2.00 (0.50~6.00)	10.03±4.79
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9090 ~1.0720	log 0.8450 ~1.0710	-	-

(AUC_t , C_{max} , $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=42)

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