

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

년 월 일

담당자	연구관	과 장

종류1: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국베링거인겔하임(주)	② 문서번호	20100029047, 67 (2010.4.12)
③ 제 품 명	프라닥사 캡슐 110밀리그램 프라닥사 캡슐 150밀리그램	④ 분류번호	333, 수입, 전문, 신약
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1캡슐(387.1mg) 중 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 (별규) 110mg 1캡슐(522.4mg) 중 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 (별규) 150mg		
⑥ 성 상	황색 펠렛이 든 상부 밝은 파란색, 하부 크림색의 경질 캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	다음의 작용을 하는 트롬빈 직접 저해제: 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 예방		
⑧ 신청용법·용량	1. 1회 150mg, 1일 2회 경구투여한다. 2. 고령자: 80세 이상의 환자들은 1회 110mg, 1일 2회 경구투여한다. 3. 출혈 고위험 환자 출혈 위험이 증가된 환자는 임상적으로 주의 깊게 관찰되어야 한다(출혈 또는 빈혈의 징후 관찰). aPTT 검사와 같은 응고 검사는 다비가트란의 과도한 노출로 인하여 출혈 위험이 증가된 환자군을 확인하는 데 유용하다. 이러한 환자에서는, 1회 110mg, 1일 2회 경구투여가 고려될 수 있다 (사용상의 주의사항, 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것) . 임상시험에서 확인된 출혈 위험을 증가시킬수 있는 인자		
	다비가트란의 혈장 농도를 증가시키는 요인	· 중등도의 신장장애 (30-50ml/min CrCL) · P-glycoprotein 저해제의 병용치료	
	약물동력학적 상호 작용	· 아세틸살리실산 · NSAID · 클로피도그렐	
	특별한 출혈 위험을 갖고 있는 질환/절차	· 선천적 또는 후천적 응고 이상 · 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손 · 활성 궤양성 위장관 질환	

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	· 최근의 위장관 출혈 · 최근의 생검 또는 주요 트라우마 · 최근의 두개내 출혈 · 대뇌, 척추 또는 안과적 수술 · 세균성 심내막염
기타	· 연령: 75세 이상

4. 신장애 환자

중증의 신장애 환자($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$)에 대한 자료는 없으며, 이러한 환자에서 관찰된 다비가트란의 증가된 노출 증가를 고려할 때, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

중등도의 신장애 환자($\text{CrCL} 30\text{--}50 \text{ mL/min}$)에 대하여 용량 조절은 필요하지 않으며, 주의를 가지고 1회 150mg, 1일 2회 경구투여한다. 이러한 환자에서는 신장 상태에 대한 정기적인 검사가 요구된다. aPTT검사와 같은 응고 검사는 다비가트란의 과도한 노출로 인하여 출혈 위험이 증가된 환자군을 확인하는 데에 유용하다.

5. 비타민 K 길항제로부터의 전환

현재 비타민 K 길항제의 투여 중인 환자의 경우, 비타민 K 길항제 투여를 중단하고 그 INR이 2.0 미만인 경우에만 이 약을 투여할 수 있다.

6. 비경구 항응고제로부터 또는 비경구 항응고제로의 전환

현재 비경구 항응고제를 투여 중인 환자의 경우 대체요법의 다음 투여가 예정된 시점에서 0~2시간 전이나 연속투여(예. 미분획 헤파린 정맥투여) 중단 시점에 이 약을 투여하여야 한다.

7. 복용을 잊은 경우

이 약의 복용을 잊은 경우, 같은 날 가능한 한 빨리 복용하되, 다음 복용예정 시점의 6시간 전까지 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 1일 용량의 두배로 투여해서는 안 된다.

8. 수술 및 중재

수술 또는 침습 치료 환자의 경우 이 약에 의한 출혈 위험이 증가되므로 수술적 중재가 있을 경우 이 약의 일시적 중단을 요한다.

수술전

출혈의 위험이 증가되므로 침습적 또는 외과적 수술 이전에 이 약은 일시적으로 중단되어야 한다. 가능하다면 수술 전 적어도 24시간 이전에 중단되어야 한다. 출혈의 위험이 높은 환자의 경우 또는 완전한 지혈을 요하는 주요 수술의 경우에는 수술 전 2~4일 전에 이약의 투여중단을 고려한다. 신부전 환자에서 다비가트란의 청소는 더 오랜 시간이 소요되며 이러한 내용은 모든 처치과정 전에 고려되어야만 한다.

이 약은 중증의 신기능장애 환자 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)에는 투여될 수 없으나, 이미 투여된 경우 적어도 주요수술 5일 전에 이 약의 투여를 중단한다.

긴급한 중재를 요하는 경우 이 약은 일시적으로 중단되어야 한다. 수술/중재는 가능하면 이 약의 마지막 투여 후 12시간까지 연기되어야 한다. 만약 연기가 불가능하다면 출혈의 위험이 높아질 수 있다. 이러한 출혈의 위험은 중재의 긴급성을 고려하여 평가되어야 할 것이다.

척추 마취/경막외 마취/척추 검사

척추 마취 등의 과정은 완벽한 지혈을 필요로 할 수 있다.

척추 및 경막외 혈종 위험은 외상적 또는 반복적인 검사의 경우 증가될 수 있다. 카테터의 제거 후, 이 약의 첫 투여 전까지 적어도 1시간의 간격이 경과되어야 한다. 이러한 환자의 경우 그 신경학적 신호 및 척추 또는 경막외 혈종 증후에 대해 자주 관찰해야 한다.

	수술 후 기간 완전히 지혈된 직후 치료를 재개한다. 9. 심율동 전환 심율동 전환 동안에는 이 약을 계속 투여할 수 있다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1-30℃), 습기를 피해 보관, 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	뇌졸중 예방 혈액응고 저해제 개발
⑪ 약리작용기전	트롬빈 저해제
⑫ 국내외 사용현황	미국 (2010.10.18), 캐나다 (2010.10.26)
⑬ 관련조항	제2조제7호 신약
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항>	

[붙임] 시정사항

□ 효능효과

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

□ 용법용량

○ 성인 : 1회 150 mg, 1일 2회 경구투여한다.

○ 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 환자의 경우 (사용상 주의사항 '2.1) 출혈 위험' 참조) : 1회 110mg, 1일2회 경구투여를 고려할 수 있다. 이러한 환자에서는 출혈 또는 빈혈의 징후 발생 여부 등이 임상적으로 주의 깊게 관찰되어야 하며, aPTT 검사와 같은 응고검사를 통하여 이 약의 과도한 노출로 인한 위험성 증가 여부를 확인한다.

○ 신장애 환자

경도의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 CrCL : 50mL/min 이상)에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도의 신장애 환자 (30 mL/min ≤ CrCl < 50 mL/min)에서는 출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 110mg, 1일2회 투여를 고려할 수 있다. 중증 신장애 환자 (CrCl < 30mL/min) 에게 이 약을 투여하는 것이 권장되지 않는다.

○ 75세 이상의 고령자 환자

출혈의 위험이 증가할 수 있으므로 1회 110mg, 1일2회 투여를 고려할 수 있다.

○ 비타민K 길항제로부터의 전환 : 현재 와파린을 투여중인 환자의 경우, 이를 중단하고 그 INR이 2.0 미만인 경우에 이 약을 투여하여야 한다.

○ 비경구 항응고제로부터의 전환 : 현재 비경구 항응고제를 투여 중인 환자의 경우 대체요법의 다음 투여가 예정된 시점에서 0~2시간 전이나 연속투여(예. 미분획 헤파린 정맥투여) 중단 시점에 이 약을 투여하여야 한다.

□ 사용상주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 임상적으로 유의한 출혈 환자

① 용혈성 징후, 출혈성 증상, 자발적 또는 약리학적으로 정상적인 지혈상태 장애가 나타나는 환자

② 임상적으로 유의한 출혈부위가 있는 환자 : 최근 6개월 이내에 발생한 극심한 뇌경색 (용혈성 또는 허혈성), 최근 출혈을 동반한 활동성 소화성 궤양

2) 중증 (CrCl <30mL/min) 신장애 환자

3) 경구용 케토코나졸 병용투여 환자

4) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 출혈 위험이 있는 환자 : 이 약은 유의하고, 때때로 치명적인 출혈을 유발할 수 있다. 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약은 출혈 위험이 증가된 상태에서 주의하여 사용하여야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 출혈은 어느 부위에서든 발생할 수 있다. 설명할 수 없는 헤모글로빈 및/또는 헤마토크릿의 감소

또는 혈압의 하강시에는 출혈 부위에 대한 조사가 필요하다.

특히 위험 요소가 복합적으로 존재할 경우, 전체 치료기간 동안 면밀한 임상적 조사(출혈 또는 빈혈의 징후 탐색)가 권장된다. 급성 신부전이 발생한 환자는 이 약을 중단하여야 한다. 중대한 출혈이 발생한 때에는 이 약의 투여를 중단하고 출혈부위를 신속하게 조사하여야 한다.

아래와 같이 출혈 위험이 증가될 요인을 가진 환자는 1회 110mg, 1일2회 투여가 고려될 수 있다.

- ① 중등도의 신장애 환자 (CrCl 30-50 mL/min)
- ② P-gp 저해제 병용투여 환자
- ③ 아스피린, 클로피도그렐, 비스테로이드성 소염진통제 병용투여 환자
- ④ 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자 : 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 활성 궤양성 위장관 질환, 최근의 위장관 출혈, 최근의 생검 또는 주요 외상, 최근의 두개내 출혈, 대뇌, 척추 또는 안과적 수술, 세균성 심내막염
- ⑤ 연령 75세 이상 환자

이러한 환자에서, 다비가트란의 항응고작용과 관련된 모니터링은 추가적인 위험 요소가 있을 경우 이 약에 과도하게 노출되는 것을 막는데 유용할 수 있다. 과도한 항응고 활성을 입증하는데 aPTT 검사가 민감성이 제한되어 있음에도 불구하고 유용할 수 있다. 최저 농도 (다음 용량 투여시간이 다 되었을 때)에서 80초를 초과하는 aPTT는 출혈의 고위험과 관련이 있다.

2) 척추 마취/경막외 마취/척추 검사 환자

척추 및 경막외 혈종 위험은 외상적 또는 반복적인 검사의 경우 증가될 수 있다. 카테터의 제거 후, 이 약의 첫 투여 전까지 적어도 1시간이 경과되어야 한다. 이러한 환자의 경우 신경학적 신호 및 척추 또는 경막외 혈종 증후에 대해 자주 관찰해야 한다.

3) 수술 환자

수술 또는 침습적 치료 환자의 경우 이 약에 의한 출혈 위험이 증가되므로 침습적 또는 외과적 수술 이전에 이 약은 일시적으로 중단되어야 하며, 가능하다면 수술 전 적어도 24시간 이전에 중단되어야 한다. 출혈의 위험이 높은 환자의 경우 또는 완전한 지혈을 요하는 주요 수술의 경우에는 수술 전 2~4일 전에 이약의 투여중단을 고려한다. 신기능 저하 환자에서 다비가트란의 소실은 더 오랜 시간이 소요되므로 이러한 점이 모든 처치과정 전에 고려되어야만 한다. 긴급한 수술이 요구되는 경우, 수술은 가능하면 이 약 마지막 투여 후 12시간까지 연기되어야 한다. 이러한 경우 출혈의 위험은 수술의 긴급성을 고려하여 평가되어야 한다.

4) P-glycoprotein(P-gp) 유도제와 병용 투여가 필요한 환자

강력한 P-gp 유도제 (예: 리팜피신, 카르바마제핀, 또는 세인트 존스 워트)는 이 약의 혈장농도의 감소를 유발할 수 있다. 강력한 P-gp 유도제는 병용하지 않는 것이 권장된다.

3. 이상반응

이 약의 안전성은 두 용량 (110mg 및 150mg 1일 2회 투여)을 평균 20개월간 18,000명 이상의 비판막성 심방세동환자에서 혈전에 의한 뇌졸중 및 전신 색전증 위험 감소에 대해 조사한 연구 (RE-LY 연구)에서 와파린과 비교 평가되었다.

1) 출혈

다음 표 1은 RE-LY 연구에서 투여기간 동안 주요 출혈을 경험한 환자수 및 총 출혈발생빈도, 연간 수치로 환산된 출혈빈도를 %로 나타내고 있다. 이 약물 두 용량 모두 와파린 투여군과 비교할 때 생명을 위협하는 출혈, 두개 내 출혈, 경증 출혈 및 기타 출혈에 대해 더 낮은 연간 발생율을 보였다. 이 약 110mg 1일 2회 투여군으로 배정된 피험자는 와파린과 비교 시 낮은 주요출혈 발생율을 보였다(위험비 0.79 [p=0.0021]). 이 표에서 주요 출혈 카테고리는 생명을 위협하는 것과 그렇지 않은 출혈을 포함한다. 두개 내 출혈은 생명을 위협하는 출혈에 포함되며, 두개 내 출혈은 척수내(출혈성 뇌졸중), 지주막하 및 경막하 출혈을 포함한다.

표 1: 주요 및 기타 출혈사례의 빈도 및 연간 발생율(%)

	이 약 110mg 캡슐 1일 2회 투여 N (%)	이 약 150mg 캡슐 1일 2회 투여 N(%)	와파린** N(%)
무작위 배정된 환자 수	6,015	6,076	6,022
환자-years	11,899	12,033	11,794
주요 출혈*	342 (2.87)	399 (3.32)	421 (3.57)
와파린에 대한 위험비 (95% 신뢰구간)	0.80 (0.70, 0.93)	0.93 (0.81, 1.07)	
p-value	0.0026	0.3146	
생명을 위협하는 주요 출혈사 례	147 (1.24)	179 (1.49)	218 (1.85)
와파린에 대한 위험비 (95% 신뢰구간)	0.67 (0.54, 0.82)	0.80(0.66, 0.98)	
p-value	0.0001	0.0305	
두개 내 출혈+	27 (0.23)	38 (0.32)	90 (0.76)
와파린에 대한 위험비 (95% 신뢰구간)	0.30 (0.19, 0.45)	0.41 (0.28, 0.60)	
p-value	<0.0001	<0.0001	
기타 출혈	1,754(14.74)	1,993 (16.56)	2,166 (18.37)
와파린에 대한 위험비 (95% 신뢰구간)	0.78 (0.73, 0.83)	0.91 (0.85, 0.96)	
p-value	<0.0001	0.0016	

* 판정 출혈

** INR 2.0-3.0으로 용량 조정된 와파린

+ 두개 내 출혈은 판정된 출혈성 뇌졸중 및 경막하 또는 지주막하 출혈로 구성된다.

출혈정의

주요출혈은 다음 기준 중 하나 이상에 해당된다.

- 리터 당 적어도 20g에 해당하는 헤모글로빈 감소와 관련되거나 또는 적어도 2 단위의 혈액 또는 충전세포 주입을 초래하는 출혈

- 주요 부위 또는 장기에서 징후적인 출혈: 구획증후군이 있는 안구 내, 두개 내, 척추 내 또는 근육 내 출혈, 후복막출혈, 관절 내 출혈 또는 심장주위 출혈
주요 출혈은 다음 중 한 가지 이상의 기준에 해당되면 생명을 위협하는 것으로 분류된다.
- 치명적 출혈: 징후적 두개 내 출혈, 적어도 리터 당 50g의 헤모글로빈 감소, 적어도 4 단위의 혈액 또는 충전세포의 충전; 정맥내 근수축제의 투여를 요하는 저혈압과 관련된 출혈; 수술적 중재를 요하는 출혈

2) 이 약은 와파린과 비교 시 주요 위장관계 출혈(110mg-1.12%, 150mg-1.53%, 와파린-1.01%), 기타 위장관계 출혈(110mg-5.41%, 150mg-6.11%, 와파린-3.99%)에서 더 높은 발생율을 보였다.

이 약 110mg 및 150mg에 의한 주요 출혈위험은 연령을 제외하고 주요 하위군 모두에서 일관되게 나타났다. 이 약 150mg을 투여한 75세 이상의 환자에서 더 높은 출혈위험이 있었다.

위장관계/소화불량

이 약 투여 피험자에서 위장관계 이상반응 발생이 증가되었다(110mg-34.6%, 150mg-34.5%, 와파린-24.0%). 이 약 투여군에서 빈번히 보고된 추가적인 위장관계 이상반응은 상복부통증, 위염, 복부불편, 역류성 식도질환, 연하곤란 등을 포함한다(표 2).

표 2 : 소화불량 및 위염 증상이 있는 피험자 수(%)

	이 약 110mg 캡슐 1일 2회 투여 N(%)	이 약 150mg 캡슐 1일 2회 투여 N(%)	와파린 N(%)
피험자수	5,983	6,059	5,998
소화불량/위염이 있는 총 피험자수	983 (16.4)	940 (15.5)	470 (7.8)
소화불량*	761 (12.7)	738 (12.2)	354 (5.9)
위염양 증상**	297 (5.0)	257 (4.2)	142 (2.4)

퍼센트는 분모로서 군당 총 피험자수를 이용하여 계산되었다.
 * 소화불량은 소화불량, 상복부통증, 복부통증, 복부불편, 위부불편을 포함한다.
 ** 위염양 증상은 위염, 역류성 식도질환, 식도염, 미란성 위염, 위출혈, 출혈성 위염, 출혈성 미란성 위염을 포함한다.

3) 간기능 검사치

RE-LY 연구에서, 잠재적인 간기능이상 검사치(LFT)는 와파린 투여환자와 비교 시 이 약 투여군에서 낮은 빈도로 발견되었다(표 3).

표 3: 이상간기능검사치 요약, 환자 수(%)

	이 약 110mg 캡슐 1일 2회 투여 N(%)	이 약 150mg 캡슐 1일 2회 투여 N(%)	와파린 N(%)
총 투여환자 수	5,983	6,059	5,998
ALT or AST > 3xULN	118 (2.0)	106 (1.7)	125 (2.1)
ALT or AST > 5xULN	36 (0.6)	45 (0.7)	50 (0.8)
ALT or AST > 3xULN +Bilirubin >2xULN	11(0.2)	14 (0.2)	21 (0.4)

4) RE-LY 연구에서의 이상반응 개요

와파린 투여군과 비교 시 이 약 110mg 1일 2회 투여군과 150mg 1일 2회 투여군에서 이상반응 발생율은 유사했다(각각 75.9%, 78.6%, 78.3%). 중대한 이상반응의 발생은 치료군간 유사했다. 그러나 이 약물 투여 피험자는 와파린 투여군과 비교 시 치명적 이상반응, 생명을 위협하는 이상반응 및 입원을 요하는 이상반응이 더 낮게 나타났다.

전신 장기 분류에 따라 분류된 이상반응과 RE-LY 연구의 각 투여군으로부터 5% 이상으로 보고된 이상반응을 표 4에 나타내었다. 이 약 투여로 관찰된 이상반응 발생은 와파린 범위 내에 있었다. 설사, 소화불량 및 구역이 가장 흔하게 발견된 위장관계 이상반응이었고, 모두(특히 소화불량에서 더) 이 약 110mg과 150mg 투여군에서 더 높은 빈도를 보였다(110mg-6.1%, 150mg-5.7%, 와파린-1.4%).

표 4 : 이 약 투여군에서 5.0%이상 보고된 이상반응

	이 약 110mg 캡슐 1일 2회 투여 N (%)	이 약 150mg 캡슐 1일 2회 투여 N (%)	와파린 N (%)
호흡곤란	498 (8.3)	526 (8.7)	551 (9.2)
현기증	457 (7.6)	458 (7.6)	554 (9.2)
말초 부종	446 (7.5)	442 (7.3)	453 (7.6)
피로	370 (6.2)	367 (6.1)	353 (5.9)
설사	355 (5.9)	367 (6.1)	328 (5.5)
흉통	287 (4.8)	355 (5.9)	342 (5.7)
소화불량	368 (6.2)	345 (5.7)	83 (1.4)
심방세동	303 (5.1)	313 (5.2)	327 (5.5)
관절통	248 (4.1)	313 (5.2)	329 (5.5)
기침	320 (5.3)	310 (5.1)	346 (5.8)
비인두염	315 (5.3)	309 (5.1)	327 (5.5)

5) 투약중단

임상시험기간에 걸쳐, 투약 중단을 초래한 이상반응을 보인 총 환자비율은 이 약 110mg, 150mg 및 와파린 투여군에서 각각 19%, 20.5% 및 15.6%였다. 가장 빈번하게 나타난 투약중단을 초래한 이상반응은 위장관계 이상반응이었다.

6) 중대한 이상반응

- 이 약에 의한 항응고효과의 결과로 출혈 및 출혈관련 이상반응(예: 빈혈, 트롬보사이트감소증)이 야기될 수 있다. 주요 또는 중대한 출혈이 발생할 수 있으며 부위에 상관없이 장애, 생명에 위협을 가하거나 치명적인 결과를 초래할 수 있다.
- 아스피린 또는 클로피도그렐을 함께 투여하는 동안 또는 그 병용투여 시에 그 출혈빈도는 두 배정도 증가하였으며, 치료군에서 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs)를 함께 투여할 때 약 50% 증가하였다.
- 과민반응(금기항 참조)

4. 일반적주의

- 1) 복용을 잊은 경우 : 이 약의 복용을 잊은 경우, 같은 날 가능한 한 빨리 복용하되, 다음 복용예정 시점의 6시간 전까지 복용한다. 잊은 복용량을 보충하기 위해 1일 용량의 두배로 투여해서는 안 된다.
- 2) 수술 후 완전히 지혈된 후에 이 약의 치료를 재개한다.

3) 심율동 전환 : 심율동 전환 동안에는 이 약을 계속 투여할 수 있다. RE-LY 연구 동안 총 1255명의 피험자에서 심율동전환이 시행되었는데 이 약 110mg, 150mg 및 와파린 투여군 각각에 대해서 409명(6.8%), 415명(6.8%) 및 431명(7.2%)에 해당한다. 심율동전환 30일 이내 뇌졸중 발생률은 낮았으며 군간에 유사하게 나타났다(각각 0.03%, 0.03% 및 0.02%).

5. 상호작용

1) 제3상 임상시험 RE-LY에서 아세틸살리실산(ASA)이나 클로피도그렐이 다비가트란 에텍실레이트 100mg 또는 150mg 1일 2회 병용투여시 중대한출혈 위험이 증가될 수 있음이 관찰되었다.

① 클로피도그렐: 이 약을 클로피도그렐 300mg 또는 600mg과 병용투여하였을 때, 다비가트란 AUC 및 Cmax는 약 30%와 40%씩 증가되었다. 이 약과 클로피도그렐의 병용투여는 클로피도그렐 단독투여와 비교 시, 모세혈관출혈시간(CBT: Capillary Bleeding Time)을 추가로 연장시키지 않았다. 또한 다비가트란의 응고효과 측정치(aPTT, ECT 또는 TT), 또는 클로피도그렐 측정치 (혈소판응집억제; IPA)는 변화되지 않고 유지되었다.

② 아세틸살리실산(ASA): 출혈위험에 대한 다비가트란 에텍실레이트 및 ASA병용요법의 영향은 심방세동 환자를 대상으로 연구되었다. ASA와 다비가트란 에텍실레이트 150mg 1일 2회 병용요법은 전체 출혈 위험을 12%, 81mg 에서 18% 및 325mg 에서 24%로 증가시킬 수 있다.

2) 케토코나졸 : 케토코나졸은 400mg 1회 경구투여되었을 때 다비가트란의 총 AUC 및 Cmax값을 각각 138%와 135%, 400mg 반복 경구투여되었을 때는 각각 153%와 149% 증가시켰다.

3) 베라파밀 : 이 약은 경구용 베라파밀과 함께 투여되었을 때 베라파밀의 투여시점과 제제에 따라 다비가트란의 Cmax 및 AUC를 증가시켰다. RE-LY 연구에서 최저혈장농도는 약 16.1% 높았으나 출혈의 위험을 증가시키는 것과는 관련이 없었다.

① 속방성 베라파밀: 이 약물 투여 전 1시간에 베라파밀 120mg 단회투여는 다비가트란 AUC 및 Cmax를 각각 143% 및 179%로 증가시켰다.

② 서방성 베라파밀: 이 약물과 함께 베라파밀 240mg 단회투여는 다비가트란 AUC 및 Cmax를 각각 71% 및 91%로 증가시켰다.

③ 속방성 베라파밀의 반복투여: 120mg씩 1일 2회 3일간, 이 약 150mg을 단회투여하기 1시간 전에 마지막 투여량을 복용한 결과 다비가트란의 AUC는 54%, Cmax는 63% 증가하였다. 베라파밀 120mg을 1일 4회, 이 약 150mg을 단회투여하기 1시간 전에 마지막 투여량을 복용한 결과 다비가트란의 AUC는 43%, Cmax는 38% 증가하였다. 복용순서를 변경하여 베라파밀을 이 약 투여 2시간 경과 시 투여한 결과 다비가트란의 AUC와 Cmax는 각각 18%, 12%씩 증가하였다.

4) 아미오다론 : 이 약과 함께 아미오다론 600mg을 단회 경구투여한 결과, 다비가트란의 AUC와 Cmax는 각각 58%, 50%씩 증가했다. RE-LY 연구에서 최저 혈장농도는 약 13.3% 높았으나 이는 출혈의 위험증가와 관련이 없었다.

5) 퀴니딘

퀴니딘을 매 2시간마다 200mg씩 1000mg까지 투여하고 이 약을 연속 3일 이상, 3일째 마지막 저녁 용량은 퀴니딘의 사전 투여와 함께 또는 퀴니딘 사전 투여 없이 투여한 결과, 다비가트란 AUC 및 Cmax는 퀴니딘 병용과 비교 시, 각각 평균 53%와 56%씩 증가되었다.

6) 리팜피신 : 강력한 P-gp 유도제인 리팜피신 600mg 1일 1회 7일간의 사전투여로 다비가트란의

AUC와 Cmax는 각 66%와 67%씩 감소되었다. 이러한 효과는 리팜피신 투여 후 7일까지 다비가트란의 노출을 감소시켰다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부(최기형성, 임부분류 카테고리 C)

임부에서의 적절하고 잘 통제된 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 200mg/kg 용량으로 투여되었을 때 태반에서 착상의 수를 감소시키는 것으로 관찰되었다. 이 약은 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 임부에게 사용되어야 한다.

2) 수유부

이 약이 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았으나 많은 약물이 유즙으로 분비될 수 있으므로 이 약을 수유부에게 투여할 경우 주의를 기울여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

RE-LY 연구의 전체 피험자 중 82%는 65세 이상이었으며 40%는 75세 이상이었다. 모든 치료군에서 출혈의 위험은 고령일수록 증가되었다. 와파린과 비교한 이 약 150mg 1일 2회 투여 시의 상대 출혈 위험은 75세 이상의 환자에서 증가되는 것으로 관찰되었다. 이 약은 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으며 이 약물에 대한 독성반응의 위험은 신기능 손상환자에서 더 크게 나타날 수 있다. 고령자의 경우 신기능이 저하될 가능성이 높으므로 용량선택에 주의를 기울여야 하며 신기능을 모니터하는 것이 유용할 수 있다.

9. 신장장애 환자에 대한 투여

이 약의 노출도는 신기능이 저하될수록 증가하는 것으로 관찰되었다. 중등도 신장장애환자 ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$)에서 이 약의 노출도가 약 2.7배 높게 나타났다. 중증 신장장애환자 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)에서 이 약의 노출도가 약 6배 높았고, 그 반감기는 약 2배 길었다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자를 대상으로 한 약동학 시험결과, 중등도 간장애 (Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 노출도는 정상인과 다르지 않았다. 간효소 상승 ($\geq 2 \text{ ULN}$)등의 활동성 간질환을 가진 환자 또는 A,B 또는 C형 간염환자는 치료적 확증 임상시험에서 제외되었다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 출혈성 합병증을 야기할 수 있다. 이 약 또는 다비가트란에 대한 해독제는 없다. 출혈성 합병증의 경우 적절한 임상적 처치가 시작되어야 하며 이 약물의 투여는 중단하고 출혈의 근원을 검사한다. 다비가트란은 주로 뇨를 통해 배설되므로 적절한 이뇨제 투여를 지속해야만 한다. 단백결합율이 낮으므로 투석이 고려될 수 있으나, 임상적 경험이 매우 제한적이다. 수술적 지혈 또는 신선한 동결

혈장 또는 적혈구의 주입이 고려될 수 있다. 활성화된 프로트롬빈 중합체 농축물 (예: FEIBA) 또는 재조합 Factor VIIa 또는 응고 Factor II, IX 또는 X가 고려될 수 있으나 임상적 상황에서의 그 유용성에 대해서는 입증되지 못하였다. 트롬보사이트 감소증이 있거나 장시간 작용하는 항혈소판제제가 사용되었던 경우에는 혈소판 농축물의 투여 또한 고려되어야 한다. 모든 대증요법이 사용될 수 있다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품등의품목허가신고심사규정 제2조제7호 [별표1] 1. 화학구조 또는 본
질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
		1	2								3				4				5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			가								나				가	나	가	나	다	라	마	바	가	나				다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)																7)	1)	2)	1)	2)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료

- 1) 국소독성시험
- 2) 면역독성시험
- 3) 광독성시험
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 다비가트란 에텍실레이트는 활성체인 다비가트란의 pro-drug로서 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소에 대하여 안전성, 유효성을 입증함. 개발단계의 다국가 치료적 확증임상시험에 한국인이 참여하였으며, 이를 분석하여 가교자료로 제출함. 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 다비가트란은 트롬빈을 가역적으로 저해하여 트롬빈에 의해 유도되는 혈소판 응집을 저해함.
- 미국, 캐나다 허가

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

- 24개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 설치류 및 비설치류에서 단회 및 반복 (최대 설치류 26주, 비설치류 52주) 투여 독성시험자료 제출함. 유전독성 시험자료로 복귀돌연변이시험, 체외염색체시험, 소핵시험 자료를 제출하였으며, 모두 음성으로 나타남. 생식발생독성 시험자료로 토끼에서의 배태자 발생시험자료, 랫드에서의 수태능/초기배 발생시험, 랫드에서의 출생전후 발생시험자료 제출함. 이 약은 200mg/kg 용량으로 투여되었을 때 랫드에서 착상의 수를 감소시키는 것으로 관찰됨. 마우스와 랫드에서의 104주 발암성 시험자료, 기타독성시험자료로 피부 및 안점막 자극시험, 면역독성, 광독성 시험자료 제출함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 항응고 효과 (in vitro 및 in vivo)
- 동물모델에서의 항혈전 효과
- 출혈효과
- 심혈관계, 폐, 신경계, 위장관 및 신장에서의 효과

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 중추신경계 안전성 약리시험
- 호흡기계 안전성약리시험
- 심혈관계 안전성 약리시험

5.3. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 흡수 : 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이에서의 단일, 반복 용량 시험
- 조직 분포 : 랫드의 조직분포시험, 혈장단백결합시험, 랫드에서의 태반이동시험

- 대사 : in vitro, in vivo 대사 시험
- 배설 : 뇨, 변, 담즙, 유즙 배설

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 또는 예방
- 신청 용법·용량 (주요 사항 요약) : 1회 150mg, 1일 2회 경구투여. 80세 이상의 환자들은 1회 110mg, 1일 2회 경구투여. 출혈 위험이 증가된 환자는 임상적으로 주의 깊게 관찰(출혈 또는 빈혈의 징후 관찰)하며, aPTT 검사와 같은 응고 검사를 실시하여 모니터링함. 이러한 출혈 고위험 환자에서는, 1회 110mg, 1일 2회 경구투여가 고려될 수 있다. 중증의 신장애 환자(CrCL < 30 mL/min)에서 이 약의 투여는 권장되지 않으며, 중등도의 신장애 환자(CrCL 30-50 mL/min)에 대하여 용량 조절은 필요하지 않다.

<임상시험에서 확인된 출혈 위험을 증가시킬수 있는 인자>

다비가트란의 혈장 농도를 증가시키는 요인	· 중등도의 신장애 (30-50ml/min CrCL) · P-glycoprotein 저해제의 병용치료
약물동력학적 상호 작용	· 아세틸살리실산 · NSAID · 클로피도그렐
특별한 출혈 위험을 갖고 있는 질환/절차	· 선천적 또는 후천적 응고 이상 · 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손 · 활성 궤양성 위장관 질환 · 최근의 위장관 출혈 · 최근의 생검 또는 주요 트라우마 · 최근의 두개내 출혈 · 대뇌, 척추 또는 안과적 수술 · 세균성 심내막염
기타	· 연령: 75세 이상

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상약리 시험자료 :

- 10, 30, 100, 200 및 400 mg 다비가트란 에텍실레이트를 건강한 피험자에게 용액으로 단회 경구 투여 시 약력학, 안전성, 약동학 연구
- 50, 100, 200 및 400 mg 다비가트란 에텍실레이트용액을 건강한 자원자 피험자에게 7일 동안 하루 3번 투여하는 반복 경구 투여 후 안전성, 약력학 및 약동학 연구
- 건강한 성인 피험자를 대상으로 단회 경구 투여된 다비가트란 에텍실레이트 용액과 비교하여 음식물 유무에 따른 다비가트란 에텍실레이트 필름 코팅정의 상대적 생체이용률 연구
- 다비가트란 0.1 mg, 1 mg, 및 5 mg 단회 IV 투여 및 다비가트란 에텍실레이트 정제, 용액 투여시의 의 절대적/상대적 생체이용률 연구
- 건강한 남성 자원자에서 [14C]다비가트란 정맥 단회 또는 [14C]다비가트란 에텍실레이트 경구 용액의 투여 후 [14C]다비가트란 대사 및 약물동력학 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 150 mg bid 다비가트란 에텍실레이트와 디클로페낙 50 mg 단회 단독

투여 또는 반복 경구 투여 후 다비가트란 및 디클로페낙의 상대적 생체이용률 연구

-150 mg 다비가트란 에텍실레이트 캡슐을 하루 두번 7 일간 판토프라졸 병용투여 유무 하에 건강한 남성 및 여성 노령 피험자에게 투여 시 다비가트란의 약물동력학 연구

-다비가트란 에텍실레이트 정제 50 및 200 mg을 3일간 BID 반복 경구 투여 후, 또는 다비가트란 에텍실레이트 200 mg을 건강한 자원 피험자에게 판토프라졸 투여 유무하에 다비가트란의 생체이용률 연구

-건강한 자원 피험자에게 판토프라졸 투여 유무하에 다비가트란 에텍실레이트 필름 코팅정 단회 경구 투여시 다비가트란의 생체이용률 연구

-건강한 피험자에게 12.5, 50 또는 200 mg 다비가트란 에텍실레이트 필름 코팅정 2일간 경구 투여시 라니티딘 병용 투여 유무에 따른 다비가트란의 생체이용률 연구

-건강한 자원 피험자에게 두 가지 다른 다비가트란 에텍실레이트 캡슐 50 mg을 판토프라졸과 동시 투여하거나 하지 않은 경우, 다비가트란 생체이용률 연구

-신장 손상이 있는 환자 대상 150 mg 다비가트란 에텍실레이트의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성에 관한 연구

-건강한 일본인 및 코카시안 피험자에서 50, 150 그리고 350 mg 다비가트란 에텍실레이트 캡슐을 단회 용량 증가 경구 투여 후, 안전성, 약동, 약력학 연구

-건강한 일본인 및 코카시안 피험자에서 다비가트란 에텍실레이트의 단회 및 반복 경구 투여 후, 안전성, 약동, 약력학 연구

-다비가트란 에텍실레이트 용액과 비교하여 다비가트란 에텍실레이트 50 mg 4 가지 실험적인 제제의 생체이용률 연구

-다비가트란 에텍실레이트 용액과 비교하여 다비가트란 에텍실레이트 50 mg 2 가지 실험적인 제제의 생체이용률 연구

-판토프라졸과 병용 투여 및 식이에 대한 영향하, 다비가트란 에텍실레이트 150 mg의 생체이용률 연구

-건강한 피험자에서 젤라틴 캡슐과 비교하여 HPMC 캡슐 다비가트란 에텍실레이트 150 mg 투여시 다비가트란의 생체이용률 연구

- 간장 손상이 있는 환자 대상 150 mg 다비가트란 에텍실레이트의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성에 관한 연구

-건강한 피험자에서 HPMC I 캡슐 150 mg와 비교하여 HPMC II 캡슐의 다비가트란 에텍실레이트 150 mg 생체이용률 연구

-건강한 일본인 남성 피험자에서 다비가트란 에텍실레이트 캡슐(7일간 150 mg b.i.d.)의 반복 경구 투여 후, 안전성, 약동학 및 약력학 연구

-다비가트란 에텍실레이트 150 mg을 건강한 남녀 자원자에게 경구 투여하는 두 가지 다른 제형간 생동성 연구

-건강한 남성 및 여성 자원자에서 다비가트란 에텍실레이트 150 mg BID 및 아미오다론 600 mg 단독 단회 투여 또는 반복 경구 투여 후 다비가트란 및 아미오다론의 상대적 생체이용률 연구

-건강한 남성 및 여성 자원자에서 다비가트란 에텍실레이트 150 mg BID, 아토르바스타틴 80 mg QD를 단독 또는 병용 반복 경구 투여 후 다비가트란 및 아토르바스타틴 상대적 생체이용률 연구

-건강한 남성 및 여성 자원자에서 다비가트란 에텍실레이트 150 mg BID, 디곡신 0.25 mg QD를 단독 또는 병용 반복 경구 투여 후 다비가트란 및 디곡신 상대적 생체이용률 연구

- 건강한 피험자에서 600 mg, 750 mg, 900 mg 다비가트란 에텍실레이트 캡슐 단회 경구 투여한 후 안전성, 약동학 및 약력학 연구
- 건강한 일본인 및 코카시안 남성 피험자에서 다비가트란 에텍실레이트 캡슐(110 mg 그리고 150 mg bid., 7 days)의 반복 경구 투여 후, 약동학, 안전성 그리고 약력학 연구
- 다비가트란 에텍실레이트 150 mg을 건강한 남녀 자원자에게 경구 투여하는 두 가지 다른 제형간 생동성 연구
- 건강한 남녀 자원자에게 경구 투여하는 두 가지 다른 다비가트란 에텍실레이트 캡슐제조 방법간의 생동성 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 다비가트란 에텍실레이트 투여시 베라파밀 경구 투여 유무하에서 다비가트란 에텍실레이트의 상대적 생체이용률 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 600 mg 황산 퀴니딘의 존재 유무하에서 다비가트란 에텍실레이트 150 mg bid (캡슐)의 상대적 생체이용률 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 다비가트란 에텍실레이트 220 mg 단회 및 40 mg 에녹사파린 s.c. 3일간 투여 후 220 mg 다비가트란 에텍실레이트 단회 투여한 경우, 다비가트란의 상대적 생체이용률 및 약력학 연구
- 건강한 남녀 자원자에게 여러 가지 다른 적용 형태 (용액으로 재구성되는 캡슐, 파우더, 및 음식물에 pellets)로 다비가트란 에텍실레이트 150 mg을 단회 경구 투여시 다비가트란의 약동학 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 클레리스로마이신 500 mg bid 반복경구 투여 유무하에 150 mg 다비가트란 에텍실레이트(캡슐) 단회 경구 투여시 다비가트란의 상대적 생체이용률 연구
- 건강한 남성 피험자에서 다비가트란 75 mg 및 150 mg 정상 상태하에서 클로피도그렐 300mg 및 600mg를 단회 경구 투여시 약력학 연구
- 황산 퀴니딘 및 다비가트란 에텍실레이트를 단독 및 병용 투여시 안전성 및 약물동력학 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 리팜피신 투여 후 다비가트란 에텍실레이트의 상대적 생체이용률 연구
- 건강한 남성 및 여성 자원자에서 다비가트란 에텍실레이트, 케토코나졸과 병용 투여시 상대적 생체이용률

● 치료적 탐색 및 확증임상시험

- 만성 심방 세동 환자의 색전 및 혈전 질환 예방에 대한 다비가트란 에텍실레이트의 안전성 유효성 탐색목적의 아세틸살리실산 함유 및 불함유 경구 혈전 억제제, 와파린 비교 연구 (PETRO)
- PETRO 시험의 장기연장 시험
- 비판막성 심방세동 환자를 대상으로 12주간 다비가트란 에텍실레이트 (110 mg 1일 2회 투여와 150 mg 1일 2회 투여) 및 와파린 투여시 안전성 유효성 연구
- 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중과 전신 색전증 예방을 위한 다비가트란 에텍실레이트의 와파린 대비 안전성 유효성 연구 (RE-LY STUDY)

시험번호/저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수(N)	시험군(N)	대조군(N)	용법용량
RE-LY STUDY	대기관 무작위 이중맹검 활성대조	-비판막성 심방세동환자 -다음중 적어도 한 개 이상의 요소를 가지고 있는 중등도-고위험의 뇌졸중 및 전신성 색	최대 36개월	18,113명	110mg bid : 6015 명 150mg bid : 6076 명	와파린 : 6022 명	- 다비가트란 캡슐 110mg을 1일2회 - 다비가트란 캡슐 150mg을 1일2회

		전증환자 : 이전 뇌졸중, 일시적 허혈 또는 전신성 색전증 경험, 좌심실능 <40%, NYHA class 2이상, 75세 이상, 65세 이상의 당뇨병자, 관상동맥 또는 고혈압 병력을 갖춘 경우					- 와파린 : INR 2-3
--	--	---	--	--	--	--	-----------------

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 확증임상시험 결과에 근거하여, 적절한 효능효과 및 용법용량에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.
 - 1) 효능효과 : 대상 환자를 비판막성 심방세동 환자로 정확히 표현하고, 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험감소로 시정함.
 - 2) 용법용량 : 성인에서 1회 150mg, 1일2회 용법을 인정함. 다만, 75세 이상의 고령자 및 중등도의 신장장애 환자를 포함하여, 출혈위험을 증가시킬 위험이 있는 환자의 경우에는 출혈 또는 빈혈의 발생 여부등을 주의 깊게 관찰하고, aPTT 검사와 같은 응고 검사를 통하여 위험성 증가여부를 확인하도록 하며, 1회 110mg, 1일2회 용법을 고려하여 투여할 수 있도록 인정함.
 - 3) 사용상 주의사항 : 투여금기, 신중투여 등 시정함.

6.2. 가교자료

6.2.1. 한국인이 참여한 임상시험

- 비판막성 심방세동 환자의 뇌졸중과 전신 색전증 예방을 위한 다비가트란 에텍실레이트의 와파린 대비 안전성 유효성 연구 (RE-LY STUDY)

6.2.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.2.3. 검토의견

: 개발단계의 다국가 치료적 확증임상시험에 한국인 참여하였으며, 이를 분석하여 가교자료로 제출함. 한국인과 외국인간의 유효성 및 안전성 평가(일부 약동학 결과 포함) 결과 비교시 유사하게 나타남바, 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2010.10.18
- 캐나다 : 2010.10.26

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 와파린나트륨, 미세화 리바룩사반, 클로피도그렐레스네이트 끝.