

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2011년 11월 15일

담당자	연구관	과 장
정주연	안미령	신 원

종류1): 안전성유효성(허가심사)

① 회 사 명	한국비엠에스제약(유)	② 문서번호	20100138339 (2010.12.29)
③ 제 품 명	엘리퀴스정 2.5밀리그램	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 신약, 333(혈액 및 체액용약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정(104 mg) 중 아픽사반 (별규) 2.5 mg		
⑥ 성 상	황색 둥근 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	선택적 고관절 혹은 무릎 치환술을 시행중인 성인환자에서 정맥혈전색전증(VTE)의 예방		
⑧ 신청용법·용량	<p>1) 성인 권장용량으로서 이 약 1정(2.5 mg)을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다. 고관절 치환술을 시행중인 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다.</p> <p>무릎 치환술을 시행중인 환자에서, 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다. 이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있습니다.</p> <p>2) 신 부전 경등도, 중등도, 혹은 중증도의(크레아티닌 클리어런스가 15 ~ 29 ml/min 범위) 신부전이 있는 환자에서 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다. 크레아티닌 클리어런스가 15 ml/min미만인 환자 에서의 경험은 제한적이고, 투석환자에 대한 자료는 없으므로, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.</p> <p>3) 간 부전 이 약은 경등도 혹은 중증도의 간부전 환자(Child Pugh A or B)에서 용량조정은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증도의 간부전 환자에서 이</p>		

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

	<p>약의 투여는 권장되지 않습니다. 이 약은 응고병증 및 임상적으로 연관된 출혈위험과 관련된 간질환이 있는 환자에는 금기입니다.</p> <p>4) 체중: 체중에 따른 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.</p> <p>5) 성별: 성별에 따른 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	뇌졸중 예방 혈액응고 저해제 개발
⑪ 약리작용기전	응고요소 Xa (FXa) 저해제, 트롬빈 형성 저해
⑫ 국내외 사용현황	국외: EMA 허가(2011.5.23), 영국(2011.5.18)
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제2조제7호, 신약
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>※ 기검토이력 : 의약품사전검토 (2010.10.4 검토결과 회신 (2010.11.19))</p> <p>■ 제출자료</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 기원 및 개발 경위에 관한 자료 2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료 3. 안정성에 관한자료 (장기, 가속, 가혹시험자료) 4. 독성에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> · 단회투여 독성시험자료 · 반복투여 독성시험자료 · 유전독성시험자료 · 생식발생독성시험자료 · 발암성시험자료 · 기타독성(광독성) 시험자료 5. 약리작용에 관한자료 6. 임상시험성적에 관한 자료 <ul style="list-style-type: none"> · 임상시험자료 · 가교자료 7. 국내 유사제품과의 비교자료 8. 외국의 사용현황에 관한 자료(EMA의 SmPC) <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>붙임 2. 안전성유효성 검토요약</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 엘리퀴스정2.5밀리그램, (주)한국비엠에스제약

효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였음

효능효과

선택적 고관절 혹은 **무릎 슬관절** 치환술을 시행중인 성인환자에서 정맥혈전색전증(VTE)의 예방

용법용량

1) 성인

권장용량으로서 이 약 1정(2.5 mg)을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다.

고관절 치환술을 시행중인 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다.

무릎 슬관절 치환술을 시행중인 환자에서, 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 **물과 함께** 복용할 수 있습니다.

2) 신 부전장애

경중등도, 중등중등도, 혹은 ~~중증도의(크레아티닌 클리어런스가 15 ~ 29 ml/min 범위)의 신부전장애~~가 있는 환자에서 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스가 15~29 ml/min 범위)에 대한 임상적 경험은 제한적이고 이러한 환자에서 아픽사반의 혈장농도가 증가하였으므로 주의하여 투여하여야 합니다. 크레아티닌 클리어런스가 15 ml/min미만인 환자 ~~에서의 경험은 제한적이고, 또는~~ 투석환자에 대한 자료는 임상적 경험은 없으므로, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

3) 간 부전장애

이 약은 경중등도, 중등중등도의 간부전장애 환자(Child Pugh A or B)에서 용량조정은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증도의 간부전장애 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 이 약은 응고 병증 및 임상적으로 연관된 출혈위험과 관련된 간질환이 있는 환자에는 금기입니다.

4) 체중: 체중에 따른 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.

5) 성별: 성별에 따른 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.

6) 고령자: 고령자에서 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.

7) 소아: 18세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 합니다. 이 약은 다음과 같이 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여합니다 : (1) 선천적 및 후천적 출혈이상, (2) 활성의 궤양성 위장관 질환, (3) 세균성 심내막염, (4) 혈소판 감소증, (5) 혈소판 이상, (6) 출혈성 뇌졸중의 병력, (7) 중증도의 조절이 되지 않는 고혈압, (8) 최근 뇌, 척추, 혹은 안과학적 수술을 받은 환자.

2) 이 약은 중증도의 출혈이 나타나는 경우 투여를 중단합니다. 출혈성 합병증이 있는 경우, 반드시 이 약의 투여를 중단하고 출혈의 원인에 대해 조사되어야 합니다. 또한, 적절한 치료의 시작(예, 외과수술시 지혈 또는 신선 냉동혈장의 수혈)이 고려되어야 합니다.

생명을 위협하는 출혈은 이 위의 방법으로는 조절 될 수 없으며 되지 않는 경우, 재조합 factor VIIa의 투여가 고려될 수 있습니다. 그러나, 아픽사반을 투여받은 개개인에서 재조합 factor VIIa의 사용경험은 없습니다. 출혈의 개선에 따라 재조합 factor VIIa의 용량조정어재투여가 고려될 수 있고 용량적정을 할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주성분을 포함한 이 약의 성분에 과민한 환자

2) 임상적으로 유의한 활성 출혈 환자

3) 응고병증 및 임상적으로 연관된 출혈위험과 관련된 간질환이 있는 환자

4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신부전장애: 크레아티닌 클리어런스가 15 ml/min미만인 환자 또는 투석환자에서의 임상적인 경험은 제한적이고, 투석환자에서의 자료는 없으므로, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스가 15~29 ml/min 범위)에 대한 임상적 경험은 제한적이고 이러한 환자에서 아픽사반의 혈장농도가 증가하였으므로, 이 약 단독투여 또는 아세틸살리실산과 병용시 잠재적인 출혈위험이 증가되므로 주의하여 투여하여야 합니다.

2) 고령자에서 이 약과 아세틸살리실산을 병용투여한 임상적인 경험은 제한적이고, 병용투여시 잠재적으로 높은 출혈위험이 있으므로 주의하여 투여해야 합니다.

3) 간부전장애 : 중증도의 간부전장애 환자에 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 이 약은 경등도 혹은 중등도의 간부전환자(Child Pugh A or B)에 주의하여 투여할 수 있습니다. 이 약은 경중, 중등증의 간장애 환자(Child Pugh A or B)에서 주의하여 투여합니다.
간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하고 총빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상인 환자는 임상시험에서 제외되었으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다. ALT는 수술전 표준 검사의 일부로 측정되어야 합니다.

4) 사이트크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp)저해제와의 상호작용: 아픽사반은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제인 아졸계항생제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 포사코나졸), HIV 단백질분해효소 저해제(예, 리토나비어)와의 병용투여가 권장되지 않습니다. 이러한 약물은 아픽사반의 노출을 2배까지, 아픽사반의 노출을 증가시키는 부가적 요인(예, 중증 신장애)이 존재할 경우에는 2배 이상 증가시킬 수 있습니다.

5) 지혈에 영향을 주는 다른 약물과의 상호작용 : 이 약을 NSAIDs(아세틸살리실산 포함)와 병용투여시 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. 다른 혈소판응집 저해제 또는 다른 항혈전제와의 병용투여는 권장되지 않습니다.

6) 척수/경막외 마취 혹은 천자: 중추 신경 마취(척수/경막외 마취) 혹은 척수/경막외 천자를 시행 중인 환자에서 혈전색전합병증 예방을 위해 항혈전제를 투여시 장기적 혹은 영구적인 마비를 일으킬 수 있는 경막외 혹은 척수 혈종이 발생할 위험이 있습니다. 이런 위험은 수술 후에 유치-경막외카테터의 사용 혹은 지혈에 영향을 주는 약물의 병용투여시 증가할 수 있습니다. 유치-경막외/경막내 카테터는 적어도 이 약 투여를 시작하기 5시간 전에 제거해야 합니다. 이 위험은 외상성 또는 반복된 경막외 혹은 척수 천자에 의해 증가될 수 있습니다. 환자들은 신경손상(다리의 저림 혹은 쇠약, 장 또는 방광 기능 이상)의 증상 및 징후에 대해 자주 모니터링되어야 합니다. 만약 신경손상이 발견되면, 신속한 진단 및 치료가 필요합니다. 중추신경 **개입시술(intervention)**에 앞서, 의사는 항응고제를 투여받고 있는 환자 혹은 혈전예방 목적으로 항응고제를 투여할 환자에서 잠재적 **유익성>위험성** 대비 **위험성>유익성**에 대해 고려해야 합니다.

유치-경막내 또는 경막외 카테터와 함께 이 약을 사용한 임상적 경험은 없습니다. 이와 같은 임상적 요구가 있고 약동학 자료에 기초할 경우 아픽사반의 최종 투여와 카테터 제거사이에는 20-30시간(즉, 반감기의 2배)의 간격이 필요하며, 카테터 제거 전 최소 1회의 아픽사반 투여가 생략되어야 합니다. 아픽사반은 카테터 제거 후 최소 5시간 이후에 투여될 수 있습니다. 다른 새로운 항응고 약물과 마찬가지로 신경 차단 경험은 제한적이므로 이 약을 신경차단시 사용할 경우 면밀한 주의가 필요합니다.

7) 고관절 골절술: 이 약은 고관절 골절술을 시행중인 환자에서의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 임상시험이 시행되지 않았습니디. 따라서, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

4. 이상반응

1건의 제2상 임상시험 및 3건의 제 3상 임상시험에서 하지의 주요 정형외과 수술을 받는 환자(선택적 고관절 치환술 또는 선택적 **무릎슬관절** 치환술) 5,924 명에 대해 아픽사반 2.5 mg을 1일 2회로 38일까지 투여하여 아픽사반의 안전성을 평가하였습니다. 아픽사반 2.5 mg을 1일 2회 투여받은 환자 중 총 11%가 이상반응을 경험하였습니다. 다른 항응고제와 마찬가지로, 출혈이 일어나기 쉬운 기질병변과 같은 위험요인의 존재에 의해 이 약을 투여하는 동안 출혈이 나타날 수 있습니다.

일반적인흔한 이상반응은 빈혈, 출혈, 타박상 및 오심이었습니디. 출혈, 빈혈 및 트랜스아미나제 이상(예, 알라닌 아미노트랜스페라제 수치)의 전반적인 이상반응 빈도는 선택적 고관절 및 무릎슬관절 치환술을 시행중인 환자에 대한 제2상 및 제 3상 임상시험에서 에녹사파린 투여군과 비교하여 아픽사반 투여군에서 수적으로 더 적게 나타났습니디. 이상반응은 외과적 환경(surgical setting)내에서 해석되어야 합니다.

다른 항응고제와 마찬가지로 이 약의 사용은 출혈 후 빈혈을 일으킬 수 있는, 조직 또는 기관으로부터의 잠혈 혹은 명백한 출혈의 위험증가와 연관될 수 있습니다. 징후 및 증상, 중증도는 출혈의 부위, 정도 혹은 범위에 따라 달라질 수 있습니다. 1건의 제2상 임상시험 및 3건의 제3상 임상시험에서의 이상반응은 아래의 [표 1]에 기관계(MedDRA) 및 빈도별로 요약되어 있습니다.

[표 1] 정형외과 환자의 수술 후 treatment-emergent 이상반응

흔 함 하게 (1% ~ 10% 미만)	때때로흔하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	드물게 (0.01% ~ 0.1% 미만)
혈액 및 림프계 이상		

빈혈 (수술 후 및 출혈성 빈혈, 각 실험실 파라미터 포함)	혈소판감소증 (혈소판 수 감소 포함)	
면역계 이상		과민증
눈 이상		안구 출혈 (결막출혈 포함)
혈관 이상		
출혈 (혈중, 질 및 요도출혈)	저혈압 (진행성 저혈압 포함)	
호흡, 흉부 및 종격동 이상		
	코피	객혈
소화기계 이상		
오심	위장출혈 (토혈 및 흑색변 포함), 혈변	직장출혈, 잇몸 출혈
간·담도계 이상		
	트랜스아미나제 증가 (알라닌 아미노트랜스페라제 증가, 알라닌 아미노트랜스페라제 이상 포함), 아스파르테이트 아미노트랜스페라제 증가, 감마-글루타밀트랜스 페라제 증가, 간기능 검사이상, 혈액중 알카린 포스파타제 증가, 혈액중 빌리루빈 증가	
근골격계 및 결합조직 이상		근육 출혈
신장 및 비뇨기계 이상		
	혈뇨 (각 실험실 파라미터 포함)	
손상, 중독 및 시술시의 합병증		
타박상	시술 후 출혈 (시술 후 혈중, 상처 출혈, 혈관 천공부위의 혈중, 카테터 부위의 출혈 포함), 상처부위 분비, 절개부위 출혈(절개부위 혈중 포함), 수술 출혈	

5. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp)저해제와의 상호작용:

아픽사반을 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제인 케토코나졸(400 mg 1일 1회)과의 병용투여시 아픽사반 평균 AUC의 2배 증가 및 평균 Cmax의 1.6배 증가를 유도합니다. ~~케토코나졸과 병용투여시 아픽사반의 용량적정은 필요치 않습니다. 그러나, 아픽사반을 케토코나졸과 같은 아졸계항진균제나 다른 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여하는 경우 주의가 요구됩니다.~~아픽사반은 아졸계 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸 및 포사코나졸), HIV 단백질해효소 저해제(예, 리토나비어)와 같은 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여가 권장되지 않습니다.

아픽사반의 제거 경로인 CYP3A4 및/혹은 P-gp 를 중등도로 저해하는 활성물질은, 아픽사반의 혈장농도를 더 적은 정도로 증가시킬 것으로 기대됩니다. 딜티아젠프(360 mg 1일 1회 투여)은 중등도의 CYP3A4 및 약한 P-gp저해제로 여겨지며, 아픽사반 평균 AUC를 1.4배 증가시키고, Cmax를 1.3배 증가시킵니다.

P-gp의 저해제이나 CYP3A4의 저해제가 아닌 나프록센(500 mg 단회투여)은 아픽사반 평균 AUC를 1.5배 증가시키고, 평균 Cmax는 1.6배 증가시킵니다. **이런**, CYP3A4 및/혹은 P-gp의 약한 저해제와 병용투여시 아픽사반의 용량**적정조정**은 필요치 않습니다.

2) CYP3A4 및 P-gp 유도제: CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제인 리팜**관피신**과 아픽사반의 병용투여시, 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 대략 54% 및 42%정도로 각각 감소시켰습니다. 또한, 다른 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제(페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈, 혹은 St. John's Wort)와의 병용투여도 아픽사반의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이런 약물들과 병용투여시 아픽사반의 용량 조정은 필요치 않으나, CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제와 병용투여시 주의하여야 합니다.

3) 항응고제: 아픽사반(5 mg 단회투여)과 에녹사파린(40 mg 단회투여)의 병용투여시 anti-Factor Xa 활성의 효과상승이 관찰되었습니다. 출혈 위험의 증가 때문에, 다른 항응고제와 병용 투여하는 경우 주의가 요구됩니다.

4) 혈소판 응집저해제와 NSAIDs: 아픽사반과 아세틸살리실산(325 mg 1일 1회)의 병용투여시 약동학 혹은 약력학적 상호작용은 명백하지 않습니다. 아픽사반을 클로피도그렐 75 mg 1일 1회와 병용투여시 또는 아픽사반을 클로피도그렐 75 mg 및 아세틸살리실산 162 mg 1일 1회와 병용투여시 아픽사반없이 항혈소판제제만 투여할때와 비교하여 출혈 시간, 혈소판 응집, 혹은 혈액응고검사(PT, INR, and aPTT)와 관련된 증가는 나타나지 않았습니다.

P-gp저해제인 나프록센(500 mg) **P-gp저해제는** 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax를 각각 1.5배 및 1.6배 증가시켰으며, 이에 따른 아픽사반의 응고테스트에서의 증가도 관찰되었습니다. 아픽사반과 나프록센의 병용투여 후 아라키돈산-유도 혈소판응집에 대한 나프록센의 효과 변화는 관찰되지 않았고, 임상적으로 관련된 출혈시간의 연장도 관찰되지 않았습니다. 이런 결과들에도 불구하고, 항혈소판제와 아픽사반의 병용투여시 개개인에 따라 약력학적 반응이 더 뚜렷하게 나타날 수 있습니다. NSAIDs (아세틸살리실산 포함) ~~및/혹은 혈소판응집 저해제~~와 병용투여시 이런 약물들이 일반적으로 출혈의 위험을 증가시키므로 주의해야 합니다. **급성 관상증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아픽사반, 아세틸살리실산, 클로피도그렐의 3제 복합요법에서 유의한 출혈위험 증가가 보고되었습니다. 다음과 같은 중증 출혈과 연관된 약물은 이 약과 병용이 권장되지 않습니다: 미분획화 헤파린, 헤파린 유도체[저분자헤파린(LMWA) 포함], Factor Xa 억제 올리고당(예, 폰다파리누스), 직접 트롬빈 II 억제제(예, 데시루딘), 혈전용해제, GPIIb/IIIa 수용체 저해제, 티에노피리딘(예, 클로피도그렐), 디피리다몰, 텍스트란, 설핀피라존, 비타민 K 저해제, 및 기타 다른 항응고제**

5) 다른 병용 요법들: 아테놀롤 혹은 파모티딘과 아픽사반을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학 혹은 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아픽사반 10 mg과 아테놀롤 100 mg의 병용투여시 아픽사반의 약동학에 임상적으로 연관된 영향은 없었습니다. 단독 투여시와 비교하여 두 약물을 병용투여 후 아픽사반 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 15% 및 18% 낮게 나타났습니다. 아픽사반 10 mg을 파모티딘 40 mg과 병용투여시 아픽사반의 AUC 혹은 Cmax에 영향은 없었습니다.

6) 다른약물들에 대한 아픽사반의 효과: 아픽사반 In vitro 실험은 환자에서 관찰된 최고 혈장농도보다 유의하게 높은 농도에서 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (IC50 > 45 μM)의 활성에 저해효과를 보이지 않았고, CYP2C19 (IC50 > 20 μM)의 활성에 약한 저해효과를 보였습니다. 아픽사반은 20 μM까지의 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5를 유도하지 않았습니다. 따라서, 아픽사반은 이 효소들로 대사되는 약물들과 병용투여시 이 약물들의 대사**및적 소실최소** **율**을 변경시키지 않을 것으로 기대됩니다. 아픽사반은 P-gp의 유의한 저해제가 아닙니다.

건강한 피험자에서, 아픽사반은 디곡신, 나프록센, 아테놀롤의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았습니다.

- 디곡신: 아픽사반(20 mg 1일 1회)과 디곡신(0.25 mg 1일 1회)의 병용투여시, a P-gp 의 기질인 디곡신의 AUC 혹은 Cmax에 영향을 미치지 않았습니다. 따라서, 아픽사반은 P-gp이 매개된 기질 수송을 저해하지 않습니다.
- 나프록센: 아픽사반(10 mg) 및 나프록센(500 mg)의 단회 병용투여는, 일반적으로 사용되는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)인 나프록센의 AUC 및 Cmax에 영향을 미치지 않았습니다.
- 아테놀롤: 아픽사반(10 mg) 및 아테놀롤(100 mg)의 단회 병용투여는 일반적인 베타차단제인 아테놀롤의 약동학을 변화시키지 않았습니다.

6. 일반적 주의

1) ~~사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4) 및 P-glycoprotein (P-gp) 저해제와의 상호작용~~

~~이 약과 이질계항진균제(케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸), HIV 프로테아제 저해제(리토나비어)와 같이 전신작용을 하는 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 이런 약물들은 아픽사반의 노출을 2배정도 증가시킬 수 있습니다.~~

2) CYP3A4 및 P-gp 유도제와의 상호작용: CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제(예, 리팜핀, 페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈, 혹은 St. John's Wort)와의 병용투여는 아픽사반의 노출을 ~ 50%까지 감소시킬 수 있습니다. 이 약을 CYP3A4 및 P-gp의 강력한 유도제와 병용투여시 주의하여야 합니다.

3) 지혈에 영향을 주는 다른 약물들과의 상호작용: 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 아세틸살리실산, 혈소판응집 저해제, 혹은 다른 항혈전제와 같이 지혈에 영향을 주는 약물을 투여받는 환자에서 이 약의 병용시 주의하여 투여합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 이 약의 임부에 대한 자료는 **제한적입니다. 없습니다.** 동물실험에서 생식독성의 직접적 혹은 간접적 영향은 보여지지 않습니다. 이 약의 임부에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
- 2) 수유부: 이 약 또는 이 약의 대사체가 인간 유즙으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 동물실험 자료에서 이 약은 유즙으로 분비되었습니다. 신생아 및 영아에 대한 위험은 배제할 수 없습니다. 따라서, 이 약을 투여시 수유를 중단하거나 수유를 계속할 경우 이 약의 투여를 중단합니다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다. 자료가 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.

10. 임상검사치에의 영향

아픽사반의 작용기전으로 예상된 바와 같이 응고시험(PT, INR, aPTT)은 영향을 받았습니다. 예상된 치료용량의 투여시 이런 응고시험에서 관찰된 변화는 작았고, 변동성이 높을 것으로 예상됩니다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약의 해독제는 없습니다. 이 약의 과량투여는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 출혈성 합병증이 있는 경우, 반드시 이 약의 투여를 중단하고 출혈의 원인에 대해 조사되어야 합니다. 또한, 적절한 치료의 시작(예, 외과수술시 지혈 또는 신선 냉동혈장의 수혈)이 고려되어야 합니다.
- 2) 대조시험에서, 건강한 피험자에게 이 약을 경구로 1일 최대 50 mg의 용량으로 3~7일 동안 투여(25

mg 1일 2회를 7일 혹은 50 mg 1일 1회를 3 일 투여, 인체 1일 권장 최대용량의 10배)하였을 때 임상적으로 관련된 이상반응이 나타나지 않았습니다.

- 3) 개에 대한 전임상 실험에서 이 약 투여 후 3시간까지 활성탄의 경구투여는 이 약의 노출을 감소시켰습니다. 따라서, 활성탄은 이 약 과량투여시의 처치법으로 고려될 수 있습니다.
- 4) 생명을 위협하는 출혈은 이 위의 방법으로는 조절 ~~될 수 없으며~~ 되지 않는 경우, 재조합 factor VIIa의 투여가 고려될 수 있습니다. 그러나, 아픽사반을 투여받은 개개인에서 재조합 factor VIIa의 사용경험은 없습니다. 출혈의 개선에 따라 재조합 factor VIIa의 용량재조정이 재투여가 고려될 수 있고 출혈의 개선에 따라 용량 적정을 할 수 있습니다.

12. 운전 및 기계조작시에 대한 효과

이 약은 운전 및 기계조작시에 거의 영향을 주지 않습니다.

13. 기타(전임상 안전성)

전형적인 안전성 약리학, 반복독성, 유전독성, 발암성, 생식 및 배태자발달의 전임상연구에 근거하면 인체에 특이적인 위해성은 발견되지 않았습니다. 이 약을 투여한 임신한 랫트의 자손에서 교배 및 생식력의 감소가 나타났습니다. 이런 영향은 미미했고, 인체 최대노출용량 이상의 용량에서만 관찰되었으며, 이는 임상에서의 연관성이 거의 없다는 것을 시사합니다.

끝.

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

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 최초 신청 당시 한국인이 포함된 다국가임상시험자료를 제출하여 전체집단 및 아시아인 결과와 비교한 한국인 자료 검토결과, 동일 계열의 약물(리바룩사반, 자렐토정)이 이미 허가되어있고(미국 허가 사항과 동일한 용법용량으로 허가됨) 인종간 유의한 차이가 없는 약물로 알려져 있으며 아시아인의 결과가 전체집단과 비교시 유의하게 다른 경향을 보이지 않음을 고려하여 전체집단(대부분 코카시안)의 결과를 한국인에게도 적용가능하다고 사료됨.

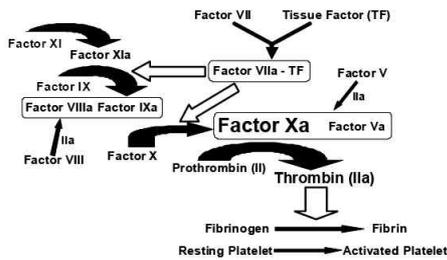
<약어>

- VTE: Venous thrombotic embolism 정맥혈전색전증
- DVT : Deep vein thrombosis 심부정맥혈전증
- THR : Total Hip Replacement 총 고관절 교체술
- TKR : Total Knee Replacement 총 슬관절 교체술

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- 아픽사반 (BMS-562247-01) : 선택적, 가역적 응고인자 Xa 저해제.

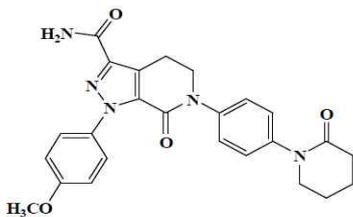


- 슬관절 또는 고관절 치환술을 받은 성인에 대한 정맥혈전 색전증 예방의 목적으로 효능효과 신청. 1회 2.5mg 1일 2회 용법, 치료기간 35일
- 기존 치료 법 : 정형외과 수술 후 단기 항응고를 위한 비경구 체제 투여 (헤파린, 저분자량 헤파린 (LMWHs), 및 폰다파리누스), 리바룩사반 (선택적, Xa 억제제), 다비가트란 에테실레이트(프라다사)(강력한 직접적, 가역적 경쟁적 트롬빈 억제제)

2. 구조결정, 물리화학적 및 생물학적 성질에 관한 자료

※ 기준 및 시험방법 검토결과 : 시정적합

성분명: apixaban



분자식: C₂₅H₂₅N₅O₄

분자량: 459.50

3. 안정성에 관한 자료

- 5°C, 25°C/60% RH 24개월 및 30°C/75% RH 9개월 장기보존시험자료
- 40°C, 75%RH 6개월 가속시험자료
- 가속시험자료(광안정성시험)

3.1. 검토의견

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월로 인정

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여 독성시험 자료

- 1) 마우스에서 아픽사반에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 2) 랫드에서 아픽사반에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 3) 개에서 아픽사반에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 4) 원숭이에서 아픽사반에 대한 단회 경구투여 독성시험
- 5) 마우스에서 아픽사반에 대한 단회 정맥투여 독성시험
- 6) 랫드에서 아픽사반에 대한 단회 정맥투여 독성시험

나. 반복투여 독성시험 자료

- 1) 마우스에서 아픽사반에 대한 반복 경구투여 독성시험
- 2) 랫드에서 아픽사반에 대한 반복 경구투여 독성시험
- 3) 비글 개에서 아픽사반에 대한 반복 경구투여 독성시험
- 4) 비글 개에서 아픽사반에 대한 반복 정맥투여 독성시험
- 5) 랫드에서 아픽사반에 대한 반복 정맥투여 독성시험

다. 유전독성시험자료

- 1) 복귀돌연변이 시험
- 2) 체외염색체시험
- 3) 소핵시험

라. 생식발생독성시험자료

- 1) 마우스, 랫드, 토끼에서 배태자 발생시험
- 2) 랫드에서 수태능 및 초기배 발생시험
- 3) 랫드에서 출생전후 발생시험(모체기능시험 포함)

마. 발암성시험자료

- 1) 마우스에서 2년간의 반복 경구투여 발암성시험
- 2) 랫드에서 2년간의 반복 경구투여 발암성 시험

바. 기타독성시험자료

- 1) 광독성 시험자료

4.1 제출자료 요약

시험명	투여경로	투여기	투여용량	결과
-----	------	-----	------	----

		간	(mg/kg)	
단회	경구-마우스 경구-랫드 경구-개 경구-원숭이 (정맥-마우스, 랫드)	-	0-4000 150-1500 30-300	- 랫드, 마우스 : 마우스 (≤ 4000 mg/kg), 랫드 (≤ 4510 mg/kg) - 개, 원숭이 : 모든 용량에서 사망은 발생하지 않았으며, 체중, 체중증가 또는 사료섭취량에 대한 아픽사반과 관련된 효과는 없었다.
반복	경구-마우스 경구-랫드 경구-비글 (정맥-2주, 비 글, 랫드)	2주, 13주 2주, 26주 2주, 3개 월, 1년	0-600 (1500) 0-600 0-100	- 랫드 : 26주 반복 투여 독성 시험 결과, 무독성량 600mg/kg/day - 개 : 1년 반복투여 독성 시험 결과, 무독성량 100mg/kg/day
유전	복귀돌연변이시험 체외염색체시험 소핵시험			각 음성
생식 발생	토끼-배태자발 생시험 랫드-수태능/초 기배 발생시험 랫드-출생전후 발생시험(모체기 능 시험 포함)			-모든 시험 용량에서 투여 수컷 또는 암컷의 차산자의 교미, 수태능, 또는 초기 배 발생에는 변화가 없었다. -1500 mg/kg/day의 용량에서 랫드의 어미동물 또는 태자에서 아픽사반과 관련된 변화는 없었다. -아픽사반은 ≤ 1000 mg/kg/day에서 ($AUC \leq 46.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 임신한 랫드에서 출혈 또는 사망을 일으키지 않는다.
발암성	경구-마우스 경구-랫드	2년	0, 150, 500, 1500 0, 50, 200, 600	마우스 : 마우스 수컷에서 용량 ≤ 1500 mg/kg/day ($AUC \leq 7.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 그리고 암컷에서 ≤ 3000 mg/kg/day에서 ($AUC \leq 16.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 평가하였을 때 발암성이 없었다. 랫드 : ≤ 600 mg/kg/day에서 ($AUC \leq 35.5 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 랫드에 발암성이 없었다.
광독성	아픽사반(apixaban)에 노 출된 섬유모세포의 생존 능력을 자외선 A(UVA) 노출 유무 상태로 5 J/cm ² 에서 35분간 평가		35 mg/mL	아픽사반(apixaban)은 ≤ 35 mg/L에서 세포독성(\pm UVA)을 나타내지 않았으며 in vitro에서 광독성의 가능성이 없음

4.2. 검토의견:

- 가장 높은 만성 독성 용량인 무독성량 (NOAEL)에서, VTEp에 대해 인체 권장 용량 (RHD)의 AUC 대비 안전성 배수는 랫드의 경우 30 배 이하였음
- 개의 경우 114 배 이하였으며 아픽사반은 개별 종에 대한 특이 독성을 생성하지 않음
- 모든 비임상 안전성 시험은 아픽사반의 간 독성 가능성을 나타내지 않음
- RHD에서 AUC의 30 배 이하에서 아픽사반은 설치류에 유전 독성이 없으며, 발암성도 없었고, 광독성 또한 나타나지 않았음
- 생식 독성 시험에서, 아픽사반은 아픽사반을 직접 투여한 랫드의 생식력을 손상시키지 않았으며, 마우스, 랫드, 또는 토끼에서 초기형성을 일으키지 않았고, 아픽사반을 직접 투여한 랫드의 생존 또는 F₁자손 발달에 역행하는 영향을 미치지 않았음. F₁세대에 대한 교배 및 생식력 지표 상 경미한 감소가 있었으나, 이러한 변화는 큰 AUC 배수 (RHD에서 AUC 36 배 이상)에서만 발생하였음. RHD에서 AUC 9.8 배에서는 F₁세대의 교배 또는 생식력에 대한 영향은 관찰되지 않았음
- 원료 및 완제의약품의 유연물질/분해물: 반복 투여 시험에서 모든 불순물이 적격성이 있었거나, ICH

한도보다 적은 수준으로 존재 했기 때문에 API 불순물에 대한 특이 시험은 시행되지 않았음.

5. 약리에 관한 자료

5.1 효력시험

- 항응고 효과 (in vitro 및 in vivo)
- 동물모델에서의 항혈전 효과
- 출혈효과

5.2 안전성약리시험

- 독립된 안전성약리시험 또는 핵심 독성시험 중 일부에서 진행된 자료 제출
- 개에 대한 3개월 간의 반복 투여 독성 시험결과에서 중추신경계, 호흡기계 및 심혈관계에 미치는 효과 평가
 - 중추신경계에 미치는 영향 : 영향 없음
 - 호흡계에 미치는 영향 : 영향 없음
 - 심혈관계 : hERG current 영향 없음. 심근 활동전위에 영향 없음. 심혈관 및 혈액학 효과 평가시 영향 없음

5.3 흡수분포대사배설에 관한 시험

가. 흡수

- 1) In vitro 투과성 시험
- 2) Ex vivo 투과성 시험
- 3) 랫드에서 경구 및 정맥 단회투여 시험
- 4) 개에서 경구 및 정맥 단회투여 시험
- 5) 침팬지에서 경구 및 정맥 단회투여 시험

나. 분포

- 1) In vitro에서 혈청 단백질결합시험(랫드, 개, 토끼, 원숭이, 침팬지, 인간 혈청, 마우스 혈청)
- 2) Ex vivo 혈청 단백질결합시험(인간혈청)
- 3) In vitro에서 혈장/혈액 비율
- 4) 마우스, 랫드, 토끼 에서 태자/모체 혈장 비율
- 5) 랫드에서 「¹⁴c」 아픽사반의 조직분포, 전신의 방사능 분포 평가
- 6) 수유 랫드에서 「¹⁴c」 아픽사반의 유즙으로 전이 농도 평가

다. 대사

- 1) In vitro에서 대사체 형성(간 마이크로솜, 간세포, 간 S9 fraction)
- 2) 혈장, 뇨, 배변에서의 대사체 평가(마우스, 랫드, 토끼, 개)
- 3) 혈장, 뇨, 담즙에서의 대사체 평가(랫드, 개)
- 4) 혈장, 뇨에서의 대사체 평가(침팬지)
- 5) 혈장, 뇨, 담즙, 배변에서의 대사체 평가(인간)
- 6) 재조합 CYP, 간, 신장, 소장 마이크로솜을 이용한 reaction phenotyping, CYP
- 7) 간 S9 fraction, 재조합 sulfotransferase를 이용한 reaction phenotyping, sulfotransferase

라. 배설

1) 랫드, 토끼, 개, 인간에서의 [¹⁴C] mass balance 시험

6. 임상시험에 관한 자료

<ul style="list-style-type: none"> • 신청 효능·효과 : 선택적 고관절 혹은 무릎 치환술을 시행중인 성인환자에서 정맥혈전색전증(VTE)의 예방 • 신청 용법·용량 : <ol style="list-style-type: none"> 1) 성인 권장용량으로서 이 약 1정(2.5 mg)을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다. 고관절 치환술을 시행중인 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다. 무릎 치환술을 시행중인 환자에서, 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다. 이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 복용할 수 있습니다. 2) 신 부전 경등도, 중등도, 혹은 중증도의(크레아티닌 클리어런스가 15 ~ 29 ml/min 범위) 신부전이 있는 환자에서 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다. 크레아티닌 클리어런스가 15 ml/min미만인 환자 에서의 경험은 제한적이고, 투석환자에 대한 자료는 없으므로, 이런 환자들에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 3) 간 부전 이 약은 경등도 혹은 중등도의 간부전 환자(Child Pugh A or B)에서 용량조정은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증도의 간부전 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다. 이 약은 응고병증 및 임상적으로 연관된 출혈위험과 관련된 간질환이 있는 환자에는 금기입니다. 4) 체중: 체중에 따른 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다. 5) 성별: 성별에 따른 이 약의 용량조정은 필요치 않습니다.

6.1. 임상시험자료

6.1.1 생물약제학 및 임상약리시험의 개요

• 임상시험성적자료 : 총 33건, 1상 임상자료 27건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 3건

연번	단계	임상시험제목
1	1상	CV185001 이중-눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 순차적, 용량증량 단회-투여 시험, 식이영향 평가
2	1상	CV185008 건강한 피험자에서 아픽사반의 약동학에 대한 고지방, 고열량 식이의 영향
3	1상	CV185020 건강한 피험자에서 정맥 내 투여한 아픽사반의 안전성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 위약 대조, 용량 증량 단회 투여 시험으로부터 절대 생체이용률 평가
4	1상	CV185045 건강한 피험자에서 아픽사반의 약동학에 대한 리팜핀의 영향을 평가하기 위한 시험으로부터 절대 생체이용률 평가
5	1상	CV185002 Part A : 건강한 사람에서의 가역적 Xa 인자 억제제인 BMS-562247의 안전성, 내약성, 약동학, 약력을 평가하기 위한 2개 부분, 위약 대조군, 상승 용량 반복 투여 및 아스피린 상호작용 임상 시험 : A 부분 (part)
6	1상	CV185005 플라빅스와 병용 투여시 BMS-562247의 안전성을 평가하기 위한 이중 맹검, 위약 대조군, 병행군 임상 시험
7	1상	CV185006

		건강한 사람에서 담즙 채취시 [¹⁴ C] 표지 BMS-562247의 약동학과 대사 시험
8	1상	CV185007 건강한 사람에서의 약물 신티그람 측정을 이용한 BMS-562247의 국소 위장관 흡수 평가 시험
9	1상	CV185013 BMS-562247 단회 투여시 약동학 평가 : 건강한 일본인과 백인에서의 환자내 용량 증가 시험
10	1상	CV185015 건강한 사람에서 clopidogrel 및 aspirin 병용 투여시 apixaban의 안전성에 대한 이중맹검, 위약 대조군, 2개 투여군, 병행군 시험
11	1상	CV185018 정상 신기능 또는 경증, 중등도, 중증 신부전 환자에서 apixaban (BMS-562247)의 안전성, 약동학, 약력학 시험
12	1상	CV185019 건강한 사람에서 apixaban 정제 B, C의 apixaban 정제 A와의 상대적 생물학적 동등성 시험
13	1상	CV185020 건강한 사람에서의 apixaban 정맥 내 투여 후 안전성, 약동학, 약력학 평가를 위한 위약-대조군, 상승 용량 단회 투여 시험
14	1상	CV185022 건강한 사람에서 BMS-562247 단회 투여 약동학의 나이와 성별에 대한 영향
15	1상	CV185024 건강한 사람에서 apixaban 대조약에 대한 2개 apixaban 시험 제형의 생체이용률 시험
16	1상	CV185025 간부전 환자에 대한 apixaban의 단회 투여 안전성 및 약동학의 건강한 사람과의 비교 시험
17	1상	CV185026 건강한 사람에서 케토코나졸의 Apixaban 약동학에 대한 영향
18	1상	CV185028 건강한 사람에서 Apixaban이 디곡신의 약동학에 미치는 영향
19	1상	CV185031 건강한 사람에서 QTc 간격에 대한 apixaban의 영향을 평가하기 위한 무작위, 맹검, 위약 대조군, 양성 대조군, 4가지 교차 시험
20	1상	CV185032 건강한 사람에서 딜티아젠프이 Apixaban 단회 투여 약동학에 미치는 영향
21	1상	CV185033 건강한 피험자를 대상으로 한 아픽사반과 아테놀롤의 약물상호작용에 대한 시험
22	1상	CV185046 건강한 일본인 남자에서 BMS-562247의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 위약대조, 용량증가 시험
23	1상	CV185054 건강한 피험자에서 아픽사반과 나프록센을 투여후 약물약물 상호작용의 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 시험
24	1상	CV185055 건강한 피험자에서 아픽사반과 에녹사파린간의 약물상호작용에 대한 약동학 및 약력학 평가
25	1상	CV185058 건강한 중국인 피험자에서 아픽사반의 약동학을 평가하기 위한 위약대조, 단회- 및 다회투여 임상시험
26	1상	CV185059 건강한 피험자에서 아픽사반 단회투여 약동학에 체중이 미치는 영향
27	1상	CV185060 건강한 피험자에서 파모티딘이 아픽사반의 약동학에 미치는 영향

6.1.1.1. 검토의견

- 건강한 사람 대상 1상 임상시험 : 400mg 1일 3회 반복투여. Tmax 2hr, t1/2 14-17시간, 생체이용률 약 4.1%
- 연령, 성별, 인종, 또는 저체중 (50 kg 이하) 같은 내인성 인자에 대해 대략 30%까지 더 높은 아픽사반 노출이 관찰되었다. 경증, 중등증, 및 중증 신 부전은 각각 약 16%, 20%, 및 44% 더 높은 아픽사반 AUC(INF)와 관련되어 있었으며, Cmax에는 영향을 끼치지 않았다. 120 kg 이상의 체중은 약 30% 더 낮은 아픽사반 AUC(INF)와 관련되어 있었음
- 중증 신부전 및 여성, 75 세를 초과하는 연령, 30 mL/min 미만의 크레아티닌 청소율 (CLCr)과 50 kg 미만의 체중이 복합된 경우에만, 각각 대략 58% 및 64%까지 아픽사반 노출 증가가 예상됨.

6.1.2. 안전성 및 유효성 평가 임상시험의 개요(치료적 탐색 및 확증 임상시험)

- 4편의 임상시험 디자인 : 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 활성대조 시험

단계	임상시험제목	피험자	투여방법 및 투여용량	평가항목						
2상 용량 범위 시험	CV185010 선택적 슬관절 전치환술 환자에 대한 경구용 혈액응고인자 (Xa) 저해제인 BMS-562247의 무작위, 이중 맹검, 활성대조군 (enoxaparin 및 warfarin), 병행군, 용량반응 2상 임상 시험	1238명 (각 군당 150여명) 선택적 일측성 슬관절 전치환술 예정자, 선천적 또는 후천적 출혈 혹은 응고 질환이 없고 혈전 색전 발생 위험이 증가하지 않는 자	시험군-경구 <table border="1"> <tr><td>apixaban 5mg QD</td></tr> <tr><td>apixaban 2.5mg BID</td></tr> <tr><td>apixaban 10mg QD</td></tr> <tr><td>apixaban 5mg BID</td></tr> <tr><td>apixaban 10mg QD</td></tr> <tr><td>apixaban 10mg BID</td></tr> </table> 대조군 1)enoxaparin 30mg BID 피하주사 2)warfarin (적정 INR 1.8-3.0)	apixaban 5mg QD	apixaban 2.5mg BID	apixaban 10mg QD	apixaban 5mg BID	apixaban 10mg QD	apixaban 10mg BID	일차 유효성 평가변수 : 평가 기간에 확진된 정맥혈전색전증 (증후성 및 비증후성 심부정맥혈전증, 비치명적 폐색전증 및 모든 원인의 사망) 복합 평가변수. 평가기간 동안 및 이후에 나타난 무증후성 심부정맥혈전증 포함 이차 유효성 변수 : <ul style="list-style-type: none"> • 평가 기간에 확진된 근위부 심부정맥혈전증, 비치명적 폐색전증, 모든 원인의 사망의 복합 종료점 • 평가 기간에 확진된 주요 출혈 발생을 “평가 기간”은 무작위 배정시부터 마지막 투여 후 2일까지이다.
apixaban 5mg QD										
apixaban 2.5mg BID										
apixaban 10mg QD										
apixaban 5mg BID										
apixaban 10mg QD										
apixaban 10mg BID										
3상 TKR	CV185034 선택적 총 인공관절수술 (Elective Total Knee Replacement Surgery)을 시행중인 피험자에 아픽사반 투여의 안전성 및 유효성을 평가하기 위함 제 3상 무작위, 이중맹검, 활성대조 약물 (Enoxaparin), 병행군, 다기관임상시험	3058명 선택적 TKR수술 (총슬부교체술)을 시행 중인 피험자	1) 경구 아픽사반 2.5mg 1일 2회 투여 혹은 2) 에녹사파린 30 mg 을 매 12시간마다 피하주사 총 12일간 투여	유효성 평가변수 및 안전성 평가변수 : 상동						
3상 TKR	CV185047 (pivotal) 수술을 시행중인 환자의	3058명의 TKR 수술 (총슬부교체술)을 시행중인	시험군: apixaban 2.5mg BID 대조군: enoxaparin	평가변수 유효성: 1차 - 판명된 모든 VTE(PE, 증후성 DVT, 무증후성 DVT) 및 실제 치료의 기간						

	Apixaban의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한, 제 3상, 무작위, 이중맹검, 활성약물(Enoxaparin 40 mg 1일 1회 투여)대조, 병행그룹, 다기관임상.	피험자 (한국인 78명)	40mg QD 투여	동안 모든 원인에 의한 사망. 2차 - 무증후성 및 증후성 근위 DVT, 비치명적 PE, 치료기간동안의 VTE와 연관된 사망. 안전성: 출혈이 일차적 안전성 endpoint이고, 약물의 치료기간동안 일어나는 다음 사항을 포함 : (1) confirmed adjudicated major bleeding events, (2) composite of confirmed adjudicated major bleeding and confirmed adjudicated clinically relevant non-major (CRNM) bleeding events, and (3)adjudicated CRNM bleeding events.
3상 THR	CV185035 (pivotal) 제 3상, 무작위, 이중맹검, 활성대조약물, 평행군, 다기관 임상시험. 선택적 총 고관절치환술을 시행중인 환자에서 아픽사반의 안전성 및 유효성 평가	선택적 총 고관절치환술을 시행하기로 한 남성 및 여성 환자 5407명 RD * 3866명의 피험자 (아픽사반 1949명 ; 에녹사파린 1917명)가 일차 유효성 data set에 포함	(1) 아픽사반 2.5 mg의 1일 2회 투여 (2)에녹사파린 40 mg 1일 1회 시험약: 첫 경구용량은 피부상처의 봉합이 완료된 후 12 ~ 24시간 후에 투여. 수술 후 34일 동안 1일 2회 투여. 대조약: 첫 용량은 수술 전 12 ± 3시간에 주사되었다. 다음 용량은 피부상처가 봉합된 후 시험자의 표준요법에 근거하여 주사되었다; 수술 후 34일동안 1일 1회 피하주사.	1. 평가변수 - 유효성: • 1차 평가변수 - 약물 투여기간 동안 모든 VTE (PE, 증상성 DVT, 무증상성 DVT) 및 모든 원인에 의한 사망의 종합적 진단. • 주요 2차 평가변수 - 약물투여의 기간동안 증상 및 증상성 근위 DVT, 비치명적 PE, VTE-연관된 사망의 종합적 진단. - 안전성: 1차 평가변수 - 출혈 만약 약물 투여의 기간동안 다음사항이 발생한다면, (1) 주요 출혈의 사건의 진단 확인 (2) 주요 출혈 및 임상적으로 연관된 비-주요(CRNM) 출혈의 사건의 진단의 종합 (3) 시험자로부터 보고된 모든 출혈의 사건 - 이차적 안전성 결과변수: AEs, 활력징후, 비정상적인 표준 임상 실험실적 테스트결과 및 special interest(혈소판감소증, 심근경색, 뇌졸중, 간기능시험[LFT]의 증가, 신경학적 AEs의 진단)의 사건.

※ 참고 : 대조약 (에녹사파린) 용법용량

- 2건의 임상시험 (CV185035, CV185047) : 40mg 1일1회 피하주사
- 2건의 임상시험 (CV185034, CV185010) : 30mg 1일2회

* 국내 허가사항 : 외과 영역의 수술후 발생하는 정맥의 혈전/색전 질환 예방.

- 1) 혈전 색전의 우려가 적은 환자의 경우 **1일 1회 20mg**의 에녹사파린(0.2ml)을 투여한다. 일반외과 수술시에는 수술 약 2시간 전에 초회 주사하여야 한다.
- 2) 혈전 색전의 위험률이 높은 환자, 특히 정형외과 수술환자의 경우에는 **1일 1회 40mg**의 에녹사파린(0.4ml)을 주사한다. 정형외과 수술시에는 **12시간 전에** 초회 주사하여야 한다.
- 3) 혈전색전의 우려가 남아있는 한 일반적으로 환자가 보행할 수 있게 될 때까지는 투약을 계속해야 한다. (수술 후 평균 7 또는 10일)

- ※ FDA 허가사항 : 슬관절 교체술 30mg 1일 2회, 고관절 교체술 30mg 1일 2회 또는 40mg 1일1회 (수술후 통상적인 투여기간은 7 또는 10일, 임상시험에서 14일까지 투여됨)
- ※ EMA 허가사항 : 정형외과 수술 환자와 같은 high-risk 환자에 40mg 1일 1회

6.1.2.1. 유효성 평가 검토의견

- THR이 더 많은 근위 DVT (TKR의 경우 9%-20%; THR의 경우 23%-36%)를 나타내는 경향이 있으며, 최대 발현 시간은 17-27 일이다. 따라서 35 일 동안의 혈전 예방법을 권장. TKR 후에 DVT가 더욱 원위에서 발생하며, 최대 발현 시간이 7-16 일로 더 이르다. 따라서 이는 10 일 더 짧은 예방 기간을 요함

6.1.2.2. 안전성 평가 검토의견

- 신경계 사건 : CV185010 피험자 (모두 아픽사반군)에서 근육 위축성 측삭 경화증 (ALS) 1 건 및 길랑 바레 증후군 (GBS) 1 건에 관한 SAE 보고
- 주요 출혈 발생율 : apixaban 및 enoxaparin 40mg 1일 1회 투여에서 비슷하였고(각각 0.7%, 0.8%), apixaban이 enoxaparin 30mg q12h보다 더 낮음(각각 0.7%, 1.4%; p=0.053). 주요 출혈 또는 CRNM (Clinically relevant nonmajor 임상적으로 유의한 주요하지 않은)출혈의 발생율은 apixaban과 enoxaparin 40mg 1일 1회 투여에서 비슷하였고(각각 4.4%, 4.9%), apixaban이 enoxaparin 30mg q12h보다 유의하게 더 낮음(각각 2.9% vs 4.3%; p=0.033).
- 신경학적 사례 : 근위축성 측삭 경화증 (ALS) 1건, 길랑-발레 증후군 (GBS) 1건이 중대 이상반응으로 보고되었음 (2상). 4개의 3상 임상시험에서 아픽사반은 3명 (0.1%<), 에녹사파린은 7명 (0.1%).

6.2. 가교자료

1) ICH E5 특성 요약

- 약동학적 선형성 : 선형적이며 2.5-10mg 용량에서 용량 비례적 노출을 보임
- 약력학적 관계 : flat
- 치료 용량 범위 : 권장 용량은 2.5mg 1일 2회. 건강한 피험자 투여 경험은 최고 50mg/day.
- 대사 : 대사를 높지 않음. CYP3A4의 기질이긴 하나, multiple pathway로 대사됨
- 단백결합 : 혈장 단백 결합률 87%
- 약물 상호작용 : CYP3A4에 의한 영향 있음.
- 다른 약물과의 병용 투여 가능성 : 높음.

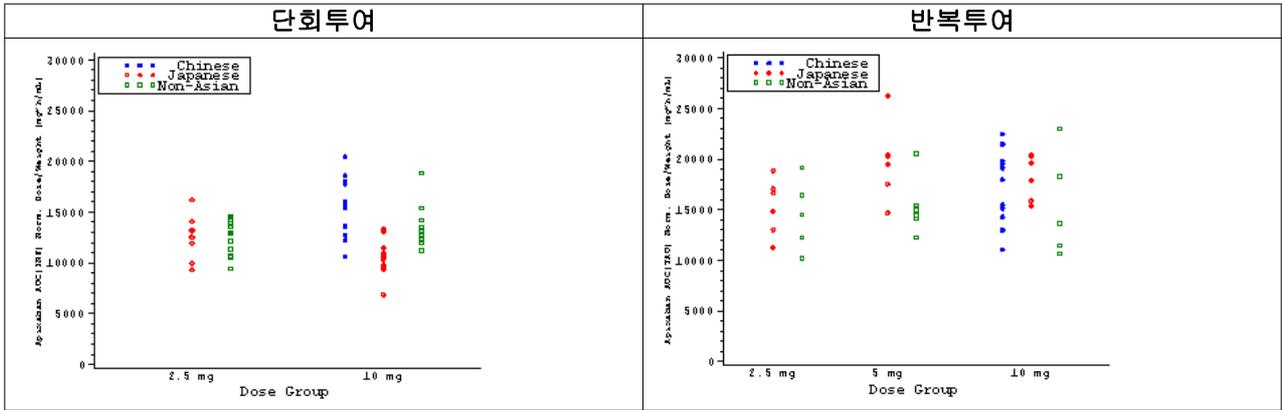
2) 임상약리시험 결과 : 외국 자료

<일본인>

- 16명의 일본인 vs 백인 남성 약동학 시험 (2.5mg-50mg, 단회) : 백인과 비교하여 일본인에서 50mg 투여시 AUC 22.2% 낮음, 2.5mg 투여시 17.2% 높음. 25mg 투여시의 최고혈중농도, AUC에서 80-125% 범위를 벗어나 높게 나타남.
- 24명 일본인 7일 반복 투여 (2.5, 5, 10mg 1일2회)

<중국인>

- 18명의 중국인 약동학 시험 (10mg 1일2회, 6일)



3) 신형 효능효과, 용법용량과 관련된 안전성유효성 임상시험 결과 : 다국가임상시험 중 포함된 한국인 시험결과

- 국내 환자 참여 임상 (CV185047) ; TKR : 총 3057명 중 아시아인 506명, **한국인 78명**

① 유효성 결과 비교 (한국인 vs 전체 피험자집단, 아시아인)

- **한국인에 대한 유효성 VTE/사망 event 발생이 없었으나** 아시아인과 전체 피험자군에서의 유효성 양상은 유사하게 나타남

② 안전성 결과 비교 (한국인 vs 전체 피험자집단, 아시아인)

- 이 시험에서 주요 안전성 평가 변수(key safety endpoint)인 출혈의 발생율은 낮았으며 군간에 유사한 경향을 나타내었음. 아시아인과 한국인 모두에서 주요 출혈 발생 또는 임상적으로 유의한 주요하지 않은 출혈(CRNM) 발생은 없었음.

- 이상반응 : 모든 투여군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 위장관계 질환이었음(오심, 변비, 구토)

4) 다른 적응증에 대한 임상시험(CV185048) 결과 : 비타민 K 길항제 치료에 실패하거나 치료가 적합하지 않은 심방세동 환자에서의 뇌졸중 예방에 대한 아픽사반의 안전성과 유효성을 아스피린과 비교한 무작위, 다국가, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 병행군 시험 (AVERROES study)

① 피험자수 : 전체 5578명[아시아인 1078명, 이 중 한국인 129명(2.3%)]

② 안전성 결과 비교 : **아시아인과 한국인 환자에 대한 전반적인 임상시험결과에서 한국인에 대한 안전성은 전체 피험자집단과 비교시 유의적 차이가 없었음**

- 한국인의 아픽사반 투여군에서 주요 출혈 발생률은 전체집단의 결과와 유사(1.31%/yr vs 1.41%/yr) 하였으며 아시아인과도 유사하였으나, “주요하거나 임상적으로 유의한 주요하지 않은(CRNM) 출혈”에서 아픽사반 투여군에서 아스피린 군과 비교하여 좀 더 출혈이 발생하는 경향이 관찰됨

- 투여중단 : 아픽사반과 아스피린 투여군에서 투여중단을 야기시킨 이상반응은 심장 질환(심방 세동 및 심부전)이 가장 흔한 이상반응이었으며 한국인과 아시아인의 결과는 전체 집단과 일관되게 나타남

- 사망 및 SAE : 한국인에서 사망 발생률은 아시아인과 전체집단의 발생률과 유사하였으며 중대한 이상반응에 있어서도 한국인의 결과는 아시아인과 전체집단과 유사하였음.

7. 국내 유사제품 비교 검토

품목명	엘리퀴스정2.5밀리그램	자렐토정	크렉산주	아릭스트라주
회사명	한국비엠에스제약	바이엘코리아	사노피아벤티스코리아(주)	글락소스미스클라인(주)
성분명	아픽사반 2.5mg	미세화리바록사반 10mg	에녹사파린나트륨 100mg/mL	폰다파리누스 2.5mg/0.5mL

8. 외국사용현황에 관한 자료

- EMA 허가: 2011.5.18., 영국 허가: 2011.5.18.