

생물학적동등성시험 심사결과

2017년 12월 5일

담당자	연구관	과 장
백지영	이경신	박상애

① 신청자	이니스트바이오제약(주)
② 접수번호	20170260929(2017.11.30.) 20170261562(2017.11.30.)
③ 제품명	엘릭사반정5밀리그램(아픽사반) 엘릭사반정2.5밀리그램(아픽사반)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(208밀리그램) 중 아픽사반(별규) 5.0밀리그램 이 약 1정(104밀리그램) 중 아픽사반(별규) 2.5밀리그램
⑤ 효능·효과	1. 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방 2. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 4. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
⑥ 용법·용량	<p>이 약은 음식물과 상관없이 물과 함께 복용합니다. 환자가 만약 약물복용을 잊었을 경우에는, 즉시 이 약을 복용하도록 하고 이전처럼 1일 2회 투여를 계속합니다.</p> <p>1. 성인</p> <p>1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다. 처음 시작용량은 수술 후 12 ~ 24 시간 사이에 투여합니다. 고관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 32 ~ 38일입니다. 슬관절 치환술을 받은 환자에서 권장 투여기간은 10 ~ 14일입니다.</p> <p>2) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소 권장용량으로서 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여합니다.</p>

다만, 다음 중 최소 2가지 이상의 특징을 가진 비판막성 심방세동 환자는 권장용량으로서 이 약 2.5 mg을 1일 2회 경구투여합니다; 나이 ≥80세, 체중 ≤60kg, 혹은 혈청 크레아티닌 ≥ 1.5 mg/dL (133 micromole/L).

치료는 장기간 동안 지속되어야 합니다.

3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료

급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 권장 용량은 7일간 이 약 10mg을 1일 2회 경구 투여한 후, 5mg을 1일 2회 경구 투여하는 것입니다.

4) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

권장 용량으로서 이 약 2.5mg을 1일 2회 경구투여하며 이 약 또는 다른 항응고제로 6개월 이상의 치료를 마친 후에 투여해야 합니다.

2. 약물의 전환

비경구 항응고제 투여에서 이 약으로의 전환 또는 이 약에서 비경구 항응고제로의 전환시, 바로 다음 투여부터 전환할 수 있습니다.

1) 비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로의 전환

비타민 K 길항제 치료에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 와파린 혹은 다른 비타민 K 길항제 치료를 중지하고 국제표준화비율 (INR, International Normalized Ratio)이 2.0 미만일 때 이 약의 투여를 시작합니다.

2) 이 약에서 비타민 K 길항제 치료로의 전환

이 약에서 비타민 K 길항제 치료로 전환하고자 하는 경우, 비타민 K 길항제의 투여 시작 후 2일 동안은 이 약의 투여를 지속합니다. 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용 2일 후, 이 약의 예정된 투여 시간 직전에 INR 검사를 실시하고, INR이 2.0 이상이 될 때까지 이 약과 비타민 K 길항제 치료 병용을 지속합니다.

3. 신장애

투석 환자 또는 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 미만인 환자에 대한 임상경험이 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

1) 고관절 또는 슬관절 치환술을 받은 성인 환자에서 정맥혈전색전증의 예방

경증 또는 중등증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.

2) 비관막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
경증 또는 중등증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나, 나이 \geq 80세 또는 체중 \leq 60kg인 혈청 크레아티닌 \geq 1.5 mg/dL (133 micromole/L)의 환자는 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여합니다.

중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)는 연령이나 체중과 상관없이 이 약 2.5 mg을 1일 2회 투여합니다.

3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/ 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

경증 또는 중등증의 신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)에서의 제한적인 임상 경험에 따르면 이 약의 혈중 농도가 이들 환자군에서 증가하였으므로 이들 환자에서 이 약은 주의하여 투여합니다.

4. 간장애

이 약은 혈액응고장애 및 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환이 있는 환자에는 투여해서는 안됩니다.

이 약은 경증 또는 중등도의 간장애 환자(Child Pugh A 또는 B)에서 용량조절은 필요치 않으나, 주의하여 투여합니다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

간의 ALT/AST가 정상범위 상한치의 2배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상범위 상한치의 1.5배 이상인 환자는 임상시험에서 제외되었으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 간기능 검사를 시행해야 합니다.

5. 정체를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 같은 음료에 섞어서 경구로 투여할 수 있습니다. 또한 이 약을 부수어 60mL 물에 섞어서 코위영양관을 통해 투여할 수 있습니다.

⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가· 신고· 심사규정(식약처고시) ·의약품동등성시험기준(식약처고시) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 (대조약: (유)한국비엠에스제약, 엘리퀴스정5밀리그램(아픽사반)) 비교용출시험자료 (대조약: 이니스트바이오제약(주), 엘릭사반정5밀리그램(아픽사반))
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 아픽사반 : 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)
 - 제17조제3항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료
 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료
 - 비교용출시험자료

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 이니스트바이오제약(주) 엘릭사반정5밀리그램(아픽사반)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서, 공고대조약인 (유)한국비엠에스제약 엘리퀴스정5밀리그램(아픽사반)과 생물학적동등성을 입증하였고, 엘릭사반정2.5밀리그램(아픽사반)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자 제제인 엘릭사반정5밀리그램(아픽사반)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 아픽사반정5밀리그램(이니스트바이오제약(주))과 대조약 엘리퀴스정5밀리그램((유)한국비엠에스제약)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 29명의 혈중 아픽사반을 측정된 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	엘리퀴스정5밀리그램 (유)한국비엠에스제약	1518±338	154.3±35.3	2.50(0.75~4.00)	7.76±1.96

시험약	엘릭사반정5밀리그램 (이니스트바이오제약(주))	1476 ± 337	141.6 ± 33.6	$3.00(1.00 \sim 5.00)$	7.84 ± 2.06
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9236 ~ 1.0160	log 0.8498 ~ 0.9881	-	-

(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 엘릭사반정2.5밀리그램(아픽사반)(이니스트 바이오제약(주))은 대조약 엘릭사반정5밀리그램(아픽사반)(이니스트바이오제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.