

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2013년 7월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류1) : 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	20120072830 (2012.5.31.)												
③ 제 품 명	자렐토정2.5밀리그램 (리바룩사반)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 분류번호: 혈액응고저지제(333)												
⑤ 원료약품분량	이 약 1정 (87.5 밀리그램) 중														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #e0f2f1;"> <th style="width: 15%;">배합목적</th> <th style="width: 30%;">원료명</th> <th style="width: 15%;">규 격</th> <th style="width: 15%;">분 량</th> <th style="width: 25%;">단 위</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>주성분</td> <td>리바룩사반(미세화)</td> <td>별규</td> <td>2.5</td> <td>밀리그램</td> </tr> </tbody> </table>					배합목적	원료명	규 격	분 량	단 위	주성분	리바룩사반(미세화)	별규	2.5	밀리그램
배합목적	원료명	규 격	분 량	단 위											
주성분	리바룩사반(미세화)	별규	2.5	밀리그램											
⑥ 성 상	밝은 노란색의 원형 필름코팅정														
⑦ 신청효능·효과	<p>1. 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방</p> <p>2. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소</p> <p>3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료</p> <p>4. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소</p> <p>5. 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 티에노피리딘(thienopyridine) 계 약물(클로피도그렐)과 병용하여 급성관상동맥증후군(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)을 경험한 환자의 심혈관성 사망, 심근경색증 및 스텐트 혈전증의 예방</p>														
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약 2.5mg 및 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다.</p> <p>1. 성인</p> <p>1) 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 투여기간이 권장된다.</p> <p>2) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소</p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중등도의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 30-49</p>														

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

mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다.

3) 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초회 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg이다.

4) 아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 티에노피리딘(thienopyridine) 계 약물(클로피도그렐)과 병용하여 급성관상동맥증후군(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)을 경험한 환자의 심혈관성 사망, 심근경색증 및 스텐트 혈전증의 예방

이 약의 권장용량은 1일 2회, 1회 2.5mg이다. 환자는 아스피린 1일 75-100mg을 복용하거나 1일 용량인 아스피린 75-100mg 과 클로피도그렐 75mg을 이 약과 병용하여 복용하여야만 한다.

최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되며, 투여 기간의 연장이 유익할 수 있다.

급성관상동맥증후군의 사례(혈관재형성을 포함하여) 지표(Index)가 안정화 된 이후 가능한 빠른 시기에 자렐토 2.5mg으로 치료를 시작해야만 한다. 빠르면 입원 후 24시간후에 투약이 시작 되어야만 하며, 비경구용 항응고 요법이 정상적으로 중단되었을 때 시작되어야만 한다.

5) 이 약의 복용을 잊었을 경우

만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

①15 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.

②10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용한다.

③2.5mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 계획된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다.

2. 약물의 전환

1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

①비판막성 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.

②심재성 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 항응고 활성을 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 \geq 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. 신장에 환자

크레아티닌 청소율 50-80 mL/min인 경증의 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

1) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방/아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 티에노피리딘(thienopyridine) 계 약물(클로피도그렐)과 병용하여 급성관상동맥증후군(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)을 경험한 환자의 심혈관성 사망, 심근경색증 및 스텐트 혈전증의 예방
중등도의 신장애 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.

2) 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.

3) 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.

4. 간장애 환자

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.

5. 전체 정제를 삼킬 수 없는 환자들의 경우, 사용직전에 이약 정제를 으스러뜨려 물 혹은 사과

	<p><u>소스와 같은 음료와 섞어서 경구로 투약할 수 있다.</u></p> <p><u>오스리프린 이약 정제는 위관(gastric tube)를 통해 투약 할 수 있다. 이약을 투약하기 전에 관의 위장관 거치(Gastric placement)가 확인되어야만 한다. 오스리프린 이약 정제는 위관을 물로 세척한 후에 위관을 통해 소량의 물과 함께 투약되어야만 한다.</u></p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	기허가 자렐토정 10, 15, 20mg의 저함량제제(2.5mg)로서, 새로운 효능효과 및 용법용량 해당품목
⑪ 약리작용기전	혈액응고인자 제 10인자 활성체 (Factor Xa, FXa) 억제제
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 국내 : 자렐토정10mg(2009.4.13), 15 ,20mg(2012.2.29) ◦ 국외 <ul style="list-style-type: none"> . EMA : Xarelto tablet 10, 15, 20mg(2011), 2.5mg(13.5.22) . FDA : Xarelto tablet 10, 15, 20mg(2011) ◦ 영국 : Xarelto tablet 10, 15, 20mg(2008.9.30) ◦ 캐나다 : Xarelto tablet 10, 15, 20mg
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 의약품의품목허가신고심사규정 제5호제2항 관련 별표1, II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 함량만의 증감, 새로운 용법·용량 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<p>붙임1. 검토의견(시정사항)</p> <p>2. 안전성유효성 검토요약서</p>	

붙임1. 검토의견 [바이엘코리아(주), 자렐토정2.5밀리그램]

1. 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능효과

1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
2. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
3. 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소
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 병용투여 시 죽상동맥혈전성 사건(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색)의 발생률 감소

□ 용법용량

이 약 2.5mg 및 10 mg은 식사와 관계없이 투여하며, 15 mg 및 20 mg은 식사와 함께 투여한다.

1. 성인

1) 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

이 약의 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 중등도의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30-49 mL/min)의 권장용량은 1일 1회, 1회 15 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 20 mg이다.

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

급성 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 이 약의 초회 권장용량은 처음 3주간 1일 2회, 1회 15 mg이다. 이후의 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료를 위한 유지 권장용량 및 재발 위험 감소를 위한 권장용량은 1일 1회, 1회 20 mg이다. 이 약의 1일 최대 용량은 치료의 처음 3주간에는 30 mg, 그 이후 치료 기간에는 20 mg이다.

3) 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 치환술)을 받은 성인 환자의 정맥혈전색전증 예방

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 투여기간이 권장된다.

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

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.

최소 24개월의 치료가 권장된다. 급성관상동맥증후군을 경험한 환자는 심혈관계 증상의 위험이 지속되므로, 투여 기간의 연장이 유의할 수 있다.

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 중단되었을 때 시작해야 한다.

5) 이 약의 복용을 잊었을 경우

만약 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음과 같이 놓친 용량을 복용하도록 한다. 놓친 용량을 보충하기 위하여 1일 투여용량이 권장용량의 두배가 되어서는 안된다.

①15 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.

②10, 15, 20 mg을 1일 1회 복용중인 환자 : 놓친 용량을 즉시 복용한다.

③2.5mg을 1일 2회 복용중인 환자 : 계획된 다음 복용시점에 권장 용량인 2.5mg으로 복용을 지속한다.

2. 약물의 전환

1) 비타민 K 길항제에서 이 약으로의 전환

①비판막성 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.

②심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료/심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

비타민 K 길항제 치료를 중단하고 $INR \leq 2.5$ 이 되었을 때 이 약의 복용을 시작해야 한다.

용량에 상관 없이 이 약을 복용한 후 INR 값이 거짖으로 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 $INR \geq 2.0$ 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 용량조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에 대한 임상적 경험이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

1) 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

중등도의 신장애 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.

2) 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.

3) 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.

4. 간장애 환자

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.

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 투약할 수 있다. 이 약을 위장관 튜브로 투약하기 전에 튜브가 제대로 위치하고 있는 지

확인해야 하고, 튜브를 물로 세척한 후에 투여해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 다른 항응고제와 마찬가지로, 이 약을 복용하는 환자에서 출혈의 징후에 대해 주의깊게 관찰해야 한다. 이 약은 출혈 위험이 증가된 경우 주의하여 투여한다.
- 2) 중증의 출혈이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단한다('10. 과량투여시의 처치'항 참고). 이 약의 치료시 정기적인 노출의 모니터링이 필요하지는 않다. 그러나, 예외적인 경우 이 약의 노출정보가 임상적 결정(예, 과량투여 및 응급수술)에 도움이 되는 경우 anti-Factor Xa 정량 분석이 유용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임상적으로 유의한 출혈 환자(예, 두개내 출혈, 위장관 출혈)
- 3) 혈액응고장애와 관련된 간질환 환자와 Child Pugh B 및 C 등의 임상적으로 의미있는 출혈 위험성과 관련된 간질환 환자
- 4) 임부 및 수유부
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 6) 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - ①최근의 위장관 궤양 병력
 - ②최근의 두개내 또는 뇌내 출혈 병력
 - ③척수내 또는 뇌내 혈관이상
 - ④최근의 뇌, 척수 또는 안과 수술 병력
 - ⑤최근의 뇌 또는 척수 손상
 - ⑥식도정맥류가 있거나 의심되는 경우
 - ⑦동정맥기형(arteriovenous malformations)
 - ⑧혈관성 동맥류(vascular aneurysms)
 - ⑨출혈 위험이 높은 악성 종양(neoplasm)이 있는 환자
- 7) 다른 항응고제의 병용치료: 비분획 헤파린(Unfractionated Heparin, UFH), 저분자량 헤파린(enoxaparin, dalteparin 등), 헤파린 유도체(fondaparinux 등), 경구용 항응고제(warfarin, apixaban, dabigatran 등) 등의 다른 항응고제와 병용치료 하는 경우. 단, 이 약과 서로 전환하는 경우 비분획 헤파린(UFH)을 개방 중심 정맥 또는 동맥 카테터(patent central venous or arterial catheter)를 유지하기 위해 투여하는 경우 제외함
- 8) 급성관상동맥증후군 치료시 뇌졸중 또는 일과성허혈성 발작의 병력이 있는 환자에서의 항혈소판제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 1) 신장애 환자(크레아티닌 청소율 15-49 mL/min)에서 P-gp 억제 및 경증~중등도의 CYP3A4 억제효과가 있는 약물을 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도 상승으로 인하여 출혈 위험성

이 증가되므로 주의하여 투여하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여하도록 한다.

- 2) 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs), 혈소판 응집 억제제 또는 다른 항응고제와 같이 지혈 작용에 영향을 주는 약물을 병용투여하는 환자
- 3) 다른 항응고제와 마찬가지로 다음과 같은 질환으로 인하여 출혈 위험성이 증가된 환자
 - ① 선천적 또는 후천적 출혈성 질환
 - ② 잘 조절되지 않는 중증의 동맥성 고혈압
 - ③ 활동 궤양성 위장관 질환
 - ④ 혈관성 망막병증
 - ⑤ 기관지확장증이나 폐출혈 병력
- 4) 아스피린 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 이 약을 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자에서의 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 투여는 출혈 위험성이 증가되므로 주의해야하며, 이 약 투여시의 임상적 유의성이 출혈에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

4. 이상반응

- 1) 이 약에 대한 안전성은 하지에 정형외과적 주요수술 (고관절 또는 슬관절 치환술)을 받고 이 약 10mg을 투여 받은 6,097명의 환자가 포함된 4개의 3상 임상시험과, 내과 질환으로 인한 입원 환자 3,997명을 대상으로 최대 39일까지 투여한 임상시험 및 이 약 15mg(1일 2회)을 3주간 투여 후 20mg(1일 1회)을 21개월까지 투여받은 4,556 명의 환자가 포함된 정맥혈전색전증 치료를 위한 3개의 3상 임상 시험을 통해 평가되었다.

또한, 적어도 이 약을 한 번 이상 투여 받은 7,750명의 비판막성 심방세동 환자를 포함한 두 개의 3상 임상시험과 아스피린 혹은 아스피린과 클로피도그렐이나 티클로피딘과 병용하여 이 약 2.5mg(1일 2회) 혹은 5mg(1일 2회)를 한 번 이상 복용한 10,225명의 급성관상동맥 증후군 환자에서 안전성이 평가 되었다.

- 2) 이 약은 그 약리학적인 작용기전으로 인하여 출혈 후 빈혈을 초래할 수 있는 모든 조직과 장기에서의 잠재출혈이나 현성출혈의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 출혈위험은 특정 환자군, 즉, 조절되지 않은 심한 동맥성 고혈압 및/또는 지혈에 영향을 미치는 병용투여 중인 환자군에서 증가할 것이다. 그 징후, 증상 및 정도(치명적인 결과를 포함)는 출혈 및/또는 빈혈이 발생하는 위치와 정도에 따라 다르다.

출혈성 합병증은 허약함, 창백함, 어지러움, 두통 또는 설명되지 않는 부종, 호흡곤란 그리고 설명되지 않는 쇼크로 나타날 수 있다. 빈혈의 결과로써 때때로 흉통 또는 협심증과 같은 심장허혈성 증상이 관찰되었다.

관류 저하로 인한 구획증후군, 신부전과 같은 중증의 출혈 이후 이차적으로 나타나는 것으로 알려진 합병증이 보고되었다. 그러므로 항응고제를 투여받은 환자에서 환자의 상태를 평가할 때 출혈 가능성이 고려되어야 한다.

- 3) 이 약과 관련하여 보고된 이상반응은 아래 표에 요약되어 있다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내진다. 빈도는 “매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$)”으로 정의된다.

표1. 3상 임상연구에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응

분류	혼합	혼하지 않음	드물
혈액 및 림프계	빈혈 (임상검사치 포함)	고혈소판증(혈소판 수 증가 포함) ^A	
심장계		빈맥	
안구	안구 출혈 (결막 출혈 포함)		
위장관계	치은출혈 위장관계 출혈 (직장출혈 포함) 위장통, 복통, 소화불량, 구역, 변비 ^A , 설사, 구토 ^A	구강 건조	
일반적인 증상 및 투여부위	발열 ^A 말초 부종 전신적인 힘과 에너지 감소 (피로, 무력증 포함)	불편감 (권태감 포함)	국소 부종 ^A
간담도계		비정상적인 간기능	황달
면역계		알레르기성 반응 알레르기성 피부염	
손상, 중독 및 치료 합병증	치료 후 출혈 (수술 후 빈혈, 상처부위 출혈 포함) 타박상	상처부위 분비물 ^A	혈관 가성동맥류 ^C
실험실적 검사치	트랜스아미나제 증가	혈중 빌리루빈 증가, 알칼리성 포스파타제 증가 ^A LDH 증가 ^A 리파아제 증가 ^A 아밀라제 증가 ^A 전이효소(GGT) 증가 ^A	빌리루빈 포함체 증가 (ALT 증가 여부에 관계없이)
근골격계 및 결합조직	사지 통증 ^A	출혈성 관절증	근육출혈
신경계	어지러움, 두통	뇌 및 두개 내 출혈, 실신	
신장 및 비뇨기계	비뇨생식기계 출혈 (혈뇨, 월경과다 ^B 포함) 신장애(혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가 포함) ^A		
호흡계	비출혈 객혈		
피부 및 피하조직	가려움 (혼하지 않게 전신성 소양증 포함)	두드러기	

	발진 반상출혈 피부 및 피하 출혈		
혈관계	저혈압 혈중		

A: 하지의 주요 정형외과 수술 후의 정맥혈전색전증 예방에 관찰됨

B: 55세 미만 여성의 심부정맥혈전색전증 및 폐색전증의 치료와 재발 위험 감소에서 매우 흔하게 관찰됨.

C: 경피중재술 이후의 급성관상동맥증후군의 예방 요법 시 흔하지 않게 관찰됨.

4) 국외 시판후 조사에서 이 약의 투여와 관련있는 혈관부종 및 알리지성 부종이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 중증의 신장에 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만)는 리바록사반의 혈중 농도가 유의적으로 상승(평균 1.6배) 하여 출혈 위험이 높아질 수 있다.

2) 임상시험에서 장기간 투여시 리바록사반 투여군은 비타민K 길항제 투여군에 비해 점막출혈(비출혈, 잇몸, 위장관, 비뇨생식기 등) 및 빈혈이 더 자주 발생하였다. 이 약 투여시 적절한 임상적인 평가와 함께 헤모글로빈/헤마토크릿 검사를 통해 출혈 유무를 평가하는 것도 좋은 방법이 될 수 있다. 출혈 위험이 있는 환자군('3.신중투여'항 참고)에서 출혈의 증후 및 증상과 빈혈에 대해 주의깊게 모니터해야 한다. 원인이 불명확한 헤모글로빈 또는 혈압의 저하가 있을 경우 출혈부위를 찾아야 한다.

3) 이 약을 복용하는 환자에게 출혈성 합병증이 나타난다면, 다음번 복용을 늦추거나 적절히 치료를 중단해야 한다. 이 약은 대략 5 ~ 13시간의 반감기를 가진다. 출혈에 대한 관리는 심각도와 부위에 따라 개별화되어야 한다. 물리적 압박 (예. 중증의 비출혈 경우), 출혈 조절 기술을 포함한 외과적 지혈, 체액대체 및 혈액학적 보조, 혈액 제품 (관련 빈혈 또는 응고장애 따라 농축적혈구 또는 신선 동결 혈장) 또는 혈소판과 같은 적절한 증상치료가 필요에 따라 사용될 수 있다.

위의 방법으로 출혈이 조절되지 않는 경우, 프로트롬빈 복합 농축액 (Prothrombin complex concentrate, PCC), 활성 프로트롬빈 복합 농축액 (Activate PCC, APCC), 재조합 인자 VIIa 와 같은 특정한 procoagulant reversal agent가 고려되어야 한다. 그러나 현재는 이 약을 투여 받는 환자들에게 이러한 제품을 사용한 매우 제한적인 임상경험만 있다.

프로타민황산염과 비타민 K는 리바록사반의 항응고 작용에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

이 약을 투여받고 있는 환자들에게 antifibrinolytic agents (트라넥사민산, 아미노카프론산)를 사용한 경험은 없다. 이 약을 투여 받는 환자들에게 전신적 지혈제인 데스모프레신과 아프로티닌을 사용한 경험이나 사용의 유의성에 대한 과학적 근거는 없다.

4) 아스피린 단독 혹은 아스피린 및 클로피도그렐과 병용투여하고 있는 급성관상동맥증후군 환자 중 75세 이상의 고령자 또는 체중이 60kg미만인 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다.

5) 이 약은 고관절 골절 수술 환자에서의 안전성·유효성 평가를 위한 임상시험 수행경험이 없으므로, 이러한 환자에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

- 6) 신경축(경막외/척수) 마취 또는 요추천자를 받은 환자가 색전혈전 발생을 막기 위해 항혈전제 투여를 받은 경우, 경막외 혹은 척수 혈종의 위험성이 증가하고 장기적인 마비 증상이 나타날 수 있다. 이러한 위험은 경막외 유치 카테타나, 지혈에 영향을 미치는 약물 사용시 더 증가할 수 있다. 외상성 또는 반복성 경막외 또는 요추천자 시에도 증가할 수 있다. 신경장애의 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. 천자 중 외상이 발생한 경우는 24시간 동안 이 약을 투여하지 않는다.
- 7) 궤양성 위장관 질환을 가진 환자에게는 적절한 예방요법이 고려될 수 있다.
- 8) 침습시술 또는 외과적 시술이 요구되는 경우, 이 약 15 및 20mg은 의사의 임상적 판단에 근거하여 가능하면 적어도 시술 24시간 전에 2.5mg은 적어도 12시간 전에 중단되어야 한다. 환자가 수술이 예정되어 있고(elective surgery) 항혈소판 효과가 필요하지 않은 경우 혈소판 응집 억제제는 해당 첨부 문서에 지시된 대로 투약이 중지 되어야만 한다. 만약 시술이 지연될 수 없다면, 출혈 위험 증가는 시술의 위급성에 대비하여 평가되어야 한다. 이 약은 침습시술 또는 외과적 시술 이후 임상적 상황이 허락하고 적절한 지혈이 이루어진다면 가능한 빨리 재투여되어야 한다.
- 9) 비관막성 심방세동 환자에서 적절한 대체 항응고요법 없이 이 약을 중단한 경우 혈전증의 위험이 증가한다. 이 약을 병리적인 출혈 위험이 아닌 다른 사유로 중단시 다른 항응고제의 투여를 고려해야 한다.
- 10) 인공판막을 가진 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 11) 혈액학적으로 불안정한 폐색전증 환자 및 혈전용해제 혹은 폐색전절제술이 필요한 환자에서 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 환자에서 미분획 헤파린에 대한 대체요법으로 권장되지 않는다.
- 12) 이 약은 아스피린, 클로피도그렐과의 병용투여는 연구되었으나, 다른 항혈소판제(예, 프라스그렐, 티카그렐러 등)와의 병용투여는 연구되지 않았으므로 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 및 P-gp 억제제

이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 아졸계 항진균제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)나 HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물은 CYP3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 리바록사반의 혈장농도를 임상적으로 유의한 수준(평균 2.6배)으로 증가시켜 출혈위험이 증가될 수 있다. 그러나 아졸계 항진균제인 플루코나졸의 경우 병용투여시 리바록사반의 노출에 미치는 영향이 덜하므로 이 약과 병용시 주의해서 투여할 수 있다.

① 케토코나졸 또는 리토나비르

이 약을 케토코나졸(400 mg, 1일 1회) 또는 리토나비르(600 mg, 1일 2회)와 병용투여한 경우, 리바록사반의 평균 AUC는 각각 2.6배 및 2.5배, 평균 Cmax는 각각 1.7배 및 1.6배 증가

하였고, 결과적으로 약력학적 효과가 유의하게 증가하여 출혈 위험성이 증가될 수 있다. 따라서 아졸계 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 3A4와 P-gp에 대한 강력한 저해제로, 병용투여 시 리바록사반의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 수준으로 증가시켜 출혈위험을 증가될 수 있으며 간 및 신장의 청소율 감소를 유발하여 전신노출을 유의적으로 증가시킬 수 있다.

②클래리트로마이신

CYP3A4에 대해 강한 저해효과를 갖고 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 클래리트로마이신(500 mg, 1일 2회)은 이 약의 평균 AUC를 1.5배, 평균 Cmax를 1.4배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.

③에리트로마이신

CYP3A4와 P-gp에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 에리트로마이신(500 mg, 1일 3회)의 경우, 이 약의 평균 AUC와 평균 Cmax를 각각 1.3배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.

④플루코나졸

CYP3A4에 대해 중등도의 저해효과를 갖는 플루코나졸(400 mg, 1일 1회)은 이 약의 평균 AUC를 1.4배, 평균 Cmax를 1.3배 증가시켰다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.

2) CYP3A4 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신의 병용투여시 평균 AUC가 50% 감소하였고, 약력학적 효과가 이에 상응하게 감소하였다. 리바록사반과 다른 강력한 CYP3A4 유도제(예, 페니토인, 카바마제핀, 페노바비탈 또는 St. John's Wort(성요한초))와 병용투여시 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있으므로 주의해서 투여하도록 한다.

3) 항응고제

리바록사반(10 mg, 1일 1회)과 에녹사파린(40 mg, 1일 1회) 병용투여시 응고시험(PT, aPTT)에 대한 부가적인 효과없이 항응고인자 Xa의 활성화에 대한 상가적인 효과가 관찰되었다. 에녹사파린은 리바록사반의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

다른 항응고제를 병용투여 하는 경우 출혈 위험성이 증가되므로 주의해서 투여하도록 한다.

4) NSAIDs/혈소판 응집 억제제

리바록사반 15 mg과 나프록센 500 mg을 병용투여시, 임상적으로 유의한 출혈시간 지연이 관찰되지 않았으나, 개인에 따라 좀더 현저한 약력학적 반응이 나타날 수 있다.

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

클로피도그렐(초회용량 300 mg 투여 후, 75 mg 유지용량)과 이 약 15 mg과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 혈소판 응집, P-selectin 또는 GPIIb/IIIa 수용체 농도와 무관한 환자군에서 출혈시간 연장이 관찰되었다.

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

5) 와파린

와파린(INR 2.0~3.0)에서 이 약(20 mg)으로 바꾼 경우 혹은 이 약(20 mg)에서 와파린(INR

2.0~3.0)으로 바뀐 경우, 프로트롬빈시간/INR(네오플라스틴)은 가산적인 합(12까지 증가된 INR값이 관찰될 수 있음)보다 더 증가된 반면, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 내인적 트롬빈 잠재성에의 영향은 가산적이었다.

약물을 바꾸는 동안 이 약의 약력학적 효과를 평가하고자 하는 경우, 항응고인자 Xa 활성, PiCT, Hep test가 와파린에 의해 영향을 받지 않았으므로 이러한 검사들이 사용될 수 있다. 와파린을 중단한 후 4일째부터 모든 검사(PT, aPTT, 응고인자 Xa 활성 저해 및 ETP)는 이 약만의 영향을 받았다.

약물을 바꾸는 동안 와파린의 약력학적 효과를 평가하고자 하면, 이전의 리바록사반 복용 24시간 후의 시점이 INR 검사의 리바록사반에 의한 영향이 최소화되는 시점이므로 INR 평가는 리바록사반의 C_{trough}(리바록사반 복용 24시간 후)에서 사용될 수 있다. 와파린과 이 약과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

6) 기타

이 약은 주로 CYP450-매개(CYP3A4, CYP2J2) 간대사를 거친 대사체 및 미변화체의 P-gp/Breast cancer resistance protein(Bcrp) 수송체가 포함된 신장분비로 소실된다.

리바록사반과 미다졸람(CYP3A4의 기질), 디곡신(P-gp의 기질), 아토르바스타틴(CYP3A4와 P-gp의 기질)과 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP3A4와 같은 주요 CYP isoform을 저해하거나 유도하지 않는다.

7) 임상검사치에 대한 상호작용

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 랫드와 토끼를 이용한 동물시험에서 이 약의 약리학적 작용 양식(예, 출혈성 합병증)과 관련된 태반변화와 함께 뚜렷한 모독성이 나타났고, 이는 생식독성을 유발할 수 있다. 주요한 기형발생의 가능성은 확인되지 않았다. 출혈에 대한 내인적 위험성과 리바록사반의 태반통과로 인하여 이 약은 임신기간 중 투여를 금한다. 임신 가능성이 있는 여성인 경우, 이 약을 투여하는 동안 반드시 피임을 해야 한다.

2) 수유부: 수유부에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 랫드를 이용한 동물 시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약은 수유가 중단된 후에만 투여될 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

주로 신장 청소율 및 전체 청소율의 감소로 인해 일반 성인환자보다 고령자(65세 초과)에서 혈장농도가 더 높게 나타났다(평균 AUC값이 약 1.5배 상승). 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 소아 및 청소년에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

출혈성 합병증 또는 다른 이상반응없이 600 mg까지 과량투여된 경우가 드물게 보고되었다. 제한적인 흡수 때문에 평균 혈장 농도에 있어서 더 이상의 증가가 없는 천정효과는 50 mg 또는 그 이상의 치료용량을 상회하는 용량에서 기대된다. 이 약의 약력학적 효과에 길항하는 특정 해독제는 없다. 과량투여된 리바록사반의 흡수를 감소시키기 위해 활성탄의 사용을 고려할 수 있다. 혈장결합률이 높기 때문에 이 약은 투석이 가능할 것으로 예상되지 않는다.

11. 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.

12. 기타

안전성약리시험, 단회투여독성시험, 광독성시험, 유전독성시험에 근거하여 볼 때, 인체에 대한 특별한 위험성은 보고되지 않았다. 반복투여독성시험결과, 리바록사반의 과도한 약리작용으로 인한 영향이 관찰되었다. 랫드에서, IgG와 IgA의 혈장수준이 임상적으로 의미있는 노출 수준까지 증가되었다. 또한 동물시험 결과, 리바록사반의 약리작용 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 랫드의 출생 전·후 시험결과 어미에서 독성이 관찰된 용량에서 새끼의 생존 감소가 관찰되었다.

끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 [바이엘코리아(주), 자렛토정25밀리그램]

<제출자료의 범위; 별표 1. II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 3. 유효성분의 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량 의약품>

의약품	자료번호	기원	물리·화학적성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황	
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상			가교
												국소	의존성	항원성	면역							
자료범위 ²⁾	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	△	△	○	×	○	○	
제출여부 ³⁾	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

<제출자료 목록>

1. 기원 및 개발경위
2. 안정성에 관한 자료
 - 장기보존 36개월(3배치), 중간조건 36개월(3배치), 가속6개월(3배치)
 - 가혹(열, 가수분해), 광안정성시험
3. 임상시험성적에 관한 자료 : 총 3편
 - 1) 임상약리시험 2편
 - 건강한 남성 피험자를 대상으로 서로 다른 용량의 리바룩사반(2.5 mg, 5 mg, 10 mg)의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 비맹검, 비위약대조군, 3원 교차시험
 - 건강한 남성 피험자를 대상으로 리바룩사반(20 mg)의 정제와 crushed tablet의 약동학, 비교시험
 - 2) 치료적탐색임상시험 1편
 - 급성관상동맥증후군이 있는 피험자를 대상으로 아스피린 단독 또는 아스피린과 티에노피리딘 병용 치료에 추가한 리바룩사반의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관, 용량 점증 및 용량 결정 시험
 - 3) 치료적확증임상시험 1편
 - 최근 급성관상동맥증후군을 보인 피험자에서 리바룩사반의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, Event-driven 다기관 시험
5. 외국 사용현황에 관한 자료 : EMA 허가
6. 국내 유사품목과의 비교검토
7. 기타 : EMA 자료제출증명서 제출

2) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○, △, ×로 기재한다.

3) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

<심사자 종합적 검토의견>

- 국내에서 자렐토정은 10mg이 2009.4.13일 “하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 전치환술)을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 예방”에 대해 승인되었으며, 이후 15mg 및 20mg이 2012.2.29일 새로운 효능효과로 승인된바 있음(1. 비관상동맥 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소, 2. 심부정맥혈전증 치료 및 재발성 심부정맥혈전증과 폐색전증의 위험 감소)
- 신청제제는 저용량인 2.5mg으로 “급성관동맥증후군 환자에서 아스피린 혹은 아스피린과 클로피도그렐, 티클로피딘과의 병용요법”에 대해 승인요청하였음. 일반적으로 급성관동맥증후군 환자에서는 항혈소판제제인 아스피린 혹은 아스피린/클로피도그렐 병용요법으로 치료하며, 아스피린은 장기간, 클로피도그렐은 1년간 병용하도록 하고 있음.
- 자렐토정은 생체내 혈액응고 연쇄 반응 과정에서 중심 역할을 하며 트롬빈 생성에 관련되는 제10인자 활성화체(Factor Xa, FXa)에 대한 선택적 (selective), 직접(direct) 억제제로서 항응고제로서 혈전성 질환을 억제하며, 관상동맥증후군 환자에서 항응고제는 질병의 급성기에 단기간 사용하도록 하고 있음(폰다파리누스, 에녹사파린 등).
- 신청제제의 3상 임상자료는 관상동맥증후군 환자에서 표준요법으로 알려진 아스피린 혹은 아스피린/클로피도그렐 병용요법에 부가하여 저용량 자렐토를 투여시의 심혈관성 사망, 심근경색, 뇌졸중의 복합 유효성 평가변수에 대해 평가하였으며, 1차 평가변수의 유의적인 감소를 증명하였음. 임상시험결과에 따라 신청 효능효과를 다음과 같이 시정하였음

신청사항	시정사항
아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 티에노피리딘(thienopyridine) 계 약물(클로피도그렐)과 병용하여 급성관상동맥증후군(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)을 경험한 환자의 심혈관성 사망, 심근경색증 및 스텐트 혈전증의 예방	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

- “심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반” 추가사유 : 일차평가변수에 대해 하위그룹별(연령, 성별, 인종, 체중, CrCl, 이전병력, 심장표지자 상승여부, 울혈성심부전, 고혈압, 당뇨, 주거지역) 유효성 분석을 실시한 결과, 이 약은 심장표지자 상승이 없거나 뇌졸중 또는 일시성 허혈성발작 병력이 있는 경우에 발현 위험율을 감소시키지 못함. 따라서 심장표지자 상승을 동반한 환자를 대상으로 이 약을 투여하도록 효능효과를 시정하고, 급성관상동맥증후군 환자 중 뇌졸중 또는 일시성허혈성 발작 병력이 있는 경우 이 약의 투여금기로 설정함
- “(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)” 삭제 사유 : 급성관상동맥증후군은 심근경색(ST분절 상승 또는 ST분절 비상승), 불안정형협심증으로 구분할 수 있으며, 심장표지자 상승을 나타내는 질환은 심근경색(ST분절 상승 또는 ST분절 비상승)에 해당될 것으로 판단되며, 불안정형 협심증은 심장표지자 상승과 관련없는 증상성 질환이므로 팔호안에 구체적으로 질환명을 기재하지 않는 것이 타당할 것으로 판단됨
- “스텐트혈전증 삭제” 사유 : 신청 효능효과 중 스텐트혈전증은 3상에 참여한 피험자 15500명 중 180명(2.5mg, 5mg, 위약군 모두 포함)에 대해 추가분석한 탐색적 결과로 해당 피험자 수가 너무 적어 효능효과로서 안전성유효성 입증에는 불충분하므로 삭제함
- “예방”을 “발현을 감소”로 시정 사유 : 일차평가변수항목이 심혈관성 사망, 심근경색, 뇌졸중의 복합 유효성 평가변수의 발현을 감소를 평가한 바, 예방이라는 표현보다는 발현을 감소로 구체적으로 기재함.
- 안전성 측면에서, 위약대비 fatal bleeding의 증가가 나타나지는 않았으나 (0.1% vs 0.2%, p=0.45), TIMI major bleeding, TIMI minor bleeding, 두개내출혈 등이 증가하였으나, 추가분석 결과

2.5mg군은 표준항혈소판 투약군과 유사하였음 본 연구에 참여한 연구집단의 특징에서 연령이 평균 60세로 비교적 젊고, 크레아틴 청소율이 50 이상인 환자가 90% 이상인 점 등 비교적 위험성이 낮은 환자임을 고려하여, 출혈위험이 높은 집단(고령, 여성, 저체중, 신기능감소)에 대한 추가 분석을 실시한 결과, 영향이 없는 것으로 나타난 바, 이 약의 유익성이 출혈의 위험성을 상회할 것으로 판단됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 현재 리바룩사반 10 mg 정제는 주요 정형외과 수술 환자의 정맥 혈전색전증 (VTE) 예방을 위하여 전세계 110 개국 이상의 나라에서 자렐토정[®]으로서 판매되고 있다. 국내에서는 ‘주요 정형외과 수술 환자의 정맥 혈전색전증 (VTE) 예방’이라는 적응증으로 2009년 4월 13일자로 허가된 의약품임.
- 국내에서는 리바룩사반 15 mg 및 20 mg 용량에 대한 허가를 2012년 2월 29일에 득하였으며, 적응증은 다음과 같으며 유럽에서도 동 적응증(SPAF,VTE)에 대한 허가를 2011년 12월 9일 허가 받았음.
 1. 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소
 2. 심재성 정맥혈전증 치료 및 재발성 심재성 정맥혈전증과 폐색전증의 위험 감소
- ACS을 겪은 후의 환자를 위한 현재의 표준 치료 중 중요한 요소는 항혈소판 제제, 주로 클로피도그렐과 같은 티에노피리딘을 추가하거나 추가하지 않은 ASA의 장기간 사용임. 티클로피딘은 ACS 후의 이차 예방을 위하여 기존에 사용되던 일차 티에노피리딘이었으며, 대부분 티클로피딘의 이상 반응을 줄인 클로피도그렐로 대체됨. 그러나 일부 국가 및 클로피도그렐에 내약성이 없는 환자들에서 선택약물로 남아있음. 새로운 2개의 항혈소판 제제인 프라스수그렐(prasugrel) 및 티카그렐러(ticagrelor)은 ACS 환자에서의 리바룩사반 3상임상시험에는 포함되지 않았음(당시 미허가).
- 급성 및 만성 질환에서 항혈소판제제의 폭넓은 사용에도 불구하고, ACS 이후 환자군에서 CV 사망, MI 또는 뇌졸중과 같은 CV 사건의 발생은 여전히 높음.
- 최근에 다른 다양한 FXa 저해제를 ACS 환자들을 대상으로 검사하였다. 폰다파리누스(fondaparinux)의 단기간 FXa의 저해는 안전하며 NSTEMI/UA (OASIS 5) 및 STEMI (OASIS 6) 환자들 모두에서 개선된 임상 결과와 연관된 것으로 밝혀졌다. SEPIA ACS 1 TIMI 42 시험에서 사용한 모제제인 오타믹사반(otamixaban), RUBY-1 시험에서의 다렉사반(darexaban) 및 APPRAISE 1 시험에서의 경구 FXa 저해제 아픽사반(apixaban)을 포함하여 다수의 새로운 FXa 저해제가 최근 ACS을 겪은 환자들을 대상으로 제2상 임상시험에서 연구되었다. 아픽사반은 이후 최근 ACS를 겪은 피험자를 대상으로 제3상 APPRAISE 2 시험에서 검사되었으나, 과다 출혈로 인하여 조기 종료되었다.
- 리바룩사반 ACS 프로그램은 위약과 비교시 리바룩사반의 유효성과 안전성을 평가하는 대규모, 다국가, 종합적 제2상 및 3상 임상 개발 프로그램으로서 아래 두 개의 2상, 3상 시험에 따라 ACS 환자에 대한 적응증으로 신청하고자 함
 - (시험번호 11898_ATLAS ACS TIMI 46) 급성관상동맥증후군이 있는 피험자를 대상으로 아스피린 단독 또는 아스피린과 티에노피리딘 병용 치료에 추가된 심혈관 사건을 낮추는 항-Xa 치료 안전성유효성 시험, 용량 점증, 용량 결정 제2상 시험
 - (시험번호 13194_ATLAS ACS 2 TIMI 51) 급성관상동맥증후군이 있는 피험자를 대상으로 아스피린 단독 또는 아스피린과 티에노피리딘 병용 치료에 추가된 심혈관 사건을 낮추는 항-Xa 치료의 2차 안전성유효성, 3상 시험

1.2. 약리작용기전

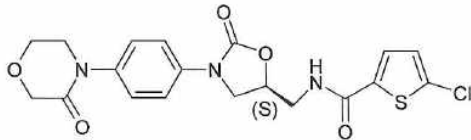
- 생체 내 혈액응고 연쇄 반응 과정에서 중심 역할을 하는 제 10인자 활성화체 (Factor Xa, FXa)에 대한

선택적 (selective), 직접 (direct) 억제제

1. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

2.1.1. 리바록사반



C₁₉H₁₈ClN₃O₃S : 435.89

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

2. 3. 안정성에 관한 자료

- 신청사항 : 기밀 용기, 실온(1-30°C) 보관, 제조일로부터 36개월
- 제출자료 : 장기보존시험 36개월, 중간조건시험 36개월, 가속시험6개월, 각각 3배치 가속시험(열, 가수분해), 광안정성시험

<검토의견>

- 장기보존시험 및 중간조건에서 36개월간 모든 시험항목 기준내 적합하므로 신청사항(기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월) 인정가능함

3. 4. 독성에 관한 자료

4. - 기허가 품목보다 저함량제제이므로 해당사항 없음

5.

6. 5. 효력시험자료

- 신청 효능(급성관상동맥증후군)은 기허가된 효능과 유사하게 리바록사반의 항응고효과에 의한 효능이므로 면제 가능함

7. 6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 1상 1편, 2상 1편, 3상 1편

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
1. [BAY 59-7939/12361] 건강한 남성 피험자를 대상으로 서로 다른 용량의 리바록사반(2.5 mg, 5 mg, 10 mg)의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 비맹검, 비위약대조군, 3원 교차시험				
1상	-건강한 성인	-공복시 리바록사	-약동학	-용량 보정 AUC/D 수치는 용량 범위에서 약간 감소

	남녀(18~45세) -24명	반 2.5mg, 5mg, 10mg 단회투여	-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg vs 5 mg (0.83-0.96), 10 mg vs 2.5 mg (0.80-0.93) 및 5 mg vs 2.5 mg (0.90-1.04)에서 생물학적 동등성 입증 -용량 보정 C_{max}/D은 시험한 용량 범위에서 감소함 - 10mg, 5mg 대비 C_{max}가 생물학적동등범위를 벗어났으나, 3상시험에서 2.5mg제제에 대한 유효성을 입증한 바, 이에 대한 임상적 유의성은 없을 것으로 판단됨
--	--------------------	----------------------------	------	---

1. [1001] 건강한 남성 피험자를 대상으로 리바룩사반(20 mg)의 정제, 으깬 정제, 튜브투여시 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 무작위배정, 비맹검, 비위약대조군, 3원 교차시험

1상	-건강한 성인 남녀(18~45세) -42명	-공복시 리바룩사반 20mg 단회투여 · 전체 정제 · 으깬 정제 · 으깬 정제 튜브로 투여	-약동학	-으깨진 정제 경구투여시 AUC, C _{max} 동등 - 으깨어 튜브 투여시 AUC 동등, C _{max} 는 18% 감소 C _{max} 90%CI 하한치가 78.48%로 동등성기준인 80%를 약간 벗어났으나, AUC가 동등하고, 이로 인한 임상적 유의성은 없을 것으로 판단됨.
----	----------------------------	--	------	---

§ Efficacy & Safety

1. [BAY 59-7939/11898] 급성관상동맥증후군이 있는 피험자를 대상으로 아스피린 단독 또는 아스피린과 티에노피리딘 병용 치료에 추가한 리바룩사반의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관, 용량 점증 및 용량 결정 시험

2상	-급성관상동맥증후군 환자 3,491명 (계층 1-ASA:761,계층2-ASA+티에노피리딘:2730명)	리바룩사반 2.5mg bid, 5mg od, 5mg bid 10mg od 7.5mg bid 15mg od, 10mg bid 20mg od 위약 -6개월 이중맹검기	-1차 : 사망, 심근경색, 뇌졸중, 재관류가 요구되는 중증 허혈증의 재발 발생률 - 2차 : 사망, 심근경색, 뇌졸중발생률	*1차 유효성 평가(사망, 심근경색, 뇌졸중, 재관류가 요구되는 중증 허혈증의 재발발생률) - 리바룩사반 6%, 위약군 7.2% - HR 0.84 (95%CI : 0.64, 1.10), 16%감소
----	---	--	--	---

2. [BAY 59-7939/13194] 최근 급성관상동맥증후군을 보인 피험자에서 리바룩사반의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, Event-driven 다기관 시험

3상	-18세 이상 급성관상동맥증후군 환자 15,526명 계층1-ASA: 계층2-ASA+티에노피리딘:	-2.5, 5 mg bid -위약 심혈관계사망, 심근경색, 뇌졸중 발생률이 983건 까지 진행	-1차 평가변수 : 심혈관계사망, 심근경색, 뇌졸중 발생률	- 2.5 mg b.i.d. 및 5 mg b.i.d. 투여 모두 일차 유효성 평가변수의 발생을 감소시킴 (p=0.02) - 2.5, 5mg 모두 뇌졸중의 위험도를 변화시키지 못함.
----	--	--	----------------------------------	---

1) 일차평가변수 유효성 하위분석(Hazard ratio)

- 일차평가변수에 대해 하위그룹별(연령, 성별, 인종, 체중, CrCl, 이전병력, 심장표지자 상승여부, 울혈성심부전, 고혈압, 당뇨, 주거지역) 유효성 분석을 실시한 결과, 이 약은 심장표지자 상승이 없거나 뇌졸중 또는 일시성 허혈성발작 병력이 있는 경우에 발현 위험율을 감소시키지 못함
- 따라서 심장표지자 상승을 동반한 환자를 대상으로 이 약을 투여하도록 효능효과를 시정하고, 급성관상동맥증후군 환자 중 뇌졸중 또는 일시성허혈성 발작 병력이 있는 경우 이 약의 투여금기로 설정함

2) 스텐트 혈전증의 예방에 대한 안전성·유효성

- 3상시험에서 스텐트 혈전증 대상 피험자 182명 대상으로 탐색적으로 추가분석을 실시한 결과 리바록사반에서의 스텐트혈전증발생율이 위약대비 유의하게 감소함(위약군 2.9%, 리바록사반 2.5mg 2.2%, 5mg군 2.3%)

3) 신청 용법·용량에 대하여 출혈관련 위험성 증가 대비 치료효과의 유의성을 입증할 수 있는 자료(출혈 경향성 높은 환자에 대한 자료 포함)

- 치명적인 출혈 분석: 2.5mg bid와 위약군의 차이는 크지 않았음, 5mg bid의 발현율이 높음
- 위약대비 fatal bleeding의 증가가 나타나지는 않았으나 (0.1% vs 0.2%, p=0.45), TIMI major bleeding, TIMI minor bleeding, 두개내출혈 등이 증가하였으나, 추가분석 결과 2.5mg군은 표준항혈소판 투약군과 유사하였음 본 연구에 참여한 연구집단의 특징에서 연령이 평균 60세로 비교적 젊고, 크레아틴 청소율이 50 이상인 환자가 90% 이상인 점 등 비교적 위험성이 낮은 환자임을 고려하여, 출혈위험이 높은 집단(고령, 여성, 저체중, 신기능감소)에 대한 추가분석을 실시한 결과, 영향이 없는 것으로 나타난 바, 이 약의 유의성이 출혈의 위험성을 상회할 것으로 판단됨

4) 용법용량 중 사과소스와 섞어서 복용가능, 부수어 경구 또는 위장관 튜브 투여 가능에 대한 추가자료(DS- VAL-32849, Report of Sample Stability and Nasogastric Tube Adsorption Testing for Crushed Rivaroxaban Tablets 20 mg in Food and Beverages)

- 리바록사반 20mg정에 물, 오렌지주스, 크랜베리주스, 사과소스와 섞은 후 안정성 시험 및 튜브(실리콘, PVC) 투여시 안정성 시험을 실시한 결과
 - . 으깨거나, 여러 종류의 주스와 섞어 4시간 동안 함량변화를 측정한 결과 리바록사반의 함량변화없이 안정성을 나타냄
 - . 튜브(실리콘, PVC) 투여시 흡착테스트를 실시한 결과 리바록사반의 함량은 튜브를 통과하지 않은 대조군과 유의한 차이가 없었음

6.2. 검토의견

- 신청제제의 3상 임상자료는 관상동맥증후군 환자에서 표준요법으로 알려진 아스피린 혹은 아스피린/클로피도그렐 병용요법에 추가하여 저용량 자렐토를 투여시의 심혈관성 사망, 심근경색, 뇌졸중의 복합 유효성 평가변수에 대해 평가하였으며, 1차 평가변수의 유의적인 감소를 증명하였음. 임상시험결과에 따라 신청 효능효과를 다음과 같이 시정하였음

신청사항	시정사항
아스피린과의 병용 혹은 아스피린 및 티에노피리딘(thienopyridine) 계 약물(클로피도그렐)과 병용하여 급성관상동맥증후군(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)을 경험한 환자의 심혈관성 사망, 심근 경색증 및 스텐트 혈전증의 예방	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

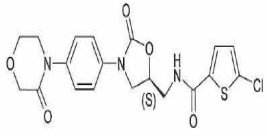
- “심장표지자(cardiac biomarker) 상승을 동반” 추가사유 : 일차평가변수에 대해 하위그룹별(연령, 성별, 인종, 체중, CrCl, 이전병력, 심장표지자 상승여부, 울혈성심부전, 고혈압, 당뇨, 주거지역) 유효성 분석을 실시한 결과, 이 약은 심장표지자 상승이 없거나 뇌졸중 또는 일시성 허혈성발작 병력이 있는 경우에 발현위험을 감소시키지 못함. 따라서 심장표지자 상승을 동반한 환자를 대상으로 이 약을 투여하도록 효능효과를 시정하고, 급성관상동맥증후군 환자 중 뇌졸중 또는 일시성허혈성 발작 병력이 있는 경우 이 약의 투여금기로 설정함
- “(ST 분절의 상승유무와 관계 없이 심근 경색증 혹은 불안정형 협심증)” 삭제 사유 : 급성관상동맥증후군은 심근경색(ST분절 상승 또는 ST분절 비상승), 불안정형협심증으로 구분할 수 있으며, 심장표지자 상승을 나타내는 질환은 심근경색(ST분절 상승 또는 ST분절 비상승)에 해당될 것으로 판단되며, 불안정형 협심증은 심장표지자 상승과 관련없는 증상성 질환이므로 괄호안에 구체적으로 질환명을 기재하지 않는 것이 타당할 것으로 판단됨
- “예방”을 “발현을 감소”로 시정 사유 : 일차평가변수항목이 심혈관성 사망, 심근경색, 뇌졸중의 복합 유효성 평가변수의 발현을 감소를 평가한 바, 예방이라는 표현보다는 발현을 감소로 구체적으로 기재함.
- 안전성 측면에서, fatal bleeding의 증가가 나타나지는 않았으나 (0.1% vs 0.2%, p=0.45), TIMI major bleeding, TIMI minor bleeding, 두개내출혈 등이 증가하였으나, 추가분석 결과 2.5mg군은 표준항혈소판투여군과 유사하였음. 본 연구에 참여한 연구집단의 특징에서 연령이 평균 60세로 비교적 젊고, 크레아틴 청소율이 50 이상인 환자가 90% 이상인 점 등 비교적 위험성이 낮은 환자임을 고려하여, 출혈위험이 높은 집단(고령, 여성, 저체중, 신기능감소)에 대한 추가분석을 실시한 결과, 영향이 없는 것으로 나타난 바, 이 약의 유의성을 출혈의 위험성을 상회할 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- EMA : Xarelto tablet 2.5mg(13.5.22 허가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토

의약품등 기준 및 시험방법 심사 검토서

회 사	바이엘코리아(주)	제품명	자렛토정2.5밀리그램																																																																																																																				
성분명	리바록사반(미세화)	제 형	정제																																																																																																																				
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	333																																																																																																																				
신 청	<input type="checkbox"/> 1) 신약 <input checked="" type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																						
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="width: 15%;">구분</th> <th rowspan="3" style="width: 15%;">제출자료</th> <th colspan="14">자 료 번 호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">자료범위</td> <td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>×</td> </tr> <tr> <td colspan="2">제출여부</td> <td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td> </tr> </tbody> </table>					구분	제출자료	자 료 번 호														2														가							나									1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																	자료범위		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×	제출여부		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×
구분	제출자료	자 료 번 호																																																																																																																					
		2																																																																																																																					
		가							나																																																																																																														
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																							
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																							
자료범위		○	×	×	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×																																																																																																						
제출여부		○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×																																																																																																						
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																																																																																			
	5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide	리바록사반	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S : 435.89																																																																																																																				
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																																																																																																																						
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약/시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																																																																																																																						
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																																																																																																																						
종합 검토의견	적합																																																																																																																						

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등