

안전성 · 유효성 검토서

(안유단독, 보완)

2007. 1. .

담당자	연구관	팀 장

① 신청자	글락소스미스클라인	② 문서번호	안유심사단독심사
③ 제품명	아릭스트라주(폰다파리녹스나트륨)	④ 분류번호	333
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	1실린지(0.5mL) 중 폰다파리녹스나트륨 2.5mg		
⑥ 신청 효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 고관절 골절수술, 슬관절 및 고관절 대체수술과 같은 하지의 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 복부암 수술과 같은 복부 수술을 받은 혈전색전증 합병증의 위험이 높다고 판단되는 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 심부전, 급성 호흡기 질환, 급성 감염 또는 염증 질환과 같은 급성 질환으로 인한 거동제한 환자와 정맥혈전색전증의 위험이 높다고 판단되는 내과 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 		
⑦ 신청 용법·용량	<ol style="list-style-type: none"> 주요 정형외과 또는 복부 수술을 받은 환자 1일 1회 권장용량 2.5mg을 수술 후 피하로 투여한다. 초회투여는 지혈이 확인되면 수술부위의 봉합 후 6시간 후에 투여한다. 투여는 정맥혈전색전증의 위험이 감소될 때까지(대개 환자가 보행 가능할 때까지) 수술 후 최소 5~9일간 이 약의 투여를 계속한다. 고관절 수술을 받은 환자의 경우, 정맥혈전색전증의 위험은 수술 9일 이후에도 지속된다. 이러한 환자에서는 이 약을 추가로 24일까지 투여하여 장기간 예방하는 것을 고려하여야 한다. 개별 위험도 평가에 근거하여 혈전색전증의 위험이 높은 내과 환자 1일 1회 권장용량 2.5mg을 피하로 투여한다. 내과 환자에서 6~14일간 투여가 임상적으로 연구되었다. 특수환자군 주요 고관절 수술을 받은 환자 중 75세 이상의 환자 및/또는 체중 		

	<p>50Kg미만의 환자 및/또는 신기능장애 환자 (30ml/min≤크레아티닌 클리어런스<50ml/min)에서 이약의 첫 번째 투여는 수술부위의 봉합 후 6시간 이전에 투여되어서는 안 된다. 투약은 지혈이 확인되지 않는다면 투여되어서는 안 된다.</p> <p>4. 신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30ml/min미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 약동학적 모델링 결과에 근거할 때 크레아티닌 클리어런스가 ≤30ml/min ~ <50ml/min인 환자에서 단기간 예방을 위해 이 약 1.5mg 투여가 고려될 수 있다. 장기간의 예방을 위해 이 약의 용량을 1.5mg에서 2.5mg으로 대체하는 것을 고려해야 한다.</p> <p>5. 간장애 환자 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자에서는 이 약을 주의하여 투여한다.</p> <p>6. 투여방법 이 약은 환자가 누운 상태로 피하 심부에 투여한다. 주사부위는 왼쪽과 오른쪽 전외측과 왼쪽과 오른쪽 후외측복벽 부위에 교대로 투여한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 피하기 위하여 투여전 실린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안된다. 엄지와 집게 손가락을 이용하여 잡은 피부의 피하조직내에 주사침의 전체를 수직으로 삽입하여 주사한다. 피하조직은 주사하고 있는 동안 잡고 있어야만 한다.</p>
<p>⑧ 저장방법 및 유효기간</p>	<p>저장방법 : 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월</p>
<p>⑨ 기원 및 개발의 경위</p>	<p>임상시험자료 및 EMEA 허가사항을 근거로 적응증 및 이에 대한 용법·용량을 추가하고자 함.</p>
<p>⑩ 약리작용 기전</p>	<p>antithrombin III (ATIII)-mediated selective inhibition of Factor Xa</p>
<p>⑪ 국내외사용현황</p>	<p>국내허가 : 2004.10.2.</p>
<p>⑫ 관련조항</p>	<p>안유규정 제3조제2항제7호 - 허가사항 변경 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경</p>

<p>⑬ 검토결과</p>	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 효능·효과 : 외국 허가사항 등을 근거로 용어수정 2. 용법·용량 : 제출된 임상시험성적에 관한 자료, 외국 허가사항 등을 근거로 용어수정 3. 사용상의 주의사항 : 외국 허가사항 등을 근거로 용어수정
<p>※ 참고사항</p>	<p>제출자료목록 : 별첨</p>

붙임. 시정사항

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

가. 효능·효과

1. 고관절 골절수술, 슬관절 및 고관절 대체수술과 같은 하지의 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방
2. 복부암 수술과 같은 복부 수술을 받은 환자 중 혈전색전증 합병증의 위험이 높다고 판단되는 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방
3. 심부전(NYHA class III 또는 IV), 급성 호흡기 질환, 급성 감염 또는 염증 질환과 같은 급성 질환으로 거동이 제한되는 환자와 정맥혈전색전증의 위험이 높다고 판단되는 내과 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방. 끝.

나. 용법·용량

1. 주요 정형외과 또는 복부 수술을 받은 환자
이 약의 권장용량으로 1일 1회 2.5mg을 수술 후 피하주사한다. 초회투여는 지혈이 확인되면 수술부위의 봉합 후 6시간 후에 투여한다. 투여는 정맥혈전색전증의 위험이 감소될 때까지(대개 환자가 보행 가능할 때까지) 수술 후 최소 5~9일간 이 약의 투여를 계속한다. 고관절 수술을 받은 환자의 경우, 정맥혈전색전증의 위험은 수술 9일 이후에도 지속된다. 이러한 환자에서는 이 약을 추가로 24일까지 투여하여 장기간 예방하는 것을 고려하여야 한다.
2. 개별 위험도 평가에 근거하여 혈전색전증의 위험이 높은 내과 환자
이 약의 권장용량으로 1일 1회 2.5mg을 피하주사한다. 내과 환자를 대상으로 한 임상시험에서 6~14일간 투여되었다.
3. 특수환자군
수술을 받은 환자 중 75세 이상의 환자 및/또는 체중 50Kg미만의 환자 및/또는 신기능장애 환자 ($30\text{ml}/\text{min} \leq \text{크레아티닌 클리어런스} < 50\text{ml}/\text{min}$)에서 이 약의 첫 번째 투여는 수술부위의 봉합 후 6시간 이전에 투여되어서는 안 된다. 투약은 지혈이 확인되지 않는다면 투여되어서는 안 된다.

4. 신장애 환자

크레아티닌 클리어런스가 30ml/min 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 약동학적 모델링 결과에 근거할 때 크레아티닌 클리어런스가 30ml/min 이상 50 ml/min 미만인 환자에서 이 약 1.5mg 투여할 것을 고려해야 한다.

5. 간장애 환자

중등도 간기능 손상자에서는 용량을 조절할 필요는 없으나, 경도 및 중등도 간장애 환자에서는 이 약을 주의하여 투여한다.

6. 소아 환자

만 17세 이하의 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없다.

7. 투여방법

이 약은 환자가 누운 상태로 피하 심부에 투여한다. 주사부위는 왼쪽과 오른쪽 전 외측과 왼쪽과 오른쪽 후외측복벽 부위에 교대로 투여한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 피하기 위하여 투여전 실린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안된다. 엄지와 집게 손가락을 이용하여 잡은 피부의 피하조직내에 주사침의 전체를 수직으로 삽입하여 주사한다. 피하조직은 주사하고 있는 동안 잡고 있어야만 한다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 선천적 또는 후천성의 출혈질환(예를 들면, 혈소판 수 < 50,000/mm³)이 있거나 활동성 궤양성 위장관 질환 및 최근 두개골내출혈 또는 뇌, 척수, 안과수술직후 등과 같이, 출혈의 위험이 높은 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다.

출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 약물은 이 약과 병용투여하여서는 안된다(예를 들면, desirudin, fibrinolytic agent, GP IIb/IIIa 수용체 길항제, 헤파린, 헤파린류 약물 또는 저분자량헤파린). 필요하다면, 비타민 K 길항제를 약물상호작용에 수재된 정보에 따라 병용투여하여야 한다. 항혈소판제(아세틸살리실산, 디피리다몰, 설핀피라존, 티클로피딘, 클로피도그렐)과 NSAIDs는 주의하여 사용하여야 한다. 만약 병용투여가 필요하다면, 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

2) 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서 이 약 투여와 척추/경막외 마취 또는 척추천자를 동시에 실시함으로써 장기간 또는 영구 마비를 초래할 수 있는 척추 또는 경막외혈종이 발생할 가능성을 배재할 수 없다. 이러한 부작용이 발생할 가능성은 낮지만, 수술 후 유치경막외도관(indwelling epidural catheter)을 사용하거나 지혈에 영향을 주는 다른 약물의 병용투여함으로써 그 위험성이 높아질 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임상적으로 유의한 활동성 출혈 상태에 있는 환자
- 3) 출혈성 뇌혈관 사고 환자
- 4) 출혈하기 쉬운 조직 병소가 있는 환자
- 5) 혈소판 감소증 환자
- 6) 급성 세균성 심근내막염이 있는 환자
- 7) 심한 신손상 환자(크레아티닌 클리어런스<30mL/min)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 출혈 경향이 증가된 환자(최근 위장관 궤양 및 출혈의 병력이 있는 환자 또는 출혈하기 쉬운 조직 병소를 지닌 병력이 있는 환자, 뇌 또는 척수 수술 후 회복기에 있는 환자 등)
- 2) 척추 및 경막외 마취 환자
- 3) 고령인 환자
- 4) 저체중 환자
- 5) 중등도 신기능 장애 환자(30mL/min≤크레아티닌 클리어런스<50mL/min)
- 6) 심한 간기능 장애 환자

4. 이상 반응

이 약 2.5mg의 안전성은 하지의 주요 정형외과 수술을 받고 9일까지 이 약을 투여 받은 3,595명의 환자, 고관절 골절수술을 받고 초기 1주일 동안 예방 투여 후 3주간 이 약을 투여 받은 327명의 환자, 복부 수술을 받고 9일까지 이 약을 투여 받은 1,407명의 환자, 혈전색전증의 위험이 높아 14일까지 이 약을 투여 받은 425명의 환자를 대상으로 평가되었다.

연구자가 적어도 이 약과 관련이 있을 가능성이 있을 것이라고 보고한 이상 반응을 각 빈도별 및 중증도의 내림차순으로 발현부위별로 나타내면 다음과 같다; 이러한 이상반응들은 적응증의외과 및 내과적 상황을 바탕으로 해석되어야 한다.

발현부위별	하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이상반응	내과 환자에서의 이상반응
감염	드물게: 수술 후 상처 감염	
혈액 및 림프계	때때로: 수술 후 출혈, 빈혈, 출혈(비출혈, 위장관, 객혈, 혈뇨, 혈종), 혈소판감소증,	때때로 : 출혈(혈종, 혈뇨, 객혈, 잇몸출혈), 빈혈

발현부위별	하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이상반응	내과 환자에서의 이상반응
	자색반, 혈소판증가증, 혈소판 이상, 응고장애	
면역계	드물게 : 알러지 반응	
대사 및 영양 장애	드물게 : 저칼륨혈증	
신경계 장애	드물게 : 불안, 졸림, 현기증, 어지러움, 두통, 혼돈	
혈관계 장애	드물게 : 저혈압	
호흡기 및 흉부	드물게 : 호흡곤란, 기침	때때로 : 호흡곤란
위장관계 장애	때때로 : 오심, 구토, 복통 드물게 : 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사	
간 및 담즙계 장애	때때로 : 간 효소 상승, 간기능 이상 드물게 : 빌리루빈혈증	
피부 및 피하조직 장애	때때로 : 발진, 소양증	때때로 : 발진, 소양증
전신 장애 및 투여 부위 상태	때때로 : 부종, 말초부종, 발열, 상처부위의 분비물 드물게 : 흉통, 피로, 안면홍조, 다리 통증, 성기부종, 홍조, 실신	때때로 : 흉통

다른 연구 또는 시판 후 경험에서, 두개내/대뇌내 및 복막후의 출혈이 보고된 바 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 치료기간 동안 혈액학적 검사를 실시해야 한다. 다른 헤파린 제제 투여에 의해 혈소판 감소증의 병력이 있는 환자의 경우 주의깊게 임상 모니터링(혈소판 수 등)을 한다.
- 2) 이 약의 배설은 체중에 따라 감소한다. 따라서 50Kg 미만의 환자는 출혈의 위험성이 증가한다.
- 3) 이 약은 신장을 통해 주로 배설되는 것으로 알려져 있으므로 신기능 장애 환자(크레아티닌 클리어런스 < 50mL/min)에서는 출혈의 위험이 증가한다.
- 4) 중증의 간기능 장애 환자의 경우 이 약의 용량조절은 필요하지 않으나, 응고인자 결핍에 의해 출혈의 위험성이 증가할 수 있으므로 주의해서 투여해야 한다.
- 5) 이 약은 혈소판 factor-4에 결합하지 않으며 헤파린 유발성 혈소판 감소증(HIT)-type II 환자의 혈청과 교차반응하지 않는다. 이 약은 혈소판 감소증 환자에 대한 더 많은 경험을 얻기 전까지, 약물투여직전 및 투여종료 후 혈소판모니터링이 권장된다. 헤파린 또는 저분자량 헤파린으로의 추적 치료가 고려되는 경우, 이는 특히 중요하다. 헤파린 유발성 혈소판감소증(HIT)-type II 환자에게 이 약을 사용한 경험은 없으므로 이 약은 혈소판 감소증 환자에게는 사용해서는 안된다.

6. 상호작용

- 1) 이 약과 출혈위험을 증가시킬 수 있는 약물을 병용투여하였을 때, 출혈위험이 증가한다.
- 2) 경구용 항응고제(와파린), 혈소판저해제(아세틸 살리실산), NSAIDs(피록시캠) 및 디곡신은 이 약의 약동학과 상호작용을 일으키지 않는다. 상호작용을 위해 연구된 이 약의 용량은 권장용량인 2.5mg보다 훨씬 높은 10mg이었다. 이 약은 와파린의 INR 활성에 영향을 주지도 않았으며, 아세틸 살리실산이나 피록시캠 치료 하에 출혈시간이나 항정 상태에서의 디곡신의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.
- 3) 다른 항응고제로 치료가 계속되어야 할 경우 : 만약 헤파린이나 저분자량헤파린을 예방적 치료 목적으로 계속 사용하여야 한다면, 일반적으로 이들 약물은 본제제를 마지막으로 투여한 후 하루가 지난 후부터 투여하여야 한다.
- 4) 만약 비타민 K 저해제를 이용한 추적치료가 필요하다면, 이 약의 투약은 INR 수치가 목표치에 도달할 때까지 계속되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임신부에 사용한 예는 없다. 동물시험결과는 노출이 제한적이었기 때문에 임신, 태아 발달 및 출산과 출생 후 발육에 대한 영향을 평가하기에는 충분하지 않다. 이 약 사용의 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 임부에는 사용하도록 한다.
- 2) 이 약은 랫드의 모유로 분비되지만 인간에 대해서도 모유로 분비되는 지는 알려지지 않았다. 이 약을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 그러나 어린이에게 경구로 흡수되는 것 같지는 않다.

8. 소아에 대한 투여

이 약에 대한 안전성과 유효성은 만 17세 이하의 소아환자에서 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자들은 출혈의 위험이 증가되어 있다. 이 약은 주로 신장으로 배설되며 신기능이 일반적으로 연령이 증가함에 따라 감소하기 때문에, 고령자는 이약의 배설이 감소되고 노출이 증가할 수 있고, 고령자는 출혈의 위험성이 높아, 이약을 고령자에게 사용할 경우 주의하여 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 과량투여하여 출혈합병증이 발병하였을 경우, 약의 투여를 중지하고 일차적인 원인을 규명하여야 한다. 수술적 지혈, 혈액대체제, 신선한 혈장 수혈, 혈장투석(plasmapheresis) 등의 처치를 우선 고려할 수 있다.

11. 적용상의 주의

이 약은 피하주사용으로만 사용되어야 하며, 근육주사를 해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것. 끝.