의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-12-05	접수번호	20240222049
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		지이헬스케어에이에스한국지점		
제 품 명		라피스캔주400마이크로그램(레가데노손)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레가데노손(수49-3-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(용액주사제) 1mL 당 레가데노손 0.08밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026-07-14		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		(유럽) Rapiscan 400 microgram solution for injection 2010.9.6. 허가 (미국) LEXISCAN (Regadenoson) injection for intraveneous use 2008.4.10. 허가		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장, 신준수 국장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사2과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 이혜원 심사원, 현양진 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장, 강주혜 부장 (기시) 송석민 심사원, 이찬미 심사전문관, 고용석 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정희금 심사원, 김지애 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 성인 환자에서 다음의 진단검사 시 사용할 수 있는 약물부하제로, 진단 목적으로만 사용한다.

1) 운동부하 검사가 불가능하거나 적절하지 않은 환자에서 심근관류영상(Myocardial Perfusion Imaging, MPI)
2) 관상동맥조영술 중 단일 관상동맥 협착 병변에서의 분획혈류예비력(Fractional Flow Reserve, FFR) 측정. 단, FFR의 반복 측정이 예상되지 않는 경우에 한함

○ 용법·용량

이 약은 심장 모니터링 및 소생 장비가 갖추어진 의료기관에서만 투여한다('1. 경고' 참조).
이 약 투여 시 심박수가 빠르게 증가할 수 있으므로 환자는 앉거나 누운 상태에서 투여 후 ECG 파라미터와 심박수, 혈압이 투여 전으로 회복할 때까지 모니터링을 철저히 수행한다('5. 일반적 주의' 참조).

1. 권장용량

환자의 체중과 관계없이 이 약 5mL(레가데노손으로서 400μg)를 말초정맥을 통해 단회 주사한다.

2. 투여 방법

1) 심근관류 영상(MPI): 22 게이지 이상의 굵은 카테터나 주삿바늘을 사용하여 말초정맥을 통해 10초 이내에 신속히 볼루스 주사하고, 이 약 투여 직후 0.9% 염화나트륨 주사액 5mL를 주입하여 주사라인을 세척한다(세척주입).
2) 분획혈류예비력(FFR) 측정: 22 게이지 이상의 굵은 카테터나 주삿바늘을 사용하여 말초정맥을 통해 10초 이내에 신속히 볼루스 주사하고, 이 약 투여 직후 0.9% 염화나트륨 주사액 10mL를 주입하여 주사라인을 세척한다(세척주입).

3. 반복 투여가 고려되는 경우

1) 심근관류 영상(MPI): 이 약은 24시간 동안 1회만 투여한다. 반복 투여의 안전성과 내약성은 확립되지 않았다.
2) 분획혈류예비력(FFR) : 이 약은 24시간 동안 최소 10분 이상의 간격으로 최대 2회까지 투여할 수 있다. 다만, 최소 10분 이상 간격으로 2회 투여 시 두 번째 투여에 대한 안전성 정보는 제한적이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 약물부하제에 의해 유도된 허혈로 인해 치명적 심정지, 생명을 위협하는 심실성 부정맥 및 심근경색이 발생할 수 있다. 이 약을 투여하기 전 심폐소생술 장비와 숙련된 의료진이 확보되어 있어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 2도 또는 3도 방실차단 환자 및 동기능부전증후군 환자(단, 정상적으로 기능하는 인공심박조율기 이식 환자 제외)
3) 약물치료로 안정화되지 않은 불안정 협심증 환자
4) 중증 저혈압 환자
5) 비대상성 심부전 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 최근 심근경색이 발생한 환자(심근관류영상은 3개월 이내, 분획혈류예비력은 5일 이내)
2) 심부전 병력이 있는 환자
3) 중증 저혈압이 나타날 수 있는 고위험 환자: 좌주관상동맥협착, 교정되지 않은 혈량저하, 협착성 심장판막질환, 좌우단락, 심막염 및 심막삼출, 자율신경기능이상, 뇌혈관 부전이 있는 협착성 경동맥 질환
4) 조절되지 않는 고혈압 환자
5) 운동 또는 회복 중에 급성 심근허혈을 시사하는 증상이나 징후가 있는 환자
6) 발작병력이 있거나 발작 역치를 낮추는 의약품(예 : 항정신병약, 항우울제, 테오필린, 트라마돌, 전신 스테로이드 및 퀴놀론)을 병용투여하는 등 발작에 대한 기타 위험인자가 있는 환자
7) 심방세동이나 심장조동의 병력이 있는 환자
8) 기관지 수축성 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 또는 천식이 있는 환자
9) QT 연장 증후군 환자

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

임상시험에서 이 약의 안전성은 총 1,651명을 대상으로 평가되었고, 대상자의 약 80%에서 이상반응이 보고되었다. 대부분의 이상반응은 대체로 경미하였고 일시적이었으며(일반적으로 투여 후 30분 이내에 소실) 별도의 의학적 조치가 필요하지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 호흡곤란(29%), 두통(27%), 홍조(23%), 흉통(19%), 심전도 ST 분절 변화(18%), 위장관 불편함(15%) 및 어지러움(11%)이었다.

2) 이상반응 목록

임상시험 및 시판 후 사용경험에서 얻은 안전성 데이터를 바탕으로 이 약의 이상반응을 평가하였다. 이 약에 대해 보고된 이상반응은 아래의 표에 기관계 및 빈도별로 분류하였다. 발생 빈도는 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10) 흔하지 않게(≥ 1 / 1,000 ~ <1/100) 및 드물게(≥ 1 / 10,000 ~ <1 / 1,000)로 정의하였으며, 각 빈도 내에서 이상반응은 중증도가 높은 순서로 기술하였다.

기관계 분류	빈도수	이상반응
면역계 장애	흔하지 않게	다음을 포함한 과민반응: 발진, 두드러기, 혈관 부종, 아나필락시스 및/또는 인후 긴장
정신 장애	흔하지 않게	불안
		불면
신경계 장애	매우 흔하게	두통
		어지러움
	흔하게	지각 이상
		감각 저하
		미각 이상
	흔하지 않게	경련
		실신
		일과성 허혈 발작
		자극에 대한 무반응

기관계 분류	빈도수	이상반응
		의식 수준 저하
		진전
		졸림
	드물게	뇌 혈관 사고
눈 장애	흔하지 않게	시야 흐림
		눈 통증
귀 및 미로 장애	흔하지 않게	이명
심장 장애	매우 흔하게	ECG ST 분절 변화
	흔하게	협심증
		방실 차단
		빈맥
		두근거림
		심전도 교정 QT 간격 연장을 포함하는 기타 심전도 비정상
	흔하지 않게	심정지
		심근 경색
		완전 방실 차단
		서맥
		심방 조동
		새로운, 악화된 또는 재발된 심방세동
혈관장애	매우 흔하게	홍조
	흔하게	저혈압
	흔하지 않게	고혈압
		창백
		말초 냉감
호흡기 흉각 및 종격 장애	매우 흔하게	호흡곤란
	흔하게	인후 긴장
		인후 자극
		기침
	흔하지 않게	빈호흡
		천명
	알려지지 않음	기관지 연축
		호흡 정지
위장관 장애	매우 흔하게	위장관 불편감
	흔하게	구토
		구역
		구강 불편감
	흔하지 않게	복부 팽창
		설사
		변실금
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	다한증
	흔하지 않게	홍반
근골격 및 결합 조직 장애	흔하게	허리, 목, 턱 통증
		사지 통증
		근골격 불편감
	흔하지 않게	관절통
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	흉통
	흔하게	병감(권태)
		무력증
	흔하지 않게	주사 부위 통증
		전신 통증

3) 특정 약물 이상반응에 대한 설명

① 동방 및 방실결절 차단

임상시험에서 이 약 투여 후 2시간 이내에 환자의 3%에서 1도 방실차단(PR 연장> 220 msec)이 관찰되었고, 환자 1명에서 박동 1회 누락을 동반한 2도 방실차단이 관찰되었다. 시판 후 사용경

험에서 이 약 투여 후 수 분 이내에 3도 심장 차단 및 무수축(asystole)이 보고되었다.

② 저혈압

임상시험에서 이 약 투여 후 45분 이내 환자의 7%에서 수축기 혈압 감소(> 35mmHg)가 관찰되었고, 환자의 4%에서 이완기 혈압 감소(> 25mmHg)가 관찰되었다. 시판 후 사용경험에서 실신 및 일과성 허혈 발작이 보고되었다.

③ 혈압상승

임상시험에서 환자의 0.7%에서 수축기 혈압상승(≥ 50mmHg)이 관찰되었고, 환자의 0.5%에서 이완기 혈압상승(≥ 30mmHg)이 관찰되었다. 대부분의 혈압상승은 10~15분 이내에 소실되었지만, 일부 환자에서는 투여 후 45분에도 혈압상승이 관찰되었다.

④ 두통

임상시험에서 이 약을 투여받은 대상자의 27%에서 두통이 보고되었고, 이 중 3%는 중증으로 평가되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 중대하고 생명을 위협하는 이상반응(치명적 심정지, 생명을 위협하는 심실성 부정맥 및 심근경색)을 유발할 가능성이 있다. 이 약의 투여 후 심전도 파라미터, 심박수 및 혈압이 투여 전 수준으로 회복될 때까지 심전도를 지속적으로 모니터링하고, 활력징후를 빈번하게 확인해야 한다. 이 약은 신중히 사용해야 하며, 심장 모니터링 및 소생 장비를 갖춘 의료기관에서만 투여해야 한다('1. 경고' 참조).

   동물시험에서 확인된 바와 같이 주사 시간의 연장이 관상동맥 혈류량 및 지속시간의 증가를 초래할 수 있으므로 용법·용량에 따른 투여 시간(10초 이내)을 준수해야 한다.

   이 약 투여로 발생하는 중증 및/또는 지속적인 이상반응의 완화를 위해 아데노신 길항제인 아미노필린 50~250mg을 천천히 정맥주사 할 수 있으나(30~60초 동안 50~100mg 투여), 이 약으로 유발된 발작을 멈출 목적만으로 아미노필린을 사용해서는 안 된다.

2) 심근허혈

   이 약과 같은 약물부하제로 유도된 허혈의 결과로 치명적 심정지, 생명을 위협하는 심실성 부정맥 및 심근경색이 발생할 수 있다.

   불안정 협심증 또는 심혈관계 불안정을 포함하여 급성 심근허혈의 증상 또는 징후를 나타내는 환자에서 중대한 심혈관계 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 이러한 환자에서의 사용은 피해야 한다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조).

   이 약은 최근 심근경색이 발생한 환자에서는 신중하게 사용해야 한다. SPECT 심근관류영상(MPI) 임상시험에서 최근(3개월 이내) 심근경색 발병 환자가 제외되었고, 분획혈류예비력(FFR) 측정 임상시험에서는 급성 심근경색 환자 또는 5일 이내의 급성 심근경색 환자가 제외되었다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조).

3) 동방 및 방실결절 차단

   이 약을 포함하는 아데노신 수용체 작용제는 동방 및 방실 결절을 억제할 수 있으며 1도, 2도, 3도 방실차단 또는 동성서맥(sinus bradycardia)을 유발할 수 있다('4. 이상반응' 참조).

4) 저혈압

   이 약을 포함하는 아데노신 수용체 작용제는 동맥혈관 확장 및 저혈압을 유발한다. 중증 저혈압의 위험은 자율신경 기능이상, 혈량저하, 좌주관상동맥협착, 협착성 심장 판막질환, 심막염 또는 심막삼출, 또는 뇌혈관 부전이 있는 협착성 경동맥 질환 환자에서 더 높을 수 있다('4. 이상반응' 참조).

5) 혈압상승

이 약은 임상적으로 유의하게 혈압상승을 유발할 수 있으며, 일부 환자에서는 고혈압 위기(hypertensive crisis)로 이어질 수 있다. 조절되지 않는 고혈압 환자에서 혈압이 현저하게 상승할 위험이 더 높을 수 있다. 혈압이 잘 조절될 때까지 이 약의 투여를 연기하는 것을 고려해야 한다('4. 이상반응' 참조).

6) 운동과 병행

운동부하 시 이 약을 함께 사용하는 것은 저혈압, 고혈압, 실신 및 심정지를 포함하는 중대한 이상반응과 관련이 있는 것으로 나타났다. 운동 중 또는 회복기 동안 급성 심근허혈로 의심되는 증상 또는 징후를 보인 환자는 중대한 이상반응의 발생 위험이 특히 높게 나타날 수 있다.

7) 일과성 허혈 발작과 뇌졸중

이 약은 일과성 허혈 발작을 유발할 수 있다. 시판 후 사용경험에서 뇌졸중이 보고 되었으며, 이는 이 약의 혈역학적 영향(고혈압 및 저혈압)과 관련이 있을 수 있다.

8) 발작의 위험

발작병력이 있거나 발작의 역치를 낮출 수 있는 의약품(예 : 항정신병약, 항우울제, 테오필린, 트라마돌, 전신 스테로이드 및 퀴놀론)과 병용투여 하는 등 발작의 위험 인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다. 이 약 투여 후 새로운 발작 또는 기존 발작의 재발 사례가 보고되었다. 일부 발작은 지속되어 긴급한 항경련제 치료가 필요하였다.

아미노필린은 발작병력이 있는 환자 또는 발작 위험인자를 가진 환자에서 발작 유발효과(proconvulsant effect)로 인해 발작을 지속시키거나 다발성 발작을 일으킬 수 있다. 따라서 이 약 투여로 인해 유발된 발작을 멈추기 위한 목적만으로 아미노필린을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

9) 심방세동 또는 심방조동

이 약은 심방세동이나 심방조동의 병력이 있는 환자에서 주의하여 사용해야 한다. 시판 후 사용경험에서 이 약 투여 후 심방세동의 악화 또는 재발이 보고되었다.

10) 기관지 수축

이 약은 기관지 수축과 호흡 정지를 유발할 수 있으며, 특히 기관지 수축성 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 또는 천식이 있는 환자 또는 의심 환자에서 이러한 이상반응이 발생할 수 있다. 이 약의 투여 전에 적절한 기관지 확장 치료와 소생 조치를 시행할 수 있도록 준비해야 한다.

11) QT 연장 증후군

이 약은 교감신경 활성을 증가시켜 심박수 증가 및 QT 간격 단축을 일으킬 수 있다. QT 연장 증후군 환자에서 교감신경 자극에 의해 QT 간격이 정상보다 덜 단축되거나 오히려 연장될 수도 있다. 이러한 환자에서 추가 박동이 이전 박동의 T파 위에 겹쳐 발생하는 R-on-T 현상이 발생할 수 있으며, 이는 심실성 부정 빈맥의 위험을 증가시킨다.

12) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약의 투여 직후 어지러움, 두통 및 호흡곤란 등의 이상반응이 나타날 수 있으나, 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이며 이 약 투여 후 30분 이내에 소실된다. 이 약 투여가 완료되고 이러한 증상이 소실된 후에는 운전 및 기계조작에 미치는 영향이 미미할 것으로 예상된다.

6. 상호작용

1) 메틸잔틴

메틸잔틴(예 : 카페인 및 테오필린)은 비특이적 아데노신 수용체 길항제로서 이 약의 혈관확장 효과를 억제할 수 있다. 이 약 투여 최소 12시간 전부터 메틸잔틴을 함유한 제품(의약품, 음식 및 음료 등)의 섭취 또는 투여를 피해야 한다.

2) 디피리다몰

디피리다몰은 혈중 아데노신 수치를 증가시키며, 증가된 혈중 아데노신 농도는 이 약의 반응성

을 변화시킬 수 있다. 가능하면 이 약 투여 최소 2일 전부터 디피리다몰의 사용을 중지해야 한다.

3) 심혈관계 약물

이 약의 임상시험에서 β-차단제, 칼슘채널 차단제, ACE 억제제, 질산염, 강심배당체 및 안지오텐신 수용체 차단제 등의 심혈관계 약물을 투여받고 있는 환자에게 이 약을 투여한 결과, 이 약의 유효성 및 안전성 프로파일에 뚜렷한 영향은 관찰되지 않았다. 해당 임상시험에서는 특별한 금기 사유가 없는 한 이 약 투여 당일 아침에 다른 심혈관계 약물을 투여하지 않았으며 영상 스캔 2시간 전부터 니트로글리세린 설하정의 사용은 허용되지 않았다.

4) 기타 상호작용

레가데노손은 사람 간 마이크로솜에서 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A4 기질의 대사를 억제하지 않았으므로, 이러한 CYP450 효소에 의해 대사되는 의약품의 약동학에 영향을 미칠 가능성이 낮을 것으로 예상된다.

레가데노손은 1μM에서 수송체 OAT1, OAT3, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp, BSEP, ENT 1 또는 ENT2를 유의하게 억제하지 않았다. 대부분의 수송체가 단일 농도에서만 평가되었으므로, 수송체 상호작용의 위험에 대한 결론을 내리기에는 데이터가 충분하지 않다.

레가데노손은 활성 신장수송체인 OCT2에 약간의 억제효과를 나타낼 수 있으며, BCRP, ENT1 또는 ENT2 매개 수송의 기질일 가능성이 있는 것으로 관찰되었다. 그러나 이 약의 사용 기간을 고려할 때 약물수송체와 관련된 영향은 임상적으로 유의하지 않을 가능성이 높다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 출생 전후 발달에 관한 동물시험은 수행되지 않았다. 배태자 발생시험에서 태아독성이 관찰되었으나 최기형성은 나타나지 않았다. 사람에서의 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 진단상의 유익성이 위해성을 상회하여 명백히 필요한 경우를 제외하고는 임부에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부 및 수유 중인 영아에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약의 유즙분비는 동물시험에서 연구된 바 없다. 영아에 대한 모유 수유의 유익성과 수유부에 대한 이 약의 진단 상 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단할지 또는 이 약을 투여하지 않을지 여부를 결정해야 한다. 이 약을 투여하는 경우에는 투여 후 최소 10시간(혈장소실반감기의 최소 5배에 해당하는 시간) 동안 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 수태능

이 약의 수태능에 대한 연구는 수행되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 고령자에게서 용량 조절이 필요하지 않다.

임상시험에서 이 약을 투여한 총 1,337명의 환자 중 65세 이상은 약 56%, 75세 이상은 약 24%였다. 75세 이상 고령자의 안전성 프로파일은 65세 미만의 환자와 유사하였으나 저혈압의 발생률은 더 높게 관찰되었다(2% vs < 1%).

10. 과량투여시의 처치

1) 건강한 자원자를 대상으로 한 연구에서 0.02 mg/kg을 초과하는 용량에서 홍조, 어지러움 및 심박수 증가에 대한 내약성이 없는 것으로 평가되었다.
2) 레가데노손에 의한 중증 또는 지속적인 부작용을 완화하는 데 아미노필린을 사용할 수 있으나, 이 약에 의해 유발된 발작을 종식시키기 위한 목적만으로 아미노필린을 투여해서는 안 된다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약의 투여 전에 불용성 이물 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다.
2) 이 약은 심장 모니터링 및 소생 장비를 갖춘 의료기관에서만 사용해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 실온에 보관하며, 냉동하지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

레가데노손은 A_{2A} 아데노신 수용체에 대해 선택적인 저친화성 작용제(Ki ≈ 1.3 μM)로, A_1 아데노신 수용체에 대한 친화성은 최소 10배 낮고(Ki > 16.5 μM), A_{2B} 및 A_3 아데노신 수용체에 대한 친화성은 매우 낮거나 거의 없다. A_{2A} 아데노신 수용체 활성화는 관상동맥 확장 및 관상동맥 혈류(CBF) 증가를 유도한다.

(2) 약력학적 효과

① 관상동맥 혈류(Coronary Blood Flow, CBF)

레가데노손은 관상동맥 혈류를 신속하게 증가시키며, 이러한 작용은 짧은 시간 동안 지속된다. 관상동맥 카테터 검사를 받는 환자에서 맥파 도플러 초음파를 사용하여 레가데노손 400μg을 정맥 투여하기 전과 후 최대 30분 동안 관상동맥 혈류의 평균 최대 혈류 속도(Average Peak Velocity, APV)를 측정한 결과, APV의 평균값은 투여 후 30초 이내에 기저치의 두 배 이상으로 증가하였으며, 10분 이내 최대 효과의 절반 미만으로 감소하였다.

방사성 의약품의 심근 흡수는 관상동맥 혈류에 비례한다. 레가데노손은 정상 관상동맥에서 혈류를 증가시키지만, 협착된 관상동맥에서는 혈류를 거의 또는 전혀 증가시키지 않으므로, 협착된 관상동맥이 공급하는 혈관 영역에서 방사성 의약품의 흡수가 상대적으로 적어진다. 따라서 레가데노손 투여 후 심근의 방사성 의약품 흡수는 협착된 관상동맥이 관류하는 영역보다 정상 관상동맥이 관류하는 영역에서 더 많다. 분획혈류예비력(FFR) 측정 또한 중증의 관상동맥 협착이 있는 경우 최대 심근 혈류가 감소한다는 동일한 원리에 기반한다.

② 심근관류영상(Myocardial perfusion imaging, MPI)

- 혈역학적 영향

대부분의 환자에서 심박수가 빠르게 증가하였다. 기저치 대비 심박수의 최대 평균 변화는 21 bpm으로, 레가데노손 투여 약 1분 후에 나타났다. 그러나 심박수가 최대 42 bpm까지 증가한 사례도 보고되었다. 심박수는 10분 이내에 기저치로 회복되었다.

수축기 및 이완기 혈압의 변화 양상은 일정하지 않았으며, 수축기 혈압의 기저치 대비 최대 평균 변화는 -3mmHg, 이완기 혈압의 최대 평균 변화는 -4mmHg로, 레가데노손 투여 후 약 1분 후에 나타났다. 일부 환자에서는 수축기 혈압이 최대 240mmHg, 이완기 혈압이 최대 138mmHg까지 상승한 경우도 관찰되었다.

• 호흡기 영향

A_{2B} 및 A_3 아데노신 수용체는 천식 환자와 같이 감수성이 높은 환자에서 기관지 수축의 병태생리와 관련된 것으로 알려져 있다. 시험관 내 연구에서 레가데노손은 A_{2B} 및 A_3 아데노신 수용체에 대한 결합 친화성이 매우 낮거나 거의 없는 것으로 나타났다.

3개의 무작위배정, 대조 임상시험에서 레가데노손 투여 후 기저치 대비 FEV_1이 15%를 초과하여 감소한 환자 비율을 평가하였다. 첫 번째 시험에서 중등도 ~ 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자 49명을 대상으로 평가한 결과, 레가데노손군과 위약군에서 기저치 대비 FEV_1이 15%를 초과하여 감소한 환자 비율은 각각 12% 및 6%였다(p=0.31). 두 번째 시험에서 이전에 아데노신 모노포스페이트에 대해 기관지수축 반응을 보였던 경증 ~ 중등도의 천식 환자 48명을 대상으로 평가한 결과, 기저치 대비 FEV_1이 15%를 초과하여 감소한 비율은 두 군에서 모두 4%였다. 세 번째 시험에서 경증 ~ 중등도 천식 환자(537명) 및 중등도 ~ 중증 COPD 환자(472명)를 대상으로 평가한 결과 기저치 대비 FEV_1이 15%를 초과하여 감소한 비율이 레가데노손군과 위약군에서 천식 환자의 경우 각각 1.1% 및 2.9%(p=0.15), COPD 환자의 경우 각각 4.2% 및 5.4%(p=0.58)였다.

첫 번째 및 두 번째 시험에서 호흡곤란은 레가데노손 투여 후 COPD 환자의 61%, 천식 환자의 34%에서 보고되었으나, 위약 투여 후에는 보고되지 않았다. 세 번째 시험에서는 호흡곤란이 레가데노손 투여 후 위약보다 더 높은 빈도로 보고되었지만(COPD 환자 18%, 천식 환자 11%) 임상 개발 단계에서 보고된 호흡곤란 발생률보다는 낮았다. 천식 환자에서는 질병의 중증도가 증가함에 따라 호흡곤란의 발생률이 증가하는 경향을 보였으나, COPD 환자에서는 이러한 경향이 관찰되지 않았다. 증상 완화를 위한 기관지 확장제 치료는 레가데노손군과 위약군 간 차이가 없었다. 호흡곤란은 FEV1 감소와 관련이 없는 것으로 관찰되었다.

③ 분획혈류예비력(Fractional Flow Reserve, FFR)

• 혈역학적 영향

FFR 측정에서 최대 충혈의 피크 도달 시간은 평균 30±13초였다. 충혈 유지기(hyperemic plateau)의 평균 지속 시간은 163±169초였으며, 최대 충혈은 90%의 환자에서 최소 19초 동안 지속되는 것으로 나타났다. 그러나 개별 환자에서는 충혈 지속시간이 10초에서 10분 이상으로 다양하게 나타났다. 충혈 반응이 서서히 소실되는 과정에서 충혈 상태는 최대 또는 준최대 상태를 오가며 변동할 수 있다. 안정적인 충혈 상태가 약 10초 동안만 유지되는 경우에는 복잡하거나 광범위한 관상동맥질환을 평가하기 위한 광범위한 압력 풀백(pressure pullback) 기록을 수행하기에 충분하지 않을 수 있다. 충혈 상태가 10분 이상 지속된 환자를 제외하고 10분 이내 반복 투여 했을 때 최대 충혈 정도 및 지속시간에 미치는 영향은 유사했다.

④ 아데노신 수용체 길항제 투여의 영향

• 아미노필린

심장 도관 삽입술을 받는 환자에서 레가데노손 400μg 투여 1분 후에 아미노필린 100mg을 60초에 걸쳐 천천히 정맥 주사한 결과, 맥파 도플러 초음파를 사용하여 측정된 레가데노손의 관상동맥 혈류 반응 지속시간이 단축되었다. 아미노필린은 레가데노손에 대한 부작용을 줄이기 위해 사용되었다.

• 카페인의 영향

레가데노손을 사용한 약물부하 심근관류 영상(SPECT MPI)를 받는 성인 환자를 대상으로 한 연구에서, 검사 90분 전에 위약(n=66), 카페인 200mg(n=70) 또는 카페인 400mg(n=71)을 무작위배정하여 투여하였다. 카페인은 가역성 관류 결함의 진단 정확도를 유의하게 감소시켰다(p<0.001). 레가데노손과 카페인 200mg, 400mg 각각의 병용 시 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한, 카페인 200mg 또는 400mg은 레가데노손의 혈장 농도에 명백한 영향을 미치지 않

았다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

건강한 자원자에서 레가데노손을 정맥 주사한 후 혈장 농도-시간 프로파일은 다중 지수적 양상을 나타냈으며, 3-구획 모델로 가장 잘 설명되었다. 레가데노손의 최대 혈장 농도는 정맥 투여 후 1~4분 이내에 도달하였으며, 이는 약리학적 반응의 발현 시간과 일치하였다. 초기 단계의 반감기는 약 2~4분이었고, 중간 단계의 반감기는 평균 약 30분으로, 이는 약리학적 효과의 소실 시점과 일치하였다. 말기 단계에서 혈장 농도는 감소하였으며, 최종 반감기는 약 2시간이었다. 건강한 자원자에서 0.003-0.02 mg/kg 용량 범위에서는, 청소율, 최종 반감기 및 분포 용적이 용량에 의존하지 않는 것으로 나타났다.

(2) 분포

레가데노손은 사람 혈장 단백질에 중등도(25-30%)로 결합한다.

(3) 대사

사람에서 레가데노손의 대사는 알려져 있지 않다. 랫드, 개 및 사람의 간 마이크로솜과 사람 간세포를 이용한 시험에서 레가데노손의 유의미한 대사체가 검출되지 않았다. ^{14}C로 표지된 레가데노손을 랫드와 개에 정맥 투여한 결과, 투여된 방사능의 대부분(85~96%)이 미변화체 형태로 배설되었다. 이러한 결과는 레가데노손의 대사가 레가데노손 제거에 크게 중요한 역할을 하지 않음을 시사한다.

(4) 배설

건강한 지원자에서 레가데노손 투여량의 57%(19~77% 범위)가 미변화체로 소변을 통해 배설되었고, 평균 청소율은 약 450mL/min으로 사구체 여과율을 초과하였다. 이는 레가데노손의 제거에 신세뇨관 분비가 관여함을 시사한다.

(5) 반복 투여

건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 레가데노손 100μg 및 200μg의 최대 3회 연속 투여와 400μg의 2회 연속 투여가 평가되었으며, FFR을 측정하는 환자를 대상으로 한 임상시험에서는 레가데노손 400μg을 약 10분 간격으로 두 번 투여하였다. 레가데노손의 각 용량 투여 후 일시적이고 용량 의존적인 심박수 증가가 나타났으나, 수축기 혈압에 대해서는 용량과 관련된 일관된 효과가 관찰되지 않았다. 건강한 지원자에서 평균 혈장 농도는 용량 및 연속 투여에 따라 증가하였다.

(6) 특수 집단

건강한 자원자와 환자 데이터를 포함한 집단 약동학 분석 결과, 레가데노손의 청소율은 크레아티닌 청소율(CLcr) 감소에 따라 감소하고 체중 증가에 따라 증가하는 것으로 나타났다. 연령, 성별 및 인종이 레가데노손의 약동학에 미치는 영향은 미미하였다.

① 신기능장애

신기능장애 환자 18명과 건강한 자원자 6명을 대상으로 레가데노손의 약동학을 평가하였다. 경증(CLcr 50~<80mL/min), 중등도(CLcr 30~<50mL/min), 중증(CLcr < 30mL/min) 신기능장애 환자에서 건강한 자원자(CLcr ≥ 80mL/min) 대비 미변화체로 소변을 통해 배설되는 비율과 신청소율이 감소하였으며, 이에 따라 소실 반감기와 AUC가 증가하였다. 그러나 최대 혈장 농도(C_{max})와 분포 용적은 군 간 유사하였다. 대부분의 약리학적 효과가 관찰되는 투여 후 초기 시점의 혈장 농도-시간 프로파일은 유의하게 변화하지 않았다. 신기능장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 레가데노손의 약동학은 투석 중인 환자에서는 평가되지 않았다.

② 간기능장애

레가데노손의 약동학적 특성은 간기능 장애 환자에서 별도로 평가되지 않았다. 그러나 제3상 임상시험 2건의 사후 분석 결과, 간기능 이상을 시사하는 검사실 수치[트랜스아미나제 2.5배 상승 또는 혈청 빌리루빈이나 프로트롬빈 시간의 1.5배 상승]를 보인 소수의 환자에서 레가데노손의 약동학은 영향을 받지 않았다. 간기능장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다.

3) 임상시험 정보

(1) 심근관류영상(MPI)

레가데노손 부하 SPECT 심근관류영상(MPI)의 유효성과 안전성은 두 건의 무작위배정, 이중눈가림 연구(ADVANCE MPI 1 및 ADVANCE MPI 2)에서 아데노신과 비교하여 평가하였다. 임상적으로 약물부하 MPI가 요구되는 관상동맥질환 의심 환자 또는 진단된 환자 2,015명을 대상으로 하였으며, 대상환자 중 1,871명의 환자에서 주요 유효성 평가를 위한 유효한 영상이 확보되었다. 이들 대상자는 남성 1,294명(69%)과 여성 577명(31%)이었고, 연령의 중앙값은 66세(26-93세 범위)였다. 모든 환자는 초기 아데노신 부하 검사에서 운동 없이 아데노신(0.14 mg/kg/분)을 6분간 정맥 주입하고, 게이티드 SPECT 이미징 프로토콜을 이용하여 영상을 획득하였다. 초기 스캔 후 환자들은 레가데노손군 또는 아데노신군에 2:1로 무작위 배정되어 레가데노손 또는 아데노신을 투여받았으며, 초기 스캔과 동일한 SPECT 이미징 프로토콜로 두 번째 약물부하 스캔을 실시하였다. 두 스캔 간의 기간의 중앙값은 7일(범위 1~104일)이었다.

대상자의 주요한 심혈관 병력은 고혈압(81%), 관상동맥 우회술(CABG), 경피적 관상동맥성형술(PTCA) 또는 스텐트 삽입술(51%), 협심증(63%), 심근경색(41%) 또는 부정맥(33%)이었고, 기타 병력으로는 당뇨병(32%)과 COPD(5%)가 포함되었다. 최근에 발생한 조절되지 않는 심각한 심실성 부정맥, 심근경색 또는 불안정 협심증 환자와 1도 초과 방실차단의 병력, 증상성 서맥, 동기능부전증후군 또는 심장 이식 환자는 제외되었다. 검사 당일 일부 환자는 β-차단제(18%), 칼슘채널 차단제(9%) 및 질산염(6%)과 같은 심혈관 약물을 복용했다.

레가데노손으로 획득한 영상과 아데노신으로 획득한 영상을 다음과 같이 비교하였다. 17-분절 모델을 사용한 초기 아데노신 스캔 영상과 무작위배정 후 레가데노손 스캔 영상 또는 아데노신 스캔 영상에서 가역성 관류 결함을 보인 분절 수를 산출하였다. 통합분석 대상자에서 초기 스캔 판독 결과, 가역적 관류 결함이 0~1개인 환자는 68%, 2~4개인 환자는 24%, 5개 이상인 환자는 9%였다. 레가데노손 스캔 영상 또는 아데노신 스캔 영상의 판독 일치율은 초기 아데노신 스캔 영상에서 분류된 각 범주(0~1개, 2~4개, 5~17개의 가역성 관류 결함)에 속한 환자가 무작위배정 후 시행한 스캔에서도 동일한 범주로 분류되는 비율로 산출하였다. ADVANCE MPI 1 및 ADVANCE MPI 2의 개별 연구와 통합분석한 결과 모두에서 레가데노손은 가역적 관류 이상의 정도를 판독함에 있어 아데노신과 유사한 것으로 나타났다.

	ADVANCE MPI 1 (n = 1,113)	ADVANCE MPI 2 (n=758)	통합 결과 (n=1,871)
아데노신 – 아데노신 일치율 ± SE (환자수)	61 ± 3% (372)	64 ± 4% (259)	62 ± 3% (631)
아데노신 – 레가데노손 일치율 ± SE (환자수)	62 ± 2% (741)	63 ± 3% (499)	63 ± 2% (1,240)
일치율 차이 (레가데노손 – 아데노신) ± SE	1 ± 4% -7.5, 9.2%	-1 ± 5% -11.2, 8.7%	0 ± 3% -6.2, 6.8%

95% 신뢰구간			

(2) 분획혈류예비력(FFR) 측정

FFR 측정을 위해 5건의 독립적인 연구가 수행되었다. 관상동맥조영술 및 침습적 FFR 측정이 임상적으로 필요한 총 249명의 환자가 레가데노손을 투여받았으며, 이 중 88명은 레가데노손을 2회 투여받았다. FFR 측정을 위해 아데노신은 정맥주입(IV infusion)으로, 레가데노손(400μg)은 정맥주사(IV bolus)로 투여하였다. 레가데노손 충혈 효과의 지속시간을 예측하기 어려우므로 아데노신을 먼저 투여한 후 레가데노손을 투여하여 측정한 FFR 값을 비교하였다.

등록된 환자의 가장 흔한 심혈관계 기저 특성은 고혈압, 이상지질혈증 또는 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 흡연, PCI 시술력 및 심근경색 병력이었다.

FFR 측정 결과는 0.80을 기준으로 허혈 여부를 진단하였으며, FFR ≤0.80을 허혈 있음, FFR >0.80을 허혈 없음으로 정의하였다. 아데노신 진단 결과를 기준으로 수행한 사후분석에서 민감도, 특이도 및 Cohen's kappa를 평가한 결과, Stolker 등(2015)은 아데노신 대비 레가데노손의 민감도, 특이도, 및 Cohen's κ 계수를 각각 98%, 97% 및 κ=0.94로 보고하였고 van Nunen 등(2015)은 각각 98%, 95% 및 κ=0.94로 보고하였다.

4) 독성시험 정보

랫드와 토끼에서 모체와 태아 독성소견(랫드: 태아 체중감소, 골화지연, 토끼: 산자 수 및 생존 태자 수 감소)가 관찰되었으나 최기형성은 나타나지 않았다. 수태능과 출생 전후 발생 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

-밀봉용기, 실온(1-30℃)보관
-제조일로부터 48개월

○ 제조원

- 수입(수입자) 지이헬스케어에이에스한국지점 서울특별시 중구 한강대로 416 15층(남대문로5가)
- 전공정위탁제조(제조자) GE Healthcare AS, Oslo Nycoveien 1, NO-0485, Oslo, Norway [전공정]
- 전공정위탁제조(제조의뢰자) GE Healthcare AS, Oslo Nycoveien 1, NO-0485, Oslo, Norway
- 일부공정위탁제조(제조자) AndersonBrecon (UK) Limited Units 2-7 Wye Valley Business Park, Brecon Road Hay-on-Wye, Hereford, HR3 5PG, United Kingdom (2차 포장 및/또는 라벨링)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 레가데노손

- 등록번호 : 수49-3-ND
- 제조소 명칭 : Farmak, a.s.
- 소재지 : Na vlčinci 16/3, Klášterní Hradisko, 779 00 Olomouc, Czech Republic

1.4 허가조건

○ (신약)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 및 제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토(접수번호 20210210920)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024-12-05	-	-	-	2024-12-05
보완요청 일자	2025-04-14	2025-04-09	2025-04-10	2026-02-09	2025-04-14
보완접수 일자	2025-10-13	2025-10-13	2025-10-13	2026-05-22	2025-10-13
최종처리 일자	2026-07-14	2026-01-30	2026-07-09	2026-06-01	2026-02-19

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	○	○	○	○	○	x1)	○	○	
면제사유																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 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(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
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
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목[라피스캔주(레가데노손)]는 관상동맥질환의 진단검사 시 사용할 수 있는 약물부하제로서, 관상동맥 혈관 내피의 A_{2A}-아데노신 수용체에 결합하여 Adenylyl cyclase 신호전달체계를 활성화시켜 관상동맥을 확장시키고 관상동맥혈류를 증가시키는 약리기전을 가짐
- 미국(2008.4월), 유럽(2010.9월) 등에서 방사성핵종 심근관류영상(MPI) 획득 시 약물부하제로 최초 허가되었으며, 이후 유럽에서 관상동맥조영술 중 분획혈류예비력 측정 관련 신규 적응증 추가(2018.12월) 및 MPI 적응증 변경(영상기법 확장, 2021.11월)이 승인되었음
- 신청 품목(레가데노손)은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품에 해당하는 신약으로서 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제2조제7호, [별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품에 해당하는 자료를 제출하였음
  - 비임상시험 자료로써 독성에 관한 자료는 단회, 반복투여독성(7일, 28일), 유전독성, 생식발생독성 및 기타 독성(국소내성, 불순물) 시험자료를 제출하였고, 약리작용에 관한 자료는 in vitro(수용체 활성, 관상동맥 전도성 평가 등) 및 in vivo(관상동맥혈류 평가 등) 효력시험 자료, 2차 효력시험, 안전성 약리, 흡수·분포·대사·배설(ADME) 및 약물상호작용 자료를 제출하였음
  - 임상시험자료는 총 60건(방사성 핵종 MPI 관련 10건, 추가적 MPI 영상기법 관련 47건*, 분획혈류예비력 측정 관련 3건*을 제출하였으며, 각 검사법에 대한 주요 임상자료에서 신청 품목의 안전성 및 유효성이 확인되었음.
    * 중복 또는 통합분석 내 포함 자료 제외
  - ICH E5에 따라 평가하였을 때 민족간 약물 감수성의 차이가 적었고, 아시아인과 서양인의 약동/약력학이 유사하였으며, 진단용의약품임을 고려할 때 추가적인 가교자료가 요구되지는 않는 것으로 판단하였음
- 제출한 자료를 바탕으로 판단할 때, MPI 및 FFR 진단을 위한 관상동맥 혈관 이완제로서의 유익성이 위해성을 상회하였음
- 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항은 제출된 자료 및 유사 제품의 국내외 허가사항 등을 고려하여 전반적으로 시정하였음

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [219] 기타의 순환계용약
- 약리작용 기전 : 선택적 A_{2A}-아데노신 수용체($A2_A$-AdoR) 작용제
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : A_{2A} 아데노신 수용체에 선택적인 저친화도 작용제로(Ki=1.3 uM), 관상 동맥혈류를 빠르게 증가시키고 효과 지속시간이 짧아 진단검사 약물로서 사용이 적합함. 환자의 체중과 관계없이 단일 용량을 IV bolus로 투여할 수 있어 진단 시술 절차 단순화로 인한 장점이 있음

1.2. 기원 및 개발경위

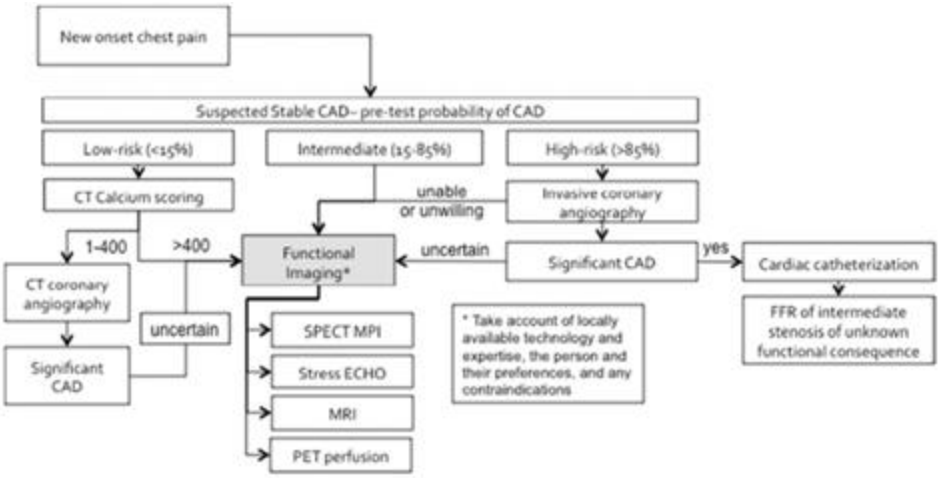
- 레가데노손은 선택적 관상동맥 확장제로써 심근관류영상(MPI) 시 운동 부하를 적절하게 수행할 수 없는 환자에서 운동 부하를 대체하기 위한 약물부하제로 개발되었음
  - 관상동맥 혈관 내피의 A_{2A}-아데노신 수용체에 결합하여 Adenylyl cyclase 신호전달체계를 활성화시켜 관상동

맥을 확장시키고 관상동맥혈류를 증가시킴

- 2008년 4월에 미국 FDA에서 방사성핵종 심근관류영상 시 약물부하제로 허가받았고, 2010년 9월에 유럽연합에서 동일 적응증으로 판매가 승인되었음
  - 이후 유럽에서는 적응증 추가(관상동맥조영술 중 관상동맥협착의 분획혈류예비력 측정, 2018.12월) 및 적응증 변경(→ 심근관류영상 MPI, 2021.11월)이 승인되었으며, 국내 신청한 제품은 유럽과 동일한 적응증으로 허가 신청하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 관상동맥 질환의 진단
  - SPECT MPI, PET 관류 또는 1차 통과 조영 증강 MRI를 사용한 심근 관류 이상에 대한 비침습적 기능 영상 및 FFR에 의한 관상동맥조영술 상 중등도 협착에 대한 기능성 평가는 각각 외부 자극(스트레스)로 인한 최대 관상동맥 충혈 생성 능력에 의존하며, 관상동맥 혈관 확장제(예: 아데노신, 레가데노손)의 투여를 통해 달성할 수 있음
  - 약물부하 약물 : 혈관확장제(아데노신, 디피리다몰), 강심제(도부타민) 등



< Modified Algorithm of Patient Management with New Onset Chest Pain>

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 안전성·유효성 자료에 대한 사전검토 1건 수행

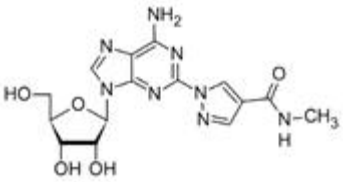
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 레가데노손
- 일반명: Regadenoson
- 분자식: $C_{15}H_{18}N_8O_5$

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산수소나트륨십이수화물, 인산이수소나트륨이수화물, 프로필렌글리콜, 에데테이트산나트륨이수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(실용량시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PE bag	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와

시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	Type I glass vial, Chlorobutyl rubber stoppers, aluminum cap	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	1,200,000 lux		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간: 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 48개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여독성시험		SD 랫드	정맥	단회	300, 600, 900, 1200, 1500	○
		Beagle 개	정맥	단회	20, 50, 150, 300, 600, 1200, 1800, 2400	○
		Beagle 개	정맥	단회	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20	×
		SD 랫드	정맥	단회	0, 80, 200, 800	○
반복투여독성시험		SD 랫드	정맥	7일	2, 20, 200	○
		SD 랫드	정맥	28일	2, 20, 200	○
		Beagle 개	정맥	7일	2, 20, 200	○
		Beagle 개	정맥	28일	2, 20, 200	○
유전독성 시험	복귀 돌연변이	Salmonella typhimurium E. coli			최대 5000μg/plate	○
		Salmonella typhimurium E. coli			최대 5000μg/plate	○
	염색체이상	CHO 세포			최대 2500μg/mL(-S9) 최대 2510μg/mL(+S9)	○
	소핵	SD 랫드	정맥	1일	30, 300, 3000	○
생식·발생 독성시험	Seg II	SD 랫드	정맥	임신 7~17일	100, 300, 500, 1000	○
		SD 랫드	정맥	임신 7~17일	100, 500, 1000/800 * 1000/800: 첫 1-2회 1000투여 후 800으로 용량 감소	○
		NZW 토끼	정맥	임신 7~19일	50, 100, 300, 500	○
		NZW 토끼	정맥	임신 7~19일	100, 300, 500	○
국소내성 시험	생체외 용혈	인간			100 μg/mL	○
		인간			100 μg/mL	○
	국소 정맥자극	NZW 토끼	정맥	1일	100 μg/mL	○
		NZW 토끼	정맥	1일	100 μg/mL	○
		NZW 토끼	정맥	1일	100 μg/mL	○
	국소 동맥자극	NZW 토끼	동맥	1일	80 μg/mL	○
	혈관주위 및 피하 자극	NZW 토끼	동맥	1일	80 μg/mL 혈관주위: 0.2 mL 피하: 1 mL	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드에서 최대 1500μg/kg까지 내약성 관찰됨
- 개에서 최대 2400μg/kg까지 내약성이 관찰됨. 6ug/kg 이상에서 심박수 및 T파 역전의 증가, 혈압 감소 등이 관찰됨.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1 랫드

- 7일 반복투여시험 200μg/kg/d에서 암컷의 혈청 크레아틴키나제(CK) 및 젖산 탈수소효소(LDH) 수치가 3배 증가하였으나 조직병리학적 변화 등이 동반되지 않았음(NOEL=20μg/kg/d)
- 28일 반복투여시험 200μg/kg/d에서 수컷은 연구 기간 감소된 체중 감소 및 회복 기간 후 CK, ALT, AST 및

염화물 증가가 관찰되었고, 2, 20 및 200μg/kg/d에서 암컷은 치료 종료 시 혈청 염소 농도 증가가 관찰되었으나, 조직병리학적 변화 등은 동반되지 않았음(NOEL=20μg/kg/d)

4.2.2.2 개

- 7일 반복투여시험 20 및 200μg/kg/d에서 돔 및 다트 T파 형태의 경향이 발생하였으나 조직병리학적 변화 등을 동반하지 않았음(NOEL=20μg/kg/d)
- 28일 반복투여시험 200μg/kg/d에서 치료 3주 차 및 4주 차에서 호흡수 간격의 단축과 함께 심박수의 증가가 관찰되었으며, 치료 4주 차에 T파의 역전과 ST 분절의 약간의 상승 및 아치도 관찰되었으나 3주 차에는 관찰되지 않음. 조직병리학적 변화를 동반하지 않는 변화였음(NOEL=20μg/kg/d)

4.2.2.3 독성동태결과

- 랫드와 개에서 단회투여 및 반복 투여 시 약동학은 유사하게 관찰되었음
- 레가데노손 단회 정맥투여 후 반감기는 18-25분(랫드), 16-38분(개)로 관찰됨. 랫드와 개에서 반복투여 시 축적은 나타나지 않았음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험에서 레가데노손은 대사활성계 유무와 관계없이 최대 5,000μg/plate까지 돌연변이를 유도하지 않음.
- 포유류 CHO 배양세포를 이용한 염색체이상시험에서 레가데노손은 대사활성계 유무와 관계없이 ICH S2(R1)의 난용성 화합물에 대한 최저 침전 농도까지 염색체이상을 유발하지 않음.
- 랫드 체내 소핵시험 골수에서 레가데노손은 최대 3000μg/mL까지 소핵을 유도하지 않았음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.2. 배・태자발생시험

4.2.5.2.1 랫드

- 랫드 배·태자 발생시험(100, 300, 500, 1000μg/kg/d) 1000μg/kg/d에서 모체의 운동 활동 감소, 사지 신전, 빈호흡, 떨림, 과도한 타액 분비 및 안검하수가 관찰됨. 500 및 1000μg/kg/d에서 생존한 태아 무게 감소가 관찰됨.
- 두 번째 랫드 배·태자 발생시험(100, 500, 1000/800μg/kg/d)에서 고용량에서 사망 개체가 발생하여 감량함. 500 및 800μg/kg/d에서 모체의 체중 증가 및 음식 섭취 감소가 관찰되었고, 운동 활동 감소, 사지 신전, 과도한 타액 분비가 관찰되었으나 투여 후 1시간 이내에 회복됨. 500 및 800μg/kg/d에서 태아 체중 감소 및 골화 지연이 관찰됨.
- 모체와 태아 발생 NOEL은 100μg/kg/d으로 결정되었고, 800μg/kg/d까지 최기형성은 관찰되지 않음

4.2.5.2.2 토끼

- 토끼 배·태자 발생시험(50, 100, 300, 500μg/kg/d) 100, 300 및 500μg/kg/d에서 투여 직후 빈호흡이 관찰되었으나 1시간 후 정상화됨. 300μg/kg/d에서 산자수 및 살아있는 태아 수 감소가 관찰됨.
- 두 번째 토끼 배·태자 발생시험(100, 300, 500μg/kg/d) 100, 300 및 500μg/kg/d에서 투여 직후 빈호흡 발생, 물변 및 변 감소 증가, 탈모증 발병률 증가가 관찰됨. 300 및 500μg/kg/d에서 체중 증가, 음식 섭취 감소가 관찰됨. 500μg/kg/d에서 변 변색 및 무변, 태아 체중 감소 관찰됨.

- 모체 NOEL은 태아 NOEL은 100μg/kg/d 미만이었고, 태아 NOEL은 300μg/kg/d로 결정됨. 최기형성은 500μg/kg/d 까지 관찰되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 생체외 용혈 및 랫드를 이용한 국소정맥 자극, 국소동맥자극, 혈관주의 및 피하 자극에서 비용혈성, 비자극성으로 관찰됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드의 단회 및 반복투여독성시험 결과 독성학적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았음
  - 반복투여독성시험의 NOAEL을 랫드 및 개에서 모두 200μg/kg로 간주할 때 사람 권장투여용량(400μg)에서의 노출 대비 약 16~22배 안전역이 산출되었음
  - 혈역학, 호흡수 간격 및 ECG 의 변화가 관찰되었으나 일시적이었으며 임상적 의미는 없는 것을 판단되었음
- 표준조합 1 유전독성시험 결과 음성이었음
- 진단 목적으로 단회 정맥투여 하는 약물로서 반감기가 짧고(랫드 18~25분) 28일 반복투여독성시험에서 생식기관에 대한 조직병리학적 소견이 관찰되지 않았으며, 임신 및 수유 중 사용, 소아에 대한 사용이 예상되지 않아 수태능 및 출생 전·후 발생 및 발육기 시험 미실시는 인정됨
  - 배태자 발생시험 결과 모체 독성 및 태아독성(체중감소, 골화지연 등)이 나타났으나, 최기형성은 관찰되지 않았음
- 발암성 시험은 실시되지 않았으나 권장 용법용량이 단회 투여이며, 주성분의 계열, 반복투여독성연구 결과 등을 종합적으로 고려할 때 미실시는 인정됨
- 사람 혈액에서 비용혈성이 관찰되었고, 시판 제형에 대해 비자극성이 확인되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 이차 약력학, 안전성 약리, ADME, 약물상호작용 자료가 제출됨

5.2. 효력시험

시험항목	종/시험계	투여경로
(1) 수용체 활성		
수용체 선별	91개 수용체, 효소, 이온 채널에 대한 방사성리간드 결합분석	in vitro
아데노신 수용체 아형 선택성 및 활성	포유류 세포 P12, 재조합 HEK-293 및 CHO-K1 세포주를 이용한 AdoR 방사성리간드 결합분석	in vitro
(2) 관상동맥 혈관 확장제 반응		
관상동맥 전도성	랫드 및 기니피그 적출 관류 심장을 이용한 관상동맥 전도성 평가	ex vivo
관상동맥 전도성 및 AV 결절 전도	랫드 및 기니피그 적출 관류 심장을 이용한 관상동맥 전도성 및 음성 변전도 평가	ex vivo
관상동맥 전도성을 위한 수용체 비축	기니피그 적출 관류 심장을 이용한 관상동맥 전도성 평가	ex vivo
A2A-AdoR에 대한 혈관 확장 지속시간 및 친화도	PC12 세포에 의한 cAMP 축적; 돼지 뇌 및 PC12 수용체에 대한 선택된 저친화도 및 고친화도 A2A-AdoR 작용제의 결합 친화도	in vitro
	랫드 심장의 관상 동맥 전도성	ex vivo
	돼지(마취, 개흉)의 관상 동맥 혈류(CBF)	정맥

(3) 관상동맥 혈류, 비관상동맥 혈류 및 혈류역학적 효과		
관상동맥류, 전신 평균 동맥압(MAP) 및 심박수(HR)의 평균 최고 속도, 아미노필린 상호작용	Mongrel 개 (마취)	정맥
CBF, iv bolus 지속시간, 빈맥 (반복투여) 및 아미노필린 상호작용	Mongrel 개	정맥
서로 다른 운반체에 투여된 레가데노손이 CBF, HR 및 MAP에 미치는 영향	Mongrel 개	정맥
관상동맥 APV, 말초(앞다리두개상완회선동맥) APV, MAP, 기본심주기(SCL) 및 HR: 레가데노손을 아데노신과비교	Mongrel 개 (마취)	정맥
관상동맥, 뇌동맥, 앞다리동맥, 폐동맥 APV, HR 및 MAP	Mongrel 개(마취)	정맥

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
순환기계	in vitro (HERG assay)	HEK-293세포		5μM	음성	○
	in vitro	개 푸르키니에 섬유 세포		0.05, 0.1, 1, 10μM		○
	in vivo	개	iv	2.5-10μg/kg	일시적 HR 상승 및 QT 간격 단축 QTc 연장 관찰	○
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin 시험)	SD 랫드, ♂, 군당 5수	iv	0, 2, 200μg/kg	200μM/kg: 일시적인 자발적 활동 감소 및 감각 반응도 약간 감소(5-30분), 경미-중간 정도의 강직증(15-30분, 1마리), 저체온증(5-60분) 2μM/kg: 감각 반응도 약간 감소(0-5분)	○
	신경약리학적 프로파일	SD 랫드, ♂, 군당 10수, 마취	iv	0, 40, 80, 200, 400μg/kg	체온감소 80μg/kg: -2.1% 200μg/kg: -4.9% 400μg/kg: -7.2% 복부 긴장도 및 활동 감소(400μg/kg)	HEK -293 세포
호흡기계	기도 저항, 동적 폐 유순도, 호흡수, 1회 호흡량 및 분량	SD 랫드, ♂, 군당 4수, 마취	iv	0, 80, 200μg/kg	80μg/kg:호흡수 최대 12% 일시적 증가 200μg/kg: 투여 직후 호흡수 증가, 투여 후 1분 최고 호흡수 증가(28%)	○

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 랫드, 토끼, 개 정맥 투여 시 약동학 파라미터

- 랫드와 개는 정맥 투여 후 빠른 청소율(각각 121-43mL/kg, 27-51mL/kg), 중간 정도의 분포 용적(각각

1.5-2.1L/kg, 1.0-2.0L/kg), 빠른 분포 단계 반감기(각각 13~32분, 16~38분)를 가진 반면, 토끼에서는 더 느린 청소율(7-9mL/min/kg), 더 적은 분포 용적(0.5-0.6L/kg), 더 긴 제거 단계 반감기(37-61분)을 보임.

- 레가데노손 단회 정맥투여 후 t1/2 18-25분(랫드), 37-61분(토끼), 16-38분(개) 이었음. 랫드와 개에서 각각 28일, 25일까지 투여 시 축적은 나타나지 않았음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 5, 25, 100, 250ng/mL에서 14C-레가데노손은 랫드, 개, 및 사람 혈장에서 각각 9.59-16.9%, 12.2-15.4%, 22.2-24.9%가 결합되었고 농도와는 관련이 없었음.
- 레가데노손은 단회-용량 투여를 목적으로 하며, 빠르게 제거되고, 피부에 광범위하게 분포하지 않으며, 자외-가시광선(UV-Vis)에서 최대 흡광도를 보이지 않아 색소성 조직과 레가데노손의 연관성은 중대한 연구 결과로 간주되지 않음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 레가데노손의 대사 안정성을 SD 랫드, Beagle 개, 사람의 간 마이크로솜 및 사람의 냉동 보존 간세포를 이용하여 평가한 결과 랫드, 개, 사람의 간 마이크로솜, 사람의 간세포에서 유의미한 대사가 관찰되지 않았음
- 사람의 6개 주요 사이토크롬(cytochrome) P450(CYP) 동위체(CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2C8)를 억제할 수 있는 잠재력을 간 마이크로솜과 개별 CYP 효소에 대한 특정 표지자 기질을 사용하여 확인한 결과, 레가데노손(1, 10, 100μM)은 생체 외에서 주목할 만한 억제 효과를 보이지 않음.
- 담관삽관 랫드의 혈장, 소변, 담즙에서 미변화체 레가데노손은 각각 총 방사능의 93%, 87%, 95% 이상을 차지하였으며 혈장과 담즙에서 상당한 수준의 대사 산물은 검출되지 않음.
- 소변에서 2가지 minor 대사체(탈리보실화 유도체, 레가데노손의 포도당 결합물)가 확인되었으나, 레가데노손이 랫드 생체 내에서 대사적으로 안정적임을 나타냄.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.4.4.1 소변, 대변 및 담즙 내 ^{14}C-레가데노손

- 수컷 SD 랫드에 ^{14}C-레가데노손(250μg/kg) 정맥 투여 후 최대 120시간까지 대변에서 투여된 용량의 평균 회수율은 54.5%, 소변에서는 36.9%로 나타남.

- 담관-캐뉼러 삽입 수컷 SD 랫드에 ^{14}C-레가데노손(250μg/kg) 정맥 투여 후 담즙 제거는 투여 후 첫 2시간 이내 방사능이 대부분 회수되며 매우 빠르게 나타남. 첫 24시간 회수율 97.4%였고, 최대 72시간까지 투여된 용량의 평균 회수율은 100.3%(소변, 담즙 및 대변에서 57.2, 31.2, 8.3%)로 나타남.

- 수컷 Beagle 개에 ^{14}C-레가데노손(200μg/kg) 정맥 투여 후 최대 192시간까지 투여된 용량의 평균 회수율은 94.5%였고, 투여 후 48시간 이내 용량의 90% 회수되었음

  - 담관-캐뉼러 삽입 수컷 Beagle 개에 ^{14}C-레가데노손(200μg/kg) 정맥 투여 후 최대 168시간(담즙의 경우 96시간)동안 평균 총 회수율은 담즙, 소변, 대변에서 각각 30.6, 43.6, 14.1%로 나타남. 첫 48시간 회수율 80%였고, 담즙 제거는 투여 후 첫 4시간 이내 방사능이 대부분 회수되며 매우 빠르게 나타남.

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- 레가데노손은 최대 100μM에서 CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4의 활성을 유의하게 억제하지 않았음. 랫드, 개 생체 내 또는 개, 사람의 마이크로솜에서 대사가 유의하지 않음

- 레가데노손(1μM)은 ENT1, ENT2, BCRP 수송체에 기질 활성을 보였으나, 수송체를 유의하게 억제하지는 않았음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 레가데노손은 사람 A2A-AdoR에 대한 Ki 값이 1.3μM로 친화도가 약한 것으로 관찰되었으며, 랫드 및 기니피그 적출 관류 심장을 이용한 생체 외 시험에서 각각 6.4nM, 18.6nM의 농도에서 50%의 관상동맥 전도성을 증가시키는 것으로 나타남.
- 레가데노손은 랫드 및 기니피그 적출 관류 심장에서 관상동맥 전도성에 음성변전도 대비 215배 높은 선택성을 보였으며, 25%의 A_{2A}-AdoR 활성화가 최대 전도성 증가의 90%인 관상동맥 전도성 증가를 일으켰고 수용체 비축을 보여줌.
- 마취 및 깨어있는 개를 대상으로 한 혈류역학적 평가에서 레가데노손은 용량의존적으로 APV를 증가시키며 CBF 및 CBF 2배 증가 지속시간의 용량 및 bolus 시간 의존적 증가를 유발함. 레가데노손(0.1-10μg/kg)에 대한 최고 관상동맥 확장제 반응의 지속시간은 5분 미만으로 방사성 핵종 심근 관류 영상에서 약물 부하 제제로서 이상적인 것으로 나타남.
- 비선택적 $_{A2A}$-AdoR 길항제인 아미노필린과 카페인은 CBF에 미치는 레가데노손의 영향을 약화시켰으며, 레가데노손 투여 전 카페인 섭취가 약물에 대한 반응을 둔화시킬 가능성을 시사함.
- 중추신경계의 안전성 프로파일에서 발견된 이상반응은 지속시간이 짧고 약리반응에 의한 활성화로 인한 것이므로 사람에 대한 잠재적인 영향이 미미할 것으로 판단됨.
- 레가데노손은 단회-용량 투여를 목적으로 하며, 빠르게 제거되고, 피부에 광범위하게 분포하지 않으며, 자외-가시광선(UV-Vis)에서 최대 흡광도를 보이지 않아 색소성 조직과 레가데노손의 연관성은 중대한 연구 결과로 간주되지 않음.
- 레가데노손이 사람의 혈장 단백질에 적당히 결합되었으며 RBC에 광범위하게 분포되지 않음.
- 레가데노손은 대사적으로 안정적이며 2개의 작은(<2%) 대사 산물인 탈리보실화 대사산물과 모체의 포도당 결합물만 확인됨.
- 레가데노손은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 병용 약물과 대사 기반의 약물 상호작용을 보일 가능성이 낮음.
- 레가데노손의 배설은 빠른 것으로 나타났으며, 전체 배설의 약 90%가 24시간(랫드), 48시간(개) 이내에 발생하였고 담즙배설 또한 2시간(랫드), 4시간(개)로 빠르게 배설되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP에 따라 수행됨. EMA 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 : 총 60건을 제출하였음
  - (SPECT MPI) 총 10건(1상 2건, 2상 6건, 3상 2건)
  - (FFR 측정) 총 3건(중복, 통합 자료 고려)
  - (추가적인 MPI 영상기법) 총 47건 (PET 관련 14건, CMR 22건 및 CT 13건, 2건 중복자료 고려)

시험번호	단계	임상시험 제목	레가데노손 대상자수

			(투여 용량)
SPECT MPI			
CVT 5111	1	Double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover, dose-ranging, tolerability, safety and PK study in healthy male volunteer	36 (0.1-30 μg/kg)
CVT 5112	1	Open-label PK and safety study in normal volunteers and renally impaired subjects	24 (400 μg)
CVT 5121	2	Open-label, dose-ranging, CBF response (Doppler flow wire), safety, and PK study in patients undergoing cardiac catheterization	40 (10-500 μg)
CVT 5122	2	Open-label, pilot radionuclide MPI efficacy, and safety study of two doses in patients indicated for pharmacologic stress MPI	36 (400 μg: 18) (500 μg: 18)
CVT 5123	2	Double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study of caffeine interaction with regadenoson MBF response using positron emission tomography (PET) imaging in healthy volunteers	43 (400 μg)
CVT 5124	2	Double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study of FEV1 (forced expiratory volume in the first second) response and safety in AMP-sensitive mild and moderate asthma subjects	47 (400 μg)
CVT 5125	2	Double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study of FEV1 response and safety in moderate and severe COPD subjects	49 (400 μg)
CVT 5126	2	Double-blind, randomized, placebo-controlled, radionuclide MPI efficacy and safety study with low level exercise in patients indicated for pharmacologic stress MPI	39 (400 μg)
CVT 5131	3	Double-blind, randomized, active-controlled, non-inferiority MPI efficacy, safety, tolerability, and PK study in patients indicated for pharmacologic stress MPI	820 (400 μg)
CVT 5132	3	Double-blind, randomized, active-controlled, non-inferiority MPI efficacy, safety, tolerability, and PK study in patients indicated for pharmacologic stress MPI	519 (400 μg)
분획혈류예비력(FFR)			
Stolker et al. 2015 * 통합분석		Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring FFR in an unselected adult patient population undergoing coronary angiography (from 5 hospitals)	149 (400 μg)
van Nunen et al. 2015 (CSR 060912001)		Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine in patients scheduled for invasive measurement of FFR for diagnostic or interventional purposes	100 (400 μg, 2회)
Townsend et al. 2017		Randomized, double-blind, dose escalation, parallel-group, placebocontrolled, repeat dose-tolerance clinical study of regadenoson in healthy, nonsmoking subjects.	36 (100, 200ug 3회 400ug 2회)
양전자방출단층촬영(PET)-심근관류영상(MPI)			
Hsiao 2013		Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Regadenoson Stress and 82Rb PET/CT Myocardial Perfusion Imaging J Nucl Med. 2013 ; 54(10): 1748-1754	
Bravo 2012		Comparison and Effectiveness of Regadenoson versus Dipyridamole on Stress Electrocardiographic Changes during Positron Emission Tomography Evaluation of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Am J Cardiol. 2012 October 1; 110(7): 1033-1039	
Van Tosh 2020		Relationship of 82Rb PET territorial myocardial asynchrony to arterial stenosis J Nucl Cardiol 2018	
Brophey 2017		Accuracy of 82Rb PET/CT Myocardial Perfusion Imaging with Regadenoson Stress, Including 3-Year Clinical Outcomes J Nucl Med Technol 2017; 45:75-81	
Van Tosh 2014		Consistency of Myocardial Mass Computations as a Quality Control Check on Rest and Stress Left Ventricular Ejection Fractions Computed From 82Rb PET Data Clin Nucl Med 2014;39: 593Y597	
Cremer 2014		Stress positron emission tomography is safe and can guide coronary revascularization in high-risk patients being considered for transcatheter aortic valve replacement J Nucl Cardiol 2014;21:1001-1010	
Goidarzi 2011		Comparison of the myocardial blood flow response to regadenoson and dipyridamole: a quantitative analysis in patients referred for clinical 82Rb myocardial perfusion PET Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38:1908-1916	
Vleeming 2018		Cardiac Displacement During 13N-Ammonia Myocardial Perfusion PET/CT: Comparison Between Adenosine- and Regadenoson-Induced Stress J Nucl Med Technol 2018; 46:114-122	
Valenta 2017		PET-measured longitudinal flow gradient correlates with invasive fractional flow reserve in CAD patients European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (2017) 18, 538-548	

Cullom 2013	Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: A comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole J Nucl Cardiol 2013;20:76-83
Memmott 2018	Impact of pharmacological stress agent on patient motion during rubidium-82 myocardial perfusion PET/CT J Nucl Cardiol 2018;25:1286-95.
Koenders 2019	Impact of regadenoson-induced myocardial creep on dynamic Rubidium-82 PET myocardial blood flow quantification J Nucl Cardiol 2019;26:719-28
Cremer 2015	Septal Perfusion Abnormalities Are Common in Regadenoson SPECT My ocardial Perfusion Imaging (MPI) but not PET MPI in Patients with Left Bundle Branch Block (LBBB) JACC March 17, 2015 Volume 65, Issue 10S
Lazarus 2020	Regadenoson versus dipyridamole hyperaemia for cardiac PET imaging. JACC: Cardiovascular Imaging 2015; 8 (4): 438-47
심장자기공명(CMR) 영상	
Romano 2020	Prognostic Implications of Blunted Feature-Tracking Global Longitudinal Strain During Vasodilator Cardiovascular Magnetic Resonance Stress Imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Jan;13(1 Pt 1):58-65.
Bohnen 2019	Stress T1- mapping cardiovascular magnetic resonance imaging and inducible myocardial ischemia. Clin Res Cardiol. 2019 Aug;108(8):909-20
Ta 2018	Fully quantitative pixel-wise analysis of cardiovascular magnetic resonance perfusion improves discrimination of dark rim artifact from perfusion defects associated with epicardial coronary stenosis. J Cardiovasc Magn Reson. 2018 Mar 8;20(1):16.
Zorach 2018	Quantitative cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging identifies reduced flow reserve in microvascular coronary artery disease Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (2018) 20:14
Beiging 2017	Rapid rest/stress regadenoson ungated perfusion CMR for detection of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiovasc Imaging. 2017 Nov;33(11):1781-8.
Patel 2016	Role of Perfusion at Rest in the Diagnosis of Myocardial Infarction Using Vasodilator Stress Cardiovascular Magnetic Resonance. Am J Cardiol. 2016 Apr 1;117(7):1072-7.
Abbasi 2014	Risk stratification by regadenoson stress magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol. 2014 Oct 15;114(8):1198-203
Hojjati 2014	Assessment of perfusion and wall-motion abnormalities and transient ischemic dilation in regadenoson stress cardiac magnetic resonance perfusion imaging. Int J Cardiovasc Imaging. 2014 Jun;30(5):949-57.
Dandekar 2014	Assessment of global myocardial perfusion reserve using cardiovascular magnetic resonance of coronary sinus flow at 3 Tesla. J Cardiovasc Magn Reson. 2014 Mar 27;16(1):24
Freed 2013	Prognostic value of normal regadenoson stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2013 Dec 21;15(1):108
Reddy 2013	Exploratory use of cardiovascular magnetic resonance imaging in liver transplantation: a one-stop shop for preoperative cardiohepatic evaluation. Transplantation. 2013 Nov 15;96(9):827-33
Bhave 2012	Considerations when measuring myocardial perfusion reserve by cardiovascular magnetic resonance using regadenoson. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 Dec 28;14(1):89
Dibella 2012	The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: a quantitative magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Aug;28(6):1435-44
McGraw 2016	Impact of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging on Clinical Care. Am J Cardiol. 2016 Sep 15;118(6):924-929
Thomas 2017	Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Dec 4;19(1):96
Vasu 2013	Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2013 Sep 24;15(1):85
Tarroni 2012	Myocardial perfusion: near-automated evaluation from contrast-enhanced MR images obtained at rest and during vasodilator stress. Radiology. 2012 Nov;265(2):576-83
Rief 2018	Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial. Radiology. 2018 Feb;286(2):461-70.
Oleksiak 2020	Regadenoson dynamic computed tomography myocardial perfusion using low-dose protocol for evaluation of the ischemic burden. ULYSSES study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020 Sep-Oct;14(5):428-36
Kazmirczak 2019	Safety and prognostic value of regadenoson stress cardiovascular magnetic resonance imaging in heart transplant recipients. J Cardiovasc Magn Reson. 2019 Jan 24;21(1):9

Uhlig et al 2019	Diagnostic performance of Stress perfusion cardiac magnetic resornance for the detection of functionally signficant coronary artery disease : a systematic review of meta-analysis Eur Radiol 2019;29:2322-2330
Nguyen et al 2014	Safety and tolerability of regadenoson CMR Cardiovascular Imaging (214) 15,753-760
§ 컴퓨터 단층촬영(CT) 심근관류	
3606-CL-2001	A Phase 2, Open-Label, Randomized, Cross-Over Study of Regadenoson in Subjects Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging by Multidetector Computed Tomography (MDCT) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) (2011.04~2012.07)
Patel 2019	Hemodynamic impactof coronary stenosis using computed tomography: comparison between noninvasive fractional flow reserve and 3D fusion of coronary angiography with stress myocardial perfusion. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 Sep;35(9):1733-43
Balaney 2019	Improved visualization of the coronary arteries using motion correction during vasodilator stress CT myocardial perfusion imaging. Eur J Radiol. 2019 May;114:1-5
Mor-Avi 2018	Fusion of Three-Dimensional Echocardiographic Regional Myocardial Strain with Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Evaluation of the Hemodynamic Impact of Coronary Stenosis in Patients with Chest Pain. J Am Soc Echocardiogr. 2018 Jun;31(6):664-673.
Maffessanti 2017	Non-invasive assessment of the haemodynamic significance of coronary stenosis using fusion of cardiac computed tomography and 3D echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Jun 1;18(6):670-80
Mor-Avi 2016	Three-dimensional quantification of myocardial perfusion during regadenoson stress computed tomography. Eur J Radiol. 2016 May;85(5):885-92
Baxa 2015	Regadenoson-Stress Dynamic Myocardial Perfusion Improves Diagnostic Performance of CT Angiography in Assessment of Intermediate Coronary Artery Stenosis in Asymptomatic Patients. Biomed Res Int. 2015;2015:105629
Cury 2015 * 3606-CL-2001 와 동일임상	Regadenoson-stress myocardial CT perfusion and single-photon emission CT: rationale, design, and acquisition methods of a prospective, multicenter, multivendor comparison. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 Jan-Feb;8(1):2-12
De Cecco 2014	Incremental value of pharmacological stress cardiac dual-energy CT over coronary CT angiography alone for the assessment of coronary artery disease in a high-risk population. AJR Am J Roentgenol. 2014 Jul;203(1):W70-7
Bhave 2014	Analysis of myocardial perfusion from vasodilator stress computed tomography: does improvement in image quality by iterative reconstruction lead to improved diagnostic accuracy? J Cardiovasc Comput Tomogr. 2014 May-Jun;8(3):238-45
Patel 2011	Detection of myocardial perfusion abnormalities using ultra-low radiation dose regadenoson stress multidetector computed tomography. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011 Jul-Aug;5(4):247-54
Rief 2018 * 중복	Coronary Artery Disease: Analysis of Diagnostic Performance of CT Perfusion and MR Perfusion Imaging in Comparison with Quantitative Coronary Angiography and SPECT-Multicenter Prospective Trial. Radiology. 2018 Feb;286(2):461-70.
Oleksiak 2020 * 중복	Regadenoson dynamic computed tomography myocardial perfusion using low-dose protocol for evaluation of the ischemic burden. ULYSSES study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2020 Sep-Oct;14(5):428-36

6.3. 생물약제학시험 : 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약 (CVT5111)

- **(내약성)** 건강한 성인에서 MTD는 앙와위에서 20 ug/kg 였고, 기립상태에서는 10ug/kg 였음
- **(약동학)** IV bolus 투여 후 최대농도에 빠르게 도달했으며(T_{max} 약 1~ 4분) 이후 혈중농도는 다중 지수 감소를 나타냈음. 3-구획 모형이 Cmax 이후 레가데노손의 혈장농도 감소의 시간 경과를 가장 잘 설명함(초기 반감기 2-4분, 중간반감기 약 30분, 소실 반감기 약 2시간). 분포 초기에 레가데노손의 혈장농도는 5분 이내 최고 농도의 50%미만으로 감소함. 용량범위 0.3~30 μg/kg에서 C_{max}와 AUC는 일반적으로 용량에 비례하여 증가하였음. 소실반감기는 약 2시간이었고 용량과 무관했음. CL 추정치는 30ug/kg에서 약간 증가했으나, 0.3~20ug/kg 범위에서는 뚜렷한 변화 경향을 보이지 않았음. 신장배설은 투여량과 관계없었고, 평균 57%였음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- (체중) 집단 약동학 결과 레가데노손의 청소율은 체중 증가에 따라 증가하는 것으로 나타났음
- (연령, 성별, 인종) 집단 약동학 레가데노손의 약동학에 미치는 영향은 미미한 것으로 나타났음
- (신기능 장애) 신기능 장애 환자 18명과 건강한 자원자 6명을 대상으로 레가데노손의 약동학을 평가한 결과 경증(CLcr 50~<80mL/min), 중등도(CLcr 30~<50mL/min), 중증(CLcr < 30mL/min) 신기능 장애 환자에서 건강한 자원자(CLcr ≥ 80mL/min)에 비해 미변화체로 소변을 통해 배설되는 비율과 신청소율이 감소하였으며, 이에 따라 소실 반감기와 AUC가 증가하였음. 최대 혈장 농도(Cmax)와 분포용적은 군 간 유사하였음. 투여 후 초기 시점의 혈장 농도-시간 프로파일은 유의하게 변화하지 않았음
- (간장애) 별도 약리시험은 실시되지 않았음. 제3상 임상시험 2건(CVT 5131과 CVT5135)의 약동학에 대한 사후 분석 결과, 간 기능 이상을 시사하는 검사실 수치(트랜스아미나제 2.5배 상승 또는 혈청 빌리루빈이나 프로트롬빈 시간의 1.5배 상승)를 보인 소수의 환자(27명)에서 레가데노손의 약동학은 영향을 받지 않는 것으로 나타났음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK : 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 1상 2건(CVT5111, 5112) 및 3상 2건(5121, 5131, 5132)에 총 1394명의 데이터가 집단 약동학 분석에 사용되었으며, 레가덴노손 PK 매개 변수에 대한 공변량 요인(성별, 연령, 인종, 체중, BMI BSA, 크레아티닌 청소율)의 영향을 평가하였음.
- PK매개변수에 영향을 미치는 공변량은 신체크기(체중 및 BMI), 사구체 여과율(eGFR), 아시아 인종이었음. 모형에 다른 요인을 포함시켰을 때, PK 매개 변수에 대해 성별 차이는 없었고, 연령 차이는 적었음
  - 신체크기(체중 및 BMI)는 클리어런스 및 분포 모두에 영향을 미쳐 신체 크기가 작은 환자에서 노출(AUC0-last, Cmax)가 높을 것으로 추정되었음
  - 사구체여과율(eGFR)이 낮은 환자에서 클리어런스가 낮고 AUC가 높을 것으로 추정되었음(크레아티닌 청소율 값이 120, 80, 40 및 20 ml/min 인 일반적인 대상자에서 CL은 39.4, 28.7, 17.8, 12.4 L/h으로 추정)
  - 아시아인 대상자에서 클리어런스는 일반(백인) 보다 낮았고, 약 22.1%(95% CI 14.9~29.5) 더 높은 노출이 추정되었지만, 임상적으로 의미있는 노출 차이는 아니었음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 건강한 사람과 환자에서 심박수, 혈압 및 심전도(CVT5111)
  - (심박수) 심박수는 투여 후 1~2분 내 현저한 증가가 관찰되며, 일시적이었으나, 정도 및 지속시간은 용량 증가에 따라 증가하였음
  - (혈압) SBP의 일시적이고 유의미한 감소가 나타났음
  - (심전도) QTc의 약물관련 변화는 관찰되지 않았음. T파 진폭의 감소는 혈장농도 1~50ng/mL 범위에서 용량의존적으로 나타났으며, 최대 감소는 평균적으로 2mm 또는 베이스라인 대비 40% 수준이었음. T파 진폭의 감소는 레가데노손에 의한 A2A-AdoR 의 자극에 의한 교감신경계의 활성화로 인한 것으로 예상됨
- 건강한 성인에서 경구투여한 카페인이 레가데노손의 약력학에 미치는 영향(CVT5123)
  - 스캔 2시간 전 카페인 200mg를 경구투여 후 PET 영상으로 심근혈류(MBF) 및 관상동맥혈류예비력(CFR)을 평가한 결과 카페인에 의한 영향을 배제할 수는 없었음.
  - 카페인은 레가데노손에 의한 심박수 증가를 약화시켰으며 수축기 및 이완기 혈압에 대한 영향은 없었음.

- 관상동맥 카테터 삽입이 필요한 환자에서 PD 및 PK/PD(CVT5121)
  - (관류속도) 400 ug 및 500ug 용량에서 최대혈류속도(APV) 증가에 대한 기대 수준(최소 2분 이상 베이스라인 대비 2배 증가)이상의 변화가 대상자에 걸쳐 일관적이게 나타남. 300 ug 이상의 용량에서 베이스라인의 2배 이상 APV 증가가 2분 이상 지속되었고, 300, 400, 500 ug의 용량에서 베이스라인의 2.5배 이상 증가는 각 1.33, 2.79, 2.85분 동안 지속되었음. 400ug 이상의 용량에서 평균 APV 증가는 투여 후 빠른속도로 일어나 일반적으로 30초 이내에 최대치의 85%에 도달하고, 2분 이내에 최대치(베이스라인의 3.1배)에 도달하고 10분 이내에 베이스라인의 2배 미만으로 감소함
  - (아미노필린의 영향) 아미노필린의 투여는 레가데노손의 A_{2A}-AdoR 매개 관상동맥 혈관확장을 길항하였음. 레가데노손 400 ug iv bolus 단회 투여 1분 후 아미노필린 투여(100mg, 1분간 iv 투여) 시 레가데노손의 APV 2배 이상 상승 지속시간인 1/10 수준으로 감소시켰고, 약 2분 이내에 기저치 수준으로 돌아갔음
  - (심박수) 레가데노손 투여 후 최대 1~2분에 최대에 심박수에 도달하였고, 심박수의 증가는 용량 비례적이었으며, 400ug 용량에서 평균 20 bpm 증가가 관찰되었음.
  - (심전도) QT 간격은 투여용량 범위(30~500ug)에서 -11 msec~-35 msec으로 용량 비례적 감소를 보였음. 평균 QTcF 간격은 투여 후 1분에 베이스라인 대비 증가(400ug 투여 시 평균 최대 34msec 증가)한 후 2~3분에 베이스라인으로 회복되었음. 심박수의 증가를 감안할 때 QTcF 의 일시적인 증가는 심박수의 급격한 변화에 따른 QT 간격 적응 지연으로부터 기인한 것일 수 있음(QT hysteresis)
- 기관지 수축반응에 대한 영향(CVT5124, 5125)
  - 경증 및 중등도 천식환자에서 위약과 비교할 때 레가데노손과 관련된 FEV_1 의 15% 초과 감소로 정의되는 기관지 수축 발생률의 유의한 차이는 없었음. COPD 환자에 대한 120분 간의 평가에서 FEV_1, 산소포화도의 위약 대비 유의미한 변화는 없었음. 120분간 베이스라인 대비 FEV1의 15% 초과 감소로 정의된 기관지 수축 반응 발생의 군간 차이는 유의하지 않았고(Regadenoson 6명/49명; 위약 3명/49명, p=0.31) 최저 FEV_1 이 20% 초과 또는 30% 초과인 환자는 위약군에서 더 많이 발생하였으며, 대부분 임상적인 반응(인후긴장 외 폐 AE, 활력징후 변화, 폐신체검사 변화, 산소포화도 변화)을 동반하지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

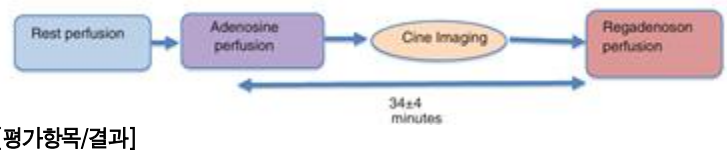
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
§ Efficacy : SPECT MPI								
A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial to Evaulation the Safety of Regadenoson During Pharmacological Submaximal Exercise Stress Testing								
2상	[CVT5126]	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	**[대상환자]** 임상적으로 MPI가 필요한 환자로 최대하 운동부하트레드밀검사(submaximal ETT) 수행이 가능할 것으로 예상되는 자 60명 * 레가데노손 39명, 위약 21명 **[투여용량]** - 레가데노손 400ug/5ml, 운동시작 후 1.5분 ±10초에 IV bolus(10초 이내), 투여 즉시 5mL NS로 flush - 레가데노손의 위약 - 아데노신 140 ug/kg/분, IV infusion * 방사성 핵종 : (Protocol #1) ^{201}Tl 및 ^{99m}Tc-sestamibi 또는 (Protocol #2) ^{99m}Tc-sestamibi					

			[평가항목] (일차) 안전성 : BP, 심전도, AE (이차) adenosine-supine MPI와 regadenoson submaximal ETT 심근관류영상 비교 평가 **[결과]** - (안전성) 레가데노손 투여 후 10% 이상에서 보고된 AE 는 호흡곤란, 두통, ST 분절 감소, 어지러움, 홍조, 흉부 불편감 이었음. 레가데노손 투여 시 중증 이상반응은 없었고, 중대한 이상반응으로 인한 시험 중단은 없었음. 레가데노손 투여 시 앙와위 아데노신 대비 더 큰 HR 상승이 나타났고, 증상성 저혈압은 나타나지 않았으나, 부정맥이 2명에서 보고되었음(상심실성 빈백, 심실성 부정맥 및 빈맥) ECG 간격의 군간 차이는 없었고, 레가데노손 군에서 2도 이상 방실차단은 발생하지 않았음 - (유효성) Adenosin-supine MPI 대비 Regadenoson-submaximal ETT 의 영상품질 향상이 관찰됨
A Pilot Study to Compare CVT-3146 Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging to Adenosine Imaging and to Assess the Safety and Tolerability of CVT-3146 Used Conjointly with Radionucleodes			
2상	[CVT5122]	공개, 다기관, 예비시험 (용량결정)	**[대상환자]** 아데노신 약물부하 SPECT MPI를 통해 허혈이 확인된 LVEF ≧35 %인 18세 이상 성인 36명 * (목표) 최소 36명 ~최대 72명, (투여) 36명, (FAS) 35 명 * 레가데노손 400 ug, 500ug 1: 1 배정(각 군 18명) * 아데노신 스캔은 레가데노손 스캔 2일전 ~ 30일 이내 수행 **[투여용량]** 레가데노손 400ug/5ml 또는 500 ug/mL, IV bolus(10초 이내), 말초정맥 카테터로 투여 후 즉시 5mL NS로 flush **[평가항목]** ▪ 유효성 : SPECT MPI 영상(17 segment model)의 전문가 판독결과 (일차) 허혈 범주(무/판정불가/유)에 대한 판독 결과에 대한 초기 아데노신 스캔과의 일치도 (이차) 진단적 카테고리(정상/가역적/고정적 결손)의 합일, 허혈의 크기(없음/소/중/대), 중증도(SSS, 결손 위치. 부하영상의 질) 비교 평가 ▪ 안전성 : AE, 실험실 결과, 활력징후, 심전도 **[결과]** ▪ 유효성 : 허혈 범주에 대한 합일 비교에서 아데노신 스캔 합의결과(consensus review)와의 일치율은 400ug 89%(16/18명), 500ug 82%(14/17명) 이었고, 독립적 평가결과의 중간값에 기초한 일치율은 각각 89%(400ug), 76%(500ug)이었음 ▪ 안전성 : 안전성 프로파일은 용량간 유사하였으나, 400ug에 대한 내약성이 더 좋았고, 이상반응 발생률이 대체적으로 낮았음 이후 레가데노손 약물부하 SPECT MPI 임상시험의 용량을 400ug으로 결정함
A PhaseIII, Randomized, Double-Blind Study of Intravenous CVT-3146 vs Adenoscan® in patients Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging			
3상	[CVT5131]	무작위배정, 이중눈가림, 이중위약다기관	**[대상환자]** 18세 이상의 약물부하 SPECT MPI가 임상적으로 필요한 환자 1246명 (2:1 배정) **[투여용량/투여기간]** - 레가데노손 (또는 위약) 400ug/5ml, IV bolus(10초 이내), 말초정맥 카테터로 투여 후 즉시 5mL NS로 flush - 아데노신 (또는 위약) 140 ug/kg/분, IV infusion **[평가항목]** ▪ 유효성 (1차) 맹검된 세명의 독립적 전문가의 판독을 통해 결정된 가역적 결손을 가지는 segment 수(중앙값)에 기반한 허혈 범주에 대한 일치(agreement) 평가 * 초기아데노신 스캔과의 일치 강도와 비교할 때 레가데노손 영상의 일치 강도가 아데노신 영상의 일치 강도 대비 비열등함(비열등성 한계 95% CI의 하한 -1.333(13⅓%))을 입증 ▪ 약동학 및 안전성 평가 **[결과]** ▪ 유효성 - (일차) 초기 아데노신 스캔과 무작위배정 스캔 일치율에 대해 아데노신은 0.61, 레가데노손은 0.62 였고 군간 차이는 0.01 ±0.04(95% CI -0.075, 0.092)로 하한이 비열등성 마진인 -0.1333 이내임을 입증함 ▪ 안전성 이상반응 발생율은 아데노신(86.4%)과 레가데노손(79.8%)이 유사하였고 안전성의 군간 차이는 없었음

<table>
<tr><td colspan="4">A PhaseIII, Randomized, Double-Blind Study of Intravenous CVT-3146 vs Adenoscan® in patients Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>[CVT5132]</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 이중위약다기관</td><td>[대상환자] 18세 이상의 약물부하 SPECT MPI가 임상적으로 적절한 환자 787명

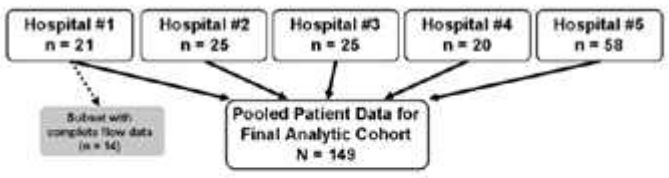
[투여용량]
- 레가데노손 (또는 위약) 400ug/5ml, IV bolus(10초 이내), 말초정맥 카테터로 투여 후 즉시 5mL NS로 flush
- 아데노신 (또는 위약) 140 ug/kg/분, IV infusion

[평가항목]
▪ 유효성
(1차) 맹검된 세명의 독립적 전문가의 판독을 통해 결정된 가역적 결손을 가지는 segment 수(중앙값)에 기반한 허혈 범주에 대한 일치(agreement) 평가
* 초기아데노신 스캔과의 일치 강도와 비교할 때 레가데노손 영상의 일치 강도가 아데노신 영상의 일치 강도 대비 비열등함(비열등성 한계 95% CI의 하한 -1.333(13⅓%))을 입증
▪ 약동학 및 안전성 평가

[결과]
▪ 유효성
- (일차) 초기 아데노신 스캔과 무작위배정 스캔 일치율에 대해 아데노신은 0.64, 레가데노손은 0.63였으며, 군간 차이는 -0.01 ±0.05(95% CI -0.112, 0.087) 로 하한이 비열등성 마진인 -0.1333 이내로 비열등성을 입증하였음
▪ 안전성
아상반응 발생율은 아데노신(78.7%)과 레가데노손 79.1%)이 유사하였고, 안전성의 군간 차이는 없었음</td></tr>
<tr><td colspan="4">§ Efficacy : PET MPI</td></tr>
<tr><td colspan="4">Regadenoson pharmacologic rubidium-82 PET: A comparison of quantitative perfusion and function to dipyridamole</td></tr>
<tr><td>-</td><td>Cullom et al 2013</td><td>전향적, 단일기관, 대조연구</td><td>[목적] 레가데노손 부하 프로토콜의 ^{82}RbCl PET 관류 평가에 대한 적합성을 디피리다몰 PET 스캔 영상과 비교하여 평가
[대상자] 32명 (남성 23명)
* 26명: ^{82}RbCl을 이용한 디피리다몰 부하 PET/CT 스캔에서 가역적인 관류 결함이 확인된 환자
* 6명: Diamond and Forrester 추정 CAD 사전 확률이 < 5% 기준을 충족하는 환자
[투여방법]
레가데노손 : 400ug/5mL, iv bolus(10초) → 5ml NS, Flush
디피리다몰 : 0.57 mg/kg, iv infusion(4분)
* 조영제 : ^{82}RbCl
[평가항목/결과]
▪ 유효성
- 디피리다몰 PET/CT 스캔과 레가데노손 PET/CT 스캔 간 심근관류를 시각적/정량적 비교 평가
▪ 주요 결과
- 시각적 평가에서 30/32개의 이미지 쌍에서 두 가지 약물 사이에 가역적인 결함이 있는 구간 수에 차이가 없었음.
- 정량적 평가에서 SSS는 디피리다몰군에서 12.9 ± 7.0, regadenoson 그룹에서 14.1 ± 6.4 (P = 0.23), SDS는 각각 7.0 ± 6.8과 7.6 ± 6.2 (P = 0.40)로 군간 차이가 없었음
- 모든 쌍별 평가에서는 레가데노손과 디피리다몰 간에 높은 양의 상관관계를 보였음.</td></tr>
<tr><td colspan="4">§ Efficacy : 약물부하 CMR MPI</td></tr>
<tr><td colspan="4">The effect of obesity on regadenoson-induced myocardial hyperemia: a quantitative magnetic resonance imaging study</td></tr>
<tr><td>-</td><td>[DiBella 2012]</td><td>전향적, 단일기관,비교연구</td><td>[목적] 레가데노손의 관상동맥 확장유도를 아데노신과 비교하고, MRI 중 레가데노손의 사용 적합성을 평가
[대상자] 30명 * 참가자의 43% 는 비만이었고, 25%는 하나 이상의 CAD 위험요소를 가지고 있음
[투여방법]
레가데노손 : 400ug/5ml, iv bolus(10초) → 5ml NS Flush
아데노신 : 140 ug/kg/min, iv infusion(6분)
* 스캐너 : 3T MRI
* 조영제 Gd-BOPTA 0.02mmol/kg(휴식), 0.03mmol/kg(아데노신, 레가데노손 부하)
 

[평가항목/결과]
▪ 유효성</td></tr>
</table>

			- 심근 시간-강도 곡선에서 최대 상승 기울기 분석 - 심근관류예비력(MPR) 값 비교 평가 - 비만과 비비만 그룹 간 MPR(심근관류보유율) 값의 차이 분석 ▪ **주요 결과** - 두 약물의 심근 시간-강도 곡선에서의 기울기 변화는 매우 유사하였음(y = 1.1x + 0.03, r = 0.9). - 평균 심근관류예비력(MPR)은 아데노신에서 2.3 ± 0.6, 레가데노손에서 2.4 ± 0.9로 차이는 없었으며 (p = 0.14), 두 약물 간 MPR 값의 일치도는 높았음(y = 1.1x - 0.06, r = 0.7). - BMI가 증가할수록 MPR값은 낮아졌음
Effects of adenosine and regadenoson on hemodynamics measured using cardiovascular magnetic resonance imaging			
2상	Thomas et al 2017	전향적 단일기관, 비교	**[목적]** 혈관확장제가 CMR 유도 심실 부피와 기능에 미치는 영향 평가 **[대상자]** 건강인 25명 **[투여방법]** 아데노신과 레가데노손 연속 투여 아데노신 : 140 ug/kg/min, iv infusion(6분) 레가데노손 : 400 ug iv bolus(10초) → Flush 5ml NS * 스캐너 : 1.5T MRI * 조영제 Gd-BOPTA 0.02mmol/kg(휴식), 0.03mmol/kg(아데노신, 레가데노손 부하) **[평가항목/결과]** ▪ **유효성** - 혈역학적 반응, 양측 심실 부피 및 박출률 ▪ **결과** - (심박수) 아데노신과 레가데노손 모두 투여 직후 심박수는 급격히 증가하였으나, 레가데노손의 상승 상태 유지 시간이 더 길었음(p=0.0015) - (좌심실박출률) 두 약물은 모두 LVEF 증가시켰고(0<0.0001),레가데노손의 LVEF 가 증가된 상태를 유지 시간이 더 길었음(15분 후 평균 4.2±1.3% 증가) - (심실부피) 15분 후 레가데노손이 좌심실 이완기 부피(LVEDVi)와 좌심실 수축기 부피(LVESVi) 모두 비슷한 크기로 감소시킨 반면, 아데노신은 15분 후 LVESVi가 베이스라인으로 회복되었고, LVEDVi는 베이스라인 이하를 유지하였음(p = 0.52).
Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance			
-	[Vasu 2013]	전향적, 단일기관, 대조	**[목적]** 심혈관 CMR을 사용하여 세 가지 혈관확장제(아데노신, 디피리다몰, 레가데노손)의 상대적인 효능을 평가하고, 스트레스 및 안정 상태에서의 심근 관류를 정량화 **[대상자]** 건강한 자원자 50명 (Framingham 위험 점수 < 1%) **[투여방법]** - 아데노신 : 140 ug/kg/min, iv infusion(5-6분) - 레가데노손 : 400 ug iv bolus(10초) → NS 10ml Flush - 디피리다몰 :0.56 mg/kg, iv infusion(4분) * 스캐너 : 1.5T MRI * 조영제 Gd-DTPA 0.05mmol/kg **[평가항목]** ▪ **유효성** - Contrained deconvolution 정량 모델로 산출한 심근혈류(MBF) 와 심근 관류 예비력(MPR) ▪ **결과** - 심박수로 보정한 부하 MBF는 레가데노손과 아데노신 사이에 차이가 없었지만, 레가데노손과 디피리다몰 사이에는 차이가 있었음(37.8±6 vs. 32.6±5 μl/sec/g, p=0.03). - 심박수를 보정한 후 MPR에서 레가데노손과 아데노신의 차이는 없었지만(2.04±0.34 vs. 2.12±0.27, p=NS), 레가데노손과 디피리다몰, 아데노신과 디피리다몰 간 차이가 있었음(각각 p=0.07, p=0.01).
§ Efficacy : 약물부하 CT MPI			
A Phase 2, Open-Label, Randomized, Cross-Over Study of Regadenoson in Subjects Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging by Multidetector Computed Tomography (MDCT) and Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)			
-	[3606-CL-2001]	다기관, 공개, 무작위배정 교차 시험	**[대상자]** 전형적 협심증 환자 124명 순서군 / 대상자수(명) seq 1. SPECT-MDCT / 63명 seq 2. MDCT-SPECT / 61명 **[투여방법]** * SPECT MPI와 동일한 용법용량으로 투여 레가데노손 400 ug/5ml, 10 초간 bolus injection (투여 간격 1~3일)

			* SPECT : 99mTc – sestamibi (82.1%) or – tetrofosmin (17.9%) * CTP : contrast solution 사용 **[평가항목/결과]** **▪ 유효성** – (일차) 가역적 결손 수로 정의되는 허혈 존재에 대한 SPECT 과 CTP 간 일치율 * 가역적 결함 개수 범주: 0-1, ≥2 – (이차) 영상품질, 주요관상동맥에서 가역적 결함 비교/고정관류결합 존재 비교/위음성 비교 **▪ 안전성 : AE 등** **▪ 주요 결과** – SPECT MPI와 MDCT의 허혈 존재에 대한 일치율은 0.87±0.051(0.77~0.97)으로 사전에 정의한 비열등성 마진 0.15%을 만족하였음 – SPECT MPI 결과를 기준으로 할때 CTP의 특이도(specificity)는 84%, 민감도(sensitivity)는 90% – 안전성 프로파일 및 발생률의 군간차이는 관찰되지 않았으며 SPECT MPI의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음
§ Efficacy : FFR 측정			
Comparison of Regadenoson(RAPISCAN®) and Central Intravenous Adenosine for Mearsurement of Fractional Flow Reserve * [Van Nunen 2015] Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement 과 동일임상			
–	[06091 2001]	단일기관, 무작위배정, 활성대조, 전향적	**[대상환자]** 관상동맥의 근위부 또는 중간부 병변에 대한 진단 또는 중재적 시술을 목적으로 침습적 FFR 측정이 계획된 18~80세 환자 100명 (4그룹 각 25명) **[투여용량]** 시험약 : 레가데노손 400ug/5mL, 중심정맥 또는 말초정맥 bolus, NS 10ml Flush 대조약 : 아데노신 140ug/kg/min, 중심정맥 infusion * 아데노신 및 레가데노손을 각각 2번씩 투여, 전체 검사시간은 20분 이내 **[평가변수/결과]** **▪ 유효성** – (일차) FFRado와 FFRrega 의 일치 한계(limits of agreement) 추정 * 일치한계 범위 -0.04~0.04 **▪ 안전성 :** AE, 활력징후 심전도 등 **▪ 결과** **<유효성>** – 1차 아데노신 FFR과 1차 레가데노손 FFR 간 평균값(SD)이 일치하였음. * mean difference(SD) = 0.00(0.001) **– 환자별 데이터 비교 결과** * 레가데노손(중심 or 말초) vs 아데노신 Pearson's r=0.983(p<0.001), 매우 강한 양의 상관성 * Bland-Altman 일치율 : mean은 0에 수렴하였고, SD는 매우 작았으며, 대부분의 관찰값은 LoA 범위 내 포함되었음 – 레가데노손 중심정맥 및 말초정맥 간 FFR 은 차이가 없었고, 충혈 효과와 혈역학적 효과도 동일했음 <안전성> – 레가데노손과 아데노신 간 안전성의 유의한 차이는 없었음
Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory * Cardiovascular Revacularization Medicine(2015)			
–	[Stolker 2015]	통합분석	[목적] 분획혈류예비력(FFR, fractional flow reserve) 측정 시 관상동맥 혈류 증가 목적으로 사용되는 표준 약물인 아데노신 대비 레가데노손의 안전성 및 유효성에 대한 다기관 연구 결과의 통합 분석 [대상자] 분획혈류예비력(FFR, fractional flow reserve)를 측정한 환자 149명 – 5개 병원 자료 통합분석 * 2개 병원(Saint Louis Univ. Univ of Florida health-Jacksonvile) 전향적, 공개 평가 및 단일 병원의 발표문헌 3건(Nari et al 2011. Arumugham et al. 2013, Prasad et al 2014)  Fig. 1. Inclusion of hospital sites in the pooled analysis. Patient-level demographic and fractional flow reserve data were available from all 5 hospitals, and 1 hospital collected simultaneous coronary flow data in a subset of patients. [임상시험용의약품 및 투여방법]

			· 아데노신 (Adenoscan): 140 ug/kg/min, iv infusion (한 병원에서는 175 ug/kg/min) · 레가데노손 (Lexiscan) : 400 ug, iv bolus(10초), 5ml NS flush * 아데노신 투여 이후 혈류학 데이터가 베이스라인의 15% 이내로 회복되면, 레가데노손 투여로 진행 - 프로토콜 : 5개의 연구에서 대체로 유사하였으나, 협착 중등도에 대한 정의(40-70% vs 50-70% vs 50-80%), 데이터 수집 빈도(매 20, 30, 60초 간격) 및 아데노신과 레가데노손 간 휴약기(5분~10분 사이)의 차이가 있었으며, 아데노신 투여용량이 한 병원에서 높았음 ▪ **결과** - 아데노신-FFR과 레가데노손-FFR의 평균값은 매우 유사함 (0.82±0.10, 0.82±0.10, p=0.93) - 아데노신 FFR과 레가데노손 FFR은 선형 회귀 분석시 r=0.96, R2=0.92 으로 높은 상관성을 보임 - 두 약물 간 FFR의 진단결과 불일치(cut off 0.80)는 낮았음(149명 중 4명) - 42%의 환자에서 모니터링 중 무증상이었고 군간 차이는 없었음(42% ado vs 44% reg, p=0.73)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. SPECT MPI

6.5.2.1.1. [CVT5131] A PhaseⅢ, Randomized, Double-Blind Study of Intravenous CVT-3146 vs Adenoscan® in patients Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging (2003.10.28.-2006.08.29.)

- 시험 설계

- 임상적으로 약물부하 MPI가 요구되는 18세 이상의 관상동맥질환 의심 환자 또는 진단된 환자를 대상으로 하였음. 운동 없이 아데노신(140 ug/kg/분)을 6분간 정맥주입하여 게이티드 SPECT 이미징 프로토콜을 이용한 초기 아데노신 부하 영상 획득 후 2:1로 레가데노손군과 아데노신군으로 무작위배정 하였으며, 이중눈가림 상태에서 레가데노손 또는 아데노신 스캔을 진행함. 영상 판독은 코어이미징랩이 주관하였으며 3명의 판독자가 독립적으로 눈가림 판독을 진행하였음. 1차 평가변수는 17-분절의 가역적 결손 범주(0-1, 2-4, ≥5)의 일치율이었으며 코어이미징랩은 초기 아데노신 연구를 기초로 가역적 결손 범주별 무작위 배정된 환자수를 지속적으로 모니터링하여 각 범주에 최소 100명의 환자가 무작위배정되거나, 1200명의 환자가 무작위배정될 때까지 등록을 지속하였음

- 시험 모집단

- 2536명의 환자가 등록되어 이중 2446명이 초기 아데노신 스캔을 받았고, 초기 아데노신 스캔 결과로 총 1231명의 환자가 레가데노손군(820명)과 아데노신군(411명)에 약 2:1로 무작위배정되었음. 무작위배정 전 탈락의 주요 사유는 추가적 기준 미충족(980명), 자발적 철회(105명) 및 이상반응(39명) 등이었음. 1231명 중 20명(레가데노손 12명, 아데노신 8명)이 시험을 조기중단하여 총 1211명(레가데노손 808명, 아데노신 403명)이 시험을 완료하였음. 조기중단 사유는 iv infilation(2명) 및 무작위스캔 후 1~2시간의 연구 과정 미완료(18명)이었음
- 유효성의 일차분석은 RAS(Restricted analysis set, 무작위배정이 종료된 후 등록된 환자로서 초기 아데노신 스캔에서 가역적 결함이 0-1개 분절로 평가된 경우를 제외)를 대상으로 하였음
- 전반적인 인구학적 특성은 군간 유사하였음. 연령(평균±SD)은 레가데노손 및 아데노신 각각 67±10.7세 및 68±10.8세였고 평균적으로 과체중이었으며(BMI 평균 29kg/m2), 남성이 73%, 코카시안이 73%으로 유사하였음. 심혈관계 병력의 종류 및 비율에 대해 레가데노손 및 아데노신군의 심혈관계 병력은 전반적으로 유사하였음. 가장 높은 빈도로 보고된 병력은 CAD였고, 그 외 고혈압, 협심증, 관상동맥우회로이식술(CABG)/경피적관상동맥확장술(PTCA)/관상동맥스텐트술, 심근경색, 부정맥 순이었음.

- 유효성 평가 결과

- 일차 평가변수인 초기 아데노신 스캔과 무작위 스캔의 허혈 크기에 대한 일치율에 대해 레가데노손 스캔은 아데노신 스캔에 비해 비열등함을 입증하였음. 세명의 판독 결과의 가역적 결손 개수의 중앙값을 사용하여 초기 아데노신 스캔과 무작위 스캔 건 허혈 크기 범주에 대한 평균 일치율은 아데노신-아데노신 스캔군에서

0.61±0.03, 아데노신-레가데노손 스캔군에서 0.62±0.02 였으며, 군간 비율의 차이는 0.01±0.04(95% CI －0.075, 0.092)로 95% 신뢰구간의 하한값이 비열등성 마진 －0.133(-13*1/3%) 이내를 만족시켰음

- 안전성 : 통합분석 결과 참조

6.5.2.1.2. [CVT5132] A PhaseⅢ, Randomized, Double-Blind Study of Intravenous CVT-3146 vs Adenoscan® in patients Undergoing Stress Myocardial Perfusion Imaging (2003.10.28.-2006.08.29.)

- 시험 설계 : [CVT5131] 임상시험과 동일한 임상설계임. 다만, 대상자 수의 차이가 있었음. [CVT5131]이 각 범주에 최소 100명의 환자를 보장하기 위해 1200명의 환자가 무작위배정될 때까지 등록을 지속할 수 있도록 계획서 변경을 했던 반면, [CVT5131]은 이미 등록 완료되어 당초 계획된 대상자 수로 임상을 진행하였음
- 시험 모집단: 1063명의 환자가 등록되어 이중 1023명이 초기 아데노신 스캔을 받았고, 초기 아데노신 스캔 결과로 총 787명의 환자가 레가데노손군(519명)과 아데노신군(268명)에 약 2:1로 무작위배정되었음. 무작위배정 전 탈락의 주요 사유는 가역적 결손 0-1 범주 무작위배정 종료 (139명), 자발적 철회(44명) 및 이상반응(10명) 등이었음. 787명 중 3명(레가데노손 2명, 아데노신 1명)이 시험을 조기중단하여 총 784명(레가데노손 517명, 아데노신 268명)이 시험을 완료하였음. 조기중단 사유는 iv infusion pump가 어려움 또는 오류였음. 전반적인 인구학적 특성은 군간 유사하였음 연령(평균±SD)은 아데노신 및 레가데노손에서 각각 64±11.4세 및 64±11.5세였고 대개 남성이었고(62% ado, 66% reg), 코카시안은 각각 78%였음. 평균적으로 과체중이었으며(BMI 평균 29kg/m2) 심혈관계 병력의 종류 및 비율에 대해 레가데노손 및 아데노신군의 심혈관계 병력은 전반적으로 유사하였음. 가장 높은 빈도로 보고된 병력은 고혈압이었고, CAD, 협심증, 관상동맥우회로이식술(CABG)/경피적 관상동맥확장술(PTCA)/관상동맥스텐트술, 심근경색, 부정맥 순이었음.

- 유효성 평가 결과
  - 일차 유효성 평가로서 주분석군인 RAS에 대해 초기 아데노신 스캔과 무작위 스캔의 허혈 크기(범주)에 대한 일치율을 평가하였음. 세명의 독립적인 판독자들로부터 얻은 가역적 결함의 중앙값 평가를 사용하여, 초기 연구와 무작위 연구 간 허혈 범주(no ischemia 0-1개 ; small to moderate 2-4 개; large presence ≧ 5 개)에 대한 평균 일치율을 평가한 결과 아데노신-아데노신(ado-ado)은 0.64±0.04, 아데노신-레가데노손(ado-reg)은 0.63±0.03였으며, 군간 차이는 －0.01±0.05(95% CI －0.1112, 0.087) 이었음. 95% 신뢰구간의 하한값이 비열등성 한계치인 －0.133(13⅓%) 이내를 만족하여 레가데노손 영상은 아데노신 영상 대비 비열등하였음.
  - FAS 및 EAS 분석군의 결과는 일차결과와 일관성 있었고, 허혈범주 변화, 쌍비교, 정량적 평가(SSS, 판독자 및 소프트웨어), 진단의 확실성 및 진단의 범주에 대한 일치율, 관상동맥조영술 결과와의 비교 등에서도 전반적으로 아데노신과 진단성능을 보였음

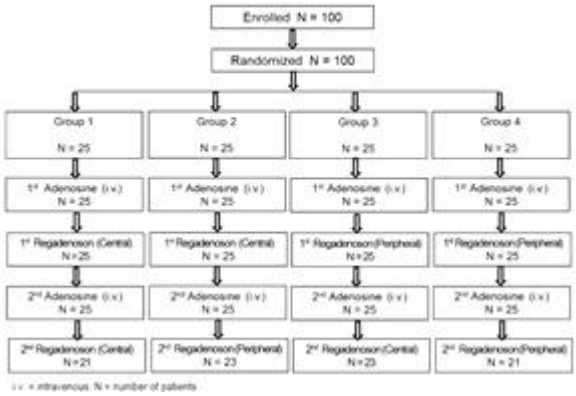
- 안전성 : 통합분석 결과 참조

6.5.2.2. 분획혈류예비력(FFR)

6.5.2.1.2. [060912001] Comparison of Regadenoson (RAPISCAN®) and Central Intravenous Adenosine for Measurement of Fractional Flow Reserve(2012.12.31.~ 2013.10.15.)

- 시험 설계 : Van Nunen의 임상시험(060912001)은 단일기관, 무작위배정, 활성대조, 전향적 연구로서 관상동맥의 근위부 또는 중간부 병변에 대한 진단 또는 중재적 시술을 목적으로 침습적 FFR 측정이 계획된 18~80세의 환자 100명(등록)에 대해 FFRado 와 FFRrega를 각 약물당 2회씩 특정 순서에 따라 측정하고 일치율을 추정함으로써 레가데노손(중심 또는 말초) 투여로 인한 충혈 효과(hyperaemic effect)가 FFR 측정의 표준약물부하제인 아데노신 중심정맥 infusion과 동등한 수준임을 설명하고자 하였음.

Figure 2: Patient Disposition – Study Drug Administration

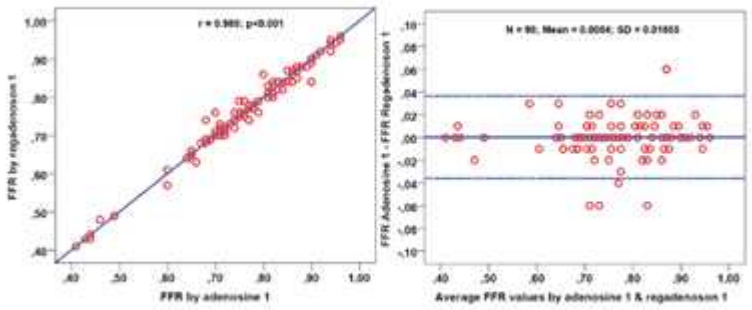


i.v. = intravenous; N = number of patients

- 시험 모집단 : 18~80세의 환자로, 관상동맥의 근위부 또는 중간부 병변에 대한 진단 또는 중재적 시술을 목적으로 침습적 FFR 측정이 계획된 환자 100명 (4그룹 각 25명)이 등록되었으며, 군간 인구통계학 및 베이스라인 특징은 유사했고, CAD 질병상태(중등도) 및 관련 병력(PCI, stenosis 중증도 포함)은 유사하였음. Stenosis 정도 관련 50~70% 환자는 38%(38/100명) 이었음
- 유효성 평가 결과

1) 첫 번째 레가데노손(중심, 말초)과 첫 번째 아데노신(중심) 의 비교
- 일치율의 평균값은 레가데노손에 0.76(0.12), 아데노신에서 0.76(0.12)로 평균값 차이(Mean difference)(SD)는 0.00(0.01)이었음
- Inter patient 분석에서 Pearson's r 이 0.983(p<0.001) 으로 나타나 두 약물간 환자별 값이 매우 강한 양의 선형관계를 보였음
- Bland-Altman 분석 결과 LoA(일치 한계, -0.04, 0.04)의 outlier는 98명중 5명으로 대부분 LoA 범위 내 차이 Mean이 거의 0에 수렴하고 표준편차가 매우 낮았음

Figure 3: FFR Following First Regadenoson (Central and Peripheral) Compared to First Adenosine



A) Regression Analysis B) Bland-Altman Agreement

FFR = fractional flow reserve; N = number of patients with data; r = Pearson correlation coefficient; SD = standard deviation.

2) 최대 충혈까지의 시간 및 최대 충혈 유지시간
- 레가데노손(중심, 말초) 투여 시 아데노신 대비 빠르게 최대충혈에 도달하였음(26초 vs 40초)
- 레가데노손 1회 투여 시 최대 충혈시간은 10초~ 10분 범위였고 평균 163초였으며, 10분 초과 대상자는 17명이었음

3) 그 외 레가데노손 투여 경로 간 비교 또는 투여경로 별 아데노신과 비교, 반복 재현성 관련 다양한 하위분석 결과를 제시하였으며, 전반적으로 첫 번째 레가데노손(말초 및 중심)과 아데노신(중심) 결과와 일관성 있었음

4) 사후 통계분석
- 아데노신(중심)을 골드스탠다드로 간주하고 0.8 cut-off 기준으로 첫 번째 아데노신 대비 첫 번째 레가데노손(중심, 말초) 결과에 대한 민감도, 특이도, 정확도를 산출한 결과 각각 98.3%(59/60), 94.7% (36/38), 96.9%(95/98)였음.

- Cohen's kappa 일치도로 평가한 결과 k(95% CI)가 0.9352(0.8631, 1.0000)로 나타났음

- 안전성 평가 결과

- 1차 투여 후 흉부불편감 및 호흡곤란ㄹ에 대한 평가 결과 군간 유사하였고, 급성관상동맥중후군 병력 여부와 관계 없었음. 전도장애(무증상 일시적 방실차단)이 6명에서 발생하였으며, 아데노신 투여후에만 관찰된 환자는 5명, 아데노신과 레가데노손에서 모두 관찰된 환자는 1명이었음. 저혈압 발생률은 낮았고, 오심구토 1명 보고
- 베이스라인 대비 HR 증가, BP 감소는 예상되었던 변화이며, 혈압 변화는 아데노신과 유사하였고, HR 은 레가데노손에서 약간 더 높았음

6.5.2.1.2. [060912001] Comparison of Regadenoson (RAPISCAN®) and Central Intravenous Adenosine for Measurement of Fractional Flow Reserve(2012.12.31.~ 2013.10.15.)

- 시험 설계 : Stolker 2015 임상은 분획혈류예비력(FFR, fractional flow reserve) 측정 시 관상동맥 혈류 증가 목적으로 사용되는 표준 약물인 아데노신 대비 레가데노손의 안전성 및 유효성에 대한 다기관 연구 결과의 통합 분석으로 5개 병원의 개별 환자 데이터로 분석였음. 아데노신 투여 이후 혈류학 데이터가 베이스라인의 15% 이내로 회복되면, 레가데노손 투여로 진행하였음. 5개의 연구의 설계는 대체로 유사하였으나, 아데노신은 140 ug/kg/min 또는 175 ug/kg/min를 말초정맥으로 infusion하였고, 레가데노손 (Lexiscan) : 400 ug, iv bolus(10초), 5ml NS flush을 진행하였음. 협착 중등도에 대한 정의(40-70% vs 50-70% vs 50-80%), 데이터 수집 빈도(매 20, 30, 60초 간격) 및 아데노신과 레가데노손 간 휴약기(5분~10분 사이)의 차이가 있었음.

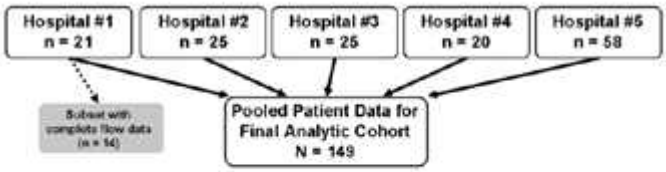


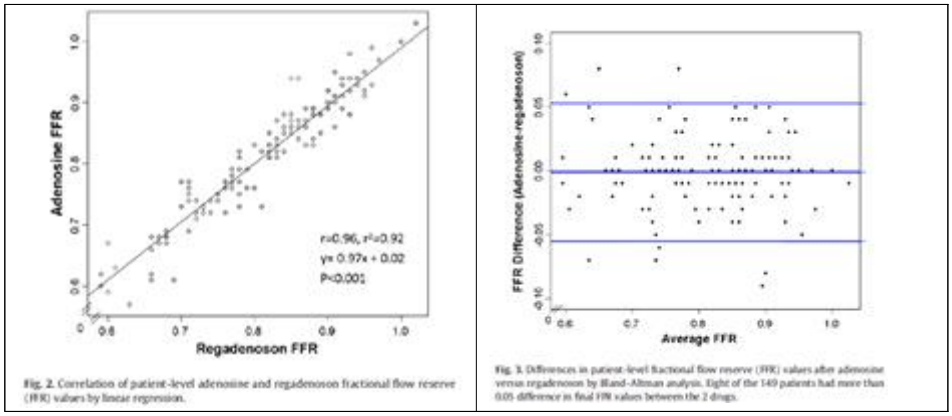
Fig. 1. Inclusion of hospital sites in the pooled analysis. Patient-level demographic and fractional flow reserve data were available from all 5 hospitals, and 1 hospital collected simultaneous coronary flow data in a subset of patients.

- 시험 모집단 : 분획혈류예비력(FFR, fractional flow reserve)를 측정한 환자 149명이었음.

- 유효성 평가 결과

1) 레가데노손과 아데노신의 FFR 비교

- mean 아데노신-FFR, 이후 레가데노손-FFR은 유사함(0.82±0.10, 0.82±0.10, p=0.93)
- 아데노신 FFR과 레가데노손 FFR은 선형 회귀 분석시 r=0.96, R2=0.92 상관성 높음
- 149명 중 4명에서 두 약물 간 FFR 의 불일치(cutoff 0.80)가 관찰됨
- 병원 간 차이를 설명하는 계층적 모델에서 아데노신-FFR 과 레가데노손-FFR 간 상관성은 병원에 관계없이 일관적이었음(p=0.48)
  * 2명 adenosine-FFR≤0.8, regadenoson-FFR>0.8
    2명 regadenoson-FFR≤0.8, adenosine-FFR>0.8
- 혈역학적 변화 : FFR 의 변화의 두 군간 차이는 없었으나(p=0.93), 레가데노손에서 MAP 및 HR 의 더 큰 변화가 나타났음



2) 사후 통계분석

- 아데노신(중심)을 골드스탠다드로 간주하고 0.8 cut-off 기준으로 첫 번째 아데노신 대비 첫 번째 레가데노손(중심, 말초) 결과에 대한 민감도, 특이도, 정확도를 산출한 결과 각각 98.3%(58/59), 96.7% (87/90), 97.3%(9145/149) 였음.
- Cohen's kappa 일치도로 평가한 결과 k(95% CI)가 0.9442(0.8903, 0.9981)로 나타났음

• 안전성 평가 결과

- 42%의 환자에서 모니터링 중 무증상이었고 군간 차이는 없었음(42% ado vs 44% reg, p=0.73) 1/3의 환자가 홍조, 두통, 어지러움을 호소했고, 1/4 의 환자가 흉부불편감을 호소하였음. 호흡곤란 약 21%의 환자에서 보고되었으며, 천명 또는 기관지 경련으로 인한 시험 중단은 발생하지 않았음 심장차단은 매우 드물었음(<1%)

6.5.2.3. 추가적인 MPI 영상기법

6.5.2.3.1. PET MPI

• 유효성

1) (Cullom 2013)

- 32명을 대상으로 82RbCl을 사용한 디피리다몰 부하 PET 스캔과 레가데노손 부하 PET 스캔 간 가역적 관류 결함 판독의 일치율을 판독자의 시각적 평가 및 정량 프로그램으로 평가한 결과 디리피다몰과 레가데노손 간 가역적 결함을 보인 세그먼트 수의 차이는 없고 정량적 평가에서 SSS 및 SDS는 유사하였음
  * SSS 12.9±0.70 dip vs 14.1±reg p=0.23 ; SDS 7.0±6.8 dip vs 7.6±6.2 p=0.40)
  * SSS(Summed Stress Score) 각 세그먼트 관류결손 점수의 합(허혈 및 반흔 모두 반영), SRS(Summed Rest Score) 휴식 영상에서 관류 결손의 합(반흔, 경색 반영) SDS(Summed Difference Score) SSS-SRS, 가역적 허혈의 정도
- '정상' 판단 결과도 동일하였음.
- 쌍별 평가에서 레가데노손과 디피리다몰 간 높은 양의 상관성을 보였음.

• 안전성 : 레가데노손에 대해 알려진 안전성 양상과 유사하였고 추가로 확인된 안전성 문제는 없었음

1) (Lazarus 2020)

- 정위심장이식 환자 123명에서의 이상반응 양상은 레가데노손의 알려진 이상반응 양상과 일치하였고, 심각한 심장 전도 관련 이상반응은 보고되지 않았음
- 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 호흡곤란(66.7%), 오심 및 홍조(12.2%), 어지러움(4.9%), 두통 및 흉부 불편감(3.3%) 및 심계항진/피로(1.6%)
- 지속적인 심실빈맥, 심실세동 및 2도 및 3도 방실차단 미발생

2) 그 외 Cremer 2014 및 Goudarzi 2011, Bravo 2012 연구 등에서도 레가데노손의 안전성 및 내약성을 검토함

6.5.2.3.2. CMR

- 유효성

1) (DiBella 2012) MRI(조영제 Gd-BOPTA)를 받는 다양한 체형(비만 45%)의 30명을 대상으로 레가데노손과 아데노신의 관상동맥 확장 효과 정도를 시간-강도 곡선에서의 최대 상승 기울기 및 심근관류예비력(MPR)을 비교하여 평가한 결과 비슷한 혈관 확장 효과가 확인되었음(y=1.1x – 0.06, r=0.7)
2) (Thomas 2017) 건강인 25명을 대상으로 CMR(조영제 Gd-BOPTA) 동안 혈관확장제인 아데노신과 레가데노손의 심박수, 심실용적 및 박출률에 미치는 영향을 평가한 결과 아데노신 및 레가데노손 모두 투여 직후 심박수, 심실 부피 및 LVEF를 유사하게 증가시켰음
3) (Vasu 2013) 건강인 50명을 대상으로 조영제로 Gd-DTPA를 사용하여 아데노신, 디피리다몰, 레가데노손의 심근혈류(MBF) 및 심근관류예비력(MPR)을 평가한 결과, 심박수로 보정한 MBF 및 MPR은 아데노신과 레가데노손 간 유사하였으나, 디피리다몰 대비 레가데노손에서 더 컸음

- 안전성 : 레가데노손에 대해 알려진 안전성 프로파일과 유사하였고 추가로 확인된 안전성 문제는 없었음

1) (Nguyen 2014) 레가데노손 부하 MRI 의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 전향적 횡단적 연구로 환자 728명 및 건강한 지원자 25명에서 사망, 심실성 서맥/심실세동, 높은 단계의 방실차단, 부하로 인해 유도된 심방세동은 발생하지 않았으며, 가장 많이 보고된 이상반응은 호흡곤란(30%, 217명), 흉부불편감(27%, 200명), 및 두통(15%, 111명)으로 레가데노손의 알려진 이상반응 양상과 유사하였음
2) (Ulig 2019) ESC의 Radiology MRCT Registry 연구에 등록된 72,839명 중 레가데노손은 1151명(6.2%)였으며 이상사례 발생률이 레가데노손에서 더 높았고, 대부분 호흡곤란이었으나, 연구 내 이질성(가돌리늄 종류, 이미징 적응증 등)이 안전성 결과에 영향을 미쳤을 수 있음
3) 그 외 Freed 2013(CAD 또는 CAD 의심환자 149명) 및 Dandekar 2014(심근허혈 의심환자 117명)에서의 안전성 프로파일을 레가데노손에서 알려진 안전성 프로파일과 유사하였음

6.5.2.3.3. CCT (3606-CL-2001)

- 유효성 : SPECT MPI와 MDCT의 가역적 결손(허혈)의 일치율 및 안전성을 직접 비교 평가한 결과 허혈 범주(0-1, ≥2)에 대한 영상간 일치율은 0.87 ±0.051(95% CI 0.77, 0.97)로 95% 신뢰구간이 사전에 정의한 비열등성 마진(15%) 이내에 해당하였음.
- 안전성 : 교차설계 임상으로 전체 TEAE 발생률은 68.9% ADR은 66.9%였으며, 레가데노손 부하 MDCT 및 SPECT의 군간 전반적 이상반응 발생률은 유사하였음. 원개발 임상연구에서의 안전성 양상과 유사하였고, 추가로 확인된 안전성 문제는 없었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. [CVT5126] A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial to Evaulation the Safety of Regadenoson During Pharmacological Submaximal Exercise Stress Testing(2006.05.09. - 2006.11.10.)

※ 유효성· 안전성 개요 참조

6.5.3.2. [CVT5122] A Pilot Study to Compare CVT-3146 Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging to Adenosine Imaging and to Assess the Safety and Tolerability of CVT-3146 Used Conjointly with Radionucleodes(2002.08.22.~2003.01.06.)

※ 유효성· 안전성 개요 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

※ 유효성· 안전성 개요 참조

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 유효성 통합분석 결과

- (1차 유효성) CVT 5131와 CVT 5132에서 일치율은 각각 아데노신은 61%와 64%, 레가데노손은 62%와 63% 였음. CVT 5131와 CVT 5132에 대한 일치율 차이(레가데노손 − 아데노신) 표준 오차는 각각 1 ± 4%와 −1 ± 5% 이었으며, 95% 신뢰구간의 하한은 비열등성 한계인 −13⅓%보다 높았름. 두 연구는 가역적 관류 이상 정도를 평가할 때 레가데노손 MPI가 아데노신 MPI보다 열등하지 않다는 것을 독립적으로 보여줌. 두 연구의 통합 분석에서 일치율의 추정치는 -6.2% ~ 6.8%의 95% 신뢰 한계에서 0% ±3%의 차이를 보였음
- 허혈 크기 카테고리에 대한 개별 판독자의 평가에 대한 평가는 유사한 결과를 보였으며, 일치율 차이에 대한 95% 신뢰 구간의 하한은 두 연구에서 각각에서 3명의 판독자 각각에 대하여 자의 비열등성 한계인 −13⅓%보다 높았음. 가역적 허혈의 3개의 카테고리(0 – 1, 2 – 4, ≥ 5개 분절) 각각에 속하는 일치율은 개별 구와 통합된 데이터 세트에서 레가데노손 그룹과 아데노신 그룹 사이에 유사하였음. 1차 허혈 카테고리는 또한 단일 카테고리는 '허혈 존재'로 칭하고, '허혈 없음' 카테고리는 '허혈 부재'라고 칭하기 위하여 '작은 ~ 중간'(가역적 결손이 있는 2 - 4개 분절) 카테고리와 '큰'(가역적 결손이 있는 ≥5개 분절)' 카테고리를 분류하여 분석하였다. 개별 연구와 통합된 연구의 경우, 초기 아데노신 영상과 두 부하 제제에 의해 획득된 영상 사이의 일치율은 유사하였음. 두 연구의 통합 데이터는 아데노신 – 아데노신과 아데노신 – 레가데노손 비교 모두에 대하여 78%의 전체 일치율을 보여주었으며, 두 부하 제제 모두 허혈이 있는 경우(72%)보다 허혈이 없는 경우(~85%)가 더 높았음
- 허혈이 없을 때 더 높은 일치율이 나타나는 이유는 알려지지 않았지만, 그 경향은 레가데노손과 아데노신 둘 모두에서 뚜렷하였음. 아울러, 통합된 연구의 경우, 2개의 무작위 배정 제제에 대하여 허혈의 '존재' 또는 '부재'에 관한 초기 아데노신 영상과 무작위 배정 영상 사이의 일치율은 세 가지 관상동맥 영역(좌전하행 관상동맥 [LAD], 좌회선 상동맥 [LCx] 및 우관동맥 [RCA]) 모두에서 유사하였음(각각 아데노신 – 아데노신: 78%, 78% 및 77% 대 아데노신 – 레가데노손: 77%, 80% 및 77%).
- 하위군 분석 : 평가된 하위 그룹(Diamond and Forrester Pretest Probability, CAD 카테고리, 나이, 성별, BMI, 지리학적 지역, 영상 프로토콜, 당뇨병 병력 및 좌심실 박출률 (LVEF)) 중 어디에서도 가역적 관류 이상 정도의 평가에서 레가데노손 MPI와 아데노신 MPI 사이의 일치율에서 뚜렷한 차이를 보이지 않았음. 여성은 남성보다 낮은 일치율을 보였으나, 레가데노손뿐만 아니라 아데노신에 대해서도 눈에 띄는 낮은 일치를 보였음. 이는 사용된 약물 제제보다 환자 요인들에 원인이 있음을 시사함.
- 2차 영상 평가 결과: 2차 영상 평가 결과는 1차 일관되게 1차 유효성 결론을 뒷받침함
- 영상과 혈관 조영술의 비교 : 총 399명에 대해 혈관 조영술 결과로서 확인한 레가데노손 영상은 아데노신 영상과 유사한 민감도 및 특이도를 보였음. 다만, 표본 크기가 작아 결과가 편향되어 있을 수 있음

- 안전성 통합분석 결과

1) 10개의 임상시험의 안전성 통합분석 결과(1,651명)
   - 이상사례 발생률은 약 80%였고 대부분(77%) 약물이상반응이었음
   - 대부분 경증이었고(52%), 치료 없이 증상이 완화되었음(9% 제외)
   - 가장 빈번하게 보고된 이상반응(빈도 4% 이상) : 호흡곤란(28.7%)*, 두통(25.6%)*, 안면홍조(18.5%), 가슴 불편함(13.1%), 어지러움(10.1%), 협심증(7.5%), 오심(7.3%), 가슴통증(6.1%), 열감(4.7%) 복부 불편감(4.5%), 심전도상 ST 분절 하강(4.5%), 두근거림(4.4%) * 가장 빈번하게 보고된 이상반응
   - 중증인 이상반응은 48명(3%)에서 보고되었고 약물 관련성은 레가데노손에서 더 낮았음(2% vs 4%)
   - 중대한 이상반응 발생률은 낮았고(20명, 1%), 중대한 약물 이상반응은 편두통의 악화였음
   - 레가데노손 투여 후 발생한 사망 2건은 약물 관련성 없었음
2) 2개의 3상 안전성 통합분석 결과(1,337명)
- 전반적인 이상사례 발생률의 군간 차이는 없었음

- 가장 빈번하게 보고된 이상사례: 호흡 곤란(28% reg vs 26% adoe), 두통(26% reg vs 17% ado), 안면홍조(16% reg vs 25% ado), 가슴 불편감(13% reg vs 18% ado), 협심증(10% reg vs 15% ado), 어지러움, 흉통 등
  * 두통 발생률은 레가데노손에서 더 높고, 지속시간이 길었음
- 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응 : 호흡곤란(27% reg vs 25% ado) 및 두통(25% reg vs 16% ado)
- 중대한 이상사례 발생률은 낮았고, 군간 유사하였음
- 심박수 증가가 더 높았고(reg 21 bpm vs ado 15bpm), 지속 시간도 길었음
- 혈압이 모두 유의하게 감소하였으나 군간 유의미한 차이는 없었음
- 약물로 인한 심전도 이상 유발은 군간 유사하였고, 1도 및 2도 방실차단은 더 낮게 발생하였으며, Torsades de pointes나 심각한 심실성 부정맥은 발생하지 않았음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- Rapiscan 및 Lexican의 최신의 정보가 포함된 시판 후 경험에 대한 보고서(PSUR)를 제출함('21.04.10.~'24.04.09.)
  - 해당 기간 까지 임상시험에서 누적 노출(레가데노손 기준)은 건강인 128명, 환자 4,222명이었고, 보고기간 동안의 시판 후 노출은 8,476,421 환자-일, 2008년부터 2024.04.09.까지 시판 후 노출은 47,429,483 환자-일 이었음
  - 36개국에서 승인받고 29개국에서 시판됨
  - Reference safety information 은 CCDS로 ver 8.0(2022.05.31.)이며, 보고기간 중 RSI 변경은 없었음
  - 레가데노손의 유익성-위해성 프로파일의 변경은 없으며, 보고기간 중 안전성 관련 규제적 조치는 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (방사성핵종 심근관류영상) CVT5131 및 CVT5132 임상시험에서 3명의 독립적인 판독자가 판독한 가역적 결손 세그먼트 수에 대한 중앙값 평가를 사용한 초기 아데노신 스캔결과와 아데노신 또는 레가데노손 무작위 스캔 간의 허혈 크기 카테고리와 관련된 평균 일치율의 비교에서 레가데노손이 아데노신 대비 비열등함을 입증하였음
  - 허혈크기 카테고리에 대한 개별 판독자의 평가 결과는 유사하였고 3명의 판독자 각각의 평가결과의 95% 신뢰구간의 하한값은 비열등성 한계(-0.133) 보다 높았음
  - 두 연구의 통합분석 결과의 일치율도 개별연구의 결과와 일관성 있었음
  - 허혈 카테고리를 허혈 유무로 단순화한 분석에서도 개별 연구 및 통합된 연구 결과 모두에서 아데노신과 레가데노손의 일치율은 유사하였음.
  - Diamond and Forrrester 사전확률 CAD 카테고리, 연령, 성별, BMI, 지리학적 지역, 영상 프로토콜 등에 대한 하위군 분석에서 두 약물의 일치율에서 뚜렷한 차이를 보이지 않음. 인종 하위군에 대해서는 비-백인군의 표본크기가 작아 해석이 제한적임. 심장 관련 약물 투여 유무에 따른 일치율에서도 일관성 있는 결과를 보였으나, 투여된 병용약물 별 데이터는 표본크기가 작아 해석이 제한됨
  - 2차 영상 평가에서 초기 아데노신 스캔과 무작위배정 스캔 영상을 병렬 비교하고(side-by-side), 소프트웨어 및 판독자의 SSS 카테고리의 일치율을 비교하고, 횡경막화 간섭 및 벽운동 이상, 전체 소견 및 진단카테고리를 이용한 글로벌 영상 평가의 일치율 등을 평가한 결과 1차 유효성 평가결과와 일관적인 결과가 관찰되었고 레가데노손의 SPECT MPI 영상이 아데노신 SPECT MPI 영상과 유사한 정보를 제공하였음.
  - 두 임상에서 399명에 대해 혈관조영술과 비교한 결과 아데노신과 유사한 민감도 및 특이도를 보였음
- (추가적 영상 기법)
  - PET MPI : 전향적 비교연구인 Cullom 2013에서 32명(디피리다몰 부하 PET/CT 결과 허혈 환자 26명 및 Diamond ad Forrester 추정 CAD 사전확률 <5% 기준 충족 환자 6명)을 대상으로 디피리다몰 PET/CT 스캔과 레가데노손 PET/CT 간 심근 관류를 판독자에 의한 시각적 평가 및 정량 프로그램에 의한 평가를 실시한 결과, 디피리다몰 부하 스캔과 레가데노손 부하 스캔은 유사하였음

* 시각적 평가에서 가역적 결gka이 있는 세그먼트 수의 차이는 없었고, 정량적 평가에서 SSS 및 SDS 는 유사하였으며(SSS 12.9±0.70 dip vs 14.1±reg p=0.23 ; SDS 7.0±6.8 dip vs 7.6±6.2 p=0.40) 이었고, 정상에 대한 판단 결과도 동일하였음. 쌍별 평가에서 레가데노손과 디피리다몰 간 높은 양의 상관성을 보였음.

- CMR : 전향적 비교연구인 DiBella 2012에서 MRI(조영제 Gd-BOPTA)를 받는 다양한 체형(비만 45%)의 30명을 대상으로 레가데노손과 아데노신의 관상동맥 확장 효과 정도를 시간-강도 곡선에서의 최대 상승 기울기 및 심근관류예비력(MPR)을 비교하여 평가한 결과 비슷한 혈관 확장 효과가 확인되었음. Thomas 2017에서 건강인 25명을 대상으로 CMR(조영제 Gd-BOPTA) 동안 혈관확장제(아데노신, 레가데노손)가 기능적 파라미터(심실 용적, LVEF)에 미치는 영향을 평가한 결과 아데노신과 레가데노손 모두 심실 부피 및 LVEF 에 지속적이고 유의한 수준의 영향을 미쳤으나, 내약성에 대한 설문조사 결과 레가데노손에 대한 선호도가 유의하게 높았음. Vasu 2013에서 건강인 50명을 대상으로 CMR(조영제 : Gd-DPTA) 중 아데노신, 디피리다몰 레가데노손의 스트레스 및 안정상태에서의 심근 관류를 정량화 모델을 사용하여 심근혈류(MBF)와 심근관류 예비력(MPR)을 산출하여 비교평가한 결과 심박수로 보정한 MBF 및 MPR은 아데노신과 레가데노손 간 유사하였으나, 디피리다목 대비 레가데노손에서 더 컸음
- CT : (3606-CL-2001)은 SPECT MPI와 MDCT의 가역적 결손(허혈)의 일치율 및 안전성을 직접 비교 평가한 연구로서 해당 연구 결과 허혈 범주(0-1, ≥2)에 대한 영상간 일치율은 0.87 ±0.051(95% CI 0.77, 0.97)로 95% 신뢰구간이 사전에 정의한 비열등성 마진(15%) 이내에 해당하였음.

- (FFR 측정) van Nunen 2015(060912001) 연구에서 레가데노손의 FFR 측정 결과(평균값)는 일치했고 변동성이 거의 관찰되지 않았음(mean difference : 0.00±0.01) Inter-patient 분석 결과 매우 강한 선형관계를 보였고, Bland-Altman 분석 결과 환자별 데이터의 매우 높은 일치도가 관찰되었음. 사후분석으로 아데노신 결과를 기준으로 0.8 cut-off에 따른 진단 결과의 민감도 및 특이도를 분석한 결과 매우 높은 수준의 민감도, 특이도가 관찰되었고(1차 투여 시 기준 민감도 98.3%, 특이도 94.7%), Cohen's kappa 일치도 평가에서도 k=0.9352(95% CI 0.8631, 1.000)으로 거의 완전한 임상적 일치도를 보였음. Stolker 2015 임상결과 및 사후 분석결과에서도 유사한 결과가 확인되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- (방사성핵종 심근관류영상)
  - 안전성 분석세트 1(10개 연구, 레가데노손 투여 1651명)의 통합 안전성 분석 결과 레가데노손의 안전성 프로파일은 아데노신과 유사하였음: 호흡곤란, AE는 대부분 약물관련성이 있었고, 대체로 경증이었으며, 빠른 발현 및 해소(대부분 치료 중재 없음)를 보였음. 이상반응 별 발현율에 대해 레가데노손과 아데노신과 일부 차이를 보였는데, 레가데노손 투여 시 아데노신보다 홍조, 흉부불편감 및 협심증 발현율은 낮았으나, 두통은 더 빈번하게 발현되었음
  - 일반적으로 AE는 아데노신보다 레가데노손 투여 후 더 오래 나타났으나, 그럼에도 불구하고 두통을 제외한 AE는 약 15분 이내 해소되었음. 두통의 경우 아데노신에서 11분 이내 해소된 반면 레가데노손의 경우 33분 이내 75% 환자에서 해소되었음
  - 레가데노손 투여 후 SAE 발생은 드물었으며(1%), 1건의 편두통 악화를 제외하고 약물인과성 없었음.
  - 레가데노손 투여 후 심박수 증가 및 혈압(SBP, DBP)의 감소가 나타났음. 투여 후 심박수의 빠른 증가(베이스라인 대비 약 21bpm)가 나타났으며 1.5분에 베이스라인 대비 최대 증가가 나타나고, 대부분 10분 이내 베이스라인의 10 bmp 이내로 회복되었음. 레가데노손 투여 시 심박수 변화는 아데노신 보다 더 빠르고 더 큰 수준으로 나타났음. SBP 및 DBP는 대체적으로 투여 후 1.5분에 -3 ~ -4 mmHg 수준의 감소를 보였지만, 일

부 환자에서 증가를 보이는 등의 반응양상을 보였음. 3상 임상시험에서 SBP 및 DBP의 베이스라인 대비 평균 변화, 최소값 및 최대 변화 양상은 아데노신과 큰 차이를 보이지 않았음

- 레가데노손 투여 후 PR 연장 및 방실차단 발생률은 레가데노손에서 아데노신 대비 낮았고, 중재 없이 해소되었음
- 하위군(저체중, 여성, 고령자, 신장애, 만성심부전, 당뇨병)에서의 투여 불가능한 AE, 혈역학적 효과 및 ECG 이상의 양상은 전체 모집단과 다르지 않았음
- 천식 환자와 COPD 환자에게 레가데노손 투여 시 약물 유도 기관지 수축 위험 증가를 보이지 않았으나, 시험 대상자 수가 적어 제한적임

- (추가적인 영상기법)
  - (PET) 후향적 연구인 Lazarus 2020에서 정위심장이식을 받은 123명의 환자에서 SAE 는 발생하지 않았고, 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 호흡곤란(66.7%), 오심 및 홍조(12.2%), 어지러움(4.9%), 두통 및 흉부 불편감(3.3%) 및 심계항진/피로(1.6%) 였으며, 지속적인 심실빈맥, 심실세동 및 2도 및 3도 방실차단은 발생하지 않았음. 레가데노손은 내약성이 있었고, 아미노필린 투여가 필요한 중증 이상반응을 경험한 환자(6명, 1.2%) 수준이었으며(Cremer 2014) 아미노필린 투여 시 디피리다몰 대비 안전성 및 내약성은 우수하였음(Goudarzi 2011, Bravo 2012))
  - (CMR) Contrast로 국내 시판중인 gadobuterol 등을 사용한 후향적 연구인 Uhlig 2019에서 약 7만여명의 환자(레가데노손 투여 환자는 6%, 1151명)에 대해 각 약물부하제에 대해 보고된 이상반응을 비교한 결과 레가데노손군에서 이상반응은 2.95%(34/1151), 아데노신군에서 0.59%(99/16921) 및 도부타민 1.45%(7/482) 였음. Freed 2013에서 호흡곤란 32%, 홍조 23%, 흉부불편감 15%, 심계항진 15%였고, 기관지경련의 증거는 없었으며, 대부분은 경증이었고, 시험 종료 시 소실되었으나, 아미노필린 투여 후에서 지속적인 두통이 복통을 경험한 환자는 부하유발 관류 결손으로 관상동맥재개통술을 받았음. Dibella 2012 시험에서 아데노신 투여 30분 후 레가데노손 투여 시 이상반응 발생율은 레가데노손에 더 낮았음. Dandekar 2014 시험에서 심근허혈 의심 환자 117명을 대상으로 아데노신 및 레가데노손을 투여하였을 때 안전성 프로파일은 원개발 임상결과와 유사하였음
  - (CT) 3606-CL-2001 연구에서 교차설계 임상으로 전체 TEAE 발생률은 68.9% ADR은 66.9% 였으며, 레가데노손 부하 MDCT 및 SPECT 의 군간 전반적 이상반응 발생률은 유사하였음. 가장 빈번하게 발생한 이상반응(5% 이상)은 두통, 어지러움, 홍조, 오심, 흉부불편감, 호흡곤란, 협심증이었으며, 대부분 경증, 중등도 였음. 중대한 이상반응은 SPECT에서 1명(위염) 이 보고되었고 사망 및 중대한 약물이상반응은 없었음. 군간 활력징후의 차이는 없었고, ECG 관련 임상적으로 유의미한 비정상 및 이로 인한 이상반응의 군간 유의미한 차이는 없었음
- (FFR 측정)
  - 관상동맥 협착증의 기능적 유의성을 평가하기 위해 중재적 시술을 받고 있는 환자 249명에 대한 레가데노손의 안전성은 원개발의 주요 발견과 유사하였으며, 아데노신 안전성 프로파일과 유사하였음. 레가데노손 투여 시 SAE 는 보고되지 않았고, 대부분의 환자에서 심박수 증가가 나타났으나, BP 변화는 가변적이었으며, 특별히 우려되는 ECG 이상은 없었음.
  - 레가데노손 400 μg을 24시간 내 10분 이상 간격으로 2회 투여한 건강인 대상 임상문헌(Townsend 2017, 36명) 및 중재적 FFR 측정을 받는 환자에 대한 임상(Van Nunen 2015)에서 안전성 및 내약성이 확인됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- (방사성핵종 SPECT)
  - 레가데노손의 A2A-adenosine 수용체에 대한 선택성 및 낮은 친화력으로 인해 전도 이상 및 호흡기 사전 가능성을 낮출 수 있음.

- 레가데노손을 약물부하제제로 사용한 방사성 핵종 SPECT 심근관류영상은 허가된 약물부하제제인 아데노신을 사용하여 얻은 영상과 가역적 관류 이상정도를 확인함에 있어 유사한 수준이었음.
- 레가데노손은 약물부하 방사성 핵종 MPI 연구에서의 목표환자 모집단에서 안전하고 내성이 양호하였으며, 발생한 이상반응은 약물의 약리학적 특성에 기초하여 예측 가능한 부작용과 관련있는 것이었음.
- 전반적인 안전성 프로파일(호흡곤란, 두통, 홍조, 흉통/흉부불편감, 협심증 등 포함)은 아데노신과 유사하였고, 이상반응은 대부분의 환자에서 후유증이나, 별도의 치료 없이 빠르게 해소되었으나, 아데노신 대비 이상반응 지속시간이 길었음.
- 레가데노손을 투여하였을 때 아데노신 대비 두통의 발생율은 높았으나, 홍조, 협심증, 흉부불편감 등의 특정 이상반응의 발생이 낮았고, 아데노신 환자 대비 방실차단 유발 가능성이 낮았으며, 내약성에 대한 설문조사 결과 대조약인 아데노신 대비 환자들이 내약성이 우수하였음.
- 레가데노손의 하나의 IV 라인으로 일시 주입하여 투여하므로 정맥라인 하나로 검사가 가능하며, 체중 기반의 용량조절이 필요하지 않아 투여 오류를 줄일 수 있다는 점에서 아데노신 등의 기존 제제 대비 이점이 있음

• (추가적인 MPI 영상기법)
- MBF와 MFR을 정량화하고자 할 때 참조로 인정되는 PET 기법을 사용한 MPI 평가 결과, CAD, EF, AS 및 정위심장이식 환자에서 PET MPI에 대한 문제 제기한 저자는 없었고, 영상 품질 및 정량화된 측정값은 다른 약물부하제제(아데노신, 디피리다몰)과 다르지 않았고 유사하였고, 반감기가 짧다는 점이 우수함
- 스트레스 CMR을 사용한 심근 관류 평가는 방사선 노출이 없다는 장점이 있음. CAD, 당뇨병 및 간이식 환자에서 레가데노손 스트레스 CMR에 대해 문제 제기한 저자는 없었고, 영상 품질 및 정량화된 측정값은 다른 스트레스 약제로 얻은 것과 다르지 않았고 유사하였음.
- CT 기술을 사용한 심근관류 평가는 관상동맥 CTA를 사용한 관상동맥평가 외에도 심근 관류를 평가하고자 할 때 널리 사용되고 있으며, 최신 가이드라인에 따른 것임. 영상 품질은 아데노신이나 디피리다몰과 같은 다른 부하 약제와 다르지 않았음. 스폰서 주도 임상2상 연구에서 레가데노손 부하 SPECT 와 레가데노손 부하 CT 관류 상 좋은 일치율을 보고했고, 허혈성 질환을 평가함에 있어, 두 영상 방법 사이의 차이는 없었음.
- 레가데노손의 안전성 프로파일은 SPECT MPI로 보고된 안전성 프로파일과 유사함

• (FFR 측정)
- FFR 측정은 외부 자극에 의해 최대 관상동맥 충혈을 생성하는 능력에 의존함
- 레가데노손은 아데노신과 유사한 최대 관상동맥 충혈을 생성하였으며, 유의한 새로운 안전성 정보는 없었음
- 다만, 아데노신은 경피적 관상동맥 중재술을 가이드하기 위해 FFR 측정을 위한 최적 표준으로 임상적으로는 확립되어 있으나, FFR 측정 중 최대 충혈 유발을 위한 약물부하제제로서 승인되어 있지 않아, 미충족 의료 수요가 존재함

6.6. 가교자료

• 가교 면제사유서 제출

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

• 신청한 효능효과 및 용법용량 범위 내에서 사용 시 레가데노손의 유효성 및 안전성에 대한 민족적 요인 차이가 나타날 가능성이 낮아 「의약품등의 품목허가 신고 심사규정」 제7조제6호 [별표 6] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제I항제2호에 명시된 가교자료 제출 면제 대상 항목 중 '라. 진단의약품' 및 '바. 민족적 요인에 차이가 없음을 입증하는 경우'에 해당한다고 판단되므로, 신청품목이 가교자료제출 면제 대상에

해당한다는 신청사 의견은 수용 가능함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 품목허가를 위한 임상자료로 방사성 핵종 SPECT MPI 관련 임상 10편(임상1상 2편, 임상2상 6편 및 임상3상 2편), 추가적인 영상 기법(PET MPI, Cardiac MRI, CT) 관련 임상시험자료 47건 및 관상동맥조영술 중 분획혈류예비력(FFR) 측정 적응증 관련 임상시험자료 3건이 제출하였음

- SPECT MPI

- [CVT5131] 시험에서 18세 이상의 약물부하 SPECT MPI 가 임상적으로 필요한 환자 1246명을 대상으로 일차 유효성 변수인 초기 아데노신 스캔 이미지와 무작위배정 후 스캔(아데노신 또는 레가데노손)의 허혈 크기 범주(0-1, 2-4, ≧5)에 대한 평균 일치율을 평가한 결과 아데노신-아데노신 스캔군(이하 아데노신군)에서 0.61±0.03, 아데노신-레가데노손 스캔군(이하 레가데노손군)에서 0.62±0.02로 군간 차이는 0.01±0.04 였고 95% 신뢰구간이 －0.075, 0.092로 95% 신뢰구간의 하한값이 사전에 정의한 비열등성 마진(비열등마진 －0.13⅓%) 이내로 비열등함을 입증하였음.
- [CVT5132] 시험에서 18세 이상의 약물부하 SPECT MPI 가 임상적으로 필요한 환자 1246명을 대상으로 일차 유효성 변수인 초기 아데노신 스캔 이미지와 무작위배정 후 스캔(아데노신 또는 레가데노손)의 허혈 크기 범주(0-1, 2-4, ≧5)에 대한 평균 일치율을 평가한 결과 아데노신-아데노신 스캔군(이하 아데노신군)에서 0.61±0.03, 아데노신-레가데노손 스캔군(이하 레가데노손군)에서 0.62±0.02로 군간 차이는 0.01±0.04 였고 95% 신뢰구간이 －0.075, 0.092로 95% 신뢰구간의 하한값이 사전에 정의한 비열등성 마진(비열등마진 －0.13⅓%) 이내로 비열등함을 입증하였음.
- 안전성 통합분석결과(10개 연구, 레가데노손 투여 1651명) 레가데노손의 안전성 프로파일은 아데노신과 유사하였으나, 이상반응별 발현율은 일부 상이하였음(레가데노손 투여 시 아데노신 보다 홍조, 흉부불편감 및 협심증 발현율이 낮았던 반면, 두통 발생율은 더 높았음) 중대한 이상반응 발생율은 낮았고(1% 미만), 중대한 약물이상반응은 1건(편두통의 악화) 였으며, 약물인과성이 인정된 사망은 없었음. PR 연장 및 방식차단 발생률 및 중증도는 아데노신 대비 낮았음. 심박수의 빠른 증가(베이스라인 대비 21bpm)은 약리적 활성에 의한 변화로, 대부분 10분 이내 베이스라인 대비 10bpm 이내로 회복되며, 대체적으로 -3~-4 mmHg 수준의 SBP 및 DBP의 감소가 모든 환자에서 일관성 있는 변화는 아니었으며, 3상에서 아데노신 대비 변화의 차이는 없었음.

- 추가적인 영상 기법

- (PET MPI) 제출한 임상문헌 중 Cullom 2013에서 32명을 대상으로 82RbCl을 사용한 디피리다몰 부하 PET 스캔과 레가데노손 부하 PET 스캔 간 가역적 관류 결함 판독의 일치율을 판독자의 시각적 평가 및 정량 프로그램으로 평가한 결과 30/32 쌍 이미지에서 디리피다몰과 레가데노손 간 가역적 결함을 보인 분절 수의 차이는 없었음.
- (CMR MPI) 제출한 임상문헌 중 DiBella 2012에서 28명에서 아데노신과 레가데노손의 혈관 확장 효과는 유사하였고, 아데노신과 레가데노손으로 측정한 심근관류 예비력(MPR) 값의 일치도는 높았음(y=1.1x －0.06, r=0.7) Thomas 2017에서 건강인 25명을 대상으로 아데노신과 레가데노손의 심박수, 심실용적 및 박출률에 미치는 영향을 평가한 결과 아데노신 및 레가데노손 모두 투여 직후 심박수, 심실 부피 및 LVEF를 유사하게 증가시켰음. Vasu 2013 연구에서 건강인 50명을 대상으로 아데노신, 디피리다몰, 레가데노손의 심근혈류(MBF) 및 심근관류예비력(MPR)을 평가한 결과(조영제로 Gd-DTPA 사용), 레가데노손에서 아데노신 및 디피리다몰 대비 더 큰 부하 MBF 및 MPR을 보였으며, 심박수로 보정한 MBF 및 MPR 에 대해 아데노신과 레가데노손의 차이는 없었으나, 디피리다몰과는 여전히 차이가 있었음

- (CT MPI) 제출한 스폰서 주도 임상2상에서 124명의 전형적인 협심증 환자에서 SPECT와 MDCT(Mutidetector computed tomography)를 교차로 실시하여 가역적 결함에 대한 영상판독 결과의 일치도를 평가한 결과 일치도는 0.87 ±0.051(95% CI 0.77~0.97)으로 설정한 비열등성 마진 (15%)을 고려할 때 비열등성을 만족하였음.
- 추가적인 영상기법에 대한 확증 임상시험은 제한적이나, 제출된 임상자료에서 PET 및 MRI 등 다양한 영상기법에서도 레가데노손의 생리학적 약물부하효과가 일관되게 보고되고 있고, 특히, 다양한 영상기법에서 심근관류영상의 약물부하제로 이미 사용되고 있는 아데노신 및 디피리다몰 대조 연구에서 유사한 수준의 혈역학적 스트레스 유도 및 진단적 성능이 관찰되었으며, 영상기법 별 안전성에 대한 평가 결과를 확인한 결과 새로운 안전성 우려 신호는 관찰되지 않았고, 전반적인 안전성 프로파일의 변화는 예상되지 않았음
- 레가데노손은 A2A 수용체를 통한 관상동맥 혈관확장을 유도하여 심근관류의 재분포를 발생시키는 생리학적 약물부하제이며, 레가데노손에 의해 유도되는 혈역학적 스트레스 반응은 특정 영상기법에 의존하는 것이 아닌 약물 고유의 생리학적 작용에 기반한 것임을 고려할 때, 레가데노손의 적응증을 방사성 핵종 영상기법에 국한된 MPI가 아닌 약물부하 MPI으로 정의하는 것은 수용 가능한 것으로 판단됨

• FFR 측정

- 대조약인 국내 아데노신의 허가사항 상 FFR 측정 약물부하제로 허가되어 있지 않으나, FFR은 관상동맥질환 관련 중재시술 의사결정을 위한 방법으로 진료지침 등에서 인정되고 있는 방법이고, 아데노신은 FFR 측정법 개발 초기부터 최대 충혈유도 약물로 사용되어 온 약물이며, FFR 측정법에 대한 Expert consensus(JACC 2016)에서 아데노신을 대표적인 FFR 측정 시 최대 충혈유도 약물로 인정하고 있다는 점을 고려할 때 대조약으로서 임상적 사용은 인정 가능하다고 판단됨
- 060912001 임상(van Nunen 2015 관련)에서 100명의 대상자에게 레가데노손(400ug, 중심 또는 말초정맥, bolus) 투여 결과 측정된 FFR은 아데노신(140 ug/kg/min) 투여 시 결과값과 임상적 의사결정 일치도가 동일한 수준이었고, 아데노신 진단 결과와 비교할 때 매우 높은 민감도 및 특이도를 보였음(1차 아데노신 결과 기준 1차 레가데노손의 민감도 98.3%, 특이도 94.7%). 해당 결과는 다른 통합연구(Stolker 2015)에서도 일관성 있게 관찰되었음
- van Nunem 임상 및 Stolker 임상시험에서 레가데노손의 안전성은 아데노신과 차이가 없었고, 레가데노손의 안전성 프로파일과 비교 시 새롭게 확인되거나 강화된 안전성 문제는 관찰되지 않았음. 다만, 해당 연구 설계 상 안전성 데이터 수집 및 결과 평가에 대한 제한점이 있고, FFR 반복투여 시 안전성 평가자료가 부족하여 위해성관리계획을 통한 추가적 안전성 평가가 필요한 것으로 판단됨

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	이 약은 선택적 관상 동맥 혈관 이완제이며 진단용으로만 사용할 것 1) 심근 관류 영상 (MPI) 획득. 단, 운동이 불가능하거나 적절하지 않은 환자에 한함 2) 침습적 관상동맥 혈관	이 약은 성인 환자에서 다음의 진단검사 시 사용할 수 있는 약물부하제로, 진단 목적으로만 사용한다. 1) 운동부하 검사가 불가능하거나 적절하지 않은 환자에서 심근관류영상(Myocardial Perfusion Imaging, MPI) 2) 관상동맥조영술 중 단일	「의약품의 품목허가신고 심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제15조

	조영 시 단일 관상동맥 협착증의 분획혈류예비력 (FFR) 측정. 단, 분획혈류예비력 (FFR)의 반복 측정이 예상되지 않은 경우에 한함	관상동맥 협착 병변에서의 분획혈류예비력(Fractional Flow Reserve, FFR) 측정. 단, FFR의 반복 측정이 예상되지 않는 경우에 한함	
용법용량	이 약은 심장 모니터링과 응급처치 장비가 갖추어진 의료 시설에서만 사용할 수 있다. 1. 권장용량 체중에 관계없이 400 마이크로그램 레가데노손 (5ml)을 말초 정맥에 단회 주사한다. 2. 투여 방법 1) 심근 관류 영상 (MPI): • 22 게이지 이상의 카테터 또는 주사 바늘을 사용하여 말초 정맥에 10초 이내에 신속히 주사한다. • 주사 후 즉시 0.9% 염화나트륨 주사액 5 ml를 주입한다. • MPI 촬영 프로토콜은 병원의 임상 지침에 따라야 한다. 2) 분획혈류예비력 (FFR): • 22 게이지 이상의 카테터 또는 주사 바늘을 사용하여 말초 정맥에 10초 이내에	이 약은 심장 모니터링 및 소생 장비가 갖추어진 의료기관에서만 투여한다('1. 경고' 참조). 이 약 투여 시 심박수가 빠르게 증가할 수 있으므로 환자는 앉거나 누운 상태에서 투여 후 ECG 파라미터와 심박수, 혈압이 투여 전으로 회복할 때까지 모니터링을 철저히 수행한다('5. 일반적 주의' 참조). 1. 권장용량 환자의 체중과 관계없이 이 약 5mL(레가데노손으로서 400μg)를 말초정맥을 통해 단회 주사한다. 2. 투여 방법 1) 심근관류 영상(MPI): 22 게이지 이상의 굵은 카테터나 주삿바늘을 사용하여 말초정맥을 통해 10초 이내에 신속히 볼루스 주사하고, 이 약 투여 직후 0.9% 염화나트륨 주사액 5mL를 주입하여 주사라인을 세척한다(세척주입). 2) 분획혈류예비력(FFR) 측정: 22 게이지 이상의 굵은 카테터나 주삿바늘을 사용하여 말초정맥을 통해	「의약품의 품목허가신고 심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제16조

	신속히 주사한다. • 주사 후 즉시 0.9% 염화나트륨 주사액 10 ml를 주입한다. • FFR은 최대 확장 혈류충만 상태 동안 달성된 Pd/Pa의 최저값으로 측정해야 한다. 3. 반복 투여가 고려되는 경우 1) 심근 관류 영상 (MPI): 24시간동안 1회만 투여한다. 24시간 내 반복 투여의 안전성과 내약성은 확립되지 않았다. 2) 분획혈류예비력 (FFR): 24시간 동안 반복투여는 10분 이상의 간격을 두고 최대 1회까지만 가능하다. 24시간 내 반복 투여에 대한 안전성 데이터가 충분하지 않다.	10초 이내에 신속히 볼루스 주사하고, 이 약 투여 직후 0.9% 염화나트륨 주사액 10mL를 주입하여 주사라인을 세척한다(세척주입). 3. 반복 투여가 고려되는 경우 1) 심근관류 영상(MPI): 이 약은 24시간 동안 1회만 투여한다. 반복 투여의 안전성과 내약성은 확립되지 않았다. 2) 분획혈류예비력(FFR) : 이 약은 24시간 동안 최소 10분 이상의 간격으로 최대 2회까지 투여할 수 있다. 다만, 최소 10분 이상 간격으로 2회 투여 시 두 번째 투여에 대한 안전성 정보는 제한적이다.	

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Rapiscan 400 microgram solution for injection 영국 및 유럽 SmPC 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가품목(아데노신)과의 허가사항 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	지이헬스케어에이에스한국지점	**허가일**	2026-07-14
제품명	라피스캔주400마이크로그램(레가데노손)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.2(2026.7.8.)
주성분 및 함량	이 약 1mL 중 레가데노손 0.08 밀리그램 * 5 mL/바이알		
효능·효과	이 약은 성인 환자에서 다음의 진단검사 시 사용할 수 있는 약물부하제로, 진단 목적으로만 사용한다. 1) 운동부하 검사가 불가능하거나 적절하지 않은 환자에서 심근관류영상(Myocardial Perfusion Imaging, MPI) 2) 관상동맥조영술 중 단일 관상동맥 협착 병변에서의 분획혈류예비력(Fractional Flow Reserve, FFR) 측정. 단, FFR의 반복 측정이 예상되지 않는 경우에 한		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
분획혈류예비력(FFR)측정 시 반복 투여의 안전성	·일반적인 의약품 감시 ·사용성적조사	·첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)