생물학적동등성시험 심사결과

2018년 3월 23일

담당자	연구관	과 장
이주현	이경신	박상애

① 신청자	한국콜마(주)
② 접수번호	20170167260(2017.07.24.), 20180024848(2018.01.31.)
③ 제품명	티렐러정90밀리그램(티카그렐러), 티렐러정60밀리그램(티카그렐러)
④ 원료약품 분량	이 약 1정(약 309 밀리그램) 중 티카그렐러(별규) 90밀리그램 이 약 1정(약 206 밀리그램) 중 티카그렐러(별규) 60밀리그램
⑤ 효능·효과	다음의 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 사건(심혈관 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중)의 발생률 감소 · 급성관상동맥증후군 · 심근경색의 병력(최소 1년 이상 이전에 발생)이 있는 혈전성 심혈관 사건의 발생 위험이 높은 환자
⑥ 용법·용량	이 약을 복용하는 환자는 특별한 금기가 없는 한 아스피린 유지용량(75 ~ 150mg)을 병용 투여하여야 한다. 이 약은 다른 ADP 수용체 저해제(티클로피딘, 클로피도그렐, 프라수그렐)와 병용하지 않는다. · 급성관상동맥증후군: 1회 180mg을 초회 투여하고, 이후에 1일 2회, 1회 90mg을 투여한다. 이 약의 투여 중단이 임상적으로 필요하지 않는 한 12개월간 투여를 권장한다. · 심근경색의 병력(최소 1년 이상 이전에 발생)이 있고 혈전성 심혈관 사건의 발생 위험이 높은 환자: 1일 2회, 1회 60mg을 투여한다. - 심근 경색 발생 후 초기 1년간 이 약 90mg 또는 다른 ADP 수용체 저해제(티클로피딘, 클로피도그렐, 프라수그렐)를 복용하던 환자는 이 약 60mg으로 투여를 계속할 수 있다. - 이 약은 심근경색 후 2년 이내 또는 이전 ADP 수용체 저해제(티클로피딘, 클로피도그렐, 프라수그렐)를 중단한지 1년 이내의 환자에게도 투여를 시작할 수 있다. - 이 약의 안전성·유효성은 추적관찰 3년 시점에서 평가되었다. 투여방법

	이 약은 경구 투여하며 식사와 관계없이 투여할 수 있다. · 정제를 삼키기 어려운 환자는 이 약을 고운 가루로 분쇄하고 물 반 컵에 분산시켜 그대로 마시고, 복용한 컵을 물 반 컵으로 헹구어 다시 마신다. 이 혼합액은 코위관 (CH8 이상)을 통해서도 투여될 수 있는데, 투여 후 물을 흘려 코위관을 헹구어 주는 것이 중요하다. · 다른 항혈소판제에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 이전 약물을 마지막으로 투여하고 24시간 후 이 약의 투여를 시작해야 한다. · 약 복용을 놓친 경우는 다음 예정된 복용 시간에 1정만 (다음 복용 용량) 복용하여야 한다. 신장애 환자 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장 투석 환자에서 이 약 투여에 대한 정보는 없으므로, 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 않는다. 간장애 환자 경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았으며, 중등증의 간장애 환자에게는 제한적인 투여 경험이 있다. 소아 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관 / 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.5.23.) ·의약품동등성시험기준(식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험결과보고서 [대조약: 한국아스트라제네카(주), 브릴린타정90밀리그램(티카그렐러)] 비교용출시험자료 [대조약 : 한국콜마㈜, 티렐러정90밀리그램(티카그렐러)]
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가 신청 - 티카그렐러 : 1989년 1월 1일 이후 허가된 신약	

※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<붙임 1> 생물학적동등성시험 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시 제2017-44호, 2017.5.23.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2017-28호, 2017.4.19.)
- 제17조제3항 및 제7조제2항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2017-30호, 2017.4.28.)

○ 제출자료 목록

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

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 한국콜마㈜ 티렐러정90밀리그램(티카그렐러)는 의약품의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국아스트라제네카(주) 브릴린타정90밀리그램(티카그렐러)와 생물학적동등성을 입증하였고, 한국콜마(주) 티렐러정60밀리그램(티카그렐러)은 의약품동등성시험기준 제 7조2항에 따라 이미 생동성을 입증받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 티카그렐러정90mg과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 티렐러정90밀리그램(한국콜마(주))과 대조약 브릴린타정90밀리그램(한국아스트라제네카(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 티카그렐러를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-36hr} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	브릴린타정90밀리그램 (한국아스트라제네카(주))	*3880±1104*	*768.1±167.8*	*1.50 (1.00~4.00)*	*7.26±1.09*

시험약	티렐러정90밀리그램 (한국콜마(주))	*4054±1326*	*887.5±246.3*	*1.50* *(1.0~4.00)*	*7.52±1.53*
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		*log 0.9861~* *1.0940*	*log 1.0565 ~* *1.2387*	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 28)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 비교용출시험자료

· 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 티렐러정60밀리그램(한국콜마㈜)은 대조약 티렐러정90밀리그램(한국콜마㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.