

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2011년 7월 7일

담당자	연구관	과 장
진선경	장정윤	최기환

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국아스트라제네카(주)	② 문서번호	20100094054 (2010.9.3.)
③ 제품명	브릴린타정 90밀리그램 (티카그렐러)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 218
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 중 티카그렐러 (별규) 90mg		
⑥ 성상	노란색의 양면이 불록한 원형의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	약물 치료 또는 관상중재시술(PCI) 및 관상동맥회로우회술(CABG)을 받은 환자를 포함하는 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증, ST 분절 비상승 심근경색[NSTEMI] 또는 ST 분절 상승 심근경색[STEMI]) 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 예방		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약 180mg (90mg 정제 2정)을 초회 투여하고, 이후에 1일 2회 90mg을 투여한다.</p> <p>이 약은 경구 투여하며 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있다.</p> <p>이 약을 복용하는 환자는 특별한 금기가 없는 한 아스피린 (장기 복용을 위한 75 - 150mg 용량)을 함께 복용한다.</p> <p>이 약의 투여 중단이 임상적으로 필요하지 않는 한 최소 12개월간 투여를 권장한다.</p> <p>급성관상동맥증후군 환자에서, 이 약을 포함한 항혈전제의 조기 중단은 환자의 기저 질환으로 인한 심혈관계 사망 또는 심근경색의 위험을 증가시킬 수 있다. 치료의 조기 중단은 반드시 피해야 한다.</p> <p>잘못된 복용은 피해야 한다. 약 복용을 놓친 경우는 다음 예정된 복용</p>		

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

	<p>시간에 90mg 정제를 오직 1정만 (다음 복용 용량) 복용하여야 한다. 클로피도그렐에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 클로피도그렐을 마지막 투여하고 24시간 후 이 약 90mg을 투여 시작해야 한다.</p> <p>신장애 환자 : 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장 투석 환자에서 이 약 투여에 대한 정보는 없으므로, 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 않는다.</p> <p>간장애 환자 : 경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았으므로, 중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않도록 하며 중등증의 간장애 환자에게는 신중히 투여하도록 한다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	기존의 시판중인 한독약품(주) “플라빅스정 클로피도그렐황산염”과 기전(thienopyridine adenosine diphosphate (ADP) 수용체 길항제)은 동일하나, 가역적으로 혈소판응집을 억제하는 신약을 허가받고자 함.
⑪ 약리작용기전	Thienopyridine adenosine diphosphate (ADP) 수용체 길항제로, P2Y12 수용체에 의해 매개되는 혈소판 활성화 및 응집을 가역적으로 저해함.
⑫ 국내외 사용현황	국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품임
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가·신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제2조제1항제7호 [별표1] I. (신약)
⑭ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 브릴린타정 90밀리그램 (티카그렐러), 한국아스트라제네카(주)

1. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

급성관상동맥증후군 [불안정성 협심증, ST 분절 비상승 심근경색(NSTEMI) 또는 ST 분절 상승 심근경색(STEMI) 환자]에 있어서, 약물 치료, 관상중재시술(PCI) 또는 관상동맥회로우회술(CABG)을 받을 환자를 포함]인 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 사건(심혈관 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중)의 발생률 감소

□ 용법·용량

이 약 1회 2정(180mg)을 초회 투여하고, 이후에 1일 2회, 1회 1정(90mg)을 투여한다.

이 약은 경구 투여하며 식사와 관계 없이 투여할 수 있다.

이 약을 복용하는 환자는 특별한 금기가 없는 한 아스피린 유지용량 (75 - 150mg)을 병용투여하여야 한다.

이 약의 투여 중단이 임상적으로 필요하지 않는 한 12개월간 투여를 권장한다.

약 복용을 놓친 경우는 다음 예정된 복용 시간에 90mg 1정만 (다음 복용 용량) 복용하여야 한다.

클로피도그렐에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 클로피도그렐을 마지막 투여하고 24시간 후 이 약 90mg으로 투여를 시작해야 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 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았으므로, 중등증~중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않도록 한다.

소아 및 청소년:

18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

다른 항혈전제들과 마찬가지로, 출혈의 위험이 증가된 환자에서 이 약의 사용은 혈전성 심혈관

사건 발생률 감소 이점과의 균형을 고려해야한다. 이 약 사용 시 출혈이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 투약 당시 병적인 출혈(예: 소화성궤양, 두개내 출혈)이 있는 환자
- 3) 두개내 출혈의 병력이 있는 환자
- 4) 중등증~중증 간장애 환자
- 5) 강한 CYP3A4 억제제 (예: 케토코나졸, 클래리스로마이신, 네파조돈, 리토나비어, 아타자나비어)를 투여 중인 환자 (병용투여 시 이 약의 과도한 노출 증가를 초래할 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 1) 출혈 위험 증가 환자: 임상적으로 다음에 해당하는 환자에게는 이 약을 신중하게 투여해야 한다.
 - 출혈 경향 (예: 최근의 외상, 최근의 수술, 응고장애, 위장관 출혈이 현재 있거나 최근 있었던 경우)이 있는 환자. 병리학적 출혈이 있는 환자, 두개내 출혈의 병력이 있는 환자 및 중등증~중증의 간장애가 있는 환자에서 이 약 투여는 금기이다.
 - 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 약물을 병용하고 있는 환자. (예: 이 약 투여 24시간 이내의 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAIDs), 경구 항응고제 및/또는 섬유소용해제)
 - 와파린 치료 : 이 약을 투여하는 중 와파린을 투여해야 하는 환자는 출혈 경향이 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. 와파린과의 약물상호작용에 대한 연구가 수행되지 않았다.

혈소판 수혈의 지혈 작용상의 이점에 대한 이 약의 자료는 없다. 혈중의 이 약은 수혈된 혈소판을 저해할 수 있다. 데스모프레신과 이 약의 병용투여가 템플릿-출혈 시간을 감소시키지 않았기 때문에, 데스모프레신은 임상적 출혈 사례를 효과적으로 처치하지 못할 것으로 보인다.

항섬유소용해제 요법 (아미노카프론산 또는 트라넥사민산) 및/또는 재조합 VIIa 혈액응고인자는 지혈을 증가시킬 수 있다. 이 약은 출혈의 원인이 확인 및 조절된 후 다시 투여를 시작할 수 있다.

- 2) 수술이 예정되어 있는 환자: 수술이 예정되어 있거나 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있는 환자는 의사 및 치과의사에게 알리도록 해야한다.

PLATO 연구에서 관상동맥회로우회술 (CABG)이 예정된 환자에서 이 약은 수술 전 1일 이내에 중단될 경우 클로피도그렐보다 출혈이 증가하나 수술 전 2일 이상 중단될 경우에는 클로피도그렐과 비교하여 주요한 출혈에 있어 유사한 비율을 보였다. 수술이 예정되어 있으며 항혈소판 효과를 기대하지 않는 경우에는 이 약의 투여는 수술 5~7일 전 중단되어야 한다.

OFFSET 연구에서 이 약 투여 72시간 후 평균 혈소판응집저해는 클로피도그렐 투여 120시간 후의 평균 혈소판응집저해와 유사하게 나타났다.

3) 서맥성 증상의 위험이 있는 환자 : 초기 임상시험에서 주로 증상이 없는 심실 휴지가 관찰되었기 때문에, 서맥성 증상의 위험이 증가된 환자 (예: 동기능부전증후군, 제2도 또는 제3도 방실 차단 혹은 서맥 관련 실신 환자 중 박동조율기가 없는 환자)는 이 약의 안전성과 유효성을 평가하는 주요 시험에서 제외되었다. 따라서 이러한 환자들에서 임상적 경험이 제한적이므로 주의가 요구된다.

또한, 이 약과 서맥을 유발하는 것으로 알려진 다른 약물을 병용하는 경우에 주의해야 한다. 그러나 PLATO 연구에서 서맥을 유발하는 하나 이상의 약물 (예: 96% 베타저해제, 33% 칼슘 채널길항제인 딜티아젬, 베라파밀, 4% 디곡신)과 병용 투여 후 임상적으로 유의한 이상반응이 관찰되었다는 증거는 없다.

4) 천식 및 만성폐쇄성폐질환 환자 :

호흡곤란은 이 약 투여 환자 13.8%, 클로피도그렐 투여 환자 7.8%에서 보고되었다. 환자 2.2%에서 이 약과 관련이 있는 것으로 나타났다. 강도는 경증~중등증이었으며 보통 치료 중단의 필요 없이 해결되었다. 천식/COPD 환자는 이 약으로 인한 호흡곤란을 나타낼 절대적 위험이 높을 것으로 예상되므로 천식/COPD의 병력이 있는 환자는 이 약 투여 시 주의하여야 한다. 호흡곤란을 일으키는 원인은 명확히 밝혀져 있지 않다. 새롭게 발생하거나 호흡곤란이 있는 환자에서 지연 또는 악화가 보고되는 환자에서는 이를 조사하여야 하며, 호흡곤란에 대한 내약성이 없는 경우에 이 약의 치료는 중단되어야 한다.

5) 75세 이상 고령자, 중등증 및 중증 신장애 환자, 안지오텐신 II 수용체 저해제를 투여 중인 환자: 크레아티닌은 이 약 투여 중 증가할 수 있다. 원인은 명확히 밝혀져 있지 않다. 투여 1개월 후에 신기능 검사를 하고 이후에는 일상적인 진료에 따라 수행하도록 하며, 특히 75세 이상 환자, 중등증 및 중증 신장애 환자, ARB와 병용하는 환자에서는 유의하도록 한다.

6) 고노산혈증 또는 통풍성 관절염의 병력이 있는 환자: PLATO 연구에서 이 약 복용 환자는 클로피도그렐 복용 환자보다 고노산혈증의 위험이 높은 것으로 나타났다. 고노산혈증 또는 통풍성 관절염의 병력이 있는 환자는 이 약 투여 시 주의하도록 한다. 예방적 처치로서 노산신병증이 있는 환자에서 이 약은 투여하지 않도록 한다.

7) 강한 CYP3A4 유도제 (예: 리팜피신, 텍사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 투여 중인 환자 : 병용 시 이 약의 노출 및 유효성에 감소를 초래할 수 있으므로 병용하지 않도록 한다.

8) 디곡신을 투여 중인 환자: 이 약과 병용 시에는 면밀한 임상적 및 실험실적 모니터링이 권장된다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

급성관상동맥증후군 [불안정성 협심증, ST 분절 비상승 심근경색(NSTEMI) 또는 ST 분절 상승 심근경색(STEMI)]이 있는 환자에서 이 약의 안전성은 아세틸살리실산 및 다른 표준 요법과 병용하여 이 약 (180mg 초회 용량 투여 후 1일 2회 90mg을 유지 용량으로 투여)을 투여한 환자군

과 클로피도그렐 (300-600mg 초회 용량 투여 후 1일 1회 75mg을 유지 용량으로 투여)을 투여한 환자군을 비교한 대규모 3상 시험인 PLATO에서 평가되었다.

이 약을 투여한 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 호흡곤란, 두통 및 비출혈이었으며, 클로피도그렐 환자군에서보다 높은 비율로 발생하였다.

2) 이상 반응 요약표

다음의 이상반응이 이 약 투여 임상시험에서 관찰되었다 (표 1).

이상반응은 발현빈도와 기관계에 따라 분류하였다. 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000$, $1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 빈도불명

표 1 - 발현빈도와 기관계에 따라 분류한 이상반응

기관계	흔하게	흔하지 않게	드물게
대사 및 영양			고노산혈증 ^a
정신			혼돈
신경계		두개내 출혈 ^b , 어지럼증, 두통	
눈		눈의 출혈 (수정체, 결막, 망막)	
귀 및 내이			귀 출혈, 어지럼
호흡기계, 흉부 및 종격계	호흡곤란 ^c , 비출혈	객혈	
위장관계	위장관계 출혈 ^d	토혈, 위장관계양 출혈 ^e , 출혈성 출혈, 위염, 구강출혈 (잇몸출혈 포함), 구토, 설사, 복통, 구역, 소화불량	
피부 및 피하조직	피하 또는 피부 출혈 ^f , 멍 ^g	발진, 두드러기	
근골격계 및 결합조직			출혈관절증 ^h
신장 및 비뇨기계		요로 출혈 ^b	
생식기계		질출혈 (자궁출혈 포함)	
실험실적 수치			혈중 크레아티닌 상승
상처, 중독 및 수술 합병증	수술부위 출혈 ⁱ	수술 후 출혈, 출혈	상처 출혈, 외상 출혈

다양한 관련 이상반응 용어가 이 표에 함께 그룹화되었으며, 다음의 용어를 포함한다.

- ^a 고노산혈증, 혈중 노산 증가
- ^b 뇌출혈, 두개내 출혈, 출혈성 뇌졸중
- ^c 호흡곤란, 운동중 호흡곤란, 휴식시 호흡곤란, 야간 호흡곤란
- ^d 위장관출혈, 직장출혈, 장출혈, 흑색변, 장혈
- ^e 위장관계양 출혈, 위계양 출혈, 십이지장계양 출혈, 소화성계양 출혈
- ^f 피하혈종, 피부출혈, 피하출혈, 출혈점
- ^g 타박상, 혈종, 출혈반, 멍 경향 증가, 외상 혈종
- ^b 혈뇨, 뇨중 혈 존재, 요로 출혈
- ^l 혈관천자부위 출혈, 혈관천자부위 혈종, 주입부위 출혈, 천자부위 출혈, 카테터 부위 출혈
- [#] 출혈관절증은 PLATO 연구의 티카그렐러군 (n=9235)에서의 보고된 수치가 아닌 점추정치의 95% 신뢰구간의 하한치를 이용하여 계산하였으며, 3/9235는 “드물게”와 같은 것으로 계산되었다.

3) 특정 이상반응 상세 기술

① 출혈

PLATO 연구에서 출혈 사례의 전체 결과가 표2에 제시되어 있다.

표 2 - 전체 출혈 사례의 분석

	이 약 (%/년) N=9235	클로피도그렐 (%/년) N=9186	P
PLATO 기준 전체 출혈	11.6	11.2	0.4336
PLATO 기준 주요한 생명을 위협하는 출혈	5.8	5.8	0.6988
PLATO 기준 CABG와 무관한 주요한 출혈	4.5	3.8	0.0264
PLATO 기준 시술과 무관한 주요한 출혈	3.1	2.3	0.0058
PLATO 기준 전체 주요한 + 경미한 출혈	16.1	14.6	0.0084
PLATO 기준 시술과 무관한 주요한 + 경미한 출혈	5.9	4.3	<0.0001
TIMI-기준 주요한 출혈	7.9	7.7	0.5669
TIMI-기준 주요한 + 경미한 출혈	11.4	10.9	0.3272

출혈 분류의 정의:

주요한 생명을 위협하는 출혈: 헤모글로빈이 50 g/L 이상 감소 또는 4 unit 이상의 적혈구 수혈이 필요한 출혈 또는 생명을 위협하는 출혈 또는 두개내 출혈 또는 심장눌림증이 있는 심장막내 출혈 또는 혈액량감소 쇼크 또는 혈압상승제 또는 수술이 필요한 중증의 저혈압이 있는 출혈

기타의 주요한 출혈: 헤모글로빈이 30-50 g/L 감소, 2-3 unit의 적혈구 수혈이 필요한 출혈 또는 유의한 정도의 기능부전이 있는 출혈

경미한 출혈: 출혈을 지혈 또는 치료하기 위한 의학적 처치가 필요한 출혈

TIMI 기준 주요한 출혈: 헤모글로빈이 50 g/L 이상 감소하는 출혈 또는 두개내 출혈

TIMI 기준 주요한 출혈: 헤모글로빈이 30-50 g/L 감소하는 출혈

이 약과 클로피도그렐은 PLATO 기준 주요한 생명을 위협하는 출혈, PLATO 기준 전체 주요한

출혈, TIMI 기준 주요한 출혈 또는 TIMI 기준 경미한 출혈 (표 2)의 비율에 있어 다르지 않았다. 그러나 클로피도그렐과 비교시 이 약에서 PLATO 기준 주요한 + 경미한 출혈이 더 많았다. PLATO 연구에서 생명을 위협하는 출혈은 거의 없었다: 이 약 20명 (0.2%) 및 클로피도그렐 23명 (0.3%).

CABG-관련 출혈: PLATO 연구에서 관상동맥회로우회술을 받은 1584명 (코호트의 12%) 중에서 42%가 PLATO 기준 주요한 생명을 위협하는 출혈을 경험하였으며, 치료군 간의 차이는 없었다. 생명을 위협하는 CABG 관련 출혈은 각 치료군에서 6명씩 발생하였다.

CABG와 무관한 출혈 및 시술과 무관한 출혈:

이 약과 클로피도그렐은 PLATO 기준 CABG와 무관한 주요한 생명을 위협하는 출혈에 있어 차이가 없었다. 그러나 PLATO 기준 전체 주요한 출혈, TIMI 기준 주요한 출혈 및 TIMI 기준 주요한 + 경미한 출혈은 이 약에서 더 많았다. 이와 유사하게, 모든 시술 관련 출혈을 제외하면 이 약에서 클로피도그렐보다 출혈이 더 많았다 (표 2). 시술과 무관한 출혈로 인한 시험약의 중단은 클로피도그렐(1.2%; $p < 0.001$)보다 티카그렐러(2.9%)에서 더 많았다.

두개내 출혈: 티카그렐러(26명의 피험자에서 27건, 0.3%)에서 클로피도그렐 (14 건, 0.2%)보다 시술과 무관한 두개내 출혈이 더 많았으며, 그 중, 이 약에서 11건의 출혈 사례 및 클로피도그렐에서 1건의 출혈 사례는 치명적이었다. 전체 생명을 위협하는 출혈에 있어서 차이는 없었다.

나이, 성별, 체중, 인종, 지리학적 지역, 동반 질환, 병용 요법 및 기존의 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 발작을 포함하는 병력은 전체 또는 PLATO 기준 시술과 무관한 주요한 출혈의 예측인자가 아니었다. 따라서 출혈에 대해서 위험이 높은 특정 집단은 없다.

② 호흡곤란

숨이 차는 느낌의 호흡곤란이 이 약 투여 환자에서 보고되었다. PLATO 연구에서 호흡곤란 이상반응 (호흡곤란, 휴식시 호흡곤란, 운동호흡곤란, 발작성 야간호흡곤란, 야간호흡곤란 포함)은 이 약 투여 환자의 13.8%, 클로피도그렐 투여 환자의 7.8%에서 보고되었다. PLATO 연구에서 이 약 투여 환자의 2.2%, 클로피도그렐 투여 환자의 0.6%에서 치료와 관련한 이상반응으로 판정되었으며, 중대한 이상반응은 거의 없었다 (이 약 0.14%, 클로피도그렐 0.02%). 대부분의 보고된 호흡곤란은 경증에서 중등증이었으며, 중증은 거의 없었다. 그리고 대부분은 치료 시작 후 초기에 단독 사례로서 보고되었다.

클로피도그렐과 비교하여, 천식/COPD 환자에서의 이 약 투여 시 심각하지 않은 호흡곤란(이 약 3.29%, 클로피도그렐 0.02%), 중증 호흡곤란 (이 약 0.38%, 클로피도그렐 0.00%)을 경험할 비율이 증가한 것으로 나타났다. 절대적인 용어로는 이러한 위험이 전반적인 PLATO 집단에서 높았다. 티카그렐러는 천식 또는 COPD 병력이 있는 환자에 투여 시 주의하여야 한다.

발생 건수의 약 30%는 7일 이내에 해소되었다. PLATO 연구는 연구시작 시점에서 울혈성심부전, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식이 있는 환자들을 포함하였다. 이러한 환자들 및 고령자에서 호흡

곤란이 더 많이 보고되었다. 이 약 복용 환자 중 0.9%, 클로피도그렐 복용 환자 중 0.1%가 호흡 곤란으로 투약을 중단하였다. 이 약에서 호흡곤란의 더 높은 빈도는 심장 또는 폐질환 발생 또는 약화와 무관하다. 이 약은 폐기능 검사에 영향을 주지 않는다.

③ 실험실적 수치 이상

요산 증가: PLATO 연구에서 혈청 요산 수치가 정상 상한치를 초과한 경우는 클로피도그렐을 복용한 환자에서 13%인데 비해 이 약을 복용한 환자에서는 22%였다. 평균 혈청 요산 수치는 클로피도그렐군에서 약 7.5% 증가한데 비해 티카그렐러군에서 약 15% 증가하였으며, 투약 중단 후 티카그렐러군에서는 약 7% 감소하였으나 클로피도그렐군에서는 감소되지 않았다. 고뇨산혈증 이상반응은 이 약 투여군에서 0.5%, 클로피도그렐군에서 0.2%로 나타났다. 이 이상반응 중 이 약 0.05%, 클로피도그렐군 0.02%는 치료와 관련된 것으로 나타났다. 통풍성 관절염에 대하여 이 약 투여군은 0.2%, 클로피도그렐 투여군은 0.1%로 나타났으며, 치료와 관련된 것으로 평가된 것은 없는 것으로 보고되었다.

크레아티닌 증가: PLATO 연구에서 혈청 크레아티닌 수치가 30% 초과한 환자는 이 약 25.5%, 클로피도그렐 21.3%이며, 50% 초과 상승한 경우는 클로피도그렐을 복용한 환자에서 6.7%, 이 약을 복용한 환자에서 8.3%였다. 혈청 크레아티닌 수치가 50% 초과한 환자 비율은 75세 초과 환자에서 이 약 13.6%, 클로피도그렐 8.8%, 기저치 대비 중증 신장애 환자에서 이 약 17.8%, 클로피도그렐 12.5%, ARB 병용 투여 환자에서 이 약 11.2%, 클로피도그렐 7.1%로 나타났다. 이러한 소그룹에서 신장관련 중증 이상반응 및 시험약으로 인한 중단을 초래하는 이상반응은 치료군간 유사하였다. 전체 신장 이상반응은 이 약 투여군에서 4.9%, 클로피도그렐 투여군에서 3.8%로 나타났으나, 치료와 관련되어 있는 것으로 보고된 이상반응은 이 약 투여군 54명 (0.6%), 클로피도그렐군 43명 (0.5%)로 나타났다.

5. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A4의 기질이며 경도의 CYP3A4저해제이다. 티카그렐러는 또한 약한 P-gp 저해제로 P-gp 기질들의 노출을 증가시킨다.

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

- ① 강력한 CYP3A4 저해제 - 티카그렐러와 케토코나졸의 병용투여는 티카그렐러의 Cmax 및 AUC를 각각 2.4배 및 7.3배 증가시켰다. 활성대사체의 Cmax 및 AUC는 각각 89% 및 56% 감소하였다. 기타 강력한 CYP3A4 저해제 (예: 클래리스로마이신, 네파조돈, 리토나비어 및 아타나자비어)는 유사한 영향을 가질 것으로 예상되므로 이 약과 병용 투여하지 않도록 한다.
- ② 중등도의 CYP3A4 저해제 - 티카그렐러와 딜티아젠프의 병용투여는 티카그렐러의 Cmax를 69% 및 AUC를 2.7배까지 증가시켰으며, 활성대사체의 Cmax를 38% 감소시켰고 AUC에는 변화가 없었다. 티카그렐러가 딜티아젠프 혈장 농도에 미치는 영향은 없었다. 기타 중등도의 CYP3A4 저해제들 (예: 암프레나비르, 아프레피탄트, 에리스로마이신, 플루코나졸)은 유사한 영향을 가질 것으로 예상되므로 이 약과 병용투여 할 수 있다.
- ③ CYP3A 유도제: 티카그렐러와 리팜피신의 병용투여는 티카그렐러의 Cmax 및 AUC를 각각 73% 및 86% 감소시켰다. 활성대사체의 Cmax는 변화되지 않았으며 AUC는 46% 감소되었다.

기타 CYP3A4 유도제들 (예: 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈) 또한 이 약의 노출 및 유효성을 감소시킬 것으로 예상된다.

- ④ 임상약리학적 상호작용연구들은 티카그렐러와 헤파린, 에녹사파린 및 아세틸살리실산과의 병용투여가 티카그렐러 또는 활성대사체에 영향이 없으며 또는 티카그렐러 단독 투여와 비교시 ADP-유도 혈소판 응집에 영향이 없음을 보였다. 티카그렐러와 헤파린의 병용투여는 활성화 부분 트롬보플라스틴시간(aPTT) 및 활성화혈액응고시간(ACT) 분석에 근거하였을 때 헤파린에 미치는 영향이 없었다. 티카그렐러와 에녹사파린의 병용투여는 Xa 인자 분석에 근거하였을 때 에녹사파린에 미치는 영향이 없었다. 임상적으로 지시되지 않는 한 지혈작용을 변화시키는 이러한 약물은 이 약과 병용시 주의하여야 한다.
- ⑤ P-gp 억제 가능성이 있는 약물 (예: 베라파밀, 퀴니딘, 사이클로스포린)과 이 약의 병용 티카그렐러 노출을 증가시킬 수 있다는 자료는 없다. 임상적으로 지시되는 경우에 이 약의 병용시 주의하도록 한다.

2) 이 약이 다른 약물이 미치는 영향

- ① *심바스타틴* - 티카그렐러와 심바스타틴의 병용투여는 심바스타틴의 Cmax를 81% 및 AUC를 56%까지 증가시켰으며 심바스타틴산의 Cmax를 64% 및 AUC를 52%까지 증가시켰고 몇 명에서는 2-3배 증가하였다. 티카그렐러와 1일 40mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과의 병용투여는 심바스타틴의 이상반응을 발생시킬 수 있으므로 잠재적 이익에 대하여 평가하여야 한다. 심바스타틴이 티카그렐러 혈장 농도에 미치는 영향은 없었다. 이 약은 로바스타틴에도 유사한 영향을 미칠 수 있다. 이 약은 심바스타틴 또는 로바스타틴 40mg을 초과하는 용량과 병용이 권장되지 않는다.
- ② *아토르바스타틴* - 아토르바스타틴과 티카그렐러의 병용투여는 아토르바스타틴산의 Cmax를 23% 및 AUC를 36% 증가시켰다. AUC와 Cmax에 유사한 증가가 모든 아토르바스타틴산 대사체에 대해 관찰되었다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 고려된다.
- ③ 티카그렐러는 경도의 CYP3A4 억제제이므로, 이 약과 치료역이 좁은 CYP3A4 기질 (예: 시사프리드, 맥각 알칼로이드)의 병용은 티카그렐러가 이러한 약물의 노출을 증가시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.
- ④ *CYP2C9에 의해 대사되는 약물 (톨부타미드)*: 티카그렐러와 톨부타미드를 병용투여시 각 약물의 혈장 농도에 변화가 없었다. 이는 티카그렐러가 CYP2C9 저해제가 아니며 와파린 및 톨부타미드와 같은 약물의 CYP2C9 매개 대사에 영향을 주지 않음을 시사한다.
- ⑤ 경구 피임약: 티카그렐러와 레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올의 병용 투여는 에치닐에스트라디올의 노출을 약 20% 증가시켰으나 네보노르게스트렐의 약동학에 영향은 없었다. 이 약과 레보노르게스트렐 및 에치닐에스트라디올을 병용 투여시 경구 피임약의 효과에 임상적으로 유의한 영향은 없다.
- ⑥ *P-당단백 (P-gP) 기질 (디곡신 포함)*: 티카그렐러와 병용 투여는 디곡신의 Cmax를 75% 및 AUC를 28% 증가시켰다. 티카그렐러와 병용 투여시 디곡신의 평균 최저 농도는 약 30% 증가하였으며 일부 사람에서 최대 농도는 2배까지 증가하였다. 디곡신이 티카그렐러 및 활성대사체의 Cmax 및 AUC에 미치는 영향은 없었다. 따라서 디곡신과 같은 치료역이 좁은 P-gP 의 존 약물과 이 약을 병용투여시 적절한 임상적 그리고/또는 실험실적 모니터링이 권고된다.

⑦ 기타 병용요법:

- 서맥을 유발하는 것으로 알려진 약물: 무증상성 심실휴기 및 서맥이 관찰되므로 이 약과 서맥을 유발하는 것으로 알려진 다른 약물을 병용하는 경우에 주의해야 한다. 그러나 서맥을 유발하는 하나 이상의 약물 (예: 96% 베타저해제, 33% 칼슘채널길항제인 딜티아젬, 베라파밀, 4% 디곡신)과 병용 투여 후의 PLATO 연구에서 임상적으로 유의한 이상반응이 관찰되었다는 증거는 없다.
- PLATO 연구에서, 이 약은 동반 질환에 따라 필요시 아세틸살리실산, 헤파린, 저분자량 헤파린, 정맥용 당단백 IIb/IIIa 저해제, 프로톤 펌프 저해제, 스타틴, 베타-저해제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 및 안지오텐신 수용체 저해제와 흔하게 병용 투여되었다. 이러한 약물들간의 임상적으로 유의한 이상 상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 일반적 주의

- 1) 급성관상동맥증후군 환자에서, 이 약을 포함한 항혈전제의 조기 중단은 환자의 기저 질환으로 인한 심혈관계 사망 또는 심근경색의 위험을 증가시킬 수 있으므로 치료의 조기 중단은 피해야 한다.
- 2) PLATO 연구에서 300mg을 초과하는 고용량의 아세틸살리실산 유지용량이 클로피도그렐과 비교한 이 약의 유효성에 결정적 증거를 제시하지 않으므로 1일 150mg을 초과하는 아세틸살리실산은 이 약의 유지용량으로 권장되지 않는다.
- 3) 이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 없다. 이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 없거나 미미하다. 급성관상동맥증후군의 치료 기간 동안, 어지러움 및 혼돈이 보고되었다. 따라서 이러한 증상을 경험한 환자들은 운전 또는 기계 조작 시에 주의하도록 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 가임 여성: 가임 여성은 이 약 투여기간 동안에 임신을 피하도록 적절한 피임을 해야 한다.
- 2) 임부: 이 약을 임부에 사용한 자료는 없거나 제한적이다. 동물 연구에서 생식 독성을 나타내었다. 이 약은 임신 기간 동안에 권장되지 않는다.
- 3) 수유부: 현재 동물에서의 약력학/독성학 자료에 따르면 티카그렐러 및 그 활성 대사체는 유즙으로 분비된다. 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유의 이점과 이 약 투여의 이점에 대해 고려하여 수유를 중단하거나 이 약 투여를 중단해야 한다.
- 4) 생식력: 이 약은 남성 또는 여성의 생식력에 영향이 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만에서는 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상에서 티카그렐러와 활성대사체에 대한 노출 (티카그렐러의 Cmax 및 AUC는 약 25% 증가)이 젊은 사람보다 증가하고 있으나 임상적으로 유의한 것으로 고려되지 않으므로 고령자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

이 약에 대해 알려진 해독제는 현재 없으며, 이 약은 투석으로 제거되지 않는다. 과량 투여시 처치는 표준 처치 방법에 따른다. 이 약 과량 투여시 예상되는 영향은 항혈전 작용과 관련된 출혈 위험의 기간이 연장되는 것이다. 출혈이 발생하는 경우 적절한 처치를 취해야 한다.

티카그렐러는 900mg 까지의 단회 투여에서 내약성이 좋았다. 위장관계 독성은 단회 증량 연구에서 용량제한적이었다. 과량 투여시 발생하는 다른 임상적으로 유의한 이상반응은 호흡곤란 및 심실휴지를 포함한다.

과량 투여시, 이러한 잠재적 이상반응을 관찰하고 ECG 모니터링을 고려한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 2) 다른 용기에 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 원 용기에 보관할 것.

12. 기타

- 1) 티카그렐러와 주요 대사체의 비임상 자료는 안전성 약리, 단회 및 반복 투여 독성, 유전독성 시험들에 근거하였을 때 사람에서 이상반응에 대한 수용할 수 없는 위험은 없었다.
- 2) 임상적 노출 수준과 유사한 수준으로 동물에 노출 시 위장관 자극이 관찰되었다.
- 3) 2년간의 마우스 연구에서 250mg/kg/day (사람 치료 용량의 18 배 초과)까지 경구 용량 투여 시 티카그렐러 관련 종양은 관찰되지 않았다. 수컷 래트에게 120mg/kg/day (사람 치료 용량의 15배 초과)까지 경구 용량을 투여시 종양은 증가하지 않았다. 암컷 래트에서 고용량 (사람 치료 용량의 25배 초과)으로 노출시에만 자궁 선암종 및 간세포 선종과 선암종이 증가하였으며 뇌하수체 선종 및 유방 섬유샘종은 감소하였다. 60 mg/kg/day (사람 치료 용량의 8배 초과)에서 종양 발생에 변화는 없었다. 래트에서 관찰되었던 자궁 종양은 호르몬 불균형의 결과일 것으로 사료되며, 간 샘종은 간에서의 설치류 특이 효소에 의한 것으로 사료된다.
- 4) 티카그렐러는 생체내 및 생체외 시험에서 연구되었으며, 유전독성이 없었다.
- 5) 랫드 및 토끼에서의 생식독성시험 결과, 모체의 체중 증가의 약간의 감소가 나타났으며 신생아 생존력 및 출생 당시 체중 감소가 나타났다. 티카그렐러는 암컷 랫드에서 불규칙한 주기 (대개 지연)를 유발하였다. 티카그렐러는 200mg/kg/day (사람 치료 용량의 약 20배)의 경구 용량까지는 암컷 래트의 생식력에 영향이 없었으며 180 mg/kg/day(사람 치료 용량의 15.7 배)까지 용량에서 수컷 래트의 생식력에 영향이 없었다.
- 6) 티카그렐러는 랫드 시험결과, 모체독성용량 (사람 치료 용량의 5.1배)에서 약간의 발달이상이 나타났다. 토끼에서는 모체독성을 나타내지 않는 고용량(사람 치료 용량의 4.5배)에서 태자에서 간성숙 및 골격근 발달에 있어 약간의 지연을 보였다. 끝.

- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 급성관상동맥증후군 환자에 대하여 혈전성 심혈관 사건 발생을 클로피도그렐 투여군과 신청 약물인 티카그렐러 투여군을 비교하여 유의하게 감소시켰으며, 한국인과 비한국인 간에 유의한 차이가 없었으며, 임상시험 등 제출자료를 근거로 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 시정하였음

기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 급성관상동맥증후군에서의 현행 치료는 아스피린과 ADP 수용체 길항제로 항혈소판 억제를 하도록 하고 있음. 개발 약물인 티카그렐러는 혈소판 응집에 관여하는 P2Y12 수용체에 가역적으로 결합하여 혈소판 응집을 억제하는 동시에 치료 중지시 혈소판 응집으로의 복귀를 가능하게 하는 약물로서 현 사용 약제보다 효과적인 항혈소판 효과를 제공할 수 있는 약제로서 개발됨
- 국외현황: 유럽 (2010.3.12. 허가), 캐나다 (2011.5.30. 허가)

1.2. 약리작용기전

- P2Y12 혈소판의 ADP 수용체에 가역적으로 결합하여 항혈소판 효과를 나타냄

구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

안정성에 관한 자료

- 장기보존시험자료 (12개월)
- 가속시험자료 (6개월)
- 가혹시험자료

독성에 관한 자료

- 단회투여독성시험자료 (2건)
- 반복투여독성시험자료 (15건)
- 유전독성시험자료 (4건)
- 생식발생독성시험자료 (8건)
- 발암성시험자료 (2건)
- 기타독성시험자료 (3건)

약리작용에 관한 자료

- 효력시험자료 (41건)
- 일반약리시험(또는 안전성약리시험) (일반행동, 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계, 소화기계 등 19건)
- 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (흡수 17건, 분포 5건, 대사 26건, 배설 8건)
- 약물상호작용 등에 관한 자료 (5건)

임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

● 임상약리시험자료

- AZD6140의 절대 생체이용률을 평가하기 위한 공개, 단일기관, 무작위배정, 2-period, 교차시험
- AZD6140에 대한 4가지 정제 및 액제의 상대적 생체이용률을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 5-period 교차시험
- 미세화 및 non-미세화 AZD6140을 함유하는 3상 임상시험 정제에 대해 건강한 남성 및 여성 자원자에서의 식이영향을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 2개의 코호트, 2-period, 교차시험 연구
- 이전 연구에서 사용된 AZD6140 정제 제형에 대한 새로운 속방형 정제의 절대 생체이용률을 평가하기 위한 공개, 단회투여, 무작위, 2군, 2기 교차 연구
- 건강한 남성 및 여성 지원자에서 비마이크로화, 마이크로화 AZD6140을 포함하는 3상 정제와 2b상 마이크로화 AZD6140 정제의 생물학적동등성을 평가하기 위한 공개, 무작위, 3기 교차 시험
- 건강한 남성 및 여성 피험자에서 영국 제조 및 스웨덴 제조 90mg 정제의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 무작위, 2기 교차 시험
- 건강한 지원자에서 유럽 클로피도그렐정 및 유럽 및 미국 기원 클로피도그렐정의 생물학적 동등성을 평가하기 위한 공개, 무작위, 3기 교차 시험
- 건강한 지원자에서 AZD6140의 국소적 흡수를 평가하기 위하여 속방정과 경구 현탁액제의 흡수특성을 평가하기 위한 공개, 교차 시험
- 건강한 지원자에서 적절한 약동 및 약력학 프로파일을 나타내는 제형을 확인하고 식이영향을 평가하기 위한 단일맹검, 무작위, 교차 시험
- 클로피도그렐의 약력학 특성에 대한 공개, 피험자 내 평가
- ST분절 비상승 급성 관상동맥 증후군 환자에서 AZD6140 + ASA를 clopidogrel + AZD와 비교하여 평가하기 위한 이중맹검, 이중위약, 평행군, 무작위배정 설계의 용량 확인 및 가능성 시험
- 건강한 남성 및 여성 지원자에서 AZD6140의 저용량 및 고용량 투여에 대한 아세틸살리실산의 영향을 비교하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 2기 교차시험
- 건강한 성인 남성 및 여성 지원자에서 헤파린 유무에 대한 AZD6140 180mg 단회 용량 투여 시의 영향을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 3기 교차 시험
- 건강한 성인 남성 및 여성 지원자에서 에녹사파린 유무에 대한 AZD6140 180mg 단회 용량 투여 시의 영향을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 3기 교차 시험
- 죽상동맥경화 환자에서 AZD6140과 아세틸살리실산 병용투여시의 약력학과 약동학을 클로피도그렐과 아세틸살리실산 병용투여시와 비교하여 평가하기 위한 28일간의, 무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 평행군, 용량 결정 시험
- 건강한 성인 남성에게 [¹⁴C]AZD6140 경구투여시 흡수-분포-대사-배설(ADME) 평가
- 건강한 성인 남성 및 여성 피험자에 AZD6140 200mg 단회경구투여시 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성에 대한 나이 및 성별 영향을 평가하기 위한 공개, 비무작위, 평행군 시험
- 정상 신기능을 가진 피험자와 신장애 환자에서 AZD6140의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 단일용량, 비무작위, 공개, 평행군 임상시험
- 정상 간기능을 가진 피험자와 경증의 간장애 환자에서 AZD6140의 약동학, 약력학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 단일용량, 비무작위, 공개, 평행군 임상시험
- 건강한 성인 남녀에 AZD6140 (400mg od)과 CYP3A4/3A5 기질인 미다졸람 7.5mg 단회경구 병용투여시 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 2-period 교차시험
- 건강한 성인 남성 및 여성에서 케토코나졸(상품명 : 니조랄)이 AZD6140 90mg 단회경구투여시의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2-period 교차, 단일기관 시험
- 18~45세 건강한 지원자에서 심바스타틴 단독 및 AZD6140과의 병용 투여 시 안전성, 내약성, 약동학적, 약력학적 프로파일을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 2기 교차, 단일기관 시험
- 18~45세 건강한 지원자에서 아토르바스타틴칼슘 단독 및 AZD6140과의 병용 투여 시 안전성, 내약성, 약동학적, 약력학적 프로파일을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 2기 교차, 단일기관 시험

- 건강한 남성 및 여성 지원자에서 AZD6140 약력학에 대한 데스모프레신의 영향을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 2기 교차 시험
- 55 ~ 75세의 건강한 노인 피험자에 AZD6140 투여시 호흡 평가지표에 미치는 영향을 평가하기 위한 탐색적, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 2-period 교차, 약동학/약력학, 단일기관 시험
- 건강한 성인 남녀에 AZD6140 (180mg bid)과 미다졸람 7.5mg 단회경구 및 2.5mg 단회정맥 병용투여 시 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 4-period 교차시험
- 경증의 천식 또는 경증 ~ 중증 COPD 환자에서 AZD6140이 호흡 평가지표에 미치는 영향을 평가하기 위한 탐색적, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조, 2-period, 교차, 2-코호트 약동학/약력학, 단일기관 임상시험
- 건강한 성인 남성 및 여성에서 CYP3A inducer인 리팜핀이 AZD6140 180mg 단독경구투여시의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 공개시험
- 건강한 성인 남성 및 여성에서 딜티아젠펜(상품명 : Cardizem LA)이 AZD6140 90mg 단독경구투여시의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2-way 교차시험
- 건강한 성인 남성 및 여성 지원자에서 CYP2C9 기질인 톨부타미드의 500 mg 단회 경구투여 시 약동학에 대한 정상상태의 AZD6140의 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 2기 교차 시험
- 중국 거주 건강한 중국 자원자에서의 AZD6140 90mg 및 180mg 단회 및 반복투여시 약동학 평가를 위한 2-코호트, 공개 임상시험
- 건강한 남성 및 여성 일본인과 코카시안 피험자에 AZD6140 단회용량증량시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험
- 건강한 남성 일본인과 코카시안 피험자에 AZD6140 반복경구 투여시 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 단일맹검, 무작위배정, 위약대조 임상시험
- 경구 P_{2T} 수용체 길항제인 AR-C126532XX의 안전성, 내약성, 활성 및 약동학을 평가하기 위한 이중맹검, 단회용량증가, 무작위배정, 위약 대조 임상시험
- 경구 P_{2T} 수용체 길항제인 AR-C126532XX의 안전성, 내약성, 활성 및 약동학을 추가 평가하기 위한 이중맹검, 단회용량증가, 무작위배정, 위약 대조 임상시험
- 건강한 지원자를 대상으로 클로피도그렐과 비교하여 AZD6140의 반복용량증량의 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 단일눈가림, 위약대조, 평행군, 무작위배정 임상시험
- 18 ~ 45세의 건강한 피험자를 대상으로 양성 대조군으로 아벨록스(목시플록사신)을 이용하여 AZD6140 900mg 단회경구투여시 위약 대비 QT 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 1상, 이중맹검, 무작위배정, 단일기관, 3-period 교차 시험
- 건강한 성인 남녀에 AZD6140에 대한 2개의 loading dose (270mg 과 540mg)을 클로피도그렐 loading dose 600mg을 비교하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 3-period 교차시험
- 건강한 성인 남성에서 AZD6140이 요산 수치에 미치는 영향을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 2-period 교차 시험
- 건강한 성인 남녀에서 클로피도그렐+아세트살리실산(ASA) 투여 대비 AZD6140+아세트살리실산(ASA) 투여시 약력학 효과를 비교하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 2-way 교차시험
- 치료적탐색 및 치료적확증 임상시험
 - 안정형 관상동맥질환자에 배경 치료로 아스피린을 투여하면서 ticagrelor 투여시 클로피도그렐 및 위약 투여 대비 항혈소판 효과의 발현 및 소실에 미치는 영향 및 추가적으로 상세한 심폐기능에 미치는 영향을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정 눈가림, 이중 위약, 평행군 시험
 - 클로피도그렐 비반응자로 알려진 안정형 관상동맥질환 환자에서 AZD6140의 항혈소판 효과를 클로피도그렐과 비교·평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 외래환자, 교차시험
 - ST 분절 비상승 또는 ST 분절 상승 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 환자에서, 혈관계 사건 예방에 있어서의 AZD6140의 유효성 및 안전성을 clopidogrel과 비교하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 평행 그룹, 3상 연구

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간	피험자수	시험군	대조군	시험군 용법용량
D5130 C05262	다기관 무작위 이중눈가림 활성대조	18세 이상 관상동맥증후군 환자	6~12개월	18,624명	9,333명	9,291명	1일 2회, 초회 180mg QD 후 1회 90mg BID (아세틸살리실산 병용)

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적확증 임상시험에 근거하여 효능·효과, 용법·용량을 다음과 같이 시정하였음
 - **효능·효과:** 급성관상동맥증후군 [불안정성 협심증, ST 분절 비상승 심근경색(NSTEMI) 또는 ST 분절 상승 심근경색(STEMI) 환자에 있어서, 약물 치료, 관상중재시술(PCI) 또는 관상동맥회로우회술(CABG)을 받을 환자를 포함]인 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 사건 (심혈관 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중)의 발생률 감소
 - **용법·용량:**
 - 이 약 1회 2정(180mg)을 초회 투여하고, 이후에 1일 2회, 1회 1정(90mg)을 투여한다.
 - 이 약은 경구 투여하며 식사와 관계 없이 투여할 수 있다.
 - 이 약을 복용하는 환자는 특별한 금기가 없는 한 아스피린 유지용량 (75 - 150mg)을 병용투여하여야 한다.
 - 이 약의 투여 중단이 임상적으로 필요하지 않는 한 12개월간 투여를 권장한다.
 - 잘못된 복용은 피해야 한다. 약 복용을 놓친 경우는 다음 예정된 복용 시간에 90mg 정제를 오직 정만 (다음 복용 용량) 복용하여야 한다.
- 클로피도그렐에서 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 클로피도그렐을 마지막 투여하고 24시간 후 이 약 90mg을 투여 시작해야 한다.
- 신장장애 환자:**
 - 신장장애 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 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았으므로, 중등증~중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않도록 한다.
- 소아 및 청소년:**
 - 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

6.2. 가교자료

6.2.1. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.2.2. **한국인 참여 3상 임상시험:** ST 분절 비상승 또는 ST 분절 상승 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 환자에서, 혈관계 사건 예방에 있어서의 AZD6140의 유효성 및 안전성을 clopidogrel과 비교하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 평행 그룹, 3상 연구

6.2.3. 검토의견

- 급성 관상동맥 증후군 환자에서 심혈관 사건 발생률 감소에 있어 이 약을 투여하여 클로피도그렐투여군과 비교한 결과 클로피도그렐에 비해 이 약 투여군이 우월한 것으로 나타났다. 한국인, 아시아인, 전체군을 비교한 결과 한국인과 전체군 간의 전반적인 유효성 및 안전성은 비교적 유사한 것으로 나타나 한국인에서의 용량조정없이 적용가능하다고 사료됨.

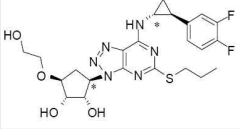
외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 (2010.3.12. 허가), 캐나다 (2011.5.30. 허가)

국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 한독약품 플라빅스정, 한국윌리 에피언트정

의약품등 기준 및 시험방법 심사결과

회 사	한국아스트라제네카(주)	제 품 명	브릴린타정90밀리그램																																																																																																																																	
성분명	티카그렐러	제 형	정제																																																																																																																																	
구분	<input checked="" type="checkbox"/> 수입 <input type="checkbox"/> 제조	분류번호	218																																																																																																																																	
신 청	<input checked="" type="checkbox"/> 1) 신약 <input type="checkbox"/> 2) 자료제출의약품* <input type="checkbox"/> 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품 <input type="checkbox"/> 4) 기타 <i>*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</i>																																																																																																																																			
제출자료	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="width: 10%;">구분</th> <th rowspan="3" style="width: 10%;">제출자료</th> <th colspan="14">자 료 번 호</th> </tr> <tr> <th colspan="14">2</th> </tr> <tr> <th colspan="7">가</th> <th colspan="7">나</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th><th>8)</th> <th>1)</th><th>2)</th><th>3)</th><th>4)</th><th>5)</th><th>6)</th><th>7)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>자료범위</td> <td></td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>제출여부</td> <td></td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> <td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td> </tr> <tr> <td>비고</td> <td colspan="16">제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)</td> </tr> </tbody> </table>			구분	제출자료	자 료 번 호														2														가							나									1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																	자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)															
구분	제출자료	자 료 번 호																																																																																																																																		
		2																																																																																																																																		
		가							나																																																																																																																											
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)																																																																																																																				
신약, 자료제출의약품, 기허가의약품과 주성분의 규격및 분량제형이 동일한 의약품																																																																																																																																				
자료범위		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																				
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																				
비고	제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)																																																																																																																																			
주성분에 대한 정보	명칭	일반명	분자식	구조식																																																																																																																																
	(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[(1R,2S)-2-(3,4-difluorophenyl) cyclopropyl]amino]-5-(propylthio)-3H-[1,2,3]triazolo [4,5-d]pyrimidin-3-yl]- 5-(2-hydroxyethoxy) cyclopentane-1,2-diol	Ticagrelor	C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₆ O ₄ S (MW 522.57)																																																																																																																																	
주성분 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																																																																																																																																			
제제 시험항목	<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																																																																																																																																			
	제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>																																																																																																																																			
종합 검토의견	적합																																																																																																																																			

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등