안전성·유효성 검토서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 1월 일

안전성·유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장

① 회사명	한국산텐제약(주)	② 문서번호	20110075065(2011.06.30)
③ 제품명	타플로탄-에스점안액 0.0015%	④ 구분	131(안과용제), 전문, 수입
⑤ 원료약품분량	이 약 1mL 중 타플루프로스트(별규) 0.015밀리그램		
⑥ 성 상	이물이 없는 무색의 맑은 액이 일회용 무색투명한 플라스틱 용기에 든 점안제		
⑦ 신청 효능·효과	다음 질환의 안압하강: 개방각 녹내장, 고안압증		
⑧ 신청 용법·용량	1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다. 저녁 투여를 권장한다. 여러 번 투여시 안압하강 효과가 감소될 가능성이 있으므로, 1일 1회를 초과하여 투여하지 않는다. 이 약은 일회용으로, 하나의 용기에 든 양은 양쪽 눈에 투여하기에 충분하다. 개봉 후, 투여 하고 남은 약은 폐기하여야 한다. 이 약을 다른 점안제와 병용 투여 할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.		
⑨ 신청 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 냉장(2~8℃) 보관, 36개월		
⑩ 기원·개발경위	기허가 품목의 보존제(벤잘코늄염화물) 미함유 일회용 점안제		
⑪ 약리작용기전	-		
⑫ 국내외사용현황	• 국내허가: 타플로탄점안액0.0015% (2009.06.26. 허가) • 국외현황: 영국, 핀란드, 일본 등		
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-71호, 2010.10.19.) 제27조제3항제2호		
⑭ 검토결과	**시정적합**		
※ 참고사항	**붙임 1. 시정사항** **붙임 2. 안전성·유효성 검토요약**		

<붙임1> 시정사항 – 타플로탄에스점안액 0.0015%, 한국산텐제약(주)

1. 용법용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

□ 용법용량

1. 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다. 저녁 투여를 권장한다.
   여러 번 투여시 안압하강 효과가 감소될 가능성이 있으므로, 1일 1회를 초과하여 투여하지 않는다.
   이 약은 일회용으로, 하나의 용기에 든 양은 양쪽 눈에 투여하기에 충분하다. 이 점안액 개봉 직후 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여한다. 개봉 후에는 무균 상태가 지속되지 않으므로 투여 하고 남은 약은 폐기하여야 한다.
   이 약을 다른 점안제와 병용 투여 할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.

□ 사용상의주의사항

1. 경고
   1) 이 약은 착색조직에 변화를 일으키는 것으로 보고되었다. 이것은 홍채와 눈꺼풀의 색소침착 증가와 속눈썹의 성장 및 색소침착 증가를 포함한다. 이 변화는 영구적일 수도 있다.
   2) 이 약은 멜라닌 세포내 멜라노솜(색소 과립)의 증가에 의해서 홍채의 갈색 색소를 증가시켜, 눈의 색깔을 점진적으로 변화시킬 수도 있다. 멜라닌 세포에 대한 장기간 효과, 눈의 다른 부위에서 색소 과립 침착이나 멜라닌 세포 손상의 결과는 현재까지 밝혀진 바 없다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월 또는 수년 동안 자각하지 못할 수도 있다. 이 약으로 홍채의 색깔이 변할 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.
   3) 이 약의 사용과 관련하여 눈꺼풀의 피부가 검게 되는 것도 보고되었다.
   4) 이 약은 점진적으로 속눈썹의 길이, 굵기, 색소침착 및 수의 증가를 일으킬 수도 있다.
   5) 편측성 치료 시 홍채, 눈꺼풀, 속눈썹의 갈색 색소 증가를 일으켜 두 눈 사이에 이색증이 나타날 수 있으며, 두 눈 사이에 속눈썹의 길이, 굵기, 수 등에 불균형이 일어날 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
   타플루프로스트 또는 이 약의 다른 성분에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
   1) 염증성, 혈관 신생성, 폐쇄각, 협각 또는 선천성 녹내장 환자(이들에 대한 사용경험이 없다.)
   2) 무수정체증 환자, 수정체낭 후막 파열 또는 전방 렌즈를 가진 가성무수정체증 환자, 안내렌즈 삽입한 환자, 낭포황반부종 위험인자를 가진 환자(유사약제에서 낭포황반부종을 포함한 황반부종 및 그에 동반한 시력저하를 일으켰다는 보고가 있다.)
   3) 안내염(홍채염, 포도막염)이 있는 환자(유사약제에서 안압상승이 확인되었다는 보고가 있다.)
   4) 기관지천식 또는 그 병력이 있는 환자 (천식발작을 악화 또는 유발할 우려가 있다.)

5) 신장애 및 간장애 환자(이들에 대해서는 연구된 바가 없다.)
6) 임부, 수유부 및 적절한 피임을 하고 있지 않는 가임 여성 등 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

4. 이상반응

일본에서 실시된 4건의 임상시험에서, 총 증례 483례 중 326례(67.5%)에서 이상약물반응(임상검사치 이상변동을 포함)이 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 이상약물반응은 결막충혈 151건(31.3%), 속눈썹의 이상 93건(19.3%), 눈소양감 85건(17.6%), 눈자극감 65건(13.5%), 홍채색소 침착 39건(8.1%) 등이었다.

1) 중대한 이상약물반응

홍채색소침착(8.1%) : 홍채색소 침착이 나타날 수 있기 때문에 환자를 정기적으로 진찰하고, 홍채색소 침착이 나타난 경우에는 임상증상에 따라 투여를 중지한다.

2) 그 외의 이상약물반응

이상약물반응이 확인된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취한다.

(1) 눈

① 5% 이상: 결막충혈, 속눈썹의 이상(길이, 굵기, 수 등의 증가), 눈소양감, 눈자극감, 이물감, 눈꺼풀의 색소침착, 점상표층각막염 등의 각막상피장해, 눈의 이상감(불편감, 끈적이는 느낌)

② 1~5%: 안통, 눈꺼풀의 다모증, 눈꺼풀의 발적, 눈꼽, 눈부심, 눈꺼풀부종, 눈이 묵직한 느낌, 눈물 흘림, 시야 흐림, 결막부종

③ 0.1~1%: 결막하 출혈

(2) 정신신경계: 두통(1~5%), 어지러움(0.1~1%)

(3) 과민증 : 홍반(1~5%)

(4) 임상검사치 이상변동

① 1~5%: AST(GOT)상승, 뇨단백 양성, 혈청칼륨상승

② 0.1~1%: ALT(GPT)상승, γ-GTP상승, 뇨당 양성, 호산구 증가, 백혈구수 감소, 뇨산상승

그 밖에 유럽 및 미국에서 실시된 임상시험에서 추가로 눈충혈, 안구건조, 속눈썹 변색, 눈분비물, 시력감소, 안정피로, 눈꺼풀염, 전방플레어, 결막여포, 알러지성 결막염, 전방세포, 결막의 색소 침착 등의 이상반응이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이약의 용기 끝이나 그 주변은 안 감염을 유발하는 것으로 알려진 세균에 의해 오염될 수 있으므로 눈에 닿지 않도록 한다. 오염된 약물의 투여로 눈의 심각한 손상이나 시력 손실이 발생할 수 있다.

2) 이 약을 투여하는 중에 각막상피장해(점상표층각막염, 실모양각막염, 각막미란)가 나타날 수 있기 때문에, 따가움, 소양감, 안통 등의 자각증상이 지속될 경우에는 즉시 진찰을 받도록 환자를 지도해야 한다.

3) 이 약의 투여에 의해 홍채나 눈꺼풀에 색소침착에 의한 색깔변화 또는 눈주위의 다모증이 나타나는 경우가 있다. 홍채 색소의 변화는 기본적으로 갈색을 포함한 혼합색(녹색-갈색, 청색/회색-갈색, 황색-갈색)의 홍채를 가진 환자에서 특히 두드러지게 나타날 수 있으며, 암갈색의 단색 홍채의 환자에서도 변화는 확인되고 있다(경고 참조). 국소적인 갈색 색소 침착은 동공주위에서부터 말초 쪽으로 동심원으로 퍼져나가지만, 홍채 전체 또는 일부분이 더욱 갈색으로 변할 수도 있다. 갈색 색소의

증가에 대한 추가 정보가 발표되기 전까지는 임상 상태에 따라서 환자에 대한 정기적인 검사를 실시하여야 하며, 색소 침착의 증가가 확인되면 치료를 중단할 수도 있다. 약물 투여를 중단하면, 눈꺼풀의 색깔변화 및 눈주위의 다모증은 서서히 소실 또는 경감될 가능성이 있지만, 이미 일어난 홍채의 색깔 변화는 영구적일 수도 있다. 홍채의 모반 또는 작락반은 약물에 의해 영향을 받지 않는다.

따라서 이 약을 투여시에는 이러한 증상에 대해서 환자에게 충분히 설명하고, 눈꺼풀의 색깔 변화, 눈주위의 다모증의 예방 또는 경감을 위해 투여시에 약액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우에는 잘 닦아내거나 세안하도록 환자를 지도해야 한다.

4) 안 감염, 특히 결막염과 안검 반응이 나타나면, 환자들은 즉시 의사와 상담해야 한다.
5) 이 약을 점안한 후, 일시적으로 시야가 흐려질 수 있기 때문에 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 자동차 운전을 하지 않도록 주의한다.

6. 상호작용

1) 이 약은 점안 후 전신 농도가 매우 낮기 때문에, 약물상호작용이 예상되지 않는다. 따라서 다른 약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.
2) 동일계열의 다른 약물로 단기간 실시한 임상시험에서 안압강하 작용은 베타-아드레날린성 길항제(timolol), 아드레날린 작용제(dipivephrin), 탄산탈수소효소 억제제(acetazolamide) 병용으로 상승하며, 콜린성 작용제(pilocarpine)에 의해 부분적으로 상승하였다.
3) 두 가지 프로스타글란딘 유사체를 눈에 병용투여 했을 때 안압이 역설적으로 증가함이 보고되었으므로 두 종류 이상의 프로스타글란딘이나 이의 유사체 또는 유도체를 병용하는 것은 바람직하지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.
2) ~~타플루프로스트가 모유 중으로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다.~~ 랫드에 점안 투여시 이 약이 유즙 중으로 이행되는 것이 보고되었다. 따라서, 수유 중의 여성에 대한 투여를 피하고, 부득이하게 투여할 경우에는 수유를 중지한다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 주의한다.

9. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 없다.)

10. 과량투여시의 처치

과량투여는 보고된 적 없다. 과량투여의 경우 대증요법을 실시한다.

11. 적용상의 주의

1) 점안용으로만 사용해야 한다.
2) 약액 오염방지를 위해, 점안시 용기의 끝부분이 눈에 직접 닿거나 외부 포장재에 의해 오염되지 않

도록 주의한다.

3) 외상 또는 감염 등으로 인한 안과질환 환자와 안과 수술환자의 경우에는 특별한 주의가 필요하다.
4) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.
5) 점안시 약액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우에는 즉시 닦아내거나 세안한다.
6) 약물이 전신으로 흡수되는 것을 줄이기 위해, 점안 후 코와 눈 사이를 눌러 비루관을 막는 것이 추천된다.
7) 다른 점안액과 병용할 경우에는 적어도 5분이상의 간격을 두고 점안한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 호일 파우치를 개봉한 후에는 일회용 용기를 원래의 호일 파우치에 넣어 25℃ 이하에서 보관한다. 사용하지 않은 일회용 용기의 약액도 호일 파우치를 개봉한지 28일이 경과하면 사용하지 않는다.
3) 일회용 용기를 개봉하여 사용한 후 용기에 남은 약액은 폐기한다.
4) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

13. 기타

1) 세균을 이용한 복귀돌연변이시험, 차이니즈 햄스터의 폐세포를 이용한 염색체이상시험 및 마우스를 이용한 소핵시험에서 돌연변이 유발성 또는 염색체이상 유발성은 나타나지 않았다.
2) 마우스에게 이 약 10, 30, 100 ㎍/kg을 18개월 동안, 랫드에게 이 약 3, 9, 30 ㎍/kg을 24개월 동안 피하투여하였을 때, 발암성은 나타나지 않았다.
3) 생식·발생독성 연구는 랫드와 토끼에 정맥투여하여 실시하였다.
   ① 랫드에게 이 약 10, 30 및 100 ㎍/kg/day을 투여한 경우, 암컷의 수태능력 및 초기 배발생에 대한 영향은 나타나지 않았다.
   ② 임신한 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 30 ㎍/kg/day(임상용량의 2,000배)에서는 최기형성 및 착상 후 배자사망률의 증가가 확인되었고, 10 ㎍/kg/day(임상용량의 약 670배)에서는 태자 발육에 대한 영향(태자체중의 저하 및 흉골 미성숙)이 확인되었다. 임신한 토끼에 이 약을 정맥투여한 경우, 0.1 ㎍/kg/day(임상용량의 약 6.7배)에서는 유산, 착상후 사망률의 증가, 황체수·착상수의 감소 등이 관찰되었고, 0.03 ㎍/kg/day(임상용량의 약 2배)에서는 최기형성이 확인되었다.
   ③ 임신·수유중인 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 1 ㎍/kg/day(임상용량의 약 67배)에서 어미의 포육불량 및 출생자의 4일 생존율의 저하가 확인되었다.
   ④ 랫드의 적출자궁을 이용한 실험에서는 임상용량(이 약 0.0015%를 환자의 양쪽 눈에 1회 1방울(30 μL) 점안한 경우의 투여량(0.015 ㎍/kg/day)) 점안투여시의 추정 혈장중 농도(30 pg/mL 미만)의 약 3.3배, 단백결합률로 환산한 추정 혈장중 비결합형 약물 농도(0.24 pg/mL 미만)의 약 420배에서 자궁수축 작용이 확인되었다. 끝.

<붙임2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의 품목허가신고심사규정 제27조제3항제2호 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류가 이미 허가신고사항과 동일한 제제. 다만 다음의 첨가제는 기허가신고 사항과 다를 수 있으나 이러한 경우 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다(점안제의 경우 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
    1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료 - 해당 없음
5. 약리작용에 관한 자료 - 해당 없음
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

• 타플로탄에스점안액은 기허가 품목의 보존제 미함유 일회용 점안제로 제출 자료에 근거하여 용법용량, 사용상 주의사항을 시정하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

• 개발경위 : 기허가 품목의 보존제 미함유 일회용 점안제 개발.
• 국내 사용현황: 타플로탄점안액0.0015%, 한국산텐제약(주)
• 외국 사용현황: 영국, 핀란드 등

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 안정성시험자료

• 36개월 장기보존시험자료, 6개월 가속시험자료
• 개봉후 안정성시험자료

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1.1. 임상시험성적자료

• 임상시험 요약표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목
3상	77550	다기관 단일맹검 무작위 교차시험	개방각 녹내장 또는 고안압증 환자 42명	시험군: 타플루프로스트 0.0015% 점안액(무보존제) 대조군: 타플루프로스트 0.0015% 점안액(보존제) 1일 1회 1적, 20시	8주 (4주씩) 휴약기: 4주	<유효성평가> -1차: 4주후 기저치대비 총 IOP변화 -2차: 4주후 각 시간대별(8,12,16,20시) 기저치대비 IOP변화, 1주 후 IOP변화 <안전성평가> -이상반응, 최대교정시력, 안구검사, 시력검사
1상	77551	단일기관 단일맹검 무작위 교차시험	건강한 성인 남녀 16명	시험군: 타플루프로스트 0.0015% 점안액(무보존제) 대조군: 타플루프로스트 0.0015% 점안액(보존제)	8일 휴약기: 4주	<약동학평가> -투여 1일, 8일째 AFP-172 혈중농도, $AUC_{0-last,}$ Cmaz, tmax

		반복투여		1일 1회 1적, 20시		<안전성평가> -이상반응, 최대교정시력, 안압, 안구 검사, 실험실적 검사

6.1.2. 검토의견 : 적합

- 원료약품분량 중 완충제, 등장화제, 보존제가 변경되었으며, 이는 의약품등의 품목허가신고심사규정 제 27조제3항제2호에 해당하는 사항으로, 이에 근거하여 제출한 비교임상자료에 근거하여 용법용량, 사용상 주의사항을 시정함.

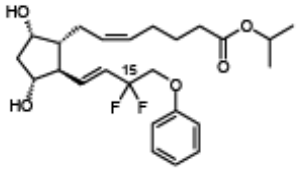
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

• 핀란드 CPP -> 무보존제 제품
• 영국(2008.10.19) -> 무보존제 제품
• 일본(2008.12) -> 보존제함유 제품

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 타플로탄점안액0.0015%, 한국산텐제약(주), 2009.06.26 -> 동일성분 함유 벤잘코늄염화물 함유
• 코솝에스점안액, 한국엠에스디(주), 2010.07.16 -> 주성분 상이하나, 보존제 미함유 일회용 용기 점안제

의약품 기준 및 시험방법 심사서

<table>
<tr><td>회 사</td><td>한국산텐제약(주)</td><td>제품명</td><td>타플로탄-에스점안액0.0015%</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>타플루프로스트</td><td>제 형</td><td>점안제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>■ 수입 □ 제조</td><td>분류번호</td><td>131</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품*
■ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
*1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="3">구분 ＼ 제출자료</td><td colspan="10">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="9">2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>기허가의약품과주성분의규격 및분량제형이동일한의약품</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="10"></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>명칭</td><td>일반명</td><td>분자식</td><td>구조식</td></tr>
<tr><td>타플루프로스트</td><td>Tafluprost</td><td>$C_{25}H_{34}F_2O_5$</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>주성분
시험항목
(디쿠아포솔나트륨)</td><td colspan="3">■ 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</td></tr>
<tr><td rowspan="2">제제
시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액</td></tr>
<tr><td colspan="3">제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험</td></tr>
<tr><td>종합
검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등