의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-10-31</td><td>접수번호</td><td>20240153722</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜태준제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">디쿠아데이점안액5%(디쿠아포솔나트륨)(1회용)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">디쿠아포솔나트륨(DMF등록번호 : 1673-30-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">점안제, 이 약 1 밀리리터 중 디쿠아포솔나트륨(으)로서 50 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.4.30.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>안수경 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
제품화지원팀
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 조순옥 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장
(통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 김희성 팀장
(기시) 이찬미 심사전문관, 권오석 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>조연경 심사원, 김민기 주무관, 최선옥 과장</td></tr>
</table>

* 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

안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선

○ 용법·용량

1회 1방울, 1일 3회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응
1) 이 약의 치료적 확증 임상시험에서 아래와 같이 눈 분비물, 결막염 및 알레르기성 피부염의 약물이상반응이 보고되었다.

기관계	흔함(≥1/100, <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1000, <1/100)
눈	눈 분비물	결막염, 알레르기성 피부염

이 약에 대한 치료적 확증 임상시험에서 4, 8, 12주 시점에 안구 내약성(가려움, 건조감, 끈적거림, 눈부심, 따끔거림/화끈거림, 이물감, 충혈, 통증, 시야흐림)을 평가한 결과는 대조군과 유사하였으나, 끈적거림과 시야흐림이 대조군에 비하여 더 많이 보고되었다.

2) 대조약으로 사용된 디쿠아포솔나트륨 3% 점안액(1일 6회 점안) 정보
(1) 임상시험 정보
일본에서 실시된 5건의 임상시험에서, 총 증례 655례 중 약물관련 이상반응(임상 검사치 이상변동을 포함)으로 확인된 것은 155례(23. 7%)였다. 주요한 약물관련 이상반응은, 눈자극감 44건

(6. 7%), 안지(눈곱) 31건(4. 7%), 결막충혈 24건(3. 7%), 눈 통증 18건(2. 7%), 눈의 가려움 16건(2. 4%), 이물감 14건(2. 1%), 눈불쾌감 7건(1. 1%) 등이었다. 이상반응이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.

① 눈

· 5% 이상 : 눈자극감

· 때때로(0.1~5% 미만) : 안지(눈곱), 결막 충혈, 눈 통증, 눈의 가려움, 이물감, 불쾌감, 결막하출혈, 눈의 이상감(건조감, 위화감, 끈적이는 느낌), 시야흐림, 눈부심, 유루(눈물흘림)

· 빈도불명 : 각막상피장애(사상각막염, 표층각막염, 각막미란 등), 결막염

② 정신신경계: 때때로 두통

③ 과민증: 때때로 안검염(눈꺼풀염)

④ 임상검사치 : 때때로 호산구 증가, ALT(GPT)상승

(2) 시판 후 조사 결과

국내에서 디쿠아포솔나트륨 3% 점안액(1일 6회 점안)의 재심사를 위하여 6년 동안 3,095명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.05%(373/3,095명, 총 453건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계	중대한 이상사례 0.03%(1/3,095명, 1건)	중대한 약물이상반응 0.00%(0/3,095명, 0건)
드물게 (0.1% 미만)	눈	각막염	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계	예상하지 못한 이상사례 2.94%(91/3,095명, 95건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.58%(49/3,095명, 50건)
드물게 (0.1% 미만)	눈	각막염, 눈꺼풀 부종, 마이봄샘기능부전, 콩다래끼, 황반 섬유증, 결막 부종, 궤양성 각막염, 눈꺼풀 가려움, 눈꺼풀 홍반, 눈의 알레르기, 망막 부종, 백내장, 비문증, 빛번짐, 상공막염, 점상각막염	시력 저하, 알레르기성 결막염, 눈부종, 각막염, 눈꺼풀 부종, 콩다래끼, 황반 섬유증, 결막 부종, 눈꺼풀 가려움, 눈꺼풀 홍반, 눈의 알레르기, 빛번짐
	감염 및 기생충	결핵, 기관지염, 눈 헤르페스, 치관 주위염	
	근골격계 및 결합조직	관절통, 쇠그렌증후군	쇠그렌증후군
	신경계	어지러움, 이상후각	이상후각
	임상 검사치	안압 상승	
	면역계	식물 알레르기	

	상해, 중독 및 처치 합병증	타박상	
	심장	두근거림	
	위장관	치수 출혈	
	피부 및 피하 조직	전신성 가려움(증)	
때때로 (0.1% ~ 5% 미만)	눈	눈충혈, 눈 분비물, 시력 저하, 알레르기성 결막염, 눈꺼풀미란, 눈부종, 안구건조증	눈충혈, 눈 분비물, 눈꺼풀미란, 안구건조증
	감염 및 기생충	아데노바이러스 결막염, 다래끼	

4) 첨가제 : 이 약은 인산염을 포함하고 있다.
상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있다.

3. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부 및 수유부에 대한 안전성ㆍ유효성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).

4. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성ㆍ유효성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).

5. 적용상 주의사항
1) 이 약은 점안용으로만 사용한다.
2) 용기의 끝이 눈꺼풀 및 속눈썹에 닿으면 눈곱이나 진균 등에 의해 약액이 오염 또는 혼탁될 수 있으므로 주의한다.
3) 1회용 제품의 경우 최초 사용 시 1~2방울은 점안하지 않고 버린다(개봉 시의 용기 파편을 제거하기 위함)
4) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.
5) 이 약은 점안 후 일시적인 시야 흐림 등의 증상이 나타날 수 있어, 시야가 선명해질 때까지 운전 및 기계 조작을 하지 않도록 주의한다.
6) 개봉한 후에는 1회만 즉시 사용하고, 남은 액과 용기는 바로 버린다.

6.보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사일광을 피하고 되도록 서늘한 곳에 보관한다.
3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

7. 전문가를 위한 정보
1) 임상시험 정보

안구건조증 환자 249명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험에서 이 약(5%, 1일 3회) 또는 대조약을 (3%, 1일 6회) 12주간 투여하였고, 베이스라인 대비 4주 시점에 각막 플루오레세인(Fluorescein) 염색 점수* 변화량을 비교 하여 대조약에 대한 비열등성을 입증하였다.

투여 후 4주 시점의 각막 플루오레세인(Fluorescein) 염색 점수* 비교(mITT, Mean±SD)

구분 (n=대상자수)	이 약 n=122	대조약 n=127
베이스라인	3.72±0.99	3.69±0.96
4주차 각막염색점수	1.49±1.14	1.54±1.10
변화량(4주-베이스라인)	-2.23±1.33	-2.15±1.30

* 각막을 3분할(상부, 중앙부, 하부)하여 각각 0점부터 3점으로 손상된 부위를 점수화하였고 합계 9점 만점으로 평가함

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

자사제조 경기도 용인시 처인구 남사읍 경기동로 109-30, ㈜태준제약

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 디쿠아포솔나트륨
- 등록번호 : 1673-30-ND
- 제조소 명칭 : ㈜경보제약
- 소재지 : 충청남도 아산시 실옥로 174, 대한민국

1.4 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제7조의2제1항제4호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024-10-31	2024-10-31	2024-10-31	2025-10-31	-
1차보완 요청일자	2025-01-24	2025-01-21	2025-01-23	2025-01-08	-
1차보완 접수일자	2025-03-18	2025-03-18	2025-03-18	2025-02-27	-
2차보완 요청일자	-	-	-	-	-
2차보완 접수일자	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2025-04-30	2025-03-31	2025-04-07	2025-03-05	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제8호

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						비고
	1	2																		3				4						5			6		7	8			
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																			
Ⅱ. 자료제출의약품																																							
3. 유효성분 새로운 조성 또는 함량 만의 증감(단일제)	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○					
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○					
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	○	×	×	○	×	○	○					
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

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

3) 항원성 및 면역독성

5) 대사물

6) 불순물

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 기존 허가된 디쿠아포솔나트륨 3% 점안제(1일 6회 투여 제제)를 1일 3회 투여 제제(디쿠아포솔나트륨 5%)로 개발하고자 하며, 비임상시험(효력시험, 안점막자극시험) 및 임상시험 성적에 관한 자료(1/2상 및 3상 각 1편)을 제출하였음
- 비임상시험(효력시험, 안점막자극시험), 안점막자극시험 결과 시험약 5% 점안액은 무자극성인 것으로 확인됨. 또한 토끼를 사용한 효력시험에서 눈물막 파괴검사(TBUT) 및 각막형광색소 염색점수에서 시험약과 대조약(디쿠아스-에스 점안액 3%)와 유사한 개선효과를 나타냈음
- 3상 임상시험에서 활성대조약(디쿠아스-에스점안액 3%) 대비 비열등성(비열등성 마진: 0.287)을 평가하였고. 일차유효성 평가변수인 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량에 있어서 시험군이 대조군 대비 비열등함이 확인되었음

[약어 및 정의]

○ 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 디쿠아데이점안액5%(디쿠아포솔나트륨)(1회용)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 131(안과용제)
- 신청 효능효과: 안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선
- 신청 용법용량:
  1회 1방울, 1일 3회 점안한다.
  이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.
  점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.
- 약리작용 기전: P2Y2 수용체 길항제로서 결막 상피세포에서 눈물 분비를 촉진시키고 결막 술잔세포에서 뮤신 당단백질 분비 증가를 유도하여, 눈물막의 안전성을 증가시키고 각결막의 상피장애를 호전시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 1일 6회 점안하는 3% 기존 치료제보다 치료학적 투약 순응도를 높이고 치료 효과를 충족시키기 위해 1일 3회 5%제제를 개발하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

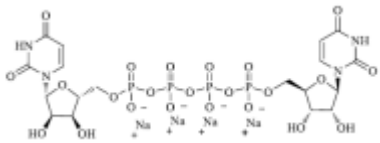
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
디쿠아포솔나트륨	Diquafosol sodium	$C_{18}H_{22}N_4Na_4O_{23}P_4$ (MW : 878.23)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 디쿠아포솔나트륨 (별규)

■ 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)

안정(화)제	폴리에틸렌글리콜4000
완충제	인산수소이나트륨이수화물
안정(화)제	잔탄검
용해보조제	폴리소르베이트80
완충제	시트르산나트륨수화물
안정(화)제	폴리비닐알코올
완충제	시트르산
용해보조제	덱스판테놀
용제	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(재용해 용액, 용해시간) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 디쿠아포솔나트륨 (DMF 등록번호: 1673-30-ND로 갈음)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3 ℃	PE	기준 내 적합
가속시험	25±2 ℃ 60±5 % RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2 ℃ 40±5 % RH	LDPE 용기/ Aluminum 파우치	기준 내 적합
가속시험	40±2 ℃ 20±5 % RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온 (1 ~ 30 ℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] 제1부. Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법·용량 의약품에 해당하는 국소독성(안점막자극시험)을 제출하였음

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
국소독성시험 (안점막자극시험)	NZW 토끼 (수컷)	점안	·대조군: 1시간 간격, 6회 투여 ·시험군1: 2시간 간격, 3회 투여 ·시험군2: 2시간 간격, 3회 투여 ·시험군3: 2시간 간격, 3회투여 (군당 9마리; 비세안 6마리, 세안 3마리)	각각 0.1mL/dose, ·대조군 디쿠아스점안액(1시간 간격, 6회/일) ·시험군1: TJO-083 5% (2시간 간격, 3회/일) ·시험군2: TJO-083 7.5% (2시간 간격, 3회/일) ·부형제군: 시험군1부형제(2시간 간격, 3회/일)	Yes	DTN200422	· 모든 동물에서 일반증상의 이상은 관찰되지 않음 · 모든 동물에서 체중이 증가하였음 · 대조군, 시험군, 부형제군에서 안구병변은 관찰되지 않았음 · 무자극물로 판정됨 - 대조군: 비세안군 및 세안군 모두에서 안구병변이 관찰되지 않았고, 각막손상 확인되지 않았음 - 시험군1: 비세안군 및 세안군 모두에서 안구병변이 관찰되지 않았고, 각막손상 확인되지 않았음 - 시험군2: 비세안군 및 세안군 모두에서 안구병변이 관찰되지 않았고, 각막손상 확인되지 않았음 - 부형제군: 비세안군 및 세안군 모두에서 안구병변이 관찰되지 않았고, 각막손상 확인되지 않았음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청 품목은 기허가된 디쿠아포솔나트륨 3% 점안제(1일 6회)의 투약 순응도를 높이고자 개발된 5%, 1일 3회 투여 제제로, Ⅱ.자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로 용법·용량에 해당함. 1일 사용 가능한 총 투여량은 기 허가사항 범위 내에 해당함
- 독성시험자료로 토끼 안점막 자극 시험을 제출하였음. 신청 품목과 동일한 조성에서 시험되었고, 무자극성인 것으로 확인되었음

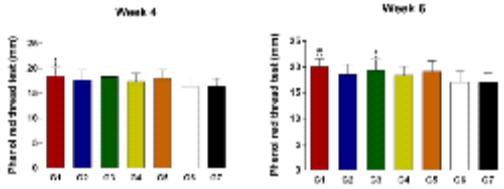
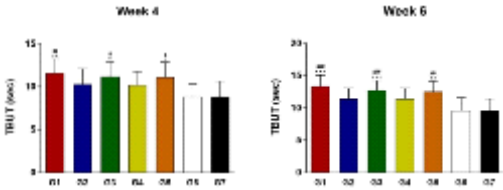
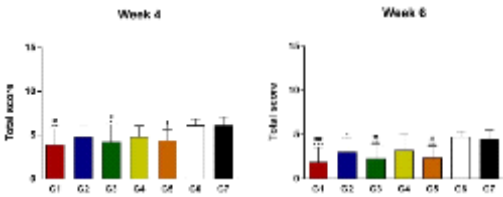
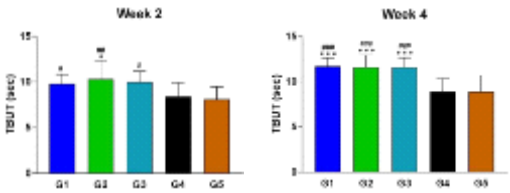
5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

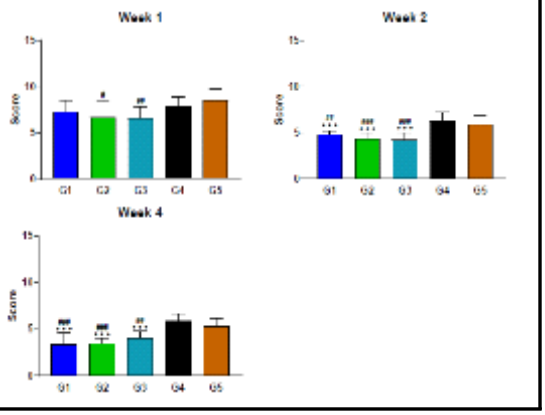
5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 토끼를 이용한 안구건조증 효력 시험 2편을 제출하였음

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

• 요약표

시험항목	시험계	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
안구건조증 효력시험	NZW토끼 수컷5마리/군	점안	6주	G1 대조약(3%) 6회/일 G2 TJO-083(5%) 3회/일 G3 TJO-083(5%) 3회/일 G4 TJO-083(5%) 3회/일 G5 TJO-083(4%) 4회/일 G6 부형제 3회/일 G7 식염수 3회/일 (50μL/안구/회)	.0.5% bensalkonium을 2주 동안 처리하여 안구건조증을 유발시킨 다음, 6주 동안 투여함. .투여 후 1, 2, 4주째 눈물량, TBUT 및 각막형광색소 염색점수를 측정한 결과, .눈물량은 부형제 군 대비 시험약 투여 군에서 개선 효과가 6주째에만 유의하게 증가하였으나, 대조약에서는 4주째부터 유의하게 증가함.  .TBUT 측정 결과, 4주째부터 시험약 군에서 대조약과 유사한 개선효과를 유의적으로 나타냄.  .각막형광색소 염색점수에서, 1주째에 대조약 투여 군에서 부형제 군 대비 유의한 감소를 나타냈으며, 4주째부터는 시험약도 유사한 효과를 유의적으로 나타냄. 
안구건조증 효력시험	NZW토끼 수컷5마리/군	점안	4주	G1 대조약(3%) 6회/일 G2 TJO-083(5%) 3회/일 G3 TJO-083(4%) 4회/일 G4 부형제 3회/일 G5 식염수 3회/일 (50μL/안구/회)	.0.5% bensalkonium을 2주 동안 처리하여 안구건조증을 유발시킨 다음, 4주 동안 투여함. .투여 후 1, 2, 4주째 TBUT 및 각막형광색소 염색점수를 측정한 결과, .TBUT 측정 결과, 2주째부터 대조약과 유사한 개선효과를 유의적으로 나타냄.  .각막형광색소 염색점수에서, 1주째에 시험약 투여 군에서 식염수 군 대비 유의한 감소를 나타냈으며, 2주째부터는 대조약도 유사한 효과를 유의적으로 나타냄.

시험항목	시험계	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
					

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

• 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

• 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

• 효력시험

- 제출된 2건의 토끼 안구 건조증 효력시험에서 시험약(5%) 투여 시 TBUT 및 각막형광색소 염색점수가 유의하게 개선됨을 확인하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 해당없음

- 실태조사 의뢰(순환신경계약품과-3212(2024.11.12.)) → 해당없음 회신(임상정책과-5360 (2024.11.26.))

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

표 5.1 임상시험 목록

Phase	Study identifier	승인번호	시험목적	시험 디자인 및 대조군	시험약, 용량, 투여경로	환자수	건강한 피험자 또는 환자	투여 기간	진행 상태 및 보고서 형태
phase 1/2	TJO-083-121	202100439	Part 1: 안전성 및 내약성 확인 Part 2: 용법 용량 탐색	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성약 대조, 평행설계	디쿠아포솔 나트륨 5%, 단회 및 반복 투약, 1일 3회 점안	Part 1: 8 Part 2: 91	최소 6개월 이전 안구 건조증 진단을 받은 자	Part 1: 단회 투약 1일 후 반복 투약 5일 Part 2: 12주 반복 투약	완료; 최종 보고서
phase 3	TJO-083-A03	33753	유효성 및 안전성 평가	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성약 대조, 평행설계	디쿠아포솔 나트륨 5% 1일 3회 점안	271 명	최소 6개월 이전 안구 건조증 진단을 받은 자	12 주	완료; 최종 보고서

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

• 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
[TJO-083-121] 안구건조증 환자에서 TJO-083의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성약 대조, 평행설계, 제1/2상 임상시험								
1/2상	TJO-083-121	TJO-083 점안제의 국소내약성과 안전성을 탐색하는 것이 목적인 Part I 진행후 part II 진행을 통해 TJO-083 점안제의 치료적 경향성을 평가	무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성대조, 평행	안구건조증 환자	Part1: 시험약 및 위약 1회 1적, 1일 3회 (1d 단회 투여 후 3d부터 7d까지 1일 3회 반복투여) Part2: 시험군: 1회 1적, 1일 각 3회 총 6회 점안 위약 및 활성대조군 (디쿠아스에스): 1회 1적 1일 6회 점안 (1d 단회 투여 후 3d부터 7d까지 1일 3회 반복투여)	단회 및 반복	**<유효성>** 1) 일차: 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 변화량 2) 이차: - 베이스라인 대비 2주째, 8주째, 12주째 각막 염색 변화량 - 베이스라인 대비 2주째, 4주째, 8주째, 12주째 각결막 염색 변화량 - 베이스라인 대비 2주째, 4주째, 8주째, 12주째 OSDI 변화량 - 베이스라인 대비 2주째, 4주째, 8주째, 12주째 BUT 변화량 - 베이스라인 대비 2주째, 4주째, 8주째, 12주째 쉬르머 검사 변화량 **<안전성>** 이상반응, 임상병리검사(혈액학적/혈액화학적, 소변검사), 신체검사, 활력징후(혈압, 맥박수), 심전도, 안과적 안전성 검사(최대교정시력, 안압,	.Part 1 - 베이스라인 대비 8일째의 각막 염색점수 변화량을 투여군별로 살펴보면, 시험군의 경우 우안은 -3.50±0.55 점, 좌안은 -3.67±0.82 점, 대조군(위약군)의 경우 우안은 -3.00±0.00 점, 좌안은 -2.50±0.71 - 베이스라인 대비 8 일째의 눈물막 파괴시간 변화량을 투여군별로 살펴보면 시험군의 경우 우안은 0.43±0.70 점, 좌안은 0.89±0.37 점, 대조군(위약군)의 경우 우안은 0.12±0.15 점, 좌안은 0.21±0.34 - 베이스라인 대비 8 일째의 안구표면질환지수 변화량을 투여군별로 살펴보면 시험군의 경우 -22.10±22.38점, 대조군(위약군)의 경우 -11.39±23.18 점 .Part 2 - 일차 유효성 평가에 대한 최종판정은 활성대조군간의 차이에 대해서는 modified ITT Set 을 대상으로 하고, 대조군(위약군)간의 차이에 대한 최종판정은 FAS 를 대상으로 평가 - (일차) 시험군은 -2.65±1.23 점, 대조군(위약군)은 -1.74±2.01 점, 활성대조군은 -2.62±1.65 점 베이스라인 대비 4 주째 각막 염색 변화량에 대한 군간 비교 결과를 살펴보면, modified ITT Set 에서 모든 군간 비교 결과 (시험군과 대조군(위약군) 간 비교, 시험군과 활성대조군간 비교)에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(p-value=0.0565, p-value=0.9306), FAS 에서는 시험군과 대조군(위약군)간 통계적으로 유의한 차이를 확인하였고(p-value=0.0195) 시험군과 활성대조군간 통계적으로

단계	시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							세극등현미경검사(안저검사), 안구내약성평가, 경면현미경검사(각막내피세포수측정), 전안부사진촬영)	유의한 차이를 보이지 않았음(p-value=0.9645)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 미제출

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 미제출

6.4.4. 집단 약동학시험

• 미제출

6.4.5. 약력학시험(PD)

• 미제출

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

• 3상 임상시험 1건 제출

• 요약표

단계	임상시험(번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
[TJO-083-A03] 안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애) 환자에서 TJO-083의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험 (‘23.07.14~’24.07.03)								
3상	TJO-083-A03	다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조, 평행설계	안구건조증 환자 (플루오레세인 각막 염색점수가 3점 이상)	·시험약: 1회 1적, 1일 3회 각 눈에 점안 ·위약: 1회 1적, 1일 3회, 각 눈에 점안 ·대조약: 디쿠아스-에스점안액 3%, 1회 1적, 1일 6회 각 눈에 점안	12주	구제약: 인공눈물(리프레쉬플러스 점안액)	·유효성: -(일차) 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량 -(이차) ① 베이스라인 대비 8주, 12주째 각막 염색 점수 변화량 ② 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 결막 염색 점수 변화량 ③ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 각결막 염색 점수 변화량 ④ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째	·유효성: 일차 유효성 평가변수에 대한 최종 판정은 mITT 분석으로 실시하고, 그 외 유효성 평가 변수는 PPS로 분석함 -(일차) 두 군간 통계적으로 유의한 차이 없었고, 변화량 차이의 95% 양측 신뢰구간 상한이 0.199로 비열등성 한계인 0.287 미만이었으므로 시험군이 대조군 대비 통계적으로 비열등하였음

							안구표면질환지수(OSDI) 변화량 ⑤ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 눈물막 파괴시간(TBUT) 변화량 ⑥ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 쉬르머 Ⅰ 검사 변화량 ·안전성: 이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사, 심전도, 안구내약성 평가, 안과적 안전성 검사(최대교정시력, 안압, 세극등 및 안저검사)	Table 1. 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량 시험군 N=122 / 대조군 N=127 (Baseline(Visit 2)) n: 122 / 127 Mean ± SD: 3.72 ± 0.98 / 3.69 ± 0.99 Median: 3.80 / 3.00 Min, Max: 3.00, 7.00 / 3.00, 7.80 Week 4(Visit 3) n: 122 / 127 Mean ± SD: 1.49 ± 1.14 / 1.54 ± 1.10 Median: 1.80 / 1.00 Min, Max: 0.00, 5.00 / 0.00, 4.80 Change n: 122 / 127 (Week 4 - Baseline) Mean ± SD: -2.23 ± 1.33 / -2.15 ± 1.30 Median: -2.00 / -2.00 Min, Max: -5.00, 1.80 / -5.00, 1.00 p-value1(Within): < .0001 * / < .0001 * Change difference† Adjusted Mean ± SE: -2.20 ± 0.10 / -2.14 ± 0.10 Difference between adjusted means: -0.06 95% CI: (-0.319, 0.198) p-value(ANCOVA): 0.6548 -(이차) ① 베이스라인 대비 8주, 12주째 각막 염색 점수 변화량: 두 시점 모두 두 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(8 주 p=0.9412, 12 주 p=0.2898) ② 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 결막 염색 점수 변화량: 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(4 주 p=0.6066, 8 주 p=0.5127, 12 주 p=0.7168) ③ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 각결막 염색 점수 변화량: 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(4 주 p=0.9496, 8 주 p=0.8155, 12 주 p=0.6561) ④ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 안구표면질환지수(OSDI) 변화량: 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(4 주 p=0.5289, 8 주 p=0.7010, 12 주 p=0.6323) ⑤ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 눈물막 파괴시간(TBUT) 변화량: 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(4 주 p=0.5852, 8 주 p=0.6625, 12 주 p=0.2244) ⑥ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 쉬르머 I 검사 변화량: 모든 시점에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(4 주 p=0.3818, 8 주 p=0.5078, 12 주 p=0.8721) ·안전성: 이상사례(TEAE) 발현율은 시험군 25.19 %(34/135명)에서 57건, 대조군 16.91 %(23/136명)에서 33건 이었으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.0947). 중대한 이상사례(SAE) 발현율은 시험군 0.74 %(1/135명)에서 1건, 대조군 0건, 시험중지를 야기한 이상사례 발현율은 시험군 0.74 %(1/135명)에서 1건, 대조군 0건 이었고, 두 항목 모두 군간 통계적 유의한 차이는 없었음(p=0.4982) 약물이상반응의 PT별 분포는 시험군에서 '눈분비물(Eye discharge)' 4.44 %(6/135명)에서 7건, '결막염(Conjunctivitis)', '알레르기성 피부염(Dermatitis allergic)' 각 0.74 %(1/135명)에서 1건 이었고, 대조군에서 '눈분비물(Eye discharge)' 4.41%(6/136명)에서 7건 이었음 SAE 는 시험군 1 명에서 1 건 발생함('골반염증성 질환(Pelvic inflammatory disease)'로 진단받고 입원치료 후, 증상 호전되어 퇴원하였음). '입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는

								경우'에 해당하여 SAE 로 보고된 건으로 임상시험용 의약품과의 인과관계는 '관련성이 없음' 이었고, 중증도는 '중등증', 임상시험용 의약품 관련 조치는 '용량 유지', 결과는 '회복(해결)중임'으로 확인. 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음 안구 내약성 평가 중 증상별 중증도 분포에서 '따끔거림', '가려움', '이물감', '건조함', '통증'은 군간 분포에 차이가 없었고, 방문 3, 4의 '끈적거림'(방문 3 p=0.0329, 방문4 p=0.0176), 방문 3의 '흐린시야'(p=0.0022), 방문 3의 '눈부심'(p=0.0323)에서 군간 통계적 유의한 차이가 있었음 안구 내약성 증상의 지속시간은 방문 5의 '건조함'(p=0.0470) 외에는 군간 통계적 유의한 차이가 있는 항목은 없었음 최대 교정 시력과 안압에서 임상적으로 유의할 만한 변화는 없었으며, 신체검사, 심전도 검사, 세극등 및 안저검사에서 임상적으로 유의한 비정상은 관찰되지 않았음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• [TJO-083-A03] 안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애) 환자에서 TJO-083의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험

[연구설계]

- 대상환자군: 최소 3개월 이상 안구 건조 증상(이물감, 건조감, 눈부심, 통증, 번져보임 등)이 있었던 환자
- 선정/제외기준

9.2. 시험대상자의 선정

9.2.1. 선정기준

다음의 선정기준을 모두 충족하여야 본 임상시험에 참여할 수 있었다.

1) 20세 이상의 성인 남.녀
2) 최소 3개월 이상 안구 건조 증상(이물감, 건조감, 눈부심, 통증, 번져보임 등)이 있었던 환자
3) 베이스라인 시점에 적어도 한쪽 눈에서 플루오레세인 각막 염색점수가 3점 이상인 자
4) 양안 최대교정 시력이 0.2 이상인 자
5) 무작위배정 시 눈물막 파괴시간이 적어도 한쪽 눈에서 <10초인 자
6) 무작위배정 시 마취 없는 상태에서의 쉬르머검사 값이 적어도 한쪽 눈에서 ≤7mm/5min 환자
7) 스크리닝 시 OSDI 점수가 13점 이상인 자
8) 가임기 여성인 경우 소변 임신반응 검사에서 음성인 자
9) 본 임상시험에 참여할 것을 자발적으로 서면 동의한 자

9.2.2. 제외기준

다음의 기준에 하나라도 해당하는 경우 본 임상시험에 참여할 수 없었다.

1) 무작위배정 6주 이내에 국소 안과용 바이클로스포린 제제, 국소 안과용 디쿠아포솔 나트륨 제제를 사용한 적이 있는 경우
2) 무작위배정방문 2주 이내에 국소 안과용 NSAIDs 제제 또는 국소 안과용 스테로이드 제제 또는 안과용 히알루론산 나트륨제제를 사용한 적이 있는 경우
3) 스크리닝 방문 1개월 이내 전신 corticosteroid 또는 항콜린제 복용한 적이 있는 경우
4) 스크리닝 방문 2개월 이내 본 시험 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 전신 또는 안구 장애 또는 상태(외상, 질환)가 존재하거나 병력이 있는 환자
   ① 비정상적인 안검기능 : 속눈썹에 이상이 있는 경우 등
   ② 현재 알러지성 눈 질환의 치료를 받고 있는 경우 등(국소 안과적 비만 세포 안정제(mast cell stabilizers), 항히스타민 제 사용 등)
   ③ 포진성각막염병증, 반흔성 각결막염으로 인한 결막흉터(말카리손상, 스티븐-존슨 증후군, 안반흔성, 유천포창), 익상편, 검열반, 선천성 눈물샘 결여, 신경성 각막염, 원추각막, 각막 이식술 병력 등
   ④ 활동성 안검염(눈꺼풀 안검염, 안검이완, 이검외반, 안검내반 등)
   ⑤ 자가면역 질환(예: 쇼그렌 증후군 등)
   ⑥ 장기 이식 또는 골수 이식을 받은 자
   ⑦ B형 또는 C형간염
   ⑧ 조절되지 않는 고혈압 또는 당뇨
5) 안압(IOP)이 21mmHg를 초과하는 환자
6) 본 임상시험용 의약품의 과민반응이 있는 환자
7) 연구기간 중 콘택트렌즈를 착용 예정인 환자
8) 스크리닝 방문 3개월 이내 눈물점 마개(punctal plug)를 사용했거나 사용할 계획이 있는 환자

	9) 눈물점 폐쇄 수술(lacrimal punctal occlusion)을 받은 경우 또는 임상시험기간 동안 수술 계획이 있는 환자 10) 스크리닝 방문 1년 이내 라식/라섹수술, 백내장 수술 또는 기타 안과수술, 6개월 이내 레이저 후낭 절개술을 받은 환자 11) 활동성 안구 감염환자 12) 임산부, 수유부 및 임신 계획이 있는 여성 13) 임상시험 기간 중 의학적으로 인정받는 피임법으로 이식 혹은 자궁 내 장치, 불임시술(정관절제술, 난관결찰술) 등을 동의하지 않은 자 14) 과거 이력상에 말기 누선 질환으로 판정된 적이 있는 환자 15) 악성 종양 병력(단 수술 후 5년 이상 재발하지 않은 경우 제외) 16) 스크리닝시 검사상 Creatinine 수치가 정상범위 상한치 보다 2배 이상인 신 기능 장애 환자 17) 스크리닝시 검사상 AST 또는 ALT 수치가 정상범위 상한치 보다 3배 이상인 간기능 장애 환자 18) 알코올 또는 약물 남용력이 있다고 판단되는 자 19) 임상시험 참여 전 1개월 이내 다른 임상시험에 참여한 경험이 있는 환자 20) 치료나 안전성의 평가 또는 본 임상시험의 완료를 방해할 수 있는 공존 질환이 있는 등 기타 시험책임자 또는 시험 담당자가 임상시험 참여가 적합하지 않다고 판단하는 환자

- 투여용량 및 투여방법: 12주 동안 다음과 같이 투여함. 맹검 유지를 위해 시험군과 대조군은 모두 하루 6회 투약을 진행하되, 다음 순서로 진행함. 투여는 양안을 기준으로 하고, 아침 2번, 점심 2번, 저녁 2번 약 2시간 간격으로 투여함
  · 시험약: 1회 1적, 1일 3회 각 눈에 점안
  · 위약: 1회 1적, 1일 3회 각 눈에 점안
  · 대조약(디쿠아스-에스점안액 3%): 1회 1적, 1일 6회 각 눈에 점안
  · 구제약(인공눈물): washout 기간에 사용하며 필요시 증상이 있는 눈에 1~2방울 점안함. 무작위배정을 위한 방문 진행 전 72시간 내에는 투여를 중지하였음
  (리프레쉬플러스 점안액 0.5%, 카르복시메틸셀루로오스나트륨 5mg)

[연구결과]

• 시험대상자 순응도 평가: Safety Set 271명에서 확인된 임상시험용 의약품의 평균 투여기간(±SD)은 시험군 77.38±19.00일, 대조군 80.47±15.76일 이었으며(p=0.1718), 평균 투여 순응도(±SD)는 시험군 92.19±7.99 %, 대조군 92.66±8.11 % 이었음(p=0.3735)

• 유효성/안전성 평가결과

1) 유효성 평가

(1) 일차유효성 평가변수: 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량은 mITT군에서 시험군 -2.20±0.10점, 대조군 -2.14±0.10점 이었음. 군 간 변화량 차이 및 95% 양측 신뢰구간은 -0.06(-0.316, 0.199)점 이었으며, 신뢰구간 상한값이 0.287 미만으로 시험군이 대조군 대비 비열등함이 확인되었고, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p=0.6548)

Table 11.4.1 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량 (mITT)

		시험군 N=122	대조군 N=127
Baseline(Visit 2)	n	122	127
	Mean ± SD	3.72 ± 0.99	3.69 ± 0.96
	Median	3.00	3.00
	Min, Max	3.00, 7.00	3.00, 7.00
Week 4(Visit 3)	n	122	127
	Mean ± SD	1.49 ± 1.14	1.54 ± 1.10
	Median	1.00	1.00
	Min, Max	0.00, 5.00	0.00, 4.00
Change	n	122	127
(Week 4 – Baseline)	Mean ± SD	-2.23 ± 1.33	-2.15 ± 1.30
	Median	-2.00	-2.00
	Min, Max	-5.00, 1.00	-5.00, 1.00
	p-value*(Within)	<.0001 ²	<.0001 ²
	Change difference†		
	Adjusted Mean ± SE	-2.20 ± 0.10	-2.14 ± 0.10
	Difference between adjusted means	-0.06	
	95% CI	(-0.316, 0.199)	
	p-value(ANCOVA)	0.6548	

*P-value(within) from ¹ Paired T-test, ² Wilcoxon signed rank test
†Change difference: ANCOVA (모수요인: 투여군, 공변량: 베이스라인 각막 염색 점수, 기관 층화)
비열등성 한계: 신뢰구간 상한값 0.287 미만
Visit 1(스크리닝)과 Visit 2(베이스라인)을 동시에 진행하여 Visit 1의 값만 있는 경우 스크리닝 값을 베이스라인 값으로 사용

(2) 이차유효성 평가변수:

① 베이스라인 대비 8주, 12주째 각막 염색 점수 변화량: PPS군에서 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(8주 p=0.9412, 12주 p=0.2898)

② 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 결막 염색 점수 변화량: PPS군에서 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(4주 p=0.6066, 8주 p=0.5127, 12주 p=0.7168)

③ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 각결막 염색 점수 변화량: PPS군에서 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(4주 p=0.9496, 8주 p=0.8155, 12주 p=0.6561)

④ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 안구표면질환지수(OSDI) 변화량: PPS군에서 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(4주 p=0.5289, 8주 p=0.7010, 12주 p=0.6323)

⑤ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 눈물막 파괴시간(TBUT) 변화량: PPS군에서 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(4주 p=0.5852, 8주 p=0.6625, 12주 p=0.2244)

⑥ 베이스라인 대비 4주, 8주, 12주째 무마취 쉬르머 I 검사 변화량: PPS군에서 모든 시점에서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이 없었음(4주 p=0.3818, 8주 p=0.5078, 12주 p=0.8721)

2) 안전성 평가

• 이 약의 치료적 확증 임상시험에서 아래와 같이 눈 분비물, 결막염 및 알레르기성 피부염의 약물이상반응이 보고되었음

기관계	흔함(≥1/100, <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1000, <1/100)
눈	눈 분비물	결막염, 알레르기성 피부염

• 이 약에 대한 치료적 확증 임상시험에서 4, 8, 12주 시점에 안구 내약성(가려움, 건조감, 끈적거림, 눈부심, 따끔거림/화끈거림, 이물감, 충혈, 통증, 시야흐림)을 평가한 결과는 대조군과 유사하였으나, 끈적거림과 시야흐림이 대조군에 비하여 더 많이 보고되었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 개개의 시험 결과 및 안전성 통합 분석자료로 이상반응 통합 분석자료를 제출
- 고령자에 대한 안전성 통합 분석 결과 제출

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(3상 임상시험)에서 mITT군에서 일차유효성 평가변수인 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량은 시험군 -2.20±0.10점, 대조군 -2.14±0.10점이었고(p=0.6548), 군 간 변화량 차이 및 95% 양측 신뢰구간은 -0.06(-0.316, 0.199)점 이었으며, 신뢰구간 상한값이 0.287 미만으로 시험군이 대조군 대비 비열등함이 확인되었음
  이차유효성 평가변수로 12주째까지 각막 염색 점수 변화량, 결막, 각결막 염색 점수 변화량 등을 평가하였으며 두 군 간 유의한 차이 없었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험(3상 임상시험)에서 약물이상반응(ADR)은 시험군 5.93%(8/135명)에서 9건, 대조군 4.41% (6/136명)에서 7건이었으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.5734). 보고된 약물이상반응은 시험군에서 '눈 분비물' 4.44%(6/135명)에서 7건, '결막염', '알레르기성 피부염'에서 각 0.74%(1/135명)에서 1건 보고되었고, 대조군에서 '눈 분비물' 4.41%(6/136명)에서 7건 보고되었음. 안전성 평가항목으로 4, 8, 12주 시점에 안구 내약성(가려움, 건조감, 끈적거림, 눈부심, 따끔거림/화끈거림, 이물감, 충혈, 통증, 시야흐림)을 평가한 결과는 대조군과 유사하였으나, 끈적거림과 시야흐림이 대조군에 비하여 더 많이 보고되었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 핵심 임상시험(3상 임상시험)의 mITT군에서 일차유효성 평가변수인 베이스라인 대비 4주째 각막 염색 점수 변화량은 시험군 -2.20±0.10점, 대조군 -2.14±0.10점이었고(p=0.6548), 군 간 변화량 차이 및 95% 양측 신뢰구간은 -0.06(-0.316, 0.199)점 이었으며, 신뢰구간 상한값이 0.287 미만으로 시험군이 대조군 대비 비열등함이 확인되었음. 따라서 신청 용법·용량에서 활성 대조약(디쿠아스-에스 점안액3%)과 비열등성을 입증하였으므로 신청 효능·효과는 타당한 것으로 사료됨
- 약물이상반응에 있어서 대조군과 통계적 유의한 차이는 없었으며, 안구내약성 평가결과를 허가사항(사용상의 주의사항 이상반응항)에 반영함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- [일본] 디쿠아스점안액3%(디쿠아포솔나트륨), **DIQUAS® ophthalmic solution 3%**, 산텐제약(주), 2010.4.16. 허가(보통 1회 1방울, 1일 **6회** 점안),
  디쿠아스LX점안액3%(디쿠아포솔나트륨), **DIQUAS®LX ophthalmic solution 3%**, 산텐제약(주), 2022.6. 허가(보통 1회 1방울, 1일 **3회** 점안)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

	(신청품목)	국내 유사 품목		
품목명	디쿠아데이점안액5% (디쿠아포솔나트륨)(1회용)	디쿠아스엘엑스점안액3% (디쿠아포솔나트륨)	디쿠아스점안액3% (디쿠아포솔나트륨)	디쿠아스-에스점안액3% (디쿠아포솔나트륨)(1회용)
회사명	㈜태준제약	한국산텐제약(주)	한국산텐제약(주)	미쓰비시다나베파마코리아주식회사
허가일자	-	2024-03-15 (취하일: 2024-08-30)	2011-12-30	2016-11-10
효능·효과	안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선	성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선	안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선	안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선
용법·용량	1 회 1 방울, 1 일 3 회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5 분 이상의 간격을 두고 투여한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.	1회 1방울, 1일 3회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.	1회 1방울, 1일 6회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.	1회 1방울, 1일 6회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.

[붙임 2] 위해성 관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜태준제약	**허가일**	
제품명	디쿠아데이점안액5%(디쿠아포솔나트륨)(1회용)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	TJO-083-RMP-1.2.0 (Ver 1.2, 2025.03.27.)
주성분 및 함량	1ml 중, 디쿠아포솔나트륨 50mg		
효능·효과	안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
・결막염, 눈 분비물, 알레르기성 피부염	・일반적인 의약품 감시활동 ・관찰연구	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
・눈꺼풀 부종, 시력저하, 이상 후각, 안구 감염(다래끼 등)	・일반적인 의약품 감시활동 ・관찰연구	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
・소아, 임부 및 수유부	・일반적인 의약품 감시활동 ・관찰연구	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)**