의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021-07-30	접수번호	20210197382
신청구분		개량신약-자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품(위염, 위궤양 → 안구건조증) 4. 새로운 투여경로 의약품(경구 → 외용)		
신 청 인 (회사명)		국제약품(주)		
제 품 명		레바아이점안액2%(레바미피드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레바미피드(등록번호 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 밀리리터 중 레바미피드 20.00밀리그램		
신청 사항	효능효과	안구건조증		
	용법용량	1회 1방울, 1일 4회 점안한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022-06-16		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장
심사부서		순환신경계약품과 제품화지원팀 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 배수영 주무관, 승호선 연구관, 김호정 과장 (임상 통계) 정지원 심사원, 김문신 연구관, 최영주 과장 (기시) 이서윤 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 정희금 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정 심사원, 조철호 주무관, 김준규 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

성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선

○ 용법·용량

이 약을 1회 1방울, 1일 4회 점안한다.

○ 사용상의 주의사항

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

2. 이상반응
국내에서 안구건조증 환자를 대상으로 실시된 임상시험에서 이 약(레바미피드 점안액 2%)과 위약을 1회 1방울, 1일 4회 양안에 투여 시 약물관련 이상반응으로 확인된 것은 이 약 투여군 36.11%(26/72명), 위약 투여군 9.46%(7/74명)이었으며, 다음의 약물이상반응이 관찰되었다. 이 약 투여군의 약물이상반응은 미각이상 34.72%(25/72명), 눈 분비물 2.78%(2/72명), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종, 눈 통증이 각 1.39%(1/72명) 발생하였다.

표1. 전체 약물이상반응 발현내역

신체기관계 분류	시험약(2% 레바미피드) N=72	대조약(위약) N=74
	대상자수(%)	대상자수(%)
약물이상반응이 발현된 대상자	26(36.11)	7(9.46)
각종 신경계 장애	26(36.11)	2(2.70)
미각이상	25(34.72)	2(2.70)
어지러움	1(1.39)	0(0.00)
두통	1(1.39)	0(0.00)

각종 눈 장애	5(6.94)	4(5.41)
눈의 이상 감각	1(1.39)	2(2.70)
눈 분비물	2(2.78)	0(0.00)
산립종	1(1.39)	0(0.00)
알레르기 결막염	0(0.00)	1(1.35)
눈 통증	1(1.39)	0(0.00)
눈꺼풀 부종	0(0.00)	1(1.35)
안 불편감	0(0.00)	1(1.35)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	0(0.00)	1(1.35)
코 불편감	0(0.00)	1(1.35)

3. 일반적 주의

1) 이 약에 보존제로 함유되어 있는 벤잘코늄염화물은 안구자극의 원인이 될 수 있다. 투여 전에 콘택트렌즈를 제거하고 적어도 15분이 지난 후 다시 착용하여야 한다. 벤잘코늄염화물은 소프트렌즈를 변색시킨다고 알려져 있기 때문에 소프트렌즈의 착용은 피한다.
2) 이 약 점안 후, 일시적으로 눈이 흐릿할 수 있으므로, 기계류의 조작이나 자동차 등의 운전에는 주의한다.

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부에 대한 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).
2) 동물시험(랫드: 경구)에서 모유 중으로 이행하는 것이 보고되어 있으므로 수유부에게 이 약을 투여하는 경우에는 수유를 피한다.

5. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).

6. 적용상의 주의사항

1) 이 약은 점안용으로만 사용한다.
2) 용기의 끝이 눈꺼풀 및 속눈썹에 닿으면 눈곱이나 진균 등에 의해 약액이 오염 또는 혼탁 될 수 있으므로 주의한다.
3) 오염을 방지하기 위해 공동으로 사용하지 않는다.
4) 점안 후 눈을 감고 1~5분간 누낭부를 압박시킨 후 눈을 뜨게 한다.
5) 다른 점안제와 병용하는 경우에는 적어도 5분 이상의 간격을 두고 이 약을 투여해야 한다.

7. 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.

4) 사용 후 곧바로 마개를 닫고, 개봉 후에는 18일 이내에 사용한다.

8. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

레바미피드는 각막상피세포의 뮤신 유전자 발현을 항진시키고, 결막 술잔세포수를 증가시켜 뮤신 분비를 촉진시킨다.

2) 약동학적 정보

건강한 성인 남성을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 단계적 증량 임상시험에서 레바미피드 점안액 0.5%, 1% 2%을 단회 및 5일간 1일 4회 반복 투여 시 혈중 레바미피드를 측정한 결과, Cmax는 각각 0.39±0.17 ng/mL, 0.70±0.17 ng/mL, 1.13±0.42 ng/mL였고, AUCt는 각각 1.03±0.31 hr*ng/mL, 1.91±0.43 hr*ng/mL, 2.87±1.00 hr*ng/mL 였다. 단회 투여의 경우에도 반복 투여의 결과와 비슷하였다. 레바미피드는 경구투여가 허가된 약물로 허가된 기준 용량 100mg 투여한 약동학 분석 결과(Cmax 218.12±93.90 ng/mL, AUCt 831.09±329.52 ng·h/mL)와 비교할 때, 이 약(레바미피드 점안액 2%) 및 다른 농도의 약물 노출정도는 매우 낮은 것(Cmax 기준 0.6%, AUCt 기준 0.4%로 0.5~2% 범위 이내)으로 관찰되며, 이는 점안 투여시 전신 작용은 거의 없을 것으로 판단된다.

3) 임상시험 정보

안구 건조증 환자를 대상으로 이 약(레바미피드 점안액 2%)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 치료적 확증 임상시험을 진행하였다. 총 220명의 환자를 대상(1% 레바미피드 점안액 투여군 74명, 2% 레바미피드 점안액 투여군 72명, 위약 투여군 74명)으로 1회 1방울, 1일 4회(약 4시간 투여간격으로) 양안에 투여하여 평가되었다.

투여 전 베이스라인 대비 투여 후 12주 시점에서의 이 약(2% 레바미피드 점안액) 투여군과 위약 투여군의 플루오레세인 각막 염색점수 평균 변화량은 각각

-3.15±2.00점, -2.85±1.80점으로, 군간 통계적으로 유의한 차이를 나타내어 이 약(2% 레바미피드 점안액) 투여군이 위약 투여군에 비해 우월함을 보였다(p=0.0444)(표1 참조).

표1. 베이스라인 대비 12주째 각막 염색점수 변화량 (FAS군)

구분	각막 염색점수* (평균±표준편차)	시험약1 (1% 레바미피드) N=74	시험약2(이 약) (2% 레바미피드) N=72	대조약 (위약) N=74
베이스라인	Mean ± SD	4.73 ± 1.44	4.76 ± 1.32	4.99 ± 1.63
12주(LOCF)	Mean ± SD	1.49 ± 1.26	1.61 ± 1.67	2.14 ± 1.65
변화량 (12주(LOCF)-베이스라인)	Mean ± SD	-3.24 ± 1.80	-3.15 ± 2.00	-2.85 ± 1.80
	p-value(within)	<.0001 [1]	<.0001 [1]	<.0001 [1]
	p-value(between)	0.0992 [2]	0.0444 [2]	

Within: [1] Wilcoxon signed rank test
Between(시험약1 vs 대조약, 시험약2 vs 대조약): [2] Wilcoxon rank sum test
LOCF: Last Observation Carried Forward
* 각막 염색점수는 플루오레세인 염색 후 각막 염색 정도를 National Eye Institute/Industry(NEI) grading system에 따라 평가하였음.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 레바미피드

○ 주성분 제조원 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

○ 소재지 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

○ DMF 등록번호 : 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사) 6년**

- '의약품의 안전에 관한 규칙'(총리령) 제22조제1항제1호다목

○ **(위해성관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'(식약처 고시) 제7조의2제1항제5호나목

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

(1) 개량신약 인정 근거

▸ 적용 규정: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제9호나목

(이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품)

▸ 세부인정 기준

√ (개발경위) 국내 시판중인 위궤양, 위염 등 치료 성분인 '레바미피드'의 약리기전(눈의 술잔 세포 밀도 및 눈의 점액 증가)이 밝혀지면서 임상시험을 통하여 새로운 적응증인 '성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선' 점안제를 개발

√ (인정사항) 안전성·유효성 개량

· 레바미피드는 위 점막이나 결막 입안 장점막 등 점막에서 분비되는 점액(뮤신)을 증가시키는 약리작용이 있어 경구 제형으로 위궤양, 위염 등의 개선 치료제로 개발되었으나, 눈의 술잔 세포 밀도 및 눈의 뮤신 분비를 촉진시킨다는 작용기전이 밝혀지면서 점안제를 품목허가 신청한 건임

· 국내에서 한국인을 대상으로 임상약리시험(안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가), 치료적확증임상시험(안구건조증 환자 대상, 1%와 2% 점안제에 대한 위약 대비 우월성 입증)을 실시하여 안전성·유효성 입증

(2) 재심사 부여

▸ 적용 규정: 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호다목

「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제2조제9호나목

(이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 투여경로가 다른 전문의약품)

▸ 재심사 기간: 6년

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(기준 및 시험방법) 접수번호 : 20170145417, 접수일자 : 2017.06.27.

- 검토요청사항 : 점안제의 기준 및 시험방법 설정 타당성 검토

○ 사전검토(기준 및 시험방법) 접수번호 : 20180011203, 접수일자 : 2018.01.15.

- 검토요청사항 : 점안제의 기준 및 시험방법 설정 타당성 검토

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021-07-30	2021-08-02	2021-07-30	2022-06-14	2021-07-30
1차보완 요청일자	2021-10-08	2021-09-28	2021-10-08	-	2021-09-29
1차보완 접수일자	2022-03-31	2022-04-01	2022-03-31	-	2022-03-31
2차보완 요청일자	2022-05-20	2022-05-04	2022-05-18	-	2022-05-19
2차보완 접수일자	2022-05-30	2022-05-30	2022-05-30	-	2022-06-10
최종처리 일자	2022-06-16	2022-06-10	2022-06-13	2022-06-14	2022-06-13

[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・심사규정(식약처고시) 제2조제8호

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2																3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
Ⅱ. 자료제출의약품																																			
2. 새로운 효능군	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	○	△	△	○	x	○	○	
4. 새로운 투여경로	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△		x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	○	x	x	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○		x	x	○	x	x	○	x	x	x	○	○	x	○	○	x	○	○	
면제사유	2. 품질에 관한 자료(원료의약품) : DMF 자료로 갈음																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

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 레바미피드 2%점안제(20 mg/mL)로, 국내 기 허가된 경구용 위궤양 치료제[무코스타정(레바미피드)]와 비교하여 레바피미드의 새로운 효능군(안구건조증) 및 새로운 투여경로(경구→점안)로 허가받고자 하는 국내 개발 제제임. 따라서, 신청품목은 허가 시 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조제8호 II. 자료제출의약품, 2. 새로운 효능군 의약품, 4. 새로운 투여경로(경구→ 외용(점안))에 해당함.
- 레바미피드는 위점막에서 점액질인 뮤신을 분비시키는 작용기전을 가지고 있어 초기 개발단계에서는 위염, 위궤양 치료하는 약물로 개발함. 이후 눈의 술잔 세포 밀도 및 눈의 점액(뮤신)을 증가시킨다는 작용기전이 밝혀지면서 일본 오츠카제약에서 안구 건조치료제로 무코스타 점안액을 개발함. 주성분 레바미피드는 물에 거의 녹지 않아 일본에서는 2% 현탁점안제로 개발하여 판매되고 있으나, 눈에 투여 시 작열감, 심한 따가움 및 시야 흐림 등의 문제점이 있음. 이를 해결하기 위해 신청사에서는 안정한 레바미피드 용액 제제를 개발하였음.
- 위·수탁사 동시 허가신청 품목으로, 기준 및 시험방법, 안전성·유효성자료의 주관사는 국제약품(주)이며, 삼일제약(주)은 국제약품으로부터 해당자료의 공유 허여서를 받아 제출함.
- 비임상시험자료 중 독성시험은 반복투여독성시험, 광독성시험, 안점막자극시험을 실시하였으며, 안구건조 유발 토끼 모델을 이용한 효력시험, ADME 시험(흡수, 분포, 배설시험)을 실시하였음.
- 임상시험은 1상 임상시험(1건) 및 2b/3상 임상시험(1건)을 실시하였음. 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험을 실시하였으며, 1%와 2% 점안제에 대한 위약 대비 우월성 입증을 위한 제2b/3상 임상시험을 진행함.
- 제1상 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 단회/반복 투여 시 약동학 평가 결과, 전신노출은 미미하였으며 중대한 이상반응은 관찰되지 않았고 발생한 이상반응은 경증으로 회복됨을 확인하여 안전성/내약성 양호함을 확인함.
- 제2b/3상 임상시험은 안구건조증 환자를 대상으로 레바미피드(KSR-001) 1% 및 2% 점안제 투여 시 위약 대비 안전성 및 유효성을 평가하고자, 기저치 대비 점안제 투여 12주 후 각막염색점수 변화로 평가되는 안구건조 개선 효과에 대해 위약군 대비 우월성을 입증하기 위한 핵심 임상시험으로 실시하였음.
- 2b/3상 임상시험의 주 분석군인 FAS군에서 1차 유효성 평가변수인 12주 시점 각막염색점수는 2% 레바미피드 점안액에서 위약 대비 우월성을 입증(p=0.0444)하였으나, 1% 레바미피드점안액은 통계적 유의성을 입증하지 못함(p=0.0992). 2차 유효성 평가변수 중 4, 8주 시점 각막염색점수는 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했으며, 결막염색점수, 쉬르머 검사, 안구표면질환지수에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 다만, 눈물막 파괴시간의 평균 변화량 차이에서는 2% 레바미피드점안액이 4, 8, 12주 시점 모두 위약 대비 통계적 유의성을 보임.
- 안전성 평가와 관련하여 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 2% 레바미피드점안액에서 발생한 주요 약물 이상반응은 미각이상(쓴맛, 25/72명, 34.72%), 눈 분비물(2/72명, 2.78%), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종(콩다래끼), 눈 통증(각 1/72명, 1.39%)이 보고되었고 1% 레바미피드점안액에서는 미각이상(쓴맛, 29/74명, 39.19%), 어지러움, 두통(각 1/74명, 1.35%)이 보고되었음.

  미각이상(쓴맛)과 관련하여, 사용상 주의사항의 '6. 적용상의 주의사항'에서 점안 후 눈을 감고 1~5분간 누낭부를 압박하도록 하여 점안액이 일부 비루관으로 유출되어 쓴맛이 유도되는 해당 이상반응 발생을 줄일 수 있을 것으로 판단됨. 또한, 기존의 유사제제에서 보고된 이상반응과 비교 시 안전성이 우려될 만한 이상반응이나 임상적 검사 결과가 관찰되지 않았음.
- 전반적인 자료를 검토한 결과, 2% 레바미피드 점안제는 안구 뮤신 분비 증가에 의해 눈물막 안정화를 도모하고,

각결막 상피장애 개선에 기여함으로써 안구건조 증상을 개선시키는 것으로 판단됨.

- 신청품목으로 실시한 국내 임상시험 결과, 일본에서 시판 중인 무코스타점안액UD2%(레바미피드)의 허가사항, 동일 성분 국내 경구용제[한국오츠카제약(주), 무코스타정(레바미피드)] 및 국내 동일 적응증 유사품목 점안제 허가사항 등을 고려하여 일부 신청사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)을 시정함.
- 다회용 점안제로 사용상의 주의사항 중 개봉 후 사용 가능 기한은 재시험하여 제출한 개봉후 안정성시험자료에 근거하여 '개봉 후 18일 이내'로 설정하였으며, 인정가능함.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 안구건조증 치료제
- 약리작용 기전: 안구의 각막 상피세포의 뮤신 유전자 발현을 항진시키고, 결막 술잔세포수를 증가시켜 뮤신 분비를 촉진시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 안구건조증은 눈물의 생성이 부족하거나 눈물막이 정상보다 빠르게 소멸되어 눈물막이 불안정하게 됨으로써 발생하는 증후군으로 사람의 수명이 연장됨에 따라 안구건조증의 발생빈도는 급격하게 증가하고 있다. 하지만 현재 사용되고 있는 약물이나 수술을 이용한 치료는 지속시간이 짧고 효과가 적어 이를 개선하기 위한 전문 치료제의 개발이 필요함.
- 이에 국제약품㈜, 심일제약㈜에서는 현행 치료제의 문제점인 부작용과 효과를 개선한 새로운 치료제, 즉 레바미피드 점안제를 개발하였으며 안구건조증 환자에서 눈물층을 안정화하고 안구 표면 상처의 개선 효과를 기대함.
- 특히 이 점안제의 주성분인 레바미피드(Rebamipide)는 1981년 일본의 오츠카제약에서 합성한 퀴놀리논(Quinolinone) 유도체로써 위점막이나 결막, 입안, 장점막 등 점막에서 분비되는 뮤신의 분비를 증가시키는 작용을 하며, 위궤양 또는 위염 치료제로 사용되고 있음.
- 또한 점안제로 사용 시 안구의 뮤신 분비가 증가하고 각막 및 결막 상피 장애가 개선되는 등의 치료에도 효과가 있는 것으로 알려져 있으나 아직 국내에서는 동일 성분의 의약품이 수입되어 판매되고 있지 않다.
- 레바미피드는 위점막에서 점액질인 뮤신을 분비시키는 작용기전을 가지고 있어 초기 개발단계에서는 위염, 위궤양 치료하는 약물로 개발함. 이후 눈의 술잔 세포 밀도 및 눈의 점액(뮤신)을 증가시킨다는 작용기전이 밝혀지면서 일본 오츠카제약에서 안구 건조치료제로 무코스타 점안액을 개발함. 주성분 레바미피드는 물에 거의 녹지 않아 일본에서는 현탁점안제로 개발하여 판매되고 있으나, 눈에 투여 시 작열감, 심한 따가움 및 시야 흐림 등의 문제점이 있음. 이를 해결하기 위해 신청사에서는 안정한 레바미피드 용액 제제를 개발하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

<안구건조증 질환 정보>

- 건성안 발생빈도(대한안과학회)

: 전체 인구의 14~33%, 컴퓨터/TV/스마트폰 사용으로 증가추세

※ 세계적인 유병률 추정치는 50세 이상인 사람의 5~30%

※ 한국에서 2010년부터 2012년까지 수행된 전국 인구-기반 건강 및 영양 검사 설문조사에서는, 임상적으로 진단받은 DED 유병률이 17,542명의 성인(>18세) 참여자 중 10.4%였음

- 건성안 주요증상(대한안과학회)

: 눈이 뻑뻑하고, 피로하며, 모래알이 구르는 듯한 이물감이나 화끈거리는 느낌

: TV, 컴퓨터 혹은 독서 시 눈이 자주 침침

: 아침 기상시 혹은 오후, 저녁에 심해지고, 건조한 환경에서 심해짐

: 눈부심이 있거나, 눈물이 왈칵 쏟아지는 듯이 많이 흐르는 현상

: 렌즈 착용할 때 충혈이 잘 생기거나 불편감이 많아짐

- 건성안(Dry Eye Disease) 정의 (이하 Dry Eye Workshop 2007에서 발췌)

: 눈의 불편감 및 시력장애, 그리고 안구표면에 손상을 줄 수 있는 눈물층의 불안정성을 일으키는 눈물층과 안구표면의 복합적인 질환. 눈물층의 삼투압 증가 및 안구 표면의 염증을 동반(2007년 Dry Eye Workshop (DEWS))

* 신청효능효과 : 성인 안구건조증 징후 및 증상의 치료

- 안구건조질환의 원인

: 원인에 따른 2가지 주요 안구건조질환

① 눈물 부족 건성안(Aqueous Tear-deficient dry eye, ADDE)

- 눈물 분비 장애에 의함. 쇼그렌증후군 건성안(Sjogren Syndrome Dry Eye, SSDE) 및 쇼그렌증후군 외 건성안(non-SSDE)로 나뉨

② 증발성 건성안(evaporative dry eye, EDE)

- 정상적인 눈물분비 기능에도 불구하고, 안구 표면의 현저한 수분소실에 기인함.
- 내인성 EDE 및 외인성 EDE로 나뉘나 두 그룹간의 경계는 모호함
- 내인성 EDE: 눈물막으로 부터의 증발소실 조절이 직접적으로 영향을 받는 경우에 해당

예) 마이봄선의 지방 부족, 눈꺼풀의 부조화, 눈꺼풀 운동기능 저하, 깜빡임 횟수 저하, 전신 레티노이드 약물 섭취

- 내인성 EDE: 병리학적 영향이 증발의 원인으로 작용하는 경우

예) Vit A 결핍, 보존제의 독성 효과, 콘택트렌즈 착용, 안구 알레르기와 같은 안구표면의 질환

- 건성안의 병인 메카니즘

- 일반적인 건성안은 눈물 기능 단위(Lacrimal Function Unit, LFU)의 장애에 의함

* LFU는 눈물샘, 안구표면, 눈꺼풀 및 이들과 연결된 감각/운동 신경으로 구성

LFU는 눈물막의 주요 구성 성분을 주위 환경, 내분비계 등에 반응하며 조절함

- LFU의 구성요소 중 어느 한가지에 질환 또는 손상이 발생 시 건성안을 초래하며, 이러한 건성안은 눈물의 고삼투성 및 눈물막의 불안정성에 의해 가동되는 “The core mechanism"에 접어들게 됨
- 눈물 고삼투성은 안구표면의 염증, 손상, 증상의 핵심 원인으로 판단되며, 건성안의 보상기전을 유발함. 이러한 눈물 고삼투성은 안구표면에 노출된 수분 증발(눈물 분비 부족 또는/ 및 현저한 증발 원인) 상황에서 발생. 이러한 고삼투성은 염증반응을 활성화시키고 눈물에 염증 관련 매개체 분비를 초래하여 표피세포의 손상을 초래함. 표피 세포 손상은 술잔세포(goblet cell)의 apoptosis를 일으켜 점액의 분비가 감소하여 눈물막의

불안정성을 가져옴. 이로 인해 눈물의 고삼투성을 더욱더 악화시킴(악순환의 고리 완성)

- 눈물막 불안정성은 다른 원인에 의해서도 발생할 할 수 있음

예) 눈물분비 부족, 안구 알레르기, 외용 보존제사용, 콘택트렌즈 착용

- 건성안의 중증도에 따른 분류

Dry eye severity grading scheme				
건성안의 중증도 수준	1	2	3	4
불편감, 중증도 및 빈도	경증 및/또는 간헐적; 환경적 스트레스 하에서 발생	중등도 간헐적 또는 만성 스트레스 유/무	중증의 높은 빈도 및 지속 스트레스 없는 상황에서	중증 및/또는 활동 불가, 지속적
시각적 기능과 관련한 증상	없음 또는 간헐적인 경증의 안구 피로	성가신 수준 및/또는 활동이 간헐적으로 제한	성가신 수준이 만성적 또는/ 및 지속적. 활동제한	지속적 또는/ 및 활동 불가
결막충혈	없음~경증	없음~경증	+/-	+/++
결막염색	없음~경증	수준 다양	중등~확연함	확연함
각막염색	없음~경증	수준 다양	중심에 확연함	중증의 점상 미란
각막/눈물 관찰소견	없음~경증	경증의 파편 meniscus* 감소 *안구와 눈꺼풀 닿는 곳의 눈물양	섬유상 각막염, 점막성 덩어리, 파편 소견	섬유상 각막염, 점막성 덩어리, 파편소견, 궤양
눈꺼풀, 마이봄	마이봄선관련 질환 존재 유 또는 무	마이봄선관련 질환 존재 유 또는 무	자주발생	속눈썹 역성장, 각질화, 검구유착
TBUT(초)	수치다양	≤10	≤5	즉시
Schirmer score (mm/5min)	수치다양	≤10	≤5	≤2

- 건성안 치료

: 알레르기 유발 물질과의 접촉을 피하는 것이 우선되고, 필요 시 약물 치료 실시

: 혈관수축제 투여 시 결막부종 호전되며, 항히스타민제를 투여하기도 함. 증상 심할 시 점안 스테로이드를 점안하는 경우도 있음

: 인공눈물대체제, 겔/연고, Moisture Chamber Spectacles, 항염증제제(사이클로스포린 및 스테로이드, 오메가-3 지방산), 테트라사이클린, 눈물점폐쇄, 분비활성제(예. 레바미피드), 혈청, 콘택트렌즈, 전신면역억제제, 수술

: 중증도에 따른 치료 권고

Level 1 - 교육 및 환경/식이 조절, 건성안 유발가능한 전신작용 약물 중단, 인공눈물 대체제, 겔/연고, 눈꺼풀 치료

Level 2 - Level 1이 충분하지 않은 경우 추가, 항염증제, 테트라사이클린, 눈물점 마개, 분비촉진제, Moisture Chamber Spectacle

Level 3 - Level 2이 충분하지 않은 경우 추가, 혈청, 콘택트렌즈, 영구적 눈물점폐쇄시술

Level 4 - Level 3이 충분하지 않은 경우 추가, 전신면역억제제, 수술

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청품목의 주성분인 레바미피드(rebamipide)는 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.(이하 오츠카제약)의 Mucosta® Tablet이 위궤양을 적응증으로 1990년 일본에서 최초 품목 허가를 득하였으며, 이후 국내에서는 한국오츠카제약㈜의 무코스타정이 1991년 허가를 득하였음. 또한, 위염 환자에서 위점막 병변의 개선에 대한

적응증 추가가 1994년 일본과 국내에서 허가되었다. 위점막, 결막, 입안, 장점막 등 점막에서 분비되는 물질인 뮤신(mucin) 수치를 증가시키는 레바미피드의 작용기전에 기반하여 일본의 Kubota Vision Inc. (개발 시점의 회사명: Acucela Inc.)와 오츠카제약은 Mucosta Ophthalmic Solution UD 2%(이하 무코스타 점안액 UD 2%)를 개발하였고, 2011년 9월 26일 일본에서 안구건조증을 적응증으로 품목 허가를 득하였음. 일본의 무코스타 점안액 UD 2%는 2015년 3월 24일 일본 식품의약품안전청(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)로부터 허가사항 중 임상적으로 유의한 약물이상반응(clinically significant adverse reaction) 항에 lacrimal duct obstruction(누관 폐색)과 dacryocystitis(누낭염)를 추가하라는 규제조치를 받은 바 있으며, 이외 적응증의 제한, 금기사항의 추가, 사용상의 주의사항 추가/강화 등 안전성과 관련된 중대한 규제조치는 없었음. 무코스타 점안액 UD 2%는 국내에서는 허가되지 않았음.

- 본 의약품은 국제약품㈜의 특허등록(10-1718733호) 기술을 통하여 현탁 점안액이 아닌 clear solution(용액 점안제)으로 개발되었으며, 현재까지 본 의약품은 국내·외 허가된 바 없음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

○ 사전검토(기준 및 시험방법) 접수번호 : 20170145417, 접수일자 : 2017.06.27.

- 검토요청사항 : 점안제의 기준 및 시험방법 설정 타당성 검토

○ 사전검토(기준 및 시험방법) 접수번호 : 20180011203, 접수일자 : 2018.01.15.

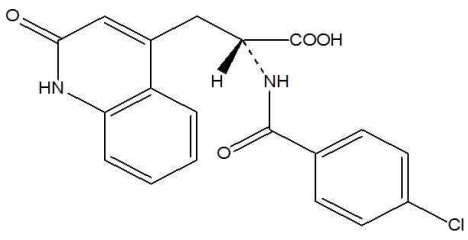
- 검토요청사항 : 점안제의 기준 및 시험방법 설정 타당성 검토

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 레바미피드
- 일반명: Rebamipide
- 분자식: $C_{19}H_{15}ClN_2O_4$ (370.79 g/mol)
- 구조식



및 거울상 이성체

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 레바미피드(KP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 히드록시프로필베타덱스, 붕사, D-만니톨, 농글리세린, 에데트산나트륨수화물, *L*-멘톨, L-아르기닌, 시트르산수화물, 수산화나트륨, 벤잘코늄염화물액, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타(삼투압)) 순도시험(■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 (보존제) ■ 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 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.	적합
가속시험	40℃/25% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(15~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장 방법 및 사용기간(제조일로부터 18개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	비고
반복투여독성시험	B18768	비글	점안	13주	2회/일 3회/일 4회/일 (1회 2drop/eye, 양안)	O	시험물질에 의한 영향 미관찰	
광독성시험	17-VL-0344	3T3 cell	in vitro	-	-	O	광독성 음성	
안점막자극시험	18-BL-0262	토끼	점안	단회	2%	O	안구 병변 자극소견 미관찰	
	18-BL-0762 0763 0764	토끼	점안	4주	0.5, 1, 2% 4회/일	O	무자극으로 관찰 일반증상, 체중변화 미관찰	

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 점안 반복투여독성시험[비글견(13주)], 광독성 시험, 안점막자극시험[토끼(단회, 4주)]자료를 제출하였으며, 독성은 관찰되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험 참조

5.2. 효력시험

- 0.5% 염화벤잘코늄 용액으로 유도한 안구건조 동물모델(토끼)에서 2주간 레바미피드를 농도별, 투약횟수별 점안 후 눈물막파괴시간(TBUT), 각막 형광색소 염색점수(NEI), 결막 및 각막 내 mucin 농도(ELISA)를 측정하여, 안구건조 개선 효과가 가장 높은 농도 및 투여횟수를 확인함.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 토끼에 레바미피드 [redacted]를 [redacted] 점안 투여 후 [redacted] hr 후에 혈장 농도 추이를 관찰함 (LC/MS/MS)

  * 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 토끼에 ^{14}C-rebamipide [redacted] 점안 후 조직 분포 관찰

  * 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 토끼에 ^{14}C-rebamipide [redacted] 점안 시 [redacted]까지 소변, 대변의 방사능의 누적 배설량은 [redacted]로 관찰됨.

* 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 흡수시험: 점안 투여시 전신 노출은 관찰되었으나, Cmax 기준 점안 투여 시 경구 100mg QD보다 낮을 것으로 예상됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건 (1상 1건, 2b/3상 1건)
- 신청품목은 1상 임상시험(1개) 및 2b/3상 임상시험(1개)를 실시하였음. 레바미피드 0.5%, 1%, 2% 점안제(점안용액제)의 단회/반복투여 시 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험을 실시하였으며, 1%와 2% 점안제(점안용액제)에 대한 위약 대비 우월성 입증을 위한 제2b/3상 임상시험을 핵심 임상시험으로 진행함.

6.3. 생물약제학시험

- 실시하지 않음

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및
방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목 및 결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>KSR-001-P01</td><td>단회, 반복단계적증량, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조</td><td>건강한 성인 남성 24명</td><td>대조군: 위약
시험군: 레바미피드 0.5, 1, 2%
1일 4회 점안</td><td>1일, 5일</td><td>시험목적: 건강 남성 자원자를 대상으로 레바미피드 점안제 단회 및 반복 점안 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성 평가

<약동학 평가>
: 0.5%, 1%, 2% 레바미피드점안액 단회/반복(5일간 1일 4회) 점안 시 전신노출은 미미하였음.
Day5
<table>
<tr><th>용량</th><th>Cmax(ng/mL)</th><th>AUC(ng·hr/mL)</th></tr>
<tr><td>0.5%</td><td>0.39±0.17</td><td>1.03±0.31</td></tr>
<tr><td>1%</td><td>0.70±0.17</td><td>1.91±0.43</td></tr>
<tr><td>2%</td><td>1.13±0.42</td><td>2.87±1.00</td></tr>
</table>
· 농도에 따른 노출증가 양상은 관찰되었음
· 단회투여 1일 시점 및 반복투여 5일 시점 간의 약동학적</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
						차이는 나타나지 않았음. **<안전성 평가>** · 중대한 이상반응은 관찰되지 않았음. · 안전성/내약성은 양호함.

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

- 해당사항 없음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
2b/3상	KSR-001-P02	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행	안구건조성인 환자 220명	대조군: **위약** (KSR-001-04) 시험군: **시험약 1**: 레바미피드 **1%** (KSR-001-02) **시험약 2**: 레바미피드 **2%** (KSR-001-03) **1회 1방울, 1일 4회** 양안 점안 (약 4시간±30분 투여간격)	12주	**시험목적**: 안구건조증 환자를 대상으로 KSR-001(레바미피드) 1% 및 2% 점안제 투여 시 위약 대비 안전성 및 유효성 평가 **<유효성 평가>** **1) 1차 유효성 평가: 베이스라인 대비 12주째 각막 염색 점수 변화량** - (주분석군 FAS군) 베이스라인 대비 12주째 각막 염색점수 평균 변화량은 **2% 레바미피드군과 위약군 간 통계적으로 유의한 차이**를 보였고(**p=0.0444**), 1% Rebamipide군과 위약군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않아 (p=0.0992), **2% 레바미피드군이 위약군에 비해 우월함이 확인**되었음. **2) 2차 유효성 평가** - 평가항목 중 베이스라인 대비 4, 8, 12주째 눈물막 파괴시간(TBUT)의 평균 변화량은 2% 레바미피드군이 위약군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보임. - 눈물막 파괴시간(TBUT) 이외 2차 유효성 평가항목에서는

단계	시험 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목 및 결과
						위약 대비 통계적 유의성이 확인되지 않음. <안전성 평가> · 이상반응 · 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적 검사, 소변검사) · 활력징후(혈압, 맥박) · 신체검진 · 최대교정시력 검사 · 안과적 검사(안압검사, 안저검사 및 세극등 현미경 검사) · 안구내약성 평가 - 중대한 이상반응은 발생하지 않았음. - 이상반응: 인과관계 상관없이 발현된 이상반응 → 대부분은 경증(경증~중등증)으로 중증은 없었음. · 위약군: **27.03%** (20/74명, 27건) · 1% Rebamipide군: **47.30%** (35/74명, 40건) · 2% Rebamipide군: **43.06%** (31/72명, 53건) - 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 · 위약군: 9.46% (7/74명, 8건) [미각이상, 눈 이상감각 2.70%(2/74명, 2건), 알레르기 결막염, 눈꺼풀 부종, 안 불편감, 코 불편감 각 1.35% (1/74명, 1건)] · 1% Rebamipide군: 41.89% (31/74명, 31건) [미각이상 39.19%(29/74명, 29건), 어지러움, 두통 각 1.35%(1/74명, 1건)] · 2% Rebamipide군: 36.11% (26/72명, 32건) [미각이상 34.72%(25/72명, 25건), 눈 분비물 2.78%(2/72명, 2건), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종(콩다래끼), 눈 통증 각 1.39% (1/72명, 1건)] - 그 외 활력징후, 신체검진, 임상실험실 검사, 최대교정시력 검사, 안압 검사 등 안과적 검사, 안구내약성 평가 등 안전성 평가 결과, 안전성이 우려될 만한 결과는 관찰되지 않았음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 유효성 핵심임상시험은 2b/3상 시험 1건을 수행함

- 2b/3상 임상시험은 안구건조증 환자를 대상으로 레바미피드(KSR-001) 1% 및 2% 점안제 투여 시 위약 대비 안전성 및 유효성을 평가하고자, 기저치 대비 점안제 투여 12주 후 각막염색점수 변화로 평가되는 안구건조 완화 효과에 대해 위약군 대비 우월성을 입증하기 위한 3상 임상시험을 실시하였음.

1) 유효성 결과

2b/3상 임상시험의 주 분석군인 FAS군에서 1차 유효성 평가변수인 기저치 대비 12주 시점 각막염색점수의 평균 변화량은 1% 레바미피드군 -3.24±1.80점, 2% 레바미피드군 -3.15±2.00점, 위약군 -2.85±1.80점으로 2% 레바미피드군과 위약 군간 평균 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 나타내었고(p=0.0444), 1% 레바미피드군과 위약 군간 평균 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않아(p=0.0992), 2% 레바미피드군이 위약군에 비해 우월함이 입증하였음. 세 군 모두 각 군내 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의한 각막염색점수의 감소를 보였음(각 p<0.0001).

<베이스라인 대비 12주째 각막염색점수 변화량(FAS)>

12 주째 각막 염색 점수 변화량(FAS)		**시험약 1 (1% 레바미피드) N=74**	**시험약 2 (2% 레바미피드) N=72**	**대조약 (위약) N=74**
Baseline	N	74	72	74
	Mean±SD	4.73±1.44	4.76±1.32	4.99±1.63
	Median	4.00	4.00	4.00
	Min, Max	4.00, 14.00	4.00, 11.00	4.00, 10.00
12주(LOCF)	N	74	72	74
	Mean±SD	**1.49**±1.26	**1.61**±1.67	**2.14**±1.65
	Median	1.00	1.00	2.00
	Min, Max	0.00, 5.00	0.00, 8.00	0.00, 7.00
Change (12주(LOCF) - Baseline)	N	74	72	74
	Mean±SD	**-3.24**±1.80	**-3.15**±2.00	**-2.85**±1.80
	Median	-3.00	-3.00	-3.00
	Min, Max	-13.00, 1.00	-9.00, 3.00	-8.00, 1.00
	p-value (within)	<.0001 [2]	<.0001 [2]	<.0001 [2]
	p-value (between)	0.0992 [4]	**0.0444** [4]	

Within: [1] Paired t-test [2] Wilcoxon signed rank test
Between(시험약1 vs 대조약, 시험약2 vs 대조약): [3] t-test, [4] Wilcoxon rank sum test

2차 유효성 평가변수 중 4, 8주 시점 각막염색점수는 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했으며, 결막염색점수, 쉬르머 검사, 안구표면질환지수에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 다만, 눈물막 파괴시간의 평균 변화량 차이에서는 2% 레바미피드점안액이 4, 8, 12주 시점 모두 위약 대비 통계적 유의성을 보임.

2) 안전성 결과

중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 2% 레바미피드점안액에서 발생한 주요 약물이상반응은 미각이상(쓴맛, 25건, 25/72명, 34.72%), 눈 분비물(2건, 2/72명, 2.78%), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종(콩다래끼), 눈 통증(각 1건, 1/72명, 1.39%)이 보고되었고 1% 레바미피드점안액에서는 미각이상(쓴맛, 29건, 29/74명, 39.19%), 어지러움, 두통(각 1건, 1/74명, 1.35%)이 보고되었음.

① 이상반응(TEAE)

- 중대한 이상반응은 발생하지 않았음.
- 이상반응(인과관계 상관없이 발현된 이상반응)

→ 대부분은 경증(경증~중등증)으로 중증은 없었음.

→ 대부분 회복되었으나, 종료시점에 '회복되지 않음'에 해당하는 이상반응은 2% 레바미피드군에서 눈물 소관염, 비타민 D 결핍증 각 1건, 위약군에서 말초신경병증, 시신경 유두 출혈, 회전 근개 증후군 각 1건으로 모두 약물이상반응은 아니었음.

·위약군: 27.03% (20/74명, 27건)

·1% 레바미피드군: 47.3% (35/74명, 40건)

·2% 레바미피드군: 43.06% (31/72명, 53건)

- 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응

·위약군: 9.46% (7/74명, 8건)

[미각이상, 눈 이상감각 2.70%(2/74명, 2건), 알레르기 결막염, 눈꺼풀 부종, 안 불편감, 코 불편감 각 1.35% (1/74명, 1건)]

·1% Rebamipide군: 41.89% (31/74명, 31건)

[미각이상 39.19%(29/74명, 29건), 어지러움, 두통 각 1.35%(1/74명, 1건)]

·2% Rebamipide군: 36.11% (26/72명, 32건)

[미각이상 34.72%(25/72명, 25건), 눈 분비물 2.78%(2/72명, 2건), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종(콩다래끼), 눈 통증 각 1.39% (1/72명, 1건)]

<전체 이상반응 발현 요약 (Safety set)>

구분	시험약 1 (1% 레바미피드) N=74	시험약 2 (2% 레바미피드) N=72	대조약 (위약) N=74
	n (%) events 95% CI	n (%) events 95% CI	n (%) events 95% CI
전체 이상반응(TEAE)	35(47.30) 40 (35.92, 58.67)	31(43.06) 53 (31.62, 54.49)	20(27.03) 27 (16.91, 37.15)
전체 약물이상반응(ADR)	**31(41.89) 31** (30.65, 53.13)	**26(36.11) 32** (25.02, 47.21)	**7(9.46) 8** (2.79, 16.13)
전체 중대한 이상반응(SAE)	0(0.00) - (0.00, 0.00)	0(0.00) - (0.00, 0.00)	0(0.00) - (0.00, 0.00)
전체 시험중지를 야기한 이상반응	**3(4.05) 3** (0.00, 8.55)	**7(9.72) 10** (2.88, 16.57)	**3(4.05) 4** (0.00, 8.55)
전체 안과적 이상반응	5(6.76) 5 (1.04, 12.48)	8(11.11) 9 (3.85, 18.37)	9(12.16) 10 (4.72, 19.61)
전체 안과적 약물이상반응	0(0.00) - (0.00, 0.00)	**5(6.94) 5** (1.07, 12.82)	**4(5.41) 5** (0.25, 10.56)

95% Normal approximation Confidence-Interval

② 그 외 안전성 평가

- 활력징후 측정 결과, 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
- 신체검진 결과 임상시험용 의약품 투여 전 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS)이었으나 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 유의한 비정상(CS) 소견을 나타내어 이상반응으로 수집된 사항은 1% 레바미피드군에서는 없었으며, 2% 레바미피드군에서 '두드러기', '발 골절' 각 1건, 위약군에서 '회전 근개 증후군' 1건으로 모두 약물이상반응은 아니었음.
- 임상실험실 검사 중 스크리닝 시 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS)이었으나 방문 5에서 임상적으로 유의한 비정상(CS)로 변화한 대상자는 1% 레바미피드군에서 1명으로 혈액화학적 검사의 'Glucose' 변화가 '고혈당증'의 이상반응으로 보고되었음. 해당 이상반응의 임상시험용 의약품과의 인과관계는 '관련성이 없음'으로 평가되었고, 중증도는 '경증'으로 교정치료는 시행되지 않았음.
- 최대교정시력 검사 결과, 임상시험용 의약품 투여 후 대부분의 대상자는 최대교정시력의 변화가 없었음.
- 안압 측정 결과, 임상시험용 의약품 투여 후 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.
- 안저검사 및 세극등 현미경 검사 결과, 임상시험용 의약품 투여 전 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS)이었으나, 임상시험용 의약품 투여 후 12주 시점에서 임상적으로 유의한 비정상(CS) 소견을 나타내어 이상반응으로 보고된 사항은 1%, 2% 레바미피드군에서는 없었음.

- 안구내약성 평가 분석 결과, 각 군에서 7가지 증상에 대한 중증도는 대부분 '없음(0)'이었으며, 안구내약성 증상이 있는 대상자에서 증상은 대부분 5분 이내에 소실되었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안구건조증 환자에게 12주간 KSR-001(레바미피드) 1% 및 2% 점안제를 투여하였을 때, 1차 유효성 평가변수인 12주 시점 각막염색점수는 2% 레바미피드점안액에서 위약 대비 우월성을 입증하였으나, 1% 레바미피드점안액은 통계적 유의성을 입증하지 못함. 2차 유효성 평가변수 중 4, 8주 시점 각막염색점수는 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했으며, 결막염색점수, 쉬르머 검사, 안구표면질환지수에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 다만, 눈물막 파괴시간의 평균 변화량 차이에서는 2% 레바미피드점안액이 위약 대비 통계적 유의성을 보임.

  <1차 유효성 평가변수>

  - FAS(주 분석군)에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 12주째의 각막 염색점수의 평균 변화량을 살펴본 결과, 1% 레바미피드군 -3.24±1.80점, 2% 레바미피드군 -3.15±2.00점, 위약군 -2.85±1.80점으로 세 군 모두 통계적으로 유의한 각막 염색 점수의 감소를 보였음(각 $p<0.0001$). 2% 레바미피드군과 위약군간 평균 변화량은 통계적으로 유의한 감소를 보였으나($p=0.0444$), 1% 레바미피드군과 위약군간 평균 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음($p=0.0992$).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제2b/3상 임상시험에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 2% 레바미피드점안액에서 발생한 주요 약물 이상반응은 미각이상(쓴맛, 25/72명, 34.72%), 눈 분비물(2/72명, 2.78%), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종(콩다래끼), 눈 통증(각 1/72명, 1.39%)이 보고되었고 1% 레바미피드점안액에서는 미각이상(쓴맛, 29/74명, 39.19%), 어지러움, 두통(각 1/74명, 1.35%)이 보고되었음.
- 2% 레바미피드점안액 투약군은 위약 투약군과 비교하여 약물 이상반응 중 가장 흔한 이상반응인 미각이상(쓴맛)의 발생빈도가 높았으며 이는 점안 후 일부가 비루관으로 유출될 때 주성분 특성에 의해 나타나는 것으로 판단되고, 하루 내 소실되고 종료시점까지 모두 회복되었음을 확인하였음. 그 외 이상반응은 발현 양상에 큰 차이는 없었으며, 기존의 유사제제에서 보고된 안전성 범위 이내에서 우려될 만한 사항은 관찰되지 않아, 안전성

/내약성은 양호함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 개요: 신청 대상 질환은 안구건조증으로, 안구건조증의 기존의 치료법에는 인공눈물, 국소적 사이클로스포린 점안제, 히알루론산나트륨 점안제, 코르티코스테로이드 점안제, 자가유래 혈장 눈물액, 수술요법 등이 있다.
- 임상시험결과에 대한 유익성/위해성 평가는 CTD 2.5.6. 유익성과 위해성에 관한 결론에 제출하였음.
- 유익성

(유익한 효과) 레바미피드는 안구의 각막 상피세포의 뮤신 유전자 발현을 항진시키고, 결막 술잔세포수를 증가시켜 뮤신 분비를 촉진시키는 약리기전을 가짐.

- 제1상 임상시험에서, 0.5%, 1%, 2% 레바미피드점안액 단회/반복(5일간 1일 4회) 점안 시 약동학 평가 결과 전신노출은 미미하였으며, 안전성/내약성은 양호함.
- 제2b/3상 임상시험에서 안구건조증 환자에게 12주간 KSR-001(레바미피드) 1% 및 2% 점안제를 1회 1방울씩, 1일 4회(약 4시간 간격) 투여하였을 때, 위약 투여군과 비교하여 KSR-001 2% 점안제는 1차 유효성 평가변수인 각막 염색점수 변화로 평가되는 안구건조 개선 효과가 우월한 것을 입증하였음. 또한 2차 유효성 평가변수로 평가한 눈물막 파괴시간에서도 KSR-001 2% 점안제는 4주, 8주, 12주 시점 모두 통계적으로 유의한 변화가 관찰되었음.
- 주성분의 약리기전을 고려할 때 안구 뮤신 분비 증가에 의해 눈물막 안정화를 도모하고, 각결막 상피장애 개선에 기여함으로써 안구건조 증상을 개선시키는 것으로 판단됨.

- 위해성

(바람직하지 않은 효과)

- 제2b/3상 임상시험에서 눈물막 파괴시간을 제외한 2차 유효성 평가변수(4주, 8주 각막염색점수, 결막염색지수, 비마취 쉬르머검사, 안구표면질환지수)는 위약 대비 모두 통계적 유의성이 없었음.
- 2% 점안제는 위약군과 비교하여 약물 이상반응 중 가장 흔한 이상반응인 미각이상(쓴맛)의 발생빈도가 높았고, 이는 점안 후 일부가 비루관으로 유출될 때 주성분 특성에 의해 나타나는 것으로 판단되며, 하루 내 소실되고 종료시점까지 모두 회복되었음을 확인하였음.
- 그 외 이상반응은 기존의 유사제제에서 보고된 안전성 범위 이내에서 우려될 만한 사항은 관찰되지 않았음.

(바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성)

- 성인 환자를 대상으로 한 연구들로 인해 소아 환자 사용에 따른 안전성 정보의 확립이 없음
- 국내 레바미피드 2% 점안용액제에 대한 임상시험에서 보고되지는 않았으나, 일본에서 시판 중인 무코스타2% 현탁점안액에서 중대한 이상반응으로 보고된 누낭염, 누관 폐색 등의 이상반응, 국내에서 발생빈도가 더 높은 경향을 보이는 흔한 이상반응인 미각이상 등의 이상반응에 대해 시판 후 조사를 통해 모니터링 필요함

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당사항 없음

6.6.3. 가교자료평가

- 해당사항 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험은 1상 임상시험(1건) 및 2b/3상 임상시험(1건)을 실시하였음. 안전성/내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상 임상시험을 실시하였으며, 1%와 2% 점안제에 대한 위약 대비 우월성 입증을 위한 제2b/3상 임상시험을 진행함.
- 제1상 임상시험에서 단회/반복 투여 시 약동학 평가 결과, 전신노출은 미미하였으며 중대한 이상반응은 관찰되지 않았고 발생한 이상반응은 경증으로 회복됨을 확인하여 안전성/내약성 양호함을 확인함.
- 제2b/3상 임상시험은 안구건조증 환자를 대상으로 레바미피드(KSR-001) 1% 및 2% 점안제 투여 시 위약 대비 안전성 및 유효성을 평가하고자, 기저치 대비 점안제 투여 12주 후 각막염색점수 변화로 평가되는 안구건조 개선 효과에 대해 위약군 대비 우월성을 입증하기 위한 핵심 임상시험으로 실시하였음.
- 2b/3상 임상시험의 주 분석군인 FAS군에서 1차 유효성 평가변수인 12주 시점 각막염색점수는 2% 레바미피드 점안액에서 위약 대비 우월성을 입증(p=0.0444)하였으나, 1% 레바미피드점안액은 통계적 유의성을 입증하지 못함(p=0.0992). 2차 유효성 평가변수 중 4, 8주 시점 각막염색점수는 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못했으며, 결막염색점수, 쉬르머 검사, 안구표면질환지수에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 다만, 눈물막 파괴시간의 평균 변화량 차이에서는 2% 레바미피드점안액이 4, 8, 12주 시점 모두 위약 대비 통계적 유의성을 보임.
- 안전성 평가와 관련하여 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 2% 레바미피드점안액에서 발생한 주요 약물 이상반응은 미각이상(쓴맛, 25/72명, 34.72%), 눈 분비물(2/72명, 2.78%), 어지러움, 두통, 눈 이상감각, 산립종(콩다래끼), 눈 통증(각 1/72명, 1.39%)이 보고되었고 1% 레바미피드점안액에서는 미각이상(쓴맛, 29/74명, 39.19%), 어지러움, 두통(각 1/74명, 1.35%)이 보고되었음.
  미각이상(쓴맛)과 관련하여, 사용상 주의사항의 '6. 적용상의 주의사항'에서 점안 후 눈을 감고 1~5분간 누낭부를 압박하도록 하여 점안액이 일부 비루관으로 유출되어 쓴맛이 유도되는 해당 이상반응 발생을 줄일 수 있을 것으로 판단됨. 또한, 기존의 유사제제에서 보고된 이상반응과 비교 시 안전성이 우려될 만한 이상반응이나 임상적 검사 결과가 관찰되지 않았음.
- 전반적인 자료를 검토한 결과, 주성분 약리기전 및 임상시험 결과를 고려할 때 2% 레바미피드 점안제는 안구 뮤신 분비 증가에 의해 눈물막 안정화를 도모하고, 각결막 상피장애 개선에 기여함으로써 안구건조 증상을 개선시키는 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

(일본) 레바미피드 경구용 정제(100 mg), 과립(20%), 점안제(2%) 허가

* 오츠카제약(주), 무코스타점안액UD2% (점안현탁액) - 2011.9. 허가, 2012.1. 시판 → 국내는 허가되지 않음

제품명	무코스타점안액UD2% (Mucota ophthamic suspension UD2%)
회사명	오츠카제약(주)
주성분	1mL 중 레바미피드 20mg
효능효과	안구건조증 <효능효과에 대한 사용상의 주의> 눈물 이상이 수반된 각결막 상피장애로 인해 안구건조증으로 진단된 환자
용법용량	보통 1회 1방울, 1일 4회 점안한다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	기 허가품목				
제품	**레바아이점안액 2%(레바미피드), 레바케이점안액 (레바미피드)**	**자이드라점안액 (리피테그라스트)**	**아이커비스점안액 0.1%(시클로스포린) (1회용)**	**디쿠아스점안액3% (디쿠아포솔나트륨)**	**레스타시스점안액 0.05%(사이클로스포린) (1회용)**	**히아레인0.1점안액 (히알루론산나트륨)**
업체	국제약품(주), 삼일제약(주)	한국노바티스(주)	한국산텐제약(주)	한국산텐제약㈜	한국엘러간㈜	㈜태준제약
주성분	**레바미피드 20 mg/mL**	리피테그라스트 50mg/ml	사이클로스포린 1.0mg/ml	디쿠아포솔나트륨 30mg/ml	사이클로스포린 0.5mg/ml	히알루론산나트륨 1mg/mL
허가	-	2019.1.9. 수입허가(신약)	2017.3.17. 수입허가	2011.12.30. 수입허가(신약)	2005.6.2. 수입허가	1996.5.31.수입허가
효능·효과	**성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선**	성인 안구건조증의 치료	인공눈물 치료에도 개선을 보이지 않는 안구건조증을 지닌 성인 환자에서 중증의 각막염의 치료	안구건조증과 관련한 증상(각결막 상피 장애)의 개선	다음 질환으로 인해 눈물 생성이 억제된 환자에 있어 눈물 생성의 증가 : 건조각막결막염과 관련된 안염증	다음 질환에 의한 각결막 상피장애 : - 쇼그렌증후군, 피부점막안 증후군(스티븐스-존슨 증후군), 건성안 증후군과 같은 내인성 질환 - 수술 후, 약제성, 외상, 콘텍트렌즈 착용 등에 의한 외인성 질환
용법·용량	이 약을 **1회 1방울, 1일 4회** 점안한다.	이 약을 **1회 1방울, 1일 2회** 각 눈에 점안한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.	이 약을 1회 1방울, **1일 1회** 질환이 있는 눈에 점안한다. 취침 전 투여를 권장한다. 사용전에 용기를 가볍게 흔들어 준다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다. 이 약 점안 후 전신 흡수를 줄이기 위해 2분간 비루관을 눌러주고 눈을 감고 있도록 한다. (이하 생략)	1회 1방울, **1일 6회** 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.	이 약을 1회 1적, **1일 2회** 약 12시간 간격을 두고 각 눈에 점안한다. 사용전 균일한 백색의 불투명한 유탁액이 되도록 상하로 뒤집어서 섞어준다. 이 약을 인공누액과 동시에 사용할 경우에는 15분의 시간 차이를 두고 투여할 수 있다. 점안 후 남은 액과 용기는 버린다.	0.1%, 0.3% : 1회 1방울 **1일 5~6회** 점안한다. 증상에 따라 적절히 증감한다. 보통 0.1% 제제를 투여하고 중증 질환 등에서 효과가 불충분한 경우에는 0.3% 제제를 투여한다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	국제약품(주), 삼일제약(주)	**허가일**	2022-06-16
제품명	레바아이점안액2%(레바미피드), 레바케이점안액(레바미피드)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	KSR-RMP (ver2.2, 2022.5.27.)
주성분 및 함량	1 mL 중 레바미피드 20.00 mg		
효능·효과	성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 미각이상 - 이 약 성분에 의한 과민반응	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 어지러움 - 두통 - 눈 분비물 - 눈의 이상 감각 - 산립종 - 눈 통증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
- 누낭염 - 누관 폐색	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 해당 없음
3. 중요한 부족정보		
- 다른 레바미피드 제제와 병용한 경우의 안전성 및 유효성 - 소아, 고령자, 신/간장애, 임부, 수유부에서의 안전성 및 유효성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 해당 없음

* 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)