# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.10.19.</td><td>접수번호</td><td>20230153618</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신물질 의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜제이앰코퍼레이션</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">비전블루점안액0.06%(트리판블루)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">트리판블루</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">어두운 파랑색 액이 무색투명한 프리필드시린지 용기에 든 점안제<br>1 프리필드시린지(0.5ml) 중, 트리판블루 0.3밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.06.16.</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<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>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">미국(2004.12.16., 신약), 캐나다(2006.9.6., 의료용), 유럽(1999.9.2., 의료기기 class IIa)</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<br>첨단의약품품질심사과<br>의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 배수영 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장<br>(기시) 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장<br>(위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 연구관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP<br>담당자</td><td>손혜진 심사원, 조경진 사무관, 김정연 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

| |
|---|
| 백내장 수술 시 수정체 전낭 가시화(수정체 전낭을 염색해 안과수술 보조제로 사용하는 염료) |

○ 용법·용량

| |
|---|
| 개안 상태(눈을 뜬 상태)에서, 이 약이 방수에 의해 희석되는 것을 최소화하기 위해 눈의 전방에 공기 방울(기포)을 주입한다.<br>무딘 캐뉼라를 사용하여 수정체 전낭에 이 약을 조심히 도포한다.<br>이 약이 수정체 전낭에 닿아 충분한 염색이 이루어진 다음, 평형염액(balanced salt solution)으로 전방을 세척하여 여분의 염료를 모두 제거한다.<br>그 후 수정체 전낭 절개수술을 시행한다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것<br>비수화(건조 상태) 친수성 아크릴 인공수정체(IOL)를 눈에 삽입할 계획인 환자. 수분이 없는 친수성 아크릴 인공수정체(IOL)를 눈에 삽입할 경우 염료가 인공수정체(IOL)에 흡수되어 영구 착색될 수 있고 이로 인해 수정체를 교체해야 하는 경우가 발생할 수 있다.<br><br>2. 이상 반응<br>1) 함수율이 높은 인공수정체의 변색('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조)이 중대한 이상반응으로 보고되었다. 수정체 후낭 및 유리체 표면의 의도하지 않은 착색이 이상반응으로 보고되었으며, 수정체 후낭의 착색 또는 유리체 표면의 착색은 일반적으로 최대 1주일까지 지속되며 자연 호전된다.<br>2) 첨가제 : 이 약은 인산염을 포함하고 있다.<br>상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있다.<br><br>3. 일반적 주의<br>과도한 염색 : 이 약의 주입 후 수정체 전방을 철저히 세척하여 눈에서 여분의 모든 액이 즉시 제거되도록 한다.<br><br>4. 약물 상호작용<br>이 약과 관련한 상호작용은 알려진 바 없다. 그러나 해외에서 시판 후 에피네프린, 겐타마이신, 클린다마이신 등과 같은 물질과 이 약이 응집 반응을 할 수 있다고 보고되었다. |

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에서 사용 시 약과 관련한 위험을 알 수 있는 자료는 없다. 이 약을 권장용량으로 사용 시 전신 노출이 미미할 것으로 예상되지만, 트리판블루는 다양한 동물모델에서 체표면적(BSA)을 기준으로 인체 최대 권장 용량보다 800배 이상 많은 용량에서 최기형성이 있는 것으로 나타났다. 따라서, 이 약은 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 사용한다.

2) 수유부

이 약의 안구 내 투여 후 모유에 이 약이 존재하는지, 수유 중인 유아에게 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 관한 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 사이의 안전성 및 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 일회용으로 사용한다.

2) 아탈구를 동반한 백내장 수술 시 이 약이 유리체강에 유출되어 망막 독성을 유발할 수 있으므로 이를 예방하기 위해 최대한 주의를 기울여야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의 사항

이 약은 상온(15~25℃)의 건조한 곳에서 차광 보관해야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 사람의 수정체 전낭과 같은 눈의 결합조직 구조를 선택적으로 염색한다.

이 약은 수정체 전낭에 직접 도포하여 염료와 접촉하는 수정체 전낭의 모든 부분을 염색하도록 고안되었다. 여분의 염료는 수정체 전방에서 씻겨 나간다. 염료가 수정체 전낭을 투과하지 않으므로 염색되지 않은 수정체의 피질 및 내부 수정체 물질과 대조적으로 수정체 전낭을 가시화할 수 있다.

2) 독성시험 정보

(1) 발암성시험

이 약은 랫드에게 발암성이 있다. Wister/Lewis 랫드는 52주 동안 격주로 50mg/kg의 1% 트리판블루를 피하 주사한 후 림프종이 발생하였다(총 투여량은 체표면적(BSA)에 기반하여 체중 60kg인 사람의 1회당 최대 인체 권장량인 0.3mg의 약 42,000배, 완전 전신 흡수를 가정함).

(2) 유전독성시험

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames test)에서 트리판블루는 돌연변이 유발성을 보였으며 시험관 내에서 DNA 가닥 절단을 유발했다.

(3) 생식발생독성시험

이 약에 대한 적절한 동물 생식 연구는 수행되지 않았지만, 트리판블루는 다양한 동물모델에서 체표면적(BSA)을 기준으로 인체 최대 권장 용량보다 800배 이상 많은 용량에서 최기형성이 있는 것으로 나타났다.

| |
|---|
| 트리판블루는 랫드, 마우스, 토끼, 햄스터, 개, 기니피그, 돼지 및 닭에서 최기형성을 나타냈다. 수행된 대부분의 최기형성 연구는 랫드에 정맥, 복강 또는 피하 투여를 포함한다. 기형 유발 용량은 단회 용량으로 50mg/kg 또는 랫드의 배아 발생 중 25mg/kg/일이다. BSA로 정규화한 이 용량은 트리판블루가 완전히 전신 흡수된다고 가정할 때 인체 최대 권장 용량인 1회당 0.3mg(60kg 사람 기준)의 약 1,600배에서 800배에 해당한다. 특히, 신경관, 심혈관, 척추, 꼬리, 눈의 결손 등의 기형이 포함되었다. 또한 트리판블루는 착상 후 치사율 및 태자의 체중 감소를 증가시켰다. 원숭이에서 트리판블루는 임신 20~25일 사이에 50mg/kg을 1일 1회 또는 2회 투여했을 때 유산을 유발했지만 선천적 결손의 뚜렷한 증가는 없었다.(완전 전신 흡수를 가정할 때 BSA 기준 인체 최대 권장량의 약 3,200배) |

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 밀봉용기, 차광, 상온(15~25℃) 보관, 제조일로부터 36개월 |

○ 제조원

| |
|---|
| 수입(수입자), ㈜제이앰코퍼레이션, 대한민국, 경기도 성남시 수정구 위례광장로 322, 위례아이플렉스 6층 629호(창곡동) |
| 전공정위탁제조(제조의뢰자), D.O.R.C. Dutch Ophthalmic Research Center (International) B.V., Scheijdelveweg 2, 3214 VN Zuidland, The Netherlands |
| 전공정위탁제조(제조자), Pharmpur GmbH, Messerschmittring 33, 86343 Königsbrunn, Germany |

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제3호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

## 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

## 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 심의안건: 국가필수의약품 허가자료 관련 심의

가. 주관부서 : 식품의약품안전처 의약품안전국 의약품정책과

나. 위 원 회 : 의약품 안전성·유효성 평가 소분과위원회

다. 일 자 : 2024.01.18. ~ 2024.01.24.

라. 심의결과 :

| 연번 | 안 건 | 심의결과 |
|---|---|---|
| 1 | 백내장 수술 시 안구조직 염색을 위해 비전 블루점안액0.06%(트리판블루)를 대체 가능한 의약품 여부 | 대체 가능 의약품 없음 |
| 2 | 임상경험(해외 사용현황) 및 제품의 특성 등을 고려할 때, 안전성·유효성이 충분히 확보되었다고 인정 가능 여부 | 안전성·유효성이 확보된 것으로 판단 |

마. 기타의견 :

- 위해성 관리 계획 수립 필요
- 지속적인 모니터링과 재평가를 통해 국내 안전성 근거 확인 필요

## 1.7 사전검토

○ 해당없음

## 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2023.10.19. | 2023.10.19. | 2023.10.19. | - | - |
| 보완요청 일자 | 2024.02.15. | 2024.01.17. | 2024.02.08. | - | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 보완접수 일자 | 2025.01.31. | 2025.01.31. | 2025.01.31. | - | - |
| 최종처리 일자 | 2025.06.16. | - | - | - | - |

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 | | | | | |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | | | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | X | X | X | X | X | △ | ○ | X | △ | X | ○ | X | ○ | ○ | | | | | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | X | X | X | X | X | ○ | X[1)] | X | X[1)] | X | ○ | X | ○ | ○ | | | | | |
| 면제사유 | 1) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제7조제5호나.에 따라 임상시험결과로 갈음 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 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
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
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
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 트리판블루(Trypan blue) 0.06%를 주성분으로 하는 안구 내 점안 제제로, 백내장 수술 시 수정체 전낭과 같은 안구의 결합조직을 선택적으로 염색하여 가시화함으로써 수정체낭 원형절개수술 등이 용이하도록 하는 안과수술 보조제로 개발된 염료임.
  - 신청품목은 미국(2004년), 캐나다(2006년)에서 의약품으로 허가, EU 국가(1999년) 및 영국 28개국, EU 외 9개국(총 37개국)에서 의료기기(대부분 Class Ⅱa)로 등록되어 시판 중인 품목으로, 신청사는 미국 허가를 근거로 완제 수입 허가 신청함
- 트리판블루는 국내 의약품으로 허가된 바 없는 신물질이나, 국가필수의약품으로 공고됨

  * 2017년 국가필수의약품 목록 공고: 트리판블루 점안제(적응증: 안구조직 염색)
  - 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제2항제5호에 대체 약제가 없는 국가필수의약품의 허가 신청 시 중앙약사시험의위원회를 거쳐 일부 안전성·유효성 자료를 면제할 수 있는 규정* 신설('22.12.29. 시행)
- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제2항제5호 해당 여부 및 품목허가를 위한 안전성·유효성자료 제출 범위(추가제출 필요 자료 등)에 대해 의약품정책과 주관 중앙약사심의위원회(2024.1.18.~1.24.) 심의 결과, 안전성 및 유효성 확보를 위한 추가자료는 불필요함.
- 임상시험성적에 관한 자료로 제출된 임상문헌은 총48건으로, 미국 허가 당시 제출자료 17편과 미국 허가 후 2000 ~ 2021.9.까지 발표된 연구를 2022.4. 기준으로 검색한 신규 문헌 31편(총 안구수 2,016안)을 포함하여 제출함
  - 신청 농도(0.06%)가 기재되거나 VisionBlue라는 제품명이 기재된 문헌은 총 29건에 해당하나, 이 중, 제출자료 요건에 적합(SCIE 이상)하고 신청품목과 동일 농도(0.06%) 및 제품명이 확인되고 백내장 환자에 사용된 문헌은 11건임

  * 2004년 FDA 허가 당시 제출된 문헌 2건, 2022.4. 기준 신규 검색 문헌 9건

  · 제출자료 검토 결과, 트리판블루 0.025% 이상에서 염색이 양호하였고(Yetik et al, 2002) 트리판블루 0.06% 사용 시 수정체 전낭의 기저막 염색이 가능하고 안전성에 큰 영향이 없다는 문헌이 3편(① Singh et al., 2003, ② van Dooren et al., 2002, ③ de Waard et al., 2002) 확인됨. 3편의 임상시험에서 총 41명의 수정체 유화술 백내장 수술 환자에게 VisionBlue가 투여됨

  · 이 외, 다양한 수술법 연구시 VisionBlue(트리판블루 0.06%)가 사용된 문헌이 6건, VisionBlue(트리판블루 0.06%)의 안전성 관련 문헌이 2건(사례 보고 1건, 안압 평가 1건) 제출됨

  : VisionBlue를 사용한 수술법 연구 문헌에서 착색제로 트리판블루 0.06% 사용으로 인한 안전성 우려사항은 보고되지 않았음.
  - 신청품목은 안과 수술 시 단회 사용하는 안내용 점안제에 해당하고 국소 적용을 목적으로 사용되는 것으로 잔여량을 세척하므로 전신 노출이 미미하고, 안전성 정보를 감안할 때 전신효과를 나타내지 않은 것으로 판단되어 가교자료 면제 가능할 것으로 예상됨. 가교자료 면제사유서는 제출되지 않았으나, 2024.1.24. 중앙약사심의위원회 심의 결과에 따라 별도 자료는 요청하지 않음
- 2024.1.24. 중앙약사심의위원회 심의 결과, 국내 시판 후 위해성 관리 계획을 수립해 안전성 정보 확보가 필요하며 이에 대한 위해성 관리계획을 제출하여 인정가능함
- 다만, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항)은 제출한 임상 문헌, 해외 허가사항 및 시판 후 안전성 보고 등을 고려하여 시정 필요함.

## [약어 및 정의]

IOL : 인공수정체(Introcular Lens)

CCC : 연속 곡선 수정체낭 원형절개술(continuous curvilinear capsulorrhexis, 수정체낭 원형절개술)

TB : 트리판 블루(Trypan Blue)

VB : 비전블루(VisionBlue)

MB : 멤브레인블루(MembraneBlue)

ICG : 인도시아닌 그린(Indocyanine Green)

GV : 겐티안 바이올렛(Gentian violet)

FS : 플루오레세인나트륨(Fluorescein sodium)

BCVA : 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity)

SOC : 기관계 분류(system organ class)

ADR : 약물이상반응(Adverse Drug Reaction)

AE : 이상반응(Adverse Event)

SAE : 중대한 이상사례(serious adverse event)

TEAE : 약물 투여 후 발생한 이상 사례(treatment-emergent adverse event)

OCEBM : 옥스퍼드 증거 기반 의학 센터(Oxford Centre for evidence-based Medicine)

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 제품명: 비전블루점안액 0.06%(트리판블루)
- 신청 효능효과: 전낭 가시화 (안과수술 보조제)
- 신청 용법용량: 백내장 수술

  개안상태(눈을 뜬 상태)로 눈을 유지시킨 후, 수정체 전방에 공기 방울을 주입하여 이 약이 수액에 의해 희석되는 것을 최소화한다. 무딘 캐뉼라를 사용하여 수정체 전낭에 이 약을 조심히 도포한다. 이 약이 수정체 전낭에 닿았을 때 충분한 착색이 이루어지며, 평형염액으로 수정체 전방을 세척하여 여분의 염료를 모두 제거한다. 그 후 수정체낭 원형절개수술을 시행한다.

- 약리작용 기전

: 사람의 수정체 전낭과 같은 눈의 결합조직 구조를 선택적으로 염색함(수정체 전낭의 기저막만을 선택적으로 염색)

- 수정체 전낭에 직접 도포하여 염료와 접촉하는 수정체 전낭의 모든 부분을 염색하도록 고안되었으며, 여분의 염료는 수정체 전방에서 씻겨 나감. 염료가 수정체 전낭을 투과하지 않으므로 염색되지 않은 수정체 피질 및 수정체 내부 물질과 대비되어 수정체 전낭을 가시화할 수 있음

* 트리판블루는 선택적으로 죽은 조직이나 세포를 염색하는데 폭넓게 사용되는 염료(an acid di-azo group dye)로, 살아있는 세포에는 흡수되지 않고 죽은 세포의 막을 통과함.

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 백내장 수술 시 수정체 전낭의 가시성을 향상시키는 안과 염료로 개발함
  - 안과 염료는 안구조직을 식별하는데 효과적이고 유용한 수술 보조 도구가 됨
  - 백내장 수술에는 수정체 유화술, 펨토초 레이저 수술, 핵 발현에 의한 수정체 외 추출술, 수정체 내 백내장 추출술, 소절개 백내장 수술 등 백내장 수정체를 제거하기 위한 섬세한 기술이 포함됨
  - 수정체 유화술은 백내장 관리를 위한 표준 수술 기법이며 대부분의 백내장 수술에서 이 기법을 사용함. 수정체낭 원형절개수술(CCC)은 수술의 중요한 핵심 단계이며, 이 단계를 얼마나 쉽게 완료할 수 있는지는 전낭의 가시성과 관련이 있음. 백내장 수술 시 수술 중 트리판 블루(TB) 또는 인도시아닌 그린(ICG)과 같은 필수 염료를 사용하여 수정체 전낭을 착색함으로써 더 잘 보이고 수정체 전낭 절개수술을 더 쉽고 성공적으로 완료할 수 있음
- 비전블루점안액0.06%(트리판블루)는 무균, 비염증성, 희석된 트리판 블루 용액이며 백내장 수술 시 수정체 전낭 가시화를 위해 수정체 전낭을 염색해 안과수술 보조제로 사용하도록 고안되었음
  - 비전블루점안액0.06%(트리판블루)는 네덜란드 안과 연구 센터(D.O.R.C., Dutch Ophthalmic Research Center (International) B.V.)에서 제조하며 1999년부터 유럽에서 의료기기로, 미국에서는 2004년 12월 16일에 백내장 수술 시 수정체 전낭을 염색하는 보조제로 허가(전문의약품)받아 전 세계에서 판매되고 있음. 현재까지 전 세계적으로 850만 개 이상의 비전블루 0.06%가 유통되었으며, 백내장 수술 시 시야 확보 보조제로 사용할 경우 임상적 안전성과 유효성이 입증되었음

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 발생률: 백내장 수술은 일반적으로 매년 1,000만 건의 수술이 시행되는 것으로 추정됨
- 제안된 적응증에 해당하는 인구의 인구통계학적 특성: 백내장 수술은 주로 60세 이상의 성인 환자에게 시행되지만,

드물게 젊은 환자에게도 발생할 수 있음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 본제는 현재 미국, 캐나다, 유럽 등에서 판매 중이며 1999년 유럽, 2004년 미국에서 발매된 이후 안전성에 관한 규제 조치는 이루어지지 않음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 민원이력 사항 없음

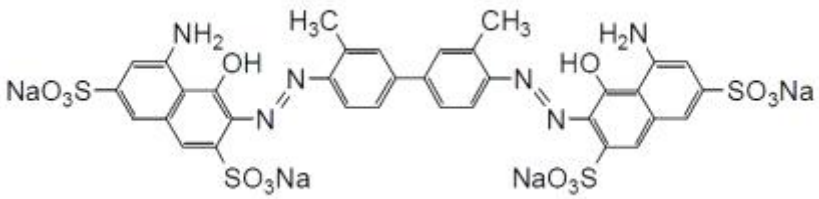
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

○ 트리판블루

- 명칭: Trypan blue
- 화학명: (3Z,3′Z)-3,3′-[(3,3′-dimethylbiphenyl-4,4′-diyl)di(1Z)hydrazin2-yl-1-ylidene]bis(5-amino-4-oxo-3,4-dihydronaphthalene-2,7-disulfonic acid)
- 분자식: $C_{34}H_{24}N_6Na_4O_{14}S_4$
- 구조식




#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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)

- 염화나트륨 용액

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( ■ pH □ 비중 ■ 기타 )<br>순도시험 ( ■ 유연물질 □ 기타 ) □ 건조감량/수분<br>□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |
| 제제시험<br>□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험<br>□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험<br>■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험<br>□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험<br>**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.* |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | USP Type I<br>유리바이알, 고무마개 | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |
| 가혹시험 | 온도, 습도,<br>수용액(산, 염기, 산화), 광선 | 노출 | 가혹시험에 따른 주요 분해경로는 산성, 산화이며, 그 외 광, 온도, 습도의 조건에서는 비교적 안정함 |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | USP Type I<br>유리 시린지,<br>고무 팁캡,<br>고무 플러저 마개 | 유의적인 변화 없이 기준 내 적합 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |
| 가혹시험 | 광선 | | |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 차광, 상온(15~25℃) 보관
- 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존, 가속의 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

- 다음 4건의 독성시험결과보고서와 관련 문헌 8편 제출

| 시험종류 | | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량(mg/kg) | GLP | 결과 | 시험번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 국소 독성 시험 | 피부자극 | 토끼 | 경피 | 단회 | 비전블루0.06% 0.5mL/부위 | ○ | 치료 60분 후, 처치 받은 모든 동물에서 경미한 홍반이 발견됨 결과: 무시할 수 있는 자극성 | S-2016 -03512 AM (2016) |
| | 피내반응성 | 토끼 | 피내 | 단회 | 비전블루0.06% 0.2mL/마리 | ○ | 시험물질의 색으로 인해 평가 곤란 | S-2016 -01057 AM (2016) |
| 기타 독성 | 항원성시험 지연과민성 | 기니픽 | 피내 | 감작 2회 야기 1회 | 비전블루0.06% 0.5mL/마리 | ○ | 음성 | S-2016 -01056 AM (2016) |
| | 세포독성 | BalbC 3T3 | in vitro | | 비전블루0.06% 1:2 희석 후 50 µL/well | ○ | 음성 | S-2016 -00970 AM (2016) |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 투여경로와 용도를 고려하여, 세포독성 및 국소내성시험으로 갈음

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 신청 품목은 단회투여 약물이므로 불필요

### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 신청 품목은 전신 노출을 목적으로 하지 않으며, 1회 사용 후 제품을 제거하므로 미실시

### 4.2.4. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 신청 품목은 전신 노출을 목적으로 하지 않으며, 1회 사용 후 제품을 제거하므로 미실시

### 4.2.5. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 신청 품목은 전신 노출을 목적으로 하지 않으며, 1회 사용 후 제품을 제거하므로 미실시
  - 전신 흡수량이 있다고 가정하더라도 무시할 수 있는 수준임
- 문헌 검토에서 트리판블루와 관련된 4건의 연구가 확인되었으며 트리판블루와 관련성이 있는 것으로 간주됨

### 4.2.6. 국소내성시험(CTD 4.2.3.6)

#### 4.2.6.1. 토끼 피부 내 반응성 시험

- [S-2016-01057 AM] ISO 10993-10:2010에 따른 피내 반응성 테스트를 통해 자극 가능성을 확인하기 위해 비전블루(트리판블루) 0.06% 용액에 대한 생물학적 평가를 수행함.
  - 피내 반응성 시험을 수행하기 위해 알비노 토끼 3마리의 5개 부위에 시험 샘플 0.2mL를 피내 주사 했으며, 동일한 절차로 투여한 염화나트륨 주사를 대조군으로 사용함.
  - 연구기간 동안 각 치료 부위의 관찰은 테스트 샘플의 특성, 특히 테스트 샘플의 색상으로 인해 평가하기 어려웠음.
  - 시험샘플의 색상으로 인해 결정적인 관찰이 어려웠으며, 이러한 이유로 얻은 결과를 피내 반응성 평가에 사용할 수 없었음.
  - 연구 기간 동안 모든 치료받은 동물은 부종의 징후가 없었으며 치료 부위 주변에 홍반의 징후도 보이지 않음.

#### 4.2.6.2. 토끼 피부자극시험

- [S-2016-03512 AM] ISO 10993-10:2010에 따른 단일 노출 피부자극 테스트를 통해 비전블루(트리판블루) 0.06% 용액의 자극 가능성을 확인하기 위해 생물학적 평가를 수행함.
  - 피부자극 테스트는 반폐쇄 도포를 통해 수행되었으며, 테스트 샘플은 토끼 3마리의 온전한 피부에 왼쪽과 오른쪽 등쪽 부위에 도포됨.
  - 치료 60분 후, 치료받은 모든 동물에서 경미한 홍반이 발견되었으며, 치료 24시간 후 치료받은 동물 한 마리에서 경미한 홍반이 발견됨.
  - 치료 48시간 및 72시간 후, 치료 부위에서 홍반 및 부종의 징후가 발견되지 않음
  - ISO 10993-10:2010에 따라 해석한 결과에 따르면, 테스트 항목 “비전블루0.5mL 점안제”는 피부에 자극이 무시할 만한 것으로 간주됨.

### 4.2.7. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

#### 4.2.7.1. 지연과민성시험

- [S-2016-01056 AM] ISO 10993-10:2010에 따른 지연과민성시험(GPMT test)를 통해 잠재적인 감작 효과를 확인하기 위해 기니픽을 이용하여 비전블루(트리판블루) 0.06% 용액의 생물학적 평가를 수행함.
  - 피내 주사(치료 및 대조군 주사)를 시행하고 7일 후, 0.5mL/동물당 시험 샘플을 48시간 동안 10마리의 처리된 동물의 피부에 도포함.
  - 치료 시작 21일 후, 등 오른쪽에 0.5mL의 테스트 샘플을, 왼쪽에 0.5mL의 염화나트륨 주사를 도포하는 방식으로 챌린지 단계를 수행함.
  - 시험 샘플을 처리한 동물에서는 이상이 관찰되지 않아 ISO 10993-10:2010에 따라 해석한 결과에 따르면 시험 항목인 비전블루(트리판블루) 0.06% 용액은 민감하지 않은 것으로 간주됨.

#### 4.2.7.2. 세포독성시험

- [S-2016-00970 AM] 비전블루(트리판블루) 0.06% 용액의 세포 독성 효과를 평가하기 위해 ISO 10993-5:2009에 따라 BalbC 3T3 세포를 이용하여 세포 생존력을 평가함.
  - 24시간 후, 시험 항목으로 처리된 웰에서 시료 아래 영역으로 제한된 구역에서 기형 또는 퇴화된 세포가 나타남 (반응성 등급 2).
  - 테스트 샘플로 처리된 세포는 세포 생존율이 24% 감소한 것으로 나타남.

- ISO 10993-5:2009에 따라 해석한 결과에 따르며, 테스트 항목인 비전블루(트리판블루) 0.06% 용액은 세포 독성이 없는 것으로 간주됨.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 4편의 독성시험자료(국소독성 2편, 기타독성 2편)를 제출하였고, 이는 국제표준화기구(ISO)의 '의료기기의 생물학적 평가' 방법(ISO 10993-10:2010)에 따라 수행된 시험자료로 「의약품등의 독성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따라 수행된 자료는 아니지만 피부자극은 무시할 수 있는 수준이고 지연과민성에서 민감성을 유발하지 않았으며 세포독성은 없는 것으로 간주됨.
- 제출된 임상 문헌 등에서 신청품목의 함량으로 신청 효능·효과에 대해 사람에서의 유효성 및 안전성이 입증되어 독성에 관한 추가자료의 제출은 불필요함. (중앙약사심의위원회 심의 결과에 의함)
- 다만, 성분 독성정보 및 해외 허가사항 고려 시, 트리판블루는 동물에서 변이원성 발암물질로 보고되며, 다양한 동물(랫드, 마우스, 토끼, 햄스터, 개, 기니픽, 돼지, 닭)에서 체표면적(BSA) 기준으로 인체 최대 권장 용량보다 800배 이상 많은 용량에서 최기형성을 나타냄. 해당 독성정보는 국내 허가 사항에도 반영 필요함.

## 5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 비임상 및 임상 연구에 따르면 트리판블루는 수정체 전낭을 선택적으로 염색하는데 효과적임이 입증되었으며 2004년부터 비전블루 0.06% 용액이 판매되고 있는 미국 및 유럽과 기타 주요 시장에서는 광범위한 임상 경험이 이루어짐.
- 분리된 수정체 전낭에 비전블루 0.06%를 도포한 결과, 살아있는 안구에서와 마찬가지로 수정체 전낭 염색에 동등한 효과를 보임.
- 실험실 연구를 통해 1) 인간 안구은행에서 안구 앞부분을 적출한 (기능 세포 제거) 눈이 살아있는 눈과 동일하게 착색되었고, 2) 분리된 수정체 전낭도 동일하게 착색되었으며, 3) 트리판블루에 의한 수정체 전낭의 착색이 본질적으로 이온 생성적이지 않다는 것을 입증함.

### 5.1. 약리작용시험 개요(CTD 2.4 및 CTD 2.6)

- 효력시험 3편 제출

### 5.2. 효력시험(CTD 4.2.1.1)

- 생체 외 시험(ex vivo) 자료 3편 제출

| 시험번호 | 시험항목 | 시험계 | 동물종, 투여경로 | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Study01.06 A3 (2001) | 트리판블루 염색 | 적출된 안구 | 사람 점안 | 단회 | 비전블루0.06% 0.5mL/안구 | 홍채를 포함한 눈의 앞부분 전체를 제거한 후 전수정체 캡슐에 비전블루를 도포한 결과, 살아있는 눈에서와 동일하게 캡슐 착색에 효과적임 |
| Study01.06 A4 (2001) | 트리판블루 염색 | 적출된 안구 | 사람 점안 | 단회 | 비전블루0.06% 0.5mL/안구 | 분리된 렌즈 캡슐에 비전블루 0.06%를 도포한 결과, 살아있는 눈에서와 마찬가지로 캡슐 착색에 효과적임 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BSC 701 (2001) | 트리판블루 염색의 특성 | 적출된 안구 | 사람 | 단회 | 비전블루0.06% 5초 동안 담금 | 염료의 씻김정도, 즉 씻어내는 정도는 염분 농도나 pH에 따라 달라지지 않는 것으로 나타남. 염료의 씻김정도는 단지 관류량에 따라 달라짐. |

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

- 트리판블루의 안전성약리시험은 수행되지 않았으며 문헌도 확인되지 않음

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험(CTD 4.2.2)

- 신청 품목은 전신 투여를 목적으로 하지 않으므로 흡수, 분포, 대사 및 배설을 포함한 약동학적 특성은 관련성이 없는 것으로 간주됨. 관련된 구체적인 연구는 수행되지 않았음.
- 백내장 수술에서는 최대 0.5mL의 트리판블루 0.06%를 눈의 전방에 주입하여 직경 약 7-9mm의 수정체 전낭을 염색함. 백내장 수술 시 주입되는 트리판블루의 최대 주입량은 300μg으로 이 용량은 섬유주 망을 통해 천천히 씻겨 나갈 것으로 예상할 수 있음.
  - 10%의 염료 잔류물이 남는다면 수정체 전방에 30μg의 잔류량이 될 것임.
  - 친수성 염료가 전신 순환계와 세포 외 공간(평균 6리터)으로 들어간다고 가정한다면 신장을 통해 체외로 배설되기 전까지 최대 5μg/L의 최고 농도에 도달하게 됨.
  - 염료에 대한 전신 순환의 최대 노출은 무시할 수 있는 수준으로 간주됨.

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험자료로써 생체 외 시험 3건을 제출하였음. 분리된 수정체 전낭에 비전블루 0.06%를 도포하였을 때 수정체 전낭에 염색되었고, 염료의 씻김은 염의 농도나 pH에 따라 달라지지 않고 관류 양에 따라 달라지므로 염색 시 화학결합은 이루어지지 않는 것으로 판단됨
- 안전성약리(또는 일반약리), ADME 및 DDI 자료는 제출되지 않았으나, 제출된 임상시험자료(문헌) 등에서 신청 품목의 함량으로 신청 효능·효과에 대한 사람에서의 유효성 및 안전성이 확보되어 약리작용에 관한 자료는 제출 불필요할 것으로 사료됨.

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 신청사가 수행한 임상시험자료는 제출되지 않았으며, 임상 문헌자료를 제출하였음. 미국(FDA) 허가 당시 제출 자료임을 공증한 TOC를 제출함
- SCIE 이상의 문헌으로, 신청품목과 동일 농도(0.06%) 및 제품명이 확인되고 백내장 환자에 사용된 문헌은 11건 (2004년 FDA 허가 당시 제출된 문헌 2건, 2022.4. 기준 신규 검색 문헌 9건)

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 트리판블루를 사용한 임상문헌 총 48건 제출 (총 안구수 2,312안)
  - 이 중 신청 농도(0.06%)가 기재되거나 VisionBlue®라는 제품명이 명시된 문헌은 총 29건
  - 제출자료 중 2004년 미국 허가 당시 제출된 문헌은 총 17건*이며, 이 중 백내장 수술과 관련하여 신청품목과 동일 농도이거나 제품명이 확인되는 문헌은 2건

    * 총 17건: 백내장 수술 시 수정체 전낭 염색 15건, 망막 수술 시 망막 앞막 확인 2건
  - 신청사는 2022.4. 기준으로 FDA에 제출되지 않은 문헌 31건을 포함하여 제출하였으며, 이 중 신청 농도 (0.06%)가 기재되거나 VIsionBlue®라는 제품명이 명시된 문헌은 총 27건임
    · 동일 농도(0.06%) 및 제품명(VisionBlue)이 확인되는 문헌은 16건(SCIE 10건, SCIE 비해당 6건)
    · 31건 중 전향적 무작위배정 연구 4건, 전향적/후향적 연구 25건, 사례 보고 1건

## 6.3. 생물약제학시험

- 제품 특성을 고려하여 미실시

<CTD 2.7.1.1 발췌>
비전블루(트리판블루 점안제) 0.06%는 일회용 약품으로 매우 적은 용량(0.5mL 미만, 1회당 300μg 트리판블루에 해당)으로 투여함. 또한 비전블루 용액은 투여 후 일반적으로 몇 분 이내에 과량의 염료가 세척되기 때문에 매우 짧은 시간 동안 안구에 남아있음. 따라서, 안구에 남아있을 수 있는 염료의 양은 극소량에 불과함.
비전블루(트리판블루 점안제) 0.06%는 전신 투여를 목적으로 하지 않으므로 전신 흡수, 분포, 대사 및 배설을 포함한 약동학적 특성은 관련성이 없는 것으로 간주되었음. 따라서 생체이용률 및/또는 생물학적 동등성 평가를 목적으로 특정 생물약제학 연구를 수행하지 않았음.

## 6.4. 임상약리시험

- 제품 특성을 고려하여 미실시

<CTD 2.7.2.1 발췌>
비전블루(트리판블루 점안제) 0.06%는 일회용 의약품이며 매우 적은 용량(0.5mL 미만, 1회당 300μg 트리판블루에 해당)으로 투여함. 또한 비전블루(트리판블루 점안제) 0.06%는 투여 후 일반적으로 몇 분 이내에 과량의 염료가 세척되기 때문에 매우 짧은 시간 동안 안구에 남아있음. 따라서 안구에 남아있을 수 있는 양은 극소량에 불과함.
비전블루(트리판블루 점안제) 0.06%는 전신 투여를 목적으로 하지 않으므로 임상 약리학 연구가 수행되지 않았으며 관련 연구도 문헌에서 확인되지 않았음.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

**1) 2004년 FDA 허가 당시 제출된 문헌: 총 17건**

- 백내장 수술 시 수정체 전낭 염색 관련 문헌: 15건 (총 안구수 296개)
  - 동일 농도(0.06%) 및 제품명(VisionBlue)이 확인되는 문헌: 2건
  - 동일 농도(0.06%)이나 다른 제품명(Blurhex, 인도)인 문헌: 1건
  - 다른 농도(0.1%) 사용 문헌: 11건, 농도 미기재 문헌: 1건
- 망막 수술 시 망막 앞막 확인 관련 문헌(트리판블루 농도는 0.06%, 0.2%): 2건

<2004년 FDA 허가 당시 제출된 문헌 목록(백내장 수술 관련 15건, CTD 2.7.3 표2)>

| 연번 | 대표저자 | 저널명 | 시험군 환자수 | 대조군 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Pandey | J. Cataract Refract Surg. 2000;26:1052-1059 | 4 TB0.1% | FS 2%<br>ICG 0.5% | · 착색 정도 1~3등급 중<br>- FS 평균: 1.5<br>- TB 평균: 2<br>- ICG 평균: 2.5 |
| 2 | Werner | J. Cataract Refract Surg. 2000;26:1060-1065 | 8 TB0.1% | ICG0.5%<br>Nodye | · TB 및 ICG는 모든 케이스에서 수정체 전낭의 시각화를 개선 |
| 3 | Yetik | J. Cataract Refract Surg. 2002;28:988-991 | 5 TB 0.1% | 10 each of<br>TB 0.05%,<br>0.025%,<br>0.0125%,<br>0.00625% | TB 0.1% 착색양호<br>TB 0.5% 착색양호<br>TB 0.025% 착색양호<br>TB 0.0125% 착색중간<br>TB 0.00625% 착색희미 |
| 4 | Pandey | J. Cataract Refract Surg. 2000;26: 1066-1071 | 4 TB 0.1% | ICG 0.5% | · TB 및 ICG는 모든 케이스에서 수정체 전낭의 시각화를 개선 |
| 5 | Dada | J. Cataract Refract Surg. 2004;30:326-333 | 10 TB 0.1% | 10 each of<br>GV 0.001%<br>ICG 0.5%<br>FS 2% | · TB, ICG 및 GV를 통해 최상의 시각화를 달성<br>· 1개월 동안 추적 관찰한 결과 합병증은 발견되지 않음 |
| 6 | Jacob | J. Cataract Refract Surg. 2002;28:1819-1825 | 52 TB | None | · 케이스 중 96%에서 수정체낭 원형절개수술이 잘 이루어짐<br>· 평균 추적 관찰 기간 6개월<br>· 합병증은 없었음 |
| 7 | Melles | J. Cataract Refract Surg. 1999;25:7-9 | 30 TB 0.1% | None | · 모든 안구가 착색되었고, 24시간 후에는 착색이 보이지 않음<br>· 12개월까지 독성의 증거 없음 |
| 8 | Kothari | Indian J. Ophthalmol. 2001:177-180 | 25 TB 0.1% | None | · 모든 사례에서 수정체낭 원형절개수술(CCC)이 완료<br>· 3개월의 추적 관찰 기간 동안 부작용은 없었음 |
| 9 | Saini | J. Cataract Refract Surg. 2003:29: 1733-1737 | 21 TB 0.1%<br>3-15세 소아<br>(대부분 5세 미만) | No dye | · 수정체낭 원형절개수술 성공률 : 시험군 91.3%/ 대조군 73.6% |
| 10 | Dada | J. Cataract Refract Surg. | 10 TB | No dye | · TB를 적용한 환자의 100%, 착색을 |

| 연번 | 대표 저자 | 저널명 | 시험군 환자수 | 대조군 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 2002:28:575-576 | | | 하지 않은 환자의 30%에서 수정체낭 원형절개수술이 완료 |
| 11 | Bhartiya | Br. J. Ophthalmolol. 2002;86:857-859. | 11 TB 0.1% | None | · 각막 혼탁/불투명에도 불구하고 모든 안구에서 수정체 전낭의 시각화가 개선되고 완전한 수정체낭 원형절개수술을 시행할 수 있었음 |
| 12 | Singh | Eye 2003;17,567-570. | 10 TB 0.06% | None | · 모든 사례에서 수정체낭 원형절개수술을 성공적으로 완료<br>· 모든 사례에서 적절한 대비와 시력이 보고됨<br>· 합병증 없음. 조직 병리 검사 실시<br>· 트리판 블루는 주로 수정체 전낭의 상피층에 인접한 기저막에 착색되며 표면 기저막에는 착색이 거의 없음<br>· 수정체 피질은 착색되지 않음 |
| 13 | van Dooren | J. Cataract Refract Surg. 2002:28:574-575 | 25 TB | 반대쪽 안구 | · 12개월 후 내피 세포 밀도에 차이가 없음<br>· 시력이나 임상 검사 양상에 차이가 없음 |
| 14 | Baykara | J. Cataract Refract Surg. 2002;28:1832-1835. | 10 TB 0.1% | None | · 안구 외상 사례<br>· 수정체낭 원형절개술 성공. 부작용 없음 |
| 15 | NORM | Acta. Ophthalmologica 1971;49:725-7331 | 54 TB 0.1%<br>17 TB 1% | 9 RB/TB 혼합<br>19 RB/FL 혼합<br>88 대조군 | · 라이판블루로 치료한 안구와 염료 없이 백내장 수술을 받은 안구의 안전성에 차이가 없음 |
| ※ 15번 문헌에서 수술받은 환자를 8년 간의 추적 관찰을 통한 발행 문헌(Acta Ophthalmologica 1980;58:550-555 8)<br>- 각막 두께, 각막 내피세포, 안압에 큰 변화는 없음 | | | | | |

**2) 최근 문헌 검색 결과로 제출한 문헌: 총 31건**

- FDA 허가 이후 2000년부터 2021년 9월까지 발표된 연구를 확인하기 위해 2022년 4월 최신 문헌 검색이 수행되어, 신규 검색 문헌 31건(총 안구수 2,016)을 추가하여 제출함.

  (31건 중 전향적 무작위배정 연구 4건, 전향적/후향적 연구 25건, 옥스퍼드 근거 수준 Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ에 해당하는 사례 보고서 1건)

- 이중 신청 품목과 동일 농도(0.06%) 또는 제품명(Visionblue)이 기재된 문헌은 총 27건임.

  · 동일 농도(0.06%) 및 제품명(VisionBlue)이 확인되는 문헌: 16건(SCIE 10건)

  · 동일 제품명(VisionBlue)이 확인되나 농도가 확인되지 않는 문헌: 11건

- 농도가 다른(0.1%) 문헌: 1건

- 농도 및 제품명이 확인되지 않고, 업체명만 동일한 문헌: 3건

<최근 검색 결과로 트리판블루 임상 및 착색 성능 관련 문헌 목록(2000년~2021년 9월)>

※ 수술방법 참고사항
- 일반: 수정체낭 원형절개술을 손으로 시행하는 Manual Cataract Surgery를 의미함
- 펨토초레이저: 수정체낭 원형절개술을 펨토초레이저를 사용하여 시행하는 Femtosecond Laser-assisted cataract Surgery를 의미함

가. 소아 백내장 수술 관련(7건)

| 식별자 | 안구수 | 환자 / 수술 절차 | 수술방법 | 수술 후 1-3 개월 시력 회복 | 착색 및 성능 |
|---|---|---|---|---|---|
| 소아 백내장 수술의 최신 기술 참조 데이터 | | | | 보고되지 않음 | |
| Boonstra2021 | 50 | 12 세 미만 소아 환자를 위한 백내장 수술 백내장 백내장 백내장 수술 | 일반 | 최고 교정 시력, 눈(n = 46): 0.63 ± 0.32. 100%의 사례에서 중심 IOL. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Buzzonetti 2013 | 7 | 관통각막이식(PKP) 및 백내장 수술 시 각막 상처를 봉합하기 위해 다이오드 레이저 용접을 받은 선천성 백내장 소아 환자들. | 일반 | 보고된 시력은 보고되지 없음. 백내장 수술 30 일 후 굴절 난시에는 통계적으로 유의미한 변화가 없었습니다(수술 전 평균 1.5 ± 1.2 디옵터[D]). | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Chee2009 | 20 | 선천성 백내장이 있는 1 세 미만의 소아 환자 | 일반 | 보고되지 않음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Pålsson 2015a | 21 | 일차 인공수정체(IOL) 이식 및 유리체 유리체 절제술(PPV)을 동반한 백내장 수술을 받은 포도막염 소아 환자 | 일반 | 수술 전 시력 중앙값은 1.70 logMAR, 12 개월 후 시력 중앙값은 0.17 logMAR 이었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Lotfy2017 | 11 | 소아 백내장 환자 | 일반 | 보고되지 않음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Priglinger 2007a | 20 | 선천성 백내장 어린이 환자 5 명, 진행성 노인성 백내장 환자 2 명, 성인 백내장 환자 6 명, 후홍채 유착증 환자 3 명, 맥락막 용해를 동반한 외상 후 백내장 환자 3 명, 충혈성 외상성 백내장 환자 1 명, 전방낭 혼탁 환자 3 명이었습니다. | 일반 | 보고되지 않음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Sand2021 | 30 | 출생 시 선천적으로 시각적으로 심각한 백내장이 있는 영아에서 생후 12 주 이전에 일차 인공수정체(IOL) 이식을 동반한 양측 백내장 수술을 받은 경우. | 일반 | 추적 검사 시 시력교정 전 CDVA 중앙값은 0.5 logMAR(범위, 1.2~0.04 logMAR; n=27)이었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |

나. 성인 백내장 수술, 일반 수술방법 관련(20건)

| 식별자 | 안구수 | 환자 / 수술 절차 | 수술방법 | 수술 후 1-3 개월 시력 회복 | 착색 및 성능 |
|---|---|---|---|---|---|
| **성인 백내장 수술의 최신 기술 참조 데이터** | | | | **0.03 ± 0.16 logMAR/% CDVA ≥0.3 logMAR: 89.6%** | |
| Bacsal2006 | 1 | 아탈구를 동반한 외상 후 백내장 환자 | 일반 | 해당 없음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| De Waard2002 | 6 | 수정체삽입술이 시작되었지만 수술 중 더 이상 시력을 볼 수 없는 백내장 환자 | 일반 | 보고되지 않음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Giammaria 2013 | 7 | 백내장 환자는 각막 주변부를 통해 30G 바늘로 트리판 블루를 주입하여 전낭의 공기 중 착색 기법으로 치료했습니다. | 일반 | 모든 환자들의 시력이 현저하게 개선되었습니다. | 저자들은 모든 환자에서 염료를 사용하여 캡슐러헥시스의 앞쪽 가장자리가 빠르게 시각화되었다고 보고했습니다. |
| Lam2009 | 50 | 무봉합 대절개 수동 백내장 적출술(SLIMCE)을 받은 복잡하지 않은 백내장 환자 | 일반 | 50 명의 환자가 수술 후 BCVA 가 20/60(~ 0.5 logMAR) 이상이었습니다. | 저자들은 30G 바늘로 공기 중에서 결핵을 사용하여 전방 캡슐을 착색하면 전방 챔버의 안정성이 향상되고 최소한의 염료를 사용할 수 있다고 보고했습니다. 이 기술은 안전하고 성공적인 것으로 나타났습니다. |
| Ma2015 | 184 | 백내장이 있고 각막 혼탁이 공존하는 환자. | 일반 | 184 명의 눈 중 47.8%가 수술 후 20/70 이상의 시력에 도달했으며, 수술 후 시력과 핵의 경도 간에는 유의미한 연관성이 있었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Nabil2017 | 20 | 수정체 유화술이 예정된 팽창성 백내장 환자를 각기 다른 수정체 감압술 기법에 따라 그룹으로 나누었습니다. 그룹 1: 전방 챔버를 분산성 점성 수술 장치(OVD)로 말초적으로 채운 후 중앙에 더 높은 점도의 응집성 OVD 를 사용했습니다. | 일반 | VA 는 보고되지 않았습니다. 모든 IOI 이식은 성공적이었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Panda2012 | 205 | 백내장과 각막 혼탁이 동반되어 동공 부위를 부분적으로 가리는 환자 | 일반 | 모든 눈에서 수술 전 40/200 미만의 CDVA 는 마지막 추적 관찰에서 20/200(11 명), 20/120(39 명), 20/80(140 명), 20/60(11 명)으로 개선되었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Sharma 2002 | 60 | 백내장 및 안구 스티븐스-존슨 증후군 환자 | 일반 | | 저자들은 기포 아래에서 착색하면 전방 캡슐을 빠르게 균일하게 착색할 수 있어 파란색으로 착색된 테두리, 즉 전방 캡슐의 절제되지 않은 주변부가 캡슐의 절제된 중앙 부분 밑에 있는 회색 렌티큘러 덩어리와 명확하게 구분된다고 보고했습니다. CCC 가장자리는 시술 내내 시각화되며, 착색된 주변부 전방 캡슐 테두리는 염료가 전방 캡슐의 주변부도 착색하기 때문에 조각의 유화를 돕습니다. |
| Sharma 2016 | 21 | 소절개 백내장 수술을 받은 환자들 | 일반 | 수술 전 평균 CDVA 는 2.29 ± 3.78 log-MAR 이었습니다. 1 개월 후, 수술 후 평균 CDVA 는 0.84 ± 0.46 logMAR 이었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Ting2020 | 132 | 수정된 수동 소절개 백내장 수술을 받은 환자 중 시력 회복을 위해 심각한 백내장 | 일반 | 68.7%의 눈이 최고 교정 시력 ⩾6/12(≤ 0.3logMAR)를 달성했습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Titiyal2016 | 40 | 백내장의 경우 펨토초 레이저 보조 수정체 절개술과 기존의 수동 수정체 절개술을 비교하는 전향적 비교 연구. | 일반 | 수술 후 1 개월 시점에 UDVA 0.115±0.127 및 CDVA: 0.015±0.053. | 90%(61/69)의 눈에서 후방 인공수정체(PCIOL) 삽입에 성공했습니다. |

| 식별자 | 안구수 | 환자 / 수술 절차 | 수술방법 | 수술 후 1-3 개월 시력 회복 | 착색 및 성능 |
|---|---|---|---|---|---|
| Tribus2007 | 69 | 진행성 또는 성숙 백내장(40 명), 외상 후 백내장(23 명), 가성 각막 박리 증후군(4 명) 및 수정체 아탈구(2 명) 환자 중 수정체 텐션링(CTR) 이식을 받은 눈. | 일반 | 보고되지 않음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Williams 2021 | 382 | 6990 건의 수정체 유화술 사례 중 홍채 조작 없이 복잡한 수정체 유화술이 필요한 환자 중 캡슐 착색이 필요한 경우 | 일반 | 수술 전: 1.070 ± 1.04; 수술 후: 1.043 ± 1.02 | 저자들은 공기 중 또는 점탄성 상태에서 전수정체낭의 트리판 블루 착색이 백색 성숙 백내장의 수정체 유화에도 비슷하게 효과적이고 안전한 방법이라고 보고했습니다. |
| Wong2006 | 52 | 성숙 백내장 환자를 대상으로 수정체 유화술을 계획하고 공기 중 또는 점탄성 아래에서 무작위로 트리판 블루 착색을 실시했습니다. | 일반 | 1 개월 후, 손동작에서 0.1 logMAR 로 개선된 BCVA 중앙값 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Wong2007 | 25 | 양수 인공수정체 유화술을 동반한 미세절개 백내장 수술(MICS)을 받은 백색 성숙 백내장 환자 | 일반 | 모든 환자의 수술 후 3 개월 시점의 BCVA 는 0.2 logMAR 이하였습니다. | 트리판 블루를 적용하면 전낭의 시각화가 개선되어 모든 눈에서 완전한 캡슐핵시스를 시행할 수 있습니다. |
| Yamamoto 2005 | 10 | 백내장 및 유리체 출혈이 있는 환자 | 일반 | 평균으로서의 NR | 트리판 블루는 기존 치료법에 비해 초음파 에너지 사용량이 적고 각막 내피 세포 손상이 적은 것으로 나타났습니다. |
| Yang2019a | 80 | 성숙 또는 과성숙 경성 핵 백내장 환자 중 핵 혼탁이 4 등급 또는 5 등급이고 시력이 점진적으로 감소하는 경우 | 일반 | 36 명(90%) 및 38 명(95%)의 눈에서 수술 후 BCVA 가 개선되었고, 수술 후 0.3 logMAR 이하의 BCVA 는 A 그룹과 B 그룹에서 각각 40% 및 50%에서 발생했습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 정도는 상세하지 않음; 모든 눈에서 수술이 성공적으로 수행되었습니다. |
| Young2015 | 8 | 푹스 내피 이영양증과 백내장을 앓고 있는 중국 환자들 | 일반 | BCVA 가 0.1 ± 0.07 에서 0.3 ± 0.15 logMAR 로 개선되었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Yuksel2020 | 12 | 각막 선명도 분류에 따라 2 등급까지의 심한 각막 혼탁을 동반한 노인성 및 핵 백내장 환자 | 일반 | 백내장 수술 후 12 개 눈 모두에서 시력이 개선되었습니다. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Ziakas2009 | 30 | 양측성, 고밀도, 연령 관련 백내장 환자 | 일반 | 보고된 기능적 결과 없음 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |

## 다. 성인 백내장 수술, 펨토초레이저 보조 수술방법 관련(4건 백내장 수술, 1건 망막 수술)

| 식별자 | 안구수 | 환자 / 수술 절차 | 수술방법 | 수술 후 1-3 개월 시력 회복 | 착색 및 성능 |
|---|---|---|---|---|---|
| **성인 펨토초 레이저 보조 백내장 수술의 최신 기술 참조 데이터** | | | | **0.05 ± 0.15 logMAR. CDVA ≥0.3 logMAR: 96.3%** | |
| Anbar2017 | 16 | 백내장 및 소행성 히알로증 환자 | 펨토초 레이저 | 이 연구에 참여한 모든 환자는 마지막 추적 방문 시 수술 후 시력이 통계적으로 유의미하게 개선된 것으로 나타났습니다(P=0.001). | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Benson2021 | 302 | 일차적 RRD 복구를 위해 수정체 절제술을 받은 환자 | 펨토초 레이저 | 0.70 logMAR(0-2.3)(스넬렌 환산 20/100) | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Chee2017 | 47 | 중증 아탈구 백내장 관리에 펨토초 레이저 기술로 치료받은 환자. | 펨토초 레이저 | 0.22 ± 0.38 | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |
| Chee2019 | 58 | 백내장 환자 중 수정체 절개술과 수정체 조각화를 펨토초 레이저(FL)로 관리한 경우 | 펨토초 레이저 | 0.073 ± 0.09 | 저자들은 시각화를 돕기 위해 캡슐 염료를 사용하고 불완전하게 절단된 캡슐을 관리하는 것은 아무리 강조해도 지나치지 않다고 보고했습니다. 핵의 40% 이상이 LOCS III 척도에서 핵 불투명도 5, 6 등급의 치밀한 백내장이었다는 점을 고려할 때, 이는 캡슐 절개 품질이 전방 캡슐 테두리에 대한 절단 및 측면 분리 조작의 스트레스를 견딜 수 있을 만큼 충분히 견고했음을 시사합니다. |
| Titiyal2016 | 40 | 백내장의 경우 펨토초 레이저 보조 수정체 절개술과 기존의 수동 수정체 절개술을 비교하는 전향적 비교 연구. | 펨토초 레이저 | 수술 후 1 개월 시점의 UDVA: 0.128±0.122 및 CDVA: 0.010±0.044. | 사용률 보고, 착색 성능의 범위는 상세하지 않습니다. |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 2004년 FDA 허가 당시 제출된 문헌으로 백내장 수술 시 수정체 전낭 염색 시 신청품목과 동일 농도(0.06%) 및 제품명(VisionBlue)이 확인되는 문헌 2건

1) 수정체 유화술 백내장 수술 시 수정체낭 원형 절개를 위해 트리판블루로 염색된 수정체 전낭에 대한 조직학적 특성 분석 (Singh 등, 2003)

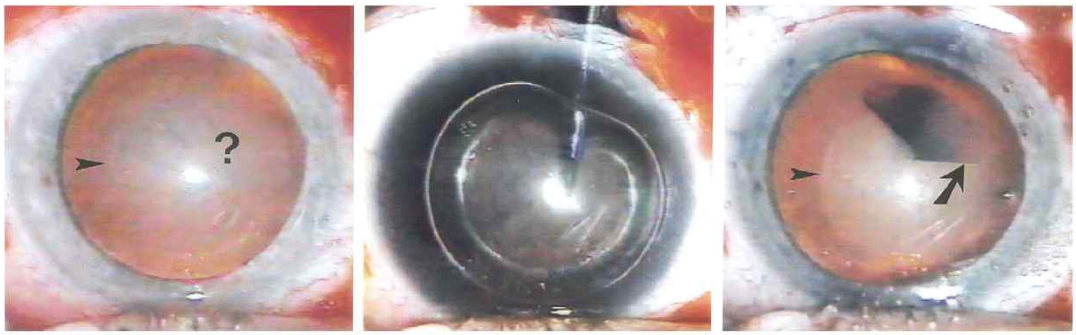
2) 백내장 수술에서 트리판블루에 의한 수정체 전낭 착색 후 각막 내피세포 밀도 평가(van Dooren 등, 2002)

- 2022.4.기준 신규 문헌검색 결과 제출된 문헌 중 1건

3) 백내장 수술시 트리판블루 0.06%를 투여하여 시각화 여부 평가(deWaard 등, 2002)

<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">동일 농도 0.06% 및 제품명(VisionBlue)이 모두 확인되는 문헌</td></tr>
<tr><td>1<br>SCI</td><td>Singh<br>2003<br>(Eye)</td><td>단일군,<br>단안,<br>단회<br><br>영국</td><td>수정체<br>유화술<br>백내장<br>수술 환자<br>-백색<br>백내장,<br>성숙<br>백내장<br>- 10명<br>(10안)</td><td>· 대조군 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈<br>Visionblue<br>(Trypan blue)<br>0.06% 1개/eye<br>(정확한 사용량을 기록하지 않았으나, 0.5 mL을 넘지 않도록 함)</td><td>1일<br>(단회)</td><td>· 목적: 수정체 유화술 백내장 수술 시 수정체낭 원형 절개를 위해 트리판블루로 염색된 수정체 전낭에 대한 조직학적 특성 분석<br>· 배경: 연속 곡선 수정체낭 원형절개술(CCC, continuous curvilinear capsulorrhexis, 통상 수정체낭 원형절개술로 불림) 완성을 촉진하기 염료로 수정제 전낭을 염색하는 것은 현재 안저 적색반사가 불량한 백색 백내장 및 성숙 백내장의 수정체 유화술에 더 자주 사용됨.<br>· 방법: 수정체유화술로 백내장 수술을 받은 10명 환자의 10개의 염색된 수정체 전낭을 채취하여 조직학적 분석<br>- 수정체낭 원형 절개 후 샘플 채취, Frozen sections(동결 절편, 8μm) 준비해 광학 현미경으로 검사<br>- 10개의 전낭을 모두 동결 절편으로 절단하여 트리판블루 염색을 보존한 다음 콜라겐 Ⅳ에 대한 면역조직화학(IHC) 실시<br>- Ⅳ형 콜라겐에 대한 마커를 사용한 면역조직화학(IHC) 분석은 Frozen sections과의 형태학적 비교를 위해 포르말린 고정 표본에서 수행 (대조염색은 상피를 강조함)<br>- 염료로 염색된 수정체 전낭의 층 및 수정체 전낭의 염료 축적 정도 측정<br><br><선정기준><br>- 백색 백내장 또는 성숙 백내장 환자<br><제외기준><br>- 과성숙 백내장이나 모르가니안 백내장 제외<br><br>그림 1. 트리판블루로 염색된 수정체 전낭 내부층, 동결 절편, 원본 배율 X 1000<br><br>Figure 1 Inner layer of the lens capsule is stained with trypan blue. Frozen section. Original magnification × 1000.<br><br>그림 2. Ⅳ형 콜라겐에 대한 면역조직화학(IHC)은 상피에 인접한 기저막과 같은 물질을 확인함, 원본 배율 X 1000<br><br>Figure 2 Immunohistochemistry for collagen IV confirming basement membrane-like material adjacent to the epithelium. Original magnification × 1000.<br><br><유효성><br>· 연속 곡선 수정체낭 원형절개수술(CCC)은 모든 경우에서 합병증(방사형 확장, 전낭 파열) 없이 성공적으로 쉽게 완료됨.<br>- 광학 현미경을 사용한 Frozen sections(동결 절편) 분석에서 수정체 전낭의 기저막에 트리판 블루가 축적되어 있음이 입증되었음.<br>- 염색은 수정체 상피의 인접한 막 부분에 집중되었음.(왼쪽 그림 참고)<br>- Frozen sections(동결 절편)에서는 수정체 상피를 명확하게 확인할 수 없었음.<br>- 결과적으로, Ⅳ형 콜라겐에 대한 마커를 이용한 면역조직화학(IHC) 분석이 수행되었으며, 트리판 블루로 염색된 층이 모든 표본에서 일관된 특징인 기저막임을 확인함.<br><br><안전성><br>· 수술 후 합병증이 없다는 내용 외에 별도 평가내용 없음<br><br><제출한 결론><br>· 트리판블루는 수정체 전낭의 상피층에 인접한 기저막을 선택적으로 착색했음<br>· 수정체 피질은 임상적으로 트리판블루로 착색되지 않았음.<br>· 이를 통해 수술의는 수정체 피질로부터 수정체 전낭을 구별할 수 있으며, 백내장 수술 중 연속 곡선 수정체낭 원형절개술(CCC)을 성공적으로 완료할 수 있는 충분한 대비와 가시성을 제공함.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2<br>SCI</td><td>van Dooren 2002 (J Cataract Refract Surg)</td><td>동일 개체 내 반대쪽 눈 비교시험<br><br>네덜란드</td><td>양안에 대한 수정체 유화술 백내장 수술 환자<br>-미성숙 백내장<br>-25명 (남성 8명, 여성 17명)<br>-평균 연령 72.7세</td><td>· 대조군: 반대쪽 눈 수정체 전낭 염색 미실시<br>· 시험군: 한쪽 눈 VisionBlue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye 수정체 전낭 염색 실시</td><td>4개월 이내 양안 수술 (단회) + 관찰 12개월</td><td rowspan="2">· 목적: 동일 외과의가 동일 수술 기법을 사용하여 양안에 트리판블루 수정체 전낭 염색을 하거나 하지 않고 수정체 유화술 후 환자의 양안 내피세포 밀도 비교를 통해 트리판블루 수정체 전낭 착색에 의해 유도된 내피세포 손상을 정량화하기 위함<br>· 배경: 각막 이식 전 공여자 각막의 내피세포층의 생존력 결정을 위해 배제염료로 0.3% 트리판블루가 사용되어 왔음. 수술 동안 사용 시 살아있는 눈의 각막내피에 트리판블루 0.06%가 독성효과를 가질 것으로 보이지 않으나, 각막내피에 대한 트리판블루의 생체적합성에 대한 정량적 평가가 그동안 없었음.<br>· 방법:<br>- 4개월 이내 동일한 외과의에 의해 양안 수정체 유화술을 받음<br>- 각 환자에서 트리판블루 안구내 사용을 위한 시험안은 무작위 선정됨<br>- 두 번째 수술 12개월 후 양안의 중심각막으로부터 내피세포층 얻어 분석<br><br><유효성> 해당없음<br><br><안전성><br>· 결과 평가변수: 내피세포 밀도, 세포크기 변동계수, 세포 육각형성 (육각형 세포 비율), 각막두께 측정<br>- 12개월 후 내피세포 밀도에는 군간 차이가 없었음.<br><table><tr><th>구분(12개월)</th><th>비염색 대조안</th><th>TB 염색 시험안</th><th>p값</th></tr><tr><td>평균 수술 후 내피세포 손실 (cells/mm$^2$)</td><td>266±278<br>(- 10.2%)</td><td>167±188<br>(- 7.3%)</td><td>≥0.1</td></tr><tr><td>수술 후 내피세포 밀도(cells/mm$^2$)</td><td>2593±377</td><td>2561±376</td><td>≥0.1</td></tr><tr><td colspan="3">세포크기 변동계수, 세포 육각형성, 각막두께 측정</td><td>≥0.1</td></tr></table>- 시력이나 임상검사 양상에 차이가 없었음.<br><table><tr><th>구분(12개월)</th><th>비염색 대조안</th><th>TB 염색 시험안</th><th>p값</th></tr><tr><td>최대교정시력</td><td>0.8±0.3</td><td>0.8±0.2</td><td>≥0.1</td></tr></table>- 시험대상자 중 3명은 양안 대칭, 경증 위축, 연령관련 황반변성을 가지고 있었음.<br>- 모든 눈은 안정적(무증후)이었고, 안압은 정상이었음<br><br><제출한 결론><br>· 수정제 전낭 염색을 위해 트리판블루의 안구내 사용이 내피세포 손상, 밀도에 영향을 미친다는 증거는 발견되지 않았으며, 시력 또는 기타 임상검사에도 영향을 미치지 않아 트리판블루 사용에 대한 전반적 안전성을 뒷받침함.</td></tr>
<tr><td colspan="6"><선정기준><br>- 양안에 미성숙 백내장이 있는 환자<br><br><제외기준><br>- 조절되지 않는 녹내장, 포도막염, 당뇨병성 망막병증</td></tr>
<tr><td>3<br>SCI</td><td>de Waard 2002 (Am J Ophthalmol)</td><td>전향적, 중재 Case Series<br><br>네덜란드</td><td>수정체 유화술 백내장 수술 환자<br>- 성숙 백내장<br>- 6명(6안)</td><td>· 대조군: 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈 VisionBlue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye (0.5 mL 중 0.3 mL 사용)<br>- 6명(6안)</td><td>1일 (단회) + 관찰 12개월</td><td rowspan="2">· 목적: 수정체낭 절개술의 가려진 앞쪽 가장자리를 시각화하는 효과적 수술 방법 설명 목적<br>· 방법: 수정체낭 절개술을 시행했으나 수술 중 더 이상 보이지 않는 환자 6명(6안)에서 전안부를 세척하여 점탄성을 모두 제거한 후 수정체 전낭에 0.3mL 트리판블루 0.06%를 도포하여 염색하여 수정체낭 절개 (capsulorhexis)의 앞쪽 가장자리를 시각화함<br><br><유효성><br>· 모든 환자에서 염료를 사용하면 수정체 전낭 절개의 앞쪽 가장자리가 빠르게 시각화되었음. (아래 그림 참조)<br><br><안전성><br>· 수술 후 1년까지 이상반응은 관찰되지 않았음.</td></tr>
<tr><td colspan="5"><선정기준><br>· 성숙 백내장이 있는 환자</td></tr>
</table>

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **<수정체낭 절개 시 전방에 트리판블루를 주입하기 전(왼쪽), 염료 주입하는 동안(가운데), 주입 후(오른쪽) 사진>**<br>· 수정체낭 원형절개술의 앞쪽 가장자리는 염색 전 식별이 어렵지만 뚜렷하게 보임<br><br>FIGURE 1. Intraoperative pictures of the capsulorhexis (arrowheads) (left) immediately before, (middle) during, and (right) after injecting trypan blue into the anterior chamber. The leading edge of the capsulorhexis (arrow) cannot be identified before staining, but it becomes clearly visible after staining. |

## 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 용량 설정 관련

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **트리판블루 수정체 전낭 착색 용량범위 연구 문헌 (0.06%는 미포함)** | | | | | | |
| 1<br>SCI | Yetik 2002 ( J Cataract Refract Surg) | 농도별 용량반응 시험<br><br>터키 | 경성 백내장 환자 - 35명 (성숙 백내장 39안, 과성숙 백내장 5안, 미성숙 백내장 2안 포함) | · 대조군:<br>① TB 0.00625%<br>- 5명 기포기법<br>- 5명 점탄기법<br>② TB 0.0125%<br>- 5명 기포기법<br>- 5명 점탄기법<br>③ TB 0.025%<br>- 5명 기포기법<br>- 5명 점탄기법<br>④ TB 0.05%<br>- 5명 기포기법<br>- 5명 점탄기법<br><br>· 시험군: TB 0.1% (VisionBlue, 농도 상이)<br>- 5명 점탄기법 | 7일 | 제목: 수정체 전낭을 만족스럽게 착색하는 가장 낮은 트리판블루 농도 결정<br>· 목적: 안전한 수정체낭 원형절개수술을 수행하기 위해 수정체 전낭을 만족스럽게 착색할 수 있는 트리판 블루의 최저 농도를 결정하고 분산 점탄 물질을 사용한 착색 기법을 설명하기 위한 목적<br>· 방법:<br>- 트리판 블루 0.1%(비전 블루: 농도 상이)는 농도가 수정체 전낭을 만족스럽게 착색하지 못할 때까지 동일한 부피의 균형 염 용액(Balanced Salted Solution)을 단계적 패턴으로 연속적으로 첨가하여 절반으로 희석하여 4가지 농도의 염료를 준비함(0.050%, 0.025%, 0.0125%, 0.00625%).<br>- 착색에 사용된 염료의 양은 모든 농도에서 0.1cc(0.1mL)였음.<br>- 각 농도의 염료는 전통적인 기포 기법 또는 기포를 사용하지 않고 히알루론산나트륨 3.0%-콘드로이틴설페이트 4.0% (Viscoat)를 적용 후 염료를 수정체 전낭 표면에 주입하여 수정체 전방을 재형성하는 기법을 사용하여 도포했음.<br>- 각 희석된 농도는 동일한 수술 의사가 10개의 안구에 사용했으며, 5개의 안구는 기포 기법을, 5개의 안구는 점탄성 기법을 사용했음. 0.1% 농도는 5개의 눈에 사용되었으며, 모두 점탄성 기법을 사용했음. |
| | * 경성 백내장(dense cataract)<br>: 수정체 핵이 혼탁해지며 핵이 딱딱한 백내장 | | | | | **<유효성>**<br>· 0.0125%의 낮은 농도의 트리판 블루는 수정체 전낭을 만족스럽게 착색했고, 점탄 물질 하에서도 착색이 가능했음. 점탄성 기법은 기포 기법보다 더 빠르고 안전하며 수행하기 쉬웠음.<br>(실질적으로 0.025% 이상의 농도에서 착색 양호, 아래 표1 참조)<br><br>**<안전성>** 해당없음<br><br>**<제출한 결론>**<br>· 트리판 블루는 발암 가능성이 있는 중요한 염료이며 장기적으로 발생할 수 있는 부작용이 알려지지 않았으므로 가장 낮은 유효 농도를 사용해야 함.<br>0.1% 미만의 농도는 분산 점탄성 물질 하에서도 수정체 전낭을 착색하는 데 효과적이었음. |

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | **<4가지 트리판블루 농도로 2가지 염색 기법으로 백내장 수술 시 외과의 평가>** |

**Table 1.** Surgeon evaluation of the 2 staining techniques with 4 trypan blue concentrations.

| Dye Concentration (%) | Under Viscoelastic Material | | | Under an Air Bubble | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ability to Perform Technique | Staining the Anterior Capsule | Ability to Perform CCC Without Viscoelastic Exchange | Ability to Perform Technique | Staining the Anterior Capsule | Ability to Perform CCC |
| 0.05 | +++ | *** | ++ | ++ | *** | +++ |
| 0.025 | +++ | *** | +++ | ++ | *** | +++ |
| 0.0125 | +++ | ** | +++ | ++ | ** | +++ |
| 0.00625 | +++ | * | + | ++ | * | + |

+ = difficult; ++ = intermediate; +++ = easy; * = faint; ** = intermediate; *** = good

- 기타 백내장 수술 방법 연구 시 VisionBlue(트리판블루 0.06%) 사용이 확인되는 문헌 6건

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 동일 농도 0.06% 및 제품명(VisionBlue)이 모두 확인되는 문헌 | | | | | | |
| 1<br>SCI | Sharma 2016 (J Cataract Refract Surg.) | 전향적,<br>수술<br>기법<br>연구<br><br>인도 | 안구<br>스티븐스-<br>존스<br>증후군을<br>동반한<br>백내장<br>환자<br>- 16명<br>(21안) | · 대조군 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈<br>Visionblue<br>(Trypan blue)<br>0.06% 1개/eye<br>16명(21안) | 1일<br>(단회)<br>+<br>1개월<br>관찰 | · 목적: 백내장 및 스티븐스-존스 증후군 동반 환자를 위한 수정된 수정체 유화술 기술(수술 기법) 설명 목적<br>· 배경:<br>- 스티븐스-존스 증후군 환자의 안구 내 수술은 결막염증, 혈관 형성, 흉터 및 유합 유두 형성을 더욱 유발하여 수술전 수준의 시력 저하를 초래할 수 있으나, 심각한 백내장은 방치할 수 없음<br>- 안구 스티븐스-존스 증후군은 조심스럽게 수술되어야 함<br>- 작은 절개를 통한 수정체유화술은 안구 표면 교란이 적고 이런 환자들에게는 안전하지만 수정체유화술을 시행하기 쉽지 않음<br>- 이차적으로 전안부 구조가 잘 보이지 않음<br>· 방법: 수정된 수정체 유화술 기법을 이용한 백내장 수술 시행<br>- 수술 중 수정체낭 원형절개술(CCC) 과정에서 트리판블루 0.06%를 기포 아래 전방 및 홍채 가장장리 아래에 주입, 30초 후 씻어냄<br><br>**<유효성>**<br>· 평균 교정 원거리 시력(CDVA)<br>: 수술 전 2.29±3.78 logMAR, 1개월 후 0.84±0.46 logMAR<br>(시력이 좋아짐)<br><br>**<제출한 결론>**<br>· 스티븐스-존스 증후군 환자의 백내장 수술은 안구표면 최적화, 최적의 수술 시기, 방법 선택 등 모든 측면에서 어려움이 있지만, 수정된 수정체 유화술이 상대적으로 안전함. |
| | * 스티븐스-존스 증후군(Stevens-Johnson syndrome)<br>- 피부와 점막의 급성 박리성 수포성 질환임.<br>- 안구 침범음 흔하며 가벼운 결막 충혈부터 심각한 각막 흉터 및 혈관 형성에 이르기까지 다양하며 영구적인 실명을 초래함.<br>- 백내장은 스티븐스-존스증후군 환자에서 흔히 발생함 (시력 더 감소, 추가적 안구 손상 유발) | | | | | |
| 2<br>SCI | Titiyal 2020 (J Cataract Refract Surg.) | 전향적 ,<br>중재<br>연구<br><br>인도 | 수정체<br>유화술<br>백내장<br>수술 환자<br>- 백색<br>백내장 | · 대조군 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈<br>Visionblue<br>(Trypan blue)<br>0.06% 1개/eye<br>50명(50안) | 1일<br>(단회) | · 목적: 수술 중 빛간섭단층촬영(iOCT)을 이용하여 다양한 유형의 백색 백내장의 형태학적 특성과 수술 중 역학 평가 목적<br>· 방법:<br>- 수정체유화술을 시행 중인 백색 백내장 환자 50안을 대상으로 함<br>- 1차 평가변수: 빛간섭단층촬영(iOCT)의 형태 및 수술 중 역학을 기반으로 한 백색 백내장의 분류<br>- 2차 평가변수: 파열 관련 합병증<br><br>**<유효성>**<br>· iOCT를 기준으로 4가지 유형의 백색 백내장 확인됨.<br>: Ⅰ형(9안), Ⅱ형(3안), Ⅲ형(24안), Ⅳ형(14안)<br>- Ⅰ형: 규칙적으로 배열된 층상 피질 섬유가 있었고 수정체낭 원형절개 시 별다른 문제 없었음.<br>- Ⅱ형: 수정체 내부 갈라진 틈이 있는 연속적인 초반사성 피질 섬유 밴드가 있었음. 초기 틈이 생길 때 전안방에서 피질 돌출이 |

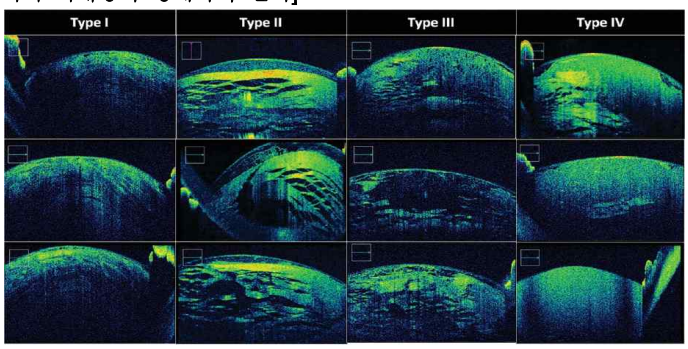
<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>관찰되었는데 이는 수정체 내압(ILP)이 상승하여 융기 확장의 위험이 임박했음을 나타냄. iOCT에서 ILP의 저하가 관찰될 때까지 양손 세척/흡인을 수행했음.<br>- Ⅲ형: 균질한 젖빛유리 모양 영역과 결합된 수정체 내 갈라진 틈이 있었음. 파열이 시작될 때 체액 방출이 관찰되어 수정체 내압(ILP)의 부분적 저하를 초래했으며 경도-중간 정도의 수정체낭 절개 확장 위험이 있었음.<br>- Ⅳ형: 전방 수정체 피질의 균질한 젖빛유리 모양이 있었음. 파열이 시작될 때 체액 방출이 관찰되어 수정체 내압(ILP)의 완전 저하를 초래했으며 경도-중간 정도의 수정체낭 절개 확장 위험이 있었음.<br>[수술 중 빛간섭단층촬영에 따른 백색 백내장의 분류와 4가지 유형의 백색 백내장의 형태학적 변이]<br>

그림 6. 수술 중 광간섭 단층촬영에 따른 백색 백내장의 분류와 4가지 유형의 백색 백내장의 형태학적 변이.<br><br><안전성><br>· 모든 예에서 연속곡선 수정체낭 원형절개술이 이루어졌으며, 후방 수정체 파열이나 유리체 손실은 발생하지 않았음.<br><br><제출한 결론><br>· 수술 중 OCT는 백색 백내장 스펙트럼의 수술 중 역학을 밝히는데 도움이 되었고, 수정체낭 절개술 완료를 촉진했음.</td></tr>
<tr><td>3<br>SCI</td><td>Wong 2006 (Eye)</td><td>전향적, 무작위 배정, 대조, 통제된 연구 (RCT)<br><br>홍콩</td><td>수정체 유화술 백내장 수술 환자<br>- 백색 성숙 백내장<br>- 52명 (52안)</td><td>· 대조군: 공기(기포) 기법 + Visionblue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye 0.1~0.2mL 26명(26안)<br>· 시험군: 분산 점탄성 물질 기법(콘드로이틴황산나트륨 4% - 히알루론산 나트륨 3%) 한쪽 눈 + Visionblue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye 0.1~0.2mL 26명(26안)</td><td>1일 (단회) + 3개월 관찰</td><td>· 목적: 백내장 수술 시 공기(기포) 기법과 점탄성 기법 환경에서 트리판 블루의 수정체 전낭 염색의 안전성 및 유효성 비교 목적(기법 비교)<br>· 방법:<br>- 수정체유화술을 계획한 백색 성숙 백내장 환자 52명을 무작위 배정<br>- 두 그룹 간 수술전후 최대교정시력(BCVA), 중심각막두께(CCT), 내피세포 밀도(ECD)의 변화 비교<br>- 두 그룹 사이의 수술 및 수정체유화술 시간, 염색 패턴 및 합병증의 차이도 기록<br><br><유효성><br>· 백색 성숙 백내장에 대해 50안(96%)에서 수정체유화술의 시행함<br>· 수술 전 BCVA 중앙값은 손 움직임이었음<br>· 두 군간 기저 특성에는 큰 차이가 없었음<br>· 수정체유화술 3개월 후 최대교정시력(BCVA) 중앙값은 0.8로 개선됨<br>Table 3 Comparison in median BCVA between the air and viscoelastic groups
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="4">Median BCVA</th></tr>
<tr><th></th><th>Preoperative</th><th colspan="4">Postoperative</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>Day 1</th><th>Week 1</th><th>Month 1</th><th>Month 3</th></tr>
<tr><td>All eyes ($n=50$)</td><td>HM</td><td>0.5</td><td>0.7</td><td>0.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>Air group ($n=25$)</td><td>HM</td><td>0.5</td><td>0.7</td><td>0.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>Viscoelastic group ($n=25$)</td><td>HM</td><td>0.5</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>$P$-value[a]</td><td>1.00</td><td>0.20</td><td>0.30</td><td>0.06</td><td>0.17</td></tr>
</table>
[a]Mann–Whitney $U$-test (between air and viscoelastic groups).</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>· 평균 중심각막두께(CCT): 수술 후 1개월에 수술 전 수준으로 회복됨<br>Table 4 Changes in preoperative and postoperative central corneal thickness<br><table><tr><th></th><th>Preoperative (μm)</th><th>Day 1 (μm)</th><th>Week 1 (μm)</th><th>Month 1 (μm)</th><th>Month 3 (μm)</th></tr><tr><td>Total (n=50)</td><td>547±33</td><td>640±62</td><td>588±44</td><td>553±35</td><td>547±32</td></tr><tr><td>Air group (n=25)</td><td>554±32</td><td>651±67</td><td>592±42</td><td>558±34</td><td>550±28</td></tr><tr><td>Viscoelastic group (n=25)</td><td>540±34</td><td>629±57</td><td>584±45</td><td>550±36</td><td>543±35</td></tr><tr><td>P-value[a]</td><td>0.14</td><td>0.21</td><td>0.50</td><td>0.38</td><td>0.43</td></tr></table>[a]Two-tailed t-test (between air and viscoelastic groups).<br>· 평균 내피세포 밀도(ECD) 손실은 수술 후 3개월에 11.9%였음<br>Table 5 Changes in preoperative and postoperative endothelial cell density, percentage of hexagonal cell, and coefficient of variation<br><table><tr><th></th><th colspan="3">Preoperative</th><th colspan="1">Month 1</th><th colspan="3">Month 3</th></tr><tr><th></th><th>ECD (cells/mm²)</th><th>6A (%)</th><th>CV</th><th>ECD (cells/mm²)</th><th>ECD (cells/mm²)</th><th>6A (%)</th><th>CV</th></tr><tr><td>Total (n=50)</td><td>2482±408</td><td>58.3±11.0</td><td>35.7±6.0</td><td>2210±567</td><td>2186±554</td><td>56.1±9.6</td><td>31.0±4.5</td></tr><tr><td>Air group (n=25)</td><td>2455±422</td><td>57.3±11.6</td><td>35.8±6.1</td><td>2196±613</td><td>2128±595</td><td>55.8±9.5</td><td>31.0±4.9</td></tr><tr><td>Viscoelastic group (n=25)</td><td>2509±401</td><td>59.3±10.5</td><td>35.6±6.1</td><td>2223±529</td><td>2244±515</td><td>56.5±9.8</td><td>30.9±4.2</td></tr><tr><td>P-value[a]</td><td>0.65</td><td>0.53</td><td>0.93</td><td>0.87</td><td>0.47</td><td>0.79</td><td>0.90</td></tr></table>ECD = endothelial cell density; 6A = proportion of hexagonal cells; CV = coefficient of variation of cell size.<br>[a]Two-tailed t-test (between air and viscoelastic groups).<br>· 최대교정시력(BCVA) 중앙값, 평균 수정체유화술 및 수술 시간, 평균 중심각막두께(CCT), 평균 내피세포 밀도(ECD)는 두 군간의 유의미한 차이가 없었음.<br>· 두 군간 트리판블루 염색 패턴도 군간 유의한 차이가 없었음(유사)<br>Table 2 Intraoperative findings of 50 eyes undergoing phacoemulsification with trypan blue staining<br><table><tr><th></th><th>All eyes (n=50)</th><th>Air group (n=25)</th><th>Viscoelastic group (n=25)</th><th>P-value</th></tr><tr><td>Homogenous staining of anterior capsule</td><td>43</td><td>23</td><td>20</td><td>0.42[a]</td></tr><tr><td>Mean operation time (min)</td><td>25</td><td>26</td><td>25</td><td>0.90[b]</td></tr><tr><td>Mean phaco time (min)</td><td>1.9</td><td>1.9</td><td>1.8</td><td>0.21[b]</td></tr></table>[a]Fisher exact test.<br>[b]Mann–Whitney U-test.<br><br><안전성><br>· 합병증 관련<br>- 두 눈은 증가된 수정체내 압력과 관련된 방사상 눈물로 인해 낭외 백내장 적출법으로 전환이 필요했음.<br>- 공기 기법군 중 1안(2%): 피질 제거 중 후낭 파열이 발생함<br>- 홈에 IOL 배치를 통한 전방 유리체 절제술은 추가 합병증 없이 시행되었으며 환자의 최종 BCVA는 0.8이었음.<br><br><제출한 결론><br>· 공기 또는 점탄성 하에서 수정체 전낭의 트리판블루 염색은 백색 성숙 백내장의 수정체유화술에 유사하게 효과적이고 안전한 방법이었음.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4<br>SCIE</td><td rowspan="2">Wong<br>2007<br>(Ophthal<br>mologica)</td><td rowspan="2">단일군,<br>전향적<br>연구<br><br>홍콩</td><td rowspan="2">수정체<br>유화술<br>백내장<br>수술 환자<br>- 성숙<br>백내장<br>- 25명<br>(25안)</td><td rowspan="2">· 대조군 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈<br>Visionblue<br>(Trypan blue)<br>0.06% 1개/eye<br>25명(25안)</td><td rowspan="2">1일<br>(단회)<br>+<br>3개월<br>관찰</td><td>· 목적: 백색 성숙 백내장 관리를 위한 양손 수정체유화술을 이용한 미세절개 백내장 수술(MICS)의 안전성 및 유효성 평가 목적<br>· 방법:<br>- 성숙한 백내장 환자 25명 중 25안을 전향적으로 모집하여 양손 수정체유화술을 이용한 미세절개 백내장 수술(MICS) 시행<br>- 최대교정시력(BCVA), 중심각막두께(CCT), 내피세포 밀도(ECD)의 변화를 Wilcoxon signed-rank test를 이용해 비교</td></tr>
<tr><td><유효성><br>· 미세절개 백내장 수술(MICS)은 25안 중 24안(96%)에서 성공적으로 시행되었으며, 1안은 연속 곡선 수정체낭 원형절개술(CCC) 중 방사형 파열로 인해 낭외 백내장 적출법으로 전환이 필요했음.<br>· 수술 전 BCVA 중앙값은 손 움직임이었음<br>· 수술 후 1일 차에 최대교정시력(BCVA) 중앙값은 0.6으로 개선됨.(기저치</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>대비 p<0.001)<br>· 모든 환자는 수술후 3개월에 최대교정시력(BCVA)가 0.6 이상이었음. (기저치 대비 p=0.001)<br>· 수술 후 1일차와 1주차의 중심각막두께(CCT)의 평균 증가율은 각각 11.5%, 7.1%였음.<br>· 평균 중심각막두께(CCT)의 변화는 수술 후 3개월에 더 이상 두께워지지 않았음(p=0.82)<br>· 평균 내피세포 밀도(ECD) 손실은 수술 후 3개월에 7.8%였음 (p=0.037)<br><br><안전성><br>· 환자 중 누구도 합병증이 발생하지 않았음<br><br><제출한 결론><br>· 양손 수정체유화술을 이용한 미세절개 백내장 수술(MICS)은 백색 성숙 백내장 관리를 위해 유망한 대체 기법으로 보임.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="6">Table 1. Serial changes in BCVA, CCT and ECD<br><table>
<tr><th></th><th>Preoperative</th><th colspan="4">Postoperative</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th>day 1</th><th>week 1</th><th>month 1</th><th>month 3</th></tr>
<tr><td>Median BCVA</td><td>HM</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>p value</td><td></td><td><0.001</td><td><0.001</td><td><0.001</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>Mean CCT ± SD, μm</td><td>547 ± 35</td><td>610 ± 46</td><td>586 ± 44</td><td>556 ± 36</td><td>548 ± 31</td></tr>
<tr><td>p value</td><td></td><td><0.001</td><td><0.001</td><td>0.032</td><td>0.82</td></tr>
<tr><td>Mean ECD ± SD, cells/mm²</td><td>2,509 ± 370</td><td>–</td><td>–</td><td>2,268 ± 384</td><td>2,313 ± 348</td></tr>
<tr><td>p value</td><td></td><td></td><td></td><td>0.002</td><td>0.037</td></tr>
<tr><td>Mean proportion of hexagonal cells ± SD, %</td><td>59.8 ± 13.0</td><td>–</td><td>–</td><td>51.1 ± 13.7</td><td>57.2 ± 12.2</td></tr>
<tr><td>p value</td><td></td><td></td><td></td><td>0.063</td><td>0.064</td></tr>
<tr><td>Mean coefficient of variation ± SD</td><td>33.6 ± 8.0</td><td>–</td><td>–</td><td>36.8 ± 9.2</td><td>33.7 ± 7.7</td></tr>
<tr><td>p value</td><td></td><td></td><td></td><td>0.52</td><td>0.80</td></tr>
</table>HM = Hand movement; p values determined by Wilcoxon signed-rank test (compared with preoperative values).</td></tr>
<tr><td>5<br>SCIE</td><td>Yamamoto<br>2005<br>(Ophthalmologica)</td><td>대조군<br>비교<br><br>일본</td><td>백내장과<br>유리체<br>출혈이<br>동반된<br>환자<br><br>10명(20안)</td><td>· 대조군: 표준 수정체유화술 10명(10안)<br>· 시험군: 한쪽 눈 Visionblue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye + 내유광술을 보조로한 수정체유화술 10명(10안)</td><td>1일<br>(단회)<br>+<br>최대<br>12개월<br>관찰</td><td>· 목적: 유리체출혈을 동반한 백내장에서 수정체유화술 및 접이식 인공수정체 이식술 시 시각화 향상을 위한 트리판블루와 기존 내유광술(Endoillumination) 적용의 안전성과 유효성 연구<br>· 방법:<br>- 백내장과 유리체 충혈이 동반된 환자 10명 중 10안에서 트리판블루와 내유광술을 이용한 수정체유화술 및 유리체절제술을 함께 접이식 인공수정체 이식술을 시행함<br>- 2단계 수술에서 수정체 전낭을 트리판블루로 염색한 후 연속곡선 수정체 원형절개술을 시행했음<br>- 이후 기존의 내유광술을 사용해 수정체 유화를 수행했음<br>- 각막 내피세포에 대한 트리판블루의 독성 효과를 평가하기 위해 트리판블루 및 내유광술 보조 수정체유화술을 받은 눈과 표준 수정체 유화술을 받은 대조군 눈에 대해 수술 전과 수술 후 3개월에 경면현미경(Specular microscopy) 검사를 수행함<br><br><유효성><br>· 트리판블루 적용으로 전낭의 시각화가 개선되었으며, 모든 눈에서 완전한 수정체 분리술이 수행될 수 있었음.<br>· 10안 모두에서 수정체 구조를 시각화하기 위해 내유광술이 필요했고 수정체 유화가 가능했음.<br>[트리판블루 및 내유조영술을 이용한 수정체유화술과 평면부 유리체절제술(PPV)을 병행한 10안(eyes)의 임상양상 및 결과]</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>
Table 1. Clinical features and outcomes of 10 eyes that underwent trypan-blue- and endoillumination-assisted phacoemulsification combined with PPV
<table>
<tr><th>Case No./eye</th><th>Sex</th><th>Age years</th><th>Vitreoretinal diagnosis</th><th>Preoperative visual acuity</th><th>Postoperative visual acuity</th><th>Follow-up period months</th><th>Comments</th></tr>
<tr><td>1/R</td><td>M</td><td>58</td><td>PDR</td><td>CF</td><td>20/25</td><td>12</td><td></td></tr>
<tr><td>2/L</td><td>F</td><td>60</td><td>PDR, FP, TRD</td><td>HM</td><td>20/300</td><td>9</td><td>exudative maculopathy</td></tr>
<tr><td>3/R</td><td>M</td><td>67</td><td>CRVO</td><td>CF</td><td>20/100</td><td>8</td><td></td></tr>
<tr><td>4/R</td><td>M</td><td>67</td><td>PDR</td><td>HM</td><td>20/20</td><td>8</td><td></td></tr>
<tr><td>5/R</td><td>F</td><td>75</td><td>CRVO</td><td>CF</td><td>20/200</td><td>6</td><td>exudative maculopathy</td></tr>
<tr><td>6/R</td><td>F</td><td>60</td><td>PDR, FP</td><td>CF</td><td>20/30</td><td>6</td><td></td></tr>
<tr><td>7/R</td><td>M</td><td>56</td><td>PDR</td><td>HM</td><td>20/30</td><td>6</td><td></td></tr>
<tr><td>8/R</td><td>F</td><td>59</td><td>PDR</td><td>HM</td><td>20/30</td><td>4</td><td></td></tr>
<tr><td>9/L</td><td>F</td><td>73</td><td>PDR</td><td>CF</td><td>20/25</td><td>4</td><td></td></tr>
<tr><td>10/L</td><td>F</td><td>64</td><td>PDR, FP, TRD</td><td>HM</td><td>20/200</td><td>4</td><td>exudative maculopathy</td></tr>
</table>
PPV = Pars plana vitrectomy; PDR = proliferative diabetic retinopathy; FP = fibrovascular proliferation; TRD = tractional retinal detachment; CRVO = central retinal vein occlusion; CF = counting fingers; HM = hand movement.
<br><br><안전성><br>
· 경면현미경 검사 결과, 트리판블루 및 내유광술 보조 수정체유화술군과 대조군 사이의 각막 내피세포 손실 수준에는 유의미한 차이가 없었음.
<table>
<tr><th rowspan="2">Examination</th><th colspan="2">Trypan-blue- and endoillumination-assisted group (n = 10)</th><th colspan="2">Control group[1] (n = 10)</th></tr>
<tr><th>mean density cells/mm²</th><th>cell loss %</th><th>mean density cells/mm²</th><th>cell loss %</th></tr>
<tr><td>Preoperative</td><td>2,664 ± 117</td><td></td><td>2,639 ± 162</td><td></td></tr>
<tr><td>Postoperative[2]</td><td>2,557 ± 103</td><td>4.0</td><td>2,458 ± 165</td><td>3.4</td></tr>
</table>
[1] Eyes that underwent standard phacoemulsification.<br>
[2] Three months after phacoemulsification.
<br><br><제출한 결론><br>
· 트리판블루를 적용하면 기존 치료법에 비해 초음파 에너지 사용량이 적고 각막 내피세포 손상이 적은 것으로 나타났음.
</td></tr>
<tr><td>6<br>SCI</td><td>Yuksel 2020 (J Cataract Refract Surg.)</td><td>중재<br>Case Series<br><br>미국</td><td>중증 각막 혼탁을 갖는 노인성 및 핵 백내장 환자<br>- 12명 (12안)<br>- 남성 5, 여성 7</td><td>· 대조군 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈 Visionblue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye 0.1mL 전방주입 12명(12안)</td><td>1일 (단회) + 3~6개월 관찰</td><td>
· 목적: 중증 각막혼탁이 있는 백내장 환자의 안구내 내유광기 보조 수정체유화술 수술 기법의 안전성과 타당성 평가 목적<br>
· 배경:<br>
- 수정체유화 백내장 수술은 안전하고 일반적으로 사용하고 있지만 각막혼탁 환자의 경우 전안부의 명확한 시각화가 어려움<br>
- 수술 현미경의 조명은 각막혼탁 환자에게 산란과 및 반사를 일으킬 수 있고, 이 경우에 흔히 사용되는 접근법은 순차 또는 동시 각막 이식을 통한 백내장 수술임.<br>
- 그러나, 이 방법은 각막 공여자를 기다리는 시간이 길고 맥락막 출혈이 발생하며 시력 재활이 지연되는 등 수술 전, 수술 중, 수술 후 심각한 단점이 있음.<br>
· 방법:<br>
- 전안방 내 내유광기 보조 수정체유화술을 받은 중증 각막혼탁 환자 12명 등록, 수정체유화술 중 전안부가 보이지 않는 환자에서 사용<br>
- 수술 전: 교정 원거리 시력(CDVA), 안압(골드만 편평 안압계), 백내장의 중증도 및 각막 선명도에 대한 데이터 기록<br>
- 수술 중: 합병증 기록<br>
- 수술 후: 교정 원거리 시력(CDVA), 안압(골드만 편평 안압계), 구면대응치, 백내장 수술 후 1일, 1주, 1개월, 3개월, 6개월 세극등 현미경 검사 등 평가, 경면현미경으로 수술 전과 수술 3개월 후 각막 투명 영역의 내피세포수 측정<br><br>
<유효성><br>
· 중증 각막혼탁 환자에서 전안방 내 내유광기 보조 수정체유화술 기법이 각막혼탁 환자에서 더 나은 가시성을 제공하고 산란 및 반사를 감소시키는 것으로 나타남
</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">
<선정기준><br>
· 각막 선명도 분류 및 정상적인 초음파 소견에 따라 2등급까지의 중증 각막혼탁을 갖는 노인성 및 핵 백내장 환자(모든 환자에서 지난 6개월간 점진적 시력상실을 보였음)<br><br>
<제외기준><br>
· 망막박리, 유리체출혈 등 망막질환이 있는 환자<br>
· 이전에 안과수술을 받은 병력이 있는 환자
</td></tr>
</table>

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Table 1. Characteristics of patients.<br>Patient / Sex / Age (y) / Cataract Severity* / Corneal Clarity† / Diagnosis<br>1 / M / 72 / 2 / 4 / Chemical burn, total LC deficiency<br>2 / F / 52 / 2 / 3 / Chronic closed-angle glaucoma<br>3 / F / 56 / 3 / 4 / Secondary graft failure of PKP<br>4 / M / 74 / 3 / 3 / Disciform scar of stromal herpetic keratitis<br>5 / M / 72 / 3 / 3 / Band keratopathy<br>6 / M / 67 / 3 / 4 / Sequelae of SCC<br>7 / F / 86 / 4 / 4 / Disciform scar of stromal herpetic keratitis<br>8 / F / 64 / 3 / 3 / Band keratopathy<br>9 / M / 39 / 2 / 3 / Secondary failure of PKP<br>10 / F / 68 / 3 / 3 / Sequelae of keratitis of unknown etiology<br>11 / F / 57 / 2 / 3 / Chronic closed-angle glaucoma<br>12 / F / 63 / 2 / 3 / Disciform scar of stromal herpetic keratitis<br>CDK = climatic droplet keratopathy; LC = limbal cell; PKP = penetrating keratoplasty; SCC = squamous cell carcinoma<br>*The Lens Opacities Classification System III.<br>†The corneal clarity classification.<br>Table 2. Preoperative-postoperative visual, refractive and endothelial cell density outcomes of patients.<br>Patient / Laterality / Follow-up (mo) / CDVA* Initial / CDVA* Final / ECD Preoperative / ECD Postoperative / Final SE<br>1 / Left eye / 3 / HM / CF 1 m / – / – / –<br>2 / Right eye / 6 / CF 1 m / CF 3 m / – / – / –<br>3 / Right eye / 6 / CF 1 m / CF 2 m / – / – / –<br>4 / Left eye / 3 / CF 3 m / 0.2 / 1504 / 1232 / −1.25<br>5 / Right eye / 6 / CF 4 m / 0.7 / 2334 / 1878 / −0.75<br>6 / Right eye / 3 / CF 1 m / CF 2 m / – / – / –<br>7 / Left eye / 3 / CF 1 m / CF 4 m / – / – / +1.50<br>8 / Left eye / 6 / CF 3 m / 0.3 / 1495 / 1051 / −1.00<br>9 / Right eye / 3 / CF 4 m / 0.1 / 994 / 650 / −0.50<br>10 / Right eye / 6 / 0.05 / 0.5 / 1878 / 1223 / −0.75<br>11 / Left eye / 6 / CF 2 m / 0.05 / – / – / −1.25<br>12 / Right eye / 3 / CF 3 m / 0.4 / 1678 / 1345 / −0.50<br>CDVA = corrected distance visual acuity; ECD = endothelial cell density; CF = counting fingers; HM = hand motion; SE = spherical equivalent<br>*CDVA in decimal.<br>· 12명의 환자 수술 후 시력 개선 확인함 |

- 안전성 관련 문헌 2건

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **동일 농도 0.06% 및 제품명(VisionBlue)이 모두 확인되는 문헌** | | | | | | |
| 1<br>SCI | Bacsal2006<br>(Eye) | Case Study<br><br>싱가포르 | 아탈구를 동반한 외상 후 백내장 수술 환자<br>- 30세 중국 여성 1명(1안) | · 대조군 없음<br>· 시험군: 한쪽 눈 VisionBlue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye | 1일<br>(단회) | · 목적: 복잡한 백내장 수술 후 트리판블루 관련 망막 독성 사례 보고<br>- 30세 중국 여성이 1년 전 둔기 손상을 입은 후 진행성 우안 시야흐림으로 내원함.<br>- 검사상 최대교정시력(BCVA) 20/70이었고 동공반응은 정상이었음.<br>- 홍채해리와 백내장 수정체의 아탈구(부분 이탈)이 있었음.<br><br>**<유효성>** 해당없음<br><br>**<안전성>**<br>· 염료(비전블루)가 임상적으로 명백하거나 명백하지 않은 영역의 일부 손실 부위를 통해 유리체강으로 들어간 것으로 나타났음.<br>- 염료는 4일 동안 유리체에 남아 독성을 일으켰음.<br>- 1개월 후 BCVA는 20/20, 상대 구심성 동공 결손은 해결됨<br>- 반복 검사 결과 광시성 A파 진폭은 정상, 광시성 B파 및 30Hz 플리커 진폭은 정상에 가까운 것으로 나타났음.<br>- 이상반응은 한 달 후에 해결되었음<br><br>**<저자 의견>**<br>· 수정체유화술 후 망막 반응의 일시적 감소를 보였는데 다인성 병인이 있을 것으로 제안함<br>· 외상 후 소대 약화가 있는 것으로 추정되는 경우에서 의도하지 않은 유리체 착색이 보고됨.<br>· 0.06% 농도 트리판블루와 2분의 노출시간은 망막 독성을 유발하는 것으로 밝혀지지 않았지만 장기간 염료 노출은 망막 독성을 나타내는 것으로 보고됨. 4일간 유리체에 남아 독성을 보임.<br><br>**<제출한 결론>**<br>· 결론적으로 수정체 전낭 착색을 위한 염료의 사용은 백내장 수술에 낮은 농도와 짧은 노출 시간으로 사용하기에 비교적 안전함. |

<table>
<tr><th>번호<br>구분</th><th>시험<br>(저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여<br>기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>· 그러나 복잡한 아탈구 백내장의 경우 염료가 유리체강으로 유출되는 것을 최소화하고 잠재적인 망막 독성을 예방하기 위해 최대한 주의를 기울여야 함.<br>· 가능한 낮은 농도의 염료 사용, 점탄성 물질 사용해 전방각 밀봉, 점탄성 물질 아래 전방 수정체 표면에 염료 주입 등을 권고함.</td></tr>
<tr><td>2<br>SCI</td><td>Ziakas 2009 (J Canadian Journal of Ophthalmology)</td><td>전향적, 무작위 배정, 안전성 연구<br><br>그리스</td><td>양측성 경성 (고밀도) 연령 관련 (노입성) 백내장 환자<br>- 15명 (30안)</td><td>· 대조군: 다른 눈 트리판블루 없이 수정체낭 원형절개하여 백내장 수술<br>· 시험군: 한쪽 눈 Visionblue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye 0.1 mL 사용해 수정체낭 원형절개하여 백내장 수술 15명(30안)</td><td>1일 (단회) + 12개월 관찰</td><td>· 목적: 소절개 수정체유화술 맥내장 수술 동안 트리판블루 사용이 안압에 미치는 영향 평가 목적<br>· 방법:<br>- 환자들은 백내장 수술 중 무작위 배정으로 한쪽 눈은 트리판블루를 사용해 전낭 염색하여 수정체낭 원형절개를 실시하고, 다른 눈은 트리판블루를 사용하지 않고 수정체낭 원형절개를 실시함(좌/우안)<br>- 백내장 수술은 무봉합 후윤부 절개, 수정제유화술, 접이식 인공수정체 삽입 등 두 눈 모드 동일한 방식으로 시행함<br>- 모두 점탄성 물질(히알루론산나트륨)이 사용되었고, 시술이 끝날 때 완전히 흡인되었음<br>- 모든 환자는 수술 8시간 후 250 mg의 아세타졸아미드를 1회 투여 받았음. 수술 중이나 수술 후 다른 녹내장 치료제는 사용하지 않았음<br>- 안압은 수술 전과 수술 후 24시간, 1주, 1개월, 3개월에 측정함<br><br><안전성><br>· 수술 후 4회(24시간, 1주, 1개월, 3개월) 측정 모두 안압이 유사하였음.<br>· 대조군과 트리판블루 사용\군 간의 수술 후 안압값은 통계적으로 유의한 차이는 없었음.<br>· 소절개 백내장 수술 시 트리판블루의 사용은 수술 직후 및 수술 초기에는 안압에 영향을 미치지 않았음.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4"><선정기준><br>· 양측성, 경성(수정체 핵이 단단한), 연령 관련(노인성) 백내장 환자<br><br><제외기준><br>· 녹내장, 고안압증, 박리성, 색소분산 증후군, 포도막염 병력, 최근 국소 또는 전신 스테로이드 사용, 이전 안구 수술 병력이 있는 환자</td><td colspan="2">
Table 1—Preoperative and postoperative mean intraocular pressure (mm Hg)
<table>
<tr><th rowspan="2">Time</th><th colspan="2">Mean (SD) IOP and range</th><th rowspan="2">p value</th></tr>
<tr><th>With trypan blue</th><th>Without trypan blue</th></tr>
<tr><td>Preoperative</td><td>14.27 (3.44), 10–19</td><td>14.64 ±(2.58), 10–18</td><td>0.772</td></tr>
<tr><td>Postoperative</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>24 hours</td><td>12.50 (3.97), 6–19</td><td>12.82 (5.13), 8–27</td><td>0.938</td></tr>
<tr><td>1 week</td><td>12.91 (2.55), 10–17</td><td>13.45 (2.11), 9–16</td><td>0.611</td></tr>
<tr><td>1 month</td><td>12.64 (3.04), 8–18</td><td>13.09 (2.12), 9–16</td><td>0.745</td></tr>
<tr><td>3 months</td><td>12.27 (2.05), 9–15</td><td>12.45 (1.92), 9–15</td><td>0.803</td></tr>
</table>
Note: IOP, intraocular pressure.
<br><br>
Table 2—Mean intraocular pressure (mm Hg) change from preoperative to postoperative measurements
<table>
<tr><th rowspan="2">Time (postoperative)</th><th colspan="2">Mean (SD) IOP change and range With trypan blue</th><th colspan="2">Mean (SD) IOP change and range Without trypan blue</th></tr>
<tr><th>p value*</th><th>p value*</th></tr>
<tr><td>24 hours</td><td>–1.77 (3.50), –8 to +4</td><td>0.255</td><td>–1.82 (4.79), –7 to +11</td><td>0.237</td></tr>
<tr><td>1 week</td><td>–1.36 (3.01), –7 to +3</td><td>0.164</td><td>–1.19 (2.14), –4 to +3</td><td>0.096</td></tr>
<tr><td>1 month</td><td>–1.63 (2.80), –6 to +3</td><td>0.082</td><td>–1.55 (2.02), –4 to +2</td><td>0.029</td></tr>
<tr><td>3 months</td><td>–2.00 (2.49), –6 to +2</td><td>0.024</td><td>–2.19 (1.83), –5 to +2</td><td>0.0027</td></tr>
</table>
*Different from preoperatively.<br>Note: IOP, intraocular pressure.
<br><br>
Table 3—Comparison of mean intraocular pressure (mm Hg) change postoperatively between the 2 groups
<table>
<tr><th rowspan="2">Time (postoperative)</th><th colspan="2">Mean (SD) IOP change and range With trypan blue</th><th colspan="2">Mean (SD) IOP change and range Without trypan blue</th></tr>
<tr><th>p value</th></tr>
<tr><td>24 hours</td><td>–1.77 (3.50), –8 to +4</td><td>0.708</td><td>–1.82 (4.79), –7 to +11</td><td>0.708</td></tr>
<tr><td>1 week</td><td>–1.36 (3.01), –7 to +3</td><td>0.850</td><td>–1.19 (2.14), –4 to +3</td><td>0.850</td></tr>
<tr><td>1 month</td><td>–1.63 (2.80), –6 to +3</td><td>0.934</td><td>–1.55 (2.02), –4 to +2</td><td>0.934</td></tr>
<tr><td>3 months</td><td>–2.00 (2.49), –6 to +2</td><td>0.863</td><td>–2.19 (1.83), –5 to +2</td><td>0.863</td></tr>
</table>
Note: IOP, intraocular pressure.
</td></tr>
</table>

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 소아 적용 사례

| 번호<br>구분 | 시험<br>(저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여<br>기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SCIE | Palsson 2015a (Ocul Immunol Inflamm) | 후향적 연구<br><br>스웨덴 | 만성 포도막염이 있는 어린이 환자<br><br>17명(21안) | 대조군 없음<br><br>시험군: 한쪽 눈 Visionblue (Trypan blue) 0.06% 1개/eye<br><br>17명(21안) | 1일 (단회) + 12개월 관찰 | · 목적: 만성 포도막염이 있는 어린이에서 수정체 유화술(백내장 수술), 1차 안구내 수정체 이식(삽입술), 평면부 유리체절제술(PPV)을 병용한 결과 평가 목적<br>· 방법:<br>- 2002년~2011년 사이 Eye clinic에서 백내장 수술과 평면부 유리체절제술(PPV)을 받은 만성 포도막염 어린이 17명(21안)의 의료차트에서 시력, 염증상태, 의학적 치료 및 합병증 데이터 수집<br><br>**<유효성>**<br>· 어린이의 76%가 소아 특발성 관절염을 앓고 있었음.<br>· 시력 중앙값: 수술 전 1.70 logMAR, 12개월 후 0.17 logMAR (시력이 좋아짐)<br><br>**<안전성>**<br>· 수술 후 녹내장 7안, 낭포황반부종 3안, 시축 혼탁 5안 발생하여 치료가 필요하였음<br><br>**<제출한 결론>**<br>· 포도막염이 있는 어린이에서 백내장 수술[수정체 유화술(백내장 수술), 1차 안구내 수정체 이식(삽입술)] 및 평면부 유리체절제술(PPV)을 결합하면 대부분은 양호한 시력과 안정적인 염증이 발생하지만 지금까지 이 기술은 유리체 병리가 있는 포도막염의 경우에만 적용되어야 함. |
| | ※ 대수시력은 logMAR(minimal angle of resolution)로 표시<br>- 양수 값은 시력의 감소,<br>- 음수 값은 1.0 이상의 좋은 시력을 의미<br>(예: 1.0 시력(시각 1°) logMAR 0<br>0.1 시력(시각 10°) logMAR 1.0) | | | | | |

- 기타 농도나 제품명이 확인되지 않는 등 신청 품목과 동일한 시험약을 사용하지는 않았으나 트리판블루를 사용한 경험에 대한 문헌 36편 제출

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 연구모집단 비교 : 보고된 문헌에서 가능한 경우, 환자의 성별과 연령을 평가함

  (성별) 수정체 전낭 시각화 효능이 성별에 영향을 받았다는 징후는 없음

  (연령) 유효성 연구에 보고된 평균 연령과 범위는 생후 12주 미만의 영아부터 88세까지 다양함. 모든 연구에서 치료 그룹별 평균 연령을 보고한 것은 아니며 모든 연구에서 연령 범위를 제공한 것도 아니기 때문에 환자 연령에 따른 유효성 평가는 제한적임

- 모든 연구의 유효성 결과 비교: 트리판블루의 수정체 전낭 시각화의 효과는 모든 연구에서 거의 100%에 가까운 시각화 성공률로 보고되는 등 발표된 문헌 전반에 걸쳐 입증되었음
- 하위집단에서의 유효성 결과 비교: 성별과 연령에 따른 시각화 결과는 일관적이며 신청품목이 수정체 전낭 조직을 성공적으로 착색한다는 것을 보여줌. 그룹 전반에 걸쳐 우수한 구조적 및 기능적 결과가 입증되었으며, 하위집단 간에는 임상적으로 유의미한 차이가 없었음

⇒ 제출된 전체 문헌(38건)에서 총 2,312안(소아 159안 포함)에 대한 트리판블루 사용경험이 확인됨

· 트리판블루를 사용하여 가시성의 문제로 백내장 수술이 성공적으로 완료되지 않은 사례는 보고되지 않았으며

· 트리판블루 사용으로 인한 이상반응 사례도 거의 보고되지 않음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시장 출시 후 경험(CTD 2.5의 5.16항 참고)

- 비전블루 0.06%는 D.O.R.C.(네덜란드 안과 연구센터(국제) B.V.)에서 제조하여 1999년부터 유럽을 포함한 전 세계에서 의료기기로 판매되고 있으며, 미국에서는 2004년 12월 16일 FDA로부터 수정체 전낭 착색을 통한 안과 수술 보조제로 처방약으로서 승인되었음. 현재까지 전 세계적으로 850만개 이상의 비전블루 0.06%가 유통되었으며, 전안부 안과 수술 시 시야확보 보조제로 사용할 경우 임상적 안전성과 효능이 입증되었음.
- 이 기간 동안 제품 사용과 관련된 부작용이나 불만 사항에 대한 보고는 D.O.R.C. International B.V.에 접수되지 않았음. 문헌과 본 문서에 설명된 바와 같이, 다른 안구 구조물에 의도치 않게 얼룩이 생길 수 있는 가능성 외에 비전블루 0.06% 사용과 관련된 부작용은 제품이 사용되는 수술 절차의 합병증일 가능성이 가장 높음.

※ 미국, 캐나다 연간 PSUR 정보(2022.12.31. 기준, 시판 후 누적 정보 포함)를 제출함

- 2022년 1년간 총 39만 개 이상 시판 (2015년 이후 배포된 주사기 수 기준 약 280만회 노출 예상)
- 해당 보고기간 동안 약물 관련성 있는 약물이상반응은 보고되지 않았고, 문헌 검색이나 Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database 자문을 통해 새로운 안전성 실마리 정보 확인되지 않았음. 보고기간 동안 전세계적으로 안전과 관련된 중요한 조치가 취해지지 않았음.
- 허가사항 내 관련 안전성 정보에 대한 변경이 이루어지지 않았음.
- 안전성/유익성 평가에 잠재적으로 영향을 미칠 만한 새로운 정보가 확인되지 않았음.

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 용법용량은 백내장 수술 시 안구 당 1일 1회(0.3 mg/0.5 mL), 적정농도는 0.06%로 확인됨
- 제출한 유효성 결론(CTD 2.5의 4.5항)

트리판블루는 중요한 생체염료로 잘 알려져 있음. 이 염료는 체내 조직을 선택적으로 착색함. 생체 내 및 시험관 내에서 살아있는 세포와 죽은 세포를 구별하는 표준으로 사용됨. 살아있는 세포는 착색되지 않고 죽은 세포만 착색이 되는 원리에 의해 수정체 전낭이 착색됨. 트리판블루 0.06%는 수정체 전낭 착색에 100% 효과적이며 수정체낭 원형절개수술을 완성하는 데 도움이 되는 것으로 밝혀졌음. 용량 범위 연구에 따르면 0.025%에서 0.3% 사이의 농도가 수정체 전낭 착색에 효과적인 것으로 나타났음. 효능을 뒷받침하기 위한 추가 정보는 필요하지 않음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 안전성 결론(CTD 2.5의 5.9항)

- 안전성 분석에 포함된 임상 연구와 관련된 간행물에서 제품 또는 활성 성분(트리판 블루)과 잠재적으로 연관된 심각한 부작용이나 사망 사례는 보고되지 않았음.
- 연령이나 인종을 포함한 인구 하위 그룹에 대한 차이는 보고되지 않았음.
- 장기적이거나 지연된 부작용은 보고되지 않았음. 이는 약물이 환자에게 잠깐 노출되고 사용 후 제거되기 때문에 당연한 결과일 수 있음.
- 전 세계적으로 850만 개 이상 배포된 시판 후 경험은 양호하며, 의약품과 관련된 부작용 보고는 보고된 바 없음.
- 염료를 씻어내지 않고 염료를 흡수할 수 있는 인공수정체를 삽입하거나 수정체 후낭이 파손된 경우 의도하지 않은 착색이 발생할 수 있음. 그러나 이는 세척으로 쉽게 교정·해결할 수 있으며 안전 문제로 이어지지 않음.
- 이 의약품은 제안된 용법으로 투여(사용)하면 안전함.

**<안전성 개요>**

- 임상시험은 실시하지 않았고, 참고문헌에 보고된 안전성 데이터 분석과 시판 후 경험을 바탕으로 종합적 안전성 평가 실시
- 전체 노출 범위
  - 기존 문헌검색 결과 제출한 백내장 수술 관련 15건의 문헌에서 총 296개 안구가 안전성 데이터에 포함됨.

- 2022년에 수행한 추가 문헌 검색에서 전안부 안과수술 관련 트리판블루를 사용한 총 31건의 문헌에서 총 2,016개 안구가 안전성 데이터에 포함됨.

**1) 사망**

- 트리판블루 투여 후 8년간의 추적 관찰 기간이 포함된 연구(NORM 1980)를 제외하고는 발표된 연구 중 사망자가 보고된 사례는 없음. 이 연구에서는 47명의 환자를 대상으로 트리판 블루 착색을 실시했음. 연구 시작 시 평균 연령은 70세였으며 8년 추적 관찰 당시 22명이 사망했고 1명은 주소지를 알 수 없는 곳으로 이민을 떠났음. 사망자 중 안구 문제나 트리판블루 사용과 관련된 사망자는 없는 것으로 알려졌음.

**2) 기타 심각한 부작용(SAE)**

- 기존 문헌 검색에서 보고된 심각한 부작용은 2건이었음. 이 두 가지 사례는 하이드로겔 인공수정체(IOL)의 영구 변색으로 인해 렌즈를 교체해야 하는 경우였음.(Werner, L 외. 수술 중 트리판 블루에 의한 하이드로겔 인공수정체의 영구적 청색 변색. J Cataract Refract Surg 2002; 28:1279-1286). 비수화(건조한 상태), 친수성 아크릴 인공수정체(IOL)가 이미 안구에 삽입되었거나 삽입될 예정인 경우, 염료가 인공수정체(IOL)에 흡수되어 얼룩이 생길 수 있으므로 신청한 사용상의 주의사항 중 1. 투여금기항에 반영하여 사용을 금지하고 있음.
- 최근의 문헌 검색에서 평가된 30개의 논문 중 단 1건에서만 비전블루와 이상반응 사이의 가능한 연관성을 설명했음[Bacsal 2006]. 아탈구(부분 탈구)를 동반한 외상 후 백내장의 경우, 비전블루가 임상적으로 명백하거나 명백하지 않은 영역의 구역 손실 부위를 통해 유리체강으로 들어간 것으로 나타났음. 염료는 4일 동안 유리체에 남아 독성을 일으켰음. 1개월 후 BCVA는 20/20이었고 상대 구심성 동공 결손은 해결되었음. 반복 검사 결과 광시성 A파 진폭은 정상, 광시성 B파 및 30Hz 플리커 진폭은 정상에 가까운 것으로 나타났음. 이상반응은 한 달 후에 해결되었음.
- 제출한 임상 참고문헌에서 "결론적으로 수정체 전낭 착색을 위한 염료의 사용은 백내장 수술에 낮은 농도와 짧은 노출 시간으로 사용하기에 비교적 안전하다. 그러나 복잡한 아탈구 백내장의 경우 염료가 유리체강으로 유출되는 것을 최소화하고 잠재적인 망막 독성을 예방하기 위해 최대한 주의를 기울여야 함"이라고 결론지었음. 사례 보고서에서는 유사한 사례에서 위험을 줄이기 위해 권장 사항을 제시하고 있음.
- 이러한 결과는 2022년에 수행된 최신 문헌 검색에 의해 뒷받침되며, 확인된 참고문헌에서 2016개의 안구에 대한 자세한 안전성 데이터를 제공하고 있음.

**3) 중도 탈락 및 기타 중대한 부작용**

- 백내장 수술 중 단 한 번의 노출로 치료가 이루어지므로 이상반응으로 인해 치료를 중단할 가능성은 없음. 보고된 유일한 이상반응은 의도하지 않은 착색이었음. 이러한 착색은 하이드로젤 인공수정체, 후낭 및 유리체 표면에 발생했음. IOL의 변색은 영구적인 것으로 보임. 수정체 후낭의 착색 또는 유리체 표면의 착색은 최대 1주일까지 지속되며 자연 호전됨.

**4) 일반적인 이상반응**

- 일반적인 이상반응은 없음. 의도치 않은 착색만 보고되었음. 수정체 후낭의 착색 또는 유리체 표면의 착색은 일반적으로 최대 1주일까지 지속되며 자연 호전됨.

**5) 실험실적 검사 결과**

- 보고된 비정상적인 실험실 소견(화학, 혈액학, 소변 검사)은 없음.

**6) 활력징후**

- 트리판 블루 투여 후 활력징후(vital signs)의 변화는 보고된 바 없음.

**7) 심전도 (ECG)**

- 이 약품의 평가에는 필요하지 않은 것으로 간주되어, 심전도 데이터에 대한 평가는 수행되지 않았음.

**8) 특별 안전 연구**

- 백내장 수술 중 전방을 트리판블루로 채운 후 안구의 안전성을 평가하기 위해 장기(8년) 연구가 수행되었음(NORM 1980). 연구 시작 당시 환자들의 평균 연령은 70세였음. 수정체 전낭에 트리판블루를 투여하여 백내장 적출술을 받은 환자 47명을 대상으로 수술 전 평가를 실시했음. 1명을 제외한 모든 환자(n=24)가 8년 후에도 생존해 있었음. 누락된 환자는 이사를 갔고 주소지를 남기지 않았음. 각막 두께, 경면현미경 검사(각막 내피세포 평가), 안압에는 큰 변화가 없었음. 시력은 13개 눈의 시력이 20/40 이상이었음. 나머지 환자들은 황반변성 또는 수술 전 질환으로 인해 시력이 손상되었음.

**9) 과다 투여 경험**

- 제출한 임상 참고문헌에서 과다 사용경험은 보고되지 않았으며, 과다 투여 가능성은 없음

**10) 기타 수술 중 또는 수술 후 합병증 관련**

- 수술 과정에서 잠재적 합병증/부작용이 발생할 수 있으나, 수술 과정상 피할 수 없는 부분이 포함되고 비전블루(트리판블루)의 사용과 직접적 관련성이 밝혀진 것은 없으며 비전블루(트리판블루) 사용에 의한 이상반응이라기보다는 수술적 절차에 의한 것으로 제시됨.

**6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)**

- 사용목적
  - 백내장 수술 시 수정체 전낭을 착색을 통해 가시화하여 수정체낭 원형절개술의 성공률을 높이고 수술 후 합병증을 예방하는 목적으로 사용됨
- 유익성 (유익한 효과)
  - 비전블루 0.06%의 장점은 수정체 전낭을 시각화할 필요성과 수정체낭 원형절개술을 완성할 필요성과 관련이 있음. 수정체낭 원형절개술을 완성하는 능력은 유리체 손실과 수정체 탈락의 위험을 감소시키는 것으로 나타났음
- 위해성 (바람직하지 않은 효과)
  - 문헌과 시판 후 경험, 비임상 데이터 및 제품 사용 방식은 모두 비전블루 0.06% 사용으로 인한 위험이 사실상 거의 존재하지 않는다는 것을 뒷받침하고 있음. 보고된 부작용은 주변 조직의 의도치 않은 착색 가능성 또는 시술(수술과정) 자체로 제한됨
- 따라서, 비전블루0.06% 사용으로 인한 새로운 위험은 없으며, 그 사용의 이득(benefit)이 사용의 위험보다 명백하게 높다고 할 수 있음

**6.6. 가교자료**

- 미제출함. 신청품목은 안과 수술 시 단회 사용하는 안내용 점안제에 해당하고 국소적용을 목적으로 사용되는 것으로 잔여량을 세척하므로 전신노출이 미미하고, 안전성 정보를 감안할 때 전신효과를 나타내지 않은 것으로 판단되어 가교자료 면제가능할 것으로 예상됨.

**6.7. 임상에 대한 심사자의견**

- 제출한 임상 문헌은 총 48건(총 안구수 2,312안)임. 이 중, 신청 농도(0.06%)가 기재되거나 VisionBlue라는 제품명이 기재된 문헌은 총 29건에 해당하나, 이 중, 제출자료 요건에 적합(SCIE 이상)하고 신청품목과 동일 농도(0.06%) 및 제품명이 확인되고 백내장 환자에 사용된 문헌은 11건임* 2004년 FDA 허가 당시 제출된 문헌 2건, 2022.4. 기준 신규 검색문헌 9건
  - 트리판블루 0.025% 이상에서 착색이 양호하였고(Yetik et al., 2002) 트리판블루 0.06% 사용 시 수정체 전낭의 기저막 염색이 가능하고 안전성에 큰 영향이 없다는 문헌이 3편 (① Singh et al., 2003, ② van Dooren et al., 2002,

③ de Waard et al., 2002) 확인됨. 3편의 임상시험에서 총 41명의 수정체 유화술 백내장 수술 환자에게 Visionblue가 투여됨

- 이 외, 다양한 수술법 연구시 Visionblue(트리판블루 0.06%)가 사용된 문헌이 6건, Visionblue(트리판블루 0.06%)의 안전성 관련 문헌이 2건(사례 보고 1건, 안압 평가 1건) 제출됨
  · Visionblue를 사용한 수술법 연구 문헌에서 착색제(트리판블루 0.06%) 사용으로 인한 안전성 우려사항은 보고되지 않았으며, 소절개 백내장 수술시 트리판블루 0.06% 사용이 안압에 미치는 영향은 없는 것으로 보고됨(Ziakas et al., 2009)
  · 다만, 30세 중국 여성에서 트리판블루 관련 망막 독성 사례가 1건 보고되었음(사례 보고). 이 환자는 수정체 유화술 후 망막 반응의 일시적 감소를 보였는데, 여기에는 다양한 병인이 있을 것으로 예측하였고, 0.06% 트리판블루의 2분 노출은 망막 독성을 유발하는 것으로 밝혀지지 않았으나 장기 노출(유리체에 4일 노출)은 독성을 나타낼 수 있을 것으로 보고함(Bascal et al., 2006)

- 안전성 및 유효성 관련
  - 트리판블루 0.06%의 백내장 수술시 염색을 통한 가시화 효과에 대한 직접적인 문헌은 제출되지 않았으나, 트리판블루가 세포 염색에 사용되고 있는 점과 백내장 수술시 트리판블루 0.06%를 사용한 문헌이 다수 확인되고 해당 문헌에서 가시화가 되지 않아 수술이 어려운 사례는 보고되지 않았던 점을 고려할 때 유효성은 인정 가능할 것으로 판단됨
  - 제출된 문헌에서 이상사례 보고는 매우 드물었고, 유럽에서 의료기기로 1999년, 미국에서 의약품으로 2004년 허가되어 현재까지 특이사항 없이 사용되는 점을 고려할 때 신청 용법·용량에서 내약성은 인정가능할 것으로 판단됨
- 신청 품목은 안과 수술 시 단회 사용한 안내용 점안제에 해당하고 국소적용을 목적으로 사용되는 것으로 잔여량을 세척하므로 전신노출이 미미하고 전신효과를 나타내지 않을 것으로 예상됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 의약품: 미국(2004년), 캐나다(2006년)
- 의료기기: 영국 및 EU 국가 27개국(1999년), EU 외 9개국

| 구분 | 제품명 | 업체 | 허가 |
|---|---|---|---|
| 미국 | VISIONBLUE®(trypan blue ophthalmic solution) 0.06%, for intraocular ophthalmic use | D.O.R.C International B.V. (제조), Dutch Ophthalmic, USA(판매) | 2004.12.16. (의약품) |
| 캐나다 | VISIONBLUE | Dutch Ophthalmic Research Center International B.V. | 2006.9.6. (의약품) |
| EU | VISIONBLUE | D.O.R.C., Dutch Ophthalmic Research Center (International) B.V. | 1999.9.2. (의료기기 Class Ⅱa) |

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 별도 미제출 (5) CTD 1.6을 미제출하였으며, CTD 1.1 목차에서 '국가필수의약품 등재 의약품으로 국내 허가된 유사제품이 없어 비교 검토대상 해당없음'으로 제출

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| 회사명 | ㈜제이앰코퍼레이션 | 허가일 | 2025.6.16. |
|---|---|---|---|
| 제품명 | 비전블루점안액 0.06%<br>(트리판블루) | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | V2.0, 2025.1.7. |
| 주성분 및 함량 | 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 트리판블루 0.3 mg | | |
| 효능·효과 | 백내장 수술 시 수정체 전낭 가시화(수정체 전낭을 염색해 안과 수술 보조제로 사용하는 염료) | | |

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 1. 수화젤(하이드로겔) 인공수정체의 영구적 변색<br>2. 아탈구를 동반한 백내장 수술 시 유리체강 유출 및 잠재적 망막 독성<br>3. 수정체 후낭 착색 및 유리체 표면 착색을 포함한 의도치 않은 착색 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 능동적 감시: 시판 후 조사 | 첨부문서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| ·해당사항 없음 | - | - |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 1. 임부 및 수유부<br>2. 소아 | - 일반적인 의약품 감시활동<br>- 능동적 감시: 시판 후 조사 | 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)