의약품 허가보고서

접수일자		2014.3.26.	접수번호 (접수일자)	20140056010
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국알콘(주)		
제 품 명		심브린자점안액		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		브린졸라미드 브리모니딘타르타르산염		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 1mL 중, 브린졸라미드(별규) 10.0mg, 브리모니딘타르타르산염(별규) 2mg * 첨가제 명칭 카보머974P, 염화나트륨, 만니톨, 프로필렌글리콜, 티록사폴, 붕산, 정제수, 벤잘코늄염화물, 수산화나트륨, 염산		
신청사항	효능효과	다음 질환의 안압 하강 : 개방각 녹내장, 고안압		
	용법용량	1회 1방울, 1일 2회 점안한다. 전신 부작용을 감소시키기 위하여 투여 후 2분 동안 비루관을 차단하거나 눈을 살짝 감는다. 다른 점안제와 병용하는 경우 적어도 5분 이상 간격으로 투여한다. 사용하기 전에 잘 흔들어서 사용한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.6.10.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		

국외 허가현황	없음		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	이은비, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 안충열, 오우용, 박인숙 (기시) 임종미, 송영미, 박인숙
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	황혜령, 우선욱, 김상봉

* 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

단독요법으로 안압감소가 불충분한 경우, 고안압증 또는 개방각 녹내장 환자의 상승된 안내압 감소

○ 용법·용량

1회 1방울, 1일 2회 점안한다. 전신 부작용을 감소시키기 위하여 투여 후 2분 동안 비루관을 차단하거나 눈을 살짝 감는다. 다른 점안제와 병용하는 경우 적어도 5분 이상 간격으로 투여한다. 사용하기 전에 잘 흔들어서 사용한다. 투약을 잊은 경우 다음 투약 계획에 따라 점안을 지속하되, 정해진 1회 점안량을 늘리지 않도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약의 구성성분 또는 설폰아마이드제에 과민반응 환자 2) MAO 억제제를 투여 받고 있는 환자 3) 노르아드레날린 전달에 영향을 주는 항우울제(삼환계항우울제, 미안세린 등)를 복용중인 환자 4) 중증 신부전환자 (CrCl < 30 mL/min) 5) 고염소산혈증환자 6) 신생아 및 2세 미만의 영아 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 중증의 심혈관계 환자 2) 불안정하거나 조절이 안 되는 심혈관계 환자 3) 우울증, 뇌부전이나 관상동맥부전, 레이노드현상, 기립저혈압, 폐쇄혈전혈관염을 가진 환자 4) 신부전 위험이 있는 환자

3. 이상반응

1) 이 약에 대한 하루 2회 투여 임상시험에서 가장 흔한 이상반응으로 안압저하와 안구 알레르기성반응이 약 6-7% 보고되었다. 이 약의 안전성프로파일은 각 성분의 프로파일과 비슷하고, 각 성분의 알려진 위험과 관련하여 추가적인 환자에 대한 위험은 없었다.

2) 다음 이상반응은 이 약의 1일 2회 투여 임상시험 중 보고된 것으로 다음과 같이 분류된다.: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000에서 1<1000), 또는 매우 드물게(<1/10,000). 각 빈도군에서 이상반응은 중등도가 낮아지는 순으로 나열하였다.

분류	**이상반응**
정신신경계 이상	흔하지 않음 : 불면증
신경계 이상	흔함 : 졸음, 미각이상
눈 이상	흔함 : 눈알레르기반응, 각막염, 눈 통증, 안구불쾌감, 시야흐림, 안구충혈 흔하지 않음 : 각막미란, 눈꺼풀염증, 각막 침착물, 결막이상(돌기), 눈부심, 눈꺼풀부종, 결막부종, 건성안, 안분비물, 눈물증가, 눈꺼풀홍반, 이물감, 눈의피로
귀 및 내이(內耳)이상	흔하지 않음 : 현기증
혈관 이상	흔하지 않음 : 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격 이상	흔하지 않음 : 인후건조, 코막힘, 비강건조, 후비루
소화기계 이상	흔함 : 구강건조 흔하지 않음 : 소화불량, 복부불편감, 구강감각이상
피부 및 피하 조직 이상	흔하지 않음 : 접촉성 피부염
일반 및 투여부위 이상	흔하지 않음 : 점안잔류

3) 이 약은 브린졸라미드와 브리모니딘타르타르산염을 함유하고 있다. 추가적인 이상반응은 이 약의 임상시험 중 관찰되지는 않았으나 각 단일성분을 사용하는 것과 관련하여 이상반응이 나타날 수 있다. 점안 후 미각이상 (쓴맛 또는 이상한 맛)은 이 약과 관련하여 가장 흔한 전신이상반응이었다(3.4%). 이 것은 비루관을 통하여 점안액이 흘러간 것으로 보이여, 이는 이 약의 브린졸라미드의 영향인 것으로 보인다. 점안 후 비루관을 차단하거나 눈을 살짝감고 있는 것이 이를 줄일 수 있는 방법이다.

4) 이 약에 함유된 브린졸라미드는 설폰아마이드제로서 탄산탈수소효소 저해제이다. 소화기계, 신경계, 혈액학적, 신장 및 대사 영향은 전신 탄산탈수소효소저해제와 관련있다. 경구 탄산탈수소효소 저해제와 같은 종류의 이상반응이 국소에 투여했을 때 나타날 수 있다.

5) 이 약에 함유된 브리모니딘 성분과 주로 관련된 이상반응은 안구 알레르기타입반응발전, 피로 및/또는 졸음, 구강건조이다. 브리모니딘의 사용은 적은 혈압하강과 관련되어있다. 이 약을 투여받은 일부환자에서 브리모니딘 단일제를 사용한 환자와 비슷한 정도로 혈압이 떨

어지는 것을 경험하였다.

5. 일반적 주의
1) 이 약은 좁은앞방각녹내장 환자에 대하여 연구된 바 없다. 따라서 이들 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

2) 브린졸라미드의 보상성 각막환자(특히, 각막내피세포 수가 적은)에 대한 각막내피 기능에 대한 영향은 연구되지 않았다. 특히 콘택트렌즈를 착용한 환자에 대하여 연구되지 않았고 탄산탈수효소저해제는 각막의 습윤에 영향을 줄 수 있고 콘택트렌즈 착용은 각막에 대한 이 위험을 증가시킬 수 있으므로 콘택트렌즈를 착용하는 환자에 대하여 브린졸라미드를 사용하는 경우 면밀한 관찰이 필요하다. 당뇨나 각막영양장애환자와 같은 보상성각막환자에는 면밀한 관찰이 필요하다.

3) 이 약에 함유된 브린졸라미드는 탄산탈수효소에 대한 설폰아마이드 저해제로 국소로 투여하더라도 전신으로 흡수될 수 있다. 설폰아마이드로 인한 부작용이 국소투여로도 나타날 수 있다. 심각한 부작용의 신호 또는 과민반응이 나타나면 이 약의 사용을 중단해야한다.

4) 이 약은 간부전 환자에 대하여 연구된바 없다. 따라서 간부전 환자에 대한 투여는 권장하지 않는다.

5) 이 약에 함유된 벤잘코늄염화물은 눈에 대한 자극과 렌즈의 착색을 일으킬 수 있다. 소프트 콘택트렌즈와의 접촉을 피해야 한다. 이 약을 투여하는 경우, 콘택트렌즈를 제거하고 투여한 뒤 적어도 15분 후 렌즈를 다시 착용한다.

6) 벤잘코늄염화물은 점상각막염, 궤양성각막염의 원인으로 보고되었다. 따라서 자주 지속적으로 사용하는 경우 면밀한 관찰이 필요하다.

7) 이 약으로 인한 일시적으로 흐릿한 시야 또는 다른 시야교란은 운전 및 기계조작능력에 영향을 줄 수 있다. 만약 투여 후 흐릿한 시야가 나타나면 시야가 깨끗해 질 때까지 기다린 후 기계조작을 한다. 이 약에 함유된 브리모니딘은 운전 또는 기계조작능력을 저하시키는 피로 및/또는 졸음을 일으킬 수 있다.

6. 상호작용
이 약과 특정약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.

1) 특정약물과의 상호작용은 연구되지 않았으나, 중추신경 저해제(알코올, 바르비탈류, 아편류, 안정제, 마취제)에 대한 상가적인 영향을 고려해야한다.

2) 이 약을 점안한 후 순환카테콜아민의 농도에 관한 자료는 없으나 순환아민의 대사와 흡수에 영향을 미칠 수 있는 삼환계 항우울제, 클로르프로마진, 메틸페니데이트, 레세르핀을 복용중인 환자에 투여 시 주의하여야 한다.

3) 브리모니딘 타르타르산염 같은 알파 아드레날린 효능제군은 맥박과 혈압을 떨어뜨릴 수 있다. 이 약 투여 후 일부환자에서 혈압이 소폭 낮아지는 것이 관찰되었다. 항고혈압약물 및/또는 강심배당체를 함께 투여하는 경우 주의가 필요하다.

4) 제형과 관계없이 전신작용을 하는 아드레날린 수용체 효능제 또는 길항제(이소프레날린, 프라조신)를 병용투여하는 경우 처음 사용하거나 용량을 변경할 때는 주의해야 한다.

5) 이 약의 투여 후 적은 혈압하강이 일부 환자에서 관찰되었다. 항고혈압제 및/또는 강심배당체와 병용투여하는 경우 주의가 필요하다.

6) 삼환계 항우울제를 투여받는 환자에게 이 약을 투여하면 안압저하 반응이 둔해질 수 있으므로 주의한다.

7) 이 약에 함유된 브린졸라미드는 탄산탈수효소저해제로서 국소에 투여하더라도 전신 흡수될 수 있다. 경구 탄산탈수효소저해제에 대하여 산염기평형이상이 보고되었다. 이 약을 투여하는 경우 상가작용이 있을 수 있으므로 주의한다.또한 경구 탄산탈수효소저해제와 국소 브린졸라미드를 투여받는 환자에게 알려진 탄산탈수효소저해제의 부작용이 상승될 수 있다. 이 약과 경구탄산탈수효소저해제의 병용투여는 권장되지 않는다.

8) 살리실레트(예, 아스피린)와의 병용투여는 특히 고용량요법(하루 1mg 이상)을 받는 환자에게는 살리실레이트의 효과저하, 중추신경계독성, 대사성산증 및 다른 부작용을 일으킬 수 있어 권장되지 않는다.

9) CYP3A4(주 대사효소), CYP2A6, CYP2CB, CYP2C9은 브린졸라미드의 대사에 관여하는 효소이다. CYP3A4 억제제(케토코나졸, 이트라코나졸, 클로트리마졸, 리토나비르, 트롤렌도마이신)는 브린졸라미드의 대사를 억제할 수 있다. CYP3A4 억제제를 병용하는 경우는 주의해서 투여한다. 그러나 신배설이 주 경로이므로 브린졸라미드가 축적될 가능성은 없다. 브린졸라미드는 Cytochrome P450 이소자임은 아니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임부투여에 대한 자료는 없거나 제한적이다. 브린졸라미드는 전신투여시 랫트에는 최기형성이 있었으나 토끼에는 없었다. 경구 브린졸라미드에 대한 동물연구에서 직접적인 생식독성의 영향은 나타나지 않았다. 동물실험에서 브리모니딘은 제한된 양이 태반을 통과하였고 태아의 순환에 들어갔다. 이 약은 임부 또는 임신가능성이 있는 여성에게는 권장

되지 않는다.

2) 이 약의 국소투여가 모유로 분비 되는지 여부는 알려지지 않았다. 동물에 대한 약물동력학/독성자료에 따르면 브린졸라미드 경구투여는 적은양이 모유로 분비되었다. 경구 브리모니딘은 모유로 분비된다. 따라서 수유부에게는 이 약을 투여해서는 안된다.

3) 비임상자료에 따르면 브린졸라미드 또는 브리모니딘은 수태에 영향이 없는 것으로 나타났다. 이 약을 안구에 국소적용한 사람의 수태능에 대한 연구는 없다.

8. 소아에 대한 투여
2-17세 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 효과는 확립되지 않았다. 따라서 이들 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
경구 탄산탈수효소저해제는 노인환자에 대하여 정신적 각성도 및/또는 신체적 조정능력을 저하시킬 수 있다. 이 약은 국소투여제제이나 전신으로 흡수되어 이러한 부작용이 나타날 수 있으므로 주의한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 경구 과량투여시 치료는 보조요법과 대증치료를 포함한다(기도확보 필요).

2) 이 약의 브린졸라미드 성분으로 인해 전해질 불균형, 산혈증, 신경계에 영향이 나타날 수 있다. 따라서, 혈청 전해질 농도(특히 칼륨)와 혈액의 pH를 관찰해야 한다.

3) 이 약의 브리모니딘성분에 대하여 성인에 매우 제한적인 우발적인 경구복용 사례가 있다. 보고당시 이상반응은 저혈압이었다. 혈압강하 이후 반동성 고혈압이 보고되었다. 경구 과량투여시 치료는 보조요법과 대증요법을 포함한다(기도확보 필요).

4) 다른 알파-2-효능제의 경구 과량투여시 저혈압, 무력감, 구토, 기면상태, 진정, 서맥, 부정맥, 축동, 호흡억제, 근력저하, 저체온증, 발작과 같은 증상의 원인이 된다는 보고가 있다.

5) 이 약에 함유된 브리모니딘성분에 대하여 부주의로 소아가 복용한 사례가 보고된바 있다. 중추신경계저하, 전형적인 일시적 혼수 또는 의식저하, 졸음, 최면, 근육긴장저하, 서맥, 저체온증, 창백, 호흡저하, 무호흡을 경험하였고 중환자실 입원이(필요시 삽관) 필요하였다. 모든 환자는 6-24시간 내 회복되었다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 점안용으로만 사용한다.
2) 용기의 끝과 내용물이 오염되는 것을 막기 위하여 용기 끝이 눈꺼풀, 눈주위 또는 다른 표면에 닿지 않도록 주의한다. 사용하지 않을 때에는 뚜껑을 잘 닫아 보관한다.

12. 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.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(30℃ 이하) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조, 제42조 제4항 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 나목 규정에 의한 재심사 대상 의약품임.
   - 재심사 기간 : 2015.6.9. ~ 2021.06.08.
   - 재심사 신청기간 : 2021.06.9. ~ 2021.09.08.

2. 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시 제2013-251호, 2013.12.20.)을 준수할 것.

3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

4. 이 의약품은 등재의약품 '알파간피점안액0.15%(브리모니딘타르타르산염)'에 관한 특허번호 제0757656호에 관한 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계 확인서'에 근거하여 허가된 의약품임
   - 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음
   - 또한 쟁송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결이 있는 경우 그 사실을 지체 없이 우리 처에 통보할 것
   - 만일, 정당한 사유 없이 상기 2의 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

1.4 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품),
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																비고
	1	2																3				4						5			6		7	8	
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)														
제출자료 3. 새로운조성	○	※	※	×	○	○	○	△	×	△	△	○	○	○	△	×		×	×	○	×	○̇	△	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×		×	×	○	×	×1)	○	×	×	×	×	×2)	○	×	○	×	○	○	
면제사유	1) 단회투여독성시험(6주 반복투여독성시험으로 갈음) 2) 효력시험은 기허가 단일제의 효능효과 범위내에서 신청하여 면제 가능																																

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 가. 원료의약품에 관한 자료
  4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
  5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
  6) 시험성적에 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
3. 안정성에 관한 자료
 나. 완제의약품에 관한 자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 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]

- 본 신청품목은 기허가 단일제 점안제인 아좁트점안액(브린졸라미드 1%)와 한국알콘주석산브리모니딘 2% 점안액을 동일한 농도로 제제화한 고정용량 복합제임. 각 단일제 모두 개방각 녹내장 및 고안압증의 적응증으로 허가되어 있으며, 본 신청 복합제 또한 동일한 용법용량(1일 2회, 1회 1방울) 및 적응증으로 신청함
- 무작위배정, 이중맹검으로 실시한 임상시험을 통해 각 단일제 보다 복합제 병용 시 안압 변화량 및 18mmHg 미만의 값으로 안압을 유지하는 환자비율이 통계적으로 우월하였음
- 임상시험에서 관찰된 이상반응이 기존 단일제에서 보고된 것 외 추가로 발견되거나, 증상이 악화되는 사항은 없었음. 복합제의 전반적인 내약성은 양호하였으며 점안제 투여에도 전신노출이 관찰되었으나, 이는 각 단일제로 단독 투여 대비 노출량이 임상적으로 유의할 수준으로 증가시키지는 않는 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기존 안압 강하 효과를 갖는 두 성분의 점안제를 고정용량 복합제로 개발하였음. 두 성분 모두 녹내장 및 안압감소 효능을 가지고 있으며, 본 신청제품인 고정용량 복합제를 단독 요법으로 투여하였을 때, 개별 약제보다 우월한 안압감소 효과 나타냄

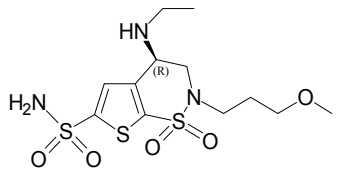
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

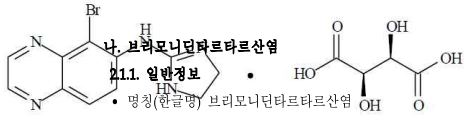
2.1. 원료의약품(Drug substance)

가. 브린졸라미드

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 브린졸라미드
- 일반명 Brinzolamide
- 분자식 $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$
- 구조식





나. 브리모니딘타르타르산염

2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 브리모니딘타르타르산염
- 일반명 Brimonidine Tartrate
- 분자식 $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$
- 구조식

■ 성상 2.2. 완제의약품(Drug product) 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

2.1. 완제의약품 시험항목

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차 ■ 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. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존	25℃/40% RH	LDPE(병), LDPE(주입구), PP(뚜껑)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 신청사항(기밀용기, 30℃이하 보관, 제조일로부터 24개월) 인정가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/mL) Brinz/Brim	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	토끼♂,♀	양안점안 1방울 TID	6주	Untreated control 0/0 10/1.5 20/2 0/2	Yes	TDOC-0010074
	토끼♂,♀	양안점안 1방울 TID	3개월	Untreated control 0/0 10/2 20/2 0/2	Yes	TDOC-0011992
	토끼♂,♀	양안점안 1방울 TID	9개월	Untreated control 0/0 10/2 20/2 0/2	Yes	TDOC-0013267

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 안점막자극 시험은 실시되지 않았으나, 반복투여 독성시험 시 점안 투여를 통해 각막 등 안구에 대한 검사를 병행하였으므로 갈음
- 브리모니딘 단일제 또는 임상시험에서 관찰되지 않은 특이적인 독성은 관찰되지 않았음
- 브린졸라미드 단일제 군에 대한 독성은 브린졸라미드 허가 신청 당시(아졉트 점안액) 토끼 및 원숭이에서 실

시한 안구 투여 독성 시험자료를 통해 충분히 관찰되었음. 점안 투여 시 토끼에서 각막 두께 감소 외에는 유의한 전신 및 안구 독성이 관찰되지 않았음(토끼 투여 용량은 2%, 4% 투약). 이에 복합제 투여군과 비교 시 개별성분 대비 독성이 증가되지 않았음. 복합제에서 나타난 전신작용(진정, 발기, 혈당 증가)은 브리모니딘에 의한 것으로 단일제와 유사한 독성 양상을 나타냄

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험은 기존 단일제와 동일 효능군에 해당하여 제출면제됨
- 안전성약리시험 또한 제출면제되나, 단일제 허가당시 hERG assay를 실시하지 않아 해당 복합제를 사용한 hERG assay 자료 제출함
- ADME에 대한 평가는 토끼 국소 안구 시험에서 얻은 TK 자료 이용

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(μg/mL) Brinz/Brim	시험결과	G L P 여부	study #
순환기계	in vitro (HERG assay)	HK293 cell	-	0/0 0.3/0.1 1/0.3 3/1 3/0	각 처치군간 유의한 차이는 관찰되지 않음	Yes	TDOC-0010263

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 토끼 Briz/Brim을 점안 투여하였을 때 전신노출은 관찰되었으나, 복합제 투여로 인한 각 단일제의 전신노출의 영향은 변화되지 않았음

5.4. 약리에 대한 심사자의견

- 복합제로 인한 전신노출 및 hERG assay결과는 단일제와 유사하게 나타남

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건(1상 1건, 2상 2건, 3상 4건)
  - 1상시험으로 건강한 시험대상자에서 전신노출에 대한 상호작용 관찰
  - 2상시험에서 Proof of Concept 및 안구불편감을 비교
  - 3상시험에서 TID, BID로 유효성을 관찰하고, BID에서의 추가 안전성 관찰
- 신청 용법용량(BID)에서 효능효과를 입증하는 핵심 임상시험은 040, 041 study임

※TID는 미국허가신청을 위해 신청한 자료로 미국허가는 TID로 허가 받았음

6.2. 생물약제학시험

- 시판 계획 제제는 C-10-033, C-10-039, C-11-02, C-10-010에서 수행되었음
- 핵심임상시험(Pivotal study, C-10-040)에서 사용된 의약품과 시판제품과의 동일여부 확인 (로트 번호는 010, 038, 002, 033, 039 동일함)

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

- 약동학 시험(C-10-010)에서 점안 투여 시 전신노출은 관찰되었으나, 그 양은 미미하였음. 각 단일제 대비 복합제 투여 시 유의한 RBC 포화 또는 노출변화는 나타나지 않았으며, 축적 또한 관찰되지 않았음.
  아울러, BID와 TID간의 유의한 전신노출의 차이는 미미하였음

6.4. 유효성・안전성시험

- [C-09-038] 개방각 녹내장 및/또는 고안압증이 있는 환자에서 Brinz/Brim 고정 복합 점안 현탁액의 안전성 및 IOP-강하 유효성
- [C-11-002] 개방각 녹내장 또는 고안압증이 있는 환자에서 Brinzolamide 1% / Brimonidine Tartrate 0.2% 고정 복합 점안 현탁액, Brinzolamide 1% 점안 현탁액 및 Brimonidine Tartrate 0.2% 점안액의 기술적 편안함 시험
- [C-10-033] Brinz 1% 및 Brime 0.2%와 비교하여 고정 복합제 Brinz%/ Brim 0.2%의 3개월 유효성 및 안전성 시험
- [C-10-039] Brinz 1% 및 Brim 0.2%와 비교하여 고정 복합제 Brinz%/ Brim 0.2%의 3개월 유효성 및 안전성 및 3개월 추가 안전성 시험시험
- [C-10-040] 개방각 녹내장 또는 고안압증이 있는 환자에서 Brinz 10 mg/mL 점안 현탁액 및 Brim 2 mg/mL 점안액과 비교하여 Brinz10 mg/mL/Brim 2 mg/mL 고정 복합 점안 현탁액의 안전성 및 IOP-강하 유효성
- [C-10-041] 개방각 녹내장 또는 고안압증이 있는 환자에서 Brinzolamide 10 mg/mL 점안 현탁액 + Brimonidine 2 mg/mL 점안액과 비교하여 Brinzolamide 10 mg/mL/Brimonidine 2 mg/mL 점안 현탁액의 유효성 및 안전성

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- Brinz/Brim 안전성 프로파일은 개별 성분들과 유사하였으며, 개별 성분들의 알려진 위험에 비해 환자에게 추가적인 위험을 야기하지 않았음
- Brinz/Brim의 IOP-강하 유효성은 개개의 성분 단독보다 우월하고, 병용하여 투여한 개별 성분들보다 비열등하였음