의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.06.30.	접수번호	20150114053
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국알콘(주)		
제 품 명		이즈바점안액0.003%(트라보프로스트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트라보프로스트[DMF등록번호:20121108-208-I-101-01]		
제조/수입 품목		수입의약품		
제형/함량		이 약 1mL 중 트라보프로스트 0.03밀리그램		
신청 사항	효능효과	다음 질환에서의 안압감소 : 개방각 녹내장, 고안압증		
	용법용량	성인(고령자포함): 1회 1방울, 1일 1회 해당하는 눈에 투여한다. 저녁에 투여하는 경우 최적의 효과를 얻을 수 있다. 점안 후 비루를 막거나 눈을 살짝 감도록 한다. 이로서 점안제의 전신 흡수를 감소시켜 전신적인 부작용을 줄인다. 이 약과 함께 다른 점안제를 병용투여할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다. 1회 용량을 빠뜨렸더라도 계획된대로 다음 회 투약을 하여 치료를 지속하여야 한다. 용량은 매일 1방울을 초과하여서는 안된다. 다른 녹내장 점안제에서 이 약으로 바꿀 경우 본 약제는 다른 약제의 투여를 중단한 다음날 투여한다. 소아 및 청소년 : 18세 미만의 소아 및 청소년에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 간/신장애 환자 : 트라보프로스트 30 ug/mL는 간장애 또는 신장애 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 그러나, 트라보프로스트 40 ug/mL는 경증 내지 중증의 간장애 환자 및 경증 내지 중증의 신장애(크레아티닌 청소율이 14 mL/		

		분 정도로 낮은) 환자를 대상으로 연구되었다. 이들 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않았다. 그러므로, 주성분의 농도가 더 낮은 제제에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않을 것으로 예상된다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.07.11.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 유럽 2014. 2. 20 승인		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 고용석, 최영주
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 오우용, 김정미 (기시) 임종미, 홍정희, 김정미
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	박정선, 김근호, 우선욱, 김명호

* 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**

다음 질환에서의 안압감소 : 개방각 녹내장, 고안압증

○ **용법·용량**

성인(고령자포함) 1회 1방울, 1일 1회 해당 눈에 투여한다. 저녁에 투여하는 경우 최적의 효과를 얻을 수 있다. 전신흡수를 감소시켜 전신적인 부작용을 줄이기 위해, 점안 후 비루관을 막거나 눈을 살짝 감도록 한다. 이 약과 함께 다른 점안제를 병용투여할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다. 1회 용량을 빠뜨렸더라도 계획된대로 다음 회 투약을 하여 치료를 지속하여야 한다. 용량은 매일 1방울을 초과하여서는 안된다. 다른 녹내장 점안제에서 이 약으로 바꿀 경우 투여를 중단한 다음날 투여한다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고 1) 눈의 색 변화: 트라보프로스트는 멜라닌 세포의 멜라닌소체(색소 과립)의 증가에 의해 눈의 색깔을 점차적으로 변화시킬 수 있다. 치료를 시작하기 전에 환자에게 눈 색깔이 영구적으로 변할 수도 있다는 사실을 알려주어야 한다. 편측성 치료시 영구적인 홍채 이색증이 생길 수도 있다. 멜라닌세포에 대한 장기간 영향 및 그로 인한 결과에 대해서는 알려진 바 없다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월에서 수년까지 자각하지 못할 수도 있다. 눈 색깔의 변화는 주로 혼합색깔 홍채 (즉, 청색-갈색, 회색-갈색, 황색-갈색 또는 녹색-갈색) 환자에서 나타났으나 갈색 눈에서도 관찰된 바 있다. 전형적으로 동공주위의 갈색색소는 말초쪽으로 동심원으로 퍼져나가지만, 전체 홍채 또는 일부분이 더욱 갈색이 될 수 있다. 치료를 중단 한 후 갈색 홍채 색소의 증가는 더 이상 일어나지 않았다. 2) 안구주위 및 눈꺼풀 변화: 대조 임상시험에서, 트라보프로스트 투여와 관련된 안구주위 및/또는 눈꺼풀 피부가 거무스름해지는 증상이 환자의 0.2%에서 보고되었다. 눈꺼풀 고랑의 심화를 포함하여 안구주위 및 눈꺼풀 변화는 프로스타글란딘 유사체 투여 시 관찰

되었다.

3) 트라보프로스트는 속눈썹을 변화시킬 수 있다. 이 변화는 임상시험에 참여한 절반의 환자에게서 나타났으며 길이, 두께, 색소, 수가 증가하였다. 속눈썹변화의 기전은 밝혀지지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 트라보프로스트 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자

2) 임부 또는 임신 계획이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 염증성, 신생혈관, 폐쇄각 녹내장, 좁은앞방각 혹은 선천성 녹내장에 대해 연구된 바 없으며, 갑상선 안질환, 가성수정체 환자의 개방각 녹내장, 색소성 혹은 가박탈성(pseudoexfoliative) 녹내장에 대한 연구경험은 한정되어 있다.

2) 이 약을 무수정체증 환자, 후방의 수정체낭 혹은 전방의 수정체가 손상된 가성 수정체증 환자, 또는 낭포성 황반 부종에 대해 알려진 위험인자가 있는 환자에게는 주의하여 투여하도록 한다.

3) 홍채염 혹은 포도막염에 대한 병력이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여하도록 한다.

4) 신장애 및 간장애 환자

4. 이상반응

이 약을 3개월간 단독투여한 임상시험(N = 442)에서 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 환자의 약 12%에서 보고된 안구충혈(눈 또는 결막)이었다.

다음의 이상반응은 이 약 단독요법과 관련 있는 것으로 평가되었고, 빈도는 다음 기준에 의해 정의되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 에서 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000 에서 <1/1,000) 및 매우 드물게(<1/10,000). 각각의 빈도 그룹 내에서 이상약물반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타낸다.

표 1: 트라보프로스트 30 μg/mL

기관	**이상반응**
안과계	매우 흔하게: 안구 충혈 흔하게: 안구 건조, 눈의 가려움, 눈불편감 흔하지 않게: 점모양 각막염, 전방 염증, 안검염(눈꺼풀의 염증), 안구 통증, 눈부심, 시각 장애, 시야흐림, 결막염, 눈꺼풀 부종, 안검연의 각질화, 눈분비물, 눈밑 다크서클, 속눈썹 성장, 속눈썹이 두께증가
피부 및 피하조직계	흔하지 않게: 가려움증, 발진

다음은 트라보프로스트 40 μg/mL 점안액의 임상시험에서 다음과 같은 이상약물반응이 보고되었으며, 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다.: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000) 및 매우 드물게 (<1/10,000). 각각의 빈도 그룹 내에서, 이상약물반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타낸다.

기관	이상반응
감염	드물게: 단순포진, 헤르페스 각막염
면역계	흔하지 않게: 과민반응, 계절성알러지
신경계	흔하지 않게: 두통, 어지러움, 시야손상 드물게: 미각이상
안과계	매우 흔하게: 안구 충혈 흔하게: 홍채 과색소침착증, 안구 통증, 눈불편감, 안구건조, 눈의 가려움, 눈 자극 흔하지 않게: 각막 미란, 포도막염, 홍채염, 전방 염증, 각막염, 점모양 각막염, 눈부심, 눈 분비물, 안검염, 안검홍반, 안와 주위 부종, 안검가려움, 시력감소, 시야흐림, 눈물분비 증가, 결막염, 눈꺼풀겉말림, 백내장, 안검연의 각질화, 속눈썹 성장, 속눈썹 변색, 안정피로 드물게: 홍채섬모체염, 눈의 염증, 광시증, 안검 습진, 각막부종, 달무리 보임, 결막소포, 안구감각 저하, 마이봄선염, 전방 색소침착, 산동, 눈꺼풀 두께증가
심장계	흔하지않게 : 심계항진 드물게: 불규칙적인 심박 수, 심박수 감소,
혈관계	흔하지않게 : 이완기 혈압 감소, 수축기 혈압 증가, 저혈압, 고혈압
호흡기계	흔하지않게: 호흡곤란, 천식, 비충혈, 인두 자극 드물게: 호흡이상, 입인두통, 기침, 발성곤란
소화기계	드물게: 재활성화된 소화궤양, 위장관 이상, 변비, 구강건조
피부 및 피하조직계	흔하지않게: 피부과다색소침착(안와주위), 피부변색, 머릿결 이상, 다모증 드물게: 알러지성피부염, 접촉성피부염, 홍반, 발진, 모발색깔 변화, 눈썹탈락증
근골격계	드물게: 근골격통증
전신 및 투여부위 상태	드물게: 무기력

5. 일반적 주의

1) 국소 점안제의 다회 투여와 관련하여 세균성 각막염이 보고된 예가 있으나 이것은 대부분 안구 상피 표면의 손상이나 각막 질환을 갖고 있는 환자들의 부주의로 용기가 오염된 것이었다. 이 약의 용기 끝이나 그 주변은 안감염을 유발하는 것으로 알려진 세균에

의해 오염될 수 있으므로 눈에 닿지 않도록 한다. 오염된 약물의 투여로 눈의 심각한 손상이나 시력 손실이 발생할 수 있다.

2) 홍채 색소의 변화는 녹색-갈색, 청색/회색-갈색, 황색-갈색 홍채를 가진 환자에서 특히 두드러지게 나타날 수 있다. (경고 참조) 국소적인 갈색 색소 침착은 동공주위에서부터 말초쪽으로 동심원으로 퍼져 나가지만, 홍채 전체 또는 일부분이 더욱 갈색으로 변할 수도 있다. 갈색 색소의 증가에 대한 추가 정보가 밝혀지기 전까지는 임상 상태에 따라서 환자에 대한 정기적인 검사를 실시하여야 하며, 색소 침착의 증가가 확인되면 치료를 중단할 수도 있다. 임상시험에서 약물 투여를 중단하면 홍채의 갈색화는 더 이상 일어나지 않으나 이미 일어난 색깔의 변화는 영구적일 수도 있다. 홍채의 모반 또는 작락반은 약물에 의해 영향을 받지 않는다.

3) 이 약은 렌즈를 착용하지 않은 상태에서 점적하여야 하며, 점적하고 15분이상 지난 후에 다시 착용할 수 있다.

4) 프로스타글란딘 F2α 계열약물로 치료하는 동안 황반부종(포상의 것 포함)이 나타났다는 보고가 있다. 이들은 주로 무수정체증 환자, 가성무수정체증 환자와 황반부종에 대해 알려진 위험인자를 가진 환자에서 나타났다.

5) 눈의 외상: 감염, 수술 등이 있을 경우에 환자들은 즉시 다회 투여용 약물 용기를 계속 사용할 것인지 의사에게 문의하여야 한다.

6) 안감염, 특히 결막염과 안검 반응이 나타나면, 환자들은 즉시 의사와 상담해야 한다

7) 맥락막 박리, 눈의 저안압 및 망막 박리, 시력감퇴가 문헌에 보고되었다.

8) 이 약은 피부 자극을 유발할 수 있는 프로필렌글리콜을 함유한다.

9) 이 약은 피부 반응을 유발할 수 있는 폴리옥시에틸렌 수소화피바자유 40을 함유한다.

10) 동물시험결과(토끼) 이 약은 피부를 통해 흡수될 수 있으므로, 피부접촉은 피하며, 특히 임산부 또는 임신을 시도 중인 여성은 병안의 내용물에 직접 노출되지 않도록 적절히 주의해야 한다. 병안의 내용물이 피부의 상당한 부분에 접촉하는 예상 밖의 사건이 발생하는 경우, 즉시 노출 부위를 철저하게 세척한다.

11) 일시적으로 흐린 시야 혹은 다른 시력 장애가 운전이나 기계 사용 능력에 영향을 줄 수 있다. 만약 점적 후에 흐린 시야가 나타난다면, 환자들은 운전 혹은 기계를 사용하기 전에 시야가 선명해질 때까지 반드시 기다려야 한다.

6. 상호작용

이 약과 특정약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 이루어지지 않았으나, 프로스타글란딘 F2α 유사약물로 단기간 실시한 임상시험에서 안압강하 작용은 베타 아드레날린성 길항제(timolol), 아드레날린 작용제(dipivephrin), 탄산탈수소효소 억제제(acetazolamide) 병용으로 상승하며 콜린성 작용제 (pilocarpine)에 의해 부분적으로 상승한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 랫드, 마우스 및 토끼에게 전신 투여한 생식 독성 연구가 실시되었다. 이 연구에서는 초기 배자사망, 착상후 손실, 태자독성 등 자궁에서의 FP 수용체 효능제 활성과 관련된 소견이 관찰되었다. 임신한 랫드에게 기관형성 기간 동안 임상 용량의 200배를 초과하는 용량으로 트라보프로스트를 전신 투여했을 때 기형의 발생률이 증가하였다. ^{3}H-트라보프로스트를 투여한 임신한 랫드의 양수 및 태자 조직에서 낮은 수준의 방사성활성이 측정되었다. 생식 및 발달 연구에서는 랫드와 마우스가 임상적 노출(최대 25 pg/mL)의 1.2-6배(각각 혈장 농도 180 pg/mL 및 30 pg/mL)의 약물에 노출되었을 때태아 손실에 대한 강력한 영향이 높은 발생률로 나타났다.
2) 임신한 여성을 대상으로 한 생식・발생독성시험은 실시된 바 없으며 이 약이 임신에 영향을 미칠 가능성도 있으므로, 임부 및 임신 계획이 있는 여성에게서는 사용하지 않도록 한다.
3) 점안제로 투여된 트라보프로스트가 사람 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 동물실험에서 트라보프로스트 및 그 대사체가 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 수유부에서 트라보프로스트 투여는 권장되지 않는다.
4) 트라보프로스트가 사람 생식능력에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 동물 실험에서 사람 눈에 대한 최대 권장 용량의 250배 이상의 용량 투여 시 생식능력에 대한 트라보프로스트의 영향은 없는 것으로 나타났다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서의 안정성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.

9. 과량투여

국소 과량투여는 독성을 유발하거나 관련될 가능성이 없다. 트라보프로스트의 국소 과량투여 시 미온수로 눈을 씻어낼 수 있다. 경구 섭취가 의심되는 경우 대증요법 및 보조요법을 사용한다.

10. 적용상의 주의사항

1) 처음에 이 약을 사용하기 직전에 보호용 비닐을 제거해야 한다. 뚜껑을 열은 후 느슨해진 마개 링을 안약 사용 전에 제거한다. 점적용기 끝과 용액의 오염을 방지하기 위해, 점적용기 끝과 눈꺼풀, 주변 부위 또는 기타 표면에 닿지 않도록 주의해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

개봉 후 4주가 경과했을 경우 남은 액을 사용하지 않도록 한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 트라보프로스트

* 주성분 제조원 : Dr. Reddy's Laboratories (EU) Ltd.

- 주소 : Steanard Lane, Mirfield, West Yorkshire WF14 8HZ, UK
- DMF 등록번호 : 20121108-208-I-101-01

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (고→저)

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

- 자사의 수입품목 '트라바탄점안액0.004%'의 주성분 함량을 낮춘(0.004→0.003%) 수입품목 신청
- 자료요건에 적합한 자료 제출
- 신청 용법용량, 사용상의 주의사항은 시정

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 이즈바점안액0.003%(트라보프로스트)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 안과용제 (131)

1.2. 기원 및 개발경위

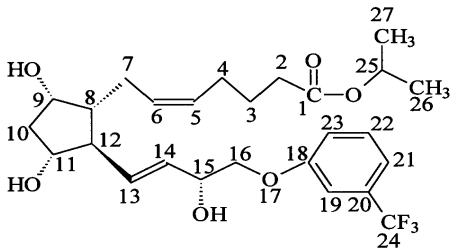
- 이즈바점안액0.003%(트라보프로스트)는 기허가 트라보프로스트 0.004%점안액의 주성분 함량 감소를 통한 처방 개선 품목으로서 개방각 녹내장 및 고안압 치료제로 개발

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 트라보프로스트
- 화학명 : (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-16-(m-trifluoromethylphenoxy)- 17,18,19, 20-tetranor-5,13-prostadienoic acid, isopropyl ester
- 분자식 : $C_{26}H_{35}F_3O_6$ (MW : 500.6)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 트라보프로스트 : 별규

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 폴리옥시40수소화피마자유, 프로필렌글리콜, 붕산, 만니톨, 염화나트륨, 폴리콰테르늄-1액, 염산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, 실온보관(30℃ 이하), 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	sPP병 PP플러그 PP마개	적합
	30℃/35% RH		
	30℃/75% RH		
가속시험	40℃/25% RH		적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 및 장기 104주(약 24개월) 기준 내 적합한 자료 제출하여 신청 사용기간 제조일로부터 24개월 인

정 가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		토끼	점안	1일 10doses	0, 0.004%
		토끼	점안	1일 10doses	0, 0.004%
		랫드	정맥	단회	10mg/kg
		랫드	정맥	단회	100mg/kg
반복투여 독성시험		토끼	점안	3개월	0, 20, 40ug/ml
		토끼	점안	4주	0, 0.001, 0.01%
		토끼	점안	3개월	0, 0.004%
		토끼	점안	3개월	0, 0.001, 0.003, 0.01%
		토끼	점안	6개월	0, 0.001, 0.003, 0.01%
		원숭이	점안	12개월	0, 0.0015, 0.004, 0.012%
유전독성 시험	복귀돌연변이	S. Typhimurium & E. coli	in vitro	-	5000ug/plate
	림포마TK	L5178Y TK± Mouse Lymphoma Cells	in vitro	-	30-500ug/ml
		L5178Y TK± Mouse Lymphoma Cells	in vitro	-	10-140ug/ml
	염색체 이상	Syrian Hamster Embryo Cells	in vitro	-	5.0-37.5ug/ml
	소핵	마우스	정맥	단회	25-100mg/ml
		랫드	정맥	단회	18.8-75mg/ml
면역독성 시험	항원성	기니픽	피부	-	0, 0.01, 0.05, 0.1%
발암성시험		마우스	피하	2년	0, 0.01, 0.03, 0.1mg/kg
		랫드	피하	2년	0, 0.01, 0.03, 0.1mg/kg

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성연구는 트라보프로스트 0.004% 점안제 개발시 수행되었음. 신청 품목은 저함량 동일투여경로 제제로서 추가적인 독성연구는 수행되지 않음. 각각의 독성시험 요약은 생략함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

(1) FPagonist 효과와 안압감소 효과

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
prostanoid 및 non-prostanoid receptor 결합도	Human, Bovine, Hamster	in vitro	-	1nM 10nM	*AL-5848은 FP receptor에 높은 친화도를 보임
안압감소	레이져유도 고안압	원숭이, 점안	10일(1일 1회)	0.3 mg/kg	AL-6221은 IOP 감소시킴
			9일(1일 1회)	1.0 mg/kg	AL-6221은 IOP 감소시킴
			3일(1일 2회)	0.3 mg/kg	AL-6221은 IOP 감소시킴
			10일(1일 1회)	0.3 mg/kg	AL-6221은 IOP 감소시킴
			9일(1일 1회)	1.0 mg/kg	AL-6221은 IOP 감소시킴

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 0.003% 제제에 대한 새로 수행된 연구결과는 없음. 효력, 안전성약리, ADME, 상호작용 요약은 생략함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

6.2. 생물약제학시험

6.3. 임상약리시험

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과
§ Efficacy : 안압감소								
3상	C-11-034 pivotal	다기관 이중맹검 무작위 활성대조 2-arm 평행군 동등성	개방각 녹내장 또는 고안압증 18세이상 남성 및 여성	0.003%액 1drop/일, 8PM, 442명 0.004%액 1drop/일, 8PM, 421명 total 864명	3개월	-	*1차 평가변수 : 2주, 6주, 3개월후 IOP, (8AM, 10AM, 4PM 측정) *보조 평가변수 : 각 방문시점 base대비 IOP변화율%, : <18mmHg의 환자 비율, : 30%이상 감소 환자	1. primary endpoint 각 방문(2주, 6주, 3개월)의 각 측정시간에서 두 군간 양측 95%CI의 차이는 ±1.5mmHg 이내 (-0.7~0.4)로 비열등성 입증 2. supportive efficacy : baseline대비 IOP변화율%은 투여군간 차이가 없음 : <18mmHg의 환자 비율은 약 33%~55%로 두 군간 차이 없음 : IOP 30%이상 감소환자 비율은

							비율 *비열등성마진: 1.5mmHg	0.003%군에서 최대53.7%, 0.004%군에서 54.4%로 차이없음

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 활성대조 시험으로 위약군 없음
- 인구학적 특성: 평균연령 65.2세로 65세이상 고령군 481명, 65세미만이 382명으로 구성됨.
  베이스라인의 IOP값은 세 군 모두 유사하였음
- 각 방문(2주, 6주, 3개월)의 각 측정시간에서 두 군간 양측 95%CI의 차이는 ±1.5mmHg 이내(-0.7~0.4)로 비열등성 입증함

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 트라보프로스트 0.003% 점안액은 0.004% 점안액과 비교시 2주, 6주, 3개월 시점 안압강하효과에 대하여 비열등성을 입증함.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 6개월간 노출된 Trav 0.003% 및 0.004% 연구 총 863명의 환자가 1일 1방울 QD로 노출됨.
  가장 흔하게 보고된 이상반응은 눈의 충혈이며, 0.004% 대비 0.003%에서 발현율이 낮음(12.7% vs15.2%)
- 국소 이상반응은 두 군간 유사한 경향을 보임
- 투여부위 외 0.003%점안액과 관련된 이상반응(ADR)은 발진, 가려움증임

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과는 제출한 pivotal 임상시험의 선정기준, 용법용량, 평가시점, 비열등성 마진 등이 타당하게 설정되어 인정 가능하나, 용법용량 및 사용상의 주의사항 문구는 기허가 품목에 의거하여 시정 필요