

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.01.05	접수번호	20150225906
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국산텐제약(주)		
제품명	아이커비스점안액0.1%(시클로스포린)(1회용)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	시클로스포린 [DMF 등록번호] 20150618-18-C-338-07		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1 mL 중 시클로스포린(EP) 1.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	인공눈물 치료에도 개선을 보이지 않는 안구건조증을 지닌 성인환자에서 중증의 각막염의 치료	
	용법용량	이 약을 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다. 취침전 투여를 권장한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.	
최종 허가 사항	허가일자	2017.03.17	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	국외 허가 현황 (8개국만 조사) - 0.1% 함량은 유럽권에서만 허가존재함(영국, 프랑스, 이태리, 독일) - 미국은 0.05% BID만 허가		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 안미령, 김정미 (기시) 임종미, 홍정희, 김정미
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	윤하나, 황혜령, 우선욱, 정명훈

\* 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

인공눈물 치료에도 개선을 보이지 않는 안구건조증을 지닌 성인환자에서 중증의 각막염의 치료

### ○ 용법·용량

이 약을 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다. 취침 전 투여를 권장한다. 사용전에 용기를 가볍게 흔들어 준다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.  
이 약 점안 후 전신 흡수를 줄이기 위해 2분간 비루관을 눌러주고 눈을 감고 있도록 한다. 다른 점안제와 같이 사용할 경우 투여 간격을 최소 15분 이상 두도록 한다.  
치료에 대한 반응은 최소 6개월마다 평가 하여야 한다.  
점안하는 것을 잊은 경우 다음날 원래 투여하던 일정대로 투약을 지속한다. 한꺼번에 한쪽 눈에 1방울을 초과하여 점안하지 않도록 한다.

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 1) 이 약은 안부대상포진 병력이 있는 환자에 대해서는 연구되지 않았다.
- 2) 시클로스포린을 포함한 면역억제제 치료를 받는 환자에서 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다.

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민증 환자
- 2) 활동성 안감염, 안감염의 병력이 있거나 의심되는 환자

#### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 녹내장 치료 중인 환자 (특히 베타차단제를 사용하는 경우)
- 2) 면역기능에 영향을 미칠 수 있는 스테로이드계 의약품을 복용 또는 점안제와 병용 투여하는 환자 (6. 상호작용 항 참조)
- 3) 콘택트렌즈를 사용 중인 환자 (11. 적용상의 주의 항 참조)

4) 임부, 수유부 및 가임 여성 등 (7. 임부, 수유부에 대한 투여 항 참조)

4. 이상 반응

다국가에서 실시된 4건의 임상시험에서, 총 증례 930례 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 눈통증(19%), 눈자극감(17.8%), 눈물흘림(6.2%), 눈충혈(5.5%), 눈꺼풀 홍반(1.7%) 등이었고, 일반적으로 증상은 일시적이었고, 투여 중 발생하였다.

- 1) 이 약 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었으며, 다음의 기준에 따라 분류되었다: 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100$ 에서  $<1/10$ ), 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000$ 에서  $<1/100$ ), 드물게 ( $\geq 1/10,000$ 에서  $<1/1,000$ ) 및 매우 드물게 ( $<1/10,000$ )

기관	이상반응
감염	흔하지 않게: 박테리아성 각막염, 안구대상포진
안과계	흔하게: 눈꺼풀 홍반, 눈물 분비 증가, 눈충혈, 시야흐림, 눈꺼풀 부종, 결막 충혈, 눈 자극감, 눈 통증 흔하지 않게: 결막 부종, 눈물 분비 이상, 눈 분비물, 눈 가려움, 결막 자극감, 결막염, 이물감, 눈 침착물, 각막염, 안점염, 각막 대상부전, 산립종, 각막 침윤물, 각막 상해, 눈꺼풀 가려움, 홍채 모양체염
전신 및 투여 부위 이상	매우 흔하게: 점안 부위 통증 흔하게: 점안 부위 자극감, 점안 부위 홍반, 점안 부위 눈물 흘림 흔하지 않게: 점안 부위 반응, 점안 부위 불편감, 점안 부위 가려움, 점안 부위 이물감

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 안과용으로만 사용한다.
- 2) 눈에 상처가 나는 것을 피하기 위해서, 용기가 눈에 닿지 않도록 주의한다.
- 3) 이 약을 투여 즉시 시야가 흐려질 수 있으므로 이 경우 시야가 선명해질 때까지 기다린 후 운전이나 기계 조작을 한다.
- 4) 이 약에는 세탈코늄염화물이 함유되어 있으므로, 눈에 자극을 유발할 수 있다.

6. 상호작용

이 약과 특정 약물과의 상호작용에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

다른 약물과 병용 시 면역시스템에 영향을 미칠 수 있다. 이 약과 스테로이드계 점안제를 병용투여하는 경우 이 약의 면역기능에 대한 영향이 증가 될 수 있다.

## 7. 임부, 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

인체 투여 용량을 훨씬 상회하는 용량에서 시클로스포린의 생식독성이 관찰되었다. 임부 및 수유부에 대한 안전성 유효성은 확립되지 않았다. 임부에 대한 투여의 이익이 태아의 위험성을 상회하는 경우를 제외하고 임부에 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

### 2) 수유부

시클로스포린을 경구 투여 시 유즙 중으로 분비된다고 알려져 있으나 신생아에 미치는 영향에 대한 연구는 불충분하다. 비록 점안 투여 시 이 약이 유즙으로 분비될 수 있는 용량이 극히 미량이나 이 약을 수유부에 투여 시에는 신중히 투여한다.

## 8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

## 9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대하여 임상시험을 진행하였고, 용량 조절이 필요하지 않다.

## 10. 과량투여시의 처치

점안투여 시 과량투여는 보고된적 없다. 과량투여의 경우 대증요법을 실시한다.

## 11. 적용상의 주의

1) 점안용으로만 사용해야 한다.

2) 사용전에 균일한 흰색의 현탁액이 되도록 용기를 가볍게 흔들어 섞은 후에 점안한다.

3) 개봉한 후에는 1회만 즉시 사용하고, 남은 액과 용기는 바로 버린다.

4) 콘택트렌즈의 사용

이 약을 점안하기 전에 콘택트렌즈를 제거해야 하며, 취침 후 기상 시 다시 착용 한다.

5) 과량 투여 시 물로 눈을 씻고 다음 투여 시점까지 추가적인 점안을 하지 않는다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 알루미늄 파우치를 개봉한 후에는 빛과 증발을 보호하기 위하여 일회용 용기를 원래의 알루미늄 파우치에 넣어 보관한다.

## ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)차광보관, 제조일로부터 36개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 시클로스포린 : [DMF 등록번호] 20150618-18-C-338-07

제조원 : Prime European Therapeutics S.p.A- Euticals S.p.A

소재지 : Via Volturmo 41/43(loc. Quinto De Stampi) - 20089 Rozzano(MI), Italy

### 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

### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.01.05				2014.06.30
보완요청 일자		2016.02.18 2016.10.13	2016.02.18	2016.07.21	2014.10.20 2015.04.23
보완접수 일자		2016.08.26 2016.10.24	2016.08.26	2017.02.20	2015.04.23 2015.05.20
최종처리 일자	2017.03.17				2015.06.18

### <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분	제출자료	자료번호																										비고								
		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)	1)	2)	3)
3. 유효성분의 새로운조성 또는 함량만의 증감	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	주3,4
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	x	○	x	x	x	○	x	x	x	x	○	○	x	○	○		
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
  - 나. 반복투여독성시험자료
  - 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
  - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
  - 가. 임상시험자료집
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 기존 사이클로스포린 점안제의 함량 증가(0.05%→0.1%) 및 용법용량(BID→QD)을 변경하여 신규 품목허가 신청한 것으로,
- 1건의 핵심 임상시험(SANSIKA)을 통해 중증의 안구건조질환 환자에서 각막 염증과 관련한 임상 징후(sign)인 각막염색지수 면에서 위약대비 우월성을 보였음

## [약어 및 정의]

- BID: Bis in Deum (1일 2회)
- CKC: 염화세탈코늄
- Conj.: Conjunctival (각막)
- CsA : Cyclosporin (시클로스포린)
- DED : Dry Eye Disease (안구건조증)
- KCS : Keratoconjunctivitis sicca (건성각결막염)
- TBUT : Tear Break-up time (눈물막파괴시간)
- CFS : Cornea Florescein staining (각막 플루오로세인 염색)
- OSDI : Ocular Surface Disease Index (안구 표면 질환 점수)
- CAE : Controlled Adverse Environment
- Nova22007: 아이커비스점안액0.1%



# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : T-cell 활성화제를 통한 염증 매개 인자인 싸토이카인(예. IL-2 등) 분비 억제 및 다른 면역세포 활성화 억제
- 기타 약물의 간단한 설명 : 안구 건조의 치료는 인공눈물, 항염증제 등을 사용
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 국내 기허가 0.05% BID 품목에서 0.1% QD 용법의 품목을 허가받고자 함. 첨가제 중 양이온을 띄는 첨가제가 음이온을 띄는 안구 표면에서의 약물의 잔류 시간을 향상 시켜 1일 1회 용법을 가능하다는 이론에 근거

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 시클로스포린 점안제는 0.05% BID 용법으로 허가되어 있음
- 0.1% 함량은 독일, 프랑스, 영국 등 27개국의 유럽국가에서 허가(2015.3.19). 참고로 0.05% (BID)는 미국, 캐나다에서 시판
- 신청자는 국내 기허가 0.05% BID 품목에서 0.1% QD 용법의 품목을 허가받고자 함. 첨가제 중 양이온을
- 원개발사는 프랑스의 Santen SAS 사로(前 Novagali Pharma 사) 개발국 이외 영국 의약품집에 수재되어 있음

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건성안 발생빈도(대한안과학회)  
: 전체 인구의 14~33%, 컴퓨터/TV/스마트폰 사용으로 증가추세
- 건성안 주요증상(대한안과학회)  
: 눈이 뻑뻑하고, 피로하며, 모래알이 구르는 듯한 이물감이나 화끈거리는 느낌  
: TV, 컴퓨터 혹은 독서 시 눈이 자주 침침  
: 아침 기상시 혹은 오후, 저녁에 심해지고, 건조한 환경에서 심해짐  
: 눈부심이 있거나, 눈물이 왈칵 쏟아지는 듯이 많이 흐르는 현상  
: 렌즈 착용할 때 충혈이 잘 생기거나 불편감이 많아짐
- 건성안(Dry Eye Disease) 정의 (이하 Dry Eye Workshop 2007에서 발췌)  
: 눈의 불편감 및 시력장애, 그리고 안구표면에 손상을 줄 수 있는 눈물층의 불안정성을 일으키는 눈물층과 안구표면의 복합적인 질환. 눈물층의 삼투압 증가 및 안구 표면의 염증을 동반(2007년 Dry Eye Workshop (DEWS))  
\* 신청효능효과 : 인공눈물 치료에도 개선을 보이지 않는 안구건조증을 지닌 성인환자에서 중증의 각막염의 치료
- 안구건조질환의 원인  
: 원인에 따른 2가지 주요 안구건조질환  
① 눈물 부족 건성안(Aqueous Tear-deficient dry eye, ADDE)  
- 눈물 분비 장애에 의한 쇼그렌증후군 건성안(Sjogren Syndrome Dry Eye, SSDE) 및 쇼그렌증후군 외 건성안(non-SSDE)로 나뉨

② 증발성 건성안(evaporative dry eye, EDE)

- 정상적인 눈물분비 기능에도 불구하고, 안구 표면의 현저한 수분소실에 기인함.

- 내인성 EDE 및 외인성 EDE로 나뉘나 두 그룹간의 경계는 모호함

- 내인성 EDE: 눈물막으로 부터의 증발소실 조절이 직접적으로 영향을 받는 경우에 해당

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

- 내인성 EDE: 병리학적 영향이 증발의 원인으로 작용하는 경우

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

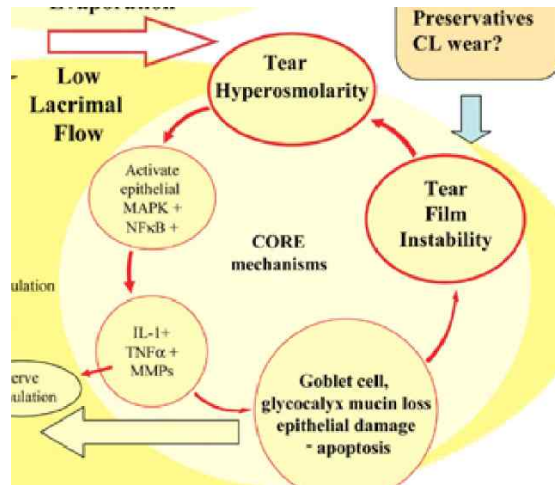
• 건성안의 병인 메카니즘

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

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

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

- LFU의 구성요소 중 어느 한가지에 질환 또는 손상이 발생 시 건성안을 초래하며, 이러한 건성안은 눈물의 고삼투성 및 눈물막의 불안정성에 의해 가동되는 "The core mechanism"에 접어들게 됨



- 눈물 고삼투성은 안구표면의 염증, 손상, 증상의 핵심 원인으로 판단되며, 건성안의 보상기전을 유발함. 이러한 눈물 고삼투성은 안구표면에 노출된 수분 증발(눈물 분비 부족 또는/ 및 현저한 증발 원인) 상황에서 발생. 이러한 고삼투성은 염증 반응을 활성화 시키고 눈물에 염증 관련 매개체 분비를 초래하여 표피세포의 손상을 초래함. 표피 세포 손상은 술잔세포(goblet cell)의 apoptosis를 일으켜 점액의 분비가 감소하여 눈물막의 불안정성을 가져옴. 이로 인해 눈물의 고삼투성을 더욱더 악화시킴(악순환의 고리 완성)

- 눈물막 불안정성은 다른 원인에 의해서도 발생할 할 수 있음

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

• 건성안의 증증도에 따른 분류

Dry eye severity grading scheme				
건성안의 증증도 수준	1	2	3	4
불편감, 증증도 및 빈도	경증 및/또는 간헐적; 환경적 스트레스 하에	중증도 간헐적 또는 만성	중증의 높은 빈도 및 지속	중증 및/또는 활동 불가, 지속적

	서 발생	스트레스 유/무	스트레스 없는 상황에서	
시각적 기능과 관련한 증상	없음 또는 간헐적인 경증의 안구 피로	성가신 수준 및/또는 활동이 간헐적으로 제한	성가신 수준이 만성적 또는/ 및 지속적. 활동 제한	지속적 또는/ 및 활동 불가
결막충혈	없음~경증	없음~경증	+/-	+ / ++
결막염색	없음~경증	수준 다양	중등~확연함	확연함
각막염색	없음~경증	수준 다양	중심에 확산함	중증의 점상 미란
각막/눈물 관찰소견	없음~경증	경증의 파편 meniscus* 감소 *안구와 눈꺼풀 닿는 곳의 눈물양	섬유상 각막염, 점막성 덩어리, 파편 소견	섬유상 각막염, 점막성 덩어리, 파편소견, 궤양
눈꺼풀, 마이봄	마이봄선관련 질환 존재 유 또는 무	마이봄선관련 질환 존재 유 또는 무	자주발생	속눈썹 역성장, 각질화, 검구유착
TBUT(초)	수치다양	≤10	≤5	즉시
Schirmer score (mm/5min)	수치다양	≤10	≤5	≤2

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

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

• 건성안 치료

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

: 중증도에 따른 치료 권고

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

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

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

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

**1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점**

- 시클로스포린은 전신투여 목적의 면역억제제로 최초 개발되었으나, 점안 경로로 투여 시에는 거의 전신노출이 미미하며, 이상반응 또한 투여부위인 안구에만 국한됨
- 가장 유의할 이상반응은 알레르기성 반응이며, 면역억제의 작용기전 상 안구관련 감염 환자에게는 금기에 해당함

**1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항**

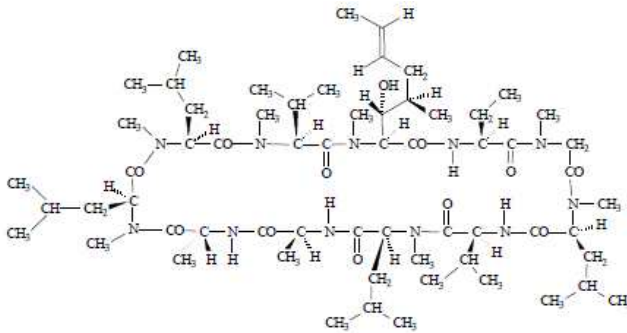
- 해당사항 없음

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

**2.1. 원료의약품(Drug substance)**

### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 시클로스포린 (cyclosporine)
- 일반명 :  
(3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-30-Ethyl-33-[(1R,2R,4E)-1-hydroxy-2-methyl-4-hexen-1-yl]-6,9,18,24-tetraisobutyl-3,21-diisopropyl-1,4,7,10,12,15,19,25,28-nonamethyl-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaazacyclotritriacontane-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-undecone
- 분자식 : C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub> (MW: 1202.61)
- 구조식 :



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input checked="" type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 중쇄트리글리세리드, 티록사폴, 세탈코늄염화물, 글리세롤, 플록사머188, 수산화나트륨, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>
<b>제제시험</b> <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input checked="" type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 기검토

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/40±5% RH	1차 : LDPE 2차 : 알루미늄 파우치	24개월 시험결과, 기준 내 적합 기타 유연물질 증가
중간조건시험	30±2℃/65±5% RH		24개월 시험결과, 기준 내 적합 기타 유연물질 증가
가속시험	40±2℃/25% RH		6개월 시험결과 유의한 변화 없음
광안정성	1.2M lux	차광/빛투과	노출 전, 암대조와 유사한 결과 pH의 경우 광노출 후 감소 경향

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃) 차광보관, 제조일로부터 36개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 반투과용기(LDPE)로 반투과용기의 보존조건에서 안정성시험 수행, 가속 6개월 동안 유의적인 변화 및 시간에 따른 변화 또는 변동이 없었으나, 장기 24개월 및 중간 24개월 시험 결과 기타 유연물질이 증가함. 자체 통계 분석 수행 결과 36개월을 훨씬 넘는 기간까지 기준에 적합하여 신청 사용기간 '제조일로부터 36개월' 인정
- 광안정성시험 결과 광노출 후 pH 감소 경향이 있어 차광 조건 추가, 2차 포장(알루미늄 파우치)로 차광 보관 가능  
- 사용상의 주의사항에 관련 내용 기재

#### 12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 2) 알루미늄 파우치를 개봉한 후에는 빛과 증발을 보호하기 위하여 일회용 용기를 원래의 알루미늄 파우치에 넣어 보관한다.

### 4. 독성에 관한 자료

- 유전, 발암성, 생식 독성시험은 점안 후 전신노출 미미의 사유로 미 실시

#### 4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
반복투여 독성시험 (국소 내성 연구)	토끼	점안	28일(QID)	0.025% 0.05% 0.1%	○
	토끼	점안	28일(QID)	0.1%	○
	토끼	점안	28일(QID)	0.05% 0.1%	○
	토끼	점안	28일(SID)	0.05% 0.1%	○
기타독성시험	마우스	국소/피부	3일	유액제 Vehicle (25µl)	○
	마우스	국소/피부	3일	0.1%	○
	랫트	점안	5일(BID)	유액제 매개물 (35µl)	X
	기니피그	국소/피부		0.1%(500µl)	○
	토끼	점안	1일	유액제	X
	토끼	점안	15회/1일	0.05%	X

※ 밑줄은 NOAEL을 의미함

- 점안 반복 투약시 유의소견을 관찰되지 않았으며, 일부 결막 충혈 관찰되었음
- 점안 반복 투약 후 혈중농도 측정 시 대부분 정량한계(2ng/mL) 이하로 전신노출은 미미한 수준이었음

#### 4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 점안 반복 투약시 유의소견을 관찰되지 않았으며, 일부 결막 충혈 관찰되었음. 전신노출은 미미

### 5. 약리작용에 관한 자료

#### 5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

#### 5.2. 효력시험

- 이미 시클로스포린 국소 건성안 점안제가 시판되어 있어 별도 효력시험 미 실시

#### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 이미 시클로스포린 국소 건성안 점안제가 시판되어 있어 별도 효력시험 미 실시

#### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

**5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)**

: 단회투여시험(N09F1205)

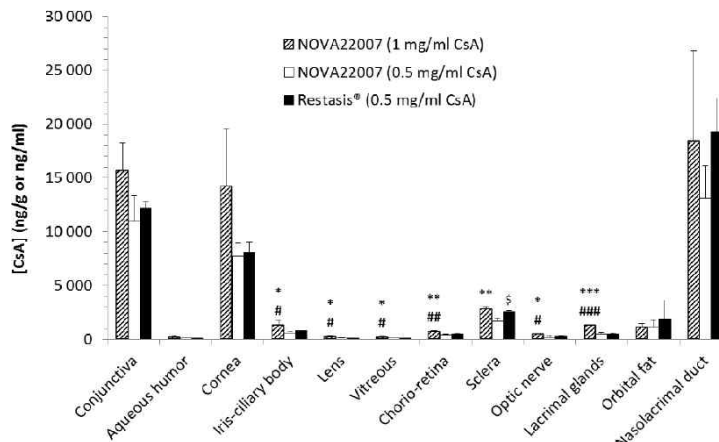
0.025%, 0.05%, 0.1%를 토끼에 50µL 점안(한쪽 눈만) 시 모든 용량군에서 전신노출은 미미하였으며(검출한계 0.1 ng/mL 미만), 각막 및 결막에서의 시클로스포린 노출 양상은 용량 비례성이 관찰되었음  
10일간 투여 후 투약 직전(Cmin) 및 최대 농도 시점(C0.33hr)에서 각막/결막 및 전혈 농도 측정

- 시험약 0.05% BID 와 음이온성인 레스타시스 (BID)와 비교 시 각막 노출양상이 2배 증가하는 양상 보였으나, 시험약의 0.1% QD와 레스타시스 BID와 비교 시 유사한 양상
- 다회 투여 시에도 전신에서 노출은 미미 (LOD <0.1ng/mL)

**5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)**

- 방사는 표지(3H-CsA)한 시험약 0.05%, 0.1%, 레스타시스를 토끼 양안에 7일간 QID 다회투여 시험하여 조직별 방사능 활성 측정

: 안구 내 조직은 시클로스포린이 낮게 관찰되어고, 전신노출은 미미하였음. 주로 각막, 결막, 눈물 등의 안구의 표면 조직에서 검출



7일차 마지막 투여 1시간 후 H-CsA 농도

**5.5. 약리에 대한 심사자 의견**

- 시클로스포린 점안 후 주로 안구 표면인 각막/결막에 존재하고, 전신노출은 미미함. CKC가 포함된 양이온성 현탁점안제는 음이온성(레스타시스) 대비 각막에 더 높은 노출양상으로 관찰됨. 전신노출양상은 두 제제 모두 미미하게 관찰

**6. 임상시험성적에 관한 자료**

**6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)**

- 제출한 임상시험 보고서에 GCP 준수

- 제출한 4건의 임상시험결과보고서는 모두 국외(유럽 또는 미국)에서 실시한 것으로 유럽 허가당시 제출한 자료임을 공증한 자료 제출함

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 품목과 관련되어 총 4건의 임상시험자료가 제출
  - 2상 2건, 3상 3건 제출

(2a상) N09F0502	중증도~중증의 안구건조질환을 갖는 쇼그렌 환자에서 위약, 0.025%, 0.05%, 0.1% BID의 안전성/내약성 관찰
(2b상) NVG08B112 (ORA)	경증~중등도의 안구건조질환 환자를 CAE 모델에서 위약, 0.05%, 0.1% QD의 안전성 및 유효성 관찰
(3상) NVG06C103 (SICCANOVE)	중등도~중증의 안구건조질환의 위약, 0.1% QD의 안전성 및 유효성 관찰
(3상) NVG10E117 (SANSIKA, 핵심임상시험)	중증 안구건조질환 환자에서 위약, 0.1% QD의 안전성 및 유효성 관찰
(3상) NVG05L101 (NOVATIVE)	봄철각결막염환자 대상으로 실시(신청 효능효과와 관련성 없음)

## 6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음
  - 3상 핵심임상시험에서 사용된 임상시험용 의약품은 시판용 제제와 동일한 조성으로 제조

## 6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음
  - 신청 제품의 국소 작용의 특징과 투여경로를 감안하여 미실시
    - : 비임상시험(토끼)에서 안구 투여 후 전신 이행 되는 양이 미미하였고, 주로 안구 표면 조직(각막, 결막)에 분포
  - 아울러, 주성분인 시클로스포린은 면역억제제로서 오랜기간(약 40년) 경구투여 경로로 사용되어 약동학 특징이 많이 알려져 있음
  - 별도의 임상약리시험(1상)은 실시하지 않았으나, 2건의 2상 시험에서 환자의 혈액 시료를 채취하였을 때, N09F0502 연구에서 53명의 환자 중 2명에서 사이클로스포린 검출이 가능하였으며, 나타난 수치가 ULOQ(정량상한) 범위 5ng/mL을 상회하는 23.9 ng/mL 및 19.9ng/mL로 각각 나타나 교차 오염으로 인한 것으로 판단
  - 3상 시험인 NVG06C103에서 186명 중 170명이 최저검출한계(0.05ng/mL) 미만이었음. 322개 시료 중 16 시료가 검출가능하였고, 그 중 12개의 시료는 정량한계(1 ng/mL) 미만에 해당하였고, 나머지 4개 시료의 농도는 각각 0.102, 0.110, 0.123, 0.155ng/mL으로 전신 흡수가 미미하다고 판단
  - 3상 시험인 NVG10E117에서 6개월 시점 187명 중 157명은 최저검출한계 미만이었음, 23명은 최저정량한계 미만에 해당. 4명 중 3명은 최대정량한계 상한을 초과

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



- 해당사항 없음(신약전문공개 대상)

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

### 6.5. 유효성 및 안전성

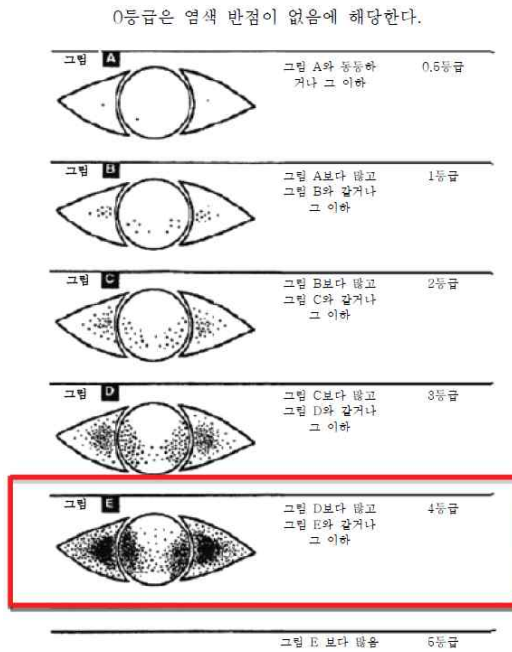
#### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
§ Efficacy : DED(Dry Eye Disease)						
2a상	N09F0502	이중맹검, 무작위배정, 평행설계, 위약 대조	중등도~중증 의 쇼그렌 환자 53명	시험군①: 0.025% CsA BID 12명  시험군②: 0.05% CsA BID 14명  시험군③: 0.1% CsA BID 12명  대조군: Vehicle BID 15명	85일	<안전성 평가> ① 안구내성, 안구 안전성 및 전신 안전성 평가 : 대부분 치료군에서 일시적이고 경증~중등증의 화 끈거림/따끔거림, 흐린시야 관찰 : 0.1% BID 군에서 화끈거림/따끔거림 빈도 가장 높게 관찰  (기타 유효성 평가) 리사민그린 총점 평균에서 4개 군 모두 기저치 대비 개선이 관찰되었으며. 0.1%, 0.025%에서 현저하게 관찰되었음 증상 점수면수 및 염증마커(HLA-DR)면에서 치료 군이 위약대비 더 개선되었으며, 용량이 비례적으로 관찰되었음
2b상	NVG08B1 12(ORA)	이중맹검, 무작위배정, 평행설계, 위약 대조	경증~중등도 의 안구건조 질환 환자 132명	시험군①: 0.05% CsA QD 44명  시험군②: 0.1% CsA QD 45명  대조군: Vehicle QD 43명	3개 월	<유효성 평가> ① 1차 유효성 평가: 3개월 시점 CAE 조건 하에서 각 막 착색과 증상 0.05%군은 위약대비 CFS 통계적으로 유의함이 관 찰, 0.1%는 위약대비 통계적으로 유의한 차이가 없었 음 ② 2차 유효성 평가 1) TBUT 0.1%에서 위약대비 유의 2) OSDI (28일) 시점에서 0.1% 위약대비 유의

				통제된 유해 환경 (CAE) model에서 실시		<안전성 평가> - 대부분의 이상반응은 투여부위의 자극과 관련되었으며, 안구 투여부위 이상반응 발생률은 대조군 대비 시험군에서 더 증가
3상	NVG06C 103 (SICCANOVE)	이중맹검, 무작위배정, 평행설계, 위약대조	중등도~중증의 안구건조 질환 환자 489명 SANSIKA 연구와 동일한 선정기준 (CFS 4grade 및 OSDI ≥ 23)에 해당 환자는 총 85명	시험군: 0.1% CsA QD 204명* (*시판제형과 달리 BAK 사용됨) 대조군: Vehicle QD 210명 BAK 0.02%	6개월	<유효성 평가> ① 1차 유효성 평가: 6개월 시점 CFS 및 증상에 대한 VAS 점수 변화 : 구간 유의한 차이 미관찰 ② 2차 유효성 평가 1) 시점별 CFS에서 위약대비 시험군에서 유의한 개선 관찰 6개월 ΔCFS: -1.05(시험약), -0.82(위약) p=0.010 2) 안구불편감 점수(VAS)에서 유의한 차이 미관찰 ΔVAS: -12.82(시험약), -11.21(위약) p=0.81 <안전성 평가> - 안구관련 이상반응(TEAE) 발현율은 시험군 103/242명(42.6%), 위약군 67명/250명(26.8%)보고 되었음 - 가장 빈번한 안구관련 AE는 안구자극, 눈통증, 투여부위자극, 마이봄선염증, 눈물분비 장애 순으로 나타남
3상	NVG10E1 17 (SANSIKA)	무작위배정, 이중맹검, 평행설계, 위약대조	중증의 안구건조질환 환자 246명 옥스퍼드 grade 4등급에만 해당하는 환자	시험군: 0.1% CsA QD 154명 대조군: Vehicle QD 91명 모두 취침 시 1방울 6개월 뒤 맹검해제 후 모두 시험약 군으로 변경 (CKC 0.0005%)	6개월 + 6개월(공개연장)	<유효성 평가> ① 1차 유효성 평가: 6개월 시점 CFS-OSDI 반응자1) 비율(FAS) 우월성 입증실패 통계적 유의성 미관찰되었음 반응자 비율은 시험약 28.6%(44명), 23.1%(21명) (통계적 유의성 미관찰되었음) ② 2차 유효성 평가 1) CFS 위약대비 유의적 개선관찰(p=0.017) 2) 그 외 반응자 비율(CFS, OSDI, VAS, CFS-VAS, 완전한 CFS 개선)은 통계적으로 유의성 미관찰 ③ 기타 유효성 평가 1) HLA-DR 발현(염증점수) 세포 수에서는 위약대비 시험약에서 통계적으로 유의 *6개월 후 공개 연장 후 12개월 시점에서 개선양상은 유지 <안전성 평가> - 86례(55.8%)에서 160건의 안구관련 TEAE 보고되었으며 이중 118건이 ADR로 판단 -대부분의 이상반은 6개월 이전에 발생(112건)하였고, 이후 6개월~12월 간에는 48건 보고됨 -안구부위 외 주로 보고된 AE는 두통(2.6%), 빈맥, 위염, 피로, 상기도 분비물이 보고됨 -가장 빈번하게 보고된 이상반응은 투여부위 통증(35.1%), 눈자극, 안검부종, 안구 충혈, 투여 부위 홍반, 건성안, 눈가려움, 눈물분비로 보고되었음
1) 반응자 정의는 다음 조건 모두 만족						

- 기저치로부터 CFS  $\geq 2$ , OSDI  $\geq 30\%$  개선
- 2) 3상 시험의 모든 환자 시험기간 동안 보존제가 함유되지 않은 인공눈물제제를 사용할 수 있도록 공급  
SICCANOVE의 경우 6회/1일 사용으로 제한하였고, SANSIKA는 제한 두지 않음
- 3) Modified 옥스포드 grade 는 총 7개의 등급으로 나뉘는 각막염색지수 점수에 기반함

변형된 옥스포드 척도



- 4) OSDI 점수는 환자 스스로 작성하는 설문지로 정상 안구표면을 가지거나(0부터 12점), 경도(13~22점), 중등도(23~32점), 중증(33~100점) 안구표면질환을 가지는 것으로 분류
  - 핵심임상시험에서는 23점 이상의 OSDI를 갖는 중등도 이상의 환자 모집
  - 일반적으로 -12.5점을 1단계 개선으로 파악

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 분석대상군
  - 평균연령: 61.3세(23~88세), 약 13%는 75세 이상
  - 여성의 비율이 우세(85.3%)
  - 약 37.6%는 쇼그렌 증후군으로 진단
  - 안구건조질환 진단 후 평균 9.4년
  - 유효성 평가대상안구 선택
    - : 무작위 배정 시점에서 리사민그린 염색 지수가 나쁜 쪽을 선택. 동일한 경우 쉬르머점수가 나쁜 쪽 선택.
    - 동일한 경우 오른쪽 눈 선택
    - \* 안전성 평가 대상안구는 양쪽 눈에 대해 실시
  - 총 261명의 대상자가 무작위 배정되어 246명이 최종 분석에 잔류
  - 이 중 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받고 임상 종료 시까지 최소 1회 이상 안전성 평가를 시행한 Safety

Analysis set은 244명이었음(1명 시험약 미투약, 1명 자료 미수집)

- SANSIKA 임상시험 대상자 선정기준
  - ① 만 18세 이상
  - ② 평균 8~9년간 만성 지속적 중증 안구 건조 질환(DED)환자로서 인공눈물을 사용해온 환자
  - ③ Modified 옥스퍼드 grade\*로 4등급에 해당하는 환자(5등급 환자 제외, 4등급 미만환자 제외)
    - \*Modified 옥스퍼드 grade(0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5등급의 7점 척도로 분류)
  - ④ 쉬르머검사가 2~10mm/5min
  - ⑤ OSDI ≥ 23점
- \* 대상 환자군을 중증으로 설정한 사유는 이전에 실시한 SICCANOVE 3상 시험에서 중등증~중증의 DED 환자에서 사후 분석(post-hoc)하여 해당 의약품에 대하여 유의성을 가질 수 있는 환자군이 중증에 해당하는 환자임이 관찰

- 중증환자만을 대상으로 선정한 사유는 앞서 실시한 3상(SICCANOVE) 결과에서 post hoc 분석 결과 CFS 4등급 환자에서 2grade 이상의 CFS 개선이 관찰된 비율이 위약대비 더 높다는 점에서 가장 이득을 볼 수 있을 것으로 판단되는 중증환자로 결정

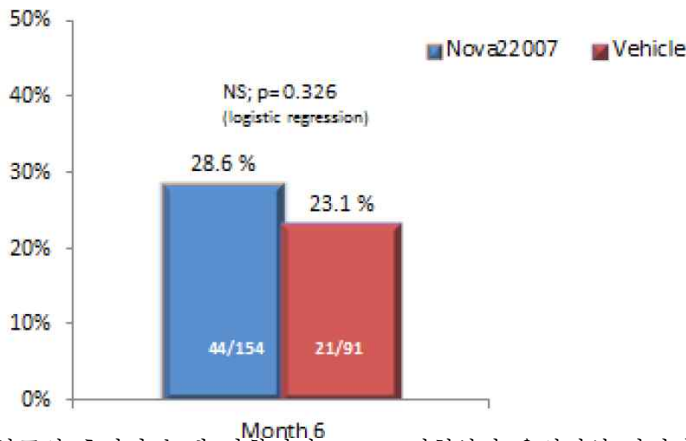
• 용법용량설정 근거

- 0.1% QD용법용량의 근거는 비임상시험(토끼)에서 10일간의 시험약(0.1%) QD와 레스타시스(0.05%) BID 투여시 각막에서의 정상상태에서의 trough 농도(Cmin)의 노출량의 유사성을 근거로, (905.2±341.7 및 659.5±156.5ng/g) 0.1%을 초과하는 농도에서의 시험을 무의미한 것으로 판단함

- 아울러, 임상시험(2a, 2b, 3상)의 결과를 토대로 0.1% QD용법용량을 최종 핵심임상시험의 시험약 투여군으로 설정

• 1차 유효성 평가

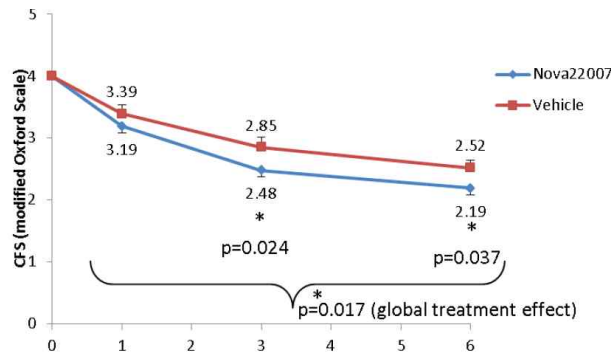
- 6개월 시점의 CFS/OSDI 반응자 비율결과(그림)



: 위약군의 효과가 높게 관찰되어(23.1%) 시험약과 유의적인 차이가 없었음(p=0.326)

• 2차 유효성 평가

- 시간경과에 따른 CFS 개선의 경우 3개월 시점 및 6개월 시점에서 각각 위약대비 유의적으로 개선되었음(3개



월; p=0.024, 6개월; p=0.037)

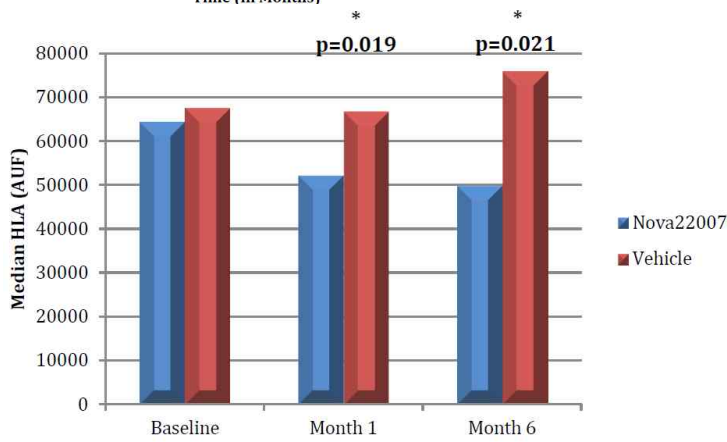
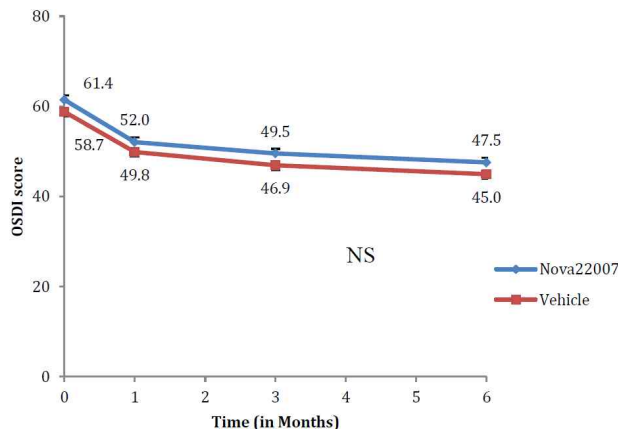
FAS	시험약 (n=132)	위약 (n=83)
기저치 대비 6개월 시점의 CFS 점수 변화		
기저치	4.00±0.00	4.00±0.00
6개월 시점	2.19±1.27	2.52±1.08
6개월—기저치	-1.81±1.27	-1.48±1.27
(P-value)		p=0.037

- 2차 유효성 중 다른 반응자 비율(CFS, OSDI, VAS, CFS-VAS 및 완전한 각막 제거)은 시험약과 위약간 유의적인 차이는 미관찰

FAS	0.1% BID N=154	위약 N=91	p-value
CFS 반응자(2점이상 개선된 환자)			
반응자 수(, %)	80(51.9)	41(45.1)	p=0.346
비반응자 수(, %)	74(48.1)	50(54.9)	
OSDI 반응자 (30% 이상 개선된 환자)			
반응자 수(, %)	61(39.6)	36(39.6)	p=0.939
비반응자 수(, %)	93(60.4)	55(60.4)	
VAS 반응자 (30% 이상 개선된 환자)			
반응자 수(, %)	48(31.2)	34(37.4)	p=0.302
비반응자 수(, %)	106(68.8)	57(62.6)	
CFS-VAS 반응자			
반응자 수(, %)	35(22.7)	19(20.9)	p=0.744
비반응자 수(, %)	119(77.3)	72(79.1)	
완전한 각막염증 제거			
Yes 수(, %)	10(6.5)	4(4.4)	p=0.428
No 수(, %)	144(93.5)	87(95.6)	

- 시간경과에 따른 OSDI 점수는 군간 유의적인 차이는 관찰되지 않았음

- HLA-DR(AUF); 염증마커로 설정한 기저치 대비 HLA-DR(AUF) 감소는 시험약이 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소



• 기타 유효성 평가

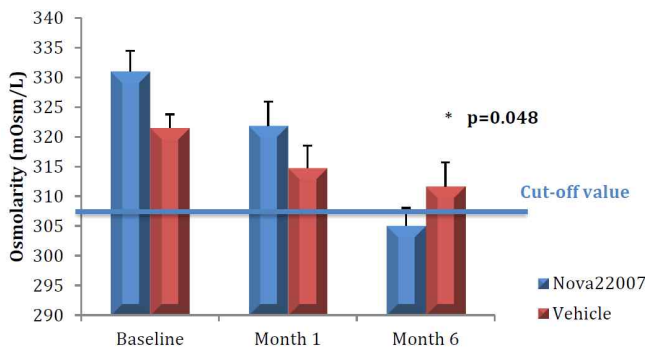
- OSDI

: 군간 유의한 차이는 미관찰

- VAS

: VAS를 이용한 평가에서 반응자 비율(30% 이상 개선) 및 CFS(2점 이상 개선)와 결합한 반응자 비율 모두 군간 유의한 차이는 미관찰

- 눈물막 삼투압(post-hoc analysis)



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

- 해당사항 없음

#### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(SANSIKA)에서 설정한 1차 유효성 평가 변수(각막염색지수 2점 이상 개선 및 안구증상점수 30% 이상 개선환자)는 시험약과 위약간에 유의적인 차이를 보이지 않았으나
  - 2차 유효성 평가변수인 6개월 시점에서의 각막 염증과 관련한 임상 징후(sign)인 각막염색지수 변화량 면에서 위약대비 우월성을 보였음
  - 그 외 유효성 평가 변수 중에서는 각막염색지수 및 HLA-DR(염증 마커)에서 유의적인 차이가 관찰되었음. post-hoc 분석에서는 눈물의 삼투압이 유의적으로 개선되었음

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 4건의 임상시험에서 최대 12개월간 602명이 용량 구분없이 사이클로스포린 점안액에 노출되었고, 신청 품목인 0.1%에는 총 567명(2상 57명, 3상 510명)이 노출되었음
- 4건의 임상시험에서, 총 증례 930례 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 눈통증eye pain(19%), 눈자극감eye irritation(17.8%), 눈물흘림lacrimation(6.2%), 눈충혈ocular hyperaemia(5.5%)로 보고됨

#### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험(SANSIKA)을 통해 중증의 안구건조질환 환자에서 각막 염증과 관련한 임상 징후(sign)인 각막 염색지수 면에서 위약대비 우월성을 보였음
  - 다만, 해당 유효성 평가변수는 애초에 설정한 1차 유효성 평가변수(각막염색지수 2점 이상 개선 및 안구증상

점수 30% 이상 개선환자)에 해당하지는 않았으나, 각막 손상에 관련한 각막염색지수면에서 개선되는 것이 관찰되었고, 해당 평가변수는 최근 허가된 안구건조치료제의 1차 평가변수에도 사용된 바 있음을 고려하였을 때, 신청 제품은 안구건조 환자에서의 중증의 각막염의 치료의 유효성은 확인된 것으로 판단됨

- 내약성은 전반적으로 양호하였고, 기존 0.05% BID(레스타시스)과 비교 시 유의한 이상반응은 관찰되지 않았음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(2015.01.22 허가)

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	신청 품목	국내 유사 품목
제품명	아이커비스점안액1.0%(시클로스포린)(1회용)	레스타시스점안액0.05%(시클로스포린)
회사명	한국산텐제약(주)	한국엘러간(주)
허가일	2017.03.17	2005.06.02
원료약품 및 그 분량	이 약 1 mL 중 시클로스포린 1.0 밀리그램	이 약 1 mL 중 시클로스포린 0.5 밀리그램
성상	흰색의 현탁액이 무색투명한 플라스틱용기에 든 점안제	백색의 반투명한 용기에 든 백색의 불투명하거나 약간 반투명한 균질한 액
효능효과	인공눈물 치료에도 개선을 보이지 않는 안구 건조증을 지닌 성인환자에서 중증의 각막염의 치료	다음 질환으로 인해 눈물 생성이 억제된 환자 에 있어 눈물 생성의 증가 : 건조각막결막염과 관련된 안염증