

# 의약품 허가보고서

|                     |  |   |             |
|---------------------|--|---|-------------|
| 접수일자                | 2014.12.16.  | 접수번호<br>(접수일자)  | 20140220459 |
| 신청구분                | 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품   |   |             |
| 신청인(회사명)            | 한국산텐제약(주)  |   |             |
| 제품명                 | 타프콤점안액   |   |             |
| 주성분명<br>(원료의약품등록번호) | 타플루프로스트 [DMF 번호 : 4272-1-ND]<br>티몰롤말레산염 [DMF 번호 : 20121108-201-I-68-03]  |   |             |
| 제조/수입 품목            | 수입품목   |   |             |
| 제형/함량               | 이 약 1mL 중,<br>타플루프로스트(별규) 0.015mg, 티몰롤말레산염(JP) 6.83mg<br>* 첨가제 명칭<br>폴리소르베이트80, 인산이수소나트륨수화물, 에데트산나트륨수화물, 농글리세린,<br>벤잘코늄염화물, 수산화나트륨, 묽은 염산, 정제수 |   |             |
| 신청<br>사항            | 효능·효과  | 다음 질환의 안압하강 : 녹내장, 고안압증<br>(원칙적으로 단일제의 치료를 우선으로 한다.)  |             |
|                     | 용법·용량  | 1회 1방울, 1일 1회 점안한다.<br>여러번 투여시 안압하강 효과가 감소될 가능성이 있으므로, 1일 1회를<br>초과하여 투여하지 않는다. 이 약을 다른 점안제와 병용투여할 경우에는<br>최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다. |             |
| 최종<br>허가<br>사항      | 허가일자   | 2015.6.30.  |             |
|                     | 효능·효과  | 붙임 참조   |             |
|                     | 용법·용량  | 붙임 참조   |             |
|                     | 사용상의<br>주의사항   | 붙임 참조   |             |
|                     | 저장방법 및<br>사용기간   | 붙임 참조   |             |
|                     | 허가조건   | 붙임 참조   |             |

|              |            |         |  |
|--------------|------------|---------|--|
| 국외 허가현황      | 없음         |         |  |
| 허가부서         | 의약품심사조정과   | 허가담당자   | 김은영, 김영주, 최영주                            |
| 심사부서         | 소화제약품과     | 심사담당자   | (안유) 김호순, 오우용, 박인숙<br>(기시) 임종미, 송영미, 박인숙 |
|              | 의약품허가특허관리과 |         | 김해진, 박현정, 김춘래                            |
| GMP*<br>평가부서 | 의약품품질과     | GMP 담당자 | 윤하나, 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 : 불임 1 참조

### 1.2 최종 허가사항

#### ○ 효능·효과

국소베타차단제 또는 프로스타글란딘유도체에 불충분하게 반응하는 개방각 녹내장환자 · 고안압환자에서의 안압감소

#### ○ 용법·용량

1회 1방울, 1일 1회 점안한다.

여러 번 투여 시 안압하강 효과가 감소될 가능성이 있으므로, 1일 1회를 초과하여 투여하지 않는다. 이 약을 다른 점안제와 병용 투여할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.

#### ○ 사용상의 주의사항

##### 1. 경고

###### 1) 티몰롤

티몰롤은 전신흡수될 수 있어 전신 투여된 베타차단제와 동일한 부작용이 나타날 수 있다. 예로 이 약을 적용한 후 천식환자에게서 기관지 경축에 의한 사망이나 드물게 심부전과 관련된 사망을 포함한 호흡기반응 및 심장반응이 보고된 바 있다.

###### ① 심장질환

- 심근수축력이 감소된 환자에게 혈액순환을 유지하기 위해 교감신경자극은 필수적이므로 베타차단제에 의한 교감신경억제는 위험한 결과를 초래할 수 있다.

- 심부전 병력이 없는 경우에도 베타차단제를 일정기간 투여하여 심근억제를 지속하면 심부전을 초래할 수 있으므로 심부전의 증상이 나타날 경우에는 즉시 이 약의 적용을 중지한다.

###### ② 폐쇄성 폐질환

만성기관지염, 폐기종 등의 경·중등도 만성폐쇄성 폐질환 환자, 기관지경축 질환 또는 그 병력이 있는 환자는 일반적으로 이 약을 포함해서 베타차단제를 투여하지 않는다. 다만, 이러한 환자에게 이 약의 적용이 필요한 경우 이 약의 내인성, 외인성 카테콜아민 $\beta$ 2수용체 자극에 의해 유발된 기관지확장을 방해할 수 있으므로 주의하여 투여한다.

###### ③ 대수술

대수술전 베타차단제 투여중지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 베타차단제는 베타아드레날린성 반사자극에 대한 심장의 반응능을 손상시켜 수술중 전신마취의 위험성을 증가시킬 수 있으며 또한 베타차단제 투여환자의 마취도중 심각한 저혈압을 유발하여 심장박동의 재시작 및 유지가 어렵다는 보고가 있어 선택적 수술을 받는 환자는 베타차단제 투여를 점진적으로 중지하는 것이 바람직하다. 수술도중 필요하다면 이소프로테레놀, 도파민, 도부타민 또는 레바테레놀등 충분한 양의 아드레날린 효능약 투여로 베타차단제의 효과가 반전될 수 있다.

#### ④ 당뇨병

인슐린이나 경구혈당 강하제를 투여받는 당뇨병 환자(특히 불안정한 당뇨환자) 또는 자발적 저혈당증 환자에게는 베타차단제를 신중히 투여한다. 베타차단제는 급성저혈당의 징후 및 증상을 은폐할 수 있다.

#### ⑤ 갑상선 기능항진증

베타차단제는 빈맥같은 갑상선 기능항진증의 임상증상을 은폐하므로 갑상선 기능항진증이 의심되는 환자들의 갑상선중독 급성발작을 방지하기 위해 베타차단제 투여중지는 천천히 한다.

### 2) 타플루프로스트

① 이 약은 착색조직에 변화를 일으키는 것으로 보고되었다. 이것은 홍채와 눈꺼풀의 색소 침착 증가와 속눈썹의 성장 및 색소침착 증가를 포함한다. 이 변화는 영구적일 수도 있다.

② 이 약은 멜라닌 세포내 멜라노솜(색소 과립)의 증가에 의해서 홍채의 갈색 색소를 증가 시켜, 눈의 색깔을 점진적으로 변화시킬 수도 있다. 멜라닌 세포에 대한 장기간 효과, 눈의 다른 부위에서 색소과립 침착이나 멜라닌 세포 손상의 결과는 현재까지 밝혀진 바 없다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월 또는 수년 동안 자각하지 못할 수도 있다. 이 약으로 홍채의 색깔이 변할 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.

③ 이 약의 사용과 관련하여 눈꺼풀의 피부가 검게되는 것도 보고되었다.

④ 이 약은 점진적으로 속눈썹의 길이, 굵기, 색소침착 및 수의 증가를 일으킬 수도 있다.

⑤ 편측성 치료 시 홍채, 눈꺼풀, 속눈썹의 갈색 색소 증가를 일으켜 두 눈 사이에 이색증이 나타날 수 있으며, 두 눈 사이에 속눈썹의 길이, 굵기, 수 등에 불균형이 일어날 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 기관지 천식 또는 그 병력이 있는 환자, 기관지 경련, 중대한 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 환자 (베타수용체 차단에 따른 기관지 평활근 수축작용에 의해, 천식발작의 유발·악화가 나타날 우려가 있다)

2) 조절이 불충분한 심부전, 동성서맥, 방실차단(Ⅱ, Ⅲ도), 심원성 쇼크가 있는 환자 (베타수용체 차단에 의한 심박동 및 수축력감소에 의해, 이러한 증상을 악화시킬 우려가 있다.)

3) 본 품목의 성분에 과민증 병력이 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 폐쇄성 고혈압에 의한 우심실부전이 있는 환자(베타수용체 차단에 의한 심박동 및 수축력 감소에 의해, 증상을 악화시킬 우려가 있다.)

2) 울혈성 심부전이 있는 환자(베타수용체 차단에 의한 심박동 및 수축력감소에 의해, 증상을 악화시킬 우려가 있다.)

3) 당뇨병성 케토산증 및 대사성 산증이 있는 환자(산증에 의한 심근 수축력의 억제를 증강시킬 우려가 있다.)

4) 조절이 불충분한 당뇨병이 있는 환자(저혈당 증상을 은폐하는 경우가 있으므로 혈당치에 주의해야 한다.)

5) 무수정체안 또는 안구내 렌즈 삽입 환자(유사약제로 낭포성 황반부종을 포함하는 황반부종

및 이에 동반되는 시력저하를 일으킨다는 보고가 있다.)

6) 안내염(홍채염, 포도막염)이 있는 환자(유사약제로 안압상승이 나타난다는 보고가 있다.)

7) 임부, 수유부 등 (하기 '임부 및 수유부에 대한 투여' 참고)

#### 4. 이상반응

일본에서 실시된 임상시험의 총 중례 379례 중, 이상반응(실험실적 검사 비정상치를 포함)의 증례는 94례(24.8%)로 보고되었다. 가증 흔하게 보고된 이상반응은 속눈썹의 이상 35건(9.2%), 결막충혈 32건(8.4%), 점상각막염 등의 각막상피 장애 21건(5.5%), 안검 색소침착 9건(2.4%), 눈 자극감 8건(2.1%) 등이었다.

##### 1) 중대한 이상반응

(1) 홍채색소침착(빈도불명<sup>주1</sup>) : 환자를 정기적으로 진찰하고, 홍채색소 침착이 나타난 경우에는 임상증상에 따라 투여를 중지한다.

(2) 눈의 친포창(빈도불명<sup>주1</sup>) : 결막충혈, 각막상피장애, 건성각막염, 결막위축, 속눈썹 내반(속말림), 안검 안구 유착 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 실시한다.

(3) 기관지 경련, 호흡곤란, 호흡부전(모두 빈도불명<sup>주1</sup>) : 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취한다. 처치를 실시한다.

(4) 심장차단, 울혈성 심부전, 뇌허혈, 심정지, 뇌혈관 장애(빈도불명<sup>주1</sup>) : 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취한다.

(5) 전신 홍반성 루푸스(빈도불명<sup>주1</sup>) : 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취한다.

##### 2) 그 외의 이상반응

이상반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취한다.

###### (1) 눈

① 5% 이상 : 속눈썹의 이상(길이, 굵기, 수 등의 증가), 결막충혈, 점상각막염 등의 각막상피 장애

② 1~5% : 안검 색소침착, 눈자극감, 소양감, 안검염(안검 발적·부종 등), 건성 각결막염

③ 0.1~1% : 눈꺼풀의 다모증, 결막 출혈, 결막염, 이물감, 눈의 통증, 윗눈꺼풀 고랑 깊어짐, 홍채염

④ 빈도불명<sup>주1</sup> : 각막지각 저하, 복시, 결막부종, 눈의 이상감(불편감, 끈적이는 느낌, 건조감 등), 시력저하 등의 시력장애, 횡반의 부종·흔탁<sup>주2</sup>, 안검하수, 눈꼽, 눈부심, 눈피로, 눈물 흘림, 시야 흐림.

###### (2) 순환기계

① 빈도불명<sup>주1</sup> : 실신, 부종, 레이노현상, 손발차가움, 심계항진, 서맥 등의 부정맥, 저혈압

###### (3) 정신신경계

① 0.1~1% : 두통

② 빈도불명<sup>주1</sup> : 우울증, 중증 근무력증의 악화, 악몽, 감각이상, 현기증, 불면

###### (4) 소화기계

① 빈도불명<sup>주1</sup> : 설사, 소화불량, 오심, 구갈, 복통

###### (5) 과민증

- ① 0.1~1% : 발진
  - ② 빈도불명<sup>주1</sup> : 안검 피부염, 홍반
  - (6) 기타
    - ① 0.1~1% : 뇨당 양성, 백혈구수 감소
    - ② 빈도불명<sup>주1</sup> : 무기력, 이명, 불쾌감, 흉부압박감, 권태감, 기침, 근육통, 뇨단백 양성, 혈청칼륨상승, AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, γ-GTP 상승, 호산구 증가, 뇨산 상승
- ※ 주1 : 타플루프로스트 또는 티몰롤말레인산염에 대한 보고가 있는 이상반응
- ※ 주2 : 무수정체안 또는 안저에 병변이 있는 환자 등에 장기 사용한 경우(정기적으로 시력측정, 안저 검사 실시 등, 관찰을 충분히 실시할 것)
- 3) 첨가제 : 이 약은 인산염을 포함하고 있다.

상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있다.

## 5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 주성분인 타플루프로스트와 티몰롤말레인산염 각각의 부작용이 발현될 우려가 있으므로, 이 약의 사용에 주의한다.
- 2) 전신으로 흡수될 가능성이 있으며, 베타차단제 전신 투여 시와 동일한 부작용이 나타날 수 있으므로 주의한다.
- 3) 이 약의 투여에 의해 홍채나 눈꺼풀에 색소침착(멜라닌의 증가)에 의한 색깔변화 또는 눈주위의 다모증이 나타날 수 있다. 이는 투여를 지속함에 따라 서서히 진행되며, 투여를 중지할 경우 정지된다. 눈꺼풀의 색깔변화 및 눈 주위의 다모증에 대해서는 투여 후 서서히 소실 또는 경감될 가능성이 있지만, 홍채의 색깔변화는 투여 중지 후에도 소실되지 않는 것으로 보고되어 있다. 혼합색 홍채를 가진 환자에서 홍채의 색깔변화는 명확히 나타나지만, 암갈색의 단색 홍채의 환자에서도 변화는 확인되고 있다. 특히 편측성 투여의 경우, 좌우 눈에서 홍채의 색깔이 차이가 생길 가능성이 있다. 이러한 증상에 대해서는 장기적인 정보가 충분히 얻어져 있지 않으므로, 환자를 정기적으로 진찰하고, 충분히 관찰해야 한다. 투여 시에는 이러한 증상에 대해 환자에게 충분히 설명하고 눈꺼풀의 색깔변화, 눈주위의 다모증의 예방 또는 경감을 위해, 투여 시 액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우, 잘 닦아내거나 세안하도록 환자를 지도한다.
- 4) 이 약을 투여하는 중에 각막상피장애(점상표충각막염, 실모양각막염, 각막미란)가 나타날 수 있으므로, 따가움, 소양감, 안통 등의 자각증상이 지속될 경우에는 즉시 진찰을 받도록 환자를 지도해야 한다.
- 5) 이 약을 폐쇄우각 녹내장 환자에게 투여하는 경우, 사용경험이 없으므로 신중하게 투여해야 한다.
- 6) 축동제에서 티몰롤말레인산염 제제로 전환한 경우, 축동작용의 소실에 따라 굴절조정이 필요할 수 있으므로, 이 약 투여 시에도 주의한다.
- 7) 이 약을 점안한 후, 일시적으로 시야가 흐려질 수 있기 때문에 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 자동차 운전을 하지 않도록 주의한다.
- 8) 이 약의 보존제 벤잘코늄염화물은 소프트 콘택트렌즈에 침전될 수 있으므로, 렌즈 착용시 적어도 점안 15분 이후에 착용한다.

## 6. 상호작용

이 약은 티몰롤말레인산염을 배합하고 있으므로, 다음의 약제와의 병용 투여에 주의해야 한다.

- 1) 아드레날린, 디피베프린염산염 : 티모롤말레산염 점안제와의 병용투여로 산동작용이 보고된 바 있다.
- 2) 카테콜아민 고갈제(예, 레세루핀 등) : 카테콜아민의 고갈을 일으키는 약제는 베타차단 작용을 상가적으로 증강시킬 가능성이 있다. 이로 인해, 교감신경계에 과잉 억제를 초래할 수 있고, 저혈압, 서맥을 발생시키며, 현훈, 실신, 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다.
- 3) 베타차단제[전신투여](예, 아테놀올, 프로프라놀올염산염, 메토프로롤주석산염) : 안압하강 또는 베타차단제의 전신적 작용이 증강되는 경우가 있다.
- 4) 칼슘길항제(예, 베라파밀염산염, 딜티아제염산염 등) : 이 약과 병용투여 시 심방심실 전도장애, 좌심실부전, 저혈압이 유발될 우려가 있다.
- 5) 디기탈리스제(예, 디곡신, 디기톡신) : 이 약과 병용투여 시 심자극 전도 억제작용이 상가적으로 증가되어 심자극 전도장애를 일으킬 우려가 있다.
- 6) CYP2D6 억제제(예, 쿠니딘황산염수화물, SSRI) : 이 약제는 티몰롤의 대사효소인 P450(CYP2D6)를 저해하고 티몰롤의 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있다. 이와 같은 작용으로 베타차단작용(예, 심박동수 감소, 서맥)의 증강이 보고되었다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.

※ 생식 · 발생독성 연구는 설치류와 토끼에 정맥투여하여 실시하였다.

### <타플루프로스트>

- ① 랫드에게 이 약 10, 30 및 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 을 투여한 경우, 암컷의 수태능력 및 초기 배발생에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- ② 임신한 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 2,000배)에서는 초기형 성 및 착상 후 배자사망률의 증가가 확인되었고, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 670배)에서는 태자 발육에 대한 영향(태자체중의 저하 및 흉골 미성숙)이 확인되었다. 임신한 토끼에 이 약을 정맥투여한 경우, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 6.7배)에서는 유산, 착상후 사망률의 증가, 황체수 · 착상수의 감소 등이 관찰되었고, 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 2배)에서는 초기형성이 확인되었다.
- ③ 임신 · 수유중인 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (임상용량의 약 67배)에서 어미의 포육불량 및 출생자의 4일 생존율의 저하가 확인되었다.
- ④ 랫드의 적출자궁을 이용한 실험에서는 임상용량(이 약 0.0015%)를 환자의 양쪽 눈에 1회 1방울(30  $\mu\text{L}$ ) 점안한 경우의 투여량(0.015  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ) 점안투여시의 추정 혈장중 농도(30 pg/mL 미만)의 약 3.3배, 단백결합률로 환산한 추정 혈장중 비결합형 약물 농도(0.24 pg/mL 미만)의 약 420배에서 자궁수축 작용이 확인되었다.

### <티몰롤말레산염>

티몰롤말레산염의 동물실험에서, 기관형성기의 랫트에 500mg/kg/day를 경구 투여한 시험에서 골화지연이, 마우스에 1000mg/kg/day, 토끼에 200mg/kg/day를 경구 투여한 시험에

서 태자 사망 증가가 나타났다.

2) 티몰롤은 경구 및 점안 투여시 모유중으로 이행한다. 타플로프로스트는 랫드에 점안투여시 이 약이 유즙중으로 이행되는 것이 보고되었다. 따라서, 수유 중인 여성은 투여를 피하고, 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.

#### 8. 소아에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아, 수유아, 유아 또는 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 없다).

#### 9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 주의하여 투여한다.

#### 10. 적용상의 주의

- 1) 점안용으로만 사용해야 한다.
- 2) 약액 오염방지를 위해, 점안 시 용기의 끝부분이 눈에 직접 닿거나 외부 포장재에 의해 오염되지 않도록 주의한다.
- 3) 점안 시에는 원칙적으로 환자는 누워서 질환이 있는 쪽의 눈꺼풀을 들고 결막낭 내에 점안 하며, 1~5분 간 눈을 감고 눈물주머니 부위를 압박시킨 후 눈을 뜬다.
- 4) 점안 시 약액이 눈꺼풀 피부 등에 묻는 경우에는 즉시 닦아내거나 세안한다.
- 5) 다른 점안액과 병용할 경우에는 적어도 5분 이상의 간격을 두고 점안한다.
- 6) 벤잘코늄염화물에 의해 콘택트렌즈가 변색되는 경우가 있으므로, 콘택트렌즈를 착용한 상태에서는 사용하지 않아야 하며, 이 약의 투여 후 적어도 15분이 경과한 후 렌즈를 착용해야 한다.

#### 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 차광 보관해야 하므로, 개봉 후 사용하지 않을 때에도 차광하여 보관(외부 포장용기 혹은 차광이 가능한 곳에서 보관)한다.
- 3) 이 약은 개봉 후 1개월이 경과했을 경우 남은 액을 사용하지 않도록 한다.
- 4) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C) 차광보관, 제조일로부터 36개월

## <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<br>제출자료 | 자료번호 <sup>주1)</sup>            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 비고 |   |
|------------|--------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
|            | 1                              | 2  |    |    |    |    |    |    |    | 3  |    |    |    |    |    |    |    | 4  |    |    |    | 6 |
|            |                                | 가  |    |    |    | 나  |    |    |    | 가  |    |    |    | 나  |    |    |    | 가  | 나  | 다  | 라  | 마 |
| 제출자료       |                                | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | 7  | 8 |
| 3. 새로운 조성  | ○                              | *  | *  | ×  | ○  | ○  | ○  | △  | ×  | △  | △  | ○  | ○  | ○  | △  | ×  | ×  | ×  | ○  | ×  | ○  | ○ |
| 제출여부       | ○                              | ○  | ○  | ×  | ○  | ○  | ○  | ○  | ×  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ×  | ×  | ×  | ○  | ×  | ○ |
| 면제사유       | 1) 단회투여독성시험(13주 반복투여독성시험으로 갈음) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |

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
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 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

#### 3. 안정성에 관한 자료

- ##### 나. 완제의약품에 관한 자료
- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

#### 4. 독성에 관한 자료

##### 나. 반복투여독성시험자료

#### 5. 약리작용에 관한 자료

##### 가. 효력시험자료

##### 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
- 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

#### **[심사자 종합의견]**

- 본 신청품목은 기허가 단일제 점안제인 티몰룰 0.5%와 타플루프로스트 0.0015% 점안액을 동일한 농도로 제제화한 고정용량 복합제임. 두 단일제 공통적으로 개방각 녹내장 및 고안압증환자의 안압 강하의 효능효과를 가지고 있으며, 1일 1회, 1회 1방울의 용법용량을 신청함.
- 4건의 3상 임상시험에서 2건은 1차 단일제로 안압하강이 불충분한 환자군을, 1건은 안압증 또는 개방각 녹내장이 진단되거나, 티몰룰제제 또는 프로스타글란딘제제의 투여만으로 충분히 IOP가 조절되지 않은 환자군을, 나머지 1건은 고안압증 또는 개방각녹내장환자를 대상으로 각 단일제 대비 안압감소 효과를 비교하는 디자인을 실시하였음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- 신청 제품인 타프롬점안액은 산텐제약(일본)에서 기존 안압 강하 효과를 갖는 두 성분의 점안제를 고정용량 복합제로 개발하였음
- 일본에서 2013.9에 허가를 득하였고, 영국, 독일은 보존제(염화벤잘코늄)이 삭제된 일회용 제품이 허가됨

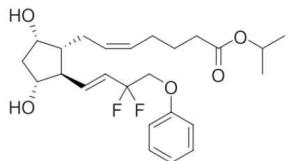
## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 가. 타플루프로스트

##### 2.1.1. 일반정보

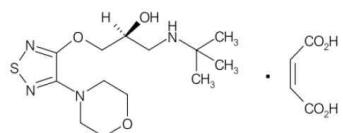
- 명칭(한글명) 타플루프로스트
- 일반명 Tafluprost
- 분자식  $C_{25}H_{34}F_2O_5$
- 구조식



#### 나. 티몰롤말레산염

##### 2.1.1. 일반정보

- 명칭(한글명) 티몰롤말레산염
- 일반명 Timolole maleate
- 분자식  $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$
- 구조식



### 2.1.2 원료의약품 시험항목

#### 가. 타플루프로스트

|  |  |   |
|--|--|---|
| <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 checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 기타 ) |  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> 수분   | <input type="checkbox"/> 강열잔분            |   |
| <input type="checkbox"/> 특수시험  | <input type="checkbox"/> 기타시험            | <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액  |
| *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다   |  |   |

## 나. 티몰롤말레산염 : JP 규격

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 완제의약품 시험항목

|   |  |  |
|---|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 성상  | <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험   | 시성치 ( <input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input 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                            |
| *시험항목이 설정된 경우 <b>■</b> 로 기재한다.  |  |  |
| 제제시험  |  |  |
| <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험  | <input type="checkbox"/> 질량(용량)편차          | <input 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"/> 엔도톡신/발열성물질시험      | <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험             |
| *시험항목이 설정된 경우 <b>■</b> 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°C/40% RH   |                        | 36개월 자료 제출, 기준 내 적합 |
| 중간조건 | 30°C/65% RH   | PP 용기 in an carton box | 36개월 자료 제출          |
| 가속시험 | 40°C/25%이하 RH |                        | 6개월 자료 제출           |

### 3.2. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존 36개월에서 기준 내 적합하였으므로 신청 36개월 인정 가능
- 사용된 용기는 무색투명한 플라스틱 용기로서 차광기능이 없고, 2차포장 carton box에 보관함. 해당 품목은 다회용이지만 개개 용기에 투과를 방지하는 2차 포장을 함으로써 차광하여 보관 가능

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류      | 종 및 계통             | 투여방법             | 투여기간 | 용량 (mg/mL)<br>Tafluprost/Timolol                                    | GLP<br>준수 | study # |
|-----------|--------------------|------------------|------|---|-----------|---------|
| 반복투여 독성시험 | 개·잡이<br>원숭이<br>♂,♀ | 양안·점안<br>1방울 BID | 13주  | 0.0015%/0.5%<br><u>0.0045%/1.5%</u><br>0.0045%/0%<br>0%/1.5%<br>0/0 | Yes       | 8225872 |

## 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 안점막자극 시험은 실시되지 않았으나, 반복투여 독성시험 시 점안 투여를 통해 각막 등 안구에 대한 검사를 병행하였으므로 갈음

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험

- 효력시험으로 원승이를 대상으로 적정 배합 농도를 확인하기 위한 안압하강 효과 관찰
  - 각각 단일제보다 복합제 투여 시 안압하강 효과가 큼(상가효과)

### 5.2. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 랜트에 DE-111 점안 시와 각각 단일제 병용하여 점안 투여하였을 때 전신노출 양상은 크게 다르지 않음. 다만, 티몰룰의 경우 병용 점안 시 각 단일제의 투여 간격에 따라 방수 중 농도가 차이가 관찰되었음
- 원승이를 대상으로 실시한 반복독성시험에서의 TK 결과를 평가한 결과, 배합 복합제 점안과 각 단일제 단독 점안과 전신노출은 크게 다르지 않았음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건(1상 1건, 3상 3건)
  - 1상시험으로 건강한 시험대상자에서 전신노출에 대한 상호작용 관찰(01111002)
  - 3상시험에서 유효성 및 안전성 관찰(01111004, 01111005, 01111006)
- 신청 용법용량(BID)에서 효능효과를 입증하는 핵심 임상시험은 01111004, 01111005 study임

### 6.2. 생물약제학시험

- 2건의 3상 임상시험에 사용 된 배치 No MTD1858는 시판용 제품과 동일

### 6.3. 임상약리시험

| 단계                | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                     | 디자인           | 대상<br>환자         | 투여용량 및<br>방법  | 투여기간             | 평가항목<br>결과   |                   |      |      |          |         |         |           |         |         |               |         |         |
|-------------------|--------------------|--|---------------|------------------|---|------------------|--|-------------------|------|------|----------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------------|---------|---------|
| 임상약리시험            |                    |  |               |                  |   |                  |  |                   |      |      |          |         |         |           |         |         |               |         |         |
| 1상                | 0111100<br>2       | DE-111 점안액의 건강한 성인 남성을 대상으로 한 임상약리시험 제1상 | 평가자<br>맹검, 교학 | 건강한 성인<br>남성 32명 | ①DE-111 QD<br>②타플루프로스트 0.0015% QD<br>③티몰룰 0.5% BID<br>④타플루프로스트 0.0015% QD+ 티몰룰 0.5% BID<br>양안에 점안 | 제1기 7일<br>제2기 7일 | <p><b>&lt;약동학&gt;</b></p> <p><b>타플루프로스트카복실산:</b></p> <p>-①, ②, ④ 모두 점안 후 0.083~0.25 시간에 <math>C_{max}</math> 도달 후 55분 이후 정량 하한 (0.01ng/mL)미만을 나타냄</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><math>C_{max}</math>(ng/mL)</td> <td>1일 째</td> <td>7일 째</td> </tr> <tr> <td>① DE-111</td> <td>0.02480</td> <td>0.02223</td> </tr> <tr> <td>② 타플루프로스트</td> <td>0.02493</td> <td>0.02487</td> </tr> <tr> <td>④ 타플루프로스트+티몰룰</td> <td>0.03321</td> <td>0.02481</td> </tr> </table> <p><b>티몰룰:</b></p> <p>-①, ③, ④ 모두 점안 후 0.117~2 시간에 <math>C_{max}</math> 도달</p> | $C_{max}$ (ng/mL) | 1일 째 | 7일 째 | ① DE-111 | 0.02480 | 0.02223 | ② 타플루프로스트 | 0.02493 | 0.02487 | ④ 타플루프로스트+티몰룰 | 0.03321 | 0.02481 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1일 째               | 7일 째                                     |               |                  |   |                  |  |                   |      |      |          |         |         |           |         |         |               |         |         |
| ① DE-111          | 0.02480            | 0.02223                                  |               |                  |   |                  |  |                   |      |      |          |         |         |           |         |         |               |         |         |
| ② 타플루프로스트         | 0.02493            | 0.02487                                  |               |                  |   |                  |  |                   |      |      |          |         |         |           |         |         |               |         |         |
| ④ 타플루프로스트+티몰룰     | 0.03321            | 0.02481                                  |               |                  |   |                  |  |                   |      |      |          |         |         |           |         |         |               |         |         |

| 단계 | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상<br>환자 | 투여용량 및<br>방법 | 투여기간 | 평가항목<br>결과  |       |       |
|----|--------------------|------|-----|----------|--------------|------|---|-------|-------|
|    |                    |      |     |          |              |      | C <sub>max</sub> (ng/mL)  | 1일 째  | 7일 째  |
|    |                    |      |     |          |              |      | ① DE-111  | 1.409 | 1.293 |
|    |                    |      |     |          |              |      | ③ 티몰롤   | 1.353 | 1.544 |
|    |                    |      |     |          |              |      | ④ 타플루프로스<br>트+ 티몰롤  | 1.572 | 1.762 |
|    |                    |      |     |          |              |      | AUC(ng·hr/mL)   | 1일 째  | 7일 째  |
|    |                    |      |     |          |              |      | ① DE-111  | 6.766 | 6.449 |
|    |                    |      |     |          |              |      | ③ 티몰롤   | 6.348 | 7.796 |
|    |                    |      |     |          |              |      | ④ 타플루프로스<br>트+ 티몰롤  | 7.361 | 8.403 |
|    |                    |      |     |          |              |      | <안전성>   |       |       |
|    |                    |      |     |          |              |      | 이상반응은 모든 대상자에서 관찰되었으며, 모두 안구국한된 경증에 해당. 약물이상반응은 별도 처치 없이 회복       |       |       |
|    |                    |      |     |          |              |      | 임상실험실적 검사 수치에서 복합제 투여군에서 단백구 증가 및 단백뇨가 1건 씩 관찰(약물과 관련 없는 것으로 판단함) |       |       |

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

- 점안 투여 시 전신노출은 관찰되었으나, 타플루프로스트는 1시간 이 후에는 측정대상인 타플루프로스트카르복실레이트가 정량한계 이하 수준으로 농도가 낮아짐
  - 티몰롤은 유의한 전신노출이 관찰되었으나, 병용에 따른 노출도의 유의한 변화는 관찰되지 않았음
- 내약성은 양호하였고, 관찰된 이상반응은 모두 안구에 국한되었음

#### 6.5. 유효성 · 안전성시험

- [01111004] DE-111 점안액의 원발개방각녹내장 또는 고안압증을 대상으로 한 타플루프로스트점안액 및 타플루프로스트점안액/티몰롤점안액 병용과의 이중 맹검 비교 시험 제3상, 가설검정
- [01111005] DE-111 점안액의 원발개방각녹내장 또는 고안압증을 대상으로 한 티몰롤점안액과의 이중 맹검 비교 시험 제3상, 가설검정
- [201050] 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자를 대상으로, DE-111 (점안액, 무보존제)를 가지고, 각 단일제들과 유효성 및 안전성을 비교한 무작위, 이중맹검, 6개월의 3상 임상시험
- [201051] 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자를 대상으로, DE-111 (점안액, 무보존제)를 가지고, 무보존제의 각 단일제 병용과 유효성 및 안전성을 비교한 무작위, 이중맹검, 6개월의 3상 임상시험
- [01111006] DE-111 점안액의 개방각녹내장 또는 고안압증을 대상으로 한 open-label에 의한 장기투여시험

#### 6.6. 임상에 대한 심사자의 의견

- 안전성 평가 결과, 대부분의 약물이상반응은 안구에 국한되는 경증에 해당되었고, 각 단일제에서 보고되지 않은 새로운 이상반응은 관찰되지 않았음
- 보완시 추가제출한 201050, 201051 2건의 임상 3상 안전성자료를 반영하여 약물유해반응 발현율을 재산정하고, 사용상의 주의사항을 재작성함