

## 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2015.10.05.	접수번호	20150169546
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	한국알콘(주)		
제품명	파제오0.7%점안액(올로파타딘염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	올로파타딘염산염		
제조/수입 품목	수입의약품		
제형/함량	이 약 1mL 중 올로파타딘염산염 7.76밀리그램 (올로파타딘으로서 7.0mg)		
신청 사항	효능효과	알레르기성 결막염과 관련된 안구 가려움증의 치료	
	용법용량	1회 1방울, 1일1회 점안한다	
최종 허가 사항	허가일자	2016.08.31.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	- 0.7% 함량은 미국만 허가존재함(0.1%(BID) 및 0.2% (QD) 모두 시판 중) - 일본, 유럽은 0.1% BID만 허가		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	유상아, 최승진, 최영주
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 오우용, 김정미 (기시) 임종미, 홍정희, 김정미
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	권용남, 서진주, 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

알레르기성 결막염과 관련된 안구 가려움증의 치료

### ○ 용법·용량

1회 1방울, 1일1회 점안한다.

### ○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민증 환자

2. 이상반응

1) 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 알레르기성 결막염 발생 위험이 있는 환자에 이 약(N=330) 또는 위약(N=169)을 양쪽 눈에 6주간 투여하였다. 임상시험에 참여한 시험대상자의 평균 연령은 32세(2세~74세)였고, 35%는 남성이었다. 53%는 홍채 색깔이 갈색이었고, 23%는 파란색이었다.

다음의 이상반응이 이 약 또는 위약 투여 환자의 2~5%에서 보고되었다.

- 안구적 증상 : 시야흐림, 안구건조, 상피성 점상 각막염, 안구의 이상감각
- 기타 : 미각이상

3. 일반적 주의

1) 안구가 충혈되었을 때는 콘택트렌즈를 사용해서는 안 된다.

2) 이 약에 보존제로 함유된 벤잘코늄염화물은 소프트 콘택트렌즈에 침착될 수 있다. 소프트 콘택트렌즈를 착용하는 환자 중 안구가 충혈되지 않은 환자는 이 약 점안 후 최소 5분 이상 지난 뒤에 콘택트렌즈를 착용하도록 한다.

3) 이 약은 비-진정성 항히스타민제이다. 점안액 사용 후 일시적으로 흐린 시야 혹은 다른 시력 장애가 운전이나 기계 사용 능력에 영향을 줄 수 있다. 만약 점적 후에 흐린 시야가 발생한다면, 환자들은 운전 혹은 기계를 사용하기 전에 시야가 선명해질 때까지 반드시 기다려야 한다.

- 4) 장기적인 스테로이드요법을 받고 있는 환자가 이 약을 투여하여 스테로이드의 양을 줄이고자 할 경우에는 충분한 관리 하에 서서히 줄이도록 한다.
- 5) 계절성 환자에게 투여할 경우 호발계절을 고려하여 그 직전부터 시작하고 호발계절이 끝날 때까지 지속하는 것이 좋다.
- 6) 이 약을 사용해도 효과가 나타나지 않을 경우에는 장기간에 걸쳐 투여하지 않도록 주의한다.
- 7) 점안용으로만 사용하고 주사제 또는 경구용으로는 사용하지 않는다.

#### 4. 임부 및 수유부에 대한 투여

##### 1) 임부

임부에는 이 약 투여에 의한 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 사용한다. 이 약을 임부에 투여한 자료는 제한적이거나, 인체 최대 권장 점안투여량(MRHOD)의 1,080~14,400배 상회하는 용량을 동물에 투여하였을 때, 모체 및 배태자 독성이 관찰되었다. MRHOD의 약 45~150배에 해당하는 용량으로 노출시켰을 때, 어린 랫트의 새끼들에서는 독성이 관찰되지 않았다. 토끼 배태자 연구에서는 400mg/kg/일 용량으로 기관형성기에 투여시 생존 태자수가 감소하였다. 이 용량은 mg/m<sup>2</sup>으로 환산 시 MRHOD의 14,400배 해당하였다.

600mg/kg/일(MRHOD의 10,800배)을 랫트에 경구 투여 시 모체 사망, 체중 증가량 감소의 독성이 관찰되었다. 랫트 기관형성기에 투여 시 60mg/kg/일 용량(MRHOD의 1,080배)에서 구개열이, 600mg/kg/일 용량에서 배태자 생존수 및 태자 체중 감소가 관찰되었다. 또한 기관형성기에 랫트에게 600mg/kg/day의 울로파타딘을 투여하였을 때, 태자체중의 감소가 관찰되었다. 또한 임신 후기부터 수유기 동안 울로파타딘 600mg/kg/day을 랫트에 투여하였을 때, 신생자 생존율과 몸무게가 감소하였다. 임신 말기 및 수유기간 동안 랫트에 투여 시 60mg/kg/일 용량에서 신생태자의 생존 감소, 4mg/kg/일 용량에서 새끼 체중 증가량의 감소가 관찰되었다.

##### 2) 수유부

이 약을 랫트에 경구 투여 시 모유로 배설되는 것이 확인되었다. 수유기 동안 랫트에 4mg/kg/일 이상 용량으로 이 약을 경구투여하였을 때, 새끼의 체중 증가량이 감소하였고, 2mg/kg/일 용량에서는 독성이 관찰되지 않았다. 이 약을 인체에 점안 투여 시 모유에 검출될 만큼 충분한 전신 흡수가 이루어지는지 알려지지 않았다. 수유부에는 이 약 투여에 의한 이익과 젖먹이 아기에 대한 잠재적 위험을 신중히 고려하여 투여한다.

#### 5. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아에 대한 유효성과 안전성은 확립되어 있지 않다.

#### 6. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 간의 안전성 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

#### 7. 적용상의 주의

오염을 방지하기 위해 눈 주위에 용기의 입구가 직접 닿지 않도록 주의하고, 사용하지 않을 때는 용기를 잘 닫는다.

#### 8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 직사일광을 되도록 피하고 서늘한 곳에 보관한다.
- 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

#### 9. 기타

##### 1) 발암성

올로파타딘을 마우스와 랫트에 각각 최대500 mg/kg/day 및 200 mg/kg/day 용량까지 경구 투여했을 때 발암성은 나타나지 않았다. 점적량이 35  $\mu$ L이고 환자 체중이 60 kg이라고 가정할 때, 이 용량은 mg/m<sup>2</sup>기준으로 MRHOD의 각각 약 4,500배와 3,600배에 해당한다.

##### 2) 변이원성

In vitro 박테리아 복귀돌연변이 검사(Ames), in vitro 포유류 염색체 이상 분석, 또는 in vivo 마우스 소핵시험에서 올로파타딘을 평가했을 때 변이원성 가능성은 관찰되지 않았다.

##### 3) 수태능 이상

암수 랫트에 올로파타딘 400 mg/kg/day(MRHOD의 약 7,200배 용량)를 경구투여했을 때, 수태능 지수와 착상률이 감소하였다. 50 mg/kg/day(MRHOD의 약 900배 용량)에서는 생식기능에 아무런 영향도 관찰되지 않았다.

### ○ 저장방법 및 사용기간

차광기밀용기, 2~25°C 보관, 제조일로부터 24개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당없음

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 특허관계 3

1) 이 의약품은 등재의약품 ‘파타데이0.2%점안액(염산올로파타딘)’의 특허권등재자와 등재의약품에 관한 특허번호 제0884711호의 등재특허권자가 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 귀 업체의 ’ 특허관계 확인서 ‘에 근거하여 허가된 의약품임.

2) 따라서 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음.

**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 중 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량 의약품

제출 자료	자료번호																												비 고						
	구 분	2														3				4					5			6		7	8				
		1	가							나							가		나		가	나	다	라	마	바						가	나	다	
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)						2)	가	나							다
3.제출 범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	※	x	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○
5.제출 범위	○	△	△	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○
제출 여부	○	x	x	x	○	x	○	x	x	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	○	x	x	○	x	x	○	x	○	○	x	○	○	

면제여부 : 원료의약품 공정서 수제 성분으로 원료의약품 일부 자료 면제 가능

○ 제출자료 목록

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료</li> <li>2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>가. 원료의약품에 관한 자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료</li> <li>5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료</li> <li>6) 시험성적에 관한 자료</li> </ul> </li> <li>나. 완제의약품에 관한 자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료</li> <li>2) 제조방법에 관한 자료</li> <li>3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료</li> <li>4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료</li> <li>5) 시험성적에 관한 자료</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>3. 안정성에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>나. 완제의약품에 관한 자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 장기보존시험 또는 가속시험자료</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>4. 독성에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>나. 반복투여독성시험자료</li> <li>바. 기타독성시험자료                 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 국소독성시험(국소내성시험포함)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>5. 약리작용에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>가. 효력시험자료</li> <li>다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료</li> </ul> </li> <li>6. 임상시험성적에 관한 자료             <ul style="list-style-type: none"> <li>가. 임상시험자료집</li> </ul> </li> <li>7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료</li> <li>8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료</li> </ul> |
|---|--|

### [심사자 종합의견]

- 본 신청품목은 기존 0.2% QD 및 0.1% BID 함량 제제에서 함량을 증가시킨(0.7%) 제제로, 2건의 핵심 임상시험을 통해 가려움 증상에서 위약대비 우월성을 통계적/임상적(FDA기준에 따른 가려움 증상 점수 1.0이상 차이)으로 입증하였음
- 다만, 기존 허가 함량인 0.2% 와 비교 시 24hr 시점에서의 가려움 증상 반응자 비율 및 가려움 증상의 통계적 우월성 입증
- 위 사실을 토대로 0.7%는 지속시간 측면에서 0.2%대비 다음 투여 시간 까지 가려움 증상 완화 효과가 유지될 것으로 기대
- 동성분 다른 용량의 기허가 사항 및 국외 허가사항을 근거로 시정

### [약어 및 정의]

- AL-4943: Olopatadine (free form)
- AL-4943: Olopatadine hydrochloride
- CAC: Conjunctival Allergen Challenge

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 파제오0.7%점안액(올로파타딘염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항히스타민
- 약리작용 기전 : H1-수용체 길항, 비만세포 안정화, 히스타민 유발성 염증성 사이토카인 생성 방지

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 올로파타딘 점안제는 0.1%, 0.2%가 허가되어있고, 0.1%는 BID, 0.2%는 QD 용법으로 허가되어 있음  
- 신청자는 0.7%mg 함량을 추가로 허가받고자 하며, 기존함량 제제 대비 유효성 및 지속시간 향상을 위해 개발

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 올로파타딘염산염

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 올로파타딘염산염 : USP 규격

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 히드록시프로필감마시클로덱스트린, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜, 히프로멜로오스, 만니톨, 붕산, 벤잘코늄염화물 액, 수산화나트륨, 염산, 정제수

#### 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>
제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <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 type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input 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

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항 : 기밀용기, 2~25℃보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존 (반투과)	25±2℃/40±5% RH	LDPE, PP	기준 내 적합
중간시험	30±2℃/65±5% RH		기준 내 적합
	30±2℃/75±5% RH		기준 내 적합
가속시험 (반투과)	40±2℃/25% RH		유의한 변화 없음

#### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 및 장기 24개월 기준 내 적합한 자료 제출하여 신청 사용기간 24개월 인정 가능하며, 1차 포장용기의 광조건 안정성 자료 제출함

### 4. 독성에 관한 자료(CTD 4.2.3)

#### 4.1. 독성시험자료 개요

- 대부분의 독성시험은 0.1%, 0.2% 허가당시 확립된 독성시험 결과를 언급하였고, 0.7% 신청을 위하여 추가로 실시한 독성시험은 다음 표와 같다.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	토끼	점안	2주 (QID)	미처치군 0(SBCD) 0(HPBCD) 0.7%(SBCD) 0.7%(HPBCD)
	토끼	점안	3개월 (QID)	미처치군 0(HPGCD) 0.7%(HPGCD)
국소독성시험 (안점막자극시험)	토끼	점안	1일 (30분 간격으로 총 10회 투여)	0, 0.2, 0.5, 0.7%
	토끼	점안	1일 단회	0.7%

SBCD=sulfobutylether-beta-cyclodextrin, HPBCD=hydroxypropyl-beta-cyclodextrin

HPGCD=hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin(시판용)

- TDOC-0013437

- 임상제제과 상이한 첨가제로 실시하였으며, 안구/전신 독성은 관찰되지 않았음(사람 투여 용량의 80배 해당)

- TDOC-0015211
  - 임상 제제와 동일한 첨가제로 실시하였으며, 안구/전신 독성은 관찰되지 않았음(사람 투여 용량의 76배 해당)
- 국소내성시험은 5건의 Non-GLP로 수행되었으며, 모두 올로파타딘의 투여 용량은 동일하나, 각각 부형제를 달리한 제제를 투여
  - PEG6000 부형제 함유된 제제는 유의한 안구 불편감이 관찰되었으나, 다른 제형들은 최소수준-중등도의 불편함이 초래되었음
  - 결막 충혈, 눈물 분비 등이 관찰되었음

#### 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 국소독성의 경우 Non-GLP, 시판용 제제와 상이한 첨가제로 인하여, 제출자료 요건에 적합하지 않으나, 3개월간의 반복독성 시험(TDOC-0015211)이 GLP 준수하에 시판용 제제와 동일한 조건 하에서 임상 투여 경로와 동일한 점안 투여로 실시하였음
- 투여 부위인 안구 부위를 현미경을 통해 관찰하여 안구평가를 실시하였기 때문에 국소독성 시험자료를 갈음 가능 할 것으로 판단됨

### 5. 약리작용에 관한 자료(CTD 4.2.1 및 4.2.2)

#### 5.1. 약리작용시험 개요

#### 5.2. 효력시험

- 올로파타딘의 용량-의존성 및 작용시간 측정을 위해 히스타민-유발성 결막 혈관 투과성 모델(기니피그)에서 시험(TDOC-0016656)
  - : 0.2%, 0.7%를 단회 투여 후 30분 및 24시간 시점에서 히스타민-유발성 혈관 투과성에 대한 저해 정도를 비교하였을 때, 용량 의존적으로 0.7%가 0.2% 보다 두 시점 모두 저해 효과가 높게 나타났고, 저해 효과의 작용 시작 시간(Onset time) 및 지속시간(Duration time)에서도 0.7%가 우월하였음

#### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 안전성 약리 시험
  - 미실시
    - : 기존 시험에 따르면 300mg/kg 경구 용량에서도 운동협응, phenylbenzoquinone-유발성 비틀림, reserpine-유발성 안검하수 또는 physostigmine-유발성 치사율, 항-경련성 활성 등의 영향이 관찰되지 않았음
    - : 고양이에서 4mg/kg 용량에서도 뇌파 변화는 관찰되지 않았고, 30mg/kg 용량에서는 수면 각성 EEG 양상에도 변화를 초래하지 않았음
    - : 순환기계(심전도, 심박수, 혈압)에서도 영향이 관찰되지 않았음

#### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 안구조직분포시험(TDOC-0015572)
  - : 음성 토끼(NZE rabbit)에 0.2%(파타데이) 또는 0.7% 올로파타딘을 양측 눈에 단회 투여 (각각 약 30 µl) 시

안구조직(방수, 맥락막, 결막, 각막, ICB 및 망막)과 혈장에 빠르게 흡수되어 최대 농도가 30분~2시간이내 최대 수준에 도달(수정체의 경우 4~8hr으로 느리게 흡수)

안구 조직 중에서는 결막과 각막에서 최고 농도에 도달하였음

조직농도	0.2%	0.7%
결막	609 ng/g	3000 ng/g
각막	720 ng/g	2230 ng/g
혈장	4.96 ng/mL	14.8 ng/mL

: 울로파타딘의 농도는 대부분의 조직 내에서 약 2.2~4.5hr의 반감기를 보이며, 0.7%는 대부분의 조직에서 24시간 시점에서 정량 한계 이상 검출(결막 12시간 제외)되었음(0.2%는 혈장, 수정체를 제외하고는 대부분 12시간 이전에 비검출)

: 조직 농도기준으로 결막, 각막, 홍채-모양체, 방수, 맥락막, 수정체, 망막 순으로 조직에 분포

## 6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

### 6.1. 임상시험자료집 개요(CTD 5.2)

- 신청 품목과 관련되어 총 5건의 임상시험자료가 제출  
- 1상 1건, 3상 4건으로 이 중 핵심임상시험은 2건

(3상) C-10-126: 위약, 0.2%와 0.7% 울로파타딘염산염의 계절성, 연중 알레르기 결막염 환자에서의 유효성 안전성 평가
(3상) C-10-053 위약, 0.1%, 0.2%와 0.7% 울로파타딘염산염의 계절성, 연중 알레르기 결막염 환자에서의 유효성 안전성 평가

### 6.2. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)

- 해당없음  
- 3상 핵심임상시험에서 사용된 임상시험용 의약품(0.7% 울로파타딘 염산염)은 시판용 제제와 동일한 조성으로 제조

### 6.3. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과
임상약리시험							
1상	C-11-036	건강 시험 대상자에서 7일간 양안에 0.7% 울로파타딘 염산염을 투여 후 전신 노출 평가	무작위배정, 이중맹검, 반복 투여, 평행설계	건강남성 36명(일본인이 50% 포함)	양안에 1일 1회 1방울 씩 위약: 12명 시험약: 24명 (각 군에 일본인	7일	<약동학> 1) 약동학적 특성 느리게 흡수(Tmax 1.5~2.0 hr), 일본인과 비-일본인간의 약동학적 특성은 유사하였음 명백한 축적의 증거는 관찰되지 않았음(제1일과 제7일간의 Cmax 및 AUCt 비교에서 유사)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목 및 결과
					이 50% 되도록 증 화 배정)		- 대사체 M1은 정량이 불가능 하였음 - M3(N-oxide)은 대부분(50%) 시험 대상자에서 정량한계 이하로 나타났고, 정량한계 이상으 로 검출된 시험 대상자에서도 대부분 2시간 이후에 정량한계 미만으로 검출

• C-11-036

- 시험개요: 36명의 건강 시험 대상자(일본인이 50% 포함)에서 7일간 양안에 0.7% 시험약을 투여 후 전신 노출 평가를 위한 올로파타딘, 대사체(M1, M3) 혈장농도 분석
- 시험결과: 제1일째 및 제7일째 Cmax 및 AUC는 유사하여 축적의 양상은 관찰되지 않았음  
전신 노출 양상은 10mg 의 올로파타딘 단회 경구 투여 후와 비교 시 44~50배 낮게 관찰되었음(AUC 수치 기반)

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목 및 결과
§ Efficacy : 알레르기성 결막염						
3상	C-10-126	이중맹검, 무작위배 정, 다기 관, 평행설 계 활성/위약 대조  CAC-모델 *	계절성/연중 알레르기 결 막염 환자 18 세 이상	올로파타딘 염산염 0.7% 66명  올로파타딘 0.2% 68 명  위약 68명  각 눈당 1방울	3주 비연 속적 투여 총 3 회 투여	<유효성 평가> <sup>2)</sup> 1. 시험대상자 자가 증상 평가(낮을수록 호전) 1) 가려움(0~5점) 2) 눈꺼풀 팽윤(0~3점) 3) 눈물(0~4점) 4) 3분 안구 불편함 프로파일(VAS기반 0~50점) 2. 임상시험자평가가 실시하는 징후 평가 1) 섬모체 발적(0~4점) 2) 결막 발적(0~4점) 3) 상공막 발적(0~4점) 4) 결막부종(0~4점) (1차유효성 평가 기준) 투여 직후 (Onset) 및 투여 16시간 후 (Duration) Challenge 3, 5, 7분 시점에 가려움 증상 점수에 서 3개 중 2개 이상이 통계적으로 위약대비 유의하여야 함 (1차유효성 평가 결과) 3시점 모두 위약대비 유의하였음  (2차 유효성 평가) - 안구가려움 외 에도 결막발적, 섬모체발적, 상공막 발적, 결 막부종, 눈꺼풀 팽윤 점수 면에서 위약대비 우월함
3상	C-12-053	이중맹검, 무작위배 정, 다기 관, 평행설 계 활성/위약	계절성/연중 알레르기 결 막염 환자 18 세 이상	올로파타딘 염산염 0.7% 98명  올로파타딘 0.2% 99 명  올로파타딘 0.1% 99 명	2주 비연 속적 투여 총 2 회	<유효성 평가> <sup>2)</sup> 1. 시험대상자 자가 증상 평가(낮을수록 호전) 1) 가려움(0~5점) 2) 눈꺼풀 팽윤(0~3점) 3) 눈물(0~4점) 4) 3분 안구 불편함 프로파일(VAS기반 0~50점) 2. 임상시험자평가가 실시하는 징후 평가 1) 섬모체 발적(0~4점)

		대조 CAC-모델 *	명 위약 49명 각 눈당 1방울	투여	2) 결막 발적(0~4점) 3) 상공막 발적(0~4점) 4) 결막부종(0~4점) <b>(1차유효성 평가 기준)</b> ①투여 24시간 후 (Duration) Challenge 3, 5, 7분 시점에 가려움 증상 점수에서 3개 중 2개 이상이 통계적으로 위약, 0.1%, 0.2% 대비 모두 유의하여야 함 ②투여 직 후 (Onset) Challenge 3, 5, 7분 시점에 가려움 증상 점수에서 3개 중 2개 이상이 통계적으로 위약 대비 모두 유의하여야 함 <b>(1차유효성 평가 결과) 3시점 모두 위약대비 유의하였음</b>  <b>(2차 유효성 평가)</b> - 안구가려움 외 에도 결막발적, 심모체발적, 상공막 발적, 결막부종, 눈꺼풀 팽윤 점수 면에서 위약대비 우월함	
3상	C-12-028	이중맹검, 무작위 배정, 평행설계, 위약대조	2세 이상 무증상 눈을 가진 건강한 시험대상자	올로파타딘염산염 0.7% 330명 위약 169명	6주	<b>&lt;안전성 평가&gt;</b> - 이상반응(TEAE) 발현율은 0.7%군 88명(26.7%), 위약군 53명(31.4%)보고 되었음 - 전반적으로 보고된 이상반응은 내약성이 양호하였고, 위약과 비교시 유의한 것은 관찰되지 않았음 - 이상약물반응(ADR) 평가 시 위약 대비 0.7%에서 흔하게 보고된 이상반응은 미각이상 및 각막작색이었음 - 시력, 안과증상, 안압, 안저확장, 활력징후, 심전도 측면에서 위약과 비교 시 유의한 임상적 소견은 관찰되지 않았음
3상	C-10-127	무작위 배정, 이중맹검, 교차시험, 활성/위약 대조	18세 이상 건강 시험대상자	올로파타딘염산염 0.7% 43명 위약 Zaditor	단회	<b>&lt;안전성 평가&gt;</b> VAS 기반(0~50) 안구 불편감 점수에 있어서 Zaditor(푸마르산케토티펜 0.035%)에 대비 비열등성 입증
1) CAC-model(Conjunctival Allergen Challenge model) - 무작위 배정 약 3주 전에 CAC titration을 통해 스크리닝 실시 - 무작위 배정 약 2주 전 CAC 확인 시험 수행 - 무작위 배정 0일 제 약물 투약 직후 CAC 수행, 1일 제 약물 투약 24시간 후 시점에 CAC 수행 증상 점수 평가 시점은 가려움 증상의 경우 challenge 후 3, 5 7분 후에 실시하고, 그 외 평가는 7, 15, 20분 후에 수행함 2) 유효성 평가						
<b>1. 시험대상자 자가 증상 평가(낮을수록 호전)</b> 1) 가려움(0~4점), 0.5단위씩 증가 0=없음, 4=참을수 없을 정도의 가려움 2) 눈꺼풀 팽윤(0~3점), 1단위씩 증가 0=없음, 3=중증 3) 눈물(0~4점), 1단위 씩 증가 0=없음, 4=매우 중증 4) 3분 안구 불편함 프로파일(VAS기반 0~50점), 1단위 씩 증가, 30초 간격으로 표시 0=없음, 50=중증의 불편함 <b>2. 임상시험자평가가 실시하는 징후 평가</b> 1) 심모체 발적(0~4점), 0.5단위씩 증가 0=없음, 4=극도의 중증 2) 결막 발적(0~4점), 0.5단위씩 증가 0=없음, 4=극도의 중증 3) 상공막 발적(0~4점), 0.5단위씩 증가 0=없음, 4=극도의 중증 4) 결막부종(0~4점), 0.5단위씩 증가 0=없음, 4=중증						

## 6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 분석대상군

**(C-10-126)**

- 총 202명의 대상자가 무작위 배정(0.7%군: 66명, 0.2%군: 68명, 위약: 68명)
- 이 중 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받고 임상 종료 시까지 최소 1회 이상 안전성 평가를 시행한 Safety Analysis set은 202명이었음(제외된 환자 없음)
- 1차 유효성 평가 분석 대상은 ITT군으로 하였고, 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받고 투여 후 CAC 자료가 확보된 모든 무작위 배정 환자가 포함되었음(CAC 이전에 발생한 환자의 시험중단으로 인해 2명이 분석에서 제외)

**(C-12-053)**

- 총 345명의 대상자가 무작위 배정(0.7%군: 98명, 0.2%군: 99명, 0.1%: 99명, 위약: 49명)
- 이 중 1회 이상 임상시험용의약품을 투여받고 임상 종료 시까지 최소 1회 이상 안전성 평가를 시행한 Safety Analysis set은 345명이었음(제외된 환자 없음)

- 인구통계학적인 특성과 기초적인 특성

- 2개의 핵심임상시험의 인구학적 특성(연령, 성별, 인종, 국가 등)은 서로 유사하였다.
- :대부분이 성인 연령(96.7%)에 해당하는 여성(60%)의 백인(77.5%)이었음

- 2개 임상의 공통 된 선정기준

- ① 만 18세 이상
- ② 시험 참여 전 최소 1년간 계절성 및/또는 다년성 알레르기성 결막염의 병력
- ③ 시험 참여 전 24개월 이내 양성 알레르기성 피부반응 환자(진단성 피부 검사 반응 실시)
- ④ 방문 1의 마지막 적정(titration) challenge로부터 10분 이내 양성의 양안 CAC 검사반응(3개의 혈관 bed 중 2개 이상에서 가려움을, 2개 이상에서 발적을 보이는 경우로 정의됨)을 나타낸 환자
- ⑤ 방문 2에서 3개의 CAC-후 시점 중 2개 이상에서 양성의 양안 CAC 검사 반응(3개의 혈관 bed 중 2개 이상에서 가려움을, 2개 이상에서 발적을 보이는 경우로 정의)을 나타낸 환자

- 소아가 참여한 6주간의 안전성 시험(C-12-028)의 경우 2~6세는 56명(11.2%), 6~17세는 19명(3.8%) 비율이 참여

**(C-10-126)**

- 1차 유효성 평가

- CAC 모델에서 각각 3개 시점(Challenge 후 3분, 5분, 7분)에 가려움의 치료로서 다음에 대해 위약대비 옴로파타딘 염산염 점안액 0.7%의 우월성을 입증(각각 3개 시점 중 2개 이상이 통계적인 유의성 요구)
- ① 방문 5에서의 작용 발현(Onset of action)

② 방문 4B에서의 작용 16시간

- 시험 결과, 위약대비 0.7% 투여 시 모두 안구 가려움 증상 면에서 작용 발현 및 작용 16시간 모두 측정된 3 시점(3, 5, 7분)에서 위약대비 우월함을 입증 ( $p < 0.0001$ )
- 모든 시점에서 0.7%의 가려움 증상의 평균 수치가 위약대비 1점을 상회

• 2차 유효성 평가

- 또한, 2차 유효성 평가로서, 작용 발현 및 작용 16시간에서 결막점수 또한 3개 시점(7, 15, 20분) 모두 위약대비 우월하였고, 점수 차이 1점을 초과함  
총 발적점수(섬모체, 결막, 상공막의 발적점수 총 합)에서도 동일한 결과가 관찰되었음
- 이차 목적으로 24시간 CAC에서 3개 시점에서의 발적점수의 치료에 있어서도 0.7%가 3시점 모두 0.2% 파타데이보다 우월하였음(결막점수에서도 유사한 결과 관찰)
- 다음 이차 유효성 비교에서 24시간 CAC에서 3개 시점에서의 안구가려움의 치료에 있어서도 0.7%가 3시점 모두 0.2% 파타데이보다 우월하였음. 그러나, 그 차이는 1점을 초과하지는 않았음

(C-12-053)

• 1차 유효성 평가

- CAC 모델에서 각각 3개 시점(Challenge 후 3분, 5분, 7분)에 가려움의 치료로서 다음에 대해 위약대비 올로파타딘 염산염 점안액 0.7%의 우월성을 입증(각각 3개 시점 중 2개 이상이 통계적인 유의성 요구)
  - ① 방문 5에서의 위약대비 작용 발현(Onset of action)
  - ② 방문 4B에서의 위약대비 작용 24시간
- 아울러, 동일한 가려움 치료에 대해 파타놀(0.1%) 및 파타데이(0.2%) 대비 0.7%의 우월성 입증(각각 3개 시점 중 2개 이상이 통계적인 유의성 요구)
  - ③ 방문 4B에서의 파타놀 대비 작용 24시간
  - ④ 방문 4B에서의 파타데이 대비 작용 24시간
- 시험 결과, 위약대비 0.7% 투여 시 모두 안구 가려움 증상 면에서 작용 발현 및 작용 24시간 모두 측정된 3 시점(3, 5, 7분)에서 위약대비 우월함을 입증 ( $p < 0.0001$ ) 하였고, 가려움 증상 점수가 1단위 이상의 차이를 보였음(24hr 7min만 제외)

• 2차 유효성 평가

- 결막발적 점수 및 충발적에서도 0.7%는 위약 및 파타놀, 파타데이 보다 24시간 시점의(Duration) 3시점(7, 15, 20분)에서 유의하게 낮았음
- 반응자 비율 면에서도 0.7%군이 파타놀 및 위약 대비 24시간 시점의 가려움 반응자 비율에서 통계적으로 우월하였음(0.7% vs 파타데이의 경우는 유의하지 않음)  
※ 반응자 정의: 가려움 점수가 0(양안 모두에 대해 안구 가려움 점수가 0점)이거나 베이스라인의 확증적 CAC 점수로부터 안구 가려움 점수가 최소한 2단위 감소한 환자로 정의

### 6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 0.7% 올로파타딘염산염 점안액은 안구 가려움 증상 치료에 있어서 작용 발현 시점(Onset) 및 작용 지속 시간 (24 hr, 16 hr)에 위약대비 임상적으로 유의미한(-1점 차이) 개선이 관찰되었음
- 0.7%와 파타데이(0.2%)의 비교에서는 가려움증상에서 작용 발현 시점(Onset) 및 16hr 작용시간 면에서 통계적으로 유의한 양상은 관찰되지 않았으나, 24 hr 작용시간 면에서는 통계적 유의하였음(그 차이는 평균 -0.38~-0.24로 관찰되었음)
- 2차적으로 평가한 결막 발적 면에서는 통합 분석 시 작용발현 시점 및 작용시간(24hr)에 위약 및 0.2% 대비 또한 우월하였음(차이 -1.0 미만)
  - C-10-126 결과만으로는 작용발현 시점에서 -1.0 이상의 차이 관찰
- 대체적으로 작용발현 시간과 24시간 모두 안구 가려움 점수 및 발적 점수 등에서 용량에 따른 반응 관계가 관찰되었음(0.7%>0.2%>0.1%>위약)

### 6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 총 5건의 임상시험에서 561명이 0.7%의 올로파타딘염산염 점안액에 노출되었으며, 이 중 2건의 핵심임상시험은 비연속적 투여 방법으로 실시되었음. 따라서 주요 안전성 평가의 근거가 되는 임상시험은 연속 1일 1회 투여한 C-12-028이 해당
- C-12-028은 2세 이상 이상의 무증상의 시험대상자에 최대 6주간 투여 시 관찰하였으며,
  - 이상반응(TEAE) 발현율은 0.7%군 88명(26.7%), 위약군 53명(31.4%)보고 되었음
  - 전반적으로 보고된 이상반응은 내약성이 양호하였고, 위약과 비교시 유의한 것은 관찰되지 않았음
  - 이상약물반응(ADR) 평가 시 위약 대비 0.7%에서 흔하게 보고된 이상반응은 미각이상 및 각막착색이었음
  - 시력, 안과증상, 안압, 안저확장, 활력징후, 심전도 측면에서 위약과 비교 시 유의한 임상적 소견은 관찰되지 않았음

### 6.5. 가교자료

- 해당없음

### 6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 주 유효성 평가 대상인 가려움 증상에 있어서, 0.7% 올로파타딘염산염 점안액은 위약 대비 통계적/임상적 (FDA 기준 1.0 차이 기준)으로 우월함을 입증하였음
- 내약성은 전반적으로 양호하였고, 위약과 비교 시 유의한 이상반응은 관찰되지 않았음
- 기허가 함량(기존 0.2% QD 및 0.1% BID 함량) 대비 0.7%의 유효성측면에서 유익성(Benefit)
  - 24시간 후 가려움 증상 호전의 반응자 비율에서 0.2% 대비 우월하였음
  - 24시간 후 가려움 증상 점수에서 통계적으로 우월(임상적 우월은 미입증) 위 사실을 토대로 0.7%는 지속시간 측면에서 0.2%대비 다음 투여 시간 까지 가려움 증상 완화 효과가 유지 될 것으로 기대