

# 안 전 성 유효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2015년 1월 9일

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
| 안충열 | 오우용 | 박인숙 |

종류 : 품목허가신청(안전성유효성심사)

|                   |  |                 |                                    |
|-------------------|--|-----------------|------------------------------------|
| ① 회 사 명           | 한미약품(주)  | ② 문서번호          | 20140040350(2014.03.03)            |
| ③ 제 품 명           | 마카이드주(트리암시놀론아세트니드)   | ④ 구분            | 수입, 전문, 439(기타의 조<br>직세포의 치료 및 진단) |
| ⑤ 원료약품분량<br>(주성분) | 전체단위 : 1 바이알 중   |                 |                                    |
|                   | 세부구성   | 배합<br>목적        | 원료명                                |
|                   | 주성분  | 트리암시놀론아<br>세트니드 | 활성물질<br>용량                         |
|                   |  |                 | 규 격                                |
|                   |  |                 | 분 량                                |
|                   |  |                 | 단 위                                |
|                   |  |                 | 제 조 원                              |
|                   |  | 별규              | 40                                 |
|                   |  |                 | 밀리그램                               |
| ⑥ 성 상             | 흰색 결정성 분말이 무색 투명한 바이알에 든 주사제   |                 |                                    |
| ⑦ 신청효능·효과         | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>2. 당뇨병성 황반부종   |                 |                                    |
| ⑧ 신청용법·용량         | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>1 바이알에 4mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아<br>세트니드의 농도가 10mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세토<br>니드로서 0.5~4mg(현탁액으로서 0.05~0.4mL)을 유리체 내에 주입한다.<br>단, 환자의 상태 등에 따라 트리암시놀론아세트니드의 농도를 증감할 수 있<br>으나, 최대 40mg/mL를 넘지 않도록 한다.  |                 |                                    |
|                   | 2. 당뇨병성 황반부종<br>1 바이알에 1mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아<br>세트니드의 농도가 40mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세토<br>니드로서 4mg(현탁액으로서 0.1mL)를 유리체 내에 주입한다.<br>장기투여 시의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 장기 투여에 의해<br>백내장의 위험이 높아질 우려가 있으므로 지속적인 장기 투여는 피하며, 재<br>투여는 환자의 상태를 보면서 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판<br>단하는 경우에만 3개월 이상의 간격을 두고 트리암시놀론아세트니드 입자<br>의 소실을 세극등현미경 등으로 확인한 후 시행해야 한다.<br>임상시험에 있어서는 양쪽 눈의 치료는 시행되지 않았기 때문에, 양쪽 눈에<br>치료 대상이 되는 병변이 있는 경우에는 양쪽 눈을 동시에 치료하는 것에 |                 |                                    |

|   |   |
|---|---|
|   | 대한 유익성과 위험성을 신중히 평가한 다음, 본 제제를 투여해야 한다. 또한, 첫 회 투여 시 양쪽 눈으로의 동시 투여는 피하며, 한쪽 눈의 안전성을 충분히 평가한 뒤, 대산 눈의 치료를 시행해야 한다.                   |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간   | 밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월  |
| ⑩ 기원 및 개발경위   | 일본 원개발사로 유리체 수술 및 당뇨병성 황반부종 치료 시 사용   |
| ⑪ 약리작용기전  | 부신피질호르몬제  |
| ⑫ 국내외 사용현황  | 국내: 동 성분으로 점비액, 외용 크림제, 구강 연고제, 주사제(관절강, 근육, 피내)로 허가존재함<br>국외: 동 신청 제품 일본의약품집 수제(2012년)<br>미국 유리체 절제술 시각화에 대한 적응증 제품 허가되어 있음(2008년) |
| ⑬ 관련조항  | 의약품의 품목허가신고심사 규정(식약처고시 제2014-59호, 2014.02.21) 제2조 제8호   |
| ⑭ 검토결과  | 불임. 검토의견 참고   |
| <p>&lt;참고사항&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 자료제출의약품: 기허가 제품의 투여경로(유리체 내 투여) 및 효능효과 추가</li> <li>2) 일본 개발제품으로 일본의약품집 수제</li> <li>3) 당뇨병성황반부종으로 국내 기허가된 의약품 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 루센티스주(라니비주맙, 생물의약품)</li> <li>- 오저텍스이식제(텍사메타손)</li> </ul> </li> </ol> <p>1. 심사자</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 기준 및 시험방법 심사 : 임종미 주무관</li> </ul> <p>불임 1. 검토의견</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 안전성·유효성 검토요약</li> </ol> |   |

## [붙임 1] 검토의견 - (주)한미약품, 마카이드주

1. 신청한 효능효과 중 '당뇨병성 황반부종'은 재투여에 대하여 안전관리 강화가 필요한 바, 위해성관리계획이 제출될 수 있도록 조치하여 주시기 바랍니다.
2. 아울러, 상기 조치와 함께 아래와 같이 시정적합함을 알려드립니다.

### < 시정사항 >

#### □ 효능효과

1. 유리체 절제술 시의 유리체 가시화
2. 당뇨병성 황반부종

#### □ 용법용량

1. 유리체 절제술 시의 유리체 가시화

1 바이알에 4mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아세트나이드의 농도가 10mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세트나이드로서 0.5~4mg(현탁액으로서 0.05~0.4mL)을 유리체 내에 주입한다.

단, 환자의 상태 등에 따라 트리암시놀론아세트나이드의 농도를 증감할 수 있으나, 최대 40mg/mL를 넘지 않도록 한다.

2. 당뇨병성 황반부종

1 바이알에 1mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아세트나이드의 농도가 40mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세트나이드로서 4mg(현탁액으로서 0.1mL)를 유리체 내에 주입한다.

1회를 초과하여 투여한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 재투여에 의해 백내장의 위험이 높아질 우려가 있으며, 재투여는 환자의 상태를 보면서 치료상의 유의성이 위험성을 상회한다고 판단하는 경우에만 최소 3개월 이상의 간격을 두고 시행하여야 한다. 트리암시놀론아세트나이드 입자의 소실을 세극등현미경 등으로 확인한 후 시행해야 한다.

임상시험에 있어서는 양쪽 눈의 치료는 시행되지 않았기 때문에, 양쪽 눈에 치료 대상이 되는 병변이 있는 경우에는 양쪽 눈을 동시에 치료하는 것에 대한 유의성과 위험성을 신중히 평가한 다음, 본 제제를 투여해야 한다. 또한, 첫 회 투여 시 양쪽 눈으로의 동시 투여는 피하며, 한쪽 눈의 안전성을 충분히 평가한 뒤, 대상 눈의 치료를 시행해야 한다.

#### □ 사용상의 주의사항

##### 1. 경고

재투여 시 백내장 및 안압상승의 발생위험이 증가할 수 있으며, 최초 투여 때 보다 재투여 시 시력개선의 효과가 감소할 수 있다. 따라서, 설정한 기준에 따라 이전 투여 시의 시력개선 효과와 안구에 대한 안전성을 평가하여, 유의성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 재투여를 하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

##### 1) 공통

(1) 본 제의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자

##### 2) 당뇨병성 황반부종

(1) 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염이 의심되는 환자 (안내염 등의 부작용이 발현될 우려

가 있음.)

(2) 조절되지 않는 녹내장 환자 (증상이 악화될 우려가 있음.)

(3) 무수정체 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 공통

(1) 녹내장 및 고 안압증 환자 (안압이 상승할 우려가 있음.)

(2) 백내장 환자 (증상이 악화될 우려가 있음.)

2) 유리체 절제술 시의 유리체 가시화

(1) 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염이 의심되는 환자 (면역기능 억제작용에 의한 감염증이 악화될 우려가 있음.)

3) 당뇨병성 황반부종

(1) 90일 이내에 백내장 수술을 포함한 내안부 수술(백내장, 녹내장 수술 등) 또는 레이저 치료를 받은자

4. 이상반응

1) 유리체 절제술 시의 유리체 가시화

유리체 절제술 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 총 33례 중 2례(6.3%)로서 안압상승 1례(3.1%)와 수술 중 저혈압 1례(3.1%)의 약물 이상반응이 나타났음.

2) 당뇨병성 황반부종

당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 총 45례 중 27례(60.0%)로서 안압상승 9례(20.0%), 백내장 8례(17.8%), 비문증 5례(11.1%), 시력저하 4례(8.9%), 유리체 내 약물 확산 4례(8.9%), 혈 중 포도당 증가 3례(6.7%), 혈 중 칼륨 증가 2례(4.4%), 혈 중 트리글리세리드 증가 2례(4.4%), 혈 중 유산탈수소효소 증가 2례(4.4%), 뇨 중 포도당 양성 2례(4.4%), 무시 1례(2.2%), 눈의 이물감 1례(2.2%), 호흡기구 수 증가 1례(2.2%), 호산구 수 증가 1례(2.2%), 혈소판 수 감소 1례(2.2%), 당뇨병의 악화 1례(2.2%)의 약물 이상반응이 나타났음.

(1)중대한 약물 이상반응

안장해 백내장(17.8%),안압상승(20.0%),안내염(빈도불명)이 나타났고, 외과적 처치를 필요로 하는경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 증상 이상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 시행한다. 참고로 이 약 투여 후 3례(15%)에서 백내장 수술을 실시하였다.

(2)기타 보고된 약물 이상반응은 다음 표와 같다

|        |     | 5% 이상              | 5% 미만                                  |
|--------|-----|--------------------|--|
| 눈      | 후안부 | <u>유리체 내 약물 확산</u> |  |
|        | 기타  | <u>비문증, 시력저하</u>   | <u>무시(시야가 뿌옇게 되는 상태), 눈의 이물감</u>       |
| 대사이상   |     | <u>혈중 포도당 증가</u>   | <u>당뇨악화, 혈 중 트리글리세리드 증가, 뇨중 포도당 양성</u> |
| 혈액     |     |                    | <u>호염구 증가, 호산구 증가, 혈소판 감소</u>          |
| 체액·전해질 |     |                    | <u>혈 중 칼륨 증가</u>                       |
| 기타     |     |                    | <u>혈중 LDH 증가</u>                       |

5. 일반적 주의

1) 공통

(1) 망막질환에 관한 전문적인 지식을 가지고, 유리체 절제술 또는 유리체 내 주사에 관한 충분한 지식과 경험이 있는 안과의사만이 본 제제를 사용하도록 한다.

(2) 안내염 등이 발현될 우려가 있으므로 본 제제를 투여 후, 상태를 충분히 관찰하며 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도하여야 한다.

2) 유리체 절제술 시의 유리체 가시화

(1) 유리체 절제 후, 관류 또는 흡인에 의해 본 제제를 제거하며, 본 제제가 눈 안에 잔존할 경우에는 본 제제의 소실이 확인될 때까지 정기적으로 관찰하여야 한다. (유리체 절제 후에 본 제제가 눈 안에 잔존된 경우, 안내염이 발생한 증례가 보고 되어 있음)

(2) 안압이 상승하는 경우가 있으므로 본 제제 투여 후, 안압의 관리를 적절하게 시행하여야 한다.

(3) 백내장 등이 발생할 우려가 있으므로 본 제제 투여 후, 상태를 충분히 관찰하며 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도하여야 한다.

3) 당뇨병성 황반부종

(1) 유리체 내 주사 시, 다음에 나열한 사항을 주의하면서 시행하며, 투여 방법에 따라 결막출혈, 결막출혈 및 결막부종 등의 유해반응이 보고되어 있으므로 주의하여야 한다.

(I) 유리체 내 주사 시, 사용되는 약제(소독약, 마취약, 광범위 항생제 점안액 및 산동약 등)에의 과민증의 기왕력에 대한 충분한 문진을 시행하여야 한다.

(II) 유리체 내 주사는 무균 조건 하에 시행하여야 한다. (수술용 장갑을 소독하고, 멸균장갑, 요소계 세안 살균제, 멸균 드레이프 및 멸균 개검기 등을 사용할 것)

(III) 본 제 투여 전에 충분한 마취와 광범위 항생제 점안액의 투여를 시행하여야 한다. (광범위 항생제 점안액는 본 제제의 투여 전부터 투여 후 3일까지 투여할 것.)

(2) 백내장의 발생 또는 증상이 악화될 수 있으며, 투여 후 6개월 이후에 발생 및 증상이 악화된 사례가 보고되어 있어, 백내장 수술의 경험이 없는 환자가 본 제제를 투여 시, 정기적인 관찰이 필요하며, 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도하여야 한다.

(3) 안압이 상승할 수 있으므로, 본 제제 투여 직후에 시신경 유두 또는 망막 혈류의 확인(안저 관찰 또는 간접적인 안기능 확인)을 하며, 안압의 정기적인 관리를 적절하게 시행하여야 한다.

(4) 본 제제 투여 후, 무시(뿌옇게 보이는 상태), 비문증 등이 나타날 수 있으므로, 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 운전은 하지 않도록 주의 할 것. 또한, 임상시험 결과, 본 제제 투여 후 3개월 시점에서 약 절반의 환자의 눈 안에 본 제제의 잔존이 확인되었으므로, 본 제제의 소실이 확인될 때까지 정기적으로 관찰하여야 한다.

(5) 당뇨병이 악화되는 경우가 있으므로 혈당치의 측정 등의 관찰을 충분히 시행하여야 한다.

6. 상호작용

(1) 경구용 당뇨병용제 및 인슐린 제제

본 제제는 간에서의 당 신생(글루코겐 생성 및 당류를 생산)을 촉진하고, 말소조직에서의 당 이용을 억제하여, 경구용 당뇨병용제 및 인슐린 제제의 효과를 감소시키는 사례가 보고되어 있으므로 병용하는 경우, 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의하여야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

임부 또는 임신할 가능성이 있는 환자에서 투여경험은 없으며, 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는 것으로 판단하는 경우에만 투여하여야 한다.(동물시험에서 최기형 작용이 보고되어 있으며, 신생아에 기형, 저 체중, 부신부전을 일으키는 경우가 있음.)

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 주의하여야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 투여 경로

본 제제는 유리체 내에만 투여 할 것.

2) 사용 방법

(1) 공통

(I) 본 제제는 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 사용 시 조제하고, 조제 후에는 신속하게 사용할 것.

(II) 1 바이알을 여러 환자에게 사용하지 않으며, 남은 조제분은 폐기할 것.

(2) 유리체 절제술 시의 유리체 가시화

(I) 1 바이알에 1mL 이상(트리암시놀론아세트나이드 농도 10mg/mL의 경우, 4mL)의 생리 식염수 또는 안 관류액을 가하여 10초 간 흔들어 균일한 현탁액으로 만든 다음, 필요량을 흡인함.

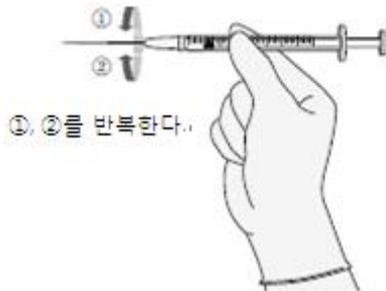
(II) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 섞어서 유리체 내에 주입한다.

(3) 당뇨병성 황반부종

(I) 1 바이알에 1mL 생리식염수 도는 안과용 관류액을 가하여 10초간 흔들어 균일한 현탁액으로 만든 다음(40mg/mL), 0.1mL 이상을 흡인한다.

(II) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 섞어서 유리체 내에 주입한다.

\* 유리체 내 투여 직전 시린지 교반방법



끝.

## 붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 - 마카이드주, (주)한미약품

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제2조 제8호

[별표2] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분                  | 제출자료 |                  | 자료번호             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 비고 |   |  |
|---------------------|------|------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|--|
|                     | 1    | 2                |                  | 3 |   |   |   | 4 |   |   |   | 5 |   |   | 6 |   | 7 | 8 |    |   |  |
|                     |      | 가                | 나                | 가 | 나 | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 가 | 나 |   |   |    |   |  |
| 2. 새로운 효능<br>군 의약품  | ○    | 해<br>당<br>없<br>음 | 해<br>당<br>없<br>음 | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | △ | ○ | △ | △ | ○ | × | ○  | ○ |  |
| 4. 새로운 투여<br>경로(기타) | ○    | 해<br>당<br>없<br>음 | 해<br>당<br>없<br>음 | × | × | ○ | × | △ | △ | × | △ | × | △ | ○ | × | ○ | ○ | × | ○  | ○ |  |
| 5. 새로운 용법<br>용량     | ○    | 해<br>당<br>없<br>음 | 해<br>당<br>없<br>음 | × | × | ○ | × | △ | × | × | × | × | × | △ | × | △ | ○ | × | ○  | ○ |  |
| 제출여부                | ○    | 해<br>당<br>없<br>음 | 해<br>당<br>없<br>음 | × | × | ○ | × | ○ | ○ | × | × | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ | × | ○  | ○ |  |

### 목차

|  |    |
|--|----|
| [심사자 종합의견 및 행정사항] .....                            | 16 |
| [약어 및 정의] .....                                    | 16 |
| 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 .....                    | 16 |
| 1.1. 제품정보 .....                                    | 16 |
| 1.2. 기원 및 개발경위 .....                               | 17 |
| 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법 .....                         | 17 |
| 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점 .....                    | 17 |
| 1.5. 신청품목의 허가신청전 민원이력에 관한 사항 .....                 | 17 |
| 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) ..... | 18 |
| 3. 안정성에 관한 자료 .....                                | 19 |
| 3.2. 완제의약품의 안정성 .....                              | 19 |
| 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황 .....                         | 19 |
| 3.4. 안정성에 대한 심사자의견 .....                           | 19 |
| 4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) .....                     | 21 |
| 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6) .....               | 21 |
| 4.2. 독성시험자료 개별 요약 .....                            | 22 |
| 4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1) .....                | 22 |
| 4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2) .....                | 23 |
| 4.3. 독성에 대한 심사자의견 .....                            | 25 |
| 5. 약리작용에 관한 자료 .....                               | 26 |
| 5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6) .....               | 26 |

---

|   |    |
|---|----|
| 5.2. 효력시험 .....                             | 26 |
| 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 .....               | 28 |
| 5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 .....                | 28 |
| 5.4.2. 흡수 .....                             | 28 |
| 5.4.3. 분포 .....                             | 29 |
| 5.5. 약리에 대한 심사자의견 .....                     | 31 |
| 6. 임상시험성적에 관한 자료 .....                      | 32 |
| 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수) .....              | 32 |
| 6.2. 임상시험자료집 개요 .....                       | 32 |
| 6.3. 생물약제학시험 .....                          | 33 |
| 6.4. 임상약리시험 .....                           | 33 |
| 6.5. 유효성 및 안전성 .....                        | 35 |
| 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요 .....                   | 35 |
| 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) .....        | 36 |
| 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 .....             | 37 |
| 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 .....             | 38 |
| 6.6. 가교자료 .....                             | 38 |
| 6.7. 임상에 대한 심사자의견 .....                     | 42 |
| 7. 외국의 사용현황에 관한 자료 .....                    | 42 |
| 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 ..... | 43 |
| 9. 기타 .....                                 | 43 |
| 10. 부록 .....                                | 44 |
| 부록 1. 제출자료 목록 .....                         | 44 |

---

## [심사자 종합의견 및 행정사항]

- 검토 쟁점 사항

- 본 제품의 쟁점사항은 기존에 없는 새로운 투여 경로(유리체 내)에 따른 안전성 우려와 새로운 적응증(당뇨병성황반부종 및 유리체 가시화)에 대한 안전성·유효성의 타당성 여부임
- 기허가 트리암시놀론아세트나이드(TA) 제제 중 가장 노출량이 클 것으로 예상되는 제형은 주사제로, 근육 주사의 경우 1~2주 간격으로 20~80mg 투여할 수 있도록 되어있으며, 임상시험에서 유리체 내 투약 시 전신 이행은 미미한 것으로 관찰되었기 때문에, 1회 투여 후 유리체 내 투여에 의한 전신에 미치는 영향은 기허가 근육주사 대비 현저히 낮을 것으로 판단됨. 따라서, 안전성에 대한 우려는 안구에 국한하여 검토할 필요가 있음.
  - 유리체 가시화 목적으로 사용되는 경우 유리체 절제 및 관류액에 의해 TA가 제거되므로 상대적으로 안전성 우려는 적을 것으로 판단됨
  - 당뇨병성 황반부종에 사용되는 경우 1회 투여 시 TA가 제거되는 과정 없이 계속 체내 (특히 안구) 잔존하여 가시화 목적에 비해 안구에 미치는 영향은 더 클 것으로 판단됨 (실제로 환자에 따라 6~9개월 까지 잔존)
  - 임상시험 결과 눈에 가장 우려되는 이상반응은 안압상승 및 백내장이었음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 마카이드주(트리암시놀론아세트나이드)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 합성 부신피질호르몬제
- 신청 효능효과는 유리체 수술 시 유리체의 가시화 및 당뇨병성 황반부종으로 유리체 내에 주입하도록 용법용량 신청함
- 프로스타글란딘 생성 억제를 통한 염증 치료

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 트리암시놀론 아세트나이드는 합성 부신피질호르몬제로서 주사제 및 외용제 등으로 항염증제로 쓰이고 있으며, 와카모토사(일본)에서 유리체 내에 직접 주입하는 제제를 개발하여 유리체 수술 시 가시화 및 당뇨병성 황반부종의 적응증으로 일본에 허가됨(2012년)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 유리체에 생기는 질환으로는 망막건인(유리체의 물성 변화로 망막을 당김), 망막박리, 황반 부종 등이 있으며, 유리체는 투명~반투명하여 주변 조직과 구분되지 않아 수술 시 어려움이 있음. 유리체 가시화제의 조건은, 난용성으로 수술 중에 용해되어 손실되지 않아

야 하며, 2) 유리체에 부착하기 쉽고 유리체의 윤곽을 명료하게 가시화 시켜야 하며, 3) 안전해야 하는 특성이 요구되는데, 트리암시놀론 아세토니드는 난수용성(포화농도 20.7ug/ml)의 백색 결정성 분말이며, 물속에서 겔과 같은 물질에 달라붙는 물리적 성질을 가지고 있으며, 스테로이드 제제로서 약리작용을 갖고 있지만 심각한 백내장, 안압상승, 감염 및 망막색소 상피 장애를 보이지 않기 때문에, 트리암시놀론 아세토니드의 가시화법이 보고된 이래 많은 안과 의사에게 이용

- 당뇨병성 황반 부종은 당뇨병의 3대 합병증이라고 불리는 당뇨병성망막병증으로 인한 시력장애의 원인이 되는 질환 중 하나이다. 부종이 생기는 주요원인은, 망막의 모세혈관 내피세포의 Tight junction과 Zonula occludens로 구성된 내부혈액 망막관문의 장애로 인해 모세혈관에서 혈장성분의 망막내로의 이행에 의함이다. 또한, 망막색소 상피세포의 기능장애로 인한 외부혈액 망막관문의 손상과 망막에서의 수분 순환능력 저하, 후부 유리체막의 견인 등의 원인이 존재한다. 당뇨병성황반부종에 대한 유효성 및 안전성이 입증된 약물이 없으며, 치료를 위해 유리체 수술이나 레이저 광응고와 같은 외과적 치료에 의존

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분의 주사제는 후낭하 백내장, 단순포진성 각막염, 녹내장 환자에게 투여하지 않는 것을 원칙으로 하며 필요한 경우에 한하여 신중히 투약
- 전신 진균 감염증, 유효한 항균제가 없는 환자는 사용해서는 안됨
- 다른 부신피질호르몬과 마찬가지로 체액, 전해질 이상으로 인한 부종, 골다공증, 위장관계 이상, 안면 홍반 등이 발생할 수 있으며, 연용 시 눈과 관련하여 안압항진, 녹내장, 후낭하 백내장, 곰팡이이나 바이러스에 의한 2차 감염을 초래할 수 있음. 중심성 장액성 맥락 망막증 등에 의해 망막장애, 안구돌출 등이 나타날 수 있음

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

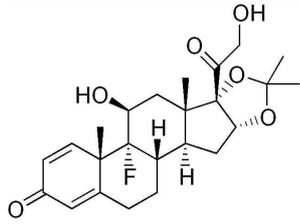
- 해당사항 없음

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 주성분 명칭: 트리암시놀론아세토니드
- 구조식:  $C_{24}H_{31}FO_6$  : 434.50



### 2.1.2. 원료 규격

- 별규

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험, 광안정성시험, 생리식염수 현탁 상태에서의 안정성 시험 실시

| 시험종류         | 시험조건                     | 측정시기 (month)                          | 결과  |
|--------------|--------------------------|---------------------------------------|---|
| 장기보존시험       | 25°C/60% RH<br>암소        | 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24,<br>36, 39     | 시간에 따른 경시변화<br>관찰되지 않았음                                   |
| 가속시험         | 40°C/75% RH<br>암소        | 0, 1, 2, 3, 6                         | 시간에 따른 경시변화<br>관찰되지 않았음                                   |
|              |                          | 0, 1, 2, 3                            | 시간에 따른 경시변화<br>관찰되지 않았음                                   |
| 가혹시험         | 50°C 암소                  | 0, 0.5, 1, 2                          | 시간에 따른 경시변화<br>관찰되지 않았음                                   |
|              | 60°C 암소                  | 0, 0.33, 0.67, 1                      | 시간에 따른 경시변화<br>관찰되지 않았음<br>유연물질I 약간의 증가(30일째)<br>0.15% 이하 |
| 광안정성         | 25°C 백색 형광램프             | 120 lx·hr                             | 유연물질I 약간의 증가  |
|              | 25°C 백색 형광램프+<br>근적외형광램프 | 120 lx·hr +<br>200w·hr/m <sup>2</sup> |   |
| 현탁 상태<br>안정성 | 10mg/mL<br>실온, 암소        | 2일                                    | 안정함   |
|              | 40mg/mL<br>실온, 암소        | 1,2일                                  | 유연물질 약간 증가  |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월
- 일본의약품집 : 실온보존, 사용기간 3년

### 3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 안정성 시험은 5mL 바이알에 트리암시놀론 아세트나이드가 40mg 충전된 제제에 대해 실시하였으며, 그 후 10mL 바이알에 충전한 형태로 개발된 제제는 상대비교시험(3개월) 실시함
- 제조기록서에 따르면 부피가 10mL인 바이알 사용하였으며, 5mL로 안정성시험을 실시하였음. 10mL의 경우 3개월간의 비교 상대 시험으로 안정성이 유지됨을 보였음
- 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월 인정

## 4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

### 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

| 시험종류      | 종 및 계통  | 투여방법  | 투여기간            | GLP 준수 |
|-----------|---------|-------|-----------------|--------|
| 단회투여 독성시험 | 토끼 ♂, ♀ | 유리체 내 | 단회              | Yes    |
|           | 토끼 ♂    | 유리체 내 | 단회              | Yes    |
| 반복투여 독성시험 | 토끼 ♂    | 유리체 내 | 주 1회<br>(총 2회)  | Yes    |
|           | 토끼 ♂, ♀ | 유리체 내 | 4주 1회<br>(총 2회) | Yes    |
|           | 토끼 ♂, ♀ | 유리체 내 | 4주 1회<br>(총 4회) | Yes    |
|           | 랫트 ♂    | 피하    | 28일             | Yes    |

### 4.2. 독성시험자료 개별 요약

#### 4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 임상투여경로로 투여 백탁이 관찰, 사망례 없었음
- 고용량에서는 전신적으로 Na 혈청 농도 및 Na, Cl 뇨배설량 증가되고 부신피질 호르몬의 전형적인 반응이 나타남.

#### 4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 사망례 미관찰, 안과학적 검사 결과 피험물질에 의한 변화는 없음. 특정용량 이상에서 체중 감소관찰됨. 단회 독성시험결과와 마찬가지로 Na 뇨중 배설량이 증가되었고, 혈청 중 총단백, 혈청 Ca, Na 수치 증가됨. 관찰된 변화는 부신피질 호르몬의 생리 및 약리작용 또는 그 연장선상에 있는 것으로 국소 및 전신에 미치는 독성은 없다고 판단
- 독성동태시험 축적성은 없는 것으로 판단

#### 4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

#### 4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 트리암시놀론아세트나이드(TA) 근육주사 제제의 기허가된 레가 있으며, 임상시험에서 유리체 내 투약 시 전신 이행은 미미한 것으로 관찰되었기 때문에, 생식발생독성시험자료는 면제 가능함

#### 4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

#### 4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 유리체 내 투여시 대부분 백탁 및 부검 후 안구내 백색 잔류물이 관찰되었음. 혈청 및 뇨 중 전해질 변화는 부신피질호르몬에 의한 전신 반응에 따라 나타난 것으로 판단됨. 유리체 이외에도 피하 투여 시에도 유사한 반응이 나타났음

## 5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

### 5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

### 5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 트리암시놀론아세트나이드(TA)의 효력시험을 유리체 가시화 및 당뇨병성 황반변증 적응증에 대해 각각 실시하였음
  - 유리체 가시화(in vitro)  
사람 안구의 크기와 유사한 pig에서 적출한 안구에 TA를 유리체 내로 주사 후 유리체에 TA 부착 유무를 현미경으로 관찰하였을 때, 투여 가시화에 효과가 있었음
  - 당뇨병성 황반부종
    - ① in vitro 상에서 마우스 매크로파지 세포주인 RAW264.7 세포에 LPS를 처리하였을 때, PGE2 및 TNF- $\alpha$ 의 농도가 상승하였으며, TA는 증가된 염증성 매개체의 농도를 억제하였음
    - ② Concanavalin A 유발 후안부 염증 토끼 모델에서 TA에 의한 혈액망막장분과탄 억제 효과가 단백질 농도 감소를 통해 예상할 수 있었음
    - ③ Streptozotocin 유발 망막혈관 투과 항진 랫트 모델에서 증가된 혈과내피 증식인자 (VEGF)가 TA에 의해 농도의존적으로 감소시켰음

[표 1] 트리암시놀론아세트나이드 효력시험성적 요약

| (1) 유리체 가시화                      |                               |                               |      |         |   |
|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------|---------|---|
| 시험 항목                            | 시험계                           | 동물종, 투여경로                     | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적  |
| 유리체 가시화                          | pig 안구 유리체 가시화                | pig, in vitro                 | 1회   |         | 특정용량 이상에서 유리체 가시화 되는 효과 관찰됨   |
| (2) 당뇨병성황반부종 효과                  |                               |                               |      |         |   |
| 시험 항목                            | 시험계                           | 동물종, 투여경로                     | 투여기간 | 투여량, 농도 | 시험성적  |
| PGE <sub>2</sub> , TNF- $\alpha$ | LPS염증 유발 in vitro model       | m o u s e RAW264.7세포 in vitro | 1회   |         | LPS에 의하여 증가된 PGE <sub>2</sub> , TNF- $\alpha$ 가 TA에 의해 농도 의존적으로 감소되었음 |
| 단백질 농도 (유리체 내 및 방수 내)            | Concanavalin A유발 후안부 염증 토끼 모델 | rabbit, $\uparrow$ 유리체내       | 1회   |         | CA에 의해 유리체내 및 방수내 단백질 농도가 정상에 비해 증가되었으나, 모든 TA에 의해 유의하게 감소되었음         |
| VEGF 농도 (유리체 내)                  | Streptozotocin 유발 당뇨 랫트 모델    | rat, $\uparrow$ , 유리체내        | 1회   |         | 유리체 내 VEGF 농도 (pg/mL)가 TA에 의해 감소되었음                                   |

### 5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 해당 없음

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

#### 5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- TA의 토끼 안구 내(결막, 유리체, 홍채·모양체, 망·맥락막, 방수, 각막)에 대한 밸리데이션 실시

#### 5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- 단회 투여  
 웅성 토끼에 유리체내로 단회투여 후 약 4시간 이내 Tmax 도달하였음
- 반복 투여
  - ① 토끼에 유리체내로 4주 간격으로 2회 투여 시 약 4시간(첫번째 및 두 번째 투여 모두) 이내 Tmax 도달하였음
  - ② 토끼에 유리체내로 4주 간격으로 4회 투여 시 약 4시간이내 Tmax 도달하였음

#### 5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 유리체 제거 수술과 유사 조건에서의 안구내 분포 예측(in vitro)  
 웅성 토끼 안구의 전안부를 제거 후 유리체 표면으로 투약 후 관류액으로 세척 후 유리체내 잔존율이 약 투여량의 1% 미만의 미량으로 확인되었음
- 유리체 내 단회 투여 후 안구내 및 혈장 분포 예측(in vivo)

음성 토끼의 안구 유리체내로 TA1.2mg을 단회 투여 시 91일간 측정

- 유리체로 가장 많이 이행 되며, 투여 후 91일 또는 56일에도 검출되었으며, 혈장 내 이행률은 유리체 대비 0.12%에 해당하므로 유리체 투여 대비 혈중 이행률은 아주 낮은 것으로 판단됨

- 안구 내에서는 유리체>망·멜라막>홍채·모양체>각막>방수 의 순으로 분포

- 멜라닌 친화성 검토

- 양성 대조군인 티몰론은 멜라닌과의 결합율이 18.3 ~ 52.7%로 관찰되었으며, 음성 대조군인 프로스타글란딘은 -0.2~3.0%로 나타남. TA는 -0.9~4.5%로 관찰되어 멜라닌과 친화성은 거의 없는 것으로 판단

## 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 동물(Pig) 적출 안구에 대해 유리체 가시화 효과를 보였음

- 당뇨병성황반부종에 대해서는 여러 염증 모델에서 TA에 의하여 염증 매개 인자 및 단백질 농도를 감소시켰으며, 당뇨 유발 모델에서는 혈관내피세포인자(VEGF)를 농도 의존적으로 감소시켰음

- ADME

- 토끼 안구의 유리체 표면으로 투약 후 관류액으로 흘러 보냈을 때, 안구에 남아 있는 양은 미미하였으며, 유리체 내로 투여하였을 때는 안구내 여러 조직에 장기간 머물러 있음을 관찰하였음. 특히 유리체내에 가장 많이 분포 되었으며, 혈중으로 일부 이행 되었으나, 투여량 대비 미미한 수준으로 판단됨. 아울러 in vitro 시험결과 멜라닌과의 친화력 또한 미미할 것으로 사료됨

## 6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본 허가당시 제출 자료로서 일본에서 실시한 임상시험을 제출하였으며, 유리체 가시화 적응증에 대한 임상자료 1편, 당뇨병성 황반 부종에 대한 적응증에 대해 2편 제출함. 각 보고서 서문에 임상시험의 실시 기준을 준수하는 것으로 GCP 준수를 명시하였음

### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 2상 1건, 3상 2건

- 1건의 유리체 가시화 및 2건의 당뇨병성 황반부종 시험 제출

| 연번 | 임상단계 | 시험명   |
|----|------|---|
| 1  | 1/2상 | WP-0508 초기 안정성 시험-WP-0508의 유리체 내 투여에 의한 당뇨병성 황반부종에 대한 단일맹검 병행군 간 비교시험 |
| 2  | 3상   | WP-0508 안과용 수술 보조제의 임상시험 - 유리체 피질의 가시화                                |
| 3  | 3상   | WP-0508 제 2/3상 임상시험 - 당뇨병 황반부종에 대한 비투여군을 대조한 단맹검 병행군 간 비교시험           |

### 6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당 없음

### 6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

| 단계            | 시험 (번호/저널명) | 시험목적   | 디자인                 | 대상 환자        | 투여용량 및 방법 | 투여기간                              | 평가항목  |
|---------------|-------------|--|---------------------|--------------|-----------|-----------------------------------|---|
| <b>임상약리시험</b> |             |  |                     |              |           |                                   |   |
| 1/2상          |             | WP-0508 초기 안정성 시험-WP-0508(1mg, 4mg 및 8mg)유리체 내 투여에 의한 당뇨병성황반부종에 대한 단일맹검 병행군 간 비교시험 | 다기관, 무작위, 단일맹검, 병행군 | 당뇨병성 황반부종 환자 |           | 단회 투여 후 재투여 기준 충족 (12주 이상 24주 이내) | <b>&lt;유효성&gt;</b><br>1) logMAR 시력에 의한 최고 교정 시력<br>2) 중심와평균망막두께(실측값, 변화량)<br><b>&lt;약동학&gt;</b><br>혈장 중 TA 농도<br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>이상반응, 이상약물반응, 시력, 안압, 안저검사, 세극등현미경검사, 이학검사, 임상검사 |

### 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

#### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계                            | 임상시험 (번호/저널명)  | 디자인                  | 대상환자   | 투여용량 | 투여기간                 | 평가항목   |
|-------------------------------|--|----------------------|--|------|----------------------|--|
| <b>§ Efficacy : 당뇨병성 황반부종</b> |  |                      |  |      |                      |  |
| 2/3상                          | WP-0508 제 2/3상 임상시험 - 당뇨병 황반부종에 대한 비투여군을 대조한 단맹검 병행군 간 비교 시험 WP0508-4002 | 다기관, 비교대조, 단일맹검, 무작위 | 20세 이상 2형 당뇨병 환자에서 비증식 당뇨병성 망막증을 동반하는 황반부종으로 진단된 자 |      | 12주 관찰 후 6,12개월 추적조사 | <b>&lt;유효성, FAS&gt;</b><br>1) 1차: 12주 제 최고교정시력<ETDRS><br>2) 2차<br>① 중심와평균망막두께<br>② 12주 까지 최고교정시력 추이<br><b>&lt;안전성&gt;</b><br>1) 유해사례 및 부작용<br>2) 최고교정시력<ETDRS> |

|                                 |   |                 |  |    |  |
|---------------------------------|---|-----------------|--|----|--|
|                                 |   |                 |  |    | 3) 안압<br>4) 세극등현미경검사 항목<br>5) 안저검사 항목<br>6) 이학검사 항목<br>7) 임상검사 항목  |
| 2/3<br>상                        | 난치성 당뇨병성 황반부종 환자에서의 트리아실로논의 투여<br>Ophthalmology 2006 113(9) 1533-1538                               | 이중맹검, 위약대조, 무작위 | 중증의 당뇨병성 황반부종 환자   |    | 2년 (투여 후 최소 6개월 간격 이상 유지)<br><유효성, FAS><br>1) 1차: 2년 째 최고교정시력<ETDRS 기반> 5글자이상 개선된 환자비율(ITT)<br><안전성><br>1) 이상반응<br>검토의견:<br>1) 일반적 1차 유효성 평가변수인 15이상 글자의 개선 비율 또는 개선된 글자수 변화량이 선정되지 않음<br>2) 중증의 이상반응이 기재되어 있지 않음<br>3) 신청제품은 부형제가 없는 제품이나, 이 시험에 사용된 제품은 부형제가 첨가됨 |
| 2/3<br>상                        | 당뇨병성 환자 부종 환자에서의 유리체 내 트리아실로논 투여와 focal/grid 광응고술간의 무작위 배정시험<br>Ophthalmology 2008 115(9) 1447-1459 | 위약대조, 무작위       | 당뇨병성 황반부종 환자   |    | 2년 (투여 후 최소 6개월 간격 이상 유지)<br><유효성, FAS><br>1) 1차: 2년 째 최고교정시력<ETDRS 기반> 변화량(ITT)<br><안전성><br>1) 이상반응<br>검토의견:<br>1) 2년 째 1차 유효성 평가변수는 광응고술이 더 우월하였으나, 반응자 비율에서 개선되는 양상이 광응고술과 유사함<br>2) 신청제품과 시험에 사용한 의약품이 상이함   |
| <b>§ Efficacy : 유리체 피질의 가시화</b> |   |                 |  |    |  |
| 2/3<br>상                        | WP-0508 안과용 수술 보조제의 임상시험 - WP-0508에 의한 유리체 피질의 가시화 검토 - WP0508-4001                                 | 단일군, 공개         | 20세 이상의 황반원공, 황반상막, 유리체 황반견인 증후군 및 당뇨병성 망막증, 망막정맥 분지 폐쇄증, 망막중심정맥 폐쇄증에 의한 시력 유지 또는 향상을 위해 유리체 절제술이 필요한 환자 | 단회 | <유효성, FAS><br>1) 1차: 수술자 판정자(맹검)에 의한 유리체 가시화 정도 <sup>1)</sup><br><안전성><br>1) 유해사례 및 부작용<br>2) 안압<br>3) 세극등현미경검사 항목, 안저검사 항목<br><약동학><br>수술 후 전신 이행은 적은 것으로 판단  |

<sup>1)</sup>가시화 정도

0 : 유리체 피질은 눈으로 실제 확인 할 수 없으며, 수술 조작은 곤란한 레벨이다.

- 
- 1 : 유리체 피질의 시인성(눈으로 실제 확인하는 것)은 레벨 0에 비해 명료하지만, 수술 조작은 곤란한 레벨이다
  - 2 : 유리체 피질의 시인성은 불충분하지만 수술 조작 가능한 레벨이다.
  - 3 : 유리체 피질의 시인성은 레벨 2에 비하여 명료하고, 수술 조작할 수 있는 레벨이다.
  - 4 : 유리체 피질의 시인성은 충분하고, 수술 조작에 전혀 문제없는 레벨이다.

## [당뇨병성 황반 부종]

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 유효성 결과
  - 1차 평가변수 최고교정시력<ETDRS>, 단위(letter), FAS

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 비증식성 당뇨병성 망막병증 동반한 황반부종에 대해 대하여 비투여군 대비 1차 평가변수인 12주 짜 최고교정시력<ETDRS>이 각각 4.0글자, 4.7글자로 유의하게 개선되었음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12주간 보고된 이상반응(대부분 눈과 관련된 이상반응이 보고)
- 중증 이상의 이상약물 반응은 안내이물, 안압상승으로 모두 고용량군에서 관찰되었음.
- 추가 관찰 기간(12개월) 동안 보고된 이상반응
  - 12주 이 후 추가로 증가된 유해사례는 수정체 혼탁과 안압상승이었음
- 심각한 이상반응
  - 12주간 약물 인과관계를 배제할 수 없었던 심각한 이상반응은 식도정맥류(1례) 이었으며, 그 외는 관계없음으로 평가함. 추가 관찰 기간 동안의 심각한 이상반응은 수정체 혼탁임

## [유리체 가시화]

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 유효성 평가 결과
  - 판정자에 의한 가시화 평가 결과
- 안전성 평가 결과
  - 눈과 관련된 이상반응은 망막열공 5사례, 안압상승, 눈의통증, 안정피로는 각 1례 었음
  - 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 안압상승 1건과, 수술 중 저혈압 1건으로 판정함
  - 안압은 수술 후 7일 정상 수준으로 감소
  - 기타 안저검사 및 현미경 검사에서도 의미있는 이상은 관찰되지 않음
- 약동학 평가 결과

- 유리체 가시화를 위한 TA 투여 후 관류에 의한 세정 시 전신으로의 이행은 미미한 것으로 판단됨

## 6.6. 가교자료

- 해당없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

### <당뇨병성 황반 부종>

- 당뇨병성 황반 부종에 대한 유효성을 TA를 유리체내로 투여 하여 12주 후 비투여군과 비교하였을 때, 두 용량군 모두 ETDRS에 기반한 최고교정시력이 유의하게 증가하였음. 투여 전 대비 4.3, 5.6 글자가 개선되었으며, 비투여군은 0.6 글자가 개선되었음.
- 이상반응은 주로 눈에 국한되었으며, 안압상승, 유리체 혼탁이었음. 특히 안압상승은 비투여군 대비 유의하게 증가되었으며, 점안제 또는 내복약 등으로 안압을 조절하였음

### <유리체 가시화>

- 유리체 내 투여 후 관류액에 의한 세정 및 유리체 제거로 체내 잔류 시간 및 전신 이행을 미비한 것으로 판단됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (유리체 가시화) 일본, 미국

| 구분         | 신청품목                                 |             |  |  |    | 일본의약품집                         | 미국 drug@                |   |
|------------|--------------------------------------|-------------|--|--|----|--------------------------------|-------------------------|---|
| 제품명        | 마카이드주                                |             |  |  |    | 마카이드유리체 내 주입 40mg              |                         | Triesence   |
| 회사명        | 한미약품(주)                              |             |  |  |    | 와카모토제약(주)                      |                         | 알콘  |
| 허가일자       | -                                    |             |  |  |    | 2010.12.(2012.11효능추가 황반부종)     |                         | 2007.11.29  |
| 분류         | 전문                                   |             |  |  |    | 전문(처방전 의약품)                    |                         | 전문  |
| 주성분 및 그 분량 | 주성분                                  | 트리암시놀론아세토니드 |  |  | 별규 | 40                             | 트리암시놀론아세토니드 40mg을 함유한다. | 40mg/mL 현탁주사제   |
|            |                                      |             |  |  |    |                                |                         |   |
| 효능·효과      | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>2. 당뇨병성 황반부종 |             |  |  |    | ○유리체 수술시의 유리체 가시화<br>○당뇨병 황반부종 |                         | 1. 다음 안구질환의 치료: 내안염 증상, 일시적 동맥염, 포도막염 및 국소 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 안구염증 상태<br>2. 유리체 절제술 시 가시화 |

- 일본의약품집

| 구분         | 신청품목  |             |  |  |    | 일본의약품집   |      |                         |
|------------|---|-------------|--|--|----|--|------|-------------------------|
| 제품명        | 마카이드주   |             |  |  |    | 마카이드유리체 내 주입 40mg  |      |                         |
| 회사명        | 한미약품(주)   |             |  |  |    | 와카모토제약(주)  |      |                         |
| 허가일자       | -   |             |  |  |    | 2010.12.(2012.11효능추가 황반부종)   |      |                         |
| 분류         | 전문  |             |  |  |    | 전문(처방전 의약품)  |      |                         |
| 주성분 및 그 분량 | 주성분   | 트리암시놀론아세토니드 |  |  | 별규 | 40   | 밀리그램 | 트리암시놀론아세토니드 40mg을 함유한다. |
|            |   |             |  |  |    |  |      |                         |
| 효능·효과      | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>2. 당뇨병성 황반부종  |             |  |  |    | ○유리체 수술시의 유리체 가시화<br>○당뇨병 황반부종   |      |                         |
| 용법·용량      | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>1 바이알에 4mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아세토니드 농도가 10mg/mL가 되도록 사용시 |             |  |  |    | 【유리체 수술시의 유리체 가시화】<br>통상, 본 제 1 바이알에 4mL의 생리식염액 또는 안관류액을 주입하여 트리암시놀론아세토니드 농도가 10mg/mL가 되도록 사용시 현탁하여트리암시놀론아세토니드 |      |                         |

| 구분               | 신청품목  | 일본의약품집   |
|------------------|---|--|
|                  | <p>세토니드의 농도가 10mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세토니드로서 0.5~4mg(현탁액으로서 0.05~0.4mL)을 유리체 내에 주입한다.</p> <p>단, 환자의 상태 등에 따라 트리암시놀론아세토니드의 농도를 증감할 수 있으나, 최대 40mg/mL를 넘지 않도록 한다.</p> <p>2. 당뇨병성 황반부종</p> <p>1 바이알에 1mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아세토니드의 농도가 40mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세토니드로서 4mg(현탁액으로서 0.1mL)를 유리체 내에 주입한다.</p> <p>장기투여 시의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 장기 투여에 의해 백내장의 위험이 높아질 우려가 있으므로 지속적인 장기 투여는 피하며, 재투여는 환자의 상태를 보면서 치료상의 유의성이 위험성을 상회한다고 판단하는 경우에만 3개월 이상의 간격을 두고 트리암시놀론아세토니드 입자의 소실을 세극등현미경 등으로 확인한 후 시행해야 한다.</p> <p>임상시험에 있어서는 양쪽 눈의 치료는 시행되지 않았기 때문에, 양쪽 눈에 치료 대상이 되는 병변이 있는 경우에는 양쪽 눈을 동시에 치료하는 것에 대한 유의성과 위험성을 신중히 평가한 다음, 본 제제를 투여해야 한다. 또한, 첫 회 투여 시 양쪽 눈으로의 동시 투여는 피하며, 한쪽 눈의 안전성을 충분히 평가한 뒤, <b>대산</b> 눈의 치료를 시행해야 한다.</p> | <p>니드 0.5~4mg(현탁액으로하여 0.05~0.4mL)을 유리체 내에 주입한다.</p> <p>또한, 현탁액의 트리암시놀론아세토니드 농도는 수술 방식, 환자의 상태 등에 따라서 적당히 증감할 수 있으나, 40mg/mL를 넘지 않을 것.</p> <p><b>【당뇨병 황반부종】</b><br/> 통상, 본 제 1바이알에 1mL의 생리식염액 또는 안관류액을 주입하여 트리암시놀론아세토니드 농도가 40mg/mL가 되도록 사용시 현탁하고 트리암시놀론아세토니드로서 4mg(현탁액으로 하여 0.1mL)를 유리체 내에 투여한다.<br/> 주) 주의- 의사 등의 처방전에 따라 사용할 것.<br/> &lt;용법·용량에 관련된 사용상의 주의&gt;<br/> <b>【당뇨병 황반부종】</b><br/> 1. 장기 투여시의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 장기 투여에 의해 백내장의 위험이 높아질 우려가 있으므로 지속적인 장기 투여는 피할 것. 재투여는 환자의 상태를 보면서 치료상의 유의성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 3개월 이상의 간격을 두고 트리암시놀론아세토니드 입자의 소실을 세극등현미경 등으로 확인한 다음 시행할 것.<br/> 2. 임상시험에 있어서는 양 눈 치료는 시행되지 않는다. 양 눈에 치료 대상이 되는 병변이 있는 경우는 양 눈 동시 치료의 유의성과 위험성을 신중히 평가한 다음에 본 제를 투여할 것. 또한 첫회 투여에서의 양 눈 동일 투여는 피하고, 한쪽 눈의 안전성을 충분히 평가하고 대상 눈의 치료를 시행할 것.</p> |
| <p>사용상의 주의사항</p> | <p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 공통</p> <p>(1) 본 제의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자</p>   | <p>[금기(다음 환자에게는 투여하지 않을 것)]</p> <p><b>【공통】</b><br/> 본 제의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자</p>   |

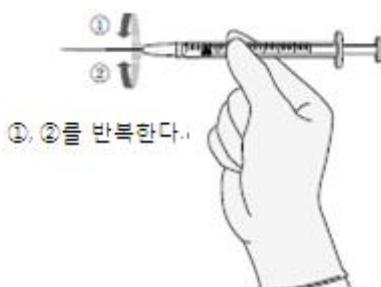
| 구분 | 신청품목  | 일본의약품집   |  |      |   |      |    |         |
|----|---|--|--|------|---|------|----|---------|
|    | <p>2) 당뇨병성 황반부종</p> <p>(1) 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염이 의심되는 환자<br/>(안내염 등의 부작용이 발현될 우려가 있음.)</p> <p>(2) 조절되지 않는 녹내장 환자 (증상이 악화될 우려가 있음.)</p> <p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <p>1) 공통</p> <p>(1) 녹내장 및 고 안압증 환자 (안압이 상승할 우려가 있음.)</p> <p>(2) 백내장 환자 (증상이 악화될 우려가 있음.)</p> <p>2) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</p> <p>(1) 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염이 의심되는 환자<br/>(면역기능 억제작용에 의한 감염증이 악화될 우려가 있음.)</p> <p>3. 이상반응</p> <p>1) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</p> <p>유리체 수술 환자를 대상으로 한 일본에서 진행한 임상시험에서 총 33례 중 2례(6.3%)로서 안압상승 1례(3.1%)와 수술 중 저혈압 1례(3.1%)의 부작용이 나타났음.</p> <p>2) 당뇨병성 황반부종</p> <p>당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 일본에서 진행한 임상시험에서 총 45례 중 27례(60.0%)로서 안압상승 9례(20.0%), 백내장 8례(17.8%), 비문증 5례(11.1%), 시력저하 4례(8.9%), 유리체 내 약물 확산 4례(8.9%),</p> | <p><b>【당뇨병 황반부종】</b></p> <p>1. 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염으로 의심되는 환자[안내염 등의 증세가 심한 부작용이 발현될 우려가 있음]</p> <p>2. 컨트롤 불량의 녹내장 환자[증상이 악화되는 경우가 있음]</p> <p>※1.신중 투여(다음의 환자에게는 신중하게 투여할 것)</p> <p><b>【공통】</b></p> <p>(1) 녹내장·고안압증의 환자[본 제에 의해 안압이 상승하는 경우가 있다]</p> <p>(2) 백내장 환자[백내장이 악화될 우려가 있다]</p> <p><b>【유리체 수술시의 유리체 가시화】</b></p> <p>눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염으로 의심되는 환자[면역기능 억제작용에 의해 감염증이 더 악화될 우려가 있다.]</p> <p>4.부작용</p> <p><b>【유리체 수술시의 유리체 가시화】</b></p> <p>유리체 수술 환자를 대상으로 한 국내 임상시험에서 총 증례 32례 중 2례(6.3%)에 부작용이 인정되었고, 안압상승 1례(3.1%) 및 수술 중 저혈압 1례(3.1%)였다.(승인시의 집계)</p> <table border="1" data-bbox="1211 1023 2101 1238"> <tr> <td></td> <td>5%미만</td> </tr> <tr> <td>눈</td> <td>안압상승</td> </tr> <tr> <td>기타</td> <td>수술중 저혈압</td> </tr> </table> <p><b>【당뇨병 황반부종】</b></p> <p>당뇨병 황반부종 환자를 대상으로 한 국내 임상시험에서, 총 증례 45례 중 27례(60.0%)에 부작용(임상검사치의 이상을 포함)이 인정되었고, 부작용의 내역은 안압상승 9례(20.0%), 백내장 8례(17.8%), 비문증 5례(11.1%), 시력저하 4례(8.9%),</p> |  | 5%미만 | 눈 | 안압상승 | 기타 | 수술중 저혈압 |
|    | 5%미만  |  |  |      |   |      |    |         |
| 눈  | 안압상승  |  |  |      |   |      |    |         |
| 기타 | 수술중 저혈압   |  |  |      |   |      |    |         |

| 구분     | 신청품목   | 일본의약품집  |                                 |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
|--------|--|---|---------------------------------|--|------|------|---|-----|-------------|--|----|----------|----------|------|--|-----------|---------------------------------|----|--|--|------------------------------|--------|--|--|----------|----|--|--|---------------|
|        | <p>혈 중 포도당 증가 3례(6.7%), 혈 중 칼륨 증가 2례(4.4%), 혈 중 트리글리세리드 증가 2례(4.4%), 혈 중 유산탈수소효소 증가 2례(4.4%), 뇨 중 포도당 양성 2례(4.4%), 무시 1례(2.2%), 눈의 이물감 1례(2.2%), 호염기구 수 증가 1례(2.2%), 호산구 수 증가 1례(2.2%), 혈소판 수 감소 1례(2.2%), 당뇨병의 악화 1례(2.2%)의 부작용이 나타났음.</p> <p>4. 일반적 주의</p> <p>1) 공통</p> <p>(1) 망막질환에 관한 전문적인 지식을 가지고, 유리체 수술 또는 유리체 내 주사에 관한 충분한 지식과 경험이 있는 안과의사만이 본 제제를 사용할 것</p> <p>(2) 안내염 등이 발현될 우려가 있으므로 본 제제를 투여 후, 상태를 충분히 관찰하며 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도할 것</p> | <p>유리체 내 약물 확산 4례(8.9%), 혈중 포도당 증가3례(6.7%),혈중 칼륨 증가 2례(4.4%),혈중 트리글리세리드 증가 2례(4.4%),혈중 유산탈수소효소 증가 2례(4.4%),뇨중 포도당 양성 2례(4.4%),무시 1례(2.2%),눈의 이물감 1례(2.2%),호염기구 수 증가1례(2.2%),호산구 수 증가 1례(2.2%),혈소판 수 감소 1례(2.2%),당뇨병의 악화 1례(2.2%)였다.(효능 추가시의 집계)</p> <p>(1)중대한 부작용</p> <p>안장해 백내장(17.8%),안압상승(20.0%),안내염(빈도불명)이 나타났고, 외과적 처치를 필요로 하는경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고, 증상·이상이 나타난 경우에는 적절한 처치를시행할 것.</p> <p>(2)그 외의 부작용</p> <table border="1" data-bbox="1211 671 2101 986"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>5%이상</th> <th>5%미만</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">눈</td> <td>후안부</td> <td>유리체 내 약물 확산</td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타</td> <td>비문증,시력저하</td> <td>무시,눈의이물감</td> </tr> <tr> <td colspan="2">대사이상</td> <td>혈중 포도당 증가</td> <td>당뇨병의 악화,혈중트리글리세리드 증가, 뇨중 포도당 양성</td> </tr> <tr> <td colspan="2">혈액</td> <td></td> <td>호염기구 수 증가, 호산구 수 증가,혈소판 수 감소</td> </tr> <tr> <td colspan="2">체액·전해질</td> <td></td> <td>혈중 칼륨 증가</td> </tr> <tr> <td colspan="2">기타</td> <td></td> <td>혈중 유산탈수소효소 증가</td> </tr> </tbody> </table> <p>※2.중요한 기본적 주의</p> <p>【공통】</p> <p>(1) 망막질환에 관한 전문지식을 가지고, 유리체 수술 또는 유리체 내 주사에 관한 충분한 지식·경험이 있는 안과의사만이 본 제를 사용할 것.</p> <p>(2) 안내염 등이 발현될 우려가 있으므로 본 제 투여 후, 충분한 관찰을 시행할 것. 또, 이상 이 인정된 경우에는 바로 연락하도록 환자에게 지도할 것.</p> <p>【유리체 수술시의 유리체 가시화】</p> <p>(1) 유리체 절제 후, 관류 또는 흡인에 의해 본 제를 제거할 것.</p> |                                 |  | 5%이상 | 5%미만 | 눈 | 후안부 | 유리체 내 약물 확산 |  | 기타 | 비문증,시력저하 | 무시,눈의이물감 | 대사이상 |  | 혈중 포도당 증가 | 당뇨병의 악화,혈중트리글리세리드 증가, 뇨중 포도당 양성 | 혈액 |  |  | 호염기구 수 증가, 호산구 수 증가,혈소판 수 감소 | 체액·전해질 |  |  | 혈중 칼륨 증가 | 기타 |  |  | 혈중 유산탈수소효소 증가 |
|        |  | 5%이상  | 5%미만                            |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
| 눈      | 후안부  | 유리체 내 약물 확산   |                                 |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
|        | 기타   | 비문증,시력저하  | 무시,눈의이물감                        |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
| 대사이상   |  | 혈중 포도당 증가   | 당뇨병의 악화,혈중트리글리세리드 증가, 뇨중 포도당 양성 |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
| 혈액     |  |   | 호염기구 수 증가, 호산구 수 증가,혈소판 수 감소    |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
| 체액·전해질 |  |   | 혈중 칼륨 증가                        |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |
| 기타     |  |   | 혈중 유산탈수소효소 증가                   |  |      |      |   |     |             |  |    |          |          |      |  |           |                                 |    |  |  |                              |        |  |  |          |    |  |  |               |

| 구분 | 신청품목  | 일본의약품집  |
|----|---|---|
|    | <p>2) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</p> <p>(1) 유리체 절제 후, 관류 또는 흡인에 의해 본 제제를 제거하며, 본 제제가 눈 안에 잔존할 경우에는 본 제제의 소실이 확인될 때까지 정기적으로 관찰할 것. (유리체 절제 후에 본 제제가 눈 안에 잔존된 경우, 안내염이 발생한 증례가 보고 되어 있음)</p> <p>(2) 안압이 상승하는 경우가 있으므로 본 제제 투여 후, 안압의 관리를 적절하게 시행할 것.</p> <p>(3) 백내장 등이 발생할 우려가 있으므로 본 제제 투여 후, 상태를 충분히 관찰하며 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도할 것</p> <p>3) 당뇨병성 황반부종</p> <p>(1) 유리체 내 주사 시, 다음에 나열한 사항을 주의하면서 시행하며, 투여 방법에 따라 결막출혈, 결막충혈 및 결막부종 등의 유해반응이 보고되어 있으므로 주의할 것.</p> <p>(I) 유리체 내 주사 시, 사용되는 약제(소독약, 마취약, 항균점안제 및 산동약 등)에의 과민증의 기왕력에 대한 충분한 문진을 시행할 것.</p> <p>(II) 유리체 내 주사는 무균 조건 하에 시행할 것. (수술용 장갑을 소독하고, 멸균장갑, 요소계 세안 살균제, 멸균 드레이프 및 멸균 개검기 등을 사용할 것)</p> <p>(III) 본 제 투여 전에 충분한 마취와 광역 항균점안제의 투여를 시행할 것. (광역 항균점안제는 본 제제의 투여 전부터 투여 후 3일까지 투여할 것.)</p> <p>(2) 백내장의 발생 또는 증상이 악화될 수 있으며, 투여 후 6개월 이후에 발생 및 증상이 악화된 사례가 보고되어 있어, 백내장 수술의 경험이 없는 환자가 본 제제를 투여 시, 정기적인 관찰이 필요하며, 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도할 것</p> | <p>본 제가 눈 안에 잔존한 경우는, 본 제의 소실이 인정될 때까지 정기적으로 관찰할 것.유리체 절제 후에 본 제를 눈 안에 잔존시킨 경우에 무균성 안내염이 발현된 증례가 보고 되어있다.</p> <p>(2) 안압이 상승하는 경우가 있으므로 본 제 투여 후, 안압의 관리를 적절하게 시행할 것.</p> <p>(3) 백내장 등이 발현될 우려가 있으므로 본 제 투여 후, 충분한 관찰을 시행할 것. 또, 이상 이 인정된 경우에는 바로 연락하도록 환자에게 지도할 것.</p> <p><b>【당뇨병 황반부종】</b></p> <p>(1) 유리체 내 주사시에는 아래의 점에 주의하면서 시행하고, 투여 기술에 의한 유해사상으로서 결막출혈, 결막충혈 및 결막부종 등의 유해사상이 많이 보고되어 있으므로 주의할것.</p> <p>1) 유리체 내 주사시에 사용되는 약제(소독약, 마취약, 항균 점안제 및 산동약 등)에의 과민증의 기왕력에 대해 사전에 충분한 문진을 시행할 것.</p> <p>2) 유리체 내 주사는 무균 조건하에서 시행할 것.(수술용 장갑 소독을 하고, 멸균장갑, 요소계 세안 살균제, 멸균 드레이프 및 멸균개검기 등을 사용할 것)</p> <p>3) 본 제 투여 전에 충분한 마취와 광역 항균 점안제의 투여를 시행할 것.(광역 항균 점안제는 본 제 투여 전부터 투여 후 3일 까지 투여할 것)</p> <p>(2) 백내장이 발증 또는 악화할 경우가 있고, 투여 후 6개월 이후에 발증 또는 악화된 예가 보고되어 있다. 특히 백내장 수술의 기왕이 없는 눈에서는 본 제 투여 후 정기적인 관찰을 할 것. 또, 이상이 인정된 경우에는 바로 연락하도록 환자에게 지도할 것.</p> |

| 구분                              | 신청품목  | 일본의약품집   |       |            |         |                                 |  |   |
|---------------------------------|---|--|-------|------------|---------|---------------------------------|--|---|
|                                 | <p>것.</p> <p>(3) 안압이 상승할 수 있으므로, 본 제제 투여 직후에 시신경 유두 또는 망막 혈류의 확인(안저 관찰 또는 간접적인 안기능 확인)을 하며, 안압의 정기적인 관리를 적절하게 시행할 것.</p> <p>(4) 본 제제 투여 후, 무시(뿌옇게 보이는 상태), 비문증 등이 나타날 수 있으므로, 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 운전은 하지 않도록 주의 할 것. 또한, 일본에서 진행한 임상시험 결과, 본 제제 투여 후 3개월 시점에서 약 절반의 환자의 눈 안에 본 제제의 잔존이 확인되었으므로, 본 제제의 소실이 확인될 때까지 정기적으로 관찰할 것.</p> <p>(5) 당뇨병이 악화되는 경우가 있으므로 혈당치의 측정 등의 관찰을 충분히 시행할 것.</p> <p>5. 상호작용</p> <p>(1) 경구용 당뇨병용제 및 인슐린 제제</p> <p>본 제제는 간에서의 당 신생(글루코겐 생성 및 당류를 생산)을 촉진하고, 말소조직에서의 당 이용을 억제하여, 경구용 당뇨병용제 및 인슐린 제제의 효과를 감소시키는 사례가 보고되어 있으므로 병용하는 경우, 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의할 것.</p> <p>6. 임부, 수유부에 대한 투여</p> <p>임부 또는 임신할 가능성이 있는 환자에서는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는 것으로 판단하는 경우에만 투여할 것. (동물시험에서 최기형 작용이 보고되어 있으며, 신생아에 기형, 저 체중, 부신부전을 일으키는 경우가 있음.)</p> <p>7. 소아에 대한 투여</p> | <p>(3) 안압이 상승할 수가 있으므로, 본 제 투여 직후에 시신경 유두 또는 망막 혈류의 확인(안저 관찰 또는 간접적인 시기능의 확인)을 하고 더불어 다음날 이후에도 안압의 정기적인 관리를 적절하게 시행할 것.</p> <p>(4) 본 제 투여 후, 무시(안개 낀 것처럼 보이는 상태), 비문증 등이 나타날 수가 있으므로 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 자동차 등의 운전에는 종사시키지 않도록 주의할 것. 또, 국내 임상시험에서는 투여 후 3개월 시점에서 약 반 수의 환자의 눈 안에 본 제의 잔존이 인정되었으므로 본 제의 소실이 인정될 때까지 정기적으로 관찰할 것.</p> <p>(5) 당뇨병이 악화되는 경우가 있으므로 혈당치의 측정 등의 관찰을 충분히 시행할 것.</p> <p>※3. 상호작용<br/>병용주의(병용에 주의할 것)</p> <table border="1" data-bbox="1211 879 2092 1059"> <thead> <tr> <th>약제명 등</th> <th>임상증상·조치 방법</th> <th>작용·위험인자</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>경구 당뇨병용제<br/>아세트헥사미드 등<br/>인슐린 제제</td> <td>이 약제들(정제·주사제)의 효과를 감소시키는 일이 보고 되어있으므로 병용하는 경우는 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의할 것.</td> <td>본 제는 간장에서의 당신생(글루코겐을 생성하는 것/당류를 생산하는 것)을 촉진하고, 말소조직에서의 당이용을 억제한다.</td> </tr> </tbody> </table> <p>6. 임부,산부, 수유부 등에의 투여</p> <p>임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 것으로 판단되는 경우에만 투여할 것.[동물 실험(마우스,랫트,원숭이)에서 최기형 작용이 보고되어 있으며, 또, 신생아에 기형, 저출생 체중, 부신부전을 일으키는 경우가 있다.]</p> <p>7.소아 등에의 투여</p> | 약제명 등 | 임상증상·조치 방법 | 작용·위험인자 | 경구 당뇨병용제<br>아세트헥사미드 등<br>인슐린 제제 | 이 약제들(정제·주사제)의 효과를 감소시키는 일이 보고 되어있으므로 병용하는 경우는 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의할 것. | 본 제는 간장에서의 당신생(글루코겐을 생성하는 것/당류를 생산하는 것)을 촉진하고, 말소조직에서의 당이용을 억제한다. |
| 약제명 등                           | 임상증상·조치 방법  | 작용·위험인자  |       |            |         |                                 |  |   |
| 경구 당뇨병용제<br>아세트헥사미드 등<br>인슐린 제제 | 이 약제들(정제·주사제)의 효과를 감소시키는 일이 보고 되어있으므로 병용하는 경우는 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의할 것.  | 본 제는 간장에서의 당신생(글루코겐을 생성하는 것/당류를 생산하는 것)을 촉진하고, 말소조직에서의 당이용을 억제한다.  |       |            |         |                                 |  |   |

| 구분 | 신청품목   | 일본의약품집   |
|----|--|--|
|    | <p>소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않음.</p> <p>8. 고령자에 대한 투여<br/>일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 주의할 것.</p> <p>9. 적용상의 주의</p> <p>1) 투여 경로<br/>본 제제는 유리체 내에만 투여 할 것.</p> <p>2) 사용 방법</p> <p>(1) 공통</p> <p>(I) 본 제제는 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 사용 시 조제하고, 조제 후에는 신속하게 사용할 것.</p> <p>(II) 1 바이알을 여러 환자에게 사용하지 않으며, 남은 조제분은 폐기할 것.</p> <p>(2) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</p> <p>(I) 1 바이알에 1mL 이상(트리암시놀론아세트니드 농도 10mg/mL의 경우, 4mL)의 생리 식염수 또는 안 관류액을 가하여 10초간 흔들어 균일한 현탁액으로 만든 다음, 필요량을 흡인함.</p> <p>(II) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 섞어서 유리체 내에 주입한다.</p> <p>(3) 당뇨병성 황반부종</p> <p>(I) 1 바이알에 1mL 생리식염수 또는 안 관류액을 가하여 10초간 흔들어 균일한 현탁액으로 만든 다음, 0.1mL 이상을 흡인한다.</p> <p>(II) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 섞어서 유리체 내에 주입한다.</p> | <p>소아 등에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.(사용 경험이 없음)</p> <p>5. 고령자에의 투여<br/>일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 주의할 것.</p> <p>※8.적용상의 주의</p> <p>(1)투여 경로<br/>본 제는 유리체 내에만 투여 할 것.</p> <p>(2)사용방법</p> <p>【공통】</p> <p>1) 본 제는 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 사용시 조제하고, 조제 후에는 신속하게 사용할 것.</p> <p>2) 1바이알을 여러 환자에게 사용하지 않을 것. 또, 남은 약은 폐기할 것.</p> <p>【유리체 수술시의 유리체 가시화】</p> <p>1) 본 제 1바이알에 1mL이상(트리암시놀론아세트니드 농도 10mg/mL의 경우, 4mL)의 생리 식염액 또는 안관류액을 가하여 10초 간 많이 흔들어 균일한 현탁액으로 한 다음, 필요량을 흡인한다.</p> <p>2) 유리체 내 주입 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 다시 휘저어 섞어서 유리체 내에 주입한다.</p> <p>【당뇨병 황반부종】</p> <p>1) 본 제 1바이알에 1mL의 생리식염액 또는 안관류액을 가하여 10초 간 많이 흔들어 균일한 현탁액으로 한 다음, 0.1mL이상을 흡인한다.</p> <p>2) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 다시 휘저어 섞어 0.1mL를 유리체내에 투여한다.</p> |

| 구분 | 신청품목  | 일본의약품집  |
|----|---|---|
|    | <p>* 유리체 내 투여 직전 시린지 교반방법</p>  |  |

### 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 황반부종 효능효과 허가된 품목

| 구분          | 기허가품목 1  | 기허가품목 2  | 신청품목   |
|-------------|--|--|--|
| <b>제품명</b>  | 루센티스주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙)  | 아일리아주사(에플리버셉트 11.120mg)  | 마카이드주(트리암시놀론아세트나이드 40mg)   |
| <b>효능효과</b> | 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료<br>당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료<br>망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료  | 1.신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료<br><a href="#">2.중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료</a>  | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>2. 당뇨병성 황반부종   |
| <b>용법용량</b> | 이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.<br>1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 바이알을 1회 이상의 투여에 사용할 경우 오염 및 감염의 위험이 있다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어 | 이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다.<br>이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다.<br><br>유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무 | 1. 유리체 수술 시의 유리체 가시화<br>1 바이알에 4mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아세트나이드의 농도가 10mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세트나이드로서 0.5~4mg(현탁액으로서 0.05~0.4mL)을 유리체 내에 주입한다.<br><br>단, 환자의 상태 등에 따라 트리암시놀론아세트나이드의 농 |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>야 한다.</p> <p>신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료<br/>이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다.</p> <p>당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료<br/>이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력 검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.</p> <p>망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료<br/>이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검</p> | <p>균법이 사용되어야 한다.<br/>수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기 (Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다.</p> <p>유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다.</p> <p>유리체내 주사 후 환자에게 안구내염 [예: 눈 통증, 눈 충혈, 눈부심(photophobia), 시력 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다.</p> <p>각 바이알은 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다.<br/>주사 후 남은 제품은 폐기한다.</p> <p><u>1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료</u><br/>이 약의 투여량은 2mg(이 약 50<math>\mu</math>L와 동일)이다.<br/>이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 투여시점 외의 별도 모니터링은 필요하지 않다.<br/>장기사용(처음 12개월 사용 이후) 시, 계속해서 이 약을 2개월마다 주사하는 것이 권장된다.</p> <p><u>2. 중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료</u><br/><u>이 약의 투여량은 2mg(이 약 50<math>\mu</math>L와 동일)이다.</u><br/><u>처음 주사 후, 1달에 1회 주사한다. 주사 간격은 1개월 미만인 되어서는 안된다.</u><br/><u>시력 및 해부학적 검사(visual and anatomic outcomes)를 1개월 간격으로 3회 평가하여 안정될 때까지 주사한다.</u></p> | <p>도를 증감할 수 있으나, 최대 40mg/mL를 넘지 않도록 한다.</p> <p>2. 당뇨병성 황반부종<br/>1 바이알에 1mL의 생리식염수 또는 안 관류액을 주입하여 트리암시놀론아세트니드의 농도가 40mg/mL가 되도록 하여, 사용 시, 트리암시놀론아세트니드로서 4mg(현탁액으로서 0.1mL)를 유리체 내에 주입한다.</p> <p>장기투여 시의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 장기 투여에 의해 백내장의 위험이 높아질 우려가 있으므로 계속적인 장기 투여는 피하며, 재 투여는 환자의 상태를 보면서 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단하는 경우에만 3개월 이상의 간격을 두고 트리암시놀론아세트니드 입자의 소실을 세극등현미경 등으로 확인한 후 시행해야 한다.</p> <p>임상시험에 있어서는 양쪽 눈의 치료는 시행되지 않았기 때문에, 양쪽 눈에 치료 대상이 되는 병변이 있는 경우에는 양쪽 눈을 동시에 치료하는 것에 대한 유익성과 위험성을 신중히 평가한 다음, 본 제제를 투여해야 한다. 또한, 첫 회 투여 시 양쪽 눈으로의 동시 투여는 피하며, 한쪽 눈의 안전성을 충분히 평가한 뒤, 대안 눈의 치료를 시행해야 한다.</p> |
|--|--|---|

|                         |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|
|                         | <p>사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.</p>  | <p><u>만약 이 약을 처음 3회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다.</u><br/> <u>주사를 지속해야 하며 필요하다면 주사 간격은 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 근거하여 연장될 수 있다.</u><br/> <u>통상적으로, 주사를 위한 방문 시에 모니터링을 한다.</u></p>   |  |
| <p><b>사용상의 주의사항</b></p> | <p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 이 약 성분에 과민증</li> <li>2) 환자안구 또는 안구 주변에 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자</li> <li>3) 중증의 안내 염증이 있는 환자</li> </ol> <p>2. 이상반응</p> <p>3개의 3상 임상시험에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 이 약을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다.</p> <p>유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상반응으로는 안내 감염과 안압증가가 있었다.</p> <p>아래에 나열된 이상반응은 FVF2598g(MARINA), FVF2587g(ANCHOR) 및 FVF3192g(PIER)의 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 이 약 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 0.5 mg투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상반응을 포함한다.</p> <p>당뇨병성 황반부종</p> <p>이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구</p> | <p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자</li> <li>2) 활동성 중증의 안내 염증이 있는 환자</li> <li>3) 이 약 성분에 과민증이 있는 환자</li> </ol> <p>2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 안구내염 환자</li> </ol> <p>이 약을 포함하여 모든 유리체내 주사는 안구내염과 관련되어 있다(3. 이상반응 참조). 이 약을 투여할 때 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다. 안구내염을 시사하는 증상이 있으면 환자로 하여금 지체 없이 보고하도록 지시하여야 하며, 적절히 관리되어야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) 안압 상승</li> </ol> <p>이 약 뿐만 아니라 모든 유리체내 주사 후 60분 이내에 안압의 상승이 나타났다(3. 이상 반응 참조). 녹내장이 잘 조절되지 않는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다. 따라서 모든 경우 안압과 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head)를 모니터링 해야 하며 적절히 관리되어야 한다.</p> <p>3. 이상반응</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 습성황반변성 환자군</li> </ol> <p>2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 96주 동안 이 약에 노출된 환자 중 안전성군은 1,824명이며, 이 중 1,223명이 2mg 용량을 투여받았다.</p> <p>이 약의 유리체내 주사 후 주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 주사 1,000건 당 1건 미만이었으며, 안구내염, 외상성 백내장, 일시적 안압 상승이었다 (2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조).</p> <p>이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 눈 통증, 유리체 박리, 백내장, 유리체 부유물(vitreous</p> | <p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 공통 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 본 제의 성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자</li> </ol> </li> <li>2) 당뇨병성 황반부종 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염이 의심되는 환자 (안내염 등의 부작용이 발현될 우려가 있음.)</li> <li>(2) 조절되지 않는 녹내장 환자 (증상이 악화될 우려가 있음.)</li> </ol> </li> </ol> <p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 공통 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 녹내장 및 고 안압증 환자 (안압이 상승할 우려가 있음.)</li> <li>(2) 백내장 환자 (증상이 악화될 우려가 있음.)</li> </ol> </li> <li>2) 유리체 수술 시의 유리체 가시화 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 눈 또는 눈 주위에 감염이 있는 환자, 또는 감염이 의심되는 환자 (면역기능 억제작용에 의한 감염증이 악화될 우려가 있음.)</li> </ol> </li> </ol> <p>3. 이상반응</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</li> </ol> <p>유리체 수술 환자를 대상으로 한 일본에서 진행된 임상시험에서 총 33례 중 2례(6.3%)로서 안압상승 1례(3.1%)와 수술 중 지혈압 1례(3.1%)의 부작용이 나타났다.</p> |

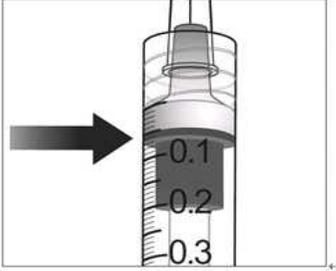
| <p>및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.</p> <p>망막정맥폐쇄<br/>이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.</p> <p>아래는 임상시험에서 나타난 이상반응은 기관 및 장기별로 빈도가 높은 것에서 낮은 것의 순서로, 각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.<br/>(매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게( 1/10,000~1/1,000), 매우 드물게(1/10,000미만))</p> <p>신경계통 장애<br/>매우 흔하게 : 두통<br/>흔하게 : 뇌졸중</p> <p>안구 장애<br/>매우 흔하게 : 결막출혈, 안구동통, 유리체부유물, 망막출혈, 유리체박리,안구자극, 이물감, 시야장애, 눈꺼풀염, 안구충혈, 안구건조, 유리체염, 안구내염증, 눈물분비증가, 안구소양증<br/>흔하게 : 안구불쾌감, 결막충혈, 후낭혼탁, 결막염, 망막상피세포분리, 망막변성, 망막장애, 망막박리, 망막열공, 망막색소상피열공, 시력 감소, 유리체출혈, 유리체장애, 포도막염, 홍채염, 홍채섬포체염, 백내장, 낭탈백내장, 반점성 각막염, 각막찰과상, 전방흐림, 시력흐림, 주사부위 출혈, 안구출혈, 알리지성 결막염, 안구분비물, 광시증, 눈부심, 눈꺼풀부종, 안구동통<br/>흔하지 않게 : 각막병증, 각막선, 안구내염, 눈꺼풀 자극, 실명, 각막부종, 전방축농, 충혈, 홍채유착, 각막축적, 주사부위 통증, 주사부위 자극, 비정상적 안구감각</p> | <p>floaters), 안압 상승이었다. 이러한 이상반응은 라니비주맙 투여군에서도 유사한 비율로 발생하였다.</p> <p><u>2) 중심망막정맥폐쇄 환자군</u><br/><u>2개의 3상 임상시험에 참여하여 최대 100주 동안 이 약에 최소 1회 노출된 환자인 안전성군은 총 317명이다.</u><br/><u>주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 2,728건 중 3회 발생하였으며 안구내염(2. 다음 환자에게는 신중하게 투여할 것 참조)과 백내장 및 유리체 박리를 포함한다.</u><br/><u>이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 안압 상승, 눈 통증, 유리체 박리, 유리체 부유물(vitreous floaters), 눈물분비증가 및 눈충혈이었다.</u></p> <p>아래 안전성 정보는 <u>습성황반변성 및 중심망막정맥폐쇄 3상연구들에서의</u> 주사 과정 또는 이 약과의 인과 관계에 대한 타당한 가능성이 있는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 포함한 모든 이상반응을 담고 있다.</p> <p><u>습성황반변성 3상 연구(96주) 및 중심망막정맥폐쇄 3상 연구(52주)에서 보고된 이상반응</u></p> <table border="1" data-bbox="913 874 1496 1348"> <thead> <tr> <th>기관 분류체계</th> <th>매우 흔함 (≥ 1/10)</th> <th>흔함 (≥1/100 ~ &lt;1/10)</th> <th>흔하지 않음 (≥1/1,000 ~ &lt;1/100)</th> <th>드뭄 (≥ 1/10,000 ~ &lt; 1/1,000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>면역계 장애</td> <td></td> <td></td> <td>과민반응</td> <td></td> </tr> <tr> <td>안구장애</td> <td>결막 출혈, 눈 통증</td> <td>망막색소상피열상 (tear), 망막색소상피 박리, 백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상 (abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 각</td> <td>안구내염, 망막박리, 망막열상, 홍채염, 홍채모양체염, 피질백내장, 수정체불투명, 각막상피</td> <td>유리체염, 포도막염, 전방축농</td> </tr> </tbody> </table> | 기관 분류체계  | 매우 흔함 (≥ 1/10)                                     | 흔함 (≥1/100 ~ <1/10)         | 흔하지 않음 (≥1/1,000 ~ <1/100) | 드뭄 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000) | 면역계 장애 |  |  | 과민반응 |  | 안구장애 | 결막 출혈, 눈 통증 | 망막색소상피열상 (tear), 망막색소상피 박리, 백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상 (abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 각 | 안구내염, 망막박리, 망막열상, 홍채염, 홍채모양체염, 피질백내장, 수정체불투명, 각막상피 | 유리체염, 포도막염, 전방축농 | <p>2) 당뇨병성 황반부종<br/>당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 일본에서 진행된 임상시험에서 총 45례 중 27례(60.0%)로서 안압상승 9례(20.0%), 백내장 8례(17.8%), 비문증 5례(11.1)%, 시력저하 4례(8.9%), 유리체 내 약물 확산 4례(8.9%), 혈 중 포도당 증가 3례(6.7%), 혈 중 칼륨 증가 2례(4.4%), 혈 중 트리글리세리드 증가 2례(4.4%), 혈 중 유산탈수소효소 증가 2례(4.4%), 뇨 중 포도당 양성 2례(4.4%), 무시 1례(2.2%), 눈의 이물감 1례(2.2%), 호흡기구 수 증가 1례(2.2%), 호산구 수 증가 1례(2.2%), 혈소판 수 감소 1례(2.2%), 당뇨병의 악화 1례(2.2%)의 부작용이 나타났음.</p> <p>4. 일반적 주의<br/>1) 공통<br/>(1) 망막질환에 관한 전문적인 지식을 가지고, 유리체 수술 또는 유리체 내 주사에 관한 충분한 지식과 경험이 있는 안과의사만이 본 제제를 사용할 것<br/>(2) 안내염 등이 발현될 우려가 있으므로 본 제제를 투</p> |
|---|---|--|--|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|--|--|------|--|------|-------------|--|--|------------------|--|
| 기관 분류체계   | 매우 흔함 (≥ 1/10)  | 흔함 (≥1/100 ~ <1/10)  | 흔하지 않음 (≥1/1,000 ~ <1/100)                         | 드뭄 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000) |                            |                             |        |  |  |      |  |      |             |  |  |                  |  |
| 면역계 장애  |   |  | 과민반응   |                             |                            |                             |        |  |  |      |  |      |             |  |  |                  |  |
| 안구장애  | 결막 출혈, 눈 통증   | 망막색소상피열상 (tear), 망막색소상피 박리, 백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상 (abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 각 | 안구내염, 망막박리, 망막열상, 홍채염, 홍채모양체염, 피질백내장, 수정체불투명, 각막상피 | 유리체염, 포도막염, 전방축농            |                            |                             |        |  |  |      |  |      |             |  |  |                  |  |

|  |  |  |           |  |           |  |  |
|--|--|--|-----------|--|-----------|--|--|
| <p>기관지, 흉부 및 종격 장애<br/>흔하게 : 기침</p> <p>소화기 장애<br/>흔하게 : 오심</p> <p>피부 및 피하 조직 장애<br/>흔하게: 알러지 반응 (발진, 두드러기, 소양증, 홍반)</p> <p>근골격계 및 결합조직 장애<br/>매우 흔하게 : 관절통</p> <p>감염<br/>매우 흔하게: 상기도 감염<br/>흔하게 : 인플루엔자, 요로 감염*<br/>*당뇨병성 황반부종에서만 관찰됨.</p> <p>혈액 및 림프계 이상<br/>흔하게: 빈혈</p> <p>정신 질환<br/>흔하게: 불안</p> <p>기타<br/>매우 흔하게: 안내압 증가</p> <p>Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교 시 이 약 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 이 약 0.5mg로 치료받은 환자(2.6%) 대조군 (3.2%)사이에서 유사하였다.</p> | <table border="1" data-bbox="913 277 1487 485"> <tr> <td></td> <td></td> <td>막부종, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 결막출혈, 눈출혈</td> <td>손상, 전방 흐림</td> <td></td> </tr> </table> <p><u>* 습성황반변성연구에서만 관찰된 습성 황반변성과 관련이 있다고 알려진 상태</u><br/><u>** 배양 양성 및 음성 안구내염</u></p> <p>4. 일반적 주의</p> <p>1) VEGF의 전신 억제와 잠재적으로 관련성이 있는 이상반응은 동맥성 혈전색전 질환(Arterial thromboembolic events, ATE)이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체내 투여 후 동맥성 혈전색전 질환의 발생 위험성이 있다.</p> <p>2) 다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.</p> <p>5. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 이 약을 임부에 사용된 자료는 없다. 동물 시험에서 전신 투여 후 생식 독성이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우가 아니라면 임신 동안 이 약을 투여하여서는 안 된다.</p> <p>2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 주사한 뒤 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.</p> <p>3) 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 이 약은 권고되지 않는다. 이 약의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.</p> <p>6. 고령자에 대한 투여</p> <p>고령자에서 이 약의 특별한 주의는 필요하지 않다.</p> <p>7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여</p> <p>간장애 또는 신장애 환자를 대상으로 실시한 시험은 없다. 가용한</p> |  |           | 막부종, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 결막출혈, 눈출혈 | 손상, 전방 흐림 |  | <p>여 후, 상태를 충분히 관찰하며 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도할 것</p> <p>2) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</p> <p>(1) 유리체 절제 후, 관류 또는 흡인에 의해 본 제제를 제거하며, 본 제제가 눈 안에 잔존할 경우에는 본 제제의 소실이 확인될 때까지 정기적으로 관찰할 것. (유리체 절제 후에 본 제제가 눈 안에 잔존된 경우, 안내염이 발생한 증례가 보고 되어 있음)</p> <p>(2) 안압이 상승하는 경우가 있으므로 본 제제 투여 후, 안압의 관리를 적절하게 시행할 것.</p> <p>(3) 백내장 등이 발생할 우려가 있으므로 본 제제 투여 후, 상태를 충분히 관찰하며 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록 환자를 지도할 것</p> <p>3) 당뇨병성 황반부종</p> <p>(1) 유리체 내 주사 시, 다음에 나열한 사항을 주의하면서 시행하며, 투여 방법에 따라 결막출혈, 결막출혈 및 결막부종 등의 유해반응이 보고되어 있으므로 주의할 것.</p> <p>(I) 유리체 내 주사 시, 사용되는 약제(소독약, 마취약, 항균점안제 및 산동약 등)에의 과민증의 기왕력에 대한 충분한 문진을 시행할 것.</p> <p>(II) 유리체 내 주사는 무균 조건 하에 시행할 것. (수술용 장갑을 소독하고, 멸균장갑, 요소계 세안 살균제, 멸균 드레이프 및 멸균 개검기 등을 사용할 것)</p> <p>(III) 본 제 투여 전에 충분한 마취와 광역 항균점안제의 투여를 시행할 것. (광역 항균점안제는 본 제제의 투여 전부터 투여 후 3일까지 투여할 것.)</p> <p>(2) 백내장의 발생 또는 증상이 악화될 수 있으며, 투여 후 6개월 이후에 발생 및 증상이 악화될 사례가 보고되어 있어, 백내장 수술의 경험이 없는 환자가 본 제제를 투여 시, 정기적인 관찰이 필요하며, 이상이 발견될 경우에는 담당의사에게 연락하도록</p> |
|  |  | 막부종, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 결막출혈, 눈출혈 | 손상, 전방 흐림 |  |           |  |  |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  | <p>3. 일반적 주의</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 이 약은 반드시 유리체 주사로만 투여되어야 한다.</li> <li>- 환자는 유리체내 주사 3일 전후로 하루에 4번씩 항균 점안액을 스스로 투여하도록 지시되어야 한다.</li> <li>- 이 약을 포함하여 일반적으로 유리체내 주사는 안내염, 안내감염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장을 동반할 수 있다.</li> <li>- 이 약 투여 시에는 항상 적절한 무균주사기술을 실시하도록 한다. 또한, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자를 모니터링 한다. 환자는 안구내염이나 위에 언급된 반응을 암시하는 증상이 나타났을 때 지체 없이 보고해야 한다.</li> <li>- 이 약 투여 후 60분 이내에 일시적 안압증가가 나타날 수 있으며, 지속적인 안압증가 또한 보고된 바 있다. 안압과 시신경 유두 관류는 적절하게 모니터링 하고 유지시킨다.</li> <li>- 유리체내에 혈관 내피 성장 저해제 투여 후 동맥 혈전 색전증이 발생할 잠재적인 위험이 있다. 제 3상 임상시험에서, 동맥 혈전 색전증에 대한 전체 빈도는 이 약 투여군 과 대조군 사이에 유사하였다. 이 약 0.5mg 투여군으로 치료된 환자에서 이 약 0.3 mg 또는 대조군으로 치료된 환자에서보다 숫자적으로 더 높은 뇌졸중 발생률이 관찰되었으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 뇌졸중 발생률의 차이는 이전 뇌졸중 병력 또는 일과성 허혈 발작과 같은 뇌졸중 위험 요소가 있는 환자에서 더 커질 수 있다. 따라서 이러한 환자들은 이 약의 치료가 적절한지 그리고 잠재적인 위험을 상회하는 유익성이 있는지에 대하여 전문의에 의해 주의 깊게 평가되어야 한다.</li> <li>- 이 약을 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 안전성과 유효성은 연구된 바 없다.</li> <li>- 모든 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역 원성이 있다.</li> <li>- 이 약은 활동전신감염 환자 또는 망막분리증 또는 황반원공과 같은 눈의 이상이 있는 환자에서 연구된 바 없다.</li> <li>- 이전에 망막정맥폐쇄 병력이 있는 환자, 허혈성 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다. 비가역적 허혈성 시력 손상의 임상적 증후가 나타나는 망막정맥폐쇄 환자들에게 이 약의 투여는 추천되지 않는다.</li> </ul> | <p>자료에 따르면 이러한 환자들에서 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.</p> <p>8. 소아에 대한 투여<br/>이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.</p> <p>9. 운전 및 기계 조작<br/>이 약의 유리체내 주사 및 관련된 눈 검진 후 일시적 시력 장애를 경험할 수 있다. 시력이 충분히 회복될 때까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안된다.</p> <p>10. 과량 투여시의 처치<br/>1개월 마다 4mg까지 투여한 임상시험과 8mg을 과량 투여한 개별 사례에서 전반적으로 내약성은 우수하였다. 주사량 증가로 인한 과량 투여로 안압이 상승할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다.</p> <p>11. 적용상의 주의</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.</li> <li>2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용한다.</li> <li>3) 투여 전에 주사용액을 육안으로 검사한다. 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 바이알은 사용하지 않는다.</li> <li>4) 사용 전 미개봉된 이 약의 바이알은 24시간까지 실온(25 °C / 77°F)에서 보관할 수 있다. 개봉한 바이알은 무균 조건에서 조작한다.</li> <li>5) 유리체내 주사에는 30G x 1/2인치 주사바늘을 사용해야 한다.</li> <li>6) 투여 방법       <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 플라스틱 마개를 제거하고 바이알 고무마개의 바깥 부분을 소독한다.</li> </ol> </li> </ol> | <p>록 환자를 지도할 것.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(3) 안압이 상승할 수 있으므로, 본 제제 투여 직후에 시신경 유두 또는 망막 혈류의 확인(안저 관찰 또는 간접적인 안기능 확인)을 하며, 안압의 정기적인 관리를 적절하게 시행할 것.</li> <li>(4) 본 제제 투여 후, 무시(뿌옇게 보이는 상태), 비문증 등이 나타날 수 있으므로, 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 운전은 하지 않도록 주의할 것. 또한, 일본에서 진행된 임상시험 결과, 본 제제 투여 후 3개월 시점에서 약 절반의 환자의 눈 안에 본 제제의 잔존이 확인되었으므로, 본 제제의 소실이 확인될 때까지 정기적으로 관찰할 것.</li> <li>(5) 당뇨병이 악화되는 경우가 있으므로 혈당치의 측정 등의 관찰을 충분히 시행할 것.</li> </ol> <p>5. 상호작용</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 경구용 당뇨병용제 및 인슐린 제제<br/>본 제제는 간에서의 당 신생(글루코겐 생성 및 당류를 생산)을 촉진하고, 말초조직에서의 당 이용을 억제하여, 경구용 당뇨병용제 및 인슐린 제제의 효과를 감소시키는 사례가 보고되어 있으므로 병용하는 경우, 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의할 것.</li> </ol> <p>6. 임부, 수유부에 대한 투여<br/>임부 또는 임신할 가능성이 있는 환자에서는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회하는 것으로 판단하는 경우에만 투여할 것. (동물시험에서 최기형 작용이 보고되어 있으며, 신생아에 기형, 저 체중, 부신부전을 일으키는 경우가 있음.)</p> <p>7. 소아에 대한 투여<br/>소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않음.</p> <p>8. 고령자에 대한 투여<br/>일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 주의할 것.</p> |
|--|--|--|--|

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>- 환자들은 안내 감염의 증증도가 증가하여 안내 항체 형성의 임상적 징후가 될 수 있을 경우에는 보고하도록 지시되어야 한다. 이 약은 이전 유리체내 주사를 받은 환자에 대해서는 연구된 바가 없다. 이 약은 다른 항-VEGF 제제 (전신 혹은 안구)와 동시에 투여되어서는 안된다.</p> <p>- 다음과 같은 경우에 투여는 보류되어야 하며 치료가 다음 계획된 치료보다 빨리 재개되어서는 안 된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 최대 교정 시력(BCVA)이 마지막 시력 평가와 비교시 30 시표 이상 감소했을 경우</li> <li>· 안압이 30mmHg 이상일 경우</li> <li>· 망막 열공</li> <li>· 중심와를 포함한 망막 하 출혈시, 또는 출혈의 크기가 전체병변 부위의 50% 이상일 경우</li> <li>· 이전 혹은 이후 28일내에 안내 수술을 수행하였거나 계획된 경우</li> </ul> <p>치료는 열공 망막 박리 혹은 3기 또는 4기의 황반 원공이 발생했을 시 중단되어야 한다.</p> <p>4. 상호작용<br/>이 약에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다.</p> <p>당뇨병성 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 이 약 및 레이저 광응고술의 보조 사용<br/>이 약은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 이 약이 투여되어야 한다. 이 약은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자에게 투여될 수 있다.</p> <p>5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여<br/>가임여성<br/>임신의 가능성이 있는 여성은 치료 기간 중에 효과적인 피임법을 사용해야 한다.</p> <p>임부<br/>- 임신 중 이 약에 노출되었던 임상 시험 자료는 없다.<br/>- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 연구에서 이 약은 임신 또</p> | <p>(2) 1mL 무균 루어락 시린지에 상자에 포함되어 있는 18G, 5<math>\mu</math>m 의약품 주입 여과기를 끼운다.</p> <p>(3) 의약품 주입 여과기를 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이</p> <p>(4) 무균조작법을 이용하여, 바이알을 바로 세운 상태로 유지하여 위해 바늘의 경사면이 용액 속에 들어갔는지 확인한다. 내용물을</p> | <p>9. 적용상의 주의</p> <p>1) 투여 경로<br/>본 제제는 유리체 내에만 투여 할 것.</p> <p>2) 사용 방법</p> <p>(1) 공통</p> <p>(I) 본 제제는 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 사용 시 조제하고, 조제 후에는 신속하게 사용할 것.</p> <p>(II) 1 바이알을 여러 환자에게 사용하지 않으며, 남은 조제액은 폐기할 것.</p> <p>(2) 유리체 수술 시의 유리체 가시화</p> <p>(I) 1 바이알에 1mL 이상(트리암시놀론아세트나이드 농도 10mg/mL의 경우, 4mL)의 생리 식염수 또는 안 관류액을 가하여 10초 간 흔들어 균일한 현탁액으로 만든 다음, 필요량을 흡인함.</p> <p>(II) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 섞어서 유리체 내에 주입한다.</p> <p>(3) 당뇨병성 황반부종</p> <p>(I) 1 바이알에 1mL 생리식염수 또는 안 관류액을 가하여 10초간 흔들어 균일한 현탁액으로 만든 다음, 0.1mL 이상을 흡인한다.</p> <p>(II) 유리체 내 투여 직전에 시린지를 그림과 같이 10초 간 섞어서 유리체 내에 주입한다.</p> <p>* 유리체 내 투여 직전 시린지 교반방법</p> |
|---|---|---|

|  |   |
|--|---|
| <p>는 배자/태자 발생에 직접 또는 간접적 유해성을 나타내지 않았다.<br/>- 이 약의 안구 투여 후 전신 노출은 낮다. 하지만 이 약의 기전을 고려했을 때 이 약은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서 이 약의 유익성이 태아에 잠재적 위험을 상회하는 경우가 아니면 임신 중에 투여되어서는 안 된다. 임신을 원하는 여성이 이 약으로 치료받은 경우, 마지막 투여일로부터 적어도 3개월 후에 임신하는 것이 추천된다.</p> <p><b>수유부</b><br/>이 약이 모유로 이행되는지 여부는 아직 알려진 바 없다. 이 약을 사용하는 동안에 모유수유는 추천되지 않는다.</p> <p><b>수태능</b><br/>수태능과 관련된 자료는 없다.</p> <p>6. 소아에 대한 투여(18세 미만)<br/>소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았기 때문에 이 약의 사용은 추천되지 않는다.</p> <p>7. 고령자에 대한 투여<br/>고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 당뇨병성황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.</p> <p>8. 신장에 환자에 대한 투여<br/>신장에 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>9. 간장에 환자에 대한 투여<br/>이 약은 간장에 환자에 대한 연구가 시행되지 않았다. 그러나 이러한 환자군에 대한 특별한 고려는 필요하지 않다.</p> <p>10. 운전 및 기계 조작<br/>이 약 치료과정은 일시적인 시각 장애를 유도하여 운전이나 기계를 사용하는데 영향을 미칠 수 있다. 이러한 증상을 경험한 환자들은 이러한 일시적인 시각 장애가 진정되기 전까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안 된다.</p> | <div data-bbox="1005 300 1335 576" data-label="Image"> </div> <p>(5) 의약품 주입 여과기를 완전히 비우기 위해 바이알 내용물을 취</p> <p>(6) 의약품 주입 여과기를 분리하고 적절히 폐기한다.</p> <p>주의: 의약품 주입 여과기는 유리체내 주사에 사용되지 않는다</p> <p>(7) 무균 조작법을 이용하여 30G x 1/2인치 주사침을 투어락 시린지</p> <div data-bbox="1624 272 2016 568" data-label="Image"> <p>①, ②를 반복한다.</p> </div> <p>(8) 이 약의 투여 준비가 되었으면, 플라스틱 바늘 뚜껑을 제거한다</p> <p>(9) 주사침이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 풀이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.</p> |
|--|---|

|   |   |                                 |
|---|---|---------------------------------|
| <p>11. 과량 투여시 처치<br/>       습성 연령관련 황반변성에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 자료에서 과량투여가 보고되었다. 과량투여와 관련된 가장 빈번한 이상반응은 안압의 증가와 안구 통증이었다. 만약 과량 투여가 발생하면, 안압을 모니터링 하고 치료해야 하며, 필요하다고 생각될 경우 의사와 상담해야 한다.</p> <p>12. 적용상의 주의<br/>       이 약 한 바이알은 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다.<br/>       모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다. 환자는 유리체내 주사 3일 전후로 하루에 4번씩 평균 점안액을 스스로 투여하도록 지시되어야 한다.<br/>       주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한) 및 무균의 천자술 사용(필요시)을 포함한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 안구주변의 피부, 눈꺼풀 그리고 안구 표면이 소독되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 광범위 살균제가 투여되어야 한다.<br/>       약물을 바이알에서 취하기 전에, 고무마개의 외부가 소독되어야 한다. 5 µm의 필터바늘을 1 mL의 시린지에 끼운다.<br/>       바이알에서 내용물을 취할 때에는 바이알을 바로 세운 상태에서 필터바늘을 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥의 가장자리에 닿을 때까지 놓는다. 바이알을 바로 세운 상태에서부터 약간 기울여 내용물을 모두 취한다. 필터바늘을 바이알에 남긴채 시린지를 필터바늘로부터 분리한다. 필터바늘은 버려져야 하며 유리체내 주사에 사용되어서는 안 된다. 그 다음 필터바늘은 유리체내 주사를 위해 무균 주사바늘로 바꾸어 끼워야 한다. 이 때, 무균 상태에서 바늘을 바꿔야 하며 시린지에 바늘을 단단히 고정해야 한다. 주사바늘이 빠지지 않도록 주사바늘의 캡을 제거하고 플런저 팁으로 신중하게 주사 내 공기를 빼낸 후 시린지의 0.05 mL 표시선까지 내용물을 취한다. 이 때, 주사바늘을 뚜거나 플런저를 뒤로 당겨서는 안 된다.<br/>       주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윗부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다. 그 다음 0.05 mL 분량의 주사액이 주입된다. 반복적인 시술을 위</p> | <p>(10) 플런저를 천천히 밀어서 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 뽑아내어 플런저 끝 부분(flat plunger edge)이 시린지의 용량 표시선, 0.05mL 표시선과 일치선이 되도록 한다.</p>  <p>12. 보관 및 취급상의 주의사항<br/>       이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.<br/>       차광을 위해 바이알을 원래의 상자에 보관한다.</p> <p>13. 기타<br/>       각 상자에는 주사 용액 278µL가 충전된 type I 유리 바이알과 탄성 고무 마개, 그리고 18G 의약품 주입 여과기(Filter needle)가 포함되어 있다. 이 약은 바이알에 278µL가 충전되어 있으며, 100µL의 주사 용액을 빼낼 수 있다.</p> | <p>0.05mL 표시선과 일치선이 되도록 한다.</p> |
|---|---|---------------------------------|

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다.</p> <p>13. 보관 및 취급상의 주의사항<br/> 이 약은 2~8℃(36~46°F)에서 냉장보관하며 얼러서는 안 된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 바이알은 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.<br/> 이 약 0.3 mL 가 클로로부틸 고무마개와 함께 유리바이알(무색의 type I 유리)에 들어있다.<br/> 한 개의 포장은 바이알 1개, 바이알에서 내용물을 취하기 위한 필터바늘 1개, 유리체 주사를 위한 바늘 1개 및 시린지 1개를 포함한다.</p> <p>14. 기타<br/> 망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료<br/> 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 265명 및 262명에게 이 약을 투여한 BRAVO 및 CRUISE시험 결과, BRAVO시험 (망막분지정맥폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 5글자 이하의 개선을 보인 환자 26명 중 15명이 추가 투여에 의해 3개월 이후 0글자 이상의 시력 변화를 보였다.<br/> 이에 비해 CRUISE 시험(망막중심정맥폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 3글자 이하의 개선을 보인 환자 17명 중 6명이 추가 투여에 의해 0글자 이상의 변화를 타나낸 것으로 보고되었다.</p> |  |  |
|--|--|--|

## 10. 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
  - 나. 완제의약품에 관한 자료
    - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
    - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
  - 가. 단회투여독성시험자료
    - 4.가.1. 흰색토끼를 이용한 WP-0508의 유리체 내 투여 독성시험(SBL138-021)
    - 4.가.2. 흰색토끼를 이용한 WP-0508의 유리체 내 투여 독성시험 (1회 투여) 추가시험 (SBL138-024)
  - 나. 반복투여독성시험자료
    - 4.나.1. 수컷 흰색토끼를 이용한 triamcinolone acetonide의 유리체 내 투여 예비시험 (SBL138-019)
    - 4.나.2. 흰색토끼를 이용한 WP-0508의 유리체 내 투여 독성시험 (2회 투여) (SBL138-022)
    - 4.나.3. 흰색토끼를 이용한 WP-0508의 유리체내 투여 독성시험 (4회 투여) (SBL138-023)
    - 4.나.4. Rat에서의 WP-0508의 28일간 반복피하투여 독성시험 (501827)
5. 약리작용에 관한 자료
  - 가. 효력시험자료
    - 5.가.1. 유리체 수술 시 유리체 가시화 효과를 예측할 목적으로 - WP-0508에 의한 돼지 안구 초자체(유리체) 가시화 시험(P-TAA-0803-PH)
    - 5.가.2. LPS로 염증을 유발한 RAW264.7세포로부터 생산된 PGE<sub>2</sub> 및 TNF- $\alpha$  에 대한 TA의 효과 (P-TAA-0605-PH)
    - 5.가.3. Concanavalin A유발 후안부 염증 토끼 모델을 이용한 WP-0508의 약효 평가 (P-TAA-0601-PH)

5.가.4. 당뇨병 래트 모델의 유리체 내 VEGF 농도에 대한 WP-0508의 약효 평가(P-TAA-0807-PH)

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

5.다.1).가). 백색토끼 안조직내 트리암시놀론아세토니드 농도측정법 밸리데이션 시험(A-TAA-0601-VL)

5.다.1).나). 백색토끼 유리체내 트리암시놀론아세토니드 농도측정법 밸리데이션 시험(A-TAA-0806-VL)

5.다.1).다). 트리암시놀론아세토니드 멜라닌 친화성 검토 시 농도측정법 밸리데이션 시험(A-TAA-0806-VL)

5.다.1).라). 트리암시놀론아세토니드의 토끼 혈장 내 농도측정법 밸리데이션 시험(NB0214V)

3) 분포

5.다.3).가). 흰색토끼에서의 WP-0508 가시화 사용 후 Triamcinolon Acetonide의 안내 잔존량 평가(A-TAA-0807-PK)

5.다.3).나). 흰색토끼에서의 WP-0508 현탁액의 유리체 내 단회 투여후의 안내 동태 (A-TAA-0602-PK)

5.다.3).다). Triamcinolone Acetonide의 멜라닌 친화성이 검토(A-TAA-0808-PK)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

6.가.5)1. WP-0508 초기 안정성 시험-WP-0508(1mg, 4mg, 8mg)의 유리체 내 투여에 의한 당뇨병성 황반부종에 대한 단일맹검 병행군 간 비교시험 (WP0508-1001C3)

6.가.5)2. WP-0508 안과용 수술 보조제의 임상시험 - 유리체 피질의 가시화 (WP0508-4001)

6.가.5)3. WP-0508 제 2/3상 임상시험 - 당뇨병 황반부종에 대한 비투여군을 대조한 단맹검 병행군 간 비교시험 (WP0508-4002)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

일본의약품집

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제출. 끝.