의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.11.6	접수번호	20170241717
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약		
신 청 인 (회사명)		샤이어파마코리아(유)		
제 품 명		자이드라점안액(리피테그라스트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리피테그라스트		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1mL 중 주성분 리피테그라스트 별규 50mg		
신청 사항	효능효과	성인 안구건조증의 치료		
	용법용량	이 약을 1회 1방울, 1일 2회 각 눈에 점안한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.		
최종 허가 사항	허가일자	2019.1.9.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국: XIIDRA 2016.07.11. (SHIRE DEV LLC) • 캐나다: XIIDRA 2017.12.22. (SHIRE PHARMA CANADA)		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	김세라, 백대현, 오정원
심사부서		소화계약품과	심사담당자	(안유) 안충열, 안미령, 최돈웅 (기시) 김정현, 송영미, 최돈웅
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 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**

성인 안구건조증의 치료

○ **용법·용량**

이 약을 1회 1방울, 1일 2회 각 눈에 점안한다. 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버린다.

○ **사용상의 주의사항**

1. 다음환자에는 투여하지 말 것 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자. 2. 이상반응 안구 건조증 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 1,401명의 대상자가 최소 1회 리피테그라스트를 투여 받았다. (이 중 1,287명이 이 약 5%를 투여 받았다). 대부분 (84%)이 3개월 이하 동안 투여되었고, 177명은 이 약을 6개월을 초과하여 투여되었고, 170명은 1년간 투여되었다 (355일로 정의). 최대 1년 동안 이 약을 투여 받은 환자를 대상으로 실시한 대조 시험에서 가장 흔한 안과적 약물이상반응은 안구자극 (18%), 안구통증 (12%) 및 점적 부위 반응이었고 (12%); 대부분의 안과적 약물이상반응은 경미하고 일시적이었다. 가장 흔한 안과 이외의 약물이상반응은 미각이상 (14%) 이었다. 이상반응 표 이 약의 위약 대조 임상시험(최대 12주간 투여)에서 다음의 이상반응이 관찰되었다. 표1. 12주 임상시험 기간동안 1% 이상 발현되거나 위약보다 많이 발생한 이상반응 (1회 이상 투여 받은 환자 대상)

기관	시험약 N=1,067 (%)	위약 N=1,066 (%)
안과계		
시력감소	35 (3.3)	42 (3.9)
시야흐림	29 (2.7)	8 (0.8)
눈물 증가	28 (2.6)	4 (0.4)
안구자극	25 (2.3)	9 (0.8)
안구통증	18 (1.7)	8 (0.8)
안구충혈	16 (1.5)	6 (0.6)
안구가려움	14 (1.3)	11 (1.0)
결막출혈	11 (1.0)	5 (0.5)
눈부심	11 (1.0)	1 (<0.1)
소화기계		
미각이상	150 (14.1)	2 (0.2)
전신 및 투여 부위 이상		
투여부위 자극	162 (15.2)	28 (2.6)
투여부위 반응	129 (12.1)	25 (2.3)
투여부위 통증	119 (11.2)	23 (2.2)
투여부위 가려움	37 (3.5)	8 (0.8)
신경계		
두통	20 (1.9)	8 (0.8)

국외 시판 후 경험

과민반응: 아나필락시스 반응, 호흡곤란, 혀 부기 및 천식을 동반한 과민반응(4형 과민반응 포함)

3. 상호작용

이 약의 상호작용에 관한 시험은 수행되지 않았다.

4. 임부, 수유부 및 소아에 대한 투여

1) 임부

임신 여성에서 이 약을 사용한 자료는 없거나 제한적이다. 이 약을 랫트에 정맥 투여 시 일부 개체에서 착상실패 증가, 골격 기형이 관찰되었고, 토끼에 정맥투여시 일부 개체에서 배꼽탈장이 관찰되었다. 이 약의 점안 투여시 전신노출은 낮기 때문에 동물에서 관찰된 위험성은 인체에서 명확하지 않다. 임부에 이 약을 투여 시 주의하여야 한다.

2) 수유부
이 약 또는 대사체가 모유로 배설되는지 확인되지 않았다. 여러 약물들이 모유로 배설되므로, 이 약을 수유 중인 여성에게 투여 시 주의하여야 한다.

3) 소아
이 약의 18세 미만 소아에 대한 안전성·유효성은 입증되지 않았다.

5. 과량 투여시의 처치
이 약의 투여 환자에서 과량 투여에 대한 정보는 없다.

6. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미미한 영향을 미친다. 점적시 일부 일시적인 시야 흐림을 유발할 수 있으므로, 시야가 맑아질 때까지는 운전 또는 기계조작을 하지 않도록 한다.

7. 적용상의 주의사항
1) 사용 전 손을 깨끗이 씻어 눈에 감염이 발생하지 않도록 한다.
2) 콘택트렌즈를 사용하는 경우, 이 약의 투여 전에 렌즈를 제거해야 하며, 투여 후 15분이 지난 뒤에 다시 착용이 가능하다.
3) 용기 끝이 눈이나 다른 표면에 닿지 않도록 하여 오염을 방지 한다.
4) 1회 용기는 개봉한 후에 1회만 즉시 사용하고, 남은 액과 용기는 바로 버린다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다.
2) 사용기간이 지난 경우 사용하지 말 것
3) 25℃ 이하에서 보관한다.
4) 이 약을 알루미늄(호일) 파우치에서 꺼낸 후에는 즉시 사용하도록하고, 사용하지 않은 1회용 용기는 알루미늄 파우치 내에 차광하여 보관한다.
5) 미사용 의약품은 폐수 및 생활쓰레기로 버리지 마십시오. 환경보호를 위하여 더 이상 사용하지 않을 의약품의 폐기는 약사와 상의하십시오.

9. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 림프구의 세포 표면 단백질인, 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1)과 결합하여, 세포간 부착 분자-1 (ICAM-1) 사이의 상호작용을 억제한다. 이러한 억제는 T 세포를 매개로 하는

염증반응을 완화시킨다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

- 눈물 :이 약을 10일간 1일 2회 투여 시, 눈물의 약동학 변수는 다음과 같았다: Cmax = 91413 ±43308 ng/ml, AUC0-8hours = 127697 ±66418 ng·h/ml 및 Tmax 0.44 ±0.22 시간. 눈물 내 이 약의 축적은 관찰되지 않았다.

- 혈장 : 이 약을 10일 동안 1일 2회 투여 시, 리피테그라스트는 혈장으로 신속히 흡수되며, 평균 Tmax는 0.09 ±0.01 시간 (약 5.4분)이다. 또한, 리피테그라스트는 혈장으로부터 신속히 제거되어, 투여 후 30분까지만 측정이 가능하였다. 10일 동안 1일 2회 투여 시, 리피테그라스트의 전신 노출은 극도로 낮으며, Cmax=1.70 ±1.36 ng/ml 및 AUC0-8hours = 0.69 ±0.47 ng·h/ml이다; 따라서 소실 반감기 ($t_{½}$)를 정확히 산출할 수 없었고, 전체 혈장 약동학 프로파일에서 10일 동안 1일 2회 투여 시 전신 축적은 관찰되지 않았다.

② 분포

이 약은 인체 혈청 알부민에 대한 결합도가 높다 (평균 94.8 - 97.6%).

③ 대사

랫드, 개, 원숭이 및 인체 간세포에서의 시험관 내 14C-리피테그라스트 (lifitegrast) 대사 시험 결과, 이 약은 CYP-매개 간 대사를 통해 대사되는 것으로 확인되었다.

④ 배설

비임상 시험에서, 대부분의 약물이 미변화체로, 대변 경로를 통해 배설되었다. 점안 투여 후 주요 배설 경로는 대변이었고, 투여 후 168시간까지 투여 방사성의 약 60%에 해당하였다. 뇨 배설은 투여 방사성의 최대 2%에 해당하였다.

3) 임상 시험 정보

안구 건조 징후 및/또는 증상에 대한 이 약의 치료 효과는 4건의 12주, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 위약-대조 시험을 통해 총 2,247명의 환자를 대상으로 평가되었다. 모든 시험에서, 대상자는 이 약 또는 위약에 1:1 비율로 무작위 배정되었다;

안구건조증 증상에 대한 효과

안구 건조 점수 (EDS)는 각 시험 방문 시, 대상자에 의해 시각 아날로그 척도 (VAS)를 이용하여 평가되었다 (0 = 불편감 없음, 100 = 불편감 최대). 평균 베이스라인 EDS는 40 - 70이었

다. 모든 시험에서 제42일 및 84일째에 이 약에서 더 큰 폭의 EDS 감소가 관찰되었고; 제14일째 대부분의 대상자에서 개선이 나타났다. (표 1 참조).

표 1: 안구 건조증 환자 대상 12주 시험에서 위약 대비 안구 건조 점수(EDS)의 평균 변화 (SD) 및 치료 효과 차이.

시험 1	위약 (N = 58)	이 약 (N = 58)	차이 [1] (95% CI)	**시험 2**	위약 (N = 295)	이 약 (N = 293)	차이 [1] (95% CI)
베이스라인	51.8 (23.55)	51.6 (24.69)		베이스라인	41.6 (29.69)	40.2 (28.64)	
제84일	-7.2 (25.29)	-14.4 (25.36)	-7.3 (-16.1, 1.4)	제84일	-11.2 (28.78)	-15.2 (31.48)	-4.7 (-8.9, -0.4)
시험 3	위약 (N = 360)	이 약 (N = 358)	차이 [1] (95% CI)	**시험 4**	위약 (N = 356)	이 약 (N = 355)	차이 [1] (95% CI)
베이스라인	69.2 (16.76)	69.7 (16.95)		베이스라인	69.0 (17.08)	68.3 (16.88)	
제84일	-22.8 (28.60)	-35.3 (28.40)	-12.3 (-16.4, -8.3)	제84일	-30.5 (28.03)	-37.7 (28.91)	-7.5 (-11.6, -3.5)

[1] 시험1에서 베이스라인 수치 보정된 ANCOVA 모형, 시험 2-4에서 베이스라인 수치와 무작위배정 층화 인자 보정된 ANCOVA 모형에 기반. 모든 무작위배정 및 치료 환자가 분석에 포함되었고, 결측 자료는 최종 입수 자료로 대체되었다. 시험 1에서, 베이스라인 수치가 확인되지 않은 한 명의 이 약 투여 대상자가 분석에서 제외되었다.

안구건조증 징후에 대한 효과

하각막 형광 염색 점수 (ICSS) (0 = 염색되지 않음, 1 = 적은/드문 점상 병변, 2 = 구분되며 셀 수 있는 병변, 3 = 셀 수 없이 매우 많은 병변 그러나 합착되지는 않음, 4 = 병변이 합착됨)를 각 시험 방문에 기록하였다. 평균 베이스라인 ICSS는 시험 1과 2에서 약 1.8이었고, 시험 3, 및 4에서 2.4였다. 4건의 시험 중 3건에서 제84일째에 이 약에서 더 큰 폭의 ICSS 감소가 관찰되었다 (표 2 참조).

표 2: 안구 건조증 환자 대상 12-주 시험에서 하각막 염색 점수(ICSS) 의 위약 대비 평균 변화 (SD) 및 치료 효과 차이

시험1	위약 (N = 58)	이 약 (N = 58)	차이 [1] (95% CI)	시험2	위약 (N = 295)	이 약 (N = 293)	차이 [1] (95% CI)
베이스라인	1.65 (0.513)	1.77 (0.515)		베이스라인	1.81 (0.599)	1.84 (0.597)	
제84일	0.38	0.04	-0.25	제84일	0.17	-0.07	-0.23

	(0.785)	(0.745)	(-0.50, -0.00)		(0.819)	(0.868)	(-0.36, -0.10)
시험3	위약 (N = 360)	이 약 (N = 358)	차이 [1] (95% CI)	시험4	위약 (N = 356)	이 약 (N = 355)	차이 [1] (95% CI)
베 이 스 라 인	2.40 (0.722)	2.39 (0.763)		베 이 스 라 인	2.46 (0.746)	2.46 (0.681)	
제84일	-0.71 (0.943)	-0.73 (0.926)	-0.03 (-0.16, 0.10)	제84일	-0.63 (0.911)	-0.80 (0.939)	-0.17 (-0.30, -0.03)

[1] 시험1에서 베이스라인 수치 보정된 ANCOVA 모형, 시험 2-4에서 베이스라인 수치와 무작위배정 층화 인자 보정된 ANCOVA 모형에 기반. 모든 무작위배정 및 치료 환자가 분석에 포함되었고, 결측 자료는 최종 입수 자료로 대체되었다. 시험 1에서, 베이스라인 수치가 확인되지 않은 한 명의 이 약 투여 대상자가 분석에서 제외되었다.

4) 독성시험 정보

발암성 시험

이 약의 점안 후 전신 노출(Systemic exposure) 가능성이 낮으므로, 이 약의 발암성에 대한 동물에서의 장기 시험은 수행되지 않았다.

유전독성 시험

이 약은 In vitro 복귀돌연변이시험(Ames assay)에서 유전독성이 나타나지 않았다. 또한 포유동물세포(Chinese hamster ovary cells)를 이용한 In vitro 염색체 이상시험에서 (Chromosomal aberration assay) 독성이 나타나지 않았다.

생식발생독성 시험

이 약을 랫트에 정맥으로 10mg/kg/일 용량으로 투여 시 착상 실패 증가가 나타났고, 30mg/kg일의 용량에서는 태자 골격 기형이 관찰되었다. 해당 용량은 혈장 AUC 값을 기반으로 임상 용량과 비교시 각각 460배, 5,400배의 안전역이 있었다.

이 약을 토끼에 정맥 투여하였을 때, 가장 낮은 용량인 3mg/kg/일 및 가장 높은 용량인 30mg/kg/일에서 태자의 배꼽탈장이 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광한 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

1. 리피테그라스트(수99-1-ND)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 신약
2. 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임
   - 재심사 기간 : 2019.01.09. ~ 2025.01.08.(6년)
   - 재심사 신청기간 : 2025.01.09. ~ 2025.04.08.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-9058, 2019.01.09.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 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

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.11.06				
보완요청 일자		2018.01.29. 2018.11.21			
보완접수		2018.09.05.			

일자		2018.12.07			
최종처리 일자	2019.01.09				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호
[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   1) 구조결정에 관한 자료
   2) 물리화학적 성질에 관한 자료
   3) 제조방법에 관한 자료
   4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
   5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   6) 시험성적에 관한 자료
   7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
   8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
   1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
   2) 제조방법에 관한 자료
   3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
   4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
   5) 시험성적에 관한 자료
   6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
   7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
   2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 (장기 12개월, 가속 6개월)

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소내성시험

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 위해성 관리계획(RMP)

[심사자 종합의견]

- 안구건조환자를 대상으로 실시한 4건의 안전성·유효성 입증 임상시험(2상, OPUS-1, OPUS-2, OPUS-3)을 통해 안구건조 증상(EDS-VAS) 및 안구건조 징후와 관련한 변수(ICSS)에서 임상적 유효성이 관찰되었음
- 제출한 허가신청사항 중 사용상의 주의사항에 대해 일부 시정함

[약어 및 정의]

AT 인공눈물

CAE 통제된 유해환경 (controlled adverse environment)

DED 안구 건조증 (dry eye disease)

EDS 안구 건조 점수 (eye dryness score)

ICSS 하각막 염색 점수 (inferior corneal staining score)

IOP 안내압 (intraocular pressure)

LIF 리프테그라스트 (lifitegrast)

ODS 안구불편감점수 (ocular discomfort score)

STT Schirmer Tear Test

VAS 시각아날로그척도 (visual analogue scale)

VR-OSDI visual-related function subscale of Ocular Surface Disease Index

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 자이드라점안액(리피테그라스트)
- 약리작용 기전

: 리피테그라스트는 LFA-1(림프구 기능-관련 항원)과 결합하며 동족 리간드인 ICAM-1 (CD54라고도 알려짐, 세포 간 부착 분자)과의 상호작용을 막아, 림프구 부착, 침윤, 증식 및 시토카인 방출을 포함한 염증 및 면역 활성화의 백혈구 성분을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 리피테그라스트 (lifitegrast) 안과 용액 (이전에는 SAR 1118, SSP-005493, 및 SPD606; 이후 리피테그라스트로 지칭)은 건성안 질환의 징후 및 증상 치료를 위한 무균의 완충 점안액으로 개발됨
- 안구건조질환 (DED)에 대한 현저한 유병률이 보고되고 있음에도 불구하고 각각의 DED치료 및 진단을 기반으로 하고 기저를 이루는 염증을 치료하고 증상을 개선할 수 있는 치료 방안이 제한적으로, 리피테그라스트가 안구표면염증 치료에 새로운 접근법을 대표하며 DED의 징후 및 증상을 치료하는 유일한 제제임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건성안 발생빈도(대한안과학회)

: 전체 인구의 14~33%, 컴퓨터/TV/스마트폰 사용으로 증가추세

※ 세계적인 유병률 추정치는 50세 이상인 사람의 5~30%

※ 한국에서 2010년부터 2012년까지 수행된 전국 인구-기반 건강 및 영양 검사 설문조사에서는, 임상적으로 진단받은 DED 유병률이 17,542명의 성인(>18세) 참여자 중 10.4%였음

- 건성안 주요증상(대한안과학회)

: 눈이 뻑뻑하고, 피로하며, 모래알이 구르는 듯한 이물감이나 화끈거리는 느낌

: TV, 컴퓨터 혹은 독서 시 눈이 자주 침침

: 아침 기상시 혹은 오후, 저녁에 심해지고, 건조한 환경에서 심해짐

: 눈부심이 있거나, 눈물이 왈칵 쏟아지는 듯이 많이 흐르는 현상

: 렌즈 착용할 때 충혈이 잘 생기거나 불편감이 많아짐

- 건성안(Dry Eye Disease) 정의 (이하 Dry Eye Workshop 2007에서 발췌)

: 눈의 불편감 및 시력장애, 그리고 안구표면에 손상을 줄 수 있는 눈물층의 불안정성을 일으키는 눈물층과 안구표면의 복합적인 질환. 눈물층의 삼투압 증가 및 안구 표면의 염증을 동반(2007년 Dry Eye Workshop (DEWS))

* 신청효능효과 : 성인 안구건조증 징후 및 증상의 치료

- 안구건조질환의 원인

: 원인에 따른 2가지 주요 안구건조질환

① 눈물 부족 건성안(Aqueous Tear-deficient dry eye, ADDE)

- 눈물 분비 장애에 의함. 쇼그렌증후군 건성안(Sjogren Syndrome Dry Eye, SSDE) 및 쇼그렌증후군 외 건성안(non-SSDE)로 나뉨

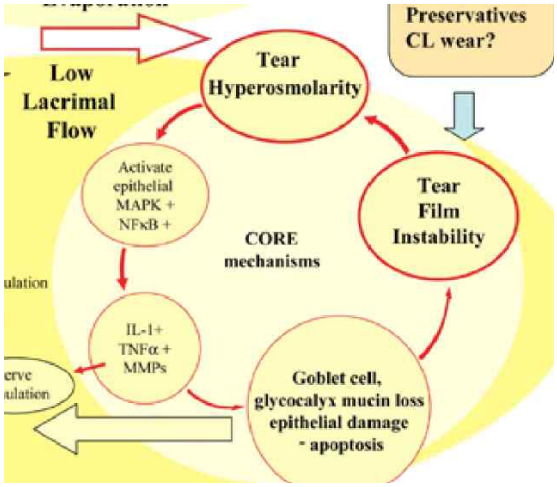
② 증발성 건성안(evaporative dry eye, EDE)

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

- 내인성 EDE 및 외인성 EDE로 나뉘나 두 그룹간의 경계는 모호함
- 내인성 EDE: 눈물막으로 부터의 증발소실 조절이 직접적으로 영향을 받는 경우에 해당
  예) 마이봄선의 지방 부족, 눈꺼풀의 부조화, 눈꺼풀 운동기능 저하, 깜빡임 횟수 저하, 전신 레티노이드 약물 섭취
- 내인성 EDE: 병리학적 영향이 증발의 원인으로 작용하는 경우
  예) Vit A 결핍, 보존제의 독성 효과, 콘택트렌즈 착용, 안구 알레르기와 같은 안구표면의 질환

• 건성안의 병인 메카니즘

- 일반적인 건성안은 눈물 기능 단위(Lacrimal Function Unit, LFU)의 장애에 의함
  * LFU는 눈물샘, 안구표면, 눈꺼풀 및 이들과 연결된 감각/운동 신경으로 구성
    LFU는 눈물막의 주요 구성 성분을 주위 환경, 내분비계 등에 반응하며 조절함
- LFU의 구성요소 중 어느 한가지에 질환 또는 손상이 발생 시 건성안을 초래하며, 이러한 건성안은 눈물의 고삼투성 및 눈물막의 불안정성에 의해 가동되는 “The core mechanism"에 접어들게 됨



- 눈물 고삼투성은 안구표면의 염증, 손상, 증상의 핵심 원인으로 판단되며, 건성안의 보상기전을 유발함. 이러한 눈물 고삼투성은 안구표면에 노출된 수분 증발(눈물 분비 부족 또는/ 및 현저한 증발 원인) 상황에서 발생. 이러한 고삼투성은 염증 반응을 활성화 시키고 눈물에 염증 관련 매개체 분비를 초래하여 표피세포의 손상을 초래함. 표피 세포 손상은 술잔세포(goblet cell)의 apoptosis를 일으켜 점액의 분비가 감소하여 눈물막의 불안정성을 가져옴. 이로 인해 눈물의 고삼투성을 더욱더 악화시킴(악순환의 고리 완성)
- 눈물막 불안정성은 다른 원인에 의해서도 발생할 할 수 있음
  예) 눈물분비 부족, 안구 알레르기, 외용 보존제사용, 콘택트렌즈 착용

• 건성안의 중증도에 따른 분류

Dry eye severity grading scheme				
건성안의 중증도 수준	1	2	3	4
불편감, 중증도 및 빈도	경증 및/또는 간헐적; 환경적 스트레스 하에서 발생	중등도 간헐적 또는 만성 스트레스 유/무	중증의 높은 빈도 및 지속 스트레스 없는 상황에서	중증 및/또는 활동 불가, 지속적
시각적 기능과 관련	없음 또는 간헐적인	성가신 수준 및/또	성가신 수준이 만성	지속적 또는/ 및 활

한 증상	경증의 안구 피로	는 활동이 간헐적으로 제한	적 또는/ 및 지속적. 활동제한	동 불가
결막충혈	없음~경증	없음~경증	+/-	+/++
결막염색	없음~경증	수준 다양	중등~확연함	확연함
각막염색	없음~경증	수준 다양	중심에 확연함	중증의 점상 미란
각막/눈물 관찰소견	없음~경증	경증의 파편 meniscus* 감소 *안구와 눈꺼풀 닿는 곳의 눈물양	섬유상 각막염, 점막성 덩어리, 파편 소견	섬유상 각막염, 점막성 덩어리, 파편소견, 궤양
눈꺼풀, 마이봄	마이봄선관련 질환 존재 유 또는 무	마이봄선관련 질환 존재 유 또는 무	자주발생	속눈썹 역성장, 각질화, 검구유착
TBUT(초)	수치다양	≤10	≤5	즉시
Schirmer score (mm/5min)	수치다양	≤10	≤5	≤2

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

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

- 건성안 치료

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

: 중증도에 따른 치료 권고

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

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

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

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

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 눈의 자극감 및 불편감과 미각 이상

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

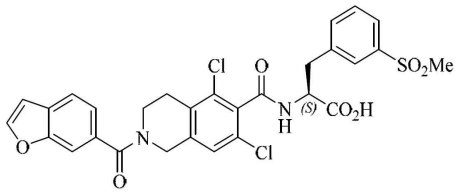
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 리피테그라스트

- 국제일반명칭(INN) : Lifitegrast
- 구조화학명(IUPAC명칭) : (S)-2-(2-(benzofuran-6-carbonyl)-5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydro isoquinoline-6-carboxamido)-3-(3-(methylsulfonyl)phenyl)propanoic acid
- 분자식 : $C_{29}H_{24}Cl_2N_2O_7S$, MW : 615.48
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 리피테그라스트

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨, 무수인산수소이나트륨, 티오황산나트륨오수화물, 수산화나트륨, 염산, 정제수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존, 가속시험 수행

- 장기보존시험, 가속시험 요약표

시험종류		시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험		25℃/60%RH	LDPE Liner (2차 포장 LDPE Bag 3차 포장 HDPE Drum)	24개월 기준 내 적합, 시간에 따른 변동 없음
가속시험		40℃/75%RH	LDPE Liner (2차 포장 LDPE Bag 3차 포장 HDPE Drum)	6개월 기준 내 적합, 유의적인 변화 없음
가혹시험	광	≥1,200,000 lux · hr ≥200 watt · hr/m^2	직접노출	기준 내 적합, 안정
	온도	120℃		함량 감소, 유연물질 증가 경향
	산	0.24N HCl		함량 감소, 유연물질 증가 경향
	염기	0.02N NaOH		함량 감소, 유연물질 증가 경향
	산화	0.6% H_2O_2		함량 감소, 유연물질 증가 경향
	용액상태	수용액		함량 변화 거의없이 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 반투과용기의 실온보관의약품의 보관조건에서 장기보존, 가속시험 수행

- 장기보존시험, 가속시험 요약표

시험 종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기	25℃/40%RH	LDPE앰플 (2차포장 Foil 파우치)	36개월간 함량 유의한 변화 없음
		LDPE앰플 (2차포장 Foil 파우치)	12개월간 기준 내 적합, 시간에 따라 티오황산나트륨 함량 감소
중간	30℃/65%RH	LDPE앰플 (2차포장 Foil 파우치)	함량 유의한 변화 없음
		LDPE앰플 (2차포장 Foil 파우치)	12개월간 함량 유의한 변화 없음
가속	40℃/25%RH이하	LDPE앰플 (2차포장 Foil 파우치)	12개월간 함량 유의한 변화 없음
		LDPE앰플 (2차포장 Foil 파우치)	6개월간 함량 유의한 변화 없음
가혹 (광)	≥1,200,000 lux · hr ≥200 watt · hr/m^2		주성분 함량 감소 경향, 총 유연물질 증가 경향

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 신청 저장방법 및 사용기간 : 밀봉하여, 25℃ 이하 보관, 24개월
- 완제의약품 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원료의약품 : 제출한 근거자료에 따라 '기밀용기, 실온(1~30℃)보관'으로 설정 필요, 제출한 장기보존 24개월, 가속 6개월 근거자료에 따라 '재시험 기간 : 제조일로부터 24개월' 으로 설정 필요.
- 완제의약품 : 빛에 의해 분해 경향있어 2차 포장으로 차광하므로 '차광한 기밀용기'로 설정 필요, 안정성시험조건에 따라 저장조건을 '실온(1~30℃) 보관'으로 설정, 제출한 장기보존 36개월, 가속 6개월 근거자료에 따라 신청 사용기간 '제조일로부터 24개월' 설정 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 제28조2항에 따라 자료 면제(미국, 캐나다 의약품집 수재)

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 제28조2항에 따라 자료 면제(미국, 캐나다 의약품집 수재)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국외 수행된 자료로 자료제출증명서 미제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 총 7건- 1상 임상시험: 1건, 2상 임상시험: 2건, 3상 임상시험: 4건
- 핵심 임상시험: OPUS-1,2,3 시험에 해당

6.3. 생물약제학시험

- OPUS-2, OPUS-3, SONATA 시험은 시판제제로 수행
- OPUS-1 제제에는 EDTA-Na, 탄산수소나트륨이 추가로 함유

6.4. 임상약리시험

- 전신축적 없이 미미한 전신노출 관찰

단계	시험 (번호/ 저널 명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	SAR 1118-001	위약-무작위배정 3 period 시험 용량 증	건강한 성인 남성 28명	Lifitegrast 0.1, 0.3, 1.0, or 5.0% 또는 placebo, Period 1: 단회 투여 Period 2: BID Period 3: TID	총 21일 Period 1: 단회 투여 Period 2: 10일 Period 3:10일	<약동학> 혈장과 눈문에서의 PK 프로파일 결정 <안전성> 안전성과 내약성	<약동학> (혈장) - 0.1, 0.3% 농도군에서는 단회·다회 모두 정량한계 (0.5 ng/mL) 미만 1%, 5% 군의 경우 period 2, period 3의 일부 시점에서만 측정가능 - 혈장 농도는 초기에 나타났으며 평

단계	시험 (번호/ 저널 명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		량		시험군: 위약군 = 5명2명 시험			균 tmax는 0.08~0.22시간<5~13분>의 범위) - 4가지 용량에 걸쳐 눈물 Cmax에 대해 90.6~105.4% 그리고 눈물 AUC0-t에 대해 78.4~109.8% (일일 2회 및 일일 3회간 차이 없었으며 눈물에서의 LIF 축적도 없었음) - 10일 동안 일일 2회 또는 일일 3회 투여 시 LIF의 전신 축적이 없었음 **<안전성>** - 내약성 양호하였음 - 대부분의 이상반응은 0.3% 농도군에서 관찰

- SONATA 시험 (장기 제 3상 임상시험 : 1년 시험)

▷ 시험대상자의 대략 25%를 대상으로 혈장 내 리피테그라스트의 최저 농도를 제0일(투여 전), 제180일 및 제360일(제0개월,제6개월 및 제12개월)에 평가 (별도 약동학 프로파일 분석은 수행되지 않음)

▷ 혈장 내 리피테그라스트의 평균 최저 농도(Ctrough)는 제0일, 제180일 및 제360일(제0개월, 제6개월 및 제12개월)째 정량 하한(0.500ng/mL) 미만이었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy							
2상	1118-KCS-100	위약대조 이중맹검 무작위배정	DED 환자 (CAE) 모델사용 (230명))	Lifitegrast 0.1, 1.0, or 5.0% or placebo 안약; BID	84일 (12주)	• 일차 평가변수: ICSS (84일째) • 이차 평가변수: - 주관적/객관적 유효성 검증	• 일차평가변수 - ICSS: 위약(+0.40)과 비교하여 리피테그라스트 5.0% (+0.05)에서 나타난 베이스라인부터 제84일까지 ICSS의 평균 변화는 유의함 (p=0.0209) • 이차평가변수 - VAS: 두 군간의 유의한 차이를 보이는 투여용량 없음
*CAE: 90분간 표준화된 환경 스트레스(상대습도 < 10%, 온도 24.4℃, 표준화된 공기 교환)에서 역동적인 반응(악화)를 보이는 시험대상자를 선별 *Ora 각막 형광 염색 점수는 다음과 같이 0.5 단위로 증가한다: 0=염색 없음; 1=가끔; 2=셀 수 있는; 3=셀 수 없으나,							

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
나누어짐; 4=나누어지지 않음							
3상	1118-KCS-200 (SPD606-301;OPUS-1)	위약대조 이중맹검 무작위배정	DED 환자(CAE) 모델사용 (588명)) 인공눈물 상용경험 유무에 따라 층화배정	Lifitegrast 5.0% or placebo, 안약; BID	84일 (12주)	• 공동일차 평가변수: - ICSS, VR-OSDI score (84일까지의 평균 변화) • 이차 평가변수 - STT, total OSDI 점수 (14일부터 84일까지)	• 일차평가변수 - ICSS: 위약(+0.17) 대비 리피테그라스트 투여 후 베이스라인부터 제84일까지 ICSS의 평균 변화(-0.07)에서 위약보다는 리피테그라스트에 유의한 투여 차이를 보여줌(p=0.0007) - VR-OSDI ▷전체 시험 대상자를 분석하였을 때 두 군간의 차이를 보이지 않음 (p=0.1137) ▷ AT 사용자만 분석: 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않음 (p=0.0783) ▷베이스라인 EDS ≥40인 AT 사용자: LIF 사용자에서 유효성 보임 (p=0.0178)
3상	1118-KCS-300 (SPD606-302; OPUS-2)	위약대조 이중맹검 무작위배정	DED 환자 (30일 이내 에 인공눈물 사용 이력이 있는 경우, EDS ≥40) (718명)	Lifitegrast 5.0% or placebo, 안약; BID	84일 (12주)	• 공동일차 평가변수: - ICSS , EDS (84일까지의 평균 변화) • 이차 평가변수 - 각막징후 및 안구증상의 평가: total corneal staining score, nasal conjunctival lissamine green staining score, eye discomfort score, 및 ODS	• 일차 평가변수 - ICSS: 리피테그라스트에 유리한 각막 착색의 감소를 보여주지만, 리피테그라스트와 위약 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (p=0.6186). - VAS: 평균 변화에서 통계적으로 유의한 차이가 리피테그라스트(-35.30) 및 위약(-22.75) 군 사이에 관찰됨; p<0.0001 (투여차이: 12.61) • 이차 평가변수 - ODS: 리프테그라스트의 투여효과 0.34 차이를 보임(p=0.0005) - VR-OSDI: 리피테그라스트에 유리한 투여 효과 보임 (p-값 <0.0001)
3상	SHP606-304 (OPUS-3)	위약대조 이중맹검 무작위배정	DED 환자 (30일 이내 에 인공눈물 사용 이력이 있는 경우, EDS ≥40) (711명)	Lifitegrast 5.0% or placebo, 안약; BID	84일 (12주)	• 일차 평가변수: 안구 건조증 점수 • 이차 평가변수: - EDS (VAS, ODS) • LOCF - ITT 집단을 대상으로 ICSS, 전체 각막 염색 점수 및 비강 리사민 그린 염색 점수	• ICSS: 위약(-0.64) 대비 리피테그라스트(-0.81)에 대해 베이스라인부터 제84일(제12주)까지 명목상 통계적으로 유의한 평균 ICSS 개선을 보여주었음 (p= 0.0144) • 이차평가변수 - VAS:통계적으로 유의한 차이가 리피테그라스트(-37.87) 및 위약(-30.73) 군 사이에 관찰됨; p=0.0007 (투여차이 7.16) - ODS: OPUS-2 결과와 달리, OPUS-3의 이차 평가변수 ODS에 대한 결과가 통계적으로 유의하지 않음 (p=0.6655) • 시험 대상 안구의 전체 각막 형광 염색 점수: 두 군간의 유의한 차이는 없음 (p=0.0520) • 비강 리사민 염색 점수: 두 군 간의 유의한

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
							차이는 없음 (p=0.1402)
2상	1118-ACJ -100	위약대조 이중맹검	알러지성 결막염 환자 (60명)	Lifitegrast 0.1, 1.0, or 5.0% or placebo, 안약; TID	14일	• 일차 평가변수: 알러지성 결막염의 징후 및 증상 • 이차 평가변수: 안전성 및 내약성	신청 효능효과와 관련없는 시험
§ Safety							
3상	1118-DRY-400 SHP606-303 (SONATA)	위약대조 이중맹검	DED 환자 (인공눈물, 국소 안과용 또는 비강 스테로이드, 항히스타민제, 비만세포 안정제 및 제14일 후 콘택트렌즈를 사용할 수 있음) (322명)	Lifitegrast 5.0% or placebo, 안약; BID	360일	• 일차 평가변수: 안전성 (안구 및 안구외 이상반응) • 이차 평가변수: 안구와 관련된 안전성 평가변수	• 일차 평가변수: - 더 높은 백분율의 시험대상자(72.7%)가 위약군(53.2%)보다 TEAE를 경험함 - 안구 TEAE: 리피테그라스트 5.0% 군에서는 위약군(34.2%)보다 백분율이 더 높았다 (53.6%) - 안구외 TEAE: 리피테그라스트 5.0% 군에서는 위약군(36.0%)보다 백분율이 더 높았다 (47.3%) - 리피테그라스트 5.0% 군에서는 위약군 (24.3%)보다 임상시험용 의약품과 관련 가능성이 있거나 높은 것으로 간주된 TEAE를 경험한 시험대상자의 비율이 더 높았다 (47.3%) - 시험대상자의 4.5%가 중대한 TEAE를 경험 - 투여 중단을 초래한 TEAE: 위약: 9.0%; 리피테그라스트 5.0%: 12.3%

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. 각 시험의 유효성 결과 (OPUS-1, OPUS-2, OPUS-3)

• OPUS-1

- 무작위대조 임상시험으로 총 84일 (12주간) 시행되었으며 위약 및 LIF 5.0%를 투여

- 1차 유효성 결과(ICSS, VR-OSDI)

Table 7: Inferior Corneal Fluorescein Staining Score (ITT Population with LOCF)		
	Placebo N=295	**Lifitegrast N=293**
Change from baseline to Day 84 (Visit 5), mean (SD)	0.17 (0.819)	-0.07 (0.868)
Treatment difference (95% CI)	0.24 (0.10, 0.38)	
t-test p-value (primary analysis)	0.0007	
Wilcoxon p-value	0.0006	

Table 8: Visual-related Function Ocular Surface Disease Index Subscale Score (ITT Population with LOCF)		
	Placebo N=295	**Lifitegrast N=293**
Change from baseline to Day 84 (Visit 5), mean (SD)	-0.12 (0.762)	-0.11 (0.829)
Treatment difference (95% CI)	-0.02 (-0.15, 0.11)	
t-test p-value (primary analysis)	0.7860	
Wilcoxon p-value	0.9065	

사후 분석 시 인공 눈물, 베이스라인 EDS 40이상인 환자에서 EDS에 대한 시험약의 효과가 더 크게 관찰

	OPUS-1		
	모든 시험대상자	**AT 사용자만 해당**	**베이스라인 EDS □ 40 인 AT 사용자[a]**
	PBO (n=295) vs. LIF 5.0% (n=293)	**PBO (n=129) vs. LIF 5.0% (n=128)**	**PBO (n=67) vs. LIF 5.0% (n=63)**
치료 효과 (SE)	3.94 (2.487)	6.96 (3.937)	13.34 (5.555)
(95% CI)	(-0.95, 8.83)	(-0.79, 14.71)	(2.35, 24.33)
p-값	0.1137[b]	0.0783[b]	0.0178[b]

- OPUS-2

- 무작위대조 임상시험으로 총 84일 (12주간) 시행되었으며 위약 및 LIF 5.0%를 투여함을 통하여 수행됨
- 대상환자: DED 환자로 30일 이내에 인공눈물 사용 이력이 있는 경우이며 EDS 점수≥40의 718명의 환자를 대상으로 수행됨(OPUS-1 결과 반영)
- 일차평가변수로는 ICSS , EDS 항목의 84일까지의 평균 변화를 관찰
- ICSS: 리피테그라스트에 유리한 각막 착색의 감소를 보여주지만, 리피테그라스트와 위약 간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (p=0.6186).
- 증상 공동일차 평가변수인 EDS에 있어 베이스라인부터 제84일까지의 평균 변화에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰

Table 9: Inferior Corneal Fluorescein Staining Score – Mean Change from Baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5) (ITT Population with LOCF)

	Placebo N=360	Lifitegrast N=358
Baseline (Day 0, Week 0, Visit 2), mean (SD)	2.40 (0.722)	2.39 (0.763)
Change from baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5), mean (SD)	-0.71 (0.943)	-0.73 (0.926)
Treatment Effect (SE) [a]	0.03 (0.067)	
95% CI for Treatment Effect	-0.10, 0.17	
p-value	0.6186	

Table 10: Eye Dryness Score (Visual Analogue Scale) – Mean Change from Baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5) (ITT Population with LOCF)

	Placebo N=360	Lifitegrast N=358
Baseline (Day 0, Week 0, Visit 2), mean (SD)	69.22 (16.761)	69.68 (16.954)
Change from baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5), mean (SD)	-22.75 (28.600)	-35.30 (28.400)
Treatment Effect (SE) [a]	12.61 (2.085)	
95% CI for Treatment Effect	8.51, 16.70	
p-value	<0.0001	

- OPUS-3

- 무작위대조 임상시험으로 총 84일 (12주간) 시행되었으며 위약 및 LIF 5.0%를 투여
- 대상환자: DED 환자로 30일 이내에 인공눈물 사용 이력이 있는 경우이며 EDS 점수≥40의 718명의 환자를 대상으로 수행됨
- 1차 유효성 평가변수인 환자-보고 EDS에 있어 베이스라인부터 제84일까지의 평균 변화에서 통계적으로 유의한 차이가 리피테그라스트 (-37.87) 및 위약 (-30.73) 군 사이에 관찰됨; p=0.0007

- ICSS: 위약(-0.64) 대비 리피테그라스트(-0.81)에 대해 베이스라인부터 제84일(제12주)까지 통계적으로 유의한 평균 ICSS 개선을 보여주었음 (p= 0.0144)

Table 23: Corneal Fluorescein Staining Score – Mean Change from Baseline by Visit (Safety Population)

	Placebo N=354		Lifitegrast N=357	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Inferior corneal region (FL)				
Study Eye				
Day -14/ Visit 1	353	2.33 (0.790)	356	2.32 (0.745)
Day 0/Visit 2 (Baseline)	354	2.46 (0.744)	357	2.46 (0.684)
Change from baseline to Day 14/Visit 3	349	-0.44 (0.780)	352	-0.50 (0.916)
Change from baseline to Day 42/Visit 4	349	-0.66 (0.930)	353	-0.70 (0.944)
Change from baseline to Day 84/Visit 5	349	-0.64 (0.917)	353	-0.81 (0.939)

6.5.2.2. 각 시험의 대상환자 특성 (OPUS-1, OPUS-2, OPUS-3)

- 4건의 유효성 임상시험(제2상 포함)하여 총 2,247명이 등록
- 제2상, OPUS-1은 ICSS 수치 고려시 경증~중등증에 해당하는 환자를, OPUS-2, OPUS-3은 중등증~중증에 해당하는 환자 모집
- 각 시험 여성의 비율이 더 높았으며(약 75%), 연령은 58~63세에 해당하였음.
- 인공눈물 사용 이력에 대해 제2상, OPUS-1은 절반 정도가 사용경험이 있었고, OPUS-2, OPUS-3은 모두 인공눈물 사용 이력이 있었음

표 20: 제 2 상, OPUS-1, OPUS-2, 및 OPUS-3 시험의 평균 베이스라인 ICSS 및 EDS (ITT 집단)

변수		제 2 상		OPUS-1		OPUS-2		OPUS-3	
		PBO	LIF 5.0%	PBO	LIF 5.0%	PBO	LIF 5.0%	PBO	LIF 5.0%
ICSS	n	58	58	294[a]	293	360	358	356	355
	평균 (SD)	1.65 (0.513)	1.77 (0.515)	1.81 (0.599)	1.84 (0.597)	2.40 (0.722)	2.39 (0.763)	2.46 (0.746)	2.46 (0.681)
	중앙값 (최소, 최대)	2.00 (0.5, 2.5)	2.00 (0.5, 3.0)	2.00 (0.5, 3.0)	2.00 (0.5, 3.0)	2.50 (0.5, 4.0)	2.50 (0.5, 4.0)	2.50 (0.5, 4.0)	2.50 (0.5, 4.0)
EDS	n	58	57	295	293	360	358	356	355
	평균 (SD)	51.81 (23.552)	51.58 (24.688)	41.62 (29.690)	40.18 (28.645)	69.22 (16.761)	69.68 (16.954)	68.96 (17.079)	68.31 (16.883)
	중앙값 (최소, 최대)	55.00 (0, 98.0)	51.00 (3.0, 100.0)	39.00 (0, 100.0)	42.00 (0, 100.0)	69.00 (40.0, 100.0)	69.00 (40.0, 100.0)	69.00 (40.0, 100.0)	67.00 (40.0, 100.0)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 1118-KCS-100

- DED 환자(경증~중등증)를 대상으로 한 2상 임상시험으로 LIF 0.1, 1.0, 5.0% 또는 위약을 하루에 두 번 투여하여 안전성유효성을 평가
- 일차평가변수의 검증을 위한 ICSS의 측정 결과, 위약(+0.40)과 비교하여 리피테그라스트 5.0% (+0.05)에서 나타난 베이스라인부터 제84일까지 ICSS의 평균 변화는 유의하였음 (p=0.0209)

Table 7: Corneal Fluorescein Staining Score – Ora Scale (ITT Population with LOCF)

	0.1% LIF N=57			1.0% LIF N=57			5.0% LIF N=58			Placebo N=58	
	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)
Total corneal region											
Day 0 (Week 0, Visit 2, baseline)	57	4.37 (1.007)		56	4.39 (0.976)		58	4.33 (1.062)		58	4.43 (1.201)
Change from baseline to Day 14 (Week 2, Visit 3)	57	0.39 (1.696)	0.7688	55	0.01 (1.386)	0.3458	54	0.00 (1.124)	0.2988	55	0.29 (1.718)
Change from baseline to Day 42 (Week 6, Visit 4)	57	-0.04 (1.470)	0.6899	55	-0.10 (1.461)	0.5250	54	0.10 (1.382)	0.9125	55	0.07 (1.379)
Change from baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5)	57	0.41 (1.883)	0.8631	55	0.18 (1.681)	0.5864	54	-0.05 (1.461)	0.1806	55	0.35 (1.638)
Inferior corneal region											
Day 0 (Week 0, Visit 2, baseline)	57	1.78 (0.473)		56	1.82 (0.508)		58	1.77 (0.515)		58	1.65 (0.513)
Change from baseline to Day 14 (Week 2, Visit 3)	57	0.19 (0.778)	0.6660	55	0.06 (0.660)	0.1518	54	0.06 (0.541)	0.1253	55	0.25 (0.726)
Change from baseline to Day 42 (Week 6, Visit 4)	57	0.03 (0.734)	0.2065	55	0.07 (0.565)	0.3008	54	0.08 (0.612)	0.3611	55	0.20 (0.711)
Change from baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5)	57	0.25 (0.841)	0.3224	55	0.10 (0.735)	0.0433	54	0.05 (0.773)	0.0209	55	0.40 (0.802)

증상 점수 중 VR-OSDI점수에 대해 위약과 1%, 5%간 유의성 관찰, EDS 에서는 용량 관계 관찰되었으나 통계적 유의성 미관찰

Table 14: Ocular Surface Disease Index (ITT Population with LOCF)

	0.1% LIF N=57			1.0% LIF N=57			5.0% LIF N=58			Placebo N=58	
	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)
Visual-related function subscale score											
Day 0 (Week 0, Visit 2, baseline)	57	0.86 (1.035)		57	1.19 (0.947)		58	1.16 (1.148)		58	0.96 (0.865)
Change from baseline to Day 14 (Week 2, Visit 3)	56	-0.26 (0.845)	0.1411	56	-0.34 (0.675)	0.0231	54	-0.33 (0.910)	0.0690	55	-0.04 (0.696)
Change from baseline to Day 42 (Week 6, Visit 4)	57	-0.25 (0.756)	0.2156	56	-0.37 (0.902)	0.0551	53	-0.22 (0.918)	0.3346	55	-0.07 (0.738)
Change from baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5)	57	-0.12 (0.998)	0.3046	56	-0.30 (0.889)	0.0341	54	-0.30 (0.934)	0.0394	55	0.07 (0.929)

Table 16: Visual Analogue Scale (ITT Population with LOCF)

	0.1% LIF N=57			1.0% LIF N=57			5.0% LIF N=58			Placebo N=58	
	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)	p-value[a] vs Pbo	n	Mean (SD)
Eye dryness											
Day 0 (Week 0, Visit 2, baseline)	57	51.04 (26.133)		56	49.80 (24.856)		57	51.58 (24.688)		58	51.81 (23.552)
Change from baseline to Day 14 (Week 2, Visit 3)	57	-1.54 (21.446)	0.5603	55	-8.75 (21.710)	0.3282	53	-9.58 (22.396)	0.2584	54	-4.20 (26.384)
Change from baseline to Day 42 (Week 6, Visit 4)	57	-8.42 (26.589)	0.9930	55	-13.11 (23.550)	0.2595	53	-18.58 (25.426)	0.0222	55	-8.38 (20.046)
Change from baseline to Day 84 (Week 12, Visit 5)	57	-10.67 (30.475)	0.5612	55	-11.00 (25.502)	0.4827	53	-15.49 (25.987)	0.1148	55	-7.55 (25.929)

- SHP606-303 (SONATA)

- DED 환자를 대상으로 한 360일간 위약과 LIF 5.0%의 투약을 통해 안전성 결과를 측정함
- 일차 평가변수 측정 결과 더 높은 백분율의 시험대상자(72.7%)가 위약군(53.2%)보다 TEAE를 경험하였음
- 안구 TEAE의 발생률의 경우 리피테그라스트 5.0% 군에서는 위약군(34.2%)보다 백분율이 더 높았음(53.6%)
- 안구 외 TEAE의 결과 리피테그라스트 5.0% 군에서는 위약군(36.0%)보다 백분율이 더 높았음(47.3%)

6.5.4. 기타임상시험 (Supportive studies)

해당없음

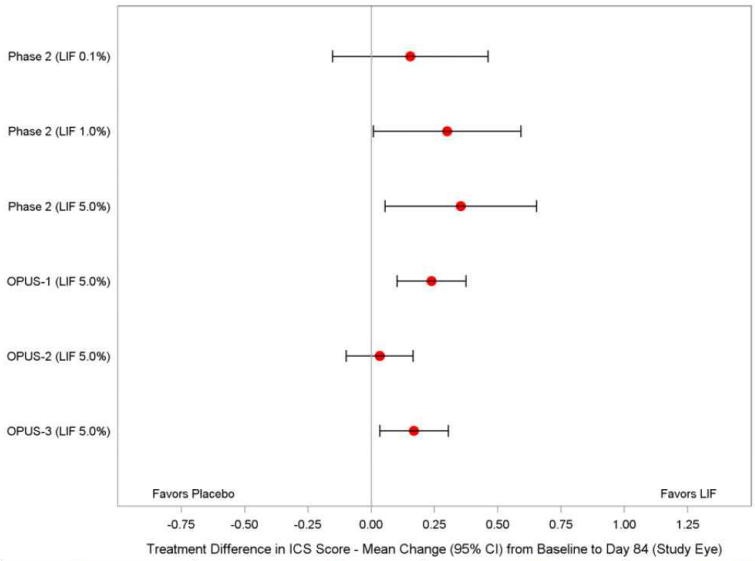
6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

- 유효성(징후 sign)
  - 베이스라인으로부터 ICSS의 84일까지의 평균 변화(LOCF-ITT)

	제 2 상			OPUS-1	OPUS-2	OPUS-3
	PBO (n=55) vs. LIF 0.1% (n=57)	**PBO (n=55) vs. LIF 1.0% (n=55)**	**PBO (n=55) vs. LIF 5.0% (n=54)**	**PBO (n=294)[a] vs. LIF 5.0% (n=293)**	**PBO (n=360) vs. LIF 5.0% (n=358)**	**PBO (n=356) vs. LIF 5.0% (n=355)**
치료 효과 (95% CI)	0.15 (-0.15, 0.46)	0.30 (0.01, 0.59)	0.35 (0.05, 0.65)	0.24 (0.10, 0.38)	0.03 (-0.10, 0.17)	0.17 (0.03, 0.30)
p-값	0.3224[b]	0.0433[b]	0.0209[b]	0.0007	0.6186	0.0144

- 유효성(증상 symptom)
  - 베이스라인으로부터 EDS(안구건조증상)(VAS)의 84일까지의 평균 변화(LOCF-ITT)

VAS는 0-100점 척도 이용

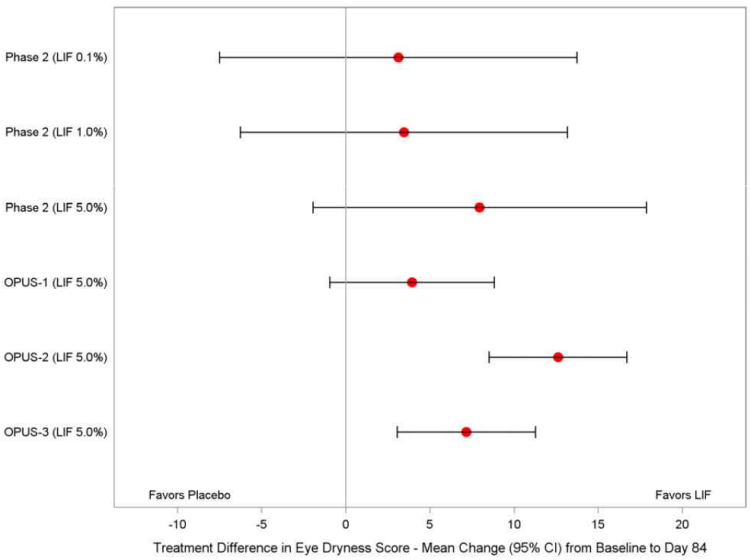


	제 2 상	OPUS-1	OPUS-2	OPUS-3	Non-CAE[b]
	PBO (n=55) vs. LIF 5.0% (n=53)	PBO (n=295) vs. LIF 5.0% (n=293)	PBO (n=360) vs. LIF 5.0% (n=358)	PBO (n=353) vs. LIF 5.0% (n=353)	PBO (n=713) vs. LIF 5.0% (n=711)
치료 효과 (SE) (95% CI)	7.95 (4.996) (-1.96, 17.85)	3.94 (2.487) (-0.95, 8.83)	12.61 (2.085) (8.51, 16.70)	7.16 (2.096) (3.04, 11.28)	9.92 (1.484) (7.01, 12.83)
p-값	0.1148[a]	0.1137[a]	<0.0001	0.0007	<0.0001

b비-CAE 집단은 OPUS2, OPUS-3로 구성

제2상 및 OPUS1에서 EDA(VAS)는 1차 유효성 평가변수로 미설정

그림 11: **EDS (VAS)의 Forest Plot – 제 2 상, OPUS-1, OPUS-2, 및 OPUS-3**
시험에서 베이스라인으로부터 제 **84** 일까지의 평균 변화에서의 치료 차이
(및 95% CI) (LOCF 를 이용한 ITT 집단)



- 안전성 결과(전체 안구 건조 시험 통합자료: 제2상 안구 건조, OPUS-1, OPUS-2, OPUS-3 및 SONATA 기반)

- 1401명이 1회 용량 이상의 리피테그라스트(0.1, 1.0 또는 5.0%) 투여
- 평균 노출 일 수: 위약 103.2일, LIF군 115.2일
- 시험중단율은 위약군(7.6%) 보다 시험군에서 우세(11.1%). 시험군 주요 중단 사유는 이상반응으로 중단으로 이어진 TEAE 대부분은 경증~중등증이었음(사망이 위약 1명, 시험약 1명이 보고되었으나 임상시험용 의약품과의 관련성은 부정됨)
- 이상반응 개요

  TEAE는 시험군이(58.2%) 위약군(33.4%)보다 높은 비율로 경험하였고, 눈과 관련한 TEAE 또한 시험군이 우세(45.3 vs 21.2%)

  눈 관련 TEAE는 점적 부위 자극, 점적 부위 반응, 점적 부위 통증 순으로 시험군에서 10% 이상 발생하였고, 눈 외 TEAE는 미각이상이 시험군에서 가장 많이 발생

Preferred Term	Placebo N=1177 n (%)	All LIF N=1401 n (%)	All Subjects N=2578 n (%)
Ocular TEAEs			
Subjects with ≥1 ocular TEAE	250 (21.2)	634 (45.3)	884 (34.3)
Instillation site irritation	33 (2.8)	195 (13.9)	228 (8.8)
Instillation site reaction	27 (2.3)	158 (11.3)	185 (7.2)
Instillation site pain	25 (2.1)	147 (10.5)	172 (6.7)
Non-ocular TEAEs			
Subjects with ≥1 non-ocular TEAE	213 (18.1)	439 (31.3)	652 (25.3)
Dysgeusia	4 (0.3)	189 (13.5)	193 (7.5)

- 사망은 2건 발생; 2상 시험약 1% 투여 환자에서 발생하였으며, 72세 남성으로 고콜레스테롤혈증 및 고혈압 병력을 갖고 있었으며, 투여 53일 째 심장 정지로 사망. 위약 투여(SONATA 시험) 받은 68세 여성으로 고혈압, COPD, 수면무호흡증 병력을 갖고 있었으며, 54일 위약 투여 후 부정맥으로 사망
- 중대한 이상반응

  12주 안구건조 시험(2상, OPUS-1, 2, 3)에서 중대한 TEAE 빈도는 위약과 시험군 유사(1.0% vs 1.1%). 시험약에서 발생한 중대한 TEAE는 현훈, 갑상선중독, 상부 복통, 흉통(비심장성), 감염성 복막염, 폐렴, 상완 골절, 신장암, 뇌혈관 사고, 전실신, 일과성 허혈 발작, 악성 폐 신생물이 각각 1건 씩 발생되었으며, 의약품 관련성은 없었음

  SONATA 시험에서 보고된 중대한 TEAE는 시험군에서 등통증, 골관절염, 류마티스관절염, 방실차단, 심근경색증, 관골골절, 폐렴, 요로감염, 결장용종, 실신, 월경통, 일과성 허혈 발작이 각각 1건 씩 발생되었으며, 의약품 관련성은 없었음
- 약물이상반응

  시야흐림, 눈통증, 눈자극, 눈소양증, 유루증가, 점적부위반응, 미각이상, 두통이 시험약에 대한 약물이상반응으로 확인. 전체 안구 건조 시험에서 리피테그라스트 5%에 대해 시야흐림 3%, 눈통증 11.6%, 눈자극 17.6%, 눈소양증 5%, 유루증가 3.6%, 점적부위반응 3.6%, 미각이상 14.5%, 두통 2.3%의 빈도로 약물이상반응이 발생하였음
- 임상실험실적 평가에서 림프구, 호중구 수를 포함하여 유의한 변화는 관찰되지 않음

- 시판 후 자료

2016.7.11.~2017.1.10.의 기간동안 미국에서 수집된 안전성 자료에서 과민성이 새로운 안전성 우려 사항으로 확인

해당기간까지 가장 빈번히 보고된 이상반응은 시야흐림, 궤양성각막염, 눈출혈 등이 보고

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성을 나타내는 시험으로 2상, OPUS-1,2,3 시험에 대한 결과를 제시함
- 2상에서는 ICSS 변화량에 대해 용량반응 관찰(0.1%, 1%, 5%, 위약)되어, 5%를 3상 농도로 설정
- 증상 지표인 EDS에 대해서는 통계적 유의성 관찰(OPUS-2, OPUS-3). 아울러 OPUS-1 환자에 대해 OPUS2,3와 유사한 환자군(EDS>40, 인공눈물 최근 사용)에 대해 하위분석 시 EDS 유의성 관찰
- 징후 지표인 ICSS에 대해서는 2상 및 OPUS-1, OPUS-3에서 통계적 유의성 관찰

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대부분의 이상반응은 안구에 국한되었으며, 내약성은 양호한 것으로 판단

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 개요

신청 효능 효과는 안구 건조증의 징후 및 증상의 치료에 해당하며 안구 건조증의 기존의 치료법에는 인공 눈물, 국소적 사이클로스포린 점안제, 히알루론산나트륨 점안제, 코르티코스테로이드 점안제, 자가유래 혈장 눈물액, 수술요법 등이 있다.

- 유익성

- 유익한 효과 및 정보의 불확실성

2건의 임상시험에서 안구건조 증상과 관련한 변수에서 위약대비 우월함을 입증(OPUS-2, OPUS-3)하였고, 안구건조 징후와 관련한 변수에서 3건의 임상시험에서 위약 대비 우월한 양상이 관찰(2상, OPUS-1, OPUS-3)

- 위해성

- 바람직하지 않은 효과

본 신청 제품의 주성분인 LIF를 투여한 군에서 위약군에 비해 안구 및 안구-외 이상반응의 발생률이 높은 것으로 보이며 이와 더불어 이상반응으로 인한 시험 탈락자의 비율도 LIF군에서 높음

- 바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성

성인 환자를 대상으로 한 연구들로 인해 소아 환자 사용에 따른 안전성 정보의 확립이 없음

주요 이상반응은 안구에 국한되었으며 임상시험에서 보고되지 않은 이상반응에 대해 시판 후 조사를 통해 모니터링 필요

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 미실시(가교면제 사유서 제출)

6.6.3. 가교자료평가

- OPUS-2 및 3의 임상시험 패키지 내의 아시아인에 대한 자료를 분석하여 제출
- EDS 및 ICSS의 베이스라인부터 84일까지의 점수 변화를 보았을 때 아시아인을 대상으로 한 분석의 경우 LIF 군에서 유효한 효과를 보임
- 안전성 측면에서도 아시아인과 비아시아인 간 TEAE 발생 비율 유사(위약: 30.4-33.5%, 시험약 60.9-58.1%). 시험약의 안구외 이상반응 발생율 또한 유사(아시안 25%, 비아시안 31.6%). 보고된 이상반응의 종류 또한 유사

*ICH E5에 따른 인종 감수성 분석

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	해당사항 없음 안구 투여시 최소한의 전신 노출을 보였으며, 전신 축적의 증거는 관찰되지 않았음
Pharmacodynamic	Flat	Steep	해당사항 없음 인체 약력학 효과를 관찰한 시험은 수행되지 않았음
Therapeutic range	Wide	Narrow	안구 투여 시 농도에 따른 이상반응은 전 농도에서 내약성이 양호(0.1%~5%)
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	국소 안구 투여시 전신 노출이 낮아 대사에 대한 영향 낮음
Bioavailability	high	Low	해당없음 안구 투여시 최소한의 전신 노출을 보였으며, 전신 축적의 증거는 관찰되지 않았음
Drug interaction	Little	High	잠재성 낮음
Mode of action	Non-systemic	Systemic	· 국소작용
Inappropriate use	Little potential	High	· 오용 가능성은 없음
Multiple co-mediciation	Little	High	· 다른 안구점안제와의 병용투여가 예상되나 상호작용의 우려는 적음

- 다음의 사항을 통해 아시아집단에서 현재 제출자료로 안전성유효성 입증하는 것이 적절한 것으로 판단
  - 매우 낮은 전신 흡수
  - 전반적인 내약성 양호
  - 유효성에서 아시아와 비아시아인 간의 유사한 반응 관찰

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- OPUS-2 와 3의 위약군 (총 716명) 및 LIF 군 (총 713명)의 총 인원 중 아시아인의 경우 총 위약군의 5.3% 및 총 LIF군의 6%의 해당하는 인원을 대상으로 시험하여 많은 비율로 참여하지는 않았으나

- 유효성 및 안전성 양상이 아시아인과 비아시아인 간 유사하였고, 해당 제제가 국소적용 목적으로 사용되고, 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품(전신 노출이 미미하였고, 목표 효과 발현 부위가 안구전방인 각막에 한정되었고, 이상반응 또한 주로 국소부위 위주로 발생)임을 감안하여 해당 가교 자료로 가교시험 면제 가능할 것으로 판단

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: XIIDRA 2016.07.11. (SHIRE DEV LLC)
- 캐나다: XIIDRA 2017.12.22. (SHIRE PHARMA CANADA)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 및 복합제의 구성 단일 성분과 비교