# 안 전 성 유 효 성 검 토 서

**(■최초, □변경)**

2010년 11월 23일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 김지영 | 김소희 | 정혜주 |

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 삼일엘러간(유) | ② 문서번호 | 20100058955 (2010.6.7.) |
| ③ 제 품 명 | 루미간점안액0.01%(비마토프로스트) | ④ 구분 | 수입, 전문, 131 |
| ⑤ 원료약품분량 (주성분) | 1mL 중 | | |

| 배합 목적 | 원료명 | 활성물질 용량 | 규 격 | 분 량 | 단 위 |
|---|---|---|---|---|---|
| 주성분 | 비마토프로스트 | | 별규 | 0.1 | 밀리그램 |

| | |
|---|---|
| ⑥ 성 상 | 무색의 맑은 액이 불투명 플라스틱 용기에 든 점안제 |
| ⑦ 신청효능·효과 | 다음 질환의 안압하강 : 개방각 녹내장, 고안압증 |
| ⑧ 신청용법·용량 | 1일 1회, 1적(방울)씩 저녁에 해당하는 눈에 투여한다. 자주 투여하면 오히려 효과가 저하될 수 있으므로 1일 1회씩만 투여한다.<br>이약과 함께 다른 점안제를 병용투여 할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다. |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 차광기밀용기, 상온(15~25℃)보관, 제조일로부터 24개월 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | 기허가제품인 루미간점안액 0.03%에 비해 고용량으로 들어있는 벤잘코늄염화물이 비마토프로스트의 안구내 흡수를 증가시켜, 안전성과 내약성 증가 및 안압저하 효과의 유지를 목적으로 비마토프로스트 점안액 0.01% 개발 |
| ⑪ 약리작용기전 | 프로스타글란딘의 유도체인 프로스타마이드 F2α 계 약물로서, 섬유주 그물망과 포도막-공막을 통한 안방수의 유출을 증가시켜 안압 저하 |
| ⑫ 국내외 사용현황 | ***외국현황**<br>-EMEA : LUMIGAN 0.1mg/ml eye drops, solution<br>-뉴질랜드 : Lumigan RC<br>-미국 : LUMIGAN 0.01% |

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

| | |
|---|---|
| ⑬ 관련조항 | 의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2009-222호, 2009.12.31.)<br>- 제5조제2항 [별표1] II. 자료제출의약품<br>3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제 → 단일제)<br>5. 새로운 용법·용량 의약품 |
| ⑭ 검토결과 | **시정적합** |
| 붙임 1. 시정사항<br>2. 안전성·유효성 검토 요약 | |

## [붙임] 시정사항

가. 포장단위를 “(3mL/5-mL) × 제조원 포장단위” 로 시정하였음
나. 용법・용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음

### ■ 용법・용량

1일 1회, 1회 1방울씩 저녁에 해당하는 눈에 투여한다. 자주 투여하면 오히려 효과가 저하될 수 있으므로 1일 1회씩만 투여한다.
이약과 함께 다른 점안제를 병용투여 할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.

### ■ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

1) 색소침착 : 이 약은 착색조직에 변화를 일으키는 것으로 보고되었다. 이것은 홍채와 안검의 색소침착 증가와 속눈썹의 성장 및 색소침착 증가를 포함한다. 색소침착은 비마토프로스트가 투여되는 한 증가할 것으로 예상되며, 이들 변화 중 일부는 영구적일 수도 있다.
① 색소 침착은 멜라닌 세포수의 증가 보다는 멜라닌 세포 내 멜라닌 양의 증가에 기인한다. 이 약 투여 중단 후에도 홍채의 색소 침착은 영구적일 수 있지만, 안검 조직의 색소 침착 및 속눈썹 변화는 일부 환자에서 가역적인 것으로 보고되었다. 멜라닌 세포에 대한 장기 효과, 눈의 다른 부위에서 색소과립 침착이나 멜라닌 세포 손상의 결과는 현재까지 밝혀진 바 없다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월에서 수년 동안 자각하지 못할 수도 있다. 치료를 시작하기 전에 환자들에게 색소침착 증가 가능성에 대해 알려줘야 한다.
② 이 약의 사용과 관련하여 안검 피부가 검게되는 것도 보고되었다.
③ 이 약은 점진적으로 속눈썹의 길이, 굵기, 색소침착 및 수의 증가를 일으킬 수도 있다.
④ 편측성 치료 시 홍채, 안검, 속눈썹의 갈색 색소 증가를 일으켜 두 눈 사이에 이색증이 나타날 수 있으며, 두 눈 사이에 이러한 불균형이 일어날 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 대해 과민증이 있는 환자

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 이 약은 염증성, 혈관 신생성 또는 폐쇄각 녹내장, 선천성 녹내장 또는 협우각 녹내장 치료에 대해서는 입증되어지지 않았다.
2) 활동성 안내염을 가진 환자(예 : 포도막염, 홍채염 또는 유의한 안 바이러스 감염)
3) 무수정체증 환자와 수정체 후낭이 찢어진 가성무수정체증 환자 및 황반부종의 위험인자를 가진 환자
4) 신장애 및 간장애 환자(이들에 대해서는 연구된 바가 없다.)
5) 호흡기능이 저하된 환자
6) 서맥 또는 낮은 혈압의 소인이 있는 환자

**4. 이상반응**

1) 12개월간의 제 3상 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 약 38%가 이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 결막 충혈(대부분 경증, 비염증성)로 29%의 환자에서 발생하였다. 이 약 투여군의 약 4%가 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 대부분의 이상반응은 경증의 안과관련 반응이었고, 중대하지 않았다.

이 약과 관련하여 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
※ 이상반응 발생 빈도: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000)

| 기관계 | 발생빈도 | 이상반응 |
|---|---|---|
| 신경계 이상 | 흔하지 않게 | 두통 |
| 눈 이상 | 매우 흔하게 | 결막충혈 |
| | 흔하게 | 점상 각막염, 눈의 자극감, 눈 가려움증, 속눈썹 성장 |
| | 흔하지 않게 | 안정피로, 흐린 시야, 결막 질환, 결막부종, 홍채 과다색소침착, 눈썹 탈락증 |
| 위장관계 이상 | 흔하지 않게 | 오심 |
| 피부 및 피하조직 이상 | 흔하게 | 안검홍반, 안검 가려움증, 피부 과다색소침착, 다모증 |
| | 흔하지 않게 | 건조한 피부, 안검 경계 부스럼, 안검 부종, 가려움증 |
| 전신 이상 및 투여 부위 상태 | 흔하게 | 점적 부위 자극감 |

2) 루미간점안액 0.03%의 이상반응으로 결막충혈, 속눈썹 성장, 눈 가려움증이 주로 나타났다.(>10%)

| 기관계 | 발생빈도 | 이상반응 |
|---|---|---|
| 신경계 이상 | 흔하게 | 두통 |
| | 흔하지 않게 | 어지럼증 |
| 눈 이상 | 매우 흔하게 | 결막충혈, 눈 가려움증, 속눈썹 성장 |
| | 흔하게 | 각막 미란, 안구 작열감, 알레르기성 결막염, 안검염, 시력악화, 안정피로, 결막부종, 이물감, 안구건조, 안구통증, 눈부심, 눈물, 눈 분비물 증가, 시각장애, 홍채 색소침착 증가, 속눈썹이 검게됨 |
| | 흔하지 않게 | 망막출혈, 포도막염, 낭포성 황반 부종, 홍채염, 안검경련, 안검수축 |
| | 빈도불명 | 안구함몰 |
| 혈관 이상 | 흔하게 | 고혈압 |
| 피부 및 피하조직 이상 | 흔하게 | 안구 주위 피부의 색소침착 |

| | | |
|---|---|---|
| | 흔하지 않게 | 다모증 |
| 전신 이상 및 투여 부위 상태 | 흔하지 않게 | 무력증 |
| 임상검사치 이상 | 흔하게 | 간기능 검사치 이상 |

**5. 일반적 주의**

1) 국소 점안제의 다회 투여 용기 사용과 관련된 세균성 각막염이 보고된 예가 있으나, 이것은 대부분 안구 상피 표면의 손상이나 각막 질환을 갖고 있는 환자들의 부주의로 용기가 오염된 것이었다. 안 감염을 유발하는 것으로 알려진 세균에 의해 오염될 수 있으므로 이 약의 용기 끝이 눈과 그 주변, 손가락 또는 다른 표면에 닿지 않도록 한다. 오염된 약물의 투여로 눈의 심각한 손상이나 시력 손실이 발생할 수 있다. 눈에 외상, 감염 등이 발생하거나 눈 수술을 받았을 경우, 환자들은 즉시 다회 투여용 약물 용기를 계속 사용할 것인지 의사와 상의한다.
2) 일반적으로 동공의 갈색 색소침착은 동공주위에서부터 주변으로 동심원으로 퍼져 나가지만, 홍채 전체 또는 일부분이 더욱 갈색으로 변할 수도 있다. 홍채의 모반 또는 작란반은 약물에 의해 영향을 받지 않는 것으로 생각된다. 자각할 수 있는 홍채의 색소 침착 증가를 나타내는 환자에게 이 약을 계속 투여할 수 있지만, 정기적인 검진이 필요하다.
3) 이 약은 벤잘코늄염화물을 함유하고 있으며, 이 성분은 소프트 콘택트렌즈에 흡수될 수 있어, 안 자극감 및 소프트 콘택트렌즈의 탈색이 발생할 수 있다. 그러므로, 이 약은 렌즈를 착용하지 않은 상태에서 점적하여야 하며, 점적하고 15분 이상 지난 후에 다시 착용할 수 있다.
4) 점안제에 보존제로서 흔히 사용되는 벤잘코늄염화물은 점상 각막병증 및/또는 독성 궤양성 각막병증을 일으키는 것으로 보고되었다. 루미간점안액 0.01 %는 200 ppm의 염화벤잘코늄(루미간점안액 0.03 % 농도의 4배)을 함유하고 있으므로, 눈이 건조한 환자, 각막 기능이 저하된 환자 및 벤잘코늄염화물을 함유하는 점안제를 여러 개 사용하는 환자들에 대해서는 주의해서 사용해야 한다. 또한, 이러한 환자에서 장기간 사용하는 경우에는 모니터링이 필요하다.
5) 안 반응, 특히 결막염이나 안검 반응이 나타나면, 환자들은 즉시 의사와 상담해야 한다.
6) 비마토프로스트점안액 0.03%는 첫 투여 후 약 4시간 후에 안압의 감소가 나타나기 시작하여 약 8~12시간에 최대 효과가 나타난다.
7) 이 약은 환자의 운전 또는 기계 작동 능력에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 다른 모든 안과 약물과 마찬가지로, 점적 주입 시 일시적인 시야 혼탁이 발생하는 경우에는 운전이나 기계 작동 전에 시야가 선명해질 때까지 기다려야 한다.

**6. 상호작용**

1) 안구 용량에서 비마토프로스트의 전신 농도가 매우 낮기 때문에(0.2ng/mL이하), 사람에서 약물상호작용이 예상되지 않는다. 비임상시험에서 비마토프로스트는 다양한 종류의 효소와 경로에 의해 대사되며 간의 약물대사 효소계에 영향이 없었다. 그러므로 다른 약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.
2) 임상시험에서 루미간점안액 0.03% 는 다른 점안용 베타 차단제와 함께 사용되었으며 상호작용은 관찰되지 않았다.
3) 녹내장 치료 시 베타차단제를 제외한 다른 녹내장 치료제와 이 약의 병용 사용에 대해서는 아직 평가되지 않았다.

**7. 임부와 수유부에 대한 투여**

1) 임신한 마우스와 랫트를 이용한 배·태자발생시험에서 혈중 곡선하면적(AUC) 농도에 근거한 비마토프로스트점안액 0.03%의 임상용량 보다 각각 33 또는 97배 이상의 비마토프로스트 경구투여용량에 도달하여야 유산이 관찰되어졌다.
혈중 곡선하면적(AUC) 농도에 근거한 임상용량의 41배를 투여했을 때 어미의 임신기간은 줄어들고 태자사망률과 후기 흡수율, 분만 시 또는 출산 후 새끼의 사망률이 증가되었으며 새끼의 몸무게가 감소되었다.
임부에 대한 임상시험 데이터는 아직 없다. 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.

2) 동물실험에서는 이 약이 유즙으로 분비된다고 알려졌으나 사람의 경우 유즙으로 분비되는지는 알 수 없다. 많은 약들이 사람의 유즙으로 분비되므로 수유부에 투여 시는 주의하여야 한다.

**8. 소아에 대한 투여**

소아에 대한 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다.

**9. 고령자에 대한 투여**

고령자와 젊은 사람 사이에 안전성과 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

**10. 과량투여시의 처치**

1) 과량투여 시의 부작용은 알려진 바 없다. 과량투여의 경우 대증요법을 실시한다.

2) 마우스와 랫트에 대한 경구투여 시험에서 100mg/kg/day까지 투여하여도 독성은 나타나지 않았다. 이러한 용량을 $mg/m^2$으로 표시하였을 때 10kg의 소아가 사고로 이 약 한 병을 마셨을 경우보다 적어도 210배 이상의 높은 수치를 나타낸다.

**11. 적용상의 주의사항**

1) 환자가 투여를 잊은 경우에는 기억하자마자 바로 1방울을 점적하고 이후에는 규칙적으로 투여하도록 한다.

2) 이 제품의 용기 끝부분이 직접 눈에 닿거나 외부 포장재에 의해 오염되지 않도록 주의하여야 한다.

3) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.

**12. 보관 및 취급상의 주의사항**

1) 본래의 용기 그대로 상온(15-25℃)에서 보관한다.

2) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 개봉 후 4주가 경과했을 경우 남은 액을 사용하지 않도록 한다.

4) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

**13. 기타**

1) 발암성시험은 실시되지 않았다.

2) 비마토프로스트는 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림포마 세포를 이용한 tk 유전자 돌연변이시험 및 생체 내 시험인 마우스를 이용한 소핵시험에서 변이원성을 나타내지 않았다.

3) 비마토프로스트는 0.6mg/kg/day(혈중 곡선하면적(AUC)에 근거한 비마토프로스트점안액 0.03% 임

상용량의 약 103배)까지 투여하였을 때 암컷 및 수컷 랫트의 수태능을 감소시키지 않았다. 끝.

# <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의 품목허가신고심사규정(식약청고시 제2009-222호, 2009.12.31.)

- 제5조제2항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)

5. 새로운 용법·용량 의약품

| | 자료 번호 | 1 | 2 | 3 | | | | 4 | | | | | | | | 5 | | | 6 | | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | | | 가 | 나 | 다 | 가 | 나 | | |
| | | | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | (1) | (2) | (3) | | | | | | | |
| 의약품 | 자료 범위 | ○ | - | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | △ | × | × | ○ | × | × | ○ | × | ○ | ○ |
| | 자료 범위 | ○ | - | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | × | △ | ○ | × | ○ | ○ |
| | 제출 여부 | ○ | - | × | × | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | × | ○ | ○ |

○ 제출자료 목록

1. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 3. 안정성에 관한 자료

**3.나. 제품의 안정성시험**

3.나.1. 장기보존시험자료(24개월), 가속시험자료(6개월)

3. 4. 독성에 관한 자료

**4.나. 반복투여독성시험자료**

4.나.1. Lumigan Label Enhancement: 1-Month Ocular Toxicity Study in Rabbits

4.나.2. Lumigan Label Enhancement: Six Month Ocular Toxicity Study in Rabbits with a One Month Recovery

4. 5. 약리작용에 관한 자료

**5.가. 효력시험**

5.가.1. Studies on the effects of AGN192024 on the Beagle Dog Eye

5.가.2. Studies on the effects of AGN192024 on the Cynomolgus Monkey Eye

5.가.3. Studies on the effects of ocular hypotensive lipids AGN192024 and AGN192151, administered once daily, on beagle dog eyes

5.가.4. Further studies on the effects of the Ocular Hypotensive Lipid AGN192024, administered once daily, on beagle dog eyes

**5.다. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험**

5.다.1. Comparison of Ocular Bioavailability of Five 0.03% AGN 192024 Formulations to that of 0.03% Lumiganin Albino Rabbits

5.다.2. The Effect of d-Alpha Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate and

Benzalkonium Chloride on Rabbit Ocular Absorption and In-Vitro Corneal Epithelium Penetration of AGN 192024

5.다.3. The Effect of Benzalkonium Chloride and Ethylenediaminetetraacetic Acid on Ocular Absorption of AGN 192024 Following a Single Ocular Administration to Albino Rabbits

5.다.4. The Effect of Benzalkonium Chloride and Ethylenediaminetetraacetic Acid on AGN 192024 Cytotoxicity and Permeability Across Primary Culture of Rabbit Corneal Epithelial Cell Layers

5.다.5. Comparison of Ocular Absorption of 0.01% and 0.0125% AGN 192024 Formulations to that of 0.03% Lumigan® in Dutch-Belted Rabbits

5.다.6. The Effect of Benzalkonium Chloride on Ocular Absorption of Bimatoprost Following a Single Topical Administration of 0.01% Bimatoprost Formulation with 150 ppm or 200 ppm Benzalkonium Chloride in Dutch-Belted Rabbit Eyes

5.다.7. Toxicokinetic Analysis of Allergan Study No. TX05010 Entitled "Lumigan Label Enhancement: 1-Month Ocular Toxicity Study in Rabbits"

5.다.8. Toxicokinetic Analysis of AGN 192024 and AGN 191522 for Allergan Study No. TX06011 Titled "Lumigan Label Enhancement: Six Month Ocular Toxicity Study in Rabbits with a One Month Recovery."

5. 6. 임상시험에 관한 자료

**6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)**

6.가.1. A one-month, multicenter, double-masked, parallel, randomized, safety and efficacy study of bimatoprost 0.01% bid, 0.015% bid, 0.02% qd, and 0.025% qd ophthalmic solutions compared with bimatoprost 0.03% qd and timolol 0.5% bid ophthalmic solutions in patients with glaucoma or ocular hypertension

6.가.2. A 5-day, multicenter, double-masked, randomized, paired-eye comparison, active-controlled study of the safety and efficacy of bimatoprost 0.01%, bimatoprost 0.015% with EDTA, bimatoprost 0.015%, and bimatoprost 0.02% once-daily compared with LUMIGAN®(bimatoprost 0.03%) ophthalmic solution once-daily in patients with glaucoma or ocular hypertension

6.가.3. A Multicenter, Double Masked, Randomized, Parallel, Active-Controlled Three Month Study (Plus 9-Month, Masked Extension) of the Safety and Efficacy of Bimatoprost Ophthalmic Solution 0.01% and Bimatoprost Ophthalmic Solution 0.0125% Once-Daily Compared With LUMIGAN®(Bimatoprost Ophthalmic Solution) 0.03% Once-Daily in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension

6. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

7. 7.1. 유럽 허가사항

8. 7.2. 미국 허가사항

9. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료. 끝.