

<별지1>

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2011년 12월 8일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국산텐제약(주)	② 문서번호	20110034952(2011.04.19)
③ 제 품 명	디쿠아스점안액3%	④ 분류번호	131, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1mL 중 디쿠아포솔나트륨(별규) 30mg		
⑥ 성 상	무색의 맑은 용액이 무색투명한 플라스틱용기에 든 점안제		
⑦ 신청효능·효과	안구건조증 <효능·효과에 관련하는 사용상의 주의> 누액 이상에 수반하는 각결막 상피장해가 인정되어 안구건조증이라고 진단된 환자에게 사용할 것		
⑧ 신청용법·용량	통상 1회 1방울, 1일 6회 점안한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	안구건조증 약물 신약		
⑪ 약리작용기전	P2Y ₂ receptor agonist (결막상피 및 술잔세포막의 P2Y ₂ 수용체에 작용하여 세포내의 칼슘농도를 상승시킴으로써, 수분 및 뮤신의 분비를 촉진)		
⑫ 국내외 사용현황	국내허가현황: 신약허가신청 국외허가현황: 일본 (2010.04.16)		
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가신고심사규정 (제2010-71호, 2010.10.19.) -제2조제7호(신약) [별표1]1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품		
⑭ 검토결과	시정적합		

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

<붙임 1> 시정사항

1. 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항을 다음과 같이 수정하였음.

효능효과

건성안 증후군과 관련된 각결막 상피 장애

용법용량

1회 1방울, 1일 6회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.

사용상 주의사항

1. 다음환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상반응

일본에서 실시된 5건의 임상시험에서, 총 증례 655례 중 약물관련 이상반응(임상 검사치 이상 변동을 포함)으로 확인된 것은 155례(23. 7%)였다. 주요한 약물관련 이상반응은, 눈자극감 44건(6. 7%), 안지(눈곱) 31건(4. 7%), 결막충혈 24건(3. 7%), 눈 통증 18건(2. 7%), 눈의 가려움 16건(2. 4%), 이물감 14건(2. 1%), 눈불쾌감 7건(1. 1%) 등이었다. 이상반응이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.

(1) 눈

① 5% 이상 : 눈자극감

② 때때로(0.1~5% 미만) 안지(눈곱), 결막 충혈, 눈 통증, 눈의 가려움, 이물감, 불쾌감, 결막하 출혈, 눈의 이상감(건조감, 위화감, 끈적이는 느낌), 시야흐림, 눈부심, 유루(눈물흘림)

(2) 정신신경계: 때때로 두통

(3) 과민증: 때때로 안검염(눈꺼풀염)

(4) 임상검사치 이상변동: 때때로 호산구 증가, ALT(GPT)상승

3. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).

4. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다(사용경험이 없다.).

5. 적용상의 주의사항

1) 이 약은 점안용으로만 사용한다.

2) 이 약에 보존제로 함유되어 있는 벤잘코늄염화물은 소프트콘택트렌즈에 흡착될 수 있으므로, 렌즈를 착용한 상태에서는 사용하지 않아야 한다.

3) 용기의 끝이 눈꺼풀 및 속눈썹에 닿으면 눈곱이나 진균 등에 의해 약액이 오염 또는 혼탁될 수 있으므로 주의한다.

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

6. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 개봉 후 12일이 지났을 경우 남은 액을 사용하지 않는다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 직사일광을 피하고 되도록 서늘한 곳에 보관한다.

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

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
- 2) 흡수
- 3) 분포
- 4) 대사
- 5) 배설

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 1) 생물약제학 시험보고서
- 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
- 3) 약동학(PK) 시험보고서
- 4) 약력학(PD) 시험 보고서
- 5) 유효성과 안전성 시험 보고서

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 디쿠아포솔나트륨 점안액은 P2Y₂ 수용체에 작용하여 수분 및 뮤신분비를 촉진시키는 작용을 통하여 안구건조증 환자의 각결막상피장애를 개선시킴을 보였음. 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항을 시정하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발 경위, 약리작용기전

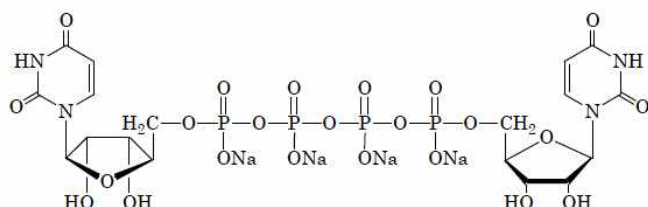
- 디쿠아포솔 나트륨은 점막조직인 결막 및 폐조직에서 발견되는 P2Y₂수용체에 대한 효력작용을 가지는 Di-nucleotide 유도체이며, Inspire사(미국)의 Yerxa 등에 의해서 그 약리작용이 발견된 화합물이다. P2Y₂ 수용체에 결합하면, P2Y₂ 수용체에 있는 G protein이 활성화되어 Phospholipase C를 활성화 시킴. 활성화된 Phospholipase C에 의해 IP3는 DAG(Diacylglycerol)에 의해 분해되어 IP3는 세포체의 수용체에 결합하고 이것에 의해 Ca 이온이 방출되고 세포내 칼슘이온의 농도가 상승하여 뮤신의 분비가 촉진 및 Cl channel이 열려 수분분비가 촉진됨. P2Y₂수용체 작동약인 ATP 또는 UTP는 수분 및 뮤신분비를 촉진하는 것으로 보고되어 있음.

1.2. 외국 허가 현황

- 일본: 2010.04.16 승인

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- INN : diquafosol
- 화학식 : Tetrasodium P1,P4-bis(5' -uridyl) tetrphosphate
- 분자식 및 분자량 : $C_{18}H_{22}N_4Na_4O_{23}P_4$ (MW 878.23 g/mol)
- 구조



3. 안정성에 관한 자료

- 36개월 장기보존시험자료
- 6개월 가속시험자료
- 가혹시험자료
- 개봉 후 안정성시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

- 1) INS 365 점안액의 토끼에서 단회투여 점안시험
- 2) INS 365 점안액의 랫드를 대상으로 정맥내 단회투여독성시험
- 3) 개를 이용한 단회투여 정맥내 독성 시험

나. 반복투여독성시험자료

- 1) 토끼를 이용한 6주간 반복 점안 시험
- 2) 토끼를 이용한 9개월 (39주) 반복 점안 시험
- 3) 랫드에서의 4주간 반복 정맥 투여 시험
- 4) 랫드에서의 26주간(6개월) 반복 정맥 투여 시험
- 5) 비글견의 4주간(1개월) 정맥내 투여 독성 시험
- 6) 비글견의 39주간(9개월) 정맥내 투여 독성 시험

다. 유전독성시험자료

- 1) *S. typhimurium*/*E. coli* 에서의 박테리아 복귀 돌연변이 시험
- 2) Chinese Hamster Ovary(CHO) 세포에서 염색체 이상의 유도
- 3) 마우스 lymphoma TK시험
- 4) INS 365를 투여한 마우스의 골수 내 소핵의 유도

라. 생식발생독성시험자료

- 1) 랫드에서의 수태능 및 착상까지의 초기배발생에 관한 시험
- 2) 랫드에서의 배·태아 발생에 관한 시험
- 3) 토끼에서의 배·태아 발생에 관한 시험
- 4) 랫드에서의 출생전 및 출생 후의 발생 및 모체의 기능에 관한 시험

바. 기타독성시험자료

- 1) 기니픽을 이용한 Adjuvant and Patch Test에 의한 피부 감작성 시험

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 1) 정상 토끼의 INS 365 점안액의 누액분비 촉진 작용
- 2) 정상 토끼의 INS 365 점안액의 누액분비 촉진 작용-용량의존시험
- 3) 정상 토끼의 INS 365 점안액의 누액분비 촉진 작용-반복투여시험
- 4) 정상 토끼의 누액 중 단백질량 증가 작용
- 5) 정상 랫드에서의 누액분비 촉진 작용
- 6) 정상 랫드에서의 누액분비 촉진 작용 -용량의존성 검토
- 7) 정상토끼결막 배세포의 뮤신분비촉진작용
- 8) 정상토끼결막 배세포의 뮤신분비촉진작용 -용량의존시험
- 9) 랫드 안와의 누선 적출 안구건조증 모델에 있어서의 누액분비 촉진 작용
- 10) 랫드 안와의 누선적출 안구건조증 모델에서의 결막상피 조직 중 뮤신 증가 작용
- 11) 랫드 안와의 누선적출 안구건조증 모델에 대한 각막상피 장해 개선작용 -용량반응시험
- 12) 랫드 안와의 누선적출 안구건조증 모델에 대한 각막상피 장해 개선작용 -점안횟수의 검토
- 13) 토끼의 강제개검 안구건조증 모델에 대한 각막상피 장해 발증 억제효과
- 14) 토끼의 강제개검 안구건조증 모델에 대한 각막상피 장해 발증 억제효과 -용량반응시험
- 15) 랫드 안와의 누선적출 안구건조증 모델의 각막상피 장해에 대한 0.1% HA 점안액과의 효력비교
- 16) 수용체와의 친화성 : P2Y 수용체 발현세포에서 inositol산 생성작용
- 17) 각 막수용체 및 이온 채널에 대한 친화성
- 18) 결막 조직상의 P2Y₂ 수용체의 국소 존재
- 19) 토끼 배양 결막 상피세포상의 세포내 칼슘이온 농도 상승 작용
- 20) 토끼 적출 결막조직의 Cl 이온수송 촉진 작용
- 21) 토끼 적출 결막조직에서의 수분분비 촉진작용
- 22) 토끼 적출 결막조직에서의 뮤신분비 촉진작용 -반응시간 및 농도 의존성의 검토
- 23) 토끼 적출 결막조직에서의 뮤신분비 촉진작용 - 칼슘 킬레이트화제의 영향

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 1) 마우스에서 정맥투여시 일반증상 및 행동에 미치는 영향
- 2) 마우스 및 랫드에서 정맥투여시 중추신경계에 미치는 영향
- 3) 자율신경계 및 평활근에 미치는 영향

- 4) 비글견에서 호흡, 순환기계에 미치는 영향
- 5) 랫드에서 물 및 전해질 대사에 미치는 영향

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 1) ¹⁴C-INS365 랫드의 단회 점안후에 약물동태
- 2) ¹⁴C-INS365 랫드의 단회 정맥투여후에 약물동태
- 3) ¹⁴C-INS365 토끼의 단회 정맥투여 후에 약물동태
- 4) 토끼의 6주간 반복 점안시험
- 5) 토끼의 9개월 (39주) 반복 점안시험
- 6) 랫드에서의 4주간 반복 정맥 투여 시험
- 7) 랫드에서의 6개월 반복 정맥 투여 시험
- 8) 비글견에서의 4주간(1개월간) 정맥내 투여 독성 시험
- 9) 비글견에서의 9개월간 정맥내 투여 독성 시험
- 10) 벨라닌에 대한 친화성(In-vitro)
- 11) ¹⁴C-DE-089 의 랫드, 토끼, 개, 사람혈장에서의 대사 (In-vitro)
- 12) ¹⁴C-DE-089 의 토끼에서의 안조직에서의 대사 (In-vitro)
- 13) ¹⁴C-DE-089 의 사람 간 microsome에서의 in vitro 대사 (In-vitro)
- 14) 토끼의 ¹⁴C-DE-089 점안후 안조직에서의 대사 (In-vivo)

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 안구건조증

<효능·효과에 관련하는 사용상의 주의>

누액 이상에 수반하는 각결막 상피장해가 인정되어 안구건조증이라고 진단된 환자에게 사용할 것

- 신청 용법·용량 : 통상 1회 1방울, 1일 6회 점안한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 총 7건 (임상약리시험 2건, 2상 2건, 3상 1건, 장기공개 2건)

시험번호	디자인	대상환자	투여기간	피험자수(N)	용법용량 (mg/회)	1차 유효성 평가변수
00890003	공개 무작위	건강한 성인 남성	1일	48	1) DE-089 ① 0.3, 1, 3, 5, 8%, 1일 1회 ② 3, 5%, 1일 6회	-
00890103	공개 무작위 위약대조	건강한 성인 남성	7일	24	1) DE-089 3, 5%, 1일 6회 2) 위약, 1일 6회	-
00890207	이중맹검 무작위 위약대조	안구건조증 환자	6주	97	1) DE-089 3%, 1일 6회 2) 위약, 1일 6회	- Fluorescein 염색 점수 변화 - Rose Bengal 염색 점수 변화
00890404	이중맹검	안구건조증 환자	6주	283	1) DE-089	- 4주후 Fluorescein

	무작위 위약대조	자			1, 3%, 1일 6회 2) 위약, 1일 6회	염색점수 변화
008906 02	이중맹검 무작위 활성대조	안구건조증 환 자	4주	286	1) DE-089 3%, 1일 6회 2) 히알루론산나트륨 0.1%, 1일 6회	- 4주후 Fluorescein 염색점수 변화 - 4주후 Rose Bengal 염색점수 변화
008904 05	공개 장기	안구건조증 환 자	28주	121	1) DE-089 3%, 1일 6회	- Fluorescein 염색 점수 변화
008906 03	공개 장기	안구건조증 환 자	28/ 52주	244/ 112	1) DE-089 3%, 1일 6회	- Rose Bengal 염색 점수 변화 - BUT - 자각증상

6.1.2. 검토의견

- 제출된 치료적 탐색 및 확증임상시험에 근거하여, 적절한 효능효과 및 용법용량에 대하여 아래와 같은 사항으로 시정함.

1) 효능효과 :

건성안 증후군과 관련된 각결막 상피 장애

2) 용법용량 :

1회 1방울, 1일 6회 점안한다. 이 약과 다른 점안제를 병용투여하는 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 : 2010.04.16 승인

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 히아레인 0.1% 점안액, (주) 태준제약. 끝.