

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2019.4.26	접수번호	20190056956
신청구분	의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신청인 (회사명)	한국산텐제약(주)		
제품명	에이베리스점안액0.002%(오미데네팍이소프로필)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	오미데네팍이소프로필 / 4272-4-ND		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	점안제 / 0.02mg		
신청 사항	효능효과	다음의 질환의 안압하강 : 개방각 녹내장, 고안압증	
	용법용량	이 약을 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다.	
최종 허가 사항	허가일자	2019.12.3	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<일본> EYBELIS® Ophthalmic Solution 0.002%, 2018.09.21. 허가		
허가부서	융복합혁신제품지원단	허가담당자	정희정, 채주영, 오정원
심사부서	순환계약품과 소화계약품과	심사담당자	안충열, 배수영, 안미령, 김미정 김정현, 김선미, 김영립
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민, 김강현, 이수정

* 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

다음의 질환의 안압하강 : 개방각 녹내장, 고안압증

○ 용법·용량

이 약을 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 무수정체안 또는 인공수정체를 삽입한 환자 (낭포성 황반부종을 포함하는 황반부종 및 이에 동반하는 시력저하와 시력장애를 야기할 수 있다.)
- 2) 타플루푸로스트 약제와 병용 투여환자
- 3) 이 약의 성분예 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 안염증(홍채염, 포도막염 등)이 있는 환자 (이 약 투여는 안염증을 악화시킬 수 있다.)
- 2) 폐쇄각 녹내장 환자 (이들에 대한 사용경험이 없다.)

3. 이상반응

- 1) 일본에서 실시된 3건의 임상시험의 총 증례 267례 중, 이상약물반응의 증례는 107례 (40.1%)로 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 결막충혈 61건(22.8%) 이었다.

2) 중대한 이상반응

낭포성 황반부종을 포함한 황반부종(5.2%) : 시력저하 또는 시력장애가 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취한다.

3) 그 외의 이상반응

4. 일반적 주의

기관	이상반응
안과계	각막 두꺼워짐(6.7%) 때때로(0.1~5%미만) : 황반부종, 안통, 낭포황반변성, 눈부심, 앞방 세포, 홍채염, 망막박리, 결막부종, 눈 자극, 눈 가려움증, 각막후면침착물, 눈 불쾌감, 점상각막염, 흐려보임, 조절장애, 각막장애, 안검홍반, 눈곱, 속눈썹의 성장, 시력저하
감염	때때로(0.1~5%미만) : 급성부비동염, 결막염
전신 및 투여 부위 이상	때때로(0.1~5%미만) : 투여 부위 자극감
혈액	때때로(0.1~5%미만) : 백혈구수 증가

- 1) 낭포성 황반부종을 포함하는 황반부종 및 홍채염이 유발할 우려가 있다. 시력 저하 등 증상이 나타나면, 환자들은 즉시 의사와 상담해야 한다.
- 2) 이 약을 점안한 후, 일시적으로 시야가 흐려지거나 눈부심이 있을 수 있기 때문에 그 증상이 사라질 때까지 기계류의 조작이나 자동차 운전을 하지 않도록 주의한다.

5. 상호작용

- 1) 이 약과 타플루프로스트 약제, 타플루프로스트와 티몰롤말레산염 복합 약제와 병용 투여로 중등도 이상의 눈부심, 홍채염 등의 안염증이 유발할 우려가 있으므로 병용 투여를 하지 않는다.
- 2) 티몰롤말레산염 약제와 병용 투여 시 결막 충혈 등의 안염증 발현 빈도가 증가 하였으며, 녹내장, 안압 감소를 나타내는 약제와 병용투여 경험은 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 토끼를 이용한 기형발생 시험에서 0.8 mg/kg/day 용량(임상용량의 40,000배)로 피하투여 시 생존 가능한 태자 수와 생존율이 감소되었고, 배자/태아 사망 및 착상 후 소실이 증가 하였다. 임신중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 따라서 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에는 치료상의 유의성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.
- 2) 수유기의 랫드에게 14C-Omidenepag Isopropyl 0.03mg/kg을 1회 피하 투여했을 때, 유즙 중으로 이행되는 것이 검출되지 않았다. 하지만 사람의 모유로 이행하는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 소아에서 모유 수유의 유의성 및 여성에서 치료의 유의성을 고려하여, 수유를 중단할지 또는 이 약을 중단할지에 대한 여부를 반드시 결정해야 한다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 주의한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 없다.)

9. 과량투여시의 처치

과량투여는 보고된 적 없다. 과량투여의 경우 대증요법을 실시한다.

10. 적용상의 주의

- 1) 점안용으로만 사용해야 한다.
- 2) 약액 오염방지를 위해 점안 시 용기의 끝부분이 눈에 직접 닿지 않도록 한다.
- 3) 다른 점안액과 병용할 경우에는 적어도 5분 이상의 간격을 두고 점안한다.
- 4) 벤잘코늄염화물에 의해 콘택트렌즈가 변색되는 경우가 있으므로, 콘택트렌즈를 착용한 상태에서는 사용하지 않아야 하며, 이 약의 투여 후 적어도 15분이 경과한 후 렌즈를 착용해야 한다.
- 5) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 개봉한 후에는 실온에서 차광보관하고 개봉 후 1개월이 지났을 경우 남은 액을 사용하지 않는다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약의 안압 강하 효과의 작용기전은 선택적 EP2 수용체 자극에 의한 섬유주대 경로와 포도막공막 경로를 통한 방수 배출 촉진이다.

2) 약동학 정보

① 혈장농도

오미데네팍이소프로필 0.0025%를 14명의 건강한 성인 자원자의 양쪽 눈에 7일간, 1일 1회, 1회 1방울 점안했을 때 약동학적 변수(오미데네팍)는, 1일째 Tmax, T1/2, Cmax 및 AUCinf는 각각 약 0.17h, 약 0.45h, 약 34pg/mL 및 약 22pg·h/mL이었고, 7일째 Tmax, T1/2, Cmax 및 AUCinf는 각각 0.25h, 약 0.51h, 약 35pg/mL 및 약 22pg·h/mL이었다. 전체 측정일(반복 점안 1일째, 3일째 및 7일째)에서 투여 전, 투여 후 4시간 후에는 오미데네팍 농도는 최저정량한계(<1.00pg/mL)를 나타냈으며, 혈장 중 오미데네팍은 투여 후 빠르게 소실되었다.

② 동물에서 안구 조직 분포

14C-오미데네팍이소프로필 0.03% 약제를 원숭이 양쪽 눈에 1회 점안시, 15분에서 4시간 사이에 안구조직 농도가 최대치에 도달하였다. 특히 각막, 결막 및 섬유주대에서 높은 농도로 분포하였다. 이 조직들에서 점안 후 15분에 최고 농도에 도달한 후 소실되었다.

③ 추정 대사 및 소실 경로

동물시험자료(in vivo) 및 생체외시험(in vitro) 대사시험에서 오미데네팍이소프로필은 생체내 카르복실에스테라아제에 의해 오미데네팍으로 가수분해되고, N-탈알킬화체에 의해 M28로 대사 후 일산화반응 또는 N-탈알킬화 반응에 의하여 M18, M26으로 대사되는 것으로 예상된다.

3) 임상시험 정보

① 활성대조약 라타노프로스트점안액 0.005% 를 사용한 비교연구

원발성 개방각 녹내장 또는 고안압 환자 189명을 대상으로 실시한 결과, 4주까지 안압 변화량(평균값±표준편차)은 $-5.96 \pm 2.45 \text{mmHg}$ 으로 나타났으며, 이 약과 라타노프로스트 0.005%의 비열등성이 입증되었다.

	이 약(N=94)	대조약(N=95)
일중 평균 기저치 안압	23.78 ± 1.73	23.40 ± 1.51
4 주 후의 일중 평균 안압	17.81 ± 2.41	16.96 ± 2.24
기저치 안압에서 4 주 후의 일중 평균 안압(IOP) 변화량	-5.96 ± 2.45	-6.45 ± 2.01
투여군 간 4 주차 일중 평균 안압(IOP) 차이 (시험약에서 대조약 값의 차이)	0.63	
95% 신뢰구간	0.01-1.26	

② 장기 안전성 연구

이 약 투여 후 2주차부터 기저치 대비 유의한 안압감소가 관찰되었고 그 감소는 최대 52주차 까지 유지되는 것으로 나타났다.

③ 라타노프로스트점안액 0.005% 에서 이 약으로 전환한 제 3상 연구

라타노프로스트점안액 0.005%를 8주간 투여 후 효과가 불충분한 원발성 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자 26명을 대상으로 이 약을 4주간 양안 점안 하였을 때 전환 전 기저치 $23.12 \pm 2.80 \text{mmHg}$ 에서 이 약으로 전환 후 4주차에 $20.13 \pm 3.83 \text{mmHg}$ 으로 유의한 안압 감소 ($-2.99 \pm 0.43 \text{mmHg}$)를 나타냈다.

4) 독성시험 정보

① 발암성 시험

이 약은 점안 후 전신 노출 가능성이 낮으므로, 이 약의 발암성에 대한 동물에서의 시험은

수행되지 않았다.

② 유전독성 시험

이 약은 In vitro 복귀돌연변이시험에서 유전독성이 나타나지 않았다. 랫드를 이용한 소핵시험에서 모든 군에서 소핵 유발 작용은 관찰되지 않았다.

③ 생식발생독성 시험

랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생에 관한 시험에서 1mg/kg까지 암수의 수태능 및 임신 15일까지의 초기 배 발생에서 이 약의 투여와 관련된 변화가 없었으나, 1mg/kg에서 모체동물에서 연변이 관찰되었기 때문에, 무독성량은 암수 동물에 대해서는 0.1mg/kg/일, 수태능 및 초기배에 대해서는 1mg/kg/일로 관찰되었다.

토끼의 생식발생독성 시험에서 0.8 mg/kg/일 용량(임상용량의 40,000배)로 피하투여 시 생존배태자 수와 생존율이 감소되었고, 배자/태자 사망 및 착상 후 소실이 증가하였다. 무독성량은 0.08mg/kg/일로 관찰되었고, 이 때 혈장 중 오미데네팍 농도는 C_{max}가 6.92ng/mL, AUC_{0-8h}가 25.5ng·h/mL이었다. 오미데네팍이소프로필 0.002%을 인체에 양안 점안한 때의 오미데네팍 농도는 C_{max}가 약 28.3pg/mL, 1일당 AUC가 약 17.9pg·h/mL로 예측되었다. 따라서 토끼에게 무독성량의 전신 노출은 인체 점안과 비교시 C_{max}기준으로 약 245배, 1일당 AUC 기준으로 1,425배 높았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광한 기밀용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

1. 오미데네팍이소프로필 4272-4-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 재심사 6년
 - 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목
- 위해성관리계획
 - 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고

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	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.4.26	-	-	-	2019.4.25
보완요청 일자	-	2019.8.19. 2019.11.6	-	2019.5.17	2019.7.2. 2019.11.6
보완접수 일자	-	2019.10.25. 2019.11.21	-	2019.6.7	2019.10.21. 2019.11.15.
최종처리 일자	2019.12.3	-	-	-	2019.12.3

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] 1. 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	라				가	나				
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 (장기 12개월, 가속 6개월)
 - 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 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]

- 개방각 녹내장 및 고안압증 환자에 대한 3상 임상시험에서 라타노프로스트 0.005%와의 안압 하강 작용에 대해 비열등성이 입증되었음
- 52주간의 장기 안전성 시험에서 안압 하강 작용은 유지되었고, 내약성은 양호하였음

[약어 및 정의]

DE-117 : 오미데네파그 이소프로필

DE-117점안액 : 유효성분으로서 오미데네파그 이소프로필을 함유하는 점안액

IOP : Intraocular Pressure 안압

OH; Ocular Hypertension 고안압증

PG: Prostaglandin

POAG: Primary Open Angle Glaucoma. ; 원발성 개방각 녹내장

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 에이베리스점안액0.002% (오미데네파그이소프로필)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타 녹내장 치료제
- 신청 효능효과: 다음의 질환의 안압하강 : 녹내장, 고안압증
- 신청 용법용량: 이 약을 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다.
- 약리작용 기전: 선택적 EP2 수용체 작용제로, 섬유주대 경로 및 포도막공막 경로를 통해 방수 유출을 촉진하여 안압을 하강시킴

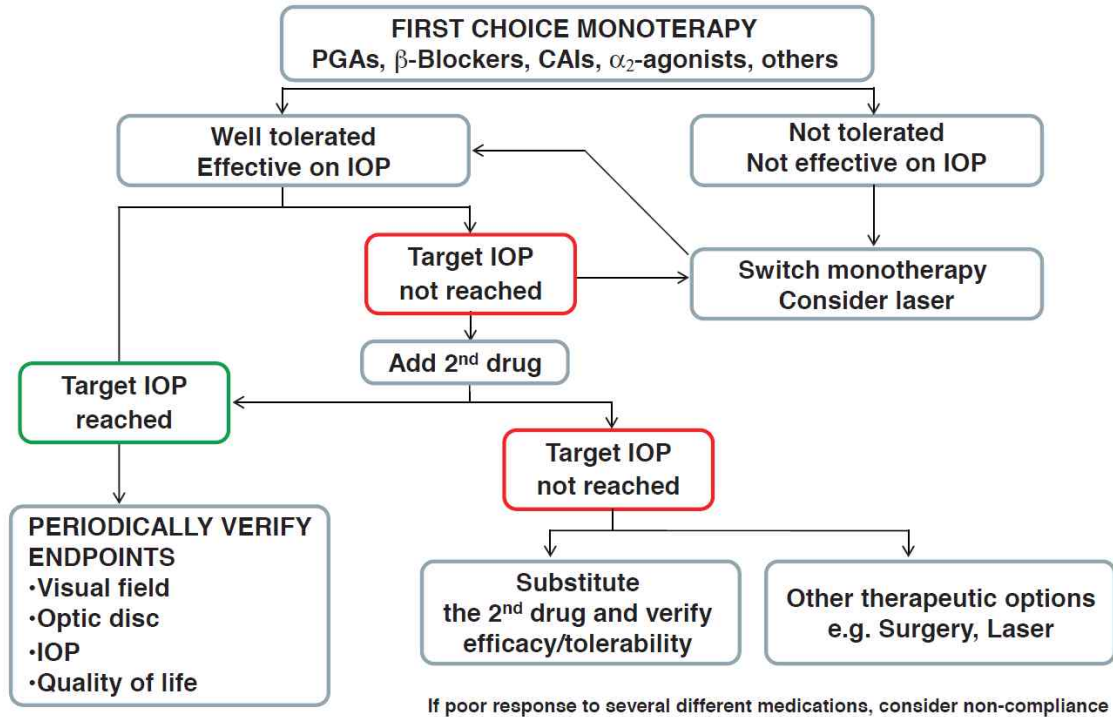
1.2. 기원 및 개발경위

- 일본 산텐제약에서 개발
- 일본에서 '녹내장, 고안압증' 효능효과로 2018년 9월 21일에 일본허가를 득함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 2000년~2001년 일본 성인을 대상으로 실시된 역학 조사에 의하면 녹내장 유병률은 5.0%로 약 8할 (3.9%)은 POAG로 정의됨
- 한국의 경우 녹내장 환자가 2007년 대비 2014년에 2배로 증가됨 (36만 3천 194명→70만 6천 310명)
- 녹내장은 정상보다 높은 안압으로 인해 시신경이 손상되어 시야가 좁아지게 되는 질병을 의미하였지만, 최근에는 높은 안압 뿐만 아니라, 혈액 순환 장애 등 다양한 원인으로 인해 시신경이 손상되고 시야장애가 나타나는 진행성 시신경병증으로 설명하고 있음
- 녹내장 치료의 목적은 안압을 낮추어 시신경 손상과 시야가 떨어지는 것을 늦추는 것임
- 치료방법은 약물치료와 수술치료로 나뉘며, 녹내장 발생 원인과 심한 정도에 따라 달라짐. 보통 약물치료로 시작하며, 약물요법으로도 시신경손상 및 시야 감소를 막을 수 없는 경우 수술치료를 함. 반면 눈 안쪽의 구조에 문제가 생겨 안방수가 빠져나갈 수 있는 배출구가 막혀있는 녹내장이나 선천성 녹내장인 경우 수술이 주된 치료이며, 약물치료는 보조적인 역할을 하게 됨
- 목표안압: 시신경 손상이 심한 눈에서는 정상 또는 그 이하의 안압 (예: 13-15mmHg)을 목표안압범위로 정함, 그러나 시신경 손상이 가벼운 경우 안압을 15-20% 감소시켜 보다 생리적인 정상안압을 가져올 수 있도록 하여야 함 (출처: 한국녹내장학회)
- 초기 녹내장 환자의 경우 21mmHg 미만으로 약 20% 감소정도를 목표 안압강하를 설정하고, 중등도 녹내장의 경우 18mmHg 미만으로 약 30% 감소를 목표로 설정(EGS 4th ed)
- Barbados Eye study에 따르면 녹내장 환자 중 43%는 기저 안압이 21mmHg 환자였으며, 1mmHg의 안압이 증가할 때 마다 개방각 녹내장의 위험이 12% 씩 증가한다고 알려짐. 안압이 17mmHg 미만의 개방각 녹내장 발생율은 1.8% 이나, 안압이 25mmHg 초과인 환자의 발생율은 22.3%에 달함
- 약물치료제

안방수 생성 억제: 베타차단제, 알파-2 효능제, 탄산탈수효소억제제
 안방수 배출 증가: 프로스타글란딘 유도제, 필로카르핀



1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

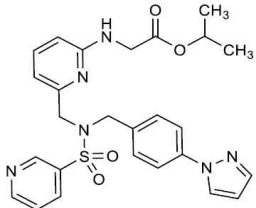
- 본제는 현재 일본에서만 판매 중이며 2018년 11월 일본에서 발매된 이후 안전성에 관한 규제 조치는 이루어지지 않음
- 임상시험에서 가장 많이 보고된 이상사례는 결막충혈(22.8%)로 나타남

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 민원이력 사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
오미데네 파그 이소프로필 (Omidenepag Isopropyl)	Glycine, N-[6-[[[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]methyl](3-pyridinylsulfonyl)amino]methyl]-2-pyridinyl]-,1-methylethyl ester	$C_{26}H_{28}N_6O_4S$ MW : 520.61	

2.1.2 원료의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i> </p>

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 폴리옥실35피마자유, 농글리세린, 시트르산나트륨수화물, 시트르산수화물, 벤잘코늄염화물, 에데트산나트륨수화물, 수산화나트륨, 묽은염산, 정제수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input checked="" type="checkbox"/> 기타(삼투압비)) <input type="checkbox"/> 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>
<p> 제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 (보존제시험) <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p>

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C /60%RH	LDPE 백 (2차 : 알루미늄 파우치)	기준에 적합함
가속시험	40°C /75%RH	LDPE 파우치 (2차 : 알루미늄 파우치)	

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5°C	1차포장(LDPE병, LLDPE마개, PP뚜껑) 2차포장(카톤박스)	기준에 적합함
가속	25°C /40%RH이하	1차포장(LDPE병, LLDPE마개, PP뚜껑) 2차포장(카톤박스)	

- 가혹시험: 제출(온습도, 광)

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	study #	종 계통	투여방법 ^{주1}	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	비고 ^{주2)}
단회투여 독성시험	469Ff050	시노볼구스원숭이	점안	단회	0.1%	No	경도의 결막충혈 6시간 후 회복	
	529Ff030	랫트	피하	단회	0.4, 1.3, 4mg/kg	No	사망 미관찰 모든 군에서 1~5h 동안 무른변 관찰	
반복투여 독성시험	112201 112203	랫트	피하	4주	0.01, 0.02, 0.04mg/kg/d	Yes	사망 미관찰 0.02mg/kg 초과용량에서 간세포 해염색질증가 및 신장 근위세뇨관 상피 호산성 물질 축적	NOAEL 0.02mg/kg/일
	B-7645	랫트	피하	13주	0.003, 0.01, 0.03mg/kg/d	Yes	유의한 전신 독성 미관찰	NOAEL 0.03mg/kg
	B-774	랫트	피하	26주	0.003, 0.01, 0.03mg/kg/d	Yes	유의한 전신 독성 미관찰	NOAEL 0.03mg/kg
	SBL102-212	원숭이	점안	13주	0.003%, 0.01%, 0.03% QD or BID	Yes	축동 및 각막두께 증가	NOAEL 0.03% BID(12µg/bkg/d)
	B-7689	원숭이	점안	39주	0.003%, 0.01% QD	Yes	축동 및 각막두께 증가	NOAEL 0.01% QD(1µg/kg/d)

유전독성 시험	복귀돌연변이	SBL102-224	-	-	-	-S:39.1~5000µg/plate +S:156~5000µg/plate	Yes	-/+ S 음성	
	염색체 이상	SBL102-225	마우스 림포마TK	-	-	-	Yes	-S: 양성(단기간) 불명확(연속, 400µg/mL 초과)	400µg/mL은 임상노출의 20~55배 해당
	소핵	SBL102-226	랫트	SC	-	0.4, 1.3, 4mg/kg/일 1일 2회	Yes	음성	
생식. 발생 독성시험	Seg I	SBL102-333	랫트	SC	-	0.01, 0.1, 1mg/kg/day 자성: 교배 2주전부터 투입신 6일까지 음성: 교배 4주~부검시까지	Yes	생식기능, 초기 배아 발달 영향 미관찰	수태능, 초기배아에 대한 NOAEL 1mg/kg/d
	Seg II	SBL102-295	랫트	SC	-	0.01, 0.1, 1.0mg/kg/d (임신 6~17d)	Yes	유의상 변화 미관찰	모체 및 태아 NOAEL 1mg/kg/d
	Seg II	SBL102-294	토끼	SC	-	0.008, 0.08, 0.8mg/kg/d (임신 6~18d)	Yes	0.8mg/kg 군에서 모체 홍채 증혈 및 높은 수치의 배태자 치사 및 착상 후 소실 낮은 수치의 태아 생존율 0.08mg/kg 이하에는 미관찰	모체 및 태아 NOAEL 0.08mg/kg/d
	Seg III	-	랫트	SC	-	0.01, 0.1, 1mg/kg/d (임신 6d~출산후 20d)	Yes	-	NOAEL 1mg/kg/d
기타독성 (광독성 초기평가)									

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 전신 투여(SC) 랫트 0.4, 1.3, 4mg/kg 용량에서 치사 미관찰. 경증의 연변이 투여 1~5시간 후 관찰
- 점안 투여 원숭이 0.1% 점안액 결막충혈 관찰. 6시간 후 회복.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 랫트에 전신 투여(SC)경로에서는 간, 신장의 무게 증가, 색소 침착, 신장 호산구 물질 축적 등의 경미한 소견이 관찰되었음
- 원숭이에 점안 투여 시에는 축동경향, 경미한 각막 두께가 용량 의존적으로 발생(4주 회복기 동안 회복). 각막 내피 세포 밀도 변화/병리조직검사 변화 미관찰

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 복귀돌연변이시험 음성, 염색체이상시험 -S9에서 양성 및 소핵시험에서 음성 관찰
마우스 림포마 TK 시험에서 음성 최고 농도 (연속 처리 400µg/mL, 단시간처리 1,100µg/mL)은 인체 농도 0.002%(20µg/mL) 보다 각각 20배~55배 높은 농도

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 2중(랫트, 토끼)에서 배태자 발생(Seg II)시험 수행
- 랫트에서는 유의한 변화 미관찰
- 토끼 모체에서는 홍채 충혈이 산발적으로 관찰, 0.8mg/kg에서는 높은 수치의 배태자 치사 및 착상 후 소실, 낮은 수치의 태자 생존이 관찰되었음. 최기형성은 관찰되지 않았음
- 토끼 NOAEL의 0.08mg/kg 의 Cmax는 6.9ng/mL, AUC0-8h는 25.5 ng·h/mL이었음. 시판 후 환경에서 예상용량(0.002% in 30µL 양안 QD)에서의 Cmax 및 AUC는 28.3 pg/mL 및 17.9 pg·h/mL로 상정되어 토끼의 NOAEL의 노출은 인체 임상 노출량의 Cmax 기준으로 245배, AUC 기준으로 1,425배 높았음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 면제 사유 제출

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 광독성 잠재성 평가
UV-VIS에서 흡수 스펙트럼 측정 시 물 흡광계수 최대값이 모약물, 대사체에서 1000L/mol·cm를 초과하였으나, 비임상·임상시험에서 광독성의 소견은 거의 보고되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전신 투여경로(피하)로 랫트에 4주간 반복투여 시 고용량(0.04mg/kg)에서 간, 신장에서 조직학적 변화가 관찰되었으나, 그 미만의 용량(0.03mg/kg)으로 13주, 26주 반복투여 시 해당 변화를 포함한 독성학적 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 인체 임상 용량 투여량 대비 노출 마진은 넓은 것으로 판단
- 원숭이에 고농도(0.01%) 점안 투여 시 각막두께 증가, 축동이 관찰되었으나, 독성학적 의미는 없었음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 오미테네파그이소프로필은 오미테네파그의 전구약물임. 오미테네파그이소프로필은 점안 후 각막에 존재하는 에스테라제에 의해 신속하게 활성물질인 오미테네파그로 가수분해됨
- 오미테네파그는 비(非)프로스타글란딘 골격을 갖는 선택적 EP2 수용체 작용제임

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적	
(1) 수용체 친화성, in vitro						
프로스타노이드 수용체 친화력	인체 재조합 수용체 강제 발현 1321N1 세포, CHEM-1 세포 및 HEK-293세포	in vitro	-		Ki 값(nM)	
					오미테네파그	오미테네파그 이소프로필
					DP1	>6,800

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적																					
					<table border="1"> <tr><td>DP2*</td><td>>10,000</td><td>>10,000</td></tr> <tr><td>EP1</td><td>>10,000</td><td>1,700</td></tr> <tr><td>EP2</td><td>3.6</td><td>>4,600</td></tr> <tr><td>EP3</td><td>>10,000</td><td>>10,000</td></tr> <tr><td>EP4</td><td>>10,000</td><td>>10,000</td></tr> <tr><td>FP</td><td>>10,000</td><td>>4,500</td></tr> <tr><td>IP</td><td>>10,000</td><td>>10,000</td></tr> </table>	DP2*	>10,000	>10,000	EP1	>10,000	1,700	EP2	3.6	>4,600	EP3	>10,000	>10,000	EP4	>10,000	>10,000	FP	>10,000	>4,500	IP	>10,000	>10,000
DP2*	>10,000	>10,000																								
EP1	>10,000	1,700																								
EP2	3.6	>4,600																								
EP3	>10,000	>10,000																								
EP4	>10,000	>10,000																								
FP	>10,000	>4,500																								
IP	>10,000	>10,000																								
	인체 재조합 수용체 강제 발현 CHO 세포 및 HEK-293세포	in vitro	-		<table border="1"> <tr> <th rowspan="2">수용체</th> <th colspan="2">EC₅₀값(nM)</th> </tr> <tr> <th>오미테네파그</th> <th>오미테네파그 이소프로필</th> </tr> <tr><td>EP1</td><td>-</td><td>>10,000</td></tr> <tr><td>EP2</td><td>8.3</td><td>>10,000</td></tr> <tr><td>EP4</td><td>>10,000</td><td>-</td></tr> <tr><td>FP</td><td>-</td><td>>10,000</td></tr> </table>	수용체	EC ₅₀ 값(nM)		오미테네파그	오미테네파그 이소프로필	EP1	-	>10,000	EP2	8.3	>10,000	EP4	>10,000	-	FP	-	>10,000				
수용체	EC ₅₀ 값(nM)																									
	오미테네파그	오미테네파그 이소프로필																								
EP1	-	>10,000																								
EP2	8.3	>10,000																								
EP4	>10,000	-																								
FP	-	>10,000																								
각종 수용체 등에 대한 친화성 검토	각종 수용체 등을 발현시킨 조직 및 세포 등 (114종의 수용체, 7종의 이온 채널, 6종의 수송체)	in vitro	-		각종 수용체 등과 그것들에 대응하는 방사성 리간드와의 결합에 대해 오미테네파그가 50% 이상을 나타낸 것은 EP2, EP4 수용체이며, 결합율은 각각 94.66%, 66.04%이었으며, 그 밖의 결합율은 모두 50% 미만이었음																					
(2) in vivo 안압 강하 작용																										
안압	정상 안압 원숭이	게잡이 원숭이, 점안	7일, QD	0.0001%, 0.001%, 0.01% 양성대조(잘라탄) in 20μL	<p>용량 의존적으로 IOP 낮춤 0.01% 및 0.001%에서 라타노프로스트 0.005% QD보다 IOP 강하효과가 더 컸음</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>용매</th> <th>0.0001 %</th> <th>0.001 %</th> <th>0.01%</th> <th>잘라탄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>최대 IOP 감소 (mmHg)</td> <td>0.8±0.2</td> <td>2.4±0.6</td> <td>7.6±1.7</td> <td>13±1.2</td> <td>2.5±0.4</td> </tr> </tbody> </table>		용매	0.0001 %	0.001 %	0.01%	잘라탄	최대 IOP 감소 (mmHg)	0.8±0.2	2.4±0.6	7.6±1.7	13±1.2	2.5±0.4									
		용매	0.0001 %	0.001 %	0.01%	잘라탄																				
최대 IOP 감소 (mmHg)	0.8±0.2	2.4±0.6	7.6±1.7	13±1.2	2.5±0.4																					
레이저 유도 고안압 원숭이 모델	게잡이 원숭이, 점안	단회	0, 0.01% 양성대조: 라타노프로스트	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>용매</th> <th>DE-117 0.01%</th> <th>라타노프로스트</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>최대 IOP 감소 (mmHg)</td> <td>2.4±0.9</td> <td>19.9±3.0</td> <td>9.7±1.8</td> </tr> </tbody> </table>		용매	DE-117 0.01%	라타노프로스트	최대 IOP 감소 (mmHg)	2.4±0.9	19.9±3.0	9.7±1.8														
	용매	DE-117 0.01%	라타노프로스트																							
최대 IOP 감소 (mmHg)	2.4±0.9	19.9±3.0	9.7±1.8																							

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적																
방수	정상안압 계잡이 원숭이	계잡이 원숭이, 점안	7일 QD	0.002%	<p>• 방수의 유량에는 변화가 없었고, 방수 유출률과 포도막·공막 유출량이 유의하게 증대했다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>기재</th> <th>0.002% DE-117</th> <th>증가율</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>방수 유량 (μ L/min)</td> <td>2.928±0.257</td> <td>3.031±0.182</td> <td>3.5% p=0.728</td> </tr> <tr> <td>방수 유출률 (μ L/min/mmHg)</td> <td>0.105±0.026</td> <td>0.179±0.039</td> <td>71.2% p=0.028</td> </tr> <tr> <td>포도막 공막 유출량 (μ L/min)</td> <td>1.066±0.495</td> <td>2.944±0.550</td> <td>176.2% p=0.033</td> </tr> </tbody> </table>		기재	0.002% DE-117	증가율	방수 유량 (μ L/min)	2.928±0.257	3.031±0.182	3.5% p=0.728	방수 유출률 (μ L/min/mmHg)	0.105±0.026	0.179±0.039	71.2% p=0.028	포도막 공막 유출량 (μ L/min)	1.066±0.495	2.944±0.550	176.2% p=0.033
	기재	0.002% DE-117	증가율																		
방수 유량 (μ L/min)	2.928±0.257	3.031±0.182	3.5% p=0.728																		
방수 유출률 (μ L/min/mmHg)	0.105±0.026	0.179±0.039	71.2% p=0.028																		
포도막 공막 유출량 (μ L/min)	1.066±0.495	2.944±0.550	176.2% p=0.033																		

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

시험항목	동물종, 계통, 압수, 군당수	적용경로	투여량	시험결과
일반증상 중추신경계	계잡이 원숭이 (♂/♀)	점안	0.003%, 0.01%, 0.03% 1일 1회, 0.03% 1일 2회	- 일반증상, 행동 및 자발운동에 대한 작용이 없었음
호흡기계	비글견	흡입	0.0369~2.60mg/kg (오미테제파그)	- 모든 용량에서 호흡기계 영향은 관찰되지 않았음 - 1.02, 2.6mg/kg에서 심박수 증가, PR 간격 단축, 혈압 저하, QTc 지연 관찰 - 0.268mg/kg 미관찰
심혈관계	계잡이 원숭이	점안	0.003%, 0.01%, 0.03% 1일 1회, 0.03% 1일 2회	- 혈압수, 심전도 영향 없음
	hERG 발현 CHO 세포	in vitro	최대 10μM	- 이온채널에 대한 영향 미관찰

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
 - in vitro에서 오미데네파크는 EP2 수용체에 특이적으로 작용하는 것으로 관찰(EC50 8.3nM)되었으며, 모약물인 오미데네파그이소프로필은 활성이 없음
 - 정상 안압 및 고안압 동물 모델에서도 농도 의존적인 안압 강하 효과가 신속히 관찰
 - 기전 연구에서 방수 유출량 및 포도막 공막 유출량이 높아 안압 강하의 효과가 방수유출에 의한 것으로 판단
- 안전성약리시험
 - 비굴전에서 1.02mg/kg 이상 용량에서 심박수 증가, PR 간격 단축, 혈압 저하, QTc 지연이 관찰되었으나 인체 투여 용량인 양안 0.002% 1일 1회 점안 시 노출과 무독성량인 0.268mg/kg과 비교 시 약 2,300~2,900배의 마진 존재
 - 이외 중추, 호흡계 영향은 관찰되지 않았음
- ADME
 - 원숭이 점안 시 주로 전안부인 각막, 결막, 섬유주에서 주로 이행되었고, 전신 순환혈에서는 2~4hr 이내 정량한계 미만에 도달
 - 체내에서는 모약물 에스터라제(CES1)에 의해 신속히 분해되어 주로 오미데네파그로 존재하며, CYP3A4가 대사에 관여
 - 랫트 점안 투여 시 주로 대변으로 배설(83%, 방사능 표지)되었고, 소변 배설은 미미함(4%)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수함
- 일본 허가당시 제출자료 증명서 제출(CTD 1.9)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 임상시험 8건
 - 제1상시험(01171502): 7일간 1일 1회건강인(아시아, 백인) 0.0025% 반복 투여
 - 제2/3상시험(01171503)
 - 제3상시험(01171504, 01171505)): 라타노프로스트와의 비열등성
 - 제3상시험(01171506): 라타노프로스트에서 전환
 - 제1/2상시험(33-001): 4주간
 - 전기 제2상시험(33-002)
 - 후기 제2상시험(33-003)

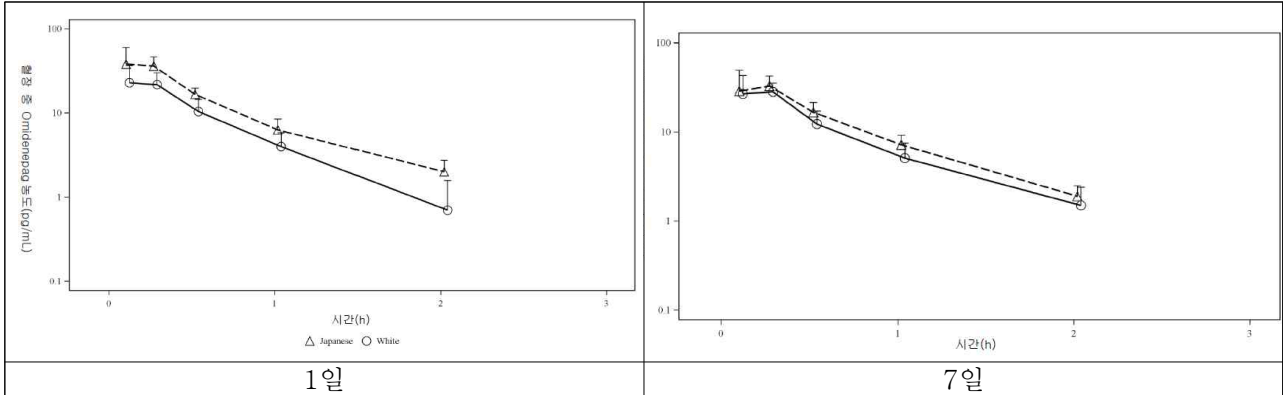
6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 실시하지 않음 (제형 특성으로 인함)

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단 계	시험 번호	시험 목적	디자 인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	결과																																								
임상약리시험																																															
1 상	011 715 02	건강 성인 남성 대상 0.002 5% DE-1 17안 전성, 약동 학	약동 학 단일 용량, 반복 투여	건강한 성인 (아시아 인 7명, 백인 7 명)	0.0025% DE-117 회 1방울, 1 일 1회	7 일 간	<p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 각각 7명 중 아시아인 1명, 백인 3명에서 이상반응이 관찰(모두 인과관계 있음으로 판단) - 아시아인: 결막충혈, ALT증가, AST증가 각1건 - 백인: 결막충혈, 눈부심 각 2건 - 모두 경증으로 판단 - 안과검사 소견, 활력징후, 심전도 평가에서 유의한 변화는 미관찰 <p><약력학></p> <ul style="list-style-type: none"> - 안압 감소는 투여 2시간 이후부터 나타났으며 3일째 정상 상태에 도달 <p><약동학></p> <ul style="list-style-type: none"> - 오미테네파그를 분석대상으로 설정 - 아시아인, 백인간의 약동학적 양상은 유사 - 점안은 빠르게 소실되어 2시간~4시간 사이에 정량한계(<1pg/mL)미만으로 소실 - 1일과 7일째 시점의 약동학적 양상은 유사하여 축적은 미관찰 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>아시아인 (n=7)</th> <th>백인 (n=7)</th> <th>합계 (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>모약물</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C_{max}(pg/mL) D1</td> <td>41.5±20.1</td> <td>27.2±10.2</td> <td>34.4±17.0</td> </tr> <tr> <td>C_{max}(pg/mL) D7</td> <td>37.5±15.5</td> <td>33.3±11.8</td> <td>35.4±13.4</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-8h}(pg·h/ mL) D1</td> <td>26.1±5.7</td> <td>15.3±4.67</td> <td>20.7±7.51</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-8h}(pg·h/ mL) D7</td> <td>25.01±6.6</td> <td>19.8±4.83</td> <td>22.41±6.18</td> </tr> <tr> <td>T_{max}(h) D1</td> <td>0.15±0.09</td> <td>0.18±0.09</td> <td>0.17±0.09</td> </tr> <tr> <td>T_{max}(h) D7</td> <td>0.20±0.08</td> <td>0.18±0.09</td> <td>0.19±0.08</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2}(h) D1</td> <td>0.49±0.10</td> <td>0.39±0.16</td> <td>0.45±0.13</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2}(h) D7</td> <td>0.49±0.07</td> <td>0.53±0.09</td> <td>0.51±0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>검토의견</p> <ul style="list-style-type: none"> - 점안 시 내약성은 양호한 수준 - 아시아인, 백인간의 약동학은 유사 - 점안 시 신속히 전신 흡수 후 빠르게 소실 - 축적양상 미관찰 		아시아인 (n=7)	백인 (n=7)	합계 (n=14)	모약물				C _{max} (pg/mL) D1	41.5±20.1	27.2±10.2	34.4±17.0	C _{max} (pg/mL) D7	37.5±15.5	33.3±11.8	35.4±13.4	AUC _{0-8h} (pg·h/ mL) D1	26.1±5.7	15.3±4.67	20.7±7.51	AUC _{0-8h} (pg·h/ mL) D7	25.01±6.6	19.8±4.83	22.41±6.18	T _{max} (h) D1	0.15±0.09	0.18±0.09	0.17±0.09	T _{max} (h) D7	0.20±0.08	0.18±0.09	0.19±0.08	t _{1/2} (h) D1	0.49±0.10	0.39±0.16	0.45±0.13	t _{1/2} (h) D7	0.49±0.07	0.53±0.09	0.51±0.08
	아시아인 (n=7)	백인 (n=7)	합계 (n=14)																																												
모약물																																															
C _{max} (pg/mL) D1	41.5±20.1	27.2±10.2	34.4±17.0																																												
C _{max} (pg/mL) D7	37.5±15.5	33.3±11.8	35.4±13.4																																												
AUC _{0-8h} (pg·h/ mL) D1	26.1±5.7	15.3±4.67	20.7±7.51																																												
AUC _{0-8h} (pg·h/ mL) D7	25.01±6.6	19.8±4.83	22.41±6.18																																												
T _{max} (h) D1	0.15±0.09	0.18±0.09	0.17±0.09																																												
T _{max} (h) D7	0.20±0.08	0.18±0.09	0.19±0.08																																												
t _{1/2} (h) D1	0.49±0.10	0.39±0.16	0.45±0.13																																												
t _{1/2} (h) D7	0.49±0.07	0.53±0.09	0.51±0.08																																												

* 점안 투여 시 오미데네파그의 혈중농도 프로파일



-검토의견: 효력시험에서 관찰된 EP2 결합 EC50 값인 8.3nM(약 4ng/mL) 대비 인체 점안 시 Cmax 40pg/mL와 비교시 약 100배 더 낮게 관찰되어 전신에서의 EP2에 의한 반응은 미미할 것으로 판단

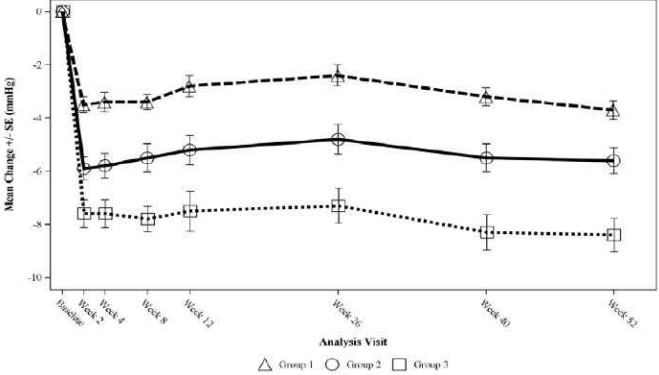
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과																								
2/3상	01171503 STEP1	다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 용량 반응	원발각 녹내장 또는 고안압증 환자 최소 한쪽 안압이 22mmHg 이상 63명	- DE-117 0.002% - DE-117 0.0025% - 위약 1회 1방울, 1일 1회 점안 (21시 양안 투여)	4주	<p><유효성></p> <p>·1차 평가변수: 4주 시점 베이스라인 대비 평균 일중 안압 변화량 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>일중 안압 (mmHg)</th> <th>위약군 n=19</th> <th>0.002% n=22</th> <th>0.0025% n=22</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>베이스라인</td> <td>23.41±0.72</td> <td>23.82±1.42</td> <td>23.66±1.40</td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>21.12±2.13</td> <td>18.66±3.37</td> <td>18.65±2.68</td> </tr> <tr> <td>변화량△</td> <td>-2.30±1.94</td> <td>-5.16±2.85</td> <td>-4.93±3.05</td> </tr> <tr> <td>Week 4/LOCF</td> <td>21.35±2.30</td> <td>18.66±3.37</td> <td>18.84±2.76</td> </tr> <tr> <td>변화량△</td> <td>-2.06±2.15</td> <td>-5.16±2.85</td> <td>-4.82±3.02</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 위약대비 변화량은 week1부터 week4까지 두 용량군 모두 통계적으로 유의</p> <p>· 4주 시점 일중 안압 하강률의 중례 비율(≥20%, ≥25%, ≥30% 반응자 비율) - 반응자 비율은 위약대비 0.002% 투약군에서 통계적으로 유의</p> <p><안전성></p> <p>- 이상반응: 위약군 10.5%(2/19명), 0.002%군 40.9%(9/22명), 0.0025%군 45.5%(10/22명)으로 나타남. 5% 이상의 이상반응은 0.002%군에서 결막충혈 22.7%, 각막비후 9.1%, 인두염 9.1%, 0.0025%군에서 결막충혈 27.3%, 각막비후 13.6%로 나타남</p> <p>- 약물이상반응: 위약군 0%, 0.002%군 36.4%(8/22명), 0.0025%군 40.9%(9/22명)으로 관찰</p>	일중 안압 (mmHg)	위약군 n=19	0.002% n=22	0.0025% n=22	베이스라인	23.41±0.72	23.82±1.42	23.66±1.40	Week 4	21.12±2.13	18.66±3.37	18.65±2.68	변화량△	-2.30±1.94	-5.16±2.85	-4.93±3.05	Week 4/LOCF	21.35±2.30	18.66±3.37	18.84±2.76	변화량△	-2.06±2.15	-5.16±2.85	-4.82±3.02
일중 안압 (mmHg)	위약군 n=19	0.002% n=22	0.0025% n=22																											
베이스라인	23.41±0.72	23.82±1.42	23.66±1.40																											
Week 4	21.12±2.13	18.66±3.37	18.65±2.68																											
변화량△	-2.30±1.94	-5.16±2.85	-4.93±3.05																											
Week 4/LOCF	21.35±2.30	18.66±3.37	18.84±2.76																											
변화량△	-2.06±2.15	-5.16±2.85	-4.82±3.02																											

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과															
						<ul style="list-style-type: none"> - 중대한 이상반응은 미관찰. 0.002% 군에서 나타난 중등증의 인플루엔자를 제외하고는 모두 경증이었으며 투여 중 또는 종료 후 빠르게 회복 - 이상반응으로 인한 의약품 투여 중단사례는 0.0025% 1명으로 안압상승(34mmHg 초과)으로 중단함 - 중심각막두께 증가가 시험군에 높게 관찰됨 4주 시점 중심각막두께 변화량: 위약군 6.0µm, 0.002% 15.5µm, 15.0µm <p>검토의견: 2개 농도 모두 위약 대비 우수한 안압하강 작용이 확인되었고, 반응자 비율 등 유효성이 0.002%가 더 우수한 것으로 판단되어 적정농도는 0.002%로 판단</p>															
	011715 03 STEP2	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 비열 등	원발각 녹내 장 또는 고안 압증 환자 최소 한쪽 안 압이 22mmHg 이상 189명	DE-117 0.002% 라타노프로스트 0.005% 1회 1방울, 1일 1회 점안 (21시 양안 투 여)	4주	<p><유효성> ·1차 평가변수: 4주 시점 베이스라인 대비 평균 일중 안압 변화량 (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>일중 안압 (mmHg)</th> <th>DE-117 0.002% n=94</th> <th>라타노프로스트 0.005% n=95</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>베이스라인</td> <td>23.78±1.73</td> <td>23.40±1.51</td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>17.81±2.41</td> <td>16.96±2.24</td> </tr> <tr> <td>변화량△</td> <td>-5.96±2.45</td> <td>-6.45±2.01</td> </tr> <tr> <td>Week 4/LOCF 변화량△</td> <td>17.75±2.39 -6.03±2.45</td> <td>16.91±2.27 -6.49±2.03</td> </tr> </tbody> </table> <p>week 4 일중 안압 변화량에 대한 군간 차이: 0.63±0.32 95% 신뢰구간: 0.01~1.26mmHg (비열등성상한한계 1.5mmHg)</p> <ul style="list-style-type: none"> - week1부터 week4까지 두 군 안압변화량은 유사함 - 반응자 비율은 라타노프로스트가 우세한 양상으로 나타났으나, 통계적 유의성은 없었음 <p><안전성> - 이상반응: DE-117군 48.9%(46/94명), 라타노프로스트군 27.1%(26/96명)으로 나타남. 5% 이상의 이상반응은 DE-117군에서 결막충혈 24.5%, 각막비후 11.7%, 라타노프로스트군 결막충혈 10.4%(10/96명), 점상각막염 7.3%(7/96명)으로 나타남</p> <ul style="list-style-type: none"> - 약물이상반응: DE-117군 39.4%(37/94명), 라타노프로스트군 18.8%(18/96명)으로 관찰 - 중대한 이상반응은 미관찰. 중등증의 이상반응은 총 5건이 발생하였고 DE117군에서 결막충혈, 아데노바이러스결막염, 라타노프로스트군에서 결막충혈, 눈통증, 바이러스성장염이 각 1건씩 발생하였다. 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. - 이상반응으로 인한 의약품 투여 중단사례는 4명으로 DE-117군 아데노바이러스결막염 2명, 라타노프로스트군에서 아데노바이러스결막염 1명, 두근거림 1명으로 모두 인과관계 없음으로 판단하였고, 모두 회복되었음 - 중심각막두께 증가가 라타노프로스트군 대비 DE-117군에서 높게 관찰됨 4주 시점 중심각막두께 변화량: DE-117군 15.1µm, 라타노프로스트군 1.9µm 	일중 안압 (mmHg)	DE-117 0.002% n=94	라타노프로스트 0.005% n=95	베이스라인	23.78±1.73	23.40±1.51	Week 4	17.81±2.41	16.96±2.24	변화량△	-5.96±2.45	-6.45±2.01	Week 4/LOCF 변화량△	17.75±2.39 -6.03±2.45	16.91±2.27 -6.49±2.03
일중 안압 (mmHg)	DE-117 0.002% n=94	라타노프로스트 0.005% n=95																			
베이스라인	23.78±1.73	23.40±1.51																			
Week 4	17.81±2.41	16.96±2.24																			
변화량△	-5.96±2.45	-6.45±2.01																			
Week 4/LOCF 변화량△	17.75±2.39 -6.03±2.45	16.91±2.27 -6.49±2.03																			

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과																		
						검토의견: 이상반응의 발현은 시험군이 더 자주 발생하였으나 대부분 경증으로 내약성은 양호																		
	<p>① 시험대상자 수 산정:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stage1의 평균 일중 안압의 투여 4주 시 베이스라인부터의 변화량에서, 0.002%군의 표준편차는 약 2.85mmHg, 3군을 병합한 경우의 표준편차는 약 2.60mmHg이었다. 보다 큰 표준편차인 2.85mmHg에 근거해 필요 증례수를 설정 - 표준편차 2.9mmHg, 유의 수준 양측 0.05, 검출력 90%, 비열등성 한계 1.5mmHg 하에서의 필요 증례수는 1군 80례 가 된다. 탈락률 약 10%로 가정해 180명(각 군: 90명)로 설정 																							
3상	01171505 PEONY study	무작위 배정, 관찰자 맹검, 활성대조, 평행설계, 다기관	개방각 녹내장 또는 고안압증 환자 369명	DE-117 0.002% latanoprost 0.005%	3개월	<p><유효성></p> <p>·1차 평가변수: 3개월 시점 베이스라인 대비 평균 일중 안압 변화량(FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>일중 안압 (mmHg)</th> <th>DE-117 0.002% n=184</th> <th>라타노프로스트 0.005% n=185</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>베이스라인</td> <td>24.57±2.29</td> <td>24.50±2.06</td> </tr> <tr> <td>Month 3</td> <td>17.36±3.24</td> <td>16.66±3.03</td> </tr> <tr> <td>변화량△</td> <td>-7.28±3.13</td> <td>-7.90±3.07</td> </tr> <tr> <td>Month 3/LOCF</td> <td>17.30±3.22</td> <td>16.75±3.04</td> </tr> <tr> <td>변화량△</td> <td>-7.28±3.11</td> <td>-7.76±3.09</td> </tr> </tbody> </table> <p>3개월 일중 안압 변화량에 대한 군간 차이: 0.64±0.31 95% 신뢰구간: 0.04~1.24mmHg (비열등성상한한계 1.5mmHg)</p> <p>- week1부터 week12까지 두 군 안압변화량은 유사함</p> <p>·2차 평가변수:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 각 시점(9:00, 13:00, 17:00)의 8일, 43일 91일 시점의 평균 안압 2) 8일 시점 평균 일중 안압 <p>- 8일 시점에서도 비열등성 마진내로 관찰됨</p> <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> - 중대한 이상반응은 4건이 보고되었으나, 인과성은 배제되었음 - 이상반응은 DE-117군 40%(74/185), 라타노프로스트군은 29.7%(55/185)건이 보고되었음. - 결막충혈이 가장 많이 보고되었으며, DE-117군은 11.9%, 라타노프로스트군은 5.4%로 관찰되었음. 	일중 안압 (mmHg)	DE-117 0.002% n=184	라타노프로스트 0.005% n=185	베이스라인	24.57±2.29	24.50±2.06	Month 3	17.36±3.24	16.66±3.03	변화량△	-7.28±3.13	-7.90±3.07	Month 3/LOCF	17.30±3.22	16.75±3.04	변화량△	-7.28±3.11	-7.76±3.09
일중 안압 (mmHg)	DE-117 0.002% n=184	라타노프로스트 0.005% n=185																						
베이스라인	24.57±2.29	24.50±2.06																						
Month 3	17.36±3.24	16.66±3.03																						
변화량△	-7.28±3.13	-7.90±3.07																						
Month 3/LOCF	17.30±3.22	16.75±3.04																						
변화량△	-7.28±3.11	-7.76±3.09																						
1. 선정기준: 18세 이상, 개방각녹내장 또는 고안압증 환자, 일내 3 시점 안압(9:00, 13:00, 17:00)이 22mmHg 이상 또는 34 mmHg 이하																								
3상	01171504	단일군, 공개, 장기안전성	원발개방각 녹내장, 비늘 녹내장, 색소녹내장 또는 고안압증 환자 125명	DE-117 0.002% 1일 1회 점안 그룹1: 일중 안압 16~22mmHg (DE-117단독)	52주	<p><유효성></p> <p>·1차 평가변수: 일중 안압 변화량(FAS)</p> <p>검토의견: 세그룹 모두 초기 시점의 안압 감소 효과가 52주까지 유지 되는 경향. 안압 감소 효과는 베이스라인 안압이 낮은 군대비 높은 군의 효과가 높았고, 베타 차단제 병용 군은 안압 감소효과가 더 컸음</p> <p><안전성></p> <p>- 이상반응: 전체 81.6%(102/125명), 그룹1 79.2%(38/48명),</p>																		

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과
			안압 16mmHg 이상	<p>그룹2: 일중 안압 22~34mmHg (DE-117단독)</p> <p>그룹3: 일중 안압 22~34mmHg (DE-117+ 티몰롤병용)</p>		 <p>△ Group 1 ○ Group 2 □ Group 3</p> <p>그룹2 73.0%(27/37명), 그룹3 92.5%(37/40명)으로 나타남. 가장 높은 빈도의 이상반응은 결막충혈로 전체 27.2%(34/125명), 그룹1 16.7%(8/48명), 그룹2 21.6%(8/37명), 그룹3 45%(18/40명)으로 나타남. 그외 빈도가 높은 이상반응은 바이러스성 상기도 감염으로 전체 17.6%(22/125명), 그룹1 14.6%(7/48명), 그룹2 24.3%(9/37명), 그룹3 15.0%(6/40명)으로 나타남. 황반부종 전체 12.8%, 그룹1 16.7%, 그룹2 5.4%, 그룹3 15.0%(6/40명)으로 나타남. 각막비후 전체 4.0%, 그룹1 0%, 그룹2 5.4%, 그룹3 7.5%(6/40명)으로 나타남. - 약물이상반응: 전체 48.0%(60/125명), 그룹1 41.7%(20/48명), 그룹2 35.1%(13/37명), 그룹3 67.5%(27/40명)으로 나타남. - 중대한 이상반응은 그룹1에서 단독, 서혜부탈장, 피부편평세포암종이 각 1건 관찰되었고, 그룹2에서 충수염 1건, 그룹3에서 유리체 유착 1건이 관찰되었으나, 약물과의 인과관계는 부정되었음 - 이상반응으로 인한 의약품 투여 중단사례는 그룹 8명(16.7%), 그룹2 1명(2.7%), 그룹3 7명(17.5%)이었음. 모두 경증 또는 중등중이었음, 황반부종(그룹1: 6명, 그룹2: 1명, 그룹3: 3명)이 가장 빈도가 높았고, 치료 후 회복되었음. 이들 증례 모두 안내렌즈 삽입안에서 발현 - 중요 리스크로 규정한 홍채염은 전체 2.4%(3/125명)에서 발현(그룹1 2명, 그룹3 1명) - 이상반응 최초 발현 시기는 1~89일 74명, 90~179일 10명, 180~269 11명, 270~359일 3명으로 관찰 - 중심각막두께 증가가 시험군에 높게 관찰됨 52주 시점 중심각막두께 변화량: 그룹1 17.2μm, 그룹2 18.5μm, 그룹3 10.7μm 50μm를 초과하는 증가를 보인 증례 그룹1 9명, 그룹2 6명, 그룹3 6명</p>
<p>1. 2개의 코호트로 나누어 진행</p> <p>① 코호트1: 일중 안압 16mmHg 이상 22mmHg 미만 →그룹 1에 배정(DE-117 단일 투여 21시)</p> <p>② 코호트2: 일중 안압 22mmHg 이상 34mmHg 미만 →그룹 2(DE-117 단일투여) 또는 그룹3(DE-117 21시 및 티몰롤점안액(1일 2회, 9시, 21시) 병용군)에 배정</p>						

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과																																													
*일중 안압: 9, 13, 17시 측정의 평균																																																			
3상	01171506	다기관, 공개, 단일군	원발각 녹내장 또는 고안압증 환자 0.005% 라타노프로스트를 8주간 점안 후 효과가 불충분한 환자 26명	- 도입기: 0.005% 라타노프로스트점안액 1회 1방울 (21시) - 치료기 DE-117 0.002% 점안액 1회 1방울 (21시)	도입기 8주, 치료기 4주	<p><유효성> 1차 평가변수: 4주 시점 베이스라인(Day 1) 대비 평균 일중 안압 변화량(FAS)</p> <p>- 베이스대비 변화량은 week1부터 week4까지 통계적으로 유의하였음</p> <p><안전성> - 이상반응: 치료기에 발현한 이상반응은 19.2%(5/26명) 그 중 인과관계가 있는 것으로 판단되 약물이상반응은 7.7%(2/26명) 으로 나타남 - 위약군 10.5%(2/19명), 0.002%군 40.9%(9/22명), 0.0025%군 45.5%(10/22명)으로 나타남. - 2명 이상 발현된 이상반응은 앞방세포 7.7%, 결막충혈 7.7%, 뇨 당 양성 7.7%로 모두 경증 - 4주 시점(치료기) 중심각막두께 변화량: 위약군 11.1µm</p>																																													
						<p>*도입기 종료 시 선정 기준(최소 한쪽 눈에서 아래 사항 모두 만족) - 휴약기 종료시점(visit 2)에서 라타노프로스트0.005% 을 8주 투여 후 전체 측정시점에서 안압이 22mmHg 이상 - 휴약기 종료시점(visit 2)대비 도입기 중간 방문시점(visit 3)에서 일내 모든 시점에서의 25% 이하의 감소 - 휴약기 종료시점(visit 2)대비 도입기 종료 방문시점(visit 4)에서 일내 모든 시점에서의 15% 이하의 감소</p>																																													
1/2상	33-001 (미국)	단계별 위약대조, 용량탐색, 무작위배정, 평가자 눈가림, 평균	양안 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자 (≥18세) 60명	양안 각 1방울 QD ① DE-117: 0.003% ② DE-117: 0.01% ③ DE-117: 0.03% ④ DE-117: 0.003%+ 타플로프로스트 ⑤ DE-117: 0.01%+ 타플로프로스트 ⑥ DE-117: 0.03%+ 타플로프로스트 ⑦ 타플로프로스트 ⑧ 위약	4주	<p><유효성 평가> ① 4주 투여 후 기간별 베이스라인 대비 일중 평균IOP 변화</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IOP 변화량</th> <th>위약군 (n=13)</th> <th>TAF (n=16)</th> <th>0.003% (n=15)</th> <th>0.01% (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1주</td> <td>-3.05±2.24</td> <td>-8.33±2.77</td> <td>-8.62±3.03</td> <td>-8.63±3.46</td> </tr> <tr> <td>2주</td> <td>-3.44±3.50</td> <td>-8.22±2.51</td> <td>-8.20±2.81</td> <td>-7.94±3.06</td> </tr> <tr> <td>4주</td> <td>-3.44±3.71</td> <td>-8.61±3.01</td> <td>-8.72±2.24</td> <td>-7.07±3.35</td> </tr> </tbody> </table> <p>② 4주 투여 후 일내 측정 시간에서 베이스라인 대비 IOP 변화</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IOP 변화량</th> <th>위약군 (n=13)</th> <th>TAF (n=16)</th> <th>0.003% (n=15)</th> <th>0.01% (n=14)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8:00</td> <td>-4.31±4.66</td> <td>-10.19±4.27</td> <td>-11.54±3.79</td> <td>-9.29±4.12</td> </tr> <tr> <td>10:00</td> <td>-3.12±4.15</td> <td>-8.13±3.14</td> <td>-7.89±3.05</td> <td>-7.93±3.83</td> </tr> <tr> <td>12:00</td> <td>-3.31±3.96</td> <td>-8.75±3.90</td> <td>-7.89±2.53</td> <td>-5.75±4.08</td> </tr> <tr> <td>16:00</td> <td>-3.04±3.80</td> <td>-7.38±3.10</td> <td>-7.57±1.93</td> <td>-5.32±3.52</td> </tr> </tbody> </table> <p><안전성 평가></p>	IOP 변화량	위약군 (n=13)	TAF (n=16)	0.003% (n=15)	0.01% (n=14)	1주	-3.05±2.24	-8.33±2.77	-8.62±3.03	-8.63±3.46	2주	-3.44±3.50	-8.22±2.51	-8.20±2.81	-7.94±3.06	4주	-3.44±3.71	-8.61±3.01	-8.72±2.24	-7.07±3.35	IOP 변화량	위약군 (n=13)	TAF (n=16)	0.003% (n=15)	0.01% (n=14)	8:00	-4.31±4.66	-10.19±4.27	-11.54±3.79	-9.29±4.12	10:00	-3.12±4.15	-8.13±3.14	-7.89±3.05	-7.93±3.83	12:00	-3.31±3.96	-8.75±3.90	-7.89±2.53	-5.75±4.08	16:00	-3.04±3.80	-7.38±3.10	-7.57±1.93	-5.32±3.52
IOP 변화량	위약군 (n=13)	TAF (n=16)	0.003% (n=15)	0.01% (n=14)																																															
1주	-3.05±2.24	-8.33±2.77	-8.62±3.03	-8.63±3.46																																															
2주	-3.44±3.50	-8.22±2.51	-8.20±2.81	-7.94±3.06																																															
4주	-3.44±3.71	-8.61±3.01	-8.72±2.24	-7.07±3.35																																															
IOP 변화량	위약군 (n=13)	TAF (n=16)	0.003% (n=15)	0.01% (n=14)																																															
8:00	-4.31±4.66	-10.19±4.27	-11.54±3.79	-9.29±4.12																																															
10:00	-3.12±4.15	-8.13±3.14	-7.89±3.05	-7.93±3.83																																															
12:00	-3.31±3.96	-8.75±3.90	-7.89±2.53	-5.75±4.08																																															
16:00	-3.04±3.80	-7.38±3.10	-7.57±1.93	-5.32±3.52																																															

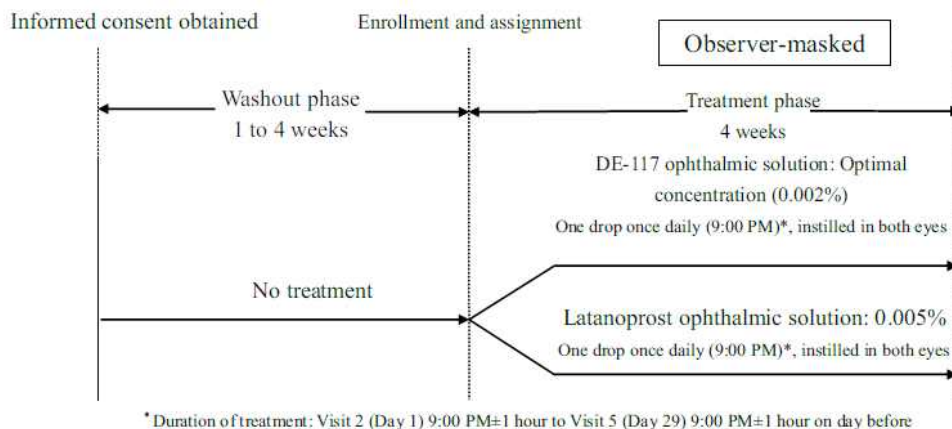
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과																																																															
				*타플로프로스트 0.0015%		- 시험도중 DE-117 0.03% 및 모든 세가지 부가요법 투여에서 눈부심, 결막충혈, 안통 등이 보고되어 네 치료군 중단하고, 나머지 군만 진행 - 두 치료군(0.003, 0.01%)은 눈부심(40%), 결막충혈(26.7%), 안통(16.7%), 홍채염(13.3%), 이물감(10.0%) 등이 보고되었음. 결론: 0.003% 이하의 농도에 대한 추가 안전성·유효성 연구 필요																																																															
	<p>-주요 선정기준: 18세 이상, visit 2시점(베이스라인) 오전 8시 안압이 26~35mmHg이고, 해당 안의 전체 측정시점에서 22~35mmHg</p> <p>-일중 안압 측정시점: 8, 10, 12, 16시</p> <p>-③④⑤⑥군 (각각 3, 4, 3, 4명)은 모든 환자에서 이상반응이 관찰되었고, 결막충혈, 눈가려움증, 눈부심, 눈통증, 홍채염, 눈자극이 복합적으로 대부분 발생(내부 중단기준에 따라 해당군은 조기(약 1~3주 이내) 중지함</p> <p>*중단기준: 1) 3명이상에서 홍채염 발생 2) 3명이상에서 눈부심 발생 3) 5명 이상에서 각막 비후 발생</p>																																																																				
2상	33-002 (미국)	무작위배정, 관찰자립, 평행군	양안 원발개방각 녹내장 또는 고안압 환자 (≥18세) 90명	양안 각 1방울 QD ① DE - 117 : 0.0003% ② DE - 117 : 0.001% ③ DE - 117 : 0.002% ④ DE - 117 : 0.003% ⑤ 라타노프로스트 0.005% ⑥ 위약	4주	<p><유효성 평가></p> <p>① 4주 투여 후 기간별 베이스라인 대비 일중 평균IOP 변화</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IOP 변화량</th> <th>위약군 (n=15)</th> <th>LAT (n=15)</th> <th>0.0003% (n=17)</th> <th>0.001% (n=14)</th> <th>0.002% (n=14)</th> <th>0.003% (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1주</td> <td>-3.52 ±4.18</td> <td>-6.25 ±2.03</td> <td>-3.13 ±3.43</td> <td>-4.68 ±3.72</td> <td>-7.57 ±2.25</td> <td>-6.61 ±2.39</td> </tr> <tr> <td>2주</td> <td>-3.47 ±4.10</td> <td>-7.97 ±2.11</td> <td>-3.59 ±3.26</td> <td>-5.18 ±3.55</td> <td>-7.64 ±2.60</td> <td>-6.62 ±3.05</td> </tr> <tr> <td>4주</td> <td>-1.94 ±2.90</td> <td>-7.77 ±1.93</td> <td>-3.12 ±3.30</td> <td>-4.59 ±3.21</td> <td>-7.39 ±2.21</td> <td>-5.99 ±2.94</td> </tr> </tbody> </table> <p>② 4주 투여 후 일내 측정 시간에서 베이스라인 대비 IOP 변화</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IOP 변화량</th> <th>위약군 (n=15)</th> <th>LAT (n=15)</th> <th>0.0003% (n=17)</th> <th>0.001% (n=14)</th> <th>0.002% (n=14)</th> <th>0.003% (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8:00</td> <td>-1.23 ±3.39</td> <td>-7.83± 2.51</td> <td>-2.41±3 .95</td> <td>-3.93 ±3.52</td> <td>-7.82 ±3.34</td> <td>-6.30 ±4.66</td> </tr> <tr> <td>10:00</td> <td>-2.53 ±3.04</td> <td>-8.13 ±2.45</td> <td>-3.29± 3.00</td> <td>-5.90 ±3.81</td> <td>-7.93 ±2.58</td> <td>-6.90 ±2.97</td> </tr> <tr> <td>12:00</td> <td>-1.57 ±1.00</td> <td>-7.67 ±2.94</td> <td>-3.47± 3.51</td> <td>-4.71 ±3.71</td> <td>-6.82 ±2.80</td> <td>-5.57 ±3.64</td> </tr> <tr> <td>16:00</td> <td>-2.43 ±4.26</td> <td>-7.43 ±7.00</td> <td>-3.29± 3.00</td> <td>-3.80 ±3.64</td> <td>-7.00 ±2.12</td> <td>-5.20 ±3.75</td> </tr> </tbody> </table> <p><안전성 평가></p> <p>- 시험도중 DE-117 0.002% 및 0.003%군에서 결막충혈(14.3, 26.7%), 안충혈(14.3%, 20.0%), 눈부심(14.3%, 13.3%)등이 보고되었음.</p> <p>- 충혈, 눈부심 및 눈통증의 발현 빈도는 고농도에서 높게 발현</p> <p>- 그 미만 농도에서는 안구관련 AE는 결막충혈 1건만 보고됨</p> <p>검토의견: 0.002% 군에서 평균안압이 가장 낮았음.</p>	IOP 변화량	위약군 (n=15)	LAT (n=15)	0.0003% (n=17)	0.001% (n=14)	0.002% (n=14)	0.003% (n=15)	1주	-3.52 ±4.18	-6.25 ±2.03	-3.13 ±3.43	-4.68 ±3.72	-7.57 ±2.25	-6.61 ±2.39	2주	-3.47 ±4.10	-7.97 ±2.11	-3.59 ±3.26	-5.18 ±3.55	-7.64 ±2.60	-6.62 ±3.05	4주	-1.94 ±2.90	-7.77 ±1.93	-3.12 ±3.30	-4.59 ±3.21	-7.39 ±2.21	-5.99 ±2.94	IOP 변화량	위약군 (n=15)	LAT (n=15)	0.0003% (n=17)	0.001% (n=14)	0.002% (n=14)	0.003% (n=15)	8:00	-1.23 ±3.39	-7.83± 2.51	-2.41±3 .95	-3.93 ±3.52	-7.82 ±3.34	-6.30 ±4.66	10:00	-2.53 ±3.04	-8.13 ±2.45	-3.29± 3.00	-5.90 ±3.81	-7.93 ±2.58	-6.90 ±2.97	12:00	-1.57 ±1.00	-7.67 ±2.94	-3.47± 3.51	-4.71 ±3.71	-6.82 ±2.80	-5.57 ±3.64	16:00	-2.43 ±4.26	-7.43 ±7.00	-3.29± 3.00	-3.80 ±3.64	-7.00 ±2.12	-5.20 ±3.75
IOP 변화량	위약군 (n=15)	LAT (n=15)	0.0003% (n=17)	0.001% (n=14)	0.002% (n=14)	0.003% (n=15)																																																															
1주	-3.52 ±4.18	-6.25 ±2.03	-3.13 ±3.43	-4.68 ±3.72	-7.57 ±2.25	-6.61 ±2.39																																																															
2주	-3.47 ±4.10	-7.97 ±2.11	-3.59 ±3.26	-5.18 ±3.55	-7.64 ±2.60	-6.62 ±3.05																																																															
4주	-1.94 ±2.90	-7.77 ±1.93	-3.12 ±3.30	-4.59 ±3.21	-7.39 ±2.21	-5.99 ±2.94																																																															
IOP 변화량	위약군 (n=15)	LAT (n=15)	0.0003% (n=17)	0.001% (n=14)	0.002% (n=14)	0.003% (n=15)																																																															
8:00	-1.23 ±3.39	-7.83± 2.51	-2.41±3 .95	-3.93 ±3.52	-7.82 ±3.34	-6.30 ±4.66																																																															
10:00	-2.53 ±3.04	-8.13 ±2.45	-3.29± 3.00	-5.90 ±3.81	-7.93 ±2.58	-6.90 ±2.97																																																															
12:00	-1.57 ±1.00	-7.67 ±2.94	-3.47± 3.51	-4.71 ±3.71	-6.82 ±2.80	-5.57 ±3.64																																																															
16:00	-2.43 ±4.26	-7.43 ±7.00	-3.29± 3.00	-3.80 ±3.64	-7.00 ±2.12	-5.20 ±3.75																																																															
	<p>1) 안압측정 시점: 8시, 10시, 12시, 16시 2) 투여시점: 20시</p>																																																																				
2b	33-003	무작위배정	양안 개방각	양안 각 1방울	3개월	<유효성 평가>																																																															

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	결과						
상	(미국)	정, 자립, 군 관찰 눈가 평행	녹내장 또는 고안압증 환 자 (≥18세) 173명	QD ① DE - 1 1 7 : 0.0012% ② DE - 1 1 7 : 0.0016% ③ DE - 1 1 7 : 0.002% ④ DE - 1 1 7 : 0.0025% ⑤ DE - 1 1 7 : 0.003% ⑥ 라타노프로스트 0.005%		① 3개월 투여 후 기간별 베이스라인 대비 일중 평균IOP 변화						
						IOP 변화량	LAT (n=31)	0.0012% (n=29)	0.0016% (n=29)	0.002% (n=27)	0.0025% (n=28)	0.03% (n=29)
						3개월	-6.55 ±2.46	-4.17 ±2.84	-4.69 ±2.92	-5.52 ±2.92	-5.98 ±2.25	-5.28 ±3.22
						② 4주 투여 후 일내 측정 시간에서 베이스라인 대비 IOP 변화						
						IOP 변화량	LAT (n=31)	0.0012% (n=29)	0.0016% (n=29)	0.002% (n=27)	0.0025% (n=28)	0.03% (n=29)
						8:00	-7.74± 3.08	-4.53± 3.65	-4.43±4 .18	-5.33 ±3.83	-6.32 ±4.05	-5.38 ±3.14
						10:00	-7.06± 2.53	-4.12 ±3.70	-4.69± 3.65	-5.52 ±3.33	-5.70 ±2.91	-4.55 ±4.15
						12:00	-6.06± 2.65	-4.26 ±3.22	-5.02± 3.85	-6.13 ±2.94	-5.88 ±3.29	-4.71 ±4.24
						16:00	-5.84± 4.08	-3.97 ±3.35	-5.05± 3.57	-5.13 ±3.51	-5.71 ±3.76	-5.55 ±3.64
						18:00	-6.03± 3.28	-3.98 ±2.90	-4.26± 3.64	-5.48 ±3.91	-6.30 ±3.59	-6.21 ±3.97
<안전성 평가>												
- 시험약과 관련한 SAR은 두통만(0.0016%군)이 관련성이 있는 것으로 평가됨. 안과계 중대한 AE는 보고되지 않았음												
- DE-117 치료군에서 빈번히 보고된 AE는 결막충혈(18.5%) , 안통(9.3%), 눈부심(7.3%)등으로 대부분 경증으로 보고되었으며, 0.0025% 및 0.002%의 AE 발현율은 유사하였다.(63.3% vs 51.7%)												
- 눈과 관련한 약물이상반응은 라타노프로스트 34.4%, 0.0012% 34.4%, 0.0016% 27.6%, 0.002% 37.9%, 0.0025% 36.7%, 0.003% 45.2%로 관찰되었음												
1) 안압측정 시점: 8시, 10시, 12시, 16시, 18시 2) 투여시점: 20시												

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 01171503 STEP2

- 핵심임상시험은 01171503로 라타노프로스트와 DE-117간의 안압 강하 효과에 대해 비열등성을 입증하는 설계로 수행
- 설계: 다기관 무작위배정, 관찰자 맹검, 평균, 비열등성
- 시험 대상자: 원발성 개방각녹내장 및 고안압증 환자
- 시험 목적: 원발성 개방각녹내장 및 고안압증 환자에 대한 DE-117의 안압강하 효과를 라타노프로스트와 비열등성 평가함
- 선정 기준
 - 원발성 개방각 녹내장 또는 고안압증 환자
 - 20세 이상
 - 휴약기 종료 시점에서 최소 한쪽눈의 안압이 22mmHg 이상 및 양안이 34mmHg 이하
 - 교정시력이 양안 0.2 이상
 - 양안의 전방내 우각의 각도등급(Shffer scale)이 2 이상
 - 양안의 중심각막 두께가 480~600 μ m
 - 시험 시작 2주전부터 1일 전까지 아래의 상태를 충족시키는 환자:
- 시험 용법 용량: DE-117 0.002% 또는 라타노프로스트 0.005% 1회 1방울 21:00시에 양안 투여

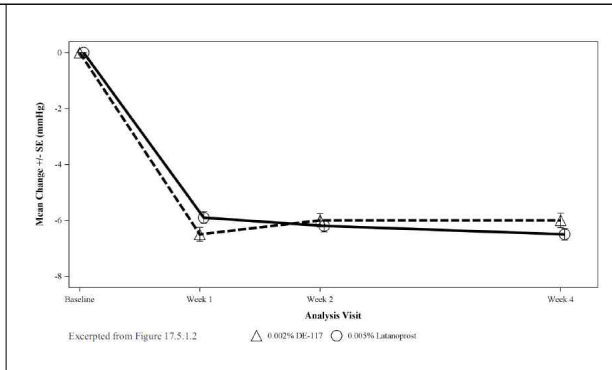


- 1차 유효성 평가결과:

- 베이스라인 대비 4주 시점의 평균 일중 안압 변화량(mmHg)에서 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간의 상한이 비열등성 상한마진 1.5mmHg 미만(1.26mmHg)으로 나타나, 비열등성을 만족하였음.
- 평균 변화량의 차이는 라타노프로스트가 우세하게 나왔으나, 0.63±0.32mmHg는 임상적으로 의미있는 차이에 해당하지 않음

일중 안압 (mmHg)	DE-117 0.002% n=94	라타노프로스트 0.005% n=95
베이스라인	23.78±1.73	23.40±1.51
Week 1	17.32±2.21	17.46±2.36
변화량△	-6.45±2.40	-5.94±2.00

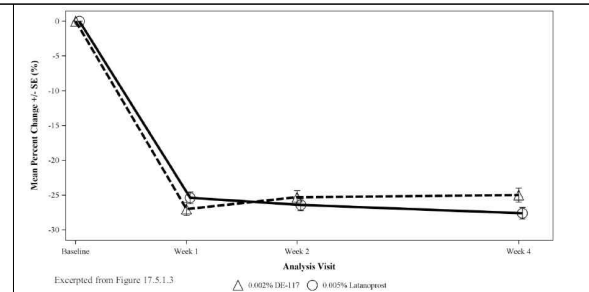
Week 2	17.76±2.33	17.21±2.28
변화량△	-6.04±2.30	-6.19±2.08
Week 4	17.81±2.41	16.96±2.24
변화량△	-5.96±2.45	-6.45±2.01
Week 4/LOCF	17.75±2.39	16.91±2.27
변화량△	-6.03±2.45	-6.49±2.03
week 4 일중 안압 변화량에 대한 군간 차이: 0.63±0.32		
95% 신뢰구간: 0.01~ 1.26mmHg (비열등성상한한계 1.5mmHg)		



- 2차 유효성 평가결과:

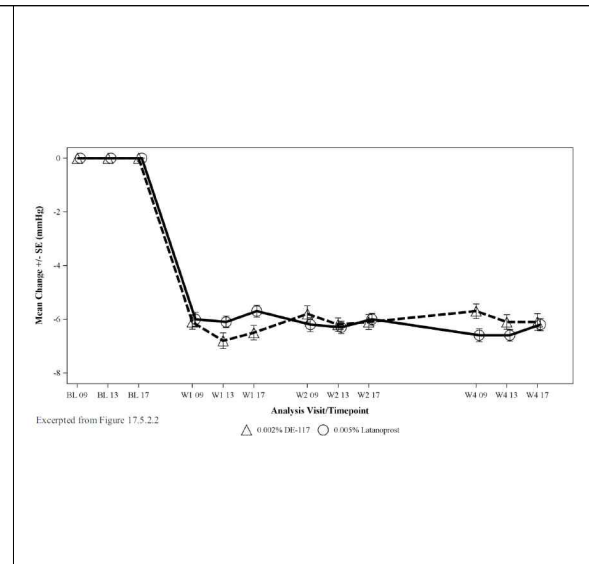
- 4주 시점 외 1주, 2주 시점에서의 평균 일중 안압 변화량에서 군간 차이에 대한 95% 신뢰구간 또한 상한마진인 1.5mmHg 이내로 관찰되었음
- 각 시점별 베이스라인 대비 평균 일중 안압 변화율(%) 또한 군간 유사하였음

베이스라인 대비 일중 안압 변화율(%)	DE-117 0.002% n=94	라타노프로스트 0.005% n=95
Week 1	-26.97±9.12%	-25.43±8.32%
Week 2	-25.29±8.96%	-26.43±8.38%
Week 4	-24.96±9.51%	-27.56±8.17%
Week 4/LOCF	-25.24±9.44%	-27.73±8.30



- 베이스라인대비 일내 측정시간 별(9:00, 13:00, 17:00) 안압 변화량 또한 군간 유사하였음

베이스라인 대비 시간별 안압 변화량(mmHg)	DE-117 0.002% n=94	라타노프로스트 0.005% n=95
Week 1		
9:00	-6.05±2.63	-5.98±2.49
13:00	-6.83±2.77	-6.11±2.06
17:00	-6.48±2.59	-5.73±2.19
Week 2		
9:00	-5.77±2.83	-6.22±2.56
13:00	-6.24±2.38	-6.34±2.21
17:00	-6.11±2.72	-5.99±2.11
Week 4		
9:00	-5.67±2.57	-6.56±2.36
13:00	-6.09±2.58	-6.58±2.16
17:00	-6.11±2.91	-6.21±2.21



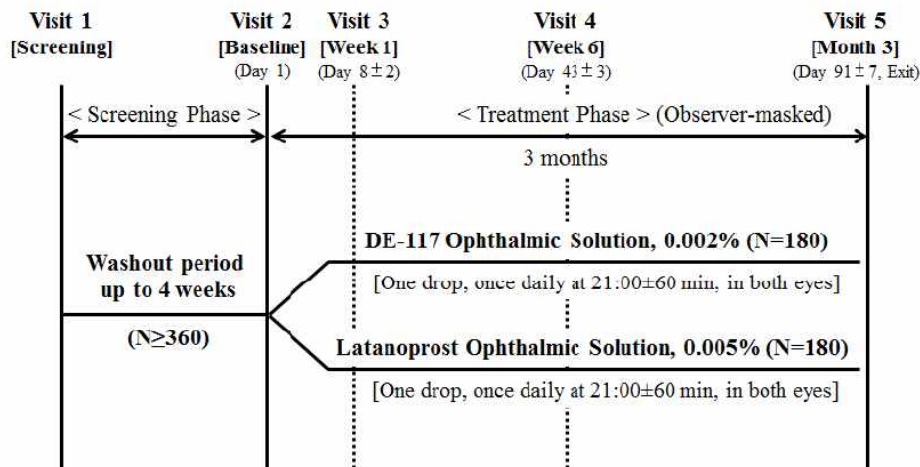
- 하위군별 유효성 비교에서 연령, 성별, 기존 투여 약물(β-blocker, 프로스타글란딘 유도체, α-2 효능제, 탈탄산수소효소억제제, 축동제, 기타), 베이스라인 안압(25mmHg미만, 25mmHg 이상), 진단(원발성 개방각 녹내장, 고안압증)에 따른 유효성의 차이는 관찰되지 않았음

- 안전성 평가 결과

- 이상반응: DE-117군 48.9%(46/94명), 라타노프로스트군 27.1%(26/96명)으로 나타남.
5% 이상발현된 이상반응은 DE-117군에서 결막충혈 24.5%, 각막비후 11.7%, 라타노프로스트군 결막충혈 10.4%(10/96명), 점상각막염 7.3%(7/96명)으로 나타남
- 약물이상반응: DE-117군 39.4%(37/94명), 라타노프로스트군 18.8%(18/96명)으로 관찰
중대한 이상반응은 미관찰. 중등증의 이상반응은 총 5건이 발생하였고 DE117군에서 결막충혈, 아데노바이러스결막염, 라타노프로스트군에서 결막충혈, 눈통증, 바이러스성장염이 각 1건씩 발생하였다.
중증의 이상반응은 보고되지 않았다.
- 이상반응으로 인한 의약품 투여 중단사례
총 4명 중 DE-117군 아데노바이러스결막염 2명, 라타노프로스트군에서 아데노바이러스결막염 1명, 두근거림 1명으로 모두 인과관계 없음으로 판단하였고, 모두 회복되었음
- 중심각막두께 증가:
라타노프로스트군 대비 DE-117군에서 높게 관찰됨
4주 시점 중심각막두께 변화량: DE-117군 15.1 μ m, 라타노프로스트군 1.9 μ m

2) 01171505 (PEONY Study)

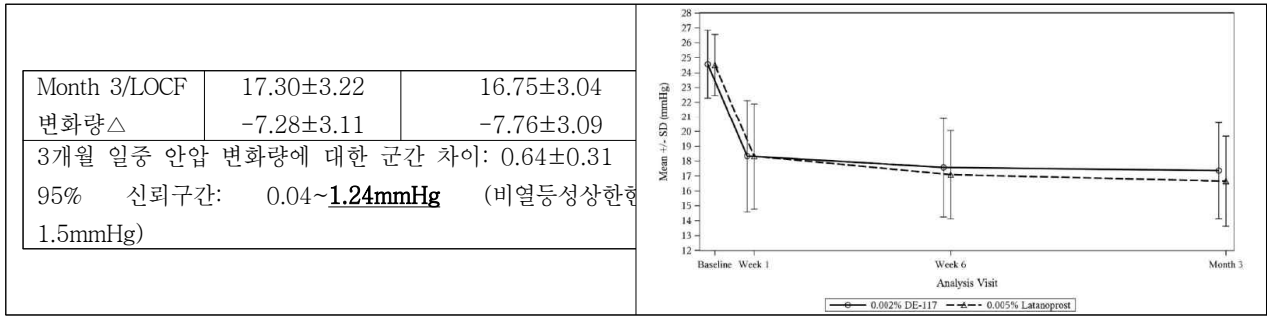
- 시험 설계는 01171503 STEP2와 유사하며, 투여기간이 12주 동안 수행되었음



- 1차 유효성 평가결과:

- 베이스라인 대비 3개월 시점 평균 일중 안압 변화량(FAS)
- 평균 변화량의 차이는 라타노프로스트가 우세하게 나왔으나, 0.64±0.31mmHg는 임상적으로 의미있는 차이에 해당하지 않음

일중 안압 (mmHg)	DE-117 0.002% n=184	라타노프로스트 0.005% n=185
베이스라인	24.57±2.29	24.50±2.06
Week 1	18.34±3.76	18.33±3.56
Week 6	17.57±3.32	17.09±2.97
Month 3	17.36±3.24	16.66±3.03
변화량△	-7.28±3.13	-7.90±3.07



- 안전성 평가 결과

- 중대한 이상반응은 4건이 보고되었으나, 인과성은 배제되었음
- 이상반응은 DE-117군 40%(74/185), 라타노프로스트군은 29.7%(55/185)건이 보고되었음.
- 결막충혈이 가장 많이 보고되었으며, DE-117군은 11.9%, 라타노프로스트군은 5.4%로 관찰되었음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

- 부분집단에서의 유효성 평가

성별, 나이, 기존 투여한 녹내장 치료제 종류에 따른 안압 하강 효과의 차이는 관찰되지 않았음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 용법용량은 1회 1방울, 1일 1회, 적정농도는 0.002%임이 확인됨
- 0.002% DE-117은 안압하강 효과에 대해 0.005% 라타노프로스트점안액 대비 비열등성을 입증하였으며, 안압하강 효과는 장기간 유지되었음
- 01171503의 베이스라인대비 4주 시점 평균 일중 안압 변화량은 stage1은 -5.16±2.85mmHg, stage 2에서 -5.96±2.45mmHg 였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 01171503, 01171504, 01171506 병합군(메타분석2)

- 0.002% DE-117군의 이상반응 및 이상약물반응의 발현빈도는 각각 55.1%(125/227명), 35.2%(80/227명) 결막충혈은 20.3%(46/227명)이 관찰되었고, 2명을 제외하고 인과관계는 있음으로 판단되었음. 중등증 1명을 제외하고 모두 경증이었으며, 시험 진행 중, 종료, 중지 후 모두 회복 또는 회복양상이 관찰되었음. 본 사례로 인한 시험 중지는 없었음
- 바이러스성 상기도감염은 10.1%(23/223명)이 관찰되었고, 모두 인과관계는 없음으로 판단되었음. 모두 경증으로 시험 중 또는 시험종료 후 회복되었으며 본 사례로 인한 시험 중지는 없었음
- 각막비후는 6.6%(15/227명)으로 모두 인과관계는 있음으로 판단되었음. 모두 경증으로 시험 중 또는 시험종료 후 회복되었으며 본 사례로 인한 시험 중지는 없었음
- 사망 또는 중대한 이상사례
 - 사망례는 없었으며, 중대한 이상반응은 단독, 서혜부탈장, 피부 편평세포암종, 충수염, 유리체 유착(황반변인 증후군)이 관찰되었고, 인과관계는 없음으로 판단되었음
- 기타 의미있는 이상반응
 - 이상반응으로 인한 투여 중지는 0.002% DE-117에서 11명, 0.002%+0.5% 티몰롤 점안액 병용에서 7명이 관찰. 이 중 황반부종이 8명으로 (단독 5명, 병용 3명) 경증~중등증에 해당하였고, 스테로이드 또

는 항염증 치료로 시험 중지 후 회복/회복 경향이 관찰됨. 해당 환자 모두 안내 렌즈 삽입안에서 관찰되었음

중요한 리스크로 판단한 홍채염은 0.002% DE-117에서 3명, 0.002%+티몰롤 병용에서 1명(시험중단)이 관찰되었고, 모두 경증에 해당하였고, 스테로이드 또는 비스테로이드 항염증 치료로 시험 종료/중지 후 회복되었음

· 장기투여 안전성

장기투여군의 발현 빈도가 4주투여군에 비해 3% 이상 높았던 이상사례는 바이러스성 상기도감염으로, 장기투여군과 4주투여군에서 각각 18.8%(16/85례) 및 5.2%(6/116례) 나타났음. 그 외 장기투여군에서 빈도가 크게 증가한 이상반응은 없었음

· 임상검사수치, 혈압·맥박수, 안과검사 결과에 중심각막 두께를 제외하고 유의적 변화는 관찰되지 않았음

메타분석 시 중심각막두께의 평균 변화량은 15 μm 로 나타났으나, 시력저하, 각막부종, 각막혼탁 등의 이상반응은 관찰되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 개요

· 대상질환 - 원발성개방각 녹내장 및 고안압증

녹내장 치료의 목적은 안압을 낮추어 시신경 손상과 시야가 떨어지는 것을 늦추는 것으로 치료 방법은 약물치료와 수술치료가 있음

목표안압: 시신경 손상이 심한 눈에서는 정상 또는 그 이하의 안압 (예: 13-15mmHg)을 목표안압범위로 정함, 그러나 시신경 손상이 가벼운 경우 안압을 15-20% 감소시켜 보다 생리적인 정상안압을 가져올 수 있도록 하여야 함 (출처: 한국녹내장학회)

· 약물치료제

안방수 생성 억제: 베타차단제, 알파-2 효능제, 탄산탈수효소억제제

안방수 배출 증가: 프로스타글란딘 유도제, 필로카르핀

· 유익성

(유익한 효과)

선택적 EP2 수용체 작용제로 섬유주 경로 및 포도막공막 경로를 통한 방수 유출을 촉진

새로운 작용구조의 약물로 단일약제로 목표 안압을 달성하지 못하는 경우가 많은 녹내장 약물 치료에서 추가 병용 요법에서 새로운 녹내장 치료의 선택 제공

1차 선택약으로 사용되고 있는 라타노프로스트에 대해 안압 하강에 대해 비열등성을 입증하였음

라타노프로스트점안액에 대해 치료 저항성이 있는 환자에서 DE-117로 전환 시 안압하강 효과가 관찰되었음

티몰롤과의 병용요법에서 상가적 안압 하강 효과가 관찰되었음

프로스타글란딘 수용체의 특징적 이상반응인 눈 색소 침착, 속눈썹 성장, 안검고랑 깊어짐과 같은 장기투여시 발생하는 이상반응이 관찰되지 않았음. 티몰롤과 같은 β 차단제의 특징적 이상반응인 천식, 서맥, 심부전 등과 같은 순환기 전신 이상반응이 관찰되지 않았음

(유익한 효과에 대한 정보의 불확실성)

일차치료제인 베타차단제, PG 유사체와 직접 비교한 자료는 없으나, 베타차단제, PG 유사체 만큼의 안압강하 효과가 강하지 않음

·위해성

(바람직하지 않은 효과)

결막충혈은 가장 많이 보고된 이상반응으로 전체 증례(메타분석2)에서의 발현 빈도는 20.3%(46/227명) 이었고 대부분 경증이었으며, 투여를 중지한례는 없었음

황반부종이 6%(16/267명) 발현되었고, 모두 안내 렌즈 삽입안에서 발현되었음. 경증~중등증에 해당하였고, 임상적으로 시력저하 또는 시력장애를 동반하였음. 발현 시기의 중앙값은 투여 후247.5일로 10명 중 7명이 시험을 중지하였고, 스테로이드 또는 NSAID로 회복되었음

(바람직하지 않은 효과에 대한 정보의 불확실성)

비임상 시험에서 토끼에 1% 이상 투여시 수정체 미치는 영향이 관찰

6.6. 가교자료

가교자료제출면제 사유서 제출

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

본제는 점안제에 해당하여 국소적용을 목적으로 사용됨으로 가교자료 면제에 해당

본제의 경우 약동학적으로 비선형을 나타내는 것으로 보이나 그 외의 민족간 차이를 보이는 요소가 적 으며 전신적인 효과를 보일 수 있는 가능성 또한 낮은 것으로 판단됨

아울러, 안구 외 이상반응 중 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 미미하였고, 인체 점안 시 노출 수준이 비임상 전신 투여 시 독성 발현 용량 및 EP2 수용체에 대한 IC50 값 보다 현저히 낮아 전신 에 대한 영향이 미미한 것으로 판단됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 개방각 녹내장 및 고안압증 환자에 대한 유효성 검증 시 임상적으로 의미있는 안압하강 효과를 나타 내었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가 (허가일: 2014.09.26.)

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품 복합제 및 단일성분과 비교