

안전성·유효성 심사결과공개 양식

(최초, 변경)

2011년 5월 23일

담당자	연구관	과 장
김차은	최선욱	신원

안전성·유효성심사(의약품수입품목허가변경)

① 신청자	한국화이자제약(주)	② 접수번호	20110010927(2011.01.31.)
③ 제품명	잘라탄점안액50 μ g/mL(라타노프로스트)	④ 분류번호	131(안과용제), 전문, 수입
⑤ 원료약품 (주성분)	분량 (전과동) 1mL 중 라타노프로스트(별규) 50 μ g		
⑥ 성 상	무색 투명한 점안제		
⑦ 신청 효능·효과	다음 질환의 안압하강 : · 성인 개방각 녹내장, 만성폐쇄각녹내장, 고안압증 · 소아 녹내장, 소아 고안압증		
⑧ 신청 용법·용량	질환이 있는 눈에 하루 1회 1방울을 점적한다. 이 약은 저녁에 투여했을 때 안압강하의 최적 효과를 얻을 수 있다. 이 약은 하루 1회 이상 투여해서는 안된다. 투여횟수를 늘리면 안압강하 효과가 감소하는 것으로 나타났다. 이 약을 다른 약물과 병용투여할 경우에는 5분 이상의 시간 차이를 두고 투여하여야 한다. 이 약은 성인과 같은 용법용량으로 소아에게 투여될 수 있다. 그러나 임신나이 36 주 미만의 조산아(preterm infant)에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다.		
⑨ 저장방법 및 유효기간	(전과동) 기밀용기, 차광, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원및개발의 경위			
⑪ 약리작용 기전	prostaglandin F2 α analogue		
⑫ 국내외사용현황	· 국외현황 : Xalatan, 미국, 영국, 스위스, 일본 등 · 국내허가 : 잘라탄점안액, 한국화이자제약(주) (최초허가: 2000.1.12)		
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가신고심사규정(식약청고시 제2010-71호, 2010.10.19.) 제25조 제2항 제7호 허가사항변경		
⑭ 검토결과	시정적합		

※ 참고사항	[붙임 1] 시정사항
항	[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

[붙임 1] 시정사항 - 잘라탄점안액50 μ g/mL, 한국화이자제약(주)

1. 효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항을 다음과 같이 시정하였음

효능·효과

다음 질환의 안압하강 :

- 성인
개방각 녹내장, 만성폐쇄각녹내장, 고안압증
- 소아
소아 녹내장, 고안압증

용법·용량

- 성인
질환이 있는 눈에 하루 1회 1방울을 점적한다.
이 약은 저녁에 투여했을 때 안압강하의 최적 효과를 얻을 수 있다.
이 약은 하루 1회 이상 투여해서는 안된다. 투여횟수를 늘리면 안압강하 효과가 감소하는 것으로 나타났다. 이 약을 다른 약물과 병용투여할 경우에는 5분 이상의 시간 차이를 두고 투여하여야 한다.
- 소아
이 약은 성인과 같은 용법용량으로 소아에게 투여될 수 있다. 그러나 임신주수 36주 미만의 조산아에 대한 투여 경험은 없다. 만 1세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 매우 제한적이다.

사용상 주의사항

1. 경고
이 약은 착색조직의 변화를 일으키는 것으로 보고되었다. 가장 빈번한 변화는 홍채와 안검의 색소침착 증가와 속눈썹의 성장 및 색소침착 증가이다. 이 변화는 영구적일 수도 있다.
- 1) 이 약은 멜라닌 세포 수의 증가 때문이라기보다는 멜라닌 세포내 멜라노솜(색소 과립)의 증가에 의해서 홍채의 갈색 색소를 증가시켜, 눈의 색깔을 점진적으로 변화시킬 수도 있다. 멜라닌 세포에 대한 장기간 효과, 눈의 다른 부위에서 색소과립 침착이나 멜라닌 세포 손상의 결과는 현재까지 밝혀진 바 없다. 홍채 색깔의 변화는 대부분의 경우 경미하며, 임상적으로 잘 관찰되지 못할 수도 있다. 이 약으로 홍채의 색깔이 변할 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.
- 2) 이 약의 사용과 관련하여 안검 피부가 검게 되는 것도 보고되었다.
- 3) 이 약은 점진적으로 속눈썹과 연모에 대하여 길이, 굵기, 색소침착 및 수의 증가, 눈썹 성장의 방향 이상 등을 일으킬 수도 있다. 이 변화는 치료를 중단하면 회복된다.

4) 편측성 치료시 홍채, 안검, 속눈썹의 갈색 색소 증가를 일으켜 이색증이 나타날 수 있으며, 두 눈 사이에 길이, 굵기, 속눈썹 수 등의 불균형이 일어날 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

· 라타노프로스트, 염화벤잘코늄 또는 이 약의 다른 성분에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 염증성, 혈관신생성, 선천성 녹내장에 있어서 매우 한정적으로 연구되었다. 그러므로 이러한 환자들에게는 연구결과들이 더 얻어질 때까지 주의하여 사용하여야 한다.

2) 홍채염이나 포도막염 등의 안염을 가진 환자

3) 무수정체증 환자와 수정체낭 후막이 찢어진 인공수정체 환자 및 황반부종에 대해 알려진 위험 인자를 가진 환자(낭포황반부종을 포함한 황반부종의 위험요인이 있다.)

4) 헤르페스성 각막염의 병력이 있는 환자

5) 신장애 및 간장애 환자(이들에 대해서는 연구된 바가 없다.)

4. 이상반응

1) 6개월간 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

(1) 눈의 이상반응

① 5-12% : 시야흐림, 눈자극(작열감, 쏘는 듯한 느낌), 결막충혈, 이물감, 가려움증, 홍채색소 증가, 상피성 각막병(국소적인 결막충혈이 관찰되었으나, 결막충혈에 대한 불내성으로 인하여 약물 투여를 중단한 환자는 1% 미만이었다.)

② 1-4% : 안구 건조, 눈물 과잉, 안통, 안검 가피, 안검 통증, 망막 박리, 안검 부종, 안검 홍반, 눈부심, 안검염

③ 1% 미만 : 결막염, 복시, 안루

④ 매우 드물게 : 망막 동맥 색전, 망막박리, 당뇨병성 망막증에 의한 유리체 출혈

(2) 전신적 이상반응

① 약 4% : 상부 호흡기 감염, 감기, 유행성 감기

② 약 1-2% : 흉통/협심증, 근육통/배부통/관절통, 발열/알러지성 피부반응, 피부발진

2) 소아에 대한 임상시험

2건의 단기 임상시험(12주 이하)에서 총 93명(각각 25명, 68명)의 소아환자에 대한 안전성 프로파일은 성인과 유사하였으며 새로운 이상반응은 확인되지 않았다. 각 소그룹간 비교에서도 단기 안전성 프로파일은 유사하게 나타났다. 성인과 비교하여 소아에게서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 인후두염, 발열이다.

3) 시판 후 보고된 이상반응의 심각성, 보고 빈도, 또는 약물과의 관련 가능성으로 인해서 선별된 이상반응은 다음과 같다.

(1) 눈의 이상: 각막 부종 및 진무름, 속눈썹 및 연모의 변화 (길이, 굵기, 색소침착, 수 등의 증가), 안검 피부가 검게 됨, 안검의 국소 피부반응, 포진성 각막염, 안내 감염 (홍채염/ 포도막염), 각막염, 낭포황반부종을 포함한 황반부종, 때때로 안구 자극감을 일으키는 눈썹 방향 이상, 결막염, 시야흐림, 독성 표피성 괴사

(2) 감염 : 헤르페스성 각막염(원인불명)

(3) 기타 : 천식, 천식 악화, 급성 천식발작 및 호흡곤란, 어지러움, 두통, 근육통 및 관절통, 비특이성 흉통이 있다.

4) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,633명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현 빈도율은 인과관계와 상관없이 6.33%(230례/3,663례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.95%(216례/3,663례)이다. 이 중 시판 전 임상시험 또는 외국의 시판 후 보고에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 시력저하, 전방염증 악화가 각각 2례, 눈시림, 시신경유두비후, 헤르페스성 결막염, 헤르페스성 안검염, 고혈압, 구역이 각각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 각막에서 가수분해 된다. 이 약의 지속적인 투여시 각막 내피에 대한 영향은 아직 완전히 밝혀지지 않았다.

2) 국소 점안제의 다회 투여와 관련하여 세균성 각막염이 보고된 예가 있으나, 이것은 대부분 안구 상피 표면의 손상이나 각막 질환을 갖고 있는 환자들의 부주의로 용기가 오염된 것이었다. 이 약의 용기 끝이나 그 주변은 안 감염을 유발하는 것으로 알려진 세균에 의해 오염될 수 있으므로, 눈에 닿지 않도록 한다. 오염된 약물의 투여로 눈의 심각한 손상이나 시력 손실이 발생할 수 있다.

3) 홍채 색소의 변화는 기본적으로 갈색을 포함한 혼합색 (녹색-갈색, 청색/회색-갈색, 황색-갈색)의 홍채를 가진 환자에서 특히 두드러지게 나타날 수 있다(경고 참조). 국소적인 갈색 색소 침착은 동공주위에서부터 말초 쪽으로 동심원으로 퍼져나가지만, 홍채 전체 또는 일부분이 더욱 갈색으로 변할 수도 있다. 홍채 색소침착을 평가하기 위한 5년간의 임상시험에서 이 약의 투여가 지속된 경우에서도 색소침착 증가로 인한 이상의 증거는 관찰되지 않았다. 이 결과는 1996년부터 실시된 시판후 조사결과와도 일치하는 것이다. 또한 안압감소는 홍채색소침착 증가 여부에 관계없이 유사하였다. 그러므로 홍채색소침착 증가가 나타난 환자에게도 이 약 치료를 계속할 수 있다. 이런 환자는 정기적인 검사를 실시하여야 하며, 임상상태에 따라 치료를 중단할 수도 있다. 홍채 색소침착 증가는 일반적으로 치료 첫 해에 시작되며, 2년째나 3년째에 시작되는 경우는 매우 드물었고, 4년째에 시작된 경우는 없었다. 홍채 색소침착 진행속도는 시간이 지남에 따라 감소하여 5년 정도에는 안정화된다. 색소 침착의 증가가 확인되면 치료를 중단할 수도 있다. 임상시험에서 약물 투여를 중단하면 홍채의 갈색화는 더 이상 일어나지 않으나 이미 일어난 색깔의 변화는 영구적일 수도 있다. 홍채의 모반 또는 작락반은 약물에 의해 영향을 받지 않는다. 임상시험시 선유주대나 전방의 다른 부분에 색소침착은 관찰되지 않았다.

4) 이 약은 염화벤잘코늄을 함유하고 있으며, 이 성분은 콘택트 렌즈에 흡수될 수 있다. 그러므로, 이 약은 렌즈를 착용하지 않은 상태에서 점적하여야 하며, 점적하고 15분 이상 지난 후에 다시 착용할 수 있다.

5) 눈의 외상, 감염, 수술 등이 있을 경우에 환자들은 즉시 다회 투여용 약물 용기를 계속 사용할 것인지 의사에게 문의하여야 한다.

6) 안 감염, 특히 결막염과 안검 반응이 나타나면, 환자들은 즉시 의사와 상담해야 한다.

7) 1회 투여를 빠뜨렸더라도 계획된 대로 다음 회 투여를 하여 치료를 지속하여야 한다.

8) 점안액 투여시 일시적으로 시야가 흐려질 수 있으므로 이런 증상이 해소될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않아야 한다.

10) 이 약은 헤르페스성 각막염의 병력이 있는 환자들에게 주의깊게 사용되어야 하며, 활성 단순 헤르페스성 각막염 및 프로스타글란딘 유사체와 관련된 재발성 헤르페스성 각막염의 병력이 있는 환자들에게는 사용을 피해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 생체의 시험에서 치메로살이 포함된 다른 점안약과 이 약이 혼합되었을 때는 침전이 생성되었다. 만약 이 같은 약을 라타노프로스트 점안약과 병용 투여할 경우에는 적어도 5분 이상 시간차를 두고 투여하여야 한다.
- 2) 단기간 실시한 임상시험을 보면 이 약의 안압강하 작용은 베타-아드레날린성 길항제(timolol), 아드레날린 작용제(dipivephrin), 탄산탈수소효소 억제제(acetazolamide) 병용으로 상승하며 콜린성 작용제(pilocarpine)에 의해 부분적으로 상승한다.
- 3) 두 가지 프로스타글란딘 유사체를 눈에 병용투여 했을 때 안압이 역설적으로 증가함이 보고되었으므로 두 종류 이상의 프로스타글란딘이나 이의 유사체 또는 유도체를 병용하는 것은 바람직하지 않다. 다른 약물과의 상호작용은 연구된 바 없다.
- 4) 소아에 대한 연구: 상호작용 연구는 성인만을 대상으로 하여 실시하였다.

7. 임부와 수유부에 대한 투여

- 1) 토끼를 이용한 최기형성시험의 고용량($5.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, 정맥투여)에서 유산, 체중증가량 및 사료 섭취량의 현저한 감소, 후기 흡수율의 증가와 태자무게 감소가 유의적으로 나타났다. 랫트 및 토끼에 대하여 생식독성 시험이 실시되었고 토끼에 대하여 사람의 최대 용량의 80배 투여시 모체 16마리중 4마리에서는 생존 가능한 태자가 없었으며, 배자 비사망의 최대 용량은 사람에서 권장 용량의 약 15배에 해당하였다. 임부에 대한 임상시험 데이터는 아직 없다. 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.
- 2) 수유중 이 약의 투여에 대한 임상시험 데이터는 아직 없으나 이 약과 그 대사체는 모유로 분비될 수 있으므로 수유부에 투여시는 주의를 요한다.

8. 소아에 대한 투여

만 1세 미만의 소아에 대한 안전성, 유효성 자료(4명)는 매우 제한적이며, 임신주기 36주 미만의 조산아에 대한 자료는 없다. 원발성 선천성 녹내장(Primary Congenital Glaucoma)이 있는 만 3세 미만의 소아에 대한 1차 요법은 여전히 수술(예, 섬유주절제술/앞방각절개술)이다.
이 약의 소아에 대한 장기 안전성은 아직 확립된 바 없다.

9. 과량투여

- 1) 국소적으로 과량 투여했을 경우 안구 자극, 결막 또는 상공막 충혈 외에 이상반응은 알려진 바 없다.
- 2) 이 약은 90% 이상이 간에서 1차적으로 대사된다. 건강한 자원자에 대하여 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ (평균 혈장 농도가 임상적 사용 보다 200배 높게 나타나는 용량)을 정맥점적 주사했을 경우에 어떤 이상반응도 나타나지 않았으며, $5.5\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 정맥투여 했을 경우에 오심, 복통, 현기증, 피로감, 홍조, 발한 등이 나타났다. 원숭이에 대하여 과량으로 정맥 주사했을 경우에는 일시적인 기관지 수축과 관련이 있었다. 그러나, 중등도 기관지 천식 환자 11명에 대하여 이 약물을 임상 투여용량의

7배 용량으로 국소 투여했을 경우에 기관지 수축은 일어나지 않았다.

3) 이 약을 과복용 했을 경우 대증요법을 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의사항

1) 이 제품의 용기가 직접 눈에 닿거나 외부 포장재에 의해 오염되지 않도록 주의하여야 한다. 외상 또는 감염 등으로 인한 안과질환 환자와 안과 수술환자의 경우에는 특별한 주의가 필요하다.

2) 한가지 이상 국소 안약을 사용할 경우에는 적어도 5분 이상의 간격을 두고 이 약물을 투여해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의

1) 냉소에 보관한다. (2-8℃)

2) 개봉 후에는 4주 정도 실온에 보관하여도 무방하다.

12. 기타

1) 이 약은 세균, 마우스 림프종, 마우스 소핵시험에서 변이원성을 나타내지 않았다.

2) 사람의 림프구에 대한 체외시험에서 염색체 이상이 관찰되었다.

3) 마우스 및 랫트에 대하여 각각 20개월 및 24개월 동안 170 μ g/kg/day의 용량까지(사람의 최대 권장용량에 대해 약 2800배) 경구 투여시 발암성을 유발하지 않았다. 추가로 실시된 랫트에 대한 체내 및 체외 부정기 DNA 합성시험에서는 음성을 나타내었다.

4) 이 약은 동물시험에서 암컷 및 수컷의 수태능력에 미치는 영향은 발견되지 않았다.

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2010-71호, 2011.10.19.)

[별표1] II. 자료제출 의약품, 5. 새로운 용법용량의약품>

의약품	자료번호	기원	물리·화학적 성질	안정성			독성								약리			임상		여타시험	국내판매	
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상			가교
												극소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
	제출여부	○	-	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 6. 가. 임상시험자료집
 6. 가.1. A Phase 1, Open-Label Study of Latanoprost Acid Plasma Concentrations in Pediatric and Adult Glaucoma Patients Treated with Latanoprost 0.005%
 6. 가.2. A Phase 3 Prospective, Randomized, Double Masked, 12-Week, Parallel Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Latanoprost and Timolol in Pediatric Subjects with Glaucoma
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 18세 이하 소아에 대한 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항을 추가하였으며, 임상시험결과에 근거하여 이를 인정함. 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항을 시정함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 18세 이하 소아에 대한 효능효과, 용법용량, 사용상 주의사항 추가 (최근 유럽허가사항 개정)
- 본사의 안전성자료에 따라 안전성 정보 업데이트(소아관련 사용상 주의사항, 헤르페스성 각막염 관련 내

용)

1.2. 약리작용기전

- prostaglandin F2a analogue

2. 구조결정 · 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4/5. 독성, 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

다음 질환의 안압하강 :

- 성인

개방각 녹내장, 만성폐쇄각녹내장, 고안압증

- 소아

녹내장, 소아 고안압증

- 신청 용법·용량 :

질환이 있는 눈에 하루 1회 1방울을 점적한다.

이 약은 저녁에 투여했을 때 안압강하의 최적 효과를 얻을 수 있다.

이 약은 하루 1회 이상 투여해서는 안된다. 투여횟수를 늘리면 안압강하 효과가 감소하는 것으로 나타났다.

이 약을 다른 약물과 병용투여할 경우에는 5분이상의 시간 차이를 두고 투여하여야 한다.

이 약은 성인과 같은 용법용량으로 소아에게 투여될 수 있다. 그러나 임신나이 36주 미만의 조산아 (preterm infant)에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

6.1. 임상시험자료집

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 총 2건: 1상 1건, 3상 1건

시험번호 /제일명	디자인	선정기준	투여기간	피험자 수(N)	시험군 (N)	대조군 (N)	용법용량
라타노프로스 0.005% 점안액으로 치료받은 소아 및 성인 녹내장 환자를 대상으로 라타노프로스트산의 혈청 농도를 연구하기 위한 1상 공개 임상시험							
A6111139	다기관 공개	최소 2주 동안 한쪽 또는 양쪽 눈에 라타노프로스트 0.005%로 치료 받은 녹내장 또는 고안압증을 가진 남성 및 여성	3~28일	30명	성인 15명	소아 15명	라타노프로스트 0.005%, 1일 1회, 각 눈에 1방울씩 점적
소아 녹내장환자를 대상으로 라타노프로스트와 티몰롤의 안전성과 유효성을 비교하기 위한 전향적, 무작위 배정, 이중맹검, 12주 3상 임상시험							
A6111137	다기관 무작위 이중맹검	- 18세이하 소아 녹내장 환자 - 최소 한쪽 눈이 IOP 강하	12주	137명	68명	69명	시험군: 라타노프로스트 0.005%, 1일 1회 (저녁), 각 눈에 1방

	활성대조	약물의 치료가 필요한 환자 - 투여 전 오전 방문시 최소 한쪽 눈에서 IOP≥22mmHg 이어야 함.					울씩 점적 대조군: 티몰롤 0.5% 또는 0.25%, 1일 2회 (아침/저녁), 각 눈에 1방울씩 점적
--	------	---	--	--	--	--	---

6.1.2. 검토의견

- 제출한 약동학 및 치료적 확증 임상시험 결과에 근거하여, 18세 이하 소아에 대한 적응증 인정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Xalatan : 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본 등 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

- 레스쿨라점안액(이소프로필우노프로스톤, 동아제약): 녹내장, 고안압증
트라바탄점안액(트라보프로스트, 한국알콘): 다음 질환에서의 안압감소 : 개방각 녹내장, 고안압증
루미간(비마토프로스트, 삼일엘러간): 다음 질환의 안압하강 : 개방각 녹내장, 고안압증