그라나텍점안액0.4%, 한국코와(주)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1mL 중 ripasudil 4.0mg (5mL/병)
제형 및 성상	무색 내지 밝은 노란색의 맑은 액이 투명한 플라스틱 용기에 든 점안제
효능·효과	국소 베타차단제 또는 프로스타글란딘유도체에 불충분하게 반응하거나 사용이 불가능한 개방각 녹내장 환자·고안압 환자에서의 안압 감소
용법·용량	1회 1방울, 1일 2회 점안한다. 이 약을 다른 점안제와 병용투여할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여한다.
의약품 분류	131, 안과용제
ATC	S01EX
약리기전	Rho kinase 저해제
품목허가일	2019년 02월 21일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 일본 녹내장 진료 가이드라인 4판, 2018. 일본녹내장학회

Ⅰ녹내장치료의 원칙

1. 치료의 목적은 환자의 시각의 질(quality of vision)과 생활의 질(quality of life)유지

녹내장치료의 목적은 환자의 시각의 질(quality of vision : QOV)과 그에 수반되는 생활의 질(quality of life : QOL)을 유지하는 것이다. 녹내장으로 인해 시야를 비롯한 시기능의 장애가 진행되면서 QOV와 QOL은 저하된다. 치료에 수반되는 사회적, 정신적, 경제적 부담 또한 QOL을 저하시킬 가능성이 있어 배려가 필요하다(1A).

2. 가장 확실한 치료법은 안압하강

현재 녹내장 관련 에비던스를 바탕으로 한 유일하게 확실한 치료법은 안압하강이다(1A). 각종 무작위화 비교시험이나 관련 연구 결과는 안압하강을 통해 녹내장의 발증과 진행이 모두 억제된다는 의견을 지지하고 있다. 녹내장의 병형이나 병기와 상관없이 안압하강은 유효하다(1A). 안압하강 치료 시에는 안압치와 그 변동에 대한 주의가 필요하다(1A).

안압 외의 인자에 대한 새로운 치료법으로서 시신경유두·망막의 혈류 개선 치료나 신경보호 치료가 주목을 받아 시도되고 있는데 앞으로 혁신적인 치료법이 될 가능성이 있다. 일부 임상시험에서는 안압하강 효과와 더불어 유의한 시야 유지 효과를 시사하는 보고가 있으나(2C), 현 시점에서는 안압하강 외의 이른바 보완요법이나 대체요법, 한방약이나 건강보조식품이 녹내장치료에 유효하다는 신뢰성 높은 에비던스는 없다.

3. 치료 가능한 원인이 있다면 원인 치료

안압상승의 원인이 치료 가능한 경우에는 안압하강 치료와 함께 원인에 대한 치료를 실시한다. 원발성폐쇄우각증·녹내장 등 동공 블록이 안압상승의 원인인 녹내장에 대한 홍채 절개나 수정체 적출, 포도막염에 수반되는 녹내장에

대한 소염 치료, 혈관신생 녹내장에 대한 망막광 응고, 스테로이드 녹내장에 대한 부신피질스테로이드 투여 중지 등이 원인 치료에 해당된다.

4. 조기발견이 중요

현재로서는 녹내장으로 한번 장애가 된 시기능은 회복되지 않는다. 장기적으로 경과를 관찰하여 본 바 많은 증례에서 완만히 진행이 된다. 충분한 안압하강 치료를 하더라도 특히 후기 증례에서는 진행되는 사례가 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 녹내장치료에서는 조기발견, 조기치료가 중요하다(1A).

5. 필요최소한의 약제로 최대의 효과

현재 허가를 받은 녹내장치료약은 많지만 약품치료의 원칙은 필요최소한의 약제와 부작용으로 최대의 효과를 얻는 것이다. 그러기 위해서는 각 약제의 작용 메커니즘, 부작용, 금기를 이해해 두어야 한다.

6. 약품, 레이저, 수술 중에서 선택

녹내장에 대한 안압하강 치료로는 약품치료, 레이저치료, 수술치료라는 선택지가 있다. 각 치료 방법의 효과와 부작용, 이점과 결점을 고려하고 증례별 병기·병형에 맞추어 적절한 치료를 선택하여야 한다. 치료법을 선택할 때에는 환자의 연령이나 질환의 중증도뿐만 아니라 실제로 계속이 가능한지, 경제적 부담이나 어드히어런스 면에서 적절한지 등도 고려하여 의사와 환자가 공동으로 결정하는 것이 바람직하다.

다제(多剤)의 병용은 부작용 증가나 어드히어런스 저하로 연결되는 경우가 있기 때문에 충분히 신경을 써야 한다(1A). 어드히어런스 향상을 위해 배합 점안약을 사용하는 것도 고려해 볼 수 있으나 원칙상 처음에는 단제(単剤)로 시작하는 것이 바람직하다(1B). 일반적으로 안압 컨트롤에 다제(3제 이상)를 요할 때는 레이저 치료나 관혈적 수술 등 다른 치료법도 선택지로서 고려 할 필요가 있다.

7. 개별화치료의 선택

개별화된 녹내장치료는 환자의 개별적인 필요도와 원하는 바에 맞는 치료를 제공하는 것을 목적으로 한다. 치료 시에는 안압 레벨, 안저 변화와 시야 장애의 정도, 치료에 의한 효과, 환자의 QOL, 여명, 위험 인자의 유무 등을 고려해 선택한다(1A). 녹내장의 병기·병형의 진단, 예후, 관리 계획, 장기치료

가능성에 대해서는 각 환자에 맞추어 결정을 내리는 것이 바람직하다.

8. 진행 속도의 감속

녹내장 관리는 안압을 하강시킴으로써 시야 장애의 진행을 더디게 만드는 것을 목표로 한다. 따라서, 녹내장으로 인한 시야 장애의 진행 속도를 평가하는 것은 설정된 목표 안압이 적절한지, 현재 이루어지고 있는 치료가 충분한지 등 환자의 관리와 치료의 평가에 있어 중요하다.

9. 위험 인자의 평가

치료 시에는 녹내장의 진행과 관련있는 위험 인자를 평가할 필요가 있다. 실명의 큰 위험인자로서 발견시의 질환중증도와 평균 여명이 있다. 몇가지 연구에 따르면 실명의 가장 중요한 예후인자는 발견시의 좀 더 위독한 시야 장애라고 한다. 따라서, 진행된 증례에서는 보다 적극적인 치료를 하여야 한다(1A). 개방우각녹내장, 고안압증에는 아래에 열거한 것과 같은 발증, 진행 관련 위험인자가 있는 것으로 알려져 있다. 안압은 발증뿐 아니라 진행과도 관련이 있는 가장 큰 요소이며, 베이스라인 안압이 높고, 경과 중의 평균 안압이 높은 것은, 시야 및 시신경 장애의 진행과 관련이 있다. 절대안압치는 시야 장애의 진행과 큰 관련이 있는데, 한편으로는 안압 변동 또한 진행과 관련이 있다는 보고가 있다. 한쪽 눈에 위독한 시야 장애가 있을 경우에는 다른쪽 눈의 진행 리스크가 높다는 보고도 있다.

- 고안압 : 베이스라인 안압이 높다, 경과 중의 평균 안압이 높다, 안압 변동이 크다
- 고령
- 가족력
- 시신경유두함몰비(cup-to-disc ratio : C/D 비)가 크다, 시신경 림의 면적이 작다
- 유두 출혈
- 유두주위 맥락망막 위축(parapapillary atrophy : PPA)의 β영역이 크다
- 각막 두께가 얇다
- 각막 히스테리시스가 낮다
- 안관 유압이 낮다
- 확장기·수축기 혈압이 낮다

- 2형당뇨병
- 거짓비늘증후군
- 약품 어드히어런스가 불량

/// *녹내장 치료약*

1. 녹내장 치료약의 분류

1) 국소투여제

① 프로스타글란딘 관련 약(PG 관련 약)

② 교감신경 β수용체 차단제(β차단제)

  I) β수용체 비선택성 차단제

  ii) β1수용체 선택성 차단제

  iii) α1β 수용체 차단제

③ 탄산탈수효소 저해제(국소투여제제)

④ 교감신경 α2수용체 자극제(α2자극제)

⑤ Rho키나아제 저해제(ROCK 저해제)

⑥ 부교감신경 자극제

⑦ 교감신경 α1수용체 차단제(α1차단제)

⑧ 이온채널 개구제

⑨ 교감신경 비선택성 자극제

⑩ 배합 점안약

2)전신투여제

① 탄산탈수효소 저해제(전신투여제제)

② 고장삼투압제

2. 약제의 선택

개방우각녹내장에서는 프로스타글란딘 관련 약이 가장 뛰어난 안압하강 효과와 점안 횟수, 부작용 면에서 양호하다는 용인성 때문에 제1선택 약으로 가장 많이 사용된다(1A). 이어서 안압하강 효과와 용인성 면에서 β차단제 또한 제1선택이 될 수 있으나 금기, 부작용에 유의하여 선택한다.

제2선택 약으로는 탄산탈수효소저해제 점안, α2자극제, **ROCK 저해제**, a1차단제, 이온채널개구제, 교감신경비선택성자극제, 부교감신경자극제등의 점안

약을 들 수 있다.
다제 병용시에는 배합 점안약이 어드히어런스의 향상에 유용하다(1B).

3. 치료 트라이얼과 안압 하강의 평가

약물의 효과에는 개인차가 있으며 안압은 날마다 혹은 같은 날 중에 변동되기도 한다. 점안약을 도입할 때에는 베이스라인 안압을 파악한 후 한쪽 눈에 투여하고, 점안 시간과 안압 측정 시간의 관계를 고려해 그 안압 하강 효과나 점안 조기의 부작용을 판정(한쪽 눈 트라이얼)하여 효과를 확인한 후에 양쪽 눈에 투여를 시작하는 것이 바람직하다(2C). 단, β차단제는 투여하지 않는 눈에도 약간의 안압 하강 효과가 있으므로 평가 시에는 고려한다.

4. 약품 병용을 고려할 때의 유의점(1A)

- 약제의 효과가 없을 경우, 효과가 충분하지 않을 경우, 혹은 약제 내성이 생겼을 경우에는 우선 약제의 변경을 고려하고 단제(단약) 치료를 목표로 한다.
- 단제(단약)의 효과가 충분하지 않을 때에는 다제 병용 요법(배합 점안약 포함)을 사용하며, 추가적인 안압 하강 효과와 함께 부작용에 유의한다.
- 다제 병용 요법 시에는 배합 점안약을 사용함으로써 환자의 어드히어런스나 QOL의 향상도 고려하여야 한다.
- 정해진 용법보다 점안 횟수나 점안량을 늘려도 안압 하강 효과는 증가하지 않으며 부작용이 늘어난다.
- 안압 하강 효과, 부작용, 어드히어런스에 미치는 영향 등을 고려하였을 때 다제(배합 점안약 포함하여 3제 이상)가 필요한 경우에는 레이저 치료나 관혈적 수술 등 다른 치료법도 선택지로서 고려한다.

5. 병용 요법과 배합 점안약(1B)

약품치료 시에는 단제의 효과가 충분하지 않을 때 병용 요법을 시행한다. 현재로서는 점안약을 쓸 때 병용 사용이 가능한 후보약제로서 작용점과 안압 하강 효과를 고려하였을 때 프로스타글란딘 관련 약, β차단제, 탄산탈수효소 저해제, α2자극제, ROCK 저해제 등이 있다.
병용 처방 시에는 약리학적인 작용점이 동일한 약제를 선택하여서는 안 된다. 예를 들어 2종류의 프로스타글란딘 관련 약이나, 2종류의 β차단제 병용,

탄산탈수효소저해제인 점안약과 내복약의 병용 등이다. 교감신경계의 약제는 수가 많고 작용하는 수용체가 다르다면 병용은 가능하지만 교감신경비선택성 자극제와 다른 교감신경계 약제의 병용은 의미가 없다. 경포도막 공막유출을 증가시키는 프로스타글란딘 관련 약과 경포도막 공막유출을 감소시키는 필로카르핀의 병용 등, 약리학적으로 혹은 안압하강 기서로서 어울리지 않은 조합은 있지만, 실제로는 이 병용을 통해 안압 하강 효과를 얻기도 한다. 배합점안약의 처방시에는 병용약에 배합 점안약과 동 계통의 약제가 포함되지 않도록 유의한다.

○ NICE guideline(2017.11.1.)
Glaucoma: diagnosis and management
고안압증 치료
1.5.3 안압이 24mmHg인 경우 generic prostaglandin analogue(PGA) 투여
1.5.5 generic PGA에 불충분한 반응을 보이는 경우 beta blocker 투여하고 generic PGA와 beta blocker 모두에 불응인 경우 non-generic PGA, carbonic anhydrase inhibitor, sympathomimetics, miotics, 병용요법을 투여함.

○ Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e: 프로스타글란딘유사체 혹은 베타 차단제를 쓸 수 없을 때 알파2흥분제, 탄산탈수효소저해제를 1차로 쓸 수 있음.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “국소 베타차단제 또는 프로스타글란딘유도체에 불충분하게 반응하거나 사용이 불가능한 개방각 녹내장 환자·고안압 환자에서의 안압감소”에 허가받은 약제로, Rho kinase 저해제임.

- Rho kinase 저해제는 섬유주를 이완시키며 쉴렘관 내벽의 방수 이동 통로인 거대 액포를 증가시켜 주배출로[1]를 통한 방수 유출을 촉진함[2].

1) 방수의 유출은 전방각에 위치하는 2개의 경로를 통해 이루어지며 주배출로는 섬유주-쉴렘관 유출로(70%)이며, 부배출로는 포도막공막 유출로(30%)임.

2) Tanna. et al, Rho kinase inhibitors as a novel treatmetn for glaucoma and ocular hypertension, Ophthalmology. 2018 November ; 125(11): 1741-1756.

기존의 주배출로 방수유출촉진제인 콜린효능제가 섬모체 근육을 수축시키는 기전과는 차이가 있으며, 콜린효능제는 홍채 조임근도 수축시켜 근시를 유발할 수 있음.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[3] 및 임상진료지침[4][5]에서 녹내장 환자의 안압하강에 단독요법 혹은 병용요법으로 사용하도록 추천되고 있음.

(4) 임상시험 결과

○ **[병용요법-위약대조 3상 임상]**[6] 원발성 개방각 녹내장 환자 및 고안압증 환자(n=208(ripasudil-timolol study), 205(ripasudil-latanoprost study) 중 기존에 0.5% timolol 및 0.005% latanoprost를 투여 받고 안압이 18mmHg 이상인 환자를 대상으로 다기관, 이중 맹검, 무작위배정, 평행군, 위약대조 3상 임상시험을 수행하였으며 1차 평가지표는 4,6,8주 후 오전 9시(trough) 및 오전 11시(peak)에서의 안압변화량임.

- [ripasudil-timolol study] 기저 안압으로부터 시험군과 위약군 간의 안압감소량 차이는 오전 9시(trough)에 0.9mmHg(95% CI , 0.4-1.3mmHg; P<.001), 오전 11시(peak)에 1.6mmHg(95% CI, 1.1-2.1mmHg; P<.001)로 통계적으로 유의함.
- [ripasudil-latanoprost study] 기저 안압으로부터 시험군과 위약군 간의 안압감소량 차이는 오전 9시(trough)에 0.4mmHg(95% CI , 0.0-0.9mmHg; P=.06)로 통계적으로 유의하지 않으며, 오전 11시(peak)에 1.4mmHg(95% CI, 0.9-1.9mmHg; P<.001)로 통계적으로 유의함[7].
- **[안전성]** 가장 흔한 이상반응은 경미한 결막 충혈이었으며 timolol 병용시험에서 ripasudil/timolol군 65.4%(placebo/timolol군 5.8%, p<.05), latanoprost 병용시험에서 ripasudil/latanoprost군 55.9%(placebo/latanoprost군 8.7%, p<.05)이었음.

---

3) Ophthalmology, 5th, 2019

4) Asia Pacific Glaucoma Guidelines, 3rd, 2016, APGS(Asia Pacific Glaucoma Society)

5) 일본 녹내장 진료 가이드라인 4판, 2018. 일본녹내장학회

6) Tanihara H. et al. Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA Ophthalmol. 2015 Jul;133(7):755-61.

7) 통계적으로 유의함: P<0.05(2-sided)

(5) 학회의견

○ 관련 학회에서는 다양한 녹내장 치료제가 사용되고 있지만 여전히 녹내장 치료제에 대한 미충족 요구가 높아 새로운 치료 옵션 추가로 녹내장 환자의 치료에 도움이 될 수 있다는 의견을 제시함[8].

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “국소 베타차단제 또는 프로스타글란딘유도체에 불충분하게 반응하거나 사용이 불가능한 개방각 녹내장 환자·고안압 환자에서의 안압감소”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 brimonidine 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준 소위원회, 2019년 11월 20일)

○ 신청품과 대체약제 간 직접비교임상 자료 부족 및 대체약제에 비하여 고가인 점을 고려하여 가격인하의 필요성이 언급됨.

구 분	세부인정기준 및 방법
[131] Ripasudil hydrochloride hydrate 외용제 (품명: 그라나텍점안액0.4%)	허가사항 범위(국소 베타차단제 또는 프로스타글란딘유도체에 불충분하게 반응하거나 사용이 불가능한 개방각 녹내장 환자·고안압 환자에서의 안압감소) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 일본 약가집에 수재되어 있음.

8) 대한안과학회([redacted])