

에이베리스점안액0.002%(오미데네팍이소프로필)(한국산텐제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1mL 중 omidenepag isopropyl 0.02mg
제형 및 성상	무색투명한 액이 무색투명한 플라스틱용기에 든 점안제
효능·효과	다음의 질환의 안압하강 : 개방각 녹내장, 고안압증
용법·용량	이 약을 1회 1방울, 1일 1회 질환이 있는 눈에 점안한다.
의약품 분류	131, 안과용제
품목허가일	2019년 12월 03일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾

○ 원발개방각녹내장의 정의

- 특징적인 녹내장성 시신경손상과 시야결손이 있으며, 전방각이 개방되어 있고 선행 눈 질환 또는 전신적 이상이 없는 상태임.
- 초기에는 자각증상이 거의 없기 때문에 환자가 증상을 느껴 병원에 내원했을 때는 이미 상당히 진행된 상태인 경우가 많음. 따라서, 조기 진단이 중요한 질환임.
- 정상안압녹내장: 원발개방각녹내장의 하위 분류로 안압이 정상범위 내 있는 경우를 말함. 한국에서 시행된 역학조사에 따르면 전체 개방각녹내장 환자 중 정상안압녹내장은 77%를 차지함.

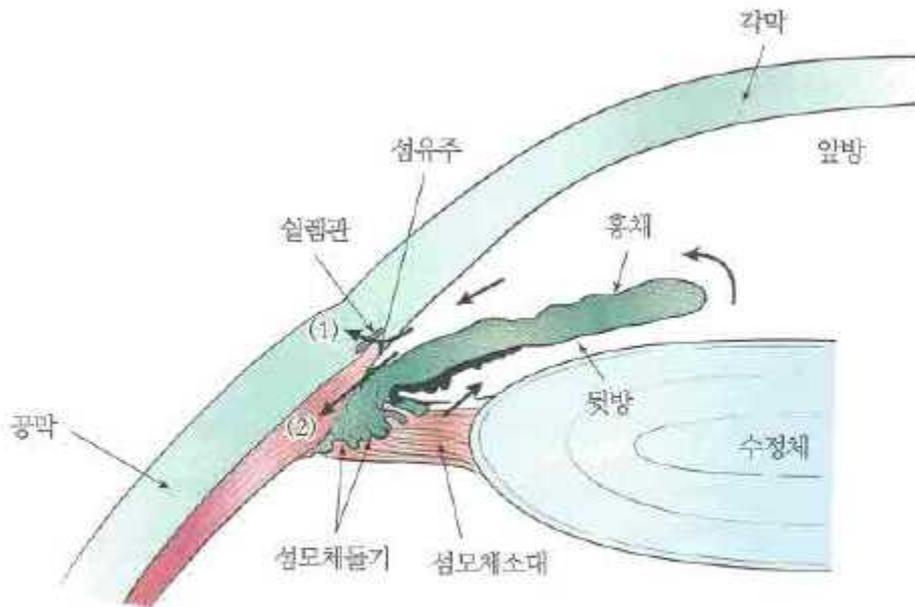


그림 15-2 안구 앞부분의 구조와 방수의 유출로
(1) 섬유주실렘관유출, (2) 포도막공막유출

1) 안과학 제11판, 2017

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

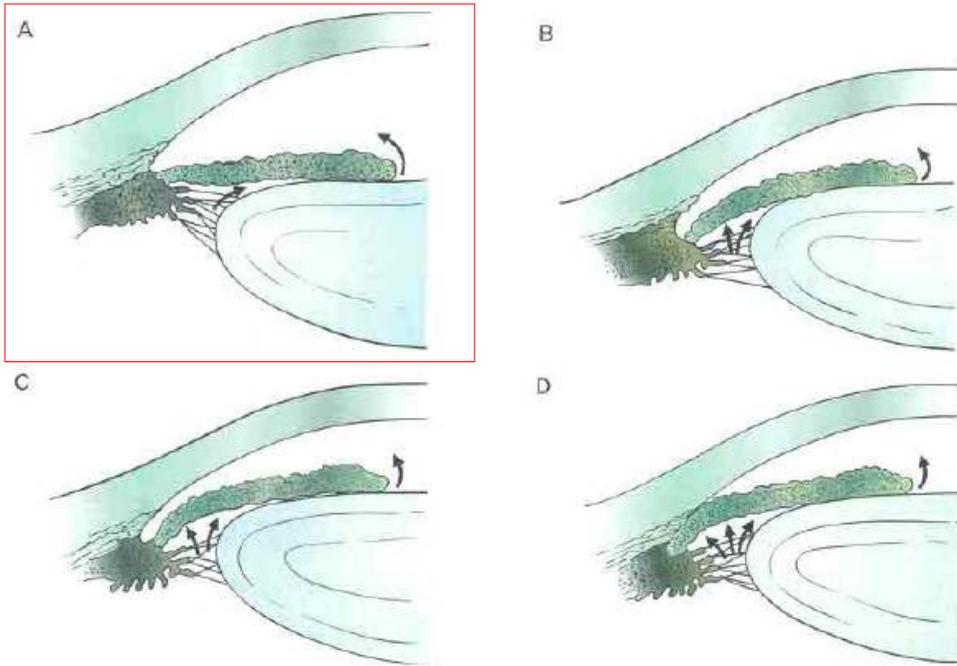


그림 15-7 새피의 앞방각 깊이 분류
 A. 개방각: 제3~4도 B. 중등도 앞방각: 제2도 C. 좁은 앞방각: 제1도 D. 폐쇄각: 제0도

○ 발생 원인

- 방수유출로의 높은 저항, 즉 섬유주의 변성, 섬유주 간격의 폐쇄, 쉘렘관 내피의 변성, 방수정맥을 포함한 상공막 내 방수유출로의 저항 증가로 안압이 상승하여 상승된 안압이 시신경유두부의 시신경에 기계적 손상을 일으킴.
- 시신경으로 공급되는 혈액 순환이 원활하지 못해 시신경이 손상되기도 함.

○ 증상

- 처음에는 별다른 눈의 증상이 없어, 시야가 점점 좁아지면서 중심시력이 손상되어 결국 실명에 이르게 됨.

○ 진단

- 녹내장시신경유두함몰, 녹내장성 시야 변화, 열린 전방각으로 확진할 수 있음. 안압은 골드만 압평안압계로 시간을 달리하여 안압을 여러번 측정해야 함.

○ 치료

- 녹내장의 관리목표는 질병 진행을 지연시켜 환자의 삶의 질을 유지하는 것임. 녹내장 진행을 조절하는 것으로 알려진 위험인자인 안압을 낮추는 것이 1차 목표이며, 안압 하강을 위해 약물요법, 레이저, 수술 등이 고려되나 가장 먼저 시도하는 것이 약물요법임.

Table 2.1. Efficacy and dosing frequency of various drug classes.⁸⁹⁻⁹⁷

Drug class	Daily dosage	Efficacy
PGAs	1x	25-35%
β-Blockers†	1x to 2x	20-25%
α₁-Blockers	2x	15-20%
α₂-Agonists‡	2x to 3x	18-25%
α₁β-Blockers	2x	20%
CAIs Topical Systemic	2x to 3x 2x to 4x	20% 30-40%
ROCK (Rho-kinase) inhibitor	2x	20%
Cholinergics	3x to 4x	20-25%
Hyperosmotic agents	Stat dose(s)	15-30%
Proprietary fixed combinations		
β-Blocker + CAI	2x	25-30%
β-Blocker + PGA	1x	25-35%
β-Blocker + pilocarpine	2x	25-30%
β-Blocker + α ₂ -agonist††	2x	25-35%
CAI + α ₂ -agonist	2x to 3x	25-35%

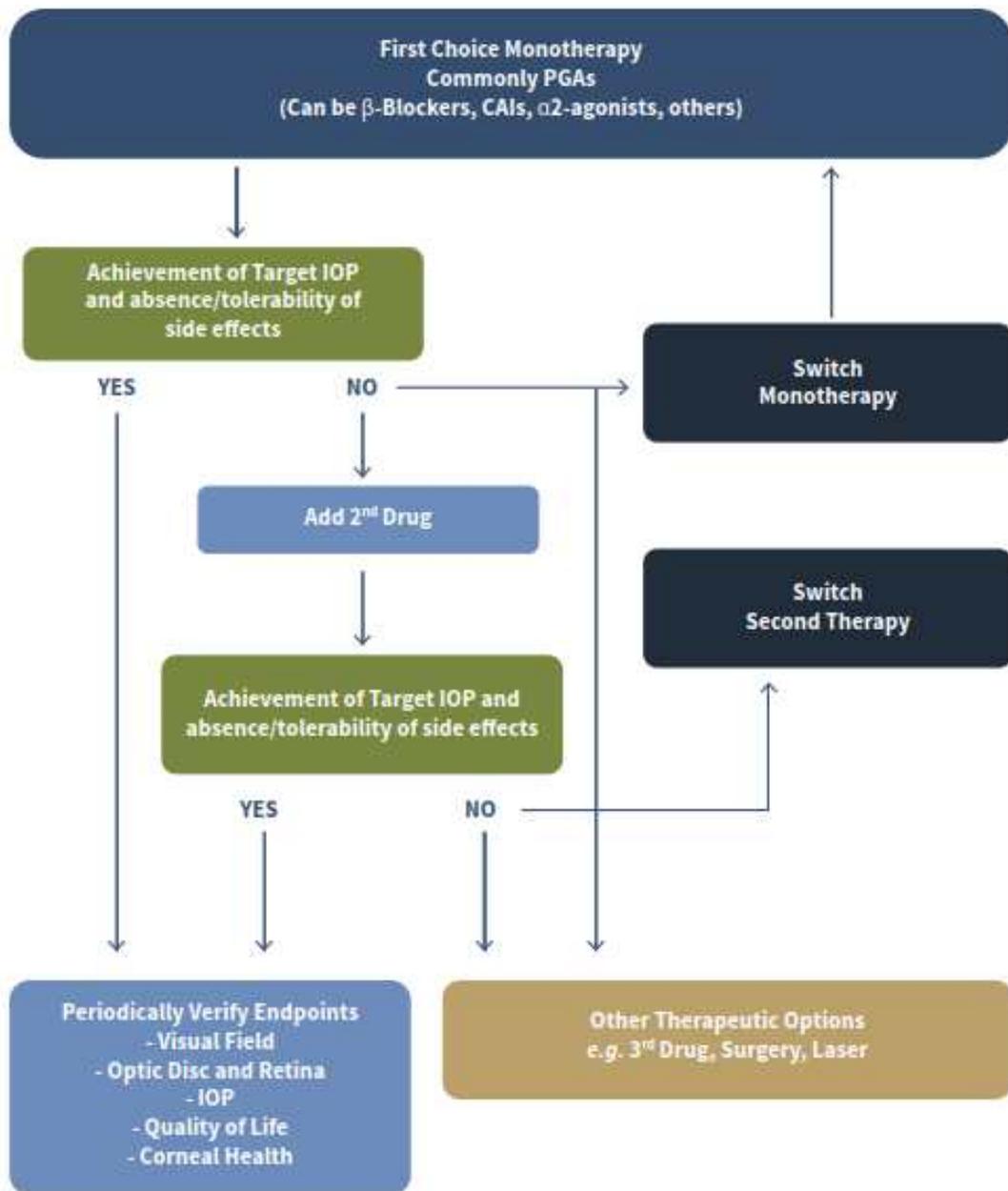
† If a patient is taking systemic β-blockers, the decrease in IOP with topical β-blockers is likely to be reduced, and the potential for systemic side effects increased: consider other drug classes first.

‡ α₂-Agonists are absolutely contraindicated for patients taking MAOIs and for children <2 years.

Table 2.2. Mechanism of action of different drug classes.^{29,30}

Mechanism of action	Drug class	Preparations
Increase in aqueous outflow	PGAs Increase in uveoscleral outflow	Latanoprost Travoprost Bimatoprost Tafluprost Unoprostone
	α_1 -Adrenergic antagonists Increase in uveoscleral outflow	Bunazosin
	α_2 -Adrenergic agonists	Brimonidine Apraclonidine
	α,β -Adrenergic antagonists Increase in uveoscleral outflow	Nipradirol
	Cholinergics Increase in trabecular outflow	Pilocarpine Carbachol
	ROCK (Rho-kinase) inhibitor Increase trabecular outflow	Ripasudil
Decrease in aqueous inflow	β -Adrenergic antagonists	β 1-Non-selective Timolol Levobunolol Carteolol β 1-Selective Betaxolol
	α_2 -Adrenergic agonists	Brimonidine Apraclonidine
	α,β -Adrenergic antagonists	Nipradirol
	CAIs	Systemic Acetazolamide Methazolamide Dichlorphenamide Topical Dorzolamide Brinzolamide

- 1차 치료제는 효과적이고, 사용이 용이하며, 비용이 저렴하고, 전신적인 부작용이 없어야 하고, 눈의 부작용이 없거나 최소화 되어야 함. 프로스타글란딘 유도체는 1차 치료제로 널리 사용됨. 비싼 약제를 사용할 수 없는 국가에서는 베타차단제와 α_2 -교감신경흥분제를 사용할 수 있음.



- 일반적으로 1차 약제로 프로스타글란딘 유사체 또는 베타차단제 등을 사용하고, 한 가지 약제로 안압 하강이 충분하지 않을 경우 다른 1차 약제로 변경하거나 2차 약제를 병용/추가하며 효과를 관찰함. 2차 약제의 병용에도 안압 하강이 충분하지 않으면 2차 약제를 변경하거나, 3차 약제의 병용/추가를 고려하거나 혹은 수술이나 레이저 치료를 고려하게 됨.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “개방각 녹내장, 고안압증의 안압하강”에 허가받은 약제로, 선택적 EP2 수용체 작용제임.
 - 기존 프로스타글란딘 유도체(PGAs)가 Prostaglandin F receptor에 결합하여 포도막 공막 유출을 증가시켜 안압을 감소³⁾시키는 반면, 신청품은 Prostaglandin EP2 receptor에 선택적으로 결합하여 섬유주대 경로와 포도막공막 경로를 통한 방수배출을 촉진함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 2018년 일본에서 세계최초로 허가받아 현재 교과서⁴⁾ 및 임상진료지침⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾에 수재되어 있지 않음.

(4) 임상시험 결과

- 신청품의 임상문헌으로 무작위 대조군 시험 2편을 분석함.
- [AYAME]⁹⁾ 개방각 녹내장 환자 또는 고안압증 환자(n=190)를 대상으로 다기관, 관찰자 맹검, 무작위배정, latanoprost 대조 신청품의 3상 임상시험을 수행하였으며, 신청품과 latanoprost를 4주 투여 후 1차 평가지표로 Visit 2(Day 1) 대비 Visit 5(Day 29)의 평균 안압 변화량을 평가한 결과,
 - 신청품군은 $-5.93 \pm 0.23 \text{mmHg}$, latanoprost군은 $-6.56 \pm 0.22 \text{mmHg}$ 로 나타남.
 - 신청품군과 latanoprost군의 평균 안압 변화량 차이는 0.63mmHg (95% CI, $0.01-1.26 \text{mmHg}$; $P=0.048$)로 신뢰구간의 상한치가 비열등성 인정 한계 1.5mmHg 범위 안에 있어 신청품이 latanoprost 대비 효과에서 비열등함을 입증함.

3) Ophthalmology, 5th, 2019

4) Ophthalmology, 5th, 2019

5) European Glaucoma Society(EGS), Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th, 2014

6) American Academy of Ophthalmology(AAO), Primary Open-Angle Glaucoma, 2015

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

8) National Institute for Health and Core Excellence(NICE), Glaucoma: diagnosis and management, 2017

9) Aihara et al. Omidenepag Isopropyl Versus Latanoprost in Primary Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Phase 3 AYAME Study. American Journal of Ophthalmology. 2020

- 안전성 평가 결과, 이상반응은 신청품군에서 46명(48.9%), latanoprost군에서 26명(27.1%)로 나타났으며 중증의 이상반응은 없었음.

○ [FUJI]¹⁰⁾ latanoprost에 반응하지 않거나 불충분한 개방각 녹내장 환자 또는 고안압증 환자(n=26)를 대상으로 다기관, 단일군, 개방 표지 3상 임상시험을 수행하였으며, 신청품을 4주간 투여 후 1차 평가 지표로 Visit 4(Day 1) 대비 Visit 7(Day 29)의 평균 안압 변화를 평가한 결과,

- latanoprost 도입기(8주)의 평균 안압 25.00mmHg이며 omidenepag isopropyl(신청품) 치료 4주 후 평균 안압의 변화는 -2.99 ± 0.43 mmHg로 나타남($p < 0.0001$).

(5) 학회의견

○ 관련 학회¹¹⁾에서는 신청품이 하루 한 번 투약의 편리성, PGA 제제와 유사한 안압강하 효과, PGA 제제 특이적인 이상반응(비가역적인 홍채 색소 침착, 눈썹 변화, 눈꺼풀의 색소 침착 및 눈꺼풀 꺼짐)의 개선으로 임상현장에서 녹내장, 고안압증 치료에 가장 많이 사용되는 PGA 제제를 보완할 수 있을 것으로 예상한다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “개방각 녹내장, 고안압증의 안압하강”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 brimonidine 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2020년 9월 11일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[131] Omidenepag isopropyl 외용제 (품명: 에이베리스점안액0.002%)	허가사항 범위(개방각 녹내장, 고안압증의 안압하강) 내에서 투여 시 요양급여를 인정함.

10) Aihara et al. Intraocular pressure-lowering effect of omidenepag isopropyl in latanoprost non-/low-responder patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: the FUJI study. Japanese Journal of Ophthalmology. 2020.

11) 대한안과학회()

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과 검색되지 않음.