

안구건조증 치료제 임상시험 가이드라인(안) [민원인 안내서]

2022. 7.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 순환신경계약품과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

안구건조증 점안제 임상시험 가이드라인(안)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2022 년 7 월 일

담당자
확 인(부서장)

이 안내서는 안구건조증 치료제 개발 시 임상시험에 대한 식품의약품 안전처의 입장을 기술한 것입니다.

이 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2022년 7월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용 될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등(이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

※ 본 가이드라인에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품 안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-3001~3021

팩스 : 043-719-3000

목 차

1. 서론	1
2. 임상시험 고려사항	1
2.1 임상시험 설계	1
2.2 대조약	2
2.3 대상 환자군	2
2.4 유효성 고려사항	3
2.5 안전성 고려사항	4
2.6 임상적 평가	4
3. 기타 고려사항	5
3.1 약동학적, 용량설정 고려사항	5
3.2 제외기준	5
3.3 시험약의 첨가제	6
4. 참고문헌	6

안구건조증 치료제 임상시험 가이드라인(안)

1. 서론

이 가이드라인은 안구건조증에 대한 약물 개발의 효율성을 높이고 임상시험 자료의 품질을 향상시켜 효과적인 안구건조증 치료제 개발을 지원하기 위해 안구건조증 치료제를 개발하고자 하는 제약업체, 임상시험자에게 임상시험 설계 시 일반적으로 고려해야 할 사항을 제공하는 것을 목적으로 한다.

안구건조증은 눈물막의 항상성(homeostasis) 상실을 특징으로 하는 안구 표면의 다인성 질환으로 눈물막의 불안정성 및 고삼투압(삼투압 증가), 안구 표면의 염증 및 손상, 신경 감각 이상 등이 병인으로 작용하는 안구 증상을 동반하는 질환이다.

전자매체 사용 증가와 미세먼지 포함 대기 환경 악화 등의 사회 환경 변화로 안과 질환 증가에 따른 눈 관리 필요성이 증대되고 있으며, 특히 안구건조증의 징후와 증상은 일상생활에 지장을 줄 뿐만 아니라 고령자를 포함한 다양한 연령층의 삶의 질을 저하시키는 질환으로 적극적 치료 요구가 증가되고 있다.

2. 임상시험 고려사항

2.1 임상시험 설계

안구건조증 치료제 개발을 위한 임상시험 설계와 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 전통적인 환경 노출 시험과 챌린지 모델 시험(Challenge-model trials, 온도, 기류, 습도 등을 조절한 제어 챔버 활용)이 고려될 수 있다.

일반적으로 치료적 확증 임상시험은 실제 환경 노출 시험을 통해 안전성·유효성을 확인하는 것을 권장한다.

- 시험약 투여군이 대조약(위약 vehicle 또는 기존 치료제) 투여군보다 우월함을 입증하는 무작위배정(randomized), 이중눈가림(double-blinded), 평행 설계 임상시험을 권장한다.
- 임상시험용 시험약이 표준화된 치료 요법에 추가로 사용되는 병용요법(add-on) 시험도 허용 가능하다.

- 약물의 작용기전, 치료 목적 등을 고려한 충분한 기간 동안 반복투여에 의한 자연적인 노출 시험에서 유효성을 입증할 것을 권장한다. 만약 유효성 시험의 기간이 더 짧은 경우 안전성 시험은 최소 6주 이상의 기간 동안 수행할 것을 권장한다.

2.2 대조약

안구건조증 치료제 개발을 위한 비교 임상시험과 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 물은 안구건조증에 국소 적용되는 치료제의 효과적인 성분으로 알려져 있다. 따라서, 일반적으로 비교 임상시험에서는 대조약으로 시험약의 위약(vehicle, 주성분 제외 첨가제 조성)을 사용해야 한다.
- 시험은 위약(vehicle) 대조군보다 통계적 및 임상적 우월성을 입증할 것을 권장한다.
- 안구건조증 치료에 대한 임상시험은 알려진 효과적인 치료법을 사용해도 우수한 분석 검증(민감도) 방법(양성 및 음성 대조군 모두 포함)이 없는 경우 동등성 또는 비열등성 시험은 권장하지 않는다.

2.3 대상 환자군

안구건조증 치료제 개발을 위한 시험 모집단(대상 환자군)과 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 안구건조증 증상과 일치하는 안구 불편 환자를 등록해야 한다. 시험대상자 선정 기준은 객관적 징후(signs)와 주관적 증상(symptoms)을 모두 포함해야 한다.
- 남성과 여성, 다양한 연령, 인종/민족 및 눈 색상 그룹을 포함하여 관련 인구통계학적 하위 집단의 환자에 대한 연구가 포함되어야 한다.
- 반흔 형성(scarring)으로 인한 이차적 안구 건조(예: 방사선 조사, 알칼리 화상, 스티븐스-존슨 증후군, 반흔성 유사 천포창 등) 또는 결막 술잔세포(conjunctival goblet cells)의 파괴(예: 비타민 A 결핍 등)는 심각하게 영향을 받는 특정 환자 집단을 나타낸다. 일반적으로 이들은 별도의 적응증으로 간주되며, 이러한 상태의 환자는 일상적인 안구건조증과는 별도 질환으로 시험되어야 한다.
- 심한(중증의) 안검염 또는 눈꺼풀 가장자리의 명백한 염증은 시험 결과의 해석을 방해할 수 있다. 일반적으로 이러한 상태의 환자는 일상적인 안구건조증과 별도 질환으로 시험되어야 한다.

2.4 유효성 고려사항

안구건조증 치료제 개발을 위한 유효성과 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 일반적으로 안전성 및 유효성은 적절하고 잘 통제된 다기관 시험에서 입증되어야 한다.
- 다음 중 하나를 입증할 것을 권장한다.
 - 최소 1개 이상의 객관적인 사전 지정된 안구건조 징후(위약 대비 시험약의 평균 그룹 점수) 및 최소 1개 이상의 주관적인 사전 지정된 안구건조 증상(평균 그룹 점수)에 대해 위약과 임상시험용 시험약 간의 통계적으로 유의한 차이, 또는
 - 각막 염색의 완전한 회복에 도달한 환자의 백분율 간의 통계적으로 유의한 차이, 또는
 - 쉬르머 눈물 검사 점수(Schirmer's tear test score)에서 10 mm 증가 또는 그 이상에 도달한 환자의 백분율 간의 통계적으로 유의한 차이
- 징후와 증상이 유효성을 입증하는데 사용되는 경우, 객관적 징후 또는 주관적 증상에 대해 여러 다른 평가변수 설정을 권장한다.
- 안구건조증의 징후에는 각막 염색(corneal staining), 결막 염색(conjunctival staining), 감소된 눈물막 파괴시간(decreased tear breakup time), (마취 유무에 관계없이) 감소된 쉬르머 눈물 검사 점수(Schirmer's tear test score) 등을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.
- 안구건조증의 증상에는 시야흐림(blurred vision), 눈부심(light sensitivity), 모래가 들어가거나 곪끄러운 느낌의 이물감(sandy or gritty feeling), 안구 자극감(ocular irritation), 안구 통증 또는 불편감(ocular pain or discomfort), 안구 가려움증(ocular itching) 등을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다. 시험대상자는 다른 용어 대신 사용할 수 있는 안구 불편감에 대한 자신의 용어를 스스로 식별할 수 있다.
- 주관적인 증상 개선은 증상의 완전한 회복에 도달한 환자의 백분율 간에 통계적으로 유의한 차이를 보여줌으로써 입증될 수도 있다. 반응자(responder) 분석을 위해 완전한 회복(징후 또는 증상의 완전한 제거)에 도달하지 못한 경우를 포함하는 것에 대하여 논의되어야 한다.
- 징후에 대한 유효성과 증상에 대한 유효성이 동일한 임상시험에서 입증될 필요는

없지만 1개 이상의 임상시험에서 입증되어야 한다.

- 시험의뢰자는 유효성 평가변수를 측정하는데 사용되는 모든 채점(점수 부여) 방법 또는 척도(Scales) 설정에 대해 설명하고, 계획서와 함께 채점(점수 부여) 방법 또는 척도(Scales)에 대한 내용이 제출되어야 한다.
- 핵심 임상시험은 최종 시판 예정인 제제로 실시되어야 한다.
- 핵심 임상시험에서 징후에 대한 유효성만 입증하는 경우 임상시험 결과에 따른 효능·효과가 제한될 수 있으며, 이 경우에도 증상에 대한 유효성을 이차 평가변수로 확인해야 한다.

2.5 안전성 고려사항

안구건조증 치료제 개발을 위한 안전성과 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 임상 프로그램에는 약물 이상반응을 확인할 수 있는 충분한 환자(시험대상자) 수가 포함되어야 한다. 이를 달성하기 위해서 임상시험용 약물을 사용하는 충분한 수의 환자에게 최소 시판 제안된 농도만큼의 임상시험용 약물 농도와 시판용으로 제안된 것 이상의 빈도(투여횟수)로 투약을 완료할 것을 권장한다.
- 허가 신청자료를 제출하기 전에 투약 시작 후 충분한 기간 동안 추적관찰을 완료했는지 확인해야 한다. 장기 기간 동안(예: 12개월 등) 평가가 고려되어야 한다.
- 동일한 제형, 동일한 투여경로, 동일하거나 더 낮은 농도로 이미 승인된 원료의약품의 재처방(reformulation) 제제에 대해서는 허가 신청자료에 최초 승인된 제제보다 단축된 투여 기간을 고려할 수 있으며, 충분한 수의 환자로부터 안전성 정보를 포함하도록 할 것을 권장한다.

2.6 임상적 평가

안구건조증 치료제 개발을 위한 임상적 평가과 관련하여 다음을 고려해야 한다.

- 최소한 다음의 평가를 각 눈에서 수행하고 각 눈에 대해 별도로 보고할 것을 권장한다(어느 쪽 눈이 투약되었는지에 관계없이).
 - 매 방문 시 최대 교정시력, 원거리 시력(4미터 이상 거리)
 - 매 방문 시 약물 투여 전후에 환자의 안구 불편감(편안함) 검사, 충혈, 안구 내약성 평가

- 안구 전안부(각막, 결막, 전방, 홍채, 눈꺼풀, 속눈썹 포함)에 대한 세극등 현미경 검사(slit lamp examination). 검사는 최소한 기저치(베이스라인), 임상시험 중간 시점, 투약 종료 시점 및 투약 중단 후 2주 시점에 수행되어야 한다.
- 기저치(베이스라인), 임상시험의 종료 시점 또는 3개월 시점(둘 중 더 늦은 시점)에서 전신적 임상(예: 활력징후, 신체검사, 심전도 등 포함) 및 실험실 평가(laboratory evaluations), 안저검사(dilated fundus examinations)

3. 기타 고려사항

3.1 약동학적, 용량설정 고려사항

- 건강한 성인을 대상으로 단회 및 반복투여 시 단계적 증량을 통해 시험약의 안전성/내약성 및 약동학(전신 노출) 등을 확인할 수 있는 임상시험 실시가 필요하다.
- 비임상시험자료 등을 참고하여 초기 임상 용량 설정, 단계적 용량 증량 방법 등에 대한 타당한 설정 근거가 제시되어야 한다.
- 임상시험용 점안제를 사람의 안구에 처음 적용하는 초기 임상시험은 단회 및 반복 투여 시 단안 투여를 권장한다.
- 임상시험용 점안제 투약 시 1회 2방울 점안이 필요한 경우, 안구조직 특성상 보유 가능한 점안액량(약 20~30 μ l)이 제한되므로 적절한 투약 간격을 두도록 한다.
- 투여 후 전신노출 정도를 확인하기 위한 약동학 분석 시 투여한 약물의 특성을 고려하여 모체(미변화체), 활성 대사체 분석을 수행하고, 약물이 적혈구 등에 결합하여 전혈 분석이 필요한 경우 전혈과 혈장을 모두 분석한다.
- 안과 관련 선정/제외기준 설정이 필요하며, 안과적 검진 및 국소 내약성 평가를 포함한 안전성 평가는 안과전문의에 의해 실시되어야 한다.
- 안구건조증 환자에서 해당 적응증에 대해 유효성을 확인할 수 있는 적정 농도 및 투여 용법·용량과 안전성을 탐색하기 위한 용량-반응 임상시험이 필요하다.

3.2 제외기준

안구건조증 치료제 개발을 위한 시험대상자 제외기준은 시력, 안과 관련 질환, 수술, 선행/병용약물 투여, 콘택트렌즈 착용 등에 대한 다음의 제외기준을 고려하여 설정하여야

한다.

- 최대 교정시력이 적절하지 않은 경우
- 안과 질환 예 : 고안압증, 녹내장, 알러지, 활동성 안감염(포도막염, 홍채염, 안검염 등), 자가면역질환(예: 쇼그렌 증후군 등), 망막 질환, 안구건조증에 기인하지 않는 임상적으로 유의한 안과 질환이 있는 환자(각막표면질환, 비정상적인 각막 민감성, 과도한 눈물 분비 등) 등
- 안과 수술 예 : 시력교정(예: 라식 등의 굴절교정 등) 수술, 백내장 수술, 눈물점 폐쇄술 등을 받은 이후 충분한 회복기간이 경과하지 않은 경우 등
- 안구건조증 관련 제제(예 : 인공눈물, 사이클로스포린 등 항염제, 히알루론산 제제, 테트라사이클린 제제 등), 안구건조증을 유발하거나 유효성, 안전성 평가에 영향을 줄 수 있는 약물(예 : 경구피임제, 항콜린 제제, 삼환계 항우울제, 항히스타민제, 수면제, 이뇨제, 항무스카린제제, 베타차단제, 경구용 아스피린, 코르티코스테로이드, 비만세포 안정화제 등)의 효과를 배제하기 어려운 경우
- 최근 콘택트렌즈를 착용하였거나, 임상시험 기간 동안 콘택트렌즈 착용이 필요한 경우

3.3 시험약의 첨가제

- 시험약의 주성분 이외의 첨가제는 국내·외 공인할 수 있는 사용례 등으로 배합목적이 제제학적으로 타당하고, 직접적인 약리효과가 인정되지 아니하며 제제의 유효성을 저해하거나 품질 관리상 지장을 주어서는 안된다.

4. 참고문헌

1. Dry Eye : Developing Drugs for Treatment, Guidance for Industry(Draft Guidance, FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2020).
2. TFOS DEWS II Definition and Classification Report, The Ocular Surface 15 (2017) 276-283
3. Dry Eye Disease: Regulatory Requirements Differ Around the Globe - with Implications for Product Development and Patient Access.(A review of standards for new ophthalmic therapies in key pharmaceutical markets., Johannes Korward, 2021)

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	<i>안내서-1***-**</i>	2022.07.	제정

“안구건조증 점안제 임상시험 가이드라인”

발행일 2022년 7월

발행인 서경원

편집위원장 박윤주

편집위원 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 순환신경계약품과



【공익자 부조리 및 공익신고 안내】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리신고: 식약처 홈페이지 “국민소통> 국민신문고> 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고: 식약처 홈페이지 “국민소통> 신고센터> 부패, 공익신고 상담” 코너