

사이클로스포린 A 0.05% 투여군 간 안전성 및 유효성을 비교평가하기 위한 제3상 임상시험

Comparisons for Evaluation of Efficacy and Safety of Cyclosporin A 0.05% Ophthalmic Emulsion Treatment Groups

양순원^{1,2} · 변용수^{1,2} · 노창래^{1,3} · 김수영^{1,4} · 조양경^{1,5} · 김은철^{1,6} · 정성근^{1,7} · 주천기^{1,2}

Soonwon Yang, MD^{1,2}, Yong-Soo Byun, MD, PhD^{1,2}, Chang Rae Rho, MD, PhD^{1,3}, Su Young Kim, MD, PhD^{1,4},
Yang Kyung Cho, MD, PhD^{1,5}, Eun Chul Kim, MD, PhD^{1,6}, Sung Kun Chung, MD, PhD^{1,7}, Choun-Ki Joo, MD, PhD^{1,2}

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실¹, 가톨릭대학교 서울성모병원 안과학교실², 가톨릭대학교 대전성모병원 안과학교실³,
가톨릭대학교 의정부성모병원 안과학교실⁴, 가톨릭대학교 성빈센트병원 안과학교실⁵, 가톨릭대학교 부천성모병원 안과학교실⁶,
가톨릭대학교 성바오로병원 안과학교실⁷

Department of Ophthalmology and Visual Science, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Seoul St. Mary's Hospital², Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Daejeon St. Mary's Hospital³, Daejeon, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Uijeongbu St. Mary's Hospital⁴, Uijeongbu, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea St. Vincent's Hospital⁵, Suwon, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Bucheon St. Mary's Hospital⁶, Bucheon, Korea

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea St. Paul's Hospital⁷, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate and compare the efficacy and safety of cyclosporine 0.05% (Cyporin N eye drops 0.05%) to an active comparator (Restasis®) in moderate to severe dry eye patients.

Methods: This is a multicenter, randomized, double-blind, parallel, active control, non-inferiority, phase III study. Patients had a 2-week run-in period (during the run-in period, patients used artificial tears, if applicable), and afterward 158 patients were randomly assigned treatment for 12 weeks with cyclosporine 0.05% (with artificial tears, if applicable), in which the efficacy and safety were evaluated every four weeks.

Results: Corneal staining tests showed that in the per protocol set group, the study group was not inferior to the control group; the results for the full analysis set analytic group were the same. The number of adverse events reported from the 158 patients was not significantly different between groups ($p = 0.1107$). Additionally, other evaluations, including tolerability evaluations, clinical pathology examinations, and vital signs, show that there is no difference in terms of safety between the groups.

Conclusions: Cyclosporine A 0.05% (Cyporin N eye drops 0.05%) is considered to have the same efficacy and safety compared to the active comparator.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1849-1856

Keywords: Cyclosporine, Dry eye syndromes, Ophthalmic solutions

■ Received: 2016. 5. 12.

■ Revised: 2016. 9. 28.

■ Accepted: 2016. 11. 21.

■ Address reprint requests to Choun-Ki Joo, MD, PhD

Department of Ophthalmology, The Catholic University of
Korea Seoul St. Mary's Hospital, #222 Banpo-daero, Seocho-gu,
Seoul 06591, Korea

Tel: 82-2-2258-1188, Fax: 82-2-599-7405

E-mail: ckjoo@catholic.ac.kr

안구건조증은 전 세계적으로 진료 중인 안과 질환의 약 15-40% 가량을 차지할 정도로 가장 흔히 볼 수 있는 질환 중 하나로,^{1,4} 눈물생성이 부족하거나 눈물막이 정상보다 빠르게 소멸되어 눈물막이 불안정하게 되고 이에 따라 이물감이나 따가움 등 여러 증상이 발생하는 증후군이다.^{5,6} 과

거 이러한 개념에 따라 안구건조증에 대한 치료는 인공눈물 점안액을 보충해주거나 눈물길을 일시적 혹은 영구적으로 막아주는 등의 보전적인 방법으로 일정량 이상의 눈물을 유지시켜 주는 데 초점을 두었다.⁷

그러나 여러 가지 선행 연구들을 통해 안구건조증이 하나의 염증성 질환으로 인식되면서 항염증 치료약물이 치료에 적용되고 있다. 그중 사이클로스포린은 염증성 사이토카인 생성을 억제하고 T-Cell 기능을 억제함으로써 손상된 눈물샘의 기능을 효과적으로 회복시킨다고 알려져 있어 중등도 이상의 안구건조증 치료제로 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았으며, 국내외 임상시험들을 통해 그 효과가 인정되어 현재 안구건조증 치료에 널리 사용되고 있다.⁷⁻¹³

사이클로스포린은 7개의 N-메틸화된 아미노산과 4개의 N-메틸화되지 않은 아미노산의 환형구조로,¹⁴ 분자 내 인력이 강하며 상대적으로 물 분자와 상호작용이 어렵기 때문에 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물이다.¹⁵ 사이클로스포린의 물에 대한 용해도는 약 20 µg/mL 내지 30 µg/mL로 알려져 있으며, 이러한 낮은 용해도를 갖는 사이클로스포린을 수용성 약제 조성물로 제조하는 것은 매우 어려운 일이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 다양한 약제 조성물들이 점안용 사이클로스포린 운반체로 연구되었으며, 여기에는 오일, 음성 전극을 띤 에멀전, 양성 전극을 띤 에멀전 그리고 나노에멀전 등이 해당된다.¹⁵

현재 안과용 사이클로스포린으로 국내외에서 사용 중인 약제는 레스타시스점안액 0.05% (Restasis®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)가 있으며, 본 제제는 난용성 약물인 사이클로스포린을 피마자유와 폴리소르베이트 등을 혼합하여 제조한 음성 전극을 띤 에멀전 형태의 점안액이다.⁷

에멀전은 열역학적으로 불안정한 상태이며 응집(flocculation), 침강(sedimentation), 크리밍(creaming), 입자 성장(Ostwald ripening), 유착(coalescence) 등의 경로를 통해 여러 상으로 분리되려는 성질을 가지고 있다.¹⁶ 이러한 에멀전의 불안정성을 해결하기 위해 입자 크기를 나노 크기로 줄인 나노에멀전에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.¹⁷

이에 난용성인 사이클로스포린을 유효성분으로 포함하는 새로운 안구용 에멀전 제제 설계는 사이클로스포린의 용해도를 안정적으로 증가시키고 동시에 눈에 투여 시, 자극성, 이물감, 작열감, 동통, 충혈, 시야 흐림 및 가려움 등을 개선함을 목표로 하였다. 나노에멀전의 성분을 적절하게 혼합하여 점안용 나노에멀전을 제조하는 경우 사이클로스포린의 용해도가 증가되고 평균입자 크기가 1 nm 내지 100 nm, 최대 입자 크기가 220 nm 이하로 형성되며, 최종적으로 제조된 나노에멀전은 점안 시 투과도 및 약효가 증

가되고, 물리화학적 안정성, 자극성, 시야 흐림 및 이물감 등이 효과적으로 개선될 수 있음을 확인하고, 이를 토대로 새로운 사이클로스포린 0.05% 점안액을 개발하였다.

따라서 본 연구에서는 중등도 이상의 안구건조증 환자를 대상으로 기존 약제인 레스타시스 점안액 0.05% (Restasis®, Allergan Inc., Irvine, CA, USA)와 새로이 개발한 사이클로스포린 0.05% 점안액(싸이포린엔점안액 0.05%, Taejoon, Seoul, Korea)의 유효성 및 안전성을 비교 평가하고자 하였다.

대상과 방법

연구 방법

본 임상시험은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성군 대조, 병행설계 임상시험으로 디자인하였다. 임상시험기간은 2013년 12월 24일부터 2014년 9월 4일까지였으며, 총 6개 연구기관에서 진행되었다. 각 임상시험실시기관에서 임상시험 개시 전 본 임상시험과 관련된 모든 사항을 해당 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 승인을 받았다. 본 임상시험은 헬싱키 선언의 원칙을 준수하였으며, 임상시험에 참여하는 대상자에게 사전에 설명한 후 서면으로 참가 동의를 받았다.

연구 대상자 선정

본 임상연구 대상자의 선정기준은 다음과 같다: 만 20세 이상의 성인 남·녀, 중등도에서 중증의 안구 건조안으로 진단된 환자, 스크리닝 시 양쪽 눈의 최대교정시력이 0.2 이상인 환자, 안구 건조 증상의 신규환자이거나 통상적인 치료(교감신경흥분제나 부교감신경흥분제제, 인공눈액 점안제제 등)에도 불구하고 안구건조의 징후 및 증상을 보이는 환자, 가임기 여성인 경우 소변 임신반응 검사에서 음성인 자, 임신을 계획하고 있지 않은 자, 본 임상시험에 참가할 것을 자발적으로 서면 동의한 자.

다음 기술된 조건에 해당하는 자는 시험대상자에서 제외하였다: 스크리닝 방문 4주 이내에 전신적 사이클로스포린 제제 또는 국소 안과용 사이클로스포린제제 사용한 적이 있는 경우, 스크리닝 방문 2개월 이내 본 시험 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 전신 또는 안구 장애 또는 상태(안구 수술, 외상, 질환)가 존재하거나 병력이 있는 환자, 안압(intraocular pressure)이 25 mmHg를 초과하는 환자, 본 임상시험용의약품의 과민반응이 있는 환자, 연구기간 중 콘택트렌즈를 착용 예정인 환자; 스크리닝 방문 1개월 이내 눈물점 마개(punctual plug)를 사용했거나 사용할 계획이 있는 환자; 눈물점 폐쇄 수술(lacrimal punctal occlusion)을 받은 경우 또는 임상시험기간 동안 수술 계획이 있는 환

자, 스크리닝 방문 2개월 이내 안과 수술을 받은 환자, 임신 부, 수유부 및 임신 계획이 있는 여성, 과거 이력상에 말기 누선 질환으로 판정된 적이 있는 환자, 악성 종양 병력(단 수술 후 5년 이상 재발하지 않은 경우 제외), 스크리닝 방문 3개월 이내에 전신스테로이드나 면역억제제 치료를 받고 있는 경우, 스크리닝 시 검사상 Creatinine 수치가 정상 범위 상한치보다 2배 이상인 신기능 장애 환자, 스크리닝 시 검사상 alanine transaminase (AST)/ aspartate transaminase (ALT) 수치가 정상범위 상한치보다 2배 이상인 간기능장애 환자, 알코올 또는 약물 남용력이 있다고 판단되는 자, 임상 시험 참여 전 2개월 이내 다른 임상시험에 참여한 경험이 있는 환자, 치료나 안전성의 평가 또는 본 임상시험의 완료를 방해할 수 있는 공존 질환이 있는 등 기타 시험책임자 또는 시험담당자가 임상시험 참여가 적합하지 않다고 판단하는 환자, 활동성 안구 감염환자.

연구 프로토콜

시험대상자가 임상시험에 참여할 것을 자의로 서면으로 동의하면, 임상시험계획서에 따라 스크리닝 방문에서 필요한 검진 및 검사를 실시한 후 2주간의 Run-in 기간을 가지며, 시험대상자들은 2주의 Run-in 기간 동안 인공눈물을 필요시 증상이 있는 눈에 1일 수회 점적하였다. Run-in 기간을 완료하고 기타 시험대상자 적합성 평가결과 선정기준에 최종 적합하다고 판단된 시험대상자에 한하여 시험군 또는 대조군으로 무작위 배정하였다.

무작위 배정된 시험대상자는 12주 동안 인공눈물과 시험약 또는 대조약을 투여 받고 4주 간격으로 4번(0주, 4주, 8주, 12주 또는 조기 종료 시) 임상시험 기관을 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 실시하였다.

시험군에서는 사이클로스포린 점안액 0.05% (싸이포린 엔점안액 0.05%, Taejoon) 1회 1적, 1일 2회 약 12시간 간격을 두고 각 눈에 점안하였고, 대조군에서는 레스타시스 점안액 0.05% (Restasis®, Allergan Inc.)을 시험군과 동일한 용법으로 점안하였다. 병용약인 인공누액(인프레쉬플러스 점안액, Taejoon, Seoul, Korea)은 필요시 증상이 있는 눈에 1-2방울을 점안하도록 하였고, 임상시험용 의약품 점안 전후 30분 동안은 투여를 금지하였다. 이외에 새로운 안약이나, 눈물샘 플러그 등의 추가적인 치료는 무작위 배정 후에는 전혀 시행하지 않았다.

시험대상자 방문시마다 환자들에게 표준화된 임상 평가 방법으로 검사를 시행하였다. 베이스라인 대비 12주째 각막 염색 점수(oxford score)를 측정하였고, 무마취 서머 I 검사, 눈물막 파괴 시간, 안구표면질환지수, 결막 염색 점수(oxford score), 병용약물 사용 횟수, 안구 불편감(따끈거림/

화끈거림, 가려움, 흐린 시야, 이물감, 건조감, 눈부심, 통증 등), 이상반응 등의 항목에 대해 매번 방문 시마다 그 결과를 기록하였다. 또한 매 방문 시마다 안전성 평가를 위하여 임상병리 검사, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 최대교정시력, 안압 검사를 시행하였다.

평가기준

1차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 12주째 각막 염색 점수 변화량(oxford grading system에 따라 6점 척도로 평가)이었다. 2차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 4주, 8주째 각막 염색 점수 변화량, 결막 염색 점수 변화량, 각·결막 염색 점수 합계 변화량, 안구표면질환지수 변화량, 눈물막 파괴 시간 변화량, 무마취서머 I 검사 결과 변화량이었다. 안전성 평가 변수는 이상반응, 임상병리 검사, 신체검진, 활력징후, 심전도검사, 최대교정시력, 안압, 안구 내약성 평가였다.

통계분석방법

본 임상시험의 시험대상자로부터 얻어진 자료는 크게 Safety 분석법, Full Analysis Set (FAS) 분석법과 Per Protocol Set (PPS) 분석법의 세 가지 형태로 분석되었다. Safety 분석법은 최소한 한 번이라도 임상시험용의약품을 투여 받았던 시험대상자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함하였다. FAS 분석법은 최소한 한 번이라도 시험약 또는 대조약을 투여하였던 시험대상자 중 시험약 또는 대조약을 적어도 1회 이상 투약 후 1회 이상 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 시험대상자를 모두 분석에 포함하였다. PPS 분석법은 FAS 분석에 포함되는 시험대상자 중 임상시험계획서에 따라 완료한 시험대상자로부터 얻어진 자료를 분석에 포함시켰다. 유효성에 대한 자료는 원칙적으로 PPS 분석법을 주 분석법으로 하고, FAS 분석법을 추가적으로 수행하였다. 안전성에 대한 자료는 원칙적으로 Safety 분석을 주 분석법으로 하였다. FAS 분석 시, 필요에 따라서는 어떤 시점에서 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 시험대상자가 탈락하면 가장 최근에 얻은 자료를 마치 해당 시점에서 얻어진 것처럼 자료분석을 실시하였다(Last Observation Carried Forward Method).

모든 유효성 항목에 대하여 베이스라인 대비 각 방문에서의 시험군과 대조군의 군내 변화량을 paired *t*-test를 통해 유의하게 변화하였는지 알아보았고, 각 방문에서의 총점 및 변화량이 시험군과 대조군 간 차이가 있는지에 대해 independent *t*-test를 통해 알아보았다.

안전성 분석의 경우 이상반응 항목에 있어서 모든 이상 반응을 도표화한 후 그 발현율을 구하였다. 각 군 간 이상

반응이 발생한 시험대상자의 비율을 계산하고 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용하여 비교하였다. 안구 내약성평가의 경우 베이스라인과 비교하여 종료 방문 시 내약성에 대하여 시험군과 대조군의 차이가 있는지 여부를 Chi-square test 또는 Fisher's Exact test를 이용해 검정하였다. 모든 통계분석에 있어서 통계적 유의성을 갖는 값은 $p \leq 0.05$ 로 설정하였으며, SAS 9.2 version (SAS Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 모든 통계 분석을 시행하였다.

결 과

본 임상시험에 참여하기로 자발적으로 동의한 대상자는 216명이었으며, 스크리닝에서 56명이 탈락하여 160명이 무작위배정 받았으나, 2명에게 임상약이 미투여되어 158명에게 임상약을 투여했다. 임상시험용의약품을 투여 받은 158명의 대상자를 Safety 분석 대상으로 선정하였고, 일차유효성 평가 미실시 1명을 제외한 157명을 FAS 분석 대상으로 선정하였다. 총 157명의 FAS 분석 대상자 가운데 '시험대상자나 법정대리인이 임상시험 참가 동의를 철회한 경우' 4명, '선정기준/제외기준에 위배된 경우' 6명, '임상시험 계획서에 명시되어 있는 시험계획을 위반하는 경우' 7명, '시험대상자의 추적이 안 되는 경우' 1명, '기타 시험자의 판단에 의해 임상시험의 진행이 적합하지 못하다고 판단' 2명, '임상시험 기간 동안 병용금지약물을 투약한 경우' 4명, '임신대상자' 1명으로 총 25명을 제외하여 임상시험계획서에 맞게 시험을 완료한 132명을 PPS 분석 대상으로 선정하였다. 본 임상시험에서 인구학적 특성을 포함한 배경인자 분석과 안전성 분석은 Safety 군에서 실시하였으며, 각막염색 점수 변화량은 PPS 분석을 주분석으로 하되, FAS군에 대해 추가적으로 분석을 실시하였다.

인구학적 기초정보

시험군과 대조군 간 연령, 성별, 신장 및 체중과 같은 인구학적 기초정보에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 또한 중등도 이상의 안구건조증 유병기간, 과거 병력, 수술력, 선행약물, 병용약물 조사에서도 군 간 차이를 나타내지 않았다. 임상시험 참여 전 신체검사, 심전도 검사, 임신검사 결과는 대상자에서 대부분 정상이었으며, 임상병리 검사에 따른 정상/비정상 여부 확인 시 시험군과 대조군 간 유의한 차이를 나타내는 검사 소견은 없었다.

임상약 복용순응도

Safety 분석 대상자의 평균 복용순응도는 $89.11 \pm 14.21\%$ 로, 시험군의 평균 복용순응도는 $90.74 \pm 12.07\%$, 대조군의 평균 복용순응도는 $87.44 \pm 16.03\%$ 로, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.1470$).

유효성 결과

1차 및 2차 유효성 평가결과를 요약하면 다음과 같다. 첫째, PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 12주 시점에서 각막염색 점수 변화량을 분석한 결과, 시험군은 평균 -1.44 ± 0.77 점, 대조군은 평균 -1.45 ± 0.75 점으로 시험군과 대조군 모두 투여 전 대비 투여 후 군내 각막염색 점수 변화량의 차이는 통계적으로 유의하였으나 ($p<0.0001$) ($p<0.0001$), 두 군 간 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.9666$). 시험군과 대조군 모두에서 투여 전 대비 투여 후 각막염색 점수가 낮아졌으며, 두 군 간의 평균 점수 변화량의 차이는 -0.01 ± 0.75 점, 97.5% 단측 신뢰구간의 하한치는 -0.27 로 이는 비열등성 허용한계인 -0.289 이상이므로 시험군이 대조군과 비교하여 비열등함을 만족하는 것으로 분석되었다(Fig. 1).

둘째, PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주 시점에서 각막염색 점수 평균 변화량을 분석

Table 1. Patient demographics and clinical information

Parameters	Cyporin N eye drop 0.05%	Restasis® 0.05%	p-value
Patients (n)	80	78	
Age (years)	53.20 ± 14.53 (20-79)	53.19 ± 12.50 (21-75)	0.99*
Age ≥ 50 (years, n [%])	57 (71.25)	51 (68.36)	
Male sex (n, %)	20 (25.0)	20 (25.64)	
Height (cm)	160.59 ± 8.38 (136.5-183.0)	161.03 ± 7.00 (149.0-180.0)	0.73*
Weight (kg)	59.90 ± 9.88 (39.0-90.0)	59.82 ± 7.63 (44.0-79.0)	0.96*
Past medical history (n, %)	25 (31.25)	21 (26.92)	0.55†
Past surgical history (n, %)	9 (11.25)	8 (10.26)	0.84†

Values are presented as mean \pm SD (range) unless otherwise indicated.

*Student t-test; † χ^2 -test.

한 결과, 베이스라인 대비 4주 시점에서 각막염색 점수 평균 변화량은 시험군 -0.78 ± 0.74 점, 대조군 -0.77 ± 0.83 점으로, 베이스라인 대비 8주 시점에서도 각막염색 점수 평균 변화량이 시험군 -1.11 ± 0.90 점, 대조군 -1.15 ± 0.82 점으로 시험군과 대조군 모두 투여 전 대비 투여 후 각 군 내 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하였으나($p < 0.0001$) ($p < 0.0001$), 두 군 간 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.9352$) ($p = 0.7969$). PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 이측, 비측, 총점(이측+비측)에 대한 결막염색 점수 평균 변화량을 분석한 결과, 각 군 내 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하였으나, 두 군 간 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다. PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 각막 및 결막 염색 점수 평균 변화량을 분석한 결과, 각 군 내 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하였으나, 두 군 간 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 안구표면질환지수(ocular surface disease index, OSDI) 평균 변화량을 분석한 결과, 각 군 내 평균 변화량의 차이는, 베이스라인 대비 4주 시점에서 시험군 -4.35 ± 17.63 점, 대조군 -2.16 ± 21.38 점으로 시험군의 투여 전 대비 투여 후 군 내 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하였고($p = 0.0312$), 대조군의 군내 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며($p = 0.3772$), 두 군 간 평균 변화량의 차이도 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.6709$). 베이스라인 대비 8주 시점 및 베이스라인 대비 12주 시점에서 시험군과 대조군의 군 내 차이는 모두 통계

적으로 유의하였고, 두 군 간 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 눈물막파괴시간(tear break up time, TBUT) 평균 변화량을 분석한 결과, 각 군 내 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하였으나, 두 군 간 평균 변화량의 차이는 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

PPS 분석 대상자 132명에서 베이스라인 대비 약물 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 무마취쉬르머 I 검사 결과 변화량을 분석한 결과, 각 군 내 평균 변화량의 차이는, 베이스라인 대비 4주 시점에서 시험군 1.23 ± 5.01 mm, 대조군 1.43 ± 5.08 mm로 시험군과 대조군 모두 투여 전 대비 투여 후 군 내 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하였으며($p = 0.0325$) ($p = 0.0158$), 베이스라인 대비 8주 시점 및 베이스라인 대비 12주 시점에서는 투여 전 대비 투여 후 군내 평균 변화량의 차이는 시험군은 통계적으로 유의하였으나, 대조군은 통계적으로 유의하지 않았다. 두 군 간 평균 변화량의 차이도 모두 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 2). PPS 분석 대상자 132명에서 병용약물(인공눈물) 평균 사용 횟수를 분석한 결과, 시험군 284.20 ± 192.75 회, 대조군 318.42 ± 267.80 회로, 두 군 간 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p = 0.3614$).

셋째, FAS 분석 대상자 157명에서 베이스라인 대비 약물 투여 12주(last observation carried forward) 시점에서 각막염색 점수 변화량을 분석한 결과, 시험군이 대조군과 비교하여 비열등함을 만족하는 것으로 분석되었으며, PPS 군의 결과와 동일하였다.

넷째, FAS 군에서 2차 유효성 평가인 각막 및 결막 염색 점수, 안구표면질환지수(OSDI), 눈물막파괴시간(TBUT) 및

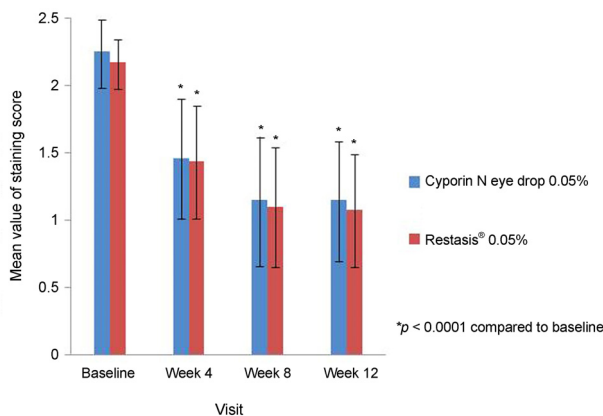


Figure 1. Mean value of corneal staining score for patients with dry eye disease who were treated with two groups of cyclosporine 0.05% eye drop for three months. Corneal staining scores (using Oxford scale from 0 to 5) were assessed. * $p < 0.0001$ compared with baseline.

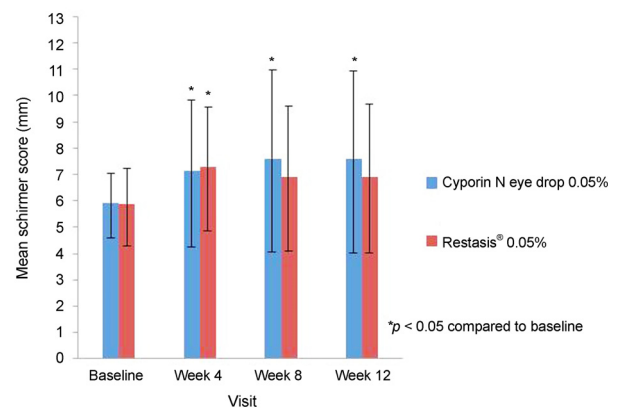


Figure 2. Schirmer scores for patients with dry eye disease who were treated with two groups of cyclosporine 0.05% eye drop for three months. Schirmer scores (change from baseline, mm) were assessed with and without anesthesia. * $p < 0.05$ compared with baseline (without anesthesia).

무마취쉬르머 I 검사 결과의 평균 변화량과 병용약물 사용 횟수 또한 PPS 군의 결과와 유사하게 나타났다.

결론적으로 중등증 이상의 안구건조증 환자에게 안구건조 완화 효과 평가를 목적으로 시험약을 투여하였을 때, 대조약과 비교하여 각막염색 평균 변화량은 비열등함을 확인하였다. 결막염색 점수 또한 각막염색 점수와 같이 시험군과 대조군의 각 군 내에서 유의하게 낮아지는 결과를 나타내었으며, 두 군 간 감소 효과는 거의 유사하였으며, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 안구표면질환지수(OSDI) 점수 감소도 두 군 모두에서 유의하게 낮아지는 결과를 나타내었으며, 눈물막파괴시간(TBUT)과 무마취쉬르머 I 검사 결과 시험군과 대조군 모두 유사하게 상승효과를 나타내었고, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 이상의 결과에서, 본 임상시험의 시험약인 싸이포린엔점안액 0.05%는 투여 전과 비교하여 투여 후 각 유효성 평가에서 유의한 결과를 나타내며, 대조약인 레스타시스점안액 0.05%와 비교하여 유사한 효과를 나타낼 수 있었다.

안전성 결과

본 시험에서는 안전성 측면에서 이상반응, 임신반응검사 및 임상병리검사, 활력징후, 신체검진, 최대교정시력, 안압검사, 안구내약성 평가, 심전도 검사에 대하여 평가하였다. 본 임상시험 기간 동안 158명에서 임상약과의 인과관계와 관련없이 발현된 것으로 조사된 모든 이상반응 발현율을 분석한 결과, 시험군은 9명(11.25%, 9/80명)에서 11건의 이상반응이 발현되었고, 대조군은 16명(20.51%, 16/78명)에서 23건의 이상반응이 발현되었으며, 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.1107$).

이상약물반응은 임상약과의 인과관계가 “관련이 없다고 생각됨” 또는 “명확히 관련이 없다고 생각함”을 제외한 경우로 정의하였다. 시험군과 대조군에서 조사된 이상약물반응 발현율을 분석한 결과, 시험군은 4명(5.00%, 4/80명)에서 5건의 이상약물반응이 발현되었고, 대조군은 4명(5.13%, 4/78명)에서 8건의 이상약물반응이 발현되었으며, 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.9707$) (Table 2).

발현된 이상반응의 중증도를 확인한 결과, 시험군은 ‘경증(Mild)’ 9건(81.82%), ‘중등도(Moderate)’ 2건(18.18%)이었으며, 대조군은 ‘경증(Mild)’ 21건(91.30%), ‘중등도(Moderate)’ 2건(8.70%)이었다. 두 군 모두 ‘중증(Severe)’은 한 건도 발생하지 않았다.

이상반응에 대한 관련조치를 분석한 결과, 발현된 이상반응 중 시험군은 ‘용량 변화 없음’ 7건(63.64%), ‘일시 중단’, ‘영구 중단’ 각 2건(18.18%), 대조군은 ‘용량 변화 없음’ 17건(73.91%), ‘영구 중단’ 4건(17.39%), ‘일시 중단’ 2건(8.70%)의 순으로 확인되었다.

0주(방문 2) 대비 12주(방문5)의 내약성 평가 점수의 군 내 차이에서는 따끔거림(Stinging)/화끈거림(Burning)의 경우, 시험군의 우/좌안에서 통계적으로 유의하였고($p=0.0012$) ($p=0.0012$), 대조군의 우/좌안에서는 통계적으로 유의하지 않았다($p=1.0000$) ($p=0.1914$). 두 군 간 우안의 차이에서는 통계적으로 유의하였으나($p=0.0389$), 좌안의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.2784$).

안전성 평가를 위하여 활력징후, 최대교정시력, 안압을 측정한 결과, 시험군과 대조군에서 임상적으로 유의한 변화를 나타내는 항목은 없었다. 즉 시험약과 대조약의 안전성과 내약성은 유사한 경향을 나타내는 것을 확인하였으며, 주의를 요하는 추가적 안전성 정보는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 임상시험은 만 20세 이상 중등도 이상의 안구건조증 성인 남녀 환자를 대상으로 사이클로스포린 0.05% (싸이포린엔점안액 0.05%, Taejoon)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 2013년 12월 24일부터 2014년 09월 04일까지 전국 6개 임상시험기관에서 실시되었다. 본 임상시험결과 중등증 이상의 안구건조증 환자에서 사이클로스포린 0.05% 시험약인 싸이포린엔점안액 0.05%를 투여한 후 12주 후에 안구건조증에 대한 주관적인 평가기준(안구표면질환지수) 및 객관적인 평가기준(각막 염색 점수, 결막 염색 점수, 눈물막 파괴 시간, 무마취 쉬르머 I 검사) 모두에서 대조약인

Table 2. Treatment-related adverse events

	Cyporin N eye drop 0.05%		Restasis® 0.05%		Total	
	n (%)	n	n (%)	n	n (%)	n
Eye disorders	4 (5.00)	5	4 (5.13)	8	8 (5.06)	13
Abnormal sensation in eye	2 (2.50)	2	2 (2.56)	2	4 (2.53)	4
Lacrimation increased	2 (2.50)	2	1 (1.28)	1	3 (1.90)	3
Ocular hyperaemia	1 (1.25)	1	2 (2.56)	2	3 (1.90)	3
Eye movement disorder	0 (0.00)	0	1 (1.28)	1	1 (0.63)	1
Eye pain	0 (0.00)	0	1 (1.28)	1	1 (0.63)	1
Ocular discomfort	0 (0.00)	0	1 (1.28)	1	1 (0.63)	1
Total	4 (5.00)	5	4 (5.13)	8	8 (5.06)	13

레스타시스 점안액 0.05%와 마찬가지로 호전이 있었음을 확인하였다. 또 임상시험 과정에서 중증 이상반응은 1건도 발생하지 않았으며, 증도에 복용 중단한 사례도 매우 적었던 점으로 볼 때, 순응도 또한 매우 좋았음을 알 수 있었다. 즉 본 임상시험결과는 기존의 한국인을 대상으로 중등도 이상의 안구건조증을 가진 환자에게 사이클로스포린 0.05% 점안약을 투여한 후의 효과에 대해서 기술한 여러 연구들의 결과를 더욱 지지해주는 의미를 가지고 있다.^{8-10,13}

사이클로스포린 0.05% 점안약을 사용한 후 각막 염색 점수, 결막 염색 점수, 눈물막 파괴 시간, 무마취 쉬르머 I 검사 호전을 보인 결과는 이전 연구들과 큰 차이를 보이지 않았다.^{7,8} Sall et al⁷이 2000년도에 발표한 3상 임상시험 결과에 따르면, 사이클로스포린 0.05% 점안약을 사용 후 각막 염색 결과 및 결막 염색 결과에서 통계적으로 유의하게 호전 양상을 보였다고 하였으며 이는 본 임상시험 결과의 시험약 및 대조약의 결과와 비슷한 양상을 보였다. 무마취 쉬르머 I 검사 및 눈물막 파괴 시간 검사의 경우에도 본 임상시험결과는 이전 연구들과 마찬가지로 사이클로스포린 0.05% 점안약을 사용 후 호전 양상을 보였다. 이 같은 현상에 대해서 Sall et al⁷은 사이클로스포린 0.05% 점안약을 사용함으로써 염증이 줄어들게 되면 이에 따라 각막 상피의 완전성(integrity)이 증가하게 되어 각막 및 결막의 감각 신경 말단이 깜빡임 같은 자극에 더욱 더 효과적으로 자극을 받게 되고, 따라서 눈물샘으로 전달되는 신경 전달 신호가 정상화될 수 있다고 하였다. 이에 따라 눈물샘에서 생산되는 눈물이 양적으로, 질적으로 모두 향상되게 되어 쉬르머 I 검사에서 객관적인 수치가 더 좋게 나타난 것으로 보았다.

복약순응도를 보면 시험군의 평균 복약순응도는 $90.74 \pm 12.07\%$, 대조군의 평균 복약순응도는 $87.44 \pm 16.03\%$ 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 병용약물(인공눈물) 평균 사용의 경우, 시험군 284.20 ± 192.75 회, 대조군 318.42 ± 267.80 회로, 두 군 간 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.3614$). 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았으나, 시험군에서 대조군에 비해 약간 더 높은 복약순응도와 낮은 병용약물 사용 횟수를 보인 것은 사이클로스포린 운반체로 사용된 약제 조성물의 차이로 인한 결과로 생각해 볼 수 있다. 시험약의 경우 나노에멀전 형태로 제작되어 제제의 입도가 작아 투과도가 높다는 장점이 있다. 이를 토대로 New Zealand White Rabbit 60마리를 대상으로 시행한 실험에서 약동학적으로 나노에멀전 점안액이 에멀전 점안액에 비해 각결막에서 더 높은 농도로 유지되었음을 확인하였다. 추후 더 많은 연구를 통해서 이 점에 대해 명확히 하는 과정이 필요할 것으로 보인다.

사이클로스포린 0.05% 시험약 및 활성 대조약 사용에 대

해서 이상반응 및 안구내약성평가를 시행한 결과 큰 이상 소견은 보이지 않았다. 본 임상시험에서 나타난 이상반응 중 가장 많은 것은 이물감, 충혈이었으며, 이는 이미 다른 임상시험을 통해서 알려진 것들이었다.^{7,8,12,18} 안구내약성평가 역시 국내외에서 이전에 시행된 결과와 큰 차이를 보이지 않았다.^{8,19} 또한 이상반응 외에 안전성 평가를 위하여 시행한 내약성평가, 임상병리 검사, 활력징후를 확인한 결과, 시험군과 대조군에서 임상적으로 유의한 변화를 나타내는 항목은 없었다.

본 임상시험의 제한점으로는 첫째, 위약 대조군 없이 진행하였다는 것이다. 하지만 위약을 대조군으로 사용하는 경우 윤리적인 문제가 지속적으로 제기되고 있으며, 활성 대조약은 과거 임상시험을 통해 이미 위약보다 효과가 우위함이 입증된 약이기 때문에,^{7,8,19} 활성대조약과의 비열등함을 증명함으로써 시험약이 위약에 비해 효과가 있음을 입증할 수 있다. 또한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 병행설계를 통해 본 임상시험의 약점을 충분히 보완하였다. 둘째, 단기간 관찰을 통해 치료 효과를 평가하였다는 점이다. 보통 안구건조증은 그 증상이 쉽게 사라지지 않기 때문에, 호전이 되었다고 하여도 추후 재발할 가능성이 있다. 추후 좀 더 장기간 동안 임상 관찰을 시행한 임상시험이 시행된다면 의미가 있을 것으로 생각된다. 셋째, 표본의 수가 충분치 않은 점으로 인해 건성안의 정도에 따른 세부적인 분류를 한 후, 각각에 대해서 치료 효과에 대한 비교를 시행하지 않은 점이다. 이는 추후 더 많은 표본을 대상으로 임상연구를 시행하여 보완 가능할 것으로 보인다. 마지막으로 본 연구에서는 안구건조증의 호전 양상이 병용약물에 의한 것인지를 완전히 배제하지 못하였다. 하지만 여러 무작위 배정 임상시험에서 사이클로스포린 0.05% 점안약이 병용약물에 비해 통계적으로 더 나은 치료 효과를 보였다고 이미 보고되어 있다.^{7,8,12} 이런 제한점들에도 불구하고, 본 임상시험에서는 다양한 객관적, 주관적 평가기준을 통해 사이클로스포린 0.05% 시험약에 대한 안전성 및 유효성에 대해서 임상적으로 타당한 평가가 이루어질 수 있도록 하였다. 결과적으로 사이클로스포린 0.05% 시험약은 대조약인 레스타시스 점안액 0.05%와 같이 효과적이고 안전하게 사용할 수 있는 약제라고 사료된다.

REFERENCES

- 1) O'Brien PD, Collum LM. Dry eye: diagnosis and current treatment strategies. Curr Allergy Asthma Rep 2004;4:314-9.
- 2) Hikichi T, Yoshida A, Fukui Y, et al. Prevalence of dry eye in Japanese eye centers. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233:555-8.

- 3) Jamaliah R, Fathilah J. Prevalence of dry eye in University Malaya Medical Centre. *Med J Malaysia* 2002;57:390-7.
- 4) Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 2006;25:1162-7.
- 5) The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
- 6) Lemp MA. Recent developments in dry eye management. *Ophthalmology* 1987;94:1299-304.
- 7) Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.
- 8) Byun YS, Rho CR, Cho K, et al. Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for dry eye in Korea: a prospective, multicenter, open-label, surveillance study. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:369-74.
- 9) Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-13.e3.
- 10) Moon JW, Lee HJ, Shin KC, et al. Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surfaces in patients with dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2007;21:189-94.
- 11) Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1046-50.
- 12) Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74.
- 13) Lee JS, Yoon TJ, Kim KH. Clinical effect of Restasis(R) eye drops in mild dry eye syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:1489-94.
- 14) el Tayar N, Mark AE, Vallat P, et al. Solvent-dependent conformation and hydrogen-bonding capacity of cyclosporin A: evidence from partition coefficients and molecular dynamics simulations. *J Med Chem* 1993;36:3757-64.
- 15) Liu H, Wang Y, Li S. Advanced delivery of cyclosporin A: present state and perspective. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:349-58.
- 16) Tadros T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Adv Colloid Interface Sci* 2004;108-109:227-58.
- 17) Aksungur P, Demirbilek M, Denkbaş EB, et al. Development and characterization of Cyclosporine A loaded nanoparticles for ocular drug delivery: Cellular toxicity, uptake, and kinetic studies. *J Control Release* 2011;151:286-94.
- 18) Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:163-78.
- 19) Chen M, Gong L, Sun X, et al. A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:361-6.

= 국문초록 =

사이클로스포린 A 0.05% 투여군 간 안전성 및 유효성을 비교평가하기 위한 제3상 임상시험

목적: 중등증 이상의 건조각막결막염과 관련된 안염증질환으로 인해 눈물생성이 억제된 환자를 대상으로 사이클로스포린 0.05% 시험약과 대조약을 12주간 투여한 후 각 군의 각막염색 점수 변화로 안구건조 완화효과를 평가하여 시험약이 대조약에 비해 임상적으로 열등하지 않음을 입증하고자 하였다.

대상과 방법: 본 임상시험은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성군 대조, 병행설계 임상시험으로 디자인하였다. 시험대상자가 임상시험에 참여할 것을 동의하면, 2주간의 Run-in 기간을 가지며, 시험대상자들은 2주의 Run-in 기간 동안 인공눈물을 필요시 증상이 있는 눈에 1일 수회 점적하였다. Run-in 기간을 완료한 후, 시험군 또는 대조군으로 무작위 배정하였다. 무작위 배정된 시험대상자는 12주 동안 4주 간격으로 유효성 및 안전성 평가를 실시하였다.

결과: 본 임상시험결과 사이클로스포린 0.05% 시험약과 대조약 투여 후 12주에 각막염색 점수 변화량을 비교한 결과, Per Protocol Set 분석군에서 시험군이 대조군과 비교하여 비열등함을 만족하는 것으로 분석되었다. 이는 Full analysis set 분석군에서도 동일한 결과를 나타내었다. 본 임상시험 기간 동안 나타난 모든 이상반응을 분석한 결과, 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.1107$). 또한 이상반응 외에 내약성평가, 임상병리 검사, 활력징후에서도 임상적으로 유의한 변화를 나타내는 항목은 없었다.

결론: 결과적으로 사이클로스포린 A 0.05% 시험약은 대조약과 같이 유효하고 안전하게 사용할 수 있는 약제라고 사료된다.

(대한안과학회지 2016;57(12):1849-1856)