

# 녹내장의 최신 치료 안약

최 진 아 | 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과

## New classes of glaucoma medical treatment

Jin A Choi, MD

Department of Ophthalmology and Visual Science, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Glaucoma is a progressive degenerative disease of the optic nerve head, characterized by a specific pattern of axonal loss and visual field deterioration. This review aims at introducing the different novel pharmacologic agents for its treatment, as well as their mechanisms. Most glaucoma patients require lifelong care and individualized treatment. Intraocular pressure (IOP), which is regulated by aqueous humor production, outflow via the trabecular meshwork (parasympathomimetics only) and uveoscleral outflow pathways, is currently the only treatable target for glaucoma treatment. Conventional glaucoma medications are categorized as  $\beta$  blockers,  $\alpha$  agonists, carbonic anhydrase inhibitors, parasympathomimetics, and prostaglandin analogues. The development of basic research-derived novel classes of pharmacologic agents features novel action mechanisms, which are different from those of conventional medications. New classes of recently approved or clinical trial-tested medications include Rho-kinase inhibitors, nitric oxide donors, adenosine agonists, and prostaglandin analogs targeting E-type prostanoid receptors, etc. Their integration and future development will facilitate the expansion and customization of therapeutic options.

**Key Words:** Glaucoma; Ocular hypertension; Intraocular pressure; Drug development

### 서론

최근 20여 년간 녹내장의 진단기술은 놀라운 발전을 이루었다. 녹내장의 치료기술 면에 있어서 1990년대 라타노프로스트(latanoprost)의 개발 이후 녹내장 복합제제 및 무보존제 안약 개발 외 새로운 기전의 신약 개발은 전무하였다. 그러나 최근 10년 동안에 기초연구를 통해 새로운 기전에 입각한 녹내장 신약이 활발히 개발되었고, 그 결과 ripasudil,

netarsudil, latanoprostene bunod, omidenepag isopropyl 등 최근에 승인된 신약들 외 많은 후보 약제들이 임상시험 중에 있다.

평생의 관리가 필요한 녹내장 치료에 있어서 필수적인 환자의 순응도 개선을 위해서 기존의 점안법에서 전방이나, 눈물점, 결막낭 등에 주입물(implant)을 삽입하는 방법 등 다양한 약물 전달방법이 임상시험 중이다. 수술적 치료 역시 기존의 섬유주 절제술이나 녹내장 방수유출장치 삽입술이 가지는 문제점을 극복하기 위해 미세침습녹내장 수술을 위한 다양한 수술적 장치들이 개발되어 사용되고 있다. 바야흐로 녹내장 치료기술의 르네상스가 다가오고 오고 있는 것이다. 본 종설에서는 활발히 개발되고 있는 최신 치료 녹내장 안약의 종류 및 기전, 기존 약제와의 차별점에 대해서 짚어 보고자 한다.

Received: June 26, 2019 Accepted: July 29, 2019

Corresponding author: Jin A Choi

E-mail: [jinah616@catholic.ac.kr](mailto:jinah616@catholic.ac.kr)

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 녹내장에서 안압 관리의 중요성

녹내장은 시신경병증으로 인한 특징적인 시신경의 형태학적 변화 및 그에 따른 시야 결손의 기능적 변화를 보이는 질환들의 총칭이다. 녹내장은 진단 후 평생에 걸친 개별적인 치료 및 관리가 필요하며, 질환의 발병에 관련한 여러 위험요인들 중에서 안압은 가장 확실하게 밝혀진 위험요인이다. 고안압증 환자를 대상으로 한 전향적 연구(Ocular Hypertension Treatment Study)에 의하면 안압을 20% 낮추었을 경우 대조군에 비해서 개방각 녹내장으로의 진행 위험도를 절반으로 낮추었다[1]. 우리나라는 특징적으로 정상안압녹내장이 개방각 녹내장 중 80%의 원인을 차지하는데[2], 정상안압 녹내장 환자를 대상으로 한 연구에서 안압을 하강시킨 경우 12%에서 진행한 반면, 안압하강 치료를 받지 않은 경우 35%에서 진행하여 정상안압녹내장의 치료에 있어서도 안압의 관리가 반드시 필요함을 알 수 있다[3]. 녹내장을 진단 받은 초기 환자를 대상으로 한 연구에서도 안압을 25% 낮춘 경우 녹내장의 진행빈도를 50%로 낮추었고, 안압을 1 mmHg 낮추었을 때 진행위험도를 10% 낮추는 결과를 나타내었다[4]. 이처럼 안압 조절은 녹내장의 예방 및 진행 억제 of 가장 확실한 치료방법이라 할 수 있다[5]. 뿐만 아니라 안압은 조절 가능한 유일한 위험인자이기에 녹내장의 치료는 약물요법, 수술적 치료, 레이저 등 치료방법에 관계없이 안압을 현재보다 하강시키는데 초점을 맞추고 있다.

## 기존의 녹내장 약물치료 약제

안압은 섬모체에서 방수가 생산되는 양과 안구에서 빠져 나가는 방수의 유출 정도, 그리고 상공막정맥압에 의해 결정된다[5]. 안압이 상승되는 원인은 주로 방수 유출의 증가보다는 방수 유출의 비정상적인 감소에 기인한다.

방수의 유출은 크게 전방각에 위치하는 두 가지 경로를 통해 이루어진다. 70% 이상의 방수 유출을 담당하는 주 배출로는 섬유주설렘관유출로이며, 나머지 30% 정도는 부 배출로인 포도막공막 유출로가 담당한다.

안압 하강 약제는 먼저 방수의 생성을 억제시키는 약제와 방수의 배출을 증가시키는 약제로 크게 나눌 수 있다. 기존에 개발되어 사용중인 약제 중 방수의 생성을 억제시키는 약제로는 베타차단제( $\beta$ -adrenergic antagonist), 알파작용제( $\alpha$ 2 adrenergic agonist), 탄산탈수효소억제제(carbonic anhydrase inhibitor)가 있다. 주배출로의 방수 배출을 증가시키는 기존 약제로는 콜린작용제(cholinomimetics)가 유일하는데, 이는 홍채근육 및 섬모체 근육을 수축시킴으로서, 전방각을 개방시켜 안압을 하강시킨다. 부배출로의 유출을 증가시키는 약제는 프로스타글란딘 제제(prostaglandin analogue) 및 알파작용제가 있다[6].

### 1. 프로스타글란딘 제제

라타노프로스트(Xalatan; Pfizer, New York, NY, USA)가 1996년에 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 승인된 이후 기존의 베타차단제를 넘어 일차 선택약으로 자리하고 있다. 현재 시판되어 사용되는 프로스타글란딘 제제는 프로스타글란딘  $F_{2\alpha}$  유사체로서 라타노프로스트, 트라보프로스트(travoprost), 타플루프로스트(tafluprost), 비마토프로스트(bimatoprost), 우노프로스트(unoprost) 등이 있다. 이들은 프로스타글란딘  $F_{2\alpha}$  receptor (FP) 수용체에 결합하여, 부배출로인 포도막공막 유출을 증가시켜 안압을 하강시킨다. 25-35%의 안압 하강을 일으킴으로써 기존의 녹내장 단일 약제 중 가장 강력한 안압 하강 효과를 가진다.

점안 후 2-4시간 후 작용을 나타내기 시작하여 8-12시간에 최대 효과를 나타낸다. 1일 1회 사용으로 환자 순응도를 높일 수 있다는 큰 장점이 있다. 부작용으로는 결막충혈, 이물감, 홍채색소침착, 눈 주위 색소침착, 눈썹 변화를 동반할 수 있으며, 낭포 황반부종, 헤르페스 각막염의 재발 등이 보고된 바 있다.

### 2. 베타차단제

점안용 베타차단제(티몰롤, 레보부놀롤, 메티프라놀롤, 카테올롤, 베푸놀롤, 베타솔롤)은 30년 이상 사용되어 그 임상적 효능 및 안전성이 입증된 약제이다. 특징적으로 섬모체에

서의 방수 생성을 억제함으로써 안압을 하강시킨다.  $\beta 1$  선택적 차단제인 베타솔롤(betaxolol) 외 모든 베타차단제는 비선택적으로  $\beta 1$  및  $\beta 2$  모두를 차단시킨다. 티몰롤이 가장 흔하게 사용되는 베타차단제이며, 20–25% 정도의 안압 하강 효과를 가지며 부작용으로는 점상각막염, 결막충혈, 안구건조, 알러지성 눈꺼풀결막염 등이 있다. 특히 베타차단제는 전신 흡수 가능성 때문에 심장질환이나 폐질환이 동반된 환자, 특히 천식이나, 기관지 수축성 질환, 만성폐쇄성 질환이 있는 경우 사용이 권고되지 않는다. 그 외 우울감, 피로, 발기부전, 약간의 혈압 감소 등이 있을 수 있다.

### 3. 탄산탈수효소억제제

탄산탈수효소억제제는 섬모체의 탄산탈수효소를 억제시킴으로써 방수 생성을 줄이는 약제이다. 점안약제에는 도졸라미드(dorzolamide), 브린졸라미드(brinzolamide)가 있으며, 경구약제로는 아세트아졸라미드(acetazolamide), 메타졸라미드(metazolamide)가 있다. 경구약제는 30–40%의 안압 효과를 가지며 30분 정도 후 작용하기 시작하여 2시간 후 최대 효과를 나타내며, 6–8시간 정도 약효가 지속된다. 경구 약제는 설폰아마이드 알러지 기왕력이나, 신장 및 간질환 환자 전해질 이상 등이 동반되어 있는 경우는 사용이 권고되지 않으며, 특히 스티븐-존슨 증후군(Steven-Johnson syndrome)과 같은 과민반응을 동반할 수 있어 특별히 처방 시 유의해야 한다. 장기 사용 시 혈액 이상, 청각 이상, 대사성 산증, 전해질 이상 등을 유발할 수 있다.

### 4. 알파작동제

알파작동제는 구심성 섬모체 혈관을 수축시킴으로써, 방수의 생산을 줄이는 한편 부배출로인 포도막공막 유출로를 통한 방수 유출을 증가시킴으로써 안압을 하강시키는 약제이다. 점안 약제로는 브리모니딘(brimonidine), 클로니딘(clonidine), 아프라클로니딘(apraclonidine)이 있다. 가장 많이 사용되는 브리모니딘의 경우 18–25%의 안압 하강 효과를 가진다. 혈액-뇌 장벽을 통과하는 성질 때문에 소아 환자에서 사용이 금기이며, 부작용으로는 눈꺼풀 후퇴, 알러지

성 눈꺼풀 결막염, 접촉성 피부염 등이 있다. 전신적으로 코 및 구강의 건조증상, 혈압 하강, 서맥, 피로, 졸림 등을 유발할 수 있다.

### 5. 콜린작용제

콜린작용제는 섬모체 근육을 수축시킴으로써, 주배출로를 통한 방수 유출의 증가를 통해 안압을 하강시킨다. 20–25%의 안압 하강 효과를 가지며 2시간 안에 작용하기 시작하여, 적어도 8시간 효과가 지속된다. 종류로는 필로카르핀(pilocarpine), 카바콜(carbachol) 등이 있다. 섬모체 근육뿐 아니라 홍채 조임근을 수축시키므로, 축동 및 홍채-렌즈 격막을 전방 이동되어 근시를 유발할 수 있다. 포도막염 녹내장, 신생혈관 녹내장, 수정체 팽대 녹내장 등에서는 금기이며, 천식, 소화 이상, 서맥, 저혈압 등을 동반한 환자에서도 사용이 권고되지 않는다. 부작용으로는 안구 작열감, 전두통, 야간 시력 감소, 결막 충혈, 망막 박리 등을 유발할 수 있다.

### 6. 고삼투압제제

고삼투압제제는 삼투압을 이용하여 안압을 하강시키는 제제로, 글리세롤, 만니톨 등이 있다. 만니톨은 정맥 주사하며, 15–30%의 안압 하강 효과를 가진다. 심부전이나 신부전 환자에서는 사용이 금기이며, 그 외 오심, 구토, 탈수, 소변량 증가, 전해질 이상, 대사성 산증, 입마름, 두통, 저혈압 등의 합병증을 동반할 수 있다.

## 녹내장 혼합제제

녹내장은 평생 관리가 필요한 질환이기에 점안 약제가 녹내장의 치료에 있어 효과적이려면 먼저 환자의 의사 지침에 따른 장기적 치료 순응이 절대적이다. 치료 약제에 대한 환자의 순응도는 보건의료 전문가에 의해 처방된 약제를 규칙적으로 용법에 맞추어 사용하는 것을 의미하며, 치료 지속성은 처방된 약제를 얼마나 오래 사용하는지를 의미한다[7]. 녹내장 환자의 경우 치료 순응도는 30–80%, 치료 지속성

은 1년 경과 관찰 시 약 10%에 불과하였다고 하였다[8-10]. 이뿐 아니라 녹내장의 관리 중 시간에 따라 한가지 약물로는 목표 안압을 달성하는데 실패하는 경우가 많다. 사용하는 약물이 증가할수록 환자들은 각 약물의 점안 시간, 회수에 혼동을 느끼고, 점안 회수의 증가에 따라 순응도가 감소하게 된다.

이러한 순응도의 문제를 개선하기 위해 1990년 후반부터 2010년대에 이르기까지 서로 다른 두 가지 약을 하나의 용기에 혼합한 다양한 혼합제제가 개발되어 사용되어 왔다. 녹내장 혼합제제 약물의 종류로는 티몰롤이 복합제제 성분으로 가장 많이 포함되는데 그 종류는 탄산탈수효소억제제와 티몰롤의 복합제제(도졸라마이드-티몰롤, 브린졸라마이드-티몰롤), 프로스타글란딘 제제와 티몰롤 복합제제(라나토프로스트-티몰롤, 트라보프로스트-티몰롤, 비마토프로스트-티몰롤, 타플루프로스트-티몰롤), 알파길항제와 티몰롤 복합제제(브리모니딘과 티몰롤), 그 외 탄산탈수효소억제제와 알파 길항제 복합제제(브린졸라마이드-브리모니딘) 등이 출시되어 임상적으로 사용되고 있다.

녹내장 복합제제의 장점으로는 용기의 개수가 줄어서 휴대와 보관이 간편하고, 경제적이며, 치료 순응도를 높일 수 있다는 점, 보존제 독성에서 각막 노출 회수를 줄일 수 있다는 점 등이 있다. 단점으로는 단독 제제를 각각 점안했을 때 만큼 안압 하강 효과를 얻지 못할 가능성과 각 성분의 효과 및 부작용을 감별하기 어렵다는 점이 있다.

## 녹내장 무보존제 안약

미생물 감염으로부터 보호하기 위해 점안 약제의 제조과정 중에 보존제가 흔하게 사용된다. 녹내장 환자는 평생에 걸쳐 안약 점안이 필요하기에 지속적으로 보존제에 노출되어 있다 할 수 있다. 따라서 장기적인 녹내장 약제의 점안은 안구건조증, 메이봄샘기능이상, 만성알러지 등의 안구표면 질환을 유발 또는 악화시킬 수 있다. 가장 흔하게 사용되는 보존제는 벤잘코늄클로라이드(benzalkonium chloride)이며, 보존제의 농도 및 사용 기간과 안구 표면 질환은 양의 상관

관계가 있다고 알려졌다[11]. 이러한 이유로 보존제가 없는 일회용 녹내장 점안 제제가 개발되었으며, 상품화된 무보존제 약제 종류로는 도졸라마이드-티몰롤 복합제제, 타플루프로스트 등이 있다.

## 새롭게 개발되고 있는 녹내장 점안 안약

1990년에 프로스타글란딘 제제의 개발 이후 새로운 계열의 녹내장 약제가 전무하였다. 그러나 그간의 기초연구의 성과로 새로운 기전에 입각한 녹내장 약제가 개발되어 최근 10년간 활발한 신약 승인 및 임상시험이 이루어지고 있다. 기존의 약제가 주로 방수의 생성 억제 및 배출출로를 통한 방수 유출 증가의 기전으로 안압을 하강시켰다면 최근에 개발되는 약제는 기존과 차별된 새로운 기전으로 안압을 하강시키는데, 대표적인 신약인 Rho-kinase inhibitor 및 산화질소 공여제의 경우 녹내장의 병리적 위치인 주배출로를 주요 타겟으로 하는 특징을 가진다.

### 1. Rho-kinase inhibitor

Rho family (RhoA, RhoB, RhoC)는 작은 G 단백질로 GTP (guanosine triphosphate)에 결합되어 있을 때 활성화되고, GDP (guanosine diphosphate)에 결합되어 있을 때 불활성화된다. Rho 단백질은 TGF- $\beta$ , endothelin-1 등에 의해 활성화되며, 세포의 수축과 이동, 세포질 분열, 세포 부착 및 신경돌기의 성장 등을 조절하는 역할을 한다. 활성화 상태의 Rho 단백질이 Rho-kinase에 결합함으로써 Rho-kinase가 활성화되며, 이 Rho-kinase는 미오신(L)사슬(myosin light chain)을 인산화하여, 미오신-액틴의 상호작용을 촉진함으로써 스트레스섬유 및 국소적 물질의 형성을 촉진시킨다. 그 외에도 Lin-11/Isl-1/Mec-3 kinase을 인산화시키는 등의 작용을 통해서 Rho-kinase는 세포의 수축 및 경성도를 조절한다[12].

방수 배출의 70%를 담당하는 주 배출로인 섬유주설렘관 유출로에서는 섬유주 세포의 수축 정도 및 세포의 기질의 축적 정도에 의해 방수의 배출 정도가 결정된다[13]. 따라



서 선택적인 Rho-kinase inhibitor는 주 배출로에서 가장 많은 저항을 차지하는 섬유주 세포 및 실렘관 세포의 수축을 억제함으로써 안압을 하강시킨다. Rho-kinase inhibitor인 Y-27632를 실렘관 세포에 처리하였을 때, 밀착연접의 붕괴 및 F 액틴의 중합이 해제됨으로써(depolymerization) 실렘관 세포의 투과성 역시 증가하였다[14]. Rho-kinase inhibitor는 또한 중추 신경계에서 축삭의 재생 및 신경돌기의 성장을 촉진하므로, 녹내장에서 신경보호작용 가능성이 있다[12]. 뿐만 아니라, 녹내장 수술 후 과도한 창상 치유 반응은 결막의 섬유화를 유발하여 수술 실패를 야기할 수 있는데, 이와 관련된 테논낭 섬유모세포(Tenon's fibroblast)에 Rho-kinase inhibitor를 처리하였을 때, TGF- $\beta$ 에 의해 증가된 세포 수축 및 근섬유모세포로의 분화가 억제되었다. 따라서 Rho-kinase inhibitor는 안압 하강 효과 외에 시신경 보호 작용 및 녹내장 수술 후 성적 향상 등 부가적인 효과까지 기대되고 있다.

대부분의 Rho-kinase inhibitor는 Rho-associated protein kinase (ROCK)1 및 ROCK2 모두를 억제하는데, 인간 섬유주세포는 ROCK1 및 ROCK2를 모두 발현하는 것으로 알려졌다. 최초 연구된 Rho-kinase inhibitor는 Y-27632와 fasudil로 두 약제 모두 섬유주세포 및 실렘관 내피세포의 세포골격의 구조적 변화를 일으켜 액틴 스트레스섬유(actin stress fiber)를 감소시킴이 밝혀졌다.

2014년에 일본에서 고안압 및 녹내장의 치료제로 허가된 ripasudil (Glanatec; Kowa Co., Aichi, Japan)은 최초로 허가된 점안용 Rho-kinase inhibitor이다. 최근 임상 3상 시험 결과에 의하면 0.4% ripasudil은 하루 2번 점안 시, 최저 안압과 최고 안압을 각각 2.6 mmHg, 3.7 mmHg 하강시켰다[15]. 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 가장 흔한 부작용으로는 결막 충혈, 눈꺼풀염, 알리지결막염 및 일시적인 각막의 구타타 등이 있다[16,17]. 특히 녹내장 및 고안압 환자를 대상으로 베타차단제, 프로스타글란딘 제제와 병용 투여한 임상시험에서, ripasudil은 각각 1.6 mmHg, 1.4 mmHg의 추가적인 안압 하강 효과를 나타내었다[18].

Netarsudil (Rhopressa; Aerie Pharmaceuticals, Durham, NC, USA)은 Rho-kinase inhibitor에 노르

에피네프린수송체 억제제(norepinephrine transporter inhibitor)를 결합한 약제로 2017년 12월 미국 FDA의 승인을 통과하였다. Rho-kinase inhibitor 단독제제가 주배출로를 통한 방수 유출의 저항을 감소시키는 작용만을 나타내는데 반해, netarsudil은 노르에피네프린수송체의 억제작용을 통하여 방수의 생성 및 상공막정맥압 감소의 추가적인 기전으로 안압을 하강시킨다. 고안압 및 녹내장 환자를 대상으로 한 임상 2상 시험에서 0.02% netarsudil 하루 1회 사용은 5.7 mmHg의 안압 하강을, 0.005% 라타노프로스트는 6.8 mmHg의 안압 하강을 일으켜 라타노프로스트에 비하여 netarsudil은 안압 하강 효과가 적었으나[19], 최근 임상 3상 시험인 ROCKET-4 연구에서 netarsudil 하루 1회 사용은 티몰롤 하루 2회 사용보다 열등하지 않음이 밝혀졌다[20]. Ripasudil과 마찬가지로 가장 흔한 부작용은 결막 충혈이다.

0.02% netarsudil과 0.005% 라타노프로스트 복합 제제(Roclatan, Aerie Pharmaceuticals)도 하루 1회 저녁 점안 용법으로 개발되었다. 2019년 3월 미국 FDA에서 승인되었다. 최근에 발표된 임상 3상시험에 따르면 하루 1회 Roclatan은 netarsudil, 라타노프로스트 단독제제보다 각각 1.8–3.0 mmHg, 1.3–2.5 mmHg의 추가 안압 하강 효과가 있음이 밝혀졌다[21].

## 2. 산화질소 공여제

산화질소는 1987년 생체내 신호전달 매개물질로서 주목을 받으며 심혈관에서 평활근육의 이완 및 혈관 확장 기능을 가진다는 사실이 밝혀졌다[22,23]. 안구에서도 산화질소는 cGMP를 통하여 전반적인 섬유주세포 및 실렘관 세포벽을 확장시킨다는 사실이 밝혀지면서 녹내장 치료제로 연구되기 시작하였다[24]. 2017년 11월 미국 FDA 승인을 통과한 latanoprostene bunod (Vyzulta; Bausch & Lomb, Bridgewater, NJ, USA)은 산화질소를 배출하는 프로스타글란딘 F<sub>2a</sub> 유사체로 안구 내에서 라타노프로스트와 butanediol mononitrate로 대사 된다. 따라서 방수의 주배출로와 부배출로를 통한 방수 배출을 동시에 증가시킨다. 임상 3상시험인 LUNAR 연구에서 latanoprostene bunod 0.024% 하루 점안은 7.5–9.1 mmHg의 하강 효과를 나타냈

으며, 티몰롤 단독제제보다 우수한 안압 하강 효과를 나타냈다[25]. 임상 2상시험인 VOYAGER 연구에서 라타노프로스트 단독제제보다 1 mmHg 더 안압을 하강시켰으며, 라타노프로스트와 비슷한 부작용을 보였다[26].

### 3. Adenosine receptor agonist

Trabodenoson (INO-8875; Inotech Pharmaceuticals Corporation, Lexington, MA, USA)은 아데노신 A1 수용체를 표적으로 하는 고도로 선택적인 아데노신 유사체 계열의 첫 약물이다. 이를 통해 단백질분해효소(protease) A 및 MMP-2의 합성을 증가시키는데, 이들 효소의 작용을 통해 방수의 주배출로에 축적된 세포외기질의 주요 성분인 제4형 콜라겐의 가수분해를 촉진함으로써 안압을 하강시킨다. 144명을 대상으로 한 2상임상시험에 의하면 trabodenoson 500 µg을 하루 2회 점안하였을 때 4.1 mmHg의 안압 하강 효과 및 안전성이 입증되었다[27]. 그러나 303명의 고안압 및 녹내장 환자를 대상으로 한 3상 임상시험인 MATRX-1 스타디에서는 대조군보다 우월한 안압 효과가 나타나지 않았다.

### 4. 기타 프로스타글란딘 제제

기존에 개발된 프로스타글란딘 제제는 프로스타글란딘 FP 수용체를 타겟으로 하였다. 그러나 다른 프로스타글란딘 수용체인 E-type prostanoid (EP) 수용체가 인간 섬유주세포 및 실렘관 내피세포에 존재한다고 밝혀져 이들 수용체를 타겟으로 한 약제가 개발되고 있다.

Omidenepag isopropyl (EYBELIS; Santen Pharmaceutical, Osaka, Japan)은 선택적인 EP2 길항제로서, 실렘관 내피세포를 이완시키고, 포도막공막 유출로를 통한 방수배출 증가를 통해 안압을 하강시킨다[28,29]. 미국에서 2018년 9월 3상 임상시험을 시작하였으며, 일본에서 진행된 3상 임상시험에서 0.005% 라타노프로스트와 비교하였을 때 열등하지 않음이 보고되었다[30]. 0.002% omidenepag isopropyl 하루 1회 점안으로 2018년 9월 일본에서 허가되었다.

Setepaprost (DE-126, Santen Pharmaceuticals)은

EP3와 기존의 FP 수용체에 동시에 작용하는 길항제로서, 최근 2상 임상시험에서 라타노프로스트 단독제제보다 안압을 25-35% 더 하강시킴이 보고되었다[31]. 2017년부터 일본과 미국에서 2상 임상시험 중이다.

## 결론

녹내장은 평생 관리가 필요하기에 장기적 관점에서 치료적 접근이 필요하다. 기존의 약제들이 주로 방수의 생성 및 배출을 통하여 안압을 하강시켰다면, 최근 개발되고 있는 녹내장 약제들은 기초연구 결과를 토대로 녹내장의 병리적 위치인 방수 주배출로를 직접적 타겟으로 하여 기존 약물과의 차별화를 시도하였다는 특징이 있다. 따라서 다양한 기전에 입각한 약제의 개발을 통해 보다 효과적인 안압 하강을 도모할 수 있고, 환자의 진단 기술의 발전과 함께 개별화된 녹내장 치료전략을 세울 수 있을 것이다.

**찾아보기말:** 녹내장; 고안압증; 안압; 신약 개발

## ORCID

Jin A Choi, <https://orcid.org/0000-0002-9107-2565>

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK II, Wilson MR, Gordon MO; the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002;120:701-713.
2. Kim CS, Seong GJ, Lee NH, Song KC; Namil Study Group, Korean Glaucoma Society. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. Ophthalmology 2011;118:1024-1030.

3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-497.
4. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-1279.
5. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet* 2017;390:2183-2193.
6. Kalouda P, Keskini C, Anastasopoulos E, Topouzis F. Achievements and limits of current medical therapy of glaucoma. *Dev Ophthalmol* 2017;59:1-14.
7. Cramer JA. Effect of partial compliance on cardiovascular medication effectiveness. *Heart* 2002;88:203-206.
8. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: an evidence-based review. *Ophthalmology* 2005;112:953-961.
9. Schwartz GE, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol* 2008;53(6 Suppl1): S57-S68.
10. Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, Kim EE, Zimmerman T, Hahn SR. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: 5052-5057.
11. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PESO study. *J Glaucoma* 2013;22:730-735.
12. Tanna AP, Johnson M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 2018;125:1741-1756.
13. Stamer WD, Clark AF. The many faces of the trabecular meshwork cell. *Exp Eye Res* 2017;158:112-123.
14. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:3092-3103.
15. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Fukushima A, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e26-e34.
16. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:731-736.
17. Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, Nakano S, Fullwood NJ, Kinoshita S, Koizumi N. Rho-associated kinase inhibitor eye drop (Ripasudil) transiently alters the morphology of corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:7560-7567.
18. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Suganami H, Araie M; K-115 Clinical Study Group. 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;133:755-761.
19. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, Kopczynski CC, Novack GD; AR-13324-CS202 Study Group. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2015;122:302-307.
20. Khouri AS, Serle JB, Bacharach J, Usner DW, Lewis RA, Braswell P, Kopczynski CC, Heah T. Once-daily netarsudil vs twice-daily timolol in patients with elevated intraocular pressure, the randomized phase 3 ROCKET-4 study. *Am J Ophthalmol* 2019;204:97-104.
21. Asrani S, Robin AL, Serle JB, Lewis RA, Usner DW, Kopczynski CC, Heah T. Netarsudil/latanoprost fixed-dose combination for elevated intraocular pressure: 3-month data from a randomized phase 3 trial. *Am J Ophthalmol* 2019;207: 248-257.
22. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
23. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-526.
24. Gabelt BT, Kaufman PL. Production and flow of aqueous humor. In: Levin LA, Nilsson SF, Ver Hoeve J, editors. *Adler's physiology of the eye*. 11th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011. p. 274-307.
25. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Weinreb RN. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. *Am J Ophthalmol* 2016;168:250-259.
26. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Singh K, Kaufman PL; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol* 2015;99:738-745.
27. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, Slomowitz N, McVicar W, Rich CC, Baumgartner RA. A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32:555-562.

28. Wang JW, Woodward DF, Stamer WD. Differential effects of prostaglandin E2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4782-4790.
29. Nilsson SF, Dreccoll E, Lutjen-Dreccoll E, Toris CB, Krauss AH, Kharlamb A, Nieves A, Guerra T, Woodward DF. The prostanoid EP2 receptor agonist butaprost increases uveo-scleral outflow in the cynomolgus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4042-4049.
30. Lu FH, Aihara M, Kawata H, Iwata A, Odani-Kawabata N, Shams NK. A phase 3 trial comparing omdenepag isopropyl 0.002% with latanoprost 0.005% in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: the AYAME study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59:1235.
31. Santen Inc. A phase IIb safety and efficacy study of DE-126 ophthalmic solution in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: Angel Study [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov; 2017 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03216902?term=ONO-9054&rank=3>.

## Peer Reviewers' Commentary

우리나라의 녹내장 환자의 특징은 정상 안압 녹내장의 비중이 절대적이므로 약물 치료가 중요하다. 이 논문에서는 녹내장 치료 약제에 대한 최신 지식을 정리한 종설 논문이다. 현재 사용되고 있는 녹내장 약물뿐 아니라 해외에서 새롭게 승인되거나 개발 중인 많은 약제에 대해 체계적으로 정리해 주고 있다. 기존 녹내장 약제인 프로스타글란딘 제제, 베타차단제, 탄산탈수효소 억제제, 알파 작동제, 콜린 작동제, 고삼투압제제 및 녹내장 혼합 제제의 기전과 함께 주의해야 할 점을 자세히 제시해 주고 있다. 또한, 새롭게 개발된 약물 중 rho-kinase inhibitor, 산화질소 공여제, adenosine receptor agonist, 프로스타글란딘 EP 수용체 약물들의 작용 기전과 함께, 안압 하강 효과에 대해서도 잘 정리하여 제시해 주고 있다. 이 논문은 임상 현장에서 녹내장 환자를 치료하는데 유용한 지침이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]