



0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전과 0.1% 양이온 에멀전에서 유효성 및 안전성 비교 연구

The Efficacies and Safeties of a 0.05% Cyclosporine Nanoemulsion and a 0.1% Cyclosporine Cationic Emulsion

지 만¹ · 최철영² · 김성재³ · 정진호¹

Man Ji, MD¹, Chul Young Choi, MD, PhD², Seong-Jae Kim, MD, PhD³, Jinho Jeong, MD, PhD¹

제주대학교 의과대학 안과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과학교실², 경상대학교 의과대학 경상대학교병원 안과학교실³

Department of Ophthalmology, Jeju National University College of Medicine¹, Jeju, Korea

Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Hospital, College of Medicine, Gyeongsang National University³, Jinju, Korea

Purpose: We evaluated the efficacy and safety of a 0.05% cyclosporine ophthalmic nanoemulsion and a 0.1% cyclosporine ophthalmic cationic emulsion in patients with moderate-to-severe dry-eye syndrome.

Methods: This was a multi-center, double-blinded, comparative, prospective, randomized clinical trial. Three ophthalmological institutions enrolled a total of 105 patients with moderate-to-severe dry eye who were randomly assigned to a 0.05% cyclosporine nanoemulsion group (the test group) and a 0.1% cyclosporine cationic emulsion group (the control group). The corneal staining scores were obtained, and the tear film breakup time (TBUT) and Schirmer test performed, at the initial visit and after 1 and 3 months of eyedrop use. The safety results were compared by recording discomfort and compliance during drug instillation.

Results: The corneal staining scores and the TBUT and Schirmer test results showed that both groups showed significant improvements. The corneal staining scores significantly (and similarly) decreased in both groups. In the test group, the TBUT showed significant prolongation after 1 month of treatment and the Schirmer test score increased significantly after 3 months. Both groups reported less ocular discomfort and better compliance with drug use at 3 months than 1 month; the control group demonstrated a significant decrease in ocular discomfort at 3 months.

Conclusions: Both drugs improved the dry eye symptom index and relieved eye discomfort. No patient complained of serious discomfort or side-effects. The drugs were equivalent in terms of efficacy and safety.

J Korean Ophthalmol Soc 2022;63(10):834-840

Keywords: Cyclosporine, Dry eye syndromes, Emulsions

■ Received: 2022. 6. 9.

■ Revised: 2022. 7. 4.

■ Accepted: 2022. 9. 26.

■ Address reprint requests to **Jinho Jeong, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Jeju National University College
 of Medicine, #15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
 Tel: 82-64-717-1730, Fax: 82-64-717-1665
 E-mail: dr.jinho.jeong@gmail.com

* This paper was supported by Taejoon Pharm.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2022 The Korean Ophthalmological Society

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.

안구건조증은 눈물 생성이 부족하거나 눈물막이 정상인에 비해 빠르게 손상되어 불안정하게 되고, 이에 따라 눈의 통증과 자극 증상이 유발되는 질환으로 심한 경우 작열감, 이물감, 쓰라림, 눈부심과 같은 안구 피로 증상이 발생하여 일상생활에 심각한 영향을 초래한다.¹ 안구건조증의 원인은 눈물과 안구 표면의 여러 요소가 복합적으로 작용하는데, 눈물막의 불안정과 눈물의 삼투압 증가, 안구 표면의 염증 등이 주요한 병인으로 알려져 있기 때문에, 눈물의 보

충과 함께 염증 치료에도 관심을 두어야 한다.²

이렇게 안구건조증이 하나의 염증성 질환으로 인식되면서 많은 항염증 치료 약물이 치료에 적용되고 있다. 그중에서도 사이클로스포린은 1970년대에 *Topoycladium inflatum*이라는 버섯에서 발견된 약물로, 어원으로는 둥글다는 뜻의 사이클로와 버섯의 포자를 뜻하는 스포린이라는 말의 결합이며, 분자 구조상 4개의 수소 결합을 가진 원형의 구조로 이루어져 있다.³ 사이클로스포린은 T세포의 활성도를 낮추어, interleukin-2 및 interferon gamma에 의해 유발되는 세포 매개 염증 반응을 억제하며, 이로 인하여 안구 결막 및 주눈물샘의 림프구 침윤 및 세포 자멸사를 억제하는 기전으로, 2002년 건성안의 치료로 미국 식품의약국의 승인을 받았으며, 현재 T세포 억제제 계열의 면역 억제제 가운데 가장 널리 사용되고 있다.^{4,5}

이전까지는 안구 건조 증상, 흐린 시야 등을 호소하는 안구건조증 2단계 이상에서 사이클로스포린을 중증의 안구건조증 치료에 사용하였으나, 최근에는 안구건조증 1단계의 경우에도 안구건조증의 임상 증상이 심한 경우에는 인공누액과 더불어 사이클로스포린을 치료에 사용하는 추세이다.⁶

사이클로스포린은 아미노산의 환형 구조로 분자 내 인력이 강하게 유지되어 물에 거의 녹지 않는 약물이라서 불가하게 사이클로스포린을 유기 용매에 녹인 다음에 계면활성제의 도움을 받아 에멀전의 형태로 생산하게 되었으며, 에멀전은 서로 섞이지 않는 두 액체가 일정한 비율로 서로 다른 용매에 분산되어 있는 상태이다. 처음에는 0.05% 사이클로스포린 음이온 에멀전(Restasis[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA)이 개발되었고, 이후 양이온을 띠어 음이온 세포막에 더 쉽게 유착이 가능하며 안구 표면에서 오래 잔존할 수 있는 형태로 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전(Ikervis[®], Santen SAS, Evry, France)이 출시되었다.⁷

에멀전은 역학적으로 불안정한 상태이므로 여러 상(phase)으로 분리되려는 성질이 있어, 이를 개선하기 위한 방법으로 에멀전의 크기를 나노 단위로 줄여, 역학적으로 안정적이며 입자의 크기가 상대적으로 작고 균일하여 투명한 성상을 가지는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전(싸이포린 엔 점안액 0.05%, Taejoon, Seoul, Korea)이 출시되었다.⁸

2019년에는 레스타시스 점안액, 디쿠아스 점안액(Diquas[®], Santen, Osaka, Japan) 그리고 개선시킨 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전의 임상 효과를 비교한 다기관 맹검 연구가 보고된 바 있으나,⁹ 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전과 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전의 효과를 직접적으로 비교한 논문은 아직 보고된 바 없다.

이에 본 논문에서는 중등도 이상의 안구건조증으로 진단

받은 환자에서 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전과 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전을 이용하여 안구건조증의 치료 효과 및 점안감의 비교를 통하여 두 약제의 임상 효과를 유효성 및 안전성 측면에서 비교하고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 헬싱키선언을 준수하였으며, 의학연구 심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인 하에 진행되었으며(승인 번호: 2019-08-012-003), 다기관 이중맹검의 무작위 전향적 대조 임상 연구로 진행되었다. 본 임상 연구의 대상자는 모든 선정 기준 항목에 해당하면서 제외 기준에 해당되지 않는 환자를 대상으로 하여 선정하였다. 환자의 선정 기준으로 만 19세 이상의 성인 가운데 한국건성안학회의 지침에 따른 중등도 이상의 안구건조증으로 진단받은 환자를 대상으로 하였으며,⁶ 각막염색점수가 3점 이상이거나 눈물막 파괴시간이 10초 이하이며, 최소 3개월 이상의 추적 관찰이 가능하며, 본 임상 시험을 이해할 수 있고, 자발적으로 서면 동의한 환자를 대상으로 선정하였다. 본 연구의 제외 기준으로는 안과용 사이클로스포린 제제를 현재 사용 중이거나 최근 1달 이내에 사용한 경우, 감염성 각막염 증상을 가진 경우, 각막이식 또는 신경영양 각막염의 과거력이 있는 경우, 포진성 각막병증, 반흔성 각결막염으로 인한 결막 흉터, 익상편, 선천성 눈물샘 결여, 원추각막, 각막이식술 병력이 있거나, 사이클로스포린 성분에 과민반응이 있는 환자 및 임신부는 연구 대상에서 제외하였다.

총 3개 기관 안과에서 중등도 이상의 안구건조증으로 진료받은 환자 가운데 선정 기준 및 제외 기준을 만족하는 환자 105명을 대상으로 선정하였으며, 시험군인 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군과 대조군인 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군 두 군으로 무작위 배정하여 시험군에서는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전을 1일 2회 약 12시간 간격으로 1회 1적시 0.4 mL/tube를 각 눈에 점안하였고, 대조군에서는 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전을 1일 1회 점안, 1회 1적시 0.3 mL/tube를 각 눈에 점안하였으며, 새로운 안약 점안이나, 눈물샘 플러그 등의 추가적 치료는 시행하지 않았다. 이후 안약 사용 시작 시점 및 점안 후 1, 3개월째 병원에 내원하여 안구건조증검사를 시행하였다. 약제의 유효성 평가를 위하여 세극등검사를 통하여 눈물막 파괴시간(tear film breakup time, TBUT)을 측정하고, 각결막염색점수를 미국국립안연구소 각결막 염색 기준(National Eye Institute [NEI] scale)으로 각막 5등분, 결막 6등분을 하여 0점에서 3점으로 점수를 부여하고 이를 합산하여 계산하였다.¹⁰ 이후 쉬르머 테스트(Schirmer

test)를 시행하였다. 약 사용의 만족도를 평가하기 위하여 설문지를 통하여 안약 사용시 불편감과 순응도를 최소 0에서 최대 10까지의 기준으로 각각 기록하였다. 약제의 안전성을 확인하기 위하여, 사이클로스포린 제제 안약을 사용할 때 보고되는 이상 반응으로 눈의 작열감, 결막충혈, 분비물, 동통, 이물감, 소양감, 시력장애가 발생할 수 있음을 사전에 설명하였으며, 심각한 이상 반응이 발생하는 경우 증례에 기록하고 임상 시험을 종료하도록 하였다. 비교군 설정은 나이 또는 성별과 관계없이 두 군으로 배정하였으며, 무작위 배정은 시험군과 대조군이 1:1이 되도록 진행하였다. 무작위 배정 번호는 각 기관별로 연구자와 독립되고

대상자의 모집 및 평가에 참여하지 않는 담당자에 의해 계획된 블록 크기와 마이크로소프트 엑셀 프로그램을 이용해 생성된 난수를 이용하는 블록 무작위 배정법(block randomization)으로 생성하였으며, 연구자는 전달받은 무작위 배정표의 순서에 따라 대상자 적합성 평가가 완료된 대상자순으로 배정된 군을 설명하고 연구를 진행하였다.

통계분석은 SPSS statistics (version 22.0, IBM, Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 각결막 염색 지수(NEI scale), 눈물막 파괴시간의 변화, 쉬르머 테스트를 이용한 안구건조증 치료 효과 및 설문지를 통한 각 약물의 점안감 및 순응도 측정치에 대한 각각의 대조군과의 비교를 위하여 초

Table 1. Patient demographics and clinical information

Variable	Total (n = 105)	Cyporin N [®] eye drop 0.05% (n = 49)	Ikervis [®] eye drop 0.1% (n = 56)	p-value [*]
Age (years)	43.75 ± 13.52	44.98 ± 14.95	43.11 ± 9.15	0.981
Sex				0.507
Male	20 (19.05)	8 (16.33)	12 (21.43)	
Female	85 (80.95)	41 (83.67)	44 (78.57)	
Systemic disease				
Diabetes mellitus	4 (3.81)	0 (0)	4 (7.14)	0.121
Hypertension	6 (5.71)	2 (4.08)	4 (7.14)	0.683
Rheumatic disease	2 (1.9)	2 (4.08)	0 (0)	0.215
Past medical history	8 (7.77)	6 (12.24)	2 (3.7)	0.146
Past surgical history	14 (13.33)	6 (12.24)	8 (14.29)	0.759

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

* *p* < 0.05, independent *t*-test.

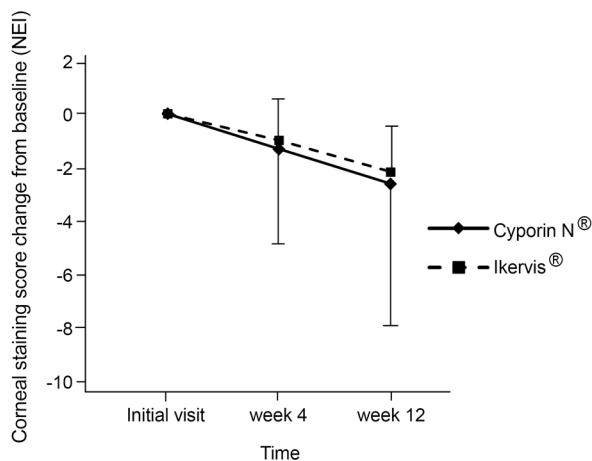


Figure 1. Corneal staining score changes for patients with dry eye disease who were treated with two groups of cyclosporine ophthalmic nanoemulsion 0.05% (Cyporin N[®], Taejoon, Seoul, Korea) and cyclosporine ophthalmic cationic emulsion 0.1% (Ikervis[®], Santen SAS, Evry, France) at week 4 and week 12. NEI = National Eye Institute.

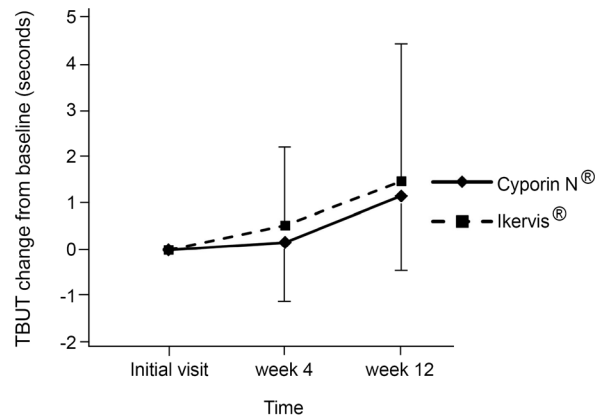


Figure 2. TBUT changes for patients with dry eye disease who were treated with two groups of cyclosporine ophthalmic nanoemulsion 0.05% (Cyporin N[®], Taejoon, Seoul, Korea) and cyclosporine ophthalmic cationic emulsion 0.1% (Ikervis[®], Santen SAS, Evry, France) at week 4 and week 12. TBUT = tear film breakup time.

기 검사 결과 대비 각 방문에서의 시험군과 대조군의 군 내 변화량을 대응표본 *t* 검정을 통해 유의하게 변화하였는지 알아보았고, 각 방문에서의 총점 및 변화량이 시험군과 대조군 간 차이가 있는지에 대해 독립표본 *t* 검정을 통해 분석하였다. 통계적 유의 수준은 0.05로 하였다.

결 과

대상 환자군의 연령은 43.75 ± 13.52 세였으며, 두 군 사이의 유의한 차이는 없었다($p=0.981$, independent *t*-test). 대상 환자군에서 남성은 20명, 여성은 85명으로 여성의 발현율이 높았다(Table 1). 연구 시작 시점에서 환자군의 각결막염색점수는 7.81 ± 3.78 점이었으며, TBUT는 4.97 ± 1.7 초였고, 쉬르머 검사는 9.41 ± 5.77 mm였으며, 각 항목에서 두 군 사이의 유의한 차이는 발견되지 않았다($p=0.282$, $p=0.417$, $p=0.427$, independent *t*-test).

투약 후 각결막염색점수(NEI)의 변화에서는 4주차에서 시험군과 대조군에서 각각 -2.1 ± 3.16 과 -1.57 ± 2.09 로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.320$, independent *t*-test). 12주차에는 시험군 및 대조군에서 각각 -3.78 ± 3.32 와 -3.45 ± 2.76 으로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나($p=0.271$, independent *t*-test), 시험군에서 대조군에 비해 4주와 12주 모두 각결막염색점수의 감소폭이 좀 더 높은 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

TBUT의 변화에서는 4주차 시험군 및 대조군에서 각각 0.24 ± 1.35 와 0.79 ± 1.46 으로 측정되어 약물 사용 4주차에 대조군에 비해 시험군에서 눈물막 안정성에 효과가 높

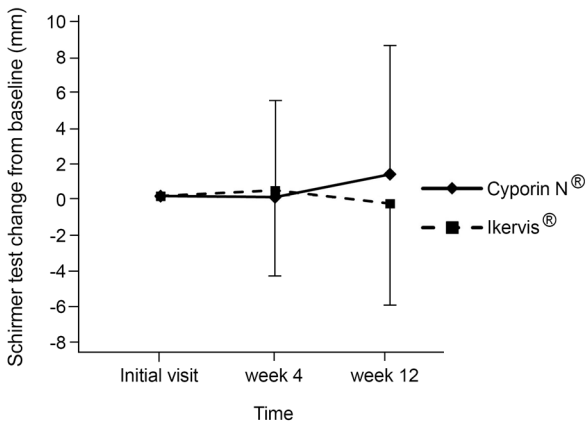


Figure 3. Schirmer test changes for patients with dry eye disease who were treated with two groups of cyclosporine ophthalmic nanoemulsion 0.05% (Cyporin N®, Taejoon, Seoul, Korea) and cyclosporine ophthalmic cationic emulsion 0.1% (Ikervis®, Santen SAS, Evry, France) at week 4 and week 12.

음을 확인할 수 있었고($p=0.047$, independent *t*-test) 12주차에는 시험군 및 대조군에서 각각 1.74 ± 2.14 와 2.22 ± 2.2 로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없음을 확인하였다($p=0.264$, independent *t*-test) (Fig. 2).

쉬르머 검사의 변화에서는 4주차 시험군 및 대조군에서 각각 -0.09 ± 5.09 와 0.5 ± 4.52 로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.529$, independent *t*-test). 12주차에는 시험군 및 대조군에서 각각 1.92 ± 5.82 와 -0.67 ± 5.87 로 측정되었고 약물 사용 12주차에 대조군에 비해 시험군에서 통계적으로 유의하게 눈물 분비능의 향상을 보여 주었다($p=0.027$, independent *t*-test) (Fig. 3).

약제에 의한 안구 불편감은 4주차에서 시험군 및 대조군에서 각각 5.3 ± 3.48 와 5.31 ± 2.63 으로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.975$, independent *t*-test). 12주차에서는 시험군 및 대조군에서 각각 4.67 ± 3.84 와

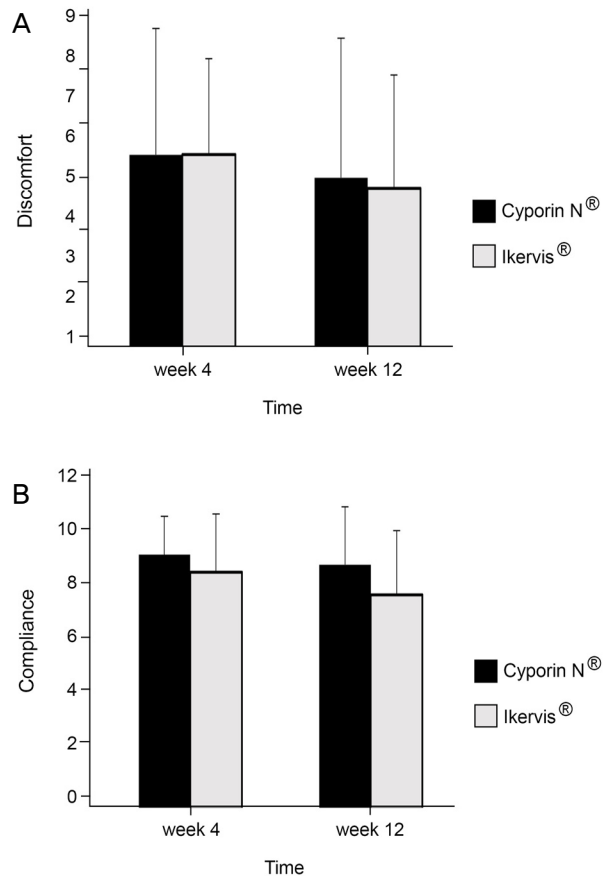


Figure 4. (A) Discomfort, (B) compliance at week 4 and week 12 visit with cyclosporine ophthalmic nano-emulsion 0.05% (Cyporin N®, Taejoon, Seoul, Korea) and cyclosporine ophthalmic cationic emulsion 0.1% (Ikervis®, Santen SAS, Evry, France).

4.37 ± 3.12로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.661$, independent t -test). 대조군에서 4주차에 비교해 12주차에서 통계학적으로 유의하게 안구 불편감이 점차 감소하는 것을 확인할 수 있었다($p=0.01$, paired t -test) (Fig. 4A). 임상 연구를 수행하는 동안 전체 연구 대상자 가운데 심각한 이상 반응은 관찰되지 않았다.

투약 순응도는 4주차에서 시험군 및 대조군에서 각각 9.15 ± 1.39 와 8.52 ± 2.1 로 측정되었고 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.069$, independent t -test). 12주차에서는 시험군 및 대조군에서 각각 8.8 ± 2.08 과 7.7 ± 2.31 로 측정되었고 통계학적으로 유의하게 시험군에서 순응도가 높음을 확인하였고($p=0.001$, independent t -test), 그 차이는 시험군 및 대조군에서 12주차에 통계학적으로 유의하게 관찰되었다($p=0.033$, $p<0.001$, independent t -test) (Fig. 4B).

고 찰

2002년 사이클로스포린 제제가 안구건조증의 치료 안약으로 출시된 이래 오랜 기간이 경과하였으며, 10년 이상 장기간 치료 관찰한 환자군에서도 큰 이상 반응 없이 건성안 치료에 지속적인 임상적 유효성을 보여주었다는 내용이 보고된 바 있다.¹¹ 다만, 처음 출시된 0.05% 사이클로스포린 마이크로 에멀전 레스타시스 점안액은 음이온 에멀전 형태의 현탁액으로 사이클로스포린 제제의 낮은 수용성을 해결하였으나, 점안시 시야 흐림, 작열감 및 하루 2회 점안해야 하는 점은 일부 사용자에게 불편으로 지적되었다.¹² 사이클로스포린의 농도를 기존의 두 배로 높인 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전인 아이커비스 점안액은 좀 더 높은 생체 이용률을 나타내어 점안 횟수를 하루 한 번으로 줄일 수 있다는 장점이 있으나, 이따금 점안 시 작열감으로 인한 불편감도 함께 보고되었다.^{13,14} 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전인 싸이포린엔 점안액은 에멀전 방울의 크기를 기존 220-500 nm에서 100 nm 이하로 줄이는 나노 에멀전 공법으로 싸이클로스포린의 용해도를 증가시킴에 따라 현탁액이 아닌 투명한 성상을 보이는 장점이 있으나, 농도는 기존의 0.05% 사이클로스포린 제제와 동일하여 하루 2회 점안해야 하는 사용상의 단점이 있다.¹⁵⁻¹⁷

위와 같이 기존 사이클로스포린 제제의 단점을 개선한 이른바 2세대 사이클로스포린 제제의 안구건조증에 대한 치료 효과에 관하여 여러 임상 연구가 보고되었다. 0.1% 양이온 에멀전 현탁액인 아이커비스 점안액에 대해서는 중증 및 심한 안구건조증 환자를 대상으로 한 SANSIKA 연구 및 심한 안구건조증 환자를 대상으로 한 SICCANOVE 연구에서 위약에 비하여 건조증 증상 개선에 의미 있는 효

과를 보여주었으며,^{7,14} 6개월간 레스타시스 점안액을 사용하다가 아이커비스 점안액으로 변경하였을 때에도 안구건조증 증상 및 징후 개선에 좀 더 유의한 효과를 보여주었다.¹⁸ 싸이포린엔 점안액은 국내에서 여러 임상 연구가 이루어졌는데, 레스타시스 점안액과 비교 시 유사한 건성안 치료 효과를 보이며 점안감은 좀 더 나은 것으로 보고되었으며, 디쿠아포솔 점안액과 비교하였을 때 싸이포린엔 점안액은 안구건조증 징후인 각막염색점수의 개선이 우수하였고 디쿠아포솔 점안액은 OSDI (Ocular Surface Disease Index) 설문에서 안구건조증 증상 개선에 좀 더 효과를 나타낸다고 보고되었다.^{9,15,19} 그러나 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전인 싸이포린엔 점안액과 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전인 아이커비스 점안액의 임상 효과를 직접 비교한 논문은 저자들이 조사한 바로는 아직 없었고, 본 연구가 최초의 보고이다.

이번 다기관 임상 연구에서 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 및 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 모두 안구건조증 지표인 각결막염색점수, TBUT 및 쉬르머 결과상 두 군 모두 투약 초기 대비 유의한 개선 소견을 보였고, 연구 기간 동안 두 약제 모두 중증 이상 반응은 관찰되지 않았다. 각결막염색점수는 두 군 모두에서 치료 후 유의하게 감소하였고, 수치상으로는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군에서 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군보다 4주와 12주 모두 각결막염색점수의 감소폭이 더 컸지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군은 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군과 비교할 때, 눈물 분비능 향상에 유의하게 효과를 보여주었고, 12주까지 상대적으로 높은 순응도가 지속적으로 유지되었다. 이에 비하여, 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군에서는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군보다 TBUT 향상에 유의한 효과를 보였으며, 사이클로스포린 농도가 기존 제품보다 2배 높고, 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전의 계면활성제로 사용되는 Tyloxapol과 Poloxamer 188이 일명 캡사이신 수용체라고 알려진 TRPV1 통각 수용기를 자극하여 안구 표면의 통증을 유발할 수 있다는 보고가 있어,²⁰ 점안 시 작열감 등의 불편함이 심할 수도 있다는 우려가 있었지만, 실제 점안 시 불편감에 있어서는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전과 차이가 없었으며, 오히려 12주차 치료 시에는 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 점안 시의 불편감이 4주차보다 통계적으로 유의하게 감소하였고, 감소폭 또한 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군에서 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군보다 큰 것으로 나타났다. Lee et al²⁰이 보고한 논문에서도 0.1% 사이클로스포린 양이온

에멀전을 점안 시 초기에는 자극감이 심하였으나, 점안을 시작하고 2.65개월 후에는 초기보다 유의하게 불편감이 줄어드는 것으로 나타났으며, Boudouin et al¹⁸도 레스타시스에서 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전으로 전환하여 6개월간 점안한 환자군에서 단지 7.8%만이 점안 시 통증이 더 심해졌다고 기술하였다. 이를 정리해보면, 정확한 기전은 알 수 없으나, 점안 초기에는 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전이 기존의 사이클로스포린 안약보다 비슷하거나 조금 더 자극감이 있고, 이것이 전체적인 약물의 순응도를 떨어뜨리는 요인이 되지만, 2-3개월 이상 성공적으로 점안을 유지한 군에서는 점안 시 불편감은 유의하게 호전되는 것으로 판단된다.

0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전은 2019년 Korean Journal of Ophthalmology에 발표된 연구 및 본 다기관 임상 연구에서 공통적으로 각결막염색점수 개선에 의미 있는 효과를 보였으며,⁹ 본 연구에서 3개월의 치료 기간 동안 지속적으로 눈물 분비능 향상 및 점안 순응도면에서 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전보다 상대적으로 높은 효과가 지속적으로 유지되었기 때문에, 각막미란이 잘 호전되지 않는 안구건조증 환자군이나 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 점안 시 작열감 등으로 인하여 치료 순응도가 낮을 것으로 우려되는 환자의 치료에 좀 더 도움이 될 것으로 보인다. 또한, 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군에서는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군보다도 눈물막 유지 시간이 유의하게 연장된 것이 관찰되었기 때문에 안구건조증 환자군에서 시력의 질 향상에 좀 더 도움이 될 것으로 보이며, 점안 시 작열감 등의 불편감 또한 다른 사이클로스포린 제제보다 심하지 않았고, 처음 보다는 3개월 정도 치료를 유지하게 되면 점안감이 점진적으로 더 호전된다는 점을 적극적으로 안내한다면 치료 순응도 향상에 도움이 될 것으로 예상된다.

다만, 이번 연구에서 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 점안 시 작열감 등의 불편감이 시간이 지날수록 유의하게 감소하는 결과를 보여주었고, 점안 간격도 하루 1회로 상대적으로 간편함에도 불구하고 전체적인 약제 순응도는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군에서 더 높았던 것은 의외의 결과였다. 이에 대해서는 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전이 기존 사이클로스포린 제제보다 점안 시 화끈거림과 이물감 면에서 주관적 점안감이 좀 더 좋았다는 보고가 있었고, 투명한 성상인 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전보다 레스타시스나 아이커비스와 같은 현탁액의 형태의 사이클로스포린 제제가 점안 후 일시적 시야 흐림이 더 자주 발생하였다는 점이 순응도 차이가 발생하는 한 가지 원인으로 추정된다.^{9,15}

본 연구의 제한점으로 대상 환자 수가 상대적으로 작았고, 임상 연구 관찰 기간이 3개월로 다른 연구에 비하여 상대적으로 짧은 편이었으며, 연구 대상 환자들의 평균 나이가 44세로 상대적으로 젊은 연령군이 모집되었고, 쇼그렌 증후군 여부가 분류되지 않았다는 단점이 있다. 또한 약제 사용 후 불편감에 대하여 0에서 10까지의 숫자로만 표기하였기 때문에, 충혈이나 작열감 등의 발생 빈도에 대한 구체적이고 다양한 정보를 얻지 못했다는 것도 본 연구의 제한점이다.

이번 다기관 임상 연구의 결과를 요약하자면, 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 및 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전은 중등도 이상의 안구건조증 환자의 치료제로 사용하였을 때, 두 약제 모두 안구건조증 지표 향상 및 안구 불편감 경감에 도움이 되었고, 두 제제 모두 심각한 불편감이나 부작용은 관찰되지 않아, 약제의 유효성 및 안전성에서 유사한 결과를 보여주었다. 다만, 실제 임상에서는 중등도 이상의 안구건조증 치료에 여러 약물을 같이 사용함을 고려할 때, 추후 좀 더 많은 수의 환자군을 대상으로 하여 사이클로스포린 제제와 다른 안구건조증 치료제의 병용 요법에 대한 후속 연구가 이루어지기를 기대한다.

REFERENCES

- 1) Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-83.
- 2) O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, Bunya VY. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30:166-78.
- 3) Lee SH, Chung H, Yu HG. Clinical outcomes of cyclosporine treatment for noninfectious uveitis. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:21-5.
- 4) Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2014;33:760-7.
- 5) Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576-84.
- 6) Hyon JY, Kim HM, Lee D, et al. Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol* 2014;28:197-206.
- 7) Holland EJ, Darvish M, Nichols KK, et al. Efficacy of topical ophthalmic drugs in the treatment of dry eye disease: a systematic literature review. *Ocul Surf* 2019;17:412-23.
- 8) Natesan S, Boddu SHS, Krishnaswami V, Shahwan M. The role of nano-ophthalmology in treating dry eye disease. *Pharm Nanotechnol* 2020;8:258-89.
- 9) Park CH, Kim MK, Kim EC, et al. Efficacy of topical cyclosporine nanoemulsion 0.05% compared with topical cyclosporine emulsion 0.05% and diquafosol 3% in dry eye. *Korean J Ophthalmol* 2019;33:343-52.
- 10) Seo MH, Shin JY, Lee DH, Kim JH. Objective parameters associated with subjective symptom severity in dry eye syndrome patients. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:259-67.

- 11) Straub M, Bron AM, Muselier-Mathieu A, Creuzot-Garcher C. Long-term outcome after topical ciclosporin in severe dry eye disease with a 10-year follow-up. Br J Ophthalmol 2016;100:1547-50.
- 12) Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: the role of cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments. Clin Ophthalmol 2020;14:4187-200.
- 13) Matossian C, Trattler W, Loh J. Dry eye treatment with topical cyclosporine 0.1% in chondroitin sulfate ophthalmic emulsion. Clin Ophthalmol 2021;15:1979-84.
- 14) Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. Br J Ophthalmol 2019;103:125-31.
- 15) Shin EH, Lim DH, Yang CM, Chung TY. Comparison of efficacy and sensation of instillation between 0.05% cyclosporine nanoemulsion and microemulsion type. J Korean Ophthalmol Soc 2019;60:239-45.
- 16) Gawin-Mikołajewicz A, Nartowski KP, Dyba AJ, et al. Ophthalmic nanoemulsions: from composition to technological processes and quality control. Mol Pharm 2021;18:3719-40.
- 17) Yang S, Byun YS, Rho CR, et al. Comparisons for evaluation of efficacy and safety of cyclosporin A 0.05% ophthalmic emulsion treatment groups. J Korean Ophthalmol Soc 2016;57:1849-56.
- 18) Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine a cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. Eur J Ophthalmol 2017;27:678-85.
- 19) Lee SJ, Kim HY, Park YM, Lee JS. Comparison of therapeutic effects of 3% diquafosol tetrasodium with aging in dry eye. J Korean Ophthalmol Soc 2016;57:734-41.
- 20) Lee WJ, Chun YS, Kim KW. Contributing factors affecting ocular discomfort on instillation and compliance of 0.1% cyclosporine A cationic nanoemulsion. J Korean Ophthalmol Soc 2021;62:429-38.

= 국문초록 =

0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전과 0.1% 양이온 에멀전에서 유효성 및 안전성 비교 연구

목적: 중등도 이상의 안구건조증 환자군에서 나노 에멀전 방식의 0.05% 사이클로스포린 점안액과 양이온 에멀전 방식의 0.1% 사이클로스포린 점안액을 사용하여 유효성 및 안전성을 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 본 임상시험은 다기관, 이중맹검, 무작위 배정, 비교, 대조의 전향적 연구 방식을 채택하였다. 3개 기관 안과에서 중등도 이상의 안구건조증으로 진료받는 환자 105명을 대상으로 시험군인 0.05% 사이클로스포린 나노 에멀전 치료군과 대조군인 0.1% 사이클로스포린 양이온 에멀전 치료군으로 무작위 배정하여 연구 시작 시점 및 안약 사용 1, 3개월째 약제의 유효성을 각결막염색점수, 눈물막 파괴시간, 쉬르머 검사를 통해 평가하였고, 약제 점안 시 불편감 및 순응도를 조사하여 안전성 결과를 비교하였다.

결과: 각결막염색점수, 눈물막 파괴시간, 쉬르머 결과상 두 군 모두 투약 초기 대비 유의한 개선 소견을 보였다. 각결막염색점수는 두 군 모두 유의하게 감소하였으나 두 군에서 통계적인 차이는 없었다. TBUT는 투약 후 4주차에 시험군에서 유의한 연장 소견을 보였고 쉬르머 검사에서는 12주차에서 시험군에서 유의하게 증가 소견을 확인하였다. 두 군 모두 치료 4주차에 비해 12주차에 약제 사용시 안구 불편감 감소 및 순응도 증가를 보였으며 대조군이 12주차에 유의한 안구 불편감 감소를 보였다.

결론: 두 약제 모두 안구건조증 지표 향상 및 안구 불편감 경감에 효과를 보였으며, 사용 중 심각한 불편감이나 부작용은 관찰되지 않아 약제의 유효성 및 안전성에서 유사한 결과를 보여주었다.

<대한안과학회지 2022;63(10):834-840>

지 만 / Man Ji

제주대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Jeju National
University College of Medicine

