의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-06-15</td><td>접수번호</td><td>20220110902</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">의약품-자료제출의약품-
2. 새로운 효능군, 4. 새로운 투여경로, 5. 새로운 용법·용량</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한림제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">루미노마크주(인도시아닌그린)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인도시아닌그린 [DMF 등록번호 : 20191023-210-J-461]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">본제 1바이알(18.7mg) 중 인도시아닌그린 0.01mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.05.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 구민지 주무관, 백주현 연구관, 홍정희 과장
(위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 이인선 사무관(과장 직무대리)
(기시) 권혁진 심사원, 이경신 연구관, 박상애 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>설혜린 심사원, 조철호 주무관, 김준규 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

유방병변 제거 수술 시 정위장치 또는 초음파를 이용하여 촉지할 수 없는 작은 부위를 표시하기 위한 수술 보조제

○ **용법·용량**

1. 첨부된 용제 2mL를 본제 바이알에 넣고, 가볍게 흔들어 충분히 녹인다.
2. 충분히 녹은 루미노마크주를 26게이지 바늘이 장착된 주사기에 0.2mL 취한다.
3. 주사부위를 소독한 후 유방초음파로 병변 부위를 확인한다.
4. 주사바늘을 살짝 뒤로 뺀 후 병변 부위에 루미노마크주 0.2mL를 천천히 피하 주사한다.
5. 수초간 기다린 후 주사바늘을 빼고, 약 3분간 약하게 압박한다.

○ **사용상의 주의사항**

첨부 참조

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 차광보관, 냉장(2～8℃)보관, 제조일로부터 18개월

○ **제조원**

한림제약(주), 경기도 용인시 처인구 영문로 2-27

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 인도시아닌그린 [DMF 등록번호 : 20191023-210-J-461]

- 제조원 : 에이치엘지노믹스(주)

- 소재지 : 경기도 용인시 처인구 원삼면 보개원삼로 1552

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호가목에 의한 재심사 대상 의약품임
   - 재심사기간 : 2023.05.11. ~ 2027.05.10.(4년)
   - 재심사신청기간 : 2027.05.11. ~ 2027.08.10.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

○ 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 관련 규정: 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호가목 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제2조제9호다목

○「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제2조제9호다목에 따른 이미 허가된 의약품과 유효성분은 동일하나 명백하게 다른 효능·효과를 추가한 전문의약품에 해당하고, 3상 임상시험 결과 색소 침착 유무, 수술 후 재수술 필요 여부에서 대조약(차코트레이스주) 대비 임상적 유익성이 관찰됨에 따라 유용성 개선

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토 이력 : 안전성·유효성(접수번호 20210200941)

기준 및 시험방법(접수번호 20150224763 외 3건)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.06.15.				기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		2022.08.29.	2022.08.29.	2022.10.21.	
보완접수 일자		2023.03.31.	2023.03.31.	2023.02.07.	
최종처리 일자	2023.05.11.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

[별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군, 4. 새로운 투여 경로, 5. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료 2. 새로운 효능군 의약품	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	△	△	○	×	○	○	
4. 새로운 투여경로 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	△	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	○	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○	
면제사유	DMF등록원료 사용																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발 경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 민원은 '인도시아닌그린'을 주성분으로 하는 자료제출의약품의 제조판매품목 허가 신청건임
- 약리에 관한 자료로서 *in vitro* 및 *in vivo* 효력시험자료를 제출하였으며, 동 결과를 통해 신청 품목은 유방암 병변을 표기할 수 있는 것으로 나타남
- 안전성·유효성 시험으로 총 2건의 시험을 수행하였으며, 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HL_LMN_301임
  - HL_LMN_301 임상에서 만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자를 대상으로 신청 품목과 기허가 품목 간의 유효성 및 안전성을 비교한 결과,
  - 신청 품목은 동일 목적의 기허가 품목인 대조군 '차코트레이스주' 대비 1차 유효성 평가변수인 음성 절제연 비율에서 비열등함이 확인되었으며
  - 2차 유효성 평가변수에서도 전반적으로 대조약과 유사한 결과가 관찰되었으며, 색소 침착 유무, 수술 후 재수술 필요 여부에서 임상적인 유익성이 관찰되었음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 루미노마크주사(인도시아닌그린)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 799 (따로 분류되지 않고 치료를 주목적으로 하지 않는 의약품)
- 신청 효능·효과, 용법·용량

- 효능·효과: 유방병변 제거 수술 시 정위 장치 또는 초음파를 이용하여 촉지할 수 없는 작은 부위를 표시하기 위한 수술 보조제
- 용법·용량: 1. 첨부된 용제 2mL를 넣고 가볍게 흔들어 현탁시킨다.2. 정위 장치 또는 초음파를 이용하여 제거하고자 하는 병변 부위를 확인하고 그 부위에 26 게이지 바늘을 이용하여 이 약 0.2mL를 천천히 피하주사한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 일반적으로 조기 유방암은 수술 부위에 암 조직을 남기지 않고 완전히 절제하면 완치가 가능하므로, 조기 암 조직을 정확하게 절제하는 것은 수술 이후 예후에 밀접한 관련이 있음. 그러나 조기 암은 손으로 만져지지 않고 정밀한 검사방법을 써야만 찾을 수 있는 작은 크기가 특징임. 수술 전 영상 검사로 위치를 정확하게 알 수는 있지만, 막상 수술장에서는 수술이라는 특수한 상황 때문에 병변의 위치를 확인할 수 있는 여러 영상법을 이용할 수 없으며 주로 수술자의 손의 촉감, 시각만으로 병변을 확인하고 절제함. 특히 급박한 수술 도중에는 여러 돌발적인 변수가 있을 수 있어 더욱 병변을 확인하기가 어려울 수 있음

- 따라서 수술을 하는 중에 작은 조기암 혹은 병변을 쉽게 확인할 수 있도록 하는 방법, 즉 “국소화 방법(Lesion localization)”은 이미 여러가지가 이용되고 있음. 수술 전에 생체에 사용할 수 있는 색소(물감)나 철사, 유성/수성펜 등을 이용하여, 수술 전에 병변을 미리 표시하고, 수술 중에는 그 표시를 보거나 만져 병변을 확인하는 것임. 하지만 색소는 주사 후 시간이 조금만 흘러도 주변으로 번져 넓은 범위를 착색하게 되어 표시 부위가 구별되지 않고, 수술 부위를 착색하여 수술 부위의 원래 색깔을 구별하지 못해 수술 자체를 방해할 수 있음. 의료용 철사 혹은 바늘은 주변으로 번지지는 않으나 시술이 불편하고, 환자가 수술 전에 철사나 바늘을 몸에 꽂고 있어야 하므로 불편하고 공포감을 가질 수 있음. 또한 환자의 움직임에 따라 철사나 바늘이 수술 전에 움직이는 경우도 발생함
- 신청 품목은 주변과 확연히 구별되는 근적외선 형광을 보이므로 병변에 표시하는 경우, 표시 부위가 수술 중의 출혈이나 수술 조작에 관계없이 손쉽게 구별이 가능함. 또한 의료용 철사 혹은 바늘과 달리 병변을 표시한 후 환자가 전혀 불편을 느끼지 않고 병변을 표시할 필요가 있는 거의 모든 종류의 수술에 사용할 수 있다는 장점이 있음

1.3. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

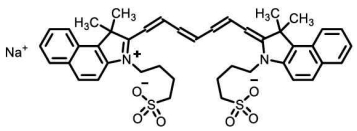
- (‘21.08.02.) 의약품 사전검토 질의(접수번호 20210200941)

- 질의사항 : 동 품목에 대한 제출자료 요건 중 안전성·유효성 자료의 타당성 여부

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
인도시아닌 그린	1H-Benz[e]indolium, 2-[7-[1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-2Hbenz[e]indol-2-yliden e]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-,hydroxide, inner salt, sodium salt.	$C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ (MW : 774.96)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(엔도톡신, 미생물한도) ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 본제 : 사람혈청알부민20%액(별규), 염화나트륨(KP), 아세트산나트륨수화물(KP), 폴리소르베이트80(KP), 염산(KP)
- 첨부용제 : 히알루론산나트륨(EP), 주사용수(KP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
□ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 등록원료 사용

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	• 바이알 : 투명한 유리 • 고무전 : 부틸러버	기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 차광보관, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여 독성시험 자료 제출

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 준수
단회투여 독성시험	15-RA-682	SD랫드 (군 당 M5, F5)	피하	단회	0, 19.5, 39.0, 78.0	-사망 동물 또는 체중 변화 없음 -용량-반응 경향이 관찰됨 -LD >78.0mg/kg/day(= HED 748.8mg/60kg 해당)	Yes
	15-RA-683	비글견 (군 당 M2-4, F2-4)	피하	단회	0, 1.25, 2.5, 5	-사망 동물 또는 체중 변화 없음 -모든 군에서 Day 2부터 부검 전까지 일부의 시험물질 잔류가 관찰됨	Yes

- '허가규정' [별표 1]에 따라 독성시험자료는 제출 면제 가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 비임상 효력에 관한 자료 제출

5.2. 효력시험

1) 생체 외 시험(in vitro)

- 병변표시능에 대한 효력시험

- 닭가슴살을 이용하여 시험물질 내 거대응집사람혈청알부민의 포함량 0, 2, 4 mg/mL 에서 시험물질이 조직에서 분포하는 양상을 육안으로 확인하고자 하였으며, 인도시아닌그린의 첨부량은 육안으로 관찰할 수 있는 0.625, 1.25, 2.5 mg/mL으로 조절하면서 시험조건을 총 9가지로 설정함
- 각 시험조건, 거대응집사람혈청알부민의 포함량에 따라 주사의 용이성, 주사 후 녹색 착색 정도, 주변으로 번짐정도를 정성적으로 살펴보고, 분포넓이를 측정하여 정량적으로 평가함
- 본 시험 결과에 따르면 주사의 용이성, 착색 능력 및 정밀한 표시 능력 등을 종합적으로 고려할 때 육안 수술을 위한 적절한 농도는 2 mg/mL로 판단됨

- 용량 설정을 위한 예비시험

- 돼지의 근육, 지방 및 피부를 포함하는 연부조직을 이용하여 루미노마크주사 0.1, 0.2, 0.3, 0.4mL를 각각 주사한 후 피부 표면 및 투여 부위를 형광 카메라로 관찰하며 시험물질의 정확성 및 번짐정도를 평가하며, 활성대조군으로 시판 중인 기허가 차코트레이스주와 함께 표시능 및 착색 정도를 비교
- 투여용량 간 비교 결과, 최저 농도인 0.1 mL 투여에서도 적절한 표시능이 예상됨

2) 생체 내 시험(*in vivo*)

- 병변표시능에 대한 효력시험-1

- 5mm 길이로 자른 블랙 실크 봉합사를 유방조직에 주입하여 2마리 돼지에 총 32군데의 가상의 유방병변을 만들고 시험약 및 대조약(주성분 외 부형제 포함)을 이용하여 16군데에 50uL를 주사한 후 유방암 전문 외과의사 2명이 협력하여 형광 카메라를 이용하여 관찰하며 병변 절제함
- 유방병변 표시 효능에서는 유방 병변의 발견 비율, 수술 시 절제 정확도, 절제편 크기 등을 평가함
- 동 시험 결과, 루미노마크주사는 병변부위에 주사하여 병변을 표시하는 수술 표시자로서 효능이 증명되었으며, 유방병변의 표지에 사용하는 데 기술적 어려움이 없었음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 루미노마크주사 중 거대응집사람혈청알부민에 방사성동위원소를 표지하고 50uL를 마우스 및 랫드에 피하주사 후 영상을 촬영하여 주사 부위의 약물 동태를 확인한 결과, 적용부위 외로 전신흡수 되지 않음을 확인함

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서 효력시험에서 루미노마크 주사는 유방암 병변을 표기할 수 있는 것으로 나타남
- '허가규정' [별표 1]에 따라 안전성 약리 및 ADME 자료는 제출 면제 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- '허가규정' 제7조제6호 가목의 1)에 해당, 임상정책과 실태조사 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 총 2건 제출

- 2상 1건, 3상 1건

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HL_LMN_301 시험임

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험(번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td>2상</td><td colspan="7">만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자를 대상으로 루미노마크주사(형광농도)의 최적용량을 결정하기 위한 단일기관, 무작위배정, 공개, 평행, 2상 임상시험</td></tr>
<tr><td></td><td>HL_LMN_201</td><td>최적 용량 결정 유효성 안전성 시험
* 기간:
2018.05.25.~
2018.12.27.</td><td>단일기관, 무작위배정, 공개, 평행시험</td><td>만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자 총 44명
-시험군 1 15명
-시험군 2 15명
-대조군 14명</td><td>-시험군 1
루미노마크주사(형광농도) 0.1mL
-시험군 2
루미노마크주사(형광농도) 0.2mL
-대조군 차코트레이스주 0.3~1mL</td><td>단회</td><td><유효성>
· (1차) 절제 완성도
· (2차) 적출물 국소 표시 확인률, 병변 국소 표시 성공률, 병리학적 완성도, 색소 침착 유무
<안전성>
· AE, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사 등</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="6"><주요 선정기준>
· 만 19세 이상 80세 이하의 유방촬영술 또는 유방초음파 상 만져지지 않는 유방 병변의 제거 수술 예정인 여성 환자
· 유방촬영술 또는 유방초음파 영상으로 확인 가능한 병변을 가진 환자

<주요 제외기준>
· 국소화가 필요 없는 유방전절제술 예정인 환자
· 임부 또는 수유부</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>결과</td><td colspan="5"><시험 결과>
· <u>유효성 평가 변수</u>
-군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았음</td></tr>
</table>

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
			・안전성 평가 변수 -의약품과의 인과관계와 상관없이 발현된 이상반응 발현율은 시험군 1에서 86.67%(13/15명, 27건), 시험군 2에서 73.33%(11/15명, 28건), 대조군에서 85.71%(12/14명, 25건) -임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 및 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 중도 탈락은 모든 군에서 관찰되지 않음 -임상실험실 검사 결과, 군 간의 정상 여부에 차이는 관찰되지 않음 **<종합 결론>** ・만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자에게 루미노마크주사 0.1 mL와 0.2 mL를 투여 시 유효성 및 안전성 측면에서 0.1 mL와 0.2 mL는 유의한 차이가 확인되지 않음 ・절제완성도가 더 높은 루미노마크주사 0.2 mL가 적절한 용량으로 고려됨				

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
3상	만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자를 대상으로 루미노마크주사 투여군과 차코트레이스주 투여군 간 유효성 및 안전성 비교평가를 위한 다기관, 무작위배정, 공개, 평행, 3상 임상시험						
	HL_LMN_301	유효성 및 안전성 비교 * 기간: 2020.05.25.~ 2021.01.28.	다기관, 무작위배정, 공개, 평행시험	만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자 총 109명 -시험군 53명 -대조군 56명	-시험군 루미노마크주사 0.2mL -대조군 차코트레이스주 0.3~1mL * 대조군 허가사항 -약 0.3~1mL를 피하주사, 1mL 이상은 투여하지 않는다.	단회	**<유효성>** ・(1차) 음성 절제연 비율 ・(2차) 적출물 국소 표시 확인률, 병변 국소 표시 성공률, 병리학적 완성도, 색소 침착 유무 등 **<안전성>** ・AE, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사 등
		<주요 선정기준> ・만 19세 이상 80세 이하의 유방촬영술 또는 유방초음파 상 만져지지 않는 유방병변의 제거 수술 예정인 여성 환자 ・유방촬영술 또는 유방초음파 영상으로 확인 가능한 병변을 가진 환자 **<주요 제외기준>** ・국소화가 필요 없는 유방전절제술 예정인 환자 ・임부 또는 수유부					
		결과	**<시험 결과>** ・유효성 평가 변수 -군 간 유의한 차이가 관찰되지 않았음 ・안전성 평가 변수 -전체 이상반응은 총 101건으로 시험군 52명 중 20명(38.46%)에서 39건이, 대조군 56명 중 32명(57.14%)에서 62건이 보고되었으며, 두 군간 통계학적 유의한 차이는 없었음 -전체 이상반응 중 수술 후 부작용으로 보고된 이상반응은 없었음 -약물이상반응, 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응 및 시험 중지의 원인이 된 이상반응은 두 군 모두 보고되지 않음		

단계	시험(번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목
			<종합 결론> · 만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자에게 루미노마크주사 또는 차코트레이스주를 투여한 후 음성 절제연 비율에서 차코트레이스주 대비 루미노마크주사의 비열등함을 확인하였으며, 유효성 및 안전성 평가 결과 유의한 차이는 확인되지 않음				

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험의 유효성 결과를 전반적으로 요약할 때,

- 신청 품목은 동일 목적의 기허가 품목인 대조군 '차코트레이스주' 대비 1차 유효성 평가변수인 음성 절제연의 비율에서 비열등성이 확인되었음
- 2차 유효성 평가변수들에서도 전반적으로 대조약과 유사한 결과가 관찰되었으며, 색소의 침착 유/무, 수술 후 재수술 필요 여부에서 대조군 대비 임상적인 유익성이 관찰되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출된 임상시험의 안전성 결과를 전반적으로 요약할 때,

- 이상반응의 발생률은 각 치료군에 걸쳐 유사하였으며 두 군간 통계학적 유의한 차이는 없었음 (p=0.0522)
- 전체 이상반응 중 수술 후 부작용으로 보고된 이상반응은 없었음
- 약물이상반응, 중대한 이상반응, 중대한 약물이상반응 및 시험 중지의 원인이 된 이상반응들은 두 군 모두 보고되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 치료적 확증 임상시험 자료는 신청된 적응증 및 투여용법·용량 등을 확인할 수 있었음
- 만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자에게 루미노마크주사 또는 차코트레이스주를 투여한 후 1차 유효성 평가변수인 음성 절제연 비율에서 차코트레이스주 대비 루미노마크주사의 비열등함을 확인하였으며, 유효성 및 안전성 평가 결과 유의한 차이는 확인되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한림제약㈜	허가일	2023.05.11.
제품명	루미노마크주(인도시아닌그린)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver 1.1, 2023.04.20.
주성분 및 함량	이 약 1 바이알 중, 인도시아닌그린 0.01 밀리그램		
효능·효과	유방병변 제거 수술 시 정위장치 또는 초음파를 이용하여 촉지할 수 없는 작은 부위를 표시하기 위한 수술 보조제		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 해당 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 과민반응/알레르기 소인이 있는 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 사용성적조사	· 첨부문서 반영
3. 중요한 부족정보		
· 고령자에서의 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 사용성적조사	· 첨부문서 반영
· 임부 및 수유부에서의 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 사용성적조사	· 첨부문서 반영
· 수술 시 본제가 수술 부위에서 완전히 제거되지 않은 경우	· 일반적인 의약품 감시활동 · 국내 시판 후 사용성적조사	· 첨부문서 반영 · 의·약사 등 전문가용 설명자료

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 본 시술에 숙련된 의사에 의해 투여되어야 하며, 수술시 제거하고자 하는 병변 부위에 한하여 표시되도록 한다. 이 약으로 표시된 부위는 수술시 모두 제거되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대하여 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 염료에 의한 피부 과민반응을 보였던 환자
3) 임부 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

알레르기 소인이 있는 환자

4. 이상반응

이 약에 대한 안전성은 만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자를 대상으로 한 임상3상 시험에서 평가되었다.

시험군 38.5%(20/52명, 39건) 및 대조군 57.1%(32/56명, 62건)에서 이상반응이 발생하였으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 발생한 모든 이상반응은 임상시험용의약품과 관련성이 없는 것으로 평가되었다.

이 기간 중 1% 이상 흔하게 환자에서 보고된 이상반응은 아래 표1과 같다.

<표1> 임상3상 시험동안 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=52)	활성탄 투여군 (N=56)	전체 투여군 (N=108)
각종 위장관 장애			
변비	12	15	27(25.0%)
소화 불량	1	1	2(1.9%)
손상, 중독 및 시술 합병증			
절개 부위 종창	2	5	7(6.5%)
절개 부위 출혈	1	3	4(3.7%)
절개 부위 통증	2	2	4(3.7%)
절개 부위 혈종	1	1	2(1.9%)
장액종	0	2	2(1.9%)
상처 분비	1	1	2(1.9%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	2	2	4(3.7%)
구인두 통증	2	2	4(3.7%)

피부 및 피하 조직 장애			
소양증	1	2	3(2.8%)
각종 신경계 장애			
두통	0	2	2(1.9%)
편두통	1	1	2(1.9%)
신장 및 요로 장애			
배뇨 곤란	2	2	4(3.7%)
각종 정신 장애			
수면 장애	2	1	3(2.8%)

5. 일반적 주의

1) 첨부된 용제에 완전히 용해하며 다른 용제는 사용하지 않는다.
2) 피하로만 투여하고 다른 경로로는 투여하지 않는다.
3) 확실한 절제수술 계획이 있을 경우에 한하여 유방병변 부위에만 투여하여야 한다.
4) 필요량보다 더 주사할 경우 주사 부위로부터 누출되거나 가슴 밖 조직으로 퍼질 수 있다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 이 약의 투여는 보고된 바 없다. 동물에 대한 생식독성시험은 수행되지 않았다.
2) 수유 중 이 약의 사용과 관련하여 동물이나 사람에 대한 연구는 없다.

7. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자에게 투여한 경험은 충분치 않으며, 일반적으로 고령자에 투여하는 경우에는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 이상반응의 발현에 특히 주의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

8. 적용상의 주의

주입액은 사용시 조제하고, 1회 주사용으로만 사용하며, 사용하고 남은 용액은 버린다. 1회 최대 투여량 및 재투여에 관한 정보는 없다.

9. 전문가를 위한 정보

이 약의 유효성과 안전성은 만져지지 않는 유방병변 제거 수술 예정 환자를 대상으로 수행된 다기관, 무작위배정, 공개, 평행 임상시험에서 평가되었다.
만 19세 이상 80세 이하의 유방촬영술 또는 유방초음파 영상으로 확인 가능한 병변을 가진 환자를 선정하였으며, 대상병변의 국소화가 필요없는 유방전절제술 예

정인 환자, 다발성 종양 또는 광범위 미세석회화 소견이 있는 환자 및 국소절제술을 3회 이상 시행하였음에도 불구하고 절제연 양성이 있는 환자는 제외하였다.
선정제외 기준에 적합한 환자 109명이 무작위배정(시험군 : 53명, 대조군 : 56명)되어 수술 -3~0일 시점에 이 약 또는 활성탄을 투여받았다. 시험약 또는 대조약을 투여하여 수술 후 21일간 유효성 및 안전성을 비교 평가하였다.
일차 유효성 평가 변수인 수술 후 21일 시점의 음성 절제연 대상자 비율은 시험군에서 100.00%, 대조군에서 86.79%이었다. 두 군간의 차이는 13.21%이었으며, 97.5% 단측 신뢰구간의 하한값이 비열등성 한계치를 초과하였으므로 시험군이 대조군에 비해 열등하지 않음을 보였다.

[수술 후 21일 시점의 음성 절제연 대상자 비율]

측정값	시험군(N=51)	대조군(N=53)
침범이 없는 경우 - 음성 절제연 (Negative margin)	100.00(51)	86.79(46)
침범이 있는 경우 - 양성 절제연 (Positive margin)	0.00(0)	13.21(7)
대조군 대비 차이	13.21	
97.5% 단측 신뢰구간	(4.5955, NA)	