의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.08.17.	접수번호	20220144141
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)이니바이오		
제 품 명		이니보주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움보툴리눔독소A형		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 용액용분말주사제 함량: 1바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2023.07.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	정모아 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		생물제제과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 신진영 주무관, 김연희 연구관, 김희성 과장 (기시) 신숙진 심사원, 김연희 연구관, 김희성 과장 (RMP) 서지숙 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	박지혜 심사원, 조철호 주무관, 김준규 과장

* 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

만 19세 이상 65세 미만의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

○ 용법·용량

이 약을 멸균생리식염주사액(0.9% 염화나트륨) 2.5mL로 희석하여 30G의 주사바늘을 사용해 미간주름 총 5곳(각 눈썹주름근의 중앙(middle of corrugator supercilii muscle) 및 안쪽 눈썹주름근(medial corrugator supercilii muscle) 2곳, 눈살근(procerus muscle) 1곳)에 0.1 mL(4 U/0.1 mL)씩 총 20 U을 단회 근육주사(IM)한다(아래 그림 참고).



A. 눈썹주름근의 중앙(Middle of corrugator supercilii muscle)
B. 안쪽 눈썹주름근(Medial corrugator supercilii muscle)
C. 눈살근(Procerus muscle)

눈꺼풀 처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 대상자에서는 위 눈꺼풀올림근 (Levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할 때는 안와상연으로부터 최소 1 cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다. 본제 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근 (Corrugator muscle)과 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근 (Procerus muscle)과 눈썹내림근(Depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하다. 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

미간주름에 대한 이 약의 치료효과는 약 3~4 개월간 지속되나 환자에 따라 효과가 길어지거나 짧아질 수 있다. 미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 단회 투여 후 16주간 평가되었다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔 균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 엄수하여야 한다. 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 눈주변의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준 근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다.

권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.

가. 독소효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 겹보임, 흐린 시야와 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다.

나. 상호대체 불가능

보툴리눔 독소 제제마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 이 약의 단위(Unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

다. 과민반응

다른 보툴리눔 독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부기, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제로써 리도카인을 사용한 경우로 원인물질이 신뢰성 있게 규명되지는 않았다. 이 약 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

라. 다른 보툴리눔 독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상반응이 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.

마. 말초운동신경병질환(예, 근위축성측색경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔 독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔 독소를 투여 시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

가. 본제의 성분에 과민증을 가진 환자

나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성 측색경화증 등)

다. 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

라. 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

가. 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.

나. 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산 네오마이신 등), 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등), 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신(lincosamides)계 항생제, 근이완제(바클로펜 등), 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등), 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등), 벤자미드계 약제(염산티아프리드, 설피리드 등) 등의 근이완작용을 가진 약물을 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강될 우려가 있다.

4. 이상사례

가. 일반사항

보툴리눔 독소로 치료 후 때때로 폐렴 그리고/또는 심각한 무기력 또는 아나필락시스와 관련이 있는 사망이 드물게 보고되었다. 또한 때로는 치명적인 결과에 이르기도 하는 부정맥이나 심근경색을 포함한 심혈관계 이상사례가 드물게 보고되었다. 이러한 이상사례와 보툴리눔 독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

다른 보툴리눔독소 제제에서 다음과 같이 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다 : 피부발진(다형 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일 이내에 이상사례가 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 부기, 주사부 열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다.

나. 미간 주름

만 19세 이상 만 65세 미만의 중등증 이상의 미간 주름을 가진 292명을 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검, 무작위배정으로 안전성이 평가되었다(이 약 시험군 146명, 대조군 146명).

인과관계에 상관없이 이상사례는 시험군에서 29.45%(43/146명, 57건), 대조군에서 21.23%(31/146명, 49건) 발현하였다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 4.79%(7/146명, 7건), 대조군에서 4.11%(6/146명, 7건) 발현되었다.

중대한 이상사례(SAE)는 시험군에서 0.68%(1/146명, 1건)였으나 중대한 약물이상사례는 아니었다. 대조군에서 발현된 중대한 이상사례는 없었다. 이외 대부분의 이상사례는 경증이었으며, 중증은 없었다.

이 약의 약물이상반응의 신체기관별 발현빈도는 다음표와 같으며, 발현빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 드물게 (0.1% 미만), 때때로(0.1% 이상 5% 미만), 이러한 용어가 없는 것 (5%이상이거나 빈도가 불명확한 경우)

발현빈도	신체기관 별	약물이상반응 (7/146명, 총 7건)	
때때로 (0.1~5%미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 소양증	0.68%(1/146명, 1건)
	손상, 중독 및 시술 합병증	메피스토 징후	0.68%(1/146명, 1건)
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	코통증	0.68%(1/146명, 1건)
	각종 눈 장애	눈건조 눈꺼풀의 종창	0.68%(1/146명, 1건) 0.68%(1/146명, 1건)
	각종 신경계 장애	두통	1.37%(2/146명, 2건)

† MedDRA(v24.0)

5. 일반적 주의

가. 이 약은 사람 혈액에서 유래한 사람혈청알부민을 함유하고 있다. 사람 혈액 또는 혈장에서 제조된 의약품을 투여할 때 전염성 물질의 전이로 인한 감염질환은 완전히 배제할 수 없다. 이 사항은 역시 지금까지 알려지지 않은 병원물질에 해당될 수 있다. 이러한 감염물질의 전염의 위험을 감소시키기 위해 사람혈청알부민 제조공정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어 있다.

나. 치료하는 질병 자체에 기인하여 기계조작이나 운전 능력에 대한 이 약의 효과는 예견할 수 없다.

다. 미간 주름

얼굴마비(Facial Palsy) 또는 눈꺼풀 처짐의 증상이 있는 환자, 주사부위에 감염, 피부질환 또는 흉터가 있는 환자, 조직 증강술 (Tissue Augmentation), 얼굴주름제거 (Brow Lift), 진피 재생치료(Dermal Resurfacing) 등의 얼굴성형시술 (Facial Plastic Surgery)의 치료의 병력이 있거나 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간 주름이 충분히 개선되기 어려운 환자 등은 제3상 임상시험에서 제외되었으므로, 주의를 요한다. 이 약의 주사 간격은 3개월보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

6. 약물상호작용

가. 일반적으로 보툴리눔독소 제제에서 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)과 함께 복용시 근이완작용이 증강될 수 있다. 많은 항생제가 비탈분극성 근이완제의 작용을 증강시키거나 근이완작용을 가지고 있어 보툴리눔독소에 의한 근 이완작용이 증강될 수 있어 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin), 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 린코마이신(lincomycin)과의 계속적인 함께 복용은 금기이다.

나. 일반적으로 보툴리눔 독소 제제에서 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수도 있다.

다. 다른 보툴리눔 신경독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 없다. 토끼를 대상으로 한 배태자 발생독성 연구에서 0.5U/kg/일(임신 7~19일)을 매일 투여시, 조산 및 유산이 나타났다. 이 약을 투여 후 임신 시, 환자에게 토끼에서 관찰된 조산 또는 유산을 포함한 위험을 알려야 한다. 임신중 또는 수유중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 미간 주름의 개선에 대해서 만 19세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 미간 주름의 개선에 대해서 만 65세 이상의 고령자에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성

발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성에 대한 내용을 확인할 수 있는 임상시험을 진행하지 않았다.

11. 적용상의 주의사항

이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 해당 바이알은 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여되어야 한다. 이 기간동안 용해된 이 약은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 이 제제와 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1 바이알을 1명의 환자에게만 사용하도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 냉장(2~8℃)에 보관해야 한다. 용해시킨 이 약은 24시간 동안 냉장보관(2~8℃)할 수 있다. 유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 또는 제품과 직접 접촉한 용품은 의료폐기물로 폐기되어야 한다. 독소의 불활성화가 필요한 경우(예. 유출) 의료폐기물로 폐기 전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

13. 환자를 위한 정보

이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려이든 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상사례는 치료 후 몇 시간 내에 또는 수 주 후에 나타날 수 있다.

이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비

를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량내에서 근육내에 주입되었을 때, 이 약은 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 탈신경되었을 때 근육은 쇠약해지고 접합부 외에 아세틸콜린 수용체를 발달시킬 수 있다. 신경이 새로 생기고 신경 자극이 근육에 다시 흐를 수 있어 '탈력감'이 가역적이라는 것을 증명하여 주고 있다.
보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보툴리눔 독소 제제 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다.
2) 임상시험 정보
(3상 임상시험) 만 19세 이상 만 65세 미만의 중등증 이상의 미간 주름을 성인 환자를 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검, 무작위배정으로 단회투여 후 16주간 유효성이 평가되었다. 그 결과 투여 4주 후의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간 주름 개선율은 시험군 투여부위에서 89.44%(127명/142명), 대조군 투여부위에서 77.24%(112명/145명)으로 나타났다. 두 투여군 간의 미간 주름 개선율의 차이(시험군-대조군)는 12.20%였고, 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한치는 3.70%로, 신뢰구간의 하한치가 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 이 약의 효과는 대조군과 비교하였을 때 비열등하였다.
3) 비임상 정보
암수 게잡이원숭이(Cynomolgus monkey)의 반복 근육투여 시에 대한 독성을 평가하고자 0, 5, 10 및 20 U/kg 총 4개의 용량으로 4주간(주 1회) 총 4회 근육투여 독성시험을 수행하였고, 독성학적 변화를 기준으로 무독성량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 암수 모두 10 U/kg으로 평가되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관
사용기한: 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	㈜이니바이오	대한민국	경기도 부천시 송내대로 506 (삼정동)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사) 4년**

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)**

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2022.08.17.	2022.08.17.	2022.08.17.	2022.08.18.	2022.08.17.
보완요청 일자	(1차)2022.12.05. (2차)2023.06.13.	(1차)2022.12.02. (2차)2023.05.26.	2022.10.26.	(1차)2022.10.31. (2차)2023.04.13.	(1차)2022.12.02. (2차)2023.05.17.
보완접수 일자	(1차)2023.03.31. (2차)2023.06.13.	(1차)2023.03.31. (2차)2023.06.13.	2023.04.04.	(1차)2023.04.04. (2차)2023.06.14.	(1차)2023.03.31. (2차)2023.06.13.
최종처리 일자	2023.07.19.	2023.07.10.	2023.04.04.	2023.06.21.	2023.07.07.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] > 제1부 > Ⅱ. 자료제출 의약품 > 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 신청품목인 이니보주100단위는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium Botulinum) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있음.
- 신청 품목에 대한 비임상시험에 관한 자료로서 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험, 배태자 독성시험, 국소내성시험을 수행하였음. 랫드 및 원숭이를 대상으로 단회 또는 반복투여(주 1회, 총 4회) 독성시험을 실시하였으며 투여 부위에서의 근섬유 위축, 마비성 보행, 체중 감소 등이 관찰되었고, 토끼를 대상으로 수행된 배태자 독성시험에서 0.5U/kg 투여군에서 모체의 조산 및 유산이 관찰되었고 체중, 사료섭취, 장기중량이 유의하게 감소가 관찰되었음. 또한 효력시험으로 SD 랫드에 시험물질과 비교물질을 근육 내 단회 투여 후 근마비 효과를 비교한 결과에서 비교물질과 유사한 반응을 보였고, 안전성 약리시험으로 실시한 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험의 수행 결과에서는 이상 징후가 관찰되지 않았음.
- 신청 품목에 대한 임상시험에 관한 자료로서 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 신청물질과 대조약(보톡스주)의 안전성 및 미간주름 개선효과를 비교 평가한 제1/2상 및 제3상 임상시험을 수행하였고 미간주름에 대해 대조약과 유사한 안전성 및 개선 효과를 나타내었음.
- 품질과 안정성 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 이니보주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 독소류 및 톡신이드류(632)
- 약리작용 기전 : 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 가역적으로 차단하여 근육이 수축되지 못하도록 일시적인 마비를 유도함

1.2. 기원 및 개발경위

- ㈜이니바이오가 개발한 INI101은 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*) 균에서 생산되는 독소를 주성분으로 하는 의약품으로서 신경전달물질인 아세틸콜린의 방출을 억제함으로 근육을 이완시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 현재 국소성 근육이완제로 널리 사용되고 있음. ㈜이니바이오 INI101의 균주는 스웨덴 CCUG로부터 수입된 *Clostridium botulinum* type A str. CCUG7968이며, 독소의 구조적, 물리화학적, 생물학적, 면역화학적 특성이 보툴리눔 독소 A와 동일함을 확인하였음
- 이니보주100단위 독성시험은 단회, 반복투여독성시험 및 배태자독성시험을 수행하였고 안전성약리시험 및 효력시험을 실시하였음. 임상시험은 미간주름의 개선 효과 및 안전성을 보톡스주와 비교하기 위한 제 1/2상 및 제 3상 임상시험을 수행하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만 19세 이상 만 65세 미만의 중등증 이상의 미간 주름을 성인 환자를 대상으로 미간주름 총 5곳(각 눈썹주름근의 중앙(middle of corrugator supercilii muscle) 및 안쪽 눈썹주름근(medial corrugator supercilii muscle) 2곳, 눈살근(procerus muscle) 1곳)에 0.1 mL(4 U/0.1 mL)씩 총 20 U을 단회 근육주사(IM)하여 미간주름의 일시적 개선을 유도함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있는 독소효과의 원거리 확산, 보툴리눔 독소에 대한 심각하거나 즉각적인 과민반응에 의한 아나필락시스, 두드러기 등이 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 제1/2상(2019.12.17.) 및 제3상(2021.03.05.) 임상시험에 대해 승인받은 바 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 □ pH ■ 단백질 ■ 엔도톡신 □ 무균 ■ 확인시험 ■ 역가 ■ 순도 ■ 기타(특이역가, 미생물한도, 흡광도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨, 사람혈청알부민

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □보존제 ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 ■ 함습도 ■ 확인시험 □ 순도 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(용해도)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70℃ 이하	병/플라스틱	적합
가속시험	5 ± 3°C		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3°C	병/유리	적합
가속시험	25 ± 2℃/ 60 ± 5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	랫드	근육	단회	5, 50, 200, 500	Yes
반복투여 독성시험	원숭이	근육	주 1회 (총 4회)	5, 10, 20	Yes
생식· 발생 독성시험 (배태자)	토끼	근육	일 1회 (13회)	0.031, 0.125, 0.5	Yes
기타 (국소내성시험)	반복투여독성시험의 일부로서 투여부위에 대한 영향을 평가함				

시험물질 5, 50, 200 및 500 U/kg(저, 중, 고 및 최고용량)을 암수 SD 랫드에 단회 근육투여 시 나타나는 독성을 평가하고, 개략의 치사량을 구하기 위하여 실시하였음. 투여 후 14 일 동안 일반증상 관찰 및 체중측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사 시켜 부검하였음. 시험물질 저용량, 중용량 및 고용량군에서 사망동물은 관찰되지 않았고 시험물질 최고용량에서 수컷 4 례 및 암컷 전례가 투여 후 4, 5 및 6 일에 사망하였음.

시험물질 5, 10 및 20 U/kg, 대조군 생리식염주사액을 암수 게잡이원숭이(Cynomolgus monkey)에 4 주간 총 4회 (1 회/주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 5주간 회복성 여부를 조사하기 위하여 실시하였음. 시험기간 중 사망률, 일반증상, 체중 및 사료섭취량의 변화를 관찰하였고, 안과 학적 검사, 심전도 검사, 혈액학적 검사, 응고계 검사, 혈액생화학적 검사, 뇨검사/뇨화학검사, 부검시 육안적 관찰, 장기중량 측정 및 조직병리학적 검사를 실시하였음. 그 결과, 시험기간 중 20 U/kg 용량군 암수에서 빈사 상태를 보였고 야윔, 사료남김, 웅크림, 등 구부림, 좌위 또는 활동성저하 등이 관찰되었으며, 좌측 비복근 및 골격근의 근섬유 위축, 흉선, 비장 및 장간막 림 프절의 위축, 폐의 출혈, 급성 염증 및 폐포대식세포 축적, 심장의 출혈, 동맥염/동맥주위염 및 심외막 호중구 침윤 등이 관찰되었음.

시험물질 0.031, 0.125 및 0.5 U/kg/day, 대조군 생리식염주사액을 임신한 New Zealand White 토끼에 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기인 임신 7일 부터 19일까지 총 13회 근육투여하여 임신모체 및 배·태자의 발생에 미치는 영향을 관찰하고, 그 안전성을 평가하기 위하여 실시하였음. 고용량군(0.5 U/kg/day)에서 조산 및 유산이 관찰되었음. 그 밖에 제왕절개 성적, 생존 태자의 체중 및 태반중량, 태자의 외표 및 태반 검사, 내장검사, 골격검사 및 골화도에서 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 원숭이를 대상으로 단회 또는 반복투여(주 1회, 총 4회) 독성시험을 실시하였으며 투여 부위에서의 근섬유 위축, 마비성 보행, 체중 감소 등이 관찰되었음. 또한 토끼를 대상으로 수행된 배태자 독성시험에서 0.5U/kg 투여군에서 모체의 조산 및 유산이 관찰되었고 체중, 사료섭취, 장기중량이 유의하게 감소되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로 SD 랫드에 시험물질과 비교물질을 근육 내 투여 후 근마비 효과를 비교하였고 그 결과, 비교물질과 유사한 반응을 보였음. 또한 안전성 약리시험으로 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험을 수행하였으며 이상징후는 관찰되지 않았음

5.2. 효력시험

구분	종/계통	투여 방법	투여경로/투여량	GLP
1차 효력시험(단기)	랫드(SD)	근육 투여	2, 4, 8U/head	No
1차 효력시험(장기)	랫드(SD)	근육 투여	2, 4, 8U/head	No

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

구분		종/계통	투여 방법	투여량	GLP
안전성 약리시험	중추 신경계	랫드(SD)	근육 투여	4, 12, 32U/kg	Yes
	호흡기계	랫드(SD)	근육 투여	4, 12, 32U/kg	Yes
	심혈관계	비글견	근육 투여	32U/kg	Yes
		CHO hERG cell	-	-	Yes

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 전신적 노출 가능성이 낮은 사용 용량으로 국소부위에 투여하므로 시험을 진행하지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 시험물질과 비교물질의 근마비 효과와 비교 시 유사한 효과가 관찰되었으며 안전성약리시험에서 이상징후가 관찰되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1/2상 1건, 3상 1건
- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 INI101과 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선 효과 비교 평가를 위한 제1/2상 임상시험
- 중등증 또는 증증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 INI101 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[INI101-PLN-CO-001] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 INI101과 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선효과 비교 평가를 위한 제1/2상 임상시험								
1/2상		[1상] INI101의 안전성 [2상] INI101의 탐색적 유효성 및 안전성	[1상] 단일군 공개 단일기관 [2상] 무작위배정 이중눈가림 활성대조군 단일기관	[1상] 만19~65세 성인 10명 [2상] 만19~65세 성인 51명	0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회	[1상] · 안전성 평가(이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검진) · 탐색적 평가변수(자살 위험성 평가) [2상] · 유효성 평가(투여 후 4, 8, 12주 시점 시험자 평가에 따른 인상쓸 때 및 평상시 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도) · 안전성 평가(이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검진)	[1상] 시험약에 의한 안전성 평가에서 특이사항은 없었음 [2상] 대조약 보톡스주와 유사한 안전성 및 유효성을 보였음
[INI101-PLN-CO-002] 중등증 또는 증증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 INI101 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험								
3상		중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 'INI101 100단위'의 유효성 및 안전성 평가	무작위배정 이중눈가림 평행설계 활성대조 비열등성 다기관	만19~65세 성인 292명	0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회	[일차] · 대조약과 비교 시 베이스라인 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상쓸 때의 미간주름 개선율(%)에 대한 비열등성 평가	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 평가 시점별 결과에서도 대조약과 유사하였음. 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

단계	임상시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							[이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자(사진)에 따른 인상쓸 때 및 평상시 미간주름 개선율, 시험대상자의 만족도 · 안전성(이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검진)	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 보톡스주 100 단위 대비 이니보주 100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형) 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 3상 임상시험을 수행하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차 유효성 평가변수는 임상시험용 의약품 투여 4주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율이고, 이차 유효성 평가변수는 ① 임상시험용 의약품 투여 8주, 12주, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율, ② 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율, ③ 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율, ④ 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율, ⑤ 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, ⑥ 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험대상자 만족도에 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 임상실험실 검사(혈액학적/혈액화학적/소변 검사), 활력징후, 신체검사 등을 평가하였음.

단계	임상시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[INI101-PLN-CO-002] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 INI101 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험								
3상		중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대	무작위배정 이중눈가림 평행설계 활성대조 비열등성	만19~65세 성인 292명	0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회	[일차] · 대조약과 비교 시 베이스라인 대비 4주 시점의 시	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 평가 시점

단계	임상시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		상으로 'INI101 100단위'의 유효성 및 안전성 평가	다기관				험자 현장 평가에 따른 인상쓸 때의 미간주름 개선율(%)에 대한 비열등성 평가 [이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 미간주름 개선율 · 안전성(이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검진)	별 결과에서도 대조약과 유사하였음. 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1/2상 및 제3상 임상시험에서 유효성 평가 결과, 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음. 핵심임상시험(3상)의 경우 대조약 및 시험물질을 미간주름에 대해 단회투여 후 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율을 일차 유효성 평가변수로 설정하여 평가한 결과, 미간주름 개선율 차이(시험군-대조군)는 12.20%였고, 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한치는 3.70%로, 신뢰구간의 하한치가 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 시험군은 대조군 대비 비열등함을 입증하였음. 또한 단회 투여 후 4, 8, 12, 16주까지 유효성이 평가되었고 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1/2상 및 제3상 임상시험에서 안전성을 평가하였으며 대조약과 유사한 경향을 보였음. 핵심임상시험(3상)의 경우 모든 이상사례 발현율은 시험군에서 29.45%(43/146명, 57건), 대조군에서 21.23%(31/146명, 49건)으로 투

여군 간 이상사례 발현율의 차이는 통계적 유의하지 않았음(p=0.1064). 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 4.79%(7/146명, 7건), 대조군에서 4.11%(6/146명, 7건)으로 약물이상반응 발현율도 투여군 간에 통계적 유의하지 않았고(p=0.7766) 유사한 경향을 보였음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견(시정사항)

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사제품과 제형, 함량, 첨가제, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 등에 대한 비교표 제출함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜이니바이오	허가일	2023.07.19.
제품명	이니보주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	INI-RMP-BTA-001 (ver4.0, 2023.07.04.)
주성분 및 함량	1바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
효능·효과	만 19세 이상 65세 미만의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 독소효과 원거리확산 - 과민반응	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 항체 형성 - 약물병용으로 인한 보툴리눔독소의 효과 증대	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 임신 중 및 수유 중 사용 - 소아에서의 사용 - 고령자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 사용설명서

* 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)