의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.06.12.	접수번호	20230104141
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)파마리서치바이오		
제 품 명		리엔톡주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움보툴리눔독소A형		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 용액용동결건조분말주사제 함량: 1 바이알(100유니트) 중 • 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2024.02.01.		
	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) 이은경 주무관, 김연희 연구관, 김희성 과장 (기시) 신숙진 심사원, 김연희 연구관, 김희성 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		서울청 의약품안전관리과	GMP 담당자	홍혜영 심사원, 양지은 주무관, 박종필 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 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

○ 용법·용량

1. 미간주름

1.1 준비 및 희석 방법

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 100U/2.5 mL (4 units/0.1 mL)가 되도록 희석한다.

1.1.1 희석방법

동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적량의 희석액을 넣는다. 이 약에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 발생하면 변성되므로 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않았을 경우 이 바이알은 폐기해야 한다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여하도록 한다. 희석된 액은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 이 약을 용해시켰을 때 무색 투명하고 이물질이 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1 vial을 1명 의 환자에게만 사용하도록 한다.

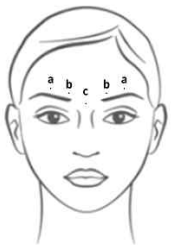
1.1.2 희석표

희석액 첨가량 (0.9 % 염화나트륨 주사)	용액상태 농도 (unit/0.1 mL)
1.0 mL	10.0 unit
2.0 mL	5.0 unit
4.0 mL	2.5 unit
8.0 mL	1.25 unit

주의: 이 희석표는 0.1 mL 기준이며, 투여 용량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.

1.2 투여방법

30 Gauge 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5 개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20 unit을 주사한다(아래 그림 참고).



a. 눈썹주름근의 중앙(the middle of corrugators supercilii muscle)

b. 안쪽 눈썹주름근(medial corrugators supercilii muscle)

c. 눈살근(procerus muscle)

눈꺼풀 처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근(Levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할 때는 안와 상연으로부터 최소 1 cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다. 이 약 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 미간 안면주름을 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 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

미간주름에 대한 본제의 치료효과는 약 3~4 개월간 지속되나 환자에 따라 효과가 길어지거나 짧아질 수 있다. 미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 16주간 단회 투여에 대하여 평가되었으며, 잦은 빈도의 본제의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 클로스트리디움 보툴리눔 균에 의해 생산되는 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형이다. 그러므로 이 항목의 정보를 충분히 이해하고 용법·용량을 엄격히 따라야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근 및 눈 주변의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준 근전도 기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안 된다.

1.1 독소 효과의 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.

1.2 과민반응

보툴리눔 독소제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응이 드물게 보고되고 있다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부종, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 리도카인을 사용한 경우로 원인물질이 신뢰성 있게 규명되지는 않았다. 이 약 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우, 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

1.3 기저 신경근 질환의 악화

보툴리눔 독소가 투여될 때, 말초운동신경질환(예, 근위축성측색경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근무력증, Lambert-Eaton syndrome)을 가진 환자에서 이 약의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 다른 보툴리눔 독소제제의 임상문헌에 의하면 알고 있거나 또는 인지하지 못한 신경근 질환, 신경근 접합질환이 있는 환자에게 이 약을 투여 시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 몇몇의 경우 삼킴곤란이 수개월 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

1.4 항체형성

보툴리눔 독소를 포함한 생물학적 제제 사용 시 면역반응이 유발되어 중화항체 형성을 유발할 수 있으며, 중화항체는 보툴리눔 독소의 생물학적 활성을 불활성화 시켜 치료적 효용을 저해할 수 있다. 따라서 환자에게 정확하고 적절한 용법과 용량의 적용이 필수적이며, 치료 후 면밀한 모니터링이 수반될 필요가 있다.

1.5 다른 보툴리눔 독소제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상반응이 보고되었고 몇몇은 치명적인 결과를 초래하였다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요소를 가지고 있었다.
1.6 상호대체 불가능
보툴리눔 독소제제 마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.
1.7 허가 외 사용에서의 중대한 약물이상반응
치명적인 결과와 관련된 몇 가지의 약물이상반응과 과도한 약화, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴을 포함한 중대한 약물이상반응은 허가 외 사용에서의 보툴리눔 독소 투여에서 보고되었다. 이러한 약물이상반응들은 독소효과의 원거리 확산과 반드시 관련이 있지는 않았지만, 주사부위 및/또는 인접구조에서의 보툴리눔 독소 투여에 기인하였을 수도 있다. 보툴리눔 독소의 허가 외 사용과 관련한 약물이상반응의 증가된 위험과 관련된 요소를 확인하기에는 정보가 불충분하였다. 허가 외 사용에서의 보툴리눔 독소의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
2.1 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자
2.2 전신성 신경근접합부 질환을 가진 환자 (중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측삭경화증 등) - 이러한 질환은 근이완작용에 의해 질환을 악화시킬 수 있다.
2.3 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
2.4 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
3.1 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강될 우려가 있다.
3.2 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 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
4.1 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 보툴리눔 독소제제에서 다음과 같은 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 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, 주사부위 부기, 주사부 열감, 주사 부위 및 근린 근육의 긴장 항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔 독소의 예측된

약리작용을 반영한 것이다.

4.2 미간주름

만 19세 이상 65세 이하의 중등증 및 중증의 미간주름을 가진 264명을 대상으로 다기관에서 이중맹검, 활성대조, 평행연구로 안전성이 평가되었다(이 약 시험군: 131명, 대조군: 133명).

임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례 비율은 시험군에서 11.45% (15/131명, 18건), 대조군에서 9.09% (12/132명, 16건)이었다.

아래 표는 보고된 이상사례를 신체기관별로 기재하였다, 빈도는 다음과 같이 정의 된다. : 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1%, <10%), 흔하지 않게(≥0.1%, <1%), 드물게(≥0.01%, <0.1%), 매우 드물게(<0.01%)

<표 1> 리엔톡주 미간주름 치료 이중맹검, 활성대조 임상시험 중 리엔톡 투여군(시험군)에서 보고된 이상사례

빈도	기관계 대분류	이상사례(15/131 명, 18 건)	
흔하지 않게 (≥0.1%, <1%)	근골격 및 결합 조직 장애	근육통(Myalgia)	0.76%(1/131 명, 1건)
		목 통증(Neck pain)	0.76%(1/131 명, 1건)
	손상, 중독 및 시술 합병증	열상(Skin laceration)	0.76%(1/131 명, 1건)
	눈 장애	복시(Diplopia%)	0.76%(1/131 명, 1건)
	임상검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가(Alanine aminotransferase increased)	0.76%(1/131 명, 1건)
	감염 및 기생충 감염	연조직염(Cellulitis)	0.76%(1/131 명, 1건)
		외이수막염(External ear cellulitis)	0.76%(1/131 명, 1건)
	대사 및 영양 장애	당뇨병(Diabetes mellitus)	0.76%(1/131 명, 1건)
		고지혈증(Hyperlipidemia)	0.76%(1/131 명, 1건)
흔하게 (≥1%, <10%)	눈 장애	눈꺼풀 처짐(Eyelid ptosis)	4.58%(6/131 명, 6건)
	임상검사	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(Aspartate aminotransferase increased)	1.53%(2/131 명, 3건)

*MedDRA v24.0

또한, 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 6.11% (8/131명, 8건), 대조군에서 6.06% (8/132명, 11건)로 확인되었다. 중대한 이상사례는 시험군에서 0.76%(1/131 명, 1건) 발현되었으나 중대한 약물이상반응은 아니었다. 아래 표는 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 기재하였다.

<표 2> 리엔톡주 미간주름 치료 이중맹검, 활성대조 임상시험 중 리엔톡 투여군(시험군)에서 보고된 약물이상반응

빈도	신체 기관별	약물이상반응(8/131 명, 8 건)	
흔하지 않게 (≥0.1%, <1%)	근골격 및 결합 조직 장애	근육통(Myalgia)	0.76%(1/131 명, 1건)
	눈 장애	복시(Diplopia)	0.76%(1/131 명, 1건)
흔하게 (≥1%, <10%)	눈 장애	눈꺼풀 처짐(Eyelid ptosis)	4.58%(6/131 명, 6건)

5. 일반적 주의

5.1 이 약은 사람혈액에서 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 제조공정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 기증자나 기증부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어 있다.

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

5.3 미간주름

신경근육 작용에 영향을 줄 수 있는 전신성 신경근접합부 질환 (중증근무력증 (Myasthenia gravis, MG)), 이튼-램버트 근무력 증후군 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome), 근위축성측삭경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 등) 및 안면 마비(facial pacial palsy) 또는 안검하수의 증상, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 주름이 충분히 개선되기 어려운 자, 미간 부위에 감염, 피부 질환 또는 흉터 등의 피부 이상이 있는 자, 미간 또는 이마 주위 주름에 영향을 줄 수 있는 부위에 안면성형시술, 피부필러(dermal filler), 안면미용시술(facial cosmetic procedure) 등의 치료 기왕력이 있는 자 등은 제3상 임상시험에서 제외되었으므로 주의를 요한다.

6. 상호작용

6.1 다른 보툴리눔 독소제제에서 아미노글리코시드 (Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물 (투보쿠라린계 근이완제)과 병용시 보툴리눔 독소제제의 약효가 증가하였다. 아미노글리코시드 (Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신 (Spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다.

이 약 투여환자에 폴리믹신 (Polymyxin), 테트라사이클린 (Tetracycline), 린코마이신 (Lincomycin)의 사용은 신중해야 한다.

6.2 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.

6.3 보툴리눔 독소제제 투여 후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수도 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

7.1 임부, 수유부에서 이 약을 사용할 때의 안전성은 확립되어 있지 않다.

7.2 이 약에 대한 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 기관발생기간 내 근육주사한 연구를 수행하였다. 랫드의 경우, 3 unit/kg, 6 unit/kg, 12 unit/kg을 임신 6, 13일째 총 2회 투여한 결과, 6 unit/kg 이상 투여 시 투여군에서 모체의 후지 발가락 웅크림, 근위축 및 보행이상이 관찰되었으며 12 unit/kg/day 투여 시 사료섭취량의 감소를 동반한 유의한 체중감소가 관찰되었다. 토끼의 경우, 0.5 unit/kg/day, 1 unit/kg/day, 2 unit/kg/day를 임신 6, 13일째 총 2회 투여한 결과, 1 unit/kg/day 이상 투여 시 투여군에 모체에서 사망 및 유산이 관찰되었고, 태자에서는 체중 및 태반중량의 감소, 외형이상(작은 태자 및 작은 태반)의 증가가 관찰되었다.

7.3 이 약물 투여 후 임신 시, 환자에게 토끼에서 관찰된 독성을 알려야 한다.

7.4 보툴리눔 독소가 유즙 중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙 중에 분비되므로 수유부에 투여 시 세심히 관찰해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

8.1 이 약은 미간주름 개선 임상에서 만 19세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

9.1 이 약은 미간주름 개선 임상에서 만 65세 초과의 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여시의 증후와 증상은 주사직후에 분명하게 나타나지 않는다. 사고로 투여되거나 경구투여한 경우, 전신적인 쇠약 또는 근육마비의 징후 또는 증상을 수 주 동안 의학적으로 관찰해야 한다. 과량투여나 잘못 투여한 것을 바로 인지한 경우 항독소를 사용할 수 있다. 항독소는 항독소 투여시점에 이미 발현된 근육위약효과를 반전시키지는 않는다.

구강인두와 식도의 근육이 영향받았을 경우, 흡인이 일어날 수 있고, 이는 흡인성 폐렴으로 발전할 수 있다. 호흡기 근육들이 마비되거나 약화된 경우, 회복시까지 삽관과 보조 호흡이 필요할 수 있다. 기타 일반 보조요법에 더하여, 기관절개술 그리고/또는 장기간의 기계호흡 등이 필요할 수 있다.

이런 환자들은 부가적인 의학적 평가와 입원을 포함한 즉각적인 적절한 조치를 고려하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 냉장보관(2~8℃)해야 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.

12. 환자를 위한 정보

이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려이든 의사와 상담한다. 이상반응의 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 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육 내에 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 독소제제 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다.

13. 전문가를 위한 정보

13.1 약리작용

이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다.

13.2 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 만 19세 이상 65세 이하의

성인 264명을 대상으로 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 비열등성 임상시험을 통해 평가하였다.
시험대상자는 임상시험용 의약품을 미간에 단회 투여하였고, 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간 주름 개선율(%)을 일차 유효성 평가 변수로 하여 대조약 대비 시험약의 비열등성을 입증하고자 하였으며, 투여 후 16주까지의 관찰기간 동안 유효성 및 안전성을 평가하였다.
그 결과 시험군에서 86.89%, 대조군에서 80.51%로 대조군 대비 시험군의 비열등함을 입증하였다.
13.3 비임상 정보
이 약에 대한 약리 및 독성시험을 수행하였다.
효력 시험을 통해 근마비 효과가 있음을 확인하였고, 단회투여독성시험을 통해 SD랫드의 개략의 치사량이 150 units/kg/day(임상용량의 최대 450배)임을 확인하였고, 반복투여독성에서 0, 2, 4, 8 units/kg 총 4개의 용량으로 4주간(주 1회) 총 5회 근육투여한 SD랫드의 NOAEL은 4 units/kg/day이며, 0, 3, 6, 12 units/kg 총 4개의 용량으로 4주간(주 1회) 총 5회 근육투여한 게잡이원숭이의 NOAEL은 6 units/kg/day임을 확인하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

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

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	㈜파마리서치바이오	대한민국	강원도 강릉시 사임당로 641-3 1층, 2층, 3층일부(대전동)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사) 4년**

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

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「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	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	2023.06.12.	2023.06.12.	2023.09.20.	2023.06.13.	2023.06.12.	-
보완요청 일자	(1차)2023.09.19. (2차)2023.12.27.	(1차)2023.09.15. (2차)2023.12.26.	-	2023.08.22.	(1차)2023.09.18. (2차)2023.12.13.	-
보완접수 일자	(1차)2023.11.20. (2차)2024.01.08.	(1차)2023.11.20. (2차)2024.01.08.	-	2023.11.21.	(1차)2023.11.20. (2차)2024.01.08.	-
최종처리 일자	2024.01.30.	2024.01.18.	2023.11.02.	2023.12.08.	2024.01.19.	-

[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 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제1부 > II. 자료제출의약품 > 8. 기타

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

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 리엔톡주는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium Botulinum) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있음.
- 신청 품목에 대한 독성에 관한 자료로서 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험, 생식·발생 독성시험, 국소내성시험을 수행하였으며, 유사제제와 비교하였을 때 특이사항은 관찰되지 않았음. 약리작용에 관한 자료로서 복합근활동전위의 진폭 및 지연시간을 측정하였음.
- 신청 품목에 대한 핵심 임상시험로서 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 신청물질과 대조약(보톡스주)의 안전성 및 유효성을 비교 평가한 제3상 임상시험을 수행하였음. 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점에서의 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(기저치 대비 2점 상승)이 대조군(보톡스주) 대비 비열등함을 입증하였으며, 안전성 결과에서 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례 발생률은 대조군과 유사하였고, 약물이상반응의 경우에도 특이사항은 관찰되지 않았음.
- 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: 리엔톡주100단위
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소류 및 톡신이드류(632)
- 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령
  - 신청효능효과: 만 19세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus muscle) 활동과 관련된 중증도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
- 약리작용 기전: acetylcholine 분비를 억제하는 작용기전으로 신경 근전도를 차단함으로써 근수축을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 2015년 12월 22일 질병관리청에 등록된 Clostridium botulinum type A 균주를 분양 받아 이로부터 master cell bank를 제조하고 Clostridium botulinum type A 독소 단백질을 정제함. BCD200은 Clostridium botulinum type A 균주로부터 생산된 보툴리눔 A형 제제로, 비임상시험, 균체 및 독소에 대한 확인 시험, 역가 및 효력시험을 통하여 Botox®주와 유효성과 안전성에 있어 유사함을 확인함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성관리계획의 중요한 규명된 위해성으로 '독소 효과의 원거리 확산', '과민반응'을 설정함

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

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

<정제액> ■ 단백질 ■ 확인 ■ 순도 ■ 기타(흡광도측정)
<원액> ■ 성상 □ pH ■ 단백질함량 □ 확인 ■ 순도 ■ 기타(특이역가, 미생물한도, 독소확인)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 사람혈청알부민

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<최종원액> ■ 성상 ■ pH ■ 무균 ■ 엔도톡신
<완제의약품> ■ 성상 ■ pH ■ 무균 ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 순도 □ 미생물한도 ■ 주사제의 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 기타(함습도, 용해도, 독소확인)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70 ± 2°C	바이알/PP	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3℃	바이알/유리	적합

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 (unit/kg)
단회투여 독성시험		SD 랫드	근육	단회	6, 30, 150U
반복투여 독성시험		SD 랫드	근육	주1회, 5회	2, 4U, 8U
		원숭이(예비)	근육	주1회, 3회	4, 8, 16U
		원숭이	근육	주1회, 5회	3, 6U, 12U
생식· 발생 독성시험	수태능,초기배발생	SD 랫드	근육	수컷 3회 암컷 2회	2, 4, 8U
	배태자	SD 랫드	근육	GD6, 13	1.28, 3.2, 8. 20U
		SD 랫드	근육	GD6, 13	3, 6, 12U
		토끼	근육	GD6, 13	0.4, 0.8, 1.6 3.2U
		토끼	근육	GD6, 13	0.5, 1, 2U
	출생전후발생 및 모체기능	SD 랫드	근육	GD6, 15 LD7, 18	2, 4, 8U
기타독성시험 (국소내성시험)		• 반복투여독성시험에서 투여부위에 대한 조직병리검사를 수행함.			

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 이용한 단회투여독성시험 및 랫드와 원숭이에 5회 반복투여독성시험을 수행하였음
- 반복투여독성시험 결과 NOAEL은 랫드와 원숭이에서 각각 4U/kg, 6U/kg이었음. 또한, 랫드의 반복투여독성시험 수행시 중용량군(4unit/kg)으로 시험물질과 비교물질 투여군과의 관찰항목별 양상이 유사하였음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험 1건 제출

5.2. 효력시험

- 근전도 측정기(IX-TX-200)를 이용하여 복합근활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 진폭(amplitude) 및 지연시간(delay time)을 측정한 결과
  - 음성대조군에 비하여 시험물질투여군과 비교물질투여군의 복합근활동전위의 진폭 변화가 통계학적으로 유의하게 감소하였음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 랫드를 이용한 중추신경계 및 호흡기계 영향에서 특이사항은 관찰되지 않았음. 심혈관계에 미치는 영향은 in vitro, in vivo로 수행하였으며, 원숭이 반복투여독성시험에서 심박동수, PR, QRS, QT 간격, QTc를 평가한 결과 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았음

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 랫드를 이용하여 시험물질에 의한 근마비효과를 CMAP의 진폭을 통해 관찰한 결과 음성대조군에 비해서 진폭이 감소하는 것을 관찰하였음.
- 안전성약리시험으로는 중추신경계, 호흡기계 영향을 평가하였으며 원숭이 반복투여독성시험에서 심박동수, PR, QRS, QT 간격, QTc를 평가한 결과 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(1상 1건, 3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	BCD200(v1.0)	중등증 이상의 미간 주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BCD200 또는 보톡스주 단회 투여 후 안전성을 비교 평가한다.	단일기관	중등증 이상의 미간주름	20U	1회	이상반응 평가 실험실검사, 활력징후, 신체검진의 이상치 평가	시험약은 중등증 또는 중증의 미간주름에 있어 안전성에 있어 중대한 이상반응은 보고되지 않았고, 실험실 검사, 신체검진 결과 임상적으로 의미있는 비정상으로 보고된 사례도 없는 등 대조약인 보톡스주의 단회 투여와 유사한 안전성을 보일 것으로 예상됨
3상	BCD200_P3	중등증 또는 중증의 미간주름이 확인된 자를 대상으로 BCD200의 유효성 및 안전성을 평가하고자 함	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 비열등성, 제3상	중등증-중증의 미간주름	20U	1회 근육내 주사한 후 16주간 추적조사	일차 평가변수: 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 미간주름 개선*율(%) 이차 평가변수: 1) 기저치 대비 8, 12, 16주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선*율(%) 2) 기저치 대비 4, 8, 12, 16주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 평상시 미간주름 개선†율(%) 3) 기저치 대비 4, 8, 12, 16주 시점의 독립적 평가자가 사진을 통해 평가한 인상 쓸 때의 미간주름 개선†율(%) 4) 기저치 대비 4, 8, 12, 16주 시점의 독립적 평가자가 사진을 통해 평가한 평상 시 미간주름 개선†율(%) 5) 4, 8, 12, 16주 시점의 시험대상자 만족‡도 평가 6) 4, 8, 12, 16주 시점의 시험대상자 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선§율(%) * FWS 점수가 기저치 대비 2단계 이상 개선이 확인된 경우 † FWS 점수가 0 또는 1점으로 변화된 경우 ‡ 시험대상자 만족도 평가 점수가 6점 이상인 경우 만족으로 평가 § 시험대상자 미간주름 평가 점수가 +2점 이상인 경우 개선으로 평가 안전성 평가: 이상반응, 실험실적검사, 활력징후	본 임상 시험의 결과를 종합해볼 때, 중등증 및 중증의 미간주름을 가진 사람에서 1차 유효성 평가변수인 4주 시점의 인상 쓸 때 미간주름개선율에 대해 보톡스주 대비 BCD200의 비열등성이 입증되었고, 안전성 결과도 BCD200과 보톡스주의 이상반응 발생에 차이가 없어 BCD200의 안전성과 내약성이 입증되었음. 결론적으로 BCD200은 보톡스주와 같이 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는 약물임을 확인함.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 1건의 핵심임상시험을 수행하였음.

- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BCD200주의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 활성대조, 비열등성 제3상 임상시험
- (배정) 시험군 및 대조군 목표대상자 수는 총 264명
- (투여방법) 총 5개 부위에 각 4U/0.1mL씩 총 20U/0.5mL 근육주사, 시험약(또는 대조약(보톡스주)) 1회

- 유효성 평가
  - 일차유효성 평가변수 : 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(%)
    * 미간주름 FWS 점수가 기저치 대비 2단계 이상 개선이 확인된 경우

  - 이차유효성 평가변수 :

(1) 기저치 대비 8, 12, 16주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(%)
  * FWS 점수가 기저치 대비 2단계 이상 개선이 확인된 경우

(2) 기저치 대비 4, 8, 12, 16주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율(%)
  * FWS 점수가 0 또는 1점으로 변화된 경우

(3) 기저치 대비 4, 8, 12, 16주 시점의 독립적 평가자가 사진을 통해 평가한 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(%)
  * FWS 점수가 0 또는 1점으로 변화된 경우

(4) 기저치 대비 4, 8, 12, 16주 시점의 독립적 평가자가 사진을 통해 평가한 평상 시 미간주름 개선율(%)
  * FWS 점수가 0 또는 1점으로 변화된 경우

(5) 4, 8, 12, 16주 시점의 시험대상자 만족도 평가
  *시험대상자 만족도 평가 점수가 6점 이상인 경우 만족으로 평가

(6) 4, 8, 12, 16주 시점의 시험대상자 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율(%)
  * 시험대상자 미간주름 평가 점수가 +2점 이상인 경우 개선으로 평가

- 안전성 평가 : 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후
- 결과

중등증 및 중증의 미간주름을 가진 사람에서 1차 유효성 평가변수인 4주 시점의 인상 쓸 때 미간주름개선율에 대해 보톡스주 대비 BCD200의 비열등성이 입증되었고, 안전성 결과도 BCD200과 보톡스주의 이상반응 발생에 차이가 없어 BCD200의 안전성과 내약성이 입증되었음. 결론적으로 BCD200은 보톡스주와 같이 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는 약물임을 확인함.

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1상 및 3상 임상시험 유효성 평가 결과에서 대조군과 유사한 개선 효과가 확인됨. 3상 임상시험(핵심임상)의 경우 시험약과 대조약 단회 투여 후 4주 시점의 현장평가로 확인된 인상 쓸 때의 미간주름 개선율은 시험군 86.89%(106/122명), 대조군 80.51%(95/118명)였으며, 개선율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음. 시험군과 대조군의 차이(시험군-대조군)는 6.38%이고, 97.5% 단측 신뢰구간 하한값이 -2.95%로 비열등성마진 -15%를 초과하여 대조군 대비 시험군의 비열등함을 입증하였음.

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1상 및 3상 임상시험 안전성 평가 결과, 대조군과 유사한 경향을 보였음. 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례는 시험군 11.45%(15/131명, 18건), 대조군 9.09%(12/132명, 16건)이며, 약물이상반응은 시험군 6.11%(8/131명, 8건), 대조군 6.06%(8/132명, 11건)로 군간 발생률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았음. 중대

한 약물이상반응은 없었음. 중대한 이상사례는 대조군에서는 없었으며, 시험군에서 0.76%(1/131명, 1건, neck pain/교통사고)로 '입원 또는 입원 기간의 연장 필요'한 경우로 확인됨. 급성 이상반응은 부재하였고, 주사부위 국소 이상사례는 시험군에서는 부재하며, 대조군에서 2.27%(3/132명, 3건) 발생함. 그 외 실험실적검사, 활력징후 등에서도 특이사항은 관찰되지 않음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내외 유사제품과 성상, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등에 대한 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)파마리서치바이오	허가일	2024.02.01.
제품명	리엔톡주100단위(클로스트리디움 보툴리눔독소A형)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Version 2.4('23.12.29.)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
효능·효과	만 19세 이상 만 65세 이하의 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		
· 독소 효과 원거리 확산	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의료전문가용 사용설명서
· 과민반응	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의료전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 항체형성	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의료전문가용 사용설명서
· 리엔톡주100단위의 약효를 증가시킬 수 있는 의약품에 대한 약물 상호작용	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안) · 환자용 사용설명서 · 의료전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 고령자(만 65세 이상) 투여 시 안전성	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안)

· 소아 및 청소년(만 19세 미만) 투여 시 안전성	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안)
· 임부 및 수유부 투여 시 안전성	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사(사용성적조사 4년 600례)	· 첨부문서(안)

※ 경고항: 독소효과의 원거리 확산, 과민반응, 기저 신경근질환의 악화, 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계 이상 반응, 상호대체 불가능, 허가 외 사용에서의 중대한 약물이상반응(과도한 약화, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴 등)

*** 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)**