

의약품 품목허가 보고서

|                      |                |                                                                                                                                                        |  |         |  |                                                                                                    |  |
|----------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 접수일자                 |                | 2023-10-04                                                                                                                                             |  | 접수번호    |  | 20230153273                                                                                        |  |
| 신청구분                 |                | 신약                                                                                                                                                     |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 신청인 (회사명)            |                | 동화약품(주)                                                                                                                                                |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 제품명                  |                | 에크락겔5%(소프피로니움브롬화물)                                                                                                                                     |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) |                | 소프피로니움브롬화물( ) (업체 요청으로 비공개)                                                                                                                            |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 제조/수입 품목             |                | <input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입                                                                                     |  | 전문/일반   |  | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반                                 |  |
| 제형/함량                |                | (피부용겔제) 이 약 1그램 당 소프피로니움브롬화물(별규) 50밀리그램                                                                                                                |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 최종<br>허가<br>사항       | 허가일자           | 2025-08-29                                                                                                                                             |  |         |  |                                                                                                    |  |
|                      | 효능·효과          | 붙임 참조                                                                                                                                                  |  |         |  |                                                                                                    |  |
|                      | 용법·용량          | 붙임 참조                                                                                                                                                  |  |         |  |                                                                                                    |  |
|                      | 사용상의<br>주의사항   | 붙임 참조                                                                                                                                                  |  |         |  |                                                                                                    |  |
|                      | 저장방법 및<br>사용기간 | 붙임 참조                                                                                                                                                  |  |         |  |                                                                                                    |  |
|                      | 제조원            | 붙임 참조                                                                                                                                                  |  |         |  |                                                                                                    |  |
|                      | 허가조건           | 붙임 참조                                                                                                                                                  |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 국외 허가현황              |                | • 일본 : Kaken Pharmaceutical Co. Ltd, ECCLOCK gel 5%(2020.09.25. 허가)<br>• 미국 : Botanix SB Inc, SOFDRA (sofpironium) topical gel, 12.45%(2024.06.18. 허가) |  |         |  |                                                                                                    |  |
| 허가부서                 |                | 의약품허가총괄과                                                                                                                                               |  | 허가담당자   |  | 최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장, 김상봉 국장                                                                   |  |
| 심사부서                 |                | 순환신경계약품과<br>첨단의약품품질심사과<br>의약품안전평가과                                                                                                                     |  | 심사담당자   |  | (안유) 김지명 주무관, 주정흔 연구관, 김소희 과장, 강주혜 부장 (기시) 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장 |  |
| GMP*<br>평가부서         |                | 의약품품질과                                                                                                                                                 |  | GMP 담당자 |  | 고은지 심사원, 조경진 사무관, 김정연 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

원발성 거드랑이 다한증

#### ○ 용법·용량

성인 및 13세 이상 소아

1일 1회, 각 거드랑이 당 1회 조작으로 나오는 양(소프피로니움브롬화물 약 27mg)을 도포한다.

#### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 항콜린제에 과민증 및 병력이 있는 환자
- 2) 항콜린성 효과에 의해 악화될 수 있는 의학적 상태(예: 녹내장, 마비성 장폐색증, 급성 출혈로 인한 불안정한 심혈관 상태, 중증 궤양성 대장염, 궤양성 대장염에 합병된 독성 거대결장, 중증 근육無力증, 쇼그렌 증후군)의 환자
- 3) 전립선 비대증에 의한 배뇨 관련 장애가 있는 환자

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 전립선 비대증 환자
- 2) 배뇨 곤란이 있거나 배뇨 곤란 병력이 있는 환자
- 3) 도포 부위에 상처나 습진 및 피부염 등이 보이는 환자
- 4) 6주 이상 장기투여를 필요로 하는 환자

#### 3. 이상반응

이 약의 안전성은 원발성 거드랑이 다한증 환자(13세~72세)를 대상으로 6주간 141명, 52주 장기투여 185명의 환자에서 평가하였다.

6주간 진행된 3상 임상시험에서 약물이상반응 발현 빈도는 이 약 도포군에서 16.3%(23명/141명)였다. 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 적용 부위 피부염 6.4%(9명/141명), 적용 부위 홍반 5.7%(8명/141명) 및 적용 부위 가려움 2.1%(3명/141명)였다.

다음과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이상반응이 확인된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취한다.

표 1. 이 약의 3상 임상시험에서 보고된 약물이상반응

|      | 1% 이상                        | 1% 미만 |
|------|------------------------------|-------|
| 적용부위 | 피부염(6.4%), 홍반(5.7%), 가려움, 땀띠 |       |

|      |                      |                                                                                                                      |
|------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | 습진, 자극 <sup>주)</sup> |                                                                                                                      |
| 눈    |                      | 산동, 시야 흐림 <sup>주)</sup>                                                                                              |
| 소화기계 | 갈증                   |                                                                                                                      |
| 비뇨기계 | 배뇨 곤란 <sup>주)</sup>  |                                                                                                                      |
| 그외   |                      | 알라닌 아미노 전이 효소 (ALT) 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가, 감마-글루타밀 전이 효소( $\gamma$ -GTP) 증가, 호산구 백분율 증가, 보상성 발한 <sup>주)</sup> |

주) 발현빈도는 장기투여시험 결과에 의함.

52주 장기투여시험에서 약물이상반응 발현 빈도는 42.2%(78명/185명)였다. 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 적용 부위 피부염 27.6%(51명/185명), 적용 부위 습진 7.0%(13명/185명), 적용 부위 홍반 5.9%(11명/185명), 적용 부위 가려움 3.2%(6명/185명)이었다. 항콜린 작용에 의한 약물이상반응은 3.2%(6명/185명)의 환자에서 보고되었으며, 산동이 3명, 배뇨 곤란이 2명, 입 건조와 시야 흐림이 1명에서 보고되었다.

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 배뇨 곤란

배뇨 곤란이 있거나 배뇨 곤란 병력이 있는 환자는 이 약의 사용을 주의해야 한다. 특히 전립선 비대증이나 방광 경부 폐쇄가 있는 환자의 경우, 배뇨 장애 관련 증상(예; 소변 배출이 어려움, 방광 팽창)이 나타나면 치료를 중단한다.

##### 2) 체온 조절

항콜린제를 사용하는 경우에는 발한 억제로 인한 고열증 및 열사병이 발생할 수 있으므로, 매우 더운 날씨에는 이 약의 사용을 주의해야 한다.

##### 3) 운전 또는 기계조작

이 약을 사용하면 일시적으로 시야가 흐려질 수 있다. 시야가 흐려지는 경우에는 이 약의 사용을 중단하고 증상이 해결될 때까지 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작에 주의해야 한다.

#### 5. 상호 작용

##### 1) 항콜린제

이 약과 항콜린제를 병용 투여하면 항콜린성 부작용이 상승할 수 있으므로, 이 약과 다른 항콜린제를 병용투여하지 않는다.

##### 2) 강력한 CYP2D6 억제제

이 약과 강력한 CYP2D6 억제제를 병용 투여하면 이 약의 노출이 증가하므로, 이 약과 강력한 CYP2D6 억제제를 병용투여하지 않는다.

## 6. 임부에 대한 투여

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 동물실험(랫드: 피하투여)에 있어 태반 통과성이 보고된 바 있다.

## 7. 수유부에 대한 투여

치료상의 유익성과 모유 수유의 유익성을 고려하여 수유의 지속 또는 중단하는 것을 고려하여야 한다. 동물실험(랫드: 피하투여)에 있어 유즙으로의 이행이 보고된 바 있다.

## 8. 소아에 대한 투여

13세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 65세 이상 고령자가 충분히 포함되지 않아 젊은 시험대상자와의 반응 차이를 비교할 수 없으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 65세 이상의 고령자는 이 약의 사용을 주의해야 한다.

## 10. 신장장애에 대한 투여

이 약은 신장장애 환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

## 11. 간장애에 대한 투여

이 약은 간장애 환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

## 12. 과량투여시의 처치

- 1) 권장용량보다 더 자주 사용할 경우 피부 자극의 심각도가 증가할 수 있다.
- 2) 이 약에는 상당량의 에탄올이 함유되어 있으므로, 과량 투여 시 전신 흡수될 가능성을 고려하여야 한다.
- 3) 과량 투여 시, 비누와 물로 국소적으로 도포한 제품을 제거하고 적절한 대증요법을 취해야 한다.

## 13. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 뚜껑, 배출면(약이 나오는 면)이 있는 조작부 및 병으로 구성되어 있다. 용기 당 약 60회 사용할 수 있는 40g 겔이 들어 있다.
- 2) 이 약을 1회 조작(조작부를 시계 및 반시계 방향으로 천천히 돌리면 한 번에 바르는 양이 배출) 하여 용기 배출면을 직접 겨드랑이에 닿게 하여 도포한다. 손에 떨어 도포해서는 안된다.
- 3) 이 약은 겨드랑이에만 사용하여야 하며, 적용 부위는 완전히 건조한 상태를 유지해야 한다.
- 4) 이 약은 벗겨지거나 손상된 피부 또는 최근에 면도한 부위에는 적용하지 않는다.
- 5) 이 약이 눈에 들어갔을 경우, 향콜린 작용에 의한 산동 등이 나타날 수 있다. 또한 자극을

유발할 수 있으므로, 만일 눈에 들어갔을 경우 즉시 물로 씻어낸다.

6) 이 약이 손에 묻은 경우 즉시 비누로 손을 씻는다.

7) 이 약을 적용한 부위는 최소 6시간까지 씻지 말아야 한다.

#### 14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 사용 후에는 배출면에 남은 약은 닦아내고, 뚜껑을 꼭 닫아 실온에서 보관하며 직사광선과 열을 피한다.

4) 이 약은 가연성이므로, 보관 및 사용 시 불을 피한다.

#### 15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

에크린 땀샘에 발현하는 무스카린 수용체 아형 M3를 통한 콜린 작동성 반응을 저해하고, 발한을 억제한다.

(2) 무스카린 수용체 길항작용(In vitro)

① 소프피로니움브롬화물은 M1부터 M5까지 모든 무스카린 수용체 아형에 대해서도 높은 결합 친화성을 나타내며, M3에 대한 결합 친화성이 가장 높았다.

② 소프피로니움브롬화물은 무스카린 수용체 작용제인 카르바밀콜린에 의해 유도되는 기니 피그 적출 회장의 수축 반응에 대해 농도 의존적인 저해작용을 나타냈다.

(3) 랫드 발한 억제작용(In vivo)

랫드 발바닥에 도포한 소프피로니움브롬화물은 무스카린 수용체 작용제인 필로카르핀 투여에 의해 유발되는 랫드 발바닥의 발한에 대해 억제 작용을 나타냈다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

원발성 거드랑이 다한증 환자(20세 이상)에게 이 약을 좌우 거드랑이에 1회 조작으로 나오는 양(소프피로니움브롬화물 약 27mg)으로 1일 1회, 6주간 도포한 임상시험에서 이 약의 약물동태학적 파라미터는 아래 표와 같다.

|        | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) | AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL) |
|--------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 투여 2주째 | 0.17±0.27 (n=25)         | 3.6±2.2 (n=12)       | 2.2±3.7 (n=25)                |
| 투여 4주째 | 0.14±0.30 (n=25)         | 2.7±1.8 (n=11)       | 1.6±4.0 (n=25)                |
| 투여 6주째 | 0.098±0.17 (n=25)        | 2.6±2.0 (n=11)       | 0.87±1.8 (n=25)               |

평균±표준편차

## (2) 분포

In vitro 시험에서 확인된 소프피로니움의 사람 혈장단백결합률은 20~2000 ng/mL(free-base 환산)의 농도 범위에서 34.8~37.8%였다.

## (3) 대사

In vitro 대사 연구에서 소프피로니움의 주요 대사 경로는 비효소적 가수분해반응에 의한 탈에틸화이며, CYP2D6 및 CYP3A4에 의한 산화적 대사도 관련되어 있다. 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 28일간 반복 투여시험에서 검출된 대사체는 가수분해에 의한 탈에틸체 및 시클로펜틸만델산(CPMA)의 생성, CYP에 의한 수산화, 수산화체의 탈수에 의한 불포화화 및 글리신 포함 총 5종류의 반응 조합으로 생성되는 것으로 추정되었다. 또한 본 연구에서 미변화체, 탈에틸체 및 기타 대사체의 비율을 검토한 결과, 혈장 및 소변 중의 주요 대사체는 탈에틸체인 것으로 추정되었다.

## (4) 배설

<sup>14</sup>C표식체를 랫드에 단회 피하 투여했을 때, 표식체 유래 방사능의 대부분은 투여 후 48시간 이내에 소변 및 대변 양쪽 경로에서 배설되었다(투여 후 168시간 소변 중 배설률: 약 54%, 대변 중 배설률: 약 45%).

원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 28일간 거드랑이에 반복 도포했을 때, 미변화체 약물의 소변 중 배설률은 0.5% 미만이었다.

## (5) 약물동태적 약물 상호작용

### ① In vitro 시험

사람 CYP 효소 활성(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A)에 대한 저해 작용을 in vitro 시험으로 검토하였을 때, 이 약은 CYP2D6 (Quinidine) 및 CYP3A (Midazolam)를 직접 저해하며 IC<sub>50</sub>은 각각 44.4 및 77.8 μmol/L였다. 또, CYP3A (Testosterone 및 Midazolam)을 시간 의존적으로 저해하며 IC<sub>50</sub>은 각각 50.7 및 24.9 μmol/L였다. 주요 대사체에서는 100 μmol/L까지 위에서 언급한 7종의 사람 CYP에 대한 직접 저해 및 시간 의존적 저해가 나타나지 않았다.

CYP2D6에 대한 가역적 저해 (직접 저해)에 의한 이 약의 cut off C<sub>max</sub>값은 235 ng/mL로 추정되었다. 또, CYP3A에 대한 가역적 저해 및 시간 의존적 저해에 의한 cut off C<sub>max</sub>값은 90.6 (Testosterone) 및 117 ng/mL (Midazolam)로 추정되었다.

동결 사람 간세포를 사용한 약물 대사효소 유도시험에 의하면 이 약 및 주요 대사체의 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4에 대한 유도능은 모두 100 μmol/L까지 나타나지 않았다.

각종 사람 수송체 (MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K 및 BSEP)에 따른 전형적 기질 수송에 대한 저해작용에 대하여 검토한 결과 OCT1, OCT2 및 MATE1에 대하여 이 약은 저해작용을 나타내며, 각 IC<sub>50</sub>은 2.56, 4.36 및 26.4 μmol/L였다. 그 외 수송체 (MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K 및 BSEP)에서는 100 μmol/L까지 저해작용을 나타내지 않았다. 주요 대사체는 이 시험에서

검토한 모든 수송체에서 100  $\mu\text{mol/L}$ 까지 저해작용을 나타내지 않았다.

각종 사람 수송체 (MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K 및 BSEP)에서의 기질 인식성에 대하여 검토한 결과 OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-K의 기질 가능성이 있을 것으로 나타났다.

## ② In vivo 시험

15%의 소프피로니움브롬화물 겔을 파록세틴 20mg(강력한 CYP2D6 억제제)과 병용 투여 시, 소프피로니움의 노출(AUC<sub>0-t</sub>, C<sub>max</sub>)은 단독 투여 시 보다 약 2배 증가하였다.

## 3) 임상시험 정보

### (1) 위약 대조 임상시험

HDSS<sup>주1)</sup>가 3 이상이며 각 겨드랑이 발한량이 모두 50mg 이상인 원발성 겨드랑이 다한증 환자(13세~72세)를 대상으로, 이 약 또는 위약을 1일 1회 좌우 겨드랑이에 1회 조작으로 나오는 양(소프피로니움브롬화물 약 27mg)으로 6주간 도포하였다. 치료 종료 시 HDSS가 1 또는 2이며, 베이스라인 대비 치료 종료 시 양 겨드랑이의 총 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율은 이 약 도포군에서 53.9%(76/141명), 위약 도포군에서 36.4%(51/140명)였으며, 이 약 도포군에서 유의하게 더 높았다( $p=0.003$ ).

|                                                                            |                      | 이 약(5%)<br>(N=141명)   | 위약<br>(N=140명)      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 치료 종료 시 HDSS가 1 또는 2이며, 베이스라인 대비 치료 종료 시 양 겨드랑이의 총 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율 | 대상자 비율               | 53.9%<br>(76명/141명)   | 36.4%<br>(51명/140명) |
|                                                                            | 군 간 차이<br>(95% 신뢰구간) | 17.5%<br>(6.02~28.93) |                     |
| 치료 종료 시 HDSS가 1 또는 2인 대상자의 비율                                              | 대상자 비율               | 60.3%<br>(85명/141명)   | 47.9%<br>(67명/140명) |
| 베이스라인 대비 치료 종료 시 양 겨드랑이의 총 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율                         | 대상자 비율               | 77.3%<br>(109명/141명)  | 66.4%<br>(93명/140명) |

주1) HDSS : Hyperhidrosis disease severity scale (다한증 중증도 평가 척도)

### (2) 장기투여 임상시험

제3상 위약대조 임상시험을 완료한 원발성 겨드랑이 다한증 환자(13세 ~72세)를 대상으로, 이 약을 1일 1회, 좌우 겨드랑이에 1회 조작으로 나오는 양(소프피로니움브롬화물 약 27mg)으로 52주간 도포하였다. 베이스라인 대비 치료 종료 시의 HDSS가 1 또는 2이며, 베이스라인 대비 치료 종료 시 양 겨드랑이 총 발한량의 비가  $\leq 0.5$ 인 피험자의 비율은 57.8% (107명/185명)였다.

## 4) 독성시험 정보

#### (1) 반복투여독성

랫드를 사용한 반복 피하 투여 독성시험 ( 28 일간 및 26 주간 ) 에서는 항콜린 작용에 기인한 산동이 확인되었다(수컷 및 암컷의 AUC 대비 MRHD(Maximum Recommended Human Dose)의 52배 및 36배). 사람과 피부 구조가 유사한 미니피그를 사용한 39 주간 반복 경피 투여 독성시험에서는 국소 자극성에 기인한 것이라 생각되는 변화 ( 일과성 홍반 및 부종 ) 가 확인되었지만 전신증상을 동반하지 않았고 용량 의존적이지 않았다(수컷 및 암컷의 AUC 대비 MRHD(Maximum Recommended Human Dose)의 150배 및 73배).

#### (2) 발암성

이 약의 발암 가능성은 2년 경피투여 마우스 발암성시험과 2년 피하투여 랫드 발암성시험을 통해 평가되었다. 최대 20%의 소프피로니움브롬화물 겔을 마우스에게 매일 국소 투여 시 약물 관련 신생물은 관찰되지 않았다(수컷 및 암컷의 AUC 대비 MRHD의 103배 및 570배). 최대 1.5mg/kg/일(수컷) 및 5.0mg/kg/일(암컷)의 소프피로니움브롬화물 겔을 랫드에게 매일 피하투여 시 약물 관련 신생물은 관찰되지 않았다(수컷 및 암컷의 AUC 대비 MRHD의 221배 및 624배).

#### (3) 유전독성

박테리아를 이용한 복귀 돌연변이시험, 사람 말초혈액 림프구를 사용한 염색체 이상시험 및 랫드를 사용한 소핵시험에서 유전독성은 관찰되지 않았다.

#### (4) 생식독성

랫드에게 최대 10mg/kg/일의 피하투여 용량에서 수컷과 암컷의 생식력 및 초기 배아 발달에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다(수컷 및 암컷의 AUC 대비 MRHD의 3,751배 및 1,090배).

#### (5) 기타독성

##### ① 각막자극시험

소의 안구에서 적출한 각막을 이용한 안점막 자극 시험에서 20%의 소프피로니움브롬화물 겔을 처치한 결과 각막 혼탁이 발생하였으며 in vitro 자극성 점수(IVIS)가  $61.0 \pm 9.8$ 이고, GHS의 자극성 구분에서 구분 1로 식별되었다. 이 약의 임상 사용 시에 눈에 들어가지 않도록 주의가 필요하다.

##### ② 피부감작성시험

기니피그를 이용한 피부감작성시험에서 10%의 소프피로니움브롬화물 겔을 투여한 군에서 감작성을 시사하는 피부 반응은 관찰되지 않았다.

##### ○ 저장방법 및 사용기간

- 기밀용기, 실온(1-30℃)보관
- 제조일로부터 30개월

○ 제조원

수입(수입자) 동화약품(주), 충청북도 충주시 충주산단1로 167

자사제조

(업체 요청으로 비공개)

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항(업체 요청으로 상세내용 비공개)

○ 주성분명: 소프피로니움브롬화물

- 등록번호:

- 제조소 명칭:

- 소재지:

### 1.4 허가조건

○ (신약)

○ (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제1호  
<붙임 2 참조>

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로  
보고할 것.

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

### 1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

| 구 분        | 품목허가       | 기준및시험방법<br>관련 자료 | 안전성·유효성<br>관련 자료 | 제조및품질관리기<br>준 관련 자료 | 원료의약품등록<br>관련 자료 |
|------------|------------|------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 신청일자       | 2023-10-04 |                  |                  |                     |                  |
| 보완요청<br>일자 | 2023-12-27 | 2023-12-27       | 2023-12-27       | 2025-05-16          | 2023-12-27       |
| 보완접수<br>일자 | 2024-10-31 | 2024-10-31       | 2024-10-31       | 2025-07-14          | 2024-10-31       |
| 최종처리<br>일자 | 2025-08-29 | 2025-08-29       | 2025-08-29       | 2025-08-29          | 2025-08-29       |

[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·심사규정(식약처고시) [별표1] 제1부 전문의약품 I. 신약

| 제출자료<br>구분 |                                              | 자 료 번 호 <sup>주1)</sup> |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |
|------------|----------------------------------------------|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|
|            |                                              | 1                      | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 3 |   |   |   | 4 |   |   |   | 5 |   |   |   | 6 |   | 7 | 8 | 비 고 |
|            |                                              |                        | 가  |    |    |    |    |    |    |    | 나  |    |    |    |    |    |    |    | 가 | 나 | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 |   |   |     |
|            |                                              |                        | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |
| 신물질의약품     | ○                                            | ○                      | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |     |
| 제출여부       | ○                                            | ○                      | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |     |
| 면제사유       | 1) 동 규정 제7조제6호 가목 관련 [별표 6]을 근거로 가교면제 사유서 제출 |                        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청품목은 Bodor Laboratories, Inc(미국)가 글리코피로니움 브롬화물(글리코피롤레이트)유사체로 개발한 신규 화합물로 무스카린 수용체 M3를 통한 콜린 작동성 반응을 저해하고 발한을 억제하는 기전으로 원발성 겨드랑이 다한증 치료제로 개발하였으며 수입품목 허가를 신청하였음.
- 비임상시험 자료로서 독성시험자료로 단회(랫드), 반복투여독성(랫드, 마우스, 미니피그), 유전독성, 생식발생독성(Seg I, II, III, 발육기 독성), 발암성시험, 기타(국소자극, 피부감작성), 불순물(반복투여독성, 유전독성)자료와 효력시험 자료로서 효력, 안전성 약리, ADME, 약동학적 약물상호작용에 관한 자료가 제출됨.
- 임상시험에 관한 자료로서 임상약리시험 자료 7건과 안전성·유효성 평가 목적의 3건이 제출되어 검토됨. ‘의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처 고시)’ [별표1] 1. 신약 제출범위에 따라 자료가 제출되었음.
  - 신청품목은 치료적 확증 임상시험을 통하여 원발성 겨드랑이 다한증 환자에게 6주간 BBI-4000 gel 5%를 도포 시 위약 대비 우월성을 입증하였으며, 52주 장기 투여시험을 완료하고 장기 투여에 대한 안전성 및 유효성을 확인하였음
  - 신청품목은 국소 외용제로, 동 규정 제7조제6호 가목 관련 [별표 6] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법에 따라 가교자료의 제출이 면제되는 ‘국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신 효과를 나타내지 않는 의약품’에 따라 가교자료 면제 사유서를 제출함

## [약어 및 정의]

|             |                                                                |
|-------------|----------------------------------------------------------------|
| ALP         | Alkaline phosphatase                                           |
| ALT(GPT)    | Alanine aminotransferase(Glutamic pyruvic transaminase)        |
| AST(GOT)    | Aspartate aminotransferase(Glutamic oxaloacetate transaminase) |
| AUC         | Area under the plasma concentration–time curve                 |
| CK(CPK)     | Creatine kinase(Creatine phosphokinase)                        |
| Cmax        | Maximum plasma concentration                                   |
| CYP         | Cytochrome P450                                                |
| DB20        | Dimethiconol blend 20                                          |
| DLQI        | Dermatology life quality index                                 |
| ETS         | Endoscopic thoracic sympathectomy                              |
| FAS         | Full analysis set                                              |
| HDSM-Ax     | Hyperhidrosis disease severity measure–axillary                |
| HDSS        | Hyperhidrosis disease severity scale                           |
| HR          | Heart rate                                                     |
| γ-GTP(γ-GT) | γ-Glutamyl transpeptidase(γ-Glutamyl transferase)              |
| IC50        | 50% Inhibitory concentration                                   |
| LD(LDH)     | Lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소)                                |
| MATE        | Multidrug and toxin extrusion                                  |
| MedDRA      | Medical dictionary for regulatory activities                   |
| OCT         | Organic cation transporter                                     |
| PD          | Pharmacodynamics                                               |
| PK          | Pharmacokinetics                                               |
| PPS         | Per protocol set                                               |
| PT          | Preferred term                                                 |
| QOL         | Quality of life                                                |
| QTc         | Corrected QT                                                   |
| QTcF        | QT corrected by Fridericia’s formulas                          |

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [125] 발한제, 지한제
- 약리작용 기전 : 무스카린성 아세틸콜린 M3 수용체 차단제
- 동일기전으로 '글리코피롤레이트' 성분이 다한증 및 다른 적응증으로 허가되어 있음

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 원발성 겨드랑이 다한증의 기존 치료법의 문제점인 침윤성(보톡스)과 부작용(염화알루미늄 제제의 피부 자극)을 회피할 수 있는 국소 적용 신규 외용제의 개발
- 에크라겔5%(소프피로니움브롬화물)은 원발성 겨드랑이 다한증 치료를 위한 전문의약품으로 소프피로니움 브롬화물을 주성분으로 하는 겔타입의 국소 외용제로 개발되었음. 신청품목은 항콜린성 경구제와 다르게 혈류에서 역대사(retro-metabolically)적으로 설계된 약물로 전신 부작용을 최소화하면서 최적의 국소 치료 효과를 나타내도록 개발되었음. 국소에서 작용하는 외용제라는 점에서, 항콜린약의 내복요법의 문제점인 전신성 약물이상반응을 경감할 수 있을 것으로 기대됨
- 이 약은 무색무취의 겔제형으로 트위스트 용기를 비틀어 나온 적당량을 매일 한번 겨드랑이 부위에 적용하도록 개발되었음
- BBI-4000(소프피로니움 브롬화물)은 항콜린작용을 지닌 글리코피로니움 브롬화물(글리코피롤레이트) 유사체로서 Bodor Laboratories사가 만든 신규 화합물로 무스카린 수용체 M1~M5 모든 수용체에 대해 강한 결합 친화성을 가지며, M3 수용체에 가장 강한 결합 친화성을 나타냄. 땀샘에 발현하는 M3 수용체를 통한 콜린 작동성반응을 저해함으로써, 발한 억제작용을 나타냄
- 원발성 겨드랑이 다한증과 관련하여 일본에서 7건의 임상시험(1상 4건, 2상 1건, 3상 2건) 및 미국에서 3건(1상 3건)이 실시되었고, 원발성 겨드랑이 다한증 환자에서 안전성과 유효성을 입증하여 일본 PMDA에서 2020.09.25.자로 신약으로 승인되어 시판되고 있음.
- 외국에서의 사용 상황에 관한 자료
  - 동일 함량 : 일본(2020.09.25.)
  - 신청품목보다 고함량 : 미국(2024.06.18.)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 병명 및 개요
  - 열이나 감정적인 자극에 의해서 비정상적으로 많은 땀을 흘리는 질환. 다한증은 땀이 나는 부위에 따라 국소 다한증과 전신다한증으로 나뉨. 대부분의 환자는 손, 발바닥, 겨드랑이, 얼굴과 같은 특정한 부분에 과도한 땀이 발생하는 국소 다한증이며, 특별한 원인 질환이 없는 경우(일차성/원발성 다한증)가 많음. 전신 다한증은 전신적으로 많은 땀이 발생하는 것으로, 기저 질환이 동반되어 있는 경우(이차성/속발성 다한증)가 많음
  - 일차성(원발성) 다한증 : 기저 질환이 없이 다한증이 발생하는 경우. 어릴 때 발생해서 사춘기에 심해졌다가 나이가 들면서 좋아지는 양상을 보임. 성별에 관계없이 모두 발생할 수 있고, 가족력은 25~50% 정도로 알려져 있음. 일차성 다한증은 교감신경에 의해 조절됨. 따라서, 열이나 감정적 자극에 민감하고, 밤에 잘 때는 대개 땀을 흘리지 않음
  - 이차성(속발성) 다한증 : 다른 기저 질환으로 인해 발생하는 다한증. 활동성 결핵이 있는 경우 밤에 땀을 많이

흘릴 수 있고, 갑상선 기능 항진증이나 당뇨병 같은 내분비 질환이 있을 때도 땀을 많이 흘리는 경우가 있음

- 유병률

- (일본) 2009년 일본 후생노동성 난치성질환 극복연구의 특발성 국소 다한증 연구팀이 실시한 역학조사<sup>2)</sup> (답변수 : 5,807)에 의하면 일본의 원발성 국소 다한증의 유병률은 12.76%이다.
- (미국) 미국의 원발성 겨드랑이 다한증의 유병률은 1.4%로 보고되어 있으며<sup>3)</sup>, 일본보다 낮다.
- (국내) 다한증 환자들은 땀이 많이 나는 것을 병이라고 생각하지 않기 때문에 불편함을 느낌에도 불구하고 병원을 방문하지 않는 경향이 있다. 따라서 정확한 유병률을 산출하기는 어렵지만, 국내 전체 인구의 0.6~4.6% 정도에서 발생하는 것으로 추정된다.

- 치료법

- (국소 외용제) 다한증의 치료에 이용되는 국소 외용제는 염화 알루미늄, 항콜린성 약물 등이 있으며, 손발다한증, 겨드랑이 다한증 치료에 일차 약물로 사용되고 있음.
  - 염화 알루미늄 : 다한증에 가장 널리 쓰이고 있으며 국내는 20%(드리클로액), 12%(스웨티브센스액) 농도로 시판되고 있음. 이 약물은 알루미늄 염이 피부의 점액 다당류와 복합체를 형성하여 에크린 땀샘을 막아서 효과를 나타냄. 국소부위 적용 후 반드시 다음날 닦아내야 하는 불편함이 있고, 가장 큰 부작용은 피부 자극임
  - 국소 도포용 항콜린성 약물 : 신청품목과 유사기전의 약물로 글리코피롤레이트 2% 액을 흡착하고 있는 부직포 패드(스웨트롤패드액)를 안면 다한증 치료에 사용함
- (보톡스) 겨드랑이, 손발, 안면 등 다한증 치료에 널리 쓰이고 있으며, 보툴리눔 독소 A를 피내 투여함. 아세틸콜린이 세포 외로 배출되는 것을 막아서 효과를 내며, 겨드랑이 다한증의 경우 90% 이상에서 효과가 나타남. 단점은 주사 부위 통증임
- (경구용 항콜린제) 항콜린성 제제인 '글리코피롤레이트'와 '옥시부티닌' 성분의 정제를 off-label로 전선다한증에 많이 사용하고 있음. 전신 부작용(산동, 시야 흐림, 졸림, 요저류 등)으로 사용이 제한되고 국소 다한증에는 거의 사용되지 않음
- (이온영동치료) 겨드랑이 다한증에는 사용되지 않고 손발 다한증에 주로 사용됨. 수조 내 물속에 피부를 담근 상태에서 직접 전류를 흘려줌. 피부를 따라 흐르는 이온 전류의 흐름이 땀샘 분비에 관여하는 이온 수송을 방해해서 땀 분비를 억제하는 것으로 생각됨.
- 그 외 교감신경 차단술의 수술적 치료가 있음.

## 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

## 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

○ 소프피로니움브롬화물

- 명칭: Sofpironium bromide
- 일반명: (3'R)-3'-[(2R)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1'-methyl-1'-ethoxycarbonylmethylpyrrolidinium bromide  
또는  
1-ambo-(3R)-3-[[[(R)-(cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy}-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide  
또는  
(1RS,3R)-3-[[[(2R)-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl]oxy}-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide
- 분자식:  $C_{22}H_{32}BrNO_5$
- 구조식:

Major epimer (2R,3'R,1'S) + Minor epimer (2R,3'R,1'R)



## 2.1.2 원료의약품 시험항목

|                                                                                   |                  |                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ 성상                                                                              | ■ 확인시험           | 시정치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) |                  |                                                                                                                                                        |
| ■ 건조감량/강열감량/수분                                                                    | ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 |                                                                                                                                                        |
| <input type="checkbox"/> 특수시험                                                     | ■ 기타시험           | ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                                                                                                               |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.                                                            |                  |                                                                                                                                                        |

## 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

|                                                             |                                            |                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ 성상                                                        | ■ 확인시험                                     | 시정치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 ■ 기타 )                       |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타 ) ■ 건조감량/수분       |                                            |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 | ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액  |                                                                                            |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.                                      |                                            |                                                                                            |
| 제제시험                                                        |                                            |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험                            | ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험                         | <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험                                                        |
| <input type="checkbox"/> 금속성이물시험                            | <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 |                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> 무균시험                               | <input type="checkbox"/> 미생물한도시험           | <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험                         |
| <input type="checkbox"/> 알코올수시험                             | <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험      | <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 |
| *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.                                      |                                            |                                                                                            |

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

### 3. 안정성에 관한 자료

#### 3.1. 원료의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건                               | 용기형태/재질   | 결과(업체 요청으로 비공개) |
|--------|------------------------------------|-----------|-----------------|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH                         | LDPE백/Al백 |                 |
| 가속시험   | 40℃/75% RH                         |           |                 |
| 가혹시험   | 온도, 습도, 광선<br>수용액(강산, 강염기, 산화, 온도) | 노출        |                 |
|        |                                    |           |                 |
|        |                                    |           |                 |

#### 3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류   | 시험조건       | 용기형태/재질                                            | 결과(업체 요청으로 비공개) |
|--------|------------|----------------------------------------------------|-----------------|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | PP병,<br>마개 세트(HDPE, PP,<br>LDPE, 실리콘 고무<br>등으로 구성) |                 |
| 가속시험   | 40℃/75% RH |                                                    |                 |
| 가혹시험   | 온도, 습도, 광선 | 노출                                                 |                 |

#### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 제조일로부터 30개월

#### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

### 4. 독성에 관한 자료

#### 4.1. 독성시험자료 개요

| 시험종류     | 종 및 계통        | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg)                   | GLP |
|----------|---------------|------|------|------------------------------|-----|
| 단회투여독성시험 | SD 랫드         | 피하   | 단회   | 25, 50                       | ×   |
|          |               | 정맥   | 단회   | 1, 25                        | ×   |
| 반복투여독성시험 | ICR 마우스       | 경피   | 15일  | 84, 171, 354                 | ○   |
|          | SD 랫드         | 피하   | 7일   | 10, 20                       | ×   |
|          | SD 랫드         | 피하   | 28일  | 1, 5, 10                     | ○   |
|          | SD 랫드         | 피하   | 26주  | 0.5, 1.5, 5                  | ○   |
|          | Göttingen미니피그 | 경피   | 14일  | 17.9, 36.05                  | ×   |
|          | Sinclair미니피그  | 경피   | 28일  | 32, 66                       | ○   |
|          | Göttingen미니피그 | 경피   | 28일  | 76(DB20제제)<br>76(IPM1제제)     | ○   |
|          | Göttingen미니피그 | 경피   | 28일  | 수컷: 76(IPM1제제)<br>75(IPM2제제) | ○   |

| 시험종류       |         | 종 및 계통                                          | 투여방법     | 투여기간                              | 용량 (mg/kg)                                        | GLP |
|------------|---------|-------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|---------------------------------------------------|-----|
|            |         |                                                 |          |                                   | 암컷: 77(IPM1제제)<br>76(IPM2제제)                      |     |
|            |         | Göttingen미니피그                                   | 경피       | 39주                               | 16, 32, 67                                        | ○   |
| 유전독성 시험    | 복귀 돌연변이 | <i>Salmonella typhimurium</i><br><i>E. coli</i> |          |                                   | 50~5000µg/plate                                   | ○   |
|            | 염색체이상   | 사람말초혈액림프구                                       |          |                                   | 150~470µg/mL                                      | ○   |
|            | 소핵      | SD 랫드                                           | 피하       | 단회                                | 115, 225, 550                                     | ○   |
| 생식·발생 독성시험 | Seg I   | SD 랫드                                           | 피하       | 암컷: 교배2주전~임신7일째<br>수컷: 교배4주전~부검전날 | 1, 3, 10                                          | ○   |
|            | Seg II  | SD 랫드                                           | 피하       | 임신6~17일                           | 1, 5, 10                                          | ○   |
|            |         | SD 랫드                                           | 피하       | 임신6~17일                           | 1, 3, 10                                          | ○   |
|            |         | NZW 토끼                                          | 피하       | 임신6~19일                           | 0.5, 2.5, 10                                      | ○   |
|            |         | NZW 토끼                                          | 피하       | 임신6~19일                           | 0.4, 2, 10                                        | ○   |
|            | Seg III | SD 랫드                                           | 피하       | 임신6~수유10일                         | 1, 3, 10                                          | ×   |
|            |         | SD 랫드                                           | 피하       | 임신6~수유20일                         | 1, 3, 6                                           | ○   |
|            | 발육기     | SD 랫드                                           | 피하       | 출생7~98일                           | 0.5, 1.5, 5                                       | ○   |
| 발암성시험      |         | ICR 마우스                                         | 경피       | 13주                               | 83, 168, 353                                      | ○   |
|            |         | ICR 마우스                                         | 경피       | 104주                              | 83, 169, 355                                      | ○   |
|            |         | SD 랫드                                           | 피하       | 13주                               | 0.5, 1.5, 5                                       | ○   |
|            |         | SD 랫드                                           | 피하       | 104주                              | 수컷: 0.3, 0.75, 1.5<br>암컷: 0.5, 1.5, 5.0           | ○   |
| 국소자극시험     |         | 소 각막                                            | in vitro | 10분                               | 20%                                               | ○   |
|            |         | NZW 토끼                                          | 경피       | 7일                                | 15%(0.2mL/부위)<br>IPM1 및 IPM2제제                    | ×   |
| 피부감작성시험    |         | 기니피그                                            | 경피       | Buehler법<br>감작 3회<br>유발 1회        | 감작(0.4mL/부위): 10%<br>유발(0.4mL/부위): 10%<br>DB20 제제 | ○   |
|            |         | 마우스                                             | 경피       | LLNA법<br>3일                       | 5%, 10%, 20%<br>(25µL/귓바퀴, 합계 50µL)<br>IPM2제제     | ○   |

## 4.2. 독성시험자료 개별 요약

### 4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 랫드를 이용한 단회정맥투여시험 25mg/kg에서 1마리가 투여 직후 사망하였으며, 피하투여시험에서는 투여부위 미란, 변색 등의 변화가 관찰됨.
  - 두 가지 투여경로에서 시험물질의 항콜린작용에 의한 산동(동공확장)이 관찰됨.

### 4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 랫드 26주 반복 피하투여시험 위성군 5mg/kg 수컷 1마리, 1.5mg/kg 수컷 1마리, 암컷 2마리 사망이 확인되었으며 모든 투여군에서 산동이 관찰됨.
  - ≥1.5mg/kg에서 투여 1주째 투여 후 토하는 듯한 동작, 입모의 변화가 관찰됨.
  - 조직병리학적 검사에서 근섬유의 변성/괴사가 부형제 대조군, 1.5 및 5mg/kg에서 확인됨.
  - 모든 시험물질 투여군에서 크레아티닌 수치가 낮게 나타남.
  - 혈액학적 검사에서 확인되었던 백혈구수 및 림프구수의 증가는 투여부위의 염증과 관련된 변화라고 판단되어 무독성량은 0.5mg/kg로 추정됨.
- 미니피그 39주 반복 경피투여시험(DB20 제제)에서는 16mg/kg 암컷 1레에서 직장 탈출이 확인되어 안락사 처리하였으며 이 사례는 BBI-4000 gel 투여와 인과관계가 없다고 판단함.
  - 모든 투여 부위에서 일과성 홍반 및 부종이 낮은 빈도로 확인됨.
    - 대조군(DB20)을 포함하여 산발적으로 관찰되었기 때문에 독성징후로 간주하지 않음(보고서).
  - ≥32mg/kg에서 체중에 대한 비장 상대중량 증가가 관찰되었지만 다른 검사에서 비장의 독성을 시사하는

변화가 나타나지 않아 독성징후는 아니라고 판단함.

- 모든 투여군의 조직병리학적 검사에서 투여부위 상피의 비후 및 궤양, 겨드랑이 림프절의 적혈구 침식이 관찰됨.
- 상피의 비후 및 궤양은 반복투여에 의한 상피의 상해/수복 변화이고, 겨드랑이 림프절의 적혈구 침식은 이에 동반되는 2차적 변화라고 판단되어 무독성량은 67mg/kg로 추정됨.

#### 4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험에서 BBI-4000는 최대 5,000µg/plate까지 대사활성계 유무에 상관없이 집락수를 증가시키지 않음.
- 사람 말초혈액 림프구를 이용한 염색체이상시험 모든 조건에서 BBI-4000는 염색체의 구조 및 수적 이상을 일으키지 않음.
- 랫드를 이용한 소핵시험 550mg/kg에서 낮은 빈도로 입모가 관찰되었으나 BBI-4000에 의한 소핵 출현 빈도의 증가는 확인되지 않음.

#### 4.2.4. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 마우스 104주 경피투여 발암성시험 모든 시험물질 투여군 수컷과 355mg/kg 암컷에서 대조군 대비 생존율이 낮았으며, 사망한 수컷의 부검 및 조직병리학적 검사에서 숙변과 그와 관련된 소견(장관의 확장, 궤양/미란, 점막 과형성, 염증성 변화)가 확인되어 사망은 주로 BBI-4000의 약리작용에 의한 장관수송능의 변화에 기인한다고 판단됨.
  - 모든 BBI-4000 투여군의 수컷에서 일반 상태의 악화를 나타내는 소견(주로 체온 저하, 여윈, 등이 굽어짐, 절반 감긴 눈)이, 169 및 355mg/kg 암컷에서는 호흡 촉박이 대조군에 비교하여 높은 빈도로 나타남.
- SD랫드를 대상으로 2년 동안 실시한 피하투여 발암성시험 모든 투여군에서 사망이 발생하였으며, 사망 동물의 부검 및 조직병리학적 검사에서 주요 사인으로 뇌하수체전엽에 선종이 확인되었고, 암컷에서는 유선종양도 확인됨.
  - 이들 종양의 발생 빈도는 용량에 의존하지 않고 개체 대조군에서도 동등 이상의 빈도로 나타났기 때문에, BBI-4000 투여와 관련이 없다고 판단됨.
  - 투여 0.5~1시간 후에 모든 BBI-4000 투여군에서 약리작용에 기인하는 것으로 판단되는 산동이 관찰되었으며, 종양의 촉진(觸診) 결과에서는 BBI-4000 투여의 영향이 확인되지 않음.
  - 5mg/kg 암컷 투여부위에서 좌상, 홍반, 가피 및 부종이 대조군과 비교하여 높은 빈도로 나타났는데, 좌상은 0.5 및 1.5mg/kg 암컷에서도 확인됨.
  - 조직병리학적 검사에서는 BBI-4000 투여와 관련된 종양성 병변은 확인되지 않았으며 비종양성 병변으로 대조군을 포함한 모든 군의 투여부위에 염증성 변화와 변성이 나타났으며, 5mg/kg 암컷에서 표피 과형성이 확인됨.
  - 표피 과형성은 BBI-4000의 반복투여에 의한 국소 자극성과 관련된 것으로 판단되며, 이형성이나 종양으로의 진행을 보이는 소견을 동반하지 않음.
  - BBI-4000을 랫드에 104주간 피하투여해도 종양을 유발하지 않음.

#### 4.2.5. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

##### 4.2.5.1. 수태능 및 초기배발생시험

- 랫드 피하투여 수태능 및 초기배발생시험 1mg/kg 수컷 1마리 사망이 발생하였으며 사망 전 경련호흡이 나타났지만 부검에 의해 사인이 특정되지 않음.
  - 10mg/kg 투여부위에서 홍반, 가피형성 및 부종이 관찰됨.
  - 성주기, 생식기능, 제왕절개, 정자 검사 및 생식기 중량에서 BBI-4000에 기인한 변화는 관찰되지 않아 수태

능 및 초기배아 발생에 대한 무독성량은 10mg/kg로 추정됨.

#### 4.2.5.2. 배·태자 발생시험

- 랫드 피하투여 배·태자 발생시험 10mg/kg 투여부위에서 홍반 및 가피형성이 낮은 빈도로 나타났으며 피하조직에서는 암색 부위가 나타남.
  - 10mg/kg에서 투여 2일째~투여 종료 후 1일째(임신 7~18일째)에 체중 증가량의 감소가 확인됨.
  - 부검, 임신자궁 중량, 제왕절개 검사 및 태아 검사에서 BBI-4000에 기인한 변화는 관찰되지 않아 모체 동물 및 배태자 발생에 대한 무독성량은 10mg/kg로 추정됨.
- 토끼 피하투여 배·태자 발생시험 0.4mg/kg 1마리를 투여 9일째 빈사기 안락사시켰으며, 이 동물에서 경련호흡이 나타났으며 부검에서 구강과 식도 내에 분변 형태의 물질이 확인되었는데 BBI-4000의 약리작용에 기인한 소견으로 판단함.
  - 모든 BBI-4000 투여군에서 산동이 관찰되었으며,  $\geq 2$ mg/kg에서 콧바퀴의 냉감 또는 온감이 나타남.
  - 10mg/kg에서 투여부위 부종이 관찰되었으며 대조군 포함 모든 투여군에서 홍반 및 좌상이 관찰됨.
  - 부검, 임신자궁 중량, 제왕절개 검사 및 태아 검사에서는 BBI-4000에 기인하는 변화는 확인되지 않아 배태자 발생에 대한 무독성량은 10mg/kg로 추정됨.
  - 0.4mg/kg에서 빈사가 확인되어 모체에 대한 무독성량은 0.4mg/kg 미만으로 추정됨.

#### 4.2.5.3. 출생 전·후 발생 및 모체기능시험

- 임신한 랫드에 BBI-4000 1, 3, 6mg/kg을 임신 6일째부터 분만 후 20일째까지 피하투여한 결과, 1 및 3mg/kg 투여군 각 1마리, 6mg/kg 2마리에서 투여 후 경련호흡이 관찰됨.
  - 대조군 포함 모든 투여군에서 가피형성이 확인됨.
  - F1 세대에서 시험물질 투여와 관련되지 않은 사망 또는 난산에 의한 3마리 사망이 발견되었으며  $\geq 3$ mg/kg에서 생후 1~21일째 체중 증가량 감소가 관찰됨.
  - F1 동물(반사검사, 기능 및 행동검사, 생식기능검사)과 F2 동물의 각 검사에서 특이한 변화는 확인되지 않음.
  - 이상의 결과로, 모체 동물, 생식능 및 출생자에 대한 무독성량은 6mg/kg로 추정됨.

#### 4.2.5.4. 발육기 독성시험

- 생후 7일령 랫드에 BBI-4000 0.5, 1.5 및 5mg/kg을 13주(생후 7~98일째) 동안 반복 피하투여한 결과, 5mg/kg에서 피근에 단핵세포성 염증 및 변성/괴사가 관찰됨.
  - 체중, 식이량, 이유 전의 발달검사(개안, 청각성 경악반응, 정향반사, 동공수축), 성성숙검사, 안과검사, 기능 관찰종합평가(FOB) 소견, 학습 및 기억검사(Morris 수중미로), 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 뇨검사, 부검, 장기무게, 대퇴골길이는 BBI-4000에 기인하는 변화는 관찰되지 않아 무독성량은 5mg/kg로 추정됨.

#### 4.2.6. 국소내성시험 (CTD 4.2.3.6)

- 미 실시

#### 4.2.7. 기타 독성시험 (CTD 4.2.3.7)

##### 4.2.7.1 국소자극성시험

- 소의 안구에서 적출한 각막을 이용하여 BCOP(Bovine Corneal Opacity and Permeability)법으로 BBI-4000의 자극성을 평가한 결과, BBI-4000 gel(IPM1제제) 0% 및 20% 처치 후 각막은 불투명해지며 생리식염수와 비교하여 투과성과 혼탁도의 상승이 관찰됨.
  - BBI-4000 gel(IPM1제제) 20%의 IVIS(in vitro Irritancy Score)는  $61.0 \pm 9.8$ 이며, GHS의 자극성 구분에서 구분 1로 식별되어 눈에 불가역적 영향을 미친다고 판단됨.

#### 4.2.7.2 토끼를 이용한 7일간 피부누적 자극성시험 (IPM1 및 IPM2 제제)

- IPM2 제제는 IPM1 제제에서 경미한 변경을 한 제제로서 국소자극성에 미치는 영향을 평가하기 위해 피부누적 자극성에 대해 토끼를 이용하여 평가한 결과, 두 제제의 Draize 총 점수는 각각 2.1과 1.8으로 나타나 BBI-4000 gel(IPM1제제) 15%는 중등도 자극물, BBI-4000 gel(IPM2제제) 15%는 경도 자극물로 분류되었지만 점수 차이가 작아서 피부자극성의 차이는 작다고 판단됨.

#### 4.2.7.3 피부감작성시험

- 기니피그를 이용한 피부 감작성시험(Buehler 법, DB20제제) 결과, 0% 및 10% 군에서 산재성 홍반이 유발 후 낮은 빈도로 나타났지만 비특이적 반응이라고 판단함.
  - 유발 후 24시간과 48시간의 평점은 0%군에서 0.1 및 0.1, 10% 군에서 0.3 및 0.2로 나타남.
  - 양성대조군에서의 평점은 유발 후 24시간 및 48시간에 각각 0.6 및 0.9로 감작성을 시사하는 피부 반응이 나타남.
  - BBI-4000 gel(DB20제제) 10%에 피부감작성은 없다고 판단함.

#### 4.2.7.4 마우스를 이용한 국소 림프절시험

- 암컷 마우스를 이용하여 LLNA(Local Lymph Node Assay)법으로 BBI-4000의 자극성을 평가한 결과, 국소적인 피부자극성 소견이나 귓바퀴의 두께, 중량에서 자극성을 나타내는 변화는 확인되지 않음.

#### 4.2.7.6 광독성시험

- BBI-4000 gel(IPM2 제제) 0%(매개체), 5%, 10%, 15% 및 20% 모두 자외선 파장을 포함한 태양광 파장 내 (290~700 nm)에서 흡수대가 확인되지 않기 때문에 광독성시험은 실시하지 않음.

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 이용한 핵심 반복 피하투여시험에서 사망이 발생하였으며, 사망 동물에서 시험약물의 과도한 약리작용(항콜린성)에 의한 연하곤란으로 경련호흡, 구강 및 인후 내 사료 또는 배설물이 확인되어 NOAEL은 0.5mg/kg로 결정되었으며 임상 노출 안전역은 36~52배\*의 안전역을 나타내므로 임상 안전성 우려는 없을 것으로 판단됨.
- 미니피그를 이용한 39주 반복 경피투여시험(DB20제제)에서 투여부위에 경미~중등도의 홍반 및 부종이 관찰되었으며 조직병리학적 검사에서 반복투여에 의한 상해/수복 변화로 판단되는 상피의 비후 및 궤양이 관찰되었으나, 전신 증상을 동반하지 않고 용량 의존적이지 않으며 회복성이 확인됨에 따라 독성 징후로 간주되지 않아 NOAEL은 최고 용량 67mg/kg로 결정되었으며 임상 노출 안전역은 73~150배의 안전역을 나타내므로 임상 안전성 우려는 없을 것으로 판단됨.
- BBI-4000은 유전독성 음성이며, 마우스 및 랫드 발암성시험에서 BBI-4000 투여에 의한 종양의 유발이 확인되지 않았으며, 최고 용량의 노출 대비 임상 노출 안전역은 100배를 초과함.
- 랫드 및 토끼 배태자 독성시험에서 최기형성은 관찰되지 않았으며, 랫드 수태능시험에서 암수 생식능에 영향을 미치지 않음.
  - ⇒ 전문가를 위한 정보 항에 상기 안전성정보를 반영함.
- 소 각막을 이용한 안자극성시험에서 BBI-4000은 눈 자극 점수가 55점을 초과함으로써 눈에 대한 자극성물질임을 확인함.
  - ⇒ 사용상의 주의사항 중 '전문가를 위한 정보-독성시험 정보' 항에 상기 독성정보를 반영함.

## 5. 약리작용에 관한 자료

## 5.1. 약리작용시험 개요

### 5.2 효력시험 (CTD 4.2.1.1)

| (1) 생체 외 시험 |                         |                 |      |                                              |                                                                      |
|-------------|-------------------------|-----------------|------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 시험항목        | 시험계                     | 동물종, 투여경로       | 투여기간 | 투여량, 농도                                      | 시험성적                                                                 |
| 결합친화성       | 무스카린 수용체 단백질 발현 세포      | in vitro        |      | BBI-4000<br>글리코피로니움                          | BBI-4000 M3 Ki=4.13nM<br>글리코피로니움 M1 Ki=0.276nM                       |
| 결합친화성       | 무스카린 수용체 M3 발현 세포       | in vitro        |      | BBI-4000<br>글리코피로니움                          | BBI-4000의 해리속도상수는 글리코피로니움 대비 10배 높은 값을 나타냄                           |
| 회장수축 억제효과   | 적출 회장                   | 기니피그<br>ex vivo |      | BBI-4000:<br>10~300nM<br>글리코피로니움:<br>3~100nM | BBI-4000 및 글리코피로니움은 모두 카르바밀콜린에 의한 회장 수축 반응을 농도의존적으로 저해함              |
| (2) 생체 내 시험 |                         |                 |      |                                              |                                                                      |
| 시험항목        | 시험계                     | 동물종, 투여경로       | 투여기간 | 투여량, 농도                                      | 시험성적                                                                 |
| 산동작용 평가     | 토끼 안구                   | 토끼 점안           | 단회   | BBI-4000: 0.1, 1%<br>글리코피로니움: 0.2%           | 점안 2시간 후에 BBI-4000 0.1% 및 1% 군의 동공 지름 변동 길이는 용매군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가함 |
| 발한 억제 효과    | 필로카르핀에 의해 발한 유도된 랫드 발바닥 | 랫드 도포           | 단회   | BBI-4000: 2, 20%                             | ██████████(업체 요청으로 비공개)은 BBI-4000 20%군에서는 용매군 대비 유의한 감소를 나타냄         |

#### 5.2.1. 생체 외 약리

##### 5.2.1.1 무스카린 수용체에 대한 결합 친화성 시험

- 인간 유래 무스카린 수용체에 대한 BBI-4000의 친화도는 [3H]-N-methylscopolamine 경쟁 결합분석을 통해 평가되었으며, BBI-4000 및 BBI-4000을 구성하는 각 에피머는 무스카린 수용체 M1에서 M5의 모든 서브타입에서 강력한 결합 친화성을 나타냈으며, 그 중 M3와 결합 친화성이 가장 강한 것으로 나타남.

##### 5.2.1.2 무스카린 수용체 M3에 대한 결합 친화성 시험

- M3을 발현하는 CHO-K1 세포의 막 분획을 이용하여 BBI-4000의 [3H]-N-methylscopolamine에 대한 경쟁적 저해 반응을 시간에 따라 평가하여 무스카린 수용체 M3에 대한 결합속도 상수(kon), 해리속도 상수(koff) 및 해리 반감기를 산출한 결과,
  - BBI-4000의 결합속도상수(kon)는 글리코피로니움브롬화물과 같은 정도였지만, 해리속도상수(koff)는 글리코피로니움브롬화물에 비해 약 10배 높은 값을 나타내며, 해리 반감기는 10분의 1정도로 나타남.

##### 5.2.1.3 적출 회장 수축 억제 효과

- 무스카린 수용체 작용제인 카르바밀콜린을 이용하는 Magnus 시험법을 통해 기니피그 적출 회장의 수축반응에 미치는 BBI-4000의 작용을 평가한 결과,
  - BBI-4000 및 글리코피로니움은 모두 카르바밀콜린에 의한 회장 수축 반응을 농도의존적으로 저해함.
  - Schild plot으로 산출한 BBI-4000의 pA2는 8.53이며, 글리코피로니움의 pA2는 8.23임.
  - 이상의 결과로, BBI-4000은 항콜린 작용을 지니는 것으로 나타남.

#### 5.2.2. 생체 내 약리

### 5.2.2.1 산동 작용 평가

- 토끼를 대상으로 BBI-4000 점안 후 산동 효과를 평가한 결과, 점안 2시간 후에 BBI-4000 0.1% 및 1% 군의 동공 지름 변동 길이는 용매군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가했으며, 용량에 따른 산동작용이 확인됨.
  - 점안 24시간 후에 BBI-4000 0.1%군의 동공 지름 변동 길이는 용매군과 같은 정도까지 저하한 반면, BBI-4000 1%군에서는 용매군에 비해 높은 값을 나타냄.
  - 글리코피로니움브롬화물 0.2%군의 동공 지름 변동 길이는 점안 2 및 24시간 후에 거의 같은 길이며, 모두 용매군에 비해 유의한 증가를 보임.
  - BBI-4000은 항콜린 작용에 근거하여 산동작용을 지니는 것으로 나타남.

### 5.2.2.2 발한 억제 효과

- 설치류에서는 사람과 달리 에크린 땀샘이 발바닥에만 존재하고, 에크린 땀샘에서의 발한은 콜린 작동성 신경에 의해 조절되는 것으로 보고됨.
- In vivo에서 BBI-4000의 항콜린 작용에 의한 발한 억제 효과를 검토하기 위해 필로카르핀 투여에 의해 발한이 유발된 SD계 수컷 랫드의 발바닥에 BBI-4000 용액을 도포 후, 그 영향을 평가한 결과, 용매군에서는 발한 비유발군에 비해 (업체 요청으로 비공개)이 유의하게 증가함.
  - BBI-4000 2% 및 20%군의 (업체 요청으로 비공개)은 용매군에 비해 낮았으며 BBI-4000 20%군에서는 유의한 차이를 확인할 수 있음.
  - 이상의 결과로, 도포된 BBI-4000은 무스카린 수용체 자극을 통한 발한에 대해 억제 효과를 갖는 것으로 나타남.

## 5.2.3. 2차 약력학시험

### 5.2.3.1 선택성 연구

- 각종 효소, 수용체, 이온 채널 및 수송체(90 항목)에 대한 BBI-4000(10 $\mu$ mol/L)의 영향을 평가한 결과, BBI-4000은 무스카린 수용체 외에도 랫드 L형 Ca<sup>2+</sup>채널의 딜티아젠펜 결합 사이트 및 베라파밀 결합 사이트에 대해 결합 친화성을 나타냄.
  - Ki는 각각 7.83, 2.23 $\mu$ mol/L이며, 이는 무스카린 수용체 M3에 대한 Ki(4.13nmol/L)와 비교하면 500배 이상 높은 값임.

## 5.3. 안전성약리시험

| 시험항목         | 세부항목                     | 동물종, 계통, 압수, 군당수 | 적용경로           | 투여량(mg/kg)/적용농도(mole)                   | 시험결과                                                                                   | GLP 여부 | study #    |
|--------------|--------------------------|------------------|----------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|
| 심혈관계<br>호흡기계 | in vivo                  | 미니피그             | 경피<br>(28일 반복) | 32, 66mg/kg                             | 시험물질과 관련된 심박수 및 심전도 항목에 대한 영향 없음                                                       | ○      | S12828     |
|              | in vivo<br>(telemetry)   | 비글견              | 정맥<br>(단회)     | 수컷: 0.001, 0.01, 0.1mg/kg<br>암컷: 1mg/kg | $\geq 0.01$ mg/kg에서 심박수, 확장기 혈압 증가 관찰<br>$\geq 0.1$ mg/kg에서 QT 간격 단축 관찰<br>호흡기계: 영향 없음 | ○      | 032571     |
|              | in vitro<br>(HERG assay) | hERG<br>HEK293세포 |                | 10, 100, 300 $\mu$ M                    | IC <sub>50</sub> : >300 $\mu$ M                                                        | ○      | 140506.CSL |
| 중추신경계        | 기능관찰종합평가<br>(FOB)        | SD 랫드            | 피하<br>(28일 반복) | 1, 5, 10mg/kg                           | 시험물질 관련 중추신경계 영향은 관찰되지 않음                                                              | ○      | 031428     |

### 5.3.1 심혈관계 및 호흡기계에 대한 영향

### 5.3.1.1 개를 이용한 단회 정맥투여시험

- 원격 측정 송신기를 삽입한 암컷 비글견(4수)에 용매(생리식염수)또는 BBI-4000(0.001, 0.01 및 0.1 mg/kg)을 단회 정맥투여 후, 혈압(평균동맥혈압, 수축기혈압, 확장기혈압), 심박수, 심전도항목(QT, QTcV, QRS 및 PR 간격) 및 체온을 투여 전 30분 부터 투여후 24 시간까지 기록했고 폐기능에 관한 항목(호흡수, 1회 환기량, 매분 환기량)도 투여 전 30분부터 투여후 3 시간까지 기록함.
  - 0.01mg/kg 이상에서 심박수 증가(빈맥) 및 그 지속기간 연장이 용량의존적으로 확인됨.
  - 이 소견은 BBI-4000의 항콜린제로서의 작용기전에 의한 것으로 간주됨.
  - 0.001mg/kg 투여에 의한 심혈관계 파라미터에 대한 영향은 관찰되지 않음.
  - 0.1 및 1mg/kg 군에서 투여후 30분 이내에 확인된 확장기혈압의 상승은 BBI-4000의 직접적인 영향이 아니라, 빈맥에 의한 생리학적 반응으로 판단됨.
  - QRS 간격(1mg/kg) 및 PR, QT, QTcV 간격(0.1 및 1mg/kg)의 단축도 마찬가지로 BBI-4000의 직접적인 영향은 아니라고 판단됨.
  - 체온, 호흡수, 1회 환기량 및 매분 환기량은 BBI-4000 투여의 영향을 받지 않음.

### 5.3.1.2 미니피그를 이용한 28일간 반복 경피투여시험

- 반복 경피투여시험(0, 32, 66mg/kg)에서 심혈관계에 대한 작용을 평가한 결과, 모든 용량군에서 BBI-4000 gel 과 관련한 심박수 및 심전도 항목에 대한 영향은 확인되지 않음.

### 5.3.1.3 hERG 전류에 대한 영향

- hERG 채널을 발현하는 HEK293 세포에 BBI-4000을 최대 300 $\mu$ mol/L까지 처리하여 IKr 전류를 측정된 결과, BBI-4000에 의한 hERG IKr 전류의 저해율은 100 및 300 $\mu$ mol/L에서 용매보다 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다.
  - IC50는 산출 불가능했으나, 300 $\mu$ mol/L 초과로 추정됨.
  - 미니피그를 이용한 39주 반복 경피투여시험에서 BBI-4000의 혈장 노출은 최대값(7.42ng/mL)을 환산한 12.4nmol/L에서는 경피투여된 BBI-4000이 hERG IKr전류를 저해할 가능성은 낮음.

### 5.3.2 중추신경계에 대한 영향

- 랫드에 BBI-4000을 최대 10mg/kg까지 28일 동안 반복 피하투여하고 26일째 기능관찰종합평가(FOB)에 근거하여 증상을 평가하였으며, 이는 28일 반복 피하투여시험의 일부로 실시함.
  - 케이지 내 관찰, 케이지 외 관찰, 투여 시 관찰 및 반사 확인 등 FOB 파라미터에서 BBI-4000과 관련한 영향은 확인되지 않음.

## 5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

#### 5.4.1.1 단회 경피투여 후 흡수(IPM1 제제)

- 정상 피부 랫드에 20, 40 및 60mg/kg으로 단회 경피투여 시 혈장 내 BBI-4000의 Cmax는 각각 5.09, 6.70 및 11.9ng/mL, AUC0- $\infty$ 는 각각 96.0, 140 및 232ng·h/mL로, 모두 용량에 따라 증가함.
  - Tmax는 7.00~15.0시간, T1/2는 6.3~10.1시간이고 F는 1.6%~2.1%임.
  - BBI-4000에 대한 BBI-4010의 AUC0- $\infty$ 비는 0.314~0.442임.
- 손상 피부 랫드에 40mg/kg으로 단회 경피투여 시의 혈장 내 BBI-4000의 Cmax는 488ng/mL, AUC0- $\infty$ 는 3869ng·h/mL, Tmax는 0.25시간, T1/2는 9.5시간이며 F는 43.2%으로 관찰됨.
  - 각질 제거로 인해 정상 피부와 비교하여 혈장 내 BBI-4000의 Cmax 및 AUC0- $\infty$ 가 각각 약 73배 및 약 28배 증가함.

- BBI-4000에 대한 BBI-4010의 AUC0-∞비는 0.553임.

#### 5.4.1.2 단회 경피투여 후 흡수(IPM2 제제)

- 정상 피부 랫드에 20mg/kg(5% 0.4g/kg)으로 단회 경피투여 시 혈장 내 BBI-4000의 Cmax는 3.64ng/mL, AUC0-∞는 32.1ng·h/mL로, Tmax는 0.875시간, T1/2는 17.4시간, F는 0.7%임.
- BBI-4000에 대한 BBI-4010의 AUC0-∞비는 0.430임.

#### 5.4.1.3 단회 정맥투여 후 흡수(IPM1 제제)

- 랫드 수컷에 BBI-4000을 0.25, 0.5 및 1mg/kg으로 단회 정맥투여하였을 때 혈장 내 BBI-4000의 C0는 각각 345, 1096 및 2814ng/mL, AUC0-∞는 각각 38.7, 112 및 256ng·h/mL이며 모두 용량에 따라 증가함.
- 랫드 암컷에 BBI-4000을 0.5mg/kg으로 단회 정맥투여 시 혈장 내 BBI-4000의 C0는 1037ng/mL, AUC0-∞는 113ng·h/mL으로 수컷과 유사한 양상으로 나타남.
- BBI-4000에 대한 BBI-4010의 AUC0-∞비는 0.070~0.079임.

#### 5.4.1.4 반복 경피투여 후 흡수(IPM1 제제)

- 정상 피부 랫드에 BBI-4000겔(IPM1제제) 10%를 0.4mg/kg(BBI-4000으로 40mg/kg)으로 14일간 반복 경피투여 하여 혈장 내 노출을 평가한 결과,
  - 투여 1일째 혈장 내 BBI-4000의 Cmax는 10.8ng/mL, AUC0-24는 160ng·h/mL, 투여 14일째 Cmax는 75.1ng/mL, AUC0-24는 1132ng·h/mL, T1/2는 46.7시간임.
  - 투여 14일째의 Cmax 및 AUC0-24는 함께 약 7배 증가하였으며, 투여 14일째의 T1/2는 40 mg/kg으로 단회 경피 투여 시의 T1/2(7.3시간)과 비교하여 약 6배 연장됨.
  - BBI-4000에 대한 BBI-4010의 AUC0-∞비는 0.569임.

#### 5.4.1.5 미니피그 단회 경피투여(IPM2제제), 피하 및 정맥투여 후 흡수

- 미니피그에 BBI-4000 겔(IPM2제제) 15%를 0.4g/kg(BBI-4000으로서 60mg/kg)으로 경피투여, 0.25mg/kg 단회 정맥투여 또는 피하투여하여 혈장 내 노출을 평가한 결과,
  - 경피투여 시의 혈장 내 BBI-4000의 Cmax는 47.7ng/mL, Tmax는 8.50시간, T1/2는 15.5시간 그리고 AUC0-∞는 1093ng·h/mL, F는 1.7%.
  - 피하투여 시의 혈장 내 BBI-4000의 Cmax는 440ng/mL, Tmax는 0.0833시간, T1/2는 4.2시간 그리고 AUC0-∞는 331ng·h/mL, F는 125.2%으로 피하투여 시의 흡수는 양호하다고 판단됨.
  - 정맥투여 시의 혈장 내 BBI-4000의 C0는 2195ng/mL, T1/2는 9.0시간, AUC0-∞는 264ng·h/mL.
  - BBI-4000에 대한 BBI-4010의 AUC0-∞비는 경피 0.207, 피하 0.0758, 정맥 0.0232로 나타남.

### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

#### 5.4.2.1 랫드 단회 경피투여 후 조직 중 방사능 농도(IPM1제제)

- 수컷 랫드에 14C-BBI-4000 겔(IPM1제제) 10%를 0.4g/kg(BBI-4000으로 40mg/kg)으로 단회 경피투여 후 2, 8, 24, 72 및 168시간의 조직 중 방사능 농도를 측정한 결과,
  - 대장에서 투여 후 24시간에, 그 외 조직에서는 투여 후 8시간에 각 조직의 최고 농도를 나타냄.
  - 투여 후 2시간에 혈장 내 방사능 농도(14.9ng eq./mL)에 비해 방광, 간 및 신피질의 방사능 농도가 10.42~12.95배 높음.
  - 투여 후 8시간에서는 혈장 내 방사능 농도(84.7ng eq./mL)에 비해 방광 및 간의 방사능 농도가 각각 18.29 및 18.10배 높음.
  - 투여 후 168시간에는 모든 조직의 방사능 농도는 각 조직의 최고 농도의 2% 이하이거나 검출되지 않음.

- 투여 후 2, 8, 24, 72 및 168시간의 조직 중 분포율은 투여부위의 피부 이외에는 모든 시점에서 0.2% 이하였으나, 투여 부위의 피부에서는 각각 3.2%, 6.3%, 9.0%, 7.2% 및 4.5%.

#### 5.4.2.2 랫드 단회 피하투여 후 조직 중 방사능 농도

- 랫드에 14C-BBI-4000을 0.5mg/kg으로 단회 피하투여 후 조직 중 방사능 농도를 측정한 결과,
  - 대뇌, 하수체, 하르더샘, 갑상선, 턱밑선, 이하선, 부신, 췌장, 갈색지방, 골격근, 장간막 임파, 전립선, 정낭, 포피선, 위, 대장 및 방광의 방사능 농도는 투여 후 4시간에, 그 외의 조직은 투여 후 15분에 최고 농도가 나타남.
  - 투여 후 15분에 조직의 절반 정도가 혈장 내 방사능 농도와 유사한 정도로 또는 혈장보다 높은 방사능 농도를 나타낸 점에서 BBI-4000은 각 조직에 빠르게 분포된다는 것을 확인함.
  - 투여 후 72시간에는 분포율이 모든 조직에서 0.7% 이하, 투여 후 168시간에는 대다수의 조직 중에서 방사능이 검출되지 않았으며 분포율은 전 조직에서 0.2% 이하로, 체내에 잔존은 보이지 않음.
  - 또한 대뇌의 방사능 농도는 투여 후 4시간에는 혈장보다 높은 값을 나타내며 중추로의 이행이 나타났으나 투여 후 24시간에는 최고 농도의 12%가 되고, 투여후 72시간 이후의 방사능은 검출되지 않음.

#### 5.4.2.3 유색 랫드 단회 피하투여 후 조직 중 방사능 농도

- Long Evans 랫드에 14C-BBI-4000을 0.5mg/kg으로 단회 피하투여 후 조직 중 방사능 농도를 측정한 결과, 안구 내 방사능 농도는 투여 후 4시간에서 최고 농도를 나타내고, 투여 후 24, 72, 168 및 336시간에는 각각 최고 농도의 42%, 20%, 13% 및 11%로 감소함.
  - 안구 중 방사능 농도의 T1/2는, 비 유색 알비노 랫드에서 26.0시간인 것에 비해 유색 랫드에서는 302.3시간으로 나타남.
  - 14C-BBI-4000의 안구 조직 멜라닌 친화성이 관찰되었으나 안구내 방사능 농도는 시간 경과와 함께 감소되는 것으로 나타나 멜라닌과의 결합은 가역적인 것으로 판단됨.
  - 피부 중 방사능 농도의 T1/2는 유색 이외의 피부에서 19.2시간인 것에 비해 유색 피부에서는 26.7시간으로 나타남.

#### 5.4.2.4 랫드 반복 피하투여 후 조직 중 방사능 농도

- 랫드에 14C-BBI-4000을 0.5mg/kg으로 최대 14일간 반복 피하투여하여 1회, 7회, 10회 및 14회 투여 후 24시간의 조직 중 방사능 농도를 측정한 결과,
  - 1회, 7회, 10회 및 14회 투여 후 24시간에 얻은 조직 중 방사능 농도의 결과로부터 조직 중 방사능 농도는 대부분의 조직에서 10회 투여 시까지 항정상태에 도달하는 것이 확인됨.
  - 대부분의 조직에 있어서 14회 투여 후 24시간의 혈장 내 방사능 농도에 대한 조직 중 방사능 농도 비(T/P 비)는 단회투여 후 24시간의 T/P비와 유사한 정도임.

#### 5.4.2.5 혈장단백질결합

- 마우스, 랫드, 토끼, 미니피그 및 사람 혈장에 14C-BBI-4000 및 BBI-4010을 첨가하여 한외여과법에 따라 in vitro 혈장단백질결합률을 산출한 결과,
  - 각각 36.3~39.1%, 30.3~34.2%, 23.5~30.8%, 28.5~31.5% 및 34.8~37.8%으로 나타남.
  - BBI-4010의 혈장단백질결합율은 마우스, 랫드, 토끼, 미니피그 및 사람에서 각각 2.0~7.8%, 1.8~6.2%, 0.0~11.2%, 0.0~0.1% 및 2.3~3.7%으로 나타남.
  - 14C-BBI-4000 및 BBI-4010의 혈장단백질결합율은 20~2000ng/mL의 농도 범위에서 모든 동물 중에서 39.1% 이하로 낮으며 약물 농도에 따른 결합율에도 큰 변화는 보이지 않음.

#### 5.4.2.6 혈구로의 이행

- 14C-BBI-4000을 0.5mg/kg 단회 피하투여 시 및 정상적인 등부위 피부에 14C-BBI-4000 겔(IPM1제제) 10%를 0.4g/kg(BBI-4000으로서 40mg/kg)으로 단회 경피투여 시의 조직 분포시험에서 채취한 혈액과 5개월령의 미니피그에 14C-BBI-4000을 0.25mg/kg으로 단회 피하투여 시에 채취한 혈액으로 in vivo 혈구 이행을 산출한 결과,
  - 랫드에 피하투여 시의 혈구 이행률은 투여 후 15분, 4 및 24시간에 각각 8.5%, 30.8% 및 26.3%.
  - 랫드에 경피투여 시의 혈구 이행률은 투여 후 2, 8, 24 및 72시간에 각각 15.9%, 12.0%, 10.5% 및 32.5%.
  - 미니피그에 피하투여 시의 혈구 이행률은 투여 후 5분에서부터 4시간까지는 2.0~8.1%, 투여 후 8시간에서부터 투여 후 32시간까지는 12.8~20.9%로 나타남.
- 마우스, 랫드, 토끼, 미니피그 및 사람의 신선 혈액에 14C-BBI-4000을 첨가하여(20, 200 및 2000 ng/mL) in vitro 혈구 이행을 산출한 결과, 0.0~12.3%로 모든 종에서 낮으며, 14C-BBI-4000의 농도에 따른 이행률에 큰 변화는 보이지 않음.

#### 5.4.2.7 태반·태아로의 이행

- 임신 12일째 및 18일째의 랫드에 14C-BBI-4000을 0.5mg/kg으로 단회 피하투여하여 투여 후 1, 6, 24 및 48시간의 모체 동물 및 태아의 조직 중 방사능 농도를 측정된 결과,
  - 모든 조직에서 투여 후 1 또는 6시간에 최고값을 나타내며 투여 후 48시간까지 경시적으로 감소함.
  - 모체 동물에서 높은 방사능을 나타낸 조직은 간 및 신장임.
  - 태아(전신)의 방사능 농도는 모든 시점에서 모체 혈장 내 방사능 농도보다 낮았고 태아 1마리 당 방사능 분포율도 모든 시점에서 0.05% 미만으로 나타남.
  - 모든 시점에서 자궁, 난소, 유선, 태반 및 태막의 방사능 농도는 모체 혈장 내 방사능 농도와 유사한 정도이거나 2배 이상이었으나 경시적으로 방사능 농도는 감소함.
  - 임신 후의 기관 형성기 및 임신 후기에서의 BBI-4000 및 그 대사체의 태반 통과성은 낮다고 판단됨.

#### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

##### 5.4.3.1 in vivo 대사 (경피)

- 랫드 등부위 피부 10cm<sup>2</sup>(4.0×2.5cm)에 14C-BBI-4000 겔(IPM2제제) 5%를 0.4g/kg(BBI-4000로서 20mg/kg)으로 단회 경피투여(24시간 밀폐 도포) 후 BBI-4000 및 그 대사체 비율을 정량적으로 평가함.
  - 도포 후 2, 24, 48 및 72시간의 투여부위 피부 중 BBI-4000의 비율은 각각 97.87%, 94.95%, 91.99% 및 90.22%, BBI-4010의 비율은 각각 0.66%, 3.71%, 7.36% 및 9.78%로 나타남.
  - 투여부위 피부 중에는 대사체로서 BBI-4010만이 보이며, 그 비율은 투여 후 72시간에서도 10%미만임.
  - 따라서 랫드에게 경피투여된 BBI-4000은 약물 표적 부위인 투여부위 피부 중에서 주로 미변화체로서 존재하는 것이 확인됨.

##### 5.4.3.2 in vivo 대사 (피하)

- 랫드에 14C-BBI-4000을 5mg/kg으로 단회 피하투여 후 혈장에서 BBI-4000, BBI-4010 및 CPMA가 주로 검출되었으며 피크 비율이 10%를 넘은 것은 BBI-4010이 유일함.
  - 미니피그(0.25mg/kg 피하) 혈장에서는 피크의 비율이 10%를 넘는 대사체는 보이지 않음.
- 랫드 및 미니피그 소변에서 BBI-4000 및 BBI-4010이 주로 검출되었으며, 피크의 비율이 10%를 넘는 것은 BBI-4010이 유일함.
- 랫드 대변에서 BBI-4000 및 BBI-4010이 검출되었으며, 미니피그의 경우, BBI-4000은 검출되지 않았으며, BBI-4010은 겨우 검출됨.
- 랫드(0.5mg/kg 피하) 담즙에서 BBI-4010은 겨우 검출되었으며, BBI-4010은 검출되지 않음.

#### 5.4.3.3 사람 생체 내 대사

- 임상 약리시험(BBI-4000-03)에서 BBI-4000 겔(IPM1제제) 15%를 28일간 양 거드랑이에 반복 도포한 피험자(6명)의 혈장 및 뇨를 사용하여 대사체 탐색을 실시한 결과,
  - 사람 혈장 및 소변 중에서 가장 비율이 높은 대사체는 BBI-4010로 총 농도에 대한 BBI-4010의 비율은 사람 혈장 및 뇨가 각각 20.01% 및 31.79%로 나타남.
  - 사람한테서 검출된 대사체는 가수분해(탈에틸화)에 의한 BBI-4010의 생성, 가수분해에 의한 CPMA의 생성, CYP 등에 의한 수산화, 수산화체의 탈수에 의한 불포화체 및 글리신 포함의 5종류의 반응 조합으로 생성된다고 추정됨.

#### 5.4.3.4 CYP isoform 동정

- CYP 효소와 14C-BBI-4000(12.5μmol/L)을 60분간 37℃에서 반응시킨 결과, CYP2D6 및 CYP3A4에 의해 대사되어 4종의 대사체(S-122294, S-122295, S-122296 및 S-122297)가 생성됨을 확인함.
  - BBI-4010의 비율은 NADPH생성계 첨가 및 비첨가 시료에서 7.3~9.1% 및 11.8~13.0%로 양자가 유사한 정도이며 가수분해 대사체인 BBI-4010은 NADPH 비의존적으로 생성되는 대사체임.
  - 각 CYP isoform의 억제제를 이용하여 BBI-4000의 대사 저해율을 평가한 결과 상기 결과와 유사하게 CYP2D6 및 CYP3A4이 대사의 주요 효소인 것으로 확인됨.
  - CYP2B6의 선택적인 저해제로서 사용한 Sertraline은 고농도(IC50: 1.8~16μmol/L)에서 사람 간 마이크로솜 중의 CYP2D6 및 CYP3A의 전형적 기질의 대사도 저해하는 것이 보고되었다는 점에서 Sertraline에서 확인된 대사저해는 사람 CYP 발현계 효소에서 BBI-4000의 대사가 확인된 CYP2D6 및 CYP3A에 대한 저해작용에 의한 것이며 CYP2B6의 BBI-4000 대사에 대한 관여는 거의 없다고 판단됨.

#### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 랫드 등부위 피부 10cm<sup>2</sup>(4.0×2.5cm)에 14C-BBI-4000 겔(IPM1제제) 10%를 0.4g/kg(BBI-4000로서 40mg/kg)으로 단회 경피투여 후 168시간째까지 소변, 대변 및 호기 중 배설을 평가한 결과,
  - 투여 후 24시간에서 도포 부위를 깨끗이 닦고 잔존 제제를 회수하였을 때의 도포부위 제제 중 잔존률은 투여 방사능량의 90.2%으로 나타남.
  - 또한 투여 후 168시간에서의 도포부위 피부 및 도포부위 피부를 제외한 사체 중 잔존률은 각각 투여 방사능량의 5.2% 및 0.05% 미만으로 나타남.
  - 경피 투여 후의 14C-BBI-4000 유래 방사능의 대부분은 도포한 피부 위에 남는 것이 확인됨.
- 랫드 14C-BBI-4000 0.5mg/kg 단회 피하투여 시 투여 후 48시간까지 소변 중에 투여 방사능량의 52.6%, 대변 중에 43.1% 및 호기 중에 0.1%가 배설되고 뇨, 변 및 호기 중 총 배설률은 95.8%임.
  - 투여 후 168시간까지의 소변 중에 투여 방사능량의 54.0%, 대변 중에 45.0%, 호기 중에 0.1%가 배설되고 소변, 대변 및 호기 중 총 배설률은 99.1%으로 나타남.
  - 또한 투여 후 168시간에서의 사체 중 잔존률은 투여 방사능량의 0.6%임.
- 미니피그에 14C-BBI-4000 0.25mg/kg 단회 피하투여 시 투여 후 72시간까지의 소변 중에 투여 방사능량의 51.4%, 대변 중에 42.0%가 배설되며 소변 및 대변 중 총 배설률은 93.4%임.
  - 투여 후 168시간까지의 소변 중에 투여 방사능량의 52.8%, 대변 중에 43.3%가 배설되며 소변 및 대변 중 총 배설률은 96.1%임.
- 담관삽관 랫드에 14C-BBI-4000 0.5mg/kg 단회 피하투여 후 담즙, 소변 및 대변 중으로의 배설률을 평가한 결과, 투여 후 8시간까지 담즙에 투여 방사능의 32%, 48시간까지 36.7%가 배설됨.
  - 투여 후 48시간까지의 소변 및 대변 중 배설률은 47.9% 및 8.2%으로 나타남.
- 담즙 중 배설물의 재흡수율을 조사하기 위하여 상기 담관삽관 랫드에서 채집한 담즙의 일부를 다른 담관을 삽

입한 랫드의 십이지장 내에 투여한 결과, 투여 후 48시간까지의 담즙 중에 투여 방사능의 3.8%, 소변 중에 10.1%가 배설되는 것을 확인함으로써 담즙 중에 배설된 방사능의 13.9%는 소화관에서 재흡수되어 장간순환하는 것을 시사함.

- 분만 후 10일의 포육 중인 랫드에 14C-BBI-4000 0.5mg/kg 단회 피하투여 후 유즙 및 혈장 내 방사능 농도를 평가한 결과, 유즙 중 방사능 농도의 Cmax는 35.6ng eq./mL이며 혈장 내 방사능 농도의 Cmax(73.5ng eq./mL)의 약 1/2 검출됨.
  - 유즙 중 방사능 농도의 AUC0-last는 혈장 내 방사능 농도의 AUC0-last의 2.6배임.
  - 또한 유즙 중 방사능 농도의 T1/2는 25.7시간으로 혈장 내 방사능 농도(18.4시간)와 유사함.
  - 피하 투여 후의 14C-BBI-4000 유래 방사능은 유즙 중으로 이행하는 것이 확인됨.

#### 5.4.5. 약동학적 약물상호작용

##### 5.4.5.1 사람CYP효소 활성화에 대한 in vitro저해작용(직접 저해 및 시간 의존적 저해)

- 사람 간 마이크로솜을 이용한 CYP 억제시험에서 BBI-4000은 4000은CYP2D6(Quinidine) 및 CYP3A(Midazolam)를 저해하였으며 Ki 값은 각각 19.6 및 47.2μmol/L임.
  - 그 외 CYP isoform에 대하여 100μmol/L까지 저해하지 않음.
  - BBI-4010은 모든 CYP isoform에 대하여 100μmol/L까지 저해하지 않음.
- BBI-4000은 CYP3A(testosterone 및 midazolam)를 시간 의존적으로 저해하는 것이 확인됨.
  - BBI-4010은 모든 CYP isoform에 대하여 100μmol/L까지 시간 의존적으로 저해하지 않음.

##### 5.4.5.2 BBI-4000의 사람에서의 in vitro CYP저해에 기초한 in vivo 대사효소 저해의 추정

- CYP2D6에 대한 가역적 저해에 의한 BBI-4000의 cut off Cmax값(Basic model)은 235ng/mL라 추정하였으며, CYP3A에 대한 가역적 저해 및 시간 의존적 저해에 의한 BBI-4000의 cut off Cmax값(Mechanistic static model)은 90.6(Testosterone) 및 117ng/mL(Midazolam)라 추정함.

##### 5.4.5.3 BBI-4000 및 BBI-4010의 동결 사람 간세포를 사용한 in vitro약물 대사효소 유도시험

- 사람 간세포에 BBI-4000(0.1~100μmol/L) 또는 BBI-4010(0.1~100μmol/L)을 처리하여 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 mRNA 발현량을 측정하여 사람 약물 대사효소에 대한 BBI-4000 및 BBI-4010의 유도 작용을 평가한 결과, BBI-4000의 경우 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 mRNA레벨의 비는 3로트 모두에 있어서 어느 농도에서도 2배 이하로 나타남.
  - BBI-4010을 100μmol/L로 처리한 1로트에서 CYP2B6 및 CYP3A4의 mRNA 유도 배율이 각각 용매 컨트롤의 2.75배 및 2.24배였지만 BBI-4010농도 의존적인 증가는 보이지 않음.
  - 다른 2로트의 동결 사람 간세포의 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4의 mRNA유도 배율은 모두 2배 이하로 나타남.
  - 이상의 결과로, BBI-4000 및 BBI-4010은 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4에 대한 유도능이 없다고 판단됨.

##### 5.4.5.4 사람 수송체에 대한 BBI-4000 및 BBI-4010의 in vitro저해작용

- 각종 사람 수송체(MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K 및 BSEP)에 의한 전형적 기질의 수송에 대한 BBI-4000(1~100μmol/L) 및 BBI-4010(1~100μmol/L)의 저해작용에 대하여 각종 사람 수송체를 발현시키는 세포 또는 소포를 사용하여 평가한 결과, OCT1, OCT2 및 MATE1에 대하여 BBI-4000은 저해작용을 나타내고 각각의 IC50은 2.56, 4.36 및 26.4μmol/L로 나타남.
  - 그 외의 사람 수송체(MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K 및 BSEP)에서는 BBI-4000은 100μmol/L까지 저해작용을 보이지 않음.
  - BBI-4010은 평가한 모든 사람 수송체에서 100μmol/L까지 저해작용을 보이지 않음.

#### 5.4.5.5 사람 수송체에서의 BBI-4000의 기질 인식성

- 각종 사람 수송체(MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K 및 BSEP)에서의 14C-BBI-4000의 세포간 수송 활성, 시간 및 농도 의존적 흡수를 측정하여 기질 인식성에 대하여 평가한 결과, BBI-4000은 OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-K의 기질이라 판단됨.

#### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 다한증은 땀분비를 조절하는 자율교감신경계에서 아세틸콜린의 과도한 분비에 의한 것으로 항콜린성 약물을 사용할 경우 아세틸콜린 분비가 억제되어 그 효과를 나타냄.
- BBI-4000은 무스카린 수용체에 수 nM 수준의 결합 친화성을 나타내었으며, 주요 대사체 BBI-4010은 기니픽 적출 회장 수축 억제 평가에서 BBI-4000에 비해 활성이 1000배 차이가 있는 비활성 대사체로 판단됨.
- 효력시험에서 필로카르핀에 의해 유도된 땀분비 랫드 모델에서 BBI-4000은 유의한 수분 증산량 감소를 나타내었으며, 항콜린 작용제의 효과인 산동 효과도 토끼를 이용하여 확인함.
- 개를 대상으로 BBI-4000을 정맥투여한 심혈관계 평가 시험에서 심박수 증가, 확장기 혈압 상승, QT간격 단축 등이 관찰되었으나, 미니피그를 대상으로 한 28일 경피투여시험 최대 66mg/kg(Cmax 1~2ng/mL)에서 시험물질 관련된 심박수 및 심전도 항목에 대한 영향은 확인되지 않음.
- 정상피부에 경피투여 시 생체이용률은 1.6~2.1%이며, 손상피부에 경피투여 시 43.2%로 증가하므로 상처난 피부에 투여하는 것은 항콜린작용에 의한 부작용을 나타낼 수 있으므로 '적용상의 주의사항에 '손상된 피부에 적용하지 말 것'을 추가하는 것이 적절한 것으로 판단됨.

### 6. 임상시험성적에 관한 자료

#### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험은 GCP에 따라 수행되었음
- \* 자료제출증명서(일본) 제출

#### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 11건, 1상 7건, 2상 2건, 3상 2건

#### 6.3. 생물약제학시험

| 단계                                                             | 시험(번호)      | 시험목적                          | 디자인                  | 대상 환자                                               | 투여용량 및 방법                                                                                                                             | 투여기간 | 평가항목                                                                                                          | 결과                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [BBI-4000-05 시험] 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000의 14일간 반복 도포 시험 |             |                               |                      |                                                     |                                                                                                                                       |      |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                         |
| 1상                                                             | BBI-4000-05 | IMP1 제제와 IMP2 제제의 혈중 약물 동태 비교 | 무작위 배정, 이중 눈가림, 단일기관 | 원발성 거드랑이 다한증 환자, 24명 (군당 12명)<br><br>20세 이상 ~65세 미만 | 투여 방법 : 양쪽 거드랑이에 1일 1회, 1일 1회 펄스분석을 취침전에 도포<br><br>시험약 : -IMP1 제제 (BBI-4000 ge1 15%)<br>-IMP2 제제 (BBI-4000 ge1 15%)<br><br>· Content: | 14일  | <약동학><br>-혈장 중 BBI-4000과 대사체인 BBI-4010의 농도<br>채혈 : Day 14<br>0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24h<br><안전성><br>이상반응, | -총 24명 등록: 23명 완료<br>·IMP1 제제군 11명 완료: 1명은 개인사정으로 내원 불가능하여 도포 14일째 이전(투여 기간 13일간)에 중지<br>·IMP2 제제군 12명 완료<br><약동학><br>-IMP1 제제군에 비해 IMP2 제제군에서 Cmax 및 AUC0-24가 더 높았음<br><안전성><br>-IMP1 군: 8.3%(1명), 두통 1건<br>-IMP2 군: 16.7%(2명), 산동, 시야 |

| 단계 | 시험<br>(번호) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법                                                               | 투여<br>기간 | 평가항목                                       | 결과                                                                 |
|----|------------|------|-----|-------|-------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|    |            |      |     |       | 1병(45mL) 당<br>BBI-4000 5.8g<br>→ 1회 펌핑량 :<br>0.67mL, 주성분 약<br>86.5mg 함유 |          | 국소 내약성,<br>활력징후,<br>12-lead ECG,<br>실험실 검사 | 호림, 투여부위 피부발진 각 1건<br>(ADR)<br>-활력징후, 국소내약성, 심전도와<br>관련된 이상반응은 없었음 |

#### 6.4. 임상약리시험

- BBI-4000 gel 의 약물동태의 검토에 앞서, BBI-4000 gel(DB20 제제)의 피부자극성 및 안전성 검토를 목적으로 건강한 일본인 성인을 대상으로 임상약리시험(BBI-4000-01)을 실시하였다.
- BBI-4000-01 시험 종료후 DB20 에서 IPM1 으로 제제를 변경하였다. 일본 제 I 상 시험(BBI-4000-03)에서는 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000 gel(IPM1 제제)을 반복 도포했을 때의 약물동태를 검토하였다.
- BBI-4000-03 시험 종료 후에 제제 처방을 변경하였으므로, BBI-4000-03 시험에서 사용한 IPM1 제제와 그 이후의 시험(BBI-4000-04, BBI-4000-06, BBI-4000-07 및 BBI-4000-08)에서 사용하는 IPM2 제제의 혈중 동태를 비교하기 위하여 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 일본 제 I 상 시험 (BBI-4000-05)을 실시하였다. 또한 IPM2 제제의 정상상태 도달 시기 및 축적성을 검토하기 위해 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로한 일본 제 I 상 시험(BBI-4000-08)을 실시하였다.
- 해외에서는 소아의 약물동태를 검토하기 위해 원발성 거드랑이 다한증 소아 환자를 대상으로 한 해외 제 I 상 시험(BBI-4000-CL-105)을 실시하였다.
- 또한 약물 상호작용을 검토하기 위해 건강한 성인을 대상으로 한 해외 제 I 상 시험(BBI-4000-CL-104)을 실시하였다. 그리고 심혈관계 안전성을 검토하기 위해 건강 성인을 대상으로 한 해외 제 I 상 시험(BBI-4000-CL-106)을 실시하였으며, 모든 시험에 IPM1 제제를 사용하였다.

| 단계                                                              | 시험<br>(번호)  | 시험목적                                                          | 디자인                               | 대상 환자                        | 투여용량 및 방법                                                                                                                                                                                    | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                        | 결과                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [BBI-4000-01 시험] 건강한 성인 남성을 대상으로 한 BBI-4000의 피부자극성 검토 시험        |             |                                                               |                                   |                              |                                                                                                                                                                                              |          |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                  |
| 1상                                                              | BBI-4000-01 | 건강한 성인 남성을 대상으로 BBI-4000 겔의 단회 부착 패치 테스트에 의한 피부 자극성 및 안전성을 평가 | 패치 테스트, 무작위, 위약, 음성대조, 양성대조, 단일기관 | 건강한 성인 남성 28명<br>·20~65세     | 투여방법 :<br>등 부위 피부(척추부위)에 시험약 0.05mL를 떨어뜨린 패치 테스트 유닛을 단회 부착<br><br>시험약 :<br>DB20제제 (BBI-4000 gel)<br>-5%, 10%, 15%<br><br>대조약 :<br>-0% gel(위약)<br>-0.5%SLS(양성대조)<br>-정제수(음성대조)<br>-패치 테스트 유닛만 | 단회, 48시간 | <평가변수><br>1) 시험약에 의한 피부자극<br>2) 테이프에 의한 피부자극<br>3) 활력징후<br>4) 실험실 검사<br>5) 12-lead ECG<br>6) 이상반응<br><br>-부착 후 48, 72시간 평가<br>-적용 후 Day 10에 | -총 28명 등록 : 28명 완료<br><br><피부 자극성><br>BBI-4000 gel은 임상적으로 유의한 피부 자극성이 없는 것으로 확인됨<br><br><안전성><br>임상적으로 유의한 실험실 검사치, 활력징후, 심전도를 포함한 이상반응이 관찰되지 않음 |
| [BBI-4000-03 시험] 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000을 반복 도포하는 임상약리시험 |             |                                                               |                                   |                              |                                                                                                                                                                                              |          |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                  |
| 1상                                                              | BBI-4000-03 | 원발성 거드랑이 다한증 환자에게 BBI-4000                                    | 무작위, 이중 눈가림, 위약대조, 평행설계,          | 원발성 거드랑이 다한증 환자, 24명 (군당 6명) | 투여 방법 :<br>양쪽 거드랑이에 1일 1회, 1일 1회 펌핑분씩을 취침전에 도포                                                                                                                                               | 28일      | <약동학><br>-BBI-4000 및 대사체인 BBI-4010의 농도 (혈장                                                                                                  | <약동학><br>- BBI-4000 gel은 도포 후 용량이 증가할수록 Cmax와 AUC0-24가 높아지는 경향을 보임<br>- 도포 후 약 2주차부터 항정상태                                                        |

| 단계                                                                                                                         | 시험<br>(번호)      | 시험목적                                                                                                           | 디자인           | 대상 환자                                                | 투여용량 및 방법                                                                                                                                                                                                                                              | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                                                                                                | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|----------|---------------|---------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
|                                                                                                                            |                 | gel을 반복 도포 시 약동학, 국소 내성, 안전성을 평가                                                                               | 단일기관          | ·21~61세                                              | 시험약 :<br>IMP1 제제 (BBI 4000 gel)<br>- 0%<br>- 5%<br>- 10%<br>- 15%<br><br>도포량 : 1회 펴핑분 (0.67m)<br>-15% gel의 경우 약 86.5mg 주성분 함유하여,<br>양쪽 겨드랑이 주성분 도포량 : 약 173mg임                                                                                         |          | 및 소변)<br>-혈장 및 소변에서 대사체의 분석<br><br><안전성><br>이상반응, 활력 징후, 12-lead ECG, 실험실 검사<br><br><탐색적 유효성>                                                                                                                       | 에 도달하는 것으로 보임<br>- 도포 후 소변 중 배설율은 모든 군에서 0.5% 이하였음<br>-혈장 및 소변에서 BBI-4000의 주요 대사체는 BBI-4010임<br><안전성><br>- AE 발현율 : 5%군 및 10%군 16.7%(1/6명), 15%군 : 50.0%(3/6명)<br>- 적용부위 이상사례로 적용부위 홍반 적용부위소양증, 피부낭종이 보고됨<br>- 항콜린효과에 의한 이상사례로 갈증, 시야흐림, 빈맥이 보고됨                                              |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
| [BBI-4000-08 시험] 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000의 혈중 약동학시험                                                                  |                 |                                                                                                                |               |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
| 1상                                                                                                                         | BBI-4000-08     | 원발성 겨드랑이 다한증 환자 10명에게 BBI-4000 gel 5%를 1일 1회 오전 중에 반복 투여 시 혈중 BBI-4000 농도, AUC0-24 변화의 정상 상태를 확인하여 약물의 축적성을 평가 | 공개, 단일군, 단일기관 | 원발성 겨드랑이 다한증 환자, 25명<br><br>·20~59세                  | 투여 방법:<br>양쪽 겨드랑이에 1일 1회, 오전 중에, 1일 1회 펴핑분씩을 8~10주간 도포<br><br>시험약:<br>IMP2 제제<br>-BBI-4000 gel 5%<br><br>*content:<br>1 bottle (49 mL) contains 2.0g of BBI-4000 (5% in concentration)<br>→ 1회 펴핑량 : 0.67mL, 주성분 약 27mg 함유<br>→ 양쪽 겨드랑이 주성분 도포량: 54mg임 | 6주 ~ 12주 | <약동학><br>BBI-4000과 대사체인 BBI-4010의 혈장 농도 및 PK 파라미터<br><br><안전성><br>-이상사례<br>-졸음, 어지러움, 눈 조절 장애의 유무 (항콜린 효과로 인한 이상사례)<br>-국소 내성(적용 부위 이상사례)<br>-활력징후<br>-12-lead ECG<br>-실험실 검사<br><br><탐색적 유효성><br>-HDSS<br>-HDSM-Ax | <약동학><br>-BBI-4000 및 BBI-4010의 Cmax 및 AUC는 대상자 간 편차 크기는 하나, 도포 2주차에 최대값을 나타내고, 이후 지속적인 증가가 나타나지 않음.<br>-BBI-4000 gel 5%를 겨드랑이에 반복적으로 도포했을 때, 도포 2주차에는 정상상태에 도달하며, 축적성은 없다고 판단함<br><br><안전성><br>- TEAE : 20%(5명, 8건)<br>- 적용부위 TEAE : 적용부위 소양증 8%(2명, 2건)<br>- 항콜린 효과로 인한 TEAE : 졸림 4%(1명, 1건) |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
| [BBI-4000-CL-105 시험] 겨드랑이 다한증을 가진 9세 이상 17세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 BBI-4000 gel 15%를 국소에 도포했을 때의 약동학, 안전성 및 내성을 평가하는 다기관, 공개시험 |                 |                                                                                                                |               |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
| 1상                                                                                                                         | BBI-4000-CL-105 | 겨드랑이 다한증이 있는 9세 이상 17세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 BBI-4000 gel 15%                                                     | 공개, 단일군, 다기관  | 소아(9세 이상, 17세 미만), 원발성 겨드랑이 다한증 환자 25명<br><br>·9~16세 | 투여 방법 :<br>양쪽 겨드랑이에 1일 1회, 아침에, 1회 펴핑분(약 0.67mL)씩을 도포<br><br>시험약 :<br>·IMP1 제제<br>-BBI-4000gel 15%                                                                                                                                                     | 7일       | <약동학><br>-초회 국소 도포 후의 BBI-4000 및 BBI-4010의 PK 파라미터 (Day 1)<br>-초회 또는 최종 국소 도포 후 24                                                                                                                                  | 25명 등록 : 25명 완료<br><약동학> <table><tr><td></td><td>BBI-4000</td><td>BBI-4010</td></tr><tr><td>AUC (ng·h/mL)</td><td>14.61 ± 34.96</td><td>4.94 ± 15.03</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>1.30 ± 3.16</td><td>0.33 ± 0.94</td></tr></table><br><안전성><br>- AE: 12%(3/25명, 4건), 인플루엔           |  | BBI-4000 | BBI-4010 | AUC (ng·h/mL) | 14.61 ± 34.96 | 4.94 ± 15.03 | Cmax (ng/mL) | 1.30 ± 3.16 | 0.33 ± 0.94 |
|                                                                                                                            | BBI-4000        | BBI-4010                                                                                                       |               |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
| AUC (ng·h/mL)                                                                                                              | 14.61 ± 34.96   | 4.94 ± 15.03                                                                                                   |               |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |          |          |               |               |              |              |             |             |
| Cmax (ng/mL)                                                                                                               | 1.30 ± 3.16     | 0.33 ± 0.94                                                                                                    |               |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |          |          |               |               |              |              |             |             |

| 단계                                                                                                                                                                                               | 시험<br>(번호)      | 시험목적                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 디자인                | 대상 환자                                                     | 투여용량 및 방법                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                                                                           | 결과                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                  |                 | 를 국소에<br>도포했을<br>때의 약동<br>학, 안전<br>성 및 내<br>약성을 평<br>가                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          | 시간동안의<br>혈장중 최저<br>농도(Day 2,<br>Day8)<br><br><안전성><br>-이상사례<br>-국소 내성(적<br>용부위 작열<br>감, 가려움<br>등)<br>-활력징후<br>-12-lead ECG<br>-실험실 검사<br>등                                                     | 자, 눈 건조, 시야 흐림, 배뇨 주<br>저 각 1건<br>적용 부위 이상사례: 경증~중등<br>증의 작열감, 경증의 홍반이 관<br>찰됨                                                                                                                                                               |
| [BBI-4000-CL-104 시험] 건강한 성인을 대상으로 BBI-4000 gel 15%를 1회 국소 도포한 후 파록세틴염산염, 시메티딘 및 이트라코나졸 병용 경구투여가 약동학에 미치는 영향을 확인하기 위한 공개, 평행시험                                                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1상                                                                                                                                                                                               | BBI-4000-CL-104 | 건강한 성<br>인을 대<br>상으로 소<br>피로니<br>움 브롬<br>화물 겔<br>15%를<br>단회 국<br>소 도포<br>한 후 파<br>록세틴<br>염산염,<br>시메티<br>딘, 이트<br>라코나<br>졸 병용<br>경구투<br>여 시 소<br>피로니<br>움의 PK<br>평가<br><br>·파록세<br>틴 염산<br>염: CYP<br>2D6 억<br>제제<br><br>·시메티<br>딘 : OCT<br>2/MAT<br>E1/MAT<br>E2-K 억<br>제제<br><br>·이트라<br>코나졸:<br>CYP3A4<br>억제제 | 공개,<br>2 파트,<br>5기 | 건강한<br>성인,<br>파트 1:<br>24명<br>파트 2:<br>24명<br><br>·21~63세 | 투여 방법 :<br>(파트 1)<br>A기: 시험약 1일간<br>도포<br>B기: 파록세틴염산염<br>20mg을 12일간 투여<br>중, 11일째 시험약과<br>병용<br><br>(파트 2)<br>C기: 시험약 1일간<br>도포<br>D기: 시메티딘<br>800mg을 6일간 투여<br>중, 5일째 시험약과<br>병용<br>E기: 이트라코나졸<br>200mg을 7일간 투여<br>중 6일째 시험약과<br>병용<br><br>시험약 :<br>·IMP1 제제<br>-BBI-4000 gel 15%,<br>양쪽 겨드랑이에 1일<br>1회, 1회 펌핑량<br>(0.67mL, 주성분<br>86.5mg)씩 도포 | 단회       | <약동학><br>혈장 중<br>BBI-4000 및<br>대사체인<br>BBI-4010의<br>농도<br>(C <sub>max</sub> ,<br>AUC <sub>0-t</sub> 등)<br><br><안전성><br>이상사례, 실험<br>실 검사, 신<br>체검사, 활<br>력 징후, 12-<br>lead ECG,<br>적용 부위 평<br>가 | <약동학><br>-파록세틴과 병용투여 시<br>전신노출이 약 2배 증가<br>했으나, 노출의 절대 수<br>준이 낮고 항콜린 효과<br>에 기인한 안전성 우려<br>도 증가하지 않았음<br>-시메티딘 및 이트라코<br>나졸과 병용 시 C <sub>max</sub> 및<br>AUC는 감소하였음<br><br><안전성><br>-파록세틴, 시메티딘,<br>이트라코나졸과 병용<br>시 임상적으로 유의한<br>안전성 우려는 없었음 |
| [BBI-4000-CL-106 시험] 건강한 성인 지원자를 대상으로 하여 겨드랑이 다한증의 임상 권장용량으로 예정하고 있는 BBI-4000 gel 15%의 6배 용량을 1회 겨드랑이, 상완 바깥쪽, 대퇴부 안쪽 및 복부에 도포했을 때의 QT/QTc 간격에 미치는 영향을 평가하기 위한 4기 교차, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성 대조시험 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1상                                                                                                                                                                                               | BBI-4000        | 임상권장<br>용량* 6배                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 무작위,<br>이중         | 건강한<br>성인,<br>60명                                         | 투여량 및 투여<br>방법 :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 단회       | <심장 역학><br>·주요 평가항                                                                                                                                                                             | 총 60명 등록: 58명 완료<br>-1명: 3기(T군)의 -1일차에 개인적                                                                                                                                                                                                   |

| 단<br>계 | 시험<br>(번호) | 시험목적                                                                                         | 디자인                                       | 대상 환자   | 투여용량 및 방법                                                                                                                                                                                                                                                            | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | -CL-104    | 용량의 소<br>프 피로 니<br>움 브롬화<br>물 겔<br>15%를<br>단회 도포<br>했을 때<br>QT/QTc<br>간격에 미<br>치는 영향<br>을 평가 | 눈가림,<br>위약 및<br>활성 대조,<br>4기 교차,<br>단일 기관 | ·19~55세 | -ST군 : 시험약 1회<br>펌핑량을 12회 도포<br>(약 1038mg)<br>-P군 : 위약 1회 펌핑<br>량을 12회 도포<br>-T군 : 시험약 1회<br>펌핑량을 2회 및 위약<br>1회 펌핑량을 10회<br>도포(약 173mg)<br>-M군 : 목시플록사신<br>400mg을 1회 경구 투<br>여<br><br>BBI-4000 gel<br>(IPM1 제제)<br>-시험약 : 15%<br>-위약 : 0%<br>-활성 대조: 목시플록<br>사신400mg |          | 목<br>- $\Delta\Delta QTcF$<br>·이차 평가항<br>목<br>- $\Delta HR$ , $\Delta$<br>$QTcF$ , $\Delta PR$<br>및 $\Delta QRS$<br>- $\Delta\Delta HR$ , $\Delta\Delta$<br>PR 및<br>$\Delta\Delta QRS$ 등<br><br><약동학><br>-BBI-4000 및<br>BBI-4010의<br>PK<br>파라미터<br><br><안전성><br>이상사례, 국<br>소 내성, 임<br>상실험실 검<br>사, 활력징후,<br>12-lead ECG | 인 이유로 중지<br>-1명: 4기(M군)의 1일차 투여 전<br>이상사례(심전도 QT 연장)로 중<br>지<br><br><심장 역학><br>-임상권장용량의 6배 용량까지 도<br>포 시 QTc 간격에 유의한 영향을<br>미치지 않음<br><안전성><br>-시험약 도포 부위 이상사례(홍반,<br>동통, 피부 탈락 및 소양감)가 거<br>의 모든 대상자 [56/60 명(93%)<br>에게 발생했고 약물이상반응으로<br>판단됨<br>-항콜린작용에 의한 이상사례인 시<br>야흐림, 입건조가 BBI-4000 gel<br>15%를 도포한 ST군 및 T군에서<br>발생함 |

#### 6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 일본 제 I 상 시험(BBI-4000-03)에서는 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000 gel(IPM1 제제)을 반복 도포했을 때의 약물동태를 검토하였다.
- 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000 gel 0%, 5%, 10% 또는 15%(IPM1 제제)를 1 일 1 회 취침전  
에 28 일간 양쪽 겨드랑이에 1 회 펌핑분씩 도포했을 때의 약물동태를 검토하였다. 시험약을 도포한 24 명(0%군  
6 명, 5%군 6 명, 10%군 6 명, 15%군 6 명) 중에서 5%군 1 명이 이상사례(시야 흐림)로 인하여 투여 29 일 이전  
(투여 기간은 25 일간)에 중지했다. 시험약 사용량의 평균값은 15%군에서 99.5%, 기타 투여군에서 100%였다.
- 베이스라인의 혈장중 BBI-4000 농도 Tmax 평균값은 모든 투여군에서 약 1 시간이었으며, Cmax 의 평균값은 5%  
군, 10%군 및 15%군의 순으로 각각 0.499 ng/mL, 1.39 ng/mL 및 3.99 ng/mL 이었다. AUC0-24 의 평균값은 동  
일한 순으로 각각 2.17 ng·h/mL, 3.81 ng·h/mL 및 23.2 ng·h/mL 이었으며, 용량이 큰 군일수록 Cmax 는 높고  
AUC0-24 는 컸다(표 2.7.2-18). 도포 15 일째 및 도포 29 일째에는 혈장중 BBI-4000 농도의 Tmax 평균값은 약  
1~4 시간이었으며, 용량이 큰 군일수록 Cmax 는 높고 AUC0-24 는 큰 경향이 확인되었다. 도포 29 일째 15%군  
BBI-4000 및 BBI-4010 의 Cmax 평균값은 각각 11.0 ng/mL 및 4.30 ng/mL 이었고, AUC0-24 평균값은 각각 61.0  
ng·h/mL 및 40.2 ng·h/mL, Tmax 평균값은 각각 3.33 시간 및 4.33 시간이었다. BBI-4000 및 BBI-4010 의 뇨중  
배설율은 모든 도포군 및 도포일에 0.5% 이하였다. 다만 이 시험에서 산출한 뇨중 배설율은 BBI-4000 이 모두 체  
내에 흡수되었다고 가정했을 때의 배설율이기 때문에 흡수된 BBI-4000 에 대한 뇨중 배설율은 불분명하다.
- 혈장중 및 뇨중 대사물을 검색한 결과 혈장중 및 뇨중 대사물은 모두 BBI-4010 이었으며, 그 비율은 혈장 및 소  
변에서 각각 20.01% 및 31.79%였다. 기타 대사물의 비율은 모두 10% 미만이었다.
- 일본 제 I 상 시험(BBI-4000-08)에서는 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000 gel 5%(IPM2 제제)를  
1 일 1 회 오전 중에 양쪽 겨드랑이에 1 회 펌핑분씩 도포했을 때의 혈장중 BBI-4000 농도 및 AUC0-24 변화의  
정상상태를 확인하는 것으로 축적성을 검토하였다.
- 정상상태의 도달이 예상되는 투여 2 주차 이후의 AUC0-24 평균값이 최저 3 점에서 지속적인 증가가 나타나지

않는다는 것을 확인하기 위하여, 도포 기간은 6 주 이상, 최대 12 주 도포로 설정하였다. 시험 의뢰자는 도포 6 주차까지의 혈장중 BBI-4000 의 AUC0-24 등의 결과로부터 BBI-4000 의 체내 축적성은 없다고 판단하였고, 그 시점에서 시험을 조기 중지하였다. 시험약을 도포한 대상 25 명 모두 시험 스케줄을 완료하였다.

- BBI-4000 의 Cmax 평균값±표준편차는 베이스라인, 도포 2 주차, 도포 4 주차 및 도포 6 주차의 순으로 각각  $0.0542 \pm 0.104$  ng/mL,  $0.173 \pm 0.269$  ng/mL,  $0.140 \pm 0.297$  ng/mL 및  $0.0978 \pm 0.166$  ng/mL 이었으며, AUC0-24 평균값±표준편차는 동일한 순으로 각각  $0.254 \pm 0.488$  ng·h/mL,  $2.21 \pm 3.74$  ng·h/mL,  $1.59 \pm 3.95$  ng·h/mL 및  $0.867 \pm 1.83$  ng·h/mL 였다(표 2.7.2-22). 대상자 간의 변동이 크기는 하지만, 각 평균값은 도포 2 주차에 최대값을 나타내고 그 이후에 지속적인 증가가 나타나지 않았으므로 도포 2 주차에는 정상상태에 도달한 것으로 판단하였다. 또한 대사물 BBI-4010 도 BBI-4000 과 동일한 결과를 나타내었다.

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 소아에서의 약물동태(BBI-4000-CL-105)
  - 9세 이상 17세 미만의 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 BBI-4000 gel 15%(IPM1 제제)를 1일 1회 아침에 7일간 양쪽 거드랑이에 1회 펄핑분씩 도포했을 때의 약물동태를 평가하였다. 이 시험에서는 대상자마다 사용한 시험약의 양과 신장/체중의 편차가 크게 나타났다. 시험약을 도포한 25명 중 BBI-4000 및 BBI-4010이 혈장에서 검출된 대상자는 각각 11명 및 5명이었다. 국소 도포에 의한 전신흡수는 미량이었으며, 축적성은 관찰되지 않았다. 처음 투여 후 24시간 내에 BBI-4000 및 BBI-4010의 약물동태 파라미터의 평균값은 각각 AUC0-t가  $14.609$  ng·h/mL, 및  $4.938$  ng·h/mL였으며, Cmax가  $1.3038$  ng/mL,  $0.33370$  ng/mL였다.
  - 또한 성인의 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 실시한 일본 제I상 시험(BBI-4000-03)에서는 BBI-4000 gel 15%(IPM1 제제)의 베이스라인에서의 BBI-4000 및 BBI-4010의 약물동태 파라미터의 평균값은 각각 AUC0-24가  $23.2$  ng·h/mL, 및  $5.98$  ng·h/mL였으며, Cmax가  $3.99$  ng/mL 및  $0.388$  ng/mL였다.
  - 시험 결과의 분석에는 주의할 필요가 있으며 시험 결과의 비교에 한계가 있기는 하지만, 소아의 전신 노출은 성인과 동등한 수준일 것으로 추정되었다.

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(BBI-4000-CL-104)
  - BBI-4000의 대사에는 CYP2D6 및 CYP3A4가 관여하므로 피록세틴염산염(CYP2D6 억제제)과 이트라코나졸(CYP3A4 억제제)와의 약물상호작용 여부를 검토하였을 때, BBI-4000 gel 15% 단독 도포 시보다 피록세틴염산염과 병용 시 BBI-4000의 노출(AUC, Cmax)이 약 2배 증가하였으며, 이트라코나졸과 병용 시 BBI-4000의 노출(AUC, Cmax)은 약 10% 감소하였음
  - BBI-4000은 OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2-K의 기질로 간주되므로, 시메티딘(OCT2/ MATE1/MATE2-K 억제제)와의 약물상호작용 여부를 검토하였을 때, BBI-4000 gel 15% 단독 도포 시보다 시메티딘과 병용 시 BBI-4000의 AUC는 약 63%, Cmax는 약 41% 감소하였음

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 신청품목은 국소 적용 제제로 신청품목의 노출은 유효성·안전성과 연관성이 낮아 별도의 집단 약동학 분석을 실시하지 않음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 심혈관계 안전성(BBI-4000-CL-106)
  - BBI-4000 gel 15%(IPM1 제제)는 HR 및 QTcF간격에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 위약 보정된 베이스라인에서의 QTcF 평균변화량( $\Delta$ QTcF)은 치료 ST군의 도포후 10.5시간에서  $-3.5$  msec였으며, 치료 T군의

도포후 1시간에서 +3.3 msec의 범위였다. 90% 신뢰구간의 상한은 모든 시점에서 10 msec 미만이었기 때문에 10 msec를 초과하는  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 의 영향은 배제할 수 있었다. C-QTc 분석 결과 혈장중 BBI-4000 농도와  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 사이에는 약한 마이너스 상관관계가 나타났다(회귀계수 : -0.23 ms/ng/mL,  $p = 0.083$ , 90% 신뢰구간 : -0.452~-0.012). 이 결과는 시점별 분석 결과와 일치하며, QT효과는 혈장중농도가 관찰된 범위 내에서 배제할 수 있다고 판단하였다. 또한 BBI-4000 gel 15%(IPM1 제제)는 심전도, 즉 PR 간격 및 QRS 간격에 대해서도 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

## 6.5. 유효성 및 안전성(업체 요청으로 비공개)

- 
- 

| 단계                                                          | 시험<br>(번호/<br>저널명) | 시험목적                                         | 디자인                          | 대상<br>환자              | 투여용량 및 방법                                                                                                      | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                           | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [BBI-4000-03 시험] 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 BBI-4000의 용량설정시험   |                    |                                              |                              |                       |                                                                                                                |          |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2상                                                          | BBI-4000-04        | 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 BBI-4000의 용량설정시험     | 무작위, 이중 눈가림, 위약대조, 평행설계, 다기관 | 원발성 거드랑이 다한증 환자, 207명 | 투여 방법 : 양쪽 거드랑이에 1일 1회, 취침 전에, 1회 펌핑분(약 0.67mL)씩을 도포<br><br>시험약 :<br>-IMP2 제제<br>-BBI-4000gel 0%, 5%, 10%, 15% | 6주       | <유효성><br>-주요 평가항목 : '베이스라인 대비 발한량과의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율'<br>- 이차 평가항목 : HDSS, QOL 등<br><br><안전성><br>이상사례, 국소 내성, 항콜린 작용에 의한 이상사례, 활력 징후, 실험실 검사 | 207명 등록 : 207명 완료 (0%군-52명, 5%군-52명, 10%-51명, 15%-52명)<br><br><유효성><br>주요 평가항목에서 유효성을 확인할 수 없었으나, 눈가림 해제 후 '치료 종료시 HDSS가 1 또는 2이고, 베이스라인 대비 치료 종료시 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율'에서 위약(0%) 대비 5%군과 15%군에서 통계적으로 유의한 차이가 확인됨<br><br><안전성><br>-AE 발현율:<br>0%군 28.8%(15/52명),<br>5%군 36.5%(19/52명),<br>10%군 43.1%(22/51명),<br>15%군 38.5%(20/52명)<br><br>-유효성이 기대되며 안전성 우려가 가장 적을 것으로 생각되는 BBI-4000 gel 5%를 임상용량으로 설정함 |
| [BBI-4000-06 시험] 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 BBI-4000의 임상 3상 시험 |                    |                                              |                              |                       |                                                                                                                |          |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3상                                                          | BBI-4000-06        | 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 BBI-4000의 유효성에 대해 위약 | 무작위, 이중 눈가림, 위약대조            | 원발성 거드랑이 다한증 환자, 281명 | 투여 방법 : 양쪽 거드랑이에 충분히 바를 수 있을 만큼의 적당한 양을 1일 1회,                                                                 | 6주       | <유효성><br>-주요 평가항목 : '치료 종료시 HDSS가 1 또는 2이고, 베이스라인 대비 치료                                                                                        | 281명 등록 : 279명 완료 (0%군-139명, 5%군-140명)<br>시험중지: 0%군 1명 : 임신,<br>5%군 1명 : 이상사례(적용                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| 단계                                                                 | 시험<br>(번호/<br>저널명)  | 시험목적                                                                            | 디자인                | 대상<br>환자                          | 투여용량 및 방법                                                                                                           | 투여<br>기간 | 평가항목                                                                                                                                                                    | 결과                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    |                     | 대비 우월성을<br>검증하고 안전<br>성을 검토                                                     | 평행설계<br>,다기관       |                                   | 취침 전에 도포<br><br>시험약 :<br>·IMP2 제제<br>·BBI-4000gel 0%,<br>5%                                                         |          | 종료시 발한량의 비<br>가 0.5 이하인 대상자<br>의 비율’<br>- 이차 평가항목 :<br>HDSS, HDSSM-Ax,<br>QOL<br><br><안전성><br>이상사례, 국소 내성,<br>항콜린 작용에 의한<br>이상사례, 활력 징후,<br>실험실 검사                      | 부위 홍반)<br><br><유효성><br>주요 평가항목을 달성한<br>대상자의 비율은 0%군보<br>다 5%군에서 통계적으로<br>유의하게 높았음(투여군<br>간 차 : 17.5%, 95% 신뢰구<br>간 : 6.02~28.93, 카이 제곱<br>검정 : p = 0.003)<br><br><안전성><br>AE 발현율:<br>0%군 30.7%(43/140명),<br>5%군 44.0%(62/141명)                                                                                                             |
| [BBI-4000-07 시험] 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 BBI-4000의 장기투여시험(3상 임상시험) |                     |                                                                                 |                    |                                   |                                                                                                                     |          |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3상                                                                 | BBI<br>-4000<br>-07 | 원발성 겨드랑<br>이 다한증 환자<br>를 대상으로<br>BBI-4000을 52주<br>간 도포했을 때<br>안전성 및 유효<br>성을 검토 | 공개,<br>단일군,<br>다기관 | 원발성 겨<br>드랑이 다<br>한증 환<br>자, 185명 | 투여 방법 :<br>양쪽 겨드랑이에<br>충분히 바를 수<br>있을 만큼의 적당<br>한 양을 1일 1회,<br>취침 전에 도포<br><br>시험약 :<br>·IMP2 제제<br>·BBI-4000gel 5% | 52주      | <안전성><br>이상사례, 국소 내성,<br>활력 징후, 실험실<br>검사<br><br><유효성><br>·치료 종료시 HDSS<br>가 1 또는 2이고,<br>베이스라인 대비 치<br>료 종료시 발한량의<br>비가 0.5 이하인 대<br>상자의 비율’<br>·HDSS, HDSSM-Ax,<br>QOL | 185명 등록 : 161명 완료<br>( 0 % / 5 % 군 - 8 6 명 ,<br>5%/5%-75명)<br><br><안전성><br>·AE: 82.2%(152/185명)<br>·ADR: 42.2%(78/185명)<br><br><유효성><br>·치료 종료시 HDSS가 1<br>또는 2이고, 베이스라인<br>대비 치료 종료시 발한량<br>의 비가 0.5 이하인 대상<br>자의 비율’은 0%/5%군에<br>서 57.4%(54/94명),<br>5 % / 5 % 군 에 서<br>58.2%(53/91명)으로, 치료<br>적 확증 임상시험의 치료<br>종료시의 5%군(53.9%)과<br>유사했음 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) - BBI-4000-06

- 시험 목적 : 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림 평행시험으로 BBI-4000 gel 5%를 1일 1회 취침 전에 6주간 겨드랑이에 도포했을 때의 유효성에 대하여 치료 종료 시의 HDSS 가 1 또는 2 이고, 베이스라인 대비 치료 종료 시의 양쪽 겨드랑이 총 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율을 지표로 BBI-4000 gel 0%에 대하여 우월성을 검증한다. 또한 안전성을 검토한다
- 시험 디자인 : 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 평행, 다기관
- 대상 : 원발성 겨드랑이 다한증 환자 (동의 취득 시 연령이 12세 이상인 환자)
- 시험 대상자수 : (목표 대상자수) 도포 대상자수로서 0%군 135명, 5%군 135명 총 270명

(무작위배정된 대상자수) 0%군 140명, 5%군 141명, 총 281명

- 시험약

- BBI-4000 gel 0% : 1병(49 mL) 중에 BBI-4000을 함유하지 않음
- BBI-4000 gel 5% : 1 병(49 mL) 중에 BBI-4000 으로서 2.0 g 함유 → 0.67mL 도포시 약 27mg  
(임상약리, 용량설정 대부분시험) 용기 당 주성분 함량 1.9g/ 45mL=42.22이나, 동 임상시험은 2.0g/49mL =40.82임

- 투여량·투여방법 / 투여기간

- 양쪽 겨드랑이에 충분히 바를 수 있을 만큼 적당한 양의 시험약을 1일 1회, 취침 전에 도포한다
- 투여기간 : 6주간

- 평가 항목 및 평가 기준

- 1) 유효성 주요 평가 항목

- 치료 종료 시의 HDSS 가 1 또는 2 이고, 베이스라인 대비 치료 종료 시의 양쪽 겨드랑이 총 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율

- 2) 유효성의 이차 평가 항목 : HDSS, HDSM-Ax, DLQI

- 3) 안전성 평가 항목 : 이상사례, 국소 내성(의사 및 대상자), 활력징후, 임상실험실검사

- 분석군 : 유효성 평가는 주요 분석대상군을 FAS로 하고 PPS도 검토

- 노출

- 도포기간 : 0%군 43.8±1.78 일, 5%군 43.6±3.00 일

- 인구학적 정보

- 성별: 여성 70.1% (0%-70.7%, 5%-69.5%)로 여성의 비율이 더 높았다
- 연령: 13~72세 (평균 연령 : 0%-36.1세, 5%-35.6세) → 16세 미만 7명 (0%군 3명, 5%군 4명)
- 인구학적 정보 및 기타 중재 전 특성에 도포군간 불균형은 보이지 않았다. 기타 약제를 병용한 대상자의 비율이 0%군(보다 5%군에서 높았다. 단, 유효성 평가에 영향을 줄 가능성이 있는 약제는 병용금지하고 있기 때문에 이 불균형은 유효성 평가에 영향을 주지 않는 것으로 생각되었다.

- 유효성 결과

- 1) 주요 평가 항목

- 「치료 종료시 HDSS가 1 또는 2이고, 베이스라인 대비 치료 종료시 양쪽 겨드랑이 합계 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율」 : 0%군에서 36.4%(51/140 명), 5%군에서 53.9%(76/141 명)으로, 0%군보다 5%군이 17.5%(95% 신뢰구간 : 6.02~28.93) 높았으며, 도포군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다(카이 제곱검정 :  $p = 0.003$ )

- 2) 이차 평가 항목

- (HDSS) 치료 종료 시의 HDSS 가 1 또는 2 인 대상자의 비율은 0%군에서 47.9%(67/140 명), 5%군에서 60.3%(85/141 명)으로, 0%군보다 5%군이 12.4%(95% 신뢰구간 : 0.86~23.99) 높았으며, 도포군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다(카이 제곱검정 :  $p = 0.036$ ). 또한 HDSS 가 1 또는 2 인 대상자의 비율은 도포 2 주차에서 도포 6주차 3까지 일관되게 0%군보다 5%군에서 높았다.

- (발한량)

베이스라인 대비 치료 종료 시의 양쪽 겨드랑이 총 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율은 0%군에서 66.4%(93/140 명), 5%군에서 77.3%(109/141 명)으로, 0%군보다 5%군이 10.9%(95%신뢰구간 : 0.44~21.32) 높았으며, 도포군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다(카이 제곱검정 :  $p = 0.042$ ).

베이스라인 대비 치료 종료 시의 양쪽 겨드랑이 총 발한량의 변화량은 최소제곱평균의 도포군간 차 추정값은 -28.9 mg(95% 신뢰구간 : -52.44~-5.45)으로, 도포군 간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다 (베이스라인 값을 공변량으로 한 공분산 분석 :  $p = 0.015$ ).

- (DLQI) 베이스라인 대비 치료 종료 시의 HDSM-Ax 점수의 변화량에 대한 평균값±표준편차는 0%군에서

-0.93±0.902, 5%군에서 -1.41± 1.008로, 0%군보다 5%군이 -0.48(95% 신뢰구간 : -0.704~-0.253) 작았으며, 도포군간에 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다 (Student의 t검정 :  $p < 0.001$ ).

- 안전성 결과

- 이상사례 발현율은 0%군 30.7%(43/140명), 5%군 44.0%(62/141명), 약물이상반응 발현율은 0%군 5.0%(7/140명), 5%군 16.3%(23/141명)였다. 두 발현율 모두 0%군에 비해 5%군에서 높았다.
- 중증도별 이상사례의 발현율은 0%군이 경증 27.1%(38/140명), 중등증 2.9%(4/140명), 중증 0.7%(1/140명), 5%군이 경증 42.6%(60/141명), 중등증 1.4%(2/141명)으로, 두 군 모두 대체로 경증이었다.
- 시험약 도포 부위의 이상사례 발현율은 0%군 5.0%(7/140명), 5%군 21.3%(30/141명), 약물이상반응 발현율은 0%군 3.6%(5/140명), 5%군 15.6%(22/141명)였다. 두 발현율 모두 0%군에 비해 5%군에서 높았다.
- 항콜린작용에 의한 이상사례는 0%군에서 시야 흐림 1명, 두통 1명, 5%군에서 갈증2명, 변비1명, 산동 1명이 발생하였다. 해당 이상사례의 중증도는 모두 경증이었다. 이 중 시야 흐림, 갈증, 산동은 시험 책임(담당)자에 의해 약물이상반응으로 판단되었다.
- 중대한 이상사례는 0%군에서 게실염 및 IgA 신장 병증이 각 1명에 발현했다. 게실염은 치료를 위해 입원한 점에서 중대한 이상사례로 판단했다. IgA 신장 병증에 대해서는 네프로제 증후군의 의혹에 수반하는 검사 입원이었는데 시험 개시 전부터 예정돼 있던 검사입원이 아니라는 점에서 시험 책임자는 보다 중하게 보아 중대한 이상사례로 판단했다. 중증도는 게실염은 중증, IgA 신장 병증은 중등증이었다. 양쪽 모두 시험약의 감량, 투여 중단·중지를 필요로 하지 않아, 시험 책임자는 시험약과의 관련성은 없다고 판단했다.
- 시험약 사용의 중단 또는 중지를 지시받은 이상사례는 5%군에서 적용 부위 홍반 3명, 적용 부위 피부염이 1명에게 발생하였고, 이 중 적용 부위 홍반이 발현된 1명은 시험을 중지하였다. 해당 이상사례의 중증도는 모두 경증이었다. 시험 책임(담당)자는 모두 약물이상반응으로 판단하였다.
- 임상실험실검사 및 활력징후의 변동에서는 특이사항은 없었다.

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

- BBI-4000 gel 5%를 1일 1회 취침 전에 52주간 거드랑이에 도포했을 때의 안전성 및 유효성을 검토
- 52주차에 대한 유효성 평가 항목의 결과는, BBI-4000-06시험(핵심 임상시험)에서 유효성을 검증한 도포 6주차에 상당하는 이행 후 6주차의 결과와 대체로 비슷하며, 중간해석을 실시한 이행 후 24주차의 결과와도 비슷했다. 이 시험은 공개, 단일군시험이기 때문에, 결과의 해석에는 한계가 있지만, BBI-4000 gel을 52주간 투여했을 때의 유효성이 시사되었다.
- 시험약을 도포한 시간대의 하위그룹에서는 취침 전에 도포한 군과 취침 전 이외에 도포한 군의 결과는 두 군 모두 FAS의 결과와 유사했기 때문에, 시험약을 도포하는 시간대는 유효성에 영향을 주지 않는 것으로 생각되었다.
- 안전성과 관련하여 이상사례는 대체로 경증이었으며, 사망은 없었다. 임상실험실 검사 및 활력징후의 변동과 관련해 특이사항은 없었다. 항콜린작용에 의한 이상사례 발현율은 8.1%(15/185명)이었으며 중증도는 대체로 경증이며, 회복되었다. 이에 따라 항콜린작용에 의한 안전성 관련 위험은 가역적으로 조절이 가능하다고 생각되었다. 도포 부위에 피부염 및 자극성의 반응이 보일 위험이 있으나 외용제에서 예상되는 정도의 위험이며, 대체로 경증으로 지속적으로 사용함에 있어 큰 영향을 주지 않았다. 이러한 결과를 바탕으로 이상사례 발생 시에는 치료 중단 등의 처치를 함으로써 대응해 나갈 수 있을 것으로 생각되었다.

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

#### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 시판 후 자료 제출
  - PSUR 및 EPPV(시판직후조사) 보고서 제출
  - 기간 : 2020.09.25. ~ 2022.09.24
  - 약물 감시 계획 개요 : 사용성적조사(2021.06 ~2025.05), 450례, 진행 중
  - 수집된 안전성 정보의 요약 : 사용성적조사 299례 중 이상사례 발현 증례수 20례, 자발보고 243례
  - 항콜린성 약물 이상반응 : 사용성적조사 2건/2례(갈증 2건), 자발보고 148건/87례(갈증 54건, 산동 20건, 시야 흐림 28건, 배뇨 곤란 12건, 소변 정체 6건, 변비 3건, 연하 곤란 3건, 비강 건조 3건 등)

#### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 원발성 겨드랑이 다한증 환자를 대상으로 치료적 확증임상시험(BBI-4000-06 시험)에서 주요 평가 항목인 「치료 종료시의 HDSS가 1 또는 2이고, 베이스라인 대비 치료 종료시 양쪽 겨드랑이 합계 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율」을 달성한 대상자의 비율은 0%군에서 36.4%(51/140 명), 5%군에서 53.9%(76/141명)으로, 0%군에 비해 5%군에서 통계적으로 유의하게 높았으므로, BBI-4000 gel 5%의 유효성이 입증되었음. 이차 평가 항목인 발한량의 변화, 자각증상의 개선, QOL의 개선에서도 통계적으로 유의한 개선이 확인되었음.
- 52주간 장기 투여시험(BBI-4000-07 시험)에서 52주차에 주요 평가항목을 달성한 대상자의 비율은 0%/5%군에서 57.4%(54/94명), 5%/5%군에서 58.2%(53/91명)으로, 치료적 확증시험(BBI-4000-06 시험)의 치료 종료시의 5%군과 유사한 수준으로 장기 투여 시 유효성이 지속되는 것을 시사함.
- 신청품목은 치료적 확증 임상시험 및 장기 투여시험에서 확인된 유효성과 안전성을 근거로 국내 원발성 겨드랑이 다한증 환자에게 국소 외용제로 새로운 치료 옵션이 될 것으로 사료됨.

#### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대부분의 임상시험에서 위약에 비해 시험약에서 [REDACTED] 적용부위 이상사례와 항콜린작용에 의한 이상사례가 높은 비율로 발생하였으나, 대부분 경증이었으며, 회복되었음. 회사는 적용부위 이상사례와 항콜린작용에 의한 이상사례가 가역적이고 의약품 중단 후 회복된 것을 보았을 때 관리 가능할 것으로 결론내림
- 신청사는 항콜린계 이상사례를 위해성 관리계획의 안전성 중점 검토항목의 잠재적 위해성으로 설정하여 관리할 계획임(위해성관리계획 개요). 그러나, 소프피로니움 브롬화물의 약리기전에 기인하는 항콜린효과에 의한 이상사례이며 대부분의 임상시험에서 비교적 흔하게 발생한 것을 고려했을때 규명된 위해성으로 설정하여 관리할 필요가 있음. 참고로 동일한 적응증(원발성 겨드랑이 다한증) 치료제로 유사계열 약물인 글리코피로니움 브롬화물[Rapifort 2.5% 외용제(패드)]의 일본 RMP를 참고하면 항콜린작용으로 인한 눈조절 장애(산동, 광선공포증, 시야 흐림 등)는 중요한 규명된 위해성으로, 전신성 항콜린 작용(요폐, 졸음, 어지러움)은 잠재적 위해성으로 설정되어 있으며, 추가적인 위해성 완화조치방법으로 환자용 설명서를 제공하여 해당 제품의 사용법과 항콜린 부작용에 대한 정보를 제공하고 있음. 신청품목도 동일 적응증, 유사계열 약물인 글리코피로니움 브롬화물의 위해성관리계획에 준하여 설정 필요할것으로 판단됨
- 항콜린작용에 의한 이상사례 중 졸림, 눈 조절 장애로 운전이나 기계 조작에 대한 영향이 경미하다고 판단하였으나, 임상시험에서 위약에 비해 시험약에서 높게 발생하였고, 신청품목의 용법용량과 관련하여 도포 시간대가 취침전으로 한정되어 있지 않기 때문에 오전에 도포 후 낮동안의 활동시간에 항콜린작용에 의한 이상사례가 발생할 가능성이 있음. 따라서, 사용사의주의사항에 운전 또는 기계 조작에 대한 이 약의 항콜린작용에 의한 주의사항 정보의 반영도 필요해 보임

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

에크락겔 5%(소프피로니움브롬화물)은 원발성 겨드랑이 다한증 치료와 예방을 위한 전문의약품으로 소프피로니움 브롬화물을 주성분으로 하는 겔타입의 국소 외용 의약품이다. 본제의 약리 기전은 에크린 땀샘(Eccrine sweat gland)에서 땀을 유발하는 무스카린성 M3 수용체를 차단하여 땀이 나지 않도록 억제하는 무스카린성 아세틸콜린 M3 수용체 차단제이다. 이 약은 무색무취의 겔제형으로 트위스트 용기를 비틀어 나온 적당량을 매일 한번 겨드랑이 부위에 적용하도록 개발되었다. 해당 의약품은 원발성 겨드랑이 다한증 국소 외용제로서 일본에서 ‘エクロックゲル 5%(에크락겔 5%)’ 제품명으로 2020.09.25 자에 허가 승인을 받아 현재 시판되고 있다.

원발성 국소 다한증은 "머리, 얼굴, 손바닥, 발바닥, 겨드랑이에 다량의 발한을 일으켜 열이나 정신적 부하의 유무에 관계없이 일상생활에 지장을 주는 상태"로, 겨드랑이에서 발생하는 원발성 국소 다한증을 “원발성 겨드랑이 다한증”이라고 한다. 이러한 발한은 에크린 땀샘에서 무스카린성 M3 수용체를 자극하는 아세틸콜린에 의해 유발되는 것으로 여겨진다.

다한증을 진단하기 위해서는 먼저 일차성 다한증인지 이차성 다한증인지를 판단해야 한다. 일차성 다한증은 기저 질환이 없이 다한증이 발생하는 경우를 말한다. 6개월 이상의 기간 동안 특별한 원인이 될 만한 기저질환 없이 특정부위의 피부에 현저하게 많은 땀이 분비되면서 최소한 다음 중 2가지 이상에 해당되는 경우로 정의하고 있다.

1. 양측성이며 비교적 대칭적인 땀 분비 분포를 보이는 경우
2. 최소 일주일에 1회 이상의 과도한 분비
3. 일상생활에 장애를 일으키는 정도의 다한증
4. 발병 시점이 25세 미만
5. 가족력이 있는 경우
6. 수면 중에는 땀 분비가 없는 경우

이차성 다한증은 다른 기저 질환으로 인하여 발생하는 다한증을 말한다. 활동성 결핵이 있는 경우 밤에 땀을 많이 흘릴 수 있고, 갑상선 기능 항진증이나 당뇨병과 같은 내분비 질환이 있을 때도 땀을 많이 흘리는 경우가 있다.

다한증 환자들은 땀이 많이 나는 것을 병이라고 생각하지 않기 때문에 불편함을 느낌에도 불구하고 병원을 방문하지 않는 경향이 있다. 따라서 정확한 유병률을 산출하기는 어렵지만, 국내 전체 인구의 0.6~4.6%1 정도에서 발생하는 것으로 추정된다. 이 중 국소부의 손, 발 등을 제외한 겨드랑이 다한증으로 진단된 환자수는 더 적을 것으로 예상된다.

원발성 겨드랑이 다한증은 의복 선택의 제한, 옷을 갈아입거나 샤워를 자주 해야 하는 등 환자의 일상생활에 큰 지장을 주며 QOL(Quality Of Life)을 크게 낮춘다. 또한, 많은 환자들이 우울증, 불안 등 정신적 고통을 겪고 있으며2환자의 일상 활동과 노동 생산성을 저하시킬 수 있는 질병이다.

원발성 겨드랑이 다한증에 대한 치료법으로 첫번째는 염화알루미늄 성분의 외용제제 국소 요법이다. 그러나 무작위 대조시험에 근거한 국소 염화알루미늄의 효능 효과에 대한 증거는 없는 것으로 알려져 있고, 해당 외용제제는 국소부위 적용 후 반드시 다음날 닦아내야 하는 불편함이 있다.

두번째 치료법은 보툴리눔 독소의 피내 투여이다. 주사제 시술의 경우 보툴리눔 독신 주사로 양쪽에 약 50 바늘 가량 주입하여야 하며 내성이 생기고 통증이 심한 단점이 있다.

다른 치료법으로는 항콜린성 제제인 ‘글리코피롤레이트’와 ‘옥시부티닌’성분의 정제 경구 요법이 있으나, 경구용 정제를 off-label 로 다한증에 처방하는 경우 전신 부작용이 발생하는 것이 특징이며, 글리코피롤레이트를 다한증에 사용 시 복용 전 약 6시간 동안 공복을 유지해야 하는 불편함이 있다. 이 외 의료기기 시술(땀샘흡입술, Miradry®) 또한 겨드랑이 다한증의 치료법으로 사용되나, 모든 의료기관에서 치료할 수 없고 오용할 경우 화상 및 신경 손상의 위험이 있다는 문제가 있다.

소프피로니움 브롬화물은 항콜린 작용을 지닌 글리코피로니움 브롬화물 유사체로서 Bodor Laboratories사가 만든 신규 화합물이다. 해당 성분은 무스카린 수용체에 대한 결합친화성을 검토한 결과, M1에서부터 M5 수용체에 대해서 강한 결합 친화성을 가지며, M3 수용체에 대해 가장 강한 결합친화성을 나타낸다. 땀샘을 발현하는 M3 수용체를 통한 콜린 작동성 반응을 저해함으로써 발한 억제작용을 나타낼 것으로 기대되며, 국소에서 작용하는 외용제로 개발함으로써 항콜린약의 내복요법의 문제점인 전신성 이상반응을 경감할 수 있을 것으로 기대한다.

항콜린성 효과가 있는 소프피로니움 브롬화물 성분을 포함한 본 의약품은 유용한 다한증 치료제가 될 것이라고 생각하여 미국의 Brickell Biotech사에서 최초로 해당 제제를 개발하였으며, 아시아 지역 내 제품 개발 및 판권이 일본의 Kaken Pharmaceuticals사로 이전되었다. 일본에서 실시한 7개 임상시험에서 소프피로니움 브롬화물의 효능효과를 보여주었으며, 안전성 측면에서 내약성이 우수한 것을 간주되어, 일본 PMDA로부터 2020.09.25.자로 신약으로 허가 승인되었으며, 20년 11월 발매되어 현재 일본에서 시판되고 있다. 소프피로니움 브롬화물 성분을 포함한 제제에 대한 글로벌 제품 개발 및 판권(아시아지역 제외)이 22년 5월, 미국의 Brickell Biotech사에서 호주의 Botanix Pharmaceuticals로 이전되었으며, 24년 6월 미국 FDA로부터 Sofdra(Sofpironium) topical gel 12.45%, 9세 이상 및 성인의 원발성 겨드랑이 다한증 치료제로 허가승인을 받아 미국에서 시판되고 있다.

소프피로니움 브롬화물 5%은 원발성 겨드랑이 다한증에 대하여 무작위, 비교시험을 통해서 유효성이 검증된 일본 최초의 외용제이다. 주사제 시술과 비교하여 편리성이 높고 침습성이 없는 치료이며, 경구요법으로 사용되는 프로판테린 브롬화물정의 문제점인 항콜린작용에 의한 전신성약물이상반응을 경감 할수 있다. 의사의 처방에 따른 전문의약품이므로 항콜린제의 복용요법에서 생길 수 있는 문제도 경감할 수 있을 것으로 생각한다. 임상시험에서 특정된 위험으로는 도포 부위에 피부염 및 자극성 반응이 있으나, 대부분은 경증으로 외용제로서 발현율이 높은 것은 아니며, 적절한 처치에 의해 계속 사용이 가능하다는 점에서 얻어지는 이점을 고려하면 위험은 허용 가능한 수준이다.

이상의 결과를 바탕으로 임상을 통하여 안전성 유효성을 입증한 소프피로니움 브롬화물 5%는 우수한 내약성 및 입증된 치료효과를 가진 원발성 겨드랑이 다한증 치료제이며, 환자에게 치료 편의성을 제공하므로써 기존 치료제의 여러 문제점 및 항콜린성 약물의 전신 부작용을 해소할 수 있는 신규 외용 치료제이며, 위험은 허용 가능하다는 점에서 의료에 공헌하는 새로운 약제이다. 폐사는 해당 제품의 신속한 국내 도입을 통하여 원발성 다한증 환자의 우울증, 불안과 같은 정신적 고통을 해소시키고, 삶의 질을 크게 개선할 수 있을 것으로 기대한다.

## 6.6. 가교자료

### ● 가교자료 면제 사유서 제출

#### 1) ICH E5 부록 D에 따른 약물의 민족적 감수성의 평가

- ICH E5 부록 D에 따른 에크락겔 5%의 민족적 감수성을 평가는 “감수성 차이 적음(Less likely)”으로 평가되며, 약동학 분석에서 인종보다 개인의 편차가 큰 것을 고려할 때, 한국인에서의 안전성과 유효성은 전체 인구 집단과 유사할 것으로 예측됨

|                   | Less                                            | More likely                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Pharmacokinetic   | Linear                                          | Non-linear                                       |
|                   | ● 낮은 생체이용률로 인해 대상자 간 변동성이 커서 선형성에 대한 결론을 내기 어려움 |                                                  |
| Pharmacodynamic   | Flat                                            | Steep                                            |
|                   | ● 효과가 완만한 곡선이 관찰되므로 용량 변화에도 안정된 효과를 기대할 수 있음    |                                                  |
| Therapeutic range | Wide                                            | Narrow                                           |
|                   | ● 치료용량 범위는 국소 외용제 기준 5%~15%로 넓은 편임              |                                                  |
| Metabolism        | Minimal Multiple pathways                       | Extensive Single pathway<br>Genetic polymorphism |
|                   | ● 최소한의 대사과정을 거치고 여러 경로를 통해 대사됨                  |                                                  |
| Bioavailability   | High                                            | Low                                              |
|                   | ● 국소 적용제제로 생체이용률이 극히 낮음                         |                                                  |
| Protein binding   | Low                                             | High                                             |
|                   | ● 단백질결합이 낮음(34.8%~37.8%)                        |                                                  |

|                        |                                   |          |
|------------------------|-----------------------------------|----------|
| Drug interaction       | Little                            | High     |
|                        | ● 국소 적용제제로 경구 투여제와 병용 시 비교적 안전함   |          |
| Mode of action         | Non-systemic                      | Systemic |
|                        | ● 국소 작용 기전                        |          |
| Inappropriate use      | Little potential                  | High     |
|                        | ● 전문의약품으로 오용 또는 남용의 가능성이 낮음       |          |
| Multiple co-medication | Little                            | High     |
|                        | ● 여러 약물과 병용 시 부작용의 위험이 적어 관리가 용이함 |          |

## 2) 외국자료에 포함되어 있는 민족적 특성 자료 비교

- (약동학) 일본 환자 대상 약동학 결과(03임상, 05임상)와 미국 환자 대상 약동학 결과(102 임상)를 비교하였을 때, 약동학에 대한 민족간 영향 크지 않음
- (유효성) 5% 겔의 유효성을 비교하기 위해 일본 핵심 3상(06 임상)과 미국 용량 결정 2상(203 임상)을 비교하였을 때, 두 임상에서 모두 5% 겔은 위약 대비 개선된 효과 관찰되므로, 유효성에 대한 민족적 영향 크지 않음
- (안전성) 미국 핵심 3상(301, 302)에 참여한 백인과 아시아인에서의 안전성 비교, 일본 임상(06, 07)과 미국 임상(203, 301, 302)에서의 안전성 비교, 일본에서 실시된 시판 후 사용성적조사 결과 분석에서 안전성에 대한 민족적 영향 크지 않음

## 3) 기존 항콜린제와의 비교를 통한 전신적인 효과 가능성 낮음

- 신청품목과 시알라나액\*(글리코피로니움브롬화물), 디트로판정\*\*(옥시부티닌염산염), 큐브포사액\*\*\* (글리코피로니움브롬화물)의 약동학과 항콜린성 부작용 비교

\* Sialanar 320 micrograms/ml oral solution, EMA label(Approval: 2016), 중증 타액 분비 치료제

\*\* DITROPAN® Tablets FDA label(Approval: 1975), 과민성 방광 치료제

\*\*\* CUVPOSA oral solution, FDA label(Approval: 1961), 중증 타액 분비 치료제

- 공개된 결과를 근거로 4개 품목을 비교했을 때, 신청품목은 경구용 항콜린제 보다 낮은 노출\*을 보이며, 확연하게 낮은 항콜린성 부작용\*\* 관찰

\* 각 상용량으로 투여된 약동학 결과에서 신청품목은 경구용 항콜린제(옥시부티닌) 대비 약 3%의 노출을 보임

- \*\* 대표적인 항콜린성 부작용인 '입 건조'를 기준으로 비교하였을 때, 신청품목 0.5%, 글리코피로니움 경구액제 40%, 옥시부티닌 71.4% 보고

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 원발성 거드랑이 다한증 환자를 대상으로 치료적 확증 임상시험(BBI-4000-06 시험)에서 주요 평가 항목인 「치료 종료시의 HDSS가 1 또는 2이고, 베이스라인 대비 치료 종료시 양쪽 겨드랑이 합계 발한량의 비가 0.5 이하인 대상자의 비율」을 달성한 대상자의 비율은 0%군에서 36.4%(51/140 명), 5%군에서 53.9%(76/141명)으로, 0%군에 비해 5%군에서 통계적으로 유의하게 높은 차이를 보이며 BBI-4000 gel 5%의 유효성이 입증되었음. 이차 평가 항목인 발한량의 변화, 자각증상의 개선, QOL의 개선에서도 통계적으로 유의한 개선이 확인되었음. 연령, 성별, 질환의 중증도(발한량, HDSS 등급)에서 유효성 하위분석 결과에서도 반응성의 차이는 있었지만 5%군에서 개선되는 경향이 확인되었음.
- 치료적 확증 임상시험에서 6주간 치료를 완료한 환자 185명이 이행되어 52주간 장기 투여시 유효성이 지속되는 것으로 확인됨
- 안전성과 관련하여, 위약에 비해 █████ 적용부위 이상사례와 항콜린작용에 의한 이상사례가 높은 비율로 발생하였으나, 대부분 경증이고 회복되었음. 장기 투여시험에서 확인 시 이상사례 발현율은 도포 후 91일까지 높았고,

이후 시간이 지남에 따라 감소하는 경향이 확인됨. 업체는 항콜린계 이상사례를 위해성 관리계획의 안전성 중점 검토 항목의 중요한 잠재적 위해성으로 설정하여 관리할 계획 보임

- 신청품목은 별도의 가교시험을 실시하지 않았으나, 국소 적용을 목적으로 하는 외용제로 민족적 감수성이 크지 않고 민족적 요인에 의한 차이가 확인되지 않아 외국 임상시험 자료의 국내적용이 가능하다고 판단됨

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 : Kaken Pharmaceutical Co. Ltd, ECCLOCK gel 5%(2020.09.25. 허가)
- 미국 : Botanix SB Inc, SOFDRA (sofpironium) topical gel, 12.45%(2024.06.18. 허가)

## 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 국소 다한증 치료제인 보톡스주, 염화알루미늄 외용제, 글리코필로레이트 외용제와 비교한 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

|          |                         |                        |                      |
|----------|-------------------------|------------------------|----------------------|
| 회사명      | 동화약품(주)                 | 허가일                    | 2025-08-29           |
| 제품명      | 에크락겔5%(소프피로니움<br>브롬화물)  | 위해성관리계획 번호<br>(버전, 날짜) | 위해성관리계획<br>(Ver 1.0) |
| 주성분 및 함량 | 1그램 중 소프피로니움브롬화물 50밀리그램 |                        |                      |
| 효능·효과    | 원발성 거드랑이 다한증            |                        |                      |

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목                                                      | 의약품 감시계획                             | 위해성 완화<br>조치방법        |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 1. 중요한 규명된 위해성                                                |                                      |                       |
| 적용 부위 반응(피부염, 홍반,<br>습진, 가려움, 자극 등)                           | ▶ 일반적인 의약품 감시활동<br>▶ 시판 후 조사(사용성적조사) | ▶ 첨부문서<br>▶ 환자용 사용설명서 |
| 2. 중요한 잠재적 위해성                                                |                                      |                       |
| 전신성 항콜린 작용 (산동, 녹내장,<br>시야흐림, 졸림, 어지러움, 변비,<br>두근거림, 배뇨 곤란 등) | ▶ 일반적인 의약품 감시활동<br>▶ 시판 후 조사(사용성적조사) | ▶ 첨부문서<br>▶ 환자용 사용설명서 |
| 3. 중요한 부족정보                                                   |                                      |                       |
| 소아(13세 이상, 18세 미만)에서의<br>사용                                   | ▶ 일반적인 의약품 감시활동<br>▶ 시판 후 조사(사용성적조사) | ▶ 첨부문서<br>▶ 환자용 사용설명서 |