

# 의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-12-18	접수번호	20230200489
신청구분	신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신청인 (회사명)	(주)메디톡스		
제품명	뉴비쥬주(콜산)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	콜산(DMF 등록번호 : 수2454-1-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1밀리리터 중 콜산 15밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025-09-19	
	효능·효과	성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	붙임 참조		
허가부서	의약품허가총괄과	허가담당자	이지영 주무관, 전보명 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	약효동등성과  첨단의약품품질심사과  의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 신보람 주무관, 안충열 연구관, 홍정희 과장, 강주혜 부장, 강석연 원장 (기사) 송석민 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	전재호 심사원, 김은희 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

성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선

### ○ 용법·용량

면적당 용량이 3 mg/cm<sup>2</sup>이 되도록 턱밑 부위의 피하지방 조직에 이 약을 주사한다.

- 1회 치료 시 1 cm 간격으로 0.2 mL씩 최대 50번까지 주사(최대 총 10 mL)할 수 있다.
- 치료는 1개월 이상의 간격으로 총 6회까지 주사할 수 있다.

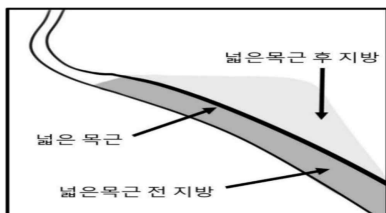
### <주사 방법>

이 약을 안전하고 효과적으로 사용하기 위해서는 정확한 주사위치 및 횟수, 적절한 주사바늘 삽입 및 투여 방법을 준수해야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 반드시 그와 관련된 턱밑 해부 구조 및 관련 부위와 연관된 신경근 구조와 이전의 수술 또는 시술로 인한 해부학적 변화를 이해하고 있어야 한다.

### 1) 투여전 준비사항

- 각 치료 전에, 턱밑 부위를 만져서 표적 치료 부위 내에서 충분한 턱밑 지방을 확인하고 진피와 넓은 목근 사이의 피하지방(광경근 전방의 지방층, pre-platysmal fat)을 확인한다(그림 1). 넓은 목근 전 지방층 이외의 부위에 주사하지 말 것

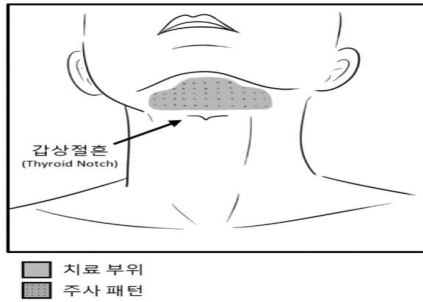
(그림 1) 넓은 목근 부위의 시상면 상 (Sagittal view)



주사 횟수와 재 투여 횟수는 환자의 개인별 턱밑 지방 분포 및 치료 목표에 맞추어야 한다.

- 투여 전 국소 마취제(예, 리도카인)를 사용할 수 있으며, 피하 주사 후 발생할 수 있는 주사부위 동통이나 부종 예방을 위하여 주사 전후 아이스팩을 사용할 수 있다. 수술용 펜으로 계획된 치료 부위의 윤곽을 그리고 1cm 간격의 주사용 격자 등을 적용하여 주사 부위를 표시한다(그림 1 및 2).

(그림 2) 치료 부위 및 주사 패턴



## 2) 주사방법

- 굵은 주사바늘을 이용하여, 1 mL 멸균 주사기에 이 약 1 mL를 취하고 주사기 용기에 있는 기포를 제거한다.
- 환자의 광경근을 팽팽하게 한다. 턱밑 지방을 집고, 표시한 각 주사 부위 바로 옆의 광경근 전방의 지방층(그림 1 참조)에 30 게이지(또는 그보다 작은 크기)의 주사기를 이용하여 이 약 0.2 mL를 주사하며, 이 때 주사바늘은 피부와 수직을 이루도록 삽입한다.
- 얇은 진피 내로 주사하면 피부 궤양과 괴사를 유발할 수 있기 때문에 주사하는 도중에 피하지방에서 주사바늘을 빼지 않도록 주의한다. 주사하는 도중에 피하지방에서 주사바늘을 빼내면 진피 내 노출 및 잠재적 피부 궤양과 괴사의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 삼가도록 한다.
- 넓은목근 후 지방(post-platysmal fat)을 피하여 피하지방층의 중간 깊이에서 지방 조직에 주사한다(그림 1).
- 주사바늘을 삽입할 때 근막 또는 비지방 조직에 접촉했을 가능성을 나타내는 저항이 느껴질 시 반드시 투여하기 전 주사바늘을 적절한 깊이로 빼내야 한다.
- 주사바늘을 빼 후에는 출혈을 최소화하기 위해 필요한 만큼 각 주사 부위를 눌러 줄 수 있고, 접착식 드레싱을 적용할 수 있다.

## 3) 아래턱경계 신경(Marginal mandibular nerve) 부위 근처에 주사하지 말 것

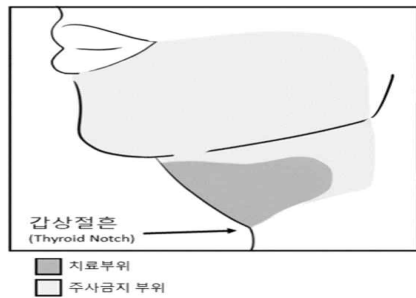
안면 신경의 운동분지에 해당하는 아래턱경계 신경 손상은 입술내림근의 마비로 인

한 비대칭 웃음으로 발현될 수 있으므로, 아래턱뼈를 기준으로 올바르게 바늘을 삽입한다.

아래턱경계 신경의 손상을 방지하기 위해:

- 아래턱뼈 하부경계(inferior border)의 위쪽으로는 주사하지 않는다.
- 아래턱각(the angle of the mandible)부터 턱끝(mentum) 하부경계 아래 1-1.5 cm 영역에는 주사하지 않는다.
- 이 약은 턱밑 지방의 표적 치료 부위 내에만 주사한다(그림 1 및 3 참조).

(그림 3) 아래턱 경계 신경 부위를 피할 것



○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아래턱경계 신경의 손상

유사제제(데옥시콜산)의 임상시험에서 비대칭 웃음 또는 안면 근육 쇠약(마비)으로 발현된 아래턱경계 신경 손상 증례가 보고되었으며, 해당 시험에서 보고된 모든 아래턱경계 신경 손상은 자연적으로 해결되었다(1-298일 범위, 중앙값 44일).

신경 손상 가능성을 방지하기 위해, 안면 신경의 아래턱경계의 분지내 또는 그와 아주 근접한 부위에 이 약을 주사해서는 안 된다.

2) 취약구조의 근접 부위 주사 시 위험성

잠재적인 조직 손상을 방지하기 위해, 침샘(침샘관 포함), 갑상선, 동맥/정맥, 림프절, 근육 내에 또는 이와 매우 근접한 부위(1-1.5 cm)에 이 약을 주사해서는 안 된다.

3) 턱밑 부위 외의 피하지방 치료에 대해서는 이 약의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으며 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주사 부위에 감염이 있는 환자

2) 소아

3) 콜산 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유사제제(데옥시콜산)의 임상시험에서 주사 부위 반응, 예를 들어 턱밑 부위의 통증, 부기, 경화가 있는 상태에서 연하곤란(삼킴장애)이 발생하였다. 연하곤란 증례는 자연적으로 해결되었다(1-81일 범위, 중앙값 3일). 현재 연하곤란이 있거나 이전에 이러한 과거력이 있는 경우에는 상태가 악화될 수 있으므로, 이러한 환자에게는 이 약의 주사를 피하도록 한다.

2) 임상시험에서, 이 약으로 치료를 받은 시험대상자의 83.47%가 주사 부위 타박상을 경험하였다. 출혈 이상이 있거나 현재 항혈소판 또는 항응고제 요법으로 치료를 받고 있는 환자의 경우, 치료 부위에서 과도한 출혈이나 멍이 발생할 수 있으므로 이 약을 주의하여 사용해야 한다.

3) 과도한 피부 이완, 돌출된 넓은 목근띠(platysma bands) 또는 턱밑 지방 감소 시에 외관상 바람직하지 않은 결과를 초래할 수 있는 기타 상태가 동반된 환자에게 이 약을 사용하는 것에 대해서는 신중히 고려한다.

4) 이전에 턱밑 부위의 수술 또는 치료를 받은 적이 있는 환자에서는 주의하여 사용한다. 해부 구조 및 기준에 변화가 있거나 흉터 조직이 존재하는 경우에는 이 약을 안전하게 투여하거나 원하는 치료 결과를 얻는 데 영향을 줄 수 있다.

### 4. 이상반응

#### 1) 임상시험 결과

중등도 또는 중증의 턱밑 지방이 있는 성인을 대상으로 총 2건의 임상시험(제2상 1건 및 제3상 1건)이 실시되었다.

##### ① 제2상 임상시험(MT11-KR18SMF203)

임상시험에 참여한 시험대상자 중, 133명의 대상자가 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선을 위해 이 약 1.0%(100 mg) 또는 1.5%(150 mg)를 약 4주 간격으로 최대 4회까지 투여를 받았다. 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 대부분 주사 부위 반응(이 약 1.0%/1.0cm 투여군 80.00%[36/45명, 250건], 1.5%/1.0cm 투여군 86.36%[38/44명, 242건], 1.5%/1.25cm 투여군 90.91%[40/44명, 239건], 위약군 32.56%[14/43명, 40건])이었다.

##### ② 제3상 임상시험(MT11-KR19SMF309)

임상시험에 참여한 시험대상자 중, 121명의 대상자가 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선을 위해 이 약 1.5%(150 mg)를 약 4주 간격으로 최대 6회까지 투여를 받았

다. 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 대부분 주사 부위 반응(이 약 99.17%[120/121명, 2802건], 위약 78.99%[94/119명, 836건])이었다.

상기 2건의 임상시험에서 보고된 이 약의 빈도 별 이상반응 및 약물이상반응(\*)은 아래 표 1과 같다.

표1. 임상시험 2건에서 보고된 이 약의 빈도 별 이상반응

MedDRA 기관계 분류 (SOC)	매우 흔하게 ≥10%	흔하게 ≥1%, <10%	흔하지 않게 <1%
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 무감각*, 주사 부위 타박상*, 주사 부위 홍반*, 주사 부위 경화*, 주사 부위 부종*, 주사 부위 통증*, 주사 부위 소양증*, 주사 부위 종창*, 주사 부위 온감*	주사 부위 결절*	
피부 및 피하 조직 장애	피부 당김*	접촉 피부염	진피 낭종, 색소 침착 장애, 소양증*, 피부 피사, 두드러기
감염 및 기생충 감염	COVID-19	모낭염, 비인두염, 급성 COVID-19 증후군	기관지염, 코로나바이러스 감염, 인두 편도염, 급성 신우신염, 비염, 상기도 감염
각종 내분비 장애		갑상선 종괴	갑상선 저하증
손상, 중독 및 시술 합병증		인대 염좌	절지동물에 물림, 타박상, 골절, 손 골절, 반흔, 피부 열상
각종 혈관 장애		고혈압	
각종 신경계 장애		두통*	팔뚝굴 증후군, 어지러움*, 지각 이상
각종 위장관 장애		위염, 위 식도 역류 질환	복부 팽창, 상복부 통증, 만성 위염, 설사, 미란성 위염, 치아 침착물
각종 눈 장애		눈 건조	안 충혈
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침	기침형 천식, 코 부종, 알레르기성 비염
근골격 및 결합 조직 장애		관절통	옆구리 통증, 척추 내 추간판 탈출, 근육통, 골관절염, 사지 통증, 건염
간담도 장애			간 지방증, 독성 간염*, 증식 담낭 병증, 비-알코올성 지방성 간염
임상 검사			혈액 콜레스테롤 증가, 요당 존재, 호르몬 수치 이상, 지방 조영상, 결핵균 복합체 시험 양성
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			혈관종, 자궁 평활근종
제품 문제			치아 보철물 손상
각종 정신 장애			스트레스
신장 및 요로 장애			당뇨, 신경성 방광

## 5. 일반적 주의

- 1) 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 다른 잠재적 원인(예, 갑상선 비대 및 경부 림프절병증)이 있는지 환자를 검사해야 한다.
- 2) 이 약을 너무 얇은 피부 부위에(진피 내) 주사하면 피부 궤양과 괴사, 감염을 유발할 수 있다. 연조직염 및 농양을 포함하는 일부 주사 부위 감염 사례는 항생제 정맥 투여와 절개, 배농을 필요로 한다. 이 약 투여 후 주사 부위에 궤양과 괴사가 나타날 경우, 피부가 충분히 회복될 때까지 다음 치료를 보류할 것을 고려한다.
- 3) 이 약의 투여 시 간 기능 수치 모니터링 실시를 권장하고, 결과에 따라 적절한 조치를 취한다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

임산부를 대상으로 수행된 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 임신 기간 동안에는 이 약의 사용을 가급적 피한다.

### 2) 수유부

합성 콜산이 인간의 모유에 존재하는지에 관한 정보, 약물이 모유 수유 영아에게 미치는 영향이나 약물이 모유 생성에 미치는 영향에 관한 가능한 정보는 없다. 수유부에 대한 이 약의 임상적 필요성 및 이 약 또는 수유부의 기저 상태로 인해 모유 수유 영아에게 나타날 가능성이 있는 유해 효과와 모유 수유의 발달 및 건강상 유익성을 함께 고려해야 한다.

## 7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 이 약을 소아에게 투여하지 않는다.

## 8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 임상적 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

## 9. 과량투여

과량을 투여하거나 제안된 투여 지점 사이의 간격을 좁혀서 이 약을 주사하는 경우에는 이상반응의 위험이 증가할 수 있다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 투명하고 무색이며 미립자를 함유하지 않는다. 미립자나 변색이 있는지 용기를 육안으로 조사하고, 용액이 변색된 경우나 미립자가 함유된 경우에는 용기를 폐기한다.
- 2) 사용 후에는 용기에 남아 있는 용액을 모두 폐기한다.

## 11. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용

이 약은 세포용해성 약물이며 세포조직에 주사 시 물리적으로 세포막을 파괴하여 용해를 일으키는 세포용해성 약물이다.

### 2) 약력학적 정보

심장전기생리- 이 약은 치료용량에서 QTc interval을 연장시키지 않는다.

### 3) 약동학적 정보

#### ■ 흡수 및 분포

이 약의 주성분인 콜산은 피하주사를 통해 빠르게 흡수된다. 이 약의 단회 최고권장 용량(150 mg)을 인체에 투여하였을 때, 최고 혈중농도(Cmax)가 주사 후 약 0.11시간 (Tmax)에 관찰되었다. 최고 혈중농도(Cmax) 값은  $2769 \pm 663$  ng/mL 이었고, 이 약을 투여하지 않은 상태에서 측정된 24시간 동안의 내인성 담즙산의 기저치에서의 최고 혈중농도와 비교하여 6.52배 높은 수치였다. 단회 치료에서의 최고 권장용량(150 mg) 투여 후, 콜산의 AUC<sub>0-24</sub>는  $6319 \pm 4498$  ng·hr/mL이며, 내인성 담즙산의 수치와 비교하여 3.12배 높았다. 콜산의 수치는 치료 후 24시간 이내에 내인성 콜산의 수준으로 되돌아갔다. 제안된 치료 빈도에서 이 약의 축적은 없을 것으로 예상된다.

이 약의 주성분인 콜산을 랫드에 단회 피하 투여 시 흡수율은 약 59% 이었고, 30분 내 체내 모든 조직에 빠르게 분포되었다.

대사효소 및 약물 수송체에 대한 세포 내 시험을 통해 약물상호작용 가능성은 낮은 것으로 확인되었다.

#### ■ 대사

내인성 콜산은 콜레스테롤 대사산물로, 간에서 합성되며, 장간순환을 통해 체내를 순환하며, 일부는 데옥시콜산으로 대사되고, 일부는 배설된다.

#### ■ 배설

랫드에 단회 피하투여 후, 192시간에 흡수된 양의 대부분이 주로 대변으로 배설(약

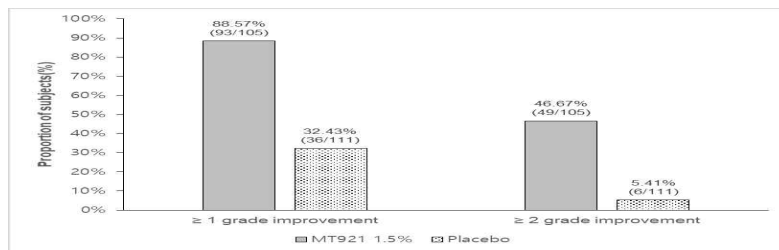
57%)되었고, 뇨와 호흡을 통한 배설은 각각 약 0.1%로 매우 적었다.

#### 4) 임상시험 정보

중등도 또는 중증의 턱밑 지방이 있는 성인을 대상으로 이 약(MT921) 1.5% (150 mg) 또는 위약을 약 4주 간격으로 최대 6회 투여하고 마지막 투여 12주 후 위약군 대비 턱밑 지방 감소 효과 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조 3상 임상시험이 수행되었으며, 총 216명의 유효성을 분석하였다.

유효성 평가는 매 방문 시 시험자의 대상자 평가와 대상자 본인의 평가로 이루어졌으며, 턱밑 지방정도에 대해 5점 척도로 평가(0점: 턱밑 지방이 거의 관찰되지 않음, 4점: 턱밑 지방이 매우 많이 관찰됨)하였다.

시험 결과, 마지막 투여 12주 후 의사 및 환자 평가 결과 모두 투여 전 대비 1단계 이상 턱밑 지방이 개선된 대상자의 비율은 이 약 투여군 88.57%(93/105명), 위약군 32.43%(36/111명)이었고, 2단계 이상 턱밑 지방이 개선된 대상자의 비율은 이 약 투여군 46.67%(49/105명), 위약군 5.41%(6/111명)이었다. 이 약 투여군은 1단계 및 2단계 모두 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하게 높은 개선율(모두  $p < 0.0001$ )을 보여 이 약의 턱밑 지방 개선 효과가 위약군과 비교하여 우월함을 입증하였다.



#### 5) 비임상 정보

##### ① 발암성, 변이원성, 수태능

동물에서 장기연구를 통한 발암성 평가는 수행되지 않았다. 체외 및 체내 유전독성 시험에서 이 약의 주성분인 콜산과 불순물인 메틸콜레이트의 변이원성은 확인되지 않았다.

##### ② 생식발생독성

수태능 및 초기 배발생 무독성량은 암·수 랫드에서 최소 150 mg/kg(인체용량 대비 약 10배)으로 확인되었다.

이 약의 주성분인 콜산의 배·태자 발생, 모체기능, 차산자 출생 전·후 발생에 대한 무독성량은 랫드에서 최소 150 mg/kg(인체용량 대비 약 10배)으로 확인되었다.

토끼 모체에서 유산/조산이 관찰되어 모체 무독성량은 60 mg/kg(인체용량 대비 약

8배), 배·태자 발생에 대한 무독성량은 최소 120 mg/kg(인체용량 대비 약 15배)으로 확인되었다.

랫드 및 토끼 모체 태반을 통한 태자로의 콜산 이행은 관찰되지 않았고, 랫드 모유를 통해 태자로 이행된 콜산이 태자 성장 발달에 미치는 영향은 없었다.

#### ③ 단회 및 반복투여독성

이 약의 주성분인 콜산의 최대내성용량은 단회 정맥투여 시 랫드와 비글견 모두 250 mg/kg(각 인체용량 대비 약 16배, 약 54배), 단회 피하투여 시 랫드에서 500 mg/kg(인체용량 대비 약 32배), 비글견에서 150 mg/kg(인체용량 대비 약 32배)으로 확인되었다. 랫드 및 비글견에 2주 간격으로 각각 13회 및 20회 반복 피하투여 시 무독성량은 전신 독성 기준 150 mg/kg 및 75 mg/kg(각 인체용량 대비 약 10배, 약 16배), 투여부위 국소 독성 기준 100 mg/kg 및 50 mg/kg(각 인체용량 대비 약 6배, 약 11배)으로 확인되었다.

#### ④ 안전성 약리

이 약의 주성분인 콜산 최대 250 mg/kg 용량(인체용량 대비 약 16배)에서 랫드 중추신경계 및 호흡기계에 영향은 없었다. 최대 100 mg/kg 용량(인체용량 대비 약 22배)에서 비글견의 혈압, 심박수, 심전도, 체온에 영향은 없었고, hERG 채널 억제율은 최대 300  $\mu$ M 농도에서 18.25 $\pm$ 5.14%로 확인되어 심혈관계에 대한 영향은 없었다.

#### ○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30 $^{\circ}$ C)보관, 제조일로부터 18개월

#### ○ 제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자) (주)메디톡스 대한민국 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 102

전공정위탁제조(제조사) 제이더블유중외제약(주) 대한민국 충청남도 당진시 송악읍 한진1길 56

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 콜산
- 등록번호 : 수2454-1-ND
- 제조소 명칭 : ICE S.P.A
- 소재지 : Via Novi 78, 15060 Basaluzzo(AL), Italy

#### 1.4 허가조건

○ (위해성 관리계획) Ver.4.0

※ 「약사법」 제32조의2 제1항 제1호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2

#### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

#### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

#### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법의 타당성(첨단의약품품질심사과-2246, 2023.10.10.)

#### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2023-12-18	2023-12-26	2023-12-22	2023-12-22	2023-12-22
보완요청 일자	2024-03-15	2024-03-12	2024-03-14	2024-03-14	2024-03-15
보완접수 일자	2025-05-16	2025-05-19	2025-05-16	2024-06-04	2025-05-16
최종처리 일자	2025-09-19	2025-06-05	2025-08-29	2024-06-04	2025-09-04

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약



- 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]

- 신청품목(뉴비주주)은 내인성 물질인 콜산을 주성분으로 하며, 국내에서 콜산은 의약품으로 사용례가 없는 신물질에 해당함. 신청품목의 주성분인 콜산은 동일 적응증으로 기존에 허가된 데옥시콜산과 약리활성이 유사한 구조의 담즙산 성분으로, 데옥시콜산 주사제와 같이 지방분해 주사제로 개발하였음
- 콜산은 간에서 합성되는 담즙산 중 하나로, 계면활성제 작용에 의한 세포막의 이중지질층 구조를 파괴하여 지방세포용해를 야기하여 약리효과를 나타내는 의약품임
- 신청 품목에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증 임상시험 1편(MT11-KR19SMF309)이 제출되었으며, 핵심임상시험에서 신청 적응증(성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선)에 대한 효과를 입증하였음
  - 중등도 또는 중증의 턱밑 지방 진단을 받은 성인에게 4주 간격, 총 최대 6회 투여(최대 20주)하였으며 마지막 투여 12주 후 시험자 및 환자의 턱밑 지방 정도 평가 시 투여 전 대비 1점 / 2점 이상 턱밑 지방 개선 시험대상자 비율을 평가한 결과, 시험군에서 턱밑 지방 개선 효과가 위약군보다 우월함을 입증하였음
- 안전성과 관련하여 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주사 부위 종창, 주사 부위 경화, 주사 부위 통증, 주사 부위 타박상 등으로, 대부분 주사 부위 이상반응이었으며, 허가된 동일 적응증의 유사 품목(데옥시콜산 1% 주사제)과의 안전성 프로파일 비교 시 관찰된 이상반응은 유사하였음
- 위해성 관리계획과 관련하여 위해성 완화 조치 계획으로, 첨부문서, 능동적 감시로 시판 후 조사를 계획하였음. 임상 시험 및 이 약의 계열 특성을 고려하여 중요한 규명된 위해성으로 주사 부위 신경손상, 주사 부위 피부궤양, 주사 부위 괴사, 주사 부위 무감각, 주사 부위 감각 저하, 주사 부위 경화, 주사 부위 종창, 주사 부위 부종, 주사 부위 결절, 중요한 잠재적 위해성으로 독성간염을 설정하였음

## [약어 및 정의]

약어	정의
AUC	Area Under the Concentration-time curve
CA	Cholic Acid
CA-SMFRS	Clinician Assessed-SubMental Fat Rating Scale
Cmax	Maximum Concentration
CS	Clinically Significant
DCA	Deoxycholic Acid
Emax	Maximum Effect
FDA	Food and Drug Administration
FAS	Full Analysis Set
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCS	Not Clinically Significant
PA-SMFIS	Patient Assessed-Submental Fat Impact Scale
PA-SMFRS	Patient Assessed-Submental Fat Rating Scale
PPS	Per Protocol Set
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
Tmax	Time toMaximumConcentration
T1/2	Half-life

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명: 뉴비주주(콜산)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 399(따로 분류되지 않는 대사성 의약품)
- 약리작용 기전: 간에서 합성되는 담즙산 중 하나로, 계면활성제 특성에 의한 세포막의 이중지질층 구조를 파괴하여 세포용해 야기

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목은 콜산 함유 제제로, 주성분 콜산은 담즙산으로, 계면활성제 특성을 이용하여 성인의 중등증~중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방을 개선하는 의약품(주사제)로 개발하였음
- 담즙산은 체내 존재하는 내인성 물질로, 지방의 유화작용에 관여함
- 콜산은 데옥시콜산과 구조적으로 유사하나 하이드록실기 하나를 더 가지고 있어 친수성 지수가 높고 소수성 지수가 비교적 낮음. 일반적으로, 담즙산의 소수성 지수는 계면활성제의 강도와 안정성에 영향을 주며 소수성 지수가 낮을수록 계면활성제 강도는 낮아지게 됨. 중성 pH이면서 체내에서 중화되는 경우 상대적으로 낮은 계면활성으로 인한 부작용의 감소가 기대됨
- 신청품목의 신청 효능효과는 “성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선”으로, 임상약리시험 1편, 치료적 탐색 시험 1편, 치료적 확증 임상시험 1편이 제출되었으며, 이 중 핵심임상시험자료는 치료적확증 임상시험 1편(MT11-KR19SMF309)임

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선
- 질환에 대한 배경
- 턱선이 볼록하고 쳐진 경우 과체중 또는 나이 든 얼굴로 인식하며, 턱선이 볼록하고 쳐지는 원인 중 하나는 이중턱(double chin)으로 보여지는 턱밑 지방(SMF : submental fat)의 축적 때문임. SMF의 축적은 식이 또는 생활습관으로 인한 이차적인 체중증가로 인한 증가가 턱밑 지방의 축적에 일조하지만, 노화와 유전적 요인 또한 턱밑 지방 생성 및 축적에 큰 역할을 함
- 턱밑 윤곽에 대한 불만족은 자존감 감소의 원인이 되기도 하며, 사람에 따라 일상생활에서 심리적 불편감 및 정신적 고통을 발생시킴
- 해당 질환에 대한 치료
- 일반적으로 턱밑성형술(submentoplasty), 지방흡인술(liposuction)과 하안면거상술(lower face lift) 또는 목거상술(neck lift)을 시행하나, 이러한 시술은 다양한 부작용(피부 유착, 불균일한 턱 윤곽) 및 긴 회복기간(경우에 따라 1년 이상)의 단점이 있으며, 지방흡인술의 경우 감염, 침샘종, 신경손상, 출혈 등의 발생 위험성이 있음
- 치료제: 동일 적응증으로 국내 허가된 품목은 현재 데옥시콜산(1.0%) 주사제가 있음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주사 시 아래턱경계 신경 손상 증례 보고, 주사부위 국소반응(주사 부위 신경손상, 무감각, 감각 이상, 부종, 혈종, 통증, 경화, 결절 등)과 관련한 약물이상반응 발생률이 높았음

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

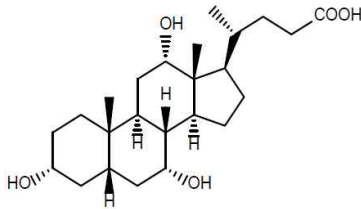
- (2018.4.10.) 제1상 임상시험계획 승인(2018.6.22. 승인)
- (2019.5.16.) 제2상 임상시험계획 승인(2019.7.25. 승인)
- (2019.12.18.) 사전검토(임상시험 계획 승인에 관한 자료)
- (2021.3.26.) 제3상 임상시험계획 승인(2021.6.16. 승인)
- (2023.5.11.) 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭: 콜산
- 일반명: Cholic acid
- 분자식: C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>
- 구조식



#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 ( <input type="checkbox"/> pH	■ 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	■ 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)

- 수산화나트륨, 염화나트륨, 인산이수소나트륨이수화물, 인산수소나트륨이수화물, 주사용수

#### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (	■ pH	<input type="checkbox"/> 비중	<input type="checkbox"/> 기타 )
순도시험 (	■ 유연물질	<input type="checkbox"/> 기타 )	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분		
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	■ 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액		
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.					



시험종류	Study No.	종 및 계통	투여기간	투여경로	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
	B16538	랫드/SD (F5, M5/군)	단회	정맥	██████████ ██████████ ██████████	Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>██████████: (암수) 꼬리울혈</li> <li>██████████ (암수) 착색뇨, 꼬리 부종, 가피형성, 괴사, 꼬리의 결락</li> <li>개략의 치사량: 암수 모두 250mg/kg 상회</li> </ul>
	B16545	비글견 (F2, M2/군, 대조군 M1, F1)	단회	피하	██████████ ██████████ ██████████	Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>██████████: (암수) 투여부위 결절, 가피형성</li> <li>██████████ (암수) 투여부위 통증</li> <li>MTD: (암수) 150mg/kg 상회</li> </ul>
	B16544	비글견 (F2, M2/군, 대조군 M1, F1)	단회 (4일 간격 증량)	정맥	██████████ ██████████ ██████████	Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>██████████: (암수) 구토</li> <li>██████████: (암수) 투여부위 통증, 종창, 괴사 동반 궤양, (수컷) 유연</li> <li>MTD: (암수) 250mg/kg</li> </ul>
반복투여 독성	B17031 - DRF	랫드/ SD (F5, M5/군)	5주, QW, 총 4회 (동일부위 2주 간격 투여)	피하	██████████ ██████████ ██████████	N	<ul style="list-style-type: none"> <li>██████████: 투여부위 발적, 가피형성 ⇒ ██████████ 모두 회복</li> <li>██████████: 피하의 착색된 대식세포의 침윤, 진피/피하 염증</li> <li>██████████: (수컷) 피부 부속기의 위축, 가피, 표피의 망상 변성, 혈관벽의 변성/괴사, 진피 부종, 섬유화, 표피의 과각화 동반 편평세포 증식, 표피 궤양 ⇒ 피하/진피의 급성 및 만성 염증, 피하지방 지방육아종성 염증에 의한 2차 변화로 판단</li> <li>██████████를 26주시험 고용량군 선택</li> </ul>
	B16541	랫드/ SD (F10, M10/군, Con, 고용량군 각15) *TK: F6, M6/군, con 각3	26주 (회복기 4주), Q2W, 총 13회 (동일부위 2주 간격 투여)	피하	██████████ ██████████ ██████████	Y	<ul style="list-style-type: none"> <li>*투여방법: ██████████, 투여부위당 ██████████</li> <li>사망례: ██████████ 투여군 수컷 1례(13차 투여 후 4일) ⇒ 시험물질 투여와 무관한 우발적 사망 판단</li> <li>██████████: (암수) 투여부위 발적 및 가피 형성 용량증가에 따른 중증도, 빈도 증가</li> <li>██████████: (암수) 투여부위 궤양 ⇒ ██████████ 부검 결과, 투여부위 가피, 궤양 및 상처 관찰, 조직병리검사 결과 투여부위 가피, 진피의 부종, 진피/피하조직 섬유화, 출혈, 진피/피하조직 염증, 지방육아종성 염증, 기름샘 과다형성, 표피의 편평상피 과다형성 및 궤양 관찰, 회복군에서는 관찰되지 않았음</li> <li>NOAEL <ul style="list-style-type: none"> <li>- 국소독성 포함: (암수) ≤100mg/kg(2%)</li> <li>- 국소독성 제외: (암수) 150mg/kg(3%) 상회</li> </ul> </li> </ul>
	B17032	비글견 (F1, M1/군)	4주, QW, 총4회(동일 투여부위 2주 간격)	피하	██████████ ██████████ ██████████	N	<ul style="list-style-type: none"> <li>*투여방법: 투여액량 ██████████ ██████████</li> <li>일반증상: (암수) 투여부위 심한 통증(투여 1, 2차), (수컷) 가피 형성 후 탈락(1차 투여 후 9~28일 사이, 1/22부위)</li> </ul>







- 토끼 120 mg/kg 투여군에서 관찰된 [REDACTED] 발현빈도가 낮고, 용량상관성이 없으며 태자에 대한 시험물질을 영향이 다른 검사항목에서 관찰되지 않아 시험물질 투여와 무관한 우발적인 변화로 판단되었음. 골화점 수에서 시험물질의 영향은 관찰되지 않았음. 또한, 약물동태 및 태반을 통한 태자이행 평가에서 임신 [REDACTED]일과 [REDACTED]일의 노출도 비교 시, 반복투여에 따른 체내 축적 영향은 거의 없으며, 태반을 통해 태자로 거의 이행되지 않았음(모체 혈중농도 대비 [REDACTED]% 이하)을 확인하였음

#### 4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 모동물 및 F1 동물의 출생 전·후 발생에 대한 NOAEL은 최소 150mg/kg로 판단
  - 모동물에서의 증체량, 체중 및 사료섭취량 감소, 차산자(F1) 랫드에서의 사료섭취량 감소가 관찰되었으나 일시적이거나 용량 상관성이 없어 시험물질에 의한 독성이 아닌 것으로 판단하였음
  - F1 랫드의 [REDACTED] 결과 시험물질의 영향은 확인되지 않았음. 고용량(150mg/kg) 투여군 모체에서 태어난 F1 [REDACTED] 혈중 콜산이 검출되어 모유로의 이행이 확인되었으나, 성장 및 발달지표 변화가 관찰되지 않아 독성학적 의미는 없는 것으로 판단하였음

#### 4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

#### 4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 발암성시험은 수행하지 않았음

#### 4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소독성시험은 단회 및 반복투여 독성시험과 연계하여 실시하였으며, 랫드 및 비글견 피하투여 독성시험에서 투여 부위에 대한 부검 및 조직병리학적 검토결과를 통해 평가하였음
  - 랫드 및 비글견에서 투여 직후 통증 발생, 투여부위 가피 형성, 결절 등 관찰되었으나, 대부분 회복되었고, 시험약물의 약리작용(지방세포용해)과 관련된 것으로 판단하였음

### 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여 독성(랫드, 비글견), 반복투여 독성(랫드 최대 26주(6개월), 비글견 최대 40주(9개월)) 유전독성, 생식발생독성 시험을 실시하였음
  - 전신독성은 관찰되지 않았고, 주로 투여부위에 국한되어 관찰되었음
  - NOAEL은 국소독성을 포함하여 랫드 [REDACTED] 100 mg/kg/2주, 비글견 [REDACTED] 50 mg/kg/2주에 해당함
  - 국소독성은 투여용량이 증가할수록 대체적으로 중증도 및 조직병리조건이 증가하는 양상이 관찰되었으나, 4주 회복군에서는 관찰되지 않아 가역적인 것으로 판단됨
  - 생식발생독성시험에서 수태능 및 다음 세대에 미치는 영향은 없었으며, 랫드에서 태자 이행 평가 결과 고용량군(150mg/kg)에서 모유로 이행되었으나, 성장 및 발달지표 변화 관찰되지 않아 독성학적 의미는 없는 것으로 판단하였음. 배태자발생시험(Seg. II)에서 랫드의 고용량(150mg/kg) 투여군 및 토끼의 고용량(120mg/kg) 투여군에서 관찰된 골격 변이 등은 골화지연 및 다른 골격기형 관련 검사항목에서 골격변이 소견이 관찰되지는 않았음. 또한, 약물동태 및 태반을 통한 태자이행 평가에서 노출도 비교 시, 반복투여에 따른 체내 축적 영향은 거의 없으며, 태반을 통해 태자로 거의 이행되지 않았으므로, 시험물질에 의한 독성학적 영향 여부에 대한 판단은 인정 가능함. 랫드 150mg/kg, 토끼 120mg/kg에 해당하는 용량을 인체등가용량으로 환산 시, 임상 3상 시험 투여용량(150mg/10mL) 대비 각각 약 10배, 15배에 해당하는 용량임.
- 발암성시험 미실시와 관련하여 콜산의 발암 가능성에 대한 문헌 조사 등을 통한 고찰 자료를 통해 타당성을 확인할 수 있는 자료를 제출하였음

- 콜산은 내인성물질로, 임상약리시험(약동학) 결과, 피하투여 후 빠르게 흡수되고( $t_{max}$  1시간 이내), 24시간 이내 기저 수준으로 돌아옴. 또한, 피하투여시 콜산의 대사체인 데옥시콜산으로의 전환은 미미한 것으로 판단(단회투여 후 기저수준과 유사한 농도 측정)되어 발암성시험 미실시는 인정 가능함
- 독성시험에서 관찰된 투여부위 국소독성은 MT921의 약리효과(지방세포용해)와 관련된 변화로 판단되며, 4주 회복기간에 회복되었으므로, 임상3상시험의 용법·용량(4주 간격 최대 6회 반복투여)은 타당한 것으로 사료됨

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- (효력시험자료) 지방세포 분해 효능 평가(in vitro, ex vivo), ██████의 지방분해 효능, ██████의 피하지방분해 효능, 미네 ██████ 반복투여 지방분해 효능, 투여부위 안전성 평가 등(in vivo)
- (약리시험자료) 안전성 약리 4건(중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 대한 영향)
- (흡수분포·대사 및 배설시험자료) 랫드에서 실시
- (약물상호작용 등에 관한 자료) in vitro 약물상호작용시험(대사 효소 및 수송체)

### 5.2. 효력시험

시험종류	시험번호	동물종, 투여경로	성별 및 집단별 수	투여 기간	용량/농도	결과
담즙산의 지방 세포 분해 능력 (in vitro)	RR-17071	██████████ (지방세포)	-	-	· 콜산(CA), 타우로데옥시콜산: 최대 ██████%w/v · 데옥시콜산, 케노데옥시콜산: 최대 ██████%w/v	· 지방세포에서 담즙산 성분들의 $EC_{50}$ (%w/v) - 데옥시콜산: ██████ - 케노데옥시콜산: ██████ - 콜산: ██████ ⇒ CA가 DCA에 비해 약 ██████배, CDCA에 비해 약 ██████배 낮은 지방분해 효능 확인 · 타우로데옥시콜산: 지방세포 생존율 감소시키지 못함
담즙산의 지방 세포 분해 능력 (ex vivo)	RR-17071	██████████ ██████████ ██████████ (피하지방조직)	-	-	· 콜산: ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████ · 데옥시콜산: ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████, ██████	· 농도 증가에 따라 지방분해 효과 증가 · $EC_{50}$ (%w/v) - 데옥시콜산: ██████ - 콜산: ██████ ⇒ DCA에 비해 CA의 지방 분해 효능 약 ██████배 낮음
피하 지방 분해 효능 비교 (in vivo)	RR-17071	██████████ ██████████ ██████████ 피하투여	M/5/군	단회	· 콜산: ██████, ██████, ██████, ██████, ██████ · 데 옥 시 콜 산 : ██████, ██████, ██████, ██████, ██████	· 콜산: ██████%까지 지방조직 피사면적 농도 비례 증가, ██████와 유사 · ██████ 콜산과 ██████ 데옥시콜산 투여군의 지방조직 피사 면적 유사
██████████에서 피부부작용 모니터링 (in vivo)	RR-17071	██████████ ██████████ 피하투여	M/5/군	Q2D, 총2회	· 콜산: ██████, ██████, ██████, ██████, ██████ · 데 옥 시 콜 산 : ██████, ██████, ██████, ██████, ██████	<양성대조군> · ██████: 피부 변화 · ██████: 모든 개체 미란 또는 궤양 관찰 <시험군> · ██████: 경미한 피부손상(2/10마리)
██████████에서 피하지방 분해 효	17007P6	██████████, ██████████ 피하투여	시험군: M/1 대조군: M/1	단회/ 반복	<실험 1: ██████████> · 콜산: ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████	· ██████████ 증가에 따라 피하지방조직 피사 면적 증가 · ██████████ 용량에서 피하지방 피사 효과

시험종류	시험번호	동물종, 투여경로	성별 및 집단별 수	투여 기간	용량/농도	결과
능 비교					·데옥시콜산(양성대조군): █████ <실험 2: █████> ·콜산: █████ ·데옥시콜산: █████	· █████ CA █████ 을 █████ 투여시 양성대조군(1.0% DCA, 0.2mL, 10mm 간격 투여)과 유사한 지방분해 효과 확인
조직병리학 적 평가	18055P6	█████ █████ █████ 피하투여	F/1	단회	· 콜산: █████ █████ · 데옥시콜산: █████ █████	· 투여부위 절단면 육안관찰 결과, 투여 1시간 이후부터 투여부위 피하지방층 출혈소견 관찰, 3주간 출혈 및 염증성 반응 확인, 1주 이후 범위 감소 관찰 · 지방조직 피사면적 분석 결과, 4주부터 피사조직 관찰되지 않았음 · 시험물질 또는 대조물질 투여 영향을 받은 범위는 시간이 지남에 따라 점차 감소 · 조직병리학적 검사에서 █████ █████ █████ 피사 면적 감소 양상 관찰 - █████ █████ 약 3-5주 후 최대 확인, 7주 후까지 지속, 8주 후부터 감소, 조직손상 회복 시작 ⇒ 반복투여 간격은 4주 이후 적절한 것으로 판단
피하지방 감소 및 부작용 평가	18-KE-094	█████ █████ █████ 피하투여	F/3	1주 간격, 총 1회 반복	· 생리식염주사액 · 콜산: █████%, · 데옥시콜산: █████% * █████ █████ █████ █████ █████	<지방분해 효능 평가> · MRI 측정 결과, 투여 전보다 █████ █████ 지방 부피 감소 확인 - G2 - █████% DCA(█████): 64% - █████% DCA(█████): 52% - G3 - █████% MT921(█████): 66% - █████% MT921(█████): 47% - █████% MT921(█████): 49% · 지방 █████: 부형제군 대비 모든 투여군 유의한 감소 경향 <부작용 평가> · 투여부위 증상: 모든 시험군에서 투여 직후 투여부위 █████ 관찰, G3보다 G2에서 높은 발생률, 투여부위 █████ 형성은 G2군에서만 관찰, 투여 개시 2개월 후 모든 투여부위에서 관찰
부종 유발 정도	REP-000609	█████ █████ 피하투여	M/5/군	단회	· PBS(█████) · 콜산: █████ █████ · 데옥시콜산: █████ █████	· 투여 4시간 후, █████ CA 투여군은 대조군 대비 █████ 수준으로, 기준 주사제 대비 현저히 낮은 부종 야기 - PBS 투여군은 █████ 증가시키지 않았으며, CA 투여군 평균 █████, DCA 투여군 평균 █████ 증가 · 동일 █████ 투여 시에도 유사한 결과 관찰 (DCA 투여군 대비 CA 투여군 39% 낮음) - CA 투여군 평균 █████mm, DCA 투여군 평균 █████mm 증가

시험종류	시험번호	동물종, 투여경로	성별 및 집단별 수	투여 기간	용량/농도	결과
						⇒ 담즙산 ██████████ 부종에 영향을 미치지 않음

### 5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	용량 (mg/kg)	시험결과	GLP 여부	시험번호
중추 신경계	기능관찰 (FOB)	랫드(Crl:CD(SD)), 수컷, 8수	단회 피하	██████████ ██████████ ██████████	· 체온 측정 및 감각·운동기능 검사 결과, 시험물질 투여에 의한 변화 관찰되지 않았음	Y	B16552
심혈관계	in vivo (Telemetry)	비글견, 수컷, 4마리	단회 피하	██████████ ██████████ ██████████	· 0.5~4시간 혈압(수축기, 이완기 및 평균 혈압)이 대조군 대비 통계적으로 유의하게 상승(6시간 이후 정상적인 변동범위 내로 회복). 심박수, 심전도, 체온 등 그 외 이상 관찰되지 않음	Y	B16554
	in vitro (hERG assay)	HEK293 cell	in vitro	10, 30, 100, 300 $\mu$ M	· ██████████ ██████████* · 양성대조군은 90.36 $\pm$ 5.55% 관찰 * 300 $\mu$ M는 최대 용해가능 농도로, 최대 억제율이 50%를 넘지않아 IC <sub>50</sub> 는 미산출	Y	B16555
호흡기계	동물시험	랫드(Crl:CD(SD)), 수컷, 4수	단회 피하	██████████	· 호흡기계 parameter(분당호흡수, 1회 호흡량, 분당호흡량)에 영향을 나타내지 않았음	Y	B16553

\* 100 $\mu$ M, 300 $\mu$ M은 각각 약 ██████, ██████g/mL 에 해당하는 농도로, ██████ 최대 억제율이 50%를 넘지 않았음

### 5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 흡수, 분포, 배설 및 약물상호작용에 대한 In vitro 와 In vivo 시험 수행

#### 5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

##### 5.4.1.1. 단회투여

##### 5.4.1.1.1. 랫드

- 수컷 랫드, ██████mg/kg 정맥 및 ██████mg/kg 피하 단회 투여
  - 정맥투여 C<sub>0</sub>: ██████ ng eq./mL, t<sub>1/2</sub>: ██████h, AUC<sub>0-t</sub>: ██████ ng eq.h/mL, m AUC<sub>inf</sub>: ██████ ng eq.h/mL
  - 피하투여 C<sub>max</sub>: ██████ ng eq./mL, T<sub>max</sub>: ██████h, t<sub>1/2</sub>: ██████h, AUC<sub>0-t</sub>: ██████ ng eq.h/mL, m AUC<sub>inf</sub>: ██████ ng eq.h/mL
  - 피하 생체이용률: 약 59%

##### 5.4.1.2. 반복투여(독성동태)

##### 5.4.1.2.1. 랫드

- 26주 반복투여독성

- 2주 1회 피하 투여 후, 혈중 콜산의 전신노출(AUC<sub>last</sub> 및 C<sub>max</sub>)은 내인성 콜산\*의 간섭으로 투여용량에 비례하지는 않았으나, 대체적으로 용량 증가에 따라 증가
  - \* 내인성 콜산: 투여 전 혈장 및 대조군의 혈장에서 정량한계 미만(BQL, < 100 ng/mL) ~ 최대11,600ng/mL까지 검출
- AUC<sub>last</sub>는 투여 1일과 비교하여 투여 ■일에 ■배, 투여 ■일에 ■배 증가하여 반복투여에 의한 전신노출 증가 경향이 나타났으나, 명확한 축적성은 보이지 않았음
- 암수간 AUC<sub>last</sub> 및 C<sub>max</sub>의 비는 ■로 성별간 차이 없었음
- T<sub>max</sub>: ■h

#### 5.4.1.2.2. 비글견

- 40주 반복투여독성
  - 2주 1회 피하 투여 후, 콜산의 전신노출도(AUC<sub>last</sub>, C<sub>max</sub>)는 암수 모두 용량 비례하지 않으나, 용량 증가에 따라 증가
    - \* 내인성 콜산: 투여 전 혈장 및 대조군의 혈장에서 대부분 정량한계 미만(BQL, < 50ng/mL)이었으나, 일부 54.9~ 686ng/mL 검출
  - AUC<sub>last</sub>는 투여 1일과 비교하여 투여 ■일에 ■배, 투여 ■일에 ■배 높아 반복투여에 의한 전신노출 증가 경향 나타났으나, 축적양상 관찰되지 않았음(저용량군에서는 큰 차이 없었음)
  - 암수간 AUC<sub>last</sub> 및 C<sub>max</sub>의 비는 ■으로 성별간 차이 거의 없었음
  - T<sub>max</sub>: 약 ■h, t<sub>1/2</sub>: 약 ■h

### 5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

#### 5.4.2.1. 조직분포

- 수컷 랫드에 ■mg/kg 용량의 <sup>14</sup>C-MT921 단회 피하 투여 후, 방사능의 조직 분포 확인
  - ■ 피하투여 후 0.5시간에 최대 활성이 나타내었으며, 투여 24시간 후 ■과 ■에서 가장 높았음. 이는 ■
  - 투여 ■시간에 활성이 가장 높게 나타난 조직은 투여 ■>■>■>■>■>■>■ 등의 순이었으며, 투여 시간 시점에 대부분 낮아졌으나, ■ 보였음
  - 투여 ■시간 이후 대부분의 조직에서 관찰되지 않았고, ■>■>■ 순으로 나타났으며, 해당 기관은 투여 192시간에도 검출됨

#### 5.4.2.2 태자 이행성

- 임신 토끼(뉴질랜드 화이트)에서의 태반을 통한 태자 이행 평가
  - 임신 ■일~■일 MT921 ■, ■, ■, ■mg/kg 피하투여하였으며, 임신 ■일 ■차 투여 ■시간 후 모체 및 태자 혈액 채취 분석 결과, ■, ■, ■mg/kg 용량별 모체의 혈중 콜산 농도는 ■, ■, ■ ng/mL, 태자의 혈중 콜산 농도는 ■, ■, ■ ng/mL으로, ■% 이하로, 시험물질은 모체 태반을 통해 태자로 거의 이행되지 않음
  - 임신한 랫드에서의 모유이행에 의한 태자영향 평가
    - 포육 ■일째 ■, ■, ■mg/kg 피하주사 후 ■시간에 모동물 혈중농도 측정 결과, 대조군 대비 각각 ■, ■배 증가(■, ■, ■ ng/mL) ⇒ 용량 비례 증가
    - F1 랫드는 모동물 피하주사 후 ■시간째 측정하였을 때, 모유로의 이행은 확인되었으나, 성장 및 발달지표 변화 관찰되지 않아 독성학적 의미 없는 것으로 판단
      - ■, ■mg/kg 투여군 모체에서 태어난 F1: 정량한계 미만 검출(■ng/mL)
      - ■mg/kg 투여군 모체에서 태어난 F1: ■마리에서 ■, ■ng/mL 검출

### 5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 별도의 대사 시험은 수행되지 않았음

### 5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

#### 5.4.4.1. 단회투여

- 랫드: 수컷 랫드 ■■■mg/kg 단회 피하투여
  - 변에서 192시간까지 축적된 방사선 활성은 약 57%로, 주 배설경로는 변을 통한 배설임을 확인
  - 뇨와 호흡을 통한 배설은 192시간까지 각각 약 0.1%로 매우 적음
  - 시험종료 후 (피하투여 후 192시간) 사체에 방사선 활성 잔여량은 약 ■■■%로, 뇨, 변, 호흡, 케이지세척, 사체 잔량까지 모두 합산하였을 때, 약■■■■%로 투여한 <sup>14</sup>C-MT921이 모두 회수되었음

### 5.4.5. 상호작용 (신약만 해당)

#### 5.4.5.1. Cytochrome P450(CYP) 약물 대사 효소 활성 저해 평가(B19001-1)

- 9종의 CYP(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A) 동효소 활성 저해능 실험 결과, 유의한 약물대사 저해 효과가 관찰되지 않았음 ( $IC_{50} > 100 \mu M$ )

#### 5.4.5.2. Cytochrome P450 (CYP) 약물 대사 효소 활성 시간-의존적 저해 평가(B19001-2)

- 9종의 CYP(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A) 동효소 시간-의존적 활성 저해능 실험 결과, 유의한 시간-의존적 약물대사 저해 효과를 보이지 않았음 9종의 CYP(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A) 동효소 시간-의존적 활성 저해능 실험 결과, 유의한 시간-의존적 약물대사 저해 효과를 보이지 않았음

#### 5.4.5.3. UDP-glucuronosyltransferase(UGT) 약물 대사 효소 활성 저해 평가(B19001-3)

- 6종의 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 대사 효소 억제능 평가 결과, 모든 UGT 동효소 활성에 대해 유의한 약물대사 저해 효과가 관찰되지 않았음 ( $IC_{50} > 100 \mu M$ )

#### 5.4.5.4. 배출 및 흡수 수송체에 의한 수송 특성 평가(B19001-4)

- 약물수송체 매개 MT921의 수송 활성 조사
  - 배출 수송체 과발현 세포인 MDR1(P-gp)-, BCRP-, MRP2-, BSEP-overexpressing MDSKII 세포를 이용하여 MT921(10, 100  $\mu M$ )의 양방향 수송비율(efflux ratio) 측정, 배출 수송체 대상 MT921의 기질성 평가 결과,
    - MDR1(P-gp), BCRP, MRP2, BSEP 수송체 대상 MT921의 양방향 수송체 비율( $P_{app B \text{ to } A} / P_{app A \text{ to } B}$ )은 2배 미만으로, MT921은 해당 수송체의 기질 가능성은 낮을 것으로 사료됨
  - SLC계 흡수 수송체 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, NTCP, ASBT-overexpressing HEK293 세포 및 mock 세포(empty vector; as control)를 이용하여 MT921(10, 100  $\mu M$ )의 세포내로의 흡수율(uptake ratio; transport vs control)을 측정하여 평가한 결과,
    - OATP1B1, OATP2B1, OAT1, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K 수송체 대상 MT921의 uptake ratio는 2배 이하로 해당 수송체의 기질 가능성은 낮을 것으로 사료됨
    - OATP1B3, OAT3, NTCP, ASBT 수송체 대상 MT921의 흡수율은 2배 이상으로 MT921은 이들 수송체의 기질 가능성이 확인되었음

#### 5.4.5.5. 배출 및 흡수 수송체에 의한 수송 활성 저해 평가(B19001-5)

- ABC 계열 흡수 배출 수송체 P-glycoprotein (MDR1), BCRP, MRP2, BSEP가 과발현된 세포 시스템을 이용한 MT921의 수송 활성 저해능 평가
  - MT921에서 P-glycoprotein (MDR1), BCRP의 기질약물에 대한 양방향성 수송 활성 저해 효과 관찰되지 않았음 ( $IC_{50} > 100 \mu M$ )

- MRP2, BSEP 수송 활성은 MT921(0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100  $\mu$ M) 농도에 따른 저해 효과 관찰되지 않았음( $IC_{50} > 100 \mu$ M)
- SLC 계열 흡수 수송체 OATP, OAT, OCT, NTCP, ASBT, MATE가 과발현된 세포 시스템을 이용한 MT921의 수송활성 저해능 평가
  - OATP1B1, OATP1B3, OAT3, NTCP, ASBT는 농도 의존적인 저해 경향을 보였으며,  $IC_{50}$ 는 각각 ■■■, ■■■, ■■■, ■■■, ■■■  $\mu$ M로 산출되었음
  - 반면, OATP2B1, OAT1, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K 수송체에 대해서는 수송 저해 효과가 관찰되지 않았음( $IC_{50} > 100 \mu$ M)

#### 5.4.5.6. 약물대사효소 및 약물 수송체 유도능 평가(B19001-6)

- 기원이 다른 3가지 배치의 사람 간세포에 MT921의 약물대사효소 및 약물수송체에 대한 mRNA level에서의 유도능 평가
  - CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 mRNA 발현 증가 관찰되지 않았고, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 mRNA 발현 유도 관찰되지 않았으며, MDR1, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B1, OCT1 mRNA 발현 변화가 없었음

### 5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 생체내·외 효력시험을 통해 콜산의 지방분해효과를 확인하였음
  - ■■■ 지방세포 및 ■■■에서 ■■■ 지방조직에서 ■■■를 통한 세포 생존율을 계산하여 지방세포 분해 능력을 확인하였으며, ■■■, ■■■ 및 ■■■에게 피하투여시에도 지방분해 효과가 있음을 확인하였음. 또한, 지방분해주사제로 개발된 데옥시콜산(1%)과 유사한 지방감소 효과가 있으면서 투여부위에 대한 부작용이 적은 투여농도, 투여부피 및 투여간격에 대하여 효력시험을 통해 확인하였음.
  - 효력시험을 통해 1.5% 콜산이 1.0% 데옥시콜산과 유사한 지방분해 효과를 확인하였으며, 임상 적용에 있어서 1.5% MT921을 10mm 간격으로 0.2mL씩, 4주 이상의 투여 간격으로 반복투여에 대한 용법·용량 설정 근거를 마련하였음
- 안전성약리시험
  - 심혈관계 시험에서 시험물질 투여에 의한 투여 초기시점(■■■, ■■■mg/kg; 0.5시간째, ■■■mg/kg; 4시간까지) 수축기 혈압이 용량 의존적으로 증가하였으나 일시적 혈압상승으로, 투여 시 국소적인 피부 자극 등에 의한 동물의 불안정한 행동변화로 인해 나타날 수 있는 영향으로 사료되며, 그 외 심박수, 심전도 및 체온에 미치는 영향은 없었음
  - 시험물질 투여에 의해 호흡기계 및 중추신경계에 미치는 영향은 없었음
- ADME
  - 흡수: 랫드 피하투여시 절대 생체이용률은 59%였으며, 전신노출은 용량 증량에 따라 전반적으로 증가하였음. 또한, 반복투여에 의한 노출도 증가가 확인되었으며, 신청사는 축적현상이 관찰되지 않았다고 제출하였으나, 랫드 및 비글견에서 축적 양상이 관찰되었으며, 뚜렷한 성별 차이는 없었음  
시험물질은 태반을 통해 태자로 거의 이행되지 않았으나(모체 혈중농도 대비 ■■■% 이하), 수유 랫드에서 고용량(■■■mg/kg) 투여시, 유즙으로 이행이 확인되었음. 다만, 태아의 성장 및 발달지표 변화가 관찰되지 않아 독성학적 의미는 없는 것으로 판단됨
  - 분포: 신경계, 정낭, 백색지방조직, 뼈를 제외한 신체의 대부분 조직에 분포되었음. 피하투여 24시간 후 소장과 간에서 가장 높은 방사선 활성이 나타났으며, 장간순환을 시사함
  - 대사: 별도의 대사시험 수행되지 않았으나, 임상약리시험(1상) 결과에 따라 MT921 피하투여시 데옥시콜산으로 대사되지 않는 것으로 사료됨
    - MT921을 건강한 성인 남성에게 단회 피하투여시, 콜산에 의해 형성되는 2차 담즙산인 데옥시콜산의 전신노출도 ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ )는 MT921 투약 전·후 유사하며, 콜산과 데옥시콜산의 약동학 파라미터간 상관성이 관찰되지 않았음

- 배설: 대부분 변을 통해 배설됨
- 약물상호작용: 약물대사효소(CYP, UGT) 및 대부분 약물수송체의 활성을 유도 및 억제 하지 않았음. 다만, 흡수 수송체에 의한 수송 특성 및 수송 활성 저해 평가 결과, SLC 계열 흡수 수송체 중 OATP1B1, OATP2B1, OAT1 수송체는 MT921의 수송 활성에 관여하나 친화력 정도는 낮을 것으로 사료되며(흡수율 2배 이하로, 기질 가능성 낮음), OATP1B3, OAT3, Ntcp, ASBT 수송체는 MT921의 수송 활성에 관여할 것으로 사료됨(MT921의 흡수율 2배 이상으로, 기질 가능성 확인). 이들 수송체에 대하여 MT921은 농도 의존적인 흡수 포화 경향을 보였음. 또한, MT921의 수송 활성 저해능 평가에서 OATP1B1, OATP1B3, OAT3, Ntcp, ASBT는 MT921의 수송 활성을 농도 의존적으로 저해하는 경향 보였음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 GCP 지정 기관에서 수행

### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건(1상 1건, 2상 1건, 3상 1건)
- 임상약리시험 1건, 치료적 탐색 시험 1건, 치료적 확증 임상시험 1건

시험 종류	시험 번호	보고서 위치	시험목적	시험디자인 및 대조군	시험약, 용량, 투여경로	시험 대상자 수	건강한 시험대상자 또는 환자	투여 기간
1상	MT11-KR1 7SMF115	Module 5	건강한 성인을 대상으로 MT921 투여시 약동/약력학적 특성 및 안전성/내약성 비교 평가	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 단계적 증량	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 위약 또는 MT921 60, 120, 150mg ⇒ 1.5% 사용</li> <li>· 턱밑 부위의 피하 지방 조직에 MT921(15mg/mL)을 1cm 격자당 0.2mL 씩 각각 20, 40, 50회 투여</li> </ul>	24명(단계별 8명(MT921 6명, 위약 2명))	건강한 성인	단회 투여
2상	MT11-KR1 8SMF203	Module 5	중등증 및 중증의 턱밑 지방이 있는 대상자에서 MT921의 유효성 및 안전성 탐색	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량탐색, 평행군, 다기관	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 대조약: MT921의 위약</li> <li>· 시험약: MT921 1.0%, 1.5%</li> <li>· 턱밑 지방 부위에 1.0% MT921 1cm 간격, 위약 및 1.5% MT921 1.0, 1.25cm 간격 0.2mL씩 최대 50회 투여(면적당 투여량 2, 2.4, 3mg/cm<sup>2</sup>, 1회 최대 투여량: 100mg 또는 150mg)</li> </ul>	168명 (군당 42명)	중등도 또는 중증의 턱밑 지방 진단을 받은 성인	최대 12주 (0, 4, 8, 12주) - 4주 간격 총 최대 4회 투여
3상	MT11-KR1 9SMF309	Module 5	중등증 및 중증의 턱밑	무작위 배정, 이중눈가림,	· 대조약: MT921의 위약	240명 (군당	중등도 또는 중증의 턱밑	최대 20주

			지방이 있는 대상자에서 MT921의 유효성 및 안전성 평가	위약대조, 다기관	· 시험약: MT921 1.5% · 턱밑 지방 부위에 1.0cm 간격으로 0.2mL씩, 최대 50번 투여	120명)	지방 진단을 받은 성인	(0, 4, 8, 12, 16, 20주) - 4주간격 총 최대 6회 투여
--	--	--	----------------------------------	-----------	---	-------	--------------	---

### 6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

### 6.4. 임상약리시험

시험목적	디자인	결과
<b>임상약리시험 - SAD</b>		
MT11-KR17 SMF115  건강한 성인 남성, 안전성, 내약성, 약동학 및 약력학 평가	이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조, 단회 투여, 단계적 증량, 건강한 성인	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 위약 또는 MT921(CA) 60, 120, 150mg, 단회, 피하투여(1.5% MT921(15mg/mL)을 1cm 격자당 0.2mL 씩 각각 20, 40, 50회 투여)</li> <li>· 건강한 성인 남성 24명(단계별 8명: MT921 6명, 위약 2명)</li> <li>· 약동학 결과 <ul style="list-style-type: none"> <li>- CA의 투약 전 <math>C_{max}</math>와 <math>AUC_{0-24}</math>는 모든 실험군에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 투약 후 전신노출도(<math>C_{max}</math>와 <math>AUC_{0-24}</math>) 용량 증가에 따라 증가하였으나, 용량 선형성 보이지 않았음</li> <li>- CA에 의해 형성된 2차 담즙산인 DCA의 <math>C_{max}</math>와 <math>AUC_{0-24}</math>는 MT921에 의한 변화가 관찰되지 않았음(투약전후 노출도 유사) ⇒ CA와 DCA의 약동학 파라미터(<math>C_{max}</math>와 <math>AUC_{0-24}</math>)간에 상관성이 관찰되지 않는 것으로 보아 MT921의 주성분인 CA가 DCA로 대사되지 않는 것으로 판단</li> </ul> </li> <li>· 약력학 결과 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 혈중 지질 프로파일(free fatty acid, triglyceride, total cholesterol)에 대한 농도 측정 결과, 투약 전후 유사하며, MT921에 의한 <math>E_{max}</math>와 <math>AUEC_{0-24}</math> 변화가 관찰되지 않았음</li> </ul> </li> <li>· 안전성 결과 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시험기간 중 사망을 포함한 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인한 중도탈락은 발생하지 않았음</li> <li>- 임상시험용 의약품을 한번이라도 투여받은 총 24명의 시험대상자에서 발생한 이상반응 중 자/타각 증상은 19명에서 총 55건 관찰됨. 2건은 중등도, 나머지 53건은 경증이었음</li> <li>- MT921과 관련성 없는 이상반응 1건(인대 염좌)을 제외한 나머지 54건은 투약이 이루어진 턱밑 국소부위에서 발생하였으며, 특별한 조치 없이 회복하였음</li> <li>- 위약 투여군과 비교하였을 때, MT921 투여군의 모든 대상자가 이상반응을 경험하였으나, 투여용량과의 관련성은 없는 것으로 판단되었음</li> </ul> </li> </ul>

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

- 건강한 성인 남성에게 단회투여시, 약동학적 특성과 안전성 및 내약성 평가
  - MT921 투약 후 24시간 동안 평가 시  $C_{max}$ 와  $AUC_{0-24}$ 가 용량 증가에 따라 증가하였으나, 용량 증가에 따른 유의한 용량 선형성을 보이지 않았음
  - 콜산에 의해 형성되는 2차 담즙산 데옥시콜산의  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$ 는 투약전후 유사하며 MT921에 의한 변화가 관찰되지 않았음. 콜산과 데옥시콜산의 약동학 파라미터( $C_{max}$ 와  $AUC_{0-24}$ )간에 상관성이 관찰되지 않았으므로, MT921의 주성분인 콜산은 데옥시콜산으로 대사되지 않는 것으로 판단하였음
  - 대부분 주사부위 이상반응(주사부위 부종, 통증, 멍, 홍반, 감각저하, 결절)으로, 중증도는 2건을 제외하고 모두 경증이었으며,

부종이나 통증이 용량 증가에 따라 증가하는 양상을 보였으나, 명, 홍반, 감각 저하는 투여용량과 지속기간 간의 상관성은 보이지 않았음

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당 없음

#### 6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

##### 6.4.5.1. 건강한 사람과 환자에서의 약력학시험

- 건강한 성인 남성 MT921 피하 단회투여(MT11-KR17SMF115)
  - MT921 투여용량에 따른 free fatty acid, triglyceride, total cholesterol를 비교 평가 결과, 통계적으로 유의한 차이 없었음
  - 투약 전 기저치와 MT921 투약 후 평가한 free fatty acid, triglyceride, total cholesterol의 농도양상은 MT921 투여용량과 상관없이 유사하였으며, 통계적으로 유의한 차이 없었음

##### 6.4.5.2. QT 시험

- 해당 없음

#### 6.5. 유효성 및 안전성

##### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증(성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선)에서 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험(2상 1건, 3상 1건)을 진행하였음. 이 중 핵심임상시험은 MT11-KR19SMF309(3상) 1건임

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
<b>§ 유효성·안전성</b>							
<b>효능효과, 용법용량 근거</b>							
2상	MT11-KR18SMF 203	다기관, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조, 무작위 배정	중등증 및 중증의 턱밑 지방이 있는 대상자 168명 (군당 42명)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 투여방법: 4주 간격, 최대 4회 투여</li> <li>• 임상시험용의약품                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 시험약 1: MT921 1.0% (10mg/mL)</li> <li>- 시험약 2: MT921 1.5% (15mg/mL)</li> </ul> </li> <li>- 위약: 제일생리식염주사액</li> <li>• 투여용량                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1회 투여시, 1cm 또는 1.25cm 간격으로 0.2mL</li> </ul> </li> </ul>	12주	[유효성] (1차) - 기저치 대비 마지막 투여 후 4주시점 CA-SMFRS 및 PA-SMFRS가 1점 이상 개선된 자의 비율 - 기저치 대비 마지막 투여 후 4주시점 CA-SMFRS 및	[유효성: FAS] (1차) • CA-SMFRS 점수가 기저치 대비 1점 이상 개선된 대상자의 비율 - 1.0%/1.0cm군: 72.73% - 1.5%/1.0cm군: 88.64% - 1.5%/1.25cm군: 79.07% - 위약군: 48.78% • PA-SMFRS 점수가 기저치 대비 1점 이상 개선된 대상자의

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
				씩 최대 50회 투여 (최대 10mL, 콜산 100mg 또는 150mg 투여)		PA-SMFRS가 2점 이상 개선된 자의 비율 (2차) - 기저치 대비 마지막 투여 후 4주 시점의 CA-SMFRS 변화량, PA-SMFRS 변화량, 대상자 만족도 변화량, PA-SMFIS 변화량, MRI 측정 턱밑 지방 부피 변화율, caliper 측정 턱밑 지방 두께 변화율 [안전성] - 임상시험용의약품 투여 후 국소부위 이상반응, 이상반응, 약물이상반응 중대한 이상반응의 발생률 - 임상시험용의약품 투여 후 활력징후, 신체검진, 실험실적 검사 결과의 변화	비율 - 1.0%/1.0cm군: 77.27% - 1.5%/1.0cm군: 88.64% - 1.5%/1.25cm군: 79.07% - 위약군: 46.34% ⇒ 위약 대비 시험군 모두 유의한 차이 관찰(p<0.1)되었 으며, 1.0%/1cm군보다 1.5%/1.0cm 군이 통계적으로 유의하게 높았음(p=0.049) • CA-SMFRS 점수가 기저치 대비 2점 이상 개선된 대상자의 비율 - 1.0%/1.0cm군: 31.82% - 1.5%/1.0cm군: 22.73% - 1.5%/1.25cm군: 37.21% - 위약군: 19.51% • PA-SMFRS 점수가 기저치 대비 2점 이상 개선된 대상자의 비율 - 1.0%/1.0cm군: 31.82% - 1.5%/1.0cm군: 25.00% - 1.5%/1.25cm군: 32.56% - 위약군: 19.51% ⇒위약 대비 시험군의 개선 율이 높은 경향성 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 아니었음(p>0.1) [안전성] • TEAE 발생률: 1.0%/1cm군 86.67%, 1.5%/1.0cm군 88.64% 1.5%/1.25cm군 90.91%, 위약군 79.55% (kybella: 시험군 84.3%, 위 약군 69.0%) • 시험약의 모든 이상반응은 경증 또는 중등도 였음 • 모든 군에서 주사 부위 통증, 주사 부위 부종, 주사부위 타박상순으로 빈번하게 관찰 • 중대한 이상반응 근육통 1건 (위약군)이었음
3상	MT11-KR19SMF 309	다가관, 이중 눈가림, 평행군, 위약	중등증 및 중증의 턱밑 지방이 있는 대상자 240명 (시험약121명,	<ul style="list-style-type: none"> <li>4주 간격, 최대 6회 피하 투여</li> <li>시험약: MT921 1.5% - 1회 투여시, 1cm 간격으로 0.2mL씩 최대 50번 주입</li> </ul>	20주	[유효성] (1차) - 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 후 12주 시점	[유효성: FAS] (1차) • 임상시험용 의약품투여 전 대비 마지막 투여 후 12주 시점 CA-SMFRS와 PA-SMFRS가

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
		대조, 무작위 배정	위약119명 무작위 배정 비율= 1:1	(10mL, 콜산 150mg) • 위약: 생리식염주사액 - 1회 투여시, 1cm 간격으로 0.2mL씩 최대 50번 주입 (10mL)		CA-SMFRS와 PA-SMFRS가 모두 1점 이상 개선된 자의 비율 (2차) - 기저치 대비 마지막 투여 후 4주시점 CA-SMFRS 및 PA-SMFRS가 1점 이상 개선된 자의 비율 - 기저치 대비 마지막 투여 후 4주시점 CA-SMFRS 및 PA-SMFRS가 2점 이상 개선된 자의 비율 - 기저치 대비 마지막 투여 후 12주 시점 MRI 측정 턱밑 지방 부피가 10% 이상 감소한 자의 비율 - 기저치 대비 마지막 투여 후 4, 12주 시점 대상자 만족도 평가에서 5점(약간 만족)이상 응답한 자의 비율 [안전성] - 이상반응 발생률, 활력징후, 실험실적 검사 결과	모두 1점 이상 개선된 자의 비율 - 시험군: 88.57% - 위약군: 32.43% ⇒ 시험군의 개선율이 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았음(p<0.0001) • CA-SMFRS 점수가 기저치 대비 12주 시점 1점 이상 개선된 자의 비율 - 시험군: 89.52% - 위약군: 36.94% • PA-SMFRS 점수가 기저치 대비 12주 시점 1점 이상 개선된 자의 비율 - 시험군: 88.57% - 위약군: 44.14% ⇒PA/CA-SMFRS의 개선율이 모두 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았음(p<0.0001) [안전성] • TEAE 발생률: 시험군 99.17%, 위약군 89.92% • 시험약의 모든 이상반응은 경증 또는 중등도였음 • 모든 군에서 주사 부위 통증, 주사 부위 부종, 주사부위 타박상이 빈번하게 관찰 • 중대한 이상반응: 시험군 1건(손 골절), 위약군 1건(담석증)이었으며, 임상시험용의약품과의 인과관계 없는 것으로 확인 • 중대한 이상반응 외에 다른 유의한 이상반응: 시험군 1건(독성간염) 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없어 약물이상반응으로 평가

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 유효성 결과

- 1차 평가변수: 시험자 및 시험대상자가 턱밑 지방 정도를 평가하였을 때, 임상시험용의약품 투약 전 대비 마지막 투약 후 12주 시점에 CA-SMFRS와 PA-SMFRS 점수가 모두 1점 이상 개선된 대상자의 비율 및 2점 이상 개선된 대상자의 비율을 평가하였음. 시험군의 개선율이 위약군보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 확인되었음(모두 p<0.0001)

CA-/PA-SMFRS			
1점 이상 개선된 대상자 비율		2점 이상 개선된 대상자 비율	
시험군	위약군	시험군	위약군
88.57%(93/105명)	32.43%(36/111명)	46.67%(49/105명)	5.41%(6/111명)
p<0.0001		p<0.0001	

개선	CA-SMFRS		PA-SMFRS	
	시험군	위약군	시험군	위약군
1점 이상	89.52%(94/105명)	36.94%(41/111명)	88.57%(93/105명)	44.14%(49/111명)
	p<0.0001		p<0.0001	
2점 이상	55.24%(58/105명)	7.21%(8/111명)	53.33%(56/105명)	9.91%(11/111명)
	p<0.0001		p<0.0001	

평가척도			
CA-SMFRS		PA-SMFRS	
점수	정도	점수	정도
0	턱밑 지방이 거의 관찰되지 않음	0	턱밑 지방이 거의 관찰되지 않음
1	턱밑 지방이 조금 관찰됨	1	턱밑 지방이 조금 관찰됨
2	턱밑 지방이 뚜렷하게 관찰됨	2	턱밑 지방이 뚜렷하게 관찰됨
3	턱밑 지방이 많이 관찰됨	3	턱밑 지방이 많이 관찰됨
4	턱밑 지방이 매우 많이 관찰됨	4	턱밑 지방이 매우 많이 관찰됨

- 또한, 2차 유효성 평가변수에서도 위약군과 비교하여 턱밑 지방 개선 효과를 확인하였음
- 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 후 4주 시점에 CA-SMFRS와 PA-SMFRS이 모두 1점 이상 개선된 자의 비율: 시험군 82.86%(87/105명), 위약군 32.43%(36/111명)로, 시험군의 개선율이 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았음(p<0.0001)
- 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 후 4주 시점에 CA-SMFRS와 PA-SMFRS이 모두 2점 이상 개선된 자의 비율: 시험군 39.05%(41/105명), 위약군 5.41%(6/111명)로, 시험군의 개선율이 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았음(p<0.0001)
- 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 후 4, 12주 시점 PA-SMFRS 점수의 변화량: 4주 시점에 시험군 -4.25±0.22점, 위약군 -1.71±0.21점, 12주 시점에 시험군 -4.51±0.21점, 위약군 -1.86±0.21점으로, 모든 시점에서 시험군의 PA-SMFRS점수가 위약군보다 통계적으로 유의하게 감소하였음(p<0.0001)
- 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 후 12주 시점에 MRI로 측정된 턱밑지방의 부피가 10% 이상 감소한 자의 비율(지방 부피 개선율): 시험군 75.93%(41/54명), 위약군 30.36%(17/56명)로, 시험군의 턱밑지방 부피가 위약군보다 통계적으로 유의하게 감소하였음(p<0.0001)
- 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 후 4, 12주 시점에 대상자 만족도 평가에서 5점(약간 만족)이상으로 응답한 자의 비율(만족율): 마지막 투여 후 4주 시점에서 시험군 80.95%(85/105명), 위약군 23.42%(26/111명), 12주 시점에서 시험군 81.90%(86/105명), 위약군 25.23%(28/111명)로, 시험군의 대상자 만족도가 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았음(모두 p<0.0001)
- 안전성 결과
  - 발생한 대부분의 이상반응은 주사부위 이상반응으로, 기허가 유사제제에서 관찰된 이상반응과 유사하였음. 대부분의 이상반응은 7일 이내 회복되었음
  - 이상반응: 임상시험용의약품을 1회 이상 투약한 시험대상자 중 227/240명(94.58%), 총 4332건 발생(경증 3962건, 중등증 369건, 중증 1건)하였으며, 시험군 99.17%(120/121명, 3343건), 위약군 88.92%(107/119명, 989건)였음. 중증의 이상반응은 위약군에서 1건(이상 자궁 출혈) 발생하였으며, 병력이 있음을 확인하였음

- 약물이상반응: 시험군 99.17%(120/121명, 3245건), 위약군 78.99%(94/119명, 897건)로, 시험군 2건(독성간염, 어지러움), 위약군 1건(시술 관련 통증) 제외하고 모두 주사부위 이상반응임
  - 시험군: 주사 부위 종창 98.35%(119/121명, 612건) > 주사 부위 경화 93.39%(113/121명, 516건) > 주사 부위 통증 92.56%(112/121명, 561건) > 주사 부위 타박상 83.47%(101/121명, 362건) 순으로 확인
  - 위약군: 주사 부위 타박상 61.34%(73/119명, 231건) > 주사 부위 종창 52.10%(62/119명, 160건) > 주사 부위 통증 52.10%(62/119명, 150건) > 주사 부위 홍반 33.61%(40/119명, 85건) 순으로 확인
- 특별 관심 대상 이상반응(AESD): 시험군 99.17%(120/121명, 3245건), 위약군 78.99%(94/119명, 897건)로, 약물이상반응 중 시험군 2건(독성간염, 어지러움), 위약군 1건(시술 관련 통증) 제외하고 동일함
- 중대한 이상반응: 시험군 0.83%[1/121명, 1건(손 골절)], 위약군 0.84%[1/119명, 1건(담석증)] 발생하였으며, 2건 모두 약물이상반응으로 평가되지 않았음
- 그 외 신체검진, 활력징후, 임상실험실검사 및 심전도상 임상적으로 유의한 소견은 관찰되지 않았음

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

- 해당 없음

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

- 1건의 2상 임상시험(MT11-KR18SMF203)을 실시하였음

시험목적	디자인	결과
<b>(2상) 탐색적 유효성 및 안전성 확인</b>		
MT11-KR18 SMF203 중등증 및 중증의 턱밑 지방이 있는 대상자에서 MT921의 유효성 및 안전성 평가를 위한 용량탐색 시험	무작위 배정, 이중눈 가림, 위약 대조, 다기관, 용량 탐색, 평행군 치료기간 : 4주 간격 총 4회 반복 투여	<p>&lt;시험대상자(FAS)&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 중등증 및 중증의 턱밑 지방이 있는 대상자 172명(MT921 1.0%/1.0cm군 44명, MT921 1.5%/1.0cm군 44명, MT921 1.5%/1.25cm군 43명, Placebo군 41명)</li> </ul> <p>&lt;용법·용량&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· MT921 1.0%, 1.5% 또는 위약을 1cm 또는 1.25cm 간격으로 4주 간격, 최대 4회 피하투여</li> <li>- 1회 투여 시, 0.2mL씩 최대 50번 주입(100mg 또는 150mg)</li> <li>- 시험약: MT921 1%(10mg/mL) 또는 1.5%(15mg/mL)</li> <li>- 대조약: 위약</li> </ul> <p>&lt;유효성&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 1차 유효성 평가변수(주분석군: FAS): 임상시험용 의약품 투여 전 대비 마지막 투여 4주 후 CA-SMFRS 및 PA-SMFRS가 기저치 대비 1점 또는 2점 이상 감소한 대상자 비율</li> <li>- 시험자(CA-SMFRS)와 시험대상자(PA-SMFRS)가 평가한 기저치 대비 1점 이상 감소한 대상자의 비율은 유사하였음</li> <li>· CA-SMFRS 점수가 기저치 대비 1점 이상 감소한 대상자의 비율은 1.0%/1.0cm군 72.73%(32/44명), 1.5%/1.0cm군 88.64%(39/44명), 1.5%/1.25cm군 79.07%(34/43명), 위약군은 48.78%(20/41명)으로 확인되었으며,</li> <li>· PA-SMFRS 점수가 기저치 대비 1점 이상 감소한 대상자의 비율도 1.0%/1.0cm군 77.27%(34/44명), 1.5%/1.0cm군 88.64%(39/44명), 1.5%/1.25cm군 79.07%(34/43명), 위약군은 46.34%(20/41명)였음</li> <li>- CA-SMFRS 점수가 기저치 대비 2점 이상 감소한 대상자의 비율과 PA-SMFRS 점수가 기저치 대비 2점 이상 감소한 대상자의 비율은 MT921 군에서 더 높은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았음(P&gt;0.1). 시험자와 시험대상자 평가 결과는 유사하였음</li> <li>· CA-SMFRS 점수가 기저치 대비 2점 이상 감소한 대상자의 비율은 1.0%/1.0cm군 31.82%(14/44명), 1.5%/1.0cm군 22.73%(10/44명), 1.5%/1.25cm군 37.21%(16/43명), 위약군은</li> </ul>

시험목적	디자인	결과
		<p>19.51%(8/41명)으로 확인되었으며,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· PA-SMFRS 점수가 기저치 대비 2점 이상 감소한 대상자의 비율도 1.0%/1.0cm군 31.82%(14/44명), 1.5%/1.0cm군 25.00%(11/44명), 1.5%/1.25cm군 32.56%(14/43명), 위약군은 19.51%(8/41명)였음</li> <li>· 2차 유효성 평가변수 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 기저치 대비 마지막 투여 4주 후 CA-SMFRS와 PA-SMFRS 점수 변화량도 위약군보다 통계적으로 유의하게 감소하여, MT921의 턱밑 지방 감소 효과를 확인하였음</li> <li>- 또한, 대상자 만족도 평가와 PA-SMFIS를 통해 확인한 대상자가 느끼는 치료 만족도 역시 시험군에서 유의하게 더 높은 것으로 확인되었음</li> <li>- MRI로 측정된 턱밑지방부피와 Caliper로 측정된 턱밑지방두께는 MT921 군에서 더 많이 감소하는 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았음(P&gt;0.05)</li> <li>- FA군의 결과와 PP군 결과는 유사하여 결과의 무결성을 입증하였음</li> </ul> </li> </ul> <p>&lt;안전성&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· MT921 투여 후 1.0%/1.0cm군에서 86.67%(39/45명, 260건), 1.5%/1.0cm군 88.64%(39/44명, 257건), 1.5%/1.25cm군 90.91%(40/44명, 247건)에서 이상반응이 관찰되었으며, 위약군에서의 발생율은 79.55% (22/43명, 61건)이었음</li> <li>· MT921에 의해 나타난 모든 이상반응의 중증도는 경증 또는 중등도이었으며, 중증은 위약군에서 1건(근육통) 발생하였음</li> <li>· 주사부위 관련 특별 관심 대상 이상반응과 약물이상반응의 경우, 위약군을 포함한 모든 군에서의 이상반응 빈도는 주사부위 통증, 주사부위 부종, 주사부위 멍 등 순으로 높았으며, 이는 기허가 유사제제에서도 빈번하게 나타나는 이상반응이었음</li> <li>- 주사부위 통증 발생률은 시험군이 위약군보다 높은 경향성을 보였으나, 투여용량, 투여간격에 따른 발생률의 차이는 없었음(1.0%/1.0cm군: 73.33%(33/45명, 114건), 1.5%/1.0cm군: 77.27%(34/44명, 115건), 1.5%/1.25cm군: 79.55%(35/44명, 110건), 위약군: 23.26%(10/43명, 20건)</li> <li>· 중대한 이상반응: 위약군 1건(근육통)으로, 교통사고로 인한 것으로 임상시험용의약품과의 인과관계 없다고 판단되어 약물이상반응으로 평가되지 않았음</li> <li>· 신체검사, 활력징후, 실험실적 검사 등에서 임상시험용의약품 투여로 인해 대상자의 안전성에 영향을 주는 변화는 관찰되지 않았음</li> </ul>

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

**6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론**

- 턱밑 지방 감소 효과를 확인하기 위해 1건의 탐색적 유효성 확인을 위한 2상 시험(MT11-KR18SMF203)과 1건의 위약 대조 확증 3상 시험(MT11-KR19SMF309)을 실시하였으며, 핵심임상시험(MT11-KR19SMF309)에서 뉴비जू주의 반복투여(4주간격, 최대 6회) 투여시, 턱밑 지방 개선에 대한 유효성을 확인하였음
- 뉴비जू주(콜산 1.5%) 투여 시 턱밑 지방 감소 효과를 확인하기 위해 일차 유효성 평가변수로, 임상시험용 의약품 마지막 투여 후 12주 시점의 시험자 평가(CA-SMFRS) 및 대상자 평가(PA-SMFRS) 모두 1점 이상 개선된 시험대상자의 비율과 2점 이상 개선된 시험대상자의 비율을 평가하였으며, 모두 시험군에서 위약군 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타나 시험군의 턱밑 지방 개선 효과가 위약군과 비교하여 우월함을 확인하였음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약대조 치료적확증 3상 임상시험(MT11-KR19SMF309)의 안전성 결과를 검토하였을 때, 1.5% 용량(1cm 간격, 최대 50번 투여)에 대하여 양호한 안전성 및 내약성을 보였음
- 임상시험용 의약품 투약 후 이상반응은 대부분 주사 부위 이상반응으로, 대부분 30일 이내 회복되었음
  - 4주 간격 최대 6회 반복투여 시, 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 시험군은 주사 부위 종창이었고, 이외 주사 부위 경화, 주사 부위 통증, 주사 부위 타박상 등의 순으로 관찰되었으며, 위약군은 주사 부위 타박상이 가장 빈번하게 관찰되었고, 이외 주사 부위 종창, 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반 등의 순으로 관찰되었음. 대부분의 이상반응은 주사 부위 이상 반응이었고, 위약군보다 시험군에서의 이상반응 발생률이 통계적으로 유의하게 높았음
  - 약물이상반응 및 특별 관심 대상 이상반응(투여 부위 관련 이상반응)은 위약군을 포함한 모든 군에서 주사 부위 종창, 주사 부위 통증, 주사 부위 타박상이 빈번하게 확인되었음
  - 이상반응의 중증도는 대부분 경증 또는 중등도였으며, 이상반응의 지속기간은 두 군 모두 4-7일 > 8-14일 > 15-30일 순으로 확인되었으며, 대부분 30일 이내 회복되었음
  - 특별관심이상반응의 지속기간은 시험군에서 주사 부위 종창 및 주사 부위 타박상이 6일, 위약군에서는 주사 부위 타박상이 4일로 가장 길었음
- 임상시험실 검사, 활력징후, 신체적 소견 및 안전성 관련 기타 항목에서 안전성 우려 사항은 없었음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - MT921(뉴비주주)는 DCA보다 낮은 계면활성작용을 갖는 CA를 주성분으로 하여 부작용의 감소가 기대되기 때문에 보다 안전한 치료제를 이용하여 자신감 회복 및 대인관계에 긍정적인 인상을 줄 수 있다는 장점이 있음
- 위해성
  - 주사부위의 해부학적 구조에 따라 근육, 힘줄, 림프절 등이 인접해 있어 주사 시 주의가 필요하며, 아래턱 신경이 분지하고 있어 주사 시 비대칭 웃음, 안면 근육 쇠약(마비) 등 아래턱경계 신경 손상 가능성이 있음. 주사부위에 최대 50회까지 투여 가능하므로 주사에 따른 '주사 부위 통증' 또는 '주사 부위 종창' 등이 발생할 수 있음
- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰
  - 건강한 성인 및 중등도 이상의 턱 밑 지방을 가진 대상자에서의 위약 대조 임상시험 결과를 바탕으로 MT921은 턱 밑 지방 개선에 대한 치료효과가 입증되었고, 안정성 결과는 모두 의학적으로 수용가능한 결과였음. 이러한 결과를 바탕으로, MT921은 환자들에게 보다 안전하고 다양한 치료 선택권을 제공해 줄 수 있을 것으로 사료됨
  - 또한 동 품목은 위해성 관리 계획(시판 후 조사계획서 포함)을 수행함에 따라 위해성을 완화할 계획임

## 6.6. 가교자료

### 6.6.1. 가교시험

- 해당 없음

### 6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 해당 없음

### 6.6.3. 가교자료 평가

- 해당 없음

### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험(MT11-KR19SMF309)에서 신청 적응증(성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선)에 대한 효과를 입증하였음
- 신청 품목의 유효성 및 안전성 프로파일은 긍정적인 것으로 사료됨
- 기허가된 동일 적응증의 유사제제(데옥시콜산 1% 주사제)와의 안전성 프로파일 비교 시 관찰된 이상반응은 유사하며, 관찰된 대부분의 이상반응은 주사 부위 관련 이상반응으로, 대부분 경증으로 투여 간격(4주) 내 회복되었음

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

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

- 한국엘라간(주), 벨카이라주(데옥시콜산), 2017.8.25. 허가(2020.12.21. 취하)
- (주)대웅제약, 브이올렛주(데옥시콜산), 2021.8.6. 허가

구분	유사 품목	신청 품목
제품명	브이올렛주(데옥시콜산)	뉴비주주(콜산)
업체	(주)대웅제약	(주)메디톡스
주성분	데옥시콜산	콜산
효능효과	성인의 중등증~중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선	성인의 중등증~중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선
용법용량	면적당 용량이 2mg/cm <sup>2</sup> 이 되도록 턱밑 부위의 피하지방 조직에 이 약을 주사한다. • 1회의 치료는 1 cm 간격으로 각각 0.2 mL씩 투여하는 최대 50번까지의 주사(최대 총 10 mL)로 구성된다. • 1회 치료를 1개월 이상의 간격으로 총 6회까지 시행할 수 있다. 사용 후에는 용기에 남아 있는 용액은 모두 폐기한다. (이하 생략)	면적당 용량이 3mg/cm <sup>2</sup> 이 되도록 턱밑 부위의 피하지방 조직에 이 약을 주사한다. • 1회 치료 시 1 cm 간격으로 0.2 mL씩 최대 50번까지 주사(최대 총 10 mL)할 수 있다. • 치료는 1개월 이상의 간격으로 총 6회까지 주사할 수 있다. (이하 생략)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)메디톡스	허가일	2025-09-19
제품명	뉴비쥬주(콜산)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver.4.0, 2025.8.27.
주성분 및 함량	이 약 1밀리리터 중 콜산(별규) 15밀리그램		
효능·효과	성인의 중등증 ~ 중증의 돌출되거나 과도한 턱밑 지방의 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 주사 부위 신경 손상</li> <li>· 주사 부위 피부 궤양</li> <li>· 주사 부위 괴사</li> <li>· 주사 부위 무감각</li> <li>· 주사 부위 감각 저하</li> <li>· 주사 부위 경화</li> <li>· 주사 부위 종창</li> <li>· 주사 부위 부종</li> <li>· 주사 부위 결절</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 일반적인 의약품 감시활동</li> <li>2. 추가적인 의약품 감시활동 (사용성적조사)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 첨부문서(안)</li> <li>· 환자용 사용설명서</li> <li>· 의·약사 등 전문가용 설명자료</li> </ul>
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 독성 간염</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 일반적인 의약품 감시활동</li> <li>2. 추가적인 의약품 감시활동 (사용성적조사)</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 첨부문서(안)</li> <li>· 환자용 사용설명서</li> <li>· 의·약사 등 전문가용 설명자료</li> </ul>
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 허가 외 사용</li> </ul>	1. 일반적인 의약품 감시활동	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 첨부문서(안)</li> <li>· 환자용 사용설명서</li> <li>· 의·약사 등 전문가용 설명자료</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 임신 및 수유 중 사용</li> <li>· 소아 및 고령자 사용</li> </ul>	1. 일반적인 의약품 감시활동	
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 신장장애 및 간장애 환자 사용</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 일반적인 의약품 감시활동</li> <li>2. 시판 후 조사(사용성적조사)</li> </ol>	

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