

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2024.5.24.	접수번호	20240103014
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)종근당바이오		
제품명	티엠버스주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	클로스트리디움보툴리눔독소A형		
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	제형: 용액용분말주사제 함량: 1 바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100 유닛		
최종 허가 사항	허가일자	2025.3.31.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	제조원	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	정모아 주무관, 이내리 연구관, 박현정 팀장
심사부서	생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 이은경 주무관, 김연희 연구관, 김재욱 과장 (기시) 송민지 심사원, 김연희 연 구관, 김재욱 과장 (시험법) 윤경식 주무관, 이석배 연구관, 손경희 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이보라 주무관, 서지영 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

0.9% 무방부제 멸균 식염수로 100 U/2.5 mL (4 U/0.1 mL)가 되도록 희석한다. 30 또는 31 게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(Corrugator Muscle)의 두 곳과 눈살근(Procerus Muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20 U을 주사한다.



눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근 (Levator Palpebrae Superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 안와 상연으로부터 최소 1 cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

이 약 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근(Corrugator Muscle)과 눈둘레근(Orbicularis Oculi Muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간 안면주름을 만든다. 눈살근(Procerus Muscle)과 눈썹내림근(Depressor Supercilii Muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 단회 투여 후 16주 동안 평가되었다. 잿은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안 된다.

1) 독소 효과의 원거리 확산

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

2) 과민반응

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

3) 신경근질환이 있는 경우

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

4) 다른 보툴리눔 독소제제에서 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다. 보툴리눔 독소와의 정확한 인과관계는 밝혀지지 않았다.

5) 상호대체 불가능

보툴리눔 독소제제 마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(Unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

6) 허가 외 사용에서의 중대한 약물이상반응

치명적인 결과와 관련된 몇 가지의 약물이상반응과 과도한 약화, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴을 포함한 중대한 약물이상반응이 허가 외 사용에서의 보툴리눔 독소 투여에서 보고되었다. 이러한 약물이상반응들은 독소 효과의 원거리 확산과 반드시 관련이 있지는 않았지만, 주사 부위 및/또는 인접 구조에서의 보툴리눔 독소 투여에 기인하였을 수도 있다. 보툴리눔 독소의 허가 외 사용과 관련한 약물이상반응의 증가된 위험과 관련된 요소를 확인하기에는 정보가 불충분하였다. 허가 외 사용에서의 보툴리눔 독소의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7) 면역원성

모든 단백질 치료제와 마찬가지로, 보툴리눔 독소 치료 시 면역 반응이 유도될 수 있다. 면역 반응을 통해 형성된 중화항체는 보툴리눔 독소의 생물학적 활성을 불활성화시켜 치료의 효과를 경감시킬 수 있다. 따라서 환자에게 정확하고 적절한 용법과 용량의 적용이 필수적이며, 치료 후 면밀한 모니터링이 수반될 필요가 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자
- 2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성 측삭경화증 등) - 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.
- 3) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 4) 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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

4. 이상사례

1) 일반사항

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

다른 보툴리눔 독소제제에서 다음과 같은 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 연관성은 불명(Unknown)이었다. : 피부발진 (다형 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일 이내에 이상사례가 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사 부위 당김, 주사 부위 부기, 주사부 열감, 주사 부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔 독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.

2) 미간주름

만 19세 이상 만 65세 이하의 중등증 또는 중증의 미간주름을 가진 299명을 대상으로 다기관에서 이중 눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행설계로 안전성이 평가되었다(시험군: 149명, 대조군: 150명). 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상사례는 시험군에서 14.09%(21/149명, 28건), 대조군에서 12.00%(18/150명, 19건) 이었다. 이중 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응의 발현율은 시험군에서 0.67%(1/149명, 1건) 였고, 대조군에서 보고된 건은 없었다. 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었다.

중대한 이상사례는 시험군에서 0.67%(1/149명, 1건; 대퇴골경 골절)이었으나, 중대한 약물이상반응은 아니었다. 대조군에서 보고된 중대한 이상사례는 없었다.

이 약의 이상사례 및 약물이상반응의 신체기관별 발현빈도는 아래 표와 같으며, 발현빈도는 다음과 같이 정의하였다. : 흔하게(≥1%, <10%), 흔하지 않게(≥0.1%, <1%)

<표> 미간주름 3상 임상시험에서 이 약 투여군에서 보고된 이상사례 및 약물이상반응

발현빈도	신체기관별	이상사례	약물이상반응
흔하게 (≥1%, <10%)		혈액 콜레스테롤 증가 (4.03%, 6/149명, 6건)	-

	임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가 (1.34%, 2/149명, 2건)	-
		아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 (1.34%, 2/149명, 2건)	-
	피부 및 피하 조직 장애	여드름 (2.01%, 3/149명, 4건)	-
	신장 및 요로 장애	알부민뇨 (1.34%, 2/149명, 2건)	-
	대사 및 영양 장애	고칼륨 혈증 (1.34%, 2/149명, 2건)	-
흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$)	임상 검사	혈당 증가 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
	피부 및 피하 조직 장애	탈모 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
	감염 및 기생충 감염	비인두염 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
		모낭염 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
	진신 장애 및 투여 부위 병태	오한 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
		말초 종창 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	대퇴골경 골절 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
		인대 염좌 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
	각종 위장관 장애	위염 (0.67%, 1/149명, 1건)	-
생식계 및 유방 장애	생식기 발진 (0.67%, 1/149명, 1건)	생식기 발진 (0.67%, 1/149명, 1건)	

5. 일반적 주의

1) 미간주름

주사 부위에 감염 또는 피부질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 미간 또는 이마 부위에 안면(얼굴)성형술(Face Lifting), 반영구보형물(Permanent Implant) 등의 이력이 있는 경우, 안면신경마비 또는 안검하수(눈꺼풀 처짐) 병력이 있는 경우, 손으로 주름을 뿔 때 주름이 퍼지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 환자, 그리고 이 약 투여 전 4주 이내에 근이완제 투여력이 있는 자 등은 제3상 임상시험에서 제외되었으므로 주의가 필요하다. 이 약의 주사 간격은 3개월 보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효용량을 사용하여야 한다.

2) 치료하는 질병자체에 기인하여 기계조작이나 운전 능력에 대한 이 약의 영향을 예견할 수 없다.

6. 약물상호작용

1) 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)과 병용 시 보툴리눔 독소제제의 약효가 증가한다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제, 스펙티노마이신(Spectinomycin), 폴리믹신(Polymyxin), 테트라사이클린(Tetracycline), 린코마이신(Lincomycin)의 지속적인 병용은 금기이다.

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

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

7. 임부와 수유부에 대한 투여

이 약을 수태한 랫드에 0, 4, 8, 16 Units/kg 용량으로 임신 6일, 13일에 근육 투여 시 4 Units/kg 이상 투여군에서 후지 발가락 웅크림, 근위축, 보행이상 및 투여부위 주변 골격근 위축이 관찰되었고, 8 Units/kg 이상 투여군에서 보정체중의 유의한 감소가 관찰되었다. 태자에서는 16 Units/kg 투여군에서 통계적 유의성은 없었으나 태자 체중 감소가 나타났다. 다른 보툴리눔 독소제제에서 토끼에 투여 시 조산, 유산 및 기형이 보고된 바 있으며, 랫드에 투여 시 태아의 체중 감소와 왜소증이 보고된 바 있다. 이 약물 투여 후 임신 시, 환자에게 토끼와 랫드에서 관련된 독성을 알려야 한다. 임신 또는 수유중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아 및 청소년에서 이 약을 사용할 때의 미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

만 66세 이상의 고령자에서 이 약을 사용할 때의 미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형발생성

동물에서 발암성, 돌연변이 유발성, 기형발생성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

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

구강인두와 식도의 근육이 영향을 받았을 경우, 흡인이 일어날 수 있고, 이는 흡인성 폐렴으로 발전할 수 있다. 호흡기 근육들이 마비되거나 약화된 경우, 회복시까지 삽관과 보조 호흡이 필요할 수 있다. 기타 일반 보조요법에 더하여, 기관절개술 그리고/또는 장기간의 기계호흡 등이 필요할 수 있다. 이런 환자들은 부가적인 의학적 평가와 입원을 포함한 즉각적인 적절한 조치를 고려하여야 한다.

12. 적용상의 주의

감압건조된 이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 이 약에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 냉장보관(2 - 8°C)해야 하며, 24시간 내에 투여되어야 한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다.

이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1 바이알을 1명의 환자에게만 사용하도록 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 냉장보관 (2 - 8°C)해야 한다. 용해 후 24시간 냉장보관(2 - 8°C)할 수 있다.

유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 또는 제품과 직접 접촉한 용품은 의료폐기물로 폐기되어야 한다. 독소의 불활성화가 필요한 경우(예. 유출) 의료폐기물로 폐기 전 희석된 hypochlorite(0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

14. 환자를 위한 정보

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

이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육내에 주입되었을 때, 이 약은 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 탈신경되었을 때 근육은 쇠약해지고 접합부 외에 아세틸콜린 수용체를 발달시킬 수 있다. 신경이 새로 생기고 신경 자극이 근육에 다시 흐를 수 있어 '탈력감'이 가역적이라는 것을 증명하여 주고 있다.

보툴리눔 독소 A형에 대한 중화항체가 존재하면 보툴리눔 독소제제 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

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

2) 임상시험 정보

(3상 임상시험) 만 19세 이상 만 65세 이하의 중등증 또는 중증의 미간주름을 가진 성인을 대상으로 다기관에서 이중 눈가림, 활성대조, 무작위배정으로 단회 투여 후 16주간 유효성이 평가되었다. 그 결과 투여 4주 후 시험자 현장평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율은 시험군 투여부위에서 80.69%(117/145명), 대조군 투여부위에서 70.83%(102/144명)으로 나타났다. 두 투여군 간의 미간주름 개선율의 차이(시험군-대조군)는 9.82%였고, 양측 95% 신뢰구간(CI)의 하한치는 0.09%로, 신뢰구간의 하한치가 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 이 약의 효과는 대조군과 비교하였을 때 비열등하였다.

3) 비임상 정보

이 약을 랫드의 반복 근육투여 시에 대한 독성을 평가하고자 4주 동안 0, 3, 6, 및 12 Units/kg 총 4개의 용량을 1주 간격으로 총 5회 반복 투여하였고, 독성학적 변화를 기준으로 무독성량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 암수 모두에서 3 Units/kg로 판단되었다. 시험물질 투여군에서 관찰된 변화들은 동량의 양성대조군에서도 유사하여 시험물질 투여군과 양성대조군간의 유의미한 차이는 없는 것으로 판단되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월
--

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	(주)중근당바이오	대한민국	충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 22

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) 「약사법」제32조의2 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기 준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.5.24.	2024.5.24.	2024.5.24.	2024.5.27.	2024.5.24.
보완요청 일자	(1차) 2024.9.13. (2차) 2025.3.6.	(1차) 2024.8.30. (2차) 2025.2.27.	2024.7.18.	2024.8.2.	(1차) 2024.9.10. (2차) 2025.3.5.
보완접수 일자	(1차) 2024.11.25. (2차) 2025.3.13.	(1차) 2024.11.25. (2차) 2025.3.14.	2024.11.26.	2024.11.26.	(1차) 2024.11.25. (2차) 2025.3.14.
최종처리 일자	2025.3.31.	2025.3.19.	2024.12.5.	2024.12.12.	2025.3.26.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

- 3) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
 - 2) 가속시험자료
 - 3) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
- 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 신청품목인 티엠버스주100단위는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium Botulinum*) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있음.
- 품질과 안정성 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과, 타당함.
- 신청품목에 대해 비임상시험에 관한 자료로서 랫드를 대상으로 단회근육투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식발생독성시험(배·태자발생시험)을 수행함. 단회투여 독성시험에서는 150 Units/kg 투여군 수컷 2례, 암컷 3례가 사망이 관찰됨. 완제를 이용한 반복투여 독성시험에서는 3, 6, 12U/kg을 각각 4주간 5회 반복투여(1주 간격) 후 4주간 회복을 진행한 결과, 사망례는 관찰되지 않았으며, 후지 발가락 움츠림 및 투여부위 근위축, 투여부위 근육 크기 감소, 투여부위 및 비복근의 근섬유 위축이 관찰되었고, 평균 체중 및 증체량 감소와 크레아티닌 감소가 관찰됨. 체중측정 결과, 일부 시험군에서 통계적으로 유의한 체중 감소 및 보행이상을 동반하였기에 독성변화로 판단함. 또한 랫드로 수행된 배·태자 발생시험에서 기관형성기간(GD 6 및 GD 13) 동안 반복 근육내 투여 하였을 때, 모체에 대한 영향으로 4 Units/kg/day 이상 투여군에서 후지 발가락 움츠림, 근위축, 보행이상 및 투여부위 주변 골격근 위축이 관찰되었으며, 8 Units/kg/day 이상 투여군에서 관찰된 보정체중의 유의한 감소는 독성학적으로 유의미한 변화로 판단함. 안전성 약리시험으로 실시한 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계(in vitro) 시험의 수행 결과에서는 이상 징후 또는 변화는 관찰되지 않았음.
- 신청품목에 대한 임상시험에 관한 자료로서 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 시험약과 국내 허가된 대조약(보톡스®주)의 안전성 및 미간주름 개선효과를 비교 평가한 제1상 및 제3상 임상시험을 수행하였고, 미간주름에 대해 대조약과 유사한 안전성 및 개선 효과를 나타내었음.
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청품목의 효능효과, 용법용량 및 사용상의주의사항의 신청사항은 인정 가능함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 티엠버스주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 신청 효능효과 : 만 19세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator Muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus Muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
- 약리작용 기전 : 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 가역적으로 차단하여 근육이 수축되지 못하도록 일시적인 마비를 유도함.
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소류 및 독소이드류

1.2. 기원 및 개발경위

- 독일의 연구기관으로부터 분양받은 Clostridium boulinum Type A(Strain 명: X58540) 균주로부터 최적화 공정을 통하여 생산한 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(900 kDa)을 주성분으로 하며, 비동물성 첨가제를 포함하는 감압건조주사제임
- 본 제제는 시냅스 말단으로부터 근육신경으로 분비하는데 관여하는 신경전달물질인 아세틸콜린 분비를 억제하여 근육의 수축을 차단하는 다른 보툴리눔 독소제제와 동일한 약리작용 기전을 가지며, 이 약리작용에 따라 독소류 및 독소이드류로 분류됨. 보툴리눔 독소제제는 1989년 보톡스®주가 사시 및 안검경련으로 미국 FDA의 허가를 득한 이후 소아 뇌성마비, 경부근긴장 이상, 원발성 겨드랑이 다한증, 근육 경직 등의 치료영역으로 적응증을 확대함. 2002년 중등증 내지 중증의 미간주름 개선에 대한 보톡스®주의 FDA 허가 이후, 눈가 및 이마주름의 제거, 양성교근 비대 치료 등 보툴리눔 독소제제가 광범위하게 사용되고 있음
- 티엠버스주100단위 독성시험은 단회, 반복투여독성시험 및 배·태자발생시험을 수행하였고, 안전성약리시험 및 효력시험을 실시하였음. 임상시험은 미간주름 개선 효과 및 안전성을 보톡스®주와 비교하기 위한 제1상 및 제3상 임상시험을 수행하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성관리계획 중 안전성검토항목 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 최초 허가신청

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형

2.1.2. 원료의약품 시험항목

- | | | | | |
|------|--------|------------------------|------|--------|
| ■ 성상 | ■ 확인 | □ 단백질함량 | □ 무균 | ■ 특이역가 |
| ■ 순도 | ■ 엔도톡신 | ■ 기타(흡광도, 독소확인, 미생물한도) | | |

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 수크로오스, 염화나트륨, 폴록사머188, L-히스티딘, 염산

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- | | | | | |
|--------|-----------|--------------------|-----------|-------|
| ■ 성상 | ■ pH | □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 | ■ 확인 | ■ 역가 |
| ■ 무균 | □ 미생물한도시험 | ■ 불용성미립자시험 | ■ 불용성이물시험 | ■ 합습도 |
| ■ 엔도톡신 | ■ 기타(용해도) | | | |

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80 ± 10°C	튜브/PP	적합
가속시험	-20 ± 5°C		
가혹시험	5 ± 3°C		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3°C	바이알/유리	적합
가속시험	25±2°C / 60±5% RH		
가혹시험	40±2°C / 75±5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 냉장(2~8°C) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	Sprague-Dawley Rat	근육	단회	6, 30, 150	Yes
반복투여 독성시험	Sprague-Dawley Rat	근육	주 1회 (총 5회)	3, 6, 12	Yes
생식· 발생 독성시험 (배·태자)	Sprague-Dawley Rat(용량설정)	근육	임신 6일 및 13일	1.6, 4, 10, 25	Yes
	Sprague-Dawley Rat			4, 8, 16	Yes
국소내성시험	반복투여 독성시험의 일부로서 투여부위에 대한 영향을 평가함				

랫드에서 시험물질을 단회 투여 후 나타나는 독성을 평가하고 개략의 치사량을 구하기 위하여 단회투여 독성시험을 실시하였음. 랫드의 경우, 시험물질 6, 30, 150 U/kg을 근육으로 단회 투여 후 2주 동안 일반증상 등을 관찰하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였음. 시험물질 6, 30 U/kg에서 사망동물은 관찰되지 않았고 시험물질 150 U/kg에서 수컷 2례 및 암컷 3례가 사망하였음

랫드에서 시험물질을 4주간 총 5회(1회/주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 4주간 회복성 여부를 조사하기 위해 반복투여 독성시험을 실시하였음. 랫드의 경우 일반증상, 체중, 사료 및 물 섭취량, 안과학적 검사, 임상병리(요 검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사), 조직병리(부검, 장기중량, 조직병리학적 검사 등)에 대한 검사를 실시하였음. 시험물질 투여군 암수에서 후지 우측 발가락 움츠림, 투여 부위의 근육크기 왜소, 투여부위 및 비복근의 근섬유 위축이 관찰되었음. 또한, 모든 시험물질 투여군 암컷, ≥ 6 Units/kg 시험물질 투여군 수컷에서 체중, 증체량 및 크레아티닌 감소, 6 Units/kg 시험물질 투여군 암수에서 보행이상 이 관찰됨. 시험물질 12 Units/kg 투여군 암수에서 사료 및 물 섭취량 감소, 투여부위의 지방세포(Adipocyte) 축적이 관찰되었음. 6 Units/kg 이상 시험물질 투여군 암수에서 관찰된 투여부위 근위축은 병변의 정도가 약한(Mild)에서 심한(Severe) 수준이며, 통계적으로 유의한 체중 감소 및 보행이상을 동반하고 회복기간동안 회복되지 않았음. 이와 같은 시험물질에 대한 독성학적 영향을 고려하여 시험물질의 무독성량(NOEL)은 암수컷 모두 3 Units/kg 으로 평가함

배·태자 발생 시험은 임신한 Sprague-Dawley 랫드에 기관형성기간(GD 6 및 GD 13) 동안 4, 8, 16 Units/kg 시험물질을 2회 투여하였을 때 모체와 배·태자 발생에 미치는 영향을 조사하기 위하여 수행함. 모체에 대한 영향으로 4 Units/kg 이상 투여군에서 후지 발가락 움츠림, 근위축, 보행이상 및 투여부위 주변 골격근 크기 감소가 관찰되었음. 또한, 8 Units/kg 이상 투여군에서 모체 보정체중의 유의한 감소가 관찰되었음. 따라서, 임신모체에 대한 무독성량은 4 Units/kg, 태자 발생에 대한 무독성량은 16 Units/kg으로 판단함

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 대상으로 단회근육투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식발생독성시험(배·태자발생시험)을 수행함. 단회 투여 독성시험에서는 150 Units/kg 투여군 수컷 2례 및 암컷 3례가 사망이 관찰됨. 반복투여 독성시험에서는 3, 6, 12U/kg을 각각 4주간 5회 반복투여(1주 간격) 후 4주간 회복을 진행한 결과, 사망례는 관찰되지 않았음

며, 후지 발가락 움츠림 및 투여부위 근위축, 투여부위 근육크기 왜소, 투여부위 및 비복근의 근섬유 위축이 관찰되었고, 평균 체중 및 증체량 감소와 크레아티닌 감소가 관찰됨. 체중측정 결과, 일부 시험군에서 체중 감소가 관찰되었는데, 특히 6 Units/kg/day 이상 시험물질 투여군 암수에서 평균 체중이 통계적으로 유의하게 감소함. 6 Units/kg/day 이상 시험물질 투여군 암수에서 관찰된 근섬유 위축은 병변의 정도가 약한(mild)에서 심한(severe) 수준으로 회복기간 동안 부형제 대조군 수준만큼 회복되지 않았으며, 통계적으로 유의한 체중 감소 및 보행이상을 동반하였기에 독성변화로 판단함. 또한 랫드로 수행된 배·태자 발생시험에서 기관형성기간 (GD 6 및 GD 13) 동안 반복 근육내 투여 하였을 때, 모체에 대한 영향으로 4 Units/kg/day 이상 투여군에서 후지 발가락 움츠림, 근위축, 보행이상 및 투여부위 주변 골격근 위축이 관찰되었으며, 8 Units/kg/day 이상 투여군에서 관찰된 보정체중의 유의한 감소는 독성학적으로 유의미한 변화로 판단함. 통계적으로 유의성은 없었으나 태자에서도 체중감소 관찰됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로 마우스에 시험물질과 대조물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도, 근 부피를 비교하였고, 그 결과 비교물질과 유사한 반응이 확인됨. 또한 안전성 약리시험으로 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계(in vitro) 시험을 수행하였으며 시험물질 관련 이상징후는 관찰되지 않았음

5.2. 효력시험

구분	종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP
1차 효력시험 (근전도시험, 12주)	NZW토끼	단회 근육 투여	0, 2, 4, 8	No

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

구분	종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP	
안전성 약리시험	중추 신경계	SD 랫드	단회 근육 투여	3, 6, 12	Yes
	호흡기계	SD 랫드	단회 근육 투여	3, 6, 12	Yes
	심혈관계	hERG assay (CHO cell)	-	0.125, 0.25, 0.5, 1(unit/mL)	Yes

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- in vivo 효력시험 관련 토끼에서 시험물질 및 비교물질 IM 투여 후 12주까지 EMG 근전도 측정 및 MRI 촬영을 통한 근육부피 감소율을 확인하였으며, 비교물질 대비 시험물질 투여 시 효력에서의 유의한 차이를 보이지 않음. 안전성약리시험 결과, 심혈관계, 호흡기계 및 신경계 안전성 평가에서 시험물질에 대한 특이소견은 없었음. 제출자료로 품목 신청은 인정 가능할 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(1상 1건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 시험임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
CKDB-501A 와 보톡스®주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 단회투여, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행 설계, 다기관, 비열등성 제 3 상 임상시험								
3상	CKDB-B AGL-301	무작위배정, 이중눈가림, 평행 설계, 활성 대조, 비열등성 시험	중등증 또는 중 증의 미간 주름 을 가진 만 19 세이상 65 세 이 하 성인 300명	부위 당 4U (총 5곳)	단회	-	안전성 유효성	활성대조군 대비 비열등함을 입증하였으며, 안전성에 있어 특이사항 없음
CKDB-501A와 보톡스®주의 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위한 단회투여, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행설계, 단일기관, 제 1 상 임상시험								
1상	CKDB-B AGL-101	무작위배정, 이중눈가림, 평행 설계, 활성 대조	중등증 또는 중 증의 미간 주름 을 가진 만 19 세이상 65 세 이 하 성인 20명	부위 당 4U (총 5곳)	단회	-	안전성 유효성	활성대조군 대비 안전성에 있어 특이사항 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

중등증 또는 중증의 미간주름 개선에 있어 CKDB-501A 의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 다기관 3상 임상시험을 수행하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 4 주 후 시험자가 평가한 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 2 점 이상 개선된 대상자 비율이고, 이차 유효성 평가변수는 ①임상시험용의약품 투여 8, 12, 16 주 후 시험자가 평가한 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라

인 대비 2 점 이상 개선된 대상자 비율, ②임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 시험자가 평가한 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 1 점 이상 개선된 대상자 비율, ③임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 시험자가 평가한 평상시 FWS 점수가 베이스라인 대비 1 점 이상 개선된 대상자 비율, ④임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 독립적 평가자의 사진평가에 따른 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 2 점 이상 개선된 대상자 비율, ⑤임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 독립적 평가자의 사진평가에 따른 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 1 점 이상 개선된 대상자 비율, ⑥임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 독립적 평가자의 사진평가에 따른 평상시 FWS 점수가 베이스라인 대비 1 점 이상 개선된 대상자 비율, ⑦임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 대상자 평가에 따른 전반적인 미간주름 개선율, ⑧임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16 주 후 대상자 만족도에 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 신체검진, 임상 실험적 검사, 활력징후 등을 평가하였음

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	CKD B-BA GL-30 1	중등증 또는 중증의 미간주름 개선 효과에 있어 CKDB-501A가 보톡스® 주 대비 비열등함을 입증하고 CKDB-501A 또는 보톡스® 주 투여 시 안전성을 비교 평가하고자 함.	무작위배정 이중눈가림 활성대조 다기관	만19~65세 성인 300명 - 시험군 : 150명 - 대조군 : 150명	4U/0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회투여 (16주)	[일차] 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(비열등성) [이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자(사진)에 따른 인상 쓸 때 및 평상시 미간주름 개선율, 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도 · 안전성(이상사례, 신체검진, 임상실험적 검사, 활력징후 등)	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 3상에서 일차 유효성 평가변수인 임상시험용 의약품 투여 4주 후 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 FWS 점수가 베이스라인 대비 2 점 이상 개선된 대상자 비율은 CKDB-501A군 80.69%(117/145명), 보톡스®주 70.83%(102/144명)으로, 두 투여군간 개선율의 차이(시험군-대조군)는 9.82%였고, 양측 95% 신뢰구간의 하한치는 0.09%로 신뢰구간 하한치가 사전에 정의한 비열등성 한계인 -15%를 초과하여, 보톡스®주에 대한 CKDB-501A의 비열등성을 입증하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 1상 및 3상을 진행하였으며, 임상시험 3상에서 임상시험용 의약품 투여 이후 이상사례 발현율은 CKDB-501A군이 14.09%(21/149명, 28건), 보톡스®주군이 12.00%(18/150명, 19건)였고, 투여군간 유의한 차이를 보이지 않음(p=0.5909). 약물이상반응의 발현율은 CKDB-501A군이 0.67%(1/149명, 1건), 보톡스®주군에서는 발현 건이 없었으며, 중대한 이상사례의 발현율은 CKDB-501A군이 0.67%(1/149명, 1건) 였으나 중대한 약물이상반응은 아니었음. 급성 이상사례, 중대한 약물이상반응, 특별 관심 이상사례 및 과량 투여에 의한 이상사례는 보고되지 않았

음. CKDB-501A는 안전성에 있어서 보톡스®주와 유사하였으며, 이상사례 발현율 측면에서도 보톡스®주와 통계적으로 유의한 차이는 없었음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험(제3상 임상시험)에서 국내 허가된 대조약(보톡스®주)과 미간주름 개선 효과를 비교하였을 때 사전에 정의된 비열등성 기준을 만족하며 동등한 효과를 입증하였고, 안전성 측면에서도 대조약과 비교하였을 때 유사한 경향을 나타냄에 따라 제출한 임상시험자료를 근거하여 신청한 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 인정 가능할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품(보톡스®주)와 주성분, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등 비교한 자료를 제출하였음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)중근당바이오	허가일	2025.3.31.
제품명	티엠버스주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2(2025.3.7.)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 100 유닛		
효능·효과	만 19세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator Muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus Muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·독소 효과의 원거리 확산 ·과민반응	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서 ·환자용 설명서 ·전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·항체 형성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서 ·환자용 설명서 ·전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
·소아 ·고령자 ·임부 또는 수유부	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서

* 첨부분서, 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)