의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.07.03.	접수번호	201700135596
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		멀츠아시아퍼시픽피티이엘티디		
제 품 명		제오민주50단위(클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150kDa))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 (150kDa) (Hall 균주)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말 주사 함량 : 1 바이알 중 50 유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2018.04.05.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	최영주 과장, 김세은 연구관 권오석 주무관
심사부서		생물제제과	심사담당자	(안유) 백선영 과장, 임재현 연구관, 진미령 주무관 (기시) 백선영 과장, 임재현 연구관, 송민지 심사관
GMP 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김기만 과장, 정재호 사무관 조성혜 심사관

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

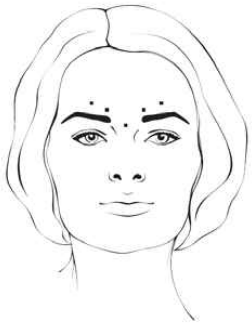
성인의 상부안면주름(Upper facial line)의 일시적 개선 1. 만18세 이상 만65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선 2. 만18세 이상 만60세 이하 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선 3. 만18세 이상 만65세 이하 성인에 있어서 전두근(frontalis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 이마주름(horizontal forehead line)의 일시적 개선

○ 용법·용량

용법 용량 다른 보툴리눔 독소 제제의 권장투여량을 이 약의 권장투여량으로 대체하여 사용할 수 없다. 이 약은 보툴리눔 독소 제제의 적용과 EMG와 같은 필수 장비의 사용에 있어 적절한 자격과 경험이 입증된 의사에 의해 사용되어야 한다. 이 약은 재구성 후 근육주사한다. 이 약을 혈관에 주입하지 않도록 주의해야 한다. 치료하고자 하는 근육에 대한 최적 투여량과 주사부위의 수는 각 환자에 따라 개별적으로 의사에 의해 선택되어야 한다. 투여량의 적정(titration)이 수행되어야 한다. 바이알의 재구성/희석의 지침은 사용상의 주의사항 중 '보관 및 취급상의 주의사항'에 따른다. 이 약은 재구성한 후 한 환자에 대하여 한 주사기간 동안만 사용하여야 한다. **※미간주름의 일시적 개선**

이 약을 주사용생리식염수에 재구성(4 Unit/0.1ml)하여 5곳의 주사부위에 0.1ml씩을 주사한다. 각 눈썹 주름근(corrugator muscle)에는 2곳, 눈살근(procerus muscle)의 1곳에 주사하여 총 20 U의 표준용량을 주사한다. 필요할 경우, 최소 3개월 이상의 간격을 두고 30U까지 초과하여 투여할 수 있다.

재구성한 액은 재구성한 후 즉시 사용되어야 한다. 멸균 주사바늘(30게이지)을 사용하여 주사한다.

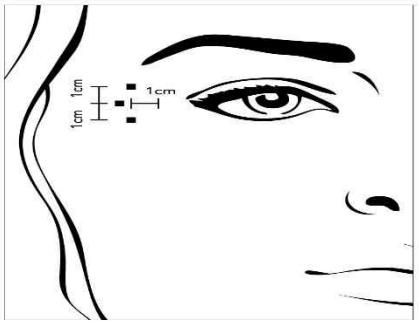


미간주름에 대한 이 약의 개선효과는 주사 후 최대효과는 2~3일차부터 발생하여 30일차에 관찰되었다. 이 치료효과는 주사 후 4개월까지 지속된다. 치료간격은 3개월 이상이어야 한다.
치료가 실패하거나 반복 주사로 효과가 감소된다면 대체치료법을 사용해야 한다.

주사중 주사부위에 이 약의 확산을 방지하기 위해 엄지와 검지를 안와의 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 일직선으로 향하게 한다.
눈꺼풀처짐의 위험을 방지하기 위해 안검거근(levator palpebrae superioris) 근처와 안륜근(orbicularis oculi)의 두개골부위 안으로 주사하는 것을 피해야 한다. 눈썹 주름근(corrugator muscle)에 주사할 때는 근육의 중간 부위 및 근육의 중앙부위에서 안와 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사해야 한다.

※ 외안각 주름(눈가 주름) 개선

이 약(50 units/1.25 ml)를 재구성한 후, 양쪽 주사부위 3곳 각각에 권장 주사용량 0.1 ml (4 unit)를 주사한다. 주사부위 1곳은 안와골연(bony orbital rim) 외측 약 1 cm 지점에 0.1ml를 주사한다. 다른 두 곳은 첫 번째 주사부위 위아래 약 1cm 지점으로 각각 0.1 ml씩을 주사한다.



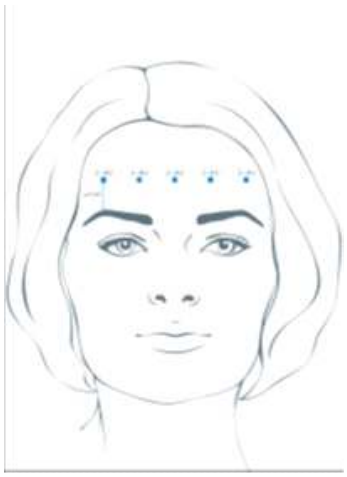
표준 총 권장 투여량은 한 쪽에 12 unit이다(전체 총 투여량: 24 unit).

주름개선의 최대효과는 주사 후 14일에 관찰되었다. 개선 효과는 8주~12주간 지속되었으며 이 약의 재투여 기간에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

이 약이 확산되지 않도록 진피 아래 안륜근(orbicularis oculi muscle)으로 직접 근육내 주사해야 한다. 입술처짐(lip ptosis)을 방지하기 위해 대관골근(zygomaticus major muscle)에 너무 가깝게 주사하지 말아야 한다.

※ 이마주름 개선

이 약을 재구성하여 적어도 안와연(안와가장자리, orbital rim)위로 2cm 떨어진 전두근(frontalis muscle)에 총 투여량 0.25ml~0.5ml(10~20 units) 을 5곳에 수평으로 나란히 주사한다. 각 주사부위마다 0.05ml~0.1ml (2~4unit) 을 주사한다.



표준 총 권장 투여량은 10~20 units 이다.

치료 효과는 주사 후 3~4개월까지 지속되나 환자에 따라 효과가 길어질 수도 있고 짧아질 수도 있다. 치료간격은 적어도 3개월이 지난 후에 재투여 하여야

한다.

이마주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 4~5개월 간격으로 총 2회 투여까지 평가되었다.

이마처짐(brow ptosis)을 방지하기 위해 안와연(안와가장자리, orbital rim)에 너무 가깝게 주사하지 말아야 한다.

○ 사용상의 주의사항

사용상 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 엄수하여야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 눈주변의 해부, 수술에 의해 변성된 해부, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안 된다.

1) 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소 A형이 잘못된 부위에 주사되어 인근 근육을 일시적으로 마비시키는 바람직하지 않은 효과가 발생할 수 있다. 주사부위에서 먼 부위로 독소의 확산과 관련될 수 있는 바람직하지 않은 효과에 대한 보고가 있었다.

일반적으로 삼킴, 말하기, 또는 호흡 장애가 발생할 경우 환자 또는 보호자에게 즉각적인 의학적 치료를 받도록 지시해야 한다. 호흡곤란이나 삼킴곤란 등의 증상은 생명을 위협할 수 있으며 실제로 독소가 퍼져 사망한 사례보고가 있다. 신경계질환에 사용된 보툴리눔 독소에서 급격한 근력 쇠약, 삼킴곤란, 치명적 결과를 초래하는 흡인성 폐렴과 같은 이상 사례가 드물게 보고되었다. 주름개선 목적으로 제오민을 사용하는 경우 이와 같은 바람직하지 않은 이상사례를 완전히 배제시킬 수 없다.

2) 과민반응

다른 보툴리눔독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었으며 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부종, 호흡곤란이었다. 이러한 이상반응들 중 일부는 보툴리눔독소 A형 복합체 단독 또는 비슷한 이상반응을 야기하는 다른 약제와 병용시 보고 되었다. 아나필락시스과 같은 심각하거나/또는 급성 과민반응이 발생시, 적절한 치료를 실시해야 한다. 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, 근위축성측삭경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증 근육 무력증, Lambert -Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신 반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제의 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔독소를 투여 시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

4) 다른 보툴리눔독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험 요인을 갖고 있었다.

5) 다른 보툴리눔독소 제제에서 사시치료에 이 약 적용 시 눈주변에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향 받기 쉬운 눈주변의 압력을 낮추기 위해 적절한 기구를 장치하는 것이 권고된다. 또한 주사바늘이 안구에 침투된 사례도 일어난다. 이런 상황을 진단하기 위해 검안경 검사법을 이용해야 한다. 하나 내지 그 이상의 외안근 마비를 유도하여 spatial disorientation, 이중시야, past-pointing을 일으킬 수 있다. 이환된 눈을 덮어주면 이런 증상들을 경감시킬 수 있다.

6) 눈꺼풀경련

안륜근에 보툴리눔독소 제제를 주사 후, 특히 제 7 신경장애 환자에게 있어서, 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막이식이 요구되는 무수정체 안구에서 이런 효과로 인해 각막천공이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 위해를 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막상피 결함이든지 철저한 치료가 필요하다. 처치방법으로는 보호용 점안제, 연고, 치료제 소프트렌즈 또는 안대 내지 다른 수단에 의한 눈가림 등이 있다.

7) 상호대체 불가능

보툴리눔독소 제제 마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

8) 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사

해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사 시 주의하여야 한다. 다른 보툴리눔독소 제제를 침샘, 입-혀-인두 주변, 식도, 위에 주사 시 치명적인 결과를 포함한 중대한 이상사례가 보고되었다. 몇몇 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 유의한 쇠약을 가지고 있었다.(이 주사부위들을 포함한 적

응증들의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.) 흉곽부위에 다른 보툴리눔 독소 제제 주사 시 주사과정과 연관된 기흉이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사 시 주의가 요구된다.

9) 호흡기장애 성인 환자의 상지경직 또는 신경인성 배뇨근 과활동성 치료시 폐기능에 미치는 영향
호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제의 투여 시 폐기능 감소와 상기도 감염이 보고되었으며, 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여 시 폐기능 감소가 보고되었다.

2. 금기 (다음 환자에는 투여하지 말 것)

1) 이 약의 활성성분인 보툴리눔 독소 A형 또는 첨가제에 과민한 경우
2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성 측색경화증 등) - 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.
3) 주사하고자 하는 부위에 감염 또는 염증이 있는 환자
4) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약 사용에 주의를 요하는 경우는 아래와 같다.

1) 어떠한 형태이든 출혈장애가 일어날 경우
2) 항응고제 치료를 받는 환자 또는 항응고제 용량에 다른 약물을 추가하는 환자
3) 근위축성측삭경화증 환자
4) 말초 신경근 이상을 초래하는 다른 질병을 앓고 있는 환자
5) 치료하고자 하는 근육이 약화나 위축을 보인 경우
6) 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨, 바클로펜 등)를 투여 중인 환자
7) 염신스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 등), 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신 B 등), 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신계 항생제, 항콜린제(브롬화부틸스콜폴라민, 염산트리헥시페니딜 등), 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제(디아제팜, 에티졸람 등), 벤자미드계 약물(염산티아프리드, 설피리드 등) 등의 근이완 작용을 가진 약물을 투여 중인 환자

4. 약물이상반응

보툴리눔 독소 A형을 잘못된 위치에 주사할 경우 인접한 근육을 일시적으로 마비시킬 수 있다. 과용량 주사 시, 주사부위로부터 떨어져 있는 근육의 마비를 유발시킬 수 있다. 일반적으로 이상사례는 주사 후 첫 1주 내에 발생하며

사실상 일시적이다. 이는 주사부위에 제한 적일 수 있다 (즉, 주사부위의 국소통증, 압통, 출혈).
이상사례들은 이 약의 활성성분과 주사과정 또는 둘 다에 관련될 수 있다. 국소화된 근육쇠약은 보툴리눔 독소에서 예상된 약리학적 작용의 하나이다. 주사기술에 의해 유발될 수 있는 눈꺼풀처짐은 이 약의 약리학적 작용과 관련되어 있다. 어느 시기이든 주사후 국소통증, 염증, 감각이상, 감각저하, 압통, 가려움, 혈종, 부종/부기, 국소 감염 출혈 또는/그리고 멍이 주사와 관련하여 발생할 수 있다. 실신, 순환기계 장애, 구역 또는 이명과 같은 주사전 불안과 관련된 일시적인 미주신경성 반응이 발생할 수 있다. 주사부위에 국소통증이나, 압통 및 출혈이 있는 경우에는 사용을 제한하여야 한다.

※ 약물이상반응 빈도에 따른 분류

임상시험에 근거하여 약물이상반응의 빈도는 아래와 같다. 약물이상반응의 빈도에 대한 카테고리는 다음과 같다.

- 매우 흔함 (≥1/10)
- 흔함 (≥1/100, <1/10)
- 흔하지 않음 (≥1/1,000, <1/100)
- 드묾 (≥1/10,000, <1/1,000)
- 매우 드묾 (<1/10,000)

<미간주름개선>
1) 이 약의 사용으로 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

<u>신경계 질환</u>
흔함: 두통
흔하지 않음: 안면마비(안검하수), 미주신경성 실신

<u>안질환</u>
흔하지 않음: 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀처짐, 시야흐림

<u>위장관 질환</u>
흔하지 않음: 구역

<u>피부 및 피하조직 질환</u>
흔함: 가려움
흔하지 않음: 가려움, 피부 결절

근골격계 및 결합조직 질환
흔함: 근기능 장애(눈썹의 상승), 무거운 느낌
흔하지 않음: 근육의 경련(muscle twitching), 근육 동통(muscle cramps)

감염
흔하지 않음: 기관지염, 비인두염, 인플루엔자

일반적 장애 및 주사부위 상태
흔하지 않음: 주사부위반응(멍듬, 가려움), 압통, 독감증상, 피로

정신질환
흔하지 않음: 우울증, 불면증

귀 및 미로질환
흔하지 않음: 이명

※ 부가적으로, 이 약과의 비교임상시험에서 대조약으로 사용된 다른 보툴리눔 독소 A형 제제에서 나타난 이상사례 및 빈도는 아래와 같으며, 이 이상사례는 이 약의 사용에 의해서도 나타날 수 있다.

신경계 질환
흔하지 않음: 지각이상, 어지러움

안질환
흔하지 않음: 안검염, 안통

위장관 질환
흔하지 않음: 구강 건조

피부 및 피하조직 질환
흔하지 않음: 광과민성, 피부 건조

감염
흔하지 않음: 감염

2) 국내에서 4년 동안(2011.9.1~2015.8.31) 중증도 이상의 미간주름을 가진 605명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은

2.5%(15명/605명, 18건)이었고 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.0%(6명/605명, 8건)로, 주사부위 통증 0.5%(3명/605명,3건), 두통, 눈썹 상승 각 0.3%(2명/605명, 2건), 열감 0.2%(1명/605명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

-예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.5%(3명/605명, 3건)로 열감 0.5%(3명/605명, 3건)이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.2%(1명/605명, 1건)로 열감0.2%(1명/605명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

-이 약에 대한 국내 재심사(중증도 이상의 미간주름) 기간 동안 수집된 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989~2015.12)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었다.

시판후 부작용
독감유사 증상과 붓기, 부종 (투여부위와 먼 부위에서 발생), 홍반, 가려움, 발진 (국소와 일반 부위)과 무호흡이 보고되었다.

<외안각주름(눈가 주름) 개선>
이 약의 사용으로 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

안질환
흔함: 안검부종, 안구건조, 안구통증

일반적인 장애 및 주사부위 통증
흔함: 혈종

피부 및 피하조직 질환
흔함: 백반증

<상부 안면 주름(미간주름, 눈가주름, 이마주름) 개선>
이 약의 사용으로 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

일반적 장애 및 주사부위 상태
흔함: 주사 부위 혈종, 주사 부위 통증, 주사 부위 홍반, 불편감(이마 부위가 무거운 느낌)

안질환
흔함: 눈꺼풀 처짐, 안구 건조증

신경계 질환
매우 흔함: 두통
흔함: 감각저하

피부, 피하조직 질환
흔하지 않음: 눈썹 처짐

근골격계 및 결합조직 질환
흔함: 안면 비대칭

위장 질환
흔함: 오심

<일반적 사항>
보툴리눔 독소 A형을 함유한 다른 제제에서 아래와 같은 부가적인 정보가 보고된 바 있다. 이러한 이상사례가 이 약의 투여에 의해서도 나타날 수 있다.
1) 주사부위에서 먼 거리에서 독소의 확산과 연관된 부작용은 매우 드물게 보고되었다. (과도한 근육약화, 삼킴곤란 및 흡인폐렴은 몇 경우에 치명적인 결과를 보임)
2) 삼킴곤란은 무엇보다 경부 근육조직 외의 부위에 주사한 다음에 보고되었다.
3) 일반적인 보툴리눔 독소 A형 주입 후 다음의 이상사례가 보고 되었다: 말더듬, 복통, 다한증, 거식증, 난청, 이명, 신경근병증.
4) 때로는 치명적인 결과에 이르기도 하는 부정맥이나 심근경색을 포함한 심혈관계 이상사례가 드물게 보고되었다. 이러한 사망이 보툴리눔 독소에 의한 것인지 병력이 있던 심혈관계 질환에 의한 것인지는 명확하지 않다. 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직 부종, 무호흡증을 포함한 심각하고/또는 즉각적인 과민반응이 드물게 보고 되었다. 이들의 일부는 보툴리눔 독소 A 단독 투여 또는 이러한 반응을 일으킨다고 알려진 다른 약물과 병용 했을 때 유사하게 발생 하였다.

5) 목과 등의 경축 및 중증의 통증을 보이며 11주 이상 지속되는 말초신경변증의 한 례가 다른 보툴리눔 독소 A형 제제를 4회 주사한 후의 남성에서 보고되었다.
6) 일반적으로 발작을 경험 할 가능성이 있는 환자에게서 발작의 발병이나 재발이 보고되었다. 보툴리눔 독소와의 연관성은 확실하지 않다.
7) 다형홍반, 두드러기, 건선유사 발진, 가려움 및 알러지 반응이 다른 보툴리눔 독소 A형 제제 주사의 사용에 의해 보고된 바 있으나, 보툴리눔 독소와의 연관성은 확실하지 않다.
8) 다른 보툴리눔 독소 A형 제제의 주사 후에, EMG는 원거리의 근육에서 떨림(jitter)이 증가하는 것을 보여준다. 이는 근육약화나 또는 다른 형태의 전기생리적인 이상과 연관되지는 않는다.
9) 눈썹사이의 수직주름(미간 주름) 및 기타 적응증에 대한 투여 후에 부기, 부종, 홍반, 가려움 내지 발진과 같은 국소알레르기 반응이 드물게 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 추천되는 일회 용량을 초과하여 사용될 수 없으며, 주사사이의 간격을 단축할 수 없다.
2) 보툴리눔 독소 A형의 임상적 효과는 반복주사에 의해 증가되나 감소될 수 있다. 가능한 이유로는 재구성기술, 주사간격의 선택, 주사된 근육 및 생물학적 시험으로부터 확인된 독소활성이 최저치로의 변화의 차이 또는 이차적 무반응 등이 있다.
3) 보툴리눔 독소의 빈번한 사용은 또는 고용량의 사용은 이 약이 다른 적응증의 치료에 이용 하더라도 치료 실패를 초래할 수 있는 항체 생성의 위험을 증가시킬 수 있다.
4) 이 약의 주사에 의해 과거에 운동불능 또는 정주(앉는 자세)를 갖는 환자들은 서서히 활동성이 회복됨을 고려해야 한다.
5) 이 약은 사람의 혈액에서 유래한 알부민을 함유하고 있다. 인체 혈액 또는 혈장에서 제조된 의약품을 사용할 때는 감염을 방지하기 위한 표준측정법(공여자의 신중한 선택, 개개 공여물에 대한 검색 및 감염의 특별한 표지자에 대한 혈장풀 및 바이러스의 불활성/제거를 위한 효과적인 제조공정의 단계를 포함)이 세워지나, 그럼에도 불구하고 사람 혈액이나 혈장으로부터 제조된 의약품을 사용할 때는 감염유발물질의 전달 가능성이 완전히 배제될 수는 없다. 이 사항은 또한 알려지지 않거나 또는 급성의 바이러스나 다른 병원체에 적용될 수 있다. 유럽약전의 규격으로 확립된 과정에 의해 제조된 알부민에서 바이러스 전염이 보고된 바는 없다.

6. 약물상호작용 또는 기타의 상호작용

1) 이론적으로, 보툴리눔 독소의 효과는 아미노글리코사이드 항생제 또는 다른 근신경 전달에 영향을 미치는 약물 (예: 튜보쿠라린형 근육이완제)에 의해 증강된다. 그러므로 아미노글리코사이드 또는 스펙티노마이신과 이 약의 병용은 특별한 주의를 요한다. 필요하다면 근이완제의 초회 용량을 줄이거나, 지속형보다는 중등도 작용성 근이완제 (예: vecuronium 또는 atracurium)를 사용하는 등, 말초근육이완제는 주의해서 사용해야 한다.
2) 4-aminochinolines는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.
3) 이 약 투여 환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracyclin), 린코마이신(linomycin) 등의 사용은 신중해야 한다.
4) 다른 보툴리눔 독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여한 경우 신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부에서 이 약을 사용할 때의 안전성은 확립되지 않았다. 다만 토끼를 대상으로 1.25 U/kg, 2.5 U/kg, 5 U/kg을 임신 3, 18, 28일째 3회 투여한 결과 한 배당 태아수나 유산에 있어서 독성을 보인다. 임부에 있어서의 이 약을 사용해서는 안된다.
2) 이 약이 유즙 중에 분비되는지 알려지지 않았다. 수유부에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
3) 보툴리눔독소 A형이 수태능에 영향을 주는지에 대한 임상 연구 결과는 없다. 동물 시험에서는 수컷과 암컷의 수태능에 영향을 주는 이상사례가 보고되지 않았다.

8. 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 미간주름: 미간주름치료의 안전성 및 유효성에 대해 만18세 미만에게 평가되지 않았다. 이 약의 사용은 만18세 미만에게 권장되지 않는다. 이 약의 만65세 이상 고령자에 대한 사용에 대한 제한된 임상3상 경험이 있다. 고령자에 대한 추가 시험이 행해질 때까지 이 약의 사용은 만65세 이상 고령자에게 권장되지 않는다.
2) 눈가주름: 눈가주름치료의 안전성 및 유효성에 대해 만18세 미만과 만60세 초과 성인에게 평가되지 않았다. 이 약의 사용은 만18세 미만, 만60세 초과 성인에게 권장되지 않는다.
3) 이마주름 : 이마주름치료의 안전성 및 유효성에 대해 만18세 미만에게 평가되지 않았다. 이 약의 사용은 만18세 미만, 만65세 초과 고령자에게 권장되지 않는다.

9. 발암성 및 유전독성, 동물독성

동물에서 발암 및 유전독성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

동물 독성

다른 보툴리눔독소 제제의 방광주변부에 잘못 주사된 경우를 평가하기 위한 연구에서, 전립선 요도와 상부직장에 총 6.8U/kg투여시(단회투여) 4마리 중 한마리의 수컷 원숭이에서 방광결석이 관찰되었다. 수컷 또는 암컷 원숭이에게 36U/kg(인체 용량의 약 12배) 까지 단회 또는 4회 반복하여 방광내 직접 주사시 또는 암컷 랫트에 100U/kg(인체 용량의 약 33배)까지 단회 투여시 방광결석은 관찰되지 않았다.

10. 과량 투여 시의 처치

※ 과량투여의 증상

보툴리눔 독소 A형의 용량증가는 주사부위에서 원거리의 신경근의 마비를 보일 수 있다. 과량 투여 시의 증후와 증상은 주사 직후에 분명하게 나타나지 않으며 전신적인 쇠약, 눈꺼풀처짐, 복시, 호흡장애, 삼키기 또는 말하기 장애 또는 흡인폐렴의 원인이 되는 호흡기 근육의 마비를 일으킨다.

※ 과량투여시의 처치

과량투여의 경우, 환자는 수 일 동안 의학적으로 관찰해야 한다. 중독증상이 나타날 경우, 일반적인 보존적 처치가 가능하도록 입원이 필요하다. 호흡근의 마비가 발생할 경우 개선될 때까지 삽관 및 보조적 호흡법이 요구된다. 과량투여나 잘못 투여한 것을 바로 인지한 경우 항독소를 사용할 수 있다. 항독소는 투여시점에 있어서 이미 발현된 근육위약효과를 반전시키지는 않는다.

11. 적용상의 주의사항

초회 주사 후 1달 이내에 아무런 치료효과가 발생하지 않으면 다음과 같은 조치를 취해야 한다 :

- 주사된 근육에 대한 독소 효과의 임상적 검증 (예: 전문 시설이 있는 곳에서의 근전도 검사)
- 무반응에 대한 사유 분석 (예: 주사부위 근육의 불충분한 분리, 너무 낮은 투여량, 주사 기술의 미숙, 고정된 경축, 지나치게 약한 길항제, 항체 발생의 가능성)
- 보툴리눔 독소 A형 치료가 적절한 치료 방법인가의 검토
- 초회 치료 동안 아무런 부작용이 발생하지 않았다면, 다음의 조건 하에서 추가적으로 주사할 수 있다 : (1) 가장 최근 치료반응의 실패에 대한 분석을 통한 용량 조절 (2) 근전도 지침 (3) 초회 및 반복 치료 사이의 권장 간격이 초과되지 않음.

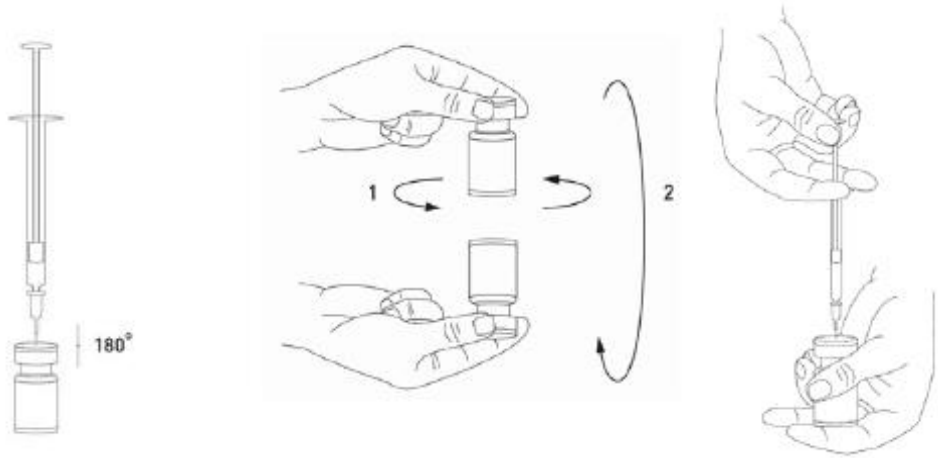
최초 주사에 실패한 환자는 1차 무반응자로 간주된다. 너무 빈번한 투여는 항

체 형성의 위험을 증가시킬 수 있다. 항체 발생에 의한 2차 무반응자가 다른 보툴리눔 독소 A형 제제의 치료보다 이 약의 치료에서 더 낮은 빈도로 발생한다고 조사된 바는 없다. 무반응자의 경우에는 대체 치료가 고려되어야 한다.
- 이 제제와 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1 바이알을 1명 이상의 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 사용 전에 무균의 보존제가 없는 0.9% 생리식염수로 재구성한다. 재구성 및 희석은 특히 무균을 기대할 수 있는 우수한 지침에 따라 수행되어야 한다.

유출되는 것을 방지하기 위하여 plastic-lined paper 타월 위에 희석된 바이알과 주사기를 놓고 사용하는 것이 좋은 방법이다. 적절한 양의 용매 (※ 희석표 참조)를 주사기에 주입한다. 바늘을 주입하기 전 70% 알코올로 바이알의 고무막 부분을 깨끗이 소독한다. 용매를 바이알 내로 부드럽게 주입한다. 바이알에 용매를 주입할 때 진공상태가 유지되지 않는 바이알은 폐기되어야 한다. 재구성된 이 약은 부유물이 없는 무색의 용액이다. 고무 마개를 통해 바늘을 수직으로 삽입한 후 기포가 생기지 않도록 용매를 바이알 내로 부드럽게 주입한다. 재구성에는 20-27G 크기의 주사 바늘이 권장된다. 바이알에 용매를 주입할 때 진공상태가 유지되지 않는 바이알은 폐기해야 한다. 바이알에서 주사기를 빼내고 바이알을 조심스럽게 돌리고 위 아래로 뒤집어 이 약과 용매를 혼합한다. 이 때 격하게 흔들지는 않는다. 필요시 재구성에 사용한 바늘을 바이알에 그대로 두고서 새 멸균주사기로 필요한 용액의 양만큼 빼내야 한다.



위에서 기술한 재구성 용액이 뿌옇게 보이거나 뿌연 침전물 또는 부유물이 있을 경우 사용하지 말아야 한다.

권장되는 희석방법은 아래의 표와 같다.

희석액의 첨가량 (주사용 0.9% 생리식염수)	0.1 mL당 unit 용량
0.25 mL	20 U
0.5 mL	10 U
1.0 mL	5 U
2.0 mL	2.5 U
4.0 mL	1.25 U

NOTE : 이 희석액은 0.1 mL 주사를 기준으로 계산하며 투여량의 증감은 주사 용량을 증감함에 의해 가능하다; 0.05 mL (투여량에서 50% 감소) ~ 0.15 mL (투여량에서 50% 증가)

주사를 위해 용해시킨 제제는 2~8℃로 24시간 보관된 후에는 주사에 사용되지 않더라도 폐기되어야 한다. 안전한 폐기를 위하여 사용되지 않은 바이알은 소량의 물에 재구성한 후 고압 멸균한다. 사용한 용기(바이알, 주사기 등)도 역시 고압 멸균하여야 하며 잔량의 제제는 수산화나트륨용액 (0.5%, 1.0% 또는 0.1N NaOH)을 사용하여 불활성화 시킨다.

13. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

1) 이 약은 운전이나 기계조작에 경중등도의 영향을 미칠 수 있다.
2) 이 약으로 치료되는 질환의 특성상 운전이나 기계조작 능력은 감소될 수 있다. 효과발현의 지연, 이 약의 치료 효과 그리고/또는 약물이상반응으로 인해 운전이나 기계조작 능력이 감소될 수 있으므로, 이 약에 의해 영향을 받은 환자는 능력이 완전히 회복될 때까지 운전이나 기계조작을 피해야 한다.
3) 운전이나 기계조작을 하는 사람들은 이 약에 의한 무력증, 근육쇠약, 피로감, 어지러움, 시각 이상의 위험 가능성과 운전이나 기계조작에 위험을 일으킬 수 있다는 것을 알아야 한다.

14. 저장방법 및 사용기간

1) 밀봉용기, 2~8℃, 제조일로부터 48개월 보관
2) 재구성액 : 희석액이 담김 바이알은 2~8℃로 24시간까지 냉장 보관할 수 있다. 본제에는 항균제가 포함되어 있지 않으므로, 희석액 조제 후 즉시 사용할 것을 권장한다.

15. 환자를 위한 정보

이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪

거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다.
이상사례는 치료 후 몇 시간 내에 또는 수 주 후에 나타날 수 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

·저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃ 보관 ·사용기간 : 제조일로부터 48개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 나목에 따른 재심사 기간 부여

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따른 위해성관리계획 이행 부여

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것. 1.1. 대상 효능효과 : 만18세 이상 만60세 이하 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선 - 재심사기간 : 2018.04.05 ~ 2020.07.13.(4년 잔여) - 재심사신청기간 : 2020.07.14 ~ 2020.10.13. 1.2 대상 효능효과 : 만18세 이상 만65세 이하 성인에 있어서 전두근(frontalis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 이마주름(horizontal forehead line)의 일시적 개선 - 재심사기간 : 2018.04.05 ~ 2022.03.22.(4년 잔여) - 재심사신청기간 : 2022.03.23 ~ 2022.06.22. 2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것. - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월 마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당사항 없음)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	‘17.07.03	‘17.07.04	‘17.07.04	‘17.07.06	‘17.07.31	-
보완요청 일자	‘17.11.07	‘17.10.25	-	-	‘17.09.19	-
보완접수 일자	‘18.02.21	‘18.02.21	-	-	‘18.02.27	-
최종처리 일자	‘18.04.05	‘18.04.02	‘18.03.15	‘17.09.04	‘18.03.14	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제2호
[별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목, 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조 방법등이 다른 생물학적제제

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	1	2																3						4						5				6		7	8
		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)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	X	X	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	X	X	○	X	○	○
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
    4) 기준 및 시험방법
   나. 완제의약품에 관한 자료
    3) 기준 및 시험방법
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
    1) 장기보존시험
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
    1) 항원성시험
    5) 기타
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 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출범위 및 요건에 만족하는 자료가 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 제오민주50단위
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소류 및 톡신이드류(632)
- 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령
  - 신청효능효과: 성인의 상부안면주름(Upper facial line)의 일시적 개선
- 약리작용 기전: acetylcholine 방출을 억제함으로써 신경근육 이음부에서 신경 콜린성 전달을 차단함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 작용기전: 보툴리늄 신경독소 A형은 아세틸콜린 방출을 억제함으로써 신경근육 이음부에서 신경 콜린성 전달을 차단함. 신경근이음부의 신경말단이 더 이상 신경자극에 반응하지 않으며, 운동종말판에서 신경전달물질 분비가 방해된다(화학적 탈신경). 자극 전달의 회복은 새로운 신경말단의 형성 및 운동종말판 재연결로 인해 재확립된다. 콜린성 신경말단에 영향을 주는 보툴리늄 독소 A형에 의한 작용기전은 다음의 단계를 포함하는 4-단계 순차 과정에 의해 설명됨.
- NT201은 2005년 5월 31일 독일에서 처음 허가된 이래 현재까지 59개국에서 승인 받았음
- 승인된 적응증은 안검경련, 경부근긴장이상, 상지경직, 미간주름, 눈가주름 및 상부 안면주름으로서 국가별로 다양함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중등증 내지 중증의 이마주름의 일시적 개선

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성: 독소의 국소 또는 전신확산, 삼킴곤란, 과민반응, 항체형성, 기저 신경근 질환의 악화
- 중요한 규명된 위해성은 중요 안전성 검토항목으로, 해당 이상반응을 완화할 수 있도록 위해성 관리계획이 제출됨

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 클로스트리디움 보툴리눔 뉴로톡신 독소 A형(150 kDa)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 함량시험, 순도시험, 미생물한도시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 사람혈청알부민, 백당

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(성상)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(용해도시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

기 허가된 제오민주와 원료의약품 및 완제의약품의 시험항목이 동일하게 설정됨

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품은 초저온 냉동(－80℃) 보관

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/유리(Type 1)	48개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 안정성시험 자료를 근거로 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 48개월 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회 및 반복투여독성시험, 생식발생독성시험, 국소내성시험, 항원성시험, 기타 독성시험수행

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험	마우스	근육내	-	5, 50, 150LDU/kg
	마우스	경구	-	100, 1000, 10000LDU/kg
	마우스	경구, 복강내	-	(경구) 1000, 10000, 100000LDU/kg (복강) 1.5, 3.0LDU/kg
	마우스	정맥내	-	9, 20 30, 45, 68LDU/kg
	마우스	복강내	-	2.5 3.13, 3.91, 4.89, 6.11, 7.64, 9.55pg
	마우스	복강내	-	3.91, 4.89, 6.11, 7.64, 9.55, 11.91pg

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
	랫드	근육내	-	16, 32, 64LDU/kg
	랫드	경구	-	300,000, 1000000, 3000000LDU/kg
반복투여 독성시험	마우스	근육 내	19주	실험동물 1마리 당 0.26, 0.33, 0.41, 0.51, 0.64 LDU
	원숭이	근육 내	12주	4, 8,16LDU/kg(체중)
	원숭이	근육 내	36주	4, 8, 12LDU/kg(체중)
	원숭이	근육 내	12~36주	16 LDU/kg(체중)
생식· 발생 독성시험	랫트	근육 내	14일	1일: 7LDU/kg(체중) 주 2회: 2, 6, 18 LDU/kg(체중) 주 1회: 3, 10, 30LDU/kg(체중)
	랫트	근육 내	8주	5, 10, 30 LDU/kg(체중)
	토끼	근육 내	4주(암컷), 8주(수컷)	1.25, 2.5, 3.5 LDU/kg (체중)
	토끼	근육 내	23일	1.25, 2.5, 5.0 LDU/kg (체중)
국소 내성, 급성 안구 자극/부식성 시험	토끼	안구내 점적주사	100LDU/head	
항원성시험	토끼	피내	12주	25LDU/head
	토끼	피내	56주	16(25)LDU/head

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- NT201 단회독성시험 결과 대부분 국소적 근육마비가 관찰되었으며 고용량 투여시 호흡기 근육기관의 마비로 인하여 예상되는 사망 이외에 특이사항은 없었음. 반복투여 독성시험결과 국소적 근육마비, 체중 감소 등이 관찰되었으며 전신 효과 또는 뚜렷한 장기 독성은 관찰되지 않았음.
- NT201는 랫트와 토끼의 수태능과 생식 기능에 부정적 영향을 미치지 않았음
- 제오민주는 미간주름, 눈가주름에 허가되어 있으며 독일 등 국외에서 최대 400U까지 투여되는 상지 근육강직에 대한 허가가 있음. 미간주름, 눈가주름, 이마주름의 경우 총 54~64U가 투여되는 용량으로 상지 근육강직에 투여되는 용량 범위내에 해당됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험, 안전성약리시험 수행

5.2. 효력시험

시험유형	투여 경로	실험동물종	투여약물
CD-1 쥐에 대한 국소 마비 효과 평가 시험에서 NT 201 생물 활성의 측정(GLP 준수)	근육내	CD-1 마우스	NT 201 보톡스 디스포트
원숭이에서 발생하는 마비 활성에 대한 근전도 분석(GLP 준수)	근육내	시노몰구스 원숭이 (Cynomolgus monkeys)	NT 201 보톡스

NT 201을 10주간 근육 내에 투여한 이후 근기능과 근조직의 회복 양상을 측정함(GLP 준수)	근육내	랫트	NT 201

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

시험항목	동물종,	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과
운동 활성, 단회 투여	쥐	정맥 주사	NT 201 SPA 3/1	NT 201, 보톡스, 디스포트 간에는 사망 지표에 미치는 영향의 차이가 나타나지 않았다.
hERG 채널 검사, 시험관 내	인간 (CHO 세포에서 발현되는 채널)	시험관 내	NT 101	NT 201는 심장의 QT간격에 영향을 미치지 못할 것으로 사료된다.
심혈관계, 단회 투여	원숭이	근육 내	NT 201	NT 201을 근육 내 단회 주사한 후, 시노몰구스 원숭이의 심혈관계에 미치는 영향과 관련된 최대무독성용량(NOAEL)은 16 LDU/kg으로서, 이 수치는 최대 권장 임상 용량(maximum recommended clinical dose)인 6.67U/kg3의 2.4배이다.
심혈관계, 반복 투여 (13주)	원숭이	근육 내	NT 201	근육 내에 NT 201을 매달 4회 투여 받은 시노몰구스 원숭이의 심혈관계에서 나타나는 효과와 관련된 최대무독성용량(NOAEL)은 16LDU/kg이다.
심혈관계, 반복 투여 (39주)	원숭이	근육 내	NT 201	시노몰구스 원숭이(Cynomolgus monkey)의 근육 내에 NT 201 4, 8, 12 LDU/kg을 매달 투여한 이후, 투여와 관련하여 심혈관계에 미치는 효과는 발생하지 않았다.
심혈관계, 반복 투여 (여러 시간 간격)	원숭이	근육 내	NT 201 16LDU/kg 4회 반복 투여	NT 201을 시험에서 적용된 용량으로 근육 내에 투여할 경우 심혈관계에 전혀 영향을 미치지 않는다는 사실이 확증되었다.
위장관 통과	랫트	근육 내	NT 201 8, 16, 32LDU/kg	NT 201 8, 16, 32LDU/kg를 근육 내에 투여한 결과 위장관의 이동성에 통계적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 해당사항없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 시험물질(NT 201, 보톡스, 디스포트)을 단회 또는 반복 투여한 후 NT 201과 보톡스/디스포트를 비교한 결과 약력학적 작용, 생체 내에서 심혈관계에 미치는 효과, 독성 특성 측면에서 세 시험물질 간에 큰 차이는 나타나지 않았음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 상안면부 주름 3상(3076) 1건

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

- 임상시험제목: 상부 안면 주름(수평 이마 주름, 미간 주름, 측면 눈가 주름)의 복합 치료에 대한 NT 201의 유효성 및 안전성 평가, 전향적, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 시험 및 공개형 연장 기간 시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
3상	3076 MP 및 OLEX	중등도 내지 중증의 상안면부 주름 환자에서 위약과 비교한 54-64U의 NT 201의 유효성과 안전성을 조사함	중추적, 3상, 전향적, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조, 다기관시험	중등도-중증의 상부 안면 주름	54U~64U의 NT 201 또는 위약; 2:1의 비율	본시험기간: 1회 근육 내 주사 한 후 120일간 추적조사 공개연장시험기간: 1회 근육 내 주사 한 후 120일간 추적조사	일차 평가변수: 30일차에 세 치료부위를 각각 최대한 수축시킨 상태에서 임상시험자가 MAS에 따라서 평가한 반응 즉, 없음(0) 또는 경미함(1).[2] 30일차에 세 치료부위를 동시에 최대한 수축시킨 상태에서 임상시험자가 MAS에 따라서 평가한 반응 즉, 3이하의 합계점수.[3] 이차 평가변수: 본시험기간: 세 치료부위를 각각 최대한 수축시킨 상태와 움직이지 않은 상태에서 임상시험자와 환자가 MAS에 따라서 평가한 반응(반응은 없음(0) 또는 경미함(1)으로 정의됨: 8일, 60일, 90일, 120일; 반응은 8일, 30일, 60일, 90일, 120일에 1점 이상 개선된 것으로 정의됨); 30일차에 임상시험자와 환자가 독립적으로 평가한 +2 또는 +3의 GICS 점수; 치료효과의 시작 공개연장시험기간: 8일, 30일, 75일 및 120일차에 세 치료부위를 최대한 수축시킨 상태와 움직이지 않은 상태에서 임상시험자와 환자가 MAS에 따라서 평가한 반응(없음(0) 또는 경미함(1); 1점 이상 개선된 경우); (공개연장시험기간)의 30일차에 임상시험자와 환자가 독립적으로 평가한 +2 또는 +3의 GICS 점수; 치료효과의 시작 안전성 평가: 총 임상시험 기간 동안의 이상사례 (AEs), MP 및 OLEX 기간의 임상 생화학 및 혈액학, 공복 혈당의 선택적 평가, 활력 징후 (혈압 [BP], 심박수 [HR]), MP 및 OLEX 기간의 신장 및 체중, MP 및 OLEX 기간의 신체 검사, MP 및 OLEX 기간의 혈청 임신 검사 및 주사 방문 시 소변 임신 검사 (Baseline MP 및 OLEX 기간).	(유효성) 본시험기간의 30일차에 환자가 안면근육을 최대한 수축시킨 상태(얼굴을 최대한 찌푸린 상태)에서 임상시험자가 MAS에 따라서 세 치료부위를 평가하였을 때의 일차 유효성 변수 반응(즉, 점수가 없음[0] 또는 경미함[1]인 경우)과 본시험기간의 30일차에 환자가 안면근육을 최대한 수축시킨 상태(얼굴을 최대한 찌푸린 상태)에서 세 치료부위를 동시에 평가하였을 때의 반응(즉, 합계점수가 3이하인 경우), 그리고 모든 이차 유효성 변수에서, 위약과 비교한 NT 201의 유효성을 입증하였다. (안전성) NT 201은 세 부위를 합하였을 때 안전하고 내약성이 우수했고, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. 반복 주사 치료를 받은 시험대상자(즉, MP 및 OLEX 기간에 NT 201으로 치료를 받은 시험대상자)에서 TEAE의 발생률, 특히 특별 관심 TEAE(TEAEs of special interest)의 발생률은 증가하지 않았다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 미간주름, 이마주름 및 눈가주름에 동시 투여한 후 미간주름, 이마주름, 눈가주름 각각에

대한 주름개선을 평가한 결과 위약 대비 NT201의 효과가 우수하였음

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- NT 201은 세 부위에 투여한 결과 안전하고 내약성이 우수하였으며 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음. 반복 주사 치료를 받은 시험대상자에서 이상사례의 발생률, 특히 특별 관심 이상사례의 발생률은 증가하지 않았음

6.4. 가교자료

- 해당없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<붙임 1-3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	멀츠아시아퍼시픽피티이엘티디	**허가일**	
제품명	제오민주50단위	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Version 1.0
주성분 및 함량	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150kDa)(Hall균주) 50유니트		
효능·효과	성인의 상부안면주름(Upper facial line)의 일시적 개선 1. 만18세 이상 만65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선 2. 만18세 이상 만60세 이하 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선 3. 만18세 이상 만65세 이하 성인에 있어서 전두근(frontalis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 이마주름(horizontal forehead line)의 일시적 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 독소의 국소 또는 전신확산 • 삼킴곤란 • 과민반응 • 항체형성 • 기저 신경근 질환의 악화	• 일반적인 감시활동 • 시판 후 사용성적 조사	• 사용상의 주의사항 • 환자용 사용설명서 • 의, 약사 등 전문가용 설명자료
• **2. 중요한 잠재적 위해성**		
• 비임상시험에서의 동물에 대한 결과	• 해당사항 없음	
• **3. 중요한 부족정보**		
• 소아 및 고령자에서의 사용 • 임부, 수유부에서의 사용	• 일반적 의약품 감시활동 • 시판 후 사용성적조사	• 사용상의 주의사항