의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.27	접수번호	20170282304
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국엘러간㈜		
제 품 명		보톡스주(클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 (Hall 균주)(M237131)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		주사제		
최종 허가 사항	허가일자	2008.04.16		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	기 허가사항과 동일 냉동(-20℃～-5℃) 또는 냉장(2-8℃) 보관 제조일로부터 36개월[용해 후 냉장(2-8℃)에서 24시간]		
	허가조건	기 허가사항과 동일 붙임1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	황윤미, 김세은, 박윤주
심사부서		생물제제과(사전검토)	심사담당자	(심사)진미령,임재현,백선영
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성・유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 12세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련이나 제 7신경 장해를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀경련의 치료

2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족 기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료

3. 경부근긴장이상(cervical dystonia)의 징후와 증상의 치료

4. 18세 이상 성인에 있어서, 국소치료에 저항성을 보이고 일상생활의 활동을 방해하는, 지속적인 중증도 원발성 겨드랑이 다한증의 치료

5. 근육경직
18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직

6. 18세 이상 75세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

7. 성인 만성 편두통환자에서의 두통 완화(하루에 4시간 이상 지속되는 두통이 한달에 15일 이상 지속되는 경우)

8. 방광기능장애

8.1 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 신경인 배뇨근 과활동성(예. 척수 손상, 다발성 경화증)으로 인한 요실금의 치료

8.2. 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 절박성 요실금, 절박뇨, 빈뇨의 증상이 있는 과민성 방광의 치료

○ 용법·용량

붙임1-1. 최종허가사항 참조

○ 사용상의 주의사항

붙임1-1. 최종허가사항 참조

○ 저장방법 및 사용기간

냉동(-20℃～-5℃) 또는 냉장(2-8℃) 보관 제조일로부터 36개월[용해 후 냉장(2-8℃)에서 24시간]

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 약사법제32조 및 의약품 등 안전에 관한 법칙 제22조제1항제2호가목 규정에 의한 재심사대상품목임. <삭제>
   - 대상 효능·효과
     . 18세 이상 성인에 있어서, 국소치료에 저항성을 보이고 일상생활의 활동을 방해하는, 지속적인 중증도 원발성 겨드랑이 다한증의 치료
     . 근육 강직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 국소 근육 경직
   - 재심사기간: 2008.7.2. ~ 2012.7.1.(4년)
   - 재심사신청기간: 2012.7.2. ~ 2012.10.1.

2. 약사법제32조 및 의약품 등 안전에 관한 법칙 제22조제1항제2호가목 규정에 의한 재심사대상품목임.<삭제>
   - 대상 효능·효과
     . 성인 만성 편두통환자에서의 두통 완화(하루에 4시간 이상 지속되는 두통이 한달에 15일 이상 지속되는 경우)
   - 재심사기간: 2011.3.8. ~ 2015.3.7.(4년)
   - 재심사신청기간: 2015.3.8. ~ 2015.6.7.

3. 약사법제32조 및 의약품 등 안전에 관한 법칙 제22조제1항제2호가목 규정에 의한 재심사대상품목임.<삭제>
   - 대상 효능·효과
     . 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 신경인성 배뇨근 과활동성(예.척수손상, 다발성 경화증)으로 인한 요실금의 치료
   - 재심사기간: 2012.8.31. ~ 2016.8.30.(4년)
   - 재심사신청기간: 2016.8.31 ~ 2016.11.30.

4. 약사법제32조 및 의약품 등 안전에 관한 법칙 제22조제1항제2호가목 규정에 의한 재심사대상품목임.<삭제>
   - 대상 효능·효과
     . 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 절박성 요실금, 절박뇨, 빈뇨의 증상이 있는 과민성 방광의 치료
   - 재심사기간: 2013.10.18. ~ 2016.8.30.(잔여기간)
   - 재심사신청기간: 2016.8.31 ~ 2016.11.30.

5. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

6. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 접수번호 : 20170175458(2017.08.01)

바이오심사조정과-1996(2017.11.14)

처리일자 : 2017.11.14

1.7 검토이력

구 분	품목변경 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.12.27	-	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'18.01.22	-	-	-	-	-

붙임1-1. 최종 허가 사항

효능・효과

1. 12세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련이나 제 7신경 장해를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀경련의 치료

2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족 기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료

3. 경부근긴장이상(cervical dystonia)의 징후와 증상의 치료

4. 18세 이상 성인에 있어서, 국소치료에 저항성을 보이고 일상생활의 활동을 방해하는, 지속적인 중증도 원발성 겨드랑이 다한증의 치료

5. 근육경직
   18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직

6. 18세 이상 75세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

7. 성인 만성 편두통환자에서의 두통 완화(하루에 4시간 이상 지속되는 두통이 한달에 15일 이상 지속되는 경우)

8. 방광기능장애

8.1 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 신경인성 배뇨근 과활동성(예. 척수 손상, 다발성 경화증)으로 인한 요실금의 치료

8.2. 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 절박성 요실금, 절박뇨, 빈뇨의 증상이 있는 과민성 방광의 치료

용법・용량

1) 사 시

보톡스가 표적근육내로 전달되도록 주사바늘의 끝으로부터 기록된 전기적 활성을 이용해 외안근에 주사한다. 외과적 노출 혹은 근전도의 측정없이 주사가 행해지면 안된다. 의사는 근전도 기법을 잘 알아야 한다. 적당히 희석된 독소(희석표 참조)를 적용량 보다 약간 많이 1.0㎖ 무균 투베르쿨린 주사기에 채운다. 주사기내 공기방울을 제거하고 근전도 주사바늘, 되도록이면 1 ½″, 27게이지 주사바늘에 부착시킨다. 주사바늘의 개방성과 주사기-바늘간의 누출을 확인하기 위해 적용량을 초과하는 과량을 적절한 폐기통에 버린다. 본제를 희석내지 이동시키는 경우에 바이알에 넣어지는 주사바늘과 주사기는 무균인 새 것을 사용해야 한다.

본제 적용 수분 전에 국소마취제 혹은 안(眼)충혈제거제를 투여하는 것이 권장된다.

Note : 사시처치시 매 근육 당 0.05~0.15㎖이 주사되어야 한다.

사시용법 : 희석된 본제(희석표 참조)의 표시된 초회투여량은 전형적으로 주사부위 근육의 마비를 일으킨다. 이 증상은 주사 1~2일후 시작되어 그 후 1주일간 강도가 커진다. 마비는 2~6주간 지속된 후 비슷한 기간에 걸쳐 점차로 소실된다. 6개월에 걸쳐 지속되는 과교정은 드물었다. 환자의 ½이 초회량에 의한 마비반응의 부적절 혹은 큰 편차 혹은 restriction과 같은 기계적 인자 혹은 동공배치를 안정화하기 위한 양안동시 움직임의 결여 때문에 차후 주사를 요구할 것이다.

I. Unit(이후 약자로 U)로 표시되는 초회 투여량

작은편차 치료를 위해서는 아래 표시된 저용량을 사용하시오.

단지 큰 편차일 경우만 고용량을 사용하시오.

A. 수직근 및 20 프리즘 diopter 보다 적은 수평 사시 : 해당 근육에 1.25 ~2.5U 투여

B. 20~50 프리즘 diopter 사이의 수평 사시 : 해당 근육에 2.5~5.0U 투여

C. 한달 이상 지속된 제6신경 마비 : 내직근으로 1.25~2.5U투여

Ⅱ. 잔류 혹은 재발 사시에 적용되는 차후 투여량

A. 환자들에서 투여량의 효과를 추정하기 위해 각 주사 7-14일후 재검사가 요구된다.

B. 표적근육에 적절한 마비가 일어난 후 재주사가 요구될 경우 초회 투여량에 필적하는 양을 적용해야 한다.

C. 표적근육에 불완전한 마비가 일어난 후 재주사가 요구될 경우 초회 투여량의 2배를 적용할 수 있다.

D. 이전 투여량의 효과는 주사된 혹은 그곳에 인접한 근육의 실질적인 기능을 보아 이전 투여량의 효과가 사라지기 전에 재주사를 하여서는 안된다.

E. 어느 근육에나 1회 권장 최대량은 25U

2) 눈꺼풀경련

눈꺼풀경련에 희석된 본제(희석표 참조) 적용시 근전도 지시없이 무균의 27-30게이지 주사바늘을 사용한다. 윗눈꺼풀 내측과 외측의 검판전(前) 눈둘레근과 아래눈꺼풀 외측의 검판전(前) 눈둘레근에 초회 투여 권장량은 1.25~2.5U(각 부위에 0.05㎖~0.1㎖)이다. 일반적으로 주사의 초회 효과는 3일내에 나타나고 최고 효과는 1-2주 사이에 일어난다. 각 처치효과는 대략 3개월간 지속되며, 이런 과정은 무한히 반복될 수 있다. 초회 처치로 효과가 불충분-일반적 정의로 2개월 이상 효과가 지속되지 않는 것-하다고 고려되면, 반복 처치기간 동안 투여량을 2배까지 증가시킬 수 있다. 그러나 각 부위당 5.0U 이상 주사함으로 얻어지는 이점은 거의 없는 것으로 보인다. 눈꺼풀경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 빈번히 주사시 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다.

30여일간 투여시 축적량은 200U를 초과해서는 안된다.

3) 소아뇌성마비

희석된 본제(희석표 참조) 적용시 무균의 23~26게이지 주사바늘을 사용한다. 경직된 장딴지근의 내 · 외측 heads 두 부분에 각각 투여한다.

편마비의 경우에는 경직된 사지에 총량 4U/kg(체중)의 투여가 권장된다.

양측마비의 경우에는 경직된 양쪽 사지에 총량 6U/kg(체중)을 각각 나누어 투여하는 것이 바람직하다.

임상적인 개선효과는 일반적으로 투여 후 2주 이내에 나타난다. 다음 번의 투여는 전 투여치의 임상효과가 소실이 된 후 투여해야 하며, 단 이때의 기간은 전투여한 시점에서 최소한 3개월 이후이어야 한다.

4) 경부근긴장이상

희석된 본제(희석표 참조)를 가지고 적절한 크기의 주사바늘을 사용하여 투여한다(보통 25, 27 또는 30 게이지). 각각의 type에 대해서 다음 표에 나타난 용량과 주사부위가 추천된다.

경부근긴장이상의 분류	근 육 군	총용량; 주사부위수
Type Ⅰ 어깨가 올라간 방향으로 머리가 돌아간 경우.	목빗근 어깨올림근 목갈비근 머리널판근 등세모근	50- 100 U; 최소한 2부위 50 U ; 1- 2부위 25- 50 U; 1- 2부위 25- 75 U; 1- 3부위 25- 100 U; 1- 8부위
TypeⅡ 머리만 돌아간 경우	목빗근	25- 100U; 25U이상 투여시 최소한 2부위
TypeⅢ 어깨가 올라간 방향으로 머리가 기울어진 경우	목빗근 어깨올림근 목갈비근 등세모근	뒤쪽 경계부위에 25- 100 U; 25U 이상 투여시 최소한 2부위 25- 100 U; 최소한 2부위 25- 75 U; 최소한 2부위 25- 100 U; 1- 8부위
TypeⅣ 양후측 경부근육의 경련	머리널판근과 경부근육	50- 200 U; 2- 8부위, 양측에 투여.

각각의 근육을 구별하는 것에 어려움이 있는 경우에는 근전도검사를 실시하면서 주사투여를 해야만 한다. 한 부위의 투여량이 50U를 넘어서는 안 된다. 목빗근에 투여시에는 100U를 넘어서는 안 된다. 삼킴곤란 발생을 최소화하기 위하여 목빗근에 투여시에는 양측에 투여해서는 안 된다. 치료의 첫 단계에서는 총 투여량이 200U를 넘어서는 안 되고 그 후 투여량은 초기투여에 대한 반응도에 따라 적절하게 조절한다. 한 번의 투여시에 300U를 초과해서는 안 된다. 각각의 주사부위에 0.25ml가 넘게 투여되지 않도록 보톡스주를 희석하여 사용하도록 한다. 희석액의 농도는 5U/0.1ml와 10U/0.1ml가 되게 하여 적당한 주사량을 고려하도록 한다.

임상적인 개선효과는 일반적으로 투여후 2주 이내에 나타난다. 최대의 임상적인 효과는 일반적으로 투여후 6주 정도에 나타난다. 다음 번의 투여는 전투여치의 임상효과가 소실이 된 후 투여해야 한다. 투여간격은 10주 이상을 유지하도록 권장하고 있다. 일반적으로 효과의 지속기간은 12주 정도이지만 임상자료에서 보고된 효과의 지속기간은 상당한 편차(2~33주)를 나타내고 있는데 이는 환자 개개인의 증상과 반응도의

차이에서 기인한다. 그러므로 정확한 투여 용량은 각각의 환자 상태에 맞추어서 결정해야만 한다.

5) 원발성 겨드랑이 다한증

보톡스를 0.9% 무보존제 무균식염수에 희석한다(100U/4mL). 30 게이지 주사바늘을 사용하여 50U(2.0mL)을 각 겨드랑이의 다한 부위의 여러 곳에 약 1~2cm 간격으로 고르게 나누어 피내 주사한다. 겨드랑이 다한부위는 Minor's iodine-starch 시험과 같은 표준염색기술을 사용하여 결정할 수 있다. 각 용량은 약 2mm 깊이로 피부표면에 45도 각도로 주사바늘 끝 경사면이 위를 향하도록 하여, 누출을 최소화하고 주사물이 피내에 남아있도록 한다. 겨드랑이당 50U 이외의 용량의 사용은 연구되지 않았으므로 추천될 수 없다.

임상적 개선은 일반적으로 주사 후 1주 이내에 나타난다. 겨드랑이 당 50U의 첫 주사를 맞은 환자의 반응 지속기간은 평균 7.5개월이었다. 보톡스의 반복 투여는 이전 주사의 임상적 효과가 감소하고, 담당의사가 재치료가 필요하다고 판단될 때 가능하다. 16주 이전에 재주사를 해서는 안 된다.

6) 상지경직

정확한 용량 및 주사 부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 경직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다. 근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 4~6주 사이에 관찰되었다.

표. 상지경직의 근육별 용량

Muscle	Total dosage	: Number of sites
위팔두갈래근(Biceps brachii)	100-200U	: up to 4 sites
깊은손가락굽힘근(Flexor digitorum profundus)	15-50 U	: 1-2 sites
얕은손가락굽힘근(Flexor digitorum sublimis)	15-50 U	: 1-2 sites
요골쪽 손목굽힘근(Flexor carpi radialis)	15-60 U	: 1-2 sites
척골쪽 손목굽힘근(Flexor carpi ulnaris)	10-50 U	: 1-2 sites

임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사되었다.

임상시험에서는 환자는 12~16주의 간격을 두고 재투약을 받았다. 재 주사시의 근육 경직의 정도에 따라 용량 및 투여근육의 변경이 있을 수 있다.

멸균된 25, 27, 30 게이지의 주사침이 표면근육에 사용되고, 적절한 길이의 주사침(22 게이지)이 깊은 근육조직에 사용된다. 근전도 검사의 유도와 신경 자극 기술이 관련

근육의 위치 선정에 유용하다.

7) 미간 주름

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 100U/2.5 mL (4U/0.1 mL)가 되도록 희석한다. 30-33 게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20U을 주사한다.(아래 그림 참고)



눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹 중앙에 주사할때는 안와 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

본제 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 미간안면주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근(depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

미간주름에 대한 본제의 치료효과는 약 3-4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 본제의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다.

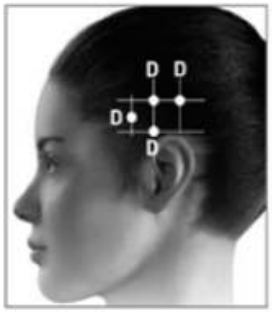
일반적으로 본제 첫 투여는 1, 2일 후에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)을 유도하고, 첫 주 동안 그 강도가 증가한다.

8) 만성 편두통

100U/2mL(5U/0.1mL) 로 희석이 추천된다. 만성 편두통에 추천 용량은 155U로 30게이지 0.5인치 주사바늘을 사용하여 각 주사부위당 0.1mL(5U)을 근육주사로 주사한다. 아래 표와 같이 머리/목 근육부위 7개 부위에 나누어 주사한다. 목부위 근육이 두꺼운 환자의 경우 1인치 주사바늘을 사용할 수 있다. 1곳(중심선)에만 주사하는 눈살근(procerus muscle)을 제외하고, 모든 근육에 아래 표에 나온대로 주사부위의 반을 머리와 목 근육 왼쪽에, 나머지 반을 오른쪽에 각 근육당 추천 용량을 대칭으로 주사한다. 재투여 기간은 12주가 권장된다. 추천되는 주사부위는 아래와 같다.



A.눈썹주름근 (Corrugator):5U/편측당
B.눈살근 (Procerus): 5U/1부위
C.이마근 (Frontalis): 10U/편측당



D.관자근 (Temporalis): 20U/편측당



E.뒤통수근 (Occipitalis): 15U/편측당



F.경추부 척추옆근육 (Cervical Paraspinal Muscle): 10U/편측당
G.등세모근 (Trapezius) 15U/편측당

투여부위	추천용량
머리/목 부위	총 용량, (주사부위수[1])
눈썹주름근 (Corrugator)[2]	10U (2부위)
눈살근 (Procerus)	5U (1부위)
이마근 (Frontalis)[2]	20U (4 부위)
관자근 (Temporalis)[2]	40U (8부위)
뒤통수근 (Occipitalis)[2]	30U (6부위)
경추부 척추옆근육군 (Cervical Paraspinal Muscle Group)[2]	20U (4부위)
등세모근 (Trapezius)[2]	30U (6부위)
Total Dose Range	155U

1. 각 근육주사부위 = 0.1mL = 5U 보톡스

2. 추천용량을 양측 대칭으로 나누어 주사

9) 방광기능장애

공통사항

치료시점에 요로감염이 있는 환자는 제외한다. 주사과정에 의해 발생가능한 요로감염을 예방하기 위해 예방적 항생제(아미노글리코사이드류 제외, 사용상주의사항의 3. 신중투여 항 참고)를 치료 1~3일전에 시작하여, 치료 후 1~3일까지 투여한다.

항혈소판제제를 투여받는 환자는 최소 치료 3일전에 복용을 중단한다. 항응고제 치료를 받는 환자는 출혈의 위험을 감소시키기 위해 적절한 주의를 기울여야 한다.

방광경 시행시 적절한 주의를 기울여야 한다.

9-1) 신경인성 배뇨근 과활동성

진료관행에 따라 진정제를 투여하거나/투여하지 않은 상태로, 희석된 국소마취제를 방광내 주입하거나 전신 마취제를 주사전 사용할 수 있다. 국소마취제를 주입할 경우, 주사전 방광을 비우고 멸균 생리식염수로 세척한다.

추천용량은 치료당 보톡스 200단위이고, 이를 초과할 수 없다.

2개의 보톡스 100단위 바이알을 각각 6mL의 0.9% 무보존제 멸균 생리식염수로 희석하고 부드럽게 섞는다. 각 바이알에서 4mL씩을 꺼내어 두개의 10mL 주사기에 각각 채운다. 각 바이알에 남아있는 2mL를 세번째 10mL 주사기에 채운다. 각각의 10mL주사기에 0.9% 무보존제 멸균 생리식염수 6mL씩을 채우고 부드럽게 섞는다. 이 결과로 3개의 10mL 주사기에 각 10mL씩(각각 약 67단위)의 희석액을 함유하고, 총 200단위의 보톡스 희석액이 만들어진다. 주사기에 희석된 본제는 즉시 사용한다. 사용하지 않은 멸균생리식염수는 폐기한다.

희석된 보톡스(200U/30mL)를 연성 혹은 경성 방광경을 통해 방광삼각부를 피해 배뇨근에 주사한다.

주사를 위한 적절한 시야확보를 위해, 과도한 팽창에 주의하여 충분한 양의 멸균 생리식염수로 방광을 채운다.

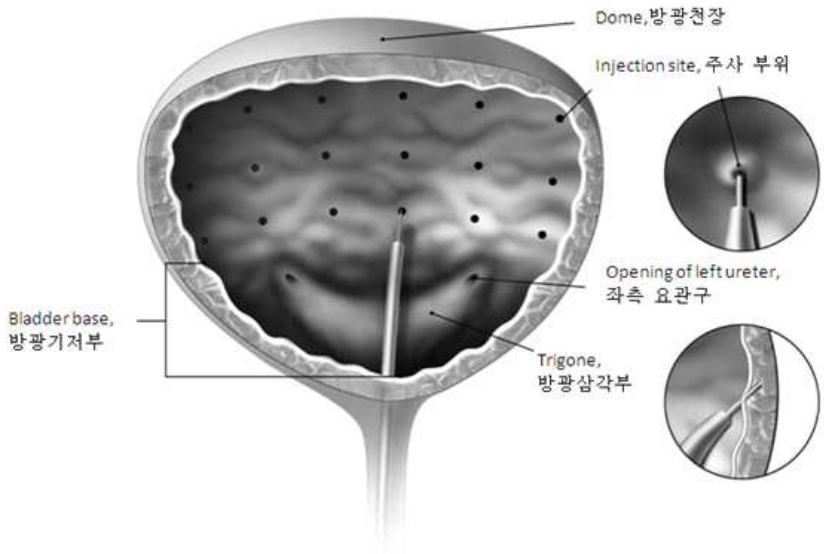
공기를 제거하기위하여, 주사를 시작하기 전 (주사바늘 길이에 따라) 1mL정도의 희석된 보톡스를 주사바늘에 채운다

바늘을 배뇨근에 약 2mm깊이로 주사하고, 각 1mL(약 6.7U)씩 1cm간격으로 30곳에

주사한다.(아래 그림 참고) 마지막 주사시에는 약 1mL의 멸균생리식염수를 주사하여 완전한 용량이 주사되도록 한다. 주사 후에는 방광내에 주입하였던 생리식염수를 빼낸다. 주사 후 최소 30분간 환자를 관찰하여야 한다.

이전 치료의 임상적 효과가 소실되었을 때(이중맹검, 위약대조 임상시험에서 보톡스 200U 주사 후 재투여 자격(기준대비 요실금 감소율 50%미만(임상시험 1) 또는 30% 미만(임상시험 2)로 정의)이 되는데 걸리는 시간의 중앙값은 295-337일[42-48주]였다.) 재투여를 고려할 수 있고, 이전 방광 주사 후, 최소 12주 이후에 재투여하여야 한다.

신경인성 배뇨근 과활동성과 과민성 방광의 배뇨근 주사 패턴



9-2) 과민성 방광

진료관행에 따라 주사에 앞서 진정제를 투여하거나/투여하지 않은 상태로, 희석된 국소마취제를 방광내 주입할 수 있다. 국소마취제를 주입한 경우, 주사전 방광을 비우고 멸균 생리식염수로 세척한다.

추천용량은 보톡스 100단위이고 이것이 최대 추천용량이다. 0.9% 무보존제 멸균생리식염수로 100U/10mL 희석이 추천된다.(아래 희석표 참고) 사용하지 않은 멸균생리식염수는 폐기한다. 희석된 보톡스(100U/10mL)를 연성 혹은 경성 방광경을 통해 방광삼각부를 피해 배뇨근에 주사한다. 주사를 위한 적절한 시야확보를 위해, 과도한 팽창에 주의하여 충분한 양의 멸균 생리식염수로 방광을 채운다.

공기를 제거하기위하여, 주사를 시작하기 전 (주사바늘 길이에 따라) 1mL정도의 희석된 보톡스를 주사바늘에 채운다.

바늘을 배뇨근에 약 2mm깊이로 찔러넣고, 각 0.5mL씩 약 1cm간격으로 20곳에 (총 10mL) 주사한다.(위 주사 패턴 그림 참고) 마지막 주사시에는 약 1mL의 멸균생리식염수를 주사하여 완전한 용량이 주사되도록 한다. 주사 후에는 환자가 배뇨가 가능한지 확인하여야 한다. 주사 후 최소 30분간 그리고 자발적으로 배뇨가 일어날 때까지 환자를 관찰하여야 한다.

이전 치료의 임상적 효과가 소실되었을 때(이중맹검, 위약대조 임상시험에서 보톡스 재투여 자격이 되는데 걸리는 시간의 중앙값은 169일[~24주]였다.) 재투여를 고려할 수 있고, 이전 방광 주사 후, 최소 12주 이후에 재투여하여야 한다.

10) 공통사항 - [희석방법]

동결건조된 본제를 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다; 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. (아래 희석표 참고, 신경인성 배뇨근 과활동성은 용법용량 9번 항 참고) 보톡스에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다.

진공상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해후 24시간내에 투여되어야 한다.

이 기간동안 용해된 본제는 냉장고(2~8℃)에 저장해야 한다. 용해시킨 본제는 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 제제와 희석액에 보존제를 함유하지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

< 희 석 표 >

첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨주사)	용해상태의 농도 (U/0.1㎖)
1.0㎖	10.0 U
2.0㎖	5.0 U
4.0㎖	2.5 U
8.0㎖	1.25 U
10.0㎖	1 U

Note : 이 희석액은 0.1㎖ 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량을 증감함에 의해 가능하다; 0.05㎖ (투여량에서 50% 감소) ~ 0.15㎖ (투여량에서 50% 증가).

11) 안전한 사용을 위한 안내

적응증별로 추천 용법용량에 따라 투여한다. 초회 투여시, 최소 추천용량을 사용하여야 한다. 성인환자에서 하나 이상의 적응증에 치료시에 최대 축적 용량은 일반적으로 3개월내에는 360U를 넘지 않아야 한다.

보톡스의 안전하고 효과적인 사용은 적절한 제품 보관과 정확한 용량의 선택 그리고 적절한 희석과 주사 기법에 달려있다.

약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 안와의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화에 대해 이해하고 있어야 한다. 사시와 상지 경직 치료시 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 하고, 이는 경부근긴장이상의 치료시에도 도움이 된다.

보톡스 주사 예정부위에 염증이 있거나 대상 근육에 과도한 약화 또는 위축이 있을 때 주의하여야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

보톡스의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 엄수하여야 한다. 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 안와의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.

가. 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 목쉼, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 복시, 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다. 호흡곤란이나 삼킴곤란 등의 증상은 생명을 위협할 수 있으며 실제로 독소가 퍼져 사망한 사례보고가 있다. 경련성 뇌성마비 치료 어린이가 특히 고위험군에 속한다. 하지만 경련성 뇌성마비나 다른 증상을 치료한 어른의 경우도 같은 증상을 보일 수 있다. 경부근긴장이상 치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 증상이 일어난 사례가 있다.

나. 과민반응

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. 보톡스 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

다. 신경근질환이 있는 경우

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

라. 삼킴곤란과 호흡곤란

보톡스 및 기타 보툴리눔 독소 제제는 삼킴곤란이나 호흡곤란을 초래할 수 있다. 기

존에 삼킴곤란이나 호흡곤란을 겪고 있던 환자들은 이러한 합병증에 민감할 수 있다. 대부분의 경우는 호흡이나 삼킴을 조절하는 호흡에 관련된 근육 또는 입인두 근육과 관련된 주사부위 근육의 약화로 인해 일어난다.

보툴리눔 독소로 치료 후 중증의 삼킴곤란 합병증으로 인한 사망사례가 보고되었다. 삼킴곤란은 수개월간 지속될 수 있고 영양과 수분 공급을 위해 위영양관을 필요로 할 수 있다. 중증의 삼킴곤란은 흡인을 초래할 수 있고, 삼킴 또는 호흡 기능이 저하된 환자에게 치료시 특별히 더 위험할 수 있다.

보툴리눔 독소 치료는 환기를 보조하는 근육인 목근육을 약화시킬수 있다. 이로 인해 호흡기 장애가 있는 환자들에서 호흡량이 치명적으로 감소할 수 있다. 호흡부전을 포함한 중증의 호흡곤란이 시판 후 사례로 보고되었다.

보툴리눔 독소로 치료받는 환자들은 삼킴, 발성, 호흡장애 등의 문제가 없는지 즉각적인 주의가 필요하다. 이러한 반응들은 보툴리눔 독소 치료 후 수일 또는 수주 내에 나타났다.

마. 보톡스의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다. 보톡스와의 정확한 인과관계는 밝혀지지 않았다.

바. 사시치료에 보톡스 적용 시 안와에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향받기 쉬운 안와의 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.

사. 눈꺼풀경련

특히 제 7신경장애 환자에게 눈둘레근에 보톡스를 주사 시, 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 무수정체안구에서 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.

아. 상호대체 불가능

보툴리눔 독소 제제마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

자. 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사

해부학적으로 취약한 구조내 또는 주변에 주사시 주의하여야 한다. 보톡스를 침샘, 입-혀-인두 주변, 식도, 위에 주사시 치명적인 결과를 포함한 중대한 이상사례가 보고되었다. 몇몇 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 유의한 쇠약을 가지고 있었다.(이 주사부위들을 포함한 적응증들의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.) 흉곽부위에 보톡스를 주사시 주사과정과 연관된 기흉이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사시 주의가 요구된다.

차. 호흡기장애 성인 환자의 상지경직 또는 신경인성 배뇨근 과활동성 치료시 폐기능에 미치는 영향

호흡기장애가 있는 상지경직 환자 일부에서 보톡스 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소≥15%)가 보고되었다. 상기도 감염은 위약대비 빈번하게 보고되었다. (아래 카항 참고)

호흡기장애가 있는 신경인성 배뇨근 과활동성 환자 일부에서 보톡스 투여시 폐기능 감소(강제폐활량 감소≥15%)가 보고되었다.

카. 상지경직 치료 성인환자에서 기관지염과 상기도감염

상지경직 치료환자들 중 위약군보다 보톡스군에서 기관지염이 보다 빈번하게 보고되었다. 폐기능이 감소된 환자에서 상지경직을 치료했을 때, 위약군보다 보톡스군에서 상기도감염이 보다 빈번하게 보고되었다.

타. 중증의 뇌성마비 소아 환자에 보툴리눔 독소 치료 후 때때로 흡인성 폐렴과 관련된 사망이 보고되었다. 유의할만한 신경인성 쇠약, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴 또는 폐질환의 최근병력이 있는 소아환자에게 치료시 주의를 기울여야 한다.

파. 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서의 자율신경 반사부전

신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 보톡스의 배뇨근내 주사와 관련하여 자율신경 반사부전이 발생할 수 있고, 응급처치를 요할 수 있다. 임상시험에서, 자율신경 반사부

전의 발생율은 위약대비 보톡스 200U군에서 더 컸다. (각각 0.4% vs 1.5%)

하. 허가외 사용에서의 중대한 약물이상반응

치명적인 결과와 관련된 몇 가지의 약물이상반응과 과도한 약화, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴을 포함한 중대한 약물이상반응은 허가외 사용에서의 보톡스 투여에서 보고되었다. 이러한 경우에, 약물이상반응들은 독소효과의 원거리 확산과 반드시 관련되어있지 않았지만 주사부위 및/또는 인접구조에서의 보톡스 투여에 기인하였을 수도 있다. 여러 사례에서, 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 심각한 장애를 가지고 있었다. 보톡스의 허가외 사용과 관련한 약물이상반응의 증가된 위험과 관련된 요소를 확인하기에는 정보가 불충분하였다. 허가외 사용에서의 보톡스의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2. 다음환자에는 투여하지 말 것

가. 본제의 성분에 과민증을 가진 환자

나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등) - 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.

다. 경부근긴장이상에 사용시 중증의 호흡기능장애 환자

라. 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

마. 배뇨근내 주사시 방광기능장애 환자 중 요로감염이 있는 환자와 급성 요폐가 있으며 일상적으로 청결간헐적도뇨를 행하지 않는 환자

바. 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

가. 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.

나. 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산 네오마이신 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 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.

4. 이상사례

가. 일반사항

보툴리눔 독소로 치료 후 때때로 삼킴곤란, 폐렴 그리고/또는 심각한 무기력 또는 아나필락시스와 관련이 있는 사망이 드물게 보고되었다.

또한 때로는 치명적인 결과에 이르기도 하는 부정맥이나 심근경색을 포함한 심혈관계 이상사례가 드물게 보고되었다. 이러한 이상사례와 보툴리눔독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

보톡스가 판매된 후 1‘ 다음과 같은 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다. : 피부발진(다형홍반, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일이내에 약물이상반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다.

주사와 관련하여 국소 통증, 국소 감염, 염증, 감각이상, 감각저하, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 종창, 홍반, 출혈, 주사부 열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 치료 후 감기양증상과 연관된 증상(예. 구역, 발열, 근육통)들이 보고되었다. 주사바늘에 관련된 통증 그리고/또는 불안은 적절한 의학적 조치를 필요로 하는 혈관미주신경 반응(i.e. 저혈압, 실신)을 초래할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔 독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근긴장이상 환자에게 보톡스를 투여한 후, 투여부위에서 떨어진 근육에서 근육쇠약 또는 전기생리학적 이상과 관련이 없는 전기생리학적지터(jitter, 파형의 순간적인 흐트러짐)의 증가를 나타낼 가능성이 있다.

나. 사시

주사부위에 인접한 외안근이 영향을 받아, 특히 고용량 투여시, 눈꺼풀처짐증 또는 수직편차를 일으킬 수 있다. 수평사시 치료를 위해 성인 2,058명에 3,650회 주사 시 유해반응 발생율은 다음과 같다.

눈꺼풀처짐증 15.7%

수직편차 16.9%

하나 내지 그 이상의 외안근 마비를 유도하여 공간 방향감각상실(spatial disorientation), 이중시야, 목표한 곳을 지나쳐 보임(past-pointing)을 일으킬 수 있다. 이환된 눈을 덮어주면 이런 증상들을 경감시킬 수 있다.

눈꺼풀처짐증 발생비율은 하직근 주사시 0.9%이고, 상직근주사시 37.7%이었다.

환자 3,104명의 수평(horizontal)근에 5,587회 일련의 주사 후, 6개월간 지속적으로 나타난 유해반응 발생률은 다음과 같다.

눈꺼풀처짐증 0.3%

2프리즘 디옵터이상의 수직편차 2.1%

이 환자들에게서 주사과정 그 자체에 의해 9례의 공막천공이 일어났다. 1례에서 초자체 출혈이 일어났으나 그 후 개선되었다. 망막박리나 시력상실의 사례는 없었다. 안구후부출혈이 16사례에서 일어났다. 5분후 망막순환을 회복시키기 위해 안와의 감압이 행해졌다. 눈꺼풀후부 출혈로 인한 시력상실은 없었다. 모양체 신경절 손상과 양립하는 동공변화가 5안에서 일어났다. (Adies pupil)

내사시 치료를 위해 내직근에 보톡스를 투여한 후 전안부 허혈이 발생한 사례가 있다.

다. 눈꺼풀경련

눈꺼풀경련환자를 대상으로 한 연구에서 보톡스를 한 눈에 평균 33U(3~5부위에 주사)씩 투여시 가장 흔한 유해반응은 눈꺼풀처짐증(20.8%), 표층점상각막염(6.3%), 안구건조증(6.3%)이었다. 이러한 유해반응은 중증으로 평가된 눈꺼풀처짐증 한 예를 제외하고 경증 내지는 중등도이었다.

이전의 연구에서 보고된 다른 유해반응은 다음과 같이 발생하였다(발생빈도 순서) : 자극감, 갈라짐(tearing), 토안, 눈부심, 눈꺼풀외반, 각막염, 복시, 눈꺼풀내반, 광범위한 피부발진, 국소주사 후 수일동안 지속되는 눈꺼풀피부의 국소 종창

제7신경장애환자 2례(1례는 무수정체안구)에서 보톡스를 눈둘레근에 주사시 눈깜박임의 감소로 심각한 각막노출, 지속적 상피결함, 각막궤양이 발생하였다. 무수정체안구

환자에서는 각막천공이 발생하여 각막이식을 필요로 하였다.

눈꺼풀경련환자에게 보툴리눔 독소를 투여 1일 후 급성폐쇄각녹내장이 발생한 사례가 1례 보고되었으며, 레이저홍채절개술과 섬유주절제술 후 4개월 만에 회복되었다.

또한 눈꺼풀경련 치료 후 근무력증의 악화, 국소성 안면신경마비, 실신이 보고되었다. 때때로 무시(霧視), 결막염이 나타날 경우에는 적절한 조치를 취한다.

국내 6년간 사용성적조사결과 총 660례 중 41례(6.2%)에서 유해반응이 발생하였고 주된 유해반응은 눈꺼풀처짐증이 17례(2.6%), 국소적 종창이 5례(0.8%), 유루이상 3례(0.5%), 안구자극감 3례(0.5%), 토안 3례(0.5%), 근육쇠약 3례(0.5%), 안구건조 3례(0.5%)이었고, 미지의 유해반응으로는 주사부위당김 2례(0.3%), 근긴장항진 2례(0.3%), 결막충혈 2례(0.3%), 안통 1례(0.2%)가 발생하였다.

라. 경부근긴장이상

경부근긴장이상 환자를 대상으로 하여 보톡스를 주사하고 안전성을 평가한 이중맹검, 약물공개 임상시험에서 가장 빈번하게 보고되는 유해반응은 삼킴곤란(19%), 상기도감염(12%), 목의 통증 (11%), 및 두통(11%) 이었다.

다른 한 시험에서 환자 2~10%에서 보고 된 유해반응은 빈도순으로 다음과 같았다.

: 기침증가, 유행성감기증상, 요통, 비염, 현기증, 과다근육긴장증, 주사부위 통증, 무력증, 구강건조, 언어장애, 발열, 구역 및 졸음, 경직, 저림, 복시, 눈꺼풀처짐, 및 호흡곤란이 보고 되었다.

경부근긴장이상 환자에게 보톡스 주사를 사용하여 나타나는 가장 흔한 중대한 유해반응은 삼킴곤란으로서 이 중 약 20%는 호흡곤란이 동반된다. 삼킴곤란은 대부분 경증 내지 중등도로 보고 된다. 그러나, 더 위중한 증후와 증상을 나타낼 수도 있다.

또한, 한 여성 환자에게 경부근긴장이상을 치료하기 위하여 보톡스 120단위를 주사하고 이틀 후 상완신경총병증이 발전한 경우가 있으며, 발성장애가 발생한 경우가 보고된 바 있다.

연축성 사경에 있어서 가장 흔한 유해반응은 다음과 같다.

: 삼킴곤란, 주사부위의 통증 및 쓰림, 국소적 탈력감과 증후성 전신탈력감 · 권태감. 그러나 권태감은 위약을 투여받은 환자에서도 보고되어졌다. 삼킴곤란과 증후성 전신

탈력감 및 국소적 탈력감은 주사한 근육주위로 독소가 퍼짐에 따른 보톡스의 약리의 확장에 기인하고 있다. 이들 투여량과 관련된 유해반응들은 여성에게서 더 흔하다. 그러므로 근육의 크기가 작아질수록 용량을 적절하게 맞추어야 한다. 다른 유해반응으로는 오심, 졸음, 두통, 무감각, 경직, 타박상이 있다.

국내의 재심사 조사결과 총 68례 중 3례(4.4%)에서 유해반응이 발생하였는데 미지의 유해반응인 근육통이 2례(2.9%)였으며 근육경직이 1례(1.5%) 발생하였다.

마. 소아뇌성마비

소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형의 치료에 대해 보톡스의 안전성이 평가되어졌다. 다른 근육주사 과정에서 예상되어졌듯이 이들 환자들에게 주사투여 시 국소적인 통증이 나타났다. 위 모든 치료와 관련된 유해반응들은 정도에 있어서 경증-증등도(mild-to-moderate)이었다.

치료와 관련되어서 가장 흔히 보고되는 유해반응들은 넘어짐, 다리통증, 국소근육약화, 그리고 무력감 등을 포함하고 있다. 연구기간동안 위와 같은 사례들을 최소한 한 번이라도 경험한 환자들의 비율은 아래와 같다.

보톡스, n = 215	
넘어짐	9.3 %
다리통증	2.3 %
국소근육약화	2.3 %
무력감	2.3 %

발목위치와 걸음걸이 자세 및/또는 국소근육약화에 의한 넘어짐이 있을 수 있다. 국소근육약화는 보툴리눔 독소의 예상되는 약리작용으로 대변될 수 있다.

기타 치료관련 유해반응은 환자의 1%에서 보고되었다. : 종아리 경련, 발열, 무릎통증, 치료 후 주사 부위에서 발목통증, 졸음

임상경험으로부터 발생한 이상반응의 빈도는 다음과 같다. (매우 자주(≥1/10) ; 자주 ≥1/100, <1/10))

· 매우 자주 : 바이러스 감염, 이염

· 자주 : 근육통, 근무력증, 요실금, 섬망, 보행이상, 권태감, 홍반, 얼얼함.

국내의 재심사 조사결과 총 572례 중 8례(1.4%)의 이상반응이 발생하였는데 주사부위 통증이 4례(0.7%), 발열이 3례(0.5%), 발진이 1례(0.2%) 발생하였으며, 미지의 이상반응

은 없었다.

바. 원발성 겨드랑이 다한증

임상시험에서 보고된 약물이상반응을 분류 및 빈도로 나타내면 다음과 같다[자주(≥ 1/100, <1/10) 드문 (≥1/1000, <1/100)].

신경계: 두통(자주); 혈관계: 홍조(자주); 위장계: 구역질(드문); 피부 및 피하조직: 다한증(겨드랑이 외 부위에서의 발한)(자주), 소양증(드문); 근골격 및 결합조직: 근육 약화, 근육통, 관절증, 극심한 통증(드문); 일반적 및 투여부위 관련: 주사부위 반응 및 통증(자주), 무력증, 주사부위 부종, 주사부위 통증(드문)

원발성 겨드랑이 다한증의 치료에서, 겨드랑이 이외의 부위에서의 발한이 4.5%의 환자에게서 주사 후 1개월 이내에 보고되었으며 발생 부위의 해부학적인 패턴은 나타나지 않았다. 이중 약 30%의 환자는 4개월 내에 증상이 종료되었다.

팔의 약화가 드물게(0.7%) 보고되었으며, 경증이고 일시적이었으며, 치료를 필요로 하지 않았으며 후유증 없이 회복되었다. 이 약물이상반응은 치료 또는 주사기술 또는 둘 모두에 관련된 것으로 예상된다. 보고되는 근육 약화의 드문 경우에 신경학적인 검사가 고려되기도 한다. 또한, 피내 주사를 정확하게 하기 위해, 2차 주사를 수행하기 전에 주사 기술을 재평가해 보는 것이 권장된다.

사. 상지경직

뇌졸중과 관련된 상지 경직의 치료를 위해 보톡스를 투여받은 339명에 대해 안전성이 평가되었다. 전반적으로 보고된 대부분의 약물이상반응은 경증 또는 중등도였다.

1-4%의 피험자에서 발생된 치료와 관련있는 것으로 보고된 약물이상반응을 빈도순으로 나열하였다 : 팔의 통증 및 긴장 항진

발열 및 감기증상도 약 1%의 피험자에게서 보고되었다. 1% 미만의 피험자에게서 보고된 치료와 관련있는 약물이상반응을 빈도순으로 나열하였다 : 촉각과민증, 관절통, 무력증, 활액낭염, 피부염, 두통, 주사부위 과민증, 불쾌감, 구역질, 감각 이상증, 기립성 저혈압, 소양증

뇌졸중과 관련된 하지 경직의 치료를 위해 보톡스를 단회 투여받은 82명에 대해 안전성이 평가되었다. 보고된 치료 관련 약물이상반응은 다음과 같다 : 사고에 의한 상해(1.2%), 불균형(1.2%), 감각 이상증(1.2%). 보고된 약물이상반응은 경증 또는 중등도였

다.

이중맹검 상태에서 보톡스를 주사받은 56명의 피험자 중 44명이 공개라벨 연구에서 두 번째 주사를 받았다. 부가적으로 보고된 치료 관련 약물이상반응은 : 긴장 항진(4.5%), 무력증(2.3%), 두통(2.3%), 운동과잉증(2.3%) 이었다.

아. 미간 주름

미간주름 개선에 대한 보톡스의 사용을 평가하기 위한 18세에서 75세의 피험자를 대상으로 한 무작위배정, 위약대조 임상시험에서 보톡스 치료군(N=405)에서 1%이상 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

<표> 미간주름 치료 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 위약군과 비교하여 보톡스 투여군에서 높은 빈도(≥1%)로 보고된 약물이상반응

신체 기관별 약물이상반응	보톡스 (N=405)	위약군 (N=130)
일반적 장애와 투여부위 상태		
안면통증	6 (1%)	0 (0%)
신경계 장애		
안면마비	5 (1%)	0 (0%)
눈 장애		
눈꺼풀처짐	13 (3%)	0 (0%)
근골격계 및 결합조직 장애		
근육약화	6 (1%)	0 (0%)

자. 만성 편두통

687명의 보톡스 치료 환자 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 연구에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표와 같다.

신체 기관별 약물이상반응	보톡스 155U~195U (N=687)	위약 (N=692)
신경계 장애 두통 편두통 안면마비	32 (5%) 26 (4%) 15 (2%)	22 (3%) 18 (3%) 0 (0%)
안과계 장애 눈꺼풀 하수	25 (4%)	2 (<1%)
근골격계 와 결합조직 장애 목 통증 근골격계 경직 근육 약화	60 (9%) 25 (4%) 24 (4%) 21 (3%)	19 (3%) 6 (1%) 2 (<1%) 6 (1%)

근육통 근골격계 통증 근육 경련	18 (3%) 13 (2%)	10 (1%) 6 (1%)
일반적 장애와 주사부위 상태 주사부위 통증	23 (3%)	14 (2%)
심혈관계 장애 고혈압	11 (2%)	7 (1%)

<표> 2개의 이중맹검, 위약대조 만성 편두통 임상에서 위약군과 비교하여 보톡스 투여군에서 다빈도(≥2%)로 보고된 약물이상반응

이상사례로 인한 중단은 보톡스군에서 약 4% 위약군에서 약 1% 였다. 보톡스군에서 임상시험중단 사유로 가장 흔한 이상사례는 목 통증, 두통, 편두통 악화, 근육 약화, 눈꺼풀 하수였다.

위약군 대비 보톡스군에서 다빈도로 발생한 1% 이하의 기타 약물이상반응은 어지럼증, 안 건조, 눈꺼풀 부종, 삼킴 곤란, 안 감염, 턱 통증이었다. 입원을 요하는 편두통의 악화는 보톡스군에서 약 1%, 위약 군에서 약 0.3%가 치료 후 1주일 이내에 관찰되었다.

차. 신경인성 배뇨근 과활동성

이중맹검, 위약대조 연구에서 신경인성 배뇨근 과활동성에 주사 후 12주 이내에 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

<표> 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 배뇨근내 주사 후 12주간, 다빈도 (≥2%)로 보고되면서 위약 치료군보다 보톡스 치료군에서 더 빈번했던 약물이상 반응

신체 기관별 약물이상반응	보톡스200U (N=262)	위약 (N=272)
감염 요로감염	64 (24%)	47 (17%)
신장애, 요로 장애 요폐 혈뇨	45 (17%) 10 (4%)	8 (3%) 8 (3%)

다음의 보톡스 200U 약물이상반응 발생율이 최초 투여 후 그리고 재투여 전 또는 연구 종료시에 보고되었다(노출 기간의 중앙값 44주) : 요로감염 (49%), 요폐(17%), 변비(4%), 근육 약화(4%), 배뇨곤란(4%), 실신(3%), 보행장애 (3%), 그리고 근육 경련(2%)

이중맹검, 위약대조 연구에 참여한 다발성 경화증 환자들에서 다발성 경화증의 악화 연간 환산율(i.e. 환자당 연간 다발성경화증 악화 례수)은 보톡스 군에서 0.23, 위약군에서 0.20이었다.

반복투여시 전반적 안전성 프로파일에는 변화가 없었다.

카. 과민성 방광

과민성 방광 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 보톡스 최초 주사 후 12주 이내에 발생한 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표에 나와있다.

<표> 이중맹검, 위약대조 과민성방광 임상시험에서 배뇨근내 주사 후 12주간, 다빈도(≥2%)로 보고되면서 위약 치료군보다 보톡스 치료군에서 더 빈번했던 약물이상 반응

약물이상반응	보톡스100U (N=552)	위약 (N=542)
요로감염	99(18%)	30(6%)
배뇨곤란	50(9%)	36(7%)
요폐	31(6%)	2(0%)
세균뇨	24(4%)	11(2%)
잔뇨량*	17(3%)	1(0%)

* 도뇨를 필요로 하지 않는 증가된 배뇨후 잔뇨. (도뇨가 필요한 경우는 증상과 상관없이 배뇨후 잔뇨≥350mL, 그리고 증상(e.g. 배뇨곤란)이 있으면서 200mL≤배뇨후 잔뇨<350mL)

당뇨병이 있는 보톡스 100U군과 위약군에서 당뇨병이 없는 환자군보다 높은 요로감염 발생율을 보였다.

<표> 이중맹검, 위약대조 과민성방광 임상시험에서 보톡스 주사후 당뇨병력에 따른 요로감염 경험 환자의 비율

	당뇨병이 있는 환자		당뇨병이 없는 환자	
	보톡스 100U (N=81)	위약 (N=69)	보톡스 100U (N=526)	위약 (N=516)
요로감염	25(31%)	8(12%)	135(26%)	51(10%)

보톡스 주사후 최대 배뇨후 잔뇨량≥200mL인 환자는 최대 배뇨후 잔뇨량<200mL인 환자에 비해 요로감염 발생율이 증가하였다. (각각 44%, 23%)

공개 비통제 연장연구에서 반복투여시에도 전반적인 안전성 프로파일에는 변화가 없

었다.

타. 해외 시판 후 사례

보툴리눔 독소 치료 후 삼킴곤란, 폐렴 그리고 또는 기타 유의할만한 쇠약 또는 아나필락시스 등과 때때로 연관된 사망에 대한 자발보고가 있었다. [1. 경고항의 나. 라. 참조]

부정맥, 심근경색, 일부 치명적인 결과를 포함한 심혈관계 이상사례가 보고되었다. 이 환자들 중 일부는 심혈관질환의 위험인자들을 가지고 있었다. 이 사례들과 보툴리눔 독소 주사와의 정확한 연관성은 밝혀지지 않았다.

발작의 발생 또는 재발도 보고되었는데, 전형적으로 이러한 사례의 발생에 취약한 환자들이었다. 이 사례들과 보툴리눔 독소 주사와의 정확한 연관성은 밝혀지지 않았다.

눈꺼풀경련에 보톡스 사용시 폐쇄각 녹내장이 매우 드물게 보고되었다.

미간주름에 보톡스 사용시 토끼눈증이 보고되었다.

복통, 눈썹탈모를 포함한 탈모, 거식증, 흡인폐렴, 상완신경총병증, 탈신경/근육 위축, 설사, 구강건조, 말더듬증, 발성장애, 호흡곤란, 안면마비, 안면부전, 다한증, 청각장애, 지각감퇴, 국소무감각, 권태감, 근육약화, 근육통, 중증근무력증, 구역, 지각이상, 말초신경병증, 가려움증, 발열, 신경근병증, 호흡저하/호흡부전, 피부발진(다형홍반, 건선양 피부염, 건선형 발진 등 포함), 사시, 실신, 이명, 현훈, 흐린시야, 시각장애, 구토, 안구건조와 국소 근육단일수축/불수의근 수축의 약물이상반응들이 보톡스의 시판 후 사용에서 확인되었다.

이 반응들은 불명확한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 이것의 빈도를 확실히 추정하거나 약물노출과의 인과관계를 수립하는 것이 항상 가능하지는 않다.

파. 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

① 국내에서 4년 동안 원발성 겨드랑이 다한증 환자 55명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사에서 이상사례는 보고되지 않았다.

② 국내에서 4년 동안 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 국소근육경직 환자 237명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사에서 이상사례 발현율은 2.5%(6명/237명, 7건)

이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응으로 두통 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례는 소화불량 2건, 변비 1건, 기면 1건, 파킨슨증후군 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

③ 국내에서 4년 동안 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름 환자 423명 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사에서 이상사례 발현율은 1.2%(5명/423명, 11건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.2%(5명/423명, 10건)이었고, 투여부위 이상 9건, 눈꺼풀처짐 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례는 없었다.

④-1 <만성 편두통>

국내에서 4년 동안 672명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 11.90%(80명/672명, 92건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 10.12%(68명/672명, 73건)로, 근위약 3.72%(25명/672명, 26건), 안검하수 2.38%(16명/672명, 16건), 피부긴장 1.04%(7명/672명, 7건), 목/어깨통증 0.89%(6명/672명, 6건), 주사부위통증 0.45%(3명/672명, 3건), 눈꺼풀부종, 발진 각 0.30%(2명/672명, 2건), 요통, 목경직, 어지러움, 편두통, 두통악화, 편두통악화, 대장염, 주사부위가려움, 얼굴부종, 모발손실, 건성안 각 0.15%(1명/672명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.60%(4명/672명, 5건)로 편두통, 감기, 설사, 열, 객혈 각 0.15%(1명/672명, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.19%(8명/672명, 9건)로, 상복부통, 복부팽만, 대장염, 과민성대장증후군, 구강통증, 얼굴부종, 불면증, 객혈, 상세불명의 사고 각 0.15%(1명/672명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.30%(2명/672명, 2건)로, 대장염, 얼굴부종 각 0.16%(1명/672명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.15%(1명/672명, 1건)로 객혈 0.15%(1명/672명, 1건)이었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

④-2 <만성 편두통>

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989~2015.6.)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 추가로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

• 정신계: 불면증(7건), 우울증(3건)

⑤-1 <신경인성 배뇨근 과활동성 및 과민성 방광>

- 국내에서 4년 동안 총 686명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 8.6%(59명/686명, 78건)이었고 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.79%(26명/686명, 30건)이며, 요저류 1.31%(9명/686명, 9건), 배뇨곤란(dysuria) 0.73%(5명/686명, 5건), 요로감염, 근육통이 각각 0.29%(2명/686명, 2건), 혈뇨, 농뇨, 배뇨통, 배뇨곤란(difficulty of micturition), 빈뇨, 배뇨주저, 오심, 변비, 방광염, 신우신염, 남성회음부통증, 고환질환이 각각 0.15%(1명/ 686명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 1.17%(8명/686명, 9건)이며, 항문통증, 방광염, 신우신염, 치매, 정상압수두증, 관절통, 관절염, 저나트륨혈증, 알코올문제가 각각 0.15%(1명/686명, 1건)이며 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.15%(1명/686명, 1건)이며 신우신염이 보고되었다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.79%(26명/686명, 30건)이었고 골반통증, 두통이 각각 0.29%(2명/686명, 2건), 배뇨주저, 항문통증, 항문불편감, 소화불량, 대변실금, 가슴쓰림, 샅부위통증, 사지통증, 비뇨생식기탈출, 치매, 보행장애, 정상압수두증, 관절통, 관절염, 등통증, 당뇨병, 저나트륨혈증, 남성회음부통증, 고환질환, 부신피질기능부전, 자궁경부암, 불면증, 질염, 인후통, 알코올문제, 폐쇄머리손상이 각각 0.15%(1명/686명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.44%(3명/686명, 3건)이었고 배뇨주저, 남성회음부통증, 고환질환이 각각 0.15%(1명/686명, 1건)가 보고되었다.

- 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.87%(6명/686명, 7건)이었고 항문통증, 치매, 정상압수두증, 관절통, 관절염, 저나트륨혈증, 알코올문제가 각각 0.15%(1명/686명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

⑤-2 <신경인성 배뇨근 과활동성 및 과민성 방광>

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.12)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것은 없었다.

5. 일반적 주의

가. 보톡스는 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 함유하고 있다.

사람 혈액 또는 혈장에서 제조된 의약품을 투여할 때 전염성 물질의 전이로 인한 감염질환은 완전히 배제할 수 없다. 이 사항은 역시 지금까지 알려지지 않은 병원물질에 해당될 수 있다. 이러한 감염물질의 전염의 위험을 감소시키기 위해 제조공정중에서 적절한 측정법을 사용하여 공여자나 공여부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어 있다.

나. 보톡스 치료 후 무력증, 근육 약화, 어지러움 그리고 시력 장애가 보고되었고 이는 운전 또는 기계조작을 위험하게 할 수 있다.

다. 사시

보톡스는 만성 마비성 사시에 있어, 수술적 치료와 병행하여 길항근의 수축을 줄이는 용도 이외에는 비효과적이다.

50프리즘 디옵터 이상의 편위, 제한 사시, 외직근 약화가 있는 Duane’s syndrome, 그리고 길항근의 과도한 후전술에 의한 이차성 사시에 대한 보톡스의 효과는 분명치 않다.

사시 치료 효과를 증진시키기 위하여, 추가로 반복주사가 요구될 수 있다.

라. 눈꺼풀경련

보툴리눔 독소의 항콜린 작용 때문에, 해부학적으로 좁은 각을 가진 환자들을 포함하여 폐쇄각 녹내장 발생 위험이 있는 환자들의 치료시 주의하여야 한다.

마. 경부근긴장이상

목의 근육량이 적은 환자나 목빗근 양측에 주사를 해야 하는 환자의 경우, 삼킴곤란의 위험이 증가한다는 보고가 있다. 목빗근에 대한 투여량을 제한하면 삼킴곤란의 위험을 감소시킬 수 있다. 어깨올림근에 주사하는 경우 상기도감염과 삼킴곤란의 위험이 증가할 수 있다.

바. 소아 뇌성마비

보톡스는 표준 치료제와 관련되어 연구된 국소경련 치료제이지 이러한 치료양식

(treatment modalities)를 대신하지 않는다. 보톡스는 영구적으로 경축된 관절의 움직임 향상에 효과적일 것 같지는 않다.

사. 원발성 겨드랑이 다한증

2차 다한증(예:갑상선 기능 항진증, 크로뮴친화 세포종(갈색세포종))의 잠재적인 원인을 배제하기 위해 병력, 신체검사 및 특별한 추가조사가 수행되어야 한다. 이는 내재된 질환의 진단 그리고/또는 치료 없이 다한증의 증상만을 치료하는 것을 피할 수 있게 한다.

아. 상지경직

보톡스는 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 보톡스는 고정된 경축에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선시키는데는 효과적이지 않다.

자. 미간 주름

보톡스를 눈둘레근에 주사할 때 나타나는 눈깜빡임의 감소는 특히 제7신경 장애환자에서 각막 노출, 지속적 상피 결손, 각막 궤양형성을 초래할 수 있다.

주사부위에 염증성 피부 문제가 있거나, 현저한 안면 불균형, 눈꺼풀처짐, 과도한 피부이완증, 깊은 피부 흉터, 두꺼운 지성피부 또는 물리적으로 미간 주름을 폈을때 주름이 줄어들지 않는 경우 등에는, 이러한 환자들이 제 3상 안전성 유효성 임상에서 제외되었으므로, 주의를 주어야 한다.

보톡스의 주사 간격은 3개월 보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

차. 만성 편두통

주사부위가 유사한 경부근긴장이상, 눈꺼풀경련, 사시 항목 참고

카. 방광기능장애 - 공통사항

요폐의 위험 때문에, 치료 후에 요폐를 위해 필요한 경우 도뇨를 시행할 의사가 있는 환자들만 치료해야 한다.

도뇨를 시행하지 않는 환자들에서, 특히 다발성경화증과 당뇨병 환자들에서, 치료 후 2주내에 그리고 의학적인 필요에 따라 주기적으로 12주까지 배뇨 후 잔뇨량을 검사하여야 한다. 환자의 증상에 따라, 배뇨 후 잔뇨량이 200mL을 초과하는 경우 도뇨를 시작해야하고, 200mL이하로 떨어질 때까지 시행하여야 한다. 배뇨에 어려움을 겪을 경우 도뇨가 필요할 수 있으므로 의사와 상담하도록 환자들을 교육해야한다.

신경인성 배뇨근 과활동성과 과민성방광으로 보톡스 또는 위약을 치료받은 환자들에서 요폐 발생율과 기간이 아래에 기술되어있다.

타. 신경인성 배뇨근 과활동성

이중맹검, 위약대조 임상시험에서, 주사전 청결간헐적도뇨를 행하지 않았다가 보톡스 또는 위약 치료에 기인한 요폐로 인해 도뇨를 필요로 했던 피험자의 비율은 다음의 표에 나와있다. 주사 후 도뇨의 기간도 나와있다.

<표> 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 치료전 청결간헐적도뇨를 행하지 않다가 치료 후 요폐로 인해 도뇨를 행했던 피험자의 비율 그리고 주사 후 도뇨 기간

시점	보톡스 200U (N=108)	위약 (N=104)
요폐로 인해 됴뇨를 행한 피험자의 비율		
전체 치료주기 중	33 (30.6%)	7 (6.7%)
요폐로 인해 도뇨를 행했던 기간(일)		
중앙값	289	358
최소, 최대	1, 530	2, 379

연구시작시 청결간헐적도뇨를 시행하지 않았던 환자들 중 다발성경화증 환자들이 척수손상 있는 환자들에 비해 주사 후 청결간헐적도뇨를 필요로 하는 경우가 많았다.

<표> 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 연구시작점에서 병인(다발성 경화증, 척수손상)에 따른 청결간헐적도뇨를 시행하지 않았다가 주사 후 요폐로 인해 도뇨를 실시한 환자 비율

시점	MS 다발성 경화증		SCI 척수 손상	
	보톡스 200U (N=86)	위약 (N=88)	보톡스 200U (N=22)	위약 (N=16)
전체 치료 주기 중	27 (31%)	4 (5%)	6 (27%)	3 (19%)

파. 과민성방광

이중맹검, 위약대조 과민성방광 임상시험에서, 보톡스 또는 위약 치료에 기인한 요폐로 인해 청결간헐적도뇨를 시작했던 피험자의의 비율은 다음의 표에 나와있다. 요폐의 발생에 의한 주사 후 도뇨 기간도 나와있다.

〈표〉 이중맹검, 위약대조 과민성방광 임상시험에서 치료후 요폐로 인해 도뇨를 행했던 피험자의 비율 그리고 주사 후 도뇨 기간

시점	보톡스 100U (N=552)	위약 (N=542)
요폐로 인해 됴뇨를 행한 피험자의 비율		
전체 치료주기 중	36 (6.5%)	2 (0.4%)
요폐로 인해 도뇨를 행했던 기간(일)		
중앙값	63	11
최소, 최대	1, 214	3, 18

	당뇨병이 있는 환자		당뇨병이 없는 환자	
	보톡스 100U (N=81)	위약 (N=69)	보톡스 100U (N=526)	위약 (N=516)
요폐	10 (12.3%)	0	33 (6.3%)	3 (0.6%)

당뇨병 환자를 보톡스 치료한 경우 당뇨병이 없는 환자보다 아래표에서처럼, 요폐의 발생이 높았다.

6. 약물상호작용

가. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)와 병용시 보톡스의 약효가 증가한다.아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다.

보톡스 투여환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 린코마이신(lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

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

다. 보톡스 투여 후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수도 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

보톡스의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구 또는 보톡스 투여와 연관된 발달상의 위험에 대한 시판후 조사 자료는 없다. 수태한 마우스와 랫드에서 기관발생기 동안 근육주사했을때 NOEL(No Observed Effect Level)이 4U/kg이었으며, 고용량(8 또는 16U/kg)은 태아 체중감소와/또는 골화지연이 나타났다. 토끼를 대상으로 한 용량 설정

연구에서 0.125U/kg/일(수태 6~18일째) 및 2U/kg/일(수태 6~13일째)을 매일 투여시, 중증의 생식독성, 유산 및 치명적인 기형이 나타났으며, 고용량에서는 태아사망을 일으킨다. 토끼가 보톡스에 매우 예민한 종으로 나타났다. 보톡스 투여후 임신시, 환자에게 토끼에서 관찰된 유산 또는 치명적인 기형을 포함한 위험을 알려야 한다.

본 약물이 유즙중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙중에 분비되므로 수유부에 투여시 세심히 관찰해야 한다.

임신중 또는 수유중에는 보톡스의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

눈꺼풀경련 또는 사시치료의 경우 12세 미만의 소아(경부근긴장이상의 경우 16세미만)에 대한 보톡스의 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다

상지경직, 미간주름의 개선, 원발성 겨드랑이 다한증, 만성 편두통 및 방광기능장애 치료의 경우 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1001명의 경직 환자를 대상으로한 위약대조 보톡스 임상시험들에서, 35.3%의 환자는 65세 이상이었고, 10.3%는 75세 이상이었다. 전반적으로 고령자군과 젊은 환자군에서 안전성에는 차이가 없었다.

보톡스의 각 효능효과를 대상으로 한 임상시험들에서, 과민성방광(아래 참고)을 제외하고는, 전반적으로 고령자군과 젊은환자군에서 안전성에는 차이가 없었다. 기타 보고된 임상경험에서도 고령자군과 젊은 환자군에서의 차이가 확인되지 않았으나, 일부 고령자의 보다 큰 민감도를 배제할 수는 없다.

과민성 방광

위약대조 임상시험에서 1242명의 과민성방광 환자 중 41.4%가 65세 이상이었고, 14.7%가 75세 이상이었다. 요로감염과 요폐의 약물이상반응은 보톡스군 및 위약군 모두에서 젊은 환자보다 65세이상 환자에서 더 빈번하였다. (아래 표 참고) 그 외에는, 보톡스 치료후 65세 이상 환자군과 젊은 환자군에서 전반적인 안전성 프로파일에는 차이가 없었다.

〈표〉 위약대조 과민성방광 임상시험에서 위약대조 초회 치료시 연령별 요로감염 및 요폐 발생율

	65세 미만		65~74세		75세 이상	
약물이상반응	보톡스 100U N=344	위약 N=348	보톡스 100U (N=169)	위약 N=151	보톡스 100U (N=94)	위약 N=86
요로감염	73 (21%)	23 (7%)	51 (30%)	20 (13%)	36 (28%)	16 (19%)
요폐	21(6%)	2 (0.6%)	14 (8%)	0 (0%)	8 (9%)	1 (1%)

위약대조 임상시험에서 연령군간 유효성은 동등했다.

미간주름

두 개의 미간주름 최초 임상시험에서 치료반응비율은 65세 이상 피험자보다 65세 미만 피험자에서 높게 나타났다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 최기형성, 동물 독성

동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 행해지지 않았다.

동물 독성

방광주변부에 잘못 주사된 경우를 평가하기 위한 연구에서, 전립선 요도와 상부직장에 총 6.8U/kg투여시(단

회투여) 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.

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. 과량투여나 잘못 투여한 것을 바로 인지한 경우 항독소를 사용할 수 있다. 항독소는 항독소 투여시점에 이미 발현된 근육위약효과를 반전시키지는 않는다.

구강인두와 식도의 근육이 영향 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. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 보톡스는 냉동(-20~-5℃) 또는 냉장보관(2~8℃)해야 한다. 용해시킨 보톡스는 24시간 동안 냉장보관(2~8℃)할 수 있다.

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

13. 환자를 위한 정보

보톡스의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상반응의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상반응은 치료 후 몇 시간 내에 또는 수 주 후에 나타날 수 있다.

요실금에 방광내 주사 후, 배뇨곤란을 겪거나 배뇨시 작열감이 있는 경우 의사와 상의하도록 한다.

장기간 눈꺼풀경련을 가진 환자는 활동성이 떨어진 상태일 수 있다. 이런 환자의 눈꺼풀경련에 본제 투 여후 서서히 활동을 다시 시작할 수 있도록 주의시켜야 한다.

보톡스는 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육내에 주입되었을 때, 보톡스는 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.

보톡스의 마비효과는 눈꺼풀경련과 관련된 과도한 비정상적인 수축을 감소시키는데

유효하다. 목근육에 주사하였을 때, 보톡스는 발작적인 연축성 사경(경부근 긴장이상)의 객관적, 주관적 증상을 모두 경감시켜서 머리 회전각과 어깨가 올라가는 것을 감소시키며, 비대성근육의 크기와 세기를 감소시키고 통증 또한 감소시킨다.

보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보톡스 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다. 임상연구에서 6주동안 보톡스 3용량(총 92U)을 처치 받은 눈꺼풀 경련환자 1명, 실험적으로 한달동안 다(多)용량(총 300U 이상)을 처치 받은 사경 환자수명에서 항체 생산에 의해 효과의 감소가 나타났다. 따라서 보톡스는 사시와 눈꺼풀경련 치료 시 가능한 한 어떤 경우든 1달 기간동안 200U를 초과 해서는 안된다.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리) Ⅱ.자료제출의약품 - 2) 당해품목 허가변경 - 1.새로운 효능·효과

제출자료 / 구분	자료번호																						
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고	
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
				1)	2)	1)	2)																
제출범위	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	△	X	O	X	O	O		
제출여부	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	O		
면제 사유	보톡스주50단위 허가사항과 일치하여 변경																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 2014년 변경허가된 보톡스주50단위의 미간주름 및 눈가주름의 연령 범위 18~75세를 반영하여 보톡스주 미간주름 연령을 18~65세에서 18~75세로 변경함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 보톡스주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소류 및 톡신이드류(632)
- 신청한 효능효과
  6. 18세 이상 75세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
- 약리작용 기전: acetylcholine 방출을 억제함으로써 신경근육 이음부에서 신경 콜린성 전달을 차단함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 보톡스주50단위의 허가사항에 따라 변경 요청함

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 보톡스주50단위에서 제출한 미간주름의 임상시험결과로 갈음함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료