안 전 성·유 효 성 검 토 서

(□최초, ∨변경)

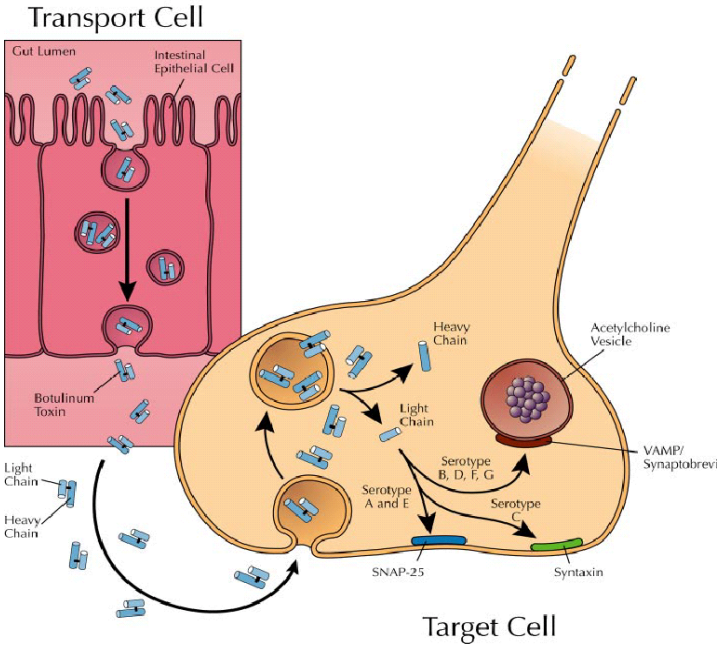
2008 년 11월 06일

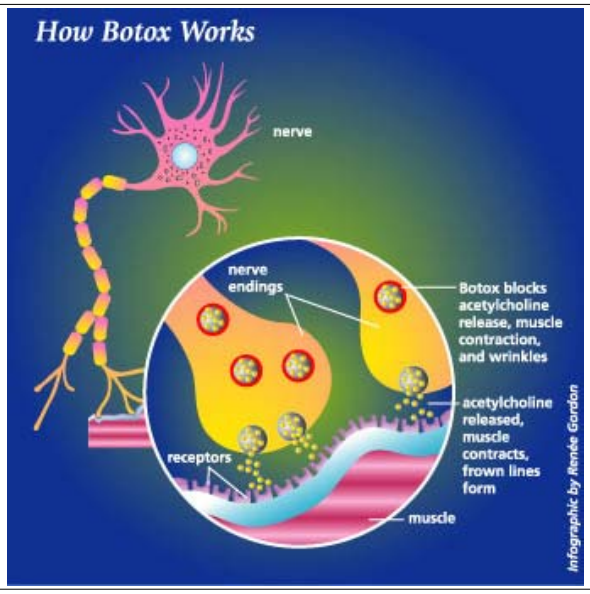
종류[1]: 안전성유효성심사( )

담당자	연구관	과 장
이연희	김준규	손여원

① 회 사 명	강태영 ((주)한국앨러간)	② 문서번호	20080036921 (2008.03.28)
③ 제 품 명	보톡스주 (클로스트리디움보툴리눔독소 A) (제조사: Allergan pharmaceuticals (Ireland) Ltd)	④ 구분	631, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 (Hall 균주) -- 100 unit		
⑥ 성 상	유백색 내지 미황색을 띤 분말주사제이다.		
⑦ 신청효능효과	12세이상 성인에 있어서 양성 본태성 안검경련이나 제7신경 장해를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 안검경련의 치료 2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 강직에 의한 첨족기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료 3. 경부근긴장이상(cervical dystonia)의 징후와 증상의 치료 4. 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle)활동과 관련된 미간주름의 치료		
⑧ 신청용법용량	5) 미간 주름 0.9% 방부제 없는 멸균 식염수로 100U/2.5 mL (4U/0.1 mL) 희석한다. 30 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. 미간주름에 대한 본제의 치료효과는 약 3-4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 본제의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	희석된 본제의 첫 용량은 주사후 1, 2일에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)이 유도되며, 첫주 동안 그 강도가 증가된다. 안검하수의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 안검 거근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 안와 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	**저장방법 :** 냉동(-5℃이하) 또는 냉장(2-8℃) 보관 바이알이 냉동장치 또는 냉장장치에 옮겨졌거나, 용해된 후 4시간 내에 투여되어야 한다. 본제는 용해된 후 4시간 이내 냉장고(2-8℃)에 저장되어야 한다. 용해된 본제는 무색 투명하고 특기할만한 물질이 보이지 않아야 한다. **사용(유효)기간** : 제조일부터 36개월 유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 혹은 본제가 묻은 기구는 다른 의료폐기물과 마찬가지로 조심스럽게 폐기되어야 한다.
⑩ 기원 및 개발경위	-미 제출
⑪ 약리작용기전	

	
⑫ 국내외 사용현황	아일랜드, 미국, 영국, 독일, 캐나다 등 다수
⑬ 관련조항	생물학적제제등허가및심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2007-37호, 2007.6.12) 제19조제2항제4호 이미 허가받은 사항중 안전성 유효성에 영향을 미칠수 있는 사항(효능효과, 용법용량, 제조방법 등)의 변경허가를 받고자 하는 경우
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) 결재시 참조될 사항이 있는 경우 기재한다. (예를 들어, 재심사대상품목인 경우 해당 품목에 대한 허가조건이나 검토경위 등)
2) 사전상담을 거친 의약품인지와 사전상담결과 등
3) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다.

붙임 1. 시정사항

<시정사항>

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

효능효과

1. 12세이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련이나 제 7신경 장해를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀경련의 치료
2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 강직에 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 다한증 치료
5. 근육강직: 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 근육경직
6. 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선

용법용량

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 적용량보다 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 수분전에 국소마취제 혹은 안(眼)충혈제거제를 투여하는 것이 권장된다.

Note : 사시처치 시 매 근육당 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 $\frac{1}{3}$이 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(약자로 U)로 표시되는 초회 투여량

작은편차 치료를 위해서는 아래 표시된 저용량을 사용하시오.

단지 큰 편차일 경우만 고용량을 사용하시오.

A. 20 프리즘 diopter 보다 적은 수평근, 수직근 사시 : 어느 근육에나 1.25~2.5U 투여

B. 20~50 프리즘 diopter 사이의 수평근 사시 : 어느 근육에나 2.5~5.0U 투여

C. 한달이상 지속적으로 제6신경 마비 : 내직근으로 1.25~2.5U투여

Ⅱ. 잔류 혹은 재발 사시에 적용되는 차후 투여량

A. 환자들에서 투여량의 효과를 추정하기 위해 각 주사 7-14일 후 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) 적용 시 근전도 지시없이 무균의 27-30게이지 주사바늘을 사용한다. 상(上)검 내측과 대측의 검판전(前) 안륜근과 하(下)검 대측의 검판전(前) 안륜근에 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 잇점은 거의 없는 것으로 보인다. 눈꺼풀경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 빈번히 주사 시 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다.

30여일간 투여 시 축적량은 200U를 초과해서는 안된다.

3) 소아뇌성마비

희석된 본제(희석표 참조) 적용 시 무균의 23~26게이지 주사바늘을 사용한다. 강직된 장단지근의 내.외측 heads 두 부분에 각각 투여한다.

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

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

임상적인 개선효과는 일반적으로 투여 후 2주 이내에 나타난다. 다음번의 투여는 전투여치의 임상효과가 소실이 된 후 투여해야 하며, 단 이때의 기간은 전투여한 시점에서 최소한 2달 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.	흉골유돌 견갑거근 사각근 두판상근 승모근	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	흉골유돌	25-100U; 25U이상 투여시 최소한 2부위
TypeⅢ 어깨가 올라간 방향으로 머리가 기울어진 경우	흉골유돌 견갑거근 사각근 승모근	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	두판상근과 경부근육	50-200 U; 2-8부위, 양측에 투여.

각각의 근육을 구별하는 것에 어려움이 있는 경우에는 근전도 검사를 실시하면서 주사 투여를 해야만 한다. 한 부위의 투여량이 50U를 넘어서는 안 된다. 흉골유돌에 투여 시에는 100U를 넘어서는 안 된다. 언어장애발생을 극소화하기 위하여 흉골유돌에 투여 시에는 양측에 투여해서는 안 된다. 치료의 첫 단계에서는 총 투여량이 200U를 넘어서는 안 되고 그 후 투여량은 초기투여에 대한 반응도에 따라 적절하게 조절한다. 한 번의 투여 시에 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 투여 후 2주 이내에 나타난다. 최대의 임상적인 효과는 일반적으로 투여 후 6주 정도에 나타난다. 다음번의 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 계획은 각각의 환자 상태에 맞추어서 결정해야만 한다.

5) 원발성 겨드랑이 다한증

이 약을 0.9% 무방부제 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 2mm깊이로 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 평균7.5개월이었다. 이 약의 반복 투여는 이전 주사의 임상적 효과가 감소하고, 담당의사가 재치료가 필요하다고 판단될 때 가능하다. 16주 이전에 재주사를 해서는 안 된다.

6) 근육 강직

정확한 용량 및 주사 부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 강직의 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.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

Muscle	Total dosage ; Number of Sites
위팔두갈래근(Biceps brachii)	100-200U; up to 4 sites
심지굴근(Flexor digitorum profundus)	15-50U; 1-2 sites
천지굴근(Flexor digitorum sublimis)	15-50U; 1-2 sites
척측수근굴근(Flexor carpi radialis)	15-60U; 1-2 sites
요측수근굴근(Flexor carpi ulnaris)	10-50U; 1-2 sites

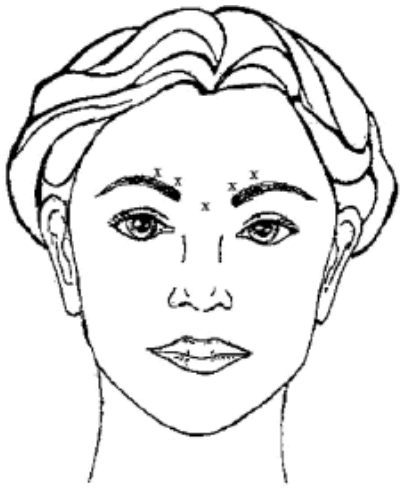
임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과 하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사되었다.

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

멸균된 25, 27, 30 게이지의 주사침이 표면근육에 사 용되고, 적절한 길이의 주사침이 깊은 근육조직에 사 용된다. 근전도 검사의 유도와 신경 자극 기술이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

7) 미간 주름

0.9% 방부제 없는 멸균 식염수로 100U/2.5 mL (4U/0.1 mL)가 되도록 희석한다. 30 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.



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

본제 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 바늘을 주사하는 동안 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근(Corrugator muscle)과 눈둘레근(orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근(procerus muscle)과 눈썹내림근육(depressor supercilii muscle)가 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. 본제의 다빈도 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. 공통사항-[희석방법]

동결 건조된 본제를 용해시키기 위해 방부제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용하시오; 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣으시오. 보톡스에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣으시오.

진공상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시키시오. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 4시간 내에 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 방부제를 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

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).

사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 A형독소이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법.용량을 엄수하여야 한다. 이약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 안와의 해부, 수술에 의해 변성된 해부, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다.

권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.

가. 과민반응

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

나. 신경근질환이 있는 경우

말초운동신경질환(예, 근위축성측삭경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 이 약의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔독소를 투여시 통

상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다

다. 삼킴곤란

삼킴곤란은 모든 보툴리눔독소로 경부근긴장이상 환자 치료시 흔히 보고되는 이상반응이다. 이러한 환자 중에서 드물게 삼킴곤란이 위중하여 위영양관을 필요로 한 경우도 있었다. 삼킴곤란이 나타난 후에 연하성폐렴으로 발전하여 사망한 예가 보고되었다

라. 이 약의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상반응이 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다

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

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. 약물유해반응

가. 일반사항

보툴리눔독소로 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 유해반응이 드물게 보고되었다. 이러한 유해반응과 보툴리눔독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

이 약이 판매된 후 다음과 같은 유해반응이 보고된 바 있으며, 보툴리눔독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다 : 피부발진(다형홍반, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일이내에 유해반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다

주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 종창, 주사부 열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근긴장이상 환자에게 이 약을 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 고용량투여시, 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. 안구후부 출혈이 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 이 약을 투여한 후 전안부허혈이 발생한 사례가 있다.

다. 눈꺼풀경련

눈꺼풀경련환자를 대상으로 한 연구에서 이 약을 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, 안검외반, 각막염, 복시, 안검내반, 광범위한 피부발진, 국소주사 후 수일동안 지속되는 안검피부의 국소 종창

제7신경장애환자 2례(한 례는 무수정체안구)에서 이 약을 안륜근에 주사시 눈깜박임의 감소로 심각한 각막노출, 지속적 상피결함, 각막궤양이 발생하였다. 무수정체안구 환자에서는 각막천공이 발생하여 각막이식을 필요로 하였다.
눈꺼풀경련환자에게 보툴리눔독소를 투여 1일 후 급성폐쇄각녹내장이 발생한 사례가 한 건 보고되었으며, 레이저홍체절개술과 섬유주절제술 후 4개월만에 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 이 약물을 주사하고 안전성을 평가한 이중맹검과 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 부작용은 빈도순으로 다음과 같았다.

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

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

또한, 한 여성 환자에게 경부근긴장이상을 치료하기 위하여 보톡스 120단위를 주사하고 이틀 후 상완신경총병증으로 발전한 경우가 있으며, 발성장애가 발생한 경우가 보고 된 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 국소적 탈력감은 주사한 근육주위로 독소가 퍼짐에 따른 이 약 약리의 확장에 기인하고 있다. 이들 투여량과 관련된 부작용들은 여성에게서 더 흔하다. 그러므로 근육의 크기가 작아질수록 용량을 적절 하게 맞추어야 한다. 다른 부작용으로는 오심, 졸음, 두통, 무감각, 강직, 타박상이 있다.

국내의 재심사 조사결과 총 68례 중 3례(4.4%)에서 유해반응이 발생하였는데 미지의

유해반응인 근육통이 2례(2.9%)였으며 근육강직이 1례(1.5%) 발생하였다.

마. 소아뇌성마비

: 소아뇌성마비 환자에 있어서 강직에 의한 첨족기형의 치료에 대해 이 약의 안전성이 평가되어졌다. 다른 근육주사 과정에서 예상되어졌듯이 이들 환자들에게 주사투여시 국소적인 통증이 나타났다. 위 모든 치료와 관련된 유해반응들은 정도에 있어서 경증-중등도(mild-to-moderate)이었다.

치료와 관련되어서 가장 흔히 보고되는 유해반응들은 감퇴, 다리통증, 다리(국소적)탈력감, 그리고 전신적인 탈력감 등을 포함하고 있다. 연구기간동안 위와 같은 사례들을 최소한 한 번이라도 경험한 환자들의 비율은 아래와 같다.

이 약, n = 215	
감퇴	9.3 %
다리통증	2.3 %
탈력감, 국소적	2.3 %
탈력감, 전신적	2.3 %

발목위치와 걸음걸이 자세 및/또는 국소적 탈력감에 의한 감퇴가 있을 수 있다. 국소적 탈력감은 보툴리늄독소의 예상되는 약리작용으로 대변될 수 있다.

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

임상경험으로부터 발생한 유해반응의 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 유해반응이 발생하였는데 주사부위 통증이 4례(0.7%), 발열이 3례(0.5%), 발진이 1례(0.2%) 발생하였으며, 미지의 유해반응

은 없었다.

바. 원발성 겨드랑이 다한증
임상시험에서 보고된 유해반응을 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, 부사부위 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 유해반응은 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 주사기술을 재평가해 보는 것이 권장된다.

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

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

발열 및 감기증상도 약 1%의 피험자에게서 보고되었다. 1% 미만의 피험자에게서 보고된 치료와 관련있는 유해반응을 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 유해반응은 다음과 같다: 사고에 의한 상해(1.2%), 불균형(1.2%), 감각 이상증(1.2%). 보고된 유해반응은 경증 또는 중등도였다.

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

바. 미간 주름

동일한 시험계획의 2개의 다기관, 이중맹검, 위약 비교, 평행 연구로 안전성이 평가되었다 (n=535, 보톡스 치료군 405명, 위약군 130명). 피험자들은(18~75세) 미간주름의 용모상 개선에 본제의 유효성이 평가되었다. 이상반응은 43.7%의 치료군과 41.5%의 위약군에서 보고되었다.

가장 빈번히 보고되는 약물과 연관된 유해반응은 두통 (치료군에서 9.4%, 위약군에서 15.4%)과 눈꺼풀처짐(치료군에서 3.2%, 위약군에서 0%)였다. 눈꺼풀처짐는 본제의 약리학적 활성과 일치하며, 치료 기술과 관련된 것으로 예상된다. 공개 라벨, 반복 주사 연구에서 눈꺼풀처짐는 첫 번째 주사 시에 2.1%(8/373)의 피험자에서, 두 번째 주사 시에는 1.2%(4/343), 세 번째 주사 시에는 0.8%의 피험자에서 보고되었다.

본제의 치료군의 1-3%에서 보고된 유해반응을 발생 빈도가 큰것부터 나열하면 다음과 같다: 주사부위 통증/화끈거림/따끔거림(2.5%), 안면 통증(2.2%), 홍반(1.7%), 국소 근 무력증(1.7%), 주사부위 부종(1.5%), 반상출혈(1.0%), 피부 당김(1.0%), 감각이상(1.0%), 구역(1.0%). 대부분의 보고된 이상반응은 정도에 있어서 경증-중등도(mild-to-moderate)이었으며 일시적이었다.

<표> 위약군과 비교하여 보톡스 투여군에서 높은 빈도(>1%)로 보고된 유해반응

	유해반응 보고 환자율(%)	
유해반응	보톡스	위약군

	(N=405)	(N=130)
전체	44	42
전신 안면통증	2	1
피부 및 부속계 피부당김	1	0
소화기계 구역 소화불량 치아이상	3 1 1	2 0 0
특수 감각 눈꺼풀처짐	3	0
근골격계 근육약화	2	0
심혈관계 고혈압	1	0

5. 일반적 주의

가. 이 약은 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. 치료하는 질병 자체에 기인하여 기계조작이나 운전 능력에 대한 이 약의 효과는 예견할 수 없다.

다. 사시치료에 이 약 적용시 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

라. 눈꺼풀경련

특히 제 7신경장애 환자에게 안륜근에 이 약을 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

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

이 약은 표준 치료제와 관련되어 연구된 국소경련 치료제이지 이러한 치료양식(treatment modalities)를 대신하지 않는다. 이 약은 영구적으로 경축된 관절의 움직임 향상에 효과적일 것 같지는 않다.

사. 원발성 겨드랑이 다한증

2차 다한증(예:갑상선 기능 항진증, 크로뮴친화 세포 종(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. 근육강직

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

자. 미간 주름

이 약을 안륜근에 주사할 때 나타나는 눈깜빡임의 감소는 특히 제7신경 장애 환자에서

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

6. 약물상호작용

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

이 약 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 보툴리눔독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다

7. 임부, 수유부에 대한 투여

본 약물의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 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 설정연구에서 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 이 약물에 매우 예민한 종으로 나타났다. 이 약물 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 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

눈꺼풀경련 또는 사시치료의 경우 12세미만의 소아(경부근긴장이상의 경우 16세미만, 근육강직의 경우 15세 미만)에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

미간주름의 개선 및 원발성 겨드랑이 다한증 치료의 경우 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 발암성, 돌연변이 유발성, 최기형성

동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 행해지지 않았다.

10. 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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 -5℃ 이하의 장소에 보관해야 한다. 용해시킨 이 약은 4시간 동안 냉장보관(2 ~ 8℃)할 수 있다.

안전한 폐기를 위하여 미사용의 보톡스는 소량의 물에 녹인 후 멸균한다. 사용한 용기(바이알, 주사기 등)도 역시 멸균한다. 잔량의 이 약은hypochlorite 용액(0.5%)을 사용하여 불활성화시킨다.

12. 환자를 위한 정보

눈꺼풀경련을 가진 환자는 극도로 장기간 좌업을 함으로써 발생할 수 있다. 좌업환자는 본제 투 여후 서서히 주의 깊게 활동을 다시 시작할 수 있도록 주의시켜야 한다.

이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량내에서 근육내에 주입되었을 때, 이

약은 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 신경제거되었을 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, 이 약은 발작적인 연축성 사경(경부근 긴장이상)의 객관적, 주관적 증상을 모두 경감시켜서 머리 회전각과 어깨가 올라가는 것을 감소시키며, 비대성 근육의 크기와 세기를 감소시키고 통증 또한 감소시킨다.

50프리즘 diopter이상의 편차, 제한사시, 대측직근의 약화증상을 나타내는 Duane's syndrome, 수술시 길항근의 과함몰에 의해 일어나는 2차성 사시에 대한 보톡스의 효과는 분명치 않거나 추가로 반복주사가 요구될 수 있다. 만성마비성 사시에는 보톡스는 비효과적이고 단지 수술에 의해서만 결막 길항근의 구축을 감소시킬 수 있다. 보툴리늄 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보톡스 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다. 임상연구에서 6주동안 보톡스 3용량(총 92U)을 처치 받은 눈꺼풀경련환자 1명, 실험적으로 한달동안 다(多)용량(총 300U 이상)을 처치 받은 사경 환자수명에서 항체생산에 의해 효과의 감소가 나타났다. 따라서 보톡스는 사시와 눈꺼풀경련 치료 시 가능한 한 어떤 경우든 1달 기간동안 200U를 초과 해서는 안된다.