안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 11월 2일

담당자	연구관	과 장
권도연	최미라	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사

① 회 사 명	㈜대웅제약	② 문서번호	20150033218
③ 제 품 명	나보타주 (클로스트리디움보툴리눔 독소A형)	④ 구분	독소류 및 톡소이드류(632)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

배합목적	원료명	규격	분량	단위
주성분	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형	별규	100	유니트
안정(화)제	사람혈청알부민	생기	0.5	밀리그램
등장화제	염화나트륨	USP	0.9	밀리그램

⑥ 성 상: 무색 투명한 바이알에 든 흰색 또는 미황색의 동결건조물로서, 생리식염수에 녹였을 때 맑고 투명한 용액이다.

⑦ 효능·효과: 1.20세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
2. 근육경직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직

⑧ 용법·용량:
(전과동)1. 미간주름
(생략)
2. 근육경직
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 임상적 개선은 주사 후 4주에 관찰되어, 8주, 12주까지 지속되었다.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

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

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Muscle</th><th>Total dose</th><th>: Number of sites</th></tr>
<tr><td>위팔두갈래근(Biceps brachii)</td><td>100-200 U</td><td>: up to 4 sites</td></tr>
<tr><td>깊은손가락굽힘근(Flexor digitorum profundus)</td><td>15-50 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>얕은손가락굽힘근(Flexor digitorum sublimis)</td><td>15-50 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>척골쪽손목굽힘근(Flexor carpi ulnaris)</td><td>10-50 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>요골쪽손목굽힘근(Flexor carpi radialis)</td><td>15-60 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
</table>

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

멸균된 24~30 게이지의 주사침이 표면근육에 사용되고, 적절한 길이의 주사침이 깊은 근육조직에 사용된다. 근전도 검사의 유도와 신경 자극 기술이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

<희석방법>
동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 보존제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9 % 염화나트륨주사가 추천되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 이 약에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 발생하면 변성되므로 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않았을 경우 이 바이알은 폐기해야 한다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여하도록 한다. 희석된 액은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 이 약을 용해시켰을 때 무색 투명하고 이물질이 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.
[희석표]
<table>
<tr><th>첨가된 희석액
(0.9% 염화나트륨 주사)</th><th>용해상태의 농도
(U/0.1ml)</th></tr>
<tr><td>1.0 ml</td><td>10.0 U</td></tr>
<tr><td>2.0 ml</td><td>5.0 U</td></tr>
<tr><td>4.0 ml</td><td>2.5 U</td></tr>
<tr><td>8.0 ml</td><td>1.25 U</td></tr>
</table>
주의: 이 희석액은 0.1ml 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사용량 증감에 의해 가능하다.
0.05 ml(투여량에서 50% 감소) - 0.15 ml(투여량에서 50% 증가)
</td></tr>
<tr><td>⑨ 저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기. 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>적응증(상지경직) 추가에 따른 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항 변경</td></tr>
</table>

⑪ 약리작용기전	
⑫ 국내외 사용현황	
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가 심사규정[별표1],II자료제출의약품 2)당해품목변경 중 1. 새로운 효능·효과, 2 새로운 용법·용량
⑭ 검토결과	

<참고사항>

1) 품목허가일: 2013.11.29

2) 임상시험계획승인: 2013.8.14

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약

- 나보타주, (주)대웅제약

○ 관련규정: 생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시)

[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경)

<제출자료의 범위; [별표 1] II.자료제출의약품, 1) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2새로운 용법·용량

	1. 기원	2. 물리화학적 성질	3.안정성			4.독성									5.약리				6.임상		7.국내외 사용 및 허가	8.기타 의약품 특성
											기타독성											
			장기	가혹	가속	단회	반복	유전	생식	발암	항원성	면역독성	국소독성	의존성	효력	일반약리	ADME	기타약리	임상	가교		
1. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	×	×	○	×	○	○

면제여부 : △ 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제하는 것

4.기타독성: 제제의 특성상 제출하는 것이 무의미하여 면제함

* 국소독성은 단회 및 반복독성시험에 대한 자료로 갈음함(사유서 제출)

5.약리작용에 관한 자료

다. 흡수,분포,대사 및 배설시험자료: 제제의 특성상 제출하는 것이 무의미하여 면제함

[심사자 종합의견 및 행정사항]

● 나보타주의 상지경직 적응증 추가에 적합한 임상시험결과를 제출하였으며, 그 결과 대조약으로 설정한 보톡스주와의 비열등함을 보였으며, 중대한 약물이상반응을 보이지 않았음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소 및 톡소이드류
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재

<table>
<tr><th>항목</th><th>신청 사항</th></tr>
<tr><td>효능
효과</td><td>2. 근육경직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직</td></tr>
<tr><td>용법
용량</td><td>2. 근육경직
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.
<table>
<tr><th>Muscle</th><th>Total dose</th><th>: Number of sites</th></tr>
<tr><td>위팔두갈래근(Biceps brachii)</td><td>100-200 U</td><td>: up to 4 sites</td></tr>
<tr><td>깊은손가락굽힘근(Flexor digitorum profundus)</td><td>15-50 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>얕은손가락굽힘근(Flexor digitorum sublimis)</td><td>15-50 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>척골쪽손목굽힘근(Flexor carpi ulnaris)</td><td>10-50 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>요골쪽손목굽힘근(Flexor carpi radialis)</td><td>15-60 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>긴 엄지 굽힘근(Flexor pollicis longus)</td><td>0-20 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>엄지모음근(Adductor pollicis)</td><td>0-10 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
<tr><td>짧은엄지굽힘근(Flexor pollicis brevis)</td><td>0-10 U</td><td>: 1-2 sites</td></tr>
</table>
임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사 되었다.
멸균된 24~30 게이지의 주사침이 표면근육에 사용되고, 적절한 길이의 주사침이 깊은 근육조직에 사용된다. 근전도 검사의 유도와 신경 자극 기술이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.</td></tr>
</table>

1.2. 기원 및 개발경위

- 약리작용 기전

- 보툴리눔 독소 A형은 클로스트리디움 보툴리눔 (Clostridium botulinum) 균에서 생산되는 독소로서, 신경전달물질인 아세틸콜린의 방출을 억제함으로 근육을 이완시 키는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 현재 국소성 근육이완제로 널리 사용

1.3. 신청 적응증 개요

- 뇌졸중 후 상지근육경직의 특성

- 통계청 자료에 따르면 국내에서 뇌졸중으로 인한 사망률은 인구 10만명 당 73명으로 지난 수년간 단일 질환으로 수위를 차지하고 있으며 생존 후에도 병변부위와 휴유증에 따라 다양한 기능적 장애로 삶의 질 전반에 영향을 미치고 있음
- 그 중 50~70%의 환자가 근육약화, 경직, 감각장애, 저하된 손발협조와 같은 상지 기능장애(upper limb funtiional limitation)을 가지게 되며 하지 경직보다는 상지 경직 증상이 빈번하게 일어나는 것으로 보고 되고 있음. 뇌졸중 후 5년 이내 생존율이 62%라는 것을 고려할 때, 삶의 질을 좌우하는 상지 기능 장애 및 경직 증상의 치료가 중요함
  * 경직: 수동적 관절 운동시 속도 의존적으로 긴장성 신경반사(tonic stretch reflex)가 증가하는 운동질환
  * 한 연구에서는 95명을 대상으로 뇌졸중 진단 후 초반에 81%의 환자가 편 마비의 자각증상을 느낀다고 보고, 또 다른 문헌에서는 106명의 뇌졸중 앓은 환자에서도 약 40%에서 경직 증상
- 뇌졸중에 의한 근육의 경련성 때문에 보행이나 일상생활에 지장을 줌
- 상지에서는 굴근, 하지에서는 고관절 굴근 및 내전근 슬관절굴근 또는 신근, 족관절굴근 등에 나타남

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 독소의 원거리 확산 및 과민반응
- 호흡기 장애가 있는 상지경직에서의 상기도 감염의 빈번한 보고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상승인
  - 뇌졸중 관련 근육 상지경직 3상(2013.8.14 국내임상승인)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 본 품목의 허가 신청시 제출자료와 동일함

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (unit/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	SD 랫드	근육	단회	0, 5, 50, 200, 500	바이오톡스텍 Yes	B11192

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (unit/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	SD 랫드	근육	4주(1회/주)	0, 4, 12, 32	Yes	B11193
	비글견	근육	3주(1회/주)	0, 50, 100, 200	No	B11194
	비글견	근육	4주(1회/주)	0, 4, 12, 32	Yes	B11195
생식·발생 독성시험	SD 랫드	근육	GD 6-16	0, 0.5, 1, 4	Yes	B11196
비교독성시험	SD 랫드	근육	5주(1회/주)	0, 30, 60	Yes	B12523

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

본 독성시험은 임상용량의 최소 5.3배~88배까지 투여하였으며, 투여부위 근육의 괴사를 보였으나 제제 특이적이지 않은 이상반응은 별도 보이지 않음.

적응증 추가시 제출해야하는 기타독성자료의 경우 제제의 특성상* 제출이 무의하다고 판단됨

* 본 제제의 특성상

- 항원성 시험의 경우, 본 제제는 보툴리눔독소제제로 고분자 물질인 합텐 등과 같은 물질이 아니므로 생략 가능함
- 면역독성시험의 경우 단회 반복복성 결과 면역기능 및 면역장기의 이상이 의심되지 않아 실시하지 않음
- 국소독성시험은 단회 또는 반복독성시험결과 주사부위변화를 병리학적으로 검사였다면 국소독성시험을 생략할 수 있음. 본 제품의 허가시 제출한 랫드 및 비글의 반복투여독성시험에 조직병리를 수행하였고 실험물질의 약리작용에 의한 근육수축을 제외한 이상반응이 없는 것으로 확인함

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 본 품목의 허가 신청시 제출자료로 갈음함

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 제출하지 않음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 제출하지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	유효성·안전성시험							
3상	DW_DWP450002	뇌졸중 후 상지 근육경직 치료가 필요한 성인 시험 대상자를 대상으로DWP450 주 또는 보톡스 주의 유효성 및 안전성을 평가하여 DWP450 주가 보톡스 주에 비해 임상적으로 열등하지 않음을 입증하는 것을 목적으로 하였음	활성 대조, 이중눈가림, 무작위배정, 다기관 공동	뇌졸중(stroke) 진단 후 최소 6주 이상 경과한 자	시험약 또는 활성대조약을 최대 360U 근육투여	1회, 12주간 추적 관찰	- 안전성 평가 - 유효성 평가 일차: 투여 전 대비 투여 4주 후 손목 굴근(wrist flexor)의 근긴장도에 대한 MAS 변화 비교평가	일차 유효성 평가를 위한 PPS1 분석군(시험군 88명, 보톡스군 91명)의 베이스라인 시점 대비 투여 4주 후 시험자가 평가한 손목굴근(wrist flexor) MAS 변화량은 시험군과 보톡스 군에서 각각 1.44±0.72점, 1.46±0.77점으로 유의하게 감소하였으며(all p<0.0001) 치료군 간 차이는 0.0129점(95% 양측 신뢰구간[-0.2062, 0.2319])으로 나타났음. 변화량 차이의 97.5% 단측 신뢰구간의 상한치인 0.2319는 임상적으로 비열등하다고 인정되는 최대 한계인 0.45 이하이므로 시험약과 대조약 보톡스 주와 비교하여 열등하지 않음이 입증되었음. 임상시험에서 임상시험용 의약품 투여 후 이상반응을 경험한 대상자는 시험군의 19.59%(19/97명, 30건), 보톡스군의 19.39%(19/98명, 22건), 약물이상반응은 시험군 3.09%(3/97명, 3건), 보톡스군의 4.08%(4/98명, 4건)였음. 이상사례(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상사례(SAE) 발현율의 치료군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.9719, p=1.0000, p=0.4974).

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성 평가는 PPS 분석군을 주분석 대상으로 하고, FAS 분석군을 보조 분석으로 확인하였다.
  - 일차 유효성 평가 PPS 분석군(PPS1): DWP450 군은 88 명, Botox 군은 91 명
  - 이차 유효성 평가 PPS 분석군(PPS2): DWP450 군은 85 명, Botox 군은 89 명
  - 보조 분석군 FAS 분석군: DWP450 군은 92 명, Botox 군은 96 명
- 일차유효성 평가는 기존의 보툴리눔제제의 임상시험의 경험 및 강직에 사용되는 항경직제의 임상시험 시 다빈도로 사용되는 MAS(Modified Ashworth Scale)을 사용하여, PPS1 분석군의 베이스라인 시점 대비 투여 후 4 주 시점에 시험자가 평가한 MAS 등급의 변화 결과, DWP450 군과 Botox 군에서 각각 1.44±0.72, 1.46±0.77 감소 하였으며 두 치료군 모두 통계적으로 유의한 변화로 확인되었다(all $p<0.0001$). 치료군 간의 변화량 차이(DWP450 군-Botox 군)는 0.0129 (95% 양측 신뢰구간 [-0.2062, 0.2319])로 확인되었으며, 변화량 차이의 97.5% 단측 신뢰구간 상한치인 0.2319 는 임상적으로 비열등하다고 인정되는 최대 한계인 0.45 이하이므로 시험약 DWP450 주는 대조약 보톡스 주와 비교하여 비열등을 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 평가는 무작위 배정 이후 임상시험용 의약품을 투여 받은 모든 시험대상자를 대상으로 실시하였으며, DWP450 군 97 명, Botox 군 98 명을 대상으로 임상시험의약품 복용정보, 이상반응 및 이상약물반응, 실험실 검사, 활력징후, 신체검진, 항체검사에 대해 평가하였다.
- 본 임상시험에서 임상시험용 의약품 투여 후 이상사례를 경험한 대상자는 DWP450 군의 19.59%(19/97 명, 30 건), Botox 군의 19.39%(19/98 명, 22 건), 약물이상반응은 DWP450군의 3.09%(3/97 명, 3 건), Botox 군의 4.08%(4/98 명, 4 건)였다. 중대한 이상사례는 DWP450 군 1 명의 대상자에서 총 1 건이 보고되었다. 중증의 이상사례는 DWP450 군 2 명에서 4 건 발현하였으나 모두 임상시험용 의약품과 관련이 없는 이상사례로 확인되었다. 이상사례(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상사례(SAE) 발현율의 치료군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.9719$, $p=1.0000$, $p=0.4974$).

6.6. 가교자료

-해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 본 품목의 허가 신청시 제출자료로 갈음함

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 본 품목의 허가 신청시 제출자료로 갈음함

9. 기타