안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2016년 4월 7일

담당자	연구관	과 장
권도연	김종원	정혜주

① 회 사 명	휴젤(주)	② 문서번호	20160109045
③ 제 품 명	보툴렉스주150단위(클로스티르디움 보툴리눔 독소 A형)	④ 분류	독소류 및 톡소이드류(632)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

배합목적	원료명	규격	분량	단위
주성분	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 (Clostridium botulinum CBFC26)	별규	150	유니트
안정(화)제	사람혈청알부민	생기	0.75	밀리그램
등장화제	염화나트륨	KP	1.35	밀리그램

⑥ 성 상

백색의 동결건조 분말이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제로서, 용제(생리식염수)를 가하였을 경우 무색투명한 액상제제로 되어야 한다.

⑦ 신청효능·효과

1. 18세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련
2. 20세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선
3. 근육경직 : 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직
4. 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료

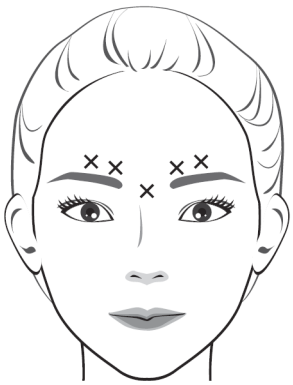
⑧ 신청용법·용량

1. 눈꺼풀경련

이 약을 희석하여(희석표 참조) 눈꺼풀경련에 적용 시 근전도 지시 없이 27~30게이지의 무균된 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 0.05mL~0.1mL)이다. 일반적으로 주사의 초회 효과는 3일 이내에 나타나고 최고 효과는 1~2주 사이에 나타난다. 각 처치 효과는 대략 3개월간 지속되며, 이런 과정은 계속 반복될 수 있다. 초회 처치로 효과가 불충분(일반적 정의로 2개월 이상 효과가 지속되지 않는 것)하다고 판단되면 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 자주 주사할 경우에는 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다. 30일간 투여 시 축적량은 200U을 초과해서는 안된다.

2. 미간주름

0.9% 무방부제 멸균 식염수로 150U/3.75mL (4U/0.1mL)가 되도록 희석한다. 30게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(Corrugator Muscle)의 두 곳과 눈살근(Procerus Muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1mL씩 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 눈주변 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.
이 약 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 눈주변 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 눈주변 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 미간얼굴주름을 만든다. 눈살근(Procerus Muscle)과 눈썹내림근육(Depressor Supercilii Muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.
미간주름에 대한 이 약의 치료효과는 약 3~4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다.
3. 근육경직
정확한 용량 및 주사부위의 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 3~5주 사이에 관찰되었다.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

투여 부위 (Muscle)	총 투여 용량 (Total dose)	투여 부위 (Number of sites)
손목 굴근 (Flexed wrist)		
요골쪽손목굽힘근 (Flexor carpi radialis)	15-60 U	1-2 sites
자쪽손목굽힘근 (Flexor carpi ulnaris)	10-50 U	1-2 sites

주먹 쥠근 (Clenched fist) 얕은손가락굽힘근 (Flexor digitorum superficialis) 깊은손가락굽힘근 (Flexor digitorum profundus)	 15-50 U 15-50 U	 1-2 sites 1-2 sites
팔꿈치 굽힘근 (Flexed elbow) 위팔두갈래근 (Biceps)	 100-200 U	 Up to 4 sites
손바닥근 중 엄지부 (Thumb-in-palm) 긴엄지(손가락)굽힘근 (Flexor pollicis longus) 엄지모음근 (Adductor pollicis) 짧은엄지(손가락)굽힘근과 그 대립근 (Flexor pollicis brevis / opponens)	 0-20 U 0-10 U 0-10 U	 1-2 sites 1-2 sites 1-2 sites

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

멸균된 24~30 게이지의 주사 바늘을 사용하였으며, 근육조직의 깊이에 따라 적절한 길이의 주사침을 사용하였다. 전기자극, 침근전도 또는 초음파 등이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

4. 소아뇌성마비 환자의 경직에 의한 첨족기형

경직된 장단지근의 내•외측 heads 두 부분에 각각 투여한다. 양측마비에는 경직된 양쪽 다리에 총량 6U/kg body weight을 각각 3U/kg씩 나누어 투여하며, 편마비인 경우에는 투여가 필요한 다리에 총량 4U/kg body weight로 투여한다. 최대 1회 200U을 넘을 수 없으며 주사 후에는 급성 이상반응 발생 여부를 확인하기 위하여 주사 후 30분간 환자상태를 확인한다.

[희석방법]

동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 방부제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨이 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 방부제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.

[희석표]

첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨 주사)	용해상태의 농도 (U/0.1mL)
1.5mL 3.0mL 6.0mL 12.0mL	10.0U 5.0U 2.5U 1.25U

주의: 이 희석액은 0.1mL 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사용량 증감에 의해 가능하다.

0.05mL(투여량에서 50% 감소)~0.15 mL(투여량에서 50% 증가)

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	냉장(2~8℃) 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 18개월
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	운동신경의 말단에서 근육으로 연결되는 부위에 작용하며 아세틸콜린의 분비를 억제하여 근육마비 혹은 이완 유도
⑫ 국내외 사용현황	보툴렉스주(2009.03.13), 200단위(2010.02.03), 50단위(2011.10.12), 150단위(2016.04.29)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가 심사규정[별표1],II자료제출의약품 2)당해품목변경 중 1. 새로운 효능•효과, 2 새로운 용법•용량
⑭ 검토결과	적 합

<참고사항>

1. 심사자

• 안전성유효성 심사: 권도연 주무관

• 임상통계 심사 : 박애란 심사관

2. 참고자료

◦ 보툴리늄제제 가이드라인

- 보툴리눔 독소제제의 심사자료 작성 가이드라인(2014.9.30. 식품의약품안전평가원)

◦ 질환(경직의 치료 및 첨족기형) 가이드라인

- 별도 없음

◦ 항경직제 가이드라인

-별도 없음

◦ 급성뇌졸증 치료제 임상시험시 고려해야할 사항

3.. 민원이력

- 중앙약사심의위원회(2016.6.13.)

안건: 보툴렉스주 150단위의 '소아뇌성마비 환자의 첨족기형' 치료에 대한 효능효과 부여

결과: 이차유효성평가변수 또한 수치적으로 보았을 때 두 군간의 차이가 있지 않아 일차 및 이차유효성평가변수를 토대로 두군이 첨족기형에 대한 임상적 효과가 비열등하다라는 결론을 내리는 것은 문제가 있어 보이지 않음. 효능효과 추가가 타당함.

붙임 1. 안전성·유효성 심사결과

<붙임 1> 안전성·유효성 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처 고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리)
[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	1	2															3						4							5				6		7	8	
		가								나							가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																					

(제출되지 않은 서류를 표기하여 수정하였습니다.)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
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 품질, 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 타당함.
- 중앙약심자문결과: 일차 및 이차유효성평가변수를 토대로 두 군이 첨족기형에 대한 임상적 효과가 비열등하다는 결론을 내리는 것은 문제가 있어 보이지 않음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소 및 톡소이드류
- 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

1.2. 기원 및 개발경위

- 휴젤(주)은 춘천소재의 의약품 제조업체로서 식품의약품안전처로부터 2009년 03월 13일 보툴렉스주(100 단위), 2010년 02월 03일 보툴렉스주200단위, 2011년 10월 12일 보툴렉스주50단위, 2016년 04월 26일 보툴렉스주150단위의 "의약품 제조판매 품목허가"를 승인 받았음.
- 이번 의약품 제조품목 허가사항 변경허가 신청의 주요 내용은 소아뇌성마비에 대한 임상시험을 수행하고 이에 대한 결과를 기반으로 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 추가하고자 함.

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 기 허가 된 동일한 제품인 보툴렉스주150단위 제출 자료로 갈음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 된 동일한 제품인 보툴렉스주150단위 제출 자료로 갈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심임상시험제목: 소아 뇌성마비 환자에서 "보툴렉스주"의 안전성 및 유효성을 "보톡스주"와 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관 3상 임상시험

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
3상	HG-11-02	소아 뇌성마비 환자에서 보툴렉스주의 안전성 및 유효성을 보톡스주와 비교 평가	무작위 배정, 이중 눈가림, 활성대조, 다기관	총144례 시험군72례 대조군 72례		단회	<유효성> 투약후 12주 시점에서 유효율 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후,	· 투약후 12주 시점의 유효율의 비열등성 평가 결과 보툴렉스(60.27%) vs 보톡스주(61.43%) · 유효율간의 군간차이가 -2.73%로 비열등함을 입증함

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상3상(HG-11-02) 1건

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 외국의 사용현황(허가현황)에 관한 자료 제출

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 국내 유사제품과 비교표 제출