안전성·유효성 심사결과

(□ 최초, ■ 변경)

2016년 10월11일

담당자	연구관	과 장
진미령	김종원	정혜주

① 회 사 명	휴젤(주)	② 문서번호	접수번호: 20160171409 접수일자: 2016.07.06
③ 제 품 명	보툴렉스주(클로스트리디움보툴리눔독소A형)(수출명: 리제녹스주, 젠톡스주, 보툴락스주, 레아게주, 매그니온주, 휴젤톡신주, 쥬벤라이프주, 보툴렉스주100단위)	④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 □ 수입 ■ 제조판매 ■ 분류번호 (635(독소류 및 톡소이드류))

⑤ 원료약품분량

배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위
주성분	클로스트리디움보툴리눔독소A형 (Clostridium botulinum CBFC26)	별규	100	유니트
안정(화)제	사람혈청알부민	생기	0.5	밀리그램
등장화제	염화나트륨	EP	0.9	밀리그램

⑥ 성 상

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

⑦ 신청효능효과

1. 18세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련

2. 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 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 신청용법용량

(전과동)1. 눈꺼풀경련

(전과동)2. 미간주름

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)	15-50 U	1-2 sites
깊은손가락굽힘근 (Flexor digitorum profundus)	15-50 U	1-2 sites
팔꿈치 굽힘근 (Flexed elbow)		
위팔두갈래근 (Biceps)	100-200 U	Up to 4 sites

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

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. 1회 최대 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

<table>
<tr><td></td><td>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]
<table><tr><th>첨가된 희석액
(0.9% 염화나트륨 주사)</th><th>용해상태의 농도
(U/0.1mL)</th></tr><tr><td>1.0mL</td><td>10.0U</td></tr><tr><td>2.0mL</td><td>5.0U</td></tr><tr><td>4.0mL</td><td>2.5U</td></tr><tr><td>8.0mL</td><td>1.25U</td></tr></table>
주의: 이 희석액은 0.1mL 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.
0.05mL(투여량에서 50% 감소)~0.15 mL(투여량에서 50% 증가)</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법
및 사용기간</td><td>전과 동일(밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월)</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및
개발경위</td><td></td></tr>
<tr><td>⑪ 국내외
사용현황</td><td>보툴렉스주(‘09.03.13), 200단위(‘10.02.03), 50단위(‘11.10.12), 150단위(‘16.04.29)</td></tr>
<tr><td>⑫ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가・심사규정 제3조의2(품목 변경허가의 처리)</td></tr>
<tr><td>⑬ 검토결과</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2"><참고>
- 허가조건으로 보툴렉스150단위 재심사 잔여기간 부여(근육경직, 첨족기형)

붙임1. 안전성유효성 검토요약</td></tr>
</table>

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 - 보툴렉스주, ㈜휴젤

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리)
[별표1] II.자료제출의약품, 2) 당해품목 허가변경

자료번호	기원	물리화학적성질															안정성						독성						약리				임상		외국현황	국내현황
		원료의약품								완제의약품							원료			완제의약품			단회	반복	유전	생식	발암	기타독성	효력	일반약리	ADME	기타약리	임상	가교		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1	2)	3)	1)	2)	3)														
새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
새로운 용법용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 기허가된 동일한 제품인 보툴렉스주150단위의 허가사항을 기반으로 보툴렉스주의 근육경직, 2세 이상의 첨족기형에 대한 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 변경하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 휴젤(주)는 춘천소재의 의약품 제조업체로서 식약처로부터 2009년3월13일 보툴렉스주(100단위), 2010년2월3일 200단위, 2011년10월12일 50단위, 2016년4월29일 150단위의 "의약품 제조판매 품목허가"를 승인받았음
- 기 허가된 보툴렉스주 150단위의 효능효과(근육경직: 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직(16.4.29 허가)/ 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형의 치료(16.6.24 허가))

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

- 미제출 : 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 미제출 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 보툴렉스 150단위 비임상시험 요약 및 고찰자료 제출

5. 약리작용에 관한 자료

- 보툴렉스 150단위 비임상시험 요약 및 고찰자료 제출

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- 150단위 효능효과 추가시 제출하였던 뇌졸중 관련 임상시험결과 등 일체와 소아뇌성마비 관련 임상시험결과 등 일체 제출

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 보툴렉스주150단위 제출자료로 갈음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 보툴렉스주150단위 제출자료로 갈음