# 안전성·유효성 심사결과

**(□최초, ■변경)**

2016년 02월 15일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 권도연 | 김종원 | 정혜주 |

종류1): 안전성유효성심사

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 멀츠아시아퍼시픽피티이엘티이 | | 20150222030 |
| ③ 제 품 명 | 제오민주(클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150kDa)) | | 독소류 및 톡소이드류(632) |

⑤ 원료약품분량 (주성분)

| 배합목적 | 원료명 | 규격 | 분량 | 단위 |
|---|---|---|---|---|
| 주성분 | 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150kDa)(Hall균주) | 별규 | 100 | 유니트 |
| 안정(화)제 | 사람혈청알부민 | 생기 | 4.7 | 밀리그램 |
| 등장화제 | 염화나트륨 | USP | 1.0 | 밀리그램 |

⑥ 성 상: 흰색의 동결건조분말이 무색투명한 바이알에 든 분말주사제

⑦ 신청효능·효과:
1. 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선
2. 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 굽은 손목과 굳은 주먹으로 나타나는 상지 국소 근육 강직 증상 치료
3. 65세 이하 성인의 웃을 때 보이는 눈가 외측 주름 개선

⑧ 신청용법·용량:

**1. 미간주름**

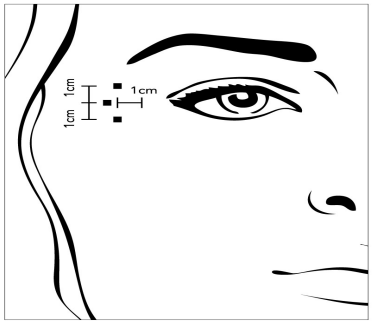
(생략)

**2. 근육경직**

(생략)

**3. 눈가 외측 주름 개선**

이 약(100 units/2.5 ml)를 재구성한 후, 양쪽 주사부위 3곳 각각에 권장 주사용량 0.1 ml (4 unit)를 주사한다. 주사부위 1곳은 안와골연(bony orbital rim) 외측 약 1 cm 지점에 0.1ml를 주사한다. 다른 두 곳은 첫 번째 주사부위 위아래 약 1cm 지점으로 각각 0.1 ml씩을 주사한다.




_

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

| | |
|---|---|
| | 표준 총 권장 투여량은 한 쪽에 12 unit이다(전체 총 투여량: 24 unit).<br>웃을 때 보이는 눈가 외측 주름 개선은 대부분 주사 후 첫 6일 내에 나타나며, 최대 효과는 주사 후 14일에 관찰된다. 효과는 주사 후 최대 3개월간 지속된다.<br><br>4개월 간격으로 2회를 초과하여 주사했을 때의 눈가 외측 주름 관련 유효성 및 안전성은 보고 된 바 없다.<br>이 약이 확산되지 않도록 진피 아래 안륜근(orbicularis oculi muscle)으로 직접 근육 내 주사해야 한다. 입술처짐(lip ptosis)을 방지하기 위해 대관골근(zygomaticus major muscle)에 너무 가깝게 주사하지 말아야 한다. |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 밀봉용기. 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 48개월 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | 적응증(눈가주름) 추가에 따른 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항 변경 |
| 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 | 시정적합 |

**[재심사 부여]**

* 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항2호가목 규정에 의한 재심사 대상 품목임

- 대상 효능효과 : 18세 이상 60세 이하 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선
- 재심사기간 : 2016.07.14 ~ 2020.07.13(4년)
- 재심사신청기간 : 2020.07.14 ~ 2020.10.13.

붙임 1. 시정사항
2. 안전성 • 유효성 검토요약

## 붙임 1. 시정사항

**- 멀츠아시아퍼시픽피팅디엘티이, 제오민주**

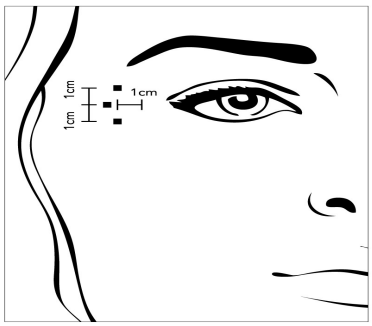
□ 효능·효과

1. 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선
2. 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 굽은 손목과 굳은 주먹으로 나타나는 상지 국소 근육 강직 증상 치료
3. 18세 이상 60세 이하 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선

□ 용법·용량

※ 외안각 주름(눈가 주름) 개선

이 약(100 units/2.5 ml)를 재구성한 후, 양쪽 주사부위 3곳 각각에 권장 주사용량 0.1 ml (4 unit)를 주사한다. 주사부위 1곳은 안와골연(bony orbital rim) 외측 약 1 cm 지점에 0.1ml를 주사한다. 다른 두 곳은 첫 번째 주사부위 위아래 약 1cm 지점으로 각각 0.1 ml씩을 주사한다.




표준 총 권장 투여량은 한 쪽에 12 unit이다(전체 총 투여량: 24 unit).

주름개선의 최대효과는 주사 후 14일에 관찰되었으며 그 효과는 8주~12주간 지속되었다.

이 약의 재투여 기간에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

이 약이 확산되지 않도록 진피 아래 안륜근(orbicularis oculi muscle)으로 직접 근육내 주사해야 한다. 입술처짐(lip ptosis)을 방지하기 위해 대관골근(zygomaticus major muscle)에 너무 가깝게 주사하지 말아야 한다.

□ 사용상의 주의

(생략)

4. 약물이상반응

(중략)

<외안각주름(눈가 주름) 개선>

이 약의 사용으로 보고된 약물이상반응은 아래와 같다.

안질환
흔함: 안검부종, 안구건조, 안구통증

일반적인 장애 및 주사부위 통증
흔함: 혈종

피부 및 피하조직 질환
흔함: 백반증
(중략)

8. 소아 및 고령자에 대한 투여
1) 미간주름: 미간주름치료의 안전성 및 유효성에 대해 18세 미만에게 평가되지 않았다. 이 약의 사용은 18세 미만에게 권장되지 않는다. 이 약의 65세 이상 고령자에 대한 사용에 대한 제한된 임상3상 경험이 있다. 고령자에 대한 추가 시험이 행해질 때까지 이 약의 사용은 65세 이상 고령자에게 권장되지 않는다.
**2) 눈가주름: 눈가주름치료의 안전성 및 유효성에 대해 18세 미만과 60세 초과 성인에게 평가되지 않았다. 이 약의 사용은 18세 미만, 60세 초과 성인에게 권장되지 않는다.**

(이하 생략, 전과동)

# 붙임 2. 안전성·유효성 검토요약

**- 제오민주, 멀츠아시아퍼시픽**

**○ 관련규정: 생물학적제 새제 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.물리화학적성질 | 3.안정성 | | | 4.독성 | | | | | | | | | 5.약리 | | | | 6.임상 | | 7.국내외 사용 및 허가 | 8.기타 의약품 특성 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 장기 | 가혹 | 가속 | 단회 | 반복 | 유전 | 생식 | 발암 | 기타독성 | | | | 효력 | 일반약리 | ADME | 기타약리 | 임상 | 가교 | | |
| | | | | | | | | | | | 항원성 | 면역독성 | 국소독성 | 의존성 | | | | | | | | |
| 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 가름함(사유서 제출)

5.약리작용에 관한 자료

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

**[심사자 종합의견]**

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출범위 및 요건에 만족하는 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 타당함.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제오민주
- 보툴리눔 독소(독소 및 톡소이드류)

### 1.2. 기원 및 개발경위

신청품목인 “제오민주(클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150kDa)) (100 유니트)의 개발국인 독일과 유럽에서 ”65세 이하 성인의 웃을 때 보이는 눈가 외측 주름 개선”에 대한  효능효과가 추가 승인되어 이에 대한 임상시험자료를 근거로 효능효과 및 이에 따른 용법•용량, 사용상의 주의사항을 변경하고자 함.

참고로 개발국인 독일과 유럽에서는 새로 추가하고자 하는 효능효과인 ““65세 이하 성인의 웃을 때 보이는 눈가 외측 주름 개선”에 대해서는 "Bocouture "라는 상품명으로 시판허가 되어 있으며, Xeomin 주와는 달리 동일한 주성분 (클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(150kDa))에 대하여 바이알당 50 유니트 단위로 제조판매 되고 있음.

그러나 국내에서는 기존 제품명인 제오민주에 대한 추가적인 효능효과로 신청하고자 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 (CTD 4.2.3)

- 해당사항 없음

## 5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 해당사항 없음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

### 6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 3상 1건

## 6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

| 단계 | 임상시험 (번호/ 저널명) | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | MRZ 60201-0617 | 전향적, 무작위, 이중눈가림 국제적 다기관 시험 | 중 등 도 (grade 2) 내지 중증 (grade 3)의 대칭성 눈가 외측 주름이 있는 피험자 | 시험약 : 제오민주, 한쪽당 12unitm 총 24unit (한쪽 3 site, 다른한쪽 4 site)<br><br>대조약: 생리식염수 | 1회<br><br>평가기간 20주 | 1)눈가외측 주름 4점 척도 평가<br><br>2)외측주름에 대한 연구자 평가<br><br>3)피험자평가(9점척도)<br><br>피험자가 평가한 치료개시, 쇠퇴시간 | 1차 유효성 평가결과 눈가 외측주름 4점 척도 대조군에 비해 우월성을 보임 |

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 최대 미소 시 심하거나 중등도인 눈가 외측 주름 치료에서 위약과 비교하여 NT 201의 효과와 안전성을 조사하고, 양쪽 간, 개인간 비교로 NT 201의 두 가지 다른 적용 방식을 평가하고 비교함. 각 피험자는 오른쪽과 왼쪽 눈 양쪽 부위에, 동일한 용량 및 다른 적용 방법(즉 3 또는 4-injection)으로 치료받았다. 적용 방법은 무작위로 할당되었음

- NT 201과 위약 사이에 baseline과 4주 사이에 최대 미소 시 눈주위 주름에 대한 독립된 평가자 평가에서 최소 1점의 감소를 보인 반응자의 비율 차이는 3-injection 방법의 경우 48.45% ($p<0.0001$) 그리고 4-injection 방법의 경우 54.39% ($p<0.0001$)여서, 위약에 비해 NT 201의 우월성을 입증하였다. 3-injection 과 4-injection 요법 군 사이에 반응자 비율 차이는 tight CI (-11.93%, 9.56%)와 (-1.97%, 11.97%)에서 FAS 에선 -1.20%였으며 PPS에선 0%로, 3-injection과 4-injection요법의 동등성을 입증함

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본 임상시험은 시험약의 효과를 평가하기 위해 이중맹검을 통한 우월성 검정으로 디자인되었으며, 대조군으로 placebo군으로 평가하였음
- NT 201과 위약 사이에 baseline과 4주 사이에 최대 미소 시 눈주위 주름에 대한 독립된 평가자 평가에서 최소 1점의 감소를 보인 반응자의 비율 차이는 3-injection 방법의 경우 48.45% ($p<0.0001$) 그리고 4-injection 방법의 경우 54.39% ($p<0.0001$)여서, 위약에 비해 NT 201의 우월성을 입증하였다. 3-injection 과 4-injection 요법 군 사이에 반응자 비율 차이는 tight CI (-11.93%, 9.56%)으로 기준(-15%, 15%)에 만족한 결과를 보임
  - 또한 4주 시점의 최대한 미소지을 때, 연구자(4점척도) 및 시험대상자(9점척도) 모두 대조약과 비교하여 우월함을 보였음
- 본 임상시험결과, 12주시점의 최대 미소를 지을 경우, 독립된 평가자 대조약에 대하여 우월함을 입증하지 못하였으며 재투여 간격에 대한 근거자료가 필요함.

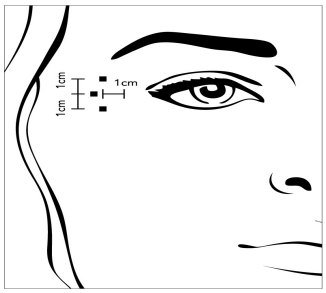
### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상사례의 발생률: 시험군 15.7% vs 대조군 14.3%으로 발생률에서 큰 차이를 보이지 않음
- 이상사례에 대한 인과관계 및 치료 경과 등 상세자료 및 항제분석 결과에 대한 상세자료 제출함

## 6.6. 가교자료

-해당사항 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

| 신청사항 | 신청사항 | 검토의견 |
|---|---|---|
| **효능·효과** | 65세 이하 성인의 웃을 때 보이는 눈가 외측 주름 개선 | 시정(연령, 근육 등 추가) |
| **용법·용량** | **3. 눈가 외측 주름 개선**<br>이 약(100 units/2.5 ml)를 재구성한 후, 양쪽 주사부위 3곳 각각에 권장 주사용량 0.1 ml (4 unit)를 주사한다. 주사부위 1곳은 안와골연(bony orbital rim) 외측 약 1 cm 지점에 0.1ml를 주사한다. 다른 두 곳은 첫 번째 주사부위 위아래 약 1cm 지점으로 각각 0.1 ml씩을 주사한다.<br><br><br>표준 총 권장 투여량은 한 쪽에 12 unit이다(전체 총 투여량: 24 unit).<br>웃을 때 보이는 눈가 외측 주름 개선은 대부분 주사 후 첫 6일 내에 나타나며, 최대 효과는 주사 후 14일에 관찰된다. 효과는 주사 후 최대 3개월간 지속된다.<br><br>4개월 간격으로 2회를 초과하여 주사했을 때의 눈가 외측 주름 관련 유효성 및 안전성은 보고 된 바 없다.<br>이 약이 확산되지 않도록 진피 아래 안륜근(orbicularis oculi muscle)으로 직접 근육내 주사해야 한다. 입술처짐(lip ptosis)을 방지하기 위해 대관골근(zygomaticus major muscle)에 너무 가깝게 주사하지 말아야 한다. | 시정(투여방법, 재투여 간격 등) |
| **사용상의 주의사항** | 4. 약물유해반응<br>- 매우 흔함 (≥1/10)<br>- 흔함 (≥1/100, <1/10)<br>- 흔하지 않음 (≥1/1,000, <1/100)<br>- 드묾 (≥1/10,000, <1/1,000)<br>- 매우 드묾 (<1/10,000)<br><br><미간주름개선><br>이 약의 사용으로 보고된 유해반응은 아래와 같다.<br><br>신경계 질환<br>흔함: 두통<br>흔하지 않음: 안면마비(안검하수)<br><br>안질환<br>흔하지 않음: 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀처짐, 시야흐림<br><br>위장관 질환<br>흔하지 않음: 구역 | 약물이상반응 등 기재 |

| | | |
|---|---|---|
| | 피부 및 피하조직 질환<br>흔하지 않음: 가려움, 피부 결절<br><br>근골격계 및 결합조직 질환<br>흔함: 근기능 장애(눈썹의 상승)<br>흔하지 않음: 근육의 경련(muscle twitching), 근육 경력 (Muscle spsm), 무거운 느낌(sensation of heaviness)<br><br>근골격계 및 결합조직 질환<br>흔함: 근육약화, 심한통증<br>흔하지않음: 근육통<br><br>일반적인 장애<br>흔하지 않음: 무력증<br>흠함: 작열감, 주사부위 통증<br><br><눈가 외측 주름 개선><br>이 약의 사용으로 보고된 유해반응은 아래와 같다.<br><br>안질환<br>흔함: 안검부종, 안구건조<br><br>일반적인 장애 및 주사부위 통증<br>흠함: 혈종<br><br>5. 일반적 주의<br>(생략)<br>3)보툴리눔 독소의 빈번한 사용은 또는 고용량의 사용은 이 약이 다른 적응증의 치료에 이용 하더라도 치료 실패를 초래할 수 있는 항체 생성의 위험을 증가시킬 수 있다. 최소 투여간격으로 최소 유효용량을 주입하면 항체 형성 가능성을 최소화할 수 있다.<br><br>(중략)<br><br>12.보관 및 취급상의 주의사항<br>고무 마개를 통해 바늘을 수직으로 삽입한 후 기포가 생기지 않도록 용매를 바이알 내로 부드럽게 주입한다. 재구성에는 20 27G 크기의 주사 바늘이 권장된다. 바이알에 용매를 주입할 때 진공상태가 유지되지 않는 바이알은 폐기해야 한다. 바이알에서 주사기를 빼내고 바이알을 조심스럽게 돌리고 위 아래로 뒤집어 이 약과 용매를 혼합한다. 이 때 격하게 흔들지는 않는다. 필요시 재구성에 사용한 바늘을 바이알에 그대로 두고서 새 멸균주사기로 필요한 용액의 양만큼 | |

| | | |
|---|---|---|
| | 빼내야 한다.<br>(생략)<br>사용한 용기(바이알, 주사기 등)도 역시 고압 멸균하여야 하며 잔량의 제제는 에탄올 70%, 이소프로판올 50%, SDS 0.1%(음이온계 계면활성제), 수산화나트륨용액 (0.5%, 1.0% 또는 0.1N NaOH) 또는 차아염소산나트륨(0.1% NaOCl)을 사용하여 불활성화 시킨다.<br><br>14.저장방법 및 사용기간<br>3) 주의사항: 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 사용자에게 재구성액 보관 시간 및 조건에 관한 책임이 있다. 또한 밸리데이션 된 무균환경에서 재구성을 하지 않는 한 2~8°C에서 24시간 이상 재구성액을 냉장보관하여서는 안된다. | |

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 자료 작성 제출

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 자료 작성 제출