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	20150190658
③ 제 품 명	나보타주200단위, (클로스트리디움보툴리눔 독소A형)	④ 구분	독소류 및 톡소이드류(632)
⑤ 원료약품분량 (주성분)			
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.		

배합목적	원료명	규격	분량	단위
주성분	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형	별규	200	유니트
안정(화)제	사람혈청알부민	생기	1.0	밀리그램
등장화제	염화나트륨	USP	1.8	밀리그램

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>2.0 ml</td><td>10.0 U</td></tr>
<tr><td>4.0 ml</td><td>5.0 U</td></tr>
<tr><td>8.0 ml</td><td>2.5 U</td></tr>
<tr><td>16.0 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> 붙임 1. 안전성·유효성 검토요약	

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약

- 나보타주200단위, (주)대웅제약

○ 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	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	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	○	○

미제출사유: 안전성 및 유효성제출자료 갈음 사유서

- 기 허가된 나보타주(100단위) 제출자료로 갈음. 두 품목은 동일한 원액을 사용하여 제조하고 최종 완제품의 「원료약품 및 그 분량」이 비율적으로 일치하는 품목임.

[심사자 종합의견 및 행정사항]

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 나보타주(100단위)(접수번호: 20150033218) 제출자료로 갈음
- 두 품목은 동일한 원액을 사용하여 제조하여 최종 완제품의 「원료약품 및 그 분량」이 비율적으로 일치하는 품목

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

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 나보타주(100단위) 제출자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 나보타주(100단위) 제출자료로 갈음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 나보타주(100단위) 제출자료로 갈음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- **사유서 제출**

- 기허가 된 동일한 제품인 나보타주(100단위) 제출자료로 갈음