안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013 년 10 월 17 일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국엘러간(주)	② 문서번호	20130084033
③ 제 품 명	보톡스주	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 632

⑤ 원료약품분량 (주성분)

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

⑥ 성 상: 유백색 내지 미황색을 띤 분말주사제

⑦ 신청효능·효과

1. 12세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련이나 제 7신경 장해를 포함한 근긴장 이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀경련의 치료
2. 2살 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 강직에 의한 첨족 기형(dynamic equinus foot deformity)의 치료
3. 경부근긴장이상(cervical dystonia)의 징후와 증상의 치료
4. 18세 이상 성인에 있어서, 국소치료에 저항성을 보이고 일상생활의 활동을 방해하는, 지속적인 중증도 원발성 겨드랑이 다한증의 치료
5. 근육강직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직
6. 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
7. 성인 만성 편두통환자에서의 두통 완화(하루에 4시간 이상 지속되는 두통이 한 달에 15일 이상 지속되는 경우)

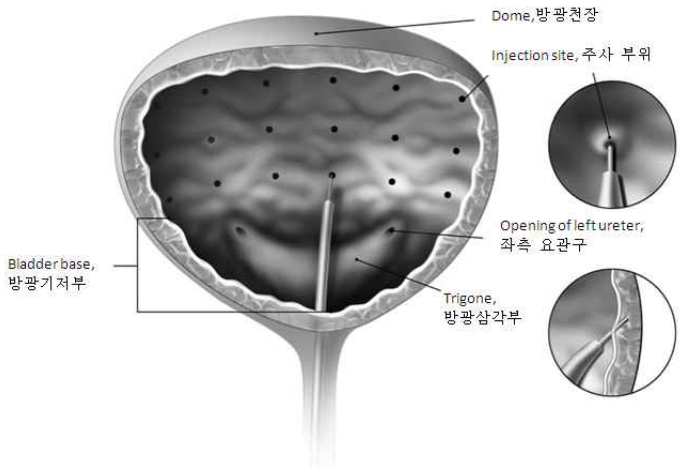
8. 방광기능장애

8.1 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 신경인성 배뇨근 과활동성(예. 척수 손상, 다발성 경화증)으로 인한 요실금의 치료

8.2. 18세 이상 성인에서 항콜린제 치료가 어렵거나 적절히 조절되지 않는, 절박성

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

	요실금, 절박뇨, 빈뇨의 증상이 있는 과민성 방광의 치료
⑧ 신청용법・용량	**9) 방광기능장애** 공통사항 치료시점에 급성요로감염이 있는 환자는 제외한다. 주사과정에 의해 발생가능한 요로감염을 예방하기 위해 예방적 항생제(아미노글리코사이드류 제외, 사용상주의사항의 3. 신중투여 항 참고)를 치료 1~3일전에 시작하여, 치료 후 1~3일까지 투여한다. 항혈소판제제를 투여받는 환자는 최소 치료 3일전에 복용을 중단한다. 항응고제 치료를 받는 환자는 출혈의 위험을 감소시키기 위해 적절한 주의를 기울여야 한다. 방광경 시행시 적절한 주의를 기울여야 한다. **9-1) 신경인성 배뇨근 과활동성** 진료관행에 따라 진정제를 투여하거나/투여하지 않은 상태로, 희석된 국소마취제를 방광내 주입하거나 전신 마취제를 주사전 사용할 수 있다. 국소마취제를 주입할 경우, 주사전 방광을 비우고 멸균 생리식염수로 세척한다. 추천용량은 치료당 보톡스 200단위이고, 이를 초과할 수 없다. 2개의 보톡스 100단위 바이알을 각각 6mL의 0.9% 무보존제 멸균 생리식염수로 희석하고 부드럽게 섞는다. 각 바이알에서 4mL씩을 꺼내어 두개의 10mL 주사기에 각각 채운다. 각 바이알에 남아있는 2mL를 세번째 10mL 주사기에 채운다. 각각의 10mL주사기에 0.9% 무보존제 멸균 생리식염수 6mL씩을 채우고 부드럽게 섞는다. 이 결과로 3개의 10mL 주사기에 각 10mL씩(각각 약 67단위)의 희석액을 함유하고, 총 200단위의 보톡스 희석액이 만들어진다. 주사기에 희석된 본제는 즉시 사용한다. 사용하지 않은 멸균생리식염수는 폐기한다. 희석된 보톡스(200U/30mL)를 연성 혹은 경성 방광경을 통해 방광삼각부를 피해 배뇨근에 주사한다. 주사를 위한 적절한 시야확보를 위해, 과도한 팽창에 주의하여 충분한 양의 멸균생리식염수로 방광을 채운다. 공기를 제거하기위하여, 주사를 시작하기 전 (주사바늘 길이에 따라) 1mL정도의 희석된 보톡스를 주사바늘에 채운다 바늘을 배뇨근에 약 2mm깊이로 주사하고, 각 1mL(약 6.7U)씩 1cm간격으로 30곳에 주사한다.(아래 그림 참고) 마지막 주사시에는 약 1mL의 멸균생리식염수를 주사하여 완전한 용량이 주사되도록 한다. 주사 후에는 방광내에 주입하였던 생리식염수를 빼낸다. 주사 후 최소 30분간 환자를 관찰하여야 한다. 이전 치료의 임상적 효과가 소실되었을 때(이중맹검, 위약대조 임상시험에서 보톡스 200U 주사 후 재투여 자격(기준대비 요실금 감소율 50%미만(임상시험 1) 또는 30% 미만(임상시험 2)로 정의)이 되는데 걸리는 시간의 중앙값은 295-337일[42-48주]였다.) 재투여를 고려할 수 있고, 이전 방광 주사 후, 최소 12주 이후에 재투여하여야 한다. 신경인성 배뇨근 과활동성과 과민성 방광의 배뇨근 주사 패턴



9-2) 과민성 방광

진료관행에 따라 주사에 앞서 진정제를 투여하거나/투여하지 않은 상태로, 희석된 국소마취제를 방광내 주입할 수 있다. 국소마취제를 주입한 경우, 주사전 방광을 비우고 멸균 생리식염수로 세척한다.

추천용량은 보톡스 100단위이고 이것이 최대 추천용량이다. 0.9% 무보존제 멸균 생리식염수로 100U/10mL 희석이 추천된다.(아래 희석표 참고) 사용하지 않은 멸균생리식염수는 폐기한다. 희석된 보톡스(100U/10mL)를 연성 혹은 경성 방광경을 통해 방광삼각부를 피해 배뇨근에 주사한다. 주사를 위한 적절한 시야확보를 위해, 과도한 팽창에 주의하여 충분한 양의 멸균 생리식염수로 방광을 채운다.

공기를 제거하기위하여, 주사를 시작하기 전 (주사바늘 길이에 따라) 1mL정도의 희석된 보톡스를 주사바늘에 채운다.

바늘을 배뇨근에 약 2mm깊이로 찔러넣고, 각 0.5mL씩 약 1cm간격으로 20곳에 (총 10mL) 주사한다.(위 주사 패턴 그림 참고) 마지막 주사시에는 약 1mL의 멸균 생리식염수를 주사하여 완전한 용량이 주사되도록 한다. 주사 후에는 환자가 배뇨가 가능한지 확인하여야 한다. 주사 후 최소 30분간 그리고 자발적으로 배뇨가 일어날 때까지 환자를 관찰하여야 한다.

이전 치료의 임상적 효과가 소실되었을 때(이중맹검, 위약대조 임상시험에서 보톡스 재투여 자격이 되는데 걸리는 시간의 중앙값은 169일[~24주]였다.) 재투여를 고려할 수 있고, 이전 방광 주사 후, 최소 12주 이후에 재투여하여야 한다.

.....

.....

11) 안전한 사용을 위한 안내

적응증별로 추천 용법용량에 따라 투여한다. 초회 투여시, 최소 추천용량을 사용하여야 한다. 성인환자에서 하나 이상의 적응증에 치료시에 최대 축적 용량은 일반적으로 3개월내에는 360U를 넘지 않아야 한다.

보톡스의 안전하고 효과적인 사용은 적절한 제품 보관과 정확한 용량의 선택 그리

	고 적절한 희석과 주사 기법에 달려있다. 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 안와의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화에 대해 이해하고 있어야 한다. 사시와 상지 경직 치료시 표준근전도 기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 하고, 이는 경부근긴장이상의 치료시에도 도움이 된다. 보톡스 주사 예정부위에 염증이 있거나 대상 근육에 과도한 약화 또는 위축이 있을 때 주의하여야 한다. <기타>. 일부 용어수정 등.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	냉동(-5℃ 이하) 또는 냉장(2~8℃) 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 36개월[용해 후 냉장(2~8℃)에서 24시간]
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	이러한 과민성 방광에 보톡스는 substance P, calcitonin gene-related peptide, adenosine triphosphate 등의 다양한 감각 신경전달물질을 차단하고 감각 수용체를 감소시켜 과조절을 막아줍니다. 보톡스의 배뇨근내 주사는 원심성 신경과 구심성 신경 통로의 차단하고 방광의 소변 저장능력을 향상시켜주고 이로 인해 환자의 증상이 개선되게 됩니다.
⑫ 국내외 사용현황	○ 국내 : 신청 적응증 허가받은 제제 없음 ○ 국외 (1) 신청 효능효과는 미국에서 2013.1.18 허가됨 (2) 미국(2013.1.18)외 25개국(호주, 영국, 독일, 러시아 등)에서 허가됨
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(1.새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량)
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

붙임 1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ **관련규정:** 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제23조제1항 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(1.새로운 효능효과, 2.새로운 용법용량)

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

	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성									약리			임상		외국현황	국내현황
												기타독성										
1. 새로운 효능·효과 2. 새로운 용법·용량				장기	가혹	가속	단회	반복	유전	생식	발암	국소	의존성	항원성	면역	효력	일반약리	ADME	임상	가교		
	자료범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	○	×	○	○
		○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	△	△	×	△	○	×	○	○
	제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

보톡스®주는 미국 엘러간사의 고유 상표로 1989년 미국 FDA에서 최초승인되어 전세계 70여개 국가에서 사용중인 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 제제입니다.

보톡스®주는 근신경 말단의 아세틸콜린 유리를 억제하여 신경전달을 차단해 근육수축을 억제하는 기전으로 여러 가지 원인으로 야기된 근육의 과도한 수축이나 근육경련, 과잉전율, 근육강직등을 효과적으로 치료하며, 그 작용기전에 근거하여 다양한 적응증에 응용이 되고 있습니다. 국내에서 사시 및 눈꺼풀경련, 소아뇌성마비 환자의 강직에 의한 첨족기형, 경부근긴장이상, 원발성 겨드랑이 다한증, 성인의 뇌졸중과 관련된 국소 경직, 미간주름, 만성 편두통, 신경인성 배뇨근 과활동성으로 인한 요실금등의 적응증에 허가되어 사용중이고, 최근 미국과 EU에서 과민성 방광에 대한 적응증을 추가로 허가받았습니다.

금번 허가 제출한 과민성 방광은 요통상적으로 빈뇨, 야간뇨등을 수반하는 요실금을 동반하거나/동반하지 않은 절박뇨 증상에 근거하여 진단합니다. 이러한 증상은 요를 저장하고 배뇨하는 조절기전의 장애에 인한 방광의 기능 장애에 기인 합니다. 이러한 과민성 방광에 보톡스는 substance P, calcitonin gene-related peptide, adenosine triphosphate 등의 다양한 감각 신경전달물질을 차단하고 감각 수용체를 감소시켜 과조절을 막아줍니다. 보톡스의 배뇨근내 주사는 원심성 신경과 구심성 신경통로의 차단하고 방광의 소변 저장능력을 향상시켜주고 이로 인해 환자의 증상이 개선되게 됩니다.

보톡스®주의 2,3상 임상을 통해 과민성 방광의 증상 개선에 대한 효과가 확인되었으며, 안전성 부분에서도 방광 국소에 한정되어, 환자의 삶의 질을 높여주었습니다.

이에 국내에서도 과민성 방광 적응증을 추가하고자 합니다.

1.2. 약리작용기전

- 일반적인 작용기전을 간단히 설명한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 신청 의약품의 특성을 간단히 기재

해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료 - 해당사항 없음

- 제출 자료 목록을 기재한다.

4. 독성에 관한 자료 - 해당사항 없음

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 제출자료의 요약 또는 개요와 검토 의견만 간략히 기재한다.
- 약리시험결과에 대한 종합적 검토 의견을 작성한다. 효력시험, 일반약리시험 또는 안전성약리시험,

ADME에 대한 순으로 기재한다.

5.1. 효력시험

- 효력시험은 가능하면 관련 효능별, 시험항목별로 구분하여 작성하되, 시험모델명, 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 제시하여 작성한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

① 쥐 하부 요로계의 자율신경계에 대한 보툴리눔 톡신 A의 효과

(Christopher P.Smith *et al.*, 169(5):1896-1900, 2003, *J. Urology*)

목적: 쥐의 방광 및 요도에서의 아세틸콜린(Ach)와 노르에피네프린 분비에 대한 보툴리눔 톡신 A 효과의 범위 및 기간을 방사화학적 방법을 이용하여 측정하였다.

Materials및 방법:식염수(sham 치료) 또는 보툴리눔 톡신 A를 각 동물군에게 방광(50ml) 및 요도(30ml)로 주사하였다. 주사 후 2번(5 또는 30일) ^{3}H-노르에피네프린 또는 ^{14}C-콜린 분비를 측정하였다.

결과:보툴리눔 톡신 A를 투여받은 동물군에서 투여 5일 후 Ach의 부분적 분비는 고빈도 (20 Hz)의 전기장 자극에서는 유의하게 억제가 되지만, 저빈도에서는 억제되지 않았다. 그러나, Ach 분비는 톡신 주사 후 30일째에 sham을 주사했을때의 수치로 돌아왔다. 방광에서의 노르에피네프린의 부분적 분비는Sham 주사군 또는 보툴리눔 톡신 A 투여군에서 어떤 유의한 차이도 관찰되지 않았다. 대조적으로, 요도에서의 노르에피네프린 분비는 보툴리눔 톡신 A주사 후 최소 30일까지 억제되었다. 이와 같은 방광에서의 전달물질 분비에 효과와 유사하게, 보툴리눔 톡신 A는 고빈도(20Hz)의 전기장 자극에서는 요도로부터 노르에피네프린이 분비되는 것을 억제 하지만, 저빈도(4Hz)에서는 억제하지 않았다.

결론: 이 자료는 하부 요로계에서 보툴리눔 톡신 A의 임상적 효과가 주사 부위와 신경 활성치에 따라 다양할 수 있음을 나타낸다.

CONCLUSIONS

Botulinum toxin A has significant inhibitory effects on bladder ACh and urethral norepinephrine release that support its use clinically to treat conditions of bladder/urethral overactivity. Future studies may more precisely define the differences in duration of the effects of botulinum toxin A on the rat bladder and urethra.

② 보툴리눔 톡신의 방광벽에 대한 주사는 아세틸콜린(ACH) 및 노르에피네프린(NE) 분비를 감소시킨다 ; 과민성 방광에 대한 potential 치료

(Michael E. Franks *et al.*, 163(4 Suppl): 42, 2000, *J. Urology*)

소개와 목적 : 시냅스 전 ACH 분비를 차단하는 보툴리눔 톡신을 척수손상 환자의 배뇨근 괄약근 부조를 치료하기 위해서 외요도 괄약근에 주사하였다. 우리는 방광 평활근을 포함하기 위해 보툴리눔 톡신의 잠재적인 사용을 확대하였다.

방법 : 다큰 암컷 S.D 쥐의 방광에 정제된 보툴리눔 톡신 A(보톡스) 50 unit를 주사하고, 5~7일 후 죽인 후 검사하였다. 대조군(n=5)과 보툴리눔 주사 쥐(n=8)에서 방광 strips(20~30mg)을 취한 후, 각각 ^{3}H-NE와 ^{14}C-Choline과 함께 배양하였다. Bladder strips을 1시간 동안 Krebs 액에 담가둔다. 촉진 전기 자극을 걸고(100V, 20Hz, 100 shocks, 0.25ms) 3분 오수 부분을 30분동안 모은다. ^{3}H-NE와 ^{14}C-Choline수치를 측정하고, 절대 활성은 Bq/g(Bcquerel/gram)으로 표시한다. 곡선하 면적의 적분값으로 ^{3}H-NE와 ^{14}C-Choline의 유도된 유리를 구한다.

결과: 촉진적 자극 후 보톡스 치료 방광에서 ^{3}H-NE의 유리는 위약대비 유의하게 감소하였다(보톡스 908±242Bq/g vs 위약 1987±610Bq/g, $p<0.05$). ^{14}C-Choline의 유리도 보톡스치료 방광에서 감소하였다. (225±87 vs 902±241Bq/g, $p<0.05$). ^{3}H-NE와 ^{14}C-Choline의 흡수는 보톡스 치료방광에서 위

약보다 유의하게 적었다.(35-50%, $p<0.05$ 와 $p<0.001$)

결론: 쥐의 방광벽에 보톡스 주사는 촉진자극 후 NE와 Ach를 유의하게 감소시켰다. 게다가, 보톡스는 방사선 표지된 NE와 Ach의 흡수를 유의하게 감소시킴으로써 시냅스전 신경말단을 손상시켰다. 이러한 특성에 근거하여 보톡스는 과민성 방광과 전립선 비대증의 새로운 치료법이 될 수 있다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료를 요약한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재함.

5.4. 검토의견

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능・효과 : OAB
- 신청 용법・용량 : OAB

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

1) 자료제출증명원(공증받은자료)
   - 제조국에 동 자료가 제출되었다는 자료제출증명원이 제출됨
   - US FDA approval letter
2) 임상시험자료집
   - pivotal study 2건 제출됨
   - 2상 임상시험보고서 1건 제출됨

Table 2.2-1 Clinical Studies

Study	Study Title
191622-095	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX® as Applicable in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence Up to 2 treatments
191622-520	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of Single Treatment of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex Followed by a Treatment with BOTOX® as Applicable in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence" Up to 2 treatments
191622-096	A Multicenter, Long-term Follow-up Study of the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Incontinence Multiple treatments
191622-077	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study of the Safety and Efficacy of a Single Treatment of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Idiopathic Overactive Bladder with Urinary Urge Incontinence Single treatment

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 각국 의약품집 수재현황을 기재한다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 등 비교품목과의 비교검토 결과(비교품목명)를 기술한다.

9. 기타

- 외국의 허가당시 제출자료증명서 등 제출자료를 기재한다.