안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014 년 1 월 29 일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국엘러간(주)	② 문서번호	20130187304
③ 제 품 명	보톡스주50단위	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	"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"의 변경 → 6. 18세 이상 성인에 있어서 다음 상부안면주름의 일시적 개선 : • 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름 • 눈둘레근(orbicularis oculi) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름) • 중등도 내지 중증의 눈가주름과 미간주름의 동시 치료
⑧ 신청용법·용량	<생략>. 변경대비표 참조
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	3건의 3상 임상시험(2건의 pivotal study, 1건의 연장임상)에 따른 적응증 추가

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

⑪ 약리작용기전	신경근육접합부위에서의 신경말단의 아세틸콜린분비 저해를 통한 근육이완 기능
⑫ 국내외 사용현황	○ 국내 : 신청 적응증 허가받은 제제 없음 ○ 국외 (1) 신청 효능효과는 미국에서 2013.9.11 허가됨 (2) 미국 외 29개국(독일, 러시아, 중남미 등)에서 허가됨(2013.11월 기준)
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	시정 적합

<참고사항>

1. 신청 효능효과에서,

“6.18세 이상 성인에 있어서 다음 상부안면주름의 일시적 개선”을 “6. 18세 이상 75세 이하 성인에 있어서 다음 상부안면주름의 일시적 개선” 으로 수정하시기 바랍니다. 끝.

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

– 보톡스주50단위, 한국엘러간(주)

○ **관련규정:** 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 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 >

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

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

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]

- 시정적합
  시정사항: “6.18세 이상 성인에 있어서 다음 상부안면주름의 일시적 개선”을 “6. 18세 이상 75세 이하 성인에 있어서 다음 상부안면주름의 일시적 개선” 으로 수정하시기 바랍니다.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

임상시험에 따른 허가 신청

1.2. 약리작용기전

- 일반적인 작용기전을 간단히 설명한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 - 해당사항 없음

- 신청 의약품의 특성을 간단히 기재

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 - 해당사항 없음

- 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.

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 : 눈가주름
- 신청 용법·용량 : 눈가주름

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

1) 자료제출증명원(공증받은자료)
   - 제조국에 동 자료가 제출되었다는 자료제출증명원이 제출됨
   - US FDA approval letter
2) 임상시험자료집
   - pivotal study 3건 제출됨
   - 2상 임상시험보고서 2건 제출됨

Table 2.2-1 Clinical Studies

Study	Study Title (number of treatments)
191622-512	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 Subjects with Crow's Feet (Single treatment)
191622-514	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study of the Efficacy and Safety of Treatment of Crow's Feet with One of Three Dosages of BOTOX® (Botulinum Toxin, Type A) Purified Neurotoxin Complex and the Effect on Severity of Forehead Lines and Glabellar Lines in Subjects with Crow's Feet, Forehead Lines and Glabellar Lines (Single treatment)
191622-098	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Single Treatment Cycle Study of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Lateral Canthal Rhytides Study (Single treatment)
191622-099	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines) (Two treatments)
191622-104	A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BOTOX® (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Subjects with Facial Rhytides (Crow's Feet Lines and Glabellar Lines) (Up to two additional treatments following Study 099 participation)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 각국 의약품집 수재현황을 기재한다.
미국 외 29개국(독일, 러시아, 중남미 등)에서 허가됨(2013.11월 기준)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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

- 국내제조품목인 메디톡신주와의 허가사항 비교표

9. 기타

• 외국의 허가당시 제출자료증명서 등 제출자료를 기재한다.

- US FDA approval letter (BLA 103000/5260, 2013.09.11): US PI 별첨
- Botox CFL US TOC letter
- PSUR(2012.1.1~2012.12.31)
- Botox CCDS(Company Core Data Sheet)