안전성·유효성 심사결과

(□최초, □■변경)

2013 년 9 월 6 일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	휴젤(주)	② 문서번호	20130225944 (100단위)
③ 제 품 명	보툴렉스주	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 632

⑤ 원료약품분량 (주성분)

배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위	제조원
주성분	클로스트리디움보툴리눔독소A형 (Clostridium botulinum CBFC 26)	별규	100	유니트	휴젤주식회사
안정(화)제	사람혈청알부민	생기	0.5	밀리그램	녹십자
등장화제	염화나트륨	EP	0.9	밀리그램	-

⑥ 성 상: 전과 동

⑦ 신청효능·효과: 전과 동

⑧ 신청용법·용량:

<변경사항>
쉬운 용어 사용
안와 → 눈주변, 본제 → 이 약, 안면 → 얼굴

1. 눈꺼풀경련

이 약을 희석하여(희석표 참조) 눈꺼풀경련에 적용 시 근전도 지시 없이 27~30게이지의 무균된 주사바늘을 사용한다. 상(上)검 내측과 대측의 검판전(前) 안륜근과 하(下)검 대측의 검판전(前) 안륜근에 초회 투여 권장량은 1.25~2.5U (각 부위에 0.05mL~0.1mL)이다. 일반적으로 주사의 초회 효과는 3일 이내에 나타나고 최고 효과는 1~2주 사이에 나타난다. 각 처치 효과는 대략 3개월간 지속되며, 이런 과정은 계속 반복될 수 있다. 초회 처치로 효과가 불충분(일반적 정의로 2개월 이상 효과가 지속되지 않는 것)하다고 판단되면 반복 처치기간 동안 투여량을 2배까지 증가시킬 수 있다. 그러나 각 부위당 5.0U 이상 주사함으로 얻어지는 이점은 거의 없는 것으로 보인다. 눈꺼풀경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 자주 주사할 경우에는 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다. 30일간 투여 시 축적량은 200U을 초과해서는 안된다.

2. 미간주름

0.9% 무방부제 멸균 식염수로 100U/2.5mL (4U/0.1mL)가 되도록 희석한다. 30게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(Corrugator Muscle)의 두 곳과 눈살근(Procerus Muscle)의

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

	한 곳 총 5개 부위에 0.1mL씩 주사하여 총 20U을 주사한다.  눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 안검 거근(Levator Palpebrae Superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 눈주변 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다. 이 약 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 눈주변 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 눈주변 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다. 눈썹주름근(Corrugator Muscle)과 눈둘레근(Orbicularis Oculi Muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간얼굴주름을 만든다. 눈살근(Procerus Muscle)과 눈썹내림근육(Depressor Supercilii Muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다. 미간주름에 대한 이 약의 치료효과는 약 3~4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다. <희석방법> 동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 방부제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨이 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 방부제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다. <이하 생략>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	변경사항 없음: 냉장(2~8℃) 보관, 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 오기 정정 및 쉬운 용어 사용 - 동결건조 조건 추가 - 원료의약품 규격 변경 등
⑪ 약리작용기전	
⑫ 국내외 사용현황	국내: 메디톡신주, 보툴렉스주 국외: 보톡스주, 디스포트주 등
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(6.제조방법 변경 등)

⑭ 검토결과	적합
<참고사항> 붙임 1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

- 보툴렉스주, 휴젤(주)

○ **관련규정:** 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 제23조제1항 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(6.제조방법 변경 등)

<제출자료의 범위; [별표 1] Ⅱ.자료제출의약품, 6. 제조방법 변경 >

	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							
6. 제조방법 변경	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

- 오기 정정, 제품명 추가, 동결건조조건 추가

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

- 제출 자료 목록을 기재한다.

완제의약품의 18개월 장기보존안정성시험 계획서 및 성적서 제출

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 - 해당사항 없음

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 각국 의약품집 수재현황을 기재한다.

7. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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

8. 기타

- 변경허가에 대한 근거 자료 목록 정리 및 의견

① 수출명추가

수출국 허가증

② 원료약품 변경

<관련 자료>

- 제조사 성적서 및 자사 성적서
- 염화나트륨 제조사 변경 계획서
- 염화나트륨 제조사 변경을 위한 시험결과보고서
- 시험생산계획서(염화나트륨 제조사 및 동결건조 조건 변경)
- 시험생산보고서 및 염화나트륨 제조사 변경 완료보고서

③ 제조방법 변경 : 오기 정정

:

<제출자료>

- 제조방법에 대한 변경 대비표
- 제조방법
- 3lot 원액 제조지시 및 기록서
- 3lot 최종원액 조제 제조지시 및 기록서
- 동결건조 Cake의 이탈 감소를 위한 동결건조 조건 변경 시험 계획서 및 보고서
- 시험생산계획서(염화나트륨 제조사 및 동결건조 조건 변경) 및 보고서
- 3lot 완제 안정성 시험 계획서 및 보고서
- 사업자등록증 사본
- 건축물대장 사본

④ 용법용량 변경

4.1 용법용량 용어 정리 표

용법·용량 변경 용어 정리표

변경 전	변경 후
안와	눈주변
본제	이 약
안면	얼굴

4.2 용법용량(변경신청)(별첨)

⑤ 기준 및 시험방법 변경

5.1 기시법에 대한 변경 대비표

5.2 기준 및 시험방법(변경신청)(별첨)

5.3 클로스트리디움보툴리눔독소A형(ClostridiumbotulinumCBFC26)(별규)(변경신청)(별첨)

5.4 기준 및 시험방법 심사 결과 통보

- 2013.04.25 기준 및 시험방법 결과통지서
- 위 변경 신청사항에 대한 근거

⑥ 사용상주의사항 변경

6.1 사용상 주의사항 용어 정리 표

변경 전	변경 후
안와	눈주변
본제	이 약
안면	얼굴
근긴장이상	근육긴장이상
천공	뚫림
피하	피부 밑
경직	굳음
홍반	붉은 반점
근무력증	근육무력증
유루	젖흐름증
현기증	어지러움
사경	기운목
오심	구역
보행	걸음
발한	땀이 남
활액	윤활
소양증	가려움증
하수	처짐
복통	배아픔
이명	귀울림
연하곤란	삼킴곤란
경축	경련과 수축이 일어나 수축 상태가 지속되는 현상
안검하수	눈꺼풀처짐
기왕력	병력
최기형성	기형유발성
단회투여	1회 투여
단회	1회
경구 투여한 경우	복용한 경우