의약품 품목 변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024년 08월 05일</td><td>접수번호</td><td>20240151782</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국비엠아이</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">하이톡스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">클로스트리디움보툴리눔독소 A형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형: 용액용분말주사제
함량: 1 바이알 중
· 클로스트리디움보툴리눔독소 A형 50유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="4">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.10.23.(수출용)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">만 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">생략</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">수출용</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가
일자</td><td colspan="3">2025.05.13.(내수용 전환)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">내수용 전환, 위해성관리계획 부관</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
생물제제과
백신검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)신진영 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(기시)윤희성 심사원, 김연희 연구관, 김재옥 과장
(시험법)정정민 심사원, 이석배 연구관, 손경희 과장
(RMP)김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 용법·용량

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 50U/1.25 mL (4U/0.1 mL)가 되도록 희석한다.
30 게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(Corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(Procerus muscle) 의 한 곳 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20U을 주사한다.
(아래 그림 참고)



A. 눈썹주름근의 중앙(Middle of corrugator supercilii muscle)
B. 안쪽 눈썹주름근(Medial corrugator supercilii muscle)
C. 눈살근(Procerus muscle)
눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근(Levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 눈주변 상연으로 부터 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 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.
미간주름에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 단회투여 후 16주 동안 평가되었다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로, 사용상의 주의사항을 충분

히 이해하고, 용법·용량을 엄격히 따라야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 눈주변의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다.
권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.
1) 독소 효과의 원거리 확산
보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 겹보임, 흐린 시야와 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다.
2) 과민반응
다른 보툴리눔 독소제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부기, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제로써 리도카인을 사용한 경우로 원인물질이 신뢰성 있게 규명되지는 않았다. 이 약 투여 후 이러한 반응이 일어날 경우 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.
3) 말초운동신경병질환(예, 근위축성측색경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔 독소제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 다른 보툴리눔 독소제제의 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔 독소를 투여 시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.
4) 다른 보툴리눔 독소제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.
5) 상호대체 불가능
보툴리눔 독소제제마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(Unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자
2) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자 (중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등)
3) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
4) 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 근이완제 (염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강될 우려가 있다.
2) 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제 (황산겐타마이신, 황산 네오마이신 등), 폴리펩티드계 항생제 (황산폴리믹신B 등), 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신 (Lincosamides)계 항생제, 근이완제 (바클로펜 등), 항콜린제 (브롬화부틸스코폴라민, 염산트리헥시페니딜 등), 벤조디아제핀계 및 이와 유사한 약제 (디아제팜, 에티졸람 등), 벤자미드계 약제 (염산티아프리드, 설피리드 등) 등의 근이완작용을 가진 약물을 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강될 우려가 있다.

4. 이상사례
1) 일반사항
다른 보툴리눔 독소제제로 치료 후 때때로 삼킴곤란, 폐렴 그리고/또는 심각한 무기력 또는 아나필락시스와 관련이 있는 사망이 드물게 보고되었다.

또한 때로는 치명적인 결과에 이르기도 하는 부정맥이나 심근경색을 포함한 심혈관계 이상사례가 드물게 보고되었다. 이러한 이상사례와 보툴리눔 독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.
다른 보툴리눔 독소제제에서 다음과 같이 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 연관성은 불명 (Unknown) 이었다 : 피부발진 (여러모양의 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응
일반적으로 주사 후 일주일 이내에 약물이상반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 부기, 주사부 열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔 독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.
2) 미간 주름
이 약은 만 19세 이상 65세 이하의 중등증 이상의 미간주름을 가진 276명을 대상으로 다기관에서 이중 눈가림, 무작위배정, 활성대조로 안전성이 평가되었다. (이 약 시험군: 139명, 대조군: 137명).
인과관계에 상관없이 발현된 이상사례는 시험군에서 21.58%(30/139명, 37건), 대조군에서 19.71%(27/137명, 34건) 발현하였다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 8.63%(12/139명, 12건), 대조군에서 5.84%(8/137명, 8건) 발현되었다.
대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며, 중증은 시험군에서 1건 보고되었으나, 약물이상반응은 아니였다.
중대한 이상사례(SAE)는 시험군에서 0.72%(1/139명, 1건)였으나 중대한 약물이상반응은 아니었다. 대조군에서 발현된 중대한 이상사례는 없었다.
이 약의 이상사례 및 약물이상반응의 신체기관별 발현빈도는 다음 표와 같으며, 발현빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 흔하게 (1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만)
<표> 미간주름 개선 제3상 임상시험에서 이 약 투여군(139명)에서 보고된 이상사례 및 약물이상반응

발현빈도	기관계 대분류	이상사례 (30/139명, 37건)	약물이상반응 (12/139명, 12건)
흔하게 (1% 이상 10% 미만)	손상, 중독 및 시술 합병증	메피스토 징후 [2.88%(4/139명, 4건)]	메피스토 징후 [2.88%(4/139명, 4건)]
	각종 신경계 장애	두통 [4.32%(6/139명, 6건)]	두통 [2.88%(4/139명, 4건)]
	전신 장애 및 투여 부위 병태	예방접종 부위 통증 [5.76%(8/139명, 9건)], 발열 [1.44%(2/139명, 2건)]	-
	근골격 및 결합 조직 장애	근육통 [2.16%(3/139명, 3건)]	-
흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만)	손상, 중독 및 시술 합병증	피부 열상 [0.72%(1/139명, 1건)]	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 지각 이상 [0.72%(1/139명, 1건)], 주사 부위 통증 [0.72%(1/139명, 1건)], 주사 부위 소양증 [0.72%(1/139명, 1건)]	주사 부위 지각 이상 [0.72%(1/139명, 1건)], 주사 부위 통증 [0.72%(1/139명, 1건)], 주사 부위 소양증 [0.72%(1/139명, 1건)]
	각종 눈 장애	눈 건조 [0.72%(1/139명, 1건)]	눈 건조 [0.72%(1/139명, 1건)]
	각종 신경계 장애	실신	-

		[0.72%(1/139명, 1건)]	
	임상검사	혈액 크레아티닌 증가 [0.72%(1/139명, 1건)], 혈액 요소 증가 [0.72%(1/139명, 1건)]	-
	근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증 [0.72%(1/139명, 1건)]	-
	피부 및 피하 조직 장애	두드러기 [0.72%(1/139명, 1건)]	-
	대사 및 영양장애	고지혈증 [0.72%(1/139명, 1건)]	-
	생식계 및 유방 장애	자궁 경부 이형성 [0.72%(1/139명, 1건)]	-
	각종 혈관 장애	고혈압 [0.72%(1/139명, 1건)]	-

† MedDRA(v24.0)

5. 일반적 주의

1) 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람 알부민을 함유하고 있다. 사람 혈액 또는 혈장에서 제조된 의약품을 투여할 때 전염성 물질의 전이로 인한 감염질환은 완전히 배제할 수 없다. 이 사항은 역시 지금까지 알려지지 않은 병원물질에 해당될 수 있다. 이러한 감염물질의 전염의 위험을 감소시키기 위해 제조공정중에서 적절한 측정법을 사용하여 기증자나 기증부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어 있다.

2) 치료하는 질병 자체에 기인하여 기계조작이나 운전 능력에 대한 이 약의 효과는 예견할 수 없다.

3) 미간 주름

주사 부위에 감염 또는 피부질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 영구 연부조직 증강술(Permanent soft tissue augmentation), 안면거상술(Face lifting), 보형물(Implant), 지방 이식 등의 치료의 병력이 있는 경우, 안면신경마비 또는 안검하수 기왕력이 있는 경우, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 경우 등에는, 이러한 환자들이 제3상 임상시험에서 제외되었으므로, 주의를 요한다.

이 약의 주사 간격은 3개월보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효용량을 사용하여야 한다.

6. 약물상호작용

1) 일반적으로 보툴리눔 독소제제에서 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신경전달을 방해하는 약물 (투보쿠라린계 근이완제)과 병용시 보툴리눔 독소제제의 약효가 증가될 수 있다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(Spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다.

이 약 투여환자에 폴리믹신(Polymyxin), 테트라사이클린(Tetracycline), 린코마이신(Lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

2) 다른 보툴리눔 신경독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

3) 보툴리눔 독소제제 투여 후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여
이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 없다.
이 약에 대한 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 수행한 배·태자 발생독성시험에서 랫드는 1, 3, 9 U/kg/일의 용량으로 13일(임신 6~18일)동안 매일 근육투여시 3 U/kg/일 투여군 모체에서 임신기간 사료섭취량의 유의한 감소, 체중감소 또는 체중증가억제, 증체량 및 보정체중의 감소가 관찰되었고, 9 U/kg/일 투여군 태자에서 태자체중감소, 왜소태자의 발생률 증가, 골격 기형 발생률의 증가와 뒷발 1 및 2 지골의 골화점 수의 유의한 감소, 태자의 내부장기검사 결과 기형소견이 관찰되었다. 토끼는 0.1, 0.2, 0.4 U/kg/일의 용량으로 13일(임신 6~18일)동안 매일 근육투여시 0.4 U/kg/일 투여군 모체에서 근긴장 저하, 임신기간 증체량의 유의한 감소가 관찰되었다.
이 약물 투여 후 임신 시, 환자에게 랫드와 토끼에서 관찰된 독성을 알려야 한다.
임신 또는 수유 중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 미간주름의 개선에 대해서 만 18세 이하의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약은 미간주름 개선 임상에서 만 66세 이상의 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성
동물 및 임상에서 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

11. 적용상의 주의
이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 이 약에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로, 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여되어야 한다. 용해된 이 약은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특이할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명의 환자에게만 사용하도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
개봉되지 않은 이 약은 냉장보관 (2~8℃)해야 한다. 용해시킨 이 약은 24시간 동안 냉장보관 (2~8℃)할 수 있다.
유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 또는 제품과 직접 접촉한 용품은 의료폐기물로 폐기되어야 한다. 독소의 불활성화가 필요한 경우(예. 유출) 의료폐기물로 폐기 전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

13. 환자를 위한 정보
이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기울인

다. 치료 후 삼키거나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상사례는 투여 후 몇 시간 내에 또는 수 주 후에 나타날 수 있다.
이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육 내에 주입되었을 때, 이 약은 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 탈신경되었을 때 근육은 쇠약해지고 접합부 외에 아세틸콜린 수용체를 발달시킬 수 있다. 신경이 새로 생기고 신경 자극이 근육에 다시 흐를 수 있어 '탈력감'이 가역적이라는 것을 증명하여 주고 있다.
보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보툴리눔 독소제제의 효과를 감소시킬 수 있다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다.
2) 임상시험 정보
(3상 임상시험) 만 19세 이상 만 65세 미만의 중등증 이상의 미간 주름이 확인된 성인 환자를 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중눈가림, 무작위배정으로 단회투여 후 16주간 유효성이 평가되었다. 그 결과 투여 4주 후의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간 주름 개선율은 시험군 투여부위에서 78.83%(108/137명), 대조군 투여부위에서 83.09%(113/136명)으로 나타났다. 두 투여군 간의 미간 주름 개선율의 차이(시험군-대조군)는 -4.26%였고, 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한치는 -13.56%로, 신뢰구간의 하한치가 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 이 약의 효과는 대조군과 비교하였을 때 비열등하였다.
3) 비임상 정보
암수 랫드의 반복 근육투여 시에 대한 독성을 평가하고자 0, 1.5, 3, 6 U/kg/일 총 4개의 용량으로 4주간(주 1회) 총 5회 근육투여 독성시험을 수행하였고, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 수컷은 1.5 U/kg/일 및 암컷은 3 U/kg/일로 평가되었다.
암수 원숭이(Cynomolgus monkey)의 반복 근육투여 시에 대한 독성을 평가하고자 0, 2, 4, 16 U/kg 총 4개의 용량으로 4주간(주 1회) 총 5회 근육투여 독성시험을 수행하였고, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 암수 모두 4 U/kg으로 평가되었다.

○ 제조원

구분	제조원	소재지
자사제조	(주)한국비엠아이	제주특별자치도 제주시 첨단로7길 11

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성, 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'24.08.05.	'24.08.05.	-	'24.08.08.	'24.08.05.
보완요청 일자	(1차) '24.12.12.	(1차) '24.12.10	-	(1차) '24.09.11.	-
보완접수 일자	(1차) '25.04.24.	(1차) '25.04.25.	-	(1차) '25.04.29.	-
최종처리 일자	'25.05.13.	'25.05.12.	-	'25.05.07.	24.12.11.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표 1] 제1부. Ⅱ. 자료제출의약품. 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 구분 \ 자료번호[주1)]	1	2	3	4						5				6		7	8	9
				가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																	
제출여부	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	○
면제사유	1) 제4호다목, 제4호라목, 제5호다목: '생물의약품 비임상시험 가이드라인(2018)', '보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항(2023)'에 따라 면제 2) 제5호라목: 단독투여로 약물과의 상호작용은 해당사항 없음 3) 제6호나목: 국내 임상시험으로 해당없음																	

주1) 자료번호 1부터 8까지는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타 독성
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 약리시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료
9. 위해성관리계획에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 신청품목인 하이톡스주50단위는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium Botulinum) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있으며, 기허가된 하이톡스주100단위와 제형, 제조원, 주성분 및 첨가제의 종류와 조성비, 제조방법, 효능효과(미간주름 개선), 용법용량(1개 부위당 4U/0.1ml, 총 5개 부위 투여, 20U/0.5ml)이 동일함
- 신청 품목에 대한 비임상시험 및 임상시험성적에 관한 자료는 최초 허가 신청 시 제출된 자료(하이톡스주100단위)로 갈음되었음. 비임상시험에 관한 자료로서 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험, 배태자 독성시험, 국소내성시험을 수행하였음. 랫드 및 원숭이를 대상으로 단회 또는 반복투여(주 1회, 총 5회) 독성시험을 실시하였으며 투여 부위에서의 근섬유 위축, 마비성 보행, 체중 감소 등이 관찰되었고, 랫드와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 독성시험에서 랫드는 3 U/kg/일 투여군 모체에서 임신기간 사료섭취량의 유의한 감소, 체중감소 또는 체중증가억제 등 관찰되었고, 9 U/kg/일 투여군 태자에서 태자체중감소, 왜소태자의 발생률 증가, 골격기형 발생률의 증가, 태자의 내부장기검사 결과에서 기형소견 등이 관찰되었음. 토끼는 0.4 U/kg/일 투여군 모체에서 근긴장 저하, 임신기간 증체량의 유의한 감소가 관찰되었음. 또한 효력시험으로 마우스에 시험물질과 비교물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도, 근 중량 및 부피 등을 비교한 결과에서 비교물질과 유사한 경향을 보였고, 안전성 약리시험으로 실시한 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험의 수행 결과에서는 시험물질과 관련된 영향이 관찰되지 않았음. 임상시험성적에 관한 자료로서는 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 시험약과 대조약(보톡스주)의 안전성 및 미간주름 개선효과를 비교 평가한 제1/2상 및 제3상 임상시험을 수행하였고 미간주름에 대해 대조약과 유사한 안전성 및 개선 효과를 나타내었음.
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청품목의 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항은 인정 가능함.
- 품질과 안정성 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과, 타당함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 하이톡스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 신청 효능효과 : 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
- 약리작용 기전 : 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 가역적으로 차단하여 근육이 수축되지 못하도록 일시적인 마비를 유도함

1.2. 기원 및 개발경위

- 보툴리눔 독소 A형은 1979년 미국 FDA에서 보툴리눔 독소 A형을 사시 치료에 제한적으로 허가하여 인체에 최초로 적용하였으며, 이후 애브비(AbbVie)사의 보톡스(Botox)®주가 1989년 미국 FDA로부터 12세 이상 환자의 안검경련(blepharospasm), 사시(strabismus) 및 반측안면경련(hemifacialspasm)에 대한 치료제로 승인되었음. 2002년 이후에는 경부근긴장이상증, 미간(안면)주름의 치료 및 다한증 치료에 대하여 승인되면서 미용 및 치료 등 다양한 분야에 적용되며 의약품으로 사용되고 있음.
- 하이톡스주50단위는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium Botulinum) 균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형을 주성분(900kDa)으로 하고 있음.
- 독성시험은 단회 및 반복투여 독성시험 및 배태자 발생시험을 수행하였고 안전성약리시험 및 효력시험을 실시하였음. 임상시험은 미간주름의 개선 효과 및 안전성을 보톡스주와 비교하기 위한 제1/2상 및 제 3상 임상시험을 수행하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만 19세 이상 65세 이하의 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 미간주름 총 5개 부위(각 눈썹주름근(Corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(Procerus muscle)의 한 곳)에 4U/0.1 mL씩 주사하여 총 20U을 단회 근육투여(IM)하여 미간주름의 일시적 개선을 유도함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 보툴리눔 독소가 주사부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있는 독소효과의 원거리 확산, 보툴리눔 독소에 대한 심각하거나 즉각적인 과민반응에 의한 아나필락시스 등이 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 제1/2상(2019.08.09.), 제3상(2020.12.21.) 임상시험에 대해 승인받은 바 있음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 □ pH ■ 단백질 ■ 엔도톡신 □ 무균 ■ 확인 ■ 순도 ■ 기타(특이역가, 미생물한도, 흡광도비, 독소확인)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 염화나트륨, 사람혈청알부민

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 무균 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 □ 순도 □ 미생물한도 ■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 기타(함습도, 용해도)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70 ± 10°C	바이알/PP	적합
가속시험	5 ± 3°C		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3°C	바이알/유리	적합
가속시험	25 ± 2°C / 60 ± 5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	랫드(SD)	근육	단회	6, 30, 150	Yes
	원숭이	근육	단회	8, 16, 32	Yes
반복투여 독성시험	랫드(SD)	근육	주 1회 (총 5회)	1.5, 3, 6	Yes
	원숭이(Cynomolgus Monkey)	근육	주 1회 (총 5회)	2, 4, 16	Yes
생식· 발생 독성시험 (배태자)	랫드(SD)	근육	일 1회 (13회)	1, 3, 9	Yes
	토끼(NZW)	근육	일 1회 (13회)	0.1, 0.2, 0.4	Yes
기타 (국소내성시험)	반복투여독성시험의 일부로서 투여부위에 대한 영향을 평가함				

랫드 및 원숭이에서 시험물질을 단회 투여 후 나타나는 독성을 평가하고 개략의 치사량을 구하기 위하여 단회투여 독성시험을 실시하였음. 랫드의 경우, 시험물질 6, 30, 150 U/kg을 근육으로 단회 투여 후 2주 동안 일반증상 관찰 및 체중측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였음. 시험물질 6, 30 U/kg에서 사망동물은 관찰되지 않았고 시험물질 150 U/kg에서 수컷 전례 및 암컷 1례가 투여 후 5일에 사망하였으며 암컷 4례는 빈사하였음. 원숭이에서는 시험물질 8, 16, 32 U/kg을 근육으로 단회 투여 후 2주 동안 신체검사, 일반증상, 임상적 관찰, 체중측정, 사료 섭취, 임상적 병리 분석 등을 실시하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였음. 시험물질 8, 16 U/kg에서 사망동물은 관찰되지 않았고 시험물질 32 U/kg에서 암수 전례가 투여 후 6일에 사망하였음.

랫드 및 원숭이에서 시험물질을 4주간 총 5회(1회/주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 5주간 회복성 여부를 조사하기 위해 반복투여 독성시험을 실시하였음. 랫드의 경우 일반증상, 체중, 사료 및 물 섭취량, 안과학적 검사, 임상병리(요검사,혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사), 조직병리(부검, 장기중량, 조직병리학적 검사 등)에 대한 검사를 실시하였음. 그 결과, 6U/kg/일 시험물질 투여군에서 투여기간 및 회복기간 중 암수 모두 투여측 발가락을 펴지 못함, 근위축, 보행이상(26일 시점)이 관찰되었고 3U/kg/일 시험물질 투여군에서는 투여기간 중 근위축(22일 시점)이 관찰되었음. 수컷은 3, 6 U/kg/일 투여군에서, 암컷은 6U/kg/일 투여군에서 부형제 대조군 대비 평균 체중(10% 이내) 및 증체량(10% 이상)이 유의하게 감소하였으며 3, 6 U/kg/일 시험물질 투여군의 암수 모두에서 투여부위의 왜소가 관찰되었음. 암수 시험물질 투여군의 투여부위에서 근섬유 위축 및 경미한 혼합세포 염증이 관찰되었음. 원숭이에서는 일반증상, 임상 관찰 및 체중, 검안경 및 신전도 검사, 임상 및 해부학적 병리에 대한 검사를 실시하였음. 그 결과, 16U/kg/일 시험물질 투여군에서 시험물질과 관련된 체중 감소, 3마리(수2, 암1)에서 쇠약, 운동실조, 활동 감소, 사지 기능 손상 및 호흡곤란(애씀 및/또는 입 열기 호흡)에 대한 임상 및 수의학적 관찰로 인해 안락사되었음. 2, 4 U/kg/일 시험물질 투여군에서는 임상 또는 수의학적 관찰, 체중 측면에서 시험물질과 관련된 영향은 관찰되지 않았음. 4 U/kg/일 이상 투여군 수컷과 모든 투여용량의 암컷에서 투여부위의 근섬유 위축이 관찰되었음.

랫드 및 토끼에서 시험물질 투여 후 임신모체 및 배·태자의 발생에 미치는 영향을 관찰하고, 그 안전성을 평가하기 위하여 배태자 발생시험을 실시하였음. 랫드의 경우, 시험물질 1, 3, 9 U/kg/일, 대조군 멸균생리식염수을 임신한 랫드에 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기인 임신 6일부터 18일까지(총 13회) 매일 근육투여 시, 3 U/kg/일 시험물질 투여군 모체에서 임신기간 사료섭취량의 유의한 감소, 체중감소 또는 체중증가억제, 증체량 및 보정체중의 감소가 관찰되었고, 9 U/kg/일 시험물질 투여군 태자에서 태자체중감소, 왜소태자의 발생률 증가, 골격 기형 발생률의 증가와 뒷발 1 및 2 지골의 골화점 수의 유의한 감소, 태자의 내부장기검사 결과 기형소견이 관찰되었음. 토끼에서는 시험물질 0.1, 0.2, 0.4 U/kg/일, 대조군 멸균생리식염수를 착상부터 경구개가 폐쇄되는 시기인 임신 6일부터 18

일까지(총 13회) 매일 근육투여 시, 0.4 U/kg/일 시험물질 투여군 모체에서 근긴장 저하, 임신기간 증체량의 유의한 감소가 관찰되었음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 원숭이를 대상으로 단회 또는 반복투여(주 1회, 총 5회) 독성시험을 실시하였음. 단회투여 독성시험에서는 랫드와 원숭이 각각 150 U/kg, 32 U/kg에서 사망이 관찰되었으며, 반복투여 독성시험에서는 랫드의 경우 3 또는 6 U/kg/일 시험물질 투여 부위에서의 근섬유 위축, 보행 이상, 체중 감소 등이 관찰되었으며 원숭이는 16U/kg/일 시험물질 투여군에서 임상 또는 수의학적 관찰로 활동 감소, 운동 실조, 식욕 부진, 호흡 곤란, 체중 감소 등이 관찰되었음. 또한 랫드와 토끼를 대상으로 수행된 배태자 발생시험에서 랫드의 경우 3U/kg/일 시험물질 투여군 모체에서 임신기간 사료섭취량의 유의한 감소, 체중감소 또는 체중증가 억제, 증체량 및 보정체중의 감소가 있었으며 9 U/kg/일 시험물질 투여군 태자에서 태자체중감소, 왜소태자의 발생률 증가, 골격 기형 발생률의 증가와 일부 골화점 수의 유의한 감소, 태자의 내부장기검사 결과 기형소견이 관찰되었음. 토끼에서는 시험물질 0.4 U/kg/일 시험물질 투여군 모체에서 근긴장 저하, 임신기간 증체량의 유의한 감소가 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로 마우스에 시험물질과 비교물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도, 근 중량 및 부피, 근섬유의 크기 등을 비교하였고, 그 결과 비교물질과 유사한 반응을 보였음. 또한 안전성 약리시험으로 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 시험을 수행하였으며 이상징후는 관찰되지 않았음.

5.2. 효력시험

구분	종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP
1차 효력시험(단기)	마우스 (SKH-1 hairless mice)	근육 투여	4, 12, 40U/kg	No

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

구분		종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP
안전성 약리시험	중추 신경계	마우스(Hsd:ICR)	근육 투여	0, 1.5, 3, 6	Yes
	호흡기계	랫드(SD)	근육 투여	0, 1.5, 3, 6	Yes
	심혈관계	원숭이(Cynomolgus Monkey) * 반복투여 독성시험의 일부로 실시됨	근육 투여	0, 2, 4, 16	Yes
		CHO hERG cell	-	-	Yes

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 전신적 노출 가능성이 낮은 사용 용량으로 국소부위에 투여하므로 시험을 진행하지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 마우스에 시험물질과 비교물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도, 근 중량 및 부피, 근섬유의 크기 등을 비교한 결과에서 비교물질과 유사한 경향을 보였고 안전성약리시험에서 이상징후가 관찰되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1/2상 1건, 3상 1건
- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선효과 비교평가를 위한 1/2상 임상시험
- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 제3상 임상시험

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[BMI2006_P1/2] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선효과 비교평가를 위한 1/2상 임상시험								
1/2상	BMI2006_P1/2	[1상] BMI2006의 안전성 [2상] BMI2006의 미간주름 개선율 및 안전성	[1상] 단일군 공개 단일기관 [2상] 무작위배정 이중눈가림 활성대조군 단일기관	[1상] 만19~65세 성인 10명 [2상] 만19~65세 성인 50명	0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회	[1상] · 안전성 평가(이상사례, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사) · 탬색적 평가변수(자살 위험성 평가) [2상] · 유효성 평가(투여 후 4, 8, 12주 시점 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때 및 평상시 미간	[1상] 시험약에 의한 안전성 평가에서 특이사항은 없었음 [2상] 대조약 보톡스주와 유사한 안전성 및 유효성을 보였음

단계	임상시험(번호/저널명)	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							주름 개선율, 시험대상자 만족도) · 안전성 평가(이상사례, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검사)	
[BMI2006-SIT-02] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 제3상 임상시험								
3상	BMI2006-SIT-02	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가	무작위배정 이중눈가림 평행설계 활성대조 다기관	만19~65세 성인 276명	0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회	[일차] · 대조약과 비교 시 베이스라인 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상쓸 때의 미간주름 개선율(%)에 대한 비열등성 평가 [이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자(사진)에 따른 인상쓸 때 및 평상 시 미간주름 개선율, 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도 · 안전성(이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사)	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 평가 시점별 결과에서도 대조약과 유사하였음. 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 3상 임상시험을 수행하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 4주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율이고, 이차 유효성 평가변수는 ① 임상시험용의약품 투여 8주, 12주, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율, ② 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험자 현장 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율, ③ 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율, ④ 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율, ⑤ 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, ⑥ 임상시험용의약품 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험대상자 만족도에 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 임상실험실 검사

(혈액학적/혈액화학적/소변 검사), 활력징후, 신체검사 등을 평가하였음.

단계	임상시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[BMI2006-SIT-02] 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가를 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행설계, 활성대조, 제3상 임상시험								
3상	BMI2006-SIT-02	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 BMI2006주 100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교 평가	무작위배정 이중눈가림 평행설계 활성대조 다기관	만19~65세 성인 276명	0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회	[일차] · 대조약과 비교 시 베이스라인 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상쓸 때의 미간주름 개선율(%)에 대한 비열등성 평가 [이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자(사진)에 따른 인상쓸 때 및 평상 시 미간주름 개선율, 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도 · 안전성(이상사례, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사)	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 평가 시점별 결과에서도 대조약과 유사하였음. 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1/2상 및 제3상 임상시험에서 유효성 평가 결과, 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음. 핵심임상시험(3상)의 경우 대조약 및 시험물질을 미간주름에 대해 단회투여 후 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율을 일차 유효성 평가변수로 설정하여 평가한 결과, 미간주름 개선율 차이(시험군-대조군)는 -4.26%였고, 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한치는 -13.56%로, 신뢰구간의 하한치가 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 시험군은 대조군 대비 비열등함을 입증하였음. 또한 단회 투여 후 4, 8, 12, 16주까지 유효성이 평가되었고 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1/2상 및 제3상 임상시험에서 안전성을 평가하였으며 대조약과 유사한 경향을 보였음. 핵심임상시험(3상)의 경우 모든 이상사례 발현율은 시험군에서 21.58%(30/139명, 37건), 대조군에서 19.71%(27/137명, 34건)으로 투여군 간 이상사례 발현율은 유사하였음. 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 8.63%(12/139명, 12건), 대조군에서 5.84%(8/137명, 8건)으로 약물이상반응 발현율도 투여군 간에 유사한 경향

을 보였음. 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며, 중증은 시험군에서 1건 보고되었으나, 약물이상반응은 아니였음. 또한 중대한 이상사례(SAE)는 시험군에서 0.72%(1/139명, 1건)였으나 중대한 약물이상반응은 아니었음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 핵심임상시험(제3상 임상시험)에서 사용한 하이톡스주100단위(BMI2006주100단위)와 동일한 효능·효과(미간주름 개선) 및 용법용량(1개 부위 당 4U/0.1ml으로 총 5개 부위 투여, 총 20U/0.5ml)으로 사용하므로 동일한 용량(농도)으로 희석 후 투여함. 또한, 제형, 제조원, 주성분 및 첨가제의 종류와 조성비, 제조방법이 동일하므로 최초 허가 신청 시 제출된 임상시험자료(하이톡스주100단위)로 갈음되었음. 핵심임상시험(제 3상 임상시험)에서 국내 허가된 대조약(보톡스주)과 미간주름 개선 효과를 비교하였을 때 사전에 정의된 비열등성 기준을 만족하였고, 안전성 측면에서도 대조약과 비교하였을 때 유사한 경향을 나타냄에 따라 제출된 임상시험자료를 근거하여 신청한 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 인정 가능함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품과 성상, 함량, 효능효과(미간주름 개선), 용법용량(미간주름 개선), 사용상의 주의사항 등에 대한 비교표 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국비엠아이	**허가일**	2025.05.13.
제품명	하이톡스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver.1.0(2024.07.)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 50 유니트 / 1 바이알 중		
효능·효과	만 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중점검토 항목	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 독소 효과의 원거리 확산 - 과민 반응 - 안검하수	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 (사용성적조사, 4년 600례)	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 메피스토 징후 - 하이톡스주 50단위의 효과를 증가시킬 병용약물의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 (사용성적조사, 4년 600례)	- 첨부문서 - 환자용 설명서 - 전문가용 설명자료
- 항체 형성	- 일반적인 의약품 감시활동	
3. 중요한 부족정보		
- 소아 및 청소년(<18세)에서의 사용 - 임부 및 수유부에서의 사용	-일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 (사용성적조사, 4년 600례)	- 첨부문서 - 환자용 설명서
- 고령자에서의 사용 - 반복투여		- 첨부문서

※ 경고항: 독소 효과의 원거리 확산, 과민반응, 말초운동신경병질환 또는 신경근접합질환의 환자에게 사용하는 경우, 심혈관계의 이상반응(다른 보툴리눔독소 제제 투여로 인함), 상호대체 불가능