의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.10.31.</td><td>접수번호</td><td>20230187363(50단위)
20230180149(150단위)
20230188440(200단위)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)대웅제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">나보타주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형) 외 2건</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">클로스트리디움보툴리눔독소A형</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">클로스트리디움보툴리눔독소A형 50유니트/1바이알 중
클로스트리디움보툴리눔독소A형 150유니트/1바이알 중
클로스트리디움보툴리눔독소A형 200유니트/1바이알 중</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">50단위(2015.01.08.), 150단위(2016.05.27.), 200단위(2015.06.09.)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 만 20세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
2. 근육경직 : 만 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직의 치료
3. 만 18세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis oculi) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선
4. 만 18세 이상의 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">생략</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가
일자</td><td colspan="3">2024.02.01.</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">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>최선림, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이은경, 김연희, 김희성
(RMP) 안새롬, 김영림, 안광수</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>

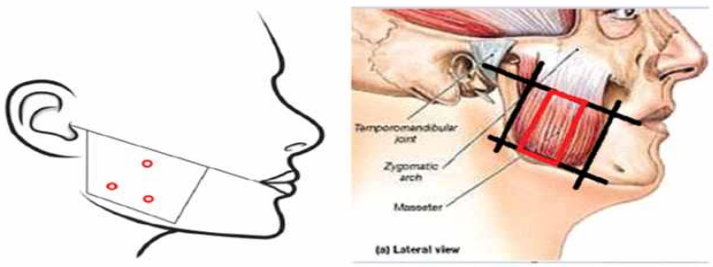
1.2 최종 변경허가사항

○ 추가 효능·효과

5. 만 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 교근비대정도(masseter muscle hypertrophy)가 현저함(marked)* 내지 매우 현저함(very marked)**의 양성교근비대증의 일시적 개선 *현저함(marked): 평상시 교근과 턱, 턱선을 아우르는 하안면의 윤곽이 네모난 모양이고, 교근의 표면이 심하게 볼록함. 최대 교합 시 평상시와 비교하여 하안면의 윤곽 차이가 심하게 있고, 교근이 단단하거나 딱딱하게 만져짐. **매우 현저함(very marked): 평상 시 교근과 턱, 턱선을 아우르는 하안면의 윤곽이 사다리꼴 모양이고, 교근의 표면이 심하게 볼록함. 최대 교합 시 평상시와 비교하여 하안면의 윤곽차이가 심하게 있고, 교근이 딱딱하게 만져짐.

○ 추가 용법·용량

(생략)
5. 양성교근비대증
30-33 게이지 주사바늘을 사용하여 한측 교근(masseter muscle) 당 3곳에 0.2mL (8U)씩 근육 내 주사한다.(양측 6곳, 총 1.2mL(48U))
어금니를 강하게 물도록 한 후 교근을 촉지하고 그 앞뒤 경계부위를 표시한다.
교근의 앞뒤 경계선을 좌우 경계선으로 잡고, 상부경계선은 귀구슬과 입꼬리를 연결하는 선으로, 하부경계선은 아래턱뼈 밑변으로 잡아 좌우 상하 경계선에서 1 cm 안쪽 부위를 표시해 둔다.
가상의 직사각형 내에서 가장 현저히 튀어나온 곳을 중심으로 역시 가상의 삼각형을 만들어 하악골 하부 경계 쪽으로 2 point, 그 상부로 삼각형의 꼭지점에 해당하는 부위 1 point, 이렇게 총 3 부위에 주사한다. 각 부위는 1 cm 간격으로 주사한다.
투여 후 저작불편감, 웃을 때 표정변화 등이 발생할 수 있으므로, 주사 부위 선정 시 아래 그림을 참조하여 교근 위치를 확인하고, 좌우 상하 경계선에서 1cm 안쪽으로 주의하여 투여하도록 한다. (입 주변 근육을 피하여 주사하도록 주의한다.)



교근비대 보툴리눔 독소 주사점 및 교근의 해부학적 그림
(생략)

○ 추가 사용상의 주의사항

1. 경고
(생략)
가. 독소 효과의 원거리 확산
(중간생략) 양성교근비대 환자에서 교근부위 투여 시 볼꺼짐과 안면비대칭, 드물게 구강건조증과 같은 증상이 발생할 수 있다.
(중간생략)

4. 이상사례
(중간생략)
바.양성교근비대증
만 18세 이상 만 65세 이하의 양성교근비대증 개선이 필요한 180명의 남녀 성인을 대상으로 다기관에서 위약대조, 이중맹검(환자, 의사 모두 모르게 임상시험하는 방법), 무작위배정으로 안전성이 평가되었다(이 약 시험군 91명, 위약 대조군 89명). 이상사례는 시험군에서 13.19%(12/91명, 21건), 대조군에서 22.47%(20/89명, 25건) 발현하였다. 이 중 약의 치료와 연관된 이상사례는 시험군에서 5.49%(5/91명, 6건), 대조군에서 2.25%(2/89명, 2건) 발현하였다. 약물이상반응은 모두 주사와 관련된 국소 이상반응에 해당한다. 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 아래 표는 보고된 약물이상반응을 신 체기관별로 기재하였다.

신체기관계	시험군(91명)	위약군(89명)
근골격 및 결합 조직 장애		
저작 장애	5명(5.49%, 5건)	1명(1.12%, 1건)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
주사 부위 통증	0명(0.00%, 0건)	1명(1.12%, 1건)
주사 부위 반응	1 (1.10%, 1건)	0명(0.00%, 0건)

(중간생략)

5. 일반적 주의
(중간생략)
마. 양성교근비대증
투여 중 교근 부위에 영향을 줄 수 있는 수술 또는 시술(비약물치료)인 하안면 윤곽술, 고주파 치료술, 교정치료, 양악수술, 턱선 리프팅 관련 미용시술, Thread 시술 등의 안면 윤곽 교정 시술의 적용은 3상 임상시험에서 허용되지 않았으므로 투여 시 주의하여야 한다.
바. 면역원성
보툴리눔독소에 노출된 이후에 중화 항체 또는 비중화 항체가 생성될 수 있다. 면역원성은 더 자주 또는 높은 용량으로 치료할 때 일어날 확률이 높은 것으로 알려져 있다.
(중간생략)

13. 전문가를 위한 정보
(중간생략)
<양성교근비대증>
(3상 임상시험) 180명의 양성교근비대증 개선이 필요한 성인 환자(만 18세 이상의 성인 남•녀)를 대

상으로 이중눈가림, 무작위 배정, 위약대조, 다기관 임상시험을 실시하였다.
(연장 임상시험) 무작위 배정된 대상자 총 180명 중 주 시험 완료 후 공개 연장 시험 참여에 동의한 대상자 총 114명(시험군(Nabota-Nabota) 48명, 대조군(Placebo-Nabota) 66명)이 공개 연장시험(Open Label Extension Phase, 24 Weeks)에 등록되었다. 등록된 총 114명의 대상자 중 3명이 중도탈락하여 최종적으로 공개 연장 시험을 완료한 대상자는 총 111명(시험군 45명, 대조군 66명)이었다.
전반적으로 베이스라인 대비 시험약(나보타®주) 1회차 투여 후 12주 시점에서 최대 개선 효과를 보이는 것을 확인하였다. 2회차 투여 후 모든 관측 시점의 최대 교합 시 및 평상 시의 양측 교근 두께의 평균 변화량 및 변화율, 하안면 부피의 변화율, 전반적인 대상자 만족도, MMHS 및 MMHS≤3인 대상자의 비율에서 나보타®주 1회차 투여 후와 유사한 양상을 보였다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법: 밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃) 보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	㈜대웅제약	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 4년 잔여
*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호가목

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유: 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	'23.10.31.	'23.10.31.	-	'23.10.31.	-
보완요청일자	'23.12.26.	'23.12.21	-	-	-
보완접수일자	'24.01.16.	'24.01.16.	-	-	-
재보완요청일자	-	-	-	-	-
재보완접수일자	-	-	-	-	-
최종처리일자	'24.02.01.	'24.01.24.	-	'23.12.20.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조의 2(품목 변경허가의 처리)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

[심사자 종합의견]

- '양성교근비대증의 일시적 개선'으로 기 허가된 나보타주 자료를 토대로 나보타주50단위 외 2품목에 동일 적응증을 추가하고자 하는 허가변경 신청임.
- 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료 등 나보타주에 동 적응증 추가 시 제출한 자료와 동일하며 해당자료를 검토하였을 때 '양성교근비대중 일시적 개선'에 대한 효능·효과 및 용법·용량 등 추가는 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 나보타주50단위/150단위/200단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 독소류 및 톡소이드류(632)
- 약리작용 기전 : acetylcholine 분비를 억제하는 작용기전으로 신경 근전도를 차단함으로써 근수축을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 기 허가 시 제출 자료를 제출하였으며, 갈음 가능함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 양성교근비대증은 하악 우각부에서 만성적으로 오랜 시간 동안 하악 우각부의 골융기의 증가와 함께 교근이 커지는 상태로 이로 인해 하안모가 넓어지고 비대칭이 발생하게 된다. 특히 양측에 우각부위의 골융기와 교근비대증이 관찰될 때 장방형의 안모를 갖게 되고, 주로 외과적 수술을 통해 치료되는 것으로 보고됨.
- 양성교근비대증의 원인은 이갈이(이 악물기 및 이 옆으로 갈기), 편측저작(한쪽으로만 음식을 씹는 행위), 유전 등의 원인이 언급되고 있으나, 이 원인들은 상관관계가 있을 뿐 명확한 원인으로 밝혀진 상태는 아님.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성관리계획 중 중요한 규명된 위해성으로 '눈꺼풀처짐', '면역원성', '독소의 원거리확산', '신경근 질환의 악화', 과민반응'이 포함됨

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출했던 자료와 동일 자료를 제출하였으며, 기 허가받은 적응증의 투여량, 투여방법(IM) 및 약리기전 등을 고려하였을 때 갈음 가능함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(2상 1건, 3상 1건(주시험 및 공개연장시험))

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

시험목적	시험디자인	시험약, 용량, 투여경로	결과
[2상] 유효성, 안전성	이중눈가림, 무작위배정, 영향탐색, 위약대조, 단일기관	나보타 24U, 48U, 72U, 96U 위약(0.9%염화나트륨), IM	48U 이상 용량에서 임상적으로 유의한 수준의 효과 확인
[3상] 주시험: 유효성, 안전성 공개연장시험: 유효성, 안전성	주시험 : 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 다기관 공개연장시험 : 다기관	주시험: 나보타 48U, 위약(0.9%염화나트륨), IM 공개연장시험: 나보타 48U, IM	(주시험)위약군 대비 최대 교합 시 양측 교근 두께 변화량에 있어 통계적으로 유의한 차이가 확인되었으며, 안전성 에서는 주사부위 국소 약물이상반응 외 특이사항은 관찰되지 않음. (공개연장) 2회 투여 결과, 안전성 및 유효성에서 시험약 1회 투여와 유사한 경향을 확인함.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

양성교근비대증 개선이 필요한 성인을 대상으로 나보타주의 유효성 및 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 다기관, 3상 임상시험을 수행하였음. 시험군과 대조군에 1:1 비율로 무작위배정 받은 대상자를 대상으로 임상시험용의약품(나보타주 또는 위약) 1회차 투여 후 24주 시점까지 안전성 및 유효성을 관찰하고, 공개연장시험 참여 대상자에 대해 24~28주 시점에 나보타주 2회차 투여, 48~52주 시점까지 안전성 및 유효성을 관찰하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차유효성 평가변수는 베이스라인 대비 투여 12주 시점의 초음파를 통한 최대 교합시의 양측 교근 두께의 평균 변화량이고, 이차유효성 평가변수는 ① 베이스라인 대비 4, 8, 16, 20, 24주 시점의 초음파를 통한 최대 교합 시의 양측 교근 두께의 평균 변화량, ② 베이스라인 대비 4, 8, 12, 16, 20, 24주 시점의 초음파를 통한 평상시의 양측 교근 두께의 평균 변화량, ③ 베이스라인 대비 4, 8, 12, 16, 20, 24주 시점의 초음파를 통한 최대 교합 시의 양측 교근 두께의 평균 변화율, ④ 베이스라인 대비 4, 8, 12, 16, 20, 24주 시점의 초음파를 통한 평상 시의 양측 교근 두께의 평균 변화율, ⑤ 베이스라인 대비 12, 24주 시점의 3차원 얼굴윤곽분석을 통한 하안면 부피의 변화율, ⑥ 4, 8, 12, 16, 20, 24주 시점의 전반적인 대상자 만족도(만족: grade 6이상), ⑦ 4, 8, 12, 16, 20, 24주 시점의 교근비대척도(masseter nuscle hypertrophy scale, MMHS)≤3인 대상자의 비율, ⑧ 4, 8, 12, 16, 20, 24주 시점의 대상자용 교근비대척도(subject masseter muscle hypertrophy scale, MMHS-S)≤3인 대상자의 비율에 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 약물이상반응의 발생률, 베이스라인 대비 24주 시점의 CBCT를 통한 하악골의 골변화, 활력징후, 실험실 검사, 신체검진의 이상변동, 체중 등을 평가하였음.

단계	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
양성교근비대증 개선이 필요한 성인을 대상으로 나보타®주의 유효성 및 안전성 평가를 위한 이중눈가림, 무작							

위배정, 위약대조, 다기관, 3상 임상시험							
3상	치료적 확증 임상시험	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 다기관	양성교근비대증 개선이 필요한 성인 180명	나보타주 100 U/2.5 mL/vial 한측 투여량 (3 point): 24 U/0.6 mL 또는 대조약(위약) 한측 투여량(3 point): 0.6mL	단회	[일차] 베이스라인 대비 투여 12주 시점의 최대 교합시의 양측 교근 두께의 평균 변화량 [이차] 베이스라인 대비 각 시점 (4, 8, 12, 16, 20, 24주)의 최대 교합 시, 평상 시 양측 교근 두께의 평균 변화량과 평균 변화율, 하안면 부피의 변화율, 전반적인 대상자 만족도, MMHS 및 MMHS-S ≤3인 대상자의 비율 [안전성평가] 이상사례 및 약물이상사례의 발생률 및 CBCT를 통한 하악골의 골변화 등	베이스라인 대비 12주 시점에 대조군과 비교하여 시험군의 최대교합시 양측교근 두께 감소의 우월성을 입증하였음. 12주 시점에서 양측 교근 두께의 평균 편화율의 가장 큰 차이를 보였고, 이후 24주 시점까지 점진적으로 감소하는 양상을 보임. 안전성 평가에서도 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.

6.5.7 유효성 결과(주시험)에 대한 요약 및 결론

제3상 임상시험(주시험)에서 유효성 평가를 위해 나보타주(시험군) 및 위약(대조군)의 베이스라인 대비 투여 12주 시점의 초음파를 통한 최대 교합 시의 양측 교근 두께의 평균 변화량을 일차 유효성 평가변수로 설정하였으며, 그 결과 양측 교근 두께의 평균 변화량은 시험군 -3.38±0.14 mm, 대조군 -0.49±0.14 mm 으로 위약 대비 우월성을 입증하였음. 또한, 단회투여 후 베이스라인 대비 각 시점 4, 8, 16, 20, 24주까지 유효성이 평가되었으며 그 결과 위약 대비 개선 효과가 관찰됨.

6.5.8 안전성 결과(주시험)에 대한 요약 및 결론

제3상 임상시험(주시험)에서 안전성 평가 결과, 이상사례 발현율은 시험군에서 13.19%(12/91명, 21건), 대조군에서 22.47%(20/89명, 25건)으로 시험군보다 대조군에서 높게 관찰되었나 통계적으로 유의

하지 않았음. 약물이상반응 발현율은 시험군에서 5.49%(5/91명, 6건)이며, 이 중 저작장애가 5건이었음. 반면 대조군에서 2.25%(2/89명, 2건) 약물이상반응 발현율이 관찰되었으나 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음. 이 외 CBCT를 통한 하악골의 골변화, 활력징후, 신체검사, 실험실 검사 등에서도 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았음.

6.6. 가교자료 : 해당없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- '양성교근비대증' 관련으로 국외 허가 받은 이력없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 세계 최초 적응증 추가 건으로 '양성교근비대증' 관련 유사제품 없음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)대웅제약	변경 허가일	2024. 02.01.
제품명	나보타주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형) 외 2건	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.6(2023.12.19.)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 50, 150, 200 유니트/1바이알 중		
효능·효과	만 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 교근비대정도(masseter muscle hypertrophy)가 현저함(marked)* 내지 매우 현저함(very marked)**의 양성교근비대증의 일시적 개선 *현저함(marked): 평상시 교근과 턱, 턱선을 아우르는 하안면의 윤곽이 네모난 모양이고, 교근의 표면이 심하게 볼록함. 최대 교합 시 평상시와 비교하여 하안면의 윤곽 차이가 심하게 있고, 교근이 단단하거나 딱딱하게 만져짐. **매우 현저함(very marked): 평상 시 교근과 턱, 턱선을 아우르는 하안면의 윤곽이 사다리꼴 모양이고, 교근의 표면이 심하게 볼록함. 최대 교합 시 평상시와 비교하여 하안면의 윤곽차이가 심하게 있고, 교근이 딱딱하게 만져짐.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
눈꺼풀 처짐 면역원성 독소의 원거리 확산 신경근 질환의 악화 과민반응	· 일반적 의약품 감시활동 · 추가적인 감시활동 (사용성적조사, 4년 616례)	첨부문서 전문가용 설명서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
장기사용	· 일반적 의약품 감시활동 · 추가적인 감시활동 (사용성적조사, 4년 616례)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
소아 및 청소년에서 사용경험	· 일반적 의약품 감시활동 · 추가적인 감시활동 (사용성적조사, 4년 616례)	첨부문서
턱관절 장애		전문가용 설명서 환자용 설명서
임부 및 수유부에서 사용경험		첨부문서

※경고 항 : 독소 효과의 원거리 확산, 과민반응, 신경근 질환이 있는 경우, 삼킴 곤란, 상호대체 불가능, 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사, 상지경직 치료 성인환자에서 기관지염과 상기도 감염