[붙임]

생물의약품 허가보고서

접수일자		2016.10.06	접수번호	20160249634
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)대웅제약		
제 품 명		나보타주 150단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움보툴리눔독소A형(Clostridium botulinum toxin type A)		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		1 바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형(Clostridium botulinum toxin type A) 150유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2016.05.27		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황				
허가부서		생물제제과	허가담당자	송민지 심사관, 진미령 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장
심사부서		생물제제과	심사담당자	송민지 심사관, 진미령 주무관, 김종원 연구관, 정혜주 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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

○ 효능·효과

2. 근육경직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직

○ 용법·용량

1. 미간주름

<생략>

2. 근육경직

정확한 용량 및 주사 부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 강직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다. 근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 4주에 관찰되어 8주, 12주까지 지속되었다.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

Muscle	Total dose	: Number of sites
위팔두갈래근(Biceps brachii)	100-200 U	: up to 4 sites
깊은손가락굽힘근(Flexor digitorum profundus)	15-50 U	: 1-2 sites
얕은손가락굽힘근(Flexor digitorum sublimis)	15-50 U	: 1-2 sites
척골쪽손목굽힘근(Flexor carpi ulnaris)	10-50 U	: 1-2 sites
요골쪽손목굽힘근(Flexor carpi radialis)	15-60 U	: 1-2 sites

임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사 되었다.

멸균된 24~30 게이지의 주사침이 표면근육에 사용되고, 적절한 길이의 주사침이 깊은 근육조직에 사용된다. 근전도 검사의 유도와 신경 자극 기술이 관련 근육의 위치 선정에 유용

하다.

[희석방법]
(생략)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
카. 상지경직 치료 성인환자에서 기관지염과 상기도감염
상지경직 치료환자들 중 위약군보다 다른 보툴리눔독소 제제군에서 기관지염이 보다 빈번하게 보고되었다. 폐기능이 감소된 환자에서 상지경직을 치료했을 때, 위약군보다 다른 보툴리눔독소 제제군에서 상기도감염이 보다 빈번하게 보고되었다. 이 약을 이용하여 성인 195명을 대상으로 상지경직 치료에 대하여 수행한 치료적 확증 임상시험에서 본제 치료군에서 2건, 대조군에서 1건의 상기도감염 이상반응이 보고된 바 있다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
4. 약물유해반응
가. 일반사항 (생략)
나. 미간주름 (생략)
다. 상지 경직
18세 이상의, 뇌졸중 진단 후 최소 6주 이상 경과한 197명을 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검(환자, 의사 모두 모르게 임상실험하는 방법), 무작위배정으로 안전성이 평가되었다.(이 약 시험군 99명, 보톡스 대조군 98명), 이상사례는 시험군에서 19.59%(19/97명, 30건), 대조군에서 19.39%(19/98명, 22건) 발현하였다.

이 중 약의 치료와 연관된 약물이상반응은 시험군에서 3건, 대조군에서 4건 발현하였다. 아래 표는 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의 된다 : 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1%, <10%), 흔하지 않게(≥0.1%, <1%), 드물게(≥0.01%, <0.1%), 매우 드물게(<0.01%)

표 1. 이 약 투여군에서 보고된 치료와 연관된 약물이상반응

신체기관계	흔하게 (≥1%, <10%)
근골격계 및 결합조직 질환	근육쇠약(1.03%, 1건), 사지통증(1.03%, 1건), 근육위축(1.03%, 1건)

5. 일반적 주의
가. ~ 다. (생략)
라. 상지 경직

이 약은 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 이 약은 고정적 경축에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선시키는데는 효과적이지 않다.

6. 약물상호작용
7. 임부, 수유부에 대한 투여
8. 소아에 대한 투여
이 약은 미간주름의 개선에 대해서 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.
상지 경직에 대해서 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.
(이하 생략)

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관
(제조일로부터 18개월)

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

2. 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 가목에 따른 재심사대상 품목임
* 대상 효능, 효과: 근육경직, 18세 이상 성인의 뇌졸증과 관련된 상지 경직
- 재심사기간: 2017. 1. 4. ~ 2019.12.06.(잔여기간)
- 재심사 신청기간: 2019.12.07 ~ 2020.03.06

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당사항 없음

○ **(기타)** 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1] Ⅱ.자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가								나									가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
1. 2. 제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	기 허가된 나보타주 제출자료로 갈음(접수번호: 20150033218)																																			

○ 제출자료 목록

3. 안정성에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」의 규정에 따른 요건 및 제출자료범위에 타당한 안정성에 관한 자료를 검토하였으며 신청사항은 타당하다고 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

1.2. 기원 및 개발경위

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	배치	측정시기	결과
장기보존시험	2~8℃	바이알/붕규산 유리	977968	0,3,6,9,12,18개월	18개월 시험기준에 적합
용해 후 안정성	용해 후 2~8℃		977969	0,4,8,24,48,72시간	72시간 시험기준에 적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH		977970	0,1,2,3,4,6개월	6개월 시험기준에 적합
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		977968	0,2,4,7,10,14,21일	10일 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 안정성시험 자료를 근거로 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 18개월 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가된 동일제품인 나보타주 제출자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 기 허가된 동일제품인 나보타주 제출자료로 갈음