# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2019.11.19.</td><td>접수번호</td><td>20190180867</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">㈜대웅제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">나보타주200단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">클로스트리디움보툴리눔독소A형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">제조</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액용동결건조분말주사제 / 200유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.06.09.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단</td><td>허가담당자</td><td>황윤미, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서<br>(사전검토)</td><td>바이오심사조정과<br><br>생물제제과</td><td>심사담당자</td><td>(바이오심사조정과)<br>이미영, 최영주<br><br>(생물제제과)<br>서윤서, 김현국, 진미령,<br>임재현, 백선영</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

1. 미간주름

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 200U/5.0 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.



눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근(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 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환

자 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.
일반적으로 보툴리눔 독소제제의 첫 투여는 1, 2일 후에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)을 유도하고, 첫 주 동안 그 강도가 증가한다.

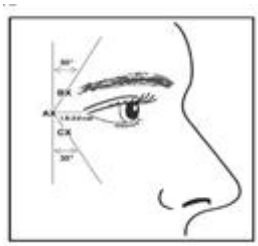
2. 근육경직
정확한 용량 및 주사 부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 강직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다. 근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 임상적 개선은 주사 후 4주에 관찰되어, 8주, 12주까지 지속되었다.
임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

| Muscle | Total dose | : Number of sites |
|---|---|---|
| 위팔두갈래근(Biceps brachii) | 100-200 U | : up to 4 sites |
| 깊은손가락굽힘근<br>(Flexor digitorum profundus) | 15-50 U | : 1-2 sites |
| 얕은손가락굽힘근<br>(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 유용하다.

3. 외안각 주름 (눈가 주름)
외안각 주름은 눈을 깜박이거나 눈을 감을 때 사용되는 눈주변의 눈둘레근 활동에 의해 주로 생긴다. 눈둘레근의 강한 수축은 외안각에서 시작되는 외측의 부채꼴모양 접힘(눈가 주름)을 만든다. 이러한 부채꼴모양의 주름의 분포는 환자별로 다르다.
주사바늘 끝 경사면이 위를 향하도록 하여 눈의 바깥쪽 방향에서 주사한다. 30-33게이지 주사바늘을 사용하여 눈둘레근(orbicularis oculi muscles)의 바깥쪽 측면의 한 측면당 3곳에 0.1mL(4U)씩 주사한다.(양측 6곳, 24U)

첫 주사 지점은 외안각에서 관자놀이쪽을 1.5-2.0cm 떨어진 관자놀이쪽 안와가장자리이다. 최대한 미소지을 때의 주름이 외안각에서 위와 아래쪽에 있는 경우 그림과 같이 주사한다.



외안각 주름에 대한 이 약의 치료효과는 약 3개월간 지속된다. 재투여 기간에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

4. 눈꺼풀 경련

이 약을 희석하여(희석표 참조) 눈꺼풀 경련에 적용 시 근전도 지시없이 무균의 27-30게이지 주사바늘을 사용한다. 윗눈꺼풀 내측과 외측의 검판전 눈둘레근과 아래눈꺼풀 외측의 검판전 눈둘레근에 초회 투여 권장량은 1.25~2.5U(각 부위에 0.05㎖~0.1㎖)이다. 경련이 시야를 가릴 경우, 눈썹의 내측과 외측의 투여부위로써 눈썹주름근과 상외측 눈둘레근에 주사할 수 있다. 초회 투여가 아닌 경우에는 가장 최근의 총 투여량과 동일하게 주사 부위별 최대 5U까지 투여할 수 있다.

<희석방법>

동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 보존제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9 % 염화나트륨주사가 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 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.

[희석표]

| 첨가된 희석액<br>(0.9% 염화나트륨 주사) | 용해상태의 농도<br>(U/0.1ml) |
|---|---|
| 2.0 ml | 10.0 U |
| 4.0 ml | 5.0 U |
| 8.0 ml | 2.5 U |
| 16.0 ml | 1.25 U |

주의: 이 희석액은 0.1ml 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.

0.05 ml(투여량에서 50% 감소) - 0.15 ml(투여량에서 50% 증가)

## ○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법•용량을 엄수하여야 한다. 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 눈주변의 해부학적 구조, 이전 수술에 의해 해부학적 변화, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다.

권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.

가. 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 목쉼, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 겹보임, 흐린 시야와 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다. 호흡곤란이나 삼킴곤란 등의 증상은

생명을 위협할 수 있으며 실제로 독소가 퍼져 사망한 사례보고가 있다. 경련성 뇌성마비 치료 어린이가 특히 고위험군에 속한다. 하지만 경련성 뇌성마비나 다른 증상을 치료한 어른의 경우도 같은 증상을 보일 수 있다. 경부근육긴장이상 치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 이상반응이 일어난 사례가 있다.

나. 과민반응
다른 보툴리눔독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 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.

다. 신경근질환이 있는 경우
말초운동신경질환(예, 근위축성측색경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔독소를 투여시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

라. 삼킴곤란
삼킴곤란은 모든 보툴리눔독소로 경부근육긴장이상 환자 치료시 흔히 보고되는 이상반응이다. 이러한 환자 중에서 드물게 삼킴곤란이 위중하여 위영양관을 필요로 한 경우도 있었다. 삼킴곤란이 나타난 후에 연하성 폐렴으로 발전하여 사망한 예가 보고되었다.
마. 다른 보툴리눔독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상반응이 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.

바. 다른 보툴리눔독소 제제에서 사시치료에 적용 시 눈주변에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향받기 쉬운 눈주변의 압력을 낮추기 위해 적절한 기구를 장치하는 것이 권고된다. 또한 주사바늘이 안구에 침투된 사례도 일어난다. 이런 상황을 진단하기 위해 검안경 검사법을 이용해야 한다. 하나 내지 그 이상의 외안근마비를 유도하여 spatial disorientation, 이중시야, past-pointing을 일으킬 수 있다. 이환된 눈을 덮어주면 이런 증상들을 경감시킬 수 있다.

사. 눈꺼풀경련
안륜근에 보툴리눔독소 제제를 주사후, 특히 제 7신경장애 환자에게 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막이식이 요구되는 무수정체 안구에서 이런 효과로 인해 각막 뚫림이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 위해를 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막 상피결함이든지 철저한 치료가 필요하다. 처치방법으로는 보호용 점안제, 연고, 치료제 소프트렌즈 또는 안대 내지 다른 수단에 의한 눈가림 등이 있다.

아. 상호대체 불가능
보툴리눔독소 제제 마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

자. 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사
해부학적으로 취약한 구조내 또는 주변에 주사시 주의하여야 한다. 다른 보툴리눔독소 제제를 침샘, 입-혀-인두 주변, 식도, 위에 주사시 치명적인 결과를 포함한 중대한 유해사례가 보고되었다. 몇몇 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 유의한 쇠약을 가지고 있었다.(이 주사부위들을 포함한 적응증들의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.) 흉곽부위에 다른 보툴리눔독소 제제 주사 시 주사과정과 연관된 공기가슴증이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사시 주의가 요구된다.

차. 호흡기장애 성인 환자의 상지경직 또는 신경인성 배뇨근 과활동성 치료시 폐기능에 미치는 영향
호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소≥15%)와 상기도 감염은 위약 대비 빈번하게 보고되었으며, 호흡기 장애가 있는 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소≥15%)가 보고되었다.

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. 다음환자에는 투여하지 말 것
가. 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자
나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근육무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성 측색경화증 등) - 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.
다. 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
가. 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.
나. 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 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.

4. 이상사례

가. 일반사항

보툴리눔독소로 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 보툴리눔독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

다른 보툴리눔독소 제제에서 다음과 같이 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다 : 피부발진(다형 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일이내에 이상사례가 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 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근육긴장이상 환자에게 이 약을 투여한 후, 투여부위에서 떨어진 근육에서 근육쇠약 또는 전기생리학적 이상과 관련이 없는 전기생리학적지터(jitter, 파형의 순간적인 흐트러짐)의 증가를 나타낼 가능성이 있다.

나. 미간 주름

만 20세 이상 만 65세 이하의, 중증도 이상의 미간주름을 가진 268명을 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검(환자, 의사 모두 모르게 임상시험하는 방법), 무작위배정으로 안전성이 평가되었다.(이 약 시험군 135명, 보톡스 대조군 133명), 이상사례는 시험군에서 20.00%, 대조군에서 18.05% 발현하였다.

대부분의 이상사례는 경증이었으며, 중증은 없었다. 이 약의 시험군에서 1%이상 보고된 약물이상반응을 빈도순으로 나열하면 다음과 같다: 눈꺼풀 처짐(2.22%), 눈썹 올라감(1.48%), 어지러움(1.48%)

다. 상지 경직

만 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),<br>사지통증(1.03%, 1건),<br>근육위축(1.03%, 1건) |

라. 외안각 주름 (눈가주름)

만 18세에서 만 75세의 중등증 이상의 외안각 주름을 가진 204명을 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검, 무작위배정으로 안전성이 평가되었다(한쪽 시험약, 다른쪽 대조약). 외안각 주름 부위와 관련되지 않은 이상사례는 시험대상자 9.80%(20/204명, 28건)에서 발현하였으며 이 약과 인과관계는 없었다

외안각 주름 부위와 관련된 약물이상반응은 시험약과 대조약을 투여한 외안각 주름 부위에서 각각 1명 (0.49%, 각 1건) 발생하였고, 모두 경증이었다. (시험약 투여 부위: 소양감 , 대조약 투여 부위: 압통)

마. 눈꺼풀 경련

만 18세 이상의, 본태성 눈꺼풀 경련 진단을 받은 230명을 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검(환자, 의사 모두 모르게 임상시험하는 방법), 무작위배정으로 안전성이 평가되었다(이 약 시험군 117명, 보톡스 대조군 113명). 이상사례는 시험군에서 39.32%(46/117명, 76건), 대조군에서 27.43%(31/113명, 51건) 발현하였다. 이 중 약의 치료와 연관된 약물이상반응은 시험군에서 11.97%(14/117명, 16건), 대조군에서 13.27%(15/113명, 18건) 발현하였다. 아래 표는 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 기재하였다.

<표2>

| 신체기관계 | 시험군(117명) | 대조군(113명) |
|---|---|---|
| 일반적 장애와 투여부위 상태 | | |
| 주사부위 멍 | 6명 (5.13%, 6건) | 5명 (4.42%, 5건) |
| 주사부위 부기 | 2명 (1.71%, 2건) | 5명 (4.42%, 5건) |
| 주사부위 염증 | 1명 (0.85%, 1건) | 0명 (0.00%, 0건) |
| 안과계 장애 | | |
| 눈꺼풀염 | 1명 (0.85%, 2건) | 1명 (0.88%, 1건) |
| 눈물분비 증가 | 0명 (0.00%, 0건) | 2명 (1.77%, 2건) |
| 눈마름 | 1명 (0.85%, 1건) | 0명 (0.00%, 0건) |
| 눈꺼풀처짐 | 1명 (0.85%, 1건) | 0명 (0.00%, 0건) |
| 눈꺼품 가려움 | 0명 (0.00%, 0건) | 1명 (0.88%, 1건) |
| 이물감 | 1명 (0.85%, 1건) | 0명 (0.00%, 0건) |
| 유루 이상 | 1명 (0.85%, 1건) | 0명 (0.00%, 0건) |
| 토끼눈증 | 0명 (0.00%, 0건) | 1명 (0.88%, 1건) |
| 피부 및 피하조직계 장애 | | |
| 가려움증 | 0명 (0.00%, 0건) | 2명 (1.77%, 2건) |
| 신경계 장애 | | |
| 어지럼증 | 1명 (0.85%, 1건) | 0명 (0.00%, 0건) |
| 호흡기계 장애 | | |
| 호흡곤란 | 0명 (0.00%, 0건) | 1명 (0.88%, 1건) |

바. 국내 시판 후 조사결과

■ 미간주름

국내에서 4년 동안 914명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.5%(23명/914명, 25건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.6%(15명/914명, 17건)이며, 두통 0.5%(5명/914명, 5건), 눈의피로, 눈주위부종이 각각 0.2%(2명/914명, 2건), 오한, 피로, 얼굴마비, 주사부위반응, 주사부위발진, 주사부위압박감, 주사부위통증, 가려움증이 각각 0.1%(1명/914명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.5%(14명/914명, 16건)이었고, 두통 0.8%(7명/914명, 7건),

눈의피로, 인두염이 각각 0.2%(2명/914명, 2건), 등통증, 오한, 피로, 얼굴마비, 피부주름이 각각 0.1%(1명/914명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.9%(8명/914명, 10건) 이었고, 이 중 두통 0.5%(5명/914명, 5건), 눈의피로 0.2%(2명/914명, 2건), 오한, 피로, 얼굴마비가 각각 0.1%(1명/914명, 1건)가 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.5%(14명/914명, 16건)이었고, 두통 0.8%(7명/914명, 7건), 눈의피로, 인두염이 각각 0.2%(2명/914명, 2건), 등통증, 오한, 피로, 얼굴마비, 피부주름이 각각 0.1%(1명/914명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.9%(8명/914명, 10건) 이었고, 이 중 두통 0.5%(5명/914명, 5건), 눈의피로 0.2%(2명/914명, 2건), 오한, 피로, 얼굴마비가 각각 0.1%(1명/914명, 1건)가 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 피부 및 피하조직계 : 눈주위부종(눈꺼풀부종)
- 신경계 : 두통

5. 일반적 주의

가. 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.

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

다. 미간 주름/외안각 주름(눈가주름)

보툴리눔 독소제제를 눈둘레근에 주사할 때 나타나는 눈깜빡임의 감소는 특히 제7신경 장애 환자에서 각막노출, 지속적 상피 결손, 각막 궤양현성을 초래할 수 있다.
주사 부위에 감염 또는 피부질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 얼굴신경마비 또는 눈꺼풀 경련 병력이 있는 경우, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 주름이 충분히 개선되기 어려운 경우, 추가적으로 미간 주름의 경우에는 안면(얼굴) 성형술(face lifting), 반영구보형물(permanent implant) 등의 치료의 병력이 있는 경우, 이러한 환자들이 제 3상 안전성 유효성 임상에서 제외되었으므로, 주의를 주어야 한다.
이 약의 주사 간격은 3개월 보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효용량을 사용하여야 한다.

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

가. 일반적으로 보툴리눔독소 제제에서 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육·신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)와 함께 복용시 보툴리눔독소 제제의 약효가 증가하였다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 함께 복용은 금기이다.

이 약 투여환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 린코마이신(lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

나. 다른 보툴리눔 신경독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다

7. 임부, 수유부에 대한 투여

본 약물의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 없다. 이 약(0.5, 1, 4U/kg)을 이용하여 수태한 랫드에서 기관발생기(임신 6~16일)동안 근육주사 후 모태 및 배태자의 발생에 미치는 영향을 평가했을 때 모체에서 굽은 발가락, 마비성 보행, 발가락 밀림 증상이 관찰되었으며, 태자에서는 4U/kg 투여군에서 골화수 감소가 나타났으나 통계적 유의성은 없었다.

보툴리눔독소가 유즙중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙중에 분비되므로 수유부에 투여시 세심히 관찰해야 한다.

임신중 또는 수유중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 미간주름의 개선에 대해서 만 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

상지 경직에 대해서 만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형발생성, 동물 독성

이 약으로 동물에서 발암가능성평가에 대한 연구는 행해지지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여시의 증후와 증상은 주사직후에 분명하게 나타나지 않는다. 사고로 투여되거나 경구투여한 경우, 전신적인 쇠약 또는 근육마비의 징후 또는 증상을 수 주 동안 의학적으로 관찰해야 한다. 과량투여나 잘못 투여한 것을 바로 인지한 경우 항독소를 사용할 수 있다. 항독소는 항독소 투여시점에 이미 발현된 근육위약효과를 반전시키지는 않는다.

구강인두와 식도의 근육이 영향 받았을 경우, 흡인이 일어날 수 있고, 이는 흡인성 폐렴으로 발전할 수 있다. 호흡기 근육들이 마비되거나 약화된 경우, 회복시까지 삽관과 보조 호흡이 필요할 수 있다. 기타 일반 보조요법에 더하여, 기관절개술 그리고/또는 장기간의 기계호흡 등이 필요할 수 있다.

이런 환자들은 부가적인 의학적 평가와 입원을 포함한 즉각적인 적절한 조치를 고려하여야 한다.

11. 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 폐기전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

12. 환자를 위한 정보
이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상반응의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상반응은 치료 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. 치료용량내에서 근육내에 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.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다.
2) 임상시험 정보
<외안각 주름>
(3상 임상시험) 204명의 중등증 이상의 외안각 주름 개선이 필요한 성인 환자(만 18세 이상 75세 이하의 성인 남•녀)를 대상으로 활성대조, 이중눈가림, 무작위 배정, 다기관 임상시험을 실시하였다.
시험대상자는 이 약 또는 다른 보툴리눔 독소 제제를 각각 오른쪽 또는 왼쪽 외안각 주름으로 무작위 배정하여 투여하였다. 그 결과 투여 4주 후의 시험자 평가에 따른 최대한 미소 지을 때의 외안각 주름 개선율은 이 약 투여 부위에서 65.02%(132명/203명)이었으며, 다른 보툴리눔 독소 제제 투여 부위에서 62.56%(127명/203명)으로 나타났다. 두 투여 부위간의 외안각 주름 개선율 차이의 95% 신뢰구간의 하한치는 -0.91%로, 이 약의 효과는 다른 보툴리눔 독소 제제와 비교하였을 때 비열등하였다.
(연장 임상시험) 상기의 3상 임상시험에 참여한 109명의 중등도 이상의 외안각 및 미간 주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 단일군, 공개, 다기관 연장 임상시험을 실시하였다.
시험대상자의 외안각주름과 미간주름에 각각 24U, 20U을 단회 투여하였다. 그 결과 투여 4주 후의 시험자 평가에 따른 최대한 미소 지을 때의 외안각 주름 개선율은 3상 임상시험 결과와 유사하였다.

## ○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃) 보관
제조일로부터 36개월

## 1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호

1. 「약사법」 제32조 및 의약품 등 안전에 관한 규칙 제22조제2호의 규정에 의한 재심사대상 품목임.
<삭제, 2019.01.10. 재심사 결과에 따른 허가사항 변경지시>
- 재심사기간 : 2015. 6. 9. ~ 2017. 11. 28.(4년 잔여)
- 재심사신청기간 : 2017. 11. 29. ~ 2018. 02. 28.

2. 「약사법」제32조 및 같은법시행규칙 제35조제1항제2호가목 규정에 의한 재심사대상품목임.
- 대상 효능·효과
: 근육경직 : 18세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직
- 재심사기간: 2015.12.07. ~ 2019.12.06.(4년)
- 재심사신청기간: 2019.12.07. ~ 2020.03.06.

3. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목 규정에 의한 재심사대상 품목임
- 대상 효능·효과 : 만 18세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis oculi) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선
- 재심사기간 : 2019.12.13. ~ 2022.11.05. (4년 잔여)
- 재심사신청기간 : 2022.11.06. ~ 2023.02.05.

4. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 가목 규정에 의한 재심사대상 품목임
- 대상 효능·효과 : 만 18세 이상의 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련의 치료
- 재심사기간: 2019.12.13. ~ 2023.06.19.(4년 잔여)
- 재심사신청기간: 2023.06.20. ~ 2023.09.19.

5. 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.

6. 만일, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있음

7. 이 의약품은 등재의약품 '보톡스주(클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형)'에 관한 특허번호 제 730422 호 및 제 609197 호에 관한 특허권이 무효이거나 해당특허권을 침해하지 않는다는 귀 업체의 '특허관계확인서'에 근거하여 허가된 의약품이므로, 그 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 본 품목허가를 취소할 수 있음
- 또한 쟁송이 제기되거나 특허심판원의 심결 또는 법원의 판결(1심 등)이 있는 경우 그 사실을

지체 없이 우리처에 통보해야 하며, 정당한 이유없이 이를 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

## 1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당없음

## 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

## 1.6 사전검토

○ 접수번호 : 20190146972

바이오심사조정과-3653(2019.11.14.)

## 1.7 검토이력(사전검토 제외)

| 구 분 | 품목변경허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2019.11.19. | - | - | - | - |
| 보완요청일자 | - | - | - | - | - |
| 보완접수일자 | - | - | - | - | - |
| 최종처리일자 | 2019.12.13. | - | - | - | - |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : Ⅱ.자료제출의약품 - 2) 당해품목 허가변경

- 새로운 효능·효과, 새로운 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효) 기간

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | 3 | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | 나 | 가 | 나 | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| 1. 새로운 효능 · 효과 | ○ | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | ○ | X | △ | X | ○ | X | ○ | ○ |
| 2. 새로운 용법 · 용량 | ○ | 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 | ○ | ○ |
| *독성에 관한자료 및 약리작용에 관한 자료는 최초 허가 신청시 제출된 자료로 갈음 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출범위 및 요건에 만족하는 자료가 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 타당함

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 제품명 : 나보타주200단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 독소 및 톡소이드류
- 신청 효능효과 : 양성 본태성 눈꺼풀경련의 일시적 개선 및 외안각주름의 일시적 개선
- 신청 용법용량 : 눈꺼풀 경련 및 외안각주름 항 추가
- 약리작용 기전 : acetylcholine 방출을 억제함으로써 신경근육 이음부에서 신경 콜린성 전달을 차단함

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 보툴리눔 독소 A형은 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium botulinum) 균에서 생산되는 독소로서, 신경전달물질인 아세틸콜린의 방출을 억제함으로 근육을 이완시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 현재 국소성 근육이완제로 널리 사용되고 있음. ㈜대웅제약은 본태성 눈꺼풀경련 및 외안각주름의 일시적 개선을 적응증으로 품목허가를 받고자 임상시험을 통하여 유효성과 안전성을 평가하였음

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

- 해당사항 없음

## 3. 안정성에 관한 자료

- 제출(비공개 요청)

## 4. 독성에 관한 자료

- 제출(비공개 요청)

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 제출(비공개 요청)

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 본태성 눈꺼풀경련에 대한 2/3상 임상시험 1건
  - 임상시험제목: 본태성 눈꺼풀경련을 진단받은 성인을 대상으로 나보타주의 유효성 및 안전성 평가를 위한 활성대조, 이중눈가림, 무작위배정, 다기관 2/3상 임상시험
- 외안각 주름에 대한 2/3상 임상시험 1건, 눈가주름 및 미간주름 동시 투여 3상 1건
  - 임상시험제목: 중등증 이상의 외안각 주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 나보타주의 외안각 주름 개선 효과 및 안전성 평가를 위한 활성대조, 이중눈가림, 무작위 배정, 다기관 2/3상 임상시험

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국 사용 자료 제출

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 허가사항 비교표 제출