의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.07.01.</td><td>접수번호</td><td>20200138838</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">㈜휴온스글로벌</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">리즈톡스주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)(수출명:휴톡스주100단위)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트</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 / 100유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.10.10.</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
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
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>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>황윤미, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과

바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(생물제제과)
박애란
진미령, 임재현, 김재옥

(바이오의약품품질관리과)
한송이, 승호선, 문은희</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

<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

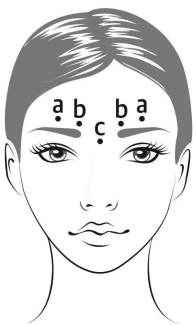
1. 미간주름
19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

2. 외안각주름
19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각주름 (눈가주름)의 일시적 개선

○ 용법·용량

1. 미간주름
0.9% 무보존제 멸균 식염수로 100U/2.5 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 5 개 부위에 0.1 mL 씩 주사하여 총 20U을 주사한다 (아래 그림 참고).



a. 눈썹주름근의 중앙(the middle of corrugators supercilii muscle);
b. 안쪽 눈썹주름근(medial corrugators 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 주사할 때는 안와 상연으로부터 최소 1 cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

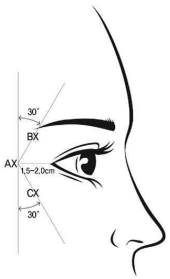
이 약을 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다.

눈썹주름근 (Corrugator muscle)과 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근 (Procerus muscle)과 눈썹내림근 (Depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하다. 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

이 약의 치료효과는 약 3~4개월간 지속되나 환자에 따라 효과가 길어질 수도 있고 짧아질 수도 있다.

미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 16주간 단회 투여에 대하여 평가되었다.

2. 외안각주름 (눈가주름)
외안각주름은 눈을 깜박이거나 눈을 감을 때 사용되는 눈 주변의 눈둘레근 활동에 의해 주로 생긴다. 눈둘레근의 강한 수축은 외안각에서 시작되는 외측의 부채꼴모양 접힘 (눈가주름)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 muscle)의 바깥쪽 측면의 한 측면당 3 개 부위에 0.1 mL (4U)씩 주사한다. (양측 6 개 부위, 총 24U)
첫 주사 지점은 외안각에서 관자놀이쪽으로 1.5~2.0 cm 떨어진 관자놀이쪽 안와가장자리이다. 최대한 미소지을 때의 주름이 외안각에서 위와 아래쪽에 있는 경우 아래 그림과 같이 주사한다.



이 약의 치료효과는 약 3~4개월간 지속되나 환자에 따라 효과가 길어질 수도 있고 짧아질 수도 있다.
외안각주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 16주간 단회 투여에 대하여 평가되었다.

<희석방법>
동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 근육주사 전에 방부제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨이 추천되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다 (아래 희석표 참고). 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.

이 약과 희석액에 방부제가 함유되어 있지 않으므로 1 바이알을 1명의 환자에게만 사용하도

록 한다.

[희석표]

첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨 주사)	결과 농도 (U/0.1 mL)
1.0 mL	10.0U
2.0 mL	5.0U
4.0 mL	2.5U
8.0 mL	1.25U

주의: 이 희석액은 0.1 mL 주사용량을 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 투여부위의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다.

권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안 된다.

가. 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 일반화된 근력 쇠약, 원기 상실, 목쉼, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 겹보임, 눈꺼풀 처짐과 같은 보툴리눔 독소효과로 이루어진 증상이 발생할 수 있다. 호흡곤란이나 삼킴곤란 등의 증상은 생명을 위협할 수 있으며 실제로 사망한 사례보고가 있다.

나. 과민반응

다른 보툴리눔독소 제제에서 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.

다. 신경근질환

말초운동신경병질환(예, 근위축 측삭 경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis), 운동신경병) 또는 신경근접합질환 (예, 중증 근육 무력증 (Myasthenia gravis), 이튼-램버트 증후군 (Eaton-Lambert syndrome))의 환자에서 보툴리눔독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔 독소를 투여 시 통상적인 임상용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇

은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

라. 다른 보툴리눔독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
가. 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자
나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자 (중증 근육 무력증 (Myasthenia gravis), 이튼-램버트 증후군 (Eaton-Lambert syndrome), 근위축 측삭 경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis) 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. 약물이상반응
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 같은 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔독소와의 연관성은 불명 (Unknown)이었다. : 피부발진 (다형 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일 이내에 이상사례가 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 부기, 주사부 열감, 주사 부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리

눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.

나. 미간주름
만 19세 이상 65세 이하의 중등도 이상의 미간주름을 가진 267명을 대상으로 다기관에서 이중맹검, 활성대조, 평행연구로 안전성이 평가되었다 (이 약 시험군: 135명, 대조군: 132명).

임상시험용 의약품 투여 후 발생한 주사부위 국소 약물이상반응의 발생률은 시험군에서 0.74% (1/135명, 1건), 대조군에서 3.03% (4/132명, 5건)이었으며, 중대한 국소 이상사례는 없었다.

임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례 비율은 시험군에서 18.52% (25/135명, 31건), 대조군에서 21.97% (29/132명, 32건)이었다.

우선순위용어 (Preferred Term) 기준으로 2% 이상 경증의 이상사례와 그 비율은 시험군에서 '비인두염 (Nasopharyngitis)' 5.19% (7/135명, 7건), '방광염 (Cystitis)' 2.22% (3/135명, 3건)였으며, 대조군에서 '비인두염 (Nasopharyngitis)' 4.55% (6/132명, 6건), '고혈압 (Hypertension)'이 2.27% (3/132명, 3건) 이었다.

시험군과 대조군의 이상사례 발생 양상이 유사하였다.

<표> 리즈톡스주 미간주름 치료 이중맹검, 활성대조 임상시험에서 보고된 이상사례

신체 기관별 (영문명, 발현율%)	이상사례 (영문명, 발현율%)
감염 및 기생충 감염 (Infections and infestations, 8.89)	비인두염 (Nasopharyngitis, 5.19), 방광염 (Cystitis, 2.22), 인플루엔자 (Influenza, 0.74), 모낭염 (Folliculitis, 0.74), 위장염 (Gastroenteritis, 0.74)
각종 위장관 장애 (Gastrointestinal disorders, 2.96)	비감염성 치은염 (Noninfective gingivitis, 0.74), 상복부 통증 (Abdominal pain upper, 0.74), 위 식도 역류 질환 (Gastrooesophageal reflux disease, 0.74), 치통 (Toothache, 0.74)
근골격 및 결합 조직 장애 (Musculoskeletal and connective tissue disorders, 0.74)	관절통 (Arthralgia, 0.74)
임상 검사 (Investigations, 2.22)	요당 존재 (Glucose urine present, 1.48), 알라닌 아미노 전이 효소 증가 (Alanine aminotransferase increased, 0.74), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 (Aspartate aminotransferase increased, 0.74), 혈당 증가 (Blood glucose increased, 0.74)
각종 신경계 장애	머리 불편 (Head discomfort, 0.74), 편두통

(Nervous system disorders, 1.48)	(Migraine, 0.74)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, 1.48)	기침 (Cough, 0.74), 과다 환기 (Hyperventilation, 0.74)
간담도 장애 (Hepatobiliary disorders, 0.74)	간 지방증 (Hepatic steatosis, 0.74), 급성 간염 (Hepatitis acute, 0.74)
각종 심장 장애 (Cardiac disorders, 0.74)	두근거림 (Palpitations, 0.74)
피부 및 피하 조직 장애 (Skin and subcutaneous tissue disorders, 0.74)	알레르기성 피부염 (Dermatitis allergic, 0.74)
전신 장애 및 투여 부위 병태 (General disorders and administration site conditions, 0.74)	주사 부위 소양증 (Injection site pruritus, 0.74)

다. 외안각주름 (눈가주름)

만 19세 이상 65세 이하의 중등도 이상의 외안각주름을 가진 성인 290명을 대상으로 안전성이 평가되었다. (이 약 시험군 145명, 대조군: 145명)

임상시험용 의약품 투여 후 발생한 약물이상반응은 시험군에서 2.07% (3/145명, 4건), 대조군에서 2.76% (4/145명, 4건)이었으며 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례는 시험군에서 15.86% (23/145명, 30건), 대조군에서 13.79% (20/145명, 28건)이었다. 우선순위용어 (Preferred Term) 기준으로 2% 이상 발생된 이상사례와 그 비율은 시험군에서 '비인두염 (Nasopharyngitis)' 6.21% (9/145명, 9건) 및 '주사 부위 타박상 (Injection site bruising)' 2.07% (3/145명, 3건), 대조군에서 '비인두염 (Nasopharyngitis)' 및 '주사 부위 타박상 (Injection site bruising)'이 각각 2.07% (3/145명, 3건)로 확인되었다.

<표> 리즈톡스주 외안각주름 치료 이중맹검, 활성대조 임상시험에서 보고된 이상사례

신체 기관별(영문명, 발현율%)	이상사례(영문명, 발현율%)
감염 및 기생충 감염 (Infections and infestations, 7.59)	비인두염(Nasopharyngitis, 6.21), 인두염 (Pharyngitis, 0.69), 부비동염 (Sinusitis, 0.69), 질 감염 (Vaginal infection, 0.69)
전신 장애 및 투여 부위 병태 (General disorders and administration site conditions, 2.07)	주사 부위 타박상 (Injection site bruising, 2.07), 주사 부위 피부염 (Injection site dermatitis, 0.69), 주사 부위 종창 (Injection site swelling, 0.69)
임상 검사 (Investigations, 0.69)	요당 존재 (Glucose urine present, 0.69)
각종 위장관 장애 (Gastrointestinal disorders, 1.38)	상복부 통증 (Abdominal pain upper, 0.69), 위염 (Gastritis, 0.69)
근골격 및 결합 조직 장애	경부 통증 (Neck pain, 0.69), 관절 주위염

(Musculoskeletal and connective tissue disorders, 2.07)	(Periarthritis, 0.69), 발바닥 근막염 (Plantar fasciitis, 0.69)
각종 신경계 장애 (Nervous system disorders, 1.38)	두통 (Headache, 0.69), 얼굴 마비 (Facial paralysis, 0.69)
생식계 및 유방 장애 (Reproductive system and breast disorders, 0.69)	자궁 용종 (Uterine polyp, 0.69)
각종 내분비 장애 (Endocrine disorders, 0.69)	아급성 갑상선염 (Thyroiditis subacute, 0.69)
대사 및 영양 장애 (Metabolism and nutrition disorders, 0.69)	고지혈증 (Hyperlipidaemia, 0.69)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함) (Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps))	눈 혈관종 (Eye haemangioma, 0.69)
피부 및 피하 조직 장애 (Skin and subcutaneous tissue disorders, 0.69)	두드러기 (Urticaria, 0.69)

5. 일반적 주의

가. 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 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 제조공정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 기증자나 기증부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화시키는 과정이 포함되어있다.

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

다. 미간주름/외안각주름

신경근육 작용에 영향을 줄 수 있는 전신성 신경근접합부 질환 (중증 근육 무력증 (Myasthenia gravis)), 이튼-램버트 증후군 (Eaton-Lambert syndrome), 근위축 측삭 경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis) 등) 및 안면 신경 마비 또는 안검하수 기왕력이 있는 자, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 주름이 충분히 개선되기 어려운 자, 주사 부위에 감염, 피부 질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 자, 미간 (이마 포함) 및 외안각주름에 영향을 줄 수 있는 부위에 안면성형술, 반영구보형물 등의 치료 기왕력이 있는 자 등은 제 3상 임상시험에서 제외되었으므로 주의를 요한다. 보툴리눔 독소제제를 눈둘레근에 주사할 때 나타나는 눈깜빡임의 감소는 특히 제 7신경 장애 환자에서 각막노출, 지속적 상피 결함 및 각막 궤양을 초래할 수 있다. 이 약의 주사 간격은 3개월보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

6. 약물 상호작용

가. 다른 보툴리눔독소 제제에서 아미노글리코시드 (Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육 · 신

경전달을 방해하는 약물 (투보쿠라린계 근이완제)과 병용시 보툴리눔독소 제제의 약효가 증가하였다. 아미노글리코시드 (Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신 (Spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다.

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

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.

다. 보툴리눔독소 제제 투여 후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수도 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여
임부, 수유부에서 이 약을 사용할 때의 안전성은 확립되어 있지 않다.

이 약에 대한 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 한 연구에서 랫드는 1 U/kg/일 투여 시 투여군 모체에서 임신체중의 증가억제와 투여부위의 근위축이 관찰되었다.

토끼의 경우 0.2 U/kg/일 투여 시 투여군 모체에서 사망 및 유산이 관찰되었고, 태자에서는 현저한 체중의 감소, 골격 기형 발생률의 증가, 앞발허리뼈의 골화점 수 감소가 관찰되었다.

이 약물 투여 후 임신 시, 환자에게 토끼에서 관찰된 독성을 알려야 한다.

보툴리눔독소가 유즙 중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙 중에 분비되므로 수유부에 투여 시 세심히 관찰해야 한다.

임신 중 또는 수유 중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 미간주름 및 외안각주름 개선 임상에서 18세 이하의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

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

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성
동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 진행하지 않았다.

발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성에 대한 내용을 확인할 수 있는 임상시험은 진행하지 않았다.

11. 적용상의 주의
동결 건조된 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 바이알속으로 넣어지지 않으면, 그 바이알을 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여되어야 한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다.

이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1 바이알을 1명 이상의 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

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 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상사례는 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. 치료용량 내에서 근육 내에 주입되었을 때, 이 약은 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 신경 제거되었을 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 보툴리눔독소 제제 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 약은 보툴리눔독소 제제이다.

보툴리눔 독소 (Botulinum toxin)는 그람양성 혐기성 세균인 클로스트리디움 보툴리눔 (Clostridium botulinum) 균에 의해서 만들어지는 독소이다.

보툴리눔 독소 (Botulinum toxin)는 콜린 신경말단에서 전시냅스 부분의 고친화력 인지부위에 결합하여 아세틸콜린 (Acetylcholine) 방출을 감소시킴으로써 신경근 차단 효과를 야기하여 근육의 이완성 마비를 나타낸다.

2) 임상시험 정보

<미간주름>

이 약의 유효성 및 안전성은 중등증 또는 중증의 미간주름이 확인된 만 19세 이상 65세 이하의 성인 267명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 평행설계, 비열등성 임상시험을 통해 평가하였다.

시험대상자는 임상시험용 의약품을 눈썹 주름근 및 눈살근에 단회 투여하였고, 투여 전 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(%)을 일차 유효성 평가 변수로 하여 대조약 대비 시험약의 비열등성을 입증하고자 하였으며, 투여 후 16주까지의 관찰기간 동안 유효성 및 안전성을 평가하였다.

그 결과, 시험군에서 90.15%, 대조군에서 92.31%로 대조군 대비 시험군이 비열등하였다.

<외안각주름>

이 약의 유효성 및 안전성은 중등증 또는 중증의 외안각주름이 확인된 만 19세 이상 65세 이하의 성인 290명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 평행설계, 비열등성 임상시험을 통해 평가하였다.

시험대상자는 임상시험용 의약품을 양측 눈둘레근에 단회 투여하였고, 투여 전 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 최대한 크게 미소지을 때의 외안각주름 개선율(%)을 일차 유효성 평가 변수로 하여 대조약 대비 시험약의 비열등성을 입증하고자 하였으며, 투여 후 16주까지의 관찰기간 동안 유효성 및 안전성을 평가하였다.

그 결과, 시험군에서 72.14%, 대조군에서 72.46%로 대조군 대비 시험군이 비열등하였다.

3) 비임상 정보

이 약에 대한 일반독성시험으로 단회, 국소내성을 포함한 반복투여독성시험을 수행 하였다.

반복투여 독성시험은 SD 랫드, 비글견, New Zealand White 토끼에서 4주 동안 주 1회 근육경로로 투여하여 평가를 수행하였다. SD 랫드 시험에서는 투여부위를 제외하고 전신적으로 나타나는 독성학적 변화를 기준으로 무해용량 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 3 U/kg로 확인되었다. 다만, 투여부위를 고려할 경우 1.5U/kg로 판단되었다. 비글견, 토끼 반복투여독성시험에서 무해용량 (NOAEL)은 각각 30 U/kg, 1.5 U/kg으로 확인되었다.

장기반복투여 독성시험으로 Wistar 랫드에서 6개월 동안 월 1회 근육경로로 투여하였다. 투여부위에서 과도한 투여에 의한 약리적인 효력이 나타났으며 전체적인 무해용량(NOAEL)은 15 U/kg 으로 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36개월 밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃) 보관

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목

○ (위해성 관리계획) v.5.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 제7조의2

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
   - 대상 효능・효과 : 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
   - 재심사기간 : 2019. 04. 11. ~ 2023. 04. 10.(4년)
   - 재심사신청기간 : 2023. 04. 11. ~ 2023. 07. 10.

   - 대상 효능・효과 : 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각주름 (눈가주름)의 일시적 개선
   - 재심사기간 : 2021.01.27. ~ 2025. 01. 26.(4년)
   - 재심사신청기간 : 2025. 01. 27. ~ 2025. 04. 26.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v.5.0)을 이행할 것.
   - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월 마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

4. 「약사법」 제 89조(제조업자 등의 지위 승계 등) 2항 의거, ㈜휴온스(대표자: 윤성태)에서 제조한 품목의 품질.관리 및 행정조치는 양수자인 ㈜휴온스글로벌(대표자:윤성태)에게 승계.책임질 것.

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.6 사전검토

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목 변경 허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2020.07.01.	2020.07.01.	-	-	2020.07.02.
보완요청일자	2020.08.27.	2020.08.24.	-	-	-
보완접수일자	2020.12.21.	2020.12.21.	-	-	-
최종처리일자	2021.01.27.	2021.01.20.	-	-	2020.08.13.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1]

Ⅱ.자료제출의약품 - 2) 당해품목 허가변경 - 새로운 효능·효과, 용법·용량

구분 \ 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. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 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」의 규정에 따른 요건 및 제출자료 범위에 타당한 임상시험 성적에 관한 자료 등이 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 중등도 내지 중증의 외안각 주름의 일시적 개선에 대한 안전성·유효성이 타당하다고 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 리즈톡스주100단위
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소류 및 톡신이드류(632)
- 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령
  - 신청효능효과: 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근(orbicularis muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 외안각 주름(눈가 주름)의 일시적 개선
- 약리작용 기전: acetylcholine 방출을 억제함으로써 신경근육 이음부에서 신경 콜린성 전달을 차단함

1.2. 기원 및 개발경위

- 눈가주름에 대한 임상시험을 완료하고 적응증을 추가하고자 함

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

3. 안정성에 관한 자료: 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 기 허가 당시 제출한 자료의 요약자료를 제출하였으며 해당 자료로 갈음 가능

5. 약리작용에 관한 자료

5.2. 효력시험

- 기 허가 당시 제출한 자료의 요약자료를 제출하였으며 해당 자료로 갈음 가능

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 기 허가 당시 제출한 자료의 요약자료를 제출하였으며 해당 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- GCP compliance에 따라 수행
- 외안각 주름에 대한 1/3상 임상시험 1건

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1/3상	HU-014_P1/3_CFL	(1상) 중등증 이상의 외안각주름이 확인된 자를 대상으로 휴톡스주의 투여 후 4주 동안의 안전성을 평가한 후 제3상 임상시험 진행 여부를 결정하고자 함. (3상) 중등증 이상의 외안각 주름이 확인된 자를 대상으로 휴톡스주의 유효성 및 안전성을 평가하여 보톡스주 대비 비열등함을 입증함	(3상) 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성대조	중등도 이상의 눈가 주름	24U	1회 근육 내 주사한 후 16주 간 추적조사	유효성 평가변수 1) 일차 유효성 평가변수 임상시험용 의약품 투여 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 최대한 크게 미소 지을 때의 외안각 주름개선*율(양측 외안각 주름의 중증도가 모두0 (None) 또는 1 (Mild)인 경우) 2) 이차 유효성 평가변수 - 임상시험용 의약품 투여 후 8주, 12주, 16주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 최대한 크게 미소 지을 때의 외안각 주름개선*율 임상시험용 의약품 투여 후 4주, 8주, 12주 및 16주 시점에 하기 유효성 평가를 실시하였다.) - 독립적 평가자 사진 평가에 따른 최대한 크게 미소 지을	유효성 평가결과 일차 유효성 평가변수인 투여 4주 후 시험자 현장 평가에 따른 최대한 크게 미소 지을 때 외안각 주름의 개선율(FAS)은 시험군 72.14% (101/140명), 대조군 72.46% (100/138명)였다. 시험군과 대조군 간 개선율의 차이는 -0.32% [95% 양측 신뢰구간 (-10.84, 10.20)]로, 97.5% 단측 신뢰구간 하한값(-10.84%)이 비열등성 마진값을 초과하여 대조군 대비 시험군의 비열등함을 입증하였으며, 이는 PPS에서도 시험군과 대조군 간 개선율의 차이는 -0.40% [95% 양측 신뢰구간 (-10.98, 10.18)]로, 97.5% 단측 신뢰구간 하한값(-10.98%)이 비열등

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
							때의 외안각 주름개선율: Phase 3에만 해당 - 시험자 현장 평가에 따른 평상시의 외안각 주름개선율 - 독립적 평가자 사진 평가에 따른 평상시의 외안각 주름개선율 Phase 3에만 해당 - 시험대상자 평가에 따른 최대한 크게 미소 지을 때의 외안각 주름개선율 - 시험대상자 평가에 따른 평상시의 외안각 주름개선율 - 외안각 주름에 대한 시험대상자 만족도 안전성 평가변수 1) 이상반응 2) 실험실적 검사 3) 활력징후	성 마진값을 초과하여 대조군 대비 시험군의 비열등함을 입증하였다. 안전성 평가결과 290명의 시험대상자 중 시험군에서 15.86% (23/145명, 30건), 대조군에서 13.79% (20/145명, 28건)로 확인되었다. 이 중, 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 시험군에서 2.07% (3/145명, 4건)로 확인되었고, 대조군에서는 2.76% (4/145명, 4건)로 확인되었다. 중대한 이상반응은 시험군 0.69% (1/145명, 1건)였고, 대조군에서는 발생되지 않았다. 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았으며, 또한, 본 임상시험에서의 임상시험용 의약품 투여 후 30분 이내 발생된 급성 이상반응은 없었다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국외 다른 국가에서의 허가 사례 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 보톡스주, 나보타주, 보툴렉스주와의 허가사항 비교표 제출

<붙임 1-3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜휴온스글로벌	**허가일**	2021.01.27.
제품명	리즈톡스주100단위	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v.5.0 (2020.12.21.)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
효능·효과	1. 미간주름 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선 2. 외안각주름 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 외안각주름 (눈가주름)의 일시적 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 독소 효과의 원거리 확산 • 과민반응 • 항체형성 • 안검하수(미간주름에 한함)	• 일반적인 의약품 감시 (수동적 감시) • 능동적 감시(사용성적조사, 중등증 이상의 외안각주름 대상 임상시험)	· 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 리즈톡스주의 효과를 증가시킬 병용약물의 사용	• 일반적인 의약품 감시 (수동적 감시) • 능동적 감시(사용성적조사, 중등증 이상의 외안각주름 대상 임상시험)	· 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
• 소아 및 청소년(≤18세)에게서의 사용 • 고령자에게서의 사용 • 반복투여	• 일반적인 의약품 감시(수동적 감시)	· 해당사항 없음