의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.04.20.	접수번호	20200071627
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		휴젤주식회사		
제 품 명		보툴렉스주300단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		클로스트리디움보툴리눔독소A형		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		용액용동결건조분말주사제 / 300유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2021.01.28.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	황윤미, 남주선, 정현철
심사부서		생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(생물제제과) 박나원, 진미령, 임재현, 김재옥 (백신검정과) 이희정, 황인영, 김종원 (바이오의약품품질관리과) 한송이, 황유리, 승호선, 문은희
GMP* 평가부서		서울청 의약품안전관리과	GMP 담당자	홍혜영, 이영주, 이윤제

* 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. 근육경직 : 만 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직의 치료
2. 만 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형(Dynamic Equinus Foot Deformity)의 치료

○ 용법·용량

1. 근육경직

정확한 용량 및 주사부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 경직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다.
근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 3~5주 사이에 관찰되었다.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

투여 부위 (Muscle)	총 투여 용량 (Total dose)	투여 부위 (Number of sites)
손목 굴근 (Flexed wrist)		
요골쪽손목굽힘근 (Flexor carpi radialis)	15-60 U	1-2 sites
자쪽손목굽힘근 (Flexor carpi ulnaris)	10-50 U	1-2 sites
주먹 쥠근 (Clenched fist)		
얕은손가락굽힘근 (Flexor digitorum superficialis)	15-50 U	1-2 sites
깊은손가락굽힘근 (Flexor digitorum profundus)	15-50 U	1-2 sites
팔꿈치 굽힘근 (Flexed elbow)		
위팔두갈래근 (Biceps)	100-200 U	Up to 4 sites

임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사 되었다.
멸균된 24~30 게이지의 주사 바늘을 사용하였으며, 근육조직의 깊이에 따라 적절한 길이의 주사침을 사용하였다. 전기자극, 침근전도 또는 초음파 등이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

2. 소아뇌성마비 환자의 경직에 의한 첨족기형

경직된 장단지근의 내•외측 heads 두 부분에 각각 투여한다. 양측마비에는 경직된 양쪽 다리에 총량 6U/kg body weight을 각각 3U/kg씩 나누어 투여하며, 편마비인 경우에는 투여가 필요한 다리에 총량 4U/kg body weight로 투여한다. 1회 최대 200U을 넘을 수 없으며 주사 후에는 급성 이상반응 발생 여부를 확인하기 위하여 주사 후 30분간 환자상태를 확인한다.

[희석방법]
동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 방부제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨이 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 방부제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.

[희석표]

첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨 주사)	용해상태의 농도 (U/0.1mL)
1.5mL	20.0U
3.0mL	10.0U
6.0mL	5.0U
12.0mL	2.5U

주의: 이 희석액은 0.1mL 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.
0.05mL(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. 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.

가. 독소 효과의 원거리 확산 : 보툴리눔독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 목쉼, 언어장애, 말더듬증, 방광통제 상실, 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. 경부근육긴장이상치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 이상사례가 있다.

나. 과민반응

다른 보툴리눔독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 두드러기, 연조직의 부종, 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, 근위축성측삭경화증, 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. 다른 보툴리눔독소 제제의 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 이상사례이다. 이러한 환자 중에서 드물게 삼킴곤란이 위중하여 위영양관을 필요로 한 경우도 있었다. 삼킴곤란이 나타난 후에 연하성폐렴으로 발전하여 사망한 예가 보고되었다.

마. 다른 보툴리눔독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 드물게 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험 요인을 갖고 있었다.

바. 다른 보툴리눔독소 제제에서 사시치료에 이 약 적용 시 눈주변에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향 받기 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 외안근 마비를 유도하여 Spatial Disorientation, 이중시야, Past-Pointing을 일으킬 수 있다. 이환된 눈을 덮어주면 이런 증상들을 경감시킬 수 있다.

사. 눈꺼풀경련

안륜근에 보툴리눔독소 제제를 주사 후, 특히 제 7 신경장애 환자에게 있어서, 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막이식이 요구되는 무수정체 안구에서 이런 효과로 인해 각막뚫림이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 위해를 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막상피결함이든지 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 구조 내 또는 주변에 주사 시 주의하여야 한다. 다른 보툴리눔독소 제제를 침샘, 입-혀-인두 주변, 식도, 위에 주사 시 치명적인 결과를 포함한 중대한 이상사례가 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 기흉이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사 시 주의가 요구된다.

차. 호흡기장애 성인 환자의 상지경직 또는 신경인성 배뇨근 과활동성 치료시 폐기능에 미치는 영향

호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제의 투여 시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소≥15%)와 상기도 감염은 위약 대비 빈번하게 보고되었으며, 호흡기 장애가 있는 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여 시 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.

2. 다음 환자에는 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, 황산네오마이신 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 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.

※ 발현율은 다음과 같이 정의 된다.: 매우 드물게(<0.01%), 드물게(≥0.01% 이고 <0.1%), 흔하지 않게(≥0.1% 이고<1%), 흔하게(≥1% 이고 <10%), 매우 흔하게(≥10%)

나. 상지 경직

만 20세 이상의 성인 환자 187명을 대상으로 뇌졸중 후 상지 근육경직 치료에 대한 안전성이 평가 되었다.

(평가 정보: 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 3상 임상시험. 임상시험대상자 수: 보툴렉스 시험군 95명, 대조군 92명)

인과관계에 상관없이 이상사례는 보툴렉스 시험군에서 20.00%(19명/95명, 23건), 대조군에서 26.09%(24명/92명, 30건) 발현되었으며, 이 중 이 약물과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 보툴렉스 시험군에서 2.11%(2명/95명, 2건), 대조군에서1.09%(1명/92명, 1건) 발현되었다. 약물이상반응을 발현부위에 따라 분류하면 다음과 같으며 정도에 있어서 모두 경증이었다.

신체기관별	약물이상반응	보툴렉스 시험군(95명) 발현율 (건수)	대조군(92명) 발현율 (건수)
감염	비인두염	1.05% (1건)	-
신장 및 비뇨기계 장애	빈뇨	1.05% (1건)	-
피부 및 피하조직 장애	다한증	-	1.09% (1건)

다. 소아뇌성마비

만 2세 이상 10세 이하의 환자 143명을 대상으로 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형의 치료에 대한 안전성이 평가 되었다.

(평가 정보: 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 3상 임상시험. 임상시험대상자 수: 보툴렉스 시험군 73명, 대조군 70명)

인과관계에 상관없이 이상사례는 보툴렉스 시험군에서 73.97%(54명/73명, 152건), 대조군에서 64.29%(45명/70명, 130건) 발현되었다. 이 중 이 약물과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 대조군에서만 2.86%(2명/70명, 2건)로 발성장애 1.43%(1건), 두드러기 1.43%(1건) 발현되었으며, 정도에 있어서 경증 내지 중등증이었다.

5. 일반적 주의

가. 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 함유하고 있다. 사람 혈액 또는 혈장에서 제조 된 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 포함되어 있다.

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

다. 근육경직

보툴리눔독소 제제는 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 보툴리눔독소 제제는 고정된 경련과 수축이 일어나 수축 상태가 지속되는 현상에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선시키는 데는 효과적이지 않다.

라. 소아 뇌성마비

보툴리눔독소 제제는 표준 치료제와 관련되어 연구된 국소경련 치료제이지 이러한 치료양식(Treatment Modalities)을 대신하지 않는다. 보툴리눔독소 제제는 영구적으로 경련과 수축이 일어나 수축 상태가 지속된 관절의 움직임 향상에 효과적일 것 같지는 않다.

6. 약물상호작용

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

7. 임부, 수유부에 대한 투여

본 약물의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 없다. 임신한 랫드를 대상으로 한 용량설정 연구에서 랫드의 기관형성기(수태 5 ~ 16일)에 해당하는 12일간 1, 4 및 8U/kg/일로 매일 근육투여 시, 임신 모체 및 배태자 발생에 대한 무독성량(NOAEL)은 모체 및 태자 모두1U/kg/일 미만으로 나타났으며, 4U/kg/일 용량 이상에서 사료섭취량 감소 및 체중증가 억제, 그리고 가슴샘, 비장, 신장, 심장, 폐 및 간장의 절대 중량이 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 모체 독성으로 왜소 태자 증가, 태자 중량 및 골화수 감소로 연계되나, 착상 후 태자 사망률의 변화로 이어지지 않으므로 태자에 대한 직접적인 영향 보다는 이차적인 영향으로 판단된다. 따라서 본 약물을 임부에게 투여 시 랫드에서 관찰된 독성을 알려야 한다.

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

임신 중 또는 수유 중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 근육경직(뇌졸중과 관련된 상지경직) 개선의 경우 만 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았으며, 소아뇌성마비 환자의 경직에 의한 첨족기형의 경우 만 2세 미만의 소아에서 별도의 임상을 수행하지 않았으므로 세심한 주의가 요구된다.

9. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형유발성

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

10. 과량투여시의 처치

과량 투여시의 증후와 증상은 주사 직후에 분명하게 나타나지 않는다. 사고로 투여되거나 경구 투여한 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, 회복 시까지 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. 적용상의 주의사항

동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨 주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 보툴렉스에 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. 이 기간동안 용해된 이 약은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 이 제제와 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.

보툴렉스는 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육 내에 주입되었을 때, 보툴렉스는 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.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃) 보관
제조일로부터 6개월

1.3 허가조건

○ 해당없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.6 사전검토

○ 해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규 품목 -10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

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		
신청품목	O	O	O	O	O	O	△	△	△	△	△	O	△	△	△	O	△	O	O
제출여부	O	O	O	O	O	O	O	X	X	O	O	O	X	X	X	O	X	O	O

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 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 : 보툴렉스주300단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 독소 및 톡소이드류
- 신청 효능효과 :

1. 근육경직 : 만 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직의 치료
2. 만 2세 이상의 소아뇌성마비 환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형(Dynamic Equinus Foot Deformity)의 치료

- 신청 용법용량 : 생략
- 약리작용 기전 : acetylcholine 방출을 억제함으로써 신경근육 이음부에서 신경 콜린성 전달을 차단함

1.2. 기원 및 개발경위

- 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형은 여러 단백질로 구성됨. 이 신경독소 복합체는 150 kDa의 신경독소(neurotoxin), 130 kDa의 비독성 비혈구응집 단백질(non-toxic non-haemagglutinin protein), 그리고 14~48 kDa 범위의 다양한 혈구응집소(haemagglutinin)로 구성된 900 kDa의 복합체임. 150 kDa의 신경 독소는 단일 체인 형태로 생산되며, 이 단일 체인은 2차 배양 과정에서 내인성 단백 분해 효소에 의해 절단되어, 53 kDa의 경쇄(light chain)와 97 kDa의 중쇄(heavy chain)가 이황화 결합으로 연결된 활성 상태의 신경 독소로 됨.
- 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형은 신경 말단에서 아세틸콜린 분비를 억제하여, 작용 부위의 해당 기관을 억제함. 예를 들어 근육에서는 상당한 기간 지속되는 근 마비를 유발함.
- 보툴렉스주는 안검 경련 치료, 미간 주름 개선, 소아뇌성마비 환자 첨족기형 및 뇌졸중 후 상지 근육경직, 외안각 주름에 사용되는 의약품으로 허가 받았으며, 과민성 방광, 양성교근 비대증, 경부근긴장이상을 추가하기 위해 임상시험이 진행중임.

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 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타(SDS-PAGE))
순도시험 (□ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타(SDS-PAGE, 크기배제크로마토그래프))
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험
■ 기타시험 (미생물오염시험, 잔류핵산함량시험, 단백질함량시험, 특이역가시험, 독소확인시험, 미생물한도심험)
□ 정량법 □ 표준품/시약・시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 사람혈청알부민

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 □ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
제제시험 □ 붕해/용출시험 □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험 (함습도시험, 용해도시험, 역가시험)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원액은 -70℃에서 24개월 동안 안정함.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 6개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/유리	6개월 동안 안정함
가속시험	25±2℃, 60±5%RH	바이알/유리	1개월 동안 안정함
용해 후 안정성시험	5±3℃	바이알/유리	48시간 동안 안정함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 6개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하였을 때, 2~8℃에서 6개월 동안 안정하며 이에 적합한 근거자료가 제출되었음.

4. 독성에 관한 자료_비공개 요청

5. 약리작용에 관한 자료_비공개 요청

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

① 소아 뇌성마비 환자 : 3상 1건
② 뇌졸중 후 근육 경직 환자 : 3상 1건

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 소아 뇌성마비에 대한 3상 임상시험 1건
  - 소아 뇌성마비환자에서 보툴렉스주®의 안전성 및 유효성을 보톡스주®와 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관 3상 임상시험
- 뇌졸중 후 상지 근육경직 치료에 대한 3상 임상시험 1건
  - 뇌졸중 후 상지 근육경직 치료에 있어서 보툴렉스®주와 보톡스®주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 활성약 대조 3상 임상시험

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 외국의 사용현황 자료 제출

8. 국내 유사 제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

- 국내 유사 제품과의 허가사항 비교표 제출