의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.11.21.	접수번호	20180291324
신청구분		자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜휴온스글로벌		
제 품 명		리즈톡스주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)(수출명:휴톡스주100단위)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		용액용동결건조분말주사제 / 100유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2016.10.10.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		융복합혁신제품지원단	허가담당자	한승훈, 남경탁, 오정원
심사부서		생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(생물제제과) 송민지, 곽병옥, 진미령, 임재현, 백선영 (백신검정과) 김형욱, 이철현 (바이오의약품품질관리과) 김광제, 정재호, 최승진
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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

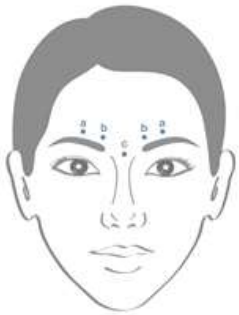
19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

○ 용법·용량

<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.

<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 사용하도록 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, 근위축성측삭경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis), 운동신경병) 또는 신경근접합질환 (예, 중증근무력증 (Myasthenia gravis), 람버트-이튼 증후군 (Lambert-Eaton 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 몇몇은 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 (중증근무력증(Myasthenia gravis), 람버트-이튼 증후군 (Lambert-Eaton syndrome), 근위축성측삭경화증 (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 수개월 간 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.

나. 미간주름

만 19세 이상 65세 이하의, 중등도 이상의 미간주름을 가진 267명을 대상으로 다기관에서 이중맹검, 활성대조, 평행연구로 유효성 및 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 (Infections and infestations, 8.89)	비인두염(감기) (Nasopharyngitis , 5.19), 방광염 (Cystitis, 2.22), 인플루엔자 (Influenza, 0.74), 모낭염 (Folliculitis, 0.74), 위장염 (Gastroenteritis, 0.74)
위장장애 (Gastrointestinal disorders, 2.96)	비감염성 치은염 (Noninfective gingivitis , 0.74), 상복부통증 (Abdominal pain upper, 0.74), 역류성식도질환 (Gastrooesophageal reflux disease, 0.74), 치통 (Toothache,

	0.74)
근골격계 및 결합조직 장애 (Musculoskeletal and connective tissue disorders, 0.74)	관절통 (Arthralgia, 0.74)
실험실검사 (Investigations, 2.22)	요당존재 (Glucose urine present, 1.48), ALT 상승 (Alanine aminotransferase increased, 0.74), AST 상승 (Aspartate aminotransferase increased, 0.74), 혈당상승 (Blood glucose increased, 0.74)
신경계통 장애 (Nervous system disorders, 1.48)	머리불편 (Head discomfort, 0.74), 편두통 (Migraine, 0.74)
호흡기장애 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, 1.48)	기침 (Cough, 0.74), 과호흡 (Hyperventilation, 0.74)
간담도계 장애 (Hepatobiliary disorders, 0.74)	간지방증 (Hepatic steatosis, 0.74), 급성간염 (Hepatitis acute, 0.74)
심장 장애 (Cardiac disorders, 0.74)	심계항진 (Palpitations, 0.74)
피부 및 피하조직 장애 (Skin and subcutaneous tissue disorders, 0.74)	알레르기성 피부염 (Dermatitis allergic, 0.74)
주사부위반응 (General disorders and administration site conditions, 0.74)	주사부위 가려움 (Injection site pruritus, 0.74)

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

신경근육 작용에 영향을 줄 수 있는 전신성 신경근접합부 질환 (중증근무력증

(Myastheniagravis), 람버트-이튼 증후군 (Lambert-Eaton syndrome), 근위축성측삭경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis) 등) 및 안면신경마비 또는 안검하수 기왕력이 있는 자, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 자, 주사 부위에 감염, 피부 질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 자, 미간부위 (이마 포함)에 안면성형술, 반영구보형물 등의 치료 기왕력이 있는 자 등은 제 3상 임상시험에서 제외되었으므로, 주의를 요한다. 이 약의 주사 간격은 3개월보다 더 빈번해서는 안 되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

6. 약물 상호작용

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.

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 개선 임상에서 18세 이하의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약은 미간주름 개선 임상시험에서 66세 이상에서 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

10. 발암성, 흡연변이 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.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36개월 밀봉용기, 냉장(2 ~ 8℃) 보관

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목

○ (위해성 관리계획) v2.0

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

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

- 재심사기간 : 2019. 04. 11. ~ 2023. 04. 10.(4년)
- 재심사신청기간 : 2023. 04. 11. ~ 2023. 07. 10.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v2.0)을 이행할 것.
   - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 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	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2018.11.21.	2018.11.21.	-	2018.11.26.	2018.12.03.	-
보완요청일자	2019.01.28. 2019.03.28.	2019.01.15. 2019.03.26.	-	2018.12.21.	-	-
보완접수일자	2019.03.08. 2019.04.08.	2019.03.08. 2019.04.08.	-	2019.03.11.	-	-
최종처리일자	2019.04.11.	2019.04.10.	-	2019.04.02.	2019.01.07.	-

<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			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
1. 새로운 효능、효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법、용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료 3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

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 제출자료범위에 타당한 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료 등이 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 중등증~중증의 미간주름의 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)
- 약리작용 기전: acetylcholine 분비를 억제하는 작용기전으로 신경 근전도를 차단함으로써 근수축을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 보툴리눔독소A형은 100 kDa의 중쇄(heavy chain)와 50 kDa의 경쇄(light chain)로 이루어진 분자량 900 kDa의 폴리펩티드(polypeptide) 화합물로 중쇄는 엑손(axon) 말단의 특정부위로 보툴리눔독소가 표적화하는데 중요한역할을 담당하며 경쇄는 단백분해활성을 가짐.
- 보툴리눔독소A형은 1970년대 초반 원숭이의 사시치료에 시도된 이후 의학적 용도로 사용되기 시작하였으며 1989년 안검경련 및 편측안면경련을 적응증으로 미국Food and Drug Administration (FDA) 승인을 득하였음. 2000년 이후, 소아뇌성마비환자에 있어서 경직에 의한 첨족기형(dynamic equinus foot deformity) 및 경부근긴장이상(cervical dystonia) 등으로 점차 적응증이 확대되었음. 1992년 Carruthers JD 등이 수행한 보툴리눔독소A형의안면주름 개선 효과에 대한 연구 이후 2002년 성인에서 중등도 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선에 대한 FDA 승인을 득하며 현재 치료 및 미용목적으로 광범위하게 사용되고 있음
- 리즈톡스주는 독성시험은 단회, 반복투여독성시험 및 배태자독성시험을 수행하였으며 안전성약리시험 및 in vivo, in vitro 효력시험을 실시하였음. 임상시험은 미간주름 개선효과 및 안전성을 보톡스주와 비교하기 위한 1/2상, 3상 시험을 수행하였음.

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

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 독소확인, 흡광도측정)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 알부민

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(용해도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원액은 -70 ℃에서 24개월 동안 안정함.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	바이알/유리	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 36개월 결과가 기준에 적합하였음.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법
단회투여 독성시험	SD Rat	근육
	비글견	근육
반복투여 독성시험	SD Rat	근육
	비글견	근육
	토끼	근육
	Wistar 랫드	근육
생식· 발생 독성시험	SD Rat	근육
	토끼 (New Zealand white)	근육
기타독성시험	반복투여독성시험을 수행하면서 투여부위에 대한 영향을 평가함	

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 비글견을 대상으로 단회투여 독성시험, 랫드, 비글견, 토끼를 대상으로 4회~7회 반복투여 독성시험을 실시함. 랫드, 토끼 반복투여 독성시험 결과 투여부위의 근육섬유 위축, 보행이상, 체중 감소 등이 관찰되었음
- 랫드 및 토끼를 대상으로 배·태자독성시험에서 모체에서 임신체중의 증가억제와 투여부위 근위축이 관찰되었으며 토끼의 경우 0.2U/kg 투여군에서 태자의 체중 감소, 골격 기형 발생률 증가 등이 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.2. 효력시험

○ ICR 마우스에 시험물질과 보톡스 투여 후 근전도 억제효과를 비교한 결과 고용량군에서 두 물질이 전기자극에 유사한 반응을 보였음.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

○ 중추신경계 안전성 약리시험은 필수항목인 Irwin법으로 시행하였으며, 마우스를 사용하였으며, 설정된 시험항목을 모두 실시하였으며, 이에 특이징후는 없었음.

○ 호흡기계 안정성 약리시험은 필수항목(호흡률, 일회호흡량, 분당호흡량)을 수행하였으며, 시험결과 이상징후 없었음.

○ 심혈관계 안정성 약리시험은 필수항목(혈압, 심박수, 심전도 등)을 수행하였으며, 시험결과 이상징후 없었음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

○ (약동학시험) 보툴리눔 독소 A형에 대한 효력 및 독성시험에 투여되는 양이 매우 적기 때문에 기술적으로 측정이 불가하여 시험을 진행하지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 보톡스주와 시험물질의 근전도 억제효과 비교하여 in vivo 효력시험을 수행한 결과 두 물질간의 유사한 효과가 관찰되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료(임상1/2상 1건, 임상3상 1건)

- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인대상 HU-104와 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선효과를 비교 평가하기 위한 제1/2상 임상시험.
- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인대상 휴톡스와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 비열등성 제3상 임상시험.

6.1. 임상시험자료집 개요

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1/2상	HU-014 _P1/2	안전성 평가 미간주름 개선효과 및 안전성을 보톡스주와 비교	단일기관	미간 주름 개선	20U	1회	(1상) 안전성 평가변수, 탐색적 평가변수 (2상) 유효성 평가변수(인상쓸때의 미간주름 개선율 등) 안전성 평가변수(이상반응, 실험실적 검사, 신체검진, 활력징후)	시험약은 중등증 또는 중증의 미간주름에 있어 대조약 보톡스주와 동등하거나 유사한 개선효과를 나타내며 약물 투여에 의한 이상반응은 관찰되지 않아 내약성이 양호하고 안전하게 투여할 수 있는 약물로 판단됨
3상	HU-014 _P3	중등도 내지 중증의 미간주름이 확인된 자를 대상으로 휴톡스주의 유효성과 안전성을 평가하고자 함	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 비열등성, 제3상	중등도 - 중증의 미간주름	20U	1회 근육내 주사한 후 16주간 추적조사	일차 평가변수: 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 미간주름 개선율(%) 안전성 평가: 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 항체형성 검사	본 임상 시험의 결과를 종합해 볼 때, 중등증 및 중증의 미간주름을 가진 사람에서 1차 유효성 평가변수인 4주 시점의 인상 쓸 때 미간주름 개선율에 대해 보톡스주 대비 휴톡스주의 비열등성이 입증되었고, 독립적 평가자의 사진 평가 및 시험대상자 평가에서도 두 군 간의 유사한 개선율을 보였음 안전성 결과도 휴톡스주와 보톡스주의 이상반응 발생에 차이가 없어, 휴톡스주의 안전성과 내약성이 입증되었음.

								결론적으로 휴톡스주는 보톡스주와 같이 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는 약물임을 확인하였음 .

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 보톡스주 및 시험물질을 미간주름 단회투여한 후 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율을 일차 유효성 평가변수로 설정하여 평가한 결과 시험물질의 주름 개선 효과는 비열등하였으며 투여 후 16주까지 유효성 및 안전성을 평가하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례 발생률은 시험군에서 18.52% (25/135명, 31건), 대조군에서 21.97% (29/132명, 32건)였으며 시험군과 대조군의 이상사례 발생 양상이 유사하였음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 보톡스주, 나보타주, 보툴렉스주, 메디톡신주의 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 등 비교표 제출.