안전성·유효성 검토서

(□최초, ■변경)

2011년 9월 1일

담당자	연구관	과 장
이시원	김준규	강석연

① 회사명	휴젤 주식회사	② 문서번호	접수번호 : 20110007093 접수일자 : 2010.01.19.
③ 제품명	보툴렉스주200단위(클로스트리디움 보툴리눔독소A형)	④ 구분	독소류 및 톡소이드류, 전문 분류번호 : 632
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	1바이알 중 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 200 Unit		
⑥ 성 상	백색의 동결건조 분말이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제로서, 용제(생리식염수)를 가하였을 경우 무색투명한 액상제제로 되어야 한다.		
⑦ 효능·효과	18세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 안검경련		
⑧ 용법·용량	이 약을 희석하여(희석표 참조) 안검경련에 적용 시 근전도 지시 없이 27~30 게이지의 무균된 주사바늘을 사용한다. 상(上)검 내측과 대측의 검판전(前) 안륜근과 하(下)검 대측의 검판전(前) 안륜근에 초회 투여 권장량은 1.25~2.5 U(각 부위에 0.05~0.1 ㎖)이다. 일반적으로 주사의 초회효과는 3 일 이내에 나타나고 최고효과는 1~2 주 사이에 나타난다. 각 처치효과는 대략 3개월간 지속되며, 이런 과정은 계속 반복될 수 있다. 초회 처치로 효과가 불충분(일반적 정의로 2 개월 이상 효과가 지속되지 않는 것)하다고 판단되면 반복 처치 기간 동안 투여량을 2 배까지 증가시킬 수 있다. 그러나 각 부위 당 5.0 U 이상 주사함으로 얻어지는 이점은 거의 없는 것으로 보인다. 안검경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 자주 주사할 경우에는 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다. 30 일간 투여 시 축적량은 200 U를 초과해서는 안 된다. [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 바이알속으로 넣어지지 않았을 경우 이 바이알은 폐기해야 한다. 라벨에		

<table>
<tr><td></td><td>용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24 시간 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 1 바이알을 1 명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.
〈희석표〉
<table>
<tr><th>첨가된 희석액
(0.9 % 염화나트륨 주사)</th><th>용해상태의 농도
(U/0.1 ㎖)</th></tr>
<tr><td>1.0 ㎖
2.0 ㎖
4.0 ㎖
8.0 ㎖
16.0 ㎖</td><td>20.0 U
10.0 U
5.0 U
2.5 U
1.25 U</td></tr>
</table>
주의 : 이 희석액은 0.1 ㎖ 주사를 기준으로 계산한다.
또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.
0.05 ㎖(투여량에서 50 % 감소) - 0.15 ㎖(투여량에서 50 % 증가)</td></tr>
<tr><td>⑨ 저장방법 및
유효기간</td><td>유효기간 : 제조일로부터 12개월
저장방법 : 밀봉용기, 냉장 (2~8℃) 보관</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및
개발경위</td><td></td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>· 보툴리늄 독소의 구조
1. 보툴리늄 독소는 신경독소와 비독성단위체(NAPs, neurotixin-associated proteins)의 복합체임.
2. 신경독소는 150 kD의 단일사슬 구조의 단백질로 되어 있으며 100 kD의 heavy chain과 50 kD의 light chain이 disulfide로 연결되어 있음.
① Heavy chain은 근신경접합부에서 콜린성 말단 부위의 수용체와 높은 친화도로 결합함.
② Light chain은 endopeptidase로서 아세틸콜린소포체 방출에 필요한 막단백질을 절단함. 보툴리늄 독소 A, C1, E 형은 SNAP-25(synaptosome-associated protein of molecular weight 25 kD)를 절단하고 보툴리늄 독소 B, D, F, G 형은 synaptobrevin(=VAMP, vesicle-associated membrane protein)과 결합함.
3. 비독성단위체는 적혈구응집소 작용을 하는 HA와 비독소-비적혈구응집소 단백질(NTNH)로 이루어져 있음.

· 약리작용기전
보툴리늄 독소 A형은 근신경접합부에서 아세틸콜린 방출을 억제함으로서 콜린성 신경전달을 막음.
1. Heavy chain이 근신경접합부에서 운동신경의 콜린성 말단 부위의 수용체와 높은 친화도로 결합함.
2. 세포안으로 internalisation되고 light chain이 세포질로 분비됨.</td></tr>
</table>

	3. Light chain이 SNAP-25을 절단하여 근신경접합부에서 아세틸콜린 방출을 억제함.
⑫ 국내 외 사용현황	. 국내 사용현황 보툴렉스주200단위(수출용) · 국외 사용현황 일본, 페루 및 태국에서 허가되었고 현재 일본에서 판매중임
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-50호, 2010.6.29.)
⑭ 검토결과	적 합

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-50호, 2010.6.29.) [별표 1]의 Ⅱ. 자료제출의약품 당해품목 허가변경 4. 유효성분의 함량만의 변경, 6. 제조방법 변경

구분 \ 자료번호	1	2	3						4						5				6		7	8
			가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
			(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
1. 제출자료	O	O	O	X	X	O	X	X	△	△	△	△	△	△	△	X	X	X	O	X	O	O
2. 제출여부	O	O	O	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	O
3. 면제사유	※ 기허가 품목 보툴렉스주에 따름																					

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      ① 기준 및 시험방법
      ② 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      ③ 시험성적에 관한 자료
      ④ 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      ① 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      ② 제조방법에 관한 자료
      ③ 기준 및 시험방법
      ③ 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      ④ 시험성적에 관한 자료
      ⑤ 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      ① 장기보존시험(24개월)
   나. 완제의약품에 관한 자료
      ① 장기보존시험(12개월)
      ② 용해 후 안정성자료
4. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

5. 제조방법 변경에 따른 비교동등성 입증자료

6. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료