

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.03.28.	접수번호	20250055452
변경신청사항	효능·효과(상지경직의 치료) 추가 등		
신청인(회사명)	(주)휴온스바이오파마		
제품명	리즈톡스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)(수출명:휴톡스주50단위)		
주성분명 (원료의약품등록번호)	클로스트리디움보툴리눔독소A형		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	제형: 용액용동결건조분말주사제 함량: 클로스트리디움보툴리눔독소A형 50 유닛/ 1 바이알 중		
기 허가 사항	허가일자	2021.06.15.	
	효능·효과	1. 미간주름 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선 2. 외안각주름 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 외안각주름 (눈가주름)의 일시적 개선	
	용법·용량	붙임 참조	
변경 허가 사항	변경허가일자	2025.06.19.	
	효능·효과	(추가) 3. 근육경직 19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황	-		
허가부서	바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 과장
심사부서	생물제제과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 이은경 주무관, 김연희 연구관, 김재욱 과장 (RMP) 신용관 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 미간주름

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

2. 외안각주름

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

3. 근육경직

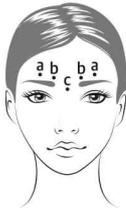
19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료

○ 용법·용량

1. 미간주름

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 50 U/1.25 mL (4 U/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 20 U 을 주사한다 (아래 그림 참고).



a. 눈썹주름근의 중앙(the middle of corrugators supercillii muscle); b. 안쪽 눈썹주름근(medial corrugators supercillii 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 미간 안면주름을 만든다. 눈살근 (Procerus muscle)과 눈썹내림근 (Depressor supercillii 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.

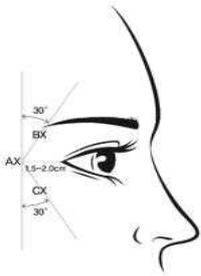
미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 16주간 단회 투여에 대하여 평가되었다.

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. 30~33 게이지 주사 바늘을 사용하여 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle)의 바깥쪽 측면의 한 측면당 3 개 부위에 0.1 mL (4 U)씩 주사한다. (양측 6 개 부위, 총 24 U)

첫 주사 지점은 외안각에서 환자놀이쪽으로 1.5~2.0 cm 떨어진 환자놀이쪽 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.

3. 근육경직

정확한 용량 및 주사 부위의 수는 관련된 근육의 경직 정도, 크기, 수와 위치 및 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 및 투여 용량]

Muscle	Total dose	Number of sites
위팔두갈래근 (Biceps brachii)	100~200 U	up to 4 sites
깊은손가락굽힘근 (Flexor digitorum profundus)	15~50 U	1~2 sites
얕은손가락굽힘근 (Flexor digitorum sublimis)	15~50 U	1~2 sites
요골쪽 손목굽힘근 (Flexor carpi radialis)	15~60 U	1~2 sites
척골쪽 손목굽힘근 (Flexor carpi ulnaris)	10~50 U	1~2 sites

임상시험에서 용량은 최대 360 U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사되었다. 멸균된 24~30 게이지의 주사침이 표면근육에 사용되고, 적절한 길이의 주사침이 깊은 근육조직에 사용된다. 근전도 검사의 유도, 신경 자극 기술 및 초음파 검사 등이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

<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 일어나 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)
0.5 mL	10.0 U
1.0 mL	5.0 U
2.0 mL	2.5 U
4.0 mL	1.25 U

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 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 근력 쇠약, 원기 상실, 목뻣, 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 포

함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔독소를 투여 시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위 영양관을 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.

바. 호흡기장애 성인 환자의 상지경직 치료시 폐기능에 미치는 영향

호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제의 투여 시 폐기능 감소 (강제폐활량[FVC]감소 $\geq 15\%$)와 상기도 감염은 위약 대비 빈번하게 보고되었다.

사. 상지경직 치료 성인 환자에서 기관지염과 상기도감염

상지경직 치료 환자들 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 (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

라. 투여 예정 부위에 감염, 피부 질환 또는 흉터 등 피부 이상이 있는 환자

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 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 긴장 향진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.

나. 미간주름

19세 이상 65세 이하의 중등증 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 발생된 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> 리즈투스주 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 (Gastroesophageal 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 아미노전이 효소 증가 (Alanine aminotransferase increased, 0.74), 아스파르트산 아미노전이 효소 증가 (Aspartate aminotransferase increased, 0.74), 혈당 증가 (Blood glucose increased, 0.74)
각종 신경계 장애 (Nervous system disorders, 1.48)	머리 불편 (Head discomfort, 0.74), 편두통 (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)

19세 이상 65세 이하의 중등증 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 발생한 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 (Musculoskeletal and connective tissue disorders, 2.07)	경부 통증 (Neck pain, 0.69), 관절 주위염 (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)

라. 상지경직

19세 이상의 뇌졸중 후 상지경직 환자 198명을 대상으로 안전성이 평가되었다 (이 약 시험군: 98명, 대조군: 100명).

임상시험용 의약품 투여 후 발생한 약물이상반응은 시험군에서 2.04% (2/98명, 2건), 대조군에서 3.00% (3/100명, 3건)이었으며, 중대한 이상사례는 시험군에서 2.04% (2/98명, 3건), 대조군에서 2.00% (2/100명, 2건)가 보고되었다.

임상시험용 의약품 투여 이후 발생한 이상사례는 시험군에서 14.29% (14/98명, 33건), 대조군에서 18.00% (18/100명, 22건)이었다.

우선순위용어 (Preferred Term) 기준으로 2% 이상 발생된 이상사례와 그 비율은 시험군에서 ‘코로나19 (COVID-19)’ 3.06% (3/98명, 3건), ‘어지러움 (Dizziness)’, ‘말초 부종 (Oedema peripheral)’, ‘소화 불량 (Dyspepsia)’이 각각 2.04% (2/98명, 2건), ‘알라닌 아미노 전이 효소 증가 (Alanine aminotransferase increased)’ 및 ‘아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 (Aspartate aminotransferase increased)’가 각각 2.04% (2/98명, 4건)이었으며, 대조군에서 ‘코로나19 (COVID-19)’ 4.00% (4/100명, 4건), ‘사지 통증 (Pain in extremity)’이 3.00% (3/100명, 3건)로 확인되었다.

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

	신체 기관별 (발현율%)	이상사례 (발현율%)	약물이상반응 (발현율%)
때때로 (0.1~5% 미만)	감염 및 기생충 감염 (3.06)	코로나19 (3.06), 기관지염 (1.02), 폐렴 (1.02)	
	각종 신경계 장애 (3.06)	어지러움 (2.04), 일과성 허혈 발작 (1.02)	
	전신 장애 및 투여 부위 병태 (4.08)	말초 부종 (2.04), 발열 (1.02), 무력증 (1.02)	무력증 (1.02)
	대사 및 영양 장애 (1.02)	저칼륨 혈증 (1.02)	
	각종 위장관 장애 (3.06)	소화 불량 (2.04), 변비 (1.02), 설사 (1.02), 치핵 (1.02), 구토 (1.02)	
	손상, 중독 및 시술 합병증 (1.02)	손 골절 (1.02)	
	임상 검사 (2.04)	알라닌 아미노 전이 효소 증가 (2.04), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 (2.04)	
	피부 및 피하 조직 장애 (1.02)	소양증 (1.02)	소양증 (1.02)
	혈액 및 림프계 장애 (1.02)	발열성 중성구 감소증 (1.02)	
	신장 및 요로 장애 (1.02)	과다 긴장 방광 (1.02)	
호흡기, 흉곽 및 중격 장애 (1.02)	구인두 통증 (1.02)		

마. 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

1) 미간주름

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 19세 이상 65세 이하의 성인 635명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.73% (11/635명, 총 13건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		예상하지 못한 약물이상반응 0.63% (4/635명, 4건)
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	피부 및 피하 조직 장애	눈썹 처짐, 발진
	각종 눈 장애	눈꺼풀 처짐
	손상, 중독 및 시술 합병증	타박상

바. 국내 시판 후 이상사례 분석평가 결과

국내 시판 후 이상사례 (재심사 이상사례 포함) 보고자료 (1989-2023.6.30.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 각종 면역계 장애- 과민성
- 각종 눈 장애- 눈꺼풀 처짐

5. 일반적 주의

가. 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 함유하고 있다. 사람 혈액 또는 혈장에서 제조된 의 약품을 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 감소 시키기 위해 제조과정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 기증자나 기증부위의 선별이 시행되고 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 눈물레근에 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 안 되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

라. 상지경직

이 약은 통상적인 표준치료법과 연관되어 연구된 국소경직의 치료에만 사용된다. 이 약은 고정된 경련과 수축이 일어나 수축 상태가 지속되는 현상에 의해 영향을 받는 관절의 운동범위를 개선 시키는 데는 효과적이지 않다.

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 근신경 쇠약이 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, 뇌졸중과 관련된 상지경직 치료 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. 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 삼관과 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.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 냉장보관 (2~8°C) 해야 한다. 용해시킨 이 약은 24시간 동안 냉장보관 (2~8°C) 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 삼키거나 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 신경

제거 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. 본 제제의 뇌졸중 후 상지경직 환자를 대상으로 한 임상연구에서 본 제제 투여 전에는 항체가 존재하지 않았으나 투여 후 항체 형성이 확인된 경우가 있었으며, 타 보툴리눔 독소 제제에서 해당 적응증과 관련하여 전체 대상자의 0.5% 가량에서 항체 형성 양성이 보고된 바 있다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 보툴리눔독소 제제이다.

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

보툴리눔독소 (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 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 19세 이상 65세 이하의 성인 290명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 평행설계, 비열등성 임상시험을 통해 평가하였다.

시험대상자는 임상시험용 의약품을 양측 눈물레근에 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.

<상지경직>

이 약의 유효성 및 안전성은 뇌졸중과 관련된 상지경직 치료가 필요한 19세 이상의 성인 198명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조, 평행설계, 비열등성 임상시험을 통해 평가하였다.

시험대상자는 임상시험용 의약품을 손목굽힘근을 포함한 각 근육 부위에 적절한 용량을 나누어 투여하였고, 투여 전 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점의 근긴장도에 대한 MAS 변화량의 평균을 일차 유효성 평가 변수로 하여 대조약 대비 시험약의 비열등성을 입증하고자 하였으며, 투여 후 12주까지의 관찰기간 동안 유효성 및 안전성을 평가하였다.

그 결과, 시험군에서 -1.14점, 대조군에서 -1.23점으로 대조군 대비 시험군이 비열등하였다.

3) 비임상 정보

이 약에 대한 일반독성시험으로 단회, 국소내성을 포함한 반복투여 독성시험을 수행하였다.

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

1.3 허가조건

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목 변경허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료	시험법 관련 자료
신청일자	'25.03.28.	'25.03.28.	-	'25.03.28.	-
보완요청일자	-	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-	-
재보완요청일자	-	-	-	-	-
재보완접수일자	-	-	-	-	-
최종처리일자	'25.06.19.	'25.05.23.	-	'25.06.10.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조(품목 허가의 처리)
 [별표1] II. 자료제출의약품

구 분	제출자료	기원	안정성						독성						약리				임상 시험	가교 자료	국내 외 현황	기타 특성	R M P
			원료			완제			단회	반복	유전	발암 성	생식 발생	기타	효력	약리	AD ME	기타 약리					
			장기	가속	가혹	장기	가속	가혹															
새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	○	
새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	○	

주1) 자료번호 1부터 8까지는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 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
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 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
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 신청품목인 리즈톡스주50단위는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium Botulinum) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있으며, 기 허가된 리즈톡스주100단위와 제형, 제조원, 주성분 및 첨가제의 종류와 조성비, 제조방법, 효능·효과(상지경직 치료), 용법·용량이 동일함.
- 해당 품목은 ① 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선, ② 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 외안각주름 (눈가주름)의 일시적 개선에 대해 효능·효과를 부여받았으며, “19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료”에 대한 적응증을 추가하고자 함.
- 기 허가받은 적응증의 투여방법(IM) 및 약리기전 등을 고려하여, 비임상시험자료(효력시험)는 품목허가 시 제출한 자료로 갈음하였음.
- 신청 적응증에 대한 임상시험에 관한 자료로는 동 적응증에 대한 최초 허가 신청 시 제출된 자료(리즈톡스주100단위)가 제출되었으며, 해당 자료는 19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료가 필요한 환자를 대상으로 안전성 및 유효성을 평가한 제1상 및 제3상 임상시험을 수행하였고, 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료 효과를 나타내었음.
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항은 인정 가능함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 리즈톡스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 신청 효능효과 : 19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료
- 약리작용 기전 : 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 가역적으로 차단하여 근육이 수축되지 못하도록 일시적인 마비를 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 보툴리눔독소는 신경근 연결(Synapse) 부위의 연결 전 종말에서 분비되는 신경 전달 물질인 아세틸콜린의 방출을 차단하여 신경마비를 유발함으로써 경직된 근육을 이완시키는 효과가 있다. 보툴리눔독소가 주입된 근육은 탈신경화(Denervation)된 후 근위축이 일어나나 화학적으로 절단된 축삭돌기(Axon)의 운동종판(Motor endplate)에서 새로운 신경의 발아(Sprout)를 형성하여 주변의 다른 근육에 접합되어 서서히 근육의 기능이 다시 돌아옴.
- 보툴리눔독소는 피부감각손실이나 감각장애를 초래하지 않아, 상지근육을 비롯한 국소적인 근육에 투여함에 있어 안전하다. 효과도 비교적 빠른시일(3 ~ 7일)내 나타나며, 졸음, 일시적인 인지장애, 각성수준저하 등을 초래하는 경구 근육완화제 복용이 어려운 뇌졸중환자들의 대체 의약품으로 빈번하게 사용됨.
- 선행연구에 따르면, 뇌졸중 진단 후 6주에서 6개월 이상 경과한 상지근육경직환자에 보툴리눔독소A를 투여하였을 때 손목, 손가락, 팔꿈치경직의 개선 및 간병인의 부담에 대한 평가도 완화되었음을 확인할 수 있었으며, 이

외 여러 연구에서도 보툴리눔독소A를 국소부위에 주사하였을 때 근육 긴장도, 운동, 통증을 완화시킴으로써 보툴리눔독소가 뇌졸중 후 경직된 근육완화에 효과가 있음이 입증됨.

- 리즈톡스주50단위는 미간주름개선, 외안각주름의 일시적 개선 적응증으로 품목허가 승인을 받아 국내에서 사용 중에 있으며, 뇌졸중 후 상지근육경직에 대한 적응증을 추가함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료가 필요한 성인 환자를 대상으로 위팔두갈래근, 깊은손가락굽힘근, 얇은손가락굽힘근, 요골쪽 손목굽힘근, 척골쪽 손목굽힘근에 환자의 상태에 따라 정해진 용량 내에서 적정량을 근육 주사함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 보툴리눔 독소가 주사부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있는 독소효과의 원거리확산, 보툴리눔 독소에 대한 과민반응, 항체 형성 등이 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 제1상(2019.7.29.), 제3상(2021.7.12.) 임상시험에 대해 승인받은 바 있음.

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 효력시험에서 시험물질과 대조물질 간 근전도 비교 시 대조물질과 유사한 반응을 보였음. 동 자료는 품목 허가 시 제출한 자료이며, 약리기전 등을 고려하여 해당자료로 같음함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 제1상 1건, 제3상 1건
- 뇌졸중 후 상지 근육 경직이 확인된 성인을 대상으로 리즈톡스주100단위 투여후 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제1상 임상시험

- 뇌졸중 후 상지 근육 경직 치료가 필요한 성인을 대상으로 리즈톡스주100단위와 보톡스주의 유효성 및 안전성 비교평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 다기관, 비열등성 제3상 임상시험

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	HU-014_P1_ULS	뇌졸중 발병 후 상지 근육 경직이 확인된 자를 대상으로 리즈톡스주 투여 후 안전성 및 유효성 평가	단일기관 단일군	만19세 이상 뇌졸중 후 상지근육 경직	위팔두갈래근, 깊은 손가락굽힘근, 앞은손가락굽힘근, 요골쪽 손목굽힘근, 척골쪽 손목굽힘근에 환자의 상태에 따라 정해진 용량 내에서 적정량을 근육 주사	단회투여 (12주)	[안전성] 이상반응 실험실적 검사 활력징후 신체검진 항체형성검사 [유효성] -베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점의 손목굽힘근 근 긴장도에 대한 MAS 변화량 -베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점의 팔꿈굽힘근, 손가락굽힘근 근 긴장도에 대한 MAS 변화량 -베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 등록 전 설정한 DAS의 목표 평가항목의 점수 변화량 -임상시험용의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 시험자가 평가한 전반적인 개선도 -임상시험용의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 시험대상자가 평가한 전반적인 개선도 -베이스라인 대비 임상시험용의약품 투여	시험약에 의한 안전성, 유효성 평가에서 특이사항은 없었음

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							후 4, 8, 12주 시점에서 보호제공자가 평가한 보호제공자 부담척도의 점수 변화량 [탐색적] 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점의 자살 위험성 평가	
3상	HU-014_P3_ULS	뇌졸중 후 상지 근육 경직 치료가 필요한 성인 환자를 대상으로 리즈톡스주 및 보톡스주 투여 후 유효성 및 안전성 비교 평가	활성대조 이중눈가림 무작위배정 다기관	만19세 이상 뇌졸중 후 상지근육 경직		단회투여 (12주)	[안전성] 이상사례 활력징후 실험실적 검사 신체검진 항체형성검사 [유효성] -(일차)베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점의 손목굽힘근 근 긴장도에 대한 MAS 변화량 -(이차)베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 8, 12주 시점의 손목굽힘근 근 긴장도에 대한 MAS 변화량, 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점의 팔뚝굽힘근, 손가락굽힘근 근 긴장도에 대한 MAS 변화량, 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점의 손목굽힘근, 팔뚝굽힘근, 손가락굽힘근의 반응률, 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 등록 전 설정한 DAS의 목표 평가 항목의 점수 변화량, 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 시험자가 평가한 전반적인 개선도, 임상시험용 의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 시험대상자가 평가한	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였으며, 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							전반적인 개선도, 베이스라인 대비 임상 시험용의약품 투여 후 4, 8, 12주 시점에서 보호제공자가 평가한 보호제공자 부담척도의 점수 변화량	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

뇌졸중 후 상지 근육 경직 치료가 필요한 성인 환자를 대상으로 리즈톡스주와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 활성 대조, 다기관, 3상 임상시험을 수행하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 후 4주 시점에서 손목굽힘근 (Wrist flexor) 근 긴장도에 대한 MAS (Modified Ashworth Scale) 변화량이고, 이차 유효성 평가변수는 ① 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 8주, 12주 시점의 손목굽힘근 (Wrist flexor) 근 긴장도에 대한 MAS 변화량, ② 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 4주, 8주, 12주 시점의 팔꿈굽힘근 (Elbow flexor), 손가락굽힘근 (Finger flexor) 근 긴장도에 대한 MAS 변화량, ③ 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 4주, 8주, 12주 시점의 손목굽힘근 (Wrist flexor), 팔꿈굽힘근 (Elbow flexor), 손가락굽힘근 (Finger flexor)의 반응률, ④ 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 등록 전 설정한 DAS (Disability Assessment Scale) 목표 평가 항목의 점수 변화량, ⑤ 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 시험자가 평가한 전반적인 개선도 (Investigator's Global Assessment, IGA), ⑥ 임상시험용 의약품 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 시험대상자가 평가한 전반적인 개선도 (Subject's Global Assessment, SGA), ⑦ 임상시험용 의약품 투여 전 대비 투여 4주, 8주, 12주 시점에서 보호제공자 (Caregiver)가 평가한 보호제공자 부담척도 (Caregiver Burden Scale, CBS)의 점수 변화량에 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 활력징후, 실험실 검사, 신체검진, 항체형성 검사 등을 평가하였음. 그 결과, 베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교하였을 때 비열등성을 입증하였고 안전성 평가에서 대조약과 유사한 경향을 보였음.

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제3상 임상시험에서 유효성 평가 결과, 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음. 베이스라인 대비 임상시험용 의약품 투여 후 4주 시점의 손목굽힘근 (Wrist flexor) 근 긴장도에 대한 MAS 변화량을 일차 유효성 평가변수로 설정하였음. 본 임상시험 결과, 손목굽힘근(Wrist flexor) 근긴장도에 대한 MAS 변화량의 평균(SD)은 시험군 -1.14 (0.61)점, 대조군 -1.23 (0.60)점이었으며, 시험군과 대조군의 차이(97.5% 단측 신뢰구간)는 0.09 [-∞, 0.27]로 신뢰구간의 상한치(0.27)가 비열등성 마진인 0.45보다 작아 시험군이 대조군과 비교하여 비열등함을 확인함.

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1상 및 제3상 임상시험에서 안전성을 평가하였으며 대조군과 유사한 경향을 보였음. 핵심임상시험(3상)의 경우 모든 이상사례 발현율은 시험군에서 14.29%(14/98명, 33건), 대조군 18.00%(18/100명, 22건) 발현하였음. 또한 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응의 발현율은 시험군에서 2.04%(2/98명, 2건), 대조군에서 3.00%(3/100명, 3건) 발현되었고. 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 리즈톡스주50단위는 핵심임상시험(제3상 임상시험)에서 사용한 리즈톡스주100단위와 동일한 효능·효과 및 용법·용량으로 사용하므로 동일한 용량(농도)으로 희석 후 투여함. 또한, 제형, 제조원, 주성분 및 첨가제의 종류와 조성비, 제조방법이 동일하므로 동 적응증에 대한 최초 허가 신청 시 제출된 임상시험자료(리즈톡스주100단위)로 같음되었음. 핵심임상시험(제3상 임상시험)에서 국내 허가된 대조약(보톡스주)과 뇌졸중 후 상지 경직 치료 효과를 비교하였을 때 사전에 정의된 비열등성 기준을 만족하였고, 안전성 측면에서도 대조약과 비교하였을 때 유사한 경향을 나타냄에 따라 제출한 임상시험자료를 근거하여 신청한 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 인정 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 신청 적응증으로 허가받은 사례는 없으나, 미간 주름의 일시적 개선 관련으로 외국에서 허가받은 사례 있음.

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품(보톡스주 등)와 주성분, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등 비교한 자료를 제출하였음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)휴온스바이오파마	변경 허가일	2025.06.19.
제품명	리즈톡스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	HBPB1001-RMP-001 (v.11.1, 2025.5.15)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 50유닛		
효능·효과	<p>1. 미간주름 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근 (Corrugator muscle) 그리고 고/또는 눈살근 (Procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선</p> <p>2. 외안각주름 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 외안각주름 (눈가주름)의 일시적 개선</p> <p>3. 근육경직 19세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지경직의 치료</p>		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 독소 효과 원거리 확산 · 과민반응 · 항체형성 · 안검하수 · 기관지염 및 상기도감염 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부문서(안) 환자용 사용설명서 의료전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> · 리즈톡신주의 효과를 증가시킬 병용약물의 사용 	<ul style="list-style-type: none"> · 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부문서(안) 환자용 사용설명서 의료전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> · 소아 및 청소년(<19세)에게서의 사용 · 고령자에게서의 사용 · 반복 투여 	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 * 시판후조사 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부문서(안)

※ 경고항: 독소 효과의 원거리 확산, 과민반응, 신경근질환, 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례, 상호대체 불가능