안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2011 년 10 월 12 일

담당자	연구관	과 장
이시원	김준규	강석연

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	휴젤주식회사	② 문서번호	20110016414
③ 제 품 명	보툴렉스주50단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)(수출명: 리제녹스주50단위, 젠톡스주50단위, 보툴락스주50단위, 레아게주50단위)	④ 구분	· 의약품, 제조판매, 전문 · 632(독소 및 톡소이드류)

⑤ 원료약품분량 (주성분)

전체단위	1 바이알 중									
세부구성	배합 목적	원료명	활성물질용량	규 격	분 량	단 위	제조원	DMF	반제여부	비고
	주성분	클로스트리디움보툴리눔 독소 A형(균주: Clostridium botulinum CBFC26)		별규	50	유니트	휴젤주식회사		×	

⑥ 성 상	
⑦ 효능·효과	18세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련
⑧ 용법·용량	이 약을 희석하여(희석표 참조) 눈꺼풀경련에 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 ml - 0.1ml)이다. 일반적으로 주사의 초회 효과는 3일 이내에 나타나고 최고 효과는 1 ~ 2주 사이에 나타난다. 각 처치 효과는 대략 3개월간 지속되며, 이런 과정은 계속 반복될 수 있다. 초회 처치로 효과가 불충분(일반적 정의로 2개월 이상 효과가 지속되지 않는 것)하다고 판단되면 반복 처치기간 동안 투여량을 2배까지 증가시킬 수 있다. 그러나 각 부위당 5.0 U 이상 주사함으로 얻어지는 이점은 거의 없는 것으로 보인다. 눈꺼풀경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 자주 주사

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<table>
<tr><td></td><td>할 경우에는 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다. 30일간 투여 시 축적량은 200 U을 초과해서는 안된다.

<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]
<table><tr><th>첨가된 희석액
(0.9% 염화나트륨 주사)</th><th>용해상태의 농도
(U/0.1ml)</th></tr><tr><td>0.5 ml
1.0 ml
2.0 ml
4.0 ml</td><td>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 사용기간</td><td>· 밀봉용기, 냉장보관(2 ~ 8 ℃)
· 제조일로부터 12개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>보툴렉스주와 동일</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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>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
3. Light chain이 SNAP-25을 절단하여 근신경접합부에서 아세틸콜린 방출을 억제함</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>· 국내 사용현황
1. 동 품목은 신규 품목으로 허가 신청됨
2. 동 품목과 유효성분의 함량이 다른 제제로 보툴렉스주와 보툴렉스주200단위가 허가되어 있음
<table>
<tr><th></th><th>보툴렉스주
(클로스트리디움보툴리눔독소A형)</th><th>보툴렉스주 200단위
(클로스트리디움보툴리눔독소A형)</th></tr>
<tr><td>주성분 분량</td><td>100단위</td><td>200단위</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>내수용</td><td>내수용</td></tr>
<tr><td>허가일</td><td>2009. 3. 13. 수출용 허가
2010. 3. 17. 내수용 허가</td><td>2010. 2. 3. 수출용 허가
2011. 9. 2. 내수용 허가</td></tr>
</table>
3. 유사제제
1) 보툴리눔독소A형 제제로 보톡스주(2008. 4. 16. 허가) 등 8 품목이 국내 허가되었음
2) 보툴리눔독소B형 제제로 마이아블록주(2008. 4. 8.)가 국내 허가되었음

· 국외 사용현황</td></tr>
</table>

	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
붙임 1. 안전성・유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

1 관련규정

'생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' (식품의약품안전청고시 제2010-50호, 2010. 6. 29.)

〔별표 1〕 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품의 제출자료(제6조, 제23조제1항, 제27조 관련)

Ⅱ. 자료제출의약품

구분 \ 제출자료	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)																		
2) 당해 품목 허가변경	○	x	x	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	△	○	x	x	○	x	x	△	x	x	x	x	x	△	x	x	x	○	x	○	○
4. 유효성분의 함량만의 변경																																							
6. 제조방법 변경	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	x	x	△	x	x	△	△	△	△	△	△	△	x	△	x	△	x	△	△	△	△
제출여부	○	x	x	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○
면제사유	임상시험성적에 관한 자료는 기허가 제품 보툴렉스주의 내수용 허가변경 시 제출한 자료로 갈음																																						

○ : 자료를 제출하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

2 제출자료 목록

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

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

나. 완제의약품에 관한 자료

① 장기보존시험

② 용해 후 안정성자료

4. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

5. 제조방법 변경에 따른 비교동등성 입증자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 보툴렉스주 자료로 갈음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기시심사결과 참고

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 3 배치 보관조건 하(-70℃, 24개월)에서 안정성 자료 제출
- 완제의약품 3 배치 보관조건 하(2~8℃, 12개월)에서 안정성 자료 제출

4. 독성에 관한 자료

- 보툴렉스주 자료로 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 보툴렉스주 자료로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

- 보툴렉스주 자료로 갈음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본, 페루 및 태국에서 허가되었고 현재 일본에서 시판중임

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 보툴렉스주(2010.3.17), 보툴렉스주 200단위(2011.9.2) 기허가