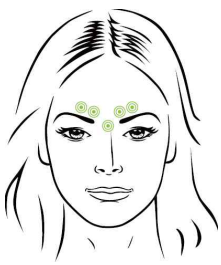
안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 11월 29일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	㈜대웅제약	② 문서번호	20130037516
③ 제 품 명	나보타주 (클로스트리디움 보툴리눔 독소A형)	④ 구분	독소류 및 톡소이드류(632)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형 100유니트		
⑥ 성 상	무색 투명한 바이알에 든 흰색 또는 미황색의 동결건조물로서, 생리식염수에 녹였을 때 맑고 투명한 용액이다.		
⑦ 효능·효과	20세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등도 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선		
⑧ 용법·용량	**1. 미간주름** 0.9% 무보존제 멸균 식염수로 100U/2.5 mL (4U/0.1 mL)가 되도록 희석(묽게 함)한다. 30 게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두 곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20U을 주사한다.  눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 안검		

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

(눈꺼풀) 거근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 안와(눈주변) 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.
본제(이 약) 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 안와(눈주변) 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 안와(눈주변) 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 미간안면(얼굴)주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근육(depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.
미간주름에 대한 본제(이 약)의 치료효과는 약 3-4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 본제(이 약)의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다.
일반적으로 본제(이 약) 첫 투여는 1, 2일 후에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)을 유도하고, 첫 주 동안 그 강도가 증가한다.

<희석(묽게 함)방법>
동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 보존제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9 % 염화나트륨이 추천되는 희석(묽게 함)액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석(묽게 함)액을 넣는다. 이 약에 거품이 일거나 유사한 세찬 동요(안절부절)가 발생하면 변성되므로 바이알에 희석(묽게 함)액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석(묽게 함)액이 바이알 속으로 넣어지지 않았을 경우 이 바이알은 폐기해야 한다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여하도록 한다. 희석(묽게 함)된 액은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 이 약을 용해시켰을 때 무색 투명하고 이물질이 보이지 않아야 한다. 비경구(먹는 약이 아닌) 적용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석(묽게 함)액에 방부제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.
[희석(묽게 함)표]

첨가된 희석(묽게 함)액 (0.9% 염화나트륨 주사)	용해상태의 농도 (U/0.1ml)
1.0 ml	10.0 U
2.0 ml	5.0 U

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>4.0 ml</td><td>2.5 U</td></tr>
<tr><td>8.0 ml</td><td>1.25 U</td></tr>
</table>
주의: 이 희석(묽게 함)액은 0.1ml 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.
0.05 ml(투여량에서 50% 감소) - 0.15 ml(투여량에서 50% 증가)
</td></tr>
<tr><td>⑨ 저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기. 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>보툴리눔 균주 동정 분리 후 특성분석</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>신경근 연접부위에서 아세틸콜린 릴리즈의 억제</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td></td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2013-2호, 2013.1.16) 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 1) 신규품목(8. 기타 따로 분류되지 않음 품목)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>시정적합</td></tr>
<tr><td colspan="2"><참고사항>
1) 참조될 사항이 있는 경우 기재한다. (예를 들어, 재심사대상품목인 경우 해당 품목에 대한 허가조건이나 검토경위 등)
2) 사전상담을 거친 의약품인지와 사전상담결과 등
3) 기허가현황이나 검토경위를 기재한다.

붙임 1. 시정사항 (허가신청시)/의약품등안전성유효성심사결과통지서 (단독심사시)
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

[붙임 1] 시정사항 - 나보타주, ㈜대웅제약

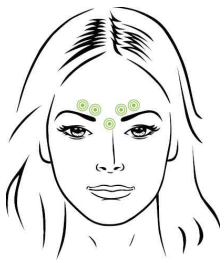
□ 효능・효과

20세 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

1. 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 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20U을 주사한다.



눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근 (levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹중앙에 주사할때는 눈주변 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다.

이 약 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 눈주변 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 눈주변 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 미간얼굴주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근육(depressor supercilii muscle)이 이마를 아래로 당긴다. 이러한 근육들에 의해 찡그림 또는 미간 주름이 생성된다. 근육의 위치, 크기, 사용은 개개인별로 다양하므로 유효한 용량은 주입된 표면 근육을 작동시키는 환자 능력에 대한 전체 관찰에 의해 결정된다.

미간주름에 대한 이 약의 치료효과는 약 3-4개월간 지속된다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다.

일반적으로 보툴리눔독소제제의 첫 투여는 1, 2일 후에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)을 유도하고, 첫 주 동안 그 강도가 증가한다.

<희석 방법>

동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 보존제 사용 없이 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9 % 염화나트륨주사가 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 적

용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.
[희석표]

첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨 주사)	용해상태의 농도 (U/0.1ml)
1.0 ml	10.0 U
2.0 ml	5.0 U
4.0 ml	2.5 U
8.0 ml	1.25 U

주의: 이 희석액은 0.1ml 주사를 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 눈주변의 해부학적 구조, 이전 수술에 의해 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, 방광통제상실, 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. 경부근육긴장이상 치료를 위한 투여량과 더 낮은 용량을 투약했을 때 위와 같은 이상반응이 일어난 사례가 있다.

나. 과민반응

다른 보툴리눔독소 제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 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. 신경근질환이 있는 경우

말초운동신경질환(예, 근위축성측색경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증 근육무력증), Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 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 이상반응이다. 이러한 환자 중에서 드물게 삼킴곤란이 위중하여 위영양관을 필요로 한 경우도 있었다. 삼킴곤란이 나타난 후에 연하성 폐렴으로 발전하여 사망한 예가 보고되었다.

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

바. 다른 보툴리눔독소 제제에서 사시치료에 적용 시 눈주변에 주사바늘이 관입함에 의해 망막순환을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 영향받기 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 주사후, 특히 제 7신경장애 환자에게 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 상피결함 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막이식이 요구되는 무수정체 안구에서 이런 효과로 인해 각막 뚫림이 1례가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막감각에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 위해를 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막상피 결함이든지 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 구조내 또는 주변에 주사시 주의하여야 한다. 다른 보툴리눔독소 제제를 침샘, 입-혀-인두 주변, 식도, 위에 주사시 치명적인 결과를 포함한 중대한 유해사례가 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 공기가슴증이 보고되었다. 폐 근접부위 특히 폐첨부에 주사시 주의가 요구된다.

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

호흡기장애가 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 폐기능 감소(강제폐활량[FVC]감소≥15%)와 상기도 감염은 위약 대비 빈번하게 보고되었으며, 호흡기장애가 있는 신경인성 배뇨근 과활동성 환자 일부에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 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. 다음환자에는 투여하지 말 것

가. 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자

나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근육무력증), Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등) - 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.

다. 경부근육긴장이상에 사용시 중증의 호흡기능장애 환자

라. 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

마. 배뇨근내 주사시 방광기능장애 환자 중 급성 요로감염이 있는 환자와 급성 요폐가 있으며 일상적으로 청결간헐적 도뇨를 행하지 않는 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. 약물유해반응

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 유해반응이 드물게 보고되었다. 이러한 유해반응과 보툴리눔독소와의 정확한 인과관계는 확인되지 않았다.

다른 보툴리눔독소 제제에서 다음과 같이 유해반응이 보고된 바 있으며, 보툴리눔독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다 : 피부발진(다형 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응

일반적으로 주사 후 일주일이내에 유해반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부 부기, 주사부 열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다. 눈꺼풀경련, 경부근육긴장이상 환자에게 이 약을 투여한 후, 투여부위에서 떨어진 근육에서 근육쇠약 또는 전기생리학적 이상과 관련이 없는 전기생리학적지터(jitter, 파형의 순간적인 흐트러짐)의 증가를 나타낼 가능성이 있다.

나. 사시 ~ 사.근육강직 <삭제>

나. 미간 주름

만 20세 이상 65세 이하의, 중증도 이상의 미간주름을 가진 268명을 대상으로 다기관에서 활성대조, 이중맹검(환자, 의사 모두 모르게 임상실험하는 방법), 무작위배정으로 안전성이 평가되었다.(이 약 시험군 135명, 보톡스 대조군 133명), 이상반응은 시험군에서 20.00%, 대조군에서 18.05%의 이상반응이 발현하였다.

대부분의 이상반응은 경증이었으며, 중증은 없었다. 이 약의 시험군에서 1%이상 보고된 이상반응을 빈도 순으로 나열하면 다음과 같다: 눈꺼풀 처짐(2.22%), 눈썹 올라감(1.48%), 어지러움(1.48%)

5. 일반적 주의

가. 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람 알부민을 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 제조공정중에서 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. 미간 주름

보툴리눔 독소제제를 눈둘레근에 주사할 때 나타나는 눈깜빡임의 감소는 특히 제7신경 장애환자에서 각막노출, 지속적 상피 결손, 각막 궤양현성을 초래할 수 있다.

주사 부위에 감염 또는 피부질환, 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 안면(얼굴)성형술(face lifting), 반영구보형물(permanent implant) 등의 치료의 병력이 있는 경우, 얼굴신경마비 또는 눈꺼풀경련 병력이 있는 경우, 손으로 주름을 폈을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 경우 등에는, 이러한 환자들이 제 3상 안전성 유효성 임상에서 제외되었으므로, 주의를 주어야 한다.

이 약의 주사 간격은 3개월 보다 더 빈번해서는 안되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

6. 약물상호작용

가. 일반적으로 보툴리눔독소 제제에서 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육·신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)와 함께 복용시 보툴리눔독소 제제의 약효가 증가하였다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 함께 복용은 금기이다.

이 약 투여환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 린코마이신(lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

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. 다른 보툴리눔독소 제제에서 수태한 마우스와 랫드에서 기관발생기 동안 근육주사했을때 NOEL(No Observed Effect Level)이 4U/kg이었으며, 고용량(8 또는 16U/kg)은 태아 체중감소와/또는 골화지연이 나타났다. 토끼를 대상으로 한 용량 설정연구에서 0.125U/kg/일(수태 6~18일째) 및 2U/kg/일(수태 6~13일째)을 매일 투여시, 중증의 생식독성, 유산 및 치명적인 기형이 나타났으며, 고용량에서는 태아사망을 일으킨다. 토끼가 이 약물에 매우 예민한 종으로 나타났다. 이 약물 투여후 임신시, 환자에게 토끼에서 관찰된 유산 또는 치명적인 기형을 포함한 위험을 알려야 한다.

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

임신중 또는 수유중에는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 미간주름의 개선에 대해서 20세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 발암성, 돌연변이 유발성, 기형발생성, 동물 독성

동물에서 발암가능성평가에 대한 장기연구는 행해지지 않았다.

동물 독성

다른 보툴리눔독소 제제의 방광주변부에 잘못 주사된 경우를 평가하기 위한 연구에서, 전립샘 요도와 상부직장에 총 6.8U/kg투여시(1회 투여) 4마리 중 한마리의 수컷 원숭이에서 방광결석이 관찰되었다. 수컷 또는 암컷 원숭이에게 36U/kg(인체 용량의 약 12배) 까지 1회 또는 4회 반복하여 방광내 직접 주사시 또는 암컷 랫트에 100U/kg (인체 용량의 약 33배)까지 1회 투여시 방광결석은 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여시의 증후와 증상은 주사직후에 분명하게 나타나지 않는다. 사고로 투여되거나 경구투여한 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, 회복시까지 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. 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 폐기전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

12. 환자를 위한 정보

이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려든 의사와 상담한다. 이상반응의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키기나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상반응은 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. 치료용량내에서 근육내에 주입되었을 때, 이 약은 화학적 신경제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 탈신경되었을 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.

[붙임 2] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호(2013.1.16) 제23조제1항 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 1) 신규품목(8. 기타 따로 분류되지 않은 품목)

제출자료 구분 \ 자료번호 주1)	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	○	x	x	○	x	x	x	○	x	x	○
면제사유																																				

○ 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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 보툴리눔독소 A형 제제로서 생물학적제제 품목허가·심사규정의 제출요건에 해당하는 자료를 검토한 결과 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- ㈜대웅제약은 천연형(wildtype) Clostridium botulinum(type A) 균주를 동정하고, 이로부터 고순도, 고품질의 보툴리눔 독소 A형 단백질을 정제하여 안전한 제품을 개발하고자 과제를 수행하였음
- 천연형(wild-type) Clostridium botulinum(type A, Hall strain) 균주를 동정하기 위하여 ㈜대웅제약에서는 2006년부터 토양, 음식물쓰레기, 가축배설물, 유통기한이 지난 수입산 통조림 등으로부터 균체를 스크리닝 하였음.

1.2. 약리작용기전

- 보툴리눔 독소 A형은 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium botulinum) 균에서 생산되는 독소로서, 신경전달물질인 아세틸콜린의 방출을 억제함으로 근육을 이완시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 현재 국소성 근육이완제로 널리 사용되고 있음

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 동정된 균체를 득성분석(유전자형 분석시험, 형태학적/생화학적 특성 확인시험, 독소확인시험 등)을 수행한 결과 천연형 Clostridium botulinum(type A, Hall strain)과 생물학적, 물리화학적 특성이 동등함을 확인하였음
- 동정된 천연형 Clostridium botulinum(type A, Hall strain)으로부터 정제된 DWP450에 대하여 구조(유전자/아미노산 서열 등), 물리화학적 특성(분광학적 성질, 분자량, 펩티드 서열, 면역화학적 성질 등), 및 생물학적 특성(역가시험)을 분석한 결과 DWP450은 천연형 보툴리눔 독소 A형으로 확인되었음

3. 안정성에 관한 자료

- 완제의약품의 장기보존시험, 가혹시험, 가속시험을 실시하였으며 저장방법과 유효기간을 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 24개월으로 설정함

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여독성시험은 랫드 1건, 반복투여독성시험은 랫드와 비글건 2건, 생식발생독성시험은 랫드 1건 수행하였음. 기타 보톡스와 비교독성시험 1건을 수행하였음

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (unit/kg)	결과	GLP 준수
단회투여 독성시험	SD 랫드	근육	단회	0, 5, 50, 200, 500		○
반복투여 독성시험	SD 랫드	근육	1주간격, 4회	0, 4, 12, 32	NOAEL; 수컷 12unit/kg, 암컷 32unit/kg	○
	비글견	근육	1주간격, 4회	0, 4, 12, 32	NOAEL: 32unit/kg	○
생식・발생 독성시험	랫드	근육	GD 6-16	0, 0.5, 1, 4	NOAEL: 4unit/kg	○
비교독성시험	랫드	근육	1주간격, 5회	0, 30, 60	DWP450의 NOAEL: 수	○

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (unit/kg)	결과	GLP 준수
					컷 30U/kg, 암컷 60U/kg	

5. 약리작용에 관한 자료

- 랫드를 이용한 근마비효력시험을 수행하였음

5.1. 효력시험

- 랫드를 이용하여 전경골근에 약물을 투여한후 좌골신경의 전기자극에 의한 전경골근의 복합근활동전위의 진폭 및 자극-반응 지연시간을 측정한 결과 대조약물인 보톡스주와 진폭의 차이, 자극-반응 지연시간이 통계학적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으며 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였음

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.4. 검토의견

- 랫드를 이용한 근마비효력시험 수행 결과는 타당하다고 판단됨

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료는 임상1/3상 1건을 수행하였음

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투 여 기간	평가항목	결과
1/3상	DW_DWP450001	활성대조 이중눈가림 무작위배정 다기관 공동	중등증 이상의 미간주름 (1단계) 20명 (2단계) 268명	4U씩 5곳에 20U 근육투여	1회	(1단계) 안전성평가 (2단계) -안전성평가 -일차유효성평가: 투약 4주후 시험자 평가에 따른 인상 쓸때의 미간주름 개선율	(1단계) - CTCAE 4.0 기준 grade 3이상의 이상약물반응이 1건도 발현되지 않았음 (2단계) - PP분석군에서 일차 평가변수인 인상 쓸 때의 미간주름 개선율을 확인한 결과 시험군에서 93.89%, 대조군에서 88.64%였으며 97.5% 단측 신뢰구간의 하한치 값은 -1.53%로 -15%를 상회하여 시험군은 대조군과 비교하여 열등하지 않음을 확인하였음 - 이차 유효성 평가변수인 임상시험용의약품 투여 8주, 12주, 16주 후 시험자 평가에 따른 인상 쓸 때 미간주름 개선율과 투여 4주, 8주, 12주, 16주 후 시험자 평가에 따른 평상시 미간주름의 개선율, 외부 연구자 사진평가에 따른 인상 쓸 때 및 평상시 미간주름 개선율, 피험자 평가 미간주름 개선율과 피험자 만족도를 분석한 결과 모든 방문에서 투여전에 비해 유의한 차이를 보였으며 시험군과 대조군간 통계

							학적으로 유의한 차이는 없었음 - 안전성 분석결과 이상반응은 시험군 20.0%(27/135명, 44건), 대조군 18.05%(24/133명, 36건)으로 총 80건의 이상반응 발현하였고 이 중 이상약물반응은 시험군에서 5.93%(8/135명, 10건), 대조군에서 4.51%(6/133명, 8건)으로 총 18건의 이상약물반응이 발생하였으며 두 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었음

6.1.2. 검토의견

- 중등도이상의 미간주름 피험자를 대상으로 1단계로 나보타주 20U 용량 투여 후 28일동안 안전성을 평가 결과 CTCAE grade 3이상의 이상약물반응이 보고되지 않았음
- 중등증 이상의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 나보타주와 보톡스주를 투여한 후 각 군의 미간주름 개선율 및 안전성을 평가한 결과 보톡스 주에 비해 미간주름 개선율이 열등하지 않음을 확인하였으며 이상반응 및 이상약물반응 발생율에 있어서도 보톡스주와 유사하였음
- 동 임상시험결과 중등도이상의 미간주름에 대한 신청사항은 타당하다고 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가제품과 비교표 제출