안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

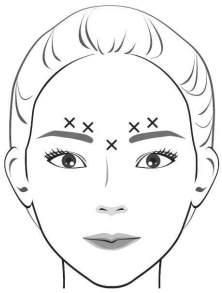
2016 년 4 월 29 일

담당자	연구관	과 장
권도연	김종원	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	휴젤주식회사	② 문서번호	20150085104 (2015.05.15)
③ 제 품 명	보툴렉스주150단위(클로스티르디움 보툴리눔 독소 A형)	④ 구분	의약품, 전문 분류번호: 632
⑤ 원료약품분량(주성분)	클로스티르디움 보툴리눔 독소 A형		
⑥ 성 상	백색의 동결건조 분말이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제로서, 용제(생리식염수)를 가하였을 경우 무색투명한 액상제제로 되어야 한다.		
⑦ 효능·효과	1. 18세 이상 성인에 있어서 양성 본태성 눈꺼풀경련 2. 18세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 증의 심한 미간주름의 일시적 개선 3. 근육경직 : 20세 이상 성인의 뇌졸중과 관련된 상지 경직		
⑧ 용법·용량	1. 눈꺼풀경련 이 약을 희석하여(희석표 참조) 눈꺼풀경련에 적용 시 근전도 지시 없이 27~30게이지의 무균된 주사바늘을 사용한다. 상(上)검 내측과 대측의 검판전(前) 안륜근과 하(下)검 대측의 검판전(前) 안륜근에 초회 투여 권장량은 1.25~2.5U (각 부위에 0.05mL~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 5.0U 이상 주사		

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

	함으로 얻어지는 이점은 거의 없는 것으로 보인다. 눈꺼풀경련을 치료하기 위해 매 3개월보다 더 자주 주사할 경우에는 약간의 내성이 일어날 수 있으나, 영구적으로 나타나는 경우는 거의 드물다. 30일간 투여 시축적량은 200U을 초과해서는 안된다. 2. 미간주름 0.9% 무방부제 멸균 식염수로 150U/3.75mL (4U/0.1mL)가 되도록 희석한다. 30게이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(Corrugator Muscle)의 두 곳과 눈살근(Procerus Muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1mL씩 주사하여 총 20U을 주사한다.  눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 안검 거근(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 개인별로 다양하므로 유효한 용

량은 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.

3. 근육경직
정확한 용량 및 주사부위의 수는 관련된 근육의 크기, 수와 위치, 경직의 정도, 국소 근육 약화의 존재 여부, 이전 치료에 대한 환자의 반응에 따라 달라질 수 있다.
근육 긴장의 임상적인 개선은 주사 후 4주에 관찰되어, 8주, 12주까지 지속되었다.

임상시험에서 투여된 양은 다음과 같다.

투여 부위 (Muscle)	총 투여 용량 (Total dose)	투여 부위 (Number of sites)
손목 굴근 (Flexed wrist) 요골쪽손목굽힘근 (Flexor carpi radialis) 척골쪽손목굽힘근 (Flexor carpi ulnaris)	 15-60 U 10-50 U	 1-2 sites 1-2 sites
주먹 쥠근 (Clenched fist) 얕은손가락굽힘근 (Flexor digitorum superficialis) 깊은손가락굽힘근 (Flexor digitorum profundus)	 15-50 U 15-50 U	 1-2 sites 1-2 sites
팔꿈치 굽힘근 (Flexed elbow) 위팔두갈래근 (Biceps)	 100-200 U	 Up to 4 sites

임상시험에서는 용량은 최대 360U을 초과하지 않았으며, 각 근육에 나누어 주사 되었다. 멸균된 24~30 게이지의 주사 바늘을 사용하였으며, 근육조직의 깊이에 따라 적절한 길이의 주사침을 사용하였다. 전기자극, 침근전도 또는 초음파 등이 관련 근육의 위치 선정에 유용하다.

[희석방법]
동결 건조된 이 약을 용해시키기 위해서는 방부제 사용 없이 멸균 생

<table>
<tr><td></td><td>리식염수를 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>1.5mL
3.0mL
6.0mL
12.0mL</td><td>10.0U
5.0U
2.5U
1.25U</td></tr></table>
주의: 이 희석액은 0.1mL 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다.
0.05mL(투여량에서 50% 감소)~0.15 mL(투여량에서 50% 증가)</td></tr>
<tr><td>⑨ 저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로 부터 18개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td><붙임 1></td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td><붙임 1></td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td></td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(2015-2호, 2015.1.29)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 안전성・유효성 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] II.자료제출의약품 10.기타 따로 분류되지 않은 품목

자료번호	기원	물리화학적성질															안정성						독성						약리			임상		외국현황	국내현황
		원료의약품								완제의약품							원료			완제의약품			단회	반복	유전	생식	발암	기타독성	효력	일반약리	ADME	임상	가교		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1	2)	3)	1)	2)	3)													
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	△	○	○
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) 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) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

• 기 허가 품목 보툴렉스주에 따름

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

- 기준 및 시험방법 검토서 참고

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품에 대한 안정성 시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	냉장 5±3℃	바이알	18개월 시험기준에 적합
용해 후 안정성	용해 후 냉장 5±3℃		48시간 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 안정성시험 자료를 근거로 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 18개월 타당함

4. 독성에 관한 자료

• 기 허가 품목 보툴렉스주에 따름

5. 약리작용에 관한 자료

• 기 허가 품목 보툴렉스주에 따름

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 개요

시험번호	HG-13-01
시험목적	보툴렉스 투여 전 대비 투여후 근긴장도 개선효과 및 안전성 입증
디자인	활성대조, 이중눈가림, 무작위배정, 단일기관
피험자수	총 187명 (시험군:95명, 대조군 92명)
대상질환	뇌졸중 환자

6.2. 임상약리시험

• 기 허가 품목 보툴렉스주에 따름

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험						
3상	HG-13-01	뇌졸중 후 상지 근육경직 치료에 있어서 보툴렉스®주와 보톡스®주의 유효성 및 안전성을 비교 평가	작위배정, 이중눈가림, 다기관, 활성약대조 임상시험	뇌 졸 중 186명 치료군 93명 대조군 93명	단회	<유효성> 기저상태 대비 투여 후 4주시점의 시험자가 평가한 손목굴근의 MAS 로 측정한 근긴장도 값의 변화량 <안전성> 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	·투약후 4주 시점의 유효율의 비열등성 평가 결과보툴렉스(-1.49±0.64) vs 보톡스주(-1.38±0.58) · 투약 4주후 시점의 손목굴근의 MAS 의 변화량의 군간차이(-0.11 [-0.30~0.0.7])가 신뢰도구간 상한 0.07 이 비열등성마진 0.5이내이므로 비열등함을 입증함

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 임상3상(HG-13-01) 1건

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음