

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.12.15.	접수번호	20230182476
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)에이티지씨		
제품명	톡스온주(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	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: 용액용분말주사제 함량: 1 바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2025.2.17.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	-		
허가부서	바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	정모아 주무관, 이내리 연구관, 박현정 팀장
심사부서	생물제제과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 신진영 주무관, 김연희 연구관, 김재옥 과장 (기시) 송민지 심사원, 김연희 연구관, 김재옥 과장 (RMP) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	서울청 의약품안전관리과 광주청 의료제품안전과	GMP 담당자	강성각 심사원, 양지은 주무관, 박종필 과장 최은비 심사원 박공수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

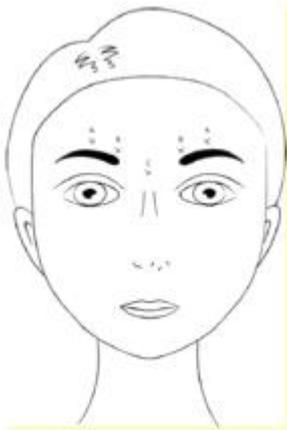
1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

0.9% 무보존제 멸균식염수로 100U/2.5 mL(4U/0.1mL)가 되도록 희석한다.
30개이지 주사바늘을 사용하여 각 눈썹 주름근(corrugator)의 두곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 4U/0.1mL씩 총 20U/0.5mL을 근육주사(IM)한다.
(아래 그림 참고)



A. 눈썹주름근의 중앙(middle of corrugator supercilii muscle); B. 안쪽 눈썹주름근(medial corrugator supercilii 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 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 미간 얼굴주름을 만든다. 눈살근(Procerus muscle)과 눈썹내림근육(depressor supecilii 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.

미간 주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 단회 투여 후 16주간 평가되었다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 독소 A형이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 엄수하여야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 안와의 해부학적 구조, 이전 수술에 의한 해부학적 변화, 표준근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안된다.

가. 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 겹보임, 흐린 시야와 눈꺼풀 처짐과 같은 증상이 발생할 수 있다.

나. 과민반응

다른 보툴리눔 독소제제에서 심각하거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 혈청병, 두드러기, 연조직의 부기, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제료써 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, 중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군)의 환자에서 보툴리눔 독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴곤란과 호흡저하를 포함한 현저한 전신반응이 발생할 위험이 증가할 수 있다. 다른 보툴리눔 독소 제제의 임상문헌에 의하면 알고 있거나 인지하지 못한 신경근질환자에게 보툴리눔 독소를 투여시 통상적인 용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월간 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

라. 다른 보툴리눔 독소 제제의 투여로 부정맥과 심근경색을 포함한 심혈관계의 이상사례가 보고되었고 몇몇은 치명적이었다. 이들 중 몇몇은 기존에 심혈관계질환을 포함한 위험요인을 갖고 있었다.

마. 상호대체 불가능

보툴리눔 독소 제제마다 독소 함유량이 다를 수 있으므로 한 제품의 단위(unit)는 다른 제품의 단위로 변환될 수 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

가. 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자

나. 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등)

다. 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

라. 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중 투여할 것

가. 근이완제(염화투보쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강될 우려가 있다.

나. 염산스펙티노마이신, 아미노글리코시드계 항생제(황산겐타마이신, 황산네오마이신 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 증강될 우려가 있다.

4. 이상사례

가. 일반사항

다른 보툴리눔 독소로 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 보툴리눔 독소 제제에서 다음과 같은 이상사례가 보고된 바 있으며, 보툴리눔 독소와의 연관성은 불명(unknown) 이었다. : 피부발진(여러모양의 붉은 반점, 두드러기, 건선형발진을 포함), 가려움증, 알러지 반응 일반적으로 주사 후 일주일 이내에 약물이상반응이 나타나며 통상 일과성이지만 수개월간 지속될 수 있다. 주사와 관련하여 국소 통증, 압통, 타박상, 주사부위 당김, 주사부위 부기, 주사부위 열감, 주사부위 및 근린 근육의 긴장항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔 독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.

나. 미간 주름

이 약은 만 19세 이상 65세 이하의 중등증 또는 중증의 미간주름을 가진 290명을 대상으로 다기관에서 이중 눈가림, 무작위배정, 활성대조로 안전성이 평가되었다. (이 약 145명, 대조약 145명).

인과관계에 상관없이 발견된 이상사례는 이 약을 투여한 시험군에서 10.34%(15/145명, 22건), 대조약을 투여한 대조군에서 15.86%(23/145명, 30건) 발견하였다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발견율은 시험군에서 3.45%(5/145명, 5건), 대조군에서 2.07%(3/145명, 3건) 발견되었다. 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며, 중증으로 평가된 이상사례는 없었다. 이 약 시험군에서 중대한 이상사례(SAE)는 없었다. 대조군에서 발견된 중대한 이상사례는 1.38%(2/145명, 2건)이었으나 약물 이상반응은 아니었다.

이 약의 이상사례 및 약물이상반응의 발견빈도는 다음 표와 같으며 발견빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다. 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상, 1% 미만)

<표> 미간주름 개선 3상 임상시험에서 이 약 시험군(145명)에서 보고된 이상사례 및 약물이상반응

발현빈도	기관계 대분류	이상사례 (15/145명, 22건)	약물이상반응 (5/145명, 5건)
흔하게 (1% 이상 10% 미만)	신경계 장애	두통[4.14%(6/145명, 6건)], 어지럼증[1.38%(2/145명)]	두통[2.76%(4/145명)]
흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만)	감염 및 기생충 감염	외이도 농양[0.69%(1/145명)], 맥립종[0.69%(1/145명)], 치주염[0.69%(1/145명)], 질 감염[0.69%(1/145명)]	
	손상, 중독 및 시술합 병증	근긴장[0.69%(1/145명)], 화상[0.69%(1/145명)], 치아 파손[0.69%(1/145명)]	
	각종 위장관 장애	치아 우식증[0.69%(1/145명)]	
	피부 및 피하조직장애	기미[0.69%(1/145명)], 여드름[0.69%(1/145명)]	기미[0.69%(1/145명)]
	눈장애	안구건조증[0.69%(1/145명)], 안부종[0.69%(1/145명)]	
	귀 및 미로 장애	감각 신경성 난청[0.69%(1/145명)]	
	대사 및 영양장애	고지혈증[0.69%(1/145명)]	

† MedDRA(v24.0)

5. 일반적 주의

가. 이 약은 사람혈액에서 유래한 사람알부민을 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 제조 공정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 공여자나 공여 부위의 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

주사부위에 염증성 피부 문제가 있거나, 현저한 안면 불균형, 눈꺼풀 처짐, 과도한 피부이완증, 깊은 피부 흉터, 두꺼운 지성피부 또는 물리적으로 미간 주름을 뺐을 때 주름이 줄어들지 않는 경우 등에는, 이러한 환자들이 제 3상 임상시험에서 제외되었으므로, 주의를 주어야 한다.

이 약의 주사 간격은 3개월보다 더 빈번해서는 안 되며, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

6. 상호작용

가. 아미노글리코사이드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육·신경전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근이완제)와 병용시 보툴리눔 독소 제제의 약효가 증가한다. 아미노글리코사이드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 지속적인 병용은 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 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여한 경우 근신경쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

다. 보툴리눔 독소제제 투여 후 항콜린제의 사용은 잠재적으로 전신적 항콜린 작용을 증가시킬 수도 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 대조된 연구는 없다.

이 약에 대한 임신한 랫드와 토끼를 대상으로 수행한 배·태자 발생 독성시험에서 랫드는 기관발생기(임신 6~15일) 동안 0.16, 0.4, 1U/kg/일 의 용량으로 매일 근육 투여 시 모체에서 투여 부위인 양측 대퇴근의 왜소가 관찰되었으며, 1U/kg/일 투여군에서 보정체중(체중-자궁무게)의 유의한 감소가 관찰되었으나 경미하였다. 태자에서는 1U/kg/일 투여군에서 전체 태자 및 암컷 태자의 평균 체중이 유의하게 낮았다. 임신한 토끼의 기관 발생기(임신 6~18일) 동안 0.0375, 0.075, 0.15U/kg/일의 용량으로 매일 근육 투여 시 0.15U/kg/일 투여군 모체에서 유산 동물이 1례 관찰되었다(임신 26일). 유산동물에서 체중감소 및 사료섭취량 감소가 관찰되었고, 부검 시 위 내 헤어볼이 차있는 소견이 관찰되었다. 배태자 발생에 대한 독성 영향은 관찰되지 않았다. 본 약물이 유즙중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙중에 분비되므로 수유부에 투여시 세심히 관찰해야 한다.

이 약물 투여 후 임신 시, 환자에게 랫드와 토끼에서 관찰된 독성을 알려야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 19세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 65세 이상의 노인에서 이 약을 사용할 때의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

10. 발암성, 돌연변이 유발성, 최기형성, 동물독성

동물 및 임상에서 발암성, 돌연변이 유발성, 기형 유발성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

11. 적용상의 주의

건조된 이 약을 용해 시키기 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 상태의 바이알 안으로 희석액이 빨리 들어가지 않았을 경우 이 바이알은 폐기해야 한다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24시간 내에 투여하도록 한다. 희석된 액은 냉장상태(2~8°C)에서 보관한다. 이 약을 용해시켰을 때 무색투명하고 이물질이 보이지 않아야 한다. 비경구 적용제제는 투여 전 이물질 혼입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 방부제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명의 환자에게만 사용하도록 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 폐기전 희석된 hypochlorite (0.5 또는 1%)를 사용하는 것이 추천된다.

13. 환자를 위한 정보

이 약의 효과와 위험에 관한 어떤 우려는 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기울인다. 치료 후 삼키거나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료적 도움을 구한다. 이상사례는 투여 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 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.

보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보툴리눔 독소제제의 효과를 감소시킬 수 있다.

14. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용 정보

이 약은 신경근접합부에서 신경전달물질인 아세틸콜린의 분비를 가역적으로 차단하여 근육의 이완성 마비를 나타낸다.

나. 임상시험정보

(3상 임상시험) 만 19세 이상 만 65세 이하의 성인 290명을 대상으로 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조, 비열등성 시험으로 단회 투여 후 16주간 유효성이 평가되었다. 그 결과 투여 후 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(%)은 시험군에서 76.98%(107/139명), 대조군에서 77.37%(106/137명)로 나타났다. 두 투여군 간의 미간주름 개선율 차이(시험군-대조군)는 -0.39%(95% 신뢰구간(CI) [-10.30, 9.51])으로 신뢰구간의 하한치가 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 대조군 대비 시험군의 비열등성을 입증했다.

다. 비임상 정보

암수 랫드의 반복 근육 투여 시에 대한 독성을 평가하고자 0.67, 2, 6U/kg 총 3개의 용량으로 4주간(주 1회), 총 5회 반복 근육 투여 독성 시험을 수행했고, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 0.67U/kg로 평가되었다.

암수 계집이 원숭이의 반복 근육 투여 시에 대한 독성을 평가하고자 5, 10(7.5), 20U/kg 총 3개의 용량으로 4주간(주 1회) 총 5회 반복 근육 투여 독성 시험을 수행했고, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 5U/kg로 평가되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	(주)에이티지씨	대한민국	서울특별시 강남구 자곡로7길 4, 4층 일부(자곡동, 아세아 ICT 센터)
일부공정위탁제조자 (제조사)	Cadila Pharmaceuticals Limited	인도	1389, Trasad Road, Dholka-382225, District-Ahmedabad, Gujarat, INDIA
일부공정위탁제조자 (제조사)	(주)한국비엠아이	대한민국	제주특별자치도 제주시 첨단로7길 11

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ (재심사) 4년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목

○ (위해성 관리계획) <붙임 2 참조>

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료 및 기 준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2023.12.15	2023.12.15	2023.12.15	2023.12.19	2023.12.15
보완요청 일자	(1차)2024.4.5 (2차)2025.2.3	(1차)2024.3.28 (2차)2025.1.8	2024.2.20	2024.3.7	(1차)2024.4.4 (2차)2025.1.13
보완접수 일자	(1차)2024.10.1 (2차)2025.2.13	(1차)2024.10.2 (2차)2025.2.13	2024.5.2	2024.10.7	(1차)2024.10.2 (2차)2025.2.13
최종처리 일자	2025.2.17	2025.2.17	2024.6.3	2024.10.28	2025.2.17

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

- 1) 장기보존시험
- 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
- 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)
- 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 신청품목인 톡스온주(100단위)는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium Botulinum*) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있음
- 신청품목에 대한 비임상시험에 관한 자료로서 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 배·태자발생시험, 국소내성 시험을 수행하였음. 랫드 및 원숭이 대상으로 단회 또는 반복투여(주1회, 총 5회) 독성시험을 실시하였으며 투여 부위에서의 근섬유 위축, 보행 이상, 체중 감소 등이 관찰되었고, 랫드와 토끼 대상으로 수행된 배·태자발생시험에서 랫드는 1U/kg/일 투여군의 태자에서 평균 체중이 유의하게 낮았으며, 토끼의 경우 0.15U/kg/일 투여군 모체에서 체중 및 사료섭취량 감소를 동반한 유산(1례)이 있었고 부검 시 위 내 헤어볼이 차있는 소견이 관찰되었음. 또한 효력시험으로 랫드 대상으로 시험물질과 대조물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도, 근 중량 및 부피 등을 비교한 결과에서 대조물질과 유사한 반응을 보였음
- 신청품목에 대한 임상시험에 관한 자료로서 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인을 대상으로 시험약과 국내 허가된 대조약(보톡스주)의 안전성 및 미간주름 개선 효과를 비교 평가한 제1/2상 및 제3상 임상시험을 수행하였고, 미간주름에 대해 대조약과 유사한 안전성 및 개선 효과를 나타내었음
- 제출한 비임상 및 임상시험 결과를 종합적으로 검토한 결과, 신청품목의 효능효과, 용법용량 및 사용상의주의사항의 신청사항은 인정 가능함
- 품질과 안정성 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과, 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 톡스온주(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 신청 효능효과 : 만 19세 이상 만 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator Muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus Muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선
- 약리작용 기전 : 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 가역적으로 차단하여 근육이 수축되지 못하도록 일시적인 마비를 유도함

1.2. 기원 및 개발경위

- 보툴리눔 독소 A형은 미국 에비브社의 보톡스®주가 1989년 사시 및 안검경련으로 US FDA 허가를 득하고, 이후 적응증 확대를 위한 추가 임상시험을 수행하여 소아뇌성마비, 경부근긴장 이상, 원발성 겨드랑이 다한증, 근육강직 등의 therapeutic 적응증 대상으로 허가를 받았으며, 2002년에는 미간주름을 개선하는 치료제 기능 등에 대한 허가를 받으면서 현재 한국을 포함하여 미국 유럽 아시아 등 전세계적으로 다양한 분야에서 사용되고 있음
- 톡스온주는 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium Botulinum) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있음
- 톡스온주는 독성시험으로 단회, 반복투여독성시험 및 배·태자발생시험을 수행하였고, 약리작용 평가를 위해 효력 시험을 실시하였음. 임상시험은 미간주름 개선 효과 및 안전성 평가를 위해 보톡스주와 비교한 제1/2상 및 제3상 임상시험을 수행하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 만 19세 이상 만 65세 미만 중등증 이상의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 미간주름 총 5곳(각 눈썹 주름근의 중앙 2곳 및 안쪽 눈썹주름근 2곳, 눈살근 1곳)에 0.1mL(4U)씩 총 20U을 단회 근육주사하여 미간주름의 일시적 개선을 유도함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 보툴리눔 독소가 주사부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있는 독소효과의 원거리확산(눈꺼풀 처짐 등), 보툴리눔 독소에 대한 심각한거나 즉각적인 과민반응에 의한 아나필락시스 등이 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 제1/2상(2019.10.17.), 제3상(2020.04.22.) 임상시험에 대해 승인받은 바 있음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형

2.1.2. 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인 ■ 단백질함량 □ 무균 ■ 역가
■ 순도 □ 엔도톡신 ■ 기타(흡광도, 독소확인, 특이역가, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 염화나트륨, 사람혈청알부민

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ pH □ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 확인 ■ 역가
■ 무균 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 ■ 합습도
■ 엔도톡신 ■ 기타(용해도)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80 ± 10°C	튜브/PP	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3°C	바이알/유리	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 냉장(2~8°C) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수
단회투여독성시험	랫드	근육	단회	30, 100, 300	Yes
반복투여독성시험	랫드	근육	주 1회 (총 5 회)	0.67, 2, 6	Yes
	원숭이	근육	주 1회 (총 5 회)	5, 10(7.5), 20	Yes
생식· 발생독성시험 (배·태자)	랫드	근육	일 1회 (10회)	0.16, 0.4, 1	Yes
	토끼	근육	일 1회 (13회)	0.0375, 0.075, 0.15	Yes
국소내성시험	반복투여독성시험의 일부로서 투여부위에 대한 영향을 평가함				

랫드에서 시험물질을 단회 투여 후 나타나는 독성을 평가하고 개략의 치사량을 구하기 위하여 단회투여 독성시험을 실시하였음. 시험물질 또는 보톡스주 30, 100, 300 U/kg을 근육으로 단회 투여 후 2주 동안 일반증상 관찰 및 체중 측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였음. 시험물질 또는 보톡스주 30 U/kg 투여군에서 사망 동물은 관찰되지 않았고, 100U/kg 투여군의 경우 시험물질 투여군에서 수컷 1례, 보톡스주 투여군에서 수컷 2례, 300U/kg 투여군의 경우 시험물질 및 보톡스주 투여군에서 암수 전례(투여 후 2~5일) 사망하였음

랫드 및 원숭이에서 시험물질을 4주간 총 5회(1회/주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 4주간 회복성 여부를 조사하기 위해 반복투여독성시험을 실시하였음

랫드의 경우 일반증상, 체중, 사료 및 물 섭취, 안과학적 검사, 기능 관찰 검사(자극 반응성, 신경 및 근육 상태/약력, 사육상자 밖 운동성/운동성), 임상병리(요검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사), 조직병리(부검, 장기중량, 조직 및 장기 보존, 조직병리학적 검사)를 실시하였음. 그 결과, 모든 암수 시험물질 투여군에서 시험물질의 약리작용에 의해 예측되는 좌측후지 말단부의 옹크림, 보행이상, 근위축이 관찰되었음. 아울러 2U/kg 이상 투여군에서 일일 평균 체중과 증체량, 크레아티닌(CRE) 등이 유의하게 낮았고, 6U/kg 투여군에서는 근긴장 저하, 복부 팽만이 관찰되었으며 운동성 및 우측 고환의 절대중량이 유의하게 낮았음. 부검소견으로 모든 암수 시험물질 투여군에서 좌측후지 대퇴근육의 왜소가 관찰되었으며 6U/kg 투여군에서 우측 고환 및/또는 부고환의 왜소, 고환에서의 정세관의 변경/위축, 부고환에서의 정자부족증이 관찰되었음. 모든 암수 시험물질 투여군의 투여부위에서는 근육섬유 위축, 일부 개체에서 만성활동성염증(inflammation, chronic active)이 관찰되었음. 이와 같은 시험물질에 대한 독성학적 영향을 고려하였을 때 최대무독성용량(NOEL)을 암수 모두 0.67U/kg으로 평가함

원숭이에서는 일반증상, 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 심전도 검사, 혈액학적/혈액생화학적 검사, 뇨검사, 부검(육안적 검사), 조직 및 장기중량 측정, 조직병리학적 검사 등 실시하였음. 그 결과, 20U/kg 투여군의 모든 개체에서 사망 또는 빈사 상태로 발견되었으며 일반증상(심한 호흡부전, 무기력증, 식욕부진, 구토, 운동실조, 개구호흡 등), 체중 및 사료섭취량의 감소 등이 연관된 변화로 관찰되었음. 10(7.5)U/kg 투여군에서는 일반증상(무기력증, 움푹 들어간 눈, 부어오른 눈꺼풀, 호흡부전 등), 체중 및 사료섭취량 감소, 혈액 가스의 변화(저산소혈증, 과탄산혈증), 조직병리학적 변화(세기관지의 혼잡 세포침윤, 중심소엽성 간세포의 공포화, 흉선 피질 세포수의 감소 등)가 관찰되었고, 5 U/kg 투여군에서 체중 및 사료섭취량 감소가 관찰되었으나 경미하였음(투여 전 대비 10% 미만). 투여부위(대퇴사두근)의 경우, 단핵 세포 침윤과 근육 위축/재생이 관찰되었음. 이와 같은 시험물질에 대한 독성학적 영향을 고려하였을 때 최대무독성용량(NOEL)을 암수 모두 5U/kg으로 평가함

랫드 및 토끼에서 시험물질 투여 후 임신모체 및 배·태자의 발생에 미치는 영향을 관찰하고, 그 안전성을 평가하기 위하여 배태자 발생시험을 실시하였음. 랫드의 경우 기관발생기(임신 6~15일) 동안 0.16, 0.4, 1U/kg/일의 용량으로 매일 근육 투여 시 모체에서 투여 부위인 양측 대퇴근의 왜소가 관찰되었으며, 1U/kg/일 투여군에서 보정체중(체중-자궁무게)의 유의한 감소가 관찰되었으나 경미하였고(대조군 대비 약 6%), 각 체중 및 자궁무게에서는 유의한 감소가 관찰되지 않았음. 태자에서는 1U/kg/일 투여군에서 전체 태자 및 암컷 태자의 평균 체중이 유의하게 낮았음. 임신한 토끼의 기관 발생기(임신 6~18일) 동안 0.0375, 0.075, 0.15U/kg/일의 용량으로 매일 근육 투여 시 0.15U/kg/일 투여군 모체에서 유산 동물이 1례 관찰되었음(임신 26일). 유산동물에서 체중감소 및 사료섭취량 감소가 관찰되었고, 부검 시 위 내 헤어볼이 차있는 소견이 관찰되었음. 배태자 발생에 대한 독성학적 영향은 관찰되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 대상 단회투여독성시험, 반복투여독성시험 및 원숭이 대상 반복투여독성시험이 수행되었음. 시험 결과, 관찰 항목 중 독성학적 영향을 고려하여 최대무독성용량(NOAEL)을 선정하였고, 이는 임상투여용량(20U)을 뒷받침하는 것으로 인정 가능할 것으로 사료됨. 또한 랫드와 토끼를 대상으로 수행된 배·태자 발생시험의 결과를 근거한 신청품목의 허가사항(사용상의 주의사항) 신청은 인정 가능할 것으로 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

- 효력시험으로 마우스에 시험물질과 대조물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도 및 근육량/근부피를 비교하였고, 그 결과 대조물질과 유사한 반응을 보였음

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

구분	종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP
효력시험	토끼	단회 근육 투여	2, 4, 6	No

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 미간주름 치료를 위해 낮은 사용 용량으로 국소 부위(근육)에 투여하는 국소 작용제로서 사용되기 때문에 안전성 약리시험은 수행하지 않았음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 전신적 노출 가능성이 낮은 사용 용량으로 국소 부위에 투여하므로 시험을 진행하지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 시험물질과 대조물질 간 근전도, 근육량/근부피 비교 시 대조물질과 유사한 반응을 보임에 따라 제출자료는 인정 가능할 것으로 사료되며, 신청품목의 낮은 투여량, 반복투여독성시험에서 관찰된 최대무독성용량(NOAEL) 및 다른 기관이나 조직의 분포율이 낮은 국소적용제제임을 고려할 때 안전성약리시험 및 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 미수행은 인정 가능할 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 제1/2상 1건, 제3상 1건
- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인환자를 대상으로 ATGC-100주와 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선 효과와 비교 평가를 위한 1/2상 임상시험
- 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인환자를 대상으로 ATGC-100주와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조, 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
1/2상	CBA-PLN-001	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인 환자를 대상으로 ATGC-100주 또는 보톡스주의 안전성 및 미간주름 개선 효과를 비교평가 위한 1/2상 임상시험	[1상] 공개, 단일군, 단일기관 [2상] 무작위배정 이중눈가림 활성대조 단일기관	만19~65세 성인, [1상] 시험약 : 10명 [2상] 시험약 : 25명 대조약 : 25명	4U/0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회투여 (12주)	[1상] · 안전성 평가(이상 사례, 임상실험실적 검사, 활력징후, 신체검사) · 탐색적 평가(자살 위험성 평가) [2상] · 유효성 평가(투여 후 4, 8, 12주 시점 시험자 평가에 따른 인상쓸 때 및 평상시 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도) · 안전성 평가(이상	[1상] 시험약에 의한 안전성 평가에서 특이사항은 없었음 [2상] 대조약 보톡스주와 유사한 안전성 및 미간주름 개선율을 보였음

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							사례, 임상실험실적 검사, 활력징후, 신체검사)	
3상	CBA-PLN-002	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인을 대상으로 ATGC-100주와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조, 비열등성 제3상 임상시험	무작위배정 이중눈가림 활성대조 다기관	만 19~65세 성인 306명 시험약 : 145명 대조약 : 145명	4U/0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회투여 (16주)	면역원성 [일차] 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*(비열등성) * 미간주름의 중증도(0~4점)가 투여 전(베이스라인) 2점(중등증) 또는 3점(중증)에서 투여 후 0 또는 1점으로 낮아지면서 베이스라인 대비 2단계 이상 개선이 확인되는 시험대상자의 비율 [이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자(사진)에 따른 인상 쓸 때 및 평상 시 미간주름 개선율, 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도 안전성 · 안전성(이상사례, 실험실적 검사, 활력징후)	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 평가 시점 별 결과에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음. 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인을 대상으로 ATGC-100주와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조, 3상 임상시험을 수행하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 4주 시점에 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율이고, 이차 유효성 평가변수는 ① 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 8주, 12주, 16주 시점에 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율, ② 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 4주, 8주, 12주, 16주 시점에 시험자 현장 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율, ③ 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 4주, 8주, 12주, 16주 시점에 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율, ④ 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 4주, 8주, 12주, 16주 시점에 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상시 미간주름 개선율, ⑤ 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 4주, 8주, 12주, 16주 시점에 시험대상자 만족도, ⑥ 임상시험용의약품 투여 전(기저치) 대비 투여 후 4주, 8주, 12주, 16주 시점에 시험대상

자 평가에 따른 평상 시 미간주름 개선율에 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 실험실적 검사(혈액학적/혈액화학적/소변 검사), 활력징후 등을 평가하였음

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	CBA-PLN-002	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인을 대상으로 ATGC-100주와 보톡스주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조, 비열등성 제3상 임상시험	무작위배정 이중눈가림 활성대조 다기관	만19~65세 성인 300명 시험약 : 145명 대조약 : 145명	4U/0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회투여 (16주)	<p><u>면역원성</u> [일차] 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율*(비열등성) * 미간주름의 중증도가 0 또는 1점인 경우 및 기저치 대비 2단계 이상 개선이 확인된 경우</p> <p>[이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자(사진)에 따른 인상 쓸 때 및 평상 시 미간주름 개선율, 시험대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도</p> <p><u>안전성</u> · 안전성(이상사례, 실험실적 검사, 활력징후)</p>	<p>베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 평가 시점별 결과에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.</p> <p>안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.</p>

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제3상 임상시험에서 유효성 평가 결과, 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음. 중등증 또는 중증의 미간주름에 대해 시험약 및 대조약을 투여 전(기저치) 대비 단회 투여 후 4주 시점에 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(미간주름의 중증도 평가 시 투여 전(기저치) 중등증(2점) 또는 중증(3점)에서 투여 후 0 또는 1점으로 낮아지면서 기저치 대비 2단계 이상 개선이 확인되는 시험대상자의 비율(%))을 일차 유효성 평가변수로 설정하여 평가한 결과, 이 약을 투여한 시험군과 대조약을 투여한 대조군에서 미간주름 개선율은 각각 76.98%(107/139명), 77.37%(106/137명)이었으며 미간주름 개선율 차이(시험군 - 대조군)는 -0.39%(양측 95% 신뢰구간 하한 -10.30, 상한 9.51)였고, 양측 95% 신뢰구간(CI) 하한치가 -10.30%로, 사전에 정의한 비열등성 허용한계인 -15%보다 크므로 시험군은 대조군 대비 비열등함을 입증하였음. 또한 단회 투여 후 4, 8, 12, 16주까지 시험자(현장) 및 독립적 평가자(사진)에 인상 쓸 때 및 평상 시 미간주름에 대한 유효성이 평가되었고 대조약과 유사한 개선 효과를 보였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1상 및 제3상 임상시험에서 안전성을 평가하였으며 대조약과 유사한 경향을 보였음. 핵심임상시험(3상)의 경우

모든 이상사례 발현율은 시험군에서 10.34%(15/145명, 22건), 대조군 15.86%(23/145명, 30건) 발현하였음. 또한 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응의 발현율은 시험군에서 3.45%(5/145명, 5건), 대조군에서 2.07%(3/145명, 3건) 발현되었고. 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증이었으며, 중증으로 평가된 이상사례는 없었음. 이 약 시험군에서 중대한 이상사례(SAE)는 없었으며 대조군에서 발현된 중대한 이상사례는 1.38%(2/145명, 2건)이었으나 약물이상반응은 아니었음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험(제3상 임상시험)에서 국내 허가된 대조약(보톡스주)과 미간주름 개선 효과를 비교하였을 때 사전에 정의된 비열등성 기준을 만족함을 입증하였고, 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

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제제(보톡스주, 나보타주)와 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등 비교한 자료를 제출하였음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)에이티지씨	허가일	2025.2.17.
제품명	톡스온주(클로스트리디움보툴리눔독소A형)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.1(2025.2.11.)
주성분 및 함량	1바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100유니트		
효능·효과	만 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> 독소효과의 원거리 확산 과민반응 	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 감시계획 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부분서(안) 전문가용 설명서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> 톡스온주의 효과를 증가시킬 병용약물의 사용 항체 형성 	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 감시계획 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부분서(안) 전문가용 설명서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> 소아 및 청소년(만 19세 미만) 고령자(만 65세 초과) 반복투여 	<ul style="list-style-type: none"> 일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 감시계획 	<ul style="list-style-type: none"> 첨부분서(안)

※ 경고항: 독소 효과의 원거리 확산, 과민반응, 신경근질환이 있는 경우, 심혈관계 질환, 상호대체 불가능

* 첨부분서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)