

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.12.28.	접수번호	20230218481
신청구분	자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)프로톡스		
제품명	프로톡신주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	클로스트리디움보툴리눔독소A형		
제조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	제형: 용액용분말주사제 함량: 1 바이알 중 클로스트리디움보툴리눔독소A형 100 유닛		
최종 허가 사항	허가일자	2025.11.14.	
	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, 이지은 사무관, 박현정 팀장
심사부서	생물제제과 백신검정과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 이은경 주무관, 이내리 연구관, 김재욱 과장 (기시) 이진무 심사원, 이내리 연구관, 김재욱 과장 (시험법) 윤경식 주무관, 이석배 연구관, 손경희 과장 (RMP) 김보라 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	조연경 심사원, 조철호 주무관, 최선옥 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

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

○ 용법·용량

미간주름

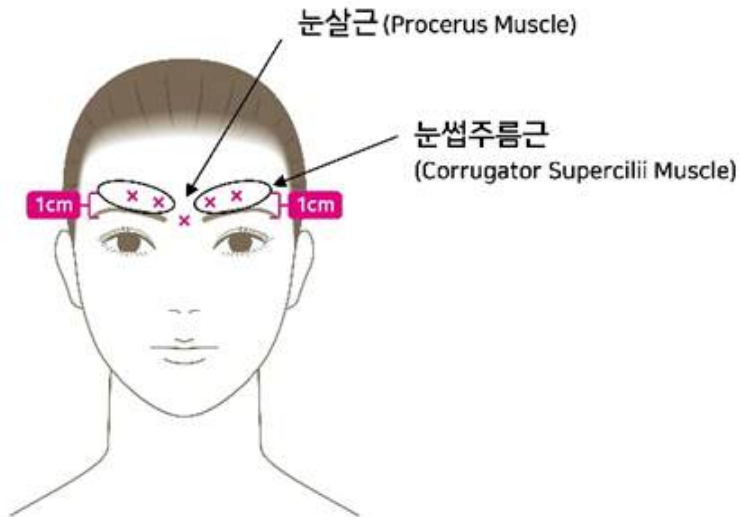
희석방법

0.9% 무보존제 멸균 식염수로 100U/2.5 mL (4 U/0.1 mL)가 되도록 희석한다.

투여방법

30~33 게이지 주사바늘을 사용하여 아래 그림의 표시된 부위와 같이 각 눈썹주름근(corrugator supercilii muscle)의 2 부위와 눈살근(procerus muscle) 1 부위로 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20 unit을 주사한다(아래 그림 참고).

눈꺼풀 처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에게는 위눈꺼풀올림근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹 중앙에 주사할 때는 눈 주변 상연으로부터 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 supercilii muscle)과 눈둘레근 (Orbicularis oculi muscle)이 이마 중간을 움직이며 미간안면주름을 만든다. 눈살근 (Procerus muscle)과 눈썹내림 근육(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.

미간주름 개선에 대한 안전성 및 유효성은 단회 투여 후 16주간 평가되었다. 잦은 빈도의 이 약의 투여에 대한 안전성 및 유효성은 임상적으로 평가되지 않았으며 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분은 보툴리눔균에 의해 생산되는 보툴리눔 A 형 독소이므로 사용상의 주의를 숙지하고 용법·용량을 엄수하여야 한다. 이 약을 투여하는 의사는 관련된 신경근과 해부학적 구조, 이전의 수술에 의한 해부학적 변화, 표준 근전도기법에 대해 충분히 이해하고 있어야 한다. 권장되는 투여량과 투여횟수를 초과해서는 안 된다. 이 약은 미간주름 이외 경직이나 기타 질환의 치료에 허가되지 않았다.

1.1 독소 효과의 원거리 확산

보툴리눔 독소가 주사 부위에서 다른 부위로 퍼져 보툴리눔 중독을 일으킬 수 있다. 급격한 근력 쇠약, 원기 상실, 목뻣, 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.

1.2 과민반응

보툴리눔 독소제제에서 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.

1.3 신경근질환이 있는 경우

말초운동신경질환(예, 근위축측색경화증, 운동신경병) 또는 신경근접합질환(예, 중증 근무력증, 램버트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome))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 투여 시 통상적인 임상용량의 전신 효과에 심한 과민반응을 보였다는 보고가 드물게 제기되었다. 이들 경우에서 몇몇은 삼킴곤란이 수개월 지속되어 위영양관을 필요로 하였다.

1.4 심혈관계 질환

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

1.5 상호대체 불가능

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

2.1 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자

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

2.3 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

2.4 주사예정부위에 감염이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

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

3.2 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

4.1 일반사항

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 인접한 근육의 긴장 항진이 발생할 수 있다. 주사부위의 국소적 쇠약은 보툴리눔 독소의 예측된 약리작용을 반영한 것이다. 그러나 인접한 근육의 쇠약은 독소가 퍼짐에 기인할 수 있다.

4.2 이상사례 개요

이 약은 19세 이상 65세 이하의 중등증 및 중증의 미간주름을 가진 274명을 대상으로 다기관에서 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행연구로 안전성이 평가되었다(시험군: 137명, 대조군: 137명).

임상시험용 의약품 투여 이후에 발생한 이상사례 비율은 시험군에서 10.22%(14/137명, 16건), 대조군에서 8.03%(11/137명, 13건)이었다.

아래 표는 보고된 이상사례를 신체기관별로 기재하였다, 빈도는 다음과 같이 정의된다. :매우 흔하게 ($\geq 10\%$), 흔하게($\geq 1\%$, $<10\%$), 흔하지 않게($\geq 0.1\%$, $<1\%$), 드물게($\geq 0.01\%$, $<0.1\%$), 매우 드물게 ($<0.01\%$)

<표 1> 미간주름 치료 3상 임상시험에서 시험군(137명)에서 보고된 이상사례

빈도	기관계 대분류	이상사례(14/137 명, 16 건)	
흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$, $<1\%$)	감염 및 기생충감염	위창자염(Gastroenteritis)	0.73%(1/137 명, 1건)
		대상포진(Herpes zoster)	0.73%(1/137 명, 1건)
		맥립종(Hordeolum)	0.73%(1/137 명, 1건)
	전신 장애 및 투여 부위병태	주사부위 가려움증(Injection site pruritus)	0.73%(1/137 명, 1건)
		주사부위 반응(Injection site reaction)	0.73%(1/137 명, 1건)
	손상, 중독 및 시술 합병증	긁힌 상처(Scratch)	0.73%(1/137 명, 1건)
		찰과상(Skin abrasion)	0.73%(1/137 명, 1건)
	신경계 장애	두통(Headache)	0.73%(1/137 명, 1건)
	눈 장애	결막의 모세혈관확장(Conjunctival telangiectasia)	0.73%(1/137 명, 1건)

	위장관 장애	식도염(Oesophagitis)	0.73%(1/137 명, 1건)
	근골격 및 결합 조직 장애	회전근개 증후군 (Rotator cuff syndrome)	0.73%(1/137 명, 1건)
	혈관 장애	정맥류(Varicose vein)	0.73%(1/137 명, 1건)
흔하게 ($\geq 1\%$, $<10\%$)	감염 및 기생충 감염	코인두염 (Nasopharyngitis)	1.46%(2/137 명, 2건)
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	발성장애(Dysphonia)	1.46%(2/137 명, 2건)

인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 시험군에서 2.19% (3/137명, 3건), 대조군에서 1.46%(2/137명, 2건) 발현되었으며 중대한 이상사례(SAE)는 없었다. 또한, 이 약 투여 후 30분 이내 발생된 급성 이상반응은 없었다. 아래 표는 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 기재하였다,

<표 2> 미간주름 치료 3상 임상시험에서 시험군(137명)에서 보고된 약물이상반응

빈도	기관계 대분류	약물이상반응(3/137 명, 3 건)	
흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$, $<1\%$)	전신 장애 및 투여 부위 병태	주사부위 가려움증 (Injection site pruritus)	0.73%(1/137 명, 1건)
		주사부위 반응 (Injection site reaction)	0.73%(1/137 명, 1건)
	신경계 장애	두통(Headache)	0.73%(1/137 명, 1건)

5. 일반적 주의

5.1 모든 단백질 치료제와 마찬가지로, 보툴리눔 독소 치료 시 면역반응이 유도될 수 있다.

면역반응을 통해 형성된 중화항체는 보툴리눔 독소의 생물학적 활성을 불활성화시켜 이후 치료의 효과를 저해할 수 있다. 따라서 환자에게 정확하고 적절한 용법과 용량의 적용이 필수적이며, 치료 후 면밀한 모니터링이 수반될 필요가 있다.

5.2 보툴리눔 독소를 투여받은 환자에서 과도한 약화, 삼킴곤란, 흡인성 폐렴을 포함한 중대한 약물 이상반응이 허가 외 사용에서 보고되었고 일부 치명적인 결과를 초래하였다. 이러한 약물이상반응은 독소 효과의 원거리 확산과 반드시 관련이 있지는 않았지만, 주사부위 및/또는 인접 구조에서의 보툴리눔 독소 투여에 기인하였을 수 있다.

5.3 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 제조과정 중에서 적절한 측정법을 사용하여 공여자나 공여부위의 선별이 시행됨과 더불어 감염물질의 제거 및/또는 불활성화 시키는 과정이 포함되어 있다.

5.4 치료하는 질병 자체에 기인하여 기계조작이나 운전 능력에 대한 이 약의 효과는 예견할 수 없다.

5.5 미간주름

신경근육 작용에 영향을 줄 수 있는 전신성 신경근접합부 질환(중증근무력증 (Myasthenia gravis), 이튼-램버트 증후군 (Eaton-Lambert syndrome), 근위축 측삭 경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis) 및

주사부위에 감염, 피부 질환 또는 흉터 등 피부 이상이 있는 경우, 안면신경마비 또는 안검하수 기왕력이 있는 경우, 손으로 주름을 뺐을 때 주름이 펴지지 않는 경우와 같이 물리적으로도 미간주름이 충분히 개선되기 어려운 경우, 미간 또는 이마 주위 주름에 영향을 줄 수 있는 부위에 조직 증강술, 안면주름제거, 진피재생치료 등 미간주름을 포함한 안면성형시술을 받은 자 등은 제3상 임상시험에서 제외되었으므로 주의를 주어야 한다.

6. 상호작용

6.1 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 근육·신경 전달을 방해하는 약물(투보쿠라린계 근육이완제)과 병용 시 보툴리눔 독소제제의 약효가 증가한다. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)계 항생제 또는 스펙티노마이신(spectinomycin)과의 계속적인 병용은 금기이다. 이 약 투여 환자에 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 린코마이신(lincomycin)의 사용은 신중히 한다.

6.2 다른 보툴리눔 신경독소혈청형을 동시 또는 수개월 내에 투여한 경우의 효과는 알려지지 않았다. 이전에 투여한 보툴리눔 독소의 효과가 사라지기 전에 다른 보툴리눔 독소를 투여할 경우 신경근 쇠약이 과도하게 악화될 수 있다.

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

7. 임부, 수유부에 대한 투여

임부, 수유부에서 이 약을 사용할 때의 안전성은 확립되지 않았다. 이 약에 대한 임신한 토끼를 대상으로 수행한 배·태자 발생독성시험에서 0.3, 1 및 3 units/kg 용량으로 임신 7일 및 14일째 총 2회 투여한 결과, 3 units/kg 투여 시 모체에서 유산/조산, 복와위 및 불규칙 호흡이 관찰되었고, 태자에서는 태자체중 감소가 관찰되었다.

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

보툴리눔 독소가 유즙 중에 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 유즙 중에 분비되므로 수유부에 투여된 경우 세심히 관찰해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 65세를 초과하는 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 임상시험에서 과량투여에 대한 정보는 없다. 이 약의 과량투여 시 다양한 증상과 함께 신경 근육 약화가 나타날 수 있다.

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 영향을 받았을 경우, 흡인이 일어날 수 있고, 이는 흡인성 폐렴으로 발전할 수 있다. 호흡기 근육들이 마비되거나 약화된 경우, 회복시까지 삼관과 보조호흡이 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. 적용상의 주의

이 약을 용해시키기 위해 무보존제 멸균 생리식염수를 사용한다. 0.9% 염화나트륨주사가 권고되는 희석액이다. 적당한 크기의 주사기에 적당량의 희석액을 넣는다. 거품이 일거나 유사한 세찬 동요가 일어나면 변성되므로 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넣 어지지 않으면, 해당 바이알은 폐기시킨다. 라벨에 용해시킨 날짜와 시간을 기록하고, 용해 후 24 시 간 내에 투여되어야 한다. 이 기간동안 용해된 이 약은 냉장상태(2~8℃)에서 보관한다. 용해시킨 이 약은 무색투명하고 특기할만한 물질은 보이지 않아야 한다. 비경구적용제제는 투여 전 특기할만한 물질과 변색 여부를 그 용액과 포장상태가 허락하는 한 언제나 시각적으로 세밀히 검사되어야 한다. 이 제제와 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1 바이알을 1명의 환자에게만 사용하도록 한 다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉되지 않은 이 약은 냉장보관(2~8℃)해야 한다. 용해시킨 이 약은 24시간동안 냉장보관(2~8℃)할 수 있다.

유효기간이 지난 바이알을 포함한 모든 바이알 또는 제품과 직접 접촉한 용품은 의료폐기물로 폐기 되어야 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 우려이든 의사와 상담한다. 이상사례의 징후나 증상에 주의를 기 울인다. 치료 후 삼키거나 말하기에 곤란을 겪거나 호흡곤란, 근력약화를 경험하면 즉각적으로 의료 적 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 억제함 으으로써 근신경의 전도를 차단한다. 치료용량 내에서 근육 내에 주입되었을 때, 이 약은 화학적 신경 제거 작용에 의해 국소적인 근육마비를 일으킨다. 근육이 화학적으로 탈신경되었을 때 근육은 쇠약 해지고 접합부 외에 아세틸콜린 수용체를 발달시킬 수 있다. 신경이 새로 생기고 신경 자극이 근육 에 다시 흐를 수 있어 ‘탈력감’ 이 가역적이라는 것을 증명하여 주고 있다.

보툴리눔 독소 A형에 대한 항체가 존재하면 보툴리눔 독소제제 치료법의 효과를 감소시킬 수 있다.

14. 전문가를 위한 정보

14.1 약리작용

이 약은 근신경 말단부에 있는 수용체에 결합하여 신경말단부에 들어가 아세틸콜린의 분비를 억제함 으으로써 근신경의 전도를 차단한다.

14.2 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 19세 이상 65세 이하의 성 인 274명을 대상으로 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정(중증도에 따른 층화), 평행설계, 활성대조, 임 상시험을 통해 평가하였다.

시험대상자는 임상시험용 의약품을 미간에 단회 투여하였고, 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간 주름 개선율(%)을 일차 유효성 평가 변수로 하여 대조약 대비 시험 약의 비열등성을 입증하고자 하였으며, 투여 후 16주까지의 관찰기간 동안 유효성 및 안전성을 평가

하였다. 그 결과, 4주 시점 미간주름 개선율은 시험군 62.22%(84/135명), 대조군 62.96%(85/135명)이었고, 군간 개선율의 차이는 -0.88%로 97.5% 단측 신뢰구간 하한값(-12.24%)이 -15%를 초과하여 대조군 대비 시험군의 비열등함을 입증하였다. 이 약의 반복투여에 대한 안전성·유효성은 평가되지 않았다.

14.3 비임상 정보

암수 랫드의 반복 근육투여 시에 대한 독성을 평가하고자 4주 동안 0, 4, 8, 16 및 32 units/kg 총 5개의 용량을 2주 간격으로 총 3회 반복 투여하였고, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 암수 모두 8 units/kg 으로 평가되었다. 28주 동안 0, 4, 8, 및 16 units/kg 총 4개의 용량을 4주 간격으로 총 7회 반복 투여하였고, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 수컷 랫드는 4 units/kg, 암컷 랫드는 4 units/kg 미만으로 평가되었다.

암수 게잡이원숭이의 반복 근육투여 시에 대한 독성을 평가하고자 약 13주 동안 0, 3, 6 및 12 units/kg 총 4개의 용량을 4주 간격으로 총 4회 반복 투여하였으며, 독성학적 변화를 기준으로 최대무독성용량(NOAEL)은 수컷은 12 units/kg, 암컷은 6 units/kg 으로 평가되었다.

14.4 발암성, 돌연변이 유발성, 기형 발생성에 대한 평가는 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관

사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	(주)프로톡스	대한민국	경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 94

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건

○ (위해성 관리계획) 「약사법」제32조의2 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 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	2023.12.28.	2023.12.28.	2023.12.28.	2024.1.2.	2023.12.28.
보완요청 일자	(1차)2024.4.11. (2차)2025.10.21	(1차)2024.4.5. (2차)2025.10.16	2024.3.15.	2024.3.20.	(1차)2024.4.9.
보완접수 일자	(1차)2025.4.9. (2차)2025.10.30	(1차)2025.4.9. (2차)2025.10.30	2024.5.14.	2025.4.10.	(1차)2025.4.9. (2차)2025.10.30
최종처리 일자	2025.11.14.	2025.11.11.	2024.5.20.	2025.4.29.	2025.11.13.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] II.자료제출의약품, 8) 기타
따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																		
		1	2								3						4						5						6		7	8				
			가								나								가		나				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
8. 기타	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																			
제출여부	○ × × ○ ○ ○ ○ × × ○ × ○ ○ ○ ○																																			
면제사유	• 제4호다목, 제4호라목, 제5호다목: ‘생물의약품 비임상시험 가이드라인(2018)’, ‘보툴리눔 독소제제 심사 시 고려사항(2023)’에 따라 면제 • 제5호라목: 단독투여로 약물과의 상호작용은 해당사항 없음 • 제6호나목: 국내 임상시험으로 해당없음																																			

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
 - 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
 - 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
 - 기준 및 시험방법
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
 - 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - 용기 및 포장에 관한 자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 제조방법에 관한 자료
 - 기준 및 시험방법
 - 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 시험성적에 관한 자료
 - 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
 - 용기 및 포장에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험
 - 가속시험자료

- 3) 가속시험자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험
 - 2) 가속시험자료
 - 3) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 발암성시험자료
 - 마. 생식발생독성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 기타 약리작용에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 나. 가교자료
- 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 프로톡신주100단위는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium Boitulinum*) 균에 의해 생산되는 A형 보툴리눔 독소(900kDa)를 주성분으로 하고 있음.
- 품질과 안정성 자료는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식약처 고시) 제7조제1항제2호, 제7조제1항제3호, 제26조, 제28조에 따라 검토한 결과, 타당함
- 신청품목에 대해 비임상시험에 관한 자료로서 랫드를 대상으로 단회투여독성시험, 랫드 및 원숭이를 대상으로 반복투여독성시험, 랫드 및 토끼를 대상으로 생식발생독성시험을 수행함. 단회투여 독성시험에서는 정맥 투여 시 수컷 50 U/kg 1례 및 암수 100 U/kg 전례가 사망하였으며, 근육 투여의 경우, 암수 모두 > 200U/kg에서 사망례가 관찰되었음. 반복투여 독성시험은 랫드에서 시험물질을 2주간 총 3회(회/2주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 12주간 회복성 여부를 관찰하였으며, 4주간 총 7회(회/4주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 26주간 회복성 여부를 관찰하였음. 3회 반복투여 독성시험 결과, 암수에서 좌측 후지 마비성 보행, 복부팽만, 발가락 말림 등이 관찰되었음. 또한, 모든 시험물질 ≥ 8 Units/kg 투여군에서 시험물질에 의한 체중 감소가 관찰되었으며, 32 Units/kg 투여 된 수컷 고환 및 부고환에서 정자 감소 또는 세포부스러기 소견이 관찰됨. 랫드에서의 7회 반복투여 독성시험 결과, 암수에서 좌측 후지 마비성 보행, 복부팽만, 발가락 말림 등이 관찰되었음. 또한, 모든 시험물질 투여군에서 시험물질에 의한 체중 감소가 관찰되었으며, ≥ 8 Units/kg 투여 된 수컷에서 고환의 세뇨관 퇴화 및 위축이 관찰되었고, 부고환에서 정자 감소 또는 세포부스러기 소견이 관찰됨. 또한 원숭이에서 실시한 반복투여 독성시험은 시험물질을 4주간 총 4회(회/4주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 13주간 회복성 여부를 조사하기 위해 반복투여 독성시험을 실시하였음. 암수 모든 시험군에서 근육약화가 관찰되었고, 좌우측 비복근 및/또는 골격근의 근섬유 위축이 관찰되었음. 생식·발생 독성시험으로 수태능 및 초기배발생 시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험을 실시하였음. 그 중 배·태자 발생 시험은 임신한 랫드 및 토끼에서 매일투여군 또는 두 번 투여군으로 나누어 시험하였음. 임신한 토끼 배·태자 발생 시험의 경우 임신 7일부터 19일까지 매일투여하는 매일투여군(용량 0.1, 0.3 Units/kg), 임신 7일 및 14일에 투여하는 두 번 투여군(0.3, 1, 3 Units/kg)으로 구분됨. 두 번 투여군 3 Units/kg에서 유산/조산이 관찰되었으며, 모체에 대한 영향으로 보행이상, 복와위, 불규칙 호흡 등이 관찰되었음. 또한 매일투여군 0.3 Units/kg 및 두 번 투여군 3 Units/kg 에서 보정체중 감소가 관찰됨. 또한 배태자의 영향으로 두 번 투여군 3 Units/kg에서 태자 체중 감소가 관찰됨. 안전성약리시험 결과, 중추신경계, 호흡기계 및 순환계 안전성 평가에서 시험물질에 대한 특이소견은 없었음.
- 신청품목에 대한 임상시험에 관한 자료로서 중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 시험약과 국내 허가된 대조약(보톡스®주)의 안전성 및 미간주름 개선효과를 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 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항은 인정 가능함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 프로톡신주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)
- 신청 효능효과 : 19세 이상 65세 이하의 성인에 있어서 눈썹주름근(Corrugator Muscle) 그리고/또는 눈살근(Procerus Muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간주름의 일시적 개선
- 약리작용 기전 : 신경근접합부(neuromuscular junction)에서 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 분비를 가역적으로 차단하여 근육이 수축되지 못하도록 일시적인 마비를 유도함.
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 독소류 및 독소이드류

1.2. 기원 및 개발경위

- 프로톡신주는 국내 (주)프로톡스에서 개발한 보툴리눔 독소 A형으로, Clostridium botulium type A (균주명: ATCC-3502) 균체로부터 master cell bank를 제조하고, “보툴리눔 독소 A형 단백질”을 정제하여 제품화함. 대조약으로 선정한 보톡스®주는 미국 엘러간사에서 개발한 보툴리눔 독소 A형으로 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선에 대한 적응증을 허가 받아 시판 중임. 따라서 본 연구에서는 (주)프로톡스에서 개발한 프로톡신주의 눈썹주름근(corrugator muscle) 그리고/또는 눈살근(procerus muscle) 활동과 관련된 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선에 대한 적응증을 허가받기 위하여, 기허가 제품인 보톡스®주를 대조약으로 선정하여 안전성 및 유효성을 프로톡신주와 비교 평가하였음.
- 프로톡신주100단위는 단회투여, 반복투여독성시험 및 생식·발생시험 등의 독성시험을 수행하였고, 안전성약리시험 및 효력시험을 실시하였음. 임상시험은 미간주름 개선 효과 및 안전성을 보톡스®주와 비교하기 위한 제1/2상 및 제3상 임상시험을 수행하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중등증 내지 중증의 심한 미간 주름의 일시적 개선

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성관리계획 중 안전성검토항목 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 최초 허가신청

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 ■ 엔도독신 ■ 기타(독소확인, 특이역가, 잔류핵산, 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 ■ 함습도
■ 엔도독신 ■ 기타(용해도, 기밀도)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70℃ 이하	튜브/PP	적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2 ~ 8 °C	바이알/유리	적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 냉장(2~8℃) 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
단회투여 독성시험	Sprague-Dawley Rat	정맥	단회	5, 20, 50, 100	Yes
		근육	단회	50, 100, 200, 300	Yes
반복투여 독성시험	Sprague-Dawley Rat	근육	2주 간격 (3회)	4, 8, 16, 32	Yes
		근육	4주간격 (7회)	4, 8, 16	Yes
	Cynomolgus Monkey	근육	4주간격 (4회)	3, 6, 12	Yes
생식·발생 독성시험	(수태능 및 초기배발생) Rat	근육	(수컷) 교배 9주전부터 부검 전까지 3주에 1번 (암컷) 교배 2주전부터 착상전까지 2주에 1번	4, 8, 16	Yes
	(배·태자) Rat	근육	(매일투여군) 임신 6일부터 17일 (두번 투여군) 임신 6일 및 13일	(매일투여군) 2, 4 (두번 투여군) 4, 8, 16	Yes
	(배·태자) Rabbit	근육	(매일투여군) 임신 7일부터 19일 (두번 투여군) 임신 7일 및 14일	(매일투여군) 0.1, 0.3 (두번 투여군) 0.3, 1, 3	Yes
	(출생전·후 및 모체기능) Rat	근육	임신 6, 15일 및 포육 4, 11일	4, 8 및 16 U/kg	Yes
국소내성시험	반복투여 독성시험의 일부로서 투여부위에 대한 영향을 평가함				

랫드에서 각각 정맥 및 근육에 시험물질을 투여 후 나타나는 독성을 평가하고 개략의 치사량을 구하기 위하여 단회 투여 독성시험을 실시하였음. 정맥 투여의 경우, 시험물질 5, 20, 50, 100 U/kg을 단회 투여 후 2주 동안 일반증상 등을 관찰하였고, 관찰기간 종료 시에 안락사시켜 부검하였음. 암수 5, 20 U/kg 및 암컷 50 U/kg에서 사망동물은 관찰되지 않았고 수컷 50 U/kg 1례 및 암수 100 U/kg 전례가 사망하였음. 근육 투여의 경우, 시험물질 50, 100, 200, 300U/kg을 단회 투여한 결과, 암수 모두 > 200U/kg에서 사망례가 관찰되었음.

반복투여 독성시험은 랫드에서 시험물질을 2주간 총 3회(회/2주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 12주간 회복성 여부를 관찰하였으며, 4주간 총 7회(회/4주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 26주간 회복성 여부를 관찰하였음. 해당 비임상시험에서는 일반증상, 체중, 사료 및 물 섭취량, 안과학적 검사, 임상병리(요검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사), 조직병리(부검, 장기중량, 조직병리학적 검사 등)에 대한 검사를 실시하였음. 3회 반복투여 독성시

험 결과, 암수에서 좌측 후지 마비성 보행, 복부팽만, 발가락 말림 등이 관찰되었음. 또한, 모든 시험물질 ≥ 8 Units/kg 투여군에서 시험물질에 의한 체중 감소가 관찰되었으며, 32 Units/kg 투여 된 수컷 고환 및 부고환에서 정자 감소 또는 세포부스러기 소견이 관찰됨. 이와 같은 시험물질에 대한 독성학적 영향을 고려하여 시험물질의 무독성량(NOEL)은 암수컷 모두 8 Units/kg으로 평가함. 랫드에서의 7회 반복투여 독성시험 결과, 암수에서 좌측 후지 마비성 보행, 복부팽만, 발가락 말림 등이 관찰되었음. 또한, 모든 시험물질 투여군에서 시험물질에 의한 체중 감소가 관찰되었으며, ≥ 8 Units/kg 투여 된 수컷에서 고환의 세뇨관 퇴화 및 위축이 관찰되었고, 부고환에서 정자 감소 또는 세포부스러기 소견이 관찰됨. 이와 같은 시험물질에 대한 독성학적 영향을 고려하여 시험물질의 무독성량(NOEL)은 수컷 4 Units/kg, 암컷 4 Units/kg 미만으로 평가함. 또한 원숭이에서 실시한 반복투여 독성시험은 시험물질을 4주간 총 4회(회/4주) 반복 근육투여 후 발현되는 독성 및 13주간 회복성 여부를 조사하기 위해 반복투여 독성시험을 실시하였음. 암수 모든 시험군에서 근육약화가 관찰되었고, 좌우측 비복근 및/또는 골격근의 근섬유 위축이 관찰되었음. 이와 같은 시험물질에 대한 과도한 약리효과 등을 고려하여 시험물질의 무독성량(NOEL)은 수컷 12 Units/kg, 암컷 6 Units/kg 으로 평가함.

생식·발생 독성시험으로 수태능 및 초기배발생시험, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험, 배·태자 발생시험을 실시하였음. 그 중 배·태자 발생 시험은 임신한 랫드 및 토끼에서 매일투여군 또는 두 번 투여군으로 나누어 시험하였음. 임신한 토끼 배·태자 발생 시험의 경우 임신 7일부터 19일까지 매일투여하는 매일투여군(용량 0.1, 0.3 Units/kg), 임신 7일 및 14일에 투여하는 두 번 투여군(0.3, 1, 3 Units/kg)으로 구분됨. 두 번 투여군 3 Units/kg에서 유산/조산이 관찰되었으며, 모체에 대한 영향으로 보행이상, 복와위, 불규칙 호흡 등이 관찰되었음. 또한 매일투여군 0.3 Units/kg 및 두 번 투여군 3 Units/kg 에서 보정체중 감소가 관찰됨. 또한 배태자의 영향으로 두 번 투여군 3 Units/kg에서 태자 체중 감소가 관찰됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 대상으로 단회투여독성시험, 반복투여독성시험, 생식발생독성시험을 수행함. 단회투여 독성시험에서 근육 투여의 경우, 암수 모두 $> 200\text{U/kg}$ 에서 사망례가 관찰되었음. 반복투여 독성시험은 랫드 및 원숭이에서 수행했으며, 통계적으로 유의한 체중 감소 및 복부팽만 등 과도한 약물이상반응은 독성변화로 판단함. 또한 랫드 및 토끼에서 생식·발생독성시험을 다수 수행했으며, 특히 임신한 토끼 배·태자 발생시험에서는 유산/조산이 관찰되었으며 모체 및 배태자 영향도 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험으로 랫드 및 마우스에 시험물질과 대조물질을 근육 내 단회 투여 후 근전도 및 근마비 효능평가를 통해 두 물질간 유사한 반응을 확인함. 또한 안전성 약리시험으로 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계(in vitro) 시험을 수행하였으며 시험물질 관련 이상징후는 관찰되지 않았음.

5.2. 효력시험

구분	종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP
효력시험 (CMAP, DAS)	SD 랫드	단회 근육 투여	1, 5, 10	No
효력시험 (CMAP, DAS)	ICR 마우스	단회 근육 투여	1, 3, 10	No

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

구분		종/계통	투여 방법	투여량(U/kg)	GLP
안전성 약리시험	중추신경계	SD 랫드	단회 근육 투여	8, 16, 32	Yes
	호흡기계	SD 랫드	단회 근육 투여	8, 16, 32	Yes
	심혈관계	hERG assay	-	0.25, 0.5, 1, 2(unit/mL)	Yes

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 해당사항 없음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- *in vivo* 효력시험 관련 랫드 및 마우스에서 시험물질 및 비교물질 IM 투여 후 근전도 및 근마비 효과를 확인 하였으며, 비교물질과 유사한 경향이 관찰됨. 안전성약리시험 결과, 중추신경계, 호흡기계 및 순환계 안전성 평가에서 시험물질에 대한 특이소견은 없었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(1/2상 1건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 시험임.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음.

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여	기본요법	평가항	결과
----	------	-----	------	------	----	------	-----	----

					기간		목	
중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인을 대상으로 프로톡신주와 보톡스®주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조, 제 3 상 임상시험								
3상	PT_BTA_P3_21	다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인	부위 당 4U (총 5곳)	단회	-	안전성 유효성	활성대조군 대비 비열등함을 입증하였으며, 안전성에 있어 특이사항 없음
중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 필요한 성인을 대상으로 프로톡신주와 보톡스®주의 안전성 및 미간주름 개선효과 비교 평가를 위한 제 1/2 상 임상시험								
1 / 2 상	PT_BTA_P3_20	(1상) 단일기관, 단일군, 공개	중등증 또는 중증의 미간주름 개선이 요구되는 성인	부위 당 4U (총 5곳)	단회	-	안전성	3명(3건)에서 약물이상 반응 관찰됨.
		(2상) 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 활성대조					안전성 유효성	활성대조군 대비 비열등함을 입증하였으며, 안전성에 있어 특이사항 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

중등증 또는 중증의 미간주름 개선에 있어 프로톡신주의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 평행, 활성대조 3상 임상시험을 수행하였음. 유효성 평가와 관련하여 일차 유효성 평가변수는 임상시험용의약품 투여 4주 시점 시험자 현장평가에 따른 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 2점 이상 개선된 대상자 비율이고, 이차 유효성 평가변수는 ①임상시험용의약품 투여 8, 12, 16주 시점 시험자 현장평가에 따른 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 2점 이상 개선된 대상자 비율, ②임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 시점 시험자 현장 평가에 따른 평상시의 FWS 점수가 베이스라인 대비 1점 이상 개선된 대상자 비율, ③임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 시점 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 인상 쓸 때의 FWS 점수가 베이스라인 대비 2점 이상 개선된 대상자 비율, ④임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 시점 독립적 평가자의 사진 평가에 따른 평상 시의 FWS 점수가 베이스라인 대비 1점 이상 개선된 대상자 비율, ⑤임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 시점 시험대상자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 평가 점수, ⑥ 임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 시점 시험대상자 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 평가 점수⑦임상시험용의약품 투여 4, 8, 12, 16주 시점 시험대상자 만족도 평가가 해당함. 안전성 평가와 관련하여 이상사례, 신체검진, 임상 실험적 검사, 활력징후 등을 평가하였음.

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	PT_BTA_P3_21	중등증 또는 중증의 미간주름 개선 효과에 있어 프로톡신주가 보톡스®주 대비 비열등함을 입증하고 프로톡신주 투여 시 안전성을 비교	무작위배정 이중눈가림 활성대조 다기관	만19~65세 성인 274명 - 시험군 : 137명 - 대조군 : 137명	4U/0.1mL씩 5곳, 총 20U 근육주사	단회투여 (16주)	[일차] 기저치 대비 4주 시점의 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 개선율(비열등성) [이차] · 평가 시점별(4, 8, 12, 16주) 시험자 현장 및 독립적 평가자	베이스라인 대비 4주 시점에 대조약과 비교 시 비열등성을 입증하였고 안전성 평가에서도 대조약과 유사한 경향을 보였음.

단계	임상 시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
		평가하고자 함.					(사진)에 따른 인상 쓸 때 및 평상 시 미간주름 개선율, 시험 대상자 평가에 따른 미간주름 개선율, 시험대상자 만족도 · 안전성(이상사례, 신체검진, 임상실험적 검사, 활력징후 등)	

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 3상에서 일차 유효성 평가변수인 임상시험용 의약품 투여 4주 시점 시험자 현장 평가에 따른 인상 쓸 때의 미간주름 FWS 점수가 베이스라인 대비 2점 이상 개선된 대상자 비율은 프로톡신주군 62.22%(84/135명), 보톡스®주 62.96%(85/135명)으로, 두 투여군간 개선율의 차이(시험군-대조군)는 -0.88%였고, 양측 95% 신뢰구간의 하한치는 -12.24%로 신뢰구간 하한치가 사전에 정의한 비열등성 한계인 -15%를 초과하여, 보톡스®주에 대한 CKDB-501A의 비열등성을 입증하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 1/2상 및 3상을 진행하였으며, 임상시험 3상에서 임상시험용 의약품 투여 이후 이상사례 발현율은 프로톡신주군이 10.22%(14/137명, 16건), 보톡스®주군이 8.03%(11/137명, 13건)였고, 투여군간 유의한 차이를 보이지 않음($p=0.6755$). 약물이상반응의 발현율은 프로톡신주군 2.19%(3/137명, 3건), 보톡스®주군 1.46%(2/137명, 2건)이며, 중대한 이상사례는 두 군 모두에서 관찰되지 않았음. 급성 이상사례, 중대한 약물이상반응, 특별 관심 이상사례 및 과량 투여에 의한 이상사례는 보고되지 않았음. 프로톡신주는 안전성에 있어서 보톡스®주와 유사하였으며, 이상사례 발현을 측면에서도 보톡스®주와 통계적으로 유의한 차이는 없었음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심임상시험(제3상 임상시험)에서 국내 허가된 대조약(보톡스®주)과 미간주름 개선 효과를 비교하였을 때 사전에 정의된 비열등성 기준을 만족하며 동등한 효과를 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 유사제품(보톡스®주 등)와 주성분, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 등 비교한 자료 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)프로톡스	허가일	2025.11.14.
제품명	프로톡신주100단위(클로스트리디움보툴리눔독소A형)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v3.0(2025.10.27.)
주성분 및 함량	클로스트리디움보툴리눔독소A형 100 유닛		
효능·효과	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		
·독소 효과의 원거리 확산 ·과민반응 ·주사시술과 관련된 국소 반응	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서(안) ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·면역원성/항체 형성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서(안) ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
·장기사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서(안)
·소아 및 청소년(19세 미만)에서의 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서(안) ·환자용 사용설명서
·임부 및 수유부에서의 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서(안) ·환자용 사용설명서
·고령자(65세 초과)에서의 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동	·첨부분서(안)

※ “경고”항 : 독소 효과의 원거리 확산, 과민 반응, 신경근질환이 있는 경우, 삼킴곤란과 호흡곤란, 심혈관계 질환, 상호대체 불가능, 해부학적으로 취약한 구조 내 또는 주변에 주사