

## PRO's CHOICE!

### 1 Patented Technology

- ▶ 나보타는 30여 년 노하우의 바이오 기술로 개발되었습니다.
- ▶ 나보타는 자체 특허의 정제 공법으로 국제 규격의 품질을 확보하였습니다.  
→ 특허 등록 번호 10-1339349 (2013년 특허)

### 2 Reduced Impurity

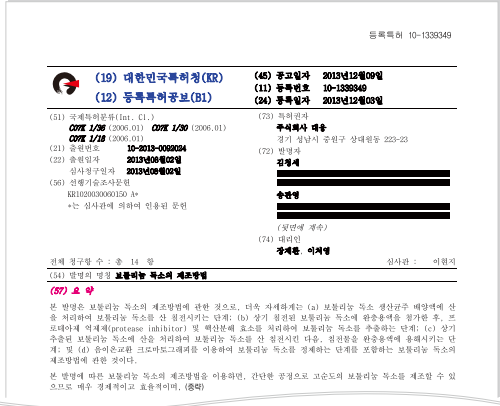
- ▶ 나보타는 불순물을 최대한 제거한 순도가 높은 제품입니다.

### 3 Overseas Expansion

- ▶ 나보타는 품질의 우수성을 인정받아 미국, 유럽 등 선진국을 비롯하여 약 50여 개국에 완제품을 수출하게 되었습니다.

# NABOTA<sup>®</sup>는 순도가 높은 보툴리눔 독신 제품입니다.

## 특허 기술로 순도를 높임



등록번호 10-1339349

(19) 대한민국특허청 (KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월09일  
(11) 등록번호 10-1339349  
(24) 등록일자 2013년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 1/28 (2006.01) C07K 1/29 (2006.01)  
(21) 출원일지 10-2013-0020294  
(22) 출원일자 2013년06월02일  
(36) 심사청구일자 2013년06월02일  
(37) 심사청구유형 권속특허  
(38) 심사청구유형 권속특허  
\*는 심사청구에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
주식회사 나보타  
경기 성남시 중원구 상대원동 228-223

(72) 발명자  
장재환, 이계영

(74) 대리인  
장재환, 이계영

원제: 정공률 수 - 총 14 문  
(54) 발명의 명칭 보툴리눔 독소의 제조방법

(57) 요약  
본 발명은 보툴리눔 독소의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 (a) 보툴리눔 독소 생산균을 배양하여 산  
중 처리하여 보툴리눔 독소를 산 정제시키는 단계; (b) 상기 정제된 보툴리눔 독소에 완충용액을 첨가한 후, 프  
로테인제 억제제(protease inhibitor) 및 핵산분해 효소를 처리하여 보툴리눔 독소를 추출하는 단계; (c) 상기  
추출된 보툴리눔 독소의 산을 처리하여 보툴리눔 독소를 산 용액으로 희석, 정제하는 완충용액에 용해시키는 단  
계; 및 (d) 용이교반 크로마토그래피를 이용하여 보툴리눔 독소를 정제하는 단계를 포함하는 보툴리눔 독소의  
제조방법에 관한 것이다.  
본 발명에 따른 보툴리눔 독소의 제조방법을 이용하면, 간단한 공정으로 고순도의 보툴리눔 독소를 제조할 수 있  
으므로 매우 경제적이고 유용하여, (중략)

- ✓ 나보타는 자체 특허 정제 공정으로  
제조된 순도 높은 제품입니다.<sup>1</sup>  
(특허 등록 번호 no.10-1339349)
- ✓ 나보타는 효율적인 공정으로 제조된  
순도 높은 보툴리눔 독신입니다.<sup>1</sup>

# NABOTA<sup>®</sup>는 임상 3상 시험에서 항체가 생성되지 않았습니다.

## 항체가 생성되지 않았음

|             |     |        |
|-------------|-----|--------|
| 시간(투여시점 기준) | -1주 | 16주±1주 |
| 항체 생성(n*)   | 0   | 0      |

\*n=항체 생성 환자 수

⇒ 나보타를 투여한 환자를 대상으로 16주 후 항체 생성 여부를 검사하였을 때,  
항체가 새롭게 생성된 환자가 없었습니다.<sup>2</sup>

- 연구 목적 : 나보타 투여 시 항체 생성 여부를 검사함
- 연구 대상 : 나보타를 투여한 중등증 이상의 미간주를 개선이 필요한 성인환자 268명(나보타군:135명, A사 제품:133명)
- 연구 방법 : 활성대조, 이중눈가림, 무작위배정, 대기관 공동, 임상 3상 시험  
환자의 스크리닝 방문 및 종료 방문 시 각 12ml의 혈액을 채취한 뒤 혈청을 분리하여 마우스 bioassay 검사법(MBA)으로 항체 생성 여부를 분석함

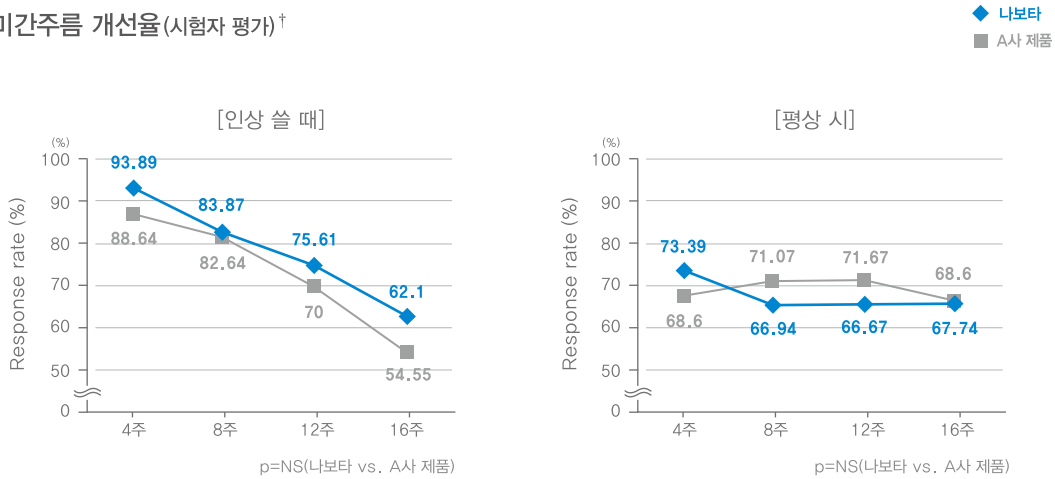
Ref. 1. 대한민국 특허청; 등록번호10-1339349.  
2. Data on file, Daewoong, DWP450001.

# NABOTA<sup>®</sup>는

우수한 주름 개선 효과를 나타냅니다.

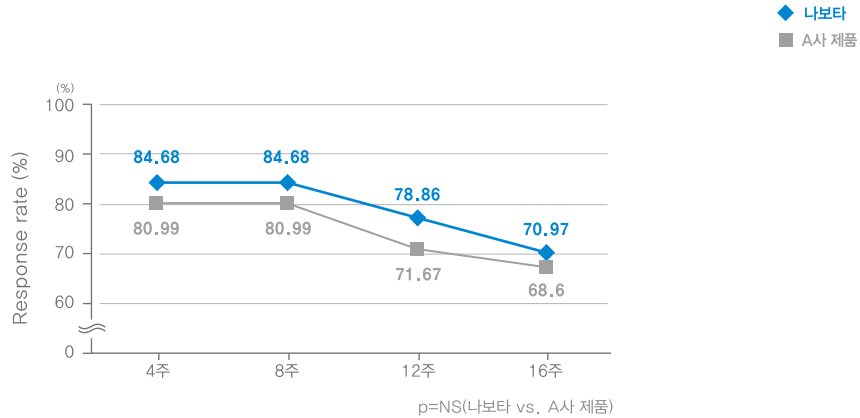
## 미간주름 개선 효과(임상 3상 시험)

### 1. 미간주름 개선율(시험자 평가)<sup>†</sup>



⇒ 나보타는 인상 쓸 때와 평상 시 모두, 우수한 미간주름 개선율을 나타냅니다.

### 2. 환자 만족도<sup>‡</sup>



⇒ 나보타는 높은 환자 만족도를 나타냅니다.

- 연구 목적 : 나보타/A사 제품 20U 투여 4주 후 각 군의 미간주름 개선율 및 안전성을 비교 평가함
- 연구 대상 : 중등증 이상의 미간주름 개선이 필요한 성인환자  
PP1(4주) 분석 대상자 수 : 263명(나보타군:131명, A사 제품군:132명), PP2 (8,12,16주)분석 대상자 수 : 245명(나보타군:124명, A사 제품군:121명)
- 연구 방법 : 활성대조, 이중눈가림, 무작위배정, 다기관 공동, 임상 3상 시험  
미간 사이에 0,1ml(4U/0,1ml)씩 5군데에 총 20U 근육주사, 투여 후 4주마다 추적방문을 실시하여 총 16주 동안 유효성(시험자에 따른 미간주름 개선율, 외부 연구자에 따른 미간주름 개선율, 시험 대상자 미간주름 개선도, 만족도)과 안전성을 평가함
- 연구 기관 : 서울 아산병원 피부과/성형외과, 중앙대학교 병원 피부과, 가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 피부과

<sup>†</sup> 개선율 = 시험자가 환자의 주름이 개선되었다고 평가한 환자의 비율

<sup>‡</sup> 만족도 = 시험 대상자 설문지 평가에서 만족 또는 매우 만족하다고 반응을 보인 환자의 비율

# 바이오 제품 개발 HISTORY

대웅제약은 30여 년간 바이오 제품을 개발해온 기술력과 특히 받은 제조 공법으로 나보타를 개발하였습니다.



**1984**  
바이오 제품  
개발 착수

국내 바이오 신약 1호  
인체 내 존재하는 EGF의  
동일한 구조와 활성을 지닌  
EGF 개발  
미국, 유럽, 일본, 캐나다,  
중국 등 16개국 특허 등록

**2001**  
이지에프  
발매

**2012**  
페이스템  
발매

아파타이트 특허 기술  
이용한 CaHA 필러  
Lattice-pore 구조로  
모양 유지력, 볼륨감,  
입체감이 뛰어난  
칼슘 필러 개발

**2013**  
노보시스-덴트  
발매

골형성 촉진 단백질  
rhBMP-2에 합성골을  
접목한 신개념  
바이오 융합 의료기기

**2014**  
나보타  
발매

특허 받은 제조 공법과  
축적된 바이오 기술로  
구현된 순도가 높은  
보툴리눔 독신



원료약품 및 그 분량

나보타주 (클로스트리디움 보툴리눔독소A형)

- 1바이알 중
• 주성분 : 클로스트리디움 보툴리눔 독소 A형(별규) ..... 100 유닛
• 안정(좌제) : 사람혈청알부민(생기) ..... 0.5 밀리그램
• 등장화제 : 염화나트륨(USP) ..... 0.9 밀리그램

성상

무색 투명한 바이알에 든 흰색 또는 미황색의 동결건조물로서, 생리식염수에 녹였을 때 맑고 투명한 용액

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 주사 바늘을 사용하여 각 눈썹주름근(corrugator muscle)의 두곳과 눈살근(procerus muscle)의 한 곳 총 5개 부위에 0.1 mL씩 주사하여 총 20U를 주사한다. 눈꺼풀처짐의 합병증을 줄이기 위해 특히 큰 눈썹 억제근을 가진 환자에서는 위눈꺼풀올림근(levator palpebrae superioris) 근처의 주사는 피한다. 안쪽 눈썹주름근과 눈썹 중앙에 주사할 때는 눈 주변 상연으로부터 최소 1cm 떨어진 곳에 주사하여야 한다. 이 약 투여 시 혈관에 투여하지 않도록 주의하여야 하며, 눈 주변 가장자리 밑의 삼출을 막기 위해서 주사 전 엄지 또는 검지를 눈 주변 가장자리 아래에 단단하게 놓는다. 주사하는 동안 바늘은 위쪽 중간을 향해야 하며, 주입 용량을 정확하게 해야 한다. 눈썹주름근(Corrugator muscle)과 눈둘레근(Ocircularis 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 보툴리눔 독소제제의 첫 투여는 1, 2일 후에 주사된 근육의 화학적 탈신경(chemical denervation)을 유도하고, 첫 주 동안 그 강도가 증가한다.

희석방법

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 일어나 유사한 세찬 동요가 발생하면 변성되므로 바이알에 희석액을 서서히 넣는다. 진공 상태에서 희석액이 바이알 속으로 넘어가지 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 무색 투명하고 이물질이 보이지 않아야 한다. 비균균 적용제제는 투여 전 이물질을 흡입 및 변색 여부를 주의하여 검사해야 한다. 이 약과 희석액에 보존제가 함유되어 있지 않으므로 1바이알을 1명 이상의 환자에 사용하지 않도록 한다.

[희석표]

Table with 2 columns: 첨가된 희석액 (0.9% 염화나트륨 주사) and 용해상태의 농도 (U/0.1ml). Rows show 1.0 ml, 2.0 ml, 4.0 ml, 8.0 ml of diluent corresponding to 10.0 U, 5.0 U, 2.5 U, and 1.25 U of toxin.

주: 이 희석액은 0.1ml 주사를 기준으로 계산한다. 또한 투여량의 증감은 주사 용량 증감에 의해 가능하다. 0.05 ml투여량에서 50% 감소 - 0.15 ml투여량에서 50% 증가

사용상 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, 목성, 언어장애, 말더듬증, 방광통제상실, 호흡곤란, 삼킴곤란, 결막염, 혼란 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 투여했을 때 위와 같은 이상반응이 일어난 사례가 있다. (나) 과민반응 다른 보툴리눔독소 제제에서 심각한거나 즉각적인 과민반응들이 드물게 보고되었다. 이러한 반응들은 아나필락시스, 두드러기, 연조직의 부기, 호흡곤란이었다. 아나필락시스의 한 예는 용제로서 리도카인을 사용한 경우로 원인이 불확실하며 신랄성 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 보툴리눔독소 제제의 통상적인 용량으로 심한 삼킴 곤란과 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 위험 요인을 갖고 있었다. (바) 다른 보툴리눔독소 제제에서 사시치료를 적용 시 눈 주변에 주사바늘이 과민함에 의해 망막손상을 위태롭게 하는 안구후부 출혈이 일어난다. 예방하기 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 안구근에 보툴리눔독소 제제를 주사후, 특히 제 7신경에 환자에게 눈 깜박임이 감소하여 각막노출, 지속적 삼피결막 및 각막궤양을 일으킬 수 있다. 다른 보툴리눔독소 제제에서 각막 이식이 요구되는 무수정체 안구에서 이런 효과로 인해 각막 궤양이 레가 발생하여 각막이식을 필요로 하였다. 이전에 수술력이 있는 경우 각막각막에 대한 신중한 검사가 이루어져야 하며, 하검부위 주사를 피하면 눈꺼풀외반의 위험을 감소시킬 수 있다. 어떠한 각막 삼피결막이든지 철저한 치료가 필요하다. 치료방법으로는 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 침식, 인-하-인두 주변, 식도, 위에 주사시 치명적인 결과를 포함한 중대한 유해사례가 보고되었다. 몇몇 환자들은 기존에 삼킴곤란 또는 위장의 쇠약을 가지고 있었다.(이) 주사부위를 포함한 적용증들의 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 배뇨곤 과활동성 치료시 폐기능에 미치는 영향 호흡기장애에 있는 상지경직 환자에서 다른 보툴리눔독소 제제 투여시 폐기능 감소(강제폐활량(FVC)감소≥15%)와 상기도 감염은 위약 대비 빈번하게 보고되었으며, 호흡기 장애가 있는 신경인성 배뇨곤 과활동성 환자에서 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(중증근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성측색경화증 등) - 근이완작용이 있어 질환을 악화시킬 수 있다.
(다) 경부근육긴장이상에서 사용시 중증의 호흡기장애가 환자
(라) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
(마) 배뇨곤난 주사시 신경인성 배뇨곤 과활동성 환자 중 급성 요로감염이 있는 환자와 급성 요폐가 있으며 일상적으로 청결간헐적도뇨를 행하지 않는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- (가) 근이완제(염화투부쿠라린, 단트롤렌나트륨 등)를 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.
(나) 염산스페티노마아신, 아미노글리코사이드계 항생제(황산겐타마이신, 황산 네오마이신 등), 폴리펩티드계 항생제(황산폴리믹신B 등), 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신(lincosamides)계 항생제, 근이완제(바클로펜 등), 항콜린제(브롬화부틸스코폴라민, 염산트렉시페니딜 등), 벤조다이아제핀계 및 이와 유사한 약제(다이아제팜, 에티졸람 등), 벤자미드계 약제(염산티아프라드, 살피리드 등) 등의 근이완작용을 가진 약물을 투여 중인 환자 - 근이완작용이 증강되거나 삼킴곤란의 발현이 높아질 우려가 있다.

\* 자세한 제품정보는 제품설명서를 참조해 주십시오.

포장단위

1바이알 x 자사포장단위

저장방법 및 사용(유효)기간

밀봉용기, 냉장 (2~8°C) 보관 제조일로부터 24개월

제조원 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14 (주)대웅제약

공동판매원 : 대웅제약 DNE DAEWONG DERMA & PLASTIC SURGERY NETWORK COMPANY

- \* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지나거나 변질, 변태, 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회고시(소비자 분쟁해결규칙)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.
\* 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.daewoong.co.kr) 및 소비자상담 전화번호 (080-550-8308~9)에서 확인할 수 있습니다.



전세계로 수출하는 보툴리눔 독신! NABOTA®



PRO's CHOICE  
나보타® 주  
Botulinum Toxin Type A