

# 본태눈꺼풀연축 환자에서 Letibotulinum Toxin A의 유효성과 안전성 평가

## Efficacy and Safety of Letibotulinum Toxin A for the Treatment of Essential Blepharospasm

김지현<sup>1</sup> · 정도훈<sup>1</sup> · 김성은<sup>1</sup> · 백지선<sup>1</sup> · 김남주<sup>2</sup> · 나태윤<sup>3</sup> · 손준혁<sup>4</sup> · 안희배<sup>5</sup> · 양재욱<sup>6</sup> · 우경인<sup>7</sup> · 유혜린<sup>8</sup> · 윤진숙<sup>9</sup>  
· 이상언<sup>10</sup> · 이성복<sup>11</sup> · 이정규<sup>12</sup> · 장재우<sup>13</sup> · 정호경<sup>14</sup> · 지미정<sup>15</sup> · 양석우<sup>1</sup>

Ji Hyun Kim, MD<sup>1</sup>, Doh Hoon Chung, MD<sup>1</sup>, Sung Eun Kim, MD<sup>1</sup>, Ji-Sun Paik, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Namju Kim, MD, PhD<sup>2</sup>, Tae Yoon La, MD, PhD<sup>3</sup>, Jun Hyuk Son, MD, PhD<sup>4</sup>, Hee Bae Ahn, MD, PhD<sup>5</sup>,  
Jae Wook Yang, MD, PhD<sup>6</sup>, Kyung In Woo, MD, PhD<sup>7</sup>, Helen Lew, MD, PhD<sup>8</sup>, Jin Sook Yoon, MD, PhD<sup>9</sup>,  
Sang Un Lee, MD, PhD<sup>10</sup>, Sung Bok Lee, MD, PhD<sup>11</sup>, Jeong Kyu Lee, MD, PhD<sup>12</sup>, Jae Woo Jang, MD, PhD<sup>13</sup>,  
Ho Kyung Choung, MD, PhD<sup>14</sup>, Mijung Chi, MD, PhD<sup>15</sup>, Suk-Woo Yang, MD, PhD<sup>1</sup>

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 안과학교실<sup>2</sup>, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 안과학교실<sup>3</sup>, 영남대학교 의과대학 안과학교실<sup>4</sup>, 동아대학교 의과대학 안과학교실<sup>5</sup>, 인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실<sup>6</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실<sup>7</sup>, 차의과학대학교 분당차병원 안과학교실<sup>8</sup>, 연세대학교 의과대학 안과학교실<sup>9</sup>, 한길안과병원<sup>10</sup>, 충남대학교 의학전문대학원 안과학교실<sup>11</sup>, 중앙대학교 의과대학 중앙대학교병원 안과학교실<sup>12</sup>, 건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실 명곡안연구소<sup>13</sup>, 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 안과<sup>14</sup>, 가천대학교 길병원 안과학교실<sup>15</sup>

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>1</sup>, Seoul, Korea  
Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine<sup>2</sup>, Seongnam, Korea  
Department of Ophthalmology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>3</sup>, Suwon, Korea  
Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine<sup>4</sup>, Daegu, Korea  
Department of Ophthalmology, Dong-A University College of Medicine<sup>5</sup>, Busan, Korea  
Department of Ophthalmology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine<sup>6</sup>, Busan, Korea  
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>7</sup>, Seoul, Korea  
Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center, CHA University<sup>8</sup>, Seongnam, Korea  
Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine<sup>9</sup>, Seoul, Korea  
HanGil Eye Hospital<sup>10</sup>, Incheon, Korea  
Department of Ophthalmology, Chungnam National University School of Medicine<sup>11</sup>, Daejeon, Korea  
Department of Ophthalmology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine<sup>12</sup>, Seoul, Korea  
Myung-Gok Eye Research Institute, Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine<sup>13</sup>, Seoul, Korea  
Department of Ophthalmology, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center<sup>14</sup>, Seoul, Korea  
Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center<sup>15</sup>, Incheon, Korea

■ Received: 2019. 5. 22.      ■ Revised: 2019. 8. 19.  
■ Accepted: 2020. 2. 21.

■ Address reprint requests to Suk-Woo Yang, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, #222 Banpo-daero,  
Seocho-gu, Seoul 06591, Korea  
Tel: 82-2-2258-2846, Fax: 82-2-599-7405  
E-mail: yswoph@hanmail.net

\* This research was sponsored by Hugel Inc.

© 2020 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Purpose:** To evaluate the efficacy and safety of BOTULAX<sup>®</sup> in subjects with essential blepharospasm.

**Methods:** In this study, a total of 250 subjects with essential blepharospasm were enrolled at 15 investigational sites and a total of 220 subjects completed the study. The efficacy and safety were evaluated at weeks 4 and 16 after treatment compared with baseline. In total, 240 subjects were enrolled, treated with the investigational product, and evaluable for the primary efficacy assessment at week 4 after treatment; these subjects were included in the intention-to-treat (ITT) population. With the ITT set as the main efficacy set, efficacy assessment included Jankovic rating scale (JRS), functional disability score, investigator evaluation of global response and quality of life. Safety assessment including the incidence of adverse events was also performed.

**Results:** In terms of the primary efficacy endpoint (i.e., change in JRS total score at week 4 after treatment from baseline [ITT set]), mean change indicated a statistically significant reduction ( $p < 0.0001$ ) and demonstrated the non-inferiority of the test drug to similar drugs. In terms of the secondary efficacy endpoints, mean change in JRS total score at week 16 after treatment and mean change in functional disability score at weeks 4 and 16 after treatment both exhibited a statistically significant reduction compared with baseline ( $p < 0.0001$  for all). Among the 249 subjects treated with the investigational product in this study, 44 (17.67%) experienced 76 treatment emergent adverse events but no serious adverse events were observed.

**Conclusions:** Based on the study results, BOTULAX<sup>®</sup> is considered to be an effective and safe treatment for essential blepharospasm.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(3):227-234

**Keywords:** BOTULAX<sup>®</sup>, Botulinum neurotoxin type A, Essential blepharospasm, Letibotulinum Toxin A

본태눈꺼풀연축은 눈 주위 근육의 과도한 불수의적 수축으로 특징지어지는 국소적 눈, 목 근육긴장 이상(focal dystonia)이다.<sup>1</sup> 몇몇 사례에서 환자들은 심한 경우 운전, 독서, 걷기 등에서 기능시각상실로 인한 삶의 질 감소를 경험하게 되며, 이러한 만성 질환은 일상생활에서 우울증, 불안감 등의 상당히 다양한 부정적인 영향과 연관된다고 발표된 바 있다.<sup>2-5</sup> 이로 인해 많은 수의 눈꺼풀경련 환자들이 직업 환경과 사회적인 관계를 원활하게 유지할 수 없게 된다.<sup>5</sup>

1989년 FDA에서 보툴리눔 독소 A형이 승인된 이후 보툴리눔 독소 A형을 눈물레근에 주사하는 방법이 본태눈꺼풀연축에 대한 첫 번째 치료로 사용되고 있으며 여러 임상 시험에서 그 효능이 입증되었다.<sup>6-10</sup> 한 임상시험 검토 문헌에 따르면, 총 28개국의 본태눈꺼풀연축 환자 4,340명 중 약 90%가 보툴리눔 독소 A형을 이용한 치료로 성공적인 치료 효과를 얻은 것으로 조사되었다.<sup>11</sup> 현재 그 효과가 입증되어 임상에서 사용되고 있는 보툴리눔 독소 A 제제로는 보톡스<sup>®</sup> (Botox<sup>®</sup>, Allergan Inc., Irvine, CA, USA), 디스포트<sup>®</sup> (Dysport<sup>®</sup>, Ipsen Ltd., Berkshire, UK), Xeomin<sup>®</sup> (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Germany), Prosigne<sup>®</sup> (Lanzhou Biological Products, Lanzhou, China), 메디톡신<sup>®</sup> (Meditoxin<sup>®</sup>, Medy-Tox, Seoul, Korea), 보툴렉스<sup>®</sup> (BOTULAX<sup>®</sup>, Hugel, Seoul, Korea) 등이 있으며, 새로운 보툴리눔 독소 A 제제를 개발하려는 시도가 계속되고 있다.

이 중 휴젤사에서 개발한 letibotulinum toxin A (보툴렉스<sup>®</sup>)는 *Clostridium botulinum* CBFC26 균주에서 얻은 보툴리눔 독소로, 2010년 3월 본태눈꺼풀연축을 적응증으로 보톡스<sup>®</sup>와 비교하는 3상 임상시험을 실시하여 한국식품의약품안전

처의 품목 승인을 받아 현재 시판 중에 있다.<sup>12</sup> 보툴렉스<sup>®</sup>의 3상 임상시험에서는 유효성 평가 변수로 스코트 점수를 이용한 증상 치료율과 폐검력을 사용하였으나, 본태눈꺼풀연축의 치료제의 유효성에 관한 최근 연구들에서는 유효성 평가 변수로 Jankovic Rating Scale (JRS)과 기능장애평가 등을 많이 사용하고 있는 것을 확인하였다.<sup>6,13,14</sup> 이에 본 연구에서는 최근 본태눈꺼풀연축 치료제의 유효성 평가 변수로 많이 사용되고 있는 평가 변수인 JRS와 기능장애평가척도 등을 이용하여 보툴렉스<sup>®</sup>의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

## 대상과 방법

본 임상시험은 다기관, 단일군, 공개, 4상 임상시험으로 설계되었다. 임상시험기간은 2015년 4월 30일부터 2016년 7월 7일까지였으며, 총 15개 기관에서 진행되었다. 각 임상 시험실시기관에서 임상시험 개시 전 본 임상시험과 관련된 모든 사항을 해당 임상시험실시기관의 임상시험심사위원회(IRB) 승인을 받았다(승인 번호: KC15MSMV0196). 본 임상시험은 헬싱키선언의 원칙을 준수하였으며, 임상시험에 참여하는 대상자에게 사전에 설명한 후 서면으로 참가 동의를 받았다.

본 임상연구 대상자의 선정 기준은 다음과 같다: 1) 만 18세 이상의 성인 남녀, 2) 본태눈꺼풀연축으로 진단받은 자로서 스크리닝(screening) 시점에서 JRS에 대한 빈도와 중증도 점수의 합이 2점 이상인 환자, 3) 임상시험 참여에 동의하고 서면 동의서에 자의로 서명한 자, 4) 임상시험 내

용에 대해 이해하고 협조적이며 임상시험 종료일까지 참여가 가능한 자.

다음 기준의 어느 하나라도 해당되는 대상자는 본 임상시험에서 제외하였다: 1) 눈둘레근 절제, 안면신경 차단 등 해당 적응증의 치료를 위해 외과적 수술을 받은 적이 있는 환자, 2) 본 제제의 포함 성분(보툴리눔 독소 제제 및 혈청 알부민 등)에 과민반응 기왕력이 있는 환자, 3) 2차성 눈꺼풀연축, 4) 반측안면경련증을 동반한 경우, 5) 근이완제, 벤조디아제핀계, 항콜린제, 또는 벤자미드계 약물 등을 복용하고 있는 자로서 스크리닝(screening) 시점을 기준으로 4주 이전부터 약물 복용에 변화가 있었거나 안정된 복용을 하고 있더라도 임상시험 참여 기간에 변화가 예정된 자, 6) 스크리닝(screening) 전 7일 이내에 다음 약물을 투여 받은 적이 있는 경우: 아미노글리코사이드계 항생제, 기타 항생제(염산스펙티노마이신, 폴리펩티드계 항생제, 테트라사이클린계 항생제, 린코마이신계 항생제 등의 근 이완 작용을 가진 약물, 7) 유사제제(보툴리눔 독소 A형 제제)를 투여 받은 지 12주 이내인 경우, 8) 전신성 신경근접합부 장애를 가진 환자: 중증 근무력증, Lambert-Eaton 증후군, 근위축성 측색경화증 등, 9) 임신부 및 수유부 여성, 10) 향후 3개월 이내에 임신 계획이 있거나 적절한 피임법을 수행하고 있지 않은 가임 여성, 11) 타 임상시험에 참여하고 있거나 참여할 예정인 환자, 12) 기타 시험자가 본 임상시험에 부적합하다고 판단하는 경우.

또한 시험 대상자는 임상시험 중 언제라도 참여를 중단할 수 있으며 임상시험을 조기에 중단하는 사유는 다음과 같았다: 1) 환자에 의한 자발적인 시험 중단, 2) 안전상의 이유로 시험자의 판단에 의해 결정된 경우, 3) 의사의 지시에 불응하는 경우, 4) 임상시험 계획서를 위반한 경우(선정/제외기준 위배, 병용금지약물 투여 등), 5) 증상의 재발로 내원하여 보툴리눔 독소 A형 주사제를 재투여 받거나 외과적 수술 등을 받은 경우, 6) 시험 대상자가 방문하지 않은

경우, 7) 임상시험 도중 임신이 확인된 여성.

시험 대상자가 임상시험에 참여할 것을 서면으로 동의하면 임상시험계획서에 따라 스크리닝(screening) 검사를 시행하였다. 활력징후(체온, 혈압, 맥박) 측정 및 신체검사, 실험실검사(혈액화학검사, 혈액생화학검사, 소변검사), 임신검사 등을 시행하고 선정 기준과 제외 기준에 대한 조건을 확인하였다. 2주 뒤 등록된 시험대상자에게 멸균 생리식염수로 희석한 보툴렉스®를 주사하였다. 초회 투여 권장량은 각 부위에 1.25-2.5 U이었으며, 초회 투여로 효과가 불충분(기준: 2개월 이상 효과가 지속되지 않음)하다고 시험자가 판단하였을 때에는 부위별 투여량을 5.0 U까지 증량하여 재투여하는 것이 가능하였다. 이러한 기준 내에서 약물의 용량과 약물의 희석, 주사 위치는 시험자의 선호도와 시험 대상자의 증상에 따라 개별적으로 유연하게 조정하였다.

등록된 시험 대상자는 투여 2주 전인 스크리닝(screening) 시점과 시험약을 투여받은 시점인 베이스라인, 투여 후 4주와 16주 시점에 방문을 실시하여 유효성 및 안전성을 평가 받았다. 이외의 방문은 환자의 요청에 의해서만 이루어졌다.

증상의 정도는 JRS (Table 1)를 이용하여 측정하였고, 이는 중등도와 빈도로 구분되는 2개의 부분 점수(각각 0-4점)를 합산한 점수(0-8점)로 계산한다.<sup>7,15</sup> JRS 총점은 베이스라인, 4주, 16주 방문에 측정하였고, 베이스라인의 JRS를 기준으로 하여 투여 4주와 16주 후 JRS 총점의 변화를 분석하였다.

일상생활 기능장애 정도는 기능장애척도를 이용하여 평가하였다. 이는 6가지 일상생활의 활동 항목(독서, 텔레비전 시청, 가사활동[청소 등], 활동성, 운전, 업무)으로 구성되어 있으며 각각의 항목들은 0 (장애 없음)-4 (활동이 불가능함)까지 총 5가지 척도로 나뉘어져 있다(Table 2).<sup>16,17</sup> 환자는 설문을 통하여 자가평가를 하게 되며 이를 평가할 때 각 항목 중 본인에게 해당되지 않는 항목이 있을 경우에

Table 1. Jankovic rating scale<sup>15</sup>

Blepharospasm severity	
0	None
1	Minimal, increased blinking present only with external stimuli (e.g., bright light, wind, reading, driving, etc.)
2	Mild, but spontaneous eyelid fluttering (without actual spasm), definitely noticeable, possibly embarrassing, but not functionally disabling
3	Moderate, very noticeable spasm of eyelids only, mildly incapacitating
4	Severe, incapacitating spasm of eyelids and possibly other facial muscles
Blepharospasm frequency	
0	None
1	Slightly increased frequency of blinking
2	Eyelid fluttering lasting less than 1 second in duration
3	Eyelid spasm lasting more than 1 second, but eyes open more than 50% of the waking time
4	Functionally "blind" due to persistent eye closure (blepharospasm) more than 50% of the waking time

는 ‘해당 사항 없음’에 표시하도록 하였다. 기능장애척도의 평균 점수는 응답한 항목의 합계를 응답한 항목의 수로 나눈 값으로 정의하였다. 각각의 시험 대상자에 대하여 베이스라인 대비 투여 4주 및 16주 시점의 기능장애척도 평균 점수의 변화량 및 각 항목별 점수의 변화량을 비교하였다. 투여 후 4주, 16주째 방문에서 시험자가 치료에 대한 반응 평가를 시행하였고, -4 (현저한 악화)부터 +4 (완전한 증상 및 징후의 소실)까지 총 9점의 척도를 기준으로 평가를 시행하였다.

삶의 질은 한국판 WHOQOL의 간편형 척도(WHO QOL-BREF)로 평가하였다. 한국판 WHOQOL-BREF는 신체적 건강(7문항), 심리적 건강(6문항), 사회적 관계(3문항), 환경(8문항)의 모두 4가지 영역으로 총 26개의 하부척도로 구성되어있으며, 각 하부척도의 항목들은 1 (전혀 아니다 혹은 매우 불만족)부터 5 (매우 그렇다 혹은 매우 만족)의 범위이다.<sup>18</sup> 투여 방문을 베이스라인으로 하여 투여 4주 및 16주 후 WHOQOL-BREF 총점의 변화량을 확인하였다.

이 중 일차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 투여 후 4주 시점의 JRS 총점 변화량으로 정의하였으며, 이차 유효

성 평가 변수는 베이스라인 대비 투여 16주 시점의 JRS 총점 변화량, 베이스라인 대비 투여 4주 및 16주 시점의 기능장애척도 변화량, 투여 4주 및 16주 시점의 시험자 반응평가 변화량, 베이스라인 대비 투여 후 4주 및 16주 시점의 삶의 질 평가 변화량으로 정의하였다.

안전성 평가 변수는 자각 및 타각 증상 등의 이상반응 모니터링과 활력징후, 신체검사, 실험실검사를 이용하였다. 이상반응 모니터링은 시험 대상자로부터의 자발적인 수시 보고와 임상시험 책임자 및 담당자의 문진을 통해서 실시하였고, 모든 이상반응은 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)를 이용하여 분류하였다. 활력징후는 방문 시마다 측정하였고, 신체검사 및 실험실검사는 스크리닝(screening) 시점과 16주 방문 시에 시행하였다. 발생한 이상반응에 대하여는 추가적인 안전성 정보를 주기적으로 파악하여 해당 이상반응이 종결(이상반응의 소실 또는 추적조사의 불가)될 때까지 관찰하는 것을 원칙으로 하였다.

본 연구는 본태눈꺼풀연축에 대한 보톨렉스®의 효과를 확인하는 단일군 비열등성 연구로 대상자 수의 산출은 다음과 같이 이루어졌다. JRS의 비열등성 한계치는 기존의

**Table 2.** Functional disability assessment scale<sup>16</sup>

Type of activity	Disability
1. Reading <input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> 0 No disability <input type="checkbox"/> 1 Mild disability, but with no limitation over time <input type="checkbox"/> 2 High disability, limited to a newspaper page <input type="checkbox"/> 3 Very high disability, limited to newspaper headlines <input type="checkbox"/> 4 Activity impossible
2. Watching TV <input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> 0 No disability <input type="checkbox"/> 1 Mild disability, limited to one film (about 2 hours) <input type="checkbox"/> 2 High disability, limited to news or one sitcom (30 minutes environ) <input type="checkbox"/> 3 Very high disability, “listen more than watch” <input type="checkbox"/> 4 Activity impossible
3. Household activities <input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> 0 No disability <input type="checkbox"/> 1 Mild disability, household activities with no time limit <input type="checkbox"/> 2 High disability, household activities with time limit <input type="checkbox"/> 3 Very high disability, household activities reduced to the minimum <input type="checkbox"/> 4 Activities impossible
4. Mobility <input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> 0 No disability <input type="checkbox"/> 1 Mild disability, no space limit <input type="checkbox"/> 2 High disability, difficult to cross the road <input type="checkbox"/> 3 Very high disability, difficult to leave usual residence <input type="checkbox"/> 4 Activity impossible
5. Driving <input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> 0 No disability <input type="checkbox"/> 1 Moderate disability, but driving not restricted <input type="checkbox"/> 2 High disability, driving restricted short inter-urban journeys <input type="checkbox"/> 3 Very high disability, driving restricted to the minimum <input type="checkbox"/> 4 Activity impossible
6. Work <input type="checkbox"/> Not applicable	<input type="checkbox"/> 0 No disability <input type="checkbox"/> 1 Moderate disability, professional activities with no time limit <input type="checkbox"/> 2 High disability, professional activities with time limit <input type="checkbox"/> 3 Very high disability, activities reduced to the minimum (high absenteeism) <input type="checkbox"/> 4 Activity impossible

문헌에서 제시한 것과 동일하게 0.8로 설정하였고,<sup>8</sup> 유사 보툴리눔 독소 A형 제제에 대한 기존의 연구 중 JRS 변화량을 조사한 2건의 연구를 참조하여 기대 JRS 변화량을 설정하였다.<sup>19,20</sup> 이에 따라 산출된 표본 수는 208명이었고, 10%의 탈락률을 고려하여 총 232명을 모집하고자 하였다.

유효성 평가는 intention-to-treat (ITT) 분석을 기본으로 하여 수행하였다. ITT 분석군은 임상시험용 의약품을 투여한 모든 시험 대상자 중 투여 4주 시점에서의 일차 유효성 평가가 가능한 대상자로 정의하였다. 일차 유효성 평가 변수인 베이스라인 대비 투여 후 4주 시점의 JRS 총점 변화량에 대하여 97.5% 단측 신뢰상한을 산출하여 유사 제제의 JRS 변화량과의 차이가 0.8보다 작는지 확인하였다. 또한 해당 시점의 측정치 및 베이스라인 대비 변화량에 대하여 Wilcoxon signed-rank test 또는 paired *t*-test를 이용하여 투여 전후의 차이를 비교하였다. 이차 유효성 평가변수 중 베이스라인 대비 투여 후 16주 시점의 JRS 총점 변화량, 베이스라인 대비 투여 후 4주 및 16주 시점의 기능장애척도 변화량, 베이스라인 대비 투여 후 4주 및 16주 시점의 삶의 질 평가 변화량에 대해서는 Wilcoxon signed-rank test 또는 paired *t*-test를 이용하여 분석하였고, 투여 후 4주 및 16주 시점의 시험자 반응 평가는 각 평가값에 대한 빈도 및 비율을 이용하여 분석하였다. 모든 통계분석은 SAS<sup>®</sup> (Version 9.3 or higher, SAS Institute, Cary, NC, USA)를 사용하고, 특별한 언급이 없는 한, 모든 검정은 유의수준 5% 하에서 양측검정(two sided)을 원칙으로 하였다. 안전성 분석은 시험약을 투여받은 시험 대상자 모두를 대상으로 하였고, 모든 이상반응은 MedDRA version 13.0을 이용하여 표준화하였다.

**Table 3.** Baseline demographics and clinical characteristics of ITT population

Characteristic	BOTULAX <sup>®</sup> (n = 240)
<b>Demographics</b>	
Sex (male)	43 (17.92)
Mean age (years)	64.77 ± 9.67
Post-menopausal*	192 (97.46)
Mean duration since first diagnosis of blepharospasm (months)	44.55 ± 47.01
<b>Disease characteristics</b>	
Mean JRS sum score	5.69 ± 1.51
Mean functional disability score <sup>†</sup>	1.67 ± 0.91

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). ITT = intent-to-treat; JRS = Jankovic rating score.

\*197 female subjects were included; <sup>†</sup>according to the questionnaire change, 66 patients who responded to the previous questionnaire and those who checked "not applicable" in all items were excluded.

## 결 과

총 15개의 임상시험 기관에서 256명의 대상자가 서면 동의 후 스크리닝(screening) 검사를 받았다. 이 중 6명이 스크리닝(screening) 검사에서 탈락되어 총 250명의 대상자가 본 임상시험에 등록되었으며, 이 중 30명의 대상자가 본 시험에서 중도 탈락되어 220명의 대상자가 본 시험을 완료하였다. ITT 분석군에 포함된 240명에 대한 인구학적, 임상적 정보는 Table 3에 제시하였다. 성별은 남성이 43명(17.92%), 여성이 197명(82.08%)으로 여성이 남성보다 약 4.5배 정도 많았으며 평균연령은 64.77세였다. 여성 시험대상자의 대부분(97.46%)이 폐경 후 여성이었으며, 가임기 여성에 한하여 실시한 임신검사에서 양성 반응은 한 건도 나오지 않았다. 시험 대상자의 본태능꺼풀연축의 평균 유병기간은 44.55 ± 47.01개월이었다.

유효성 평가는 투여 4주 시점에 일차 유효성 평가가 가능한 집단인 ITT군을 주 분석군으로 하였다. 250명의 대상자 중 임상시험용 의약품을 투여 받지 않은 1명과 4주 시점의 일차 유효성 평가변수가 누락된 9명을 제외한 240명이 ITT 분석군에 포함되었으며, 일차 및 이차 유효성 평가 결과를 요약하면 다음과 같다.

ITT 군에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 보툴렉스<sup>®</sup> 투여 4주 후 JRS 총점의 평균 변화량은 -4.04 ± 2.03점으로 통계적으로 유의한 감소를 나타냈으며(*p*<0.0001), 평균 변화량의 97.5% 단측 신뢰상한과 대상자 수 산출 시 가정하였던 유사 제제의 JRS 평균 변화량인 -2.3점과의 차이가 -1.48점으로 비열등성 한계인 0.8점보다 작음을 확인하였다.

이차 유효성 평가변수에 대한 분석에서, 베이스라인 대비 투여 16주 후 JRS 총점의 평균 변화량은 -1.65 ± 1.85점

**Table 4.** Summary of efficacy variables of ITT population

Variable	Value	<i>p</i> -value
Changes in JRS sum score in week 4	-4.04 ± 2.03	<0.0001*
Changes in JRS sum score in week 16	-1.65 ± 1.85	<0.0001*
Changes in functional disability score in week 4	-0.56 ± 0.86	<0.0001 <sup>†</sup>
Changes in functional disability score in week 16	-0.32 ± 0.91	<0.0001*
Changes in WHO-QOL in week 4	0.67 ± 6.10	0.1674*
Changes in WHO-QOL in week 16	0.37 ± 6.26	0.3558 <sup>†</sup>

Values are presented as mean ± standard deviation.

ITT = intent-to-treat; JRS = Jankovic rating score; WHO-QOL = the world health organization quality of life.

\*Wilcoxon signed rank test were used for statistical analysis; <sup>†</sup>paired *t*-test were used for statistical analysis.

으로 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다( $p < 0.0001$ ). 기능장애에 대한 분석은 기능장애척도 설문지의 변경에 따라 ITT 분석군 중 이전 설문지에 응답한 대상자 66명과 모든 항목에서 ‘해당 사항 없음’에 체크한 대상자 1명은 분석에서 제외하고 나머지 173명을 대상으로 분석하였다. 베이스라인 대비 투여 4주 및 16주 후 기능 장애 평가 점수 총합의 평균 변화량은 각각  $-0.56 \pm 0.86$ 점,  $-0.32 \pm 0.91$ 점으로 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였고( $p < 0.0001$ ), 각 하위 항목의 결과도 총 평균의 결과와 유사한 결과를 보였다. 베이스라인 대비 투여 4주 및 16주 후 삶의 질 평가의 평균 변화량은 각각  $0.67 \pm 6.10$ 점,  $0.37 \pm 6.26$ 점으로 베이스라인 대비 증가한 것으로 나타났으나, 통계적으로 유의하지는 않았다( $p = 0.1674$ ,  $p = 0.3558$ ) (Table 4). 삶의 질 평가는 0점에서 80점의 범위로 산출되며, 투여 4주 시점에서의 평균이  $47.99 \pm 8.13$ 점으로 가장 높게 나타났다. 투여 4주 및 16주 후 시험자 반응 평가의 평균은 각각  $2.67 \pm 1.22$ 점,  $1.00 \pm 1.61$ 점으로 나타났다. 투여 4주 시점에서는 +3이 34.17%, +4가 27.92%의 순으로 많았고, 투여 16주 시점에서는 0이 25.83%, +1이 24.58%의 순으로 나타났다.

안전성 분석은 시험약을 투여 받은 시험 대상자 모두를 대상으로 하였다. 단, 250명의 대상자 중 임상시험에 등록되었으나 임상시험용 의약품을 투여 받기 전에 탈락한 시험자 1명은 안전성 평가 분석군에서 제외되었다.

**Table 5.** Adverse drug reactions following BOTULAX® injections (n = 249)

Adverse drug reactions (MedDRA preferred term)	Subject	Number of event
Eye disorders		
Dry eye	9 (3.61)	9
Eyelid ptosis	5 (2.01)	5
Diplopia	3 (1.20)	3
Eye pain	3 (1.20)	3
Lacrimation increased	3 (1.20)	3
Lagophthalmos	3 (1.20)	3
Eyelid edema	2 (0.80)	2
Corneal erosion	1 (0.40)	1
Erythema of eyelid	1 (0.40)	1
Eye irritation	1 (0.40)	1
Ophthalmoplegia	1 (0.40)	1
Visual acuity reduced	1 (0.40)	1
General disorders and administration site conditions		
Face edema	2 (0.80)	2
Injury, poisoning and procedural complications		
Contusion	1 (0.40)	1
Total	28 (11.24)	36

Values are presented as number (%).

안전성 분석군에 포함된 249명의 대상자 중 44명(17.67%)에서 76건의 이상반응(adverse event)이 발생하였다. 발생한 총 76건의 이상반응을 중증도에 따라 살펴보면, 경증이 67건으로 가장 많았고, 중등증이 9건, 중증은 없었다. 가장 많은 대상자들이 경험한 이상반응은 건성안으로 총 9명(3.61%, 9건)에서 발생하였고, 그 다음으로 많은 대상자들이 경험한 이상반응은 안검하수로 5명(2.01%, 5건)에서 발생하였다.

이상반응 중 시험약과의 인과관계를 부정할 수 없는 경우는 이상약물반응(adverse drug reaction)으로 분류하였고, 총 28명(11.24%)에서 36건이 발생하였다(Table 5). 발생한 총 36건의 이상약물반응은 모두 경증이었다.

## 고 찰

본 임상시험은 만 18세 이상의 본태눈꺼풀연축 환자에서 보툴렉스® 투여의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 단일군, 공개, 4상 임상시험으로 15개의 기관에서 실시되었다. 2015년에 발표된 보툴렉스®와 보톡스®의 효과 비교 연구에서 보툴렉스®가 보톡스®와 전환 비율 1:1로 했을 때 약효 및 지속력에 유의한 차이가 없음을 확인한 바가 있다.<sup>12</sup>

본 임상시험에서는 JRS 총점, 기능장애척도, 시험자 반응 평가, 삶의 질 평가의 4가지 항목을 통해 보툴렉스®의 유효성을 밝히고자 하였다. 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 보툴렉스® 투여 4주 후 JRS 총점의 유의한 감소를 관찰하였으며, 유사제제와 비교하여 열등하지 않음을 입증하였다. 이차 유효성 평가 변수는 베이스라인 대비 투여 이후 4주 및 16주 시점의 삶의 질 평가 변화량을 제외한 세 가지 평가 변수에서 모두 통계적으로 유의한 증상 개선 효과를 나타냈다.

연구 의약품의 유효성에 관한 연구에서 명확하고 측정 가능한 효과 변수를 선정하는 것이 중요한 전제 조건이다. 본태눈꺼풀연축이라는 질환의 특성상 자주 변화하는 증상의 정도와 전반적인 불편감으로 인해 특정 평가 시점에서 증상의 빈도와 정도에 대한 객관적 평가가 어려울 수 있다. 지금까지 많은 연구에서 본태눈꺼풀연축 환자의 증상의 중등도와 빈도를 평가할 수 있는 다양한 척도를 제시해왔고, 본 연구에서는 비교적 단순하고, 많은 연구에서 사용되고 있는 JRS 평가 척도를 선택하여 유효성 평가를 시행하였다. 그러나 JRS 평가 척도는 단순히 증상의 중등도와 빈도에 대한 정보만 얻을 수 있을 뿐, 질환이 환자의 일상생활에 미치는 영향에 대한 정보가 없다는 제한점이 있다. 이를 보완하기 위하여 기능장애척도를 이용하여 질환의 일상성

활에서의 기능에 미치는 정도에 대한 평가를 시행하였고, 두 척도에서 얻은 결과는 잘 일치하여 질환의 중증도 및 빈도가 기능 손상으로 밀접한 관련성이 있음을 확인하였다.

안전성 평가 결과의 경우, 본 임상시험 기간 동안 빈번하게 보고된 이상약물반응(adverse drug reaction)은 건성안 9명(3.61%), 안검하수 5명(2.01%), 복시, 주사부위 통증, 눈물 증가, 토안이 3명(각각 1.20%)으로 일반적으로 본태눈꺼풀 연축에 대한 보툴리눔 독소 치료에서 발생할 수 있는 반응이며 이미 보툴렉스®의 이상반응으로 보고되어 있다. 발생한 이상반응의 약 90%는 경증이었으며, 중등증 이상의 이상반응은 모두 임상시험용 의약품과 인과관계가 없었고, 보툴렉스®의 투여로 인한 사망을 초래한 이상반응 및 예상하지 못한 중대한 이상약물반응은 발생하지 않아 보툴렉스®의 안전성을 확인할 수 있었다. 본 임상시험의 결과를 종합하여 평가하였을 때, 보툴렉스®는 본태눈꺼풀연축 환자에서 효과적이고 안전하게 사용될 수 있는 약제로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Hallett M, Evinger C, Jankovic J, et al. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. *Neurology* 2008; 71:1275-82.
- 2) Daly K. Blepharospasm: an Australian survey. *Int J Rehabil Res* 1997;20:41-50.
- 3) Hunt T, Clarke K. Potency evaluation of a formulated drug product containing 150-kd botulinum neurotoxin type A. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:28-31.
- 4) Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:161-4.
- 5) Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818-29.
- 6) Truong DD, Jost WH. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:331-55.
- 7) Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm-a randomized trial. *Mov Disord* 2011;26:1521-8.
- 8) Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987;37:616-23.
- 9) Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)* 2006;113:303-12.
- 10) Truong D, Comella C, Fernandez HH, et al. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:407-14.
- 11) Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2001;248 Suppl 1:21-4.
- 12) Lee JH, Jung SK, Baik JS, Yang SW. Comparative study of Hugeltox (R) versus Botox (R) for the treatment of essential blepharospasm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:811-4.
- 13) Iwashige H, Nemeto Y, Takahashi H, Maruo T. Botulinum toxin type A purified neurotoxin complex for the treatment of blepharospasm: a dose-response study measuring eyelid force. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39:424-31.
- 14) Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin([R])) injections in blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:1345-53.
- 15) Jankovic J, Kenney C, Grafe S, et al. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm. *Mov Disord* 2009;24:407-13.
- 16) Grivet D, Robert PY, Thuret G, et al. Assessment of blepharospasm surgery using an improved disability scale: study of 138 patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2005;21:230-4.
- 17) Shin JH, Jeon C, Woo KI, Kim YD. Clinical comparability of dysport and botox in essential blepharospasm. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:331-5.
- 18) Min SK, Kim KI, Lee CI, et al. Development of the Korean versions of WHO Quality of Life scale and WHOQOL-BREF. *Qual Life Res* 2002;11:593-600.
- 19) Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, et al. Double-blind, randomized, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118:233-9.
- 20) Fernandez HH, Jankovic J, Holds JB, et al. Observational study of incobotulinumtoxinA for cervical dystonia or blepharospasm (XCiDaBLE): Interim results for the first 170 subjects with blepharospasm. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2014;4:238.

= 국문초록 =

## 본태눈꺼풀연축 환자에서 Letibotulinum Toxin A의 유효성과 안전성 평가

**목적:** 본태눈꺼풀연축 환자를 대상으로 보툴렉스<sup>®</sup>의 유효성 및 안전성을 평가하고자 하였다.

**대상과 방법:** 총 15개 기관에서 본태눈꺼풀연축 환자 250명이 본 임상시험에 등록되었으며, 이 중 220명의 대상자가 본 시험을 완료하였다. 대상자는 투여 후 4주와 16주 시점에 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 시행하였으며, 투여 4주 시점에 일차 유효성 평가가 가능했던 240명이 intention-to-treat (ITT) 분석군에 포함되었다. 유효성 평가는 ITT 분석을 기본으로 하였고, Jankovic Rating Scale (JRS), 기능장애척도, 시험자 반응 평가, 삶의 질 평가를 이용하였으며, 안전성 평가는 이상반응에 대한 분석을 이용하였다.

**결과:** ITT군에서 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 보툴렉스<sup>®</sup> 투여 4주 후 JRS 총점의 평균 변화량은 통계적으로 유의한 감소를 나타내었으며( $p < 0.0001$ ), 유사제제와 비교 시에 비열등함을 확인하였다. 이차 유효성 평가변수 중 베이스라인 대비 투여 16주 후 JRS 총점의 평균 변화량과 베이스라인 대비 투여 4주 및 16주 후 기능장애 평가점수 총합의 평균 변화량이 통계적으로 유의한 감소를 보였다( $p < 0.0001$  for all). 시험약을 투여받은 249명의 대상자 중 44명(17.6%)에서 76건의 이상반응이 발생하였으나, 심각한 이상반응을 보인 대상자는 없었다.

**결론:** 보툴렉스<sup>®</sup>는 본태눈꺼풀연축 환자에서 효과적이고 안전하게 사용될 수 있는 약제로 사료된다.

<대한안과학회지 2020;61(3):227-234>

김지현 / Ji Hyun Kim

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea

