의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.04.22.	접수번호	20200087802
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		유영제약(주)		
제 품 명		레시노원주(디비닐설폰으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		디비닐설폰으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔 (DMF 등록번호: 1394-2-ND)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		주사제(프리필드)/디비닐설폰으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔 2.04그램(히알루론산나트륨으로써 40mg)		
신청 사항	효능효과	슬관절의 골관절염		
	용법용량	성인: 1회, 1관을 슬관절강 내에 투여하나, 증상에 따라 투여간격(6개월 이상)을 고려하여 적절히 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2020.10.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국 허가(2009)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	김연수 주무관, 도원임 연구관, 이수정 과장, 양진영 차장
심사부서		(안유) 순환계약품과 (기시) 소화계약품과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 정주연 연구관, 김미정 과장 (기시) 김정현 주무관, 김선미 연구관, 김희성 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	안수진 심사관, 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

슬관절의 골관절염

○ 용법·용량

성인: 1회, 1관을 슬관절강 내에 투여하나, 증상에 따라 투여간격(6개월 이상)을 고려하여 적절히 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자 2) 투여 관절강에 감염 또는 심한 염증이 있는 환자 3) 투여부위의 피부에 감염 또는 피부질환이 있는 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 다른 약물에 대해 과민증의 병력이 있는 환자 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자 3. 이상반응 1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 발현되지 않았다.

2) 무릎골관절염 환자 대상 시노비안주를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(YY_YYD302_003)에서 관절강 투여에 따른 주사부위 이상반응 발현빈도는 이 약 1 차 투여 후 48.42%(46/95 명), 재 투여 후 47.27%(26/55 명)이었다. 보고된 주사부위 이상반응은 아래 표 1과 같다. 중증 이상반응은 부풀어오름 (이 약 9.47%, 이 약 재 투여 후 7.27%), 홍반 (6.32%, 이 약 재 투여 후 3.64%), 통증 (이 약 3.16%, 이 약 재 투여 후 12.73%)순으로 보고되었다. 이 약 투여 후 7 일 이상 지속된 주사부위 이상반응은 통증 5.26%, 열감 3.16%, 부풀어오름 1.05%였으며, 모두 특별한 처치 없이 14 일 이내에 소실되었고, 재 투여 후에는 통증 10.91%, 부풀어오름 5.45%, 열감 3.64%, 홍반 1.82% 이었고, 모두 특별한 처치 없이 소실되었다.

표 1. 이 약의 1차 투여 및 재 투여 임상시험(YY_YYD302_003)에서 보고된 주사부위 이상반응

주사부위 이상반응	이 약 1차 투여군(95명) n (%)	이 약 재 투여 후 (55명) n (%)
통증	35 (36.84)	20 (36.36)
열감	23 (24.21)	15 (27.27)
홍반	10 (10.53)	7 (12.73)
부풀어오름	14 (14.74)	11 (20.00)

3) 무릎골관절염 환자 대상 시노비안주를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(YY_YYD302_003)에서 주사부위 반응을 제외한 이상반응 발현빈도는 이 약 1 차 투여 후 12 주 동안 9.47%(9/95 명, 19 건), 이 약 1 차 투여 후 36 주 동안 29.09%(16/55 명, 35 건), 이 약 재 투여 후 12 주 동안 14.55%(8/55 명, 13 건)이었다. 대부분 경증에서 중등증이었다. 이 약 투여 후 1% 이상의 발현빈도로 보고된 이상반응은 아래 표 2 와 같다.

표 2. 이 약의 1차 투여 및 재 투여 임상시험(YY_YYD302_003)에서 1% 이상 보고된 이상반응

	이상반응	이 약 1차 투여 후 0~12주 (95명) n(%)	이 약 재 투여 후 0~12주 (55명) n(%)	재투여 대상자의 전체 임상기간 0~36주 (55명) n(%)
근골격계 및	근골격계 통증	1 (1.05)	1 (1.82)	1 (1.82)

결합조직의 질환	골관절염	1 (1.05)	1 (1.82)	2 (3.64)
	관절통	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)
감염	비인두염	2 (2.11)	0 (0.00)	2 (3.64)
	모세기관지염	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)
	요로감염	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)
	단순포진	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
	대상포진	1 (1.05)	1 (1.82)	1 (1.82)
	후두염	1 (1.05)	0 (0.00)	1 (1.82)
검사	혈압상승	1 (1.05)	0 (0.00)	1 (1.82)
	간 검사수치 이상	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
	ALT 상승	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
	AST 상승	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
	혈액 내 글루코스 상승	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
	백혈구 양성반응	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
신경계 장애	두통	1 (1.05)	0 (0.00)	1 (1.82)
	좌골신경통	1 (1.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
	파열성 대뇌동맥류	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
	뇌동맥류	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
위장장애	위궤양	1 (1.05)	0 (0.00)	1 (1.82)
	역류성 식도염	1 (1.05)	0 (0.00)	1 (1.82)
	식도염	1 (1.05)	0 (0.00)	1 (1.82)
	설사	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
	잇몸 통증	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
	상복부통증	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)
일반적 장애	통증	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)
부상, 중독 및 합병증	지주막하 출혈	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)
대사 및 영양장애	당뇨병	0 (0.00)	1 (1.82)	1 (1.82)

정신질환	불면증	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)
호흡기, 흉부 및 폐 질환	구강인두 통증	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.82)

4. 일반적 주의

1) 변형성슬관절증으로 관절에 염증이 심한 경우는 이 약의 투여에 의해 국소염증 증상의 악화를 초래할 수가 있으므로 염증증상을 제거한 후 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

2) 이 약의 투여로 매우 흔하게 국소통증, 홍반 및 종창(swelling)이 나타나므로, 이 약을 관절강에 투여한 후 48시간 동안은 격렬한 운동이나 관절에 무리가 가는 행동은 피하도록하고, 국소안정을 지시하는 등의 조치를 한다.

3) 이 약은 관절강 외에 누출되면 통증을 일으킬 우려가 있으므로 관절강 내에 확실하게 투여한다.

4) 이 약은 숙련된 의사가 투여해야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 관절 내 투여제와의 상호작용에 대한 안전성과 유효성은 입증되어 있지 않으므로 병용투여하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 이 약 투여 시 주의한다. 2 건의 임상시험에서 이 약을 투여한 만 65 세 이상의 고령자는 총 시험대상자의 55.4% (118/213 명)로 고령자와 비고령자에서의 약물에 대한 반응의 차이는 나타나지 않았다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 슬(무릎)관절강 내로 투여하므로 엄격한 무균조작 하에 실시한다.

2) 관절액의 저류가 있을 때에는 필요에 따라 천자로 삼출물을 제거한 뒤 약물을 투여한다.

3) 혈관내, 관절외 혹은 윤활조직에는 투여하지 않는다.

4) 이 약은 내부에 동봉된 주사침을 사용하여 투여하는 것을 권장한다.

5) 이 약은 살균소독제인 벤잘코늄염화물 등의 제4급 암모늄염 및 클로르헥시딘에 의해 침전을 일으키는 수가 있으므로 주의한다.

6) 이 약은 1회용으로 사용하며, 재멸균 및 재사용할 수 없다. 만약 포장이나 주사기가 열려 있거나 손상이 확인된 경우 사용해서는 안된다.

7) 주사 부위는 투여 전 알코올이나 다른 적절한 소독 용액으로 소독되어야 한다.

8) 투여 후 시린지, 바늘, 사용하지 않고 남은 물질은 폐기한다.

9) 이 약을 양쪽 무릎에 투여하는 경우, 각각의 부위별로 주사침을 별도로 사용한다.

10) 증상의 개선이 없는 경우 재 투여하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 외과적으로 유발된 토끼 골관절염 모델에서 관절강에 투여 시 슬관절의 두께 감소와 관절 주위 염증성 부종에 대한 억제 효과, 연골 손상 면적의 감소, 슬관절 신장 각도 증가 억제, 대퇴골 및 경골 관절 연골의 Makin score 증가 억제 및 관절연골 두께와 연골 세포의 수적 감소 억제를 통한 관절 투께 증가 억제 작용 및 염증성 cytokine 인 IL-1β 및 TNF-α 활성 억제를 통한 항염증 효과가 있다.

2) 약동학적 정보

① 흡수: 이 약은 금식하지 않은 랫드의 관절강내 투여 후 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 1 시간째 도달하였고, 최대 혈장 농도의 중간값으로 9.88 시간에 도달하였다. 금식하지 않은 랫드의 피하 투여 후 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 1 시간째 도달하였고, 최대 혈장 농도의 중간값으로 452 시간에 도달하였다.

② 분포: 이 약은 관절강내 투여 2,400 시간 후 대부분 관절강에서 투여량의 73.98%가 잔존함이 확인되었고, 모든 조직에 분포되어 시간이 지남에 따라 투여부위를 제외한 모든 조직에서의 농도는 감소하였다. 피하 투여 시에도 모든 조직에 분포되고 시간이 지남에 따라 모든 조직에서 농도가 감소하였으나 관절강내 투여에 비해 천천히 제거됨을 확인할 수 있었다.

③ 대사: 이 약은 피하 투여 후 혈장에서는 분자량 21,100 Da 이하의 다양한 대사물들이 존재하는 것을 확인할 수 있었고, 주 배설경로인 소변에서는 분자량 6,100 Da 이하의 대사물들이 주로 배설됨을 확인하였다.

④ 배설: 관절강내 투여 후 이 약은 소변과 대변에서 각각 26.9%와 5.1%가 관찰되었고, 투여부위에서는 투여된 용량의 68.8%가 관찰되었다. 피하 투여 후 소변과 대변에서 19.9%와 3.7%가 관찰되었고, 전 조직에서 투여 용량의 74.6%가 관찰되었다.

3) 임상시험 정보

① 이중눈가림, 위약대조 임상시험 (YY_YYD302_001/2a)

슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 및 위약대조를 1 회 투여 시 세 군간의

안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림 시험이 실시되었다. 이 약(2mL: 12 명, 3mL: 12 명) 및 위약군(3mL: 6 명) 투여 후 12 주째 통증점수(WBP-100mm VAS: 체중부하 시 통증 평가)의 변화량을 비교한 결과. 이 약(2mL) 투여군, 이 약(3mL) 투여군, 위약(3mL) 투여군에서 각각 -34.20±24.10, -23.10±21.79, -29.00±33.15 로 통계적으로 유의하게 감소하였다.

② 이중눈가림, 활성대조 임상시험 (YY_YYD302_003)

슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 및 활성대조약(시노비안주)를 1 회 투여 시 두 군간 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 활성 대조, 이중눈가림 시험이 실시되었다. 이 약(95 명) 및 활성 대조약(88 명) 투여 후 12 주 째 통증 점수(WBP-100mm VAS: 체중부하 시 통증 평가)를 비교(PP 군)한 결과, WBP-100mm VAS 가 기저치 대비 이 약은 평균 31.76±18.93mm, 활성 대조약은 평균 29.74±20.54mm 감소하였으며, 두 군간 비열등함을 통계적으로 입증하였다.

③ 재 투여 임상시험 (YY_YYD302_003)

슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 1 회 투여 후 6 개월까지의 안전성 및 효능을 확인하고, 추가적으로 재 투여에 대한 안전성 및 효능을 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 활성 대조, 이중눈가림 시험이 본 임상시험에 포함되어 실시되었다.

이 약 1 회 투여(80 명, PP 군) 후 12 주 째 WBP-100mm VAS 가 기저치 대비 평균 39.06±13.15mm 감소하였고, 24 주 째 37.72±16.83mm 감소하였다. 24 주에 재투여한 환자(47 명)의 36 주째 WBP-100mm VAS 가 기저치(24 주 째) 대비 평균 5.45±13.14 mm 감소하였다. 임상연구를 통해 밝혀진 기간 이외의 장기간 사용에 대한 안전성·유효성은 확인되지 않았다.

4) 독성시험

① 단회독성

랫드와 비글견을 대상으로 복강 및 관절강 내 투여 가능한 최대량(MFD)까지 단회 투여하였을 때, 치사량은 암수 모두에서 MFD 를 상회하였고, 사망동물은 발견되지 않았다.

② 반복독성

랫드를 대상으로 이 약 30, 60, 120 μL/head/day 용량으로, 4 주 간격으로 8 회 반복 관절강내 투여하였으며, 비글견을 대상으로 이 약 2, 4, 6 mL/head/day 용량으로 16 주 및 40 주 간격으로 8 회 반복 관절강내 투여하였다. 모든 용량에서 독성학

적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

③ 유전독성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHL 세포를 이용한 염색체이상시험, ICR 마우스 소핵시험의 유전독성시험결과 변이원성 및 염색체이상 유발이 나타나지 않았다.

④ 항원성

Hartley 계 기니픽을 이용한 아나필락시스 쇼크(ASA) 반응시험 및 동종 수동 피부 아나필락시스(PCA) 반응시험에서 항원성을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

- 주성분명 : 디비닐설폰으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔
  등록번호 : 1394-2-ND
  제조소 명칭 및 소재지 : (주)유영제약, 충청북도 진천군 광혜원면 용소 2길 33

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간: 2020.10.30. ~ 2026.10.29.

- 재심사신청기간: 2026.10.30. ~ 2027.01.29.

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호 <붙임 2 참조>

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	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2020.04.22.			
보완요청일자	2020.07.06.	2020.06.29.		2020.06.22.
보완접수일자	2020.07.30.	2020.08.03.		2020.10.14.
최종처리일자	2020.10.30.	2020.08.24.	2020.06.29.	2020.10.16.

※ 원료의약품등록관련 자료: 접수번호 20200087806, 접수일 2020.04.22. 등록 완료

[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 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																										
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)																
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																			

○ 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) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 (주)유영제약에서 개발한 1회 투여 골관절염 치료제로서 DVS와 HA의 화학적 가교결합으로 분자량이 증대된 품목임. 1회 투여로 슬관절의 골관절염 치료에 효과가 있을 뿐만 아니라 투여 횟수를 줄임으로써 환자에게 편리함 제공 및 주사 자체로 인한 고통과 관절의 감염 위험성을 감소시켜주는 이점이 있음.
- HA 1회 제형으로는 BDDE 가교제를 사용한 시노비안주(신약, 2013.10.15.)와 휴미아주(자료제출, 2019.03.08)가 허가를 받은바 있음
- 슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 시노비안을 활성대조약으로 안전성 및 유효성(베이스라인대비 12주째 VAS변화량)을 비교한 3상 임상시험 결과, 두 군간 비열등함을 통계적으로 입증함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 따로 분류되지 않는 대사성 의약품(399)
- 약리작용 기전 : 관절강내 윤활작용 및 충격흡수작용

1.2. 기원 및 개발경위

- **HA(hyaluronic acid, 히알루론산)**
  - HA(hyaluronic acid, 히알루론산)는 N-acetylglucosamine과 Glucuronic acid로 이루어진 다당류로서 관절 활액(2~3g/L), 눈물, 연골과 같은 세포외 기질 조직에 많이 존재한다. 이러한 생체내 물질인 HA의 점탄성에 근거하여 visco-supplementation의 개념으로 골관절염 치료용 HA제제가 많이 개발되어 있는데, HA제제는 그 분자량이 클수록 점탄성 및 안정성이 증가되어 효력이 더 우수하다는 결과가 여러 연구를 통해 밝혀져 있다. 따라서 골관절염 치료용 HA제제는 HA의 분자량을 증대시켜 투여횟수를 줄이는 방향으로 분자량 증대 기술 및 화학적 가교 기술 등의 발전에 따라 개선되어 왔다.
  - OA 환자의 관절 혈액을 분석해보면 HA(hyaluronic acid, 히알루론산)의 농도와 분자량이 감소되어 있음이 여러 연구를 통하여 보고되어 있다. 이러한 결과에 따라 OA 환자의 관절강 내 HA 투여는 투여된 HA가 관절강 내에서 HA 분해저해, 관절기능 개선, 윤활 및 충격 완충 작용으로 인해 연골 보호 및 통증 경감의 효과를 충분히 나타냄이 밝혀졌으며 따라서 HA 제제는 지난 20년 이상 매우 널리 임상적으로 적용되어왔다.
  - 현재 임상적으로 사용되고 있는 골관절염 치료용 HA제제는 그 투여 횟수에 따라 세 가지로 구분할 수 있다. 주로 평균분자량 100만 Da 이하인 HA를 주1회 총 5회 투여하는 제제, 평균분자량이 150만 Da 이상인 HA를 주1회 총 3회 투여하는 제제, 그리고 HA를 화학적으로 가교(crossliking)시킴으로써 평균분자량을 극대화하여 단 1회만 투여하는 제제가 그것이다. 이와 같이 5회 또는 3회에서 1회로 투여 횟수를 감소시키는 제제의 개발에 따른 기대 효과로는, 주사 시 환자가 느끼는 통증 및 관절강 침습에 대한 거부감 등을 개선하고, 환자 순응도를 획기적으로 증대시킬 수 있으며, 주사 시 감염의 위험성을 최소화할 수 있는 점을 들 수 있다.

① **국내 허가현황**

- 국내에서 시판되고 있는 골관절염 치료용 HA제제는 1회, 3회, 5회 투여하는 제제이며, **1회 제형으로 BDDE를 가교제로 사용한 가교 히알루론산나트륨 겔이 허가되어 있음**

② **해외 허가현황**

- 해외에서는 이미 다수의 1회 제형 HA 관절염 치료제가 개발 및 출시되었음
  . Durolane(2001년 유럽 허가, Q-Med사, 스웨덴),
  . Monovisc(2007년 유럽 허가, Anika사, 미국),
  . Synvisc-One(2009년 미국 허가, Gemzyme사, 미국),
  . Gel-one(2011년 미국 허가, Seikagaku사, 일본) 등.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **골관절염(osteoarthritis, OA)**
  - 관절을 보호하고 있는 연골의 점진적인 손상이나 퇴행성 변화로 인해 관절을 이루는 뼈와 인대 등에 손상이 일어나서 염증과 통증이 생기는 질환이다.
  - 통증은 초기에 해당 관절을 움직일 때 심해지는 양상을 보이다가 병이 진행되면 움직임 여부에 관계없이 지속적으로 나타나기도 하며, 관절 운동 범위의 감소, 종창(부종), 관절 주위의 압통이 나타나며, 관절 운동 시 마찰음이 느껴질 수도 있다.
  - 치료제 : NSAIDs, 비마약성진통제(예, tramadol), corticosteroid(경구, 관절강주사), 히알루론산나트륨(관절강주사), 글루코사민, 콘드로이틴

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인 이력

- [YY_YY302_003] 슬관절의 골관절염 환자에서 관절강 내 YYD302 1차 및 재투여 12주 후 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 활성대조약, 다기관, 제3상 임상시험(승인일 2018.02.21.)
- [YY_YYD302_001/2a] 슬관절의 골관절염 환자에서 YYD302 1회 관절강 투여 시 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행, 다기관, 제1/2a 임상시험(승인일 2016.8.12.)
- [YY_YY1201_001/2a] 슬관절의 골관절염 환자에서 YY1201* 1회 관절강 투여 시 유효성 및 안전성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행, 다기관, 제1/2a 임상시험(승인일 2015.5.13.)

※ 기존 원료 출발물질(HA) 제조원(Novozyme)의 원료공급중단으로 인해 기 승인 임상시험 종료 후 새로운 코드로 임상시험계획 승인 신청함

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 디비닐설폰으로 가교 결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타) □ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 차광기밀, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 3개월
- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	SUS316L	3개월 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH	SUS316L	3개월 기준 내 적합

- 장기보존 3개월 및 가속 3개월 동안 설정 기준에 적합하여 신청 사용기간 '제조일로부터 3개월' 인정 가능

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	프리필드시린지(유리), 고무마개	36개월 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH	프리필드시린지(유리), 고무마개	6개월 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀봉용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 36개월, 가속 6개월 동안 설정 기준에 적합하여 신청 사용기간 '제조일로부터 36개월' 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	GLP 준수
단회투여 독성시험		랫드	IP	O
		랫드	관절강	O
		랫드	관절강	O
		비글견	IP	O
		비글견	관절강	O
반복투여 독성시험		랫드	관절강	O
		비글견	관절강	O
		비글견	관절강	O
유전독성시험	복귀돌연변이	-	-	O
	염색체 이상	-	-	O
	소핵	CD-1 마우스	IP	O
항원성시험		기니픽	견 갑간부 피하	O
		기니픽	피하	O

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드와 비글을 대상으로 실시한 단회투여독성시험 결과를 검토하였을 때, 복강투여와 관절강 내 투여에서 모두 관찰된 독성은 크지 않았으며, 최고투여용량을 대략의 치사량으로 판정됨

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 최고투여용량을 최대무독성량(NOAEL)으로 판정됨

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 신청품목은 유전독성시험 결과, 음성으로 판정됨

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 반복투여독성시험에서의 웅성 및 자성 생식기관에 대한 검토 결과, 시험물질과 관련된 생식.발생 영향은 없었음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 발암성시험자료 또는 이를 갈음할 수 있는 자료 제출

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성시험: 단회 및 반복투여독성시험을 통해 주사부위의 임상.병리학적 평가가 수행되었으며, 시험물질의 독성과 관련된 변화는 관찰되지 않음
- 항원성시험 : 신청품목은 기니픽에서 항원성이 없는 것으로 판정됨
- 면역독성시험: 현재까지 자료로 면역계에 이상이 있다고 판단하기는 어려움.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 개에서의 단회 및 반복투여 독성시험결과, 모든 검사항목에서 시험물질에 의한 독성학적으로 유해한 영향은 관찰되지 않았고, 최대무독성량(NOAEL)은 투여 가능한 최대량인 고용량이었음
- 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 배양 Chinese hamster lung (CHL) 세포를 이용한 염색체 이상시험, ICR 마우스를 이용한 체외 소핵시험 결과를 통해 YY1201는 유전독성을 유발하지 않는 것으로 확인됨
- 기니픽을 이용한 능동성 전신 아나필락시스(ASA) 시험 및 수동피부 아나필락시스(PCA) 시험결과, YY1201는 기니픽에서 항원성이 없는 것으로 확인됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 1건의 효력시험 실시

5.2. 효력시험

- 골관절염 치료 후보물질인 YY1201의 토끼 골관절염 모델에서 연골 보호효과 실험
  - 실험동물: 외과적으로 유발된 토끼 골관절염 모델 이용
  - 결과: 기존의 3회 요법제인 아트리플러스™ 및 Synvisc™에 비해 관절 두께 증가가 억제되었으며, 염증성 사이토카인인 IL-1β 및 TNF-α 활성 억제 관찰됨

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 시험물질이 전신 노출 또는 다른 기관이나 조직의 분포율이 낮은 국소적용제제이므로 의약품 안전성약리시험 가이드라인(2012.05)에 의거하여 안전성약리시험 생략
- 안전성약리시험 자료 면제 가능한 것으로 사료됨.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- YY1201은 히알루론산에 가교제인 디비닐설폰(Divinylsulfone, DVS)를 사용하여 히알루론산의 분자량을 증가시킨 고분자 중합체임. 14C 방사선 동위원소로 표지된 DVS를 이용하여 14C-YY1201을 제조한 후, 관절강 내와 피하에서의 동태와 분해된 유도체들의 유리 정도 및 동태를 독성시험 동물종인 랫드에서 평가함

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 14C-YY1201을 투여경로를 달리하여 관절강 내 투여한 후 혈장 중 방사능 농도 확인(관절강 내 투여 후 흡수/약물체내동태 및 피하 투여 후 흡수/약물 체내동태)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 주요 17개 조직(대뇌, 갑상선, 흉선, 심장, 폐, 간, 신장, 부신, 비장, 골격근, 피부, 턱 림프절, 장간막 림프절, 고환, 방광, 위, 장)의 방사능 농도 및 조직으로의 방사능 분포 백분율과 투여부위인 관절강에 남아있는 방사능 잔존율을 측정함(관절강 투여 후 조직분포 및 피하투여 후 조직분포)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

•피하 투여한 후 혈장과 소변을 수집하여 대사물 분석 실시

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

• 소변, 대변, 호기중($^{14}CO_2$)으로 배설된 방사능 농도 및 투여부위, 사체의 잔존율을 측정

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

• 효력시험

- 기존의 3회 요법제인 아트리플러스™ 및 Synvisc™에 비해 관절 두께 증가가 억제되었으며, 염증성 사이토카인인 IL-1β 및 TNF-α 활성 억제 관찰됨

• 약동학시험

- 무릎 관절에 투여한 YY1201의 일부는 투여 후 초기에 전신에 분포하고, 무릎 관절에 잔존하는 YY1201는 천천히 제거됨. 피하 투여 후 모든 조직에서 YY1201가 검출되어 조직으로의 분포가 높았음. 게다가 YY1201는 투여 후 2,400 시간에서 조직의 약 절반에서 검출되는 결과를 확인할 수 있었으며, 이로부터 조직으로의 제거 속도가 느린 것으로 판단할 수 있었음.
- 투여된 방사능의 대부분이 체내에서 천천히 배설되었고, 관절강 및 피하 투여군 모두 YY1201의 주 배설경로는 뇨인 것을 확인할 수 있었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 실태조사 실시

- (2020.06.18.) 가톨릭대학교 서울성모병원
- (2020.06.19.) 클립스(주)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1/2a 1편, 3상 1편

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
	안전성·유효성시험						
1/2	YYD3	슬관절의 골관	다기관,	›슬관절의	대상		**<인구학적 정보>**

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 (번호)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>a상</td><td>02_001/2a</td><td>절염 환자들에게 시험약인 YY1201 2ml 및 3ml 용량과 위약의 1회 관절강 투여 시 유효성 및 안전성 평가</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조</td><td>골관절염 환자 (WBP VAS ≥40mm)</td><td>슬관절 내 투여

-YYD302(2mL) 12명
-YYD302(3mL) 12명
-YYD302 위약(3mL) 6명</td><td>시험 기간: 12주</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Safety set</th><th>FAS set</th></tr>
<tr><td>YYD302 (2mL)</td><td>12명</td><td>10명</td></tr>
<tr><td>YYD302 (3mL)</td><td>12명</td><td>10명</td></tr>
<tr><td>위약</td><td>6명</td><td>6명</td></tr>
</table>
<유효성>
- 전반적으로 모든 평가항목에서 YYD302(2mL)이 YYD302(3mL) 보다 통증개선 효과 및 무릎 관절 기능 개선 효과에서 우수한 결과를 보였으므로, 적절한 투여 용량 및 함량은 2mL(HA 40mg)으로 평가됨
- YYD302(3mL)은 통증 관련 유효성 평가변수에서 긍정적인 결과를 보이지 않았으나, KOOS 변화량, IGA와 구제약 복용률에서 개선된 효과가 관찰됨

<안전성>
-주사부위 국소 이상반응, 주사부위 외 이상반응의 발생률이 위약군과 비교할 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음
- 주사부위 외 약물이상반응 및 중대한 이상반응은 보고되지 않음
- 투여 이후 임상실험실 검사, 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사에서 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않음</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>YYD302_003</td><td>슬관절 골관절염 환자를 대상으로 YYD302 또는 시노비안주 투여 후 12주에 측정된 Weight bearing pain(100mm-VAS)의 유효성에서 YYD302가 시노비안주에 비해 비열등함을 확인, 1차 임상시험용 의약품 투여 시 반응자를 대상으로 YYD302 및 시노비안주 재투여 12주 후 유효성 및 안전성 확인</td><td>다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 (1:1 배정)</td><td>‣슬관절의 골관절염 환자 (WBP VAS ≥40mm)</td><td>대상 슬관절 내 투여</td><td>시험 기간: 38주</td><td><인구학적 정보>
<table>
<tr><th></th><th>시험군</th><th>대조군</th></tr>
<tr><td colspan="3">1차 투여</td></tr>
<tr><td>Safety set</td><td>95명</td><td>88명</td></tr>
<tr><td>FAS set</td><td>95명</td><td>88명</td></tr>
<tr><td>PP set</td><td>80명</td><td>73명</td></tr>
<tr><td colspan="3">2차 투여</td></tr>
<tr><td>Safety set</td><td>55명</td><td>47명</td></tr>
<tr><td>FAS set</td><td>54명</td><td>46명</td></tr>
<tr><td>PP set</td><td>47명</td><td>43명</td></tr>
</table>
<유효성>
- 전반적으로 모든 평가항목에서 시험군과 대조군의 결과는 유사했으며 통증 관련 지표에서 시험군이 다소 더 우수한 효과가 관찰됨

<안전성>
-주사부위 국소 이상반응, 주사부위 외 이상반응의 발생률이 대조군과 비교할 때 1차 투여 시는 크게 차이나지 않음
- 주사부위 외 약물이상반응은 시노비안 투여군에서만 보고됨
- 중대한 이상반응은 보고되지 않음
- 투여 이후 임상실험실 검사 결과, 시노비안 투여군에서 ‘Liver function test abnormal’ 1건이 보고됨</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
							- 활력징후, 신체검사 및 심전도 검사에서 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 슬관절의 골관절염 환자를 대상으로 시노비안을 활성대조약으로 안전성 및 유효성(베이스라인대비 12주째 VAS변화량)을 비교한 3상 임상시험 결과, 두 군간 비열등함을 통계적으로 입증함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유사제품: Synvisc-One, Genzyme사, 미국

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 시노비안주과의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)유영제약	**허가일**	2020.10.30.
제품명	레시노원주(디비닐설폰으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 4:1 w/w 혼합겔)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver.1.0, 2019.04.30.
주성분 및 함량	디비닐설폰으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔과 히알루론산나트륨액의 혼합겔 2.04그램 (성분정보: 히알루론산 나트륨으로서 40mg)		
효능·효과	슬관절의 골관절염		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
1. 주사 국소부위 반응	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
1. 이 약에 대한 과민증 및 면역반응 2. 감염 또는 심한 염증을 동반한 관절 및 관절액의 저류 3. 투약 오류 4. 과투여 5. 약물 상호작용	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
1. 소아 2. 고령자	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서

3. 임부 및 수유부 4. 간장애 및 신장애 환자 5. 유전적 다형성을 가진 집단 6. 민족적 요인이 다른 환자		

* **첨부문서, 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)**