의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.06.30	접수번호	20230115022
신청구분		자료제출의약품 5. 새로운 용법용량 의약품 (기허가된 의약품과 의료기기가 합포장된 융복합 의료제품)		
신 청 인 (회사명)		이연제약(주)		
제 품 명		트롬빈플러스		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트롬빈		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		외용산제/트롬빈 5000아이유		
최종 허가 사항	허가일자	2024.7.31		
	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		해당없음		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김정현 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 최란 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이보라 주무관, 김은희 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

1. 이연트롬빈동결건조분말5000단위 통상의 결찰에 의해 지혈이 곤란한 소혈관, 모세혈관 및 실질장기에서의 출혈(예를들면 외상에 수반하는 출혈, 수술중의 출혈, 골성출혈, 방광출혈, 발치후의 출혈, 비출혈 등) 2. 폐쇄형의약품직접전달시스템 본 제품은 의료기관에서 환자에게 투여할 의약품 조제시 소분 및 혼합 등에 사용하는 수동식 기구(의약품 직접접촉)로서, 조제 과정에서 병원체 감염 원인이 되는 외부공기 등과 이물로부터의 접촉이 차단된 상태에서 의약품을 혼합 및 전달하는 기구이다.

○ 용법·용량

1. 이연트롬빈동결건조분말5000단위 통상 국소출혈부위에 생리식염액으로 녹인 용액(트롬빈으로서 50~1,000단위/mL)을 분무, 관주 또는 분말 그대로 산포한다. 출혈부위 및 정도에 따라 적절히 증감한다. 2. 폐쇄형의약품직접전달시스템 (1) 사용 전 준비사항 1) 본 제품은 일회용이므로 사용된 제품은 재사용하지 않는다. 2) 유효기간 만료, 포장 손상, 제품 외관 불량이 있는 제품은 사용하지 않는다. 3) 사용자는 사용방법을 충분히 숙지한 뒤 사용한다. (2) 사용방법 1) 연결 전 바이알 고무전을 알코올 솜으로 수 초간 소독하고 건조한다. 2) 바이알 어댑터를 바이알 고무전에 맞추어 수직으로 눌러 연결한다. 3) 모두 연결되었다면, 다음과 같은 방법으로 약액 혼합 및 소분을 수행한다. 3-1) 약물 주입시 주사기가 위, 바이알이 아래에 있는 상태에서 주입한다. 3-2) 약물 추출시 바이알이 위, 주사기가 아래에 있는 상태에서 추출한다. (3) 사용 후 보관 및 관리방법

1) 본 제품은 일회용이므로 사용된 제품은 재사용하지 않는다.
2) 사용 후에는 손상성 폐기물이 없으므로 각 연결부분(바이알 + 바이알어댑터)을 분리하지 않고 그대로 폐기한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 이연트롬빈동결건조분말5000단위

(1) 경고

1) 주사하지 말 것. 용액으로 국소용에 사용할 경우에는 혈관 내에 들어가지 않도록 주의할 것(정맥 내에 잘못 주입하면 혈액을 응고시켜 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 또 아나필락시양 반응을 일으키는 등의 우려가 있으므로 정맥 내에는 물론 피하ㆍ근육 내에도 주사 하지 말 것).
2) 소유래 트롬빈제제의 국소사용 시 때때로 프로트롬빈 시간(PT) 또는 부분트롬보플라스틴 시간(PTT)과 같은 실험실적 검사치의 이상에서부터 드물지만 사망에 이를 수 있는 심각한 출혈 또는 혈전증에 이르는 지혈반응의 비정상성을 나타낼 수 있다.(이상반응 참조)

(2) 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 소에서 유래된 모든 부분이나 물질에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 응고촉진제, 항플라스민제, 아프로티닌제제를 투여 중인 환자 (상호작용 참조)

(3) 다음의 경우에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 간장애, 파종혈관내응고(DIC)등 섬유소용해계 활성의 저하가 우려되는 질환이 있는 환자(미량의 트롬빈의 혈관내 유입으로 인해 혈관내 혈전을 형성시킬 수 있다.)
2) 임부 또는 임신의 가능성이 있는 여성

(4) 이상반응

1) 쇽 : 드물게 호흡곤란, 청색증, 혈압강하 등의 쇽증상을 일으키는 경우가 있으므로, 관찰을 충분히 하고, 이상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
2) 응고이상·이상출혈 : 소유래 트롬빈 투여에 의해, 항 소트롬빈항체 및 항제V인자항체를 생성하여 응고이상 또는 이상출혈이 나타났다는 보고가 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
3) 과민반응 : 발진, 발열, 두드러기, 가려움증, 부종 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
4) 기타 : 구역, 구토, 두통이 나타날 수 있다.

(5) 상호작용

1) 다음 제제와의 병용에 의해 혈전 형성 경향이 나타날 우려가 있으므로 병용하지 않는다.:응고촉진제(장기추출제제, 사독제제), 항플라스민제(아미노카프론산, 트라넥사민산), 아

프로티닌제제

2) 요오드, 과산화수소와 같은 산화제, 알코올과 같은 단백변성제 또는 치메로살같이 중금속을 함유하는 물질은 이 약의 효능을 감소시킬 수 있다.

3) 강심배당제를 복용하는 환자에서, 이 약이 혈관내로 투여될 경우 이 약에 함유되어 있는 칼슘에 의해 상승작용이 나타날 수 있다.

(6) 임부에 대한 투여

임신에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로, 임부 또는 임신의 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

(7) 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영·유아, 소아에 대한 안전성은 확립되지 않았다.(사용경험이 적다.)

(8) 적용상의 주의

1) 용액으로서 국소에 사용하는 경우에는 혈관내에 들어가지 않도록 주의한다.(혈액을 응고시켜 아나필락시 반응을 일으킬 수 있다.)

2) 이 약의 조제 후에는 즉시 사용한다.

3) 기타 : 용액은 산, 알칼리, 열, 중금속염에 대하여 불안정하므로 주의한다.

2. 폐쇄형의약품직접전달시스템

(1) 일반적인 주의사항

1) 본 의료기기는 “일회용 멸균의료기기”로 재사용하지 않는다.

2) 포장과 제품이 손상되었거나, 유효기간이 경과된 제품은 사용하지 않는다.

(2) 금기사항

1) 제품을 임의로 개조 또는 분리하지 않는다.

2) 약물이 직접 접촉하는 부분은 손이나 의복 등이 닿지 않도록 주의한다.

3) 체결된 바이알 연결장치는 약병에서 절대로 분리하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 2~8℃, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	소재지
자사제조	이연제약(주)	충청북도 진천군 덕산읍 한삼로 69-10

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2023.06.30			
보완요청일자	2023.09.19	2023.09.14	2023.09.18	2023.10.04. 2024.06.07.
보완접수일자	2024.04.30			2024.06.05. 2024.06.17.
최종처리일자	2024.07.31	2024.07.15.		2024.06.25.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 신청품목은 기허가 '이연트롬빈동결건조분말5000단위'와 의료기기로 허가받은 '폐쇄형의약품직접전달시스템'으로 구성된 기허가 사항에 따라 사용하는 합포장(co-packaged) 융복합 의료제품으로 허가 신청함
- 융복합 의료제품 해당여부 검토 이력 있으며, 주작용이 의약품인 융복합 의료제품으로 첨단제품허가담당관으로부터 업체가 회신 받음(첨단제품허가담당관-2734호, 2023.9.11.)
- 신청품목은 '외상에 수반하는 출혈, 수술중의 출혈, 골성출혈, 방광출혈, 발치후의 출혈, 비출혈'을 목적으로 하는 융복합 의료제품으로, 효능·효과 및 용법·용량은 트롬빈의 기허가 사항 중 투여경로(경구)가 상이한 '상부소화관에서의 출혈'을 삭제하도록 시정하였음. 이 외 신청사항은 허가사항 범위 내로 인정 가능함

  - 트롬빈의 기허가사항 범위 내로 신청하여 별도 안전성·유효성 심사는 불필요한 것으로 사료됨
- 신청품목은 기허가 의약품인 '트롬빈'과 기허가 의료기기인 '폐쇄형의약품직접전달시스템'의 단순 합포장 품목으로 검토되었으므로, 각각의 기허가사항을 구분하여 기재하였음. 신청품목은 의약품(트롬빈)을 주작용으로 하는 품목이므로, 허가사항 기재순서는 의약품을 먼저 기재하였음.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 트롬빈플러스(트롬빈)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 지혈제
- 약리작용 기전

  - 국소적용 지혈제인 주작용 의약품 트롬빈을 용액으로 제조하여 출혈 부위에 분무, 관주 목적으로 사용 시, 의약품 조제 시 소분 및 혼합 등에 사용하는 수동식 기구로 보조작용 의료기기인 폐쇄형의약품직접전달시스템을 합포장하였음
  - 트롬빈 : 직접적으로 혈액 중의 피브리노겐을 응고시킴으로서 지혈을 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- '트롬빈플러스(트롬빈)'는 기 허가된 주작용 의약품 '이연트롬빈동결건조분말5000단위'와 보조작용 의료기기 '폐쇄형의약품직접전달시스템'을 하나의 포장단위로 구성한 품목으로 합포장 융복합 의료제품에 해당

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 주작용 의약품인 '이연트롬빈동결건조분말5000단위'는 통상의 결찰에 의해 지혈이 곤란한 소혈관, 모세혈관 및 실질장기에서의 출혈(예를들면 외상에 수반하는 출혈, 수술중의 출혈, 골성출혈, 방광출혈, 발치후의 출혈, 비
- 국소 출혈 부위에 생리식염액으로 녹인 주작용 의약품 이연트롬빈동결건조분말5000단위 용액(트롬빈으로서

50~1000단위/mL)을 분무 및 관주하는 경우, 주사 바늘을 사용하는 과정을 없애 의료진의 찔림 등의 상해 위험성을 낮추고 용해 시 세균 등의 오염 가능성을 낮추고자 제조 인증을 득한 기허가 의료기기인 폐쇄형의약품직접전달시스템과 합포장한 융복합 의료제품을 개발하였음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 융복합 의료제품 해당여부 검토(접수번호: 20220179828, 접수일: 2022.09.21.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명(INN)	분자량	구조식
트롬빈	트롬빈 (Thrombin)	약 30,000 Dalton	

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(무균) ■ 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)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (□ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분

□ 특수시험 ■ 기타시험(질소구성비) ■ 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(안전성, 용해도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃	유리바이알/고무전	기준에 적합함
가속시험	25±2 ℃/60±5 % RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장(2-8°C) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음 (기허가된 의약품과 의료기기를 합포장한 융복합 의료제품임)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 주작용 의약품과 보조작용 의료기기 합포장 융복합 의료제품으로, 주작용 의약품 트롬빈의 기허가사항 범위 내로 신청하여 별도 안전성·유효성 심사는 불필요한 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음 (기허가된 의약품과 의료기기를 합포장한 융복합 의료제품임)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 주작용 의약품과 보조작용 의료기기 합포장 융복합 의료제품으로, 주작용 의약품 트롬빈의 기허가사항 범위 내로 신청하여 별도 안전성·유효성 심사는 불필요한 것으로 사료됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당없음 (기허가된 의약품과 의료기기를 합포장한 융복합 의료제품임)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 주작용 의약품과 보조작용 의료기기 합포장 융복합 의료제품으로, 주작용 의약품 트롬빈의 기허가사항 범위 내로 신청하여 별도 안전성·유효성 심사는 불필요한 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	신청품목	기허가품목
제품명	트롬빈플러스	이연트롬빈동결건조분말5000단위
회사명	이연제약(주)	이연제약(주)
허가일	허가 예정	1987-02-10
효능 효과	**1. 이연트롬빈동결건조분말5000단위** 통상의 결찰에 의해 지혈이 곤란한 소혈관, 모세혈관 및 실질장기에서의 출혈(예를들면 외상에 수반하는 출혈, 수술중의 출혈, 골성출혈, 방광출혈, 발치후의 출혈, 비출혈 등) **2. 폐쇄형의약품직접전달시스템** 본 제품은 의료기관에서 환자에게 투여할 의약품 조제시 소분 및 혼합 등에 사용하는 수동식 기구(의약품 직접접촉)로서, 조제 과정에서 병원체 감염 원인이 되는 외부공기 등과 이물로부터의 접촉이 차단된 상태에서 의약품을 혼합 및 전달하는 기구이다.	통상의 결찰에 의해 지혈이 곤란한 소혈관, 모세혈관 및 실질장기에서의 출혈(예를 들면 외상에 수반하는 출혈, 수술중의 출혈, 골성출혈, 방광출혈, 발치후의 출혈, 비출혈 및 상부소화관에서의 출혈 등)
용법 용량	**1. 이연트롬빈동결건조분말5000단위** 통상 국소출혈부위에 생리식염액으로 녹인 용액(트롬빈으로서 50~1,000단위/mL)을 분무, 관주 또는 분말 그대로 산포한다. 출혈부위 및 정도에 따라 적절히 증감한다. **2. 폐쇄형의약품직접전달시스템**	통상 국소출혈부위에 생리식염액으로 녹인 용액(트롬빈으로서 50～1,000 단위/mL)을 분무, 관주 또는 분말 그대로 산포한다. 상부소화관출혈의 경우에는 적당한 완충제로 녹인 용액(트롬빈으로서 200～400단위/mL)을 경구 투여한다.

	(1) 사용 전 준비사항 1) 본 제품은 일회용이므로 사용된 제품은 재사용하지 않는다. 2) 유효기간 만료, 포장 손상, 제품 외관 불량이 있는 제품은 사용하지 않는다. 3) 사용자는 사용방법을 충분히 숙지한 뒤 사용한다. (2) 사용방법 1) 연결 전 바이알 고무전을 알코올 솜으로 수초간 소독하고 건조한다. 2) 바이알 어댑터를 바이알 고무전에 맞추어 수직으로 눌러 연결한다. 3) 모두 연결되었다면, 다음과 같은 방법으로 약액 혼합 및 소분을 수행한다. 3-1) 약물 주입시 주사기가 위, 바이알이 아래에 있는 상태에서 주입한다. 3-2) 약물 추출시 바이알이 위, 주사기가 아래에 있는 상태에서 추출한다. (3) 사용 후 보관 및 관리방법 1) 본 제품은 일회용이므로 사용된 제품은 재사용하지 않는다. 2) 사용 후에는 손상성 폐기물이 없으므로 각 연결부분(바이알 + 바이알어댑터)을 분리하지 않고 그대로 폐기한다.	출혈부위 및 정도에 따라 적절히 증감한다