의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2025-09-24	접수번호	20250174806
변경신청사항		효능 ·효과(소아 대상) 추가 등		
신 청 인 (회사명)		한국존슨앤드존슨메디칼(주)		
제 품 명		베라씰프리필드시린지키트		
주성분명 (원료의약품등록번호)		사람피브리노겐, 사람트롬빈		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형: 용액주사제 함량: • 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 사람피브리노겐 용액 중 사람피브리노겐 80 밀리그램 • 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 사람트롬빈 용액 중 사람트롬빈 500 아이.유		
기 허가 사항	허가일자	2022.09.27		
	효능·효과	수술 중인 성인 환자에서 표준외과기술(봉합, 결찰 또는 소작 등)로 출혈의 제어가 불충분한 경우의 지혈 보조 - 지혈 개선 - 혈관 수술에서의 봉합 보조		
	용법·용량	이 약은 이 약의 사용에 대한 교육을 받은 경험 있는 외과의로 그 사용이 제한된다. 1. 용량 이 약의 사용량과 적용 빈도는 항상 환자의 임상적 필요에 따라야 한다. 사용되는 양은 외과수술의 유형, 적용부위의 크기 및 적용방법, 적용 횟수 등에 따라 달라진다. 이 약의 사용량은 담당의사가 개별 환자에 따라 결정하여야 한다. 임상시험에서는, 각각의 용량은 일반적으로 0.3mL에서 12mL까지 사용되었다. 다른 수술에서는 더 많은 용량이 필요할 수도 있다.		

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>선정된 해부학적 부위 또는 대상 표면에 적용해야 할 제품의 초기 용량은 해당 적용 부위를 완전히 뒤덮기에 충분한 양이어야 한다. 필요 시 반복하여 적용할 수 있다.

이 약의 포장단위별 사용 가능 표면적은 표1. 과 같다.

표1. 사용 가능 표면적
<table><tr><th>포장단위</th><th>사용 가능 표면적 (cm^2)
드립법 또는 스프레이법으로 적용
(1 mm 두께)</th></tr><tr><td>2 ml</td><td>16 - 22</td></tr><tr><td>4 ml</td><td>32 - 44</td></tr><tr><td>6 ml</td><td>48 - 66</td></tr><tr><td>10 ml</td><td>80 - 110</td></tr></table>(이하 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가
일자</td><td colspan="2">2025.10.28</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="2">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>권성이 심사원, 이지은 사무관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박상미 주무관, 심영훈 연구관, 김재옥 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

수술 중인 성인 및 소아 환자에서 표준외과기술(봉합,결찰, 또는 소작 등)로 출혈의 제어가 불충분한 경우의 지혈 보조 - 지혈 개선 - 혈관 수술에서의 봉합 보조

○ 용법·용량

이 약은 이 약의 사용에 대한 교육을 받은 경험 있는 외과의로 그 사용이 제한된다.

1. 용량

이 약의 사용량과 적용 빈도는 항상 환자의 임상적 필요에 따라야 한다.

사용되는 양은 외과수술의 유형, 적용부위의 크기 및 적용방법, 적용 횟수 등에 따라 달라진다. 이 약의 사용량은 담당의사가 개별 환자에 따라 결정하여야 한다. 임상시험에서는 성인환자에서 일반적으로 0.3mL에서 12mL까지 사용되었다. 소아 임상시험에서는 2세 이상 환자에서 12mL까지, 2세 미만 환자에서 6mL까지 사용되었다. 다른 수술에서는 더 많은 용량이 필요할 수도 있다.

선정된 해부학적 부위 또는 대상 표면에 적용해야 할 제품의 초기 용량은 해당 적용 부위를 완전히 뒤덮기에 충분한 양이어야 한다. 필요 시 반복하여 적용할 수 있다.

이 약의 포장단위별 사용 가능 표면적은 표1. 과 같다.

표1. 사용 가능 표면적

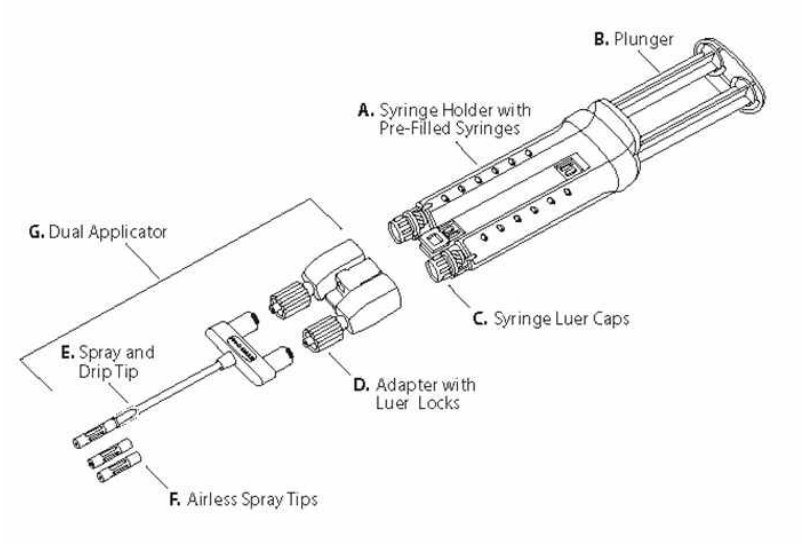
포장단위	사용 가능 표면적 (cm^2) 드립법 또는 스프레이법으로 적용 (1 mm 두께)
2 ml	16 - 22
4 ml	32 - 44
6 ml	48 - 66
10 ml	80 - 110

2. 용법

이 약은 상처 표면에 적용(Epilesional use)한다.

이 약은 각각 무균 동결 용액을 포함하는 고무마개가 결합된 두 개의 프리필드시린지(Glass type I)가 시린지 홀더에 결합된 일회용 키트로 제공된다.

분사 및 점적 적용을 위해, 두 개의 Airless Spray Tip이 결합된 한 개의 듀얼어플리케이터(수인 22-4262호)가 함께 제공된다. Airless Spray Tip은 방사선 투과가 되지 않는다. 아래 구성표를 참고한다.



A. 프리필드시린지와 시린지 홀더
B. 플런저
C. 루어 캡
D. 루어 락 어댑터
E. 분사 및 점적 팁
F. Airless Spray Tips
G. 듀얼어플리케이터

해동 및 준비
해동방법에 대한 개요와 해동 후 저장조건은 표2와 같다.
표2. 해동 및 해동 후 저장조건

해동방법	포장단위 별 해동시간		해동 후 저장조건
	2 ml 및 4 ml	6 ml 및 10 ml	
냉장 (2 – 8 °C)	최소 7시간	최소 10시간	포장된 상태로 2 – 8 °C(냉장)에서 7일 혹은 포장된 상태로 25 °C 이하에서 24시간
20 – 25 °C에서 해동	최소 70분	최소 90분	
무균 구역 내의 무균수조 (37°C)	최소 5분. 10분을 넘기면 안 된다.	최소 5분. 10분을 넘기면 안 된다.	수술 중 즉시 사용

1) 선호되는 해동 방법
냉장 해동
냉동실에서 이 약 상자를 꺼내어, 냉장실에 두고 2-8°C 에서 해동한다.
2ml 또는 4ml 패키지의 경우 최소 7시간
6ml 또는 10ml 패키지의 경우 최소 10시간
해동 후, 제품의 사용을 위해 데우거나 가온할 필요가 없다.
해동 후, 용액은 투명 내지 약간 유백색광이며, 무색 내지 연한 노란색이어야 한다. 용액이 흐리거나 침전물이 있는 경우 사용해서는 안 된다.
20 °C – 25 °C 에서 해동
냉동실에서 이 약 상자를 꺼내어, 개봉한 후 두개의 블리스터를 꺼낸다.

피브린실란트를 사용할 준비가 될 때까지 듀얼어플리케이터(Dual Applicator)가 들어있는 블리스터는 20°C – 25 °C에 둔다.
프리필드시린지가 들어있는 블리스터를 아래 방법에 따라 20 °C – 25 °C에서 해동한다.
(1) 시린지 홀더 및 프리필드시린지가 포함된 블리스터를 20 °C – 25 °C에 둔다.
(2ml 또는 4ml 패키지의 경우 최소 70분간, 6ml 또는 10ml 패키지의 경우 최소 90분간)
해동 후, 제품의 사용을 위해 데우거나 가온할 필요가 없다.
해동 후 용액은 투명 내지 약간 유백색광이며, 무색 내지 연한 노란색이어야 한다. 용액이 흐리거나 침전물이 있는 경우 사용해서는 안 된다.
해동 후 보관
해동 후, 키트(블리스터1: 프리필드시린지와 시린지 홀더, 블리스터2: 듀얼어플리케이터)는 원포장내 미 개봉인 경우 사용 전 냉장(2-8 ºC)에서 최대 7일, 25°C 이하에서 최대 24시간까지 보관할 수 있다. 블리스터를 개봉한 경우 즉시 이 약을 사용하고, 남은 양은 폐기해야 한다.
해동 후, 재냉동해서는 안 된다.

이동 지침
해동 후, 20 ºC – 25 ºC 또는 냉장고(2-8 °C)에서 블리스터를 제거한다.
블리스터를 개봉하여 프리필드시린지가 완전히 해동된 것을 확인한 후, 제품(프리필드시린지와 시린지 홀더)을 다른 사람(Second person)을 통해 무균 구역으로 이동할 수 있도록 한다. 블리스터의 외부가 무균 구역과 접촉되어서는 안 된다(그림 1. 참고).

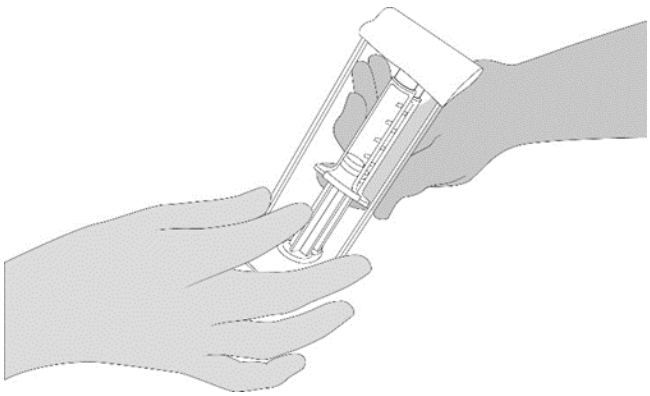


그림 1.

2) 무균 수조에서 해동 (빠른 해동)
냉동실에서 이 약 상자를 꺼내어, 개봉한 후 두개의 블리스터를 꺼낸다.
피브린실란트를 사용할 준비가 될 때까지 Dual Applicator를 포함한 블리스터를 20°C – 25°C 에 둔다.
무균 구역 내의 온도조절 무균수조(37±2ºC)로 이 약을 해동하는 경우, 아래 절차를 따른다.
주의: 이 약의 블리스터가 개봉되면, 즉시 제품을 사용해야 한다. 부적절한 취급으로 인한 오염의 가능성을 방지하기 위해 무균적으로 사용하고, 아래 절차를 정확히 따른다. 해동이 완료되고 듀얼어플리케이터(Dual Applicator)가 부착될 준비가 될 때까지, 시린지의 루어 캡을 제거해서는 안 된다.
① 블리스터를 개봉하여, 제품(프리필드시린지와 시린지 홀더)을 다른 사람을 통해 무균 구역으로 이동할 수 있도록 한다. 블리스터의 외부가 무균 구역과 접촉되어서는 안 된다(그림 1. 참조).
② 제품(프리필드시린지와 시린지 홀더)을 무균 수조 안에 넣고 완전히 물 속에 잠기도록 한다(그림 2. 참조).

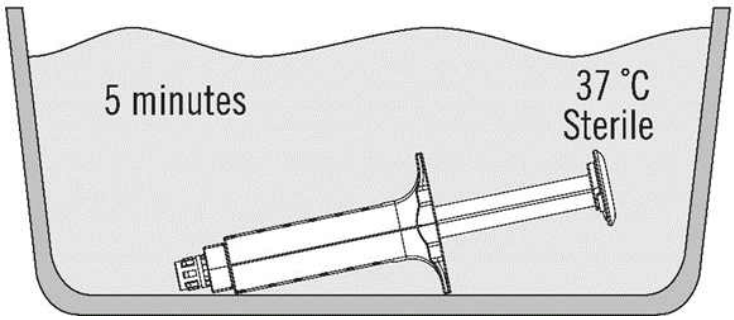


그림 2.

③ 37 ºC에서 해동에 필요한 시간은 2ml, 4ml, 6ml, 10ml 포장 단위에 대해 약 5분 정도이지만 이 온도에 10분을 초과하여 두어서는 안 된다. 물의 온도는 39 ºC를 초과해서는 안 된다.

④ 해동 후, 제품을 수술용 멸균 거즈를 이용해 건조시킨다.

프리필드시린지가 완전히 해동된 것을 확인한다. 해동 후 용액은 투명하거나 약간 유백색이며, 무색에서 옅은 노란색이어야 한다. 용액이 흐리거나 침전물이 있는 경우 사용해서는 안 된다. 즉시 이 약을 사용하고, 남은 양은 폐기한다.

3) 연결 방법

① 블리스터를 열고 듀얼어플리케이터와 두 Airless Spray Tips을 다른 사람을 통해 무균 구역으로 이동할 수 있도록 한다. 블리스터 외부가 무균 구역과 접촉되어서는 안된다.

② 주사기 루어 캡이 위쪽을 향하도록 시린지 홀더를 잡는다(그림 3. 참조).

③ 피브리노겐 및 트롬빈 주사기 루어 캡을 풀어 폐기한다.

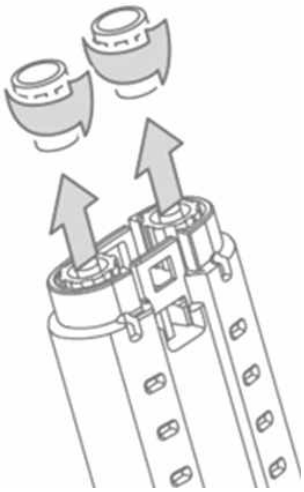


그림 3.

④ 루어가 위쪽을 향하도록 실린지 홀더를 잡는다. 시린지에서 기포를 제거하기 위해서 주사기 홀더를 똑바로 세운 상태로 주사기 홀더의 측면을 한두 번 가볍게 치면서 플런저를 가볍게 눌러 공기를 배출한다. 그림 4. 참조.

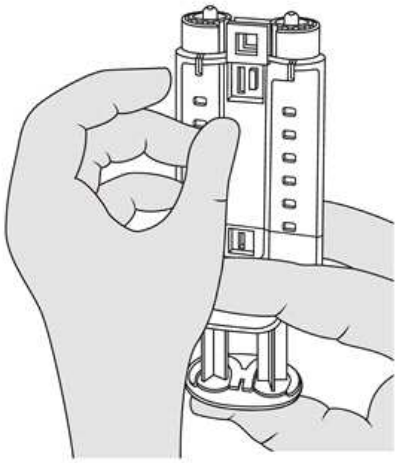


그림 4.

⑤ 듀얼어플리케이터를 부착한다. 그림 5. 참조.

주의: 두 생물제제 구성품이 Airless Spray Tip에서 사전 혼합되면 피브린 응고가 형성되어 투여를 방해할 수 있으므로, 의도한 사용 전 또는 어플리케이터 부착 동안에는 플런저를 누르면 안 된다. 그림 6. 참조

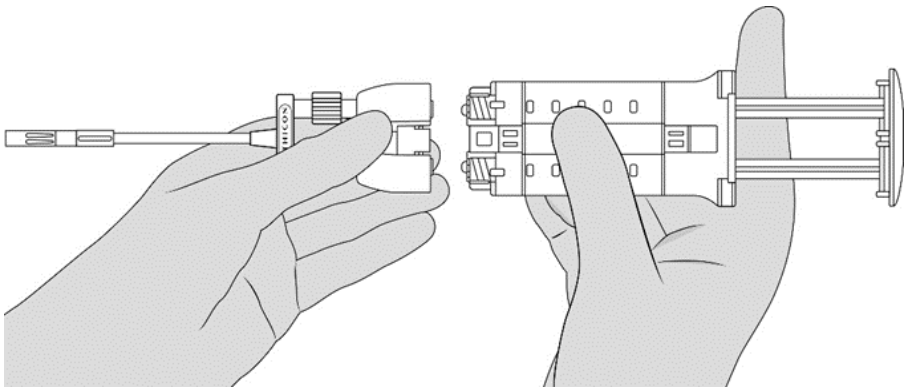


그림 5.

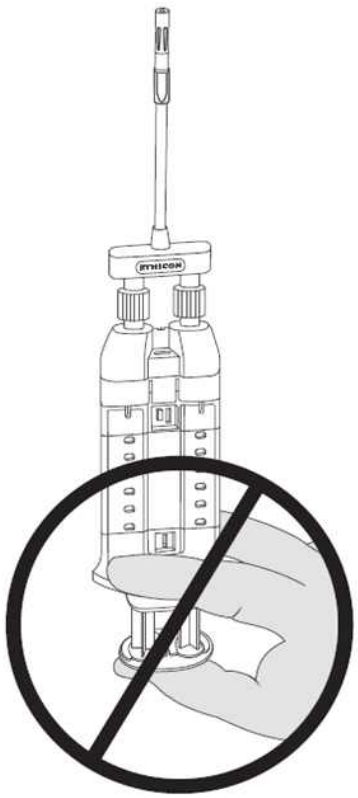


그림 6

⑥ 루어 잠금장치를 조이고 듀얼 어플리케이터가 단단히 부착되었는지 확인한다. 이제 적용기기를 사용 준비가 되었다.

4) 적용

제공된 시린지 홀더와 플런저를 사용하여 이 약을 적용한다.

제품과 함께 제공된 듀얼어플리케이터를 사용하여 이 약을 적용한다. 이 약과 함께 사용하기 위해 식품의약품안전처(MFDS)에서 승인받은 다른 어플리케이터 팁(개복 수술 및 복강경 사용 기기 포함)을 사용할 수 있다. 듀얼어플리케이터를 사용하는 경우 어플리케이터 팁과 함께 제공되는 사용 설명서를 참고한다.

• 분사 적용 (Application by spraying)

① 듀얼 어플리케이터를 잡고 원하는 위치로 구부린다. 팁의 모양이 유지된다.

② Airless Spray Tip은 적용할 조직으로부터 최소한 2cm 떨어진 곳에 배치한다. 플런저에 균일한 압력을 가하여 피브린 실란트를 분사한다. 거리를 늘려 원하는 분사 적용 영역을 조정한다.

③ 어떤 사유로 분사가 중단되면, Airless Spray Tip 내부에 응고가 형성될 수 있으므로 도포를 재개하기 전에 Airless Spray Tip을 교체한다. Airless Spray Tip을 교체하려면 환자에게서 기기를 제거하고 사용하던 Airless Spray Tip의 나사를 푼다. 그림 7 참조. 사용하던 Airless Spray Tip를 여분의 Airless Spray Tips에서 멀리 떨어트린다. 건조하거나 촉촉한 무균 수술용 거즈를 이용하여 어플리케이터 팁 끝을 닦는다. 그리고 포장에 제공된 새로운 Airless Spray Tip을 연결하고 사용하기 전에 단단히 연결되었는지 확인한다.

주의: Airless Spray Tip이 적절히 연결되면 붉은색 표시가 보이지 않는다. 그림 8. 참조.

주의: Airless Spray Tip내에 피브린 응고를 제거하기 위해 플런저를 계속 누르지 않는다. 그렇지 않으면 어플리케이터를 사용할 수 없게 될 수 있다.

주의: 내부 와이어가 노출되지 않도록 듀얼어플리케이터를 자르지 않는다.

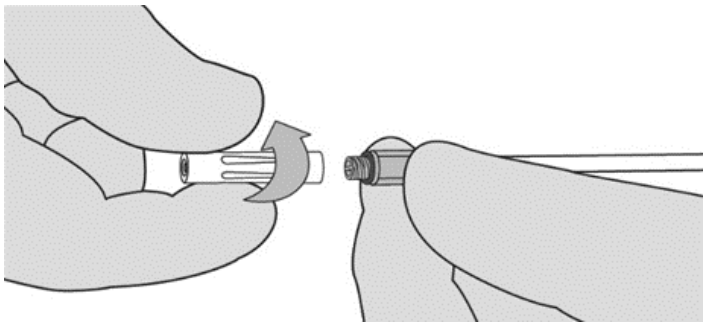


그림 7.

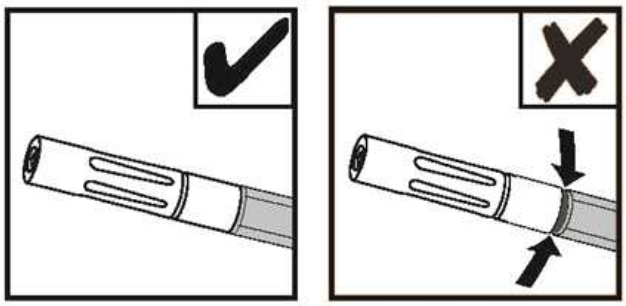


그림 8.

• 점적 적용 (Application by dripping)

① Airless Spray Tip의 나사를 풀어 스프레이 및 점적 팁(Drip tip) 부분을 제거한다. 그림 7 참조.

② 점적 팁을 잡고 원하는 방향으로 구부린다. 팁의 모양이 유지된다.

③ 점적하는 동안, 점적 팁 끝을 조직에 가능한 접촉하지 않도록 하고 적용 부위와 가까운 거리를 유지한다.

④ 치료할 표면에 한 방울(individual drops)씩 적용한다. 조절할 수 없는 응고를 방지하기 위해 방울이 서로 분리되고 점적 팁의 끝에서 떨어지도록 한다.

주의: 사용한 점적 팁을 어댑터에서 분리한 후에 다시 연결하지 않는다. 그렇지 않으면 점적 팁 안에 응고가 형성되고 어플리케이터를 사용할 수 없게 될 수 있다.

5) 폐기

사용하지 않은 의약품 및 폐기물은 국내 요구사항에 따라 폐기한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 사람 혈장으로부터 제조되어 감염성 물질 및 다른 바이러스를 포함할 가능성이 있다. 이것은 현재의 과학기술수준에서 완전히 제거될 수 없다. 따라서 혈우병 환자 또는 면역기능이 현저히 저하된 환자는 A형 간염 백신 등 적절한 백신 접종이 권장되며, 동 제제 투여 시 의사는 정기적으로 감염 위험에 대하여 관찰해야 한다.

2) 상처표면에만 적용하며 혈관내로는 투여하지 않는다. 이 약이 의도치 않게 혈관내로 적용될 경우, 생명을 위협하는 혈전색전성 합병증이 유발될 수 있다.

2. 다음 환자(경우)에는 투여하지 말 것
1) 혈관내로 투여하지 말 것
2) 이 약의 주성분 및 다른 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
3) 심각하거나 활발한 동맥 출혈의 치료에 사용하지 말 것

3. 약물이상반응
1) 드물게 피브린실란트/지혈제로 치료받은 환자에서 과민반응이나 알러지반응(혈관 부종, 적용 부위 작열감 및 따가움, 기관지 연축, 오한, 홍조, 전신 두드러기, 두통, 담마진, 저혈압, 기면, 오심, 불안, 빈맥, 흉부 긴장, 저림, 구토, 천명을 수반할 수 있음)이 나타날 수 있다. 극히 드물게 이러한 반응이 중증의 아나필락시스로 진행되었다. 특히 이 약을 반복하여 적용한 환자 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 것으로 알려진 환자에게 투여한 경우 그러한 반응이 나타날 수 있다.
2) 드물게 피브린실란트/지혈제 제제의 구성성분에 대한 항체가 나타날 수 있다.
3) 부주의한 혈관 내 주입은 혈전색전증 및 파종성 혈관 내 응고증(DIC)을 초래할 수 있으며, 아나필락시스 반응 위험도 있다.
4) 전염성 인자와 관련된 안전성 정보는 4. 일반적 주의 항을 참고한다.
5) 임상시험 중에 발생한 이상반응은 표.1 에 MedDRA 기관계 분류(SOC and Preferred Term Level) 및 다음 빈도 분류에 따라 기술하였다.
- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100, <1/10)
- 흔하지 않게 (≥ 1/1,000, <1/100)
- 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000)
- 빈도 불명 (가능한 자료로 평가 불가능)

표 1. 임상시험에서 나타난 약물이상반응
이상반응은 각 빈도 그룹 내에서 중증도가 감소하는 순서로 기술된다.

MedDRA 기관계 분류(SOC)	약물이상반응	빈도
감염 및 기생충	복부 농양, 연조직염, 간 농양, 복막염, 수술 후 상처 감염, 상처 감염, 절개 부위 감염, 시술 후 감염	흔하지 않게
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	형질 세포성 골수종	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	빈혈, 출혈성 빈혈, 백혈구증, 백혈구 감소증	흔하지 않게
각종 면역계 장애	과민성*	빈도 불명
대사 및 영양 장애	고혈당증, 고칼륨 혈증, 저칼슘 혈증, 저혈당증, 저칼륨 혈증, 저마그네슘 혈증, 저나트륨 혈증, 저단백 혈증	흔하지 않게
각종 정신 장애	불안, 불면	흔하지 않게
각종 신경계 장애	두통, 졸림	흔하지 않게
각종 눈 장애	결막 자극	흔하지 않게
각종 심장 장애	심방세동, 심실 빈맥	흔하지 않게
각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증, 고혈압, 저혈압	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐 색전증, 호흡 곤란, 저산소증, 흉막 삼출, 흉막염, 폐부종, 각종 건성 수포음, 천명	흔하지 않게
각종 위장관 장애	오심	흔하게
	변비, 고창, 장폐색증, 후복막 혈종, 구토	흔하지 않게

피부 및 피하조직 장애	소양증	흔하게
	반상 출혈, 홍반	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증, 사지 통증	흔하지 않게
신장 및 요로 장애	방광 연축, 배뇨 곤란, 소변 정체	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태	오한, 고열, 말초 부종, 통증, 발열, 혈관 천자 부위 혈종	흔하지 않게
임상 검사	파르보바이러스 B19 시험 양성, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈당 증가, 국제 표준화 비율 증가, 프로트롬빈 시간 연장, 아미노 전이 효소 증가, 소변 배출량 감소	흔하지 않게
	약물 특이 항체 존재*	빈도 불명
손상, 중독 및 시술 합병증	시술 관련 통증	흔하게
	복부 상처 벌어짐, 시술 후 담즙 누출, 타박상, 절개 부위 홍반, 절개 부위 통증, 시술 후 출혈, 시술 관련 저혈압, 혈관 이식편 합병증, 혈관 이식편 혈전증, 상처 분비	빈도 불명
*모든 반응은 계열 효과(Class Effect)임. 임상시험에서 보고된 바 없어 빈도 설정 불가능.		

추가적으로, EVICEL(피브린실란트)을 대조군으로 하여 수행된 소아 임상연구에서 이 약을 투여받은 1명의 환자(1%)에서 1건의 약물이상반응(시술 관련 통증)이 발생되었다.

4. 일반적 주의

1) 다른 단백질제제와 마찬가지로, 알러지성 과민반응이 나타날 수 있다. 과민반응의 징후로는 두드러기, 전신 두드러기, 흉부 긴장, 천명, 저혈압 및 아나필락시스 등이 있다. 이러한 증상이 나타나면 이 약의 사용을 즉시 중단해야 한다. 쇼크인 경우 쇼크에 대한 표준치료를 시행해야 한다.

2) 사람혈액이나 혈장으로부터 조제되는 의약품의 사용에 따른 감염을 막기 위한 표준 조치로는 공여자의 선별, 특정 감염표지자에 대한 개별 공혈분 및 수집혈장의 스크리닝, 그리고 바이러스 불활성화/제거를 위한 효과적인 제조공정의 수반을 포함한다. 이러한 조치에도 불구하고 사람혈액이나 혈장으로부터 조제된 의약품을 투여할 때 감염원이 전염될 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 알려지지 않은 바이러스나 신형 바이러스, 기타 병원체도 여기에 해당한다.

3) 이 약에 취해진 조치는 사람면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스(HCV) 및 B형간염바이러스(HBV)와 같은 외피보유 바이러스 및 외피 비보유 A형 간염바이러스(HAV)에 효과적인 것으로 간주되지만, 파르보바이러스 B19와 같은 외피 비보유 바이러스에 대해서는 제한적일 수 있다. 파르보바이러스 B19 감염은 임산부(태아감염) 및 면역이 결핍되거나 적혈구생성이 증가된 사람(예. 용혈성 빈혈)에게 심각할 수 있다.

4) 생물의약품의 추적성을 향상시키기 위해, 투여한 환자의 이름과 투여된 약의 제조번호를 분명하게 기록하여야 한다.

5) 이 약을 조직 접착, 신경외과수술, 출혈의 치료를 위한 연성내시경을 통한 적용 또는 위장문합술에 사용하는 것을 뒷받침해줄 수 있는 자료는 충분치 않다.

5. 상호작용

공식적인 상호관계 연구는 실시된 바 없다.

비교 가능한 제품 또는 트롬빈 용액과 유사하게, 알코올, 요오드 또는 중금속이 함유된 용액(예. 소

독액)에 이 약이 노출되면 변성이 될 수 있다. 이 약을 적용하기 전에 그러한 물질을 최대한 제거해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 수유부
임신 중이나 수유기간 중 사용에 대한 피브린실란트/지혈제의 안전성은 대조군 임상시험으로 확립된 바 없다. 실험적 동물연구는 생식, 배아 또는 태아의 발생, 임신과정 및 주산기/생후 발달에 대한 안전성을 평가하기에는 불충분하다. 따라서, 임산부와 수유부에게는 반드시 필요한 경우에만 이 약을 사용해야 한다
2) 수태능
수태능 연구(Fertility Study)는 수행되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여
이 약의 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 임상연구를 통해서 평가되었다.(‘3. 약물이상반응’ 및 ‘13. 전문가용 정보’의 ‘3) 임상시험 정보’ 참고)

8. 고령자에 대한 투여
고령자와 성인에서 이 약의 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량 투여
과량투여 사례는 보고된 바 없다.

10. 호환성
이 약은 다른 약과 혼합해서 사용해서는 안 된다.

11. 적용상의 주의
1) 이 약의 분무 적용은 분무 거리를 정확하게 측정할 수 있을 때(특히 복강경 중에) 사용되어야 한다. 조직으로의 분무 거리는 이 약의 허가사항에서 권고하는 범위 내로 하여야 한다.
2) 액세서리 팁을 사용할 시 팁의 사용 지침을 따라야 한다.
3) 이 약의 사용 전, 원하지 않는 부위에서 조직 접착을 방지할 수 있도록 적용 부위 외 신체부위가 충분히 보호되도록(덮여 있도록) 주의한다.
4) 이 약의 적용 전, 상처의 적용 부위는 표준 기술(예, 압박(compresses), 스왑(swabs), 흡입 장치의 간헐적 사용)로 건조되어야 한다.
5) 이 약은 얇게 적용해야 한다. 응고 두께가 과도할 경우, 효능과 상처 치유 과정에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
-18 °C 이하의 냉동고에서 보관 및 운송한다. 이 약을 사용할 때까지 냉동 보관(-18 °C 이하)을 유지하여야 한다. 차광을 위해 멸균 블리스터를 외포장 박스 내에 보관한다.
사용 전 완전히 해동한다. 해동 후 재냉동시키지 않는다.
해동 후 원래 포장 내에서 미개봉 상태로 남아있는 경우 사용 전에 2 °C - 8 °C에서 7일까지, 25 °C 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.

개봉 후 사용기간 : 블리스터를 개봉하면, 즉시 이 약을 사용해야 한다.

13. 전문가용 정보

1) 약리작용 정보

피브린 접착 시스템은 생리적인 혈액 응고작용의 마지막 단계에서 시작된다. 피브리노겐에서 피브린으로의 전환은 피브리노겐이 피브린 단량체와 피브리노펩티드로 분해됨으로써 진행된다. 피브린 단량체는 응집하여 피브린 clot을 형성한다. Factor XIII 로부터 트롬빈에 의해 활성화된 Factor XIIIa는 피브린을 교차결합시킨다. 피브리노겐의 전환과 피브린의 교차결합 모두 칼슘이온이 필요하다.
상처회복이 진행됨에 따라, 플라스민에 의해 피브린 용해 활성(Fibrinolytic activity)이 증가되고, 피브린이 피브린 분해 생성물로 분해되기 시작한다.

2) 약동학적 정보

이 약은 상처 표면에만 적용하는 용도이며, 정맥 주사는 금기사항이다. 따라서, 사람에서의 정맥주사를 통한 약동학적 연구는 수행된 바 없다.
피브린 실란트/지혈용 품목은 내인성 피브린과 동일한 방식으로 피브린 용해 및 식작용(Phagocytosis)에 의해 대사된다.

3) 임상시험 정보

혈관, 실질 조직 및 연부조직 수술을 받고 있는 시험대상자에 대해 이 약의 지혈 및 혈관 수술에서의 봉합 보조를 보여주도록 무작위, 단일 눈가림 임상시험이 진행되었다. 이 3건의 시험은 각각 특정한 수술 유형에서 주로 성인을 대상으로 수행하였다.
혈관 수술 연구에서, 225명의 시험대상자가 모집되었고, 폴리테트라플루오로에틸렌 이식 재료를 이용한 end-to-side 동맥 연결 또는 상지 혈관 접근 동맥 연결에서의 혈관 수술을 받았다. 연구 모집단의 평균 연령은 63.2세, 표준편차는 9.5세였다. 가장 빈번한 수술 유형은 대퇴골-막 우회 이식술(were femoral-popliteal bypass grafting), 혈액 투석을 위한 상지 혈관 접근(upper extremity vascular access for hemodialysis), 장골 우회 이식술(ilio-femoral bypass grafting)이었다. 이 약은 대조군(Manual compression) 대비, 4분 이내의 지혈 달성에서 우월한 것으로 나타났다. 출혈부위에서 4분 이내에 지혈이 된 환자의 비율은 이 약을 사용한 군에서 76.1%, 대조군에서 22.8%였다.
실질 조직 수술 연구에서, 325명의 시험대상자가 등록되었고 간 절제술을 받았다. 연구 모집단의 평균 나이는 57.9세, 표준편차는 14.5세였다. 이 약은 대조군(Oxidized regenerated cellulose) 대비, 4분 이내의 지혈 달성에서 우월한 것으로 나타났다. 출혈부위에서 4분 이내에 지혈이 된 환자의 비율은 이 약을 사용한 군에서 92.8%, 대조군에서 80.5%였다.
연부조직 수술 연구에서, 327명의 시험대상자가 등록되었고 골반과 후복막 수술, 복부 성형술 및 유방 절제술을 받았다. 연구 모집단의 평균 나이는 47.2세, 표준편차는 18.4세였다. 가장 빈번한 수술 유형은 단순 또는 근치적 자궁 절제술, 복부 성형술, 근치적 방광 절제술이었다. 이 약은 대조군(Oxidized regenerated cellulose) 대비, 4분 이내의 지혈 달성에서 비열등한 것으로 나타났다. 출혈부위에서 4분 이내에 지혈이 된 환자의 비율은 이 약을 사용한 군에서 82.8%, 대조군에서 77.8%였다.

소아 집단

소아를 대상으로 무작위, 활성 대조, 단일 눈가림 임상 연구를 실시하여 실질 조직(간) 수술 또는 연부조직 수술 중 지혈 보조제로 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다.
총 178명의 소아(18세 미만)가 무작위로 배정되어 이 약(91명) 또는 활성 대조약(87명)으로 치료받았다. 이 약으로 치료받은 91명의 환자는 신생아(27일 이하) 4명, 영아(28일~23개월) 19명, 어린이

(2세~11세) 32명, 청소년 (12세~17세) 36명이었으며, 46명이 실질 조직(간) 수술을 받았고 45명이 연부조직 수술을 받았다.
이 약은 대조군(EVICEL[실란트])대비 4분 이내의 지혈 달성에서 비열등한 것으로 나타났다.
출혈부위에서 4분 이내에 지혈되는 환자의 비율은 이 약 치료군에서 96.7%(88/91명), 대조군에서 95.4%(83/87명)였다.
또한 앞에서 기술한 주로 성인을 대상으로 수행한 3건의 연구에서, 이 약으로 치료한 16세 이하의 소아 환자는 11명이었다.
4) 비임상시험 정보
비임상시험 자료에서 약리학적 안전성과 급성 독성에 대한 기존 연구 결과에 근거하여 이 약은 사람에게 특별한 위험성이 없는 것으로 확인되었다.

1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 사전검토 결과: 시정적합 (접수번호: 20240193430, 생물제제과-71(2025.01.24.))

- 사전검토이력

구 분	안전성·유효성 관련 자료
사전검토 신청일자	2024.10.22
보완요청일자	2024.12.06
보완접수일자	2025.01.10
최종처리일자	2025.01.24

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.09.24	2025.09.24

보완요청일자	-	
보완접수일자	-	-
최종처리일자	2025.10.28	2025.10.28

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제2항제1호 및 제8조제1항에 따라 사전검토 결과통지서로 갈음

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제3조의2 (품목 변경허가의 처리)

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

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

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 민원은 기 허가된 적응증 '수술 중인 성인환자에서 출혈의 제어가 불충분한 경우 지혈보조' 에 소아를 추가하기 위한 변경허가 민원임
- 실질조직, 연부조직 수술을 받는 소아(18세 미만)를 대상으로 한 임상시험에서 1차 평가변수인 4분 이내의 지혈률은 시험군에서 96.7% 대조군(에비셀)에서 95.4%로 시험군이 대조군 대비 비열등함을 보였으며 시험군이 수치적으로 더 높았음. 2차 평가변수인 7분 이내의 지혈률은 시험군, 대조군 모두 100%였으며 10분 이내의 지혈률은 시험군이 98.9%, 대조군이 100%로 시험군 대비 비열등함을 입증하였음. 안전성 평가결과 시험군 및 대조군에서 발생한 이상사례는 대부분 치료와 관련이 없었고, 시험군 1명에서 1건의 약물이상반응(시술 관련 통증)이 발생하였으며 이 외의 중대한 약물이상반응은 관찰되지 않음
- 제출한 자료를 고려하였을 때 효능효과의 소아 추가는 타당함

[약어 및 정의]

ADR	약물이상반응(adverse drug reaction)
AR	이상반응(adverse reaction)
ATC	해부 • 치료 • 화학적 분류 코드(Anatomical Therapeutic Chemical)
B19V	파보바이러스 B19(parvovirus B19)
CI	신뢰 구간(confidence interval)
CSR	임상시험결과보고서(clinical study report)
FS	피브린 실란트(fibrin sealant)
FS Grifols	Fibrin sealant Grifols
IP	임상시험용 의약품(investigational product)
ITT	치료 의향(intent-to-treat)
MC	수동 압박(manual compression)
RR	위험비(risk ratio)
SAE	중대한 이상사례(serious adverse event)
SOC	기관계 대분류(system organ class)
TEAE	치료 후 발생한 이상사례(treatment-emergent adverse event)
T_2	치료 시작 2분 후 혈액 응고 검사(hemostatic assessment at 2 minutes following TStart)
T_3	치료 시작 3분 후 혈액 응고 검사(hemostatic assessment at 3 minutes following TStart)
T_4	치료 시작 4분 후 혈액 응고 검사(hemostatic assessment at 4 minutes following TStart)
T_5	치료 시작 5분 후 혈액 응고 검사(hemostatic assessment at 5 minutes following TStart)
T_7	치료 시작 7분 후 혈액 응고 검사(hemostatic assessment at 7 minutes following TStart)
T_{10}	치료 시작 10분 후 혈액 응고 검사(hemostatic assessment at 10 minutes following TStart)
TBS	표적 출혈 부위(target bleeding site)
$T_{Closure}$	TBS를 포함한 노출 수술 부위별 수술 봉합 완료 시간(time of completion of the surgical closure by layers of the exposed surgical field containing the TBS)
T_{End}	IG1101: 클램프 해제 전 초기 FS 그리폴스 적용 완료 시간(time of end of initial FS Grifols application before clamp release) IG1102/IG1103: T4 전 초기 시험약 치료(FS Grifols 또는 Surgicel®) 적용 종료/완료 시간(time of end/completion of initial study treatment (FS Grifols or Surgicel®) application before T_4)
T_{Start}	초기 시험약 치료(FS Grifols, Surgicel®, 또는 MC) 적용 시작시간(time of start of initial study treatment (FS Grifols, Surgicel®, or MC) application)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베라씰프리필드시린지키트(VeraSeal Pre-filled Syringe Kit, FS Grifols/사람혈장유래성분함유복합제제)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈액제제류(06340), 약물요법 그룹 '국소 지혈제'에 속하며, 해부학적 치료적 분류(ATC)코드는 B02BC임
- 약리작용기전: 사람 피브리노겐과 트롬빈이 결합되어 피브린 응괴를 만들고 손상된 조직의 표면에 접착하여 국소지혈을 지원함

1.2. 기원 및 개발경위

- 베라씰프리필드시린지키트(이하 베라씰 또는 FS Grifols)는 Instituto Grifols, S.A., Barcelona, Spain에서 제조한 두 개의 동결멸균용액(2-component frozen sterile solution)이다. FS Grifols 키트는 사람 피브리노겐(성분 1)과 염화칼슘이 있는 사람트롬빈(성분 2)의 멸균 동결용액을 함유한 두 개의 시린지로 구성되는데 이것은 하나의 시린지 홀더에 조립되어 있다. 두 개의 추가적인 에어리스 스프레이 팁이 있는 애플리케이터 팁이 함께 공급되어 분무 또는 점적식으로 투여가 가능하다.
- 소아를 대상으로 한 임상시험이 완료됨에 따라 기 허가(2022.09.27.) 받은 효능효과에 소아를 추가하여 전 연령대 적용하기 위해 본 민원을 신청하였음
- 소아 포함 효능효과의 국외 허가현황: 유럽(2024.1.25.), 미국(2024.09.27.) 캐나다(2024.11.18.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 베라씰을 투여하기 전에 봉합 및 전기응고와 같은 조치를 통해 상처를 1차 지혈해야 한다. 베라씰 투여 후 수 일 또는 수 주일 동안 잔여 피브린 응괴가 재흡수된다. 응괴가 재흡수되는데 소요되는 시간은 수술 유형, 치료된 조직의 단백질 활성, 사용된 피브린 실란트의 양에 따라 달라진다.
- 베라씰은 피브리노겐과 트롬빈의 동결 용액으로 구성되어 국소 투여를 위해 사람 응고시스템의 마지막 단계를 모방하는 교차결합 피브린 응괴를 생성하여 상처치료를 지원할 수 있으며 국소 투여 및 국소 효과를 위해 사용한다.
- 임상적 사용 : 베라씰은 표준 수술적 기법이 불충분한 경우 성인 및 소아 환자에서 지지요법(지혈향상, 봉합지지(혈관 수술 시))으로 사용하게 되어 있다.
- 국내 허가된 피브린 실런트는 타코실, 티씰, 베리플라스트-피콤비세트, 플로실 헤모스태틱 매트릭스, 그린플라스트큐프리필드시린지가 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 베라씰은 사람 혈장에서 유래되었기 때문에 전염성 물질(예를 들어 바이러스)을 전달할 위험이 있다. 전염성 물질 전달 위험성을 감소시키기 위해 특정 바이러스에 대한 이전 노출에 관해 혈장 공여자를 스크리닝하고 바이러스 감염 가능성을 시험하고, 제조공정에서 바이러스를 비활성화하거나 제거할 수 있도록 검증되었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(20240193430) 시정적합

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

해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 소아(18세 미만)를 대상으로 하는 임상시험 1건(3상, IG1405)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 번호	디자인	대상환자	시험약, 용량, 투여경로	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
3상	IG1405	다기관 무작위배정 공개 대조 비열등성	186명 <18세 소아 표적출혈부위 강도 (경증, 중등도)	시험약: 베라셀 대조약: 에비셀 수술 중 상처 표면 적용 ≥2세: <12mL ≤2세: <6mL	단회	통상적인 수술기법(봉합, 결찰, 소작 포함)	표적출혈부위에서 4분 이내에 지혈된 환자의 비율 표적출혈부위에서 7분 및 10분까지 지혈된 누적 비율, 치료 실패율 출혈강도가 최소 1점 이상 감소한 비율	시험군 지혈률은 대조군 대비 비열등함

* 표적출혈부위: 통상적인 수술기법(봉합, 결찰, 소작 포함)으로 출혈을 통제하는 것이 비효과적이거나 비실용적이며 지혈을 위해 보조치료가 필요함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 연구 IG1405 (실질조직(간) 및 연조직(지방, 근육 또는 결합조직) 수술, 3상)

완제의약품명: 피브린 실란트 그리폴스 (FS Grifols)
활성 성분명: 사람피브리노겐/사람트롬빈

연구 제목: 소아 환자의 수술 중 지혈 보조제로써 피브린 실란트 그리폴스(FS Grifols)의 안전성과 유효성 평가를 위한 전향적, 무작위, 활성-대조, 단일 눈가림 임상 연구

연구 기간: 약 3 년 4 개월 (최초 등록/최종 완료) 2019 년 1 월 18 일 / 2022 년 5 월 22 일	**개발 단계:** III 상

목표:

1 차 유효성 목표

- 표적출혈부위(TBS)에서 시험약 치료적용(T_{Start})부터 4 분(T_4)까지의 지혈달성 및 종료시점($T_{Closure}$)까지 재출혈이 발생하지 않는 시험대상자의 비율과 대조군 대비 비열등성을 평가함

2 차 유효성 목표

- TBS 에서 7 분(T_7) 및 10 분(T_{10})에 지혈을 달성한 대상자의 누적 비율
- 치료 실패율

탐색적 목표

- T_4, T_7 및 T_{10} 에 5 점 출혈 심각도 척도에서의 출혈 강도가 최소 1 점 감소한 대상자의 비율
- T_4, T_7 및 T_{10} 에 5 점 출혈 심각도 척도에서의 출혈 강도 베이스라인에서의 평균 변화

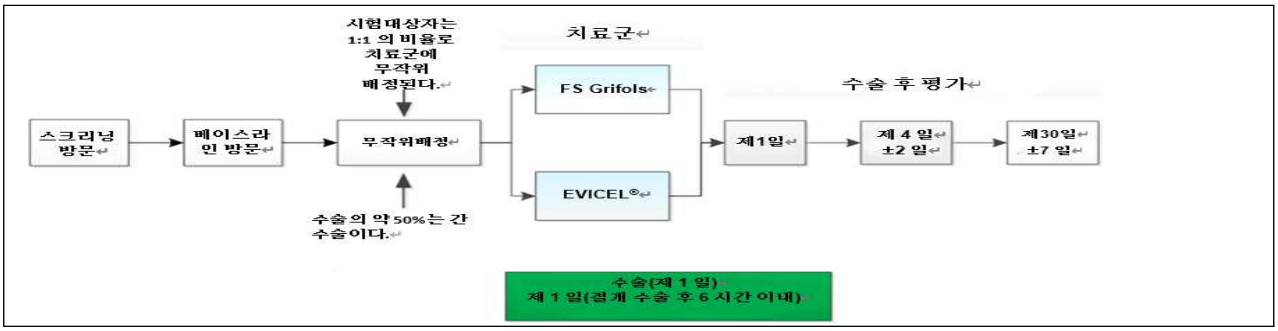
안전성 목표: 수술을 받는 소아 환자의 FS Grifols 안전성 및 내약성 평가

방법:

- 소아환자의 수술 중 지혈 보조제로서 FS Grifols 의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전향적, 무작위, 활성 대조, 단일맹검, 평행군 임상시험임. 대상자는 FS Grifols 또는 EVICEL 그룹에 무작위로 배정됨

- 임상시험 참여자:

- 표적출혈부위(TBS)가 확인되고 예정된(비응급), 개복(비복강경), 골반, 복부 또는 흉부(비심장) 수술이 필요한 18 세 미만의 소아 환자
- 표적출혈부위(TBS)가 확인되고 선택적(비응급) 또는 응급, 개복(비복강경) 골반, 복부 또는 흉부(비심장) 수술이 필요한 조산아(임신주수 <37 주까지) 및 만삭아(0~27 일)
- 연구치료는 고형 장기(간)의 절단된 실질표면과 연조직(지방, 근육 또는 결합조직)에 적용함. 응급수술은 연구 마지막 단계에 포함시켜 신생아 연령 하위그룹의 시험대상자를 등록하였으며, 이 특정 연령 하위 그룹에서만 응급(비선택) 수술을 받는 시험대상자를 등록할 수 있도록 했음
- TBS 확인시 조사자가 TBS 의 정확한 위치를 기록한 후 출혈강도를 평가(5 점 출혈 심각도 척도에 따라 1~4 등급)하고 출혈 표면의 크기(작음, 중간, 큼)를 기록하고 연조직수술에서는 연조직유형(지방, 근육 또는 결합조직)을 기록하였음. 이 임상시험에서는 출혈강도가 1 등급(경미함) 또는 2 등급(중간)인 TBS 가 있는 시험대상자만 등록함



(계획 및 분석) 시험대상자 수

- 172 명(1:1 배정비율로 FS Grifols 군 86 명, EVICEL 군 86 명) 무작위 배정으로 연령대별로 계획하고 FS Grifols 의 지혈 유효성을 입증하기에 충분한 검정력(최소 80%)을 확보하였음

- 청소년(12~17 세): 최대 100 명, 최소 50 명
- 어린이(2~11 세): 최대 100 명, 최소 50 명
- 영유아(28 일~23 개월): 최대 100 명, 최소 16 명
- 조산아(임신주령 ~ <37 주) 및 만삭 신생아(0~27 일): 최대 10 명

• 총 186 명을 무작위 배정(FS Grifols 군: 95 명, EVICE 군: 91 명)함

- 186 명의 시험대상자 중 178 명이 시험약을 투여, 171 명(91.9%)이 완료하였음. 7 명(3.8%)이 조기 참여 중단

(3 명: 추적관찰 실패, 3 명: 사망, 1 명: 기타 사유)

표. 소아 임상시험 IG1405 시험대상자

	FS Grifols N(%)	EVICEL N(%)	총계 N(%)
스크리닝된 시험 대상자			197
무작위 배정된 시험 대상자(ITT 모집단)	95	91	186
시험에서 임상시험용 의약품을 투여받은 시험 대상자(mITT 모집단)	91 (95.8%)	87 (95.6%)	178 (95.7%)
시험을 완료한 시험대상자 (임상시험용 의약품 투여후)	87 (91.6%)	84 (92.3%)	171 (91.9%)
시험을 조기에 중단한 시험대상자(임상시험용 의약품 투여후)	4 (4.2%)	3 (3.3%)	7 (3.8%)
조기 중단 사유(임상시험용 의약품 투여 후)			
이상사례	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
시험대상자가 동의 철회	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
추적 관찰 실패	3 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
사망	1 (1.1%)	2 (2.2%)	3 (1.6%)
시험자의 재량(AE 는 포함되지 않음)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
의뢰자의 시험 종료	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
임상시험 계획서 위반	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
기타	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)

AE=adverse event; ITT=intent-to-trea; mITT=modified intent-to-treat

표. 소아 임상시험 IG1405 시험대상자 인구학적 정보

	FS Grifols (N=95)	EVICEL (N=91)	총계 (N=186)
무작위 배정 당시 연령(세)(n)	95	91	186
평균(SD)	8.43 (6.108)	8.84 (6.320)	8.63 (6.199)
중앙값	9.40	10.30	9.80
최소값 - 최대값	0.0 - 17.9	0.0 - 17.9	0.0 - 17.9
연령범주 - n(%)			
≤27 일령	4 (4.2%)	2 (2.2%)	6 (3.2%)
≥28 일령- ≤23 개월령	19 (20.0%)	18 (19.8%)	37 (19.9%)
≥2 세- ≤11 세	34 (35.8%)	33 (36.3%)	67 (36.0%)
≥12 세- ≤17 세	38 (40.0%)	38 (41.8%)	76 (40.9%)
성별 - n(%)			
남성	55 (57.9%)	61 (67.0%)	116 (62.4%)
여성	40 (42.1%)	30 (33.0%)	70 (37.6%)
여성인 경우 [a]			
초경전	22 (55.0%)	17 (56.7%)	39 (55.7%)
가임기	18 (45.0%)	13 (43.3%)	31 (44.3%)
임신검사- n(%)[b]	18	13	31
양성	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
음성	18 (100%)	13 (100%)	31 (100%)
민족- n(%)			
히스패닉 또는 라틴계	13 (13.7%)	11 (12.1%)	24 (12.9%)
히스패닉 또는 라틴계외	82 (86.3%)	80 (87.9%)	162 (87.1%)
인종- n(%)			
백인	86 (90.5%)	89 (97.8%)	175 (94.1%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	6 (6.3%)	2 (2.2%)	8 (4.3%)
아시아인	1 (1.1%)		1 (0.5%)

아메리카 인 .0 디언 또는 알래스카 원주민 하와이 원주민 또는 태평양섬 주민	[redacted]		
흔혈	1 (1.1%)	[redacted]	1 (0.5%)
기타	1 (1.1%)		1 (0.5%)
신장(cm)			
n	94	90	184
평균(SD)	123.96 (43.332)	125.16 (44.389)	124.54 (43.736)
중앙값	133.25	141.00	139.85
최소값 - 최대값	45.0 - 196.0	35.0 - 195.0	35.0 - 196.0
체중(kg)			
n	93	90	183
평균(SD)	35.78 (26.241)	37.87 (27.719)	36.81 (26.924)
중앙값	30.40	36.50	35.00
최소값 - 최대값	2.4 - 110.0	2.2 - 106.0	2.2 - 110.0
BMI(kg/m^2)			
n	93	90	183
평균(SD)	19.37 (5.929)	20.59 (7.458)	19.97 (6.734)
중앙값	18.07	18.69	18.45
최소값 - 최대값	8.0 - 41.9	8.8 - 61.2	8.0 - 61.2

[a] 이 비율은 여성 시험 대상자의 수를 기준으로 결정된다.

[b] 이 비율은 가임기 여성 시험 대상자의수를 기준으로 결정된다.

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

진단 및 선정/제외 기준

- **선정 기준:**

<수술 전>

1. 18세 미만
2. 선택적(비응급), 개복(비복강경), 골반, 복부 또는 흉부(비심장) 수술 필요 또는 조산아(임신주수 <37주) 또는 만삭 신생아(0~27일)가 선택적(비응급) 또는 응급, 개복(비복강경), 골반, 복부 또는 흉부(비심장) 수술 필요
3. 시험대상자 또는 시험대상자의 법적 보호자가 임상시험 참여를 동의하고, 서면 동의한 경우, 임상시험에 관련된 개념을 이해할 수 있는 지적 및 정서적 능력을 보유한 소아 시험대상자로부터 동의를 얻었음

<수술 중>

4. 수술 중 조사자(외과의)가 확인한 적절한 실질 또는 연조직 TBS(선정기준 5에 정의됨)가 있음
5. TBS는 조사자의 판단에 따라 1등급(경미) 또는 2등급(중등도) 출혈(TBS 출혈강도는 조사자가 5점 검증 출혈 심각도 척도를 사용하여 평가)

- **제외 기준 :** 다음 제외 기준 중 하나라도 해당되는 시험대상자는 참여할 수 없음

<수술 전>:

1. 외상수술을 위해 입원한 경우
2. 혈액제품 투여를 원하지 않는 경우
3. 혈액제품에 대한 심각한(예: 아나필락시스) 반응 이력이 있는 경우
4. IP의 구성요소에 병력이 있는 경우
5. 임신 또는 수유중이거나, 출산가능성이 있는 경우(청소년) 매우 효과적인 피임방법(경구, 주사 또는 이식 호르몬 피임방법, 자궁 내 장치 또는 자궁 내 시스템 삽입, 정자 살충제 거품/젤/필름/크림/

좌약이 있는 콘돔 또는 폐쇄 캡, 남성불임 수술 또는 금욕)을 연구 기간 내내 실행하기를 꺼리는 여성 시험대상자

6. 이전에 FS Grifols 임상시험에 등록된 적이 있는 시험대상자
7. 다른 임상연구에 참여하고 있거나, 참여할 계획이었던 시험대상자

<수술 중>:

8. 조사자가 적절한 실질 또는 연조직의 TBS(제외기준 9 및 10에 정의됨)를 수술 중에 확인할 수 없었던 경우
9. TBS는 조사자의 판단에 따라 3등급(심각) 출혈, 기존 수술로는 1등급 또는 2등급 출혈을 통제할 수 없었던 경우(TBS 출혈 강도는 조사자가 5점 검증 출혈 심각도 척도를 사용하여 평가함)
10. TBS가 감염된 부위에 있는 경우
11. 소생술이 필요한 주요 수술 중 합병증이 발생했거나 계획된 수술에서 일탈한 경우
12. IP를 적용하기 전에 실질 또는 연조직의 절개 표면에 다른 국소 지혈제를 적용한 경우

시험(대조) 제품, 용량, 투여방법, 배치번호

- 무작위로 선정된 시험대상자에게 조사자의 판단에 따라 수술 중 TBS 표면에 떨어뜨리거나 분무(조직유형에 따라 다름)하여 적용함. 지혈 효과가 불완전할 시, 최대 허용 용량인 2 세 이상 12mL, 2 세 미만 6mL 까지 추가적으로 적용이 가능함
- 시험약: FS Grifols
  - FS Grifols 배치: B4YCB00031, B4YCD00021, A4YCF00011
- 대조약: EVICEL
  - EVICEL(Omrix Biopharmaceuticals N.V, Diegem, Belgium): 사람 혈장분획제제, 2개의 패키지로 구성(일회용 키트로 피브리노겐 1바이알 및 트롬빈 1바이알, 멸균 스프레이 적용장치). 2가지 성분(피브리노겐과 트롬빈)을 혼합하여 국소적으로 적용함. Instituto Grifols, S.A.제공
  - EVICEL 배치: 180043, 190026, A04F130A, X49F748, X18F860, X43F300, X16F730, X15F670, Y01F010A, Y21F228, Y50F940, Y48F808B, Y18F920, Y49F880B, Z02F130D, Z21F300, Z21F338, W47F560

표. 소아 임상시험 IG1405 (안전성 모집단) 치료 노출 요약

	FS Grifols (N=95)	EVICEL(N=91)
TBS 에 사용된 추정 총 용량(mL)		
n	91	87
평균(SD)	4.641 (2.6557)	3.104 (1.7292)
중앙값	4.800	3.000
최소값- 최대값	0.60 -12.00	0.10 - 8.00
실질 수술		
n	46	43
평균(SD)	5.784 (2.2056)	3.788 (1.5663)
중앙값	6.000	4.000
최소값- 최대값	2.40 - 12.00	1.00 - 6.00
연조직 수술		
n	45	44
평균(SD)	3.473 (2.5865)	2.436 (1.6307)
중앙값	3.000	2.400
최소값- 최대값	0.60 - 10.80	0.10 - 8.00
투여 방식 - n(%)		
분무	47 (51.6%)	45 (51.7%)
점적	44 (48.4%)	42 (48.3%)
실질 - n(%)		

분무	46 (50.5%)	43 (49.4%)
연조직 - n(%)		
분무	1 (1.1%)	2 (2.3%)
점적	44 (48.4%)	42 (48.3%)

SD=standard deviation(표준편차); TBS= target bleeding site(표적 출혈 부위)

치료 기간: 연구 최대 기간은 스크리닝 방문부터 수술 후 30 일(±7 일) 방문까지 약 2 개월

- 스크리닝 방문(수술 전 21 일 이내), 베이스라인 평가 방문(수술 전 24 시간 이내), 수술일, 수술 후 4 일차 (±2 일), 수술 후 30 일차(±7 일)

평가 기준

유효성:

(일차 유효성변수)

- T_4 이후 재출혈 또는 시험약 재도포 없이 T_4 까지 TBS 에서 지혈을 달성한 시험대상자의 비율 또는 T_4 이후 $T_{Closure}$ 까지, T_{Start} 이후 $T_{Closure}$ 까지 3 등급 또는 4 등급 출혈

표 3 소아 임상시험 IG1405 에 사용된 검증된 출혈 중증도 척도

등급	육안 관찰 결과	해부학적 외관	정성적 설명	육안으로 추정되는 출혈량(mL/min)
0	출혈 없음	출혈 없음	출혈 없음	≤ 1.0
1	삼출형 또는 간헐성 출혈	모세혈관성 출혈	경증	>1.0-5.0
2	지속성 출혈	소정맥성 및 소동맥성 출혈	중등도	>5.0-10.0
3	조절 가능한 분출성 및/또는 극도의 출혈	비중심정맥성 및 비중심동맥성 출혈	중증	>10.0-50.0
4	식별되지 않거나 접근 불가능한 분출성 또는 용출성 출혈	중심동맥성 또는 중심정맥성 출혈	생명을 위협 [a]	>50.0

(이차 유효성변수)

- T_7 및 T_{10} 까지 TBS 에서 지혈을 달성한 시험대상자의 누적 비율
- 다음을 포함한 치료 실패률:

- T_4 이후 TBS 의 지속적인 출혈
- 10 분 관찰기간 및 $T_{Closure}$ 까지 조사자의 판단에 따라 대상자의 안전을 위협하는 TBS 의 3 등급 또는 4 등급 돌발 출혈
- T_4 에서 1 차 유효성 변수 평가 후 $T_{Closure}$ 까지 TBS 의 재출혈(등급 $\geq$1)
- T_4 의 1 차 유효성 변수 평가 후 $T_{Closure}$ 까지 TBS 의 시험약 사용
- 10 분 관찰기간 및 $T_{Closure}$ 까지 TBS 의 시험약 이외 대체 지혈 치료

(탐색적 유효성 변수)

- T_4, T_7 및 T_{10} 까지 5 점 검증된 출혈 심각도 척도에 따라 출혈강도가 최소 1 점 이상 감소한 대상자 비율
- T_4, T_7 및 T_{10} 에 5 점 검증된 출혈 심각도 척도에 따라 출혈강도의 기준선으로부터의 평균 변화

안전성:

(안전성 변수)

- 중대한 이상사례(SAE), 의심되는 약물이상반응(ADR)/이상반응(AR) 및 AE 로 인한 중단을 포함한 AE

• 임상검사패널(예: 응고패널, 혈액학, 혈청 임상화학) /신체검사 /생명징후

결론

<유효성 결과>

IG1405		주요 파트(II): mITT 모집단				
평가변수	TBS 의 지혈 시험대상자수	FS Grifols n/N(%)	EVICEL n/N(%)	RR(95% CI)	P 값	유효성 결과
일차	4 분 이내 지혈	88/91(96.7)	83/87(95.4)	1.01(0.96~1.07)	<0.001	FS Grifols 군은 EVICEL 군 대비 비열등하며, 시험군에서 수치적으로 더 높았음
수술 유형	실질조직	46/46(100.0)	43/43(100.0)	1.00(0.92~1.09)	<0.001	
	연조직	42/45(93.3)	40/44(90.9)	1.03(0.92~1.16)	<0.001	
이차	7 분 이내 지혈	91/91(100)	87/87(100)	1.00(0.96, 1.04)	<0.001	FS Grifols 군은 EVICEL 군 대비 비열등함
	10 분 이내 지혈	90*/91(98.9)	87/87(100)	0.99(0.97, 1.01)	<0.001	

* 상대위험(RR)은 유효성 평가 변수를 충족하는 시험대상자의 비율의 비(FS Grifols 대 EVICEL)

* T_{10}에 지혈을 달성하지 못한 유일한 시험대상자는 FS Grifols 군의 시험대상자 200-0007 였음. T_{10}에 평가 누락으로 지혈을 달성하지 못한 것으로 간주되었으며 T_4, T_7에 지혈을 달성했음

<IG1405 CSR: 200-0007>

FS Grifols Pediatric
IG1405 (Phase 3b)

Page 5 of 27
Sponsor: Instituto Grifols, S.A.

Listing 16.2.6
Hemostasis Assessment
Population: Safety

Treatment Group: FS Grifols

Type of Surgery	Subject Number	Tstart/ Tend	Tstart2/Tend2/ Reason of Reapplication after Tend and before T4	Time of T4/ Intensity of Bleeding	Time of T7/ Intensity of Bleeding	Time of T10/ Intensity of Bleeding	Reapply after T4 before Tclosure?	Grade 3/4 Bleeding? [1]/ Alternative Hemostatic?	Re-bleed after 10-min before Tclosure? [2]
Parenchymous	[redacted]	15:37:20/ 15:37:30		15:41:20/ G0: No Bleeding	15:44:22/ G0: No Bleeding	15:47:20/ G0: No Bleeding	No	No/ No	No
		11:22:44/ 11:22:56		11:26:41/ G0: No Bleeding	11:29:44/ G0: No Bleeding	11:32:44/ G0: No Bleeding	No	No/ No	No
		12:05:12/ 12:05:31		12:09:12/ G0: No Bleeding	12:12:12/ G0: No Bleeding	12:15:12/ G0: No Bleeding	No	No/ No	No
		11:07:45/ 11:08:01		11:11:40/ G0: No Bleeding	11:14:39/ G0: No Bleeding	11:17:43/ G0: No Bleeding	No	No/ No	No
		14:23:20/ 14:23:32		14:27:20/ G0: No Bleeding	14:30:20/ G0: No Bleeding	14:33:20/ G0: No Bleeding	No	No/ No	No
		10:55:15/ 10:55:25		10:59:15/ G0: No Bleeding	11:02:15/ G0: No Bleeding	Not Assessed	No	No/ No	No
		10:16:40/ 10:16:50		10:20:40/ G0: No Bleeding	10:23:40/ G0: No Bleeding	10:26:40/ G0: No Bleeding	No	No/ No	No

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

(일차 유효성 평가)

T_4에 TBS 지혈률은 FS Grifols 군에서 88 명/91 명(96.7%), EVICEL 군에서 83 명/87 명(95.4%)으로 FS Grifols 군에서 T_4의 지혈률이 EVICEL 군에 비해 1.01(0.96-1.07)이었으며, EVICEL 군 대비 비열등하였으며 FS Grifols 군에서 지혈률이 수치적으로 더 높았음

표 6 T_4까지 지혈에 대한 하위군 분석 - 소아 임상시험 IG1405(mITT 모집단)

하위군 범주	FS Grifols (N=91)	EVICEL (N=87)	RR(95% CI)[a,c]	p 값[b]
연령				
4 분 이내 지혈	88/91 (96.7%)	83/87 (95.4%)	1.01 (0.95 - 1.07)	<0.001
<=27 일령	4/4 (100.0%)	2/2 (100.0%)	Not Calculable	-
>=28 일령 - <=23 개월령	19/19 (100.0%)	18/18 (100.0%)	1.00 (0.83 - 1.22)	0.015
>=2 세 - <=11 세	29/32 (90. 6%)	29/31 (93.5%)	0.97 (0.84 - 1.12)	0.005
>=12 세 - <=17 세	36/36 (100. 0%)	34/36 (94.4%)	1.06 (0.98 - 1.15)	<0.001
성별				
4 분 이내 지혈	88/91 (96.7%)	83/87 (95.4%)	1.02 (0.95 - 1.08)	<0.001
남성	50/52 (96.2%)	58/60 (96.7%)	0.99 (0.93 - 1.07)	<0.001
여성	38/39 (97.4%)	25/27 (92.6%)	1.05 (0.93 - 1.18)	<0.001
인종				

4분 이내 지혈	88/91 (96.7%)	83/87 (95.4%)	1.02 (0.96 - 1.08)	<0.001
백인	81/83 (97.6%)	81/85 (95.3%)	1.02 (0.97 - 1.09)	<0.001
흑인 또는 아프리카계 미국인	4/5 (80.0%)	2/2 (100.0%)	산출 불가능	-
아시아인	[redacted]		산출 불가능	-
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민			산출 불가능	-
하와이 원주민 또는 태평양 섬 주민			산출 불가능	-
혼혈			산출 불가능	-
기타			산출 불가능	-
베이스라인 시점에서 출혈 강도				
4분 이내 지혈	88/91 (96.7%)	83/87 (95.4%)	1.02 (0.96 - 1.09)	<0.001
1등급: 경증	44/45 (97.8%)	51/51 (100.0%)	0.98 (0.94 - 1.02)	<0.001
2등급: 중등도	44/46 (95.7%)	32/36 (88.9%)	1.08 (0.94 - 1.23)	<0.001
베이스라인 시점에서 TBS 크기				
4분 이내 지혈	88/91 (96.7%)	83/87 (95.4%)	1.01 (0.95 - 1.07)	<0.001
작음: TBS <= $10cm^2$	73/76 (96.1%)	73/77 (94.8%)	1.01 (0.95 - 1.09)	<0.001
중간: $10cm^2$ < TBS <= $100cm^2$	15/15 (100.0%)	10/10 (100.0%)	1.00 (0.79 - 1.40)	0.026
큼: TBS > $100cm^2$_	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	산출 불가능	-

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

또한 연령, 성별, 인종, 베이스라인에서의 출혈강도 및 TBS 크기에 따른 하위그룹 분석에서 유효성 분석을 수행한 결과 FS Grifols 군이 EVICEL 군보다 열등하지 않음이 입증되었음

(이차 유효성 평가)

- T_7 까지 TBS 지혈률: FS Grifols 군과 EVICEL 군 모두에서 100.0%였음. FS Grifols 군은 T_7 까지 TBS의 지혈률은 EVICEL 군 대비 1.00(0.96 - 1.04)으로 FS Grifols 군이 T_7 에서 EVICEL 군 대비 비열등하였음

- T_{10} 까지 TBS 지혈률: FS Grifols 군에서 98.9%, EVICEL 군에서 100.0%였으며, T_{10} 에서 TBS의 지혈률은 FS Grifols 군에서 EVICEL 군에 비해 0.99(0.97-1.01)이었으며, EVICEL 군 대비 비열등하였음. T_{10} 에서 지혈을 달성하지 못한 유일한 대상자는 FS Grifols 군의 환자 200-0007 으로 T_{10} 의 평가 누락으로 지혈을 달성하지 못한 것으로 간주되었으며, T_4 와 T_7 에서 지혈을 달성했음

- 치료 실패율: 지속적인 출혈, 돌파 출혈, 재출혈, 추가/대체 지혈 치료사용 또는 T_4 이후 IP 재적용이 단 한 번도 관찰되지 않았으며 FS Grifols 군의 모든 91 명(100.0%)과 EVICEL 군의 모든 87 명(100.0%)은 치료 실패율에서 2 차 유효성 변수를 충족하여 치료 실패율이 0%였음

(탐색적 유효성 평가)

* 각 시점별 TBS 출혈강도가 최소 1 점 이상 감소한 시험대상자

	FS Grifols (N=91) n(%)	EVICEL (N=87) n(%)	RR (95% CI)
4 분	89/91(97.8%)	87/87(100.0%)	0.98(0.95, 1.01)
수술 유형			
실질	46/46(100.0)	43/43(100.0)	1.00(0.92, 1.09)
연조직	43/45(95.6)	44/44(100.0)	0.96(0.90, 1.02)
7 분	91/91(100.0%)	87/87(100.0%)	1.00(0.96, 1.04)
수술 유형			
실질	46/46(100.0)	43/43(100.0)	1.00(0.92, 1.09)
연조직	45/45(100.0)	44/44(100.0)	1.00(0.92, 1.09)
10 분	90/90(100.0%)	87/87(100.0%)	1.00(0.96, 1.04)
수술 유형			
실질	45/45(100.0)	43/43(100.0)	1.00(0.92, 1.09)
연조직	45/45(100.0)	44/44(100.0)	1.00(0.92, 1.09)

- FS Grifols 군은 97.8%, EVICEL 군은 100.0%가 T_4 까지 출혈강도가 최소 1 점 이상 감소했고, 두 치료군의 100.0% 에서 T_7 과 T_{10} 까지 최소 1 점 이상 출혈강도가 감소함

<안전성 결과>

- 실질 수술 그룹에서 FS Grifols 의 51.6%와 EVICEL 의 51.7%가 스프레이 적용으로 치료를 받았으며 연부조직 수술 그룹(FS Grifols 군의 1 명과 EVICEL 군의 2 명 제외)의 FS Grifols 의 48.4%, EVICEL 의 48.3%가 점적 적용으로 치료를 받았다.
- 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)는 FS Grifols 군 24 명(26.4%)에서 46 건, EVICEL 군 16 명(18.4%)에서 38 건이 발생하였고 대부분의 이상사례는 시험약, 대조약과 관련이 없었으며 FS Grifols 군 1 명(1.1%)에서 1 건이 시험약과 관련이 있는 '시술 관련 통증'이 발생하였음. 대부분의 TEAE 는 경미하거나 중등도였음

표. 임상시험 IG1405에서 투여 후 발생한 이상사례(TEAE) 요약(안전성 모집단)

	FS Grifols (N=91)		EVICEL (N=87)	
	시험대상자 수[a] n(%)	사례 발생 건수[b]	시험대상자 수[a] n(%)	사례 발생 건수[b]
TEAE를 경험한 시험 대상자	24 (26.4%)	46	16 (18.4%)	38
IP와의 연관성				
관련이 없음	23 (25.3%)	45	16 (18.4%)	38
관련이 있을 가능성이 있음	1 (1.1%)	1	0 (0%)	0
명확히 관련이 있음	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
중증도				
경증	13 (14.3%)	29	6 (6.9%)	17
중등도	8 (8.8%)	13	5 (5.7%)	13
중증	3 (3.3%)	4	5 (5.7%)	8
의심되는 ADR을 경험한 시험 대상자[c]	1 (1.1%)	1	0 (0.0%)	0
AR을 경험한 시험 대상자[d]	0	0	0	0
투여 후 발생한 SAE를 경험한 시험대상자[e]	8 (8.8%)	12	9 (10.3%)	11
사망 결과가 있는 TEAE를 경험한 시험대상자	1 (1.1%)	1	2 (2.3%)	2
치명적이지 않은 TEAE가 발생하여 시험 중단으로 이어진 시험 대상자	0 (0.0%)	0	1 (1.1%)	1

- 이상사례 중증도는 FS Grifols 군에서 경증 13 명(14.3%), 중등도 8 명(8.8%), 중증 3 명(3.3%)이었으며, EVICEL 군에서 경증 6 명(6.9%), 중등도 5 명(5.7%), 중증 5 명(5.7%)이었음. EVICEL 군에서 1 명(1.1%)이 치명적이지 않은 이상사례를 보고하였고 이로 인해 연구 중단이 발생하였음
- FS Grifols 군의 1 명(1.1%)에서 1 건의 의심되는 약물이상반응을 보고하였으며 EVICEL 군에서는 의심되는 약물이상반응이 보고되지 않았음. 가장 빈번하게 보고된 이상사례(SOC 용어)는 '각종 위장관 장애 '였으며, FS Grifols 군 9 명(9.9%), EVICEL 군 6 명(6.9%)이었음. 또한 EVICEL 군에서는 '전신장애 및 투여부위 병태' 가 6 명(6.9%)이 보고되었음. 이상사례 중 사망은 3 명(FS Grifols 군 1 명(1.1%, 심정지), EVICEL 군 2 명(2.3%, 심정지 1 명, 폐고혈압 1 명)이었으며, 3 건의 사망은 모두 연구 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었음

표. 2명 이상에서 보고된 기관계 대분류 및 대표 용어별 투여 후 발생한 이상사례 요약(안전성 모집단)

SOC / PT	FS Grifols (N=91)	EVICEL (N=87)
TEAE를 경험한 시험 대상자	**24 (26.4%)**	**16 (18.4%)**
혈액 및 림프계 장애	2 (2.2%)	3 (3.4%)
빈혈	2 (2.2%)	3 (3.4%)
각종 위장관 장애	**9 (9.9%)**	**6 (6.9%)**
복부 팽창	2 (2.2%)	0 (0.0%)
오심	1 (1.1%)	2 (2.3%)
구토	6 (6.6%)	3 (3.4%)
전신장애 및 투여 부위 병태	1 (1.1%)	**6 (6.9%)**
발열	1 (1.1%)	5 (5.7%)
각종 면역계 장애	2 (2.2%)	0 (0.0%)

아나필락시스성 쇼크*	2 (2.2%)	0 (0.0%)
감염 및 기생충 감염	5 (5.5%)	5 (5.7%)
상처 감염	2 (2.2%)	0 (0.0%)
손상, 중독 및 시술 합병증	6 (6.6%)	2 (2.3%)
상처 벌어짐	2 (2.2%)	0 (0.0%)
각종 혈관 장애	2 (2.2%)	0 (0.0%)
고혈압	2 (2.2%)	0 (0.0%)

표. 임상시험 IG1405(안전성 모집단)에서의 사망

치료군	수술유형	시험대상자	SAE/대표용어	SAE 시작일[a]	인과성
FS Grifols	실질	153-0033	심정지	제10일	관련 없음
EVICEL	실질	153-0029	심정지	제2일	관련 없음
	연조직	153-0062	폐고혈압	제10일	관련 없음

[a] 수술 당일부터 시작하여, 임상시험계획서에서 정의한 방문일 해당

- 중대한 이상사례는 FS Grifols 군의 8 명(8.8%)에서 12 건, EVICEL 군의 9 명(10.3%)에서 11 건이 보고되었고 시험약과 관련이 없는 것으로 평가되었음. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례(SOC 용어)는 '감염 및 기생충 감염' 이었으며, FS Grifols 군 3 명(3.3%), EVICEL 군 3 명(3.4%)이었음. 모든 중대한 이상사례는 임상시험용 의약품과 관련 없는 것으로 판단됨. 이외 활력징후, 신체검사, 실험실 검사 등에서 치료군 간 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았음

표. (임상시험 IG1405) 투여 후 발생한 중대한 이상사례(SAE)

FS Grifols

	시험 대상자	SAE	SAE 시작일	인과성
실질	[redacted]	심정지	제10일	관련없음
		아나필락시스성 쇼크*	제1일	관련없음
		아나필락시스성 쇼크	제1일	관련없음
		설사	제13일	관련없음
		구토	제13일	관련없음
		상처 감염	**제13일**	**관련없음**
		발열	제3일	관련없음
		포도상 구균감염	**제3일**	**관련없음**
연조직		장 폐색증	제4일	관련없음
		장 중첩증	제4일	관련없음
		아미노 전이 효소 증가	제22일	관련없음
		수술 후 상처 감염	**제21일**	**관련없음**

EVICEL

	시험 대상자	SAE	SAE 시작일	인과성
실질	[redacted]	심정지	제2일	관련없음
		복수	제8일	관련없음
		시술 후 출혈	제1일	관련없음
		범혈구 감소증	제26일	관련없음
		폐색 전증	제9일	관련없음
		마비 성장 폐색증	제4일	관련없음
		폐혈증	제4일	관련없음
		기도 감염	제26일	관련없음
연조직		폐 고혈압	제10일	관련없음
		급성 호흡 부전	제42일	관련없음
		호흡기 세포 융합 바이러스 감염	제42일	관련없음

[a] 수술 당일부터 시작하여 임상시험계획서에서 정의한 방문일 해당
*시험대상자153-0040은 제1일에 폐포충낭종파열로 인해 SAE 아나필락시스 쇼크를 경험, 발생시간이 전자데이터 수집(EDC) 데이터베이스에 기록되지 않았기 때문에 보수적으로 SAE로 함. 글로벌약물감시데이터베이스의 근거자료에 따르면 IP 투여전 발생으로 나타나 이 SAE는 투여 후 발생한 것이 아님

※민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 실질조직, 연부조직 수술을 받는 소아를 대상으로 유효성을 평가한 임상시험 결과, 4분 이내의 지혈 달성 비율이 대조군(EVICEL) 대비 비열등함(p값<0.001)을 입증하였으며 FS Grifols군에서 96.7%, 대조군에서 95.4%으로 소아 환자에서 임상적으로 유효성이 입증되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- FS Grifols군의 24명(26.4%)에서 총 46건의 치료 관련 부작용(TEAE)이 보고되었는데, 이 중 대부분은 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었고, 1명(1.1%)이 치료와 관련이 있을 수 있는 약물이상반응 1건으로 보고되었음. EVICEL군의 16명(18.4%)에서 총 38건의 TEAE가 보고되었고, 모든 TEAE는 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었으며 대다수는 경증 또는 중등증으로 보고됨. 모든 SAE는 치료와 관련이 없었으며 치료기간 중 발생한 3건의 사망은 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었음. FS Grifols군과 EVICEL군과 비교시 실험실 매개변수 또는 활력징후 측정치에서 투여 후 변화 패턴에 있어 차이가 관찰되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합검토의견 참조

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 최초 허가: 미국(2017.11.01.), 유럽(2017.11.10.), 캐나다(2021.03.25.)
- 적응증 추가 변경허가: 미국(2024.09.27.), 유럽(2024.01.25.), 캐나다(2024.11.18.)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 기 허가시 제출자료로 갈음