의약품 허가보고서

접수일자		2014.10.6.	접수번호	20140167361
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		엔엠제약		
제 품 명		바이아트럼스프레이제2400IU/g(헤파린나트륨)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		헤파린나트륨(20100211-124-G-17-01(10))		
제조/수입 품목		수입품목		
제형/함량		이 약 100그램 중 헤파린나트륨 240000.00 아이.유		
신청 사항	효능효과	1. 얕은 정맥혈전증의 예방 및 치료 2. 정맥혈전염의 예방 및 치료 3. 정맥류에 의한 혈종의 예방 및 치료 4. 정맥 주변 조직의 안정화 5. 미세순환의 증가		
	용법용량	① 환부 위에 하루에 3번씩 3~4번 스프레이를 고르게 분사하고 부드럽게 마사지 한다. ② 다리 마사지는 위로 향하여 시행해야 한다. 급성 혈전증이나 정맥염이 있는 경우 마사지는 금기 시 된다. ③ 치료 기간은 증상 호전에 따라 14일까지 요구될수도있다.		
최종 허가 사항	허가일자	2015.6.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	해당 없음		

국외 허가현황	오스트리아 허가		
허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	구민지, 김영주, 최영주
심사부서	순환계약품과	**심사담당자**	(안유) 조일영, 임화경, 손수정 (기시) 김동환, 손경훈, 손수정
GMP* 평가부서	의약품품질과	**GMP 담당자**	권용남, 황혜령, 우선욱, 김상봉

* 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

표재성 혈전정맥염

○ 용법·용량

하루 3회(예: 아침, 점심, 저녁), 1회 4번 환부 위에 스프레이를 고르게 분사하고 건조시킨다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하지 말 것 1) 헤파린 또는 기타 이 약의 성분에 과민반응을 일으키거나, 출혈 경향 및 저혈소판증이 있는 경우 2) 절개되거나 아물지 않은 상처, 점막 피부에 진물이 나는 상처부위가 있는 경우 **2. 이 약을 복용(사용)하는 동안 다음의 행위를 하지 말 것** 1) 이 약은 외용으로만 사용하고 내복하지 않는다. 2) 눈에 들어가지 않도록 주의한다. 만일 눈에 들어간 경우에는 즉시 물로 씻는다. 증상이 심한 경우에는 안과의사의 치료를 받는다. 3) 너무 넓게 바르지 않는다. 4) 상처가 태양열이나 광선에 노출되지 않도록 주의한다. 5) 14일간 투여 후에도 증상의 개선이 보이지 않을 경우에는 사용을 중지하고 약사 또는 의사와 상의한다. 6) 소아에게 사용할 경우에는 보호자의 지도·감독 하에 사용한다. **3. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것:** 임부, 수유부

4. 다음과 같은 경우 이 약의 복용(사용)을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담 시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것: 발적, 가려움증

* 진성 적혈구 증다증 치료를 위해 이 약을 사용한 한 명의 환자에서 백혈구파괴혈관염이 보고되었음

5. 저장상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사일광(햇볕)을 피하고 될 수 있으면 습기가 적고 서늘한 곳에 밀전하여(뚜껑을 꼭 닫아) 보관한다.
3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
4) 개봉 후 6개월이 경과했을 경우 남은 액을 사용하지 않도록 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관, 25℃를 초과하여 보관하지 말 것, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 헤파린나트륨

* 주성분 제조원: Yantai Dongcheng Biochemicals co., Ltd., No. 7, Changbaishan Road, Yantai Development Zone, Shandong Province, P.R. China

- DMF 등록번호: 20100211-124-G-17-01(10)

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

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호(자료제출의약품), [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형(겔→스프레이)

제출자료 / 구분	자료번호																					
	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)	1)	2)															
제출범위	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	○	×	○	○	-
제출여부	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	-

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료

 나. 완제의약품에 관한 자료

  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

 가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 헤파린 기허가 품목은 주사제와 외용제로서 겔제의 형태이며, 겔제의 일부 효능과 동일한 표재성 정맥혈전염, 정맥류 등에 사용하는 새로운 제형인 스프레이 형태로 외용제에 해당하며 일반의약품으로 신청함.
- 오스트리아 허가 당시의 CTD 자료에 위약대비 우월성을 입증한 임상자료가 1편 포함되어 있으며 보완 자료로 비교임상시험자료 1편을 추가 제출함. 동 자료들을 근거로 효능 효과, 용법 용량을 검토함.
- 제출한 비교임상시험 자료 2편을 검토한 결과, 위약 대조군에 비하여 헤파린 스프레이겔 사용군에서 통증, 홍반 부종의 유의한 감소를 보임. 따라서 동 자료들을 근거로 신청 품목의 효능·효과, 용법·용량을 시정하였음.
- 신청 품목의 사용상의 주의 사항은 국내 기허가된 헤파린 외용제의 사용상의 주의 사항과 개발국인 오스트리아 허가사항 중 이상반응을 반영하여 시정하였음.
- 오스트리아 허가사항에는 '헤파린은 태반 및 모유로 이행하지 않으며 임신기간 중 해파린제제의 국소 사용 시 임부, 태아 및 신생아에 대한 이상반응이 보고되지 않았으므로 동 제제는 임부 및 수유부에게 사용 가능'으로 기재되어 있음. 그러나 제출한 2편의 비교임상시험 자료로는 임부 및 수유부에서의 사용 가능성 여부를 확인할 수 없음. 따라서 동 품목의 사용상의 주의 사항에는 '다음과 같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것: 임부, 수유부'로 기재함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 바이아트럼스프레이제2400IU/g(헤파린나트륨)
- 신청사항
  - 효능효과 : 1. 얕은 정맥혈전증의 예방 및 치료
    2. 정맥혈전염의 예방 및 치료
    3. 정맥류에 의한 혈종의 예방 및 치료
    4. 정맥 주변 조직의 안정화
    5. 미세순환의 증가
  - 용법용량 : ① 환부 위에 하루에 3번씩 3~4번 스프레이를 고르게 분사하고 부드럽게 마사지 한다.
    ② 다리 마사지는 위로 향하여 시행해야 한다. 단, 급성 혈전증이나 정맥염이 있는 경우 마사지는 금기 시 된다.
    ③ 치료 기간은 증상 호전에 따라 14일까지 필요할 수 있다.
- 약리작용기전: 헤파린은 혈청 응고인자에 결합하여 이것을 불활성시키는 혈장 내 물질인 항트롬빈의 결합율을 증가시켜 혈액의 응고능력을 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 헤파린은 천연에서 산출되는 뮤코다당류의 혼합물로 여러가지 효소 촉매과정을 통하여 항응고 작용과 항염증 작용을 조절하는 것으로 알려져 있으며 오래전부터 정맥혈전의 치료에 사용됨. 특히 저분자 헤파린요법은 표재성 정맥혈전증의 치료와 예방에 효과적인 것으로 알려져 있음. 헤파린의 생물학적 활성은 혈청 응고인자에 결합하여 이것을 불활성시키는 혈장내 물질인 항트롬빈의 결합율을 증가시켜 혈액의 응고능력을 감소시킴
- Tauschel 등(1984)과 Kuglmeier 등(1990)의 국소 저분자 헤파린주사와 비교하는 임상시험 결과에 따르면 국소 피부 도포용 헤파린은 저분자 헤파린주사와 유사한 피하조직 및 피내조직에서의 혈전용해작용을 증가시켜 타박상 등에 의한 피하 및 피내조직에서의 혈종을 감소시키는 것으로 확인되었으며, 환자에게는 더 많은 임상적 편의성을 제공하는 것으로 확인됨
- 바이아트롬 헤파린 스프레이겔은 기존의 저분자 헤파린 주사제와 동일한 임상적 효과를 가지며 치료의 편의성을 제공하고 비스테로이드성 소염진통제에 비하여 유사한 소염 효과와 외용제로서의 편의성 및 위장관계 이상반응의 위험이 없는 안전한 의약품으로 알려짐
- 오스트리아의 Cyathus사가 개발하고 오스트리아에서 제조되고 있는 '바이아트롬' 헤파린 스프레이겔은 항혈전 및 항염증 효과를 가진 피부 도포용 스프레이겔로 오스트리아를 비롯한 유럽 8개국에 출시되어 표재성 정맥혈전증(피부타박상, 멍), 피부부종, 혈종, 및 정맥류에 의한 혈종의 치료에 사용되고 있으며, 임상적 효용성이 알려진 저분자 헤파린 요법과 동등한 임상적 효용성을 가지고 있는 것으로 알려짐
- 국내 헤파린 외용제

	베노플러스겔, ㈜유유제약	**콘투락투벡스겔, ㈜후파르마**	**리만50000엠겔, ㈜아주약품**
허가일	1987.8.19	2001.4.26	2008.3.19
주성분	헤파린나트륨, 무정형에스신, 살리실산글리콜레이트	헤파린나트륨, 세파연조엑스, 알란토인	헤파린나트륨, 덱스판테놀, 알란토인
효능 효과	다음 증상의 진통·소염(항염) : 정맥류상 부종(부기), 야간비복근 경련증(쥐가 날 때), 표재성(표면에 있는) 정맥염, 사고시 외상(상처), 운동시 부상(타박상), 건초염(힘줄윤활막염), 벌레물린데	수술, 절단, 화상, 사고 후의 비대성·켈로이드성, 운동제한성 또는 미용적 피부손상시의 상처 및 흉터, 외상성 경축, 상흔성 협착	1) 다음과 같은 증상 · 정맥류에 의한 증상 : 통증, 무거운 느낌, 하지부종, 종아리 근육 경련 · 사고 또는 스포츠에 의한 둔상 : 혈종, 좌상, 타박상, 긴장, 염좌, 부기, 근육 및 인대의 통증 2) 표재성 정맥염, 혈전정맥염, 혈관경화요법 후의 치료
분류	일반의약품	일반의약품	일반의약품

- 국외 개발현황에 관한 자료

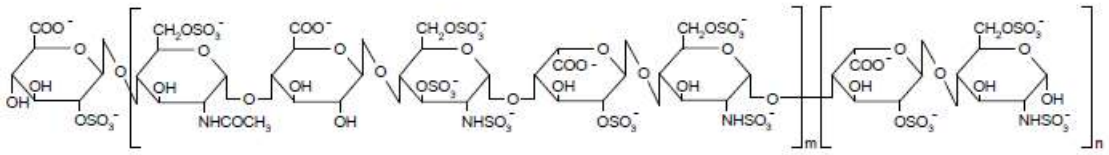
  - 오스트리아 : Heparin 2,400 IU/g Cutaneous Spray

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : Heparin sodium
- 분자식: (8,000 ~ 25,000 Dalton)



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 유럽약전(EP) 규격에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항

- 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월 또는 개봉 후 6개월

- 제출자료

- 용기형태 : 유리병(EP)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	측정시기(month)	결과
개봉 전 안정성시험					
가속시험	40℃ 75% RH	유리병	603552-21 605157-21 608637-21	0, 3, 6	적합
중간조건시험	30℃ 65% RH			0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	3배치 성상 36개월 부적합 평균 입자크기 36개월 부적합 1배치(608637-21) 함량 6개월 유의적 변화 (초기 97.1% → 6개월 90.8%)
장기보존시험	25℃ 60% RH			0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	적합
개봉 후 안정성시험					
중간조건시험	30℃ 65% RH	유리병	603552-21 605157-21 608637-21	0(개봉), 3, 6	1배치(608637-21) 함량 6개월 유의적 변화 (초기 97.1% → 6개월 91.3%)
장기보존시험	25℃ 60% RH				적합
중간조건시험	30℃ 65% RH		608637-21	30(개봉), 33, 36	성상 30, 33, 36개월 부적합 평균 입자크기 30, 33, 36개월 부적합 점도 30, 33개월 부적합
장기보존시험	25℃ 60% RH				적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 안정성시험은 제품 개봉전과 개봉후에 대한 안정성시험으로 구성되어 있음

- **(개봉전)** 가속시험은 기준내 적합하였으나, 중간조건시험에서 성상(36개월), 평균 입자크기(36개월) 항목이 부적합하였고, 1배치(608637-21)에서 6개월째에 함량의 유의적인 감소(초기 97.1% → 6개월 90.8%)가 있었음. 따라서 보관시 25℃를 초과하여 보관할 경우 안정성에 우려가 있을 것으로 판단됨.

- **(개봉후)** 개봉후 안정성시험은 안정성시험 초기에 개봉하여 시험한 결과(3배치)와 안정성시험 30개월째에 개봉하여 시험한 결과(1배치)로 구성되어 있으며, 초기개봉 시험결과 중간조건 1배치(608637-21)에서 6개월째에 함량의 유의적인 감소(초기 97.1% → 6개월 91.3%)가 있었으나, 장기보존시험에서는 전항목이 적합하였음.

- 제출된 안정성시험 자료에 근거하여 저장방법에서 '실온보관'을 '실온보관, 25℃를 초과하여 보관

하지 말 것'으로 시정하고, 개봉 후 사용기간에 대해서는 사용상 주의사항 '5. 저장상의 주의사항' 항에 '4) 개봉후 6개월이 경과했을 경우 남은 액을 사용하지 않도록 한다.'로 기재함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료 요약표

단계	대상환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [95003] Evaluation of the effect of Heparin Pur-ratiopharm and Heparin Pur-forte ratiopharm on microcirculation as compared with a placebo preparation(gel base of Heparin Pur/-forte ratiopharm) and two comparator preparations(Thrombareduct 60,000 Gel and Thrombareduct 180,000 Gel) and assessment of tolerability in healthy subjects				
I (95.4)	건강한 성인 n=32	· liposomal heparin spray gel 30,000 IU/25g · liposomal heparin spray gel 60,000 IU/25g · Placebo controls: Thrombareduct 60,000 gel, Thrombareduct 180,000 gel · 5일간 1일 3회 투여	미세순환의 개선 및 국소 내약성의 평가	리포좀 헤파린 스프레이 겔 투여 투여군에서 미세순환이 더 개선되는 경향이 나타남
2. [CSC-LIPO/0189A] Randomized, Controlled, Open Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Tolerability of a Liposomal Heparin spray gel in Comparison to Subcutaneous Low Molecular Weight Heparin in Patients With Superficial Venous Thrombosis				
II (02.12)	표재성 정맥 혈전 증 환자 n=46	· Lipohep Forte Spraygel 2400 IU/g 4 spray puffs(4 times 458 IU) tid, 국소투여 · Clexane 40 mg application/day, SC - 압박붕대법 실시 및 진통제(AAP 500mg, 1일 최대 1g) 사용 허용	- 통증 : 10cm VAS 및 0~4 순위척도 - 부종 및 홍반 : 0~4 순위척도 - 홍반면적 : Planimetry (0,7,14일 및 치료종료 후 7일) - duplex sonography : 기저시, 7, 14일 및 followup	- Pain VAS, 홍반면적, 혈전의 크기에서 투여군 내에서 기저시에 비해 7, 14일 후 유의적으로 감소하였으며, 헤파린 스프레이 투여군과 저분자량 헤파린 투여군간의 유의적 차이는 없었음. 두 군의 치료효과가 동등한 것으로 추정됨.
3. [CSC-LIPO/0198] Liposomal Heparin-Spraygel in Comparison with Subcutaneous Low Molecular Weight Heparin in Patients with Superficial Venous Thrombosis. A Randomized, Controlled, Open Multicentre Study				

단계	대상환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
II (01.3)	표재성정맥혈전증 환자 n=42	- 14일간 투여 . Lipohep Forte Spraygel 2400 IU/g 4 spray puffs(4 times 458 IU) tid, 국소투여 . Clexane 40 mg application/day, SC, 4,000 항 Factor Xa 단위 투여 - 압박붕대법 실시 및 진통제(AAP) 사용 허용	- 통증감소(VAS, VRS), - 홍반(panimetry) - 부종(순위척도) - 혈전크기(sonography)	- 통증감소(VAS)에 헤파린 스프레이겔과 에녹사파린 SC 투여가 동일한 효능을 나타냄 - 구제약물의 소비량도 두 군에서 동일함 - 홍반 및 혈전의 크기에서도 두 군에서 유의적 차이가 없음
4. [Angiology 2007] Efficacy and Tolerability of Liposomal Heparin Sparygel as an Add-on Treatment in the management of Superfical Venous Thrombosis				
II	표재성정맥혈전증 환자 n=124	- 최대 투여기간 3주 : 1주 후인 visit 2에서 투여를 종료하거나 추가 1주 투여하여 visit 3에서 효능을 평가함. 최대 투여기간 3주임. · Liposomal heparin spraygel (1g 당 헤파린나트륨 2,400 IU 함유) 1회 4puff, 1일 3회 투여 · 위약 - 압박붕대법 실시 및 진통제(AAP 500mg)의 사용 허용	- 통증 - 홍반 - 부종 - SVT 길이	- 환자 및 평가자에 의한 효능은 위약군에 비해 헤파린 스트레이 투여군에서 개선됨 - 헤파린 스프레이 투여시 국소증상, 통증경감, 혈전크기의 감소효과가 있었음
5. [PANMINERVA MED 2011] Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study				
II	표재성혈전정맥염 환자 n=124	- 투여기간 7~14일 · heparin spraygel (1g 당 헤파린나트륨 2,400 IU 함유) 1회 3/4/5 puff, 1일 3회 분무 · 위약 1회 3 puff, 1일 3회 분무	- 통증(VAS, VRS) - 홍반 - 부종 - 혈전	- 환자 및 평가자에 의한 효능은 위약군에 비해 헤파린 스프레이 투여군에서 개선됨 - 헤파린 스프레이 투여 시 통증경감, 홍반 크기 감소, 혈전 크기의 감소효과가 있었음

- 제출한 임상시험자료 중 2~3 은 활성대조약이 신청 적응증에 대한 효능을 국내에서 승인받지 않았으므로 동 신청사항에 대한 입증자료로 적합하지 않음
  - 위약 대조 비교임상시험자료인 4~5를 근거로 신청사항을 검토함

6.2. 임상시험성적에 대한 심사자의견

- 제출한 비교임상시험 자료 2편를 검토한 결과, 위약 대조군에 비하여 헤파린 스프레이겔 사용군에서 통증, 홍반 부종의 유의한 감소를 보임. 따라서 동 자료들을 근거로 신청 품목의 효능·효과, 용법·용량을 시정하였음
- 신청 품목의 사용상의 주의 사항은 국내 기허가된 헤파린 외용제의 사용상의 주의 사항과 개발국인 오스트리아 허가사항 중 이상반응을 반영하여 시정하였음
- 오스트리아 허가사항에는 '헤파린은 태반 및 모유로 이행하지 않으며 임신기간 중 해파린제제의 국소 사용 시 임부, 태아 및 신생아에 대한 이상반응이 보고되지 않았으므로 동 제제는 임부 및 수유부에게 사용 가능'으로 기재되어 있음. 그러나 제출한 2편의 비교임상시험 자료로는 임부 및 수유부에서의 사용 가능성 여부를 확인할 수 없음. 따라서 동 품목의 사용상의 주의 사항에는 '다음과

같은 사람은 이 약을 복용(사용)하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것: 임부, 수유부'로 기재함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 오스트리아 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 제출