의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.03.21	접수번호	20230051779
신청구분		자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)한국비엠아이		
제 품 명		헤모펜스헤모스태틱(트롬빈)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트롬빈		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		주약 1 바이알(60.33mg) 중, 트롬빈 5000 아이유		
최종 허가 사항	허가일자	2024.02.16		
	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		-		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박종숙 주무관, 이근아 사무관, 김은주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 김정현 주무관, 서현옥 연구관, 도원임 연구관 (기시) 홍상미 주무관, 권오석 연구관, 박상애 과장
GMP* 평가부서		광주청 의료제품안전과	GMP 담당자	박경제 심사원, 이현우 주무관, 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

눈 이외의 부위에 대한 여러 영역의 외과적 수술 시, 결찰(ligature) 또는 일반적인 절차로 효과적으로 조절되지 않거나 조절이 불가능한 출혈

○ 용법·용량

사용하기 직전에 트롬빈을 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지에 가해야 한다.

준비
이 약 포장의 내용물이 제대로 들었는지 확인한다. 포장 또는 바이알이 손상되었거나 개봉된 경우, 사용하지 않는다.

포장의 개봉
- 트롬빈 바이알, 첨부용제 바이알, 주사기, 멸균주사침을 무균영역(sterile field) 밖에서 개봉한다.
- 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지, 수동식의약품혼합용기구와 범용카테터캐뉼러를 내부포장째 무균영역(sterile field)으로 옮긴다. 무균영역에 옮긴 후 멸균된 내부포장을 개봉한다.

트롬빈 용액의 준비
- 첨부용제 바이알에서 플라스틱 flip-off 뚜껑을 제거하고 트롬빈 바이알에서 플라스틱 flip-off 뚜껑을 제거한다. 두 바이알의 고무 마개를 살균 용액으로 소독하고 건조시킨다. 살균제로서 베타딘과 같은 요오드 함유 제제는 사용하지 않는다.
- 주사기와 멸균주사침을 이용해서 첨부용제 바이알 2mL를 동결건조된 트롬빈이 든 바이알에 취한 후, 트롬빈 바이알에 주사기가 연결되어 있는 상태에서 첨부용제 바이알을 적절히 폐기한다.
- 트롬빈이 완전히 용해될 때까지 트롬빈 바이알을 부드럽게 돌린다.
- 용해가 되면 트롬빈 용액을 주사기로 빨아들인다. 빈 트롬빈 바이알과 멸균주사침은 적절히 폐기한다.
- 트롬빈 용액이 완전히 이동된 후, 무균영역에서 헤모펜스 첨부물에 포함되어 있는 수동식의약품혼합용기구를 트롬빈 용액이 담겨 있는 주사기에 연결한다.

트롬빈 용액과 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지의 혼합
- 멸균포장된 가교히알루론산나트륨겔
  프리필드시린지의 포장을 제거하여, 이 주사기를 트롬빈 용액이 든 주사기와 연결한다.
- 트롬빈 용액 주사기의 밀대(plunger)를 밀어 가교히알루론산나트륨겔이 든 프리필드시린지로 용액을 완전히 통과시킨다. 이것이 “1 패스”이다. 가교히알루론산나트륨겔-트롬빈 용액 혼합물을 주사기 간에 왔다갔다 하면서 적어도 20 패스를 반복한다.
- 필요한 경우 주사기에 범용카테터캐뉼러를 연결하여 주사기에서 직접 밀어낼 수도 있다.
- 이 약은 트롬빈 용액과 혼합한 후에 8시간까지 사용할 수 있다.

제품 적용
이 약을 혈관에 주입하지 않는다.

사용상의 주의사항을 사전에 숙지한다.
최상의 결과를 위해, 이 약을 출혈이 되고 있는 조직 표면에 완전히 접촉시켜야 한다.
이 약의 입자는 0.9% 생리식염수와 접촉했을 때 10분까지 약 26.1% 부풀어오르고, 약 20분 후에 최대 팽창 부피(약 28.7%)에 도달한다.

적용 방법
중요 적용 순서
1. 출혈이 시작된 지점에 이 약을 직접 적용한다.
2. 조심스럽게 접촉시키면서 이 약을 출혈시작점에 고정시킨다. 쉽게 적용하기 위해, 젖은 거즈나 면봉에 이 약을 적시고 이를 출혈 시작점에 대어 이 약을 전달하는 방식과 같이 1번과 2번을 조합할 수 있다.
3. 조직의 손상부위를 완전히 덮을 정도의 충분한 양을 사용한다.
4. 신속히 조작한다.
5. 생성된 혈괴가 떨어지지 않도록 이 약의 잔여량은 항상 조심스럽게 세척해 내고, 흡출하여 제거한다.

상세 적용 순서
- 조직 표면에서 출혈이 시작된 곳을 확인한다. 이 곳이 이 약의 적용 목표 부위가 된다.
- 손으로 출혈 표면에 멸균 (헤파린이 처리되지 않은) 식염수로 적신 거즈 스폰지를 대고 범용카테터캐뉼러(또는 주사기 팁)을 사용하여 스폰지와 출혈 표면 사이에 이 약을 적용한다. 거즈 스폰지가 출혈이 일어나는 출혈 표면에 이 약을 지지해 준다. 출혈이 시작된 곳에 작은 “언덕”이 형성되도록 이 약을 충분히 적용한다.
- 조직이 결손[디봇(divots) 또는 함몰]된 경우 병소의 가장 깊이 패인 부분에 이 약을 적용하기 시작하여 주사기(또는 범용카테터캐뉼러)를 병소에서 빼어내면서 계속 적용한다. 이러한 “빼면서 적용하기(back-filling)”법은 이 약이 조직 결손된 전체 출혈 표면에 접촉하도록 해 준다.
- 멸균 (헤파린이 처리되지 않은) 식염수로 적신 거즈 스폰지를 사용하여 출혈 표면에 이 약을 접촉시켜서 병소에 고정되도록 한다.
- 거즈 스폰지를 들어 올려 상처 부위를 관찰한다. 출혈이 멈추면 지혈 응괴(clot)에 혼입되지 않은 과량의 약을 조심스럽게 세척하여 제거한다.
- 거즈 스폰지가 새로 형성된 응괴에 붙었을 경우, 응괴가 붕괴되는 것을 최소화하기 위해 헤파린 처리하지 않은 식염수로 세척한다.
- 출혈이 지속되는 경우, 조직 표면에 가능한 한 가까이에 시린지 내의 약을 적용하기 위해 이미 처치한 부위의 중심에 범용카테터캐뉼러를 삽입한다. 시린지 내의 약을 적용한 후거즈 스폰지로 다시 접촉시킨 다음 그 부위를 다시 관찰한다. 필요한 경우, 재적용을 반복한다.
- 일단 출혈이 멈추면, 지혈 응괴에 혼입되지 않은 내용물은 항상 조심스럽게 세척하고, 흡출하여 치료부위에서 제거한다.
- 이 약과 응괴 복합체의 결합을 물리적인 조작으로 분리시키지 않는다. 지혈 응괴에 혼입된 것은 제자리에 남겨 둔다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 이 약을 혈관으로 투여하거나 또는 압박해서는 안 된다. 또한 혈액이 흘러나오고 있지 않은 부위(예, 겸자로 막아놓은 혈관 또는 우회 혈관)에 투여해서는 안 된다. 이 경우 광범위한 혈관 내 응고 및 사망까지도 유발할 수 있다.
2) 지혈에 사용되는 정확한 수술 기법 및 결찰 또는 다른 일반적인 지혈 절차의 대용으로 사용되어서는 안 된다. 이 약은 수술시 삼출성 출혈에 효과적이고, 이는 예방적인 지혈제로서 사용되어서는 안 된다.
3) 감염이 있는 부위에 사용해서는 안 되고 신체의 오염된 부위에는 주의깊게 사용하여야 한다. 이 약이 적용된 부위에 감염이나 농양의 징후가 나타나면 감염된 것을 제거하고 배출시키기 위해서

재수술이 필요할 수 있다.
4) 소유래 트롬빈제제의 국소사용 시 때때로 프로트롬빈 시간(PT) 또는 부분트롬보플라스틴시간(PTT)과 같은 실험실적 검사치의 이상에서부터 드물지만 사망에 이를 수 있는 심각한 출혈 또는 혈전증에 이르는 지혈반응의 비정상성을 나타낼 수 있다('4. 약물이상반응', "2) 응고이상.이상출혈" 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약은 응고 장애의 1차적인 치료법으로 사용해서는 안 된다.
2) 생명을 위협할 수도 있는 알레르기-아나필락시스양 반응 및/또는 혈전색전성 사례의 위험성을 피하기 위해 혈관이나 조직에 적용하지 않는다.
3) 응고촉진제, 항플라스민제, 아프로티닌제제를 투여 중인 환자에 사용해서는 안 된다.
4) 심한 동맥출혈이 일어난 환자에 적용시 압력 때문에 이 제품이 안전하게 붙어있지 못하여 출혈이 계속될 가능성이 커질 수 있으므로 적용하지 않는다.
5) 눈 수술 부위에 사용하지 않는다.
6) 산후 출혈 또는 과다월경출혈의 지혈목적으로 사용하지 않는다.
7) 소유래 물질에 알레르기가 있는 환자에는 이 약을 사용하지 않는다.

3. 다음 환자에는 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) 쇼크 : 드물게 호흡곤란, 청색증, 혈압강하등의 쇼크증상을 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 항 제V인자항체를 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) 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 환자를 대상으로 플로실 헤모스테틱 매트릭스를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(BMI1001-SIT-01)에서 발현된 중대한 이상반응 발현율은 투여군별로는 시험군 7.14%(6/84명, 6건), 대조군 6.98%(6/86명, 9건)였으며, 두 군간 발현율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 임상시험용 의약품과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 시험군 2.38%(2/84명)에서 2건(수술 후 상처 감염) 확인되었고, 2건 모두 중대한 약물이상반응이었으며, 2건의 중대한 약물이상반응 모두 중등증(Grade 2), 임상시험용 의약품과의 인과관계는 '관련성 적음'으로 평가되었다. 두 군에서 시험 중지를 야기한 이상반응은 없었다.

임상시험에서 인과관계와 상관없이 보고된 이 약의 이상사례 및 약물이상반응(* 표시)은 아래 표.1에 MedDRA 기관계 분류(SOC and Preferred Term Level) 및 다음 빈도 분류에 따라 기술하였다.

- 매우 흔하게 : ≥10% (≥1/10)
- 흔하게 : ≥1% 이고 <10% (≥1/100 이고 <1/10)
- 흔하지 않게 : ≥0.1% 이고 <1% (≥1/1,000 이고 <1/100)
- 드물게 : ≥0.01% 이고 <0.1% (≥1/10,000 이고 < 1/1,000)
- 매우 드물게 : <0.01% (<1/10,000), 단발적인 보고서 포함

표 1. 임상시험(BMI1001-SIT-01)에서 보고된 이 약의 이상사례

MedDRA 기관계 분류 (SOC)	이상사례	빈도

MedDRA 기관계 분류 (SOC)	이상사례	빈도
손상, 중독 및 시술 합병증	시술 관련 통증	매우 흔하게
	절개 부위 발진, 시술 후 분비물, 시술 후 홍반, 피부 열상, 피부 상처, 혀 손상, 치아 골절	흔하게
각종 위장관 장애	변비, 오심	매우 흔하게
	소화 불량, 복통, 복부 불편감, 설사, 상복부 통증, 혈변 배설, 치핵, 장폐색증, 구내염	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	매우 흔하게
	흉부 불편감, 흉통, 말초 부종, 안면 부종, 보행 장애, 주입 부위 통증, 주입 부위 종창, 주사 부위 출혈, 통증	흔하게
임상 검사	혈압 감소	매우 흔하게
	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 헤모글로빈 감소, 혈압 증가, 적혈구 용적률 감소, 적혈구 수 감소, 혈액 알부민 감소, C-반응 단백질 증가, 산소 포화도 감소, 적혈구 침강 속도 증가, 프로칼시토닌 증가, 소변 배출량 감소	흔하게
각종 신경계 장애	두통, 어지러움, 감각 저하, 지각 이상, 요골 신경 압박	흔하게
신장 및 요로 장애	배뇨 곤란	매우 흔하게
근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증, 관절통, 등허리 통증, 근육 쇠약, 사지 불편감, 천골 통증	흔하게
감염 및 기생충 감염	요로 감염. 구강 헤르페스, 수술 후 상처 감염*, 클로스트리듐 디피실레 감염, 엔테로박터 감염, 대상 포진, 세균성 신염	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡 곤란, 무기폐, 구인두 불편감	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	소양증, 발진, 두드러기, 접촉 피부염, 땀띠	흔하게
대사 및 영양 장애	저혈당증, 저칼륨 혈증, 고혈당증, 고칼륨 혈증, 저나트륨 혈증	흔하게
각종 심장 장애	빈맥, 심근 경색	흔하게
각종 정신 장애	수면 장애, 섬망, 공황 발작	흔하게
각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증, 저혈압, 정맥류 정맥	흔하게
각종 눈 장애	눈 통증, 눈 이물감	흔하게
귀 및 미로 장애	체위성 현훈	흔하게
간담도 장애	약물-유발 간 손상	흔하게
각종 면역계 장애	과민성	흔하게
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	전립선암	흔하게

(MedDRA version 27.0)

5. 일반적 주의

1) 한 번만 사용하고 재멸균하지 않는다.
2) 트롬빈 용액은 알코올, 요오드 또는 중금속이온을 함유하는 용액과 접촉시 변성될 수 있기 때문에, 그런 물질을 포함하는 어떤 항균제를 제거하기 위해 투여 부위가 세척되기 전에는 이 약을 투여하지 말아야 한다.
3) 지혈 응괴에 혼입되지 않은 과량의 내용물을 조심스럽게 세척하여 제거하여야 한다. 특히 뼈에 있는 구멍 안이나 근처 또는 근접한 부위, 뼈와의 경계부위, 척수, 뇌 그리고/또는 뇌신경에 사용한 경우 꼼꼼히 과량의 이 약을 세척할 필요가 있다.
4) 강(cavity) 또는 폐쇄된 조직 공간에 투여할 경우, 완만한 접근(approximation)이 권장된다. 출혈 부위에 투여할 경우, 이 약의 입자가 0.9% 생리식염수와 접촉 시 약 10분까지 약 26.1% 팽창하

고, 약 20분 후에 최대 팽창 부피(약 28.7%)에 도달한다.
5) 수술 종류에 관계없이 의사는 이 약을 적용한 후 약 28.7%인 최대 팽창 부피와 그것이 주위 해부 조직에 미치는 잠재적인 영향을 고려해야 한다. 최대 팽창 부피는 약 20분 후에 나타난다.
6) 이 약과 항생제 용액 또는 분말과의 혼합 사용에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
7) 무작위 임상 시험을 통한 신경외과 및 비뇨기과 수술시 사용, 분출형 출혈에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다('11. 전문가를 위한 정보', "2) 임상시험 정보" 참조).
8) 비뇨기과 수술에서, 결석 형성의 잠재적 병소를 제거하기 위해서는 신우 또는 요관에 이 약을 남기지 말아야 한다.
9) 발암성, 변이원성, 생식능력 장애: 이 약의 발암 가능성을 평가하기 위한 장기 동물 시험 또는 생식능력에 미치는 영향을 측정하기 위한 시험은 수행되지 않았다.
10) 이 약의 안과 수술시 사용에 대해서는 안전성 유효성이 확립되어 있지 않다.
11) 산후 출혈 또는 월경과다의 관리에는 사용하지 않는다.
12) 소아 및 임부에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
13) 타 지혈제와 마찬가지로 말초 정맥압이 음압이 되는 상황(예. 환자의 자세에 따라)에서는 이 약이 혈관계로 유입될 수 있고, 이로 인해 생명에 위협이 되는 혈전색전증(thromboembolic events)이 발생할 가능성이 있다.

6. 상호작용
1) 다음 제제와의 병용에 의해 혈전형성경향이 나타날 우려가 있으므로 병용하지 않는다. : 응고촉진제(장기추출제제, 사독제제), 항플라스민제(아미노카프론산, 트라넥사민산), 아프로티닌제제
2) 요오드, 과산화수소와 같은 산화제, 알코올과 같은 단백변성제 또는 치메로살 같이 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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임산부, 임신가능성이 있는 여성 및 수유부에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성, 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 적용상의 주의
1) 개봉 후에는 가능한 한 신속히 사용한다.
2) 범용카테터캐뉼러에 남아있는 이 약을 제거하기 위해 에어(air)를 사용하지 말 것.
3) 범용카테터캐뉼러를 절단하지 말 것
4) 기타 : 용액은 산, 알칼리, 열, 중금속염에 대하여 불안정하므로 주의한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 개봉 후 사용기간 : 트롬빈과 가교히알루론산 구성품은 혼합 후 최대 8시간 안정하지만, 일단 범용카테터캐뉼러로 유입시킨 경우 즉시 사용되어야 한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
생체 내 트롬빈은 피브리노겐 아르기닌(Arg)-글리신(Gly)결합을 분열시키고 혈액 응고 체계 내 기타 효소들을 활성화한다. 트롬빈은 세포질융해성 단백질 분해효소로서 피브리노겐의 아르기닌(Arg)-글리신(Gly)결합을 선별적으로 쪼개어 피브린을 형성하고 기타 혈액 응고 관련 단백질을 활성화한다.
2) 임상시험 정보
이 약의 유효성 및 안전성은 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 만 19세 이상 만 80세 미만의 성인 170명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상

시험을 통해 평가하였다.
척추/정형외과 수술은 표준 수술법에 따라 시행되었다. 본 임상시험에서 실시되었던 척추/정형외과 수술 종류는 '내시경 척추수술', '요추 척추후궁절제술 또는/그리고 요추 디스크 제거술, 경추수술', '요추 척추유합술'이다.
각 대상자는 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 한하며, 출혈 부위에 일반적인 지혈 절차, 다른 지혈제 또는 지혈요법을 시행하지 않고 3X3 cm2 면적 당 이 약(시험군) 또는 플로실 헤모스태틱 매트릭스(대조군) 1키트를 투여하였다. 출혈 부위 중 순차적으로 확인되는 첫 번째와 두 번째 부위에 투여하였으며, 두 번째 출혈 부위가 없다면 첫 번째에만 투여하였다.
일차 유효성 평가변수인 '첫 번째 출혈 부위의 임상시험용 의약품 최초 투여 후 10분 이내의 지혈 성공률(%)'은 시험군에서 97.10%(67/69명), 대조군에서 96.05%(73/76명)이고, 투여군 간 차이에 대한 95% 양측 신뢰구간은 [-0.0490, 0.0744]로 하한이 비열등성 한계인 -0.1을 초과하여 시험군이 대조군에 비해 비열등함을 확인하였다.

3) 비임상 정보

① 단회독성

이 약 7.0mL/kg을 ICR 마우스에 단회 복강 투여한 결과, 7일 동안 사망 또는 전신 독성반응은 관찰되지 않았다.

② 반복독성

이 약 1.0 mL를 Sprague-Dawley 랫드 피하에 4주간 이식한 결과, 국소 조직 반응 또는 전신 독성반응은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	(주)한국비엠아이	대한민국	제주특별자치도 제주시 첨단로7길 11

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)

○ 의약품등의사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-헤모펜스헤모스태틱(트롬빈) (접수번호 20220152324)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2023.03.21			
보완요청 일자	2023.05.26	2023.05.18. 2023.12.01.	2023.05.19. 2023.12.04.	2023.10.04.
보완접수 일자	2023.09.27. 2023.12.05.			
최종처리 일자	2024.02.16.	2024.02.07.	2024.02.08.	2023.12.26.

[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) | | |

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]

- 신청품목(헤모펜스헤모스태틱)은 트롬빈을 주성분으로 하는 지혈제로 트롬빈 분말을 첨부용제에 녹이고, 첨가제인 가교히알루론산나트륨겔과 혼합하여 지혈 부위에 분무하여 부피를 유지하여 지혈하도록 용법·용량을 개선한 의약품임

- ① 주약 1바이알(트롬빈 함유), ② 첨부용제 1바이알, ③ 첨가제 1프리필드시린지, ④ 첨부물(수동식의약품혼합용기구, 범용카테터캐뉼러, 주사기, 멸균주사침)로 구성됨
- ① 주약 1바이알(트롬빈 함유)과 ② 첨부용제 1바이알은 기허가 '비엠트롬빈동결건조분말5000단위' 품목과 동일하며,
- ③ 첨가제 1프리필드시린지에 첨가제로 지혈 효능의 약리작용이 없는 BDDE가교히알루론산나트륨을 함유하고,
- ④ 첨부물(수동식의약품혼합용기구, 범용카테터캐뉼러, 주사기, 멸균주사침)은 각각 기허가된 의료기기 품목임

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처 고시) [별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품으로 독성에 관한 자료 제출 대상은 아니나, 단회투여독성 1건, 기타 독성시험 3건(감작성, 이식, 아급성)의 총 4건의 독성시험자료를 제출하였으며, 임상적으로 의미있는 영향은 없었음
- 신청품목의 지혈 유효성 및 유착 등 안전성을 평가하기 위하여 효력시험자료 2건을 제출하였음. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료 미제출하였으나 신청 품목은 국소지혈제이며 주성분인 트롬빈의 국내 허가사항 범위 내 용량을 적용함에 따라 면제 가능한 것으로 사료됨

- (지혈) 기니피그 출혈 모델에서 효력시험을 수행 결과, 국내 기허가 유사품목인 플로실과 유사한 정도의 지혈 효과를 나타내었음
- (유착, 염증, 섬유화) 랫드 출혈모델에서 헤모펜스헤모스태틱에 의한 유착 및 염증발생, 섬유화를 평가한 결과, 대조군인 플로실 또는 트롬빈 단독 처치 시와 비교하여 유착, 염증, 섬유화 정도가 유사하거나 개선된 결과를 나타냄

- 임상시험성적에 관한 자료로 '척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 환자를 대상으로 "헤모펜스"의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험[BMI1001-SIT-01]' 1건을 제출하였음

- 일차 유효성 평가변수는 '첫 번째 출혈 부위의 임상시험용 의약품 최초 투여 후 10분 이내 지혈 성공*률로서, 10분 이내 지혈성공률은 시험군(헤모펜스헤모스태틱)에서 97.10%(67/69명), 대조군(플로실 헤모스태틱 매트릭스)에서 96.05%(73/76명)로 시험약은 대조약에 비해 비열등하였음

- 임상시험 결과보고서, 대조약인 기허가품목(플로실 헤모스태틱 매트릭스)의 허가사항을 근거하여 검토한 결과, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항) 신청사항은 타당하나 용법·용량, 사용상의 주의사항 중 일부 문구를 시정하였음.

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

- 국소출혈부위의 지혈을 목적으로 허가된 의약품(트롬빈)을 첨부용제에 용해한 트롬빈용액을 첨가제(가교히알루론산나트륨)와 혼합하여 지혈부위에 분무하여 부피를 유지할 수 있도록 함으로써 지혈을 도움
- 트롬빈 : 직접적으로 혈액 중의 피브리노겐을 응고시킴으로서 지혈을 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 의약품으로서 트롬빈은 사람 또는 소의 혈액으로부터 분리·정제되어 자연적인 지혈보다 더 빠른 지혈 목적으로 널리 사용되나 외과적 수술과 같이 출혈 부위에서 지속적인 혈액의 유출이 발생하는 경우 트롬빈이 적용되더라도 혈류에 의해 흘러내리며, 효과적인 지혈이 이루어지기 어렵게함
- 이를 보완하고자 트롬빈을 함유한 겔 형태의 지혈제가 2000년대 초반 개발되었고, 작은 수술부위 지향, 내시경 수술 등 수술 방법의 발전에 따라 그 효용성이 더욱 커지고 있음. 겔 형태의 제품은 박스터사의 “플로실 헤모스태틱 매트릭스(Floaesl Matrix Hemostatic Sealant)” 및 존슨앤존슨사의 “서지플로(Surgiflo Hemostatic Matrix kit)”가 있으며 구성 및 특징은 다음과 같음

- ‘플로실 헤모스태틱 매트릭스’은 미립자 담체인 가교 결합된 젤라틴에 지혈 약리활성을 가지는 트롬빈을 사용 직전에 혼합하여 출혈 부위에 적용함. 출혈 부위의 혈액을 담체가 흡수하며, 흡수된 혈액을 지혈 약리 활성을 가지는 트롬빈이 지혈에 참여하여 빠른 속도로 출혈을 멈추게 함
- ‘서지플로’는 미립자 담체로 젤라틴 점액체(Gelatin Paste)를 사용하며, 지혈성분으로 트롬빈을 사용함

- (주)박스터사의 ‘플로실 헤모스태틱 매트릭스’(주성분: 트롬빈, 정제된특수처치젤라틴)를 참고하여, 자사 기허가 지혈제인 ‘비엠트롬빈동결건조분말5000단위(트롬빈)’에 첨가제로 가교히알루론산나트륨겔을 추가하여, 사용목적 및 작용기전이 유사한 겔형태의 제품을 개발하고자 하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 트롬빈은 출혈 발생시 혈액 응고가 일어나기 위해 필요한 중요 효소임. 출혈이 발생하면 상처난 혈관벽에 혈소판이 부착되고, 응고인자들이 순차적으로 응고연쇄반응(coagulation cascade)을 일으켜 활성화됨. 트롬빈은 응고인자들 중 마지막으로 활성되는 효소로서, 혈액 내에 존재하는 프로트롬빈이 절단되어 트롬빈으로 전환되면서 활성을 갖게됨. 이후 트롬빈은 섬유소원(피브리노겐, Fibrinogen)을 섬유소(피브린, Fibrin)로 전환시키고, 섬유소는 서로 엉기면서 섬유소 그물을 형성하고 혈관의 상처부위에 부착됨. 상처부위에 부착된 섬유소 그물은 혈구, 혈소판을 둘러싸 혈전을 형성하고, 이를 지혈이라고 함
- 생체 내 트롬빈의 지배적 형태는 간에서 생성되는 치모겐(zymogen), 프로트롬빈(factor II)임. 프로트롬빈은 약 12%의 당사슬(glycan)을 함유한 당단백질로 활성화 된 factor X에 의해 생체 내에서 쪼개져, 활성 펩티드를 방출하고 트롬빈을 촉매 반응에 대해 활성화된 트롬빈을 산출하는 사슬들로 쪼갬
- 트롬빈은 분자량 약 33,000Da의 세포질 융해성 세린 단백질 분해효소로서, 피브리노겐 아르기닌(Arg)-글리신

(Gly) 결합을 분열시켜 피브린을 형성하고 기타 혈액 응고 관련 단백질을 활성화함

- 생성된 피브린은 서로 엉기면서 피브린 그물을 형성하여 혈관의 상처부위에 부착되고, 이 피브린 그물은 혈구, 혈소판을 둘러싸 혈전을 형성하여 지혈이 이루어짐

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신청품목에서 첨가제로 사용하는 가교히알루론산 성분은 적절하게 지혈이 되지 않은 부위에 사용하는 경우, 유착이 발생할 가능성이 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토-기시에관한자료-의약품-그밖의의약품등-헤모펜스헤모스태틱(트롬빈) (접수번호 20220152324)
- 임상시험계획승인(접수번호: 20200025767)
  - 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 환자를 대상으로 “헤모펜스”의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험[BMI1001-SIT-01]

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

화학명	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(무균시험) ■ 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

- 주약, 비엠트롬빈동결건조분말5000단위(트롬빈), 기허가 품목('18.4.13))

■ 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

- 재구성액 *

* 각 구성품(주약, 첨부용제, 의료기기, 첨가제) 포장 후, 주약과 첨부용제, 첨가제 재구성(혼합액)하여 투약임을 고려하여 재구성액의 기시항목 설정

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타(복합점도)) 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

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품(비엠트롬빈동결건조분말5000단위(트롬빈), 기허가 품목('18.4.13))으로 안정성은 기검토*됨

  * 저장방법: 밀봉용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

- 완제의약품(재구성액)*

시험 종류	시험 조건	용기형태/재질*	결과
장기보존시험	25℃±2℃/60%±5%RH	(주약 및 첨부용제) 바이알(유리)/고무전(고무) (첨가제) 프리필드시린지(유리)/홉자(고무)	48개월에서 기준 내 적합

* 각 구성품(주약, 첨부용제, 의료기기, 첨가제) 포장 후, 주약과 첨부용제, 첨가제 재구성(혼합액)하여 투약임을 고려하여 재구성액의 안정성 고찰

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

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

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기허가 주약(비엠트롬빈동결건조분말5000단위(트롬빈))의 사용기간은 제조일로부터 36개월 기 승인되었고, 신청 품목은 주약을 첨부용제로 재구성 후 첨가제 가교겔 희석하여 투약함. 이에, 각 구성품(주약 및 첨부용제, 첨가제)의 재구성액(혼합액)이 각 구성품의 사용기간 도래시 혼합 후 재구성액의 시험항목 평가하여, 신청 사용기간까지 모든 항목 적합할 것으로 확인됨. 이에, 신청한 사용기간'제조일로부터 36개월'은 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여	마우스	복강	단회	업체 요청으로 비공개	○	7일 동안 관찰 결과 사망례 또는 전신 독성반응 없었음
감작성	기니피그	피내	1차감작, 2차감작, 야기	업체 요청으로 비공개	○	피부 감작성의 잠재성 보이지 않았음
이식	토끼	근육	13주간 이식	업체 요청으로 비공개	○	근육 조직 절제 후 이식 부위에 대한 육안 및 현미경 관찰 수행(capsule 또는 reaction area 크기에 따른 점수화 평가) 결과, 육안적 영향은 없었으며 현미경학적 평가에서 대조군 대비 최소의 반응을 보이거나 반응이 없었음
아급성	랫드	피하조직	4주간 이식	업체 요청으로 비공개	○	전신독성 반응 없었음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 신청품목의 주성분은 트롬빈으로, 트롬빈에 대하여 국내 동일사 기허가 품목(비엠트롬빈동결건조바이알)이 있으며, 동 품목의 트롬빈의 농도는 1000 IU/mL로 허가 범위(트롬빈으로서 50~1000 IU/mL) 내임. 또한 동 품목에서 사용되는 가교히알루론산나트륨은 주성분이 아닌 지혈효능의 약리작용이 없는 첨가제로 사용되며 국내 사용례(시노비안주(BDDE가교히알루론산나트륨겔) (엘지화학))가 있음
- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처 고시) [별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법·용량 의약품으로 독성에 관한 자료 제출 대상은 아니나, 단회투여독성 1건, 기타 독성시험 3건(감작성, 이식, 아급성)의 총 4건의 독성시험자료를 제출하였음. 신청품목의 용법·용량에 따르면 출혈 부위에 국소 적용하고 지혈 후 치료 부위에서 제거하므로 전체 투여량이 모두 치료 부위에 잔류하지는 않을 것으로 예상되며, 신청품목으로 수행한 감작성, 이식, 아급성 비임상시험자료에서도 임상적으로 의미있는 독성은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 국내에서 수행한 효력시험 결과보고서 총 2건을 제출하였음

5.2. 효력시험

① 동물실험을 통한 헤모펜스헤모스태틱(트롬빈)의 유효성 및 안전성 연구

- 개발품목의 효능·효과를 확인하기 위하여 기니피그 출혈 모델에서 지혈에 대한 효력시험을 수행하였으며, 안전성(가교히알루론산의 사용으로 인하여 우려되는 유착 등) 평가를 동시에 진행하였음
- 기니피그 출혈 모델에서 출혈이 적절히 유도되었음을 확인하였고 약물 처리 및 세척 후 출혈등급 평가 결과, 시험군(헤모펜스헤모스태틱)은 무처리군에 비하여 유의하게 지혈되었음을 확인하였고, 양성대조군(플로실)과 비슷한 지혈효과를 나타냄을 확인하였음
- 기니피그 출혈모델에서 시험군(헤모펜스헤모스태틱)과 양성대조군(플로실)은 트롬빈군과 비교하여 높은 지혈효과를 나타내었으며, 상기 결과는 액상 상태의 트롬빈보다 겔타입의 헤모펜스헤모스태틱 및 플로실이 출혈부위 접근 및 유지에 효율적임을 지지함

- 시험군(헤모펜스헤모스태틱)과 무처리군의 유착정도를 평가한 결과, 유의한 차이는 없었음

② 헤모펜스헤모스태틱(트롬빈)의 유착 및 염증 섬유화 현상 평가

- 랫드 유착모델에서 유착 여부, 염증 발생 정도, 섬유화를 평가하였음
- 랫드 유착모델에서 시험군(헤모펜스헤모스태틱)과 양성대조군(플로실) 또는 트롬빈군과의 유착 및 염증 수치를 비교하였을 때 동일 용량에서 시험군(헤모펜스헤모스태틱)의 유착 및 염증 정도가 유사하거나 적었음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 기니피그 출혈 모델에서 무처리, 트롬빈, 플로실, 시험약을 각각 처치하여 지혈 효과를 평가한 자료를 제출하였으며, 양성대조군(플로실)과 유사한 정도의 지혈 효과를 보였음.
- 랫드 유착모델에서 무처리, 트롬빈, 플로실, 시험약을 각각 처치하여 유착, 염증, 섬유화 정도를 평가한 자료를 제출하였으며, 시험군(헤모펜스헤모스태틱)은 양성대조군(플로실) 또는 트롬빈군과 유착, 염증, 섬유화 정도가 유사하거나 개선된 결과를 보였음
- 아급성시험, 이식시험에서도 상처부위에 적용 이후 세척을 하지 않았음에도 불구하고 잠재적 유해성을 보이지 않았음
- 가교히알루론산나트륨이 지혈 약리작용을 나타내지 않는 첨가제임을 확인할 수 있는 자료를 제출하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험자료를 검토한 결과 현장조사 대상에 해당하지 않음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 1편(3상)

- 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 환자를 대상으로 “헤모펜스”의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험(시험번호: IN_PPN_301)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험
(번호/
저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자
(Enrolled/
Treated)</th><th>투여
용량</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">§ Efficacy
[BMI1001-SIT-01] 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 환자를 대상으로 “헤모펜스”의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td colspan="2">[BMI1001-SIT-01]
다기관, 무작위배정, 단일 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험
(2020.12.03-2022.04.19)

[임상설계]
스크리닝(2주)
→ 무작위배정, 수술, 임상시험용의약품 투여, 유효성 및 안전성 평가 (Day 0)
→ 안전성 평가 (수술 종료 후 6시간)
→ 안전성 평가(수술 종료 후 12~24시간)
→ 안전성 평가(수술 종료 후 7±2일)
→ 안전성 평가(수술 종료 후 28±5)

[수술]
·척추/정형외과 수술은 표준 수술법에 따라 시행
·척추/정형외과 수술 종류는 ‘내시경 척추수술’, ‘요추 척추후궁절제술 또는/그리고 요추 디스크 제거술, 경추수술’, ‘요추 척추유합술’임

[임상시험용 의약품]
·시험약 : 헤모펜스헤모스태틱(트롬빈), ㈜한국비엠아이
·대조약 : 플로실 헤모스태틱 매트릭스, ㈜박스터

[투여방법]
· 각 대상자에서 척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 한하며, 출혈 부위에 일반적인 지혈 절차, 다른 지혈제 또는 지혈요법을 시행하지 않고 임상시험용 의약품을 투여하였다.
· 삼출형태의 출혈 부위 중 순차적으로 확인되는 첫 번째와 두 번째 부위에 투여하였다. 두 번째 출혈 부위가 없다면 첫 번째에만 투여하였다.
· 3X3 cm2 면적 당 임상시험용 의약품 1키트를 투여하였다.
· 임상시험용 의약품 최초 투여 후 10분 이내에 지혈 여부 평가를 위하여 시험자의 판단에 따라 식염수로 세척을 실시하였으며, 출혈이 지속된다면 해당 부위에 임상시험용 의약품 1키트를 추가로 투여하였다(재적용). 재적용은 1회에 한하였다.
· 재적용 이후 지혈 여부 평가를 위하여 시험자의 판단에 따라 식염수로 세척 가능하였다.</td><td colspan="4">[유효성 평가 변수]
·일차 평가변수 : 첫 번째 출혈 부위의 임상시험용 의약품 최초 투여 후 10분 이내 지혈 성공률

[유효성 평가 결과]
·일차 평가변수 : 활성대조군 대비 시험군의 비열등성을 통계적으로 입증함
<table>
<tr><th>첫 번째 출혈 부위의 10분 이내 지혈 성공률 (PPS군)</th><th>시험약(헤모펜스)
N=69</th><th>대조약(플로실)
N=76</th></tr>
<tr><td>n(%)</td><td>67(97.10)</td><td>73(96.05)</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>93.14, 100.00</td><td>91.67, 100.00</td></tr>
<tr><td>Difference(95% CI)</td><td colspan="2">-4.90, 7.44</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td colspan="2">0.6757</td></tr>
<tr><td colspan="3">층화요인=수술종류, 비열등성 허용 한계: -10%</td></tr>
</table>
[안전성 평가 결과]
· 약물이상반응(ADR)
- 시험군에서 아나필락시스, 쇼크, 이상응고, 출혈이상, 구역, 구토, 빈혈은 발생하지 않았음
- 시험군에서 수술 후 상처 감염(Postoperative wound infection) 2명 (2.38%, 2건)을 약물이상반응으로 분류하였음, 2건 모두 중대한 약물이상반응이었으며, 회복되었음</td></tr>
</table>

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험성적에 관한 자료로 '척추/정형외과 수술 시 일반적인 절차로 효과적으로 조절이 되지 않거나 조절이 불가능한 삼출형태의 출혈에 대한 지혈이 필요한 환자를 대상으로 "헤모펜스"의 유효성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위 배정, 시험대상자 눈가림, 활성대조, 평행설계, 제3상 임상시험[BMI1001-SIT-01]' 1건을 제출하였음
  - 일차 유효성 평가변수는 '첫 번째 출혈 부위의 임상시험용 의약품 최초 투여 후 10분 이내 지혈 성공률'로서 통계 분석한 결과 활성대조군 대비 헤모펜스헤모스태틱의 비열등성을 통계적으로 입증하였음(95% 양측 신뢰구간: -4.90%, 7.44%, 비열등성 허용한계 : -10%)
  - 시험군에서 아나필락시스, 쇼크, 이상응고, 출혈이상, 구역, 구토, 빈혈은 발생하지 않았으며, 약물이상반응은 헤모펜스헤모스태틱 투여군에서 2.38% (2/84명, 2건, 수술 후 상처 감염) 발생하였으며, 모두 회복되었음
- 임상시험 결과보고서, 대조약인 기허가품목(플로실 헤모스태틱 매트릭스)의 허가사항을 근거하여 검토한 결과, 신청 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 신청사항은 타당하나 용법·용량, 사용상의주의사항 중 일부 문구를 시정하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	(신청품목) 헤모펜스헤모스태틱(트롬빈)	(대조약) 플로실 헤모스태틱 매트릭스
회사명	(주)한국비엠아이	(주)박스터
허가일	허가 예정	2008-09-26
효능 효과	눈 이외의 부위에 대한 여러 영역의 외과적 수술 시, 결찰(ligature) 또는 일반적인 절차로 효과적으로 조절되지 않거나 조절이 불가능한 출혈	눈 이외의 부위에 대한 여러 영역의 외과적 수술 시, 결찰(ligature) 또는 일반적인 절차로 효과적으로 조절되지 않거나 조절이 불가능한 출혈
용법 용량	사용하기 직전에 트롬빈을 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지에 가해야 한다. 준비 이 약 포장의 내용물이 제대로 들었는지 확인한다. 포장 또는 바이알이 손상되었거나 개봉된 경우, 사용하지 않는다. 포장의 개봉	사용하기 직전에 트롬빈을 젤라틴 매트릭스에 가해야 한다. 준비 이 약 포장의 내용물이 제대로 들었는지 확인한다. 포장 또는 바이알이 손상되었거나 개봉된 경우, 사용하지 않는다. 포장의 개봉

	• 트롬빈 바이알, 첨부용제 바이알, 주사기, 멸균 주사침을 무균영역(sterile field) 밖에서 개봉한다. • 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지, 수동식의약품혼합용기구와 범용카테터캐뉼러를 내부포장째 무균영역(sterile field)으로 옮긴다. 무균영역에 옮긴 후 멸균된 내부포장을 개봉한다. 트롬빈 용액의 준비 • 첨부용제 바이알에서 플라스틱 flip-off 뚜껑을 제거하고 트롬빈 바이알에서 플라스틱 flip-off 뚜껑을 제거한다. 두 바이알의 고무 마개를 살균용액으로 소독하고 건조시킨다. 살균제로서 베타딘과 같은 요오드 함유 제제는 사용하지 않는다. • 주사기와 멸균주사침을 이용해서 첨부용제 바이알 2mL를 동결건조된 트롬빈이 든 바이알에 취한 후, 트롬빈 바이알에 주사기가 연결되어 있는 상태에서 첨부용제 바이알을 적절히 폐기한다. • 트롬빈이 완전히 용해될 때까지 트롬빈 바이알을 부드럽게 돌린다. • 용해가 되면 트롬빈 용액을 주사기로 빨아들인다. 빈 트롬빈 바이알과 멸균주사침은 적절히 폐기한다. • 트롬빈 용액이 완전히 이동된 후, 무균영역에서 헤모펜스 첨부물에 포함되어 있는 수동식의약품 혼합용기구를 트롬빈 용액이 담겨 있는 주사기에 연결한다.	• 트롬빈 바이알, 염화나트륨 용액 프리필드 시린지와 바이알 어댑터를 무균영역(sterile field) 밖에서 개봉한다. • 젤라틴 매트릭스 구성품의 외부 포장을 개봉하여 내부포장째 무균영역(sterile field)으로 옮긴다. 무균영역에 옮긴 후에는 언제든지 내부포장을 개봉하여도 된다. 트롬빈 용액의 준비 • 염화나트륨 용액 프리필드시린지의 포장과 루어캡을 제거한다. 트롬빈 바이알의 플라스틱 flip-off 마개를 제거한다. 트롬빈 바이알의 고무마개를 살균 용액으로 소독하고 건조시킨다. 살균제로서 베타딘과 같은 요오드 함유 제제는 사용하지 않는다. • 바이알 어댑터 포장의 뚜껑을 제거하고, 바이알 어댑터를 포장째 잡은 채, 염화나트륨 용액 프리필드시린지를 바이알 어댑터의 루어커넥터에 연결한 후 바이알 어댑터의 포장을 제거한다. • 바이알 어댑터를 잡고, 트롬빈 바이알의 고무마개에 꽂는다. 염화나트륨 용액 프리필드시린지의 내용물이 트롬빈 바이알로 완전히 이동되게 한다. 바이알 어댑터에 시린지가 연결되어 있는 상태에서 “트롬빈”이라고 쓰여있는 스티커를 시린지에 붙인다. • 트롬빈이 완전히 용해될 때까지 바이알 어댑터와 시린지가 연결되어 있는 상태로 트롬빈 바이알을 부드럽게 돌린다. 혼화가 되면 트롬빈 용액을 즉시 사용하거나, 4시간까지 보관할 수 있다. • “트롬빈”이라는 스티커가 붙은 시린지로 트롬빈 용액을 끌어올린다. • 트롬빈 용액이 시린지로 잘 이동할 수 있도록 용액을 시린지로 끌어올리기 전에 가볍게 바이알의 공기를 뺄 수도 있다. 시린지 연결부위를 1/4 바퀴 돌려 느슨하게 하였다가 다시 조인다. 트롬빈 용액을 시린지로 끌어올리기 전에 시린지와 바이알 어댑터가 확실히 연결되었는지 확인한다. • 트롬빈 용액이 완전히 이동된 후, 바이알 어댑터와 트롬빈 용액이 담겨 있는 시린지를 분리한다. • 젤라틴 매트릭스 구성품 포장에 포함되어 있는 트롬빈 보울을 무균 영역에 놓고, “트롬빈” 스티커를 보울에 붙인다. 트롬빈 용액을 담은 시린지

		를 무균영역으로 가지고 와서 트롬빈 용액을 트롬빈 보울에 넣는다. • 빈 트롬빈 바이알, 바이알 어댑터, 트롬빈 스티커가 붙어있는 시린지는 모두 적절히 폐기한다.
	트롬빈 용액과 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지의 혼합 • 멸균포장된 가교히알루론산나트륨겔 프리필드시린지의 포장을 제거하여, 이 주사기를 트롬빈 용액이 든 주사기와 연결한다. • 트롬빈 용액 주사기의 밀대(plunger)를 밀어 가교히알루론산나트륨겔이 든 프리필드시린지로 용액을 완전히 통과시킨다. 이것이 "1 패스"이다. 가교히알루론산나트륨겔-트롬빈 용액 혼합물을 주사기 간에 왔다갔다 하면서 적어도 20 패스를 반복한다. • 필요한 경우 주사기에 범용카테터캐뉼러를 연결하여 주사기에서 직접 밀어낼 수도 있다. • 이 약은 트롬빈 용액과 혼합한 후에 8시간까지 사용할 수 있다.	트롬빈 용액과 젤라틴 매트릭스의 혼합 • 루어커넥터가 연결되어 있는(Integral female Luer connector) 5mL 주사기가 젤라틴 매트릭스 구성품 포장 내에 포함되어 있다. 이 주사기를 사용하여 작은 보울에서 트롬빈 용액을 표시된 용량(4mL)을 취한다. • 젤라틴 매트릭스 과립이 흘러나오지 않도록 젤라틴 매트릭스 주사기로부터 루어 캡(Luer cap)을 조심스럽게 제거한다. 이 주사기를 트롬빈 용액이 든 주사기와 연결한다. 트롬빈 용액 주사기의 밀대(plunger)를 밀어 젤라틴 매트릭스가 든 주사기로 용액을 완전히 통과시킨다. 이것이 "1 패스"이다. 젤라틴 매트릭스-트롬빈 용액 혼합물을 주사기 간에 왔다갔다 하면서 적어도 20 패스를 반복한다. 혼합초기에 막힐 수 있으므로 루어커넥터(Luer connector)를 통해 젤라틴 매트릭스의 큰 건조 덩어리를 강제로 밀어넣지 않도록 한다. 처음 여러 패스를 반복하는 동안 대부분의 젤라틴 매트릭스는 수화되고 그 다음에 내용물이 주사기 사이에서 빨리 패스되면서 완전한 혼합이 촉진된다. 플로실 혼합물은 혼합을 끝마쳤을 때 Floseal Matrix라고 상품명이 기재된 주사기 안에 있어야 한다. • 혼화 후 이 약을 적용하기 전까지 30초 정도 두어 이 약이 최적 상태가 되도록 한다. 이 약이 건조되지 않도록 사용전까지 두 시린지를 연결된 채로 둘 수 있다. • 필요한 경우 주사기에 어플리케이터 팁(Applicator tip)을 연결한다. 주사기에서 직접 밀어낼 수도 있다. • 이 약은 트롬빈 용액과 혼합한 후에 8시간까지 사용할 수 있다.
	제품 적용 이 약을 혈관에 주입하지 않는다. 사용상의 주의사항을 사전에 숙지한다. 최상의 결과를 위해, 이 약을 출혈이 되고 있는 조직 표면에 완전히 접촉시켜야 한다.	적용 : 이 약을 혈관에 주입하지 않는다. 사용상의 주의사항을 사전에 숙지한다. 최상의 결과를 위해, 이 약을 출혈이 되고 있는 조직 표면에 완전히 접촉시켜야 한다.

	이 약의 입자는 0.9% 생리식염수와 접촉했을 때 10분까지 약 26.1% 부풀어오르고, 약 20분 후에 최대 팽창 부피(약 28.7%)에 도달한다. 적용 방법 중요 적용 순서 1. 출혈이 시작된 지점에 이 약을 직접 적용한다. 2. 조심스럽게 접촉시키면서 이 약을 출혈시작점에 고정시킨다. 쉽게 적용하기 위해, 젖은 거즈나 면봉에 이 약을 적시고 이를 출혈 시작점에 대어 이 약을 전달하는 방식과 같이 1번과 2번을 조합할 수 있다. 3. 조직의 손상부위를 완전히 덮을 정도의 충분한 양을 사용한다. 4. 신속히 조작한다. 5. 생성된 혈괴가 떨어지지 않도록 이 약의 잔여량은 항상 조심스럽게 세척해 내고, 흡출하여 제거한다. 상세 적용 순서 • 조직 표면에서 출혈이 시작된 곳을 확인한다. 이 곳이 이 약의 적용 목표 부위가 된다. • 손으로 출혈 표면에 멸균 (헤파린이 처리되지 않은) 식염수로 적신 거즈 스폰지를 대고 범용카테터캐뉼러(또는 주사기 팁)을 사용하여 스폰지와 출혈 표면 사이에 이 약을 적용한다. 거즈 스폰지가 출혈이 일어나는 출혈 표면에 이 약을 지지해 준다. 출혈이 시작된 곳에 작은 “언덕”이 형성되도록 이 약을 충분히 적용한다. • 조직이 결손[디봇(divots) 또는 함몰]된 경우 병소의 가장 깊이 패인 부분에 이 약을 적용하기 시작하여 주사기(또는 범용카테터캐뉼러)를 병소에서 빼어내면서 계속 적용한다. 이러한 “빼면서 적용하기(back-filling)”법은 이 약이 조직 결손된 전체 출혈 표면에 접촉하도록 해 준다. • 멸균 (헤파린이 처리되지 않은) 식염수로 적신 거즈 스폰지를 사용하여 출혈 표면에 이 약을 접촉시켜서 병소에 고정되도록 한다. • 거즈 스폰지를 들어 올려 상처 부위를 관찰한다. 출혈이 멈추면 지혈 응괴(clot)에 혼입되지 않은 과량의 약을 조심스럽게 세척하여 제거한다. • 거즈 스폰지가 새로 형성된 응괴에 붙었을 경우, 응괴가 붕괴되는 것을 최소화하기 위해 헤파	혈액 또는 다른 액체와 접촉했을 때 이 약의 입자는 약 20% 부풀어 오른다. 약 10분 안에 최대 팽창 부피에 도달한다. 적용 방법 중요 적용 순서 1. 출혈이 시작된 지점에 이 약을 직접 적용한다. 2. 조심스럽게 접촉시키면서 2분간 이 약을 출혈시작점에 고정시킨다. 쉽게 적용하기 위해, 젖은 거즈나 면봉에 이 약을 적시고 이를 출혈 시작점에 대어 이 약을 전달하는 방식과 같이 1번과 2번을 조합할 수 있다. 3. 조직의 손상부위를 완전히 덮을 정도의 충분한 양을 사용한다. 4. 신속히 조작한다. 5. 생성된 혈괴가 떨어지지 않도록 이 약의 잔여량은 항상 조심스럽게 세척해 내고, 흡출하여 제거한다. 상세 적용 순서 • 조직 표면에서 출혈이 시작된 곳을 확인한다. 이 곳이 이 약의 적용 목표 부위가 된다. • 손으로 출혈 표면에 멸균 (헤파린이 처리되지 않은) 식염수로 적신 거즈 스폰지를 대고 어플리케이터 팁(또는 주사기 팁)을 사용하여 스폰지와 출혈 표면 사이에 이 약을 적용한다. 거즈 스폰지가 출혈이 일어나는 출혈 표면에 이 약을 지지해 준다. 출혈이 시작된 곳에 작은 “언덕”이 형성되도록 이 약을 충분히 적용한다. • 조직이 결손[디봇(divots) 또는 함몰]된 경우 병소의 가장 깊이 패인 부분에 이 약을 적용하기 시작하여 주사기(또는 어플리케이터 팁)를 병소에서 빼어내면서 계속 적용한다. 이러한 “빼면서 적용하기(back-filling)”법은 이 약이 조직 결손된 전체 출혈 표면에 접촉하도록 해 준다. • 멸균 (헤파린이 처리되지 않은) 식염수로 적신 거즈 스폰지를 사용하여 출혈 표면에 이 약을 접촉시켜서 병소에 고정되도록 한다. • 약 2분 후에 거즈 스폰지를 들어 올려 상처 부위를 관찰한다. 출혈이 멈추면 지혈 응괴(clot)에 혼입되지 않은 과량의 약을 조심스럽게 세척하여 제거한다. • 거즈 스폰지가 새로 형성된 응괴에 붙었을 경

	린 처리하지 않은 식염수로 세척한다. • 출혈이 지속되는 경우, 조직 표면에 가능한 한 가까이에 시린지 내의 약을 적용하기 위해 이미 처치한 부위의 중심에 범용카테터캐뉼러를 삽입한다. 시린지 내의 약을 적용한 후거즈 스폰지로 다시 접촉시킨 다음 그 부위를 다시 관찰한다. 필요한 경우, 재적용을 반복한다. • 일단 출혈이 멈추면, 지혈 응괴에 혼입되지 않은 내용물은 항상 조심스럽게 세척하고, 흡출하여 치료부위에서 제거한다. • 이 약과 응괴 복합체의 결합을 물리적인 조작으로 분리시키지 않는다. 지혈 응괴에 혼입된 것은 제자리에 남겨 둔다.	우, 응괴가 붕괴되는 것을 최소화하기 위해 헤파린 처리하지 않은 식염수로 세척한다. • 출혈이 지속되는 경우(젤라틴 과립이 혈액으로 침윤됨), 조직 표면에 가능한 한 가까이에 시린지 내의 약을 적용하기 위해 이미 처치한 부위의 중심에 어플리케이터 팁을 삽입한다. 시린지 내의 약을 적용한 후 약 2분 동안 거즈 스폰지로 다시 접촉시킨 다음 그 부위를 다시 관찰한다. 필요한 경우, 재적용을 반복한다. • 일단 출혈이 멈추면, 지혈 응괴에 혼입되지 않은 내용물은 항상 조심스럽게 세척하고, 흡출하여 치료부위에서 제거한다. • 이 약과 응괴 복합체의 결합을 물리적인 조작으로 분리시키지 않는다. 지혈 응괴에 혼입된 것은 제자리에 남겨 둔다.