

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023-10-17	접수번호	20230178613
신청구분	I. 신약 1. 화학구조 또는 본질의 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		
신청인 (회사명)	신풍제약(주)		
제품명	하이알플렉스주(헥사메틸렌디아민으로가교결합된히알루론산나트륨겔)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	헥사메틸렌디아민으로가교결합된히알루론산나트륨겔 (DMF등록번호: 1414-10-ND)		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	1프리필드시린지(5밀리리터) 중 헥사메틸렌디아민으로가교결합된히알루론산나트륨겔 3571.43 밀리그램(히알루론산나트륨(으)로서 100 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024-07-12	
	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	이지영 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서	혁신제품심사팀 의약품허가총괄과	심사담당자	(안유) 서지연 실무원, 엄소영 주무관, 정주연 연구관, 박재현 과장, 김영립 부장, 박윤주 원장 (기시) 윤나영 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서	경인청 의료제품실사과	GMP 담당자	김민기 주무관, 조철호 주무관, 최선옥 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 투여 간격(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) 임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 특정 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율과 직접적으로 비교될 수 없으며, 실제 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.
- 2) 무릎골관절염 환자 대상 시노비안주를 활성대조군으로 한 이 약의 임상시험 (SP-HA-003)에 등록된 223명의 시험대상자 중 221명에서 이 약 또는 시노비안주를 관절강 내 1차 투여 및 24주차 재투여 받은 후 36주차까지 보고된 주사부위 국소이상반응의 발현빈도는 이 약 투여군에서 90.65% (97/107명), 시노비안주 투여군에서 83.33% (95/114명)이었으며, 보고된 주사부위 국소이상반응은 아래 표1과 같다.

표1. 이 약의 임상시험(SP-HA-003)에서 보고된 주사부위 국소이상반응

구분	이 약 투여군 (107명) n (%)	시노비안주 투여군 (114명) n (%)
통증	96 (89.72)	95 (83.33)
열감	45 (42.06)	44 (38.60)
부종	38 (35.51)	34 (29.82)
홍반	25 (23.36)	21 (18.42)
종창	18 (16.82)	17 (14.91)

이 약 투여 후 7일 이상 지속된 주사부위 국소이상반응은 이 약 투여군에서 통증(57.94%), 부종(14.02%), 열감(8.41%), 종창(3.74%), 홍반(3.74%)이었고, 시노비안주 투여군에서는 통증(53.51%), 부종(9.65%), 열감(6.14%), 종창(2.63%), 홍반(2.63%) 순으로 보고되었다. 상기한 주사부위 국소이상반응들은 이 약 투여군 59.79% (58/97명), 시노비안주 투여군 67.37% (64/95명)에서 14일 이내 소실되었고, 대부분 허용된 구제약물만 복용하였거나 특별한 처치 없이 소실되었으며, 이 약 투여군 80.41%, 시노비안주 투여군 82.11%에서 45일 이내에 소실되었다. 중대한 주사부위 국소이상반응은 보고되지 않았으며, 이 약 투여 후 중증 주사부위 국소이상반응은 통증(29.91%), 부종(3.74%), 열감(0.93%), 종창(0.93%), 홍반(0.93%) 순으로 보고되었다.

이 약을 관절강 내 1차 투여 후 12주 동안 또는 재투여 후 같은 기간 동안 보고된 주사부위 국소이상반응의 발현빈도는 이 약 투여군에서 86.92% (93/107명), 이 약 재투여 후 65.56% (59/90명)이었으며, 1차 투여 또는 재투여 후 보고된 주사부위 국소이상반응은 아래 표2와 같다.

표2. 이 약의 임상시험(SP-HA-003)에서 1차 투여 또는 재 투여 후 12주 동안 보고된 주사부위 국소이상반응

구분	이 약 1차 투여 후 (107명) n (%)	이 약 재투여 후 (90명) n (%)
통증	93 (86.92)	58 (64.44)
열감	39 (36.45)	19 (21.11)
부종	33 (30.84)	22 (24.44)
홍반	21 (19.63)	10 (11.11)
종창	17 (15.89)	8 (8.89)

3) 무릎골관절염 환자 대상 시노비안주를 활성대조군으로 한 이 약의 임상시험 (SP-HA-003)에 등록된 223명의 시험대상자 중 221명에서 이 약 또는 시노비안주를 관절강 내 1차 투여 및 24주차 재투여 받은 후 36주차까지 보고된 이상반응 (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) 발현빈도는 이 약 투여군에서 41.12% (44/107명), 시노비안주 투여군에서 28.07% (32/114명) 이었으며, 대부분 경증에서 중등증이었다. 이 약 또는 시노비안주 투여 후 1% 이상의 발현빈도로 보고된 이상반응은 아래 표3과 같다.

표3. 이 약의 임상시험(SP-HA-003)에서 1% 이상 보고된 이상반응(TEAEs)

구분	이 약 투여군 (107명) n (%)	시노비안주 투여군 (114명) n (%)
관절통	11 (10.28)	2 (1.75)
COVID-19	10 (9.35)	6 (5.26)
알레르기 결막염	4 (3.74)	0 (0.00)
요로 감염	2 (1.87)	2 (1.75)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	3 (2.80)	1 (0.88)
등허리 통증	3 (2.80)	1 (0.88)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	2 (1.87)	1 (0.88)
혈당 증가	2 (1.87)	1 (0.88)
사지 통증	2 (1.87)	0 (0.00)
방광염	2 (1.87)	0 (0.00)
이상 지질 혈증	2 (1.87)	0 (0.00)
고혈압	2 (1.87)	1 (0.88)
체위성 현훈	0 (0.00)	2 (1.75)
비인두염	0 (0.00)	2 (1.75)
갑상선 종괴	0 (0.00)	2 (1.75)

이 약을 관절강 내 1차 투여 후 12주 동안 또는 24주차 재투여 받은 후 같은 기간 보고된 이상반응(TEAEs) 발현빈도는 이 약 1차 투여 후 12주 동안 21.50% (23/107명), 이 약 재투여 후 12주 동안 15.56% (14/90명)이었으며, 이 약의 1차 투여 또는 재투여 후 1% 이상의 발현빈도로 보고된 이상반응은 아래 표4와 같다.

표4. 이 약의 임상시험(SP-HA-003)에서 1차 투여 또는 재투여 후 12주 동안 보고된

1 % 이상의 이상반응(TEAEs)

구분	이 약1차 투여 후 (107명) n(%)	이 약 재투여 후 (90명) n(%)
관절통	7 (6.54)	2 (2.22)
알레르기 결막염	3 (2.80)	1 (1.11)
COVID-19	2 (1.87)	3 (3.33)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	2 (1.87)	0 (0.00)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	2 (1.87)	0 (0.00)
혈당 증가	2 (1.87)	0 (0.00)
사지 통증	2 (1.87)	0 (0.00)
방광염	2 (1.87)	0 (0.00)
요로 감염	1 (0.93)	2 (2.22)
등허리 통증	1 (0.93)	1 (1.11)
변비	1 (0.93)	1 (1.11)
고혈압	1 (0.93)	0 (0.00)
이상 지질 혈증	0 (0.00)	1 (1.11)
협심증	0 (0.00)	1 (1.11)
방광 신생물	0 (0.00)	1 (1.11)
홍반	0 (0.00)	1 (1.11)
말초 종창	0 (0.00)	1 (1.11)

이 약 투여군에서 중대한 이상반응은 3.74% (4/107명)가 보고되었으며 폐동정맥류, 방광 신생물, 일과성 허혈 발작 및 과다 각화증이 각 1명(0.93%)에서 1건씩 보고되었다.

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 종창이 나타나므로, 이 약을 관절강에 투여한 후 48시간 동안은 격렬한 운동이나 관절에 무리가 가는 행동은 피하도록 하고, 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 병용 투여하지 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.

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) 혈관 내, 관절 외 혹은 운할조직에는 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 안 된다.
- 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 재투여하지 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 관절강 내에 투여 시 슬관절의 두께 감소, 슬관절 신장 각도 증가 억제, 연골 손상 면적의 감소, Mankin score 증가 억제 및 대퇴골 및 경골 부위의 연골 두께 및 연골 세포 감소 억제 작용 및 염증성 사이토카인 IL-1 β 및 TNF- α 의 활성 억제가 나타났다.

2) 약동학적 정보

- ① 흡수: 이 약은 14C 방사성 동위원소 표지하여 수컷 랫드의 관절강 내 히알루론산나트륨으로서 2 mg/body 용량으로 투여 시 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 3 시간째 도달하였다. 혈장 내의 방사능은 투여 후 총 70일 중 8시간 시점까지 검출되었고, 24시간 이후에는 검출 한계 미만이었다.
- ② 분포: 이 약은 수컷 랫드의 관절강 내 2 mg/body 용량으로 투여 시, 투여 후 56 일에서 투여부위인 관절강에 투여량의 64.57%가 잔존하고, 그 외 간, 비장, 신장 순으로 분포되었으며, 대뇌, 갑상선, 심장, 골격근, 고환, 위에서는 투여 후 70일 까지 검출되지 않았다. 40 mg/body 용량으로 피하 또는 복강 내 투여 시 전신에 광범위하게 분포하고 시간이 지남에 따라 조직들로부터 느리게 소실되는 경향을 보였다.
- ③ 대사: 이 약은 수컷 랫드의 복강 내 투여 후 간의 히알루로니다제에 의해 분자량 2만에서 5만의 대사체로 대사되며, 혈장에서 분자량 2만에서 5만 또는 분자량 6천 이하의 두 가지 대사체 분획이 관찰되었다. 6일 이후에는 주 배설경로인 소변을 통해 분자량 6천 이하의 형태로 배설됨을 확인하였다.
- ④ 배설: 이 약은 수컷 랫드의 관절강 내 2 mg/body 용량으로 투여 시 투여 후 70 일까지 투여부위에서 투여된 용량의 67.5%가 잔존하고, 소변과 대변으로 각각 24.9%와 2.5%가 배설됨이 관찰되었다. 40 mg/body 용량으로 피하 투여 시 투여 후 70일까지 소변과 대변으로 23.1%와 2.4%가 배설되었고, 복강 내 투여 시 소변과 대변으로 16.4%와 1.6%가 배설되었다.

3) 임상시험 정보

- ① 이중눈가림, 위약대조 임상1/2상 시험(SP-HA-001)

무릎(슬)관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 3 mL (8명) 또는 5 mL (8명)을 1

회 투여 시 안전성 및 유효성을 동일한 투여 액량의 위약대조(코호트 당 2명)와 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 위약대조, 이중눈가림, 2-코호트 시험이 실시되었다.

이 약 투여 후 12주차 통증 점수[Weight Bearing Pain (WBP)-100 mm Visual Analogue Scale (VAS) : 체중부하 시 통증 평가] 변화량은 이 약 3 mL 투여군에서 기저치 대비 평균(표준편차) 17.71 (9.64) mm, 이 약 5 mL 투여군에서 33.14 (19.51) mm 감소하였다.

② 이중눈가림, 활성대조 임상3상 시험(SP-HA-003)

무릎(슬)관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 및 활성대조약(시노비안주)를 1차 투여 및 24주차 재투여 시 두 군간 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위배정, 활성대조, 이중눈가림 시험이 실시되었다. 이 약 및 활성대조약의 1차 투여 후 12주차 통증 점수(WBP-100 mm VAS) 변화량을 비교(PP 군)한 결과, 기저치 대비 이 약 투여군(83명)에서 평균(표준편차) 23.71 (18.11) mm, 활성대조약 투여군(95명)에서 25.99 (17.39) mm 감소하였으며 두 군간 비열등함을 통계적으로 입증하였다.

1차 투여 및 24주차 재투여 후 36주차 통증점수 변화량을 비교(PP군)한 결과, 기저치 대비 이 약 투여군(67명)에서 32.22 (17.79) mm, 활성대조약 투여군(91명)에서 29.92 (20.89) mm 감소하였다.

임상연구를 통해 밝혀진 기간 이외의 장기간 사용에 대한 안전성·유효성은 확인되지 않았다.

4) 독성시험

① 반복투여 독성시험

랫드를 대상으로 이 약 0.040, 0.080, 0.120 mL/head/day 용량으로 4주 간격 8회 반복 관절강 내 투여하여 관찰한 결과, 모든 용량에서 부검 시 시험물질에 의한 육안적 이상소견은 관찰되지 않았으며 조직병리학적 검사 결과 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않아, 본 시험조건에서 이 약의 무독성량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 암수 모두 0.120 mL/head/day로 판단하였다.

비글견을 대상으로 이 약 0.15, 0.35, 0.7 mL/kg/day (히알루론산나트륨 기준 3, 7, 14 mg/kg/day) 용량으로 40주간 11회 반복 관절강 내 투여한 결과, 모든 용량에서 독성학적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않아, 본 시험조건에서 이 약의 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 14 mg/kg/day로 판단하였다.

② 유전독성시험

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHL 세포주를 이용한 염색체이상시험, ICR 마우스 소핵시험의 유전독성시험에서 이 약은 변이원성 및 염색체이상을 유발하지 않았다.

③ 발암성시험

CB6F1-Tg rasH2 유전자조작 마우스를 대상으로 이 약 15, 30, 60 mL/kg (헥사메틸렌디아민으로서 9.63, 19.26, 38.52 mg/kg) 용량으로 13주 간격 2회 반복 복강 내 투여하여 26주간 관찰한 결과, 암수 모두에서 최고 용량까지 발암성이 관찰되지 않았으며, 본 시험조건에서 이 약의 무독성량(NOAEL)은 헥사메틸렌디아민 기준 암수 모두 38.52 mg/kg으로 판단하였다. 암수 고용량에서의 노출은 이 약의 임상용량에서의 사람 노출보다 약 50배(투여량 기준) 더 높았다. 이 약의 가교제인 헥사메틸렌디아민 용액을 비교물질로 1.4 mg/head 용량으로 13주 간격 2회 관절강 내 주사로 투여하여 26주간 관찰한 결과, 투여와 관련된 유의한 종양성 변화 또는 독성 변화가 관찰되지 않았다. 이 시험에서의 헥사메틸렌디아민 노출은 이 약의 임상용량에서의 사람 노출보다 약 60배(투여량 기준) 더 높았다.

④항원성시험

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

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

자사제조 신평제약(주) 대한민국 제조원 경기도 안산시 단원구 원시로 7

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 헥사메틸렌디아민으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔
- 등록번호 : 1414-10-ND
- 제조소 명칭 : 신평제약(주)
- 소재지 : 경기도 안산시 단원구 원시로 7

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

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

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 (DMF 포함)	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관 리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2023.10.17.	2023.10.20.	2023.10.20.	2023.10.20.	2023.10.20.
보완요청일자	2024.01.18.	2024.01.17.	2024.01.17.	2024.01.04.	2024.01.18.
보완접수일자	2024.06.14.	2024.06.20.	2024.06.20.	2024.02.21.	2024.06.20.
최종처리일자	2024.07.12.	2024.06.24.	2024.06.24.	2024.02.21.	2024.06.27.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '슬관절의 골관절염'임
- 관절강 내 투여하는 국소 부위 주사제로 비임상 실험 결과 혈액 중 흡수, 대사, 배설 등에 대한 평가를 실시할 수 없어 인체를 대상으로 한 임상약리학 연구는 미수행하였으나, 비임상시험에서의 흡수, 대사, 배설 등에 대한 결과를 제출함
- 발암성 시험의 최종 결과 보고서는 1차 보완 자료로 제출되었음("24.03.18). 발암성 시험 최종 결과 시험물질과 관련된 사망, 일반증상, 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 혈액학/혈액화학적 검사, 장기 중량 변화는 없었음.
- 신청품목의 핵심임상시험인 3상 임상시험(SP-HA-003)은 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험임. 주 분석군인 PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP - 100 mm-VAS)의 Mean (SD) 변화량은 SP5M001군이 23.71 (18.11) mm, 시노비안군이 25.99 (17.39) mm로 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 투여기간 WBP의 변화량 차이[LS Mean Difference (SP5M001-시노비안)]인 -2.26 mm에 대한 양측 95% 신뢰구간의 한계기준치가 -7.34 mm로 비열등성 한계기준치인 -10 mm를 초과하였으므로 SP5M001군이 시노비안군 대비 비열등함을 입증하였음.
- 제3상 임상시험(SP-HA-003)의 Safety set 시험대상자 221명에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응은 SP5M001군이 44명(41.12%)에서 84건이었으며, 관절통이 11명(10.28%)에서 11건, 'COVID-19'가 10명(9.35%)에서 10건, 알레르기 결막염이 4명(3.74%)에서 4건 등의 순이었음. 시노비안군은 32명(28.07%)에서 52건이었으며, 'COVID-19'가 6명(5.26%)에서 6건, 요로 감염, 비인두염, 관절통, 체위성 현훈 및 갑상선 종괴가 각 2명(1.75%)에서 2건, 상기도 감염 및 과민성이 각 1명(0.88%)에서 2건 등의 순이었음.
- 핵심임상시험 디자인이 신청품목의 용법용량을 정확히 반영하지는 않지만 기허가품목의 사례나 임상디자인도 기허가품목 대비 비열등성을 입증하는 것으로 설정하였고, 사후분석 결과를 통해 재투여 후에서도 활성대조군 대비 신청품목의 비열등성 경향을 보여주었으므로 신청 용법용량은 타당할 것으로 사료됨
- 보완자료에 따라 국소부위 이상반응에서 주사부위 통증의 중증 발현률과 전신이상반응에서 관절통 발생률 특히 슬관절통이 시험군에서 높게 나와 전반적으로 제제학적이거나 국소 및 전신 이상반응에 대해 고찰을 추가 요청하였으며 중증 이상반응 PT를 봤을 때 약물 관련성은 없을 것으로 사료되나 정확히 판단하기 어려움. 전반적으로 이상반응 지속시간이나 경증 및 중등증 등 전체적으로 대조군과 유의한 차이가 있다고 보기는 어렵다고 사료됨.
- 따라서 본 신청품목의 유효성은 활성대조군과의 비열등성을 입증하였고 안전성은 대조군이나 기허가된 품목에서 나타난 이상반응과 비교했을 때 유의하게 높게 발생되었다고 보기는 어려울 것으로 사료되므로 본 품목의 허가는 가능할 것으로 판단함

[약어 및 정의]

ACR	American College of Rheumatology
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
ALT	alanine transaminase
ANCOVA	analysis of covariance
aPTT	activated partial thromboplastin time
AST	aspartate transaminase
BDDE	1,4-butanediol diglycidyl ether
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
Cl	chloride
CPK	creatine phosphokinase

CS	clinical significance
DC	discontinuation
ECG	electrocardiogram
eCRF	electronic case report form
EOS	End of Study
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration, United States
GCP	good clinical practice
GT	glutamyl transferase
HA	hyaluronic acid, hyaluronate
hCG	human chorionic gonadotropin
HMDA	hexamethylenediamine
INR	international normalized ratio
IP	investigational product
IRB	institutional review board
IWRS	interactive web-based response system
K	potassium
KGCP	Korean good clinical practice
LDH	lactate dehydrogenase
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities
Mg	magnesium
Na	sodium
NCS	not clinically significant
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
OA	Osteoarthritis
OMERACT-OARSI	the Outcome Measures for Rheumatology Committee and Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative
P	phosphorus
PPS	Per Protocol Set
PT	prothrombin time
PT	preferred term
RBC	red blood cell
SAE	serious adverse event
SoA	schedule of activities, schedule of assessment
SOC	system organ class
SGOT	serum glutamic-oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic-pyruvic transaminase
TEAE	treatment emergent adverse event
VAS	visual analogue scale
WBC	white blood cell
WBP	weight bearing pain
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 하이알플렉스주(헥사메틸렌디아민으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 따로 분류되지 않는 대사성 의약품(399)
- 신청 효능효과 : 슬관절의 골관절염
- 약리작용 기전 : 히알루론산은 N-아세틸-D-글루코사민과 D-글루쿠론산으로 이루어진 반복 단위가 선형으로 연결되어 있는 생체고분자 물질로서 안구의 유리액, 관절의 활액 등에 많이 존재하며, 관절 내 주사 시 윤활제 및 충격 흡수제로 작용하여 관절통증을 경감시키고, 관절 기능을 개선시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 히알루론산나트륨은 관절동통 및 관절퇴행에 의해 유발되는 기능 이상을 나타내는 골관절염(Osteoarthritis, OA)에서 관절강 내 투여를 통해 윤활제 및 충격 흡수제로 작용하여 관절통증을 경감시키고, 연골의 퇴행을 억제하며, 연골 조직 내 세포 외 기질로부터 proteoglycan 생성을 촉진하고, 활액막의 기능을 정상화시켜주는 것으로 알려져 있음
- 히알루론산은 의약품과 의료기기로의 활용 가능성이 매우 높아 외국의 경우, 지난 1960년대부터 연구가 시작되었으며, 이미 안과 수술 보조제, 관절염 치료제, 턱관절 치료제, 안구 건조증 치료제, 히알루론산 유도체를 이용한 주름살 제거제, 수술 후 유착방지피복재 등이 개발되었음
- 그 중 관절염 치료제로서의 히알루론산은 상대적으로 고점도, 고탄성, 고분자일 경우에 치료 지속기간과 연골 보호효과가 증가되며, 그에 따른 연구 및 제품 출시가 활발히 이루어져 왔음
- 히알루론산은 N-아세틸-D-글루코사민과 D-글루쿠론산으로 이루어진 반복 단위가 선형으로 연결되어 있는 생체고분자 물질로서 안구의 유리액, 관절의 활액 등에 많이 존재하며, 관절 내 주사 시 윤활제 및 충격 흡수제로 작용하여 관절통증을 경감시키고, 관절 기능을 개선시킴. 예컨대, 신비스크(Synvisc), 히알간(Hyalgan) 등이 미국 내에서 시판되고 있으나, 이들 제제는 히알루론산 그 자체로 이루어져 있고, 히알루론산은 체내에 적용된 후 수시간에 불과한 짧은 반감기를 갖기 때문에 일정 시간 동안 골관절염에 약효를 나타내기 위해서 3회 내지 5회의 다회에 걸친 연속주사가 불가피하였음. 하지만 실제로 환자 중 일부는 번거롭다는 이유와 5회(혹은 3회) 주사 중 첫 1회 주사 후 통증이 경감되면 추가로 주사 처치가 필요 없다고 스스로 판단하여 병원에 재방문 하지 않으며, 관절강 내 투여는 고도의 기술과 숙련도를 요구하므로 투여빈도를 줄이는 것으로서 의사들에게도 시술의 편의성이 요구되는 바임. 이에 미국과 유럽을 중심으로 히알루론산을 가교 결합하여 반감기가 증대되고, 히알루론산나트륨의 체내 안정성과 점탄성을 극대화한, 즉 체내 지속성이 증대된 1회 주사제 개발 연구가 진행되어 왔으며, 이에 히알루론산 가교물의 제품화를 목표로 하였음.
- 또한, 생체적합성 관점에서 모든 히알루론산 가교물은 미변형 히알루론산보다 상대적으로 체내에 이물로 인식될 수 있는 화학물질을 가교제로 사용하기 때문에 생체적합성이 떨어짐. 이는 히알루론산 가교물이 체내에서 분해되는 경우, 미량의 가교제가 인체에 작용하여 면역반응이 일어나는 등의 안전성(Safety)이 우려되는 부분도 포함되므로 보다 우수한 생체적합성을 갖는 가교제를 통한 제품 연구를 목표로 하였음. 이에 미변형 히알루론산나트륨보다 생체 내에서 오래 지속되고, 다른 가교 결합물에 비해 높은 생체적합성을 나타내며 1회 주사에 의해 관절에서 장기간 지속되는 진통 효과, 연골보호효과 및 활막 염증 억제효과를 나타내는 골관절염 주사요법제를 개발하게 되었음
- 시노비안주(LG 화학 제조), 레시노원주(유영제약 제조) 등 히알루론산을 가교 결합하여 반감기를 증가시키고, 히알루론산의 체내 안정성과 점탄성을 극대화한, 즉 체내 지속성이 증대된 1회 요법제의 개발이 진행되어 왔음. 특히 BDDE로 가교 결합한 히알루론산나트륨 성분의 시노비안주와 DVS로 가교 결합한 히알루론산나트륨 성분의 레시노원주는 히알루론산 함량이 20 mg/mL로 동일하며, 골관절염 치료를 위한 1회 요법제로서 유효

성을 입증하여 국내 신약 허가를 받은 제품임. 이에 하이알플렉스주의 히알루론산 기준 함량을 20 mg/mL로 동일하게 설정하여 신규 가교제인 Hexamethyldiamine (HMDA)를 사용하여 장기간 지속되는 히알루론산 가교물을 개발함

- 핵심임상시험 SP-HA-003은 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 연구임

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 골관절염은 퇴행성 관절염, 퇴행성 관절질환으로도 불리며 관절의 퇴행성 변화로 인한 관절 연골과 뼈의 변형으로 통증 및 기능장애를 유발하는 질환임. 특별한 선형 원인 없이 발생하는 일차성/특발성 관절염과 관절 연골에 손상을 줄 수 있는 외상, 질병 또는 기형 등이 원인이 되어 발생하는 이차성/속발성 관절염으로 분류됨. 고령화에 따라 골관절염의 유병률은 증가하는 추세이며, 나이가 많아질수록 여성에게서 더 많이 나타나는 특징이 있음
- 골관절염의 원인은 관절 부위별로 어느 정도 차이를 보일 수 있는데 척추의 경우는 직업적으로 반복되는 작업이나 생활습관 등이 원인이 될 수 있으며 엉덩이 관절은 무혈성 괴사와 관절 이형성증 혹은 외상이 많은 원인을 차지하며 무릎관절의 경우는 나이 성별 여성 및 체중이 주된 원인 인자로 작용함. 발목 관절의 경우 관절 또는 주변인대의 손상이 퇴행성 관절염을 유발하는 가장 흔한 원인이며 팔꿈치의 관절염은 육체노동자나 운동선수들에서와 같은 직업이 원인인 경우가 많음
- 골관절염의 가장 흔한 초기 증상은 국소적 통증이며 대개 전신적인 증상은 없는 것이 류마티스 관절염과의 차이점 중 하나임. 이런 통증의 경우 해당 관절을 움직일 때 심해지는 양상을 보이다가 질환이 진행될수록 움직임 여부에 관계없이 지속적으로 나타나게 됨. 질환의 진행으로 인해 관절 운동 범위의 감소 부종 관절 주위 압통이 나타나며 관절의 표면이 불규칙해지면서 마찰음이 느껴질 수 있음
- 골관절염 치료의 목적은 기본적으로 증상 완화에 초점을 맞추어 통증을 줄이고, 질병의 진행을 지연, 관절 기능과 삶의 질을 유지시키는 데에 있음. 주요 치료방법으로는 체중감량, 하지근육 강화운동, 물리치료와 같은 비약물 요법과 함께, 아세트아미노펜 혹은 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs), 스테로이드 약물의 관절강 내 주사와 같은 약물요법, 그리고 관절 치환술과 같은 수술요법 등이 이용되고 있음. 그 중, 초기요법으로 NSAIDs와 더불어 코르티코스테로이드제 (corticosteroids) 가 주로 사용되고 있으나, NSAIDs의 경우는 효과가 경미한 반면 만성 소화기 장애 유발 위험이 있으며, 코르티코스테로이드제는 항염증 작용은 우수하나 부종과 자극감, 만성 사용 시 관절 연골이 오히려 손상되며 혈액순환 장애 유발 위험이 큼. 이에 비해 관절 내 활액 구성물질인 히알루론산의 무릎 관절 내 투여는 관절 내의 마찰을 줄여 윤활작용을 하며 관절 표면 보호 작용, 충격 흡수 작용, 그리고 전신 부작용이 없는 것이 장점이며, 관절 내 히알루론산의 자연 생성을 촉진한다고도 알려져 있음
- 히알루론산은 N-아세틸-D-글루코사민과 D-글루쿠론산으로 이루어진 반복 단위가 선형으로 연결되어 있는 생체고분자물질로서, 안구의 유리액, 관절의 활액 등에 많이 존재하며, 관절 내 주사 시 윤활제 및 충격 흡수제로 작용하여 관절통증을 경감시키고, 관절 기능을 개선시키는 효과가 증명되어 신비스크 (Synvisc), 히알간 (Hyalgan) 등의 제품으로 미국 내에서 시판되고 있음.
- 현재 상용화된 히알루론산 치료제는 비가교 히알루론산을 사용하는 1세대 치료제인 5회 요법제, 비가교 히알루론산의 분자량 및 점도를 높여 투여하는 2세대 치료제인 3회 요법제, 가교결합을 이용하여 체내 반감기를 비약적으로 늘린 가교 히알루론산을 사용하는 3세대 치료제인 1회 요법제로 크게 분류됨. 5회 및 3회 요법제의 경우 비가교 히알루론산을 사용하여 관절강 내 반감기가 짧아 1주일 간격으로 다회 투여가 필요해 관절 내 활막을 손상시킬 수 있고, 환자들은 자주 내원해야 하는 불편함이 존재하였음. 또한 관절강 내 투여는 고도의 기술과 숙련도를 요구하므로 투여빈도를 줄이는 것으로써 의사들에게도 시술의 편의성이 담보될 수 있음. 이에 체내 지속성이 증대된 1회 요법제의 개발이 진행되어 왔음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

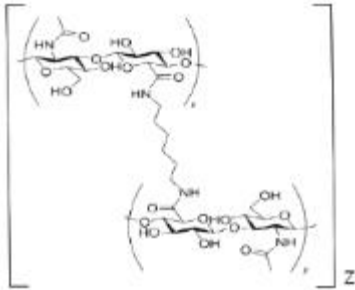
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속심사 대상 지정(23.10.23)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 헥사메틸렌디아민(HMDA)으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔
- 일반명 : 1,6-hexamethylenediamine dihydrochloride bridged Sodium Hyaluronic Acid Gel
- 분자식 : $[(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_{xy} \cdot C_6H_{16}N_2]_z$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비선광도	<input type="checkbox"/> 굴절률	<input type="checkbox"/> 융점	<input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질(헥사메틸렌디아민 잔류물검출시험)		<input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험	<input type="checkbox"/> 중금속	<input type="checkbox"/> 기타)		
<input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분	<input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분					
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(점탄성시험, 미생물한도, 헥사메틸렌디아민 함량)		<input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액		
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>						

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 주사용수, 인산이수소나트륨이수화물, 무수인산수소나트륨, 염화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험	시성치 (<input checked="" type="checkbox"/> pH	<input type="checkbox"/> 비중	<input type="checkbox"/> 기타)		
순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질		<input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분			
<input type="checkbox"/> 특수시험	<input type="checkbox"/> 기타시험	<input checked="" type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액			
<i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다</i>						

제제시험 <input type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input checked="" type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input checked="" type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(점탄성 시험, 주사제의 실용량시험) *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다.
--

- * 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- * 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	실생산과 동일한 포장	유의적인 변화 없음
가속시험	40°C/75% RH	실생산과 동일한 포장	유의적인 변화 없음
가혹시험	산, 염기, 온도, 습도, 광선 조건에서 실시	-	유의적인 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	프리필드시린지	유의적인 변화 없음
가속시험	40°C/75% RH	프리필드시린지	유의적인 변화 없음
가혹시험	1,200,000 lux	의약품등의 안정성시험 기준 [별표6] 조건 1	유의적인 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 밀봉용기, 차광 실온보관(1 ~ 30°C), 제조일로부터 24개월
- 외국의 허가현황은 해당사항 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제3호 및 「의약품등의 안정성 시험기준」에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 '밀봉용기, 차광 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 24개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법/투여기간	군 당 마리수	투여량*	GLP 준수	결과
단회투여 / 반복투여 독성시험 - 시험물질 : SP5M001 주 (하이알플렉스주) * 히알루론산나트륨으로서의 투여용량 - 음성대조군 : 생리식염 주사액 (* 실제 시험물질의 투여용량은 "0" 입)						
단회투여독성시험	SD 랫드	복강내투여	5/sex/군	-대조군: 20 -시험군: 5, 10, 20	○	- 시험물질에 의한 사망동물이나 일반증상의 이상은 관찰되지 않았고, 부검 소견에서도 시험물질과 관련된 이상변화는 관찰되지 않았음

시험종류	종 및 계통	투여방법/투여기간	군 당 마리수	투여량*	GLP 준수	결과
				mL/kg		<ul style="list-style-type: none"> - 20 mL/kg 투여군 수컷에서 관찰된 체중 및 증체량의 증가와 10 및 20 mL/kg 투여군 암컷에서 관찰된 체중증가는 음성대조군 대비 약 4.5 - 8.5% 증가한 것으로 시험물질에 의한 영향으로 사료됨 - 이상의 결과로, 시험물질을 SD 랫드에 단회 복강내 투여 시, 개략의 치사량(Approximate Lethal Dose, ALD)은 암수 모두 20 mL/kg을 상회하는 것으로 판단됨
	비글견	복강내투여	-대조군: 1/sex -시험군: 2/sex	-대조군: 1 -시험군: 0.25, 0.5, 1 mL/kg	○	- 시험물질을 비글견에 복강내 단회투여하였을 때, 사망동물은 관찰되지 않았고, 일반증상, 체중변화 및 부검소견에서도 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않았음
	비글견	관절강내 투여	-대조군: 1/sex -시험군: 2/sex	-대조군: 6 -시험군: 2, 4, 6 mL/head	○	- 시험물질을 비글견에 관절강내 단회투여했을 때, 사망동물은 관찰되지 않았고, 일반증상 및 체중변화에서 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않았음
반복투여 독성시험	랫드	총 8회 관절강내 반복투여 (1회 투여 후, 4주 휴약. 투여종료 후 8주간 회복기)	-대조군: 15/sex -시험군: 10 or 15/sex -회복군: 대조군과 고용량군에 5/sex 추가	-대조군: 120 -시험군: 40, 80, 120 μ L/head/day	○	<ul style="list-style-type: none"> - 시험물질을 SD 랫드에 8회(1회/4주 간격) 관절강내 반복투여하였을 때, 독성학적으로 유해한 변화가 관찰되지 않았음 - 무독성량(NOAEL): 120 μL/head/day로 판단함 - 표적 장기는 관찰되지 않았음
	비글견	총 5회 관절강내 반복투여 (1회 투여 후, 4주 휴약, 종료 후 4주 회복기)	-대조군: 5/sex -시험군: 3 or 5/sex -회복군: 대조군과 고용량군에 2/sex 추가	-대조군: 6 -시험군: 2, 4, 6 mL/head/day	○	<ul style="list-style-type: none"> - 투여 및 회복기간동안, 사망 및 빈사 동물은 관찰되지 않았음 - 체중, 사료섭취량 측정, 안과학적 검사, 심전도, 요, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사 및 장기중량에서 시험물질과 관련된 이상은 관찰되지 않았음 - 시험물질을 비글견에 5회(1회/4주 휴약) 관절강내 반복투여했을 때, 암수 모두에서 투여일에 보행장애 및 투여와 회복기간에 투여부위의 종창이 관찰되었음. - 부검시 활액막내 투명한 겔의 저류가 관찰되었음 - 조직병리학적 검사 결과, 모든 시험물질 투여군의 암수에서 투여부위 활액막과 인접부위와 투여부위 염증세포의 침윤이 관찰되었음 - 모든 시험물질 투여군의 암컷에서 부신에 속상대 공포화가 관찰되었음 - 상기의 변화는 시험물질의 반복적인 투여에 의한 스트레스와 시험물질의 관절강내 축적으로 인한 적응변화로 관절연골의 유해한 변화를 동반하지 않아 독성학적으로 의미 있는 변화는 아닌 것으로 판단함. - 무독성량(NOAEL): 6 mL/head로 판단 - 표적 장기는 관찰되지 않았음
	비글견	총 11회 관절강내 반복투여 (1회 투여 후, 4주 휴약. 총 40주 간 11회 투여 및 투여종료 후, 8주 회복기)	-대조군: 6/sex -시험군: 4 or 6/sex -회복군: 대조군과 고용량군에 2/sex	-히알루론산 나트륨 기준: 0, 3, 7, 14 mg/kg/day (투여량 기준 0, 0.15, 0.35, 0.7 ml/kg/day)	○	<ul style="list-style-type: none"> - 사망을 포함한 일반증상 관찰, 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 심전도 검사, 요 검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 측정 결과: 시험물질에 의한 영향은 관찰되지 않았음 - 부검 소견 관찰 결과: 시험군에서 투여부위 주변의 종창이 관찰되었음. 양측 투여부위 주변에 흰색, 노란색, 노란색과 빨간색이 혼합된 또는 흰색과 빨간색이 혼합된 겔 상의 물질이 관찰되었으나, 독성학적으로 유해하지 않은 변화였음

시험종류	종 및 계통	투여방법/투여기간	군 당 마리수	투여량*	GLP 준수	결과
			추가함)	*히알루론산나트륨 19.79 mg/mL 기준		- 조직병리학적 검사 결과: 시험군에서 투여부위 및 그 주변에 섬유증식을 동반하는 호염성 물질의 저류, 호염성 물질의 피막 형성과 염증세포의 침윤이 관찰되었으며, 투여부위 주변에 육아종이 관찰되었으나, 과량의 외인성 물질의 국소적용에 따른 적응성 변화였으며, 독성학적으로 유해하지 않은 변화였음. -무독성량(NOEL): 0.7ml/kg/day (HA 기준 14 mg/kg/day)로 판단 -표적 장기: 확인되지않았음
유전 독성시험						
복귀 돌연변이 시험	히스티딘 및 트립토판 요구성 균주	-	TA100, TA1535, TA98, TA1537, WP2uvrA	15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate	○	- 모든 균주의 시험물질 처리농도에서 음성대조군에 비해 집락수의 증가는 관찰되지 않았으며, 세포독성도 관찰되지 않음. - 모든 양성대조군에서는 해당 음성대조군에 비해 집락수의 확실한 증가가 관찰 (결론) 시험물질은 시험균주에 복귀돌연변이를 유발하지 않는 것으로사료됨
소핵시험	ICR 마우스	1일 1회 연속 2일 간 복강내 투여	6/M/군	- 시험군: 5, 10, 20 mL/kg/day - 음성대조군:부형제투여 - 양성대조군:사이클로포스파마이드를 1회 복강내 투여	○	- 개체당 2000개의 다염성 적혈구 중, 소핵을 가진 다염성 적혈구의 수를 계수한 결과, 시험물질 투여군에서 음성대조군에 비해 통계학적으로 유의한 증가는 없었음 - 개체당 500 개의 총 적혈구로부터 세포독성을 평가한 결과, 모든 시험군에서 음성대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음. - 모든 양성대조군에서는 분명한 양성 결과를 얻었음 (결론) 시험물질은 마우스의 골수세포에 소핵을 유발하지 않는 것으로 판단됨
염색체 이상시험	CHL (chinese hamster lung) 세포	배양된 세포에 시험물질 24hr 처리 후, 염색체 이상을 계수	25cm2의 플라스크에 6x104 세포를 5 mL의 배양액에 파종	- 0, 1,250, 2,500, 5,000 µg/mL -대사활성계: Aroclor-1254로 유도한 랫드의 간균질액에 보조소(cofactor)를 첨가한 것을 사용	○	- 플라스크 당 100개(농도군 당 200개)의 중기상으로부터 관찰되는 구조적(혹은 수적) 염색체이상을 가진 중기상의 평균으로 나타냄 - 염색체이상을 계수한 결과, 시험군에서 구조적인 염색체이상을 가진 중기상의 출현빈도는 음성대조군에 비해 통계학적으로 유의한 증가를 나타내지않았음 - 수적 이상을 가진 중기상의 빈도에서도 통계학적으로 유의한 증가는 없었음. - 양성대조군에서는 확실한 양성 결과를 얻음 (결론) 시험물질은 CHL 세포에 염색체 이상을 유발하지 않는 것으로 판단
발암성 시험						
발암성 예비시험	C57BL/7 마우스	복강 및 관절강 2주간 총 2회 투여 (주 1회, 총 2회)	5/sex/군	-대조군(G1): 부형제 -시험군(G2): 시험물질 60 mL/kg (HMDA 38.52 mg/kg/day) -비교군(G3): (IA투여군) HMDA용액 1.4 mg/animal	○	- 모든 동물에서 특별한 육안적 이상소견은 관찰되지 않았으며 성별에 따른 현저한 독성의 차이도 없었음. - 부검 결과, 복강에서 시험물질인 하이알플렉스주(SP5M001 주)가 완전히 분해되지 않고 남아 있었지만, 그와 관련된 독성학적 부검소견은 없었음 - 관절강 투여군 역시 독성학적 소견이 없었음
발암성 본 시험	CB6F1-Tgras 마우스	복강 및 관절강 26주 간 총 2회 투여 (13주마다 1회, 총 2회)	25/군	-(G1) 부형제대조군 -(G2) 양성대조군 (발암유발군) -(G3): 저용량군	○	- 사망률: 시험물질군 수컷의 사망률은 저, 중, 고용량 모두 4% (1/25마리)였으며, 암컷은 저용량과 중용량에서는 4%(1/25), 고용량에서는 사망개체가 없었음. 비교물질군 암수에서는 사망개체 없었음 - 일반증상: 시험물질 투여에 의한 영향으로 보여지는 일반 증상은 관찰되지 않았음. - 체중 및 장기증량: 중/고용량 암수에서 8일(1차 투여 후)

시험종류	종 및 계통	투여방법/투여기간	군 당 마리수	투여량*	GLP 준수	결과
				15mL/kg (HMDA 9.63 mg/kg/day) -(G4): 중용량군 30 mL/kg (HMDA19.26 mg/kg/day) -(G5): 고용량군 60 mL/kg (HMDA38.52 mg/kg/day) -(G6): 비교물질군 (HMDA 1.4 mg/animal)		<p>및 99일 (2차 투여 후)의 통계적으로 유의한 체중 증가가 관찰되었으며, 이는 부검 시 관찰된 복강의 투명한 겔과 같은 잔존물을 볼 때, 복강에 투여된 다량의 시험물질로 인한 것으로 판단됨</p> <ul style="list-style-type: none"> - 암컷에서 자궁/자궁경부의 절대 또는 상대 중량의 통계적으로 유의한 증가가 관찰되었으며, 육안적 검사와 조직병리학적 검사 결과로 볼 때 복강으로 투여된 시험물질의 물리학적 영향으로 사료됨 - 사료 섭취량 측정: 시험군과 비교물질투여군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음. - 안과학적 검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사): 암수 모두에서 투여 관련 효과는 관찰되지 않음 - 부검 결과: (비종양성 변화) 시험군의 암컷 자궁/자궁경부의 확장, 복벽 유착이 동반/비동반된 내인성으로 추정되는 내용물의 편축 또는 양측성이 관찰됨. 이를 제외한 장기들에서 이상소견은 관찰되지 않음 (종양성 변화) 모든 시험군의 비장과 위에서 종양성 변화와 관련된 육안적 소견이 낮은 빈도로 관찰되었음 - 조직병리학적 검사: (비종양성 변화) 시험군의 암컷 자궁/자궁경부에서 대식세포 침윤, 자궁내막/자궁근육층 괴사, 석회화, 자궁뿔의 확장이 관찰되었음 (종양성 변화) 시험군의 종양성 변화 발생률은 음성대조군과 유사하며, 시험동물종에서 보고된 자연발생률 범위 안에 있거나, 용량의존성 및 암전구병변(precancerous lesion)이 없어 시험물질과 관련이 없는 것으로 간주됨
생식·발생 독성시험						
- 문헌자료로 대체하여 제출함						
기타 독성시험						
항원성	기니픽	- 부형제/ 시험군: 3주간 주2회(총 6회 투여) - 양성 대조군 (고용량+adjuvant군): 2주간 주1회, 4주간 총 3회 피하투여	5/M/군	-(G1): 부형제대조군 -(G2):저용량군 (20µL/kg) -(G3):고용량군 (40µL/kg) -(G4):고용량+adjuvant군 (40 µL/kg) -(G5):양성 대조군(OVA+adjuvant)	○	<ul style="list-style-type: none"> - 특이증상, 사망, 일반증상, 체중변화: 시험물질 투여에 의한 변화 관찰되지 않았음. - 아나필락시스 쇼크반응 판정 결과: 시험물질 투여군(20, 40 µL/kg)에서는 쇼크반응이 관찰되지 않아 항원성이 나타나지 않는 것으로 판단함 <p>* 약물: 피하투여 * ASA 반응야기항원액: 정맥투여</p>
	기니픽	- 부형제/ 시험군: 3주간 주3회(총 9회 투여) - 고용량 + adjuvant군(양성대조군): 3주간 주1회, 6주간 총 3회 피하투여	5/M/군	-(G1): 부형제대조군 -(G2):저용량군 (20µL/kg) -(G3):고용량군 (40µL/kg) -(G4):고용량+adjuvant 군 (40 µL/kg) -(G5): 양성 대조군(OVA+adjuvant)	○	<ul style="list-style-type: none"> - 모든 야기 동물에서 시험물질에 의한 특이증상 및 사망동물은 관찰되지 않음. - 부형제대조군, 저용량군, 고용량군, 고용량+adjuvant군에서는 청색반이 관찰되지 않아 본 시험 조건 하에서 시험물질 투여군(20, 40 µL/kg)은 항원성이 나타나지 않는 것으로 판단함 <p>* 약물: 피하투여 * PCA 반응야기: 항원액 정맥투여</p>

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- SD 랫드를 대상으로 복강 내 투여 가능 최대량(Maximum Feasible Dose, MFD)까지 하이알플렉스주(SP5M001 주)를 5, 10, 20mL/kg 용량으로 투여하는 시험 물질 투여군과 용매 대조군을 설정하여, SD 랫드 군당 10마리(암수 각 5 마리)에 단회 복강 내 투여한 후 2주간 관찰한 결과, 사망 동물, 일반증상 및 부검 소견에서 시험 물질에 의한 변화는 관찰되지 않았음. 개략적인 치사량(Approximate Lethal Dose, ALD)은 암수 모두 20mL/kg를 상회하는 것으로 판단하였음.
- 비글견을 대상으로 관절강 내 투여 가능 최대량(MFD)까지 하이알플렉스주를 2, 4, 6 mL/head 용량으로 투여하는 시험물질 투여군과 용매 대조군을 설정하여, 비글견 군당 각 2 또는 4마리(암수 각 1 또는 2 마리)에 단회 관절강 내 투여한 후 2주간 관찰한 결과, 사망 동물, 체중 변화에서도 시험 물질에 의한 변화는 관찰되지 않았음. 일반증상에서 투여부위 종창(swelling)이 모든 동물에서 용량-반응 상관성이 확인되고, 2mL/head 투여군 수컷을 제외한 모든 동물에서 보행 이상이 관찰되었으나 회복되었음. 이는 대조군에서도 동일하게 관찰되어 시험 물질에 의한 직접적인 변화가 아닌 투여액량과 관련하여 나타난 2차적인 변화로 판단하였음. 부검 소견 결과, 모든 시험물질 투여군에서 투명한 겔 상의 물질이 용량-반응 상관성있게 활액막에서 관찰되었으나, 이는 시험물질이 잔존한 결과로 사료됨. 개략적인 치사량은 암수 모두 관절강 내 투여 가능 최대량(MFD)인 6mL/head를 상회하는 것으로 판단하였음.
- 비글견을 대상으로 복강 내에 하이알플렉스주를 0.25, 0.5, 1mL/kg 용량으로 투여하는 시험물질 투여군과 용매 대조군을 설정하여, 비글견 군당 각 2 또는 4마리(암수 각 1 또는 2마리)에 단회 복강내 투여한 후 2주간 관찰한 결과, 시험결과, 사망 동물, 일반증상, 체중 변화 및 부검소견에서 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않았음. 개략적인 치사량은 암수 모두 1mL/kg를 상회하는 것으로 판단하였음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- SD 랫드를 대상으로 관절강 내에 하이알플렉스주를 0.040, 0.080, 0.120mL/head/day(히알루론산나트륨으로서 0.8, 1.6, 2.4mg/head/day) 용량으로 28주간 8회(1회/4주) 반복투여하여 관찰한 결과, 모든 용량에서 암수 모두 일반 증상, 체중, 사료 및 물섭취량, 안과학적 검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사, 장기 중량에서 시험물질에 의한 영향이나 이상소견은 관찰되지 않았음. 모든 용량에서 암수 모두 부검 시 시험물질에 의한 육안적 이상소견은 관찰되지 않았으며, 조직병리학적 검사 결과 시험물질에 의한 변화는 관찰되지 않았으나, 과량의 시험물질 투여로 인한 물리적인 변화로 투여 부위의 호염기성 물질의 저류가 관찰되었음. 본 시험조건 하에서 무독성량(NOAE)은 암수 모두 0.120mL/head/day로 판단하였고, 표적장기는 관찰되지 않았음.
- 비글견을 대상으로 관절강 내에 하이알플렉스주를 2, 4, 6mL/head(히알루론산나트륨으로서 40, 80, 120mg/head) 용량으로 16주간 5회(1회/4주) 반복투여하여 관찰한 결과, 모든 용량에서 암수 모두 체중, 사료 섭취량, 안과학적 검사, 심전도 검사, 요검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사, 장기 중량 측정 결과, 시험물질과 관련된 변화나 이상소견은 관찰되지 않았으며, 일반증상 관찰 결과, 모든 투여군에서 일시적인 보행 이상과 투여부위 종창이 관찰되었고, 이와 부합하는 부검 소견 및 조직병리학적 검사 결과, 투여부위의 겔 상 저류와 섬유 증식을 동반하는 호염기성 저류가 관찰되었으나, 이는 시험물질이 투여부위에 축적되어 나타난 결과이며, 관절 연골의 변화 및 손식 등과 같은 유해한 변화를 동반하지 않아 독성학적으로 의미있는 변화는 아닌 것으로 판단되어, 본 시험조건 하에서 무독성량(NOAE)은 암수 모두 6mL/head로 판단하였고, 표적장기는 관찰되지 않았음.
- 비글견을 대상으로 관절강 내에 하이알플렉스주를 0.15, 0.35, 0.7mL/kg/day (히알루론산나트륨으로서 3, 7, 14mg/kg/day) 용량으로 40주간 11회(1회/4주) 반복투여한 결과, 모든 용량에서 암수 모두 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 심전도 검사, 요검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 측정결과에서 시험물질에 의한 영향이나 이상소견은 관찰되지 않았음. 일반증상 관찰 결과에서 일시적인 보행이상과 지속적인 투여부위의 종창이 관찰되었으며, 이와 부합하는 부검, 조직병리학적 검사 결과에서 흰색, 노란색, 빨간색이 혼합된 겔 상 물질이 관찰되었고, 섬유증식을 동반하는 호염기성 물질의 저류, 염증세포 침윤 등이 관찰되었으나, 혈액학

적 검사 및 조직병리학적 검사에서 염증 반응이나 관절연골의 유해한 변화가 관찰되지 않아 독성학적으로 의미있는 변화가 아닌 것으로 판단되어, 본 시험조건 하에서 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 14mg/kg/day로 판단하였고, 표적장기는 관찰되지 않았음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 유전독성시험에서 하이알플렉스주는 변이원성 및 염색체이상을 유발하지 않았음

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

- 하이알플렉스주의 반복투여독성시험에서의 생식기관에 대한 검토 결과, 시험물질과 관련된 영향은 없으므로 판단되었음
- 가교제인 HMDA의 경우, 생식 독성 문헌(Short RD et al., Fundam. Appl. Toxicol. 1991 Apr;16(3): 490 - 494)을 근거로 생식·발생 독성시험을 실시하지 않았으며, SD 랫드 2 계대에 대한 HMDA의 무독성량(NOAEL)은 150 mg/kg/day로 추정하였음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- CB6F1-Tg rasH2 유전자 조작 마우스를 대상으로 하이알플렉스주를 15, 30, 60 mL/kg(HMDA로서 9.63, 19.26, 38.52mg/kg) 용량으로 26주간 2회(1회/13주) 반복 복강내 투여하여 관찰한 결과, 암수 모두에서 최고 용량까지 발암성이 관찰되지 않았음. 다만 부검 및 조직병리학적 검사에서 시험물질군의 암컷 자궁/자궁경부에서 자궁뿔의 내강쪽 확장, 복벽 유착, 자궁내막/근육층의 괴사, 대식세포의 침윤 등이 산발적으로 관찰되었으나 발생률과 증증도가 용량의존적이지 않고, 복강내 투여로 복부 혈압 증가로 인한 장국혈류 방해 등 다양한 원인에 의해 유발된 것으로 판단되었음. 따라서 본 시험조건 하에서 하이알플렉스주의 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 HMDA 기준 38.52mg/kg으로 판단하였음. 하이알플렉스주의 가교제인 HMDA 용액을 비교 물질로 1.4 mg/head 용량으로 26주간 2회(1회/13주) 반복 관절강내 투여하여 관찰한 결과, 투여와 관련된 유의한 종양성 변화 또는 독성 변화가 관찰되지 않았음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성시험은 단회 및 반복투여 독성시험을 통해 투여 부위에 대한 평가를 실시하였으며, 시험물질의 독성과 관련된 변화는 관찰되지 않아 이를 바탕으로 국소독성시험을 갈음하여 실시하지 않았음
- 기타 독성시험으로 항원성을 평가하기위한 기니픽을 이용한 아나필락시스쇼크(ASA) 반응 시험 및 기니픽-기니픽 동종 수동피부아나필락시스(PCA) 반응시험에서 하이알플렉스주는 항원성을 나타내지 않았음.
- 반복투여 독성시험결과, 면역계 이상의 우려가 적어 면역독성시험은 실시되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 하이알플렉스주의 독성시험으로 랫드 및 개에서의 단회 및 반복투여독성시험, 세균을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류배양세포주를 이용한 염색체 이상시험, 마우스 소핵시험을 포함한 유전독성시험, 마우스에서의 발암성시험, 기타 독성시험으로 기니픽에서 항원성시험을 실시하였으며, 생식·발생 독성시험 자료로 랫드에서의 문헌자료를 포함한 비임상시험 결과를 종합해볼 때, 가교제인 HMDA를 기준으로 시험동물 별 안전역은 아래 표와 같이 요약됨
- 이 중 발암성시험에서 산출된 하이알플렉스주와 HMDA의 안전역 관련 정보, 약력학적 상호작용시험의 미실시, 제한적인 생식·발생 독성정보를 고려하여 병용투여 및 임부 및 수유부에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않음, 항원성 시험 등의 결과와는 상관없이 하이알플렉스주 및 하이알플렉스주의 구성성분에 대해 과민증

의 병력이 있는 환자에 대한 금기를 첨부문서(안)에 기재되었음을 확인하였음

시험 구분	동물종	투여기간/ 간격/ 경로	성별	무독성량 (NOAEL)	HMDA 환산 무독성량 ^a	HED ^b (mg/kg/day or mg/kg)	안전역 HED/ 노출사람 ^c	기간 보정 안전역 ^d
반복 독성	개	40주/ 11회 (1회/4주) 관절강내투여	M+F	0.7mL/kg/day (히알루론산 나트륨으로 14 mg/kg/day)	0.527 mg/kg/day	0.285	4.52	19.0 - 27.1
발암성	마우스	26주/ 2회 (1회/13주) 복강내 투여/ HMDA 용액 관절강내 투여	M+F	60 mL/kg	38.52 mg/kg	3.12	49.5	-
			M+F	-	1.4 mg/head (46.67 mg/kg)	3.78	60.0	-
생식·발생 독성	랫드	2세대/ (40주) (1회/4일) 혼이 투여 (사료)	M+F	-	150 mg/kg/day	12.15	192.9	-

a 하이알플렉스주로부터 환산된 HMDA의 무독성량(HMDA 환산무독성량)은 다음의 공식으로 산출함
HMDA 환산 무독성량=하이알플렉스주 무독성량 in mL/kg X 하이알플렉스주 비중(in g/mL) X 시험물질하이드로겔 당 실제 HMDA 비율(w/w)

b 인체등가용량(human equivalent dose, HED)은 동물용량에서 아래의 공식으로 산출되며 전환계수는 개 0.541, 랫드 0.162, 마우스 0.081을 적용하였음
HED = 동물 용량 X 전환계수(Conversion factor to convert animal dose to HED)

c 안전역은 동물 용량의 HED를 사람에서 예측되는 HMDA의 최대 노출량(노출사람)으로 나눠 계산하였으며, 노출사람은 하이알플렉스주의 임상 예상용량·용법(관절강내 주사로 6개월마다 1회, 회당 5 mL 투여)을 기반으로 다음의 공식으로 0.063 mg/kg로 산출되었음(사람 체중 60 kg으로 환산 시)
노출사람 = 임상 용량(5 in mL)÷ 사람 체중(60 in kg) X 하이알플렉스주비중(in g/mL) X 하이드로겔 당 최대 허용 HMDA 비율(w/w)

d 동물 반복투여 간격(1회/4주)과 임상 예상 용량·용법의 차이를 고려하여 동일 기간 동물 용량(6개월 6회 투여노출량)과 임상 용량(6개월 1회 투여 노출량)을 비교하여 보정한 안전역. 투여 후 100% 잔존을 가정할 경우 6배수인 27.1, 수컷 랫드에서의 의약동학데이터에 기반하여 투여 후 1680시간에서 투여 부위인 관절강에서 투여량의 67.5% 잔존과 지수소실(exponential decay)을 가정할 때 다음의 공식들에 의해 k=0.000234 hours⁻¹, 소실반감기(t_{1/2})는 2962.8 시간(123.5일)이고, 6회 투여 시 잔존량은 4.2 배수인 19.0으로 산출됨
시간 t에서의 잔존량 $C(t) = C_0 \times e^{-kt}$ where C_0 : 1회 투여량, k: 소실 계수
소실반감기 $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$
n 회 반복투여 시 잔존량 $C_{total}(t) = \sum_{i=0}^{n-1} C_0 \times e^{-k(t-i\Delta t)}$ where Δt : 투여간격 (in hours)

e 마우스 동물용량 kg 환산 시 0.030 kg을 적용하였음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 외과적으로 유발된 토끼골관절염 모델을 대상으로 하이알플렉스주의 골관절염 치료 효력을 평가하기위한 일반 약리시험을 수행한 결과, 외과적(전방 십자인대 및 내측 반월판 부분 절제술)으로 골관절염을 유발하고 하이알플렉스주를 골관절염 유발 수술 5주 후 관절강내에 1회 투여하는 시험물질 투여군, 3회 요법제를 골관절염 유발 수술 5주 후부터 2주간격으로 총 3회 관절강내로 투여하는 활성대조군, 용매만을 투여한 골관절염대조군, 골관절염 유발없이 Sham 수술 후 용매만을 투여한 Sham 대조군을 설정하여, 수컷 토끼 군당 8마리에 투여하고, 첫 투여 후 5주간 약물효과를 관찰한 결과, 하이알플렉스주가 골관절염으로 인해 증가된 무릎(슬)관절(knee joint)의 두께 감소, 관절낭(capsule) 노출 후 슬관절의 두께 감소, 슬관절의 최대 신장 각도 증가 억제, 육안연골 손상 면적의 감소 및 조직병리학적 변화로서 대퇴골 및 경골부위 연골 두께와 연골 세포수 감소, Mankin 점수 증가를

통계적으로 유의하게 억제함이 확인됨. 또한 염증성 사이토카인 IL-1 β 및 TNF- α 의 활액 내 함량 증가 및 연골 부위 IL-1 β 및 TNF- α 면역반응 세포수 증가를 유의하게 억제하여 연골 보호 및 항염증 효과를 보여주는 결과 보고서를 제출하여, 히알루론산 기반 의약품의 약리기전이 임상에서의 약효 및 작용기전을 뒷받침하는 결과로서 제출되었음

- 하이알플렉스주는 관절강 내로 직접 투여하므로, 전신 노출 또는 다른 기관이나 조직의 분포율이 낮은 국소적 용제제이므로 안전성 약리시험은 수행하지 않았음
- 하이알플렉스주는 관절강 내에 직접 투여하므로, 전신 작용 약물과의 상호작용 가능성은 낮다고 판단하여 약력학적 약물 상호작용 시험은 수행하지 않음
- 하이알플렉스주의 약동학 연구는 HMDA에 14C 방사성 동위원소로 표지한 후 히알루론산나트륨을 가교한 14C-HA-HMDA 하이드로겔을 이용하여 수행함

5.2. 효력시험

- 시험항목별로 구분하여 동물종, 투여경로, 투여용량, 결과 등을 아래 요약표로 작성하였음

(1-1) 1차 효력시험 (In vitro)						
- 본 항목에 대한 시험을 실시하지 않았음						
(1-2) 1차 효력시험 (In vivo)						
시험 항목	시험종, 마리수	투여경로/ 투여량/ 투여기간	시험성적			
외과적으로 유발된 토끼골관절염에서 히알루론산나트륨 1회 요법제인 하이알플렉스주와 3회 요법제인 하이알포르테주의 효능 비교 실험	토끼 (New Zealand White, 수컷 1.8~2.2kg), 8M/군	-관절강투여 - 골관절염 유발 수술 5주 후, 각 시험물질을 0.3ml/head 씩 투여 ① sham 대조군 (1회 멸균생리식염수 투여) ② 골관절염 대조군 (1회 멸균생리식염수 투여) ③ 3회 요법제 (하이알포르테주, Hyalforte injection) (2주 간격 3회 투여) ④ 1회 요법제 하이알플렉스주(SPP Hyal)		Sham 대조군 대비	골관절염 대조군 대비	
			체중의 변화	• 골관절염대조군: -71.70%	• 하이알포르테주:103.33% • 하이알플렉스주:36.67%	
			슬관절 두께의 변화	• 골관절염대조군: -69.90%	• 하이알포르테주:-1445.16% • 하이알플렉스주:-1493.55%	
			Capsule 노출 후 슬관절두께의 변화	• 골관절염대조군: 31.36%	• 하이알포르테주:-12.27% • 하이알플렉스주:-18.15%	
			슬관절 최대 신장 각도	• 골관절염대조군: 78.19%	• 하이알포르테주:-26.05% • 하이알플렉스주:-37.94%	
			활액 내 IL-1 β 및 TNF- α 함량의 변화	• 골관절염대조군: IL-1 β 523.25% TNF- α 760.83%	• 하이알포르테주: IL-1 β -30.30% TNF- α -32.50% • 하이알플렉스주: IL-1 β -40.75% TNF- α -41.24%	
			육안 연골 손상 면적의 변화	대퇴골	• 골관절염대조군: 1770.02%	• 하이알포르테주:-32.67% • 하이알플렉스주:-53.45%
					경골	• 골관절염대조군: 3043.31%
			관절 연골 두께	대퇴골	• 골관절염대조군: -56.61%	• 하이알포르테주:63.19% • 하이알플렉스주:111.34%
					경골	• 골관절염대조군: -63.06%
			단위 면적당 연골 세포의 수	대퇴골	• 골관절염대조군: -73.61%	• 하이알포르테주:166.67% • 하이알플렉스주:209.06%
					경골	• 골관절염대조군: -70.97%
			관절연골 Mankinscore의 변화	대퇴골	• 골관절염대조군: 550.00%	• 하이알포르테주:-42.31% • 하이알플렉스주:-57.69%
					경골	• 골관절염대조군: 507.69%
(2) 2차 효력시험						

- 본 항목에 대한 시험을 실시하지 않았음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 관절강내로 투여되는 시험물질 하이알플렉스주는 전신노출 또는 다른 기관이나 조직의 분포율이 낮은 국소적 용 제제이므로 안전성 약리시험이 연구되지 않았음
- 약력학적 약물 상호작용에 대한 시험을 실시하지 않았음

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 하이알플렉스주의 약동학 연구는 HMDA에 14C 방사성 동위원소로 표지한 후 히알루론산나트륨을 가교한 14C-HA-HMDA 하이드로겔을 이용하여 수행하였으며, 아래 표에 시험 내용을 요약함

시험 종류	종 및 성별	시험물질, 용량 및 농도	투여방법, 투여기간, 군당 마리수	결과	GLP 준수																																								
흡수	SD 래트 수컷	14C-HA-HMDA hydrogel -관절강: 히알루론산나트륨으로 2mg/body=0.1 mL/body (0.05 mL/each knee joint) - 피하/복강: 히알루론산나트륨으로 40mg/body=2 mL/body	관절강/ 피하/ 복강/ 단회투여, 각각 3마리	[혈장에서의 방사성 농도 측정(흡수)] - (관절강 내로 투여된 방사능) 혈장에서 방사능의 농도는 투여 후 1시간 및 8시간에만 검출되었고, 검출 농도는 각각 95 및 70ng eq. of HA-HMDA Hydrogel/mL이었으며, 투여 24시간 이후에는 검출한계 이하였음. 무릎관절에 투여된 대부분 방사능은 전신 순환으로 거의 이동하지 않았음 - (복강 및 피하로 투여된 방사능) 혈장으로부터 서서히 제거되었음	X																																								
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>측정시간</th> <th colspan="4">1 ~ 1680 hrs</th> </tr> <tr> <th>약물동태 파라미터</th> <th colspan="4">관절강내 투여</th> </tr> <tr> <th>동물번호</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>평균</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng eq./mL)</td> <td>85</td> <td>76</td> <td>130</td> <td>97 ±29</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>3 ± 4</td> </tr> <tr> <td>AUC0-t (ng eq.h/mL)</td> <td>795</td> <td>546</td> <td>916</td> <td>749±188</td> </tr> <tr> <td>AUC0-∞ (ng eq.h/mL)</td> <td>N.C.</td> <td>N.C.</td> <td>N.C.</td> <td>N.C</td> </tr> <tr> <td>t1/2 (h)</td> <td>N.C.</td> <td>N.C.</td> <td>N.C.</td> <td>N.C</td> </tr> </tbody> </table>	측정시간	1 ~ 1680 hrs				약물동태 파라미터	관절강내 투여				동물번호	1	2	3	평균	Cmax (ng eq./mL)	85	76	130	97 ±29	Tmax (h)	1	8	1	3 ± 4	AUC0-t (ng eq.h/mL)	795	546	916	749±188	AUC0-∞ (ng eq.h/mL)	N.C.	N.C.	N.C.	N.C	t1/2 (h)	N.C.	N.C.	N.C.	N.C	
측정시간	1 ~ 1680 hrs																																												
약물동태 파라미터	관절강내 투여																																												
동물번호	1	2	3	평균																																									
Cmax (ng eq./mL)	85	76	130	97 ±29																																									
Tmax (h)	1	8	1	3 ± 4																																									
AUC0-t (ng eq.h/mL)	795	546	916	749±188																																									
AUC0-∞ (ng eq.h/mL)	N.C.	N.C.	N.C.	N.C																																									
t1/2 (h)	N.C.	N.C.	N.C.	N.C																																									
				<table border="1"> <thead> <tr> <th>약물동태 파라미터</th> <th colspan="4">피하 투여</th> </tr> <tr> <th>동물번호</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>평균</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax (ng eq./mL)</td> <td>321</td> <td>339</td> <td>297</td> <td>319 ± 21</td> </tr> <tr> <td>Tmax (h)</td> <td>8</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>6 ± 4</td> </tr> <tr> <td>AUC0-last (ng eq.h/mL)</td> <td>48300</td> <td>64300</td> <td>51900</td> <td>54800 ± 8400</td> </tr> <tr> <td>AUC0-∞ (ng eq.h/mL)</td> <td>61100</td> <td>87000</td> <td>65000</td> <td>71000 ± 14000</td> </tr> <tr> <td>t1/2 (h)</td> <td>270</td> <td>480</td> <td>280</td> <td>330 ±140</td> </tr> </tbody> </table>	약물동태 파라미터	피하 투여				동물번호	4	5	6	평균	Cmax (ng eq./mL)	321	339	297	319 ± 21	Tmax (h)	8	1	8	6 ± 4	AUC0-last (ng eq.h/mL)	48300	64300	51900	54800 ± 8400	AUC0-∞ (ng eq.h/mL)	61100	87000	65000	71000 ± 14000	t1/2 (h)	270	480	280	330 ±140						
약물동태 파라미터	피하 투여																																												
동물번호	4	5	6	평균																																									
Cmax (ng eq./mL)	321	339	297	319 ± 21																																									
Tmax (h)	8	1	8	6 ± 4																																									
AUC0-last (ng eq.h/mL)	48300	64300	51900	54800 ± 8400																																									
AUC0-∞ (ng eq.h/mL)	61100	87000	65000	71000 ± 14000																																									
t1/2 (h)	270	480	280	330 ±140																																									

약물동태 파라미터	복강 투여			
	동물번호	7	8	9
Cmax (ng eq./mL)	1155	578	713	815 ± 302
Tmax (h)	8	8	8	8 ± 0
AUC0-last (ng eq.h/mL)	80400	52000	51100	61200 ± 16700
AUC0-∞ (ng eq.h/mL)	86500	62200	57800	68800 ± 15500
t1/2 (h)	190	200	180	190 ± 10

[조직에서의 방사성 농도 측정(분포)]

- (무릎 관절로 투여된 방사능)

간, 신장, 비장, 피부, 하악 림프절, 장간막 림프절 및 방광에서 주로 검출되나, 투여 1680 시간 이후에는 간, 신장, 비장에서만 검출됨. 또한 투여 1680 시간(70일) 이후에는 투여된 방사능의 약 74%가 투여부위에서 검출됨으로 방사능이 투여부위에 제한적임을 나타냄.

Table 2.6.5.4: 관절강 내 투여 후 분포

측정 시간(h)	조직 농도(ng eq./mL)							
	8	24	48	168	336	840	1344	1680
혈장	58±2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
혈액	36±7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
대뇌	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
갑상샘	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
흉선	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
심장	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
폐	20±7	N.D.	N.D.	N.D.	65±48	14±13	N.D.	N.D.
간	7021±1375	10479±954	9354±1263	2436±258	686±115	137±42	64±15	60±33
신장	170±10	368±19	408±13	583±17	365±55	179±53	119±21	91±31
부신	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
비장	894±93	2234±680	1822±99	1137±301	665±54	160±26	109±52	72±42
골격근	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
피부	N.D.	N.D.	N.D.	15±13	11±9	N.D.	N.D.	N.D.
하악골 림프절	31±9	72±10	54±16	28±8	17±4	N.D.	N.D.	N.D.
장간막 림프절	64±12	122±34	105±31	58±9	42±7	N.D.	N.D.	N.D.
고환	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
방광	53±29	N.D.	76±31	18±15	23±3	N.D.	N.D.	N.D.
위	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
장자	27±6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

- (피하 및 복강내로 투여된 방사능)

모든 조직에서 검출되며, 이는 조직으로의 높은 분포를 나타냄. 투여 1680 시간 이후에는 조직의 절반에서 방사능이 검출되어, 조직으로부터 서서히 제거됨을 보임.

Table 2.6.5.5: 피하 투여 후 분포

측정 시간(h)	조직 농도(ng eq./mL)							
	8	24	48	168	336	840	1344	1680
혈장	238±39	304±144	162±38	88±15	63±3	22±20	N.D.	N.D.
혈액	159±27	185±44	116±26	58±8	40±4	N.D.	N.D.	N.D.
대뇌	21±6	N.D.	12±1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
갑상샘	116±100	N.D.	165±36	111±98	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
흉선	236±22	169±124	148±62	86±8	60±9	30±9	30±7	26±3
심장	100±11	70±14	83±4	61±16	47±3	N.D.	N.D.	N.D.
폐	201±15	135±25	161±21	175±59	142±27	48±7	28±7	24±1
간	7724±385	51075±10814	91928±19858	44505±10936	17516±3402	2285±354	1068±228	949±133
신장	1500±96	2957±365	4341±962	10149±1177	9249±1645	6564±2352	3668±745	3624±816
부신	159±8	151±21	188±68	131±11	139±39	64±6	58±14	55±21
비장	2309±225	12117±967	22588±2048	13763±1249	9277±4215	3702±1362	1729±381	1397±257
골격근	59±6	48±7	71±31	43±11	31±3	N.D.	N.D.	N.D.
피부	144±6	165±50	279±109	937±223	285±165	68±7	33±13	33±9
하악골 림프절	222±31	492±63	837±372	318±60	334±138	1042±793	110±41	41±9
장간막 림프절	435±45	1135±88	1621±737	683±262	414±112	200±43	128±32	99±17
고환	73±17	54±8	69±11	86±13	96±5	68±16	39±8	39±3
방광	341±160	169±10	687±260	395±118	458±273	214±51	157±85	122±48
위	175±14	102±3	239±98	130±24	57±14	N.D.	N.D.	N.D.
장자	431±51	179±56	248±145	143±41	101±11	46±12	30±9	32±14

Table 2.6.5.6: 복강 내 투여 후 분포

측정 시간(h)	조직 농도(ng eq./mL)							
	8	24	48	168	336	840	1344	1680
혈장	385±95	323±70	207±41	94±12	51±20	14±13	N.D.	N.D.
혈액	253±54	188±40	139±26	63±10	25±22	N.D.	N.D.	N.D.
대뇌	20±3	18±4	10±9	N.D.	N.D.	9±8	N.D.	N.D.
갑상샘	177±32	369±82	254±8	N.D.	95±83	137±23	N.D.	N.D.
흉선	332±24	211±191	2361±1140	373±60	472±196	106±22	52±24	92±33
심장	108±16	163±30	130±33	78±5	77±31	24±4	N.D.	N.D.
폐	209±44	289±57	296±38	324±135	285±149	48±16	71±47	18±16

14C-HA-HMDA Hydrogel

-관절강= 2mg/body

-피하= 40mg/body

-복강= 40mg/body

관절강, 피하, 복강 투여 각각 24마리

분포

SD 랫드 수컷

X

간	14091 ± 3197	111277 ± 18517	152511 ± 36056	131433 ± 30904	80820 ± 18121	5657 ± 910	2266 ± 461	2559 ± 379
신장	1282 ± 126	3700 ± 428	4902 ± 671	7462 ± 446	6369 ± 2149	1995 ± 280	889 ± 271	562 ± 103
부신	345 ± 129	1407 ± 359	2199 ± 722	1231 ± 154	539 ± 116	127 ± 23	N.D.	67 ± 58
비장	2368 ± 237	34822 ± 4932	35764 ± 1865	21541 ± 9365	21820 ± 11900	4528 ± 465	5326 ± 2154	4661 ± 573
골격근	69 ± 13	223 ± 169	92 ± 10	82 ± 14	47 ± 8	81 ± 85	N.D.	N.D.
피부	171 ± 34	865 ± 611	462 ± 253	578 ± 370	323 ± 82	145 ± 89	83 ± 106	38 ± 8
하악골 림프절	211 ± 23	1811 ± 223	1597 ± 193	761 ± 210	438 ± 267	76 ± 17	25 ± 25	28 ± 31
장간막 림프절	3318 ± 1543	35300 ± 12857	19432 ± 5623	15290 ± 3558	10605 ± 9218	1620 ± 1556	245 ± 80	1358 ± 414
고환	150 ± 13	1033 ± 227	2244 ± 855	1282 ± 700	484 ± 398	564 ± 452	167 ± 111	95 ± 80
방광	10607 ± 5415	18444 ± 3501	13107 ± 5172	14210 ± 3849	5892 ± 2534	2370 ± 1444	822 ± 421	1083 ± 721
위	1160 ± 582	3078 ± 685	3432 ± 412	3233 ± 599	742 ± 190	649 ± 313	5943 ± 3337	982 ± 694
장자	1307 ± 144	5115 ± 725	3006 ± 785	4176 ± 1480	1054 ± 167	703 ± 288	750 ± 90	962 ± 349

대상	SD 랫드 수컷	14C-HA-HMDA Hydrogel 40 mg/body	-복강내 투여 -생체시료: 혈장 및 소변 각각 3마리씩	<p>[혈장]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 수컷 랫드에 40mg/body의 14C-HA-HMDA 하이드로겔을 복강내 투여한 후의 혈장에서 방사능 피크는 13분(분획 P1)과 18분(분획 P2) 부근에서 관찰됨. - 분획 P1: 투여 후 8시간의 시료에서 방사능의 91.6%(353ng eq. of HA-HMDA Hydrogel/ mL), 24시간에서 82.9%(268ng eq./mL), 48시간에서 45.4%(94ng eq./mL)가 측정됨. - 분획 P2: 투여 후 8시간의 시료에서 방사능의 8.4%(32ng eq./mL), 24시간에서 17.1%(55 ng eq./mL), 48시간에서 54.6%(113ng eq./ mL)가 측정됨. <p>[소변]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 수컷 랫드에 40mg/body의 14C-HA-HMDA 하이드로겔을 복강내 투여한 후의 소변에서 방사능 피크는 14분(분획 U1)과 18분(분획 U2) 부근에서 관찰됨. - 분획 U1: 투여 후 24시간까지의 시료에서 방사능의 70.2%(투여량의 1.1%)의 방사능이 측정되었고, 144-168시간에서 0.4%(투여량의 0.05% 미만), 408시간 이후엔 검출한계이하가 측정됨. - 분획 U2: 투여 후 24시간까지의 시료에서 방사능의 29.5%(용량의 0.4%)가 측정되었고, 144-168시간에서 99.6%(용량의 0.8%)가 측정됨. 투여 후 408-504시간과 912-1008시간의 소변에서는 분획 U2만 검출됨. <p>Table 2.6.5.7: 약동학시험 <i>In vivo</i>에서의 대사</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">투여 약물</th> <th colspan="6">¹⁴C-HA-HMDA HYDROGEL</th> </tr> <tr> <th colspan="2">동물 종</th> <th colspan="6">SD 랫드</th> </tr> <tr> <th colspan="2">성별</th> <th colspan="6">수컷</th> </tr> <tr> <th colspan="2">투여 방법</th> <th colspan="6">복강내 투여</th> </tr> <tr> <th colspan="2">생체시료</th> <th colspan="3">혈장</th> <th colspan="3">소변</th> </tr> <tr> <th colspan="2">동물 수</th> <th colspan="3">3</th> <th colspan="3">3</th> </tr> <tr> <th colspan="2">투여량(mg/body)</th> <th colspan="3">40</th> <th colspan="3">40</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">측정 농도 ng eq. (% of radioactivity in plasma)</th> <th colspan="3">측정 농도 ng eq. (% of radioactivity in plasma)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">피크 번호 / 측정 시간 (h)</th> <th>8</th> <th>24</th> <th>48</th> <th>0-24</th> <th>144-168</th> <th>408-504</th> <th>912-1008</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Fraction P1 (Plasma)/ Fraction U1 (urine)</th> <td>353 (91.6%)</td> <td>268 (82.9%)</td> <td>94 (45.4%)</td> <td>1.1 (70.2%)</td> <td>0.0 (0.4%)</td> <td>N.D.</td> <td>N.D.</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Fraction P2 (Plasma)/ Fraction U2 (urine)</th> <td>32 (8.4%)</td> <td>55 (17.1%)</td> <td>113 (54.6%)</td> <td>0.4 (29.5%)</td> <td>0.8 (99.6%)</td> <td>1.1(100%)</td> <td>0.3(100%)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">총 방사선 농도(ng eq.) / 총 배설량(%)</th> <td>385 ng eq</td> <td>323 ng eq</td> <td>207 ng eq</td> <td>1.5%</td> <td>0.8</td> <td>1.1</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <th colspan="2">보고서번호</th> <td colspan="6">AE-6848-G</td> </tr> </thead></table> <p>(참고)</p> <ul style="list-style-type: none"> - HPLC 분석에서 Pullulan(표준물질P-82, Shodex)의 머무름 시간(retention time): 차등 굴절계(differential refractometer)에 의해 확인 - 14C-HA-HMDA 하이드로겔: 방사성동위원소 검출로 확인. - 분자 마커를 이용한 HPLC 분석에 의해 확인된 머무름 시간(retention time): <ul style="list-style-type: none"> - 13분(분획 P1): 분자량 약 20000 ~ 50000 - 14분(분획 U1): MW 약 10000 ~ 20000 - 18분(분획 P2, U2): MW 6000 이하로 추정. - 14C-HA-HMDA 하이드로겔은 11분의 머무름 시간에서 최고조에 달함. 	투여 약물		¹⁴ C-HA-HMDA HYDROGEL						동물 종		SD 랫드						성별		수컷						투여 방법		복강내 투여						생체시료		혈장			소변			동물 수		3			3			투여량(mg/body)		40			40					측정 농도 ng eq. (% of radioactivity in plasma)			측정 농도 ng eq. (% of radioactivity in plasma)			피크 번호 / 측정 시간 (h)		8	24	48	0-24	144-168	408-504	912-1008	Fraction P1 (Plasma)/ Fraction U1 (urine)		353 (91.6%)	268 (82.9%)	94 (45.4%)	1.1 (70.2%)	0.0 (0.4%)	N.D.	N.D.	Fraction P2 (Plasma)/ Fraction U2 (urine)		32 (8.4%)	55 (17.1%)	113 (54.6%)	0.4 (29.5%)	0.8 (99.6%)	1.1(100%)	0.3(100%)	총 방사선 농도(ng eq.) / 총 배설량(%)		385 ng eq	323 ng eq	207 ng eq	1.5%	0.8	1.1	0.3	보고서번호		AE-6848-G						X
투여 약물		¹⁴ C-HA-HMDA HYDROGEL																																																																																																															
동물 종		SD 랫드																																																																																																															
성별		수컷																																																																																																															
투여 방법		복강내 투여																																																																																																															
생체시료		혈장			소변																																																																																																												
동물 수		3			3																																																																																																												
투여량(mg/body)		40			40																																																																																																												
		측정 농도 ng eq. (% of radioactivity in plasma)			측정 농도 ng eq. (% of radioactivity in plasma)																																																																																																												
피크 번호 / 측정 시간 (h)		8	24	48	0-24	144-168	408-504	912-1008																																																																																																									
Fraction P1 (Plasma)/ Fraction U1 (urine)		353 (91.6%)	268 (82.9%)	94 (45.4%)	1.1 (70.2%)	0.0 (0.4%)	N.D.	N.D.																																																																																																									
Fraction P2 (Plasma)/ Fraction U2 (urine)		32 (8.4%)	55 (17.1%)	113 (54.6%)	0.4 (29.5%)	0.8 (99.6%)	1.1(100%)	0.3(100%)																																																																																																									
총 방사선 농도(ng eq.) / 총 배설량(%)		385 ng eq	323 ng eq	207 ng eq	1.5%	0.8	1.1	0.3																																																																																																									
보고서번호		AE-6848-G																																																																																																															

배설	SD 랫드 수컷	14C-HA-HMDA Hydrogel - 관절강= 2mg/body - 피하= 40mg/body - 복강=	관절강, 피하, 복강투여 각각 3마리	<p>[소변, 대변, 호기, 사체에서의 방사능농도 측정(배설)]</p> <ul style="list-style-type: none"> - (관절내 투여후) 소변, 대변 및 호기에서의 총 배설 방사능은 투여 후 1680시간까지 투여량의 27.5%였으며, 투여 1680시간에 투여부위에서의 잔여 방사능은 투여량의 67.5%이며, 투여부위를 제외한 사체에서 투여된 방사능의 1.3%가 검출되었음 - (피하 투여 후) 소변, 대변 및 호기에서의 총 배설 방사능은 투여 후 1680시간까지 투여량의 25.5%였으며, 투여 1680시간에 사체에서의 잔여 방사능은 투여량의 73.7%가 검출되었음 - (복강내 투여 후) 소변, 대변 및 호기에서의 총 배설 방사능은 투여 후 1680시간까지 투여량의 18.0%였으며, 투여 1680시간에 사체에서의 잔여 방사능은 투여량의 80.9%가 검출되었음 	X
----	----------	---	----------------------	---	---

- (결론) 모든 관절내, 피하, 복강내 투여군에서 대부분의 방사능이 흡수되지 않고, 투여부위에 남아있는 것으로 여겨지고, 시험결과 흡수된 방사능의 주배출경로는 소변인 것으로 밝혀졌음

40mg/body

Table 2.6.5.8: 약동학시험-배설

동물종	SD 랫드											
	수컷											
동물 수	3				3				3			
투여방법	관절강				피하				복강			
투여물질	¹⁴ C-HA-HMDA HYDROGEL				¹⁴ C-HA-HMDA HYDROGEL				¹⁴ C-HA-HMDA HYDROGEL			
투여량(mg/body)	2				40				40			
시간(h)/배설경로	소변	대변	호기	전체 (Total)	소변	대변	호기	전체 (Total)	소변	대변	호기	전체 (Total)
0-24	2.5 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	2.7 ± 0.0	1.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.0	1.5 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.4
48	4.8 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.0 ± 0.0	5.0 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.8 ± 0.1	2.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.5 ± 0.3
72	6.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.0 ± 0.0	6.8 ± 0.0	2.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.3 ± 0.1	3.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	3.3 ± 0.4
96	7.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.0	8.2 ± 0.1	2.9 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	3.0 ± 0.1	4.1 ± 0.6	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	4.3 ± 0.6
120	9.0 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.0 ± 0.0	9.4 ± 0.1	3.7 ± 0.2	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	3.8 ± 0.2	4.9 ± 0.6	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	5.1 ± 0.6
144	10.0 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.0 ± 0.0	10.5 ± 0.1	4.5 ± 0.3	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	4.7 ± 0.2	5.7 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0	6.0 ± 0.7
168	10.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.0 ± 0.0	11.4 ± 0.1	5.3 ± 0.3	0.2 ± 0.0	0.0 ± 0.0	5.6 ± 0.3	6.5 ± 0.7	0.4 ± 0.1	0.0 ± 0.0	6.9 ± 0.7
240	12.4 ± 0.3	0.9 ± 0.2	-	13.3 ± 0.1	7.6 ± 0.4	0.5 ± 0.1	-	8.1 ± 0.7	8.5 ± 0.7	0.7 ± 0.2	-	9.2 ± 0.6
336	13.9 ± 0.5	1.1 ± 0.2	-	15.0 ± 0.4	9.9 ± 0.6	0.7 ± 0.1	-	10.5 ± 0.5	10.4 ± 0.4	0.9 ± 0.3	-	11.3 ± 0.2
408	14.7 ± 0.7	1.2 ± 0.2	-	16.0 ± 0.5	11.2 ± 0.6	1.0 ± 0.2	-	12.1 ± 0.5	11.5 ± 0.4	1.0 ± 0.3	-	12.5 ± 0.1
504	15.7 ± 0.8	1.3 ± 0.2	-	17.0 ± 0.7	12.8 ± 0.7	1.1 ± 0.3	-	13.9 ± 0.4	12.6 ± 0.4	1.1 ± 0.3	-	13.8 ± 0.1
576	16.3 ± 0.9	1.4 ± 0.2	-	17.6 ± 0.8	13.9 ± 0.7	1.2 ± 0.3	-	15.1 ± 0.4	13.4 ± 0.5	1.2 ± 0.3	-	14.6 ± 0.2
672	17.0 ± 1.0	1.5 ± 0.2	-	18.5 ± 0.9	15.1 ± 0.7	1.3 ± 0.4	-	16.5 ± 0.4	14.0 ± 0.4	1.3 ± 0.3	-	15.3 ± 0.2
744	17.6 ± 1.0	1.5 ± 0.2	-	19.1 ± 0.8	16.0 ± 0.7	1.4 ± 0.4	-	17.5 ± 0.3	14.3 ± 0.6	1.3 ± 0.3	-	15.7 ± 0.4
840	17.8 ± 1.0	1.6 ± 0.1	-	19.4 ± 0.9	16.9 ± 0.6	1.5 ± 0.5	-	18.6 ± 0.2	14.7 ± 0.6	1.3 ± 0.3	-	16.0 ± 0.3
912	18.3 ± 1.0	1.6 ± 0.1	-	19.9 ± 0.9	17.7 ± 0.7	1.7 ± 0.5	-	19.4 ± 0.2	14.9 ± 0.5	1.4 ± 0.3	-	16.4 ± 0.3
1008	19.0 ± 1.0	1.7 ± 0.1	-	20.7 ± 0.9	18.5 ± 0.7	1.8 ± 0.5	-	20.4 ± 0.2	15.2 ± 0.5	1.4 ± 0.3	-	16.6 ± 0.3
1080	19.6 ± 1.0	1.8 ± 0.1	-	21.3 ± 1.0	19.2 ± 0.6	1.9 ± 0.5	-	21.1 ± 0.2	15.3 ± 0.5	1.4 ± 0.3	-	16.8 ± 0.3
1176	20.3 ± 1.0	1.9 ± 0.2	-	22.1 ± 1.1	20.0 ± 0.7	2.0 ± 0.6	-	21.9 ± 0.2	15.5 ± 0.5	1.4 ± 0.3	-	17.0 ± 0.3
1248	20.9 ± 1.0	1.9 ± 0.2	-	22.8 ± 1.2	20.5 ± 0.7	2.0 ± 0.6	-	22.5 ± 0.2	15.6 ± 0.5	1.5 ± 0.4	-	17.1 ± 0.3
1344	21.6 ± 1.1	2.0 ± 0.2	-	23.7 ± 1.3	21.1 ± 0.6	2.1 ± 0.6	-	23.2 ± 0.3	15.8 ± 0.5	1.5 ± 0.3	-	17.3 ± 0.3
1416	22.3 ± 1.1	2.2 ± 0.3	-	24.5 ± 1.4	21.6 ± 0.7	2.2 ± 0.6	-	23.8 ± 0.3	15.9 ± 0.5	1.5 ± 0.3	-	17.5 ± 0.3
1512	23.2 ± 1.3	2.3 ± 0.3	-	25.5 ± 1.5	22.1 ± 0.7	2.3 ± 0.6	-	24.4 ± 0.3	16.1 ± 0.5	1.5 ± 0.3	-	17.7 ± 0.3
1584	23.9 ± 1.3	2.3 ± 0.3	-	26.2 ± 1.7	22.6 ± 0.7	2.3 ± 0.6	-	24.9 ± 0.3	16.2 ± 0.5	1.5 ± 0.3	-	17.8 ± 0.3
1680	24.9 ± 1.3	2.5 ± 0.4	-	27.5 ± 1.7	23.1 ± 0.7	2.4 ± 0.6	-	25.5 ± 0.4	16.4 ± 0.5	1.6 ± 0.4	-	18.0 ± 0.3
Administration site (1680 h)	-	-	-	67.5 ± 2.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Carcass (1680 h)	-	-	-	1.3 ± 1.4	-	-	-	73.7 ± 1.7	-	-	-	80.9 ± 1.2
Total recovery	-	-	-	96.3 ± 0.8	-	-	-	99.2 ± 2.2	-	-	-	98.8 ± 1.0

보고서번호 AE-6847-G

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- ¹⁴C 방사성 동위원소 표지하여 수컷 랫드의 관절강 내 히알루론산나트륨으로서 2mg/body 용량으로 투여 시 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 3시간째 도달하였음. 혈장 내의 방사능은 투여 후 8시간 시점까지 검출되었고, 24시간 이후에는 검출 한계 미만이었음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 수컷 랫드의 관절강 내 2mg/body 용량으로 투여 시, 투여 후 1344 시간에서 투여 부위인 관절강에 투여량의 64.57%가 잔존하고, 그 외 간, 비장, 신장 순으로 분포되었으며, 대뇌, 갑상선, 심장, 골격근, 고환, 위에서는 투여 후 1,680시간까지 검출되지 않았음. 40 mg/body 용량으로 피하 또는 복강 내 투여 시 전신에 광범위하게 분포하고 시간이 지남에 따라 조직들로부터 느리게 소실되는 경향을 보였음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 수컷 랫드의 복강 내 투여 후 간의 히알루로니다제에 의해 분자량 2만에서 5만의 대사체로 대사되며, 혈장에서 분자량 2만에서 5만 또는 분자량 6천 이하의 두 가지 대사체 분획이 관찰되었고, 408시간 후에는 소변을 통해

분자량 6천 이하의 형태로 배설됨을 확인됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 수컷 랫드의 관절강 내 2 mg/body 용량으로 투여 시 투여 후 1,680시간까지 투여부위에서 투여된 용량의 67.5%가 잔존하고, 소변과 대변으로 각각 24.9%와 2.5%가 배설됨이 관찰되었음. 40 mg/body 용량으로 피하투여 시 투여 후 70일까지 소변과 대변으로 23.1%와 2.4%가 배설되었고, 복강 내 투여 시 소변과 대변으로 16.4%와 1.6%가 배설됨이 확인됨

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력 시험

외과적으로 골관절염을 유발시킨 토끼의 모델에서 1회 요법제(신청의약품: 하이알플렉스주)와 3회 요법제(하이알포르테주)의 효력 비교 시험을 한 결과, 3회 요법제 및 1회 요법제 투여군에서 골관절염 대조군에 비해 ① 슬관절 두께, Capsule 노출 후 슬관절 두께의 변화, 슬관절 최대 신장각도, 육안 연골 손상 면적의 변화의 유의적인 개선을 보였음 ② 활액내 IL-1 β 및 TNF- α 함량의 증가를 유의성있게 억제(감소)하였고, 1회 요법제인 하이알플렉스주는 기존 3회 요법제에 비해 더 우수한 IL- β 및 TNF- α 활성억제를 나타내었음 ③ 대퇴골 및 경골 관절 두께 및 단위면적당 연골세포 수가 유의적으로 증가하였음 ④ 대퇴골 및 경골 관절 연골의 Mankin Score 감소를 보여, 종합해볼 때, OA 대조군에 비해 1회 요법제(하이알플렉스주)는 3회 요법제(하이알포르테주) 대비 좀더 효과적인 골관절염 억제조건이 확인되며, 3회 요법제에 비해 1회 요법이 적용되어 편의성이 향상되었음

- 안전성 약리학

신청 의약품은 관절강내로 투여되어 전신 노출 또는 다른 기관이나 조직의 분포율이 낮은 국소적용제제로 판단하여, 회사는 안전성 약리시험을 수행하지 않았음

- 약물상호작용

신청 의약품은 관절강을 통한 직접 투여로 전신작용 약물과의 상호작용 가능성은 낮다고 판단하여 회사는 해당 시험을 실시하지 않음

- 약동학 시험

- (흡수) 관절강 내 투여 시, 최대 혈장 농도는 투여 후 3시간에 도달하여, 투여 24시간 후에 혈장에서의 방사능 농도는 검출 한계 이하였으며, 무릎관절로 투여된 방사능은 전신순환으로 이동하지 않으며, 복강 및 피하로 투여된 방사능은 혈장으로부터 서서히 제거됨

- (분포) 관절강 내로 투여된 방사능은 주로 간, 신장, 비장, 피부, 하악림프절, 장간막 림프절 및 방광에서 주로 검출되나, 투여 1,344시간까지 투여량의 64.57%가 투여 부위에 잔존함. 투여 1680시간 이후에는 간, 신장, 비장에서만 검출되며, 피하 및 복강내로 투여된 방사능은 조직으로의 높은 분포를 나타내며, 투여 1680시간 이후에는 조직으로부터 서서히 제거됨.

- (대사) 복강내 투여된 히알루론산은 14C-HA-HMDA 하이드로겔은 복막을 통해 흡수되어, 분자량(MW) 20,000~50,000의 물질들은 간에서 히알루로니다아제(hyaluronidase)에 의해 주로 대사되어, 이후 전신순환되는 것으로 여겨짐. HA는 전신순환에서 분자량(MW) 6,000 이하의 물질로 대사되고, 투여 24시간 후의 소변에서 주로 MW 6,000 이하의 물질로 검출되는데, 이는 MW 20,000~50,000의 대사산물이 전신순환에서 저분자 물질로 대사되었음을 나타냄

- (배설) 관절강 내, 피하, 복강 내로 투여된 대부분의 방사능은 흡수되지 않고 투여부위에 남아있으며, 흡수된 방사능은 주로 소변으로 투여 경로에 따라 24.9%~16.4%가 배설되는 것으로 확인됨

- 약동학적 약물상호작용은 수행되지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험결과보고서 GCP 준수함. 국내 실시 임상으로 1/2상 및 3상을 실시함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1/2상 1건, 3상 1건
- (3상) 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험 [SP-HA-003]
- (1/2상) 경증 및 중등도의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001 주의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 단계적 증량 임상시험[SP-HA-001]
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 SP-HA-003임

6.3. 생물약제학시험

- 관절강 내 투여하는 국소 부위 주사제로 비임상 실험 결과 혈액 중 흡수, 대사, 배설 등에 대한 평가를 실시 할 수 없어 인체를 대상으로 한 생물약제학 연구는 미수행함

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 관절강 내 투여하는 국소 부위 주사제로 비임상시험 결과 혈액 중 흡수, 대사, 배설 등에 대한 평가를 실시 할 수 없어 인체를 대상으로 한 임상약리학 연구는 미수행함.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 국소부위 주사제로 임상적으로 유의미한 노출이 전신 순환계에 도달하지 않을 것으로 판단하여 약동학 평가 미 실시

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 국소부위 주사제로 미실시

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 미실시

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 미실시

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1.	핵심임상시험 [SP-HA-003]	경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을		

비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험			
3상	<p>슬관절의 골관절염 환자</p> <p>220명 (시험약 110명, 대조약: 110명)</p>	<p>SP5M001주 5mL or 시노비안주 3mL</p> <p>관절강 내 투여</p> <p>D1 시점에서 1차 투여, W24 시점에서 2차 투여 후 36주까지 추적 관찰</p>	<p>유효성, 안전성</p> <p><유효성></p> <p>주 분석군인 PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP - 100 mm-VAS)의 Mean (SD) 변화량은 SP5M001군이 23.71 (18.11) mm, 시노비안군이 25.99 (17.39) mm로 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 투여기간 WBP의 변화량 차이[LS Mean Difference (SP5M001-시노비안)]인 -2.26 mm에 대한 양측 95% 신뢰구간의 한계기준치가 -7.34 mm로 비열등성 한계기준치인 -10 mm를 초과하였으므로 SP5M001군이 시노비안군 대비 비열등함을 입증하였음. 2차 평가변수인 기저치 대비 매 방문 시점별(2주, 6주, 12주, 24주, 36주) 통증 평가(Weight-bearing pain, Rest pain, Night pain, Motion pain), 시험대상자 및 시험자의 전반적인 평가(Patient Global Assessment, Investigator Global Assessment), WOMAC의 총점 및 각 항목별 점수(Pain, Function, Stiffness)를 확인하였을 때 모든 시점에서 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음. 또한 이학적 평가 중 Swelling 및 Tenderness on pressure는 모든 시점에서 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 구제약물을 복용한 시험대상자의 비율(%) 및 투여량은 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음</p> <p><안전성></p> <ul style="list-style-type: none"> Safety set 시험대상자 221명에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응은 SP5M001군이 44명(41.12%)에서 84건이었으며, 관절통이 11명(10.28%)에서 11건, 'COVID-19'가 10명(9.35%)에서 10건, 알레르기 결막염이 4명(3.74%)에서 4건 등의 순이었음. 시노비안군은 32명(28.07%)에서 52건이었으며, 'COVID-19'가 6명(5.26%)에서 6건, 요로 감염, 비인두염, 관절통, 체위성 현훈 및 갑상선 종괴가 각 2명(1.75%)에서 2건, 상기도 감염 및 과민성이 각 1명(0.88%)에서 2건 등의 순이었음. 중대한 이상반응은 SP5M001군이 폐동정맥루, 방광 신생물, 일과성 허혈 발작 및 과다 각화증이 각 1명(0.93%)에서 1건이었으며, 시노비안군은 발 골절, 반월상 연골판 손상 및 폐렴이 각 1명(0.88%)에서 1건이었다. 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 이상반응은 SP5M001군이 관절통 1명(0.93%)에서 1건, 시노비안군이 반월상 연골판 손상 1명(0.88%)에서 1건이었음. 제3상 임상시험(SP-HA-003) 기간 동안 사망 또는 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 중대한 이상반응 모두 중등증이었고, 해결되었으므로 안전성에 영향을 미치는 수준은 아닌 것으로 판단됨 전반적으로 신청품목의 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음
2. [SP-HA-001] 경증 및 중등도의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001 주의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 단계적 증량 임상시험			
1/2상	<p>슬관절의 골관절염 환자</p> <p>Cohort A: 10명</p>	<p>Cohort A: SP5M001주 3mL or 생리식염수 3mL</p> <p>관절강 내 투여</p> <p>Cohort B:</p>	<p>안전성, 내약성</p> <p><유효성></p> <p>Cohort A</p> <p>- (WOMAC) WOMAC 의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음</p>

(시험약 8명, 위약 2명) Cohort B: W0 시점에서 1회 투여 후 24주 추적 관찰 10명 (시험약 8명, 위약 2명)	SP5M001주 5mL or 생리식염수 5mL 관절강 내 투여	- (VAS) VAS 의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음 Cohort B - (WOMAC) WOMAC 의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음 - (VAS) VAS 의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음 <안전성> • 제1/2상 임상시험(SP-HA-001)의 Safety set 시험대상자 20명(Cohort A 10명, Cohort B 10명)에서 이상반응, 임상검사실 검사, 활력징후, 신체검진, 12-lead 심전도 검사 등에 대하여 시기별, 군별 차이를 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음.
--	---------------------------------------	---

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [SP-HA-003] 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험

1) 시험설계

- 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상
- (대상자) 시험군(SP5M001군)과 대조군(시노비안군)에 1:1의 비율로 무작위배정, 이중눈가림을 유지하여 평가 대상 슬관절(단측 슬관절, 양측 슬관절)의 관절강 내 임상시험용의약품을 1회 투여받음. 베이스라인 시점의 임상시험용의약품 첫 투여 후, 베이스라인 방문 후 24주 시점(Visit 6)에 이중눈가림을 유지하여 평가 대상 슬관절의 관절강 내 임상시험용의약품을 1회 재투여. 베이스라인 방문 후 36주까지, 임상시험 일정표에 따라 미리 정해진 방문일정 (2주, 6주, 12주, 24주, 36주)에 시험기관을 방문
- (층화요인) 무작위배정 시 층화요인(임상시험실시기관)을 고려하여 배정됨

2) 목적

- (1차) 슬관절 골관절염 환자를 대상으로 관절강 내 SP5M001주 투여 후 12주 시점의 체중부하 통증(Weight bearing pain, WBP) 을 통해 관절 통증 감소효과를 평가하여 시노비안주 대비 SP5M001주의 비열등성을 확인함
- (2차) SP5M001주 투여 후 각 시점별 관절 통증 감소효과 및 안전성 확인

3) 유효성 평가변수

- 1차 평가변수: 기저치(Visit 2) 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP - 100 mm-VAS) 변화량
- 2차 평가변수
: 다음 항목에 대한 각 기저치(Visit 2) 대비 매 방문 시점별(2주, 6주, 12주, 24주, 36주) 변화량
 - * 체중부하 통증(WBP) - 100 mm-VAS [12주 시점 제외]
 - * 휴식 시 통증(Rest pain, RP) - 100 mm-VAS
 - * 야간 시 통증(Night pain, NP) - 100 mm-VAS
 - * 활동 시 통증(Motion pain, MP) - 100 mm-VAS
 - * 시험대상자의 전반적인 평가(Patient global assessment) - 100 mm-VAS

* 시험자의 전반적인 평가(Investigator global assessment) - 100 mm-VAS

* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) 총점 및 각 항목별 점수 평가: 통증, 신체적 기능, 뻣뻣함

: 투여 후 매 방문 시 이학적 평가: 부종, 관절선 압통, 운동범위 (2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

: 투여 후 매 방문 시 구제약물을 복용한 시험대상자의 비율(%) 및 구제약물 투여량(2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

: 투여 후 반응률(2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

* 평가시점에 WBP (100 mm-VAS)이 최소 20 mm 이상 감소하거나 기저치 대비 최소 40% 이상 개선되는 비율

* OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International) 반응률

· 하위군 분석은 계획되지 않았음

4) 가설

· 본 임상시험은 활성대조약(시노비안주) 대비 시험약(SP5M001주)의 체중부하통증(WBP) 비열등성을 입증하고자 한 3상 임상시험으로 시험대상자 수를 계산하기 위한 가설 가정 중 WBP 변화량에 대한 표준편차(SD)와 비열등성 한계 설정에 대한 가정은 시노비안 단회투여 논문의 자료를 참고함

5) 분석군

· (Screened Set) 스크리닝 시점에 방문하여 스크리닝 번호를 부여받은 모든 시험대상자

· (Randomized Set) Screened Set의 시험대상자 중 임상시험에 등록되어 무작위배정된 모든 시험대상자

· (Full Analysis Set (FAS)) 본 임상시험에 등록되어 무작위배정된 시험대상자 중 임상시험용의약품을 적어도 1회 이상 투여 받고, 최소 1회 이상의 유효성 평가 결과가 있는 모든 시험대상자 (유효성 분석 시에는 실제 투여와 상관없이 무작위배정된 군에 포함하여 분석)

· (Per-Protocol Set (PPS)) FAS 중 임상시험 조기 중단 및 중도탈락되지 않고, 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험 계획서에 따라 12주 방문을 완료한 모든 시험대상자 (유효성 분석 시에는 실제 투여와 상관없이 무작위배정된 군에 포함하여 분석)

· (Safety Set) 본 임상시험에 등록되어 무작위배정된 시험대상자 중 임상시험용의약품을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자 (안전성 분석 시에는 실제로 투여받은 투여군에 포함하여 분석)

· 유효성 분석: 모든 유효성 분석은 FAS와 PPS를 대상으로 실시하였으며, PPS를 주 분석군으로 함

· 안전성 분석: 모든 안전성 분석은 Safety set을 대상으로 실시함

6) 대상환자

· 주요 선정기준

: 서면동의일 기준으로 만 40세 이상인 성인 남성 및 여성

: 스크리닝시점에서 6개월 이내 또는 스크리닝 방문시의 X-ray 검사 결과가 켈그렌-로렌스 분류법(Kellgren & Lawrence scale grade) 중 I - III에 해당하는 슬 골관절염 환자

: 스크리닝 방문시 American College of Rheumatology(ACR)의 임상학적 진단기준에 따라 단측 또는 양측 슬관절염을 진단받은 환자로 슬관절 통증이 있으며 다음 중 3가지 이상의 조건을 만족하는 자

• 나이>50세(Over 50 years of age)

• 조조강직<30분(Less than 30 minutes of morning stiffness)

• 움직임시마찰음(Crepitus on active motion)

• 골압통(Bony tenderness)

• 골비대(Bony enlargement)

• 촉진시발열부위없음(No palpable warmth of synovium)

: 스크리닝 및 베이스라인시 측정된 검사 결과, 양측 슬관절 중, 최소 하나의 관절에서 Weight Bearing Pain

(WBP) - 100 mm-VAS를 측정된 결과가 40 mm 이상인 자 [단, 양측 모두 증상이 있을 경우 WBP가 높은 슬관절을 대상관절로 하며 선정된 관절은 본 임상시험기간동안 변경될 수 없다.]

: 보행기, 지팡이와 같은 보행보조기에 의지하지 않고 걸을 수 있는 자(단, 스크리닝 방문 6개월전부터 매일 보행보조기를 사용하고 있는 환자는 보행보조기를 포함하여 실시할 수 있으며, 본 임상시험기간동안 동일한 방법으로 보행보조기를 사용하여야 한다.)

· 주요 제외기준

: 스크리닝 시점에 Body mass index (BMI) 35 kg/m² 이상인 자

: 스크리닝 시점에 슬 골관절염 평가를 방해할 정도의 중증의 고관절(hip) 골관절염이나 다른 관절의 골관절염을 가진 자

: 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 다음 질환을 동반한 경우. 단, 아래 질환에 국한되지 않음

- 패혈성 관절염, 류마티스성 관절염, 통풍, 재발성 가성통풍 관절염, 관절 연골에 손상을 줄 수 있는 외상, 선천성 이상, 칼슘 침착 질환, 당뇨, 조직흑변증(Ochronosis), 혈색소증(Hemochromatosis), 말단거대증(Acromegaly), 윌슨병, 원발성 골연골증, 유전질환(예: 과운동증), 콜라겐 유전자 이상 등에 의한 2차성 골관절염 환자

- 수텍위축(Sudek's atrophy) 또는 파제트병 같이 통증이 심한 질환을 가진 환자

: 스크리닝 시점에 주사제 투여에 부적합한 관절부위의 감염 또는 피부질환이 있는 자

: 스크리닝 시점에 슬관절에 활동성 감염증이 있거나 의심되는 자

: Patello-femoral joint space가 완전히 손실된 자

: 스크리닝 방문일 기준 14일 이내에 다음의 치료를 받은 자(단, 휴약기간 14일을 거친 자는 등록 가능) 또는 본 임상시험 기간 동안 투여 예정인 자

- 글루코사민, 황산콘드로이틴 및 디아세레인 등의 성분이 포함되어 있는 의약품 복용

- 골관절염 목적의 생약성분제제 및 한약제제 등을 복용

- 소염진통제, NSAIDs(처방/비처방약) 등을 복용(acetaminophen을 복용한 경우, 휴약기간을 3일을 거친 자는 참여 가능)

- 경구용 스테로이드제 복용

- 병원의 물리치료 또는 한방 치료(부황, 침, 뜸 등)

: 스크리닝 시점에서 6개월 이내 투여부위에 Intra-articular corticosteroid 등 관절 내 주사를 시행한 경우

: 스크리닝 시점에서 3개월 이내 전신적으로 스테로이드제를 사용한 환자(흡입제 포함. 단, 국소도포제는 상체에 한하여 허용함)

: 스크리닝 시점에서 6개월 이내 투여부위에 Hyaluronic acid 관절 내 주사제를 투여 받은 자

: 스크리닝 시점에서 6개월 이내 투여부위에 관절경(Arthroscopic) 수술을 포함하여 슬관절 치환술 등의 외과적 수술을 시행 받은 자 또는 10개월 이내에 수술이 예정된 자

: 평가 대상 슬관절에 인공 관절 수술력이 있는 자

: 스크리닝 시점에서 6개월 이내 평가 대상 슬관절이 슬 골관절염 Kellgren Lawrence 4등급으로 진단받은 자

: 스크리닝 방문 시 부구검사(Patella tap test)를 통해 중등도 또는 심각한 관절 삼출액이 있는 자

: 임상시험 기간 동안 항혈소판제(300 mg/day 이하의 아스피린 제외), 헤파린, 경구 항응고제(쿠마린계 항응고제, 트롬빈 억제제, Factor Xa 억제제 등), 혈전용해제를 사용하여야 하는 자

: 임상적으로 유의한 간기능 이상(ALT/AST 정상 상한치의 3배 이상) 또는 신기능 이상(Serum creatinine 정상 상한치의 3배 이상)을 동반한 자, 또는 시험자 판단 하에 중증의 간질환 및 신질환을 동반하여 본 시험의 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 자

: 임신부, 수유부 또는 본 임상시험 기간 동안 임신/수유계획이 있는 자

: 스크리닝 방문 시 임신검사 결과 양성인 여성

: 불임수술을 받지 않은 가임기 여성 및 폐경 후 1년이 지나지 않은 여성, 또는 남성으로 본 임상시험 기간 동안

임신을 피하거나 적절한 피임방법 사용에 동의하지 않는 자

7) 투여방법

- 임상시험용의약품을 총 2회 투여받았음. 베이스라인(Visit 2)에 1회 투여받고, 이후 24주차(Visit 6)에 동일한 임상 시험용의약품을 동일한 투여방법으로 재투여받음

8) 평가방법

- 시각적 상사척도(Visual Analogue Scale, VAS)
 - (통증평가: 100 mm-VAS 평가) 기저치 (Visit 2) 대비 임상시험용의약품 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 시점의 시험대상자 통증 정도는 VAS 평가지를 사용하여 측정함. 시험대상자는 100 mm-VAS 평가지를 통하여 체중 부하 통증(WBP), 휴식 시 통증(Rest pain), 야간 시 통증(Night pain) 및 활동 시 통증(Motion pain)에 대하여 주관적으로 느꼈던 슬 골관절염으로 인한 통증의 정도를 통증이 없음(0 mm) - 통증을 참을 수 없음(100 mm) 까지 느낀 정도만큼 표시하였고, 시험자는 시험대상자가 표시한 사항을 확인하여 평가지에 수치를 기록함.
 - (시험대상자의 전반적인 평가(Patient Global Assessment, 100 mm-VAS) 시험대상자는 매 방문 시 슬 골관절염의 전반적인 호전이나 질병활성 정도에 대해 통증이 없음(0 mm) - 통증을 참을 수 없음(100 mm)까지 느낀 정도 만큼 표시하였고, 시험자는 시험대상자가 표시한 사항을 확인하여 평가지에 수치를 기록함
 - (시험자의 전반적인 평가(Investigator Global Assessment, 100 mm-VAS) 시험자는 매 방문 시 슬 골관절염의 전반적인 호전이나 질병활성 정도에 대해 관절염 활성 없음(0 mm) - 극도로 심한 활성의 관절염(100 mm)까지 표시하였고, 수치를 기록함
- WOMAC-Likert 평가
 - 총 24문항으로 구성된 WOMAC 설문지를 이용하여 슬관절의 지난 48시간 동안 통증 정도 5문항, 뻣뻣함 정도 2 문항, 일상활동의 어려움 정도 17문항을 시험대상자가 자가 평가함. 각각의 항목에 대해 5-point Likert scale로 등급화하여 계산함.
- 이학적 평가
 - 시험자는 매 방문시마다 임상시험용의약품 투여 슬관절에 대하여 부종, 관절선 압통 정도를 4-point scale로 평가 함. 슬관절의 운동범위는 그 각도를 그대로 기재함
 - (부종): 매 방문 시 관절 촉진을 통해 평가
 - (관절선 압통): 관절 촉진 시 누르거나 수동적으로 움직일 때 통증을 평가하였으며, 두 통증 중 큰 점수를 기록
 - (슬관절의 운동범위): 시험대상자가 통증을 느끼지 않거나 경미한 통증을 느끼는 정도까지 슬관절을 충분히 신전 (Extension) 및 굴곡(flexion)시킨 후 그 각도를 측정
- 반응을 평가
 - 임상시험용의약품 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 시점에 100 mm-VAS 평가지를 이용한 체중부하 통증 (WBP)의 반응률 및 OMERACT-OARSI 기준에 대한 반응률 평가 수행
 - 평가시점에 WBP (100 mm-VAS)이 최소 20 mm 이상 감소하거나 기저치 대비 최소 40% 이상 개선되는 비율
 - OMERACT-OARSI 반응률 : 평가시점에 WOMAC pain 혹은 function에서 최소 50% 이상 개선되고, 기저치 대비 20점 이상 개선되거나, 다음 3가지 조건 중 2가지를 충족시켜야 함

<ul style="list-style-type: none">• WOMAC pain에서 20% 이상 개선되고, 각 기저치 대비 10점 이상 개선• WOMAC function에서 20% 이상 개선되고, 각 기저치 대비 10점 이상 개선• Patient's global assessment (100 mm-VAS)에서 20% 이상 개선되고, 각 기저치 대비 10점 이상 개선
--

 - 안전성 평가 : 이상반응, 예측된 주사부위 국소이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, 신체검진, 심전도검사
 - (예측된 주사부위 국소이상반응) 시험자는 임상시험용의약품 투여 후 약 30분간 발생하는 적용부위의 국소이상반 응(Solicited local adverse event)로서 주사부위 출혈, 주사부위 통증, 주사부위 경결, 주사부위 부종, 홍반, 가려 움 등에 대해 확인하여 기록함. 또한 발생한 예측된 주사부위 국소이상반응에 대하여 중대성(Seriousness), 중증

도(Severity), 경과 및 지속기간에 대하여 평가함

8) 통계분석방법

- 1차 평가변수인 기저치(Visit 2) 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP - 100 mm-VAS) 변화량은 활성대조군인 시노비안군 대비 SP5M001군의 기저치(Visit 2) 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP) 변화량에 대한 비열등성 검정을 위하여 기저치 WBP 수치를 공변량으로 한 공분산분석(ANCOVA)을 실시함. LS Mean Difference의 양측 95% 신뢰구간의 하한이 미리 설정한 비열등성 한계 기준치인 -10 mm 보다 크면 SP5M001군의 치료효과가 시노비안군에 비해 비열등하다고 판단함

8) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

- 총 14개 기관에서 242명이 서면동의 후 스크리닝 검사를 받았으며, 이 중 19명이 스크리닝 탈락하여 223명 (SP5M001군 109명, 시노비안군 114명)의 시험대상자가 무작위배정되었음. 스크리닝 탈락 사유는 '동의철회' 4명, '선정/제외기준 위반' 15명이었음
- 무작위배정된 223명 중 221명(99.10%) [SP5M001군 107명(98.17%), 시노비안군 114명(100.00%)]이 임상시험용의약품을 투여받았으며, 그 중 36명(16.14%) [SP5M001군 25명(22.94%), 시노비안군 11명(9.65%)]이 중도탈락하여 187명 (83.86%) [SP5M001군 84명(77.06%), 시노비안군 103명(90.35%)]이 임상시험을 완료하였음.
- 중도탈락 사유는 '동의철회' 25명, '시험대상자가 임상시험용 의약품의 유효성 및 안전성 평가에 영향을 주는 약물을 투여하였거나 시술/수술을 진행한 것으로 시험자가 판단한 경우' 4명, '시험자 판단 결과 이상반응으로 시험을 수행하기 어려운 경우' 및 '기타 시험자가 시험을 중지하여야 한다고 판단한 경우' 각 2명, '선정/제외기준에 적합하지 않은 시험대상자가 임상시험에 참여한 경우', '시험대상자의 추적이 불가능한 경우' 및 '임상시험 중 중대한 계획서 위반 사항이 새롭게 발견되는 경우' 각 1명 순이었음

② 환자 특성

- 총 223명 중 220명(SP5M001군 107명, 시노비안군 113명)이 FAS에 포함되었음. FAS 시험대상자 220명의 연령의 평균(표준편차) [Mean (SD)]는 63.48 (7.55)세였으며, 성별은 남성 53명(24.09%), 여성 167명(75.91%)이었음. 평균 체중 및 BMI (SD)는 각각 63.94 (9.49) kg 및 24.96 (2.87) kg/m²이었음. 가임기 여성 시험대상자는 12명(7.19%)이었으며, 임신검사 결과는 모두 음성이었음
- 선정된 슬관절은 왼쪽이 115명(52.27%), 오른쪽이 105명(47.73%)이었고, 켈그렌-로렌스 분류법에 따른 Grade는 Grade I이 27명(12.27%), Grade II가 117명(53.18%), Grade III가 76명(34.55%)이었음
- 인구학적 정보 및 기저 특성의 모든 항목에서 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군:

- FAS 및 PPS를 대상으로 실시하되, PPS를 주 분석군으로 하였으며, 총 178명(SP5M001군 83명, 시노비안군 95명)이 PPS에 포함되었음

2) 1차 유효성 평가변수(PPS)

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP -100 mm-VAS) 변화량([기저치-관찰치])의 Mean (SD)은 SP5M001군(83명)에서 23.71 (18.11) mm, 활성대조군인 시노비안군(95명)에서 25.99 (17.39) mm 감소로, 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소함(두 군 모두 p-value <0.0001)
- 기저치로 보정한 기저치 대비 12주차 시점의 WBP 변화량의 LS Mean (SE)은 SP5M001군에서 23.72 (1.88) mm, 시노비안군에서 25.98 (1.76) mm 감소로 LS Mean Difference (LS MeanSP5M001군-LS Mean시노비안군) [양측 95% 신뢰구간]은 -2.26 [-7.34, 2.83] mm이었음(p-value = 0.3825). 95% 신뢰구간 하한치 -7.34 mm이 미리 설정

된 비열등성한계 기준치(-10 mm)보다 크므로 SP5M001군은 치료효과의 군간 차이에서 시노비안군 대비 비열등함을 입증함

- (FAS) FAS 시험대상자 220명에서 기저치(Visit 2) 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP -100 mm-VAS) 변화량 분석 결과, SP5M001군(107명)에서 22.89 (19.13) mm, 시노비안군(113명)에서 24.29 (18.05) mm 감소로, 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소함(두 군 모두 p-value <0.0001).
- 기저치로 보정한 기저치 대비 12주차 시점의 WBP 변화량의 LS Mean (SE)은 SP5M001군에서 23.11 (1.72) mm, 시노비안군에서 24.09 (1.67) mm 감소로, 군간 LS Mean Difference [양측 95% 신뢰구간]는 -0.98 [-5.70, 3.74] mm이었음(p-value = 0.6826). 95% 신뢰구간 하한치 -7.34 mm이 미리 설정된 비열등성한계 기준치(-10 mm)보다 크므로 SP5M001군은 치료효과의 군간 차이에서 시노비안군 대비 비열등함을 입증함

3) 2차 유효성 평가변수

(1) 다음 항목에 대한 각 기저치 대비 매 방문 시점별(2주, 6주, 12주, 24주, 36주) 변화량

① 체중부하 통증(Weight bearing pain, WBP) - 100 mm-VAS

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, [12], 24, 36주 시점 WBP 변화량[관찰치-기저치]의 Mean (SD) (mm)는 SP5M001군(83명)에서 각각 -11.68 (17.92), -21.77 (16.63), [-23.71 (18.11)], -24.06 (19.72), -32.22 (17.79), 시노비안군(95명)에서 각각 -14.60 (15.97), -22.33 (18.12), [-25.99 (17.39)], -25.77 (18.35), -29.92 (20.89)이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음.
- 기저치 대비 2, 6, [12], 24, 36주 시점 WBP의 보정 변화량(Adjusted change from Baseline)의 군간 LS Mean Difference (LS MeanSP5M001군 - LS Mean시노비안군) (mm)는 각각 2.86, 0.60, [2.26], 1.97, -2.22로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

② 휴식 시 통증(Rest pain, RP) - 100 mm-VAS

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 RP 변화량의 Mean (SD) (mm)는 SP5M001군에서 각각 -10.01 (18.49), -13.65 (17.85), -16.24 (20.33), -16.65 (21.90), -22.93 (21.07), 시노비안군에서 각각 -10.72 (17.74), -16.88 (20.94), -20.03 (22.03), -19.82 (22.67), -25.11 (25.18)이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 RP의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference (mm)는 각각 -0.24, 2.38, 2.26, 2.57, 0.82로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

③ 야간 시 통증(Night pain, NP) - 100 mm-VAS

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 NP 변화량의 Mean (SD) (mm)는 SP5M001군에서 각각 -11.08 (19.39), -14.63 (20.70), -17.52 (23.14), -17.19 (22.04), -24.66 (21.20), 시노비안군에서 -7.84 (19.19), -16.16 (22.31), -17.63 (22.56), -17.24 (22.91), -22.90 (24.28)이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value ≤0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 NP의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference (mm)는 각각 -1.85, 2.88, 1.82, 2.58, 0.93로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

④ 활동 시 통증(Motion pain, MP) - 100 mm-VAS

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 MP 변화량의 Mean (SD) (mm)는 SP5M001군에서 각각 -11.13 (16.65), -17.37 (20.16), -22.46 (20.34), -18.83 (20.61), -29.69 (22.10), 시노비안군에서 -12.31 (19.29),

-22.43 (19.89), -25.06 (21.55), -23.55 (22.35), -31.30 (22.98)이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음

- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 MP의 보정 변화량의 구간 LS Mean Difference (mm)는 각각 1.01, 5.00, 2.20, 4.93, 1.95로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 구간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

⑤ 시험대상자의 전반적인 평가(Patient Global Assessment) - 100 mm-VAS

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 시험대상자의 전반적인 평가 변화량의 Mean (SD) (mm)는 SP5M001군에서 각각 -12.87 (19.05), -18.75 (19.79), -22.60 (20.57), -20.23 (21.15), -30.28 (19.14), 시노비안군에서 각각 -15.30 (17.87), -21.94 (19.15), -25.65 (20.29), -23.99 (20.73), -30.70 (21.50)이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 시험대상자의 전반적인 평가의 보정 변화량의 구간 LS Mean Difference (mm)는 각각 1.55, 2.31, 1.60, 3.39, -0.70로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 구간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

⑥ 시험자의 전반적인 평가(Investigator Global Assessment) -100 mm-VAS

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 시험자의 전반적인 평가 변화량의 Mean (SD) (mm)는 SP5M001군에서 각각 -13.48 (13.46), -19.14 (15.65), -22.27 (16.79), -20.18 (17.23), -26.73 (16.33), 시노비안군에서 각각 -14.68 (14.70), -21.40 (17.87), -25.62 (17.12), -22.52 (18.68), -28.52 (18.50)이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 시험자의 전반적인 평가의 보정 변화량의 구간 LS Mean Difference (mm)는 각각 1.16, 1.74, 2.84, 2.38, 1.33로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 구간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

⑦ WOMAC 총점 평가

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 총점 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -9.43 (16.93), -12.00 (17.29), -15.10 (16.57), -11.74 (19.59), -19.45 (18.48)점, 시노비안군에서 각각 -10.75 (14.08), -14.57 (15.10), -17.64 (16.66), -14.51 (17.86), -20.75 (19.15)점이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 총점의 보정 변화량의 구간 LS Mean Difference는 각각 0.49, 1.50, 1.19, 2.41, 0.08점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 구간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

⑧ WOMAC 각 항목별 점수 평가: 통증(Pain)

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 통증 점수 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -1.83 (3.68), -2.35 (3.89), -2.94 (3.57), -2.35 (4.12), -3.81 (4.03)점, 시노비안군에서 각각 -2.49 (3.49), -2.70 (3.64), -3.75 (3.94), -2.97 (4.11), -4.43 (4.25)점이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 통증 점수의 보정 변화량의 구간 LS Mean Difference는 각각 0.38, 0.03, 0.44, 0.49, 0.25점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 구간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

⑨ WOMAC 각 항목별 점수 평가: 신체적 기능(Function)

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 신체적 기능 점수 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -6.64 (12.90), -8.41 (12.77), -10.80 (12.28), -8.35 (14.46), -14.12 (13.66)점, 시노비안군에서 각각 -7.38 (10.36), -10.53 (10.89), -12.29 (12.17), -10.25 (13.05), -14.47 (13.85)점이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 신체적 기능 점수의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 각각 0.20, 1.46, 0.65, 1.76, -0.39점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

⑩ WOMAC 각 항목별 점수 평가: 뻣뻣함(Stiffness)

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 뻣뻣함 점수 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -0.96 (1.53), -1.24 (1.69), -1.36 (1.68), -1.04 (1.86), -1.52 (1.74)점, 시노비안군에서 각각 -0.89 (1.45), -1.35 (1.77), -1.60 (1.56), -1.29 (1.68), -1.85 (2.04)점이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되고(두 군 모두 p-value <0.0001), 시간에 따라 감소량이 증가되는 경향을 보였음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WOMAC 뻣뻣함 점수의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 각각 -0.20, -0.07, 0.04, 0.16, 0.15점으로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

(2) 투여 후 매 방문 시 이학적 평가: 부종(Swelling) (2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

- PPS 시험대상자 178명에서 부종 정도를 4-point scale 로 평가하고, 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 부종 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -0.27 (0.50), -0.29 (0.53), -0.18 (0.61), -0.30 (0.56), -0.22 (0.60)점, 시노비안군에서 각각 -0.27 (0.56), -0.27 (0.52), -0.34 (0.56), -0.30 (0.59), -0.33 (0.56)점이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소되었음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 부종의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 각각 -0.01, -0.04, 0.12, -0.02, 0.10점으로 12주 시점(p-value = 0.0367)를 제외한 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자(220명)에서는 기저치 대비 부종의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 2, 6, 12, 24, 36주 시점에서 0.03, 0.01, 0.12, 0.05, 0.12으로 12주 시점과 36주 시점(각각 p-value = 0.0199, p-value = 0.0157)을 제외한 시점들에서는 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

(3) 투여 후 매 방문 시 이학적 평가: 관절선 압통(Joint-line Tenderness on pressure) (2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

- PPS 시험대상자 178명에서 관절선 압통 정도를 4-point scale로 평가하고 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 관절선 압통 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -0.43 (0.79), -0.52 (0.75), -0.64 (0.79), -0.64 (0.73), -0.70 (0.65), 시노비안군에서 각각 -0.41 (0.75), -0.44 (0.81), -0.53 (0.89), -0.63 (0.82), -0.67 (0.86)점이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의하게 감소함(두 군 모두 p-value <0.0001)
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 관절선 압통의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 각각 -0.06, -0.13, -0.17, -0.05, -0.08점으로 2, 6, 24, 36주 시점에 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았으나, 12주 시점에서는 군간 차이를 보였음(p-value = 0.0470).
- FAS 시험대상자(220명)에서는 기저치 대비 관절선 압통의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 2, 6, 12, 24, 36주 시점에서 -0.07, -0.11, -0.14, -0.03, -0.01로 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았음(12주 시점 p-value = 0.0683).

· FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사함

(4) 투여 후 매 방문 시 이학적 평가: 운동범위 (2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

① 신전(Extension)

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 신전 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 -0.22 (1.52)°, -0.32 (1.62)°, -0.30 (1.58)°, -0.38 (1.69)°, -0.39 (1.64)°, 시노비안군에서 각각 0.17 (2.20)°, -0.15 (2.28)°, -0.14 (2.21)°, 0.02 (1.46)°, -0.25 (2.17)°이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의한 차이는 없었음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 신전의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 각각 -0.24 °, 0.00 °, -0.06 °, -0.33 °, -0.07 °로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자(220명)에서 신전 변화량의 군간 LS Mean Difference는 2, 6, 12, 24, 36주 시점에서 각각 -0.28 , -0.21 , -0.16 , -0.40 , 0.12 로 24주 시점(24주 시점 p-value = 0.0417)을 제외한 모든 시점에서 통계적으로 유의하지 않았음

② 굴곡(Flexion)

- PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 굴곡 변화량의 Mean (SD)는 SP5M001군에서 각각 0.06 (3.58)°, -0.24 (3.75)°, -0.66 (4.03)°, -0.60 (5.13)°, -0.93 (5.40)°, 시노비안군에서 각각 -0.03 (6.76)°, 0.20 (4.93)°, 0.34 (6.32)°, -0.01 (6.99)°, 0.15 (6.28)°이었으며, 모든 시점에서 두 군 모두 기저치 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음
- 기저치 대비 2, 6, 12, 24, 36주 시점 굴곡의 보정 변화량의 군간 LS Mean Difference는 각각 0.22 °, -0.32 °, -0.78 °, -0.26 °, -0.85 °로 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

(5) 투여 후 매 방문 시 구제약물을 복용한 시험대상자의 비율(%) 및 구제약물 투여량(2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

- PPS 시험대상자 178명에서 2, 6, 12, 24, 36주 시점에서 직전 방문 이후 해당 방문 24시간 전까지 구제약물을 복용한 시험대상자의 비율(%)은 SP5M001군에서 각각 60.98%, 50.60%, 49.40%, 48.15%, 56.34%, 시노비안군에서 각각 53.68%, 42.11%, 41.05%, 47.83%, 48.35%이었으며, 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음. FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음
- PPS 시험대상자 178명에서 2, 6, 12, 24, 36주 시점에서 직전 방문 이후 해당 방문 24시간 전까지 복용한 구제약물 투여량의 Mean (SD) (mg)는 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음. FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

(6) 투여 후 반응률(2주, 6주, 12주, 24주, 36주)

① 평가시점에 Weight-bearing pain (100 mm-VAS)이 최소 20 mm 이상 감소하거나 기저치 대비 최소 40% 이상 개선되는 비율

- PPS 시험대상자 178명에서 2, 6, 12, 24, 36주 시점 WBP (100 mm-VAS)가 최소 20 mm 이상 감소하거나 기저치 대비 최소 40% 이상 개선되는 비율은 SP5M001군에서 각각 32.47%, 55.70%, 62.65%, 65.00%, 74.63%, 시노비안군에서 각각 38.64%, 61.80%, 66.32%, 64.37%, 72.53%이었으며, Odds Ratio [95% 신뢰구간]는 0.76 [0.40, 1.44], 0.78 [0.42, 1.44], 0.85 [0.46, 1.58], 1.03 [0.55, 1.94], 1.10 [0.53, 2.28]으로 모든 시점에 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

② OMERACT-OARSI 반응을

- PPS 시험대상자 178명에서 2, 6, 12, 24, 36주 시점 OMERACT-OARSI 반응률은 SP5M001군에서 각각 44.16%, 54.43%, 62.65%, 57.50%, 73.13%, 시노비안군에서 각각 50.00%, 60.67%, 72.63%, 66.67%, 74.73%이었으며, Odds Ratio [95% CI]는 0.79 [0.43,1.46], 0.77 [0.42, 1.43], 0.63 [0.34, 1.19], 0.68 [0.36, 1.27], 0.92 [0.45, 1.89]로 모든 시점에 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음
- FAS 시험대상자 220명의 분석 결과도 PPS 분석 결과와 유사하였음

<권장 용량 관련 근거>

- 제1/2상 임상시험(SP-HA-001)에서 SP5M001주 3 mL (Cohort A), 5 mL (Cohort B) 두 가지 용량으로 단계적 용량 증가 시험을 진행함. Cohort A (3 mL)에서 약물 투여 후 6주차에 안전성 평가 시 시험군 8명에서 용량제한 독성(DLT, Dose Limiting Toxicity)이 나타나지 않거나, 2명 이하에서만 나타나면 상위 용량(5 mL) 단계에 Cohort B 시험대상자를 배정하기로 하였음. 용량제한독성이 없거나, 2명 이내인 용량단계군에서는 안전성 평가 후(약물 투여 후 6주째), 추가적인 안전성 및 유효성 평가를 위해 약물투여 후 24주차까지 추가 관찰하였음. 용량 제한독성(DLT)이 3명 이상에서 나타나면 해당 용량군의 시험은 중지되고, 독성이 사라질 때까지 추적 관찰하였음.
- Cohort A에서 6주차 시점 안전성 평가를 완료한 시험군 7명 및 대조군 2명을 대상으로 용량제한독성을 평가한 결과 용량제한독성을 나타낸 대상자는 0명으로 기준에 충족하여 상위 용량(5 mL)인 Cohort B 시험대상자 배정을 진행하였음. 최종적으로 Cohort B의 6주차 시점 안전성 평가에서 모든 대상자에게 용량제한독성이 나타나지 않았으며, 24주차 시점까지 시험군에서 발생한 이상반응 1건은 약물 관련성 없음으로 판단되어 3 mL/5 mL 용량 모두 안전하게 투여할 수 있다 판단되었음.
- WOMAC 및 VAS 통증 평가에서 Cohort B (5 mL)의 유효성 결과가 Cohort A (3 mL) 유효성 결과보다 효과가 뛰어나 5 mL로 임상 3상을 진행하였으며, 동일 용량으로 활성대조군 대비 비열등성을 검정하여 5 mL를 권장 용량으로 선택함

<하위분석 - 사후분석 결과> 보완자료로 추가 제출

- 주분석군인 PPS에 대하여 1차 유효성 평가변수인 기저시점 대비 12주차 체중부하 통증 변화(감소)량 (WBP-100 mm-VAS)에 대하여 투여횟수, 성별, 연령, 켈그렌-로렌스 분류법에 따른 Grade에 대한 하위분석을 진행함
- 하위분석군 결과는 PPS 전체시험대상자를 대상으로 한 분석군과 유사한 경향성을 보임
- (투여횟수 관련) PPS 에서의 1차 투여와 재투여 후 12주차의 체중부하 통증 감소량(WBP-100 mm VAS)의 차이에 대해 추가로 사후분석을 진행했으며, 하이알플렉스군과 시노비안군 두 군 모두 재투여 후 유의하게 통증이 개선되었음(각각 $p < 0.0001$, $p = 0.0157$). 하이알플렉스군에서 1차 투여 후 12주차까지의 체중부하 통증 감소량(0주-12주)은 활성대조군 대비 비열등성(LS Mean difference, -2.26)을 보인 반면, 24주차 재투여 후 12주간(36 주차)까지 체중부하 통증 감소량(24주-36주)은 활성대조군 대비 개선되는 경향성을 보임(LS Mean difference, 4.75; $p = 0.1129$). 따라서, 하이알플렉스는 1) 일차 유효성 평가변수로 1차 투여 후 12주차 체중부하통증에서 시노비안 대비 LS Mean difference [95% CI] -2.26 [-7.34, 2.83], 95% CI 하한치(LCI) > -10 mm로 비열등함, 2) 이차 유효성 평가변수로 1차 투여 및 재투여 후 36주차 체중 부하 통증에서 LS Mean difference 2.22 [-3.54, 7.98], LCI > -10 mm 로 비열등함, 3) 재투여 후 12주차에도 LS Mean difference [95% CI] 4.75 [-1.14, 10.63], LCI > -10 mm 로 비열등한 바, 허가 신청 용법·용량을 뒷받침함. FAS 결과도 동일한 경향성을 나타내었음.

④ 안전성 결과

- * Safety Set : 본 임상시험에 등록되어 무작위배정된 시험대상자 중 임상시험용의약품을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자. 안전성 분석 시에는 실제로 투여 받은 투여군에 포함하여 분석함
- * 무작위배정된 시험대상자 223명 중 221명 [SP5M001군 107명, 시노비안군 114명]

1) 노출도

- Safety Set 221명에서 임상시험용의약품의 1차 투여는 221명 모두에게 완료되었음[SP5M001군 107명, 시노비안군 114명]. 2차 투여는 중도탈락자를 제외한 193명 모두에게 완료되었음[SP5M001군 90명, 시노비안군 103명]. 환자당 평균 투약량은 SPM5001군이 1.84회분, 시노비안군이 1.90회분이었음. 안전성 분석군(Safety Set)에 제외된 시험대상자는 2명으로 제외 사유는 모두 'Not treated'이었음

2) 인구학적 특성

- FAS 시험대상자(220명)의 연령 평균(표준편차) [Mean (SD)]는 63.48 (7.55)세였으며, 성별은 남성이 53명(24.09%), 여성이 167명(75.91%)이었음. 평균 체중 및 Body mass index (BMI) (SD)는 각각 63.94 (9.49) kg 및 24.96 (2.87) kg/m²이었음. 선정된 슬관절은 왼쪽이 115명(52.27%), 오른쪽이 105명(47.73%)이었고, 켈그렌-로렌스 분류법에 따른 Grade는 Grade I이 27명(12.27%), Grade II 가 117명(53.18%), Grade III 가 76명(34.55%)이었음. 인구학적 정보 및 기저 특성의 모든 항목에서 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음

3) 이상반응 개요

- 안전성 분석군(Safety Set) 221명에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응은 SP5M001군 44명(41.12%)에서 84건, 시노비안군 32명(28.07%)에서 52건이었음. 이는 통계적으로 유의한 차이였음(p-value = 0.0412).
- 중증도별로는 SP5M001군이 경증 57건, 중등증 26건, 중증 1건이었고, 시노비안군이 경증 37건, 중등증 15건, 중증은 발생하지 않았음. 약물관련성이 있다고 평가된 이상반응은 없었으며, SAE는 SP5M001군 4명(3.74%)에서 4건, 시노비안군 3명(2.63%)에서 3건이었음. 이는 통계적으로 유의한 차이는 없었음
- 임상시험용의약품 투여중단을 초래한 이상반응은 SP5M001군 1명(0.93%)에서 1건, 시노비안군 1명(0.88%)에서 1건 발생하였으며, 사망을 초래한 이상반응은 없었음
- 투여 전 발생한 이상반응(Pre-Treatment AEs) : 223명 중 임상시험용의약품 투여 전 발생한 이상반응은 SP5M001군 5명(4.59%)에서 6건, 시노비안군 4명(3.51%)에서 5건이 발생하였으며, 군간 차이는 없었음. 중증도별로는 경증 8건, 중등증 3건, 중증은 없었으며 SAE나 사망은 없었음
- 투여 후 발생한 이상반응(TEAEs) : SP5M001군 44명(41.12%)에서 84건, 시노비안군 32명(28.07%)에서 52건이 보고되었음. 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p-value = 0.0412). 중증도별로는 SP5M001군에서 경증 57건, 중등증 26건, 중증 1건, 시노비안군에서 경증 37건, 중등증 15건, 중증은 없었음. 약물관련성이 있다고 평가된 이상반응은 없었으며, SAE는 SP5M001군 4명(3.74%)에서 4건, 시노비안군 3명(2.63%)에서 3건이었음. 이는 통계적으로 유의한 차이는 없었음. 투여 중단을 초래한 이상반응은 SP5M001군 1명(0.93%)에서 1건, 시노비안군 1명(0.88%)에서 1건 발생하였으며, 사망을 초래한 이상반응은 없었음

4) 투여 전 이상반응(Pre-Treatment AEs)

- 투여 전 발생한 이상반응(Pre-Treatment AEs) : 무작위배정된 시험대상자(223명)에서 임상시험용의약품 투여 전 발생한 이상반응은 SP5M001군 5명(4.59%)에서 6건, 시노비안군 4명(3.51%)에서 5건이 발생하였으며, 군간 차이는 없었음. 중증도별로는 경증 8건, 중등증 3건, 중증은 없었으며 SAE나 사망은 없었음
- SP5M001군에서는 백내장 2명(1.83%), 망막 바깥막 1명(0.92%), 혈액 크레아티닌 증가 1명(0.92%), 방광염 1명(0.92%), 요로 감염 1명(0.92%)이 보고되었음

4) 투여 후 이상반응(TEAE)

- 투여 후 발생한 이상반응(TEAEs) : SP5M001군 44명(41.12%)에서 84건, 시노비안군 32명(28.07%)에서 52건이 보고되었음. 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었음(p-value = 0.0412).
- 가장 흔하게 발생한 TEAEs은 SOC 기준으로는 SP5M001군에서는 'Musculoskeletal and connective tissue disorders'가 16명(14.95%)에서 20건, 'Infections and infestations'가 15명(14.02%)에서 18건, 'Investigations'가 6명(5.61%)에서 10건 등의 순인 반면, 시노비안군에서는 'Infections and infestations'가 12명(10.53%)에서 14건, 'Musculoskeletal and connective tissue disorders'가 5명(4.39%)에서 7건, 'Gastrointestinal disorders'가 4명

(3.51%)에서 5건 등의 순이었음

- PT 기준으로 가장 흔하게 발생한 TEAE는 SP5001군에서는 관절통 11명(10.28%), 'COVID-19' 10명(9.35%), 알레르기 결막염 4명(3.74%) 등의 순인 반면, 시노비안군에서는 COVID-19' 6명(5.26%), 요로 감염, 비인두염, 관절통, 체위성 현훈 및 갑상선 종괴가 각 2명(1.75%), 상기도 감염 및 과민성이 각 1명(0.88%)에서 2건 등의 순이었음
- 중증도별로는 SP5M001군에서 경증 57건, 중등증 26건, 중증 1건, 시노비안군에서 경증 37건, 중등증 15건, 중증은 없었음.
- 약물관련성이 있다고 평가된 이상반응은 없었으며, SAE는 SP5M001군 4명(3.74%)에서 4건, 시노비안군 3명(2.63%)에서 3건이었음. 이는 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
- 투여 중단을 초래한 이상반응은 SP5M001군 1명(0.93%)에서 1건, 시노비안군 1명(0.88%)에서 1건 발생하였으며, 사망을 초래한 이상반응은 없었음

5) 약물이상반응(ADR)

- 안전성 분석군 221명에서 임상시험용의약품 투여 후 약물이상반응(ADRs)은 발생하지 않았음

6) 예측된 주사부위 국소이상반응(Solicited Local AEs)

- Safety set 시험대상자 221명에서 예측된 주사부위 국소이상반응(Solicited local AEs)은 192명(86.88%)에서 총 644건 보고되었으며, SP5M001군 97명(90.65%)에서 337건, 시노비안군 95명(83.33%)에서 307건으로 발생함. 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음.
- 중대한 주사부위 국소이상반응은 보고되지 않았음.
- 가장 흔한 예측된 주사부위 국소이상반응은 SP5M001군과 시노비안군 모두 통증, 온감, 부종, 홍반, 종창 순이었으며, SP5M001군에서 통증 96명(89.72%), 온감 45명(42.06%), 부종 38명(35.51%), 홍반 25명(23.36%), 종창 18명(16.82%); 시노비안군에서 통증 95명(83.33%), 온감 44명(38.60%), 부종 34명(29.82%), 홍반 21명(18.42%), 종창 17명(14.91%)의 순으로 발생하였음

7) 사망

- 사망사례 미발생

8) 최대 중증도(Maximum Severity)에 따른 이상반응

- 221명 중 SP5M001군에서 경증은 'COVID-19' 8명(7.48%), 관절통 5명(4.67%), 알레르기 결막염 4명(3.74%) 등의 순이었고, 중등증은 관절통 5명(4.67%), 'COVID-19' 및 사지 통증이 각 2명(1.87%), 방광염, 인후두염, 등허리 통증 등 각 1명(0.93%) 순이었으며, 중증은 관절통 1명(0.93%)이었음
- 시노비안군에서 경증은 'COVID-19' 6명(5.26%), 요로 감염, 비인두염, 관절통, 체위성 현훈 및 갑상선 종괴가 각 2명(1.75%), 등허리 통증, 목 통증 등이 각 1명(0.88%) 순이었으며, 중등증은 상기도 감염, 기관지염, 폐렴, 골관절염, 타박상, 발 골절, 반월상 연골관 손상, 두드러기 등이 각각 1명(0.88%)이었고, 중증은 발생하지 않았음

9) 중대한 이상반응

- 임상시험용의약품 투여 후 발생한 중대한 이상반응을 SP5M001군 4명(3.74%)에서 보고되었으며, PT 기준으로는 폐동정맥류, 방광 신생물, 일과성 허혈 발작 및 과다 각화증이 각 1명(0.93%)에서 보고되었음. 시노비안군에서는 3명(2.63%)이 보고되었으며, PT 기준으로는 발 골절, 반월상 연골관 손상 및 폐렴이 각 1명(0.88%)에서 보고되었음
- 중대한 이상반응으로 인한 중도탈락은 시노비안군에서 반월상 연골관 손상 1건이었음
- 본 임상시험 기간 동안 중대한 약물이상반응은 발생하지 않았음

10) 투여 중단 유도 AE

- 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 이상반응은 SP5M001군은 관절통 1명(0.93%)이었으며, 시노비안군은 반월

상 연골관 손상 1명(0.88%)이었음.

- 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 약물이상반응은 발생하지 않았음

11) 임상실험실적 검사/활력징후/심전도 검사

- (임상실험실적 검사) 투여 후 임상적으로 유의한 비정상 수치로 변화를 보인 시험대상자는 혈액화학적 검사 (CPK, LDH, K, ALT, AST, Glucose)에서 SP5M001군 7명, 혈액응고 검사(aPTT)에서 SP5M001군 1명, 소변 검사에서 SP5M001군 2명이었으며, 혈액학적 검사에서는 보고되지 않았음. 시험대상자의 경과를 회복중인 2명을 제외한 8명 모두 회복되었음
- (활력징후) 안전성에 영향을 미칠 것으로 판단되는 결과는 관찰되지 않았음
- (심전도) 12-lead 심전도 검사에서 SP5M001군 1명에서 임상적으로 유의한 비정상 수치로 변화를 보였으나 이상 반응으로는 수집되지 않았으며, 활력징후에서 안전성에 영향을 미칠 것으로 판단되는 결과는 관찰되지 않았음

12) 추가분석(사전 정의되지 않은 분석)

(안전성 추가분석 결과) COVID-19 AE 제외한 TEAE 비율

- Safety set 시험대상자(221명)에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 COVID-19를 제외한 이상반응(TEAEs)은 SP5M001군 38명(35.51%)에서 74건, 시노비안군 29명(25.44%)에서 46건이 보고되었음. 이는 통계적으로 유의하지 않았음(p-value = 0.1034).

13) 사후분석(하위분석, 보완자료 제출)

- 안전성 분석군을 대상으로 투여횟수, 성별, 연령, 켈그렌-로렌스 분류법에 따른 Grade에 대한 이상반응 발생률, 중대한 이상반응 발생률, 주사부위 국소이상반응 발생률을 하위분석을 진행하였으며, 전체 시험대상자를 대상으로 한 분석결과와 유사하였음
- 투여횟수에 대한 하위분석의 경우, 1차 투여 및 재 투여 후 모두 주사 후 12주 기간동안 이상반응과 주사부위 국소반응 발생률에서 시노비안군 대비 유의한 구간 차이를 보이지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

• [SP-HA-001]

- 경증 및 중등도의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001 주의 안전성 및 유효성 평가를 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 단계적 증량 임상시험 (1/2상 임상시험)

1) 시험설계

- 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상
- (대상자) 시험군(SP5M001군)과 대조군(시노비안군)에 1:1의 비율로 무작위배정, 이중눈가림을 유지하여 평가 대상 슬관절(단측 슬관절, 양측 슬관절)의 관절강 내 임상시험용의약품을 1회 투여받음. 베이스라인 시점의 임상시험용의약품 첫 투여 후, 베이스라인 방문 후 24주 시점(Visit 6)에 이중눈가림을 유지하여 평가 대상 슬관절의 관절강 내 임상시험용의약품을 1회 재투여. 베이스라인 방문 후 36주까지, 임상시험 일정표에 따라 미리 정해진 방문일정 (2주, 6주, 12주, 24주, 36주)에 시험기관을 방문
- (층화요인) 무작위배정 시 층화요인(임상시험실시기관)을 고려하여 배정됨

2) 목적

- (1차) 슬 골관절염 환자에게 SP5M001주를 단계적 용량으로 관절 내 주사 시 안전성과 내약성 평가
- (2차) 슬 골관절염 환자에게 SP5M001주를 관절 내 주사 후 유효성 평가

3) 대상환자

· 주요 선정기준

- : 스크리닝 검사 당시 연령이 만40세 이상의 성인 남성 및 여성
- : 스크리닝 시점에서 6개월 이내에 검사한 X-선 검사 결과 Kellgren and Lawrence (KL) Scale Grade I-III에 해당하는 슬 골관절염 환자 American College of Rheumatology (ACR) 의 골관절염 진단기준에 적합한 자
- : American College of Rheumatology (ACR)의 임상학적 진단 기준에 따라 단측 또는 양측 슬 관절염을 진단받은 환자로 슬관절 통증이 있으며 다음 중3가지 이상의 조건을 만족하는 자
 - 나이 >50세(Over 50 years of age)
 - 조조강직 <30분(Less than 30 minutes of morning stiffness)
 - 움직임시 마찰음(Crepitus on active motion)
 - 골압통(Bony tenderness)
 - 골비대(Bony enlargement)
 - 촉진시 발열부위 없음(No palpable warmth of synovium)
- : 스크리닝 시점에서 1 개월 이전부터 지속적으로 통증이 있어 왔고 -2주, 0주에 모두 중등도 또는 고통을 때 중증의 통증(Pain Visual Analogue Scale 결과 40 mm 이상)이 있는 슬 골관절염 환자

· 주요 제외기준

- : 스크리닝 시점에서 슬 골관절염 평가를 방해 할 정도의 중증의 고관절(Hip) 골관절염이나 다른 관절의 골관절염을 가진 환자
- : 과거 관절의 큰 부상, 반복되는 작은 관절 부상, 관절의 선천적 변형, 당뇨, Ochronosis, Hemochromatosis, 현저한 비만 등 전신적 질환 등에 의한 2차성 골관절염 환자
- : Reiter's Syndrome, 류마티스성 관절염, 건선(Psoriasis) 관절염, 강직성 척추염, 림프종 환자 또는 염증성 장 질환이 있는 환자
- : 현재 관절에 활동성 감염증이 있거나 의심되는 환자
- : Sudek's Atrophy 나 Paget's Disease와 같이 통증이 심한 질환을 가진 환자
- : 스크리닝 시점에서 1년 이내에 관절경(Arthroscopic) 수술을 포함하여 슬관절치환술 이외의 수술을 시행 받은 환자
- : 스크리닝 시점에서 3개월 이내 Intra-Articular Corticosteroid 등 관절 내 주사를 시행한 경우
- : 스크리닝 시점에서 9개월 이내에 Hyaluronic acid 관절 내 주사제를 투여 받은 환자
- : 콘드로이친 또는 글루코사민 등의 보조약물을 2주 이내에 복용한 환자
- : 아세트아미노펜을 제외한 Intra-Articular Corticosteroid, NSAIDs, analgesic 또는 Physiotherapy 등 시험약의 효과 판정에 영향을 미칠 수 있는 약물 복용이나 치료를 임상 기간에도 지속적으로 받아야 하는 환자
- : 스크리닝 시점에서 중등도에서 중증 신장에 환자
- : 스크리닝 시점에서 임상적으로 유의한 간질환(ALT/AST 정상 상한치의 3배 이상)이 있거나 임상적으로 유의한 혈액학적 검사 소견이 있는 자
- : 임신부 또는 수유부
- : 임상시험 기간 동안 인정받는 피임법(이중 피임법, 경구 또는 비경구 호르몬 피임제, 자궁 내 피임기구, 및 살정제)에 동의하지 않는 자

4) 평가방법

- 주사부위(무릎)의 피부/조직에 대한 검사: 홍반, 부종, 통증, 구진(Papule), 혈종(Haematoma) 등 주요 이상반응을 평가함

- 주사부위 관절 평가: 모든 용량군에서 시기별, 군별 모두 특이사항이 발견되지 않아 주사부위 관절 평가는 진행되지 않았음

5) 유효성 평가변수

- 0, 6, 12, 24주에서의 Western Ontario and McMaster (WOMAC) 점수 평가
- 0, 6, 12, 24주째에서 관절의 통증 Visual Analogue Scale (VAS) 평가
- 임상시험기간 동안 구제약물(아세트아미노펜)의 양
- 구제약물을 복용한 환자의 비율(%), 구제약물 복용일수

6) 통계분석방법

- WOMAC, 통증 평가(VAS) 평가에 Wilcoxon Rank-Sum Test법을 이용하여 치료군 차이를 비교 분석

7) 시험결과

① 환자 특성

Cohort A (3mL 투여)

- 10명이 무작위배정 번호를 부여받았으며, 2명이 중도탈락하여 8명이 임상시험을 완료함(유효성 평가 분석군 8명, 안전성 분석군 10명).

Cohort B (5mL 투여)

- 10명이 무작위배정 번호를 부여받았으며, 2명이 중도 탈락하여 8명이 임상시험을 완료함(유효성 평가 분석군 8명, 안전성 분석군 10명).

② 유효성 평가 결과

Cohort A

- (WOMAC) WOMAC의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (VAS) VAS의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (구제약물 복용량) 구제약물 복용량의 0 ~ 2, 2 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (구제약물 복용일 수) 구제약물 복용량의 0 ~ 2, 2 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (구제약물 복용 비율) 구제약물 복용 비율은 0 ~ 2, 2 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 주 산술평균 변화에 대한 위약 경우 1명에 대상자가 모든 기간에 구제약물을 복용하였으며, 시험약 투여군에 경우 구제약물 복용하는 대상자에 비율이 감소하는 경향을 보였음

Cohort B

- (WOMAC) WOMAC의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (VAS) VAS의 0, 6, 12, 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (구제약물 복용량) 구제약물 복용량의 0 ~ 2, 2 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음
- (구제약물 복용일 수) 구제약물 복용량의 0 ~ 2, 2 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 주 산술평균 변화에 대한 시기별, 군간

차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음

- (구제약물 복용 비율) 구제약물 복용 비율은 0 ~ 2, 2 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 24 주 산술평균 변화에 대한 위약 경우 1명에 대상자가 모든 기간에 구제약물을 복용하였으며, 시험약 투여군에 경우 구제약물 복용하는 대상자에 비율이 감소하였음

- 추가분석(Time point Analysis)

Cohort A

- WOMAC, 통증 평가(VAS)에 대해 군내에서 시간에 따른 차이를 비교 분석함. 이때, 0주부터 24주까지 시간에 따른 차이 분석은 Friedman Test를 실시하고, Multiple Comparison을 위해 Wilcoxon's Signed Rank Test(Adaptive Step-down Bonferroni Correction)을 실시하였음.
- 그 결과 WOMAC은 시험약 투여군에서 0주에서 24주까지 시기에 따른 WOMAC의 변화는 유의한 것으로 나타났으나, 모든 시기별 다중비교를 통한 사후검정은 0주에서 12주만 유의하게 감소한 것으로 나타나 전체적으로 시간에 따라 유의한 변화가 있다고 할 수 없었음.
- VAS는 시험약 투여군에서 0주에서 24주까지 시기에 따른 VAS의 변화는 유의한 것으로 나타났으나, 모든 시기별 다중비교를 통한 사후검정은 0주에서 12주만 유의하게 감소한 것으로 나타나 전체적으로 시간에 따라 유의한 변화가 있다고 할 수 없었음

Cohort B

- WOMAC, 통증 평가(VAS)에 대해 군내에서 시간에 따른 차이를 비교 분석함. 이때, 0주부터 24주까지 시간에 따른 차이 분석은 Friedman Test를 실시하고, Multiple Comparison을 위해 Wilcoxon's Signed Rank Test(Adaptive Step-down Bonferroni Correction)을 실시하였음.
- 그 결과 WOMAC은 시험약 투여군 및 위약 투여군에서 모두 유의하지 않았음.
- VAS는 시험약 투여군에서 0주에서 24주까지 시기에 따른 VAS의 변화는 유의한 것으로 나타났고, 모든 시기별 다중비교를 통한 사후검정은 0주에서 6주, 0주에서 12주가 유의하게 감소한 것으로 나타났으며, 24주는 Borderline Significance(p value = 0.0626)를 보였음. 전체적으로 시간에 따라 유의한 변화가 있다고 할 수 있었음

④ 안전성 평가 결과

이상반응 개요

Cohort A

- 안전성 평가 분석군 10 명에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응은 총 2명(20% 2/10명)에서 2건이 발생하였음. 시험약 1명(12.5% 1/8명)에서 1건, 위약 1명(50%, 1/2명)에서 1건 발생하였음. 중증도는 경증이 1명(10%, 1/10명)에서 1 건이었고, 중등증이 1명(10%, 1/10명)에서 1 건이었으며, 중증은 발생하지 않았음. 모든 이상반응은 약물 관련성 없음으로 판단되었음
- 중등증으로 평가된 이상반응(Lumbar vertebral fracture 1 건(A001 위약 투여군))은 Visit 4 (2019-02-18) 방문 이후 발생하였으며, 중대한 이상반응으로 인하여 이에 대한 조치로써 임상시험을 지속하기 어려울 것으로 시험책임자가 판단하여 투여를 중지하였으며, 후유증 없이 회복되었음. 시험약 투여군에서 발생한 이상반응은 "Visual acuity reduced"으로 이상반응의 중증도는 경증이었고, 이상반응은 지속되었음. 해당 이상반응은 노화로 인한 증상으로 판단하여 취해진 조치는 없었음

Cohort B

- 안전성 평가 분석군 10 명에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응은 총 3명(30% 3/10명)에서 5건이 발생하였음. 시험약 1명(12.5%, 1/8명)에서 1건, 위약 2명(100%, 2/2명)에서 4건 발생함. 중증도는 경증이 1명(10%, 1/10명)에서 3 건이었고, 중등증이 1명(10%, 1/10명)에서 1 건이었으며, 중증이 1명(10%, 1/10명)에서 1 건 발생하였음. 모든 이상반응은 약물 관련성 없음으로 판단되었으며, 우측 하지 방사통 및 Diabetes Mellitus 이상반응

에 대한 지속적인 조치는 없었음

- 중등증(탈모 1건), 중증(우측 하지 방사통 1 건)으로 평가된 이상반응이 발생한 2 명의 시험대상자는 시험자가 유의하다고 판단한 질환이 발병하여 임상시험의 지속이 어려울 것으로 판단하여 중도탈락 처리하였음

중대한 이상반응

- Cohort A 위약군 1명에게서 IP 투여 완료 이후 1건 발생하였음. 중대한 이상반응의 중증도는 중등증, 약물 관련성이 없었으며, 후유증 없이 회복되었음. 취해진 조치는 없었으며 해당 이상반응으로 인하여 중도 탈락함

병용약물

- 이상반응의 치료 등으로 병용약물을 투약한 경우는 20건이었음. 본 임상시험의 안전성 및 유효성 평가에 영향을 끼치는 병용약물을 투여한 대상자는 없었음

임상검사실 검사/ 활력징후

- 임상검사실 검사 및 활력징후와 관련하여 모든 용량군에서 시기별, 군별차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음

신체검진/ 12-lead 심전도검사

- 신체검진 및 12-lead 심전도검사에서는 모두 정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 결과를 확인하였으며, 모든 용량군에서 시기별, 군별 차이에 대하여 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음

주사부위 피부/ 조직 평가(홍반, 부종, 통증, 구진, 혈종)

- 임상시험용의약품 투여 후 실시한 주사부위의 피부/조직에 대한 홍반, 구진, 부종, 통증, 혈종에 대하여 모든 용량군에서 시기별, 군별 모두 특이사항이 없었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 미제출

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '슬관절의 골관절염'임
- 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험을 실시함. 제3상 임상시험(SP-HA-003)의 주 분석군인 PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 12주 시점의 체중부하 통증(WBP - 100 mm-VAS)의 Mean (SD) 변화량은 SP5M001군이 23.71 (18.11) mm, 시노비안군이 25.99 (17.39) mm로 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 투여기간 WBP의 변화량 차이[LS Mean Difference (SP5M001-시노비안)]인 -2.26 mm에 대한 양측 95% 신뢰구간의 한계기준치가 -7.34 mm로 비열등성 한계기준치인 -10 mm를 초과하였으므로 SP5M001군이 시노비안군 대비 비열등함을 입증하였음. 2차 평가변수인 기저치 대비 매 방문 시점별(2주, 6주, 12주, 24주, 36

주) 통증 평가(Weight-bearing pain, Rest pain, Night pain, Motion pain), 시험대상자 및 시험자의 전반적인 평가 (Patient Global Assessment, Investigator Global Assessment), WOMAC의 총점 및 각 항목별 점수(Pain, Function, Stiffness)를 확인하였을 때 모든 시점에서 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음. 또한 이학적 평가 중 Swelling 및 Tenderness on pressure는 모든 시점에서 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 구제약물을 복용한 시험대상자의 비율(%) 및 투여량은 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군간 차이를 보이지 않았음

- 따라서 기허가품목인 시노비안주와 비열등성이 입증되었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제1/2상 임상시험(SP-HA-001)의 Safety set 시험대상자 20명(Cohort A 10명, Cohort B 10명)에서 이상반응, 임상 검사실 검사, 활력징후, 신체검진, 12-lead 심전도 검사 등에 대하여 시기별, 군별 차이를 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음.
- 제3상 임상시험(SP-HA-003)의 Safety set 시험대상자 221명에서 임상시험용의약품 투여 후 발생한 이상반응은 SP5M001군이 44명(41.12%)에서 84건이었으며, 관절통이 11명(10.28%)에서 11건, 'COVID-19'가 10명(9.35%)에서 10건, 알레르기 결막염이 4명(3.74%)에서 4건 등의 순이었음. 시노비안군은 32명(28.07%)에서 52건이었으며, 'COVID-19'가 6명(5.26%)에서 6건, 요로 감염, 비인두염, 관절통, 체위성 현훈 및 갑상선 종괴가 각 2명(1.75%)에서 2건, 상기도 감염 및 과민성이 각 1명(0.88%)에서 2건 등의 순이었음.
- 중대한 이상반응은 SP5M001군이 폐동정맥루, 방광 신생물, 일과성 허혈 발작 및 과다 각화증이 각 1명(0.93%)에서 1건이었으며, 시노비안군은 발 골절, 반월상 연골판 손상 및 폐렴이 각 1명(0.88%)에서 1건이었다.
- 임상시험용의약품 투여 중단을 초래한 이상반응은 SP5M001군이 관절통 1명(0.93%)에서 1건, 시노비안군이 반월상 연골판 손상 1명(0.88%)에서 1건이었음.
- 제3상 임상시험(SP-HA-003) 기간 동안 사망 또는 약물이상반응은 발생하지 않았으며, 중대한 이상반응 모두 중등증이었고, 해결되었으므로 안전성에 영향을 미치는 수준은 아닌 것으로 판단됨. 국소부위 이상반응에서 주사부위 통증의 중증 발현률과 전신이상반응에서 관절통 발생률 특히 슬관절통이 시험군에서 높게 나와 전반적으로 제제학적이나 국소 및 전신 이상반응에 대해 고찰을 추가 요청하였으며 중증 이상반응 PT를 봤을 때 약물 관련성은 없을 것으로 사료되나 정확히 판단하기 어려움. 전반적으로 이상반응 지속시간이나 경중 및 중등증 등 전체적으로 대조군과 유의한 차이가 있다고 보기는 어렵다고 사료됨.
- 전반적으로 신청품목의 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음
- 신청 사용상 주의사항 중 투여금기로 이 약 및 첨가제 과민증, 투여 관절강 내 감염 또는 심한 염증 환자, 투여 부위 감염 또는 피부질환 환자를 설정하였고, 다른 약물에 대한 과민증, 간장애 환자를 신중투여 향으로 설정하였음. 일반적 주의 향으로 변형성슬관절증으로 관절에 염증이 심한 경우 염증증상 제거할 것, 관절강에 투여한 후 48시간 동안 안정, 숙련된 의사가 관절강 내에 확실하게 투여하는 것을 설정하였으며, 이는 기허가 품목들과 유사하게 설정함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- (질병) 관절동통 및 관절퇴행에 의해 유발되는 기능이상을 나타내는 골관절염(OA)은 고령의 연령층에서 흔히 볼 수 있는 질환으로 55세 이상 인구의 약 10%가 보유하며, 60세 이상 환자의 25%에서 심한 동통과 관절운동장애를 동반함. 전세계적인 고령화 추세에 따라 유병률 점차 증가하고 있는 대표적인 근골격계 질환으로, 그 원인은 명확히 밝혀져 있지 않으나 초자연골과 활액막, 골조직에서 상호 파괴와 재생이 발생하는 이차적 염증반응의 결과로 동통, 부종, 관절운동 제한 등이 발생됨
- (현재치료법) 주요한 OA 치료방법으로는 체중감량, 하지근육 강화운동, 물리치료와 같은 비약물요법과 함께 아세트아미노펜(Acetaminophen) 혹은 비스테로이드성 소염진통제류(NSAIDs)의 복용 또는 외용과 스테로이드 약물의

관절강내 주사와 같은 약물요법, 관절치환술과 같은 수술요법 등이 사용되고 있으나, 가장 많이 사용되는 약물요법 중에서 NSAIDs는 위장관 장애 등의 부작용을 보이며, 스테로이드는 전신 부작용 및 반복주사에 따른 연골의 파괴 또는 감염의 위험이 상승하므로 장기간 사용이 곤란하다는 단점이 있음. 또한 무엇보다도 현재까지 골관절염 주사요법제의 치료 목적은 관절의 구조적 손상을 회복시켜주는 방향보다는 증상 완화에 초점을 맞추어 통증을 줄이고, 질병의 진행을 지연시켜 관절 기능과 삶의 질을 유지시키는 데 있으므로 적극적인 질병 치료 수단으로서는 미흡한 점이 많음. 미국류마티스학회(American College of Rheumatology)는 1995년 발표한 OA의 치료지침에 약물요법으로서 Cox-2 억제제의 복용과 히알루론산을 관절강 내부로 주사하는 것을 신규로 추가하였음. 관절강 내부로 히알루론산을 직접 주사하는 방안은 원래 점탄성(Visco-elasticity)을 지닌 생체 유래 활액성분인 히알루론산을 OA 환자의 활액내 내부로 직접 보충한다는 치료개념으로서 주입된 히알루론산이 OA 환자의 소실된 연골조직에 의한 관절운동 시 충격을 완화시켜주고, 윤활작용을 도와 관절의 통증경감과 기능의 정상화는 물론 비용 약물들의 불가피한 부작용까지 피할 수 있다는 장점을 가짐. 이에 국내외에서는 생체 적용 시 안전한 치료법 중 하나로 히알루론산을 관절 내 연속 주사하는 히알루론산-주사요법제가 시행되고 있음

- (유익성/위해성 평가) 제1/2상 임상시험(SP-HA-001)에서 WOMAC, 시각적 상사척도(VAS), 구제약물 복용량, 복용일 수, 복용 비율에 대하여 모든 용량군에서 시기별, 군별 차이를 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었으며, 이상반응, 임상검사실 검사, 활력징후, 신체검진, 12-lead 심전도 검사 등에 대하여 모든 용량군에서 시기별, 군별 차이를 비교하였지만 두 군간에 유의한 차이는 없었음. 제3상 임상시험(SP-HA-003)에서 기저치 대비 12주 시점의 WBP 변화량에 대하여 SP5M001주가 시노비안주 대비 비열등함을 입증하였고, 기저치 대비 36주 시점까지의 유효성 평가 결과에서 통증 개선 효과를 확인하였으며, 구제약물을 복용한 시험대상자 비율(%)의 경우, SP5M001군이 48.15~60.98%, 시노비안군이 41.05~53.68%이었으며, 기타 보고된 것과 유사하였음. SP5M001군에서 '중증(Severe)' 이상반응은 'Arthralgia'가 1명(0.93%) 발생하여 대부분 '경증(Mild)' 또는 '중등증(Moderate)'이었으며, 사망 사례 또는 약물이상반응은 발생하지 않았음. 또한 발생한 중대한 이상반응은 모두 '중등증(Moderate)'이었으며, 중도탈락 없이 '회복/해결(Recovered/resolved)'되었음. 시노비안주 허가사항에 따르면 6년 동안 3140명에서 실시한 국내 시판 후 조사에서 예상하지 못한 약물이상반응이 13명(0.41%)에서 15건 발생하였으며, 복부팽만, 관절뻣뻣함, 주사부위발진, 다리부종, 팔다리무거움, 가려움증, 호흡곤란, 다래끼, 빈뇨가 드물게(0.1% 미만), 주사부위반응이 때때로(0.1~5% 미만) 발생하였고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 주사부위염증이 보고되었음. 또한 Park et al. (2021 Nov;43(11):1843-1860)의 YYD302 group에서 발생한 약물이상반응은 Repeated Single Injection한 55명 중 Diabetes mellitus, Blood glucose increased 및 Blood triglycerides increased가 각 1명(1.82%)에서 1건이었음. SP5M001주는 기 허가된 제품들과와 같은 약물이상반응이 발생하지 않아 안전성 측면에서도 우려할 만한 특이사항이 발견되지 않았으므로 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자에게 안전하게 사용할 수 있다고 판단됨. 기존 고점도 히알루론산은 체내에 적용 후 수시간에 불과한 짧은 반감기를 갖고 있기 때문에 3회 내지 5회의 다회에 걸친 연속주사가 불가피하였음. 제1/2상 임상시험(SP-HA-001) 및 제3상 임상시험(SP-HA-003)을 통하여 가교 결합된 히알루론산을 주성분으로 하는 SP5M001주가 1회 주사만으로도 장기간 효능을 나타냄으로써 기존 제품의 단점을 보완할 수 있다는 점이 확인되었으며, 기존 3회 요법제 대비 1회 투여 요법제로의 환자 편의성의 증대와 유효한 치료 옵션을 제공할 것으로 판단됨

6.6. 가교자료

- 국내 임상 실시로 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '슬관절의 골관절염'임
- 골관절염은 퇴행성 관절염, 퇴행성 관절질환으로도 불리며 관절의 퇴행성 변화로 인한 관절 연골과 뼈의 변형으로 통증 및 기능장애를 유발하는 질환임. 특별한 선행 원인 없이 발생하는 일차성/특발성 관절염과 관절 연골에 손상을 줄 수 있는 외상, 질병 또는 기형 등이 원인이 되어 발생하는 이차성/속발성 관절염으로 분류됨. 고령화에

따라 골관절염의 유병률은 증가하는 추세이며, 나이가 많아질수록 여성에게서 더 많이 나타나는 특징이 있음

- 골관절염 치료의 목적은 기본적으로 증상 완화에 초점을 맞추어 통증을 줄이고, 질병의 진행을 지연, 관절 기능과 삶의 질을 유지시키는 데에 있음. 주요 치료방법으로는 체중감량, 하지근육 강화운동, 물리치료와 같은 비약물요법과 함께, 아세트아미노펜 혹은 비스테로이드성 소염진통제 (NSAIDs), 스테로이드 약물의 관절강 내 주사와 같은 약물요법, 그리고 관절 치환술과 같은 수술요법 등이 이용되고 있음. 그 중, 초기요법으로 NSAIDs와 더불어 코르티코스테로이드제 (corticosteroids) 가 주로 사용되고 있으나, NSAIDs의 경우는 효과가 경미한 반면 만성 소화기 장애 유발 위험이 있으며, 코르티코스테로이드제는 항염증 작용은 우수하나 부종과 자극감, 만성 사용 시 관절 연골이 오히려 손상되며 혈액순환 장애 유발 위험이 큼. 이에 비해 관절 내 활액 구성물질인 히알루론산의 무릎 관절 내 투여는 관절 내의 마찰을 줄여 윤활작용을 하며 관절 표면 보호 작용, 충격 흡수 작용, 그리고 전신 부작용이 없는 것이 장점이며, 관절 내 히알루론산의 자연 생성을 촉진한다고도 알려져 있음
- 히알루론산나트륨은 관절동통 및 관절퇴행에 의해 유발되는 기능 이상을 나타내는 골관절염(Osteoarthritis, OA)에서 관절강 내 투여를 통해 윤활제 및 충격 흡수제로 작용하여 관절통증을 경감시키고, 연골의 퇴행을 억제하며, 연골 조직 내 세포 외 기질로부터 proteoglycan 생성을 촉진하고, 활액막의 기능을 정상화시켜주는 것으로 알려져 있음
- 시노비안주(LG 화학 제조), 레시노원주(유영제약 제조) 등 히알루론산을 가교 결합하여 반감기를 증가시키고, 히알루론산의 체내 안정성과 점탄성을 극대화한, 즉 체내 지속성이 증대된 1회 요법제의 개발이 진행되어 왔음. 특히 BDDE로 가교 결합한 히알루론산나트륨 성분의 시노비안주와 DVS로 가교 결합한 히알루론산나트륨 성분의 레시노원주는 히알루론산 함량이 20 mg/mL로 동일하며, 골관절염 치료를 위한 1회 요법제로서 유효성을 입증하여 국내 신약 허가를 받은 제품임. 이에 하이알플렉스주의 히알루론산 기준 함량을 20 mg/mL로 동일하게 설정하여 신규 가교제인 Hexamethyldiamine (HMDA)를 사용하여 장기간 지속되는 히알루론산 가교물을 개발함
- 신청품목의 핵심임상시험인 3상 임상시험(SP-HA-003)은 경증 및 중등증의 슬 골관절염 환자를 대상으로 SP5M001주와 시노비안주의 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험임. 주 분석군인 PPS 시험대상자 178명에서 기저치 대비 12주 시점의 체중부하 통증 (WBP - 100 mm-VAS)의 Mean (SD) 변화량은 SP5M001군이 23.71 (18.11) mm, 시노비안군이 25.99 (17.39) mm로 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였으며, 투여군간 WBP의 변화량 차이[LS Mean Difference (SP5M001-시노비안)]인 -2.26 mm에 대한 양측 95% 신뢰구간의 한계기준치가 -7.34 mm로 비열등성 한계기준치인 -10 mm를 초과하였으므로 SP5M001군이 시노비안군 대비 비열등함을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 국내외 허가사항 비교 참조

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	신풍제약(주)	허가일	2024-07-12
제품명	하이알플렉스주(헥사메틸렌디아민으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V3.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(5 mL) 중, 헥사메틸렌디아민으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔(별규) 3571.43 mg (히알루론산나트륨(으)로서 100 mg)		
효능·효과	슬관절의 골관절염		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 주사부위 국소 이상 사례	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 과민성 및 면역반응	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 감염 또는 염증을 동반한 관절액의 종류	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 관절통	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 투약 오류	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 40세 미만 성인에서	·일반적인 의약품 감시활동	·첨부문서

의 사용	·시판 후 조사	
· 고령자(65세 이상)에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 다른 관절 내 투여 제와의 상호작용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 임부/수유부에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 장기투여 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 간 기능 장애 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서
· 신 기능 장애 환자에서의 사용	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서

* 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)