

하이알플렉스주(헥사메틸렌디아민으로가교결합된히알루론산나트륨겔)(신품 제약주식회사)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1 프리필드시린지(5mL) 중, 헥사메틸렌디아민으로 가교결합된 히알루론산나트륨겔 3571.43mg(히알루론산나트륨으로서 100mg)
제형 및 성상	무색 투명한 점조성이 있는 겔이 위아래 고무마개로 막힌 무색 투명한 유리관(프리필드 시린지)에 든 주사제
효능·효과	슬관절의 골관절염
용법·용량	성인: 1회, 1관을 슬관절강 내에 투여하나, 증상에 따라 투여 간격(6개월 이상)을 고려하여 적절히 투여한다.
의약품 분류 ATC	399(따로 분류되지 않는 대사성 의약품), 전문의약품 M09AX01
약리기전 ¹⁾	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
품목허가일	2024년 7월 12일

1) 신청품의 의약품 품목허가 보고서

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 슬관절 골관절염의 정의²⁾³⁾⁴⁾

- 슬관절 골관절염은 관절을 보호하고 있는 연골이 소실되고 관절이 변형되면서 국소적으로 퇴행성 변화가 나타나는 질환으로 관절을 이루는 뼈와 인대 등에 손상이 일어나고 염증과 통증이 생기며 퇴행성 관절염, 퇴행성 관절질환, 골관절증이라고도 불림. 골관절염은 체중을 많이 받는 관절인 무릎 관절(슬관절), 엉덩이관절(고관절) 등에서 주로 발생하는데, 특히 슬관절 골관절염(Knee Osteoarthritis, Knee OA)은 무릎 관절이 신체의 여러 관절 중에서도 체중 부하의 영향을 크게 받기 때문에 가장 많이 발생함.

○ 슬관절 골관절염의 종류⁵⁾⁶⁾⁷⁾

- 슬관절 골관절염은 원인에 따라 일차성(primary) 또는 특발성(idiopathic)과 이차성(secondary) 또는 속발성(successive)으로 분류함.
- 일차성 골관절염의 경우는 특별한 원인을 모르며, 손, 발, 무릎, 고관절, 척추 등에 발생하는 국소성 관절염(local OA)과 3개 이상의 관절에서 발생하는 전신성 골관절염(generalized OA)으로 구분됨. 2차성 골관절염은 관절연골에 손상을 줄 수 있는 외상, 선천성 이상, 또는 칼슘 침착 질환, 류마티스성 관절염, 통풍성 관절염, 파제트병(Paget's disease) 등 관련된 다른 질환에 의해 발생하는 골관절염임. 일차성 관절염이 이차성 관절염보다 더 흔하며, 비만, 유전, 성선호르몬, 골다공증, 관절 이완(hypermobility of joint), 외상 등이 악화요인으로 생각되고 있음.
- 그러나 이러한 골관절염들은 점점 구별이 모호해지고 있는데, 그 이유로는 확실한 외상이나 감염 등의 원인이 있다 하여 모두 골관절염으로 이행되는 것도 아니고, 특발성이나 속발성에서 증상이나 진행 과정의 양상에 뚜렷한 차이를 볼 수 없기 때문임.

2) 대한근관절건강학회 (www.rheumato.org)

3) 퇴행성 관절염 가이드북. 대한슬관절학회

4) 김영일, 박정숙. 재가 슬관절 골관절염 환자의 관절건강 자가관리 프로그램 개발 및 효과: IMB 모델 적용. J Korean Acad Community Health Nurs Vol. 28 No. 1, 55-68, March 2017

5) 민병현, 김성철. 골관절염의 새로운 치료법. 2009 대한임상노인의학회 춘계학술대회.

6) 골관절염 치료제 임상시험 가이드라인. 식품의약품안전처.

7) 김영진. 퇴행성 무릎관절염(비수술적 치료). J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm., Vol. 31, No. 2, 673 ~ 682 2014.

○ 슬관절 골관절염의 증상⁸⁾⁹⁾

- 슬관절 골관절염의 대표적인 증상은 관절 통증, 관절부종, 강직감, 관절운동 범위 감소 등이 있음. 관절통은 관절 내에 깊고 둔한 통증으로, 처음에는 통증이 가끔 생기다가 점차 진행될수록 지속적으로 쉬는 통증으로 변함. 슬관절 골관절염은 움직임의 제한에 따라 주위 근육의 약화나 관절 구축으로 무릎 관절의 기형이 발생할 수 있으며 일상생활 동작의 어려움과 통증이 증가하고 무릎 관절의 신전과 굴곡을 위한 근력과 지구력의 감소 또한 움직임 수행력의 속도가 유의하게 감소함.

○ 골관절염의 예후 지표¹⁰⁾¹¹⁾

- 슬관절 골관절염은 노화, 호르몬, 영양, 비만, 관절의 과도한 사용, 근력 약화 등 위험요인이 복합적으로 작용하여 발생하고, 관절의 연골이 퇴행하여 관절 염증이 진행되면서, 그에 따라 관절 통증, 뻣뻣함, 활동 제한 등이 나타남. 체중 부하의 영향을 크게 받는 무릎 관절에서 가장 흔하게 골관절염이 발생함. 골관절염은 만성 퇴행성 질환으로 발병 이후 증상의 악화와 완화가 반복하며, 그에 따라 골관절염 환자들은 다양한 신체적 심리적 문제를 경험함. 골관절염이 만성적으로 진행하면 관절 파괴가 심해져서 극심한 통증을 유발하고 진통제의 효과를 기대하기 어려우며, 관절 구조가 변화하여 보행 장애가 발생하고 활동 제한이 심해짐.

○ 골관절염의 치료

- 골관절염은 현재로서는 완치가 어려우나, 알맞은 치료를 통해서 골관절염의 진행이 지연될 수 있고 관절염 증세도 호전될 수 있음. 골관절염의 치료에는 비약물적인 치료로 환자 교육, 관절 부하의 감소, 열 치료, 운동, 보조기, 생활습관의 변화 등이 있으며 약물치료로 국소 치료제, 경구 치료제, 관절강 내 주사 치료, 경과 조절 약제 등이 있고 그 외에 주기적인 세척, 수술 등이 있음.

8) 질병관리본부 (www.cdc.go.kr)

9) 채정병, 조현래, 하남진, 김용훈. 만성 무릎 퇴행성관절염 환자의 Q각 변화에 따른 보행의 변화. 대한물리의학회지 제5권 제1호, 2010년 2월Vol.5, No.1, February 2010. p.71~79.

10) 대한근관절건강학회 (www.rheumato.org)

11) 김영일, 박정숙. 재가 슬관절 골관절염 환자의 관절건강 자가관리 프로그램 개발 및 효과: IMB 모델 적용. J Korean Acad Community Health Nurs Vol. 28 No. 1, 55-68, March 2017

(2) 약제 특성¹²⁾

- 신청품은 히알루론산인 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.

(3) 교과서 및 임상진료지침

※ 신청품을 직접 언급하고 있는 교과서 및 임상진료지침은 없으며, 히알루론산 주사에 대한 교과서 및 임상진료지침은 다음과 같음.

- 교과서¹³⁾에서는 슬관절내 히알루론산 주사는 논쟁의 여지가 있지만 임시적인 증상완화를 제공할 수 있다고 언급하고 있고, 다른 교과서¹⁴⁾에서는 히알루론산 주사는 경증-중등도 슬관절염에 고려될 수 있으나, 비싸고 효과에 대한 근거가 엇갈린다고 언급함.

○ 임상진료지침

- NICE(2022)¹⁵⁾에서는 근거부족으로 슬관절염에 히알루론산 주사를 권고하지 않음.
- ACR/AF(2021)¹⁶⁾에서는 안전성문제와 임상적이익 미입증에 따라, 히알루론산을 포함한 생물학적 주사제치료를 권고하지 않음.
- AAOS(2021)¹⁷⁾에서는 증상이 있는 슬관절염에 히알루론산 주사를 일상적 사용으로 권고하지 않음 (권고강도: Moderate).
 - 고분자량과 저분자량 제형 간, 또한 가교결합 유무에 따른 효과 차이는 없었음.
- OARSI(2019)¹⁸⁾에서는 슬관절염에 히알루론산 주사를 기저질환이 없는 환자는 Level 2(Low consensus)로, 위장장애 또는 심혈관계 질환을 동반하거나, 고령일 경우 Level 1B(High consensus)로 권고하고 있음.

12) 신청품의 의약품 품목허가 보고서

13) Ferri's Clinical Advisor 2026

14) Conn's Current Therapy 2025

15) NICE guideline - Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. 2022.10.19

16) Osteoarthritis Management: Updated Guidelines from the American College of Rheumatology and Arthritis Foundation 2021

17) American Academy of Orthopaedic Surgeons, Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline. August 31, 2021

18) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis, Osteoarthritis and Cartilage 27 (2019) 1578-1589

- ESCEO(2019)¹⁹⁾ 가이드라인 에서는 NSAIDs 등이 사용 금기 이거나, 치료 반응이 충분치 않을 경우 히알루론산 주사를 권고함(weak recommendation).
- RACGP(2018)²⁰⁾ 가이드라인 에서는 슬관절염에 히알루론산 주사를 조건부 비권고함 (근거수준: Low).

19) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49 (2019) 337-350

20) The Royal Australian College of General Practitioners. *Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis*. 2nd edn. East Melbourne, Vic: RACGP, 2018.

(4) 임상시험 결과

□ 신청품의 임상문헌으로 무작위 공개 3상 임상시험 1편을 검토함.

○ [SP-HA-003, 신청품 vs. 시노비안주]²¹⁾ 경증 및 중등증의 슬관절염 환자 (n=223)²²⁾를 대상²³⁾으로 신청품과 시노비안주의 유효성과 안전성 비교를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 비열등성, 제3상 임상시험²⁴⁾을 시행한 결과,

- [비열등성 기준] LS Mean Difference²⁵⁾의 양측 95% 신뢰구간의 상한이 미리 설정한 비열등성 한계 기준치인 10mm 보다 작으면 신청군의 치료

21) Kim K-I, et al. A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-Inferiority Trial of a Novel Single-Injection Intra-Articular HMDA-Cross-linked Hyaluronate Gel for Knee Osteoarthritis. Journal of Clinical Medicine. 2025; 14(12):4384. <https://doi.org/10.3390/jcm14124384>

22) 시험대상자 수

시험대상자	신청품군(명)	시노비안군(명)	Total(명)	시험대상자	신청품군(명)	시노비안군(명)	Total(명)
Randomization Set	109	114	223	Full Analysis Set	107	113	220
Safety Set	107	114	221	Per Protocol Set	83	95	178

1) Randomization Set: 스크리닝 번호를 부여받은 시험대상자 중 임상시험에 등록되어 무작위배정된 모든 시험대상자.

2) Safety Set: 임상시험용의약품을 적어도 1회 이상 투여 받은 모든 시험대상자. 안전성 분석.

3) Full Analysis Set(FAS): 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.

- 평균 연령은 63.48세였으며, 성별은 남성이 53명(24.09%), 여성이 167명(75.91%)
- 평균 신장, 체중 및 체질량지수(BMI)(SD)는 각각 159.87(7.26)cm, 63.94(9.49)kg 및 24.96(2.87)kg/m²이었고, 흡연 및 음주 여부는 흡연자가 5명(2.27%), 음주자가 28명(12.73%)이었음. 가임기 여성 시험대상자는 12명(7.19%)
- 선정된 슬관절은 왼쪽이 115명(52.27%), 오른쪽이 105명(47.73%)이었고, 켈그렌-로렌스 분류법에 따른 등급은 Grade I이 27명(12.27%), Grade II가 117명(53.18%), Grade III가 76명(34.55%)이었음

4) Per Protocol Set(PPS): FAS 중 임상시험 조기 중단 및 중도탈락되지 않고, 중대한 임상시험계획서 위반 없이 임상시험 계획서에 따라 12주 방문을 완료한 모든 시험대상자.

23) 대상환자 기준

포함기준	배제기준
1) 만 40세 이상인 성인 남성 및 여성 2) 6개월 이내 X-ray 검사 결과가 켈그렌-로렌스 분류법(Kellgren & Lawrence scale grade) 중 I-III에 해당하는 슬 골관절염 환자 3) American College of Rheumatology (ACR)의 임상학적 진단 기준에 따라 단측 또는 양측 슬관절염을 진단받은 환자로 슬관절 통증이 있으며 다음 중 3가지 이상의 조건을 만족하는 자 <ul style="list-style-type: none"> • 50세 이상의 환자, 30분 미만의 조조강직, 움직임 시 마찰음, 골압통, 골비대, 촉진시 발열부위 없음 4) 양측 슬관절 중 최소 하나의 관절에서 Weight Bearing Pain (WBP)-100 mm-VAS를 측정 한 결과가 40 mm 이상인 자 5) 보행보조기에 의지하지 않고 걸을 수 있는 자	<ul style="list-style-type: none"> • Body mass index (BMI) 35 kg/m² 이상인 자 • 슬 골관절염 평가를 방해할 정도의 중증의 고관절 골관절염이나 다른 관절의 골관절염을 가진 자 • 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 질환을 동반한 경우 (패혈성 관절염, 류마티스성 관절염, 통풍 등) • 임신검사 결과 양성인 여성

24) 임상시험 기간 : 2021.04.12. - 2022.10.25

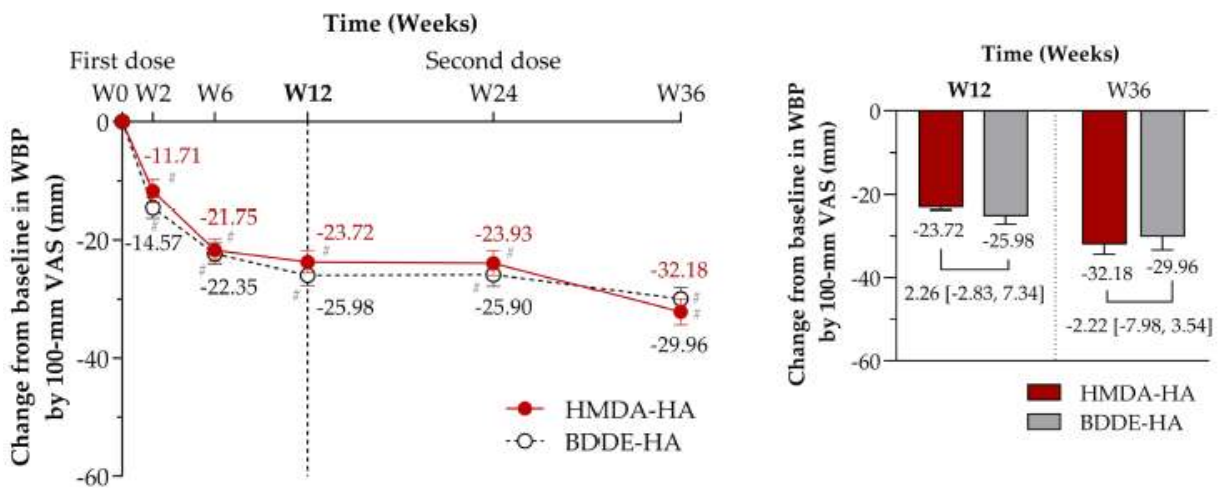
하이알플렉스주(HMDA-HA) 군	시노비안주(BDDE-HA) 군
프리필드시린지 (5ml)/1회 슬관절강 내 투여	프리필드시린지 (3ml)/1회 슬관절강 내 투여
<ul style="list-style-type: none"> • 투여 전 기간: 스크리닝 4주(휴약기간 2주 포함) • 총 2회 투여: 베이스라인 시점 1회, 베이스라인으로부터 24주 차에 추가 1회 투여 • Follow-up: 베이스라인 시점 후 36주까지 추적관찰 	

25) LS (least square) Mean Difference : 최소 제곱 평균의 차이 (신청품군 - 대조군)

효과가 대조군에 비해 비열등하다고 판단

- [1차 평가지표²⁶⁾]

- (PPS군) 기저치 대비 12주 차의 WBP 변화량의 LS mean (SE)은 시험군에서 -23.72(1.88)mm, 대조군에서 -25.98(1.76)mm로 두 군 간 LS Mean Difference는 2.26mm[95% CI -2.83~7.34, p=0.3825]로 대조군 대비 비열등함을 입증함.
- (FAS군) 기저치 대비 12주 차의 WBP 변화량의 LS mean (SE)은 시험군에서 -23.11(1.72)mm, 대조군에서 -24.09 (1.67)mm로 두 군 간 LS Mean Difference는 0.98mm[95% CI -3.74~5.70, p=0.6826]로 대조군 대비 비열등함을 입증함.



- [2차 평가지표²⁷⁾]

- 기저치 대비 2, 6, 24, 36주 시점 WBP 변화량의 LS mean(SE)은 PPS군, FAS군에서 모든 시점에서 통계적으로 유의한 군 간 차이를 보이지 않음.

26) 기저치대비 12주 차 체중부하 통증(WBP-100mm-VAS)의 변화량에서 비열등성 평가

* WBP-100mm-VAS (Weight Bearing Pain-100mm-Visual Analogue Scale)

- '체중부하시 통증'을 평가하기 위해 100mm 길이로 나타낸 시각적 통증 척도
- 통증이 없음(0mm) ~ 통증을 참을 수 없음(100mm)

27) 2차 주요 유효성 평가 변수

- 1) 기저치 대비 2주, 6주, 24주, 36주 차 WBP-100 mm-VAS의 변화량
- 2) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 휴식, 야간, 활동시 통증-100 mm-VAS의 변화량
- 3) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 시험대상자의 전반적인 평가(Patient global assessment)-100 mm-VAS의 변화량
- 4) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 시험자의 전반적인 평가(Investigator global assessment)-100 mm-VAS의 변화량
- 5) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (이하 WOMAC) 총점 및 항목 별 점수(*통증(Pain), 신체적 기능(Function), 뻣뻣함(Stiffness))의 변화량
- 6) 기저치 대비 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 슬관절의 부종(Swelling), 관절선 압통(Joint-line tenderness on pressure), 슬관절의 운동범위(Range of motion) 변화량
- 7) 첫 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 구제약물 복용률 및 구제약물 투여량
- 8) 첫 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 WBP 반응률
- 8) 첫 투여 후 2주, 6주, 12주, 24주, 36주 차 Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International (이하 OMERACT-OARSI) 반응률

- 기저치 대비 12주 시점 부종변화량의 LS mean(SE)은 PPS군, FAS군에서 대조군이 유의하게 높은 변화량을 보였고, 12주 시점 압통변화량에서 PPS군이 유의하게 높은 변화량을 보인 것 외에는, 모든 결과지표에서 통계적으로 유의한 군 간 차이를 보이지 않음.

2차 평가지표 (PPS군)	신청품군 (N = 83)	대조군 (N = 95)	LS Mean Difference [95% CI]	p Value
기저치 대비 WBP-100mm-VAS의 변화량의 LS mean(SE)mm				
2주차	-11.71 (1.93)	-14.57 (1.80)	2.86 [-2.35, 8.08]	0.2795
6주차	-21.75 (1.94)	-22.35 (1.83)	0.60 [-4.66, 5.86]	0.8213
24주차	-23.93 (2.08)	-25.90 (2.00)	1.97 [-3.73, 7.67]	0.4957
36주차	-32.18 (2.21)	-29.96 (1.90)	-2.22 [-7.98, 3.54]	0.4957
기저치 대비 12주차 통증-100mm-VAS의 변화량의 LS mean(SE)mm				
휴식시 통증	-17.06 (1.85)	-19.32 (1.73)	2.26 [-2.73, 7.26]	0.3717
야간시 통증	-16.61 (1.99)	-18.43 (1.86)	1.82 [-3.57, 7.21]	0.5054
활동시 통증	-22.67 (2.10)	-24.87 (1.96)	2.20 [-3.48, 7.88]	0.4457
Patient global assessment	-23.37 (2.00)	-24.98 (1.87)	1.60 [-3.81, 7.01]	0.5593
Investigator global assessment	-22.54 (1.56)	-25.38 (1.46)	2.84 [-1.39, 7.06]	0.1874
기저치 대비 12주차 WOMAC index의 변화량의 LS mean(SE)mm				
총점	-15.82 (1.58)	-17.01 (1.48)	1.19 [-3.10, 5.47]	0.5856
통증 점수	-3.14 (0.34)	-3.58 (0.32)	0.44 [-0.47, 1.35]	0.3429
기능 점수	-11.25 (1.18)	-11.90 (1.10)	0.65 [-2.54, 3.83]	0.6896
뺏뺏함 점수	-1.47 (0.14)	-1.51 (0.13)	0.04 [-0.35, 0.43]	0.8467
기저치 대비 12주차 신체 평가의 변화량의 LS mean(SE)mm				
부종 ²⁸⁾	-0.20 (0.04)	-0.32 (0.04)	0.12 [0.01, 0.23]	0.0367
관절선 압통 ²⁹⁾	-0.67 (0.06)	-0.50 (0.06)	-0.17 [-0.34, 0.00]	0.0470
운동범위 [extension]	-0.24 (0.14)	-0.19 (0.13)	-0.06 [-0.44, 0.32]	0.7672
운동범위 [flexion]	-0.55 (0.55)	0.23 (0.52)	-0.78 [-2.27, 0.71]	0.3037
12주차 구제약물 평균 투여량 (SD) g	5.98 (9.48)	6.07 (10.20)	-0.10 [-3.02, 2.83]	0.4634
12주차 WBP 반응률 ³⁰⁾ n(%)	52 (62.65)	63 (66.32)	Odd ratio 0.85 [0.46, 1.58]	0.6042
12주차 OMERACT-OARSI ³¹⁾ 반응률 n(%)	52 (62.65)	69 (72.63)	Odd ratio 0.63 [0.34, 1.19]	0.1558

2차 평가지표 (FAS군)	신청품군 (N = 107)	대조군 (N = 113)	LS Mean Difference [95% CI]	p Value
기저치 대비 WBP-100mm-VAS의 변화량의 LS mean(SE)mm				
2주차	-12.00 (1.75)	-13.82 (1.70)	1.81 [-3.01, 6.63]	0.4594
6주차	-20.09 (1.81)	-20.63 (1.76)	0.54 [-4.44, 5.52]	0.8307
24주차	-24.00 (1.84)	-23.23 (1.79)	-0.77 [-5.83, 4.29]	0.7643
36주차	-29.86 (1.86)	-26.83 (1.81)	-3.03 [-8.15, 2.09]	0.2450
기저치 대비 12주차 통증-100mm-VAS의 변화량의 LS mean(SE)mm				
휴식시 통증	-15.79 (1.64)	-17.66 (1.60)	1.87 [-2.64, 6.39]	0.4151
야간시 통증	-15.48 (1.73)	-16.29 (1.68)	0.80 [-3.95, 5.56]	0.7398
활동시 통증	-22.59 (1.88)	-22.63 (1.83)	0.04 [-5.12, 5.20]	0.9868
Patient global assessment	-22.41 (1.77)	-23.09 (1.72)	0.68 [-4.18, 5.54]	0.7828
Investigator global assessment	-22.47 (1.42)	-23.60 (1.38)	1.14 [-2.76, 5.04]	0.5660
기저치 대비 12주차 WOMAC index의 변화량의 LS mean(SE)mm				
총점	-15.45 (1.41)	-15.40 (1.37)	-0.05 [-3.92, 3.83]	0.9813

28) 0 = none (no swelling, absent), 1 = mild (mild reaction on tests such as patella tap test), 2 = moderate (reaction on tests such as patella tap test), and 3 = severe (reaction on tests such as patella tap test, with severe swelling).

29) 0 = none (no pain), 1 = mild (some pain), 2 = moderate (some pain, with grimacing), and 3 = severe (some pain, with grimacing and withdrawal).

30) 반응률 : 기저치 대비 WBP 20mm 이상 또는 40%이상의 감소

31) OMERACT-OARSI : Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International

2차 평가지표 (FAS군)	신청품군 (N = 107)	대조군 (N = 113)	LS Mean Difference [95% CI]	p Value
통증 점수	-3.06 (0.30)	-3.26 (0.29)	0.20 [-0.63, 1.03]	0.6338
기능 점수	-11.04 (1.05)	-10.78 (1.02)	-0.27 [-3.15, 2.62]	0.8562
뺨뺨함 점수	-1.38 (0.13)	-1.33 (0.13)	-0.05 [-0.41, 0.30]	0.7657
기저치 대비 12주차 신체 평가의 변화량의 LS mean(SE)mm				
부종 ³²⁾	0.18 (0.04)	-0.31 (0.04)	0.12 [0.02, 0.23]	0.0199
관절선 압통 ³³⁾	-0.60 (0.06)	-0.45 (0.05)	-0.14 [-0.26, 0.01]	0.0683
운동범위 [extension]	-0.48 (0.14)	-0.32 (0.14)	-0.16 [-0.54, 0.23]	0.4145
운동범위 [flexion]	-0.19 (0.48)	0.57 (0.47)	-0.76 [-2.08, 0.55]	0.2540
12주차 구제약물 평균 투여량 (SD) g	5.92 (9.40)	5.96 (10.16)	-0.04 [-2.72, 2.64]	0.5089
12주차 WBP 반응률 %	58.88	61.95	Odd ratio 0.89 [0.52, 1.54]	0.6878
12주차 OMERACT-OARSI 반응률 %	67(62.62)	77(68.14)	-5.52 [-18.09, 7.04]	0.3891

- [안전성 평가] Safety set 시험대상자에서 이상반응에 대해 두 군 간의 차이는 신청품군이 4명(41.12%), 대조군이 32명(28.07%)로 통계적으로 유의하였으나(p=0.0412), 신청품과 인과관계가 ‘있음’으로 평가된 이상반응은 없었음
- 약물 투여 후 발생한 중대한 이상반응에서는 신청품군이 4명(3.74%), 대조군이 3명(2.63%)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음(p=0.7146)
 - 약물 투여 중단을 초래한 이상반응은 신청품군 1명(0.93%)에서 ‘관절통(Arthralgia)’ 1건, 대조군 1명(0.88%)에서 ‘반월판연골 손상(Meniscus injury)’가 1건 보고되었으며, 사망을 초래한 이상반응은 발생하지 않았음

32) 0 = none (no swelling, absent), 1 = mild (mild reaction on tests such as patella tap test), 2 = moderate (reaction on tests such as patella tap test), and 3 = severe (reaction on tests such as patella tap test, with severe swelling).

33) 0 = none (no pain), 1 = mild (some pain), 2 = moderate (some pain, with grimacing), and 3 = severe (some pain, with grimacing and withdrawal).

(5) 학회 의견

- 관련 학회³⁴⁾³⁵⁾에 따르면, 슬관절 골관절염의 치료에 관절강내 히알루론산 투여는 제외국 가이드라인에서는 ‘권고’/‘일반적 사용 비권고’ 등의 상반된 지침이 있으며, 기존 히알루론산 제제들과의 가교차이에 따른 중요성에 대해서는 합의된 바는 없음.
- 신청품의 적응증, 기대효과, 주기당 투여횟수, 투여 간격 등이 대체가능 약제와 거의 유사한 점을 고려할 때 기존 대체가능 약제들의 급여기준을 따르는 것이 적절할 것으로 판단됨.

(6) 진료상 필수 여부

- 신청품은 “슬관절의 골관절염”에 허가 받은 약제로, BDDE 가교 히알루론산나트륨겔 등이 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 9월 22일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[399] sodium hyaluronate hydrogel cross-linked by hexamethylenedia mine (as sodium hyaluronate 0.1g) (품명: 하이알플렉스주)	1. 허가사항 범위 내에서 방사선학적으로 중등도 이하 (Kellgren-Lawrence grade I, II, III)의 슬관절의 골관절염 환자에게 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 2. ‘마-9 관절강내 주사(Intraarticular Injection)’에 사용되는 슬관절강내 주입용 치료재료(콘드로타이드 등)와 동일·동시 투여하지 말아야 함.

34) 대한류마티스학회()

35) 대한슬관절학회()

(8) 제외국 등재 현황

- 신청품은 A8 국가에 허가 사항이 없음.

- 제외국 평가결과
 - 신청품의 제외국 평가결과는 검색되지 않음.