안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 12월 24일

담당자	연구관	과 장
권오석	김도근	홍성화

종류[1]: 안전성·유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20150094916(2015.06.02)
③ 제 품 명	스카이셀플루4가프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 631
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중		
⑥ 성 상	투명 또는 약간 백탁의 액상제제가 든 무색투명한 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	만 19세 이상의 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		
⑧ 신청용법·용량	만 19세 이상의 성인에게 1회 0.5 mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2℃～8℃에서 동결을 피하여 보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 9개월		
⑩ 기원 및 개발경위	인플루엔자의 예방		
⑪ 약리작용기전	항원·항체 반응		
⑫ 국내외 사용현황	신규 개발		
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처 고시), 제5조에 의거.		
⑭ 검토결과	적 합		

원료명	분량	단위
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형 [A/Christchurch/16/2010, NIB-74xp(H1N1)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형 [A/Switzerland/9715293/2013, NYMC X-247(H3N2)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형 [B/Phuket/3073/2013]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형 [B/Brisbane/60/2008, NYMC BX-35]	15	마이크로그램

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전청고시) 제5조 [별표1] II. 자료제출의약품, 1) 신규품목, 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 / 구분	자료번호																																					
	1	2															3						4						5				6		7	8			
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나				
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2	3)																	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	○	X	X	○	X	○	X	X	X	○	X	○	○			
면제사유	제4호 가, 바 자료는 반복투여독성시험자료에 포함 제4호 다, 라, 제5호 나, 다, 라 자료는 '생물의약품 비임상시험 가이드라인'에 따라 면제																																					

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 인플루엔자 백신은 지난 50 년간 유정란을 이용하여 제조되어왔다. 그러나 이 제조방법은 1 회 접종량의 백신 제조에 약 한 개의 계란을 필요로 하며 제조에 장기간이 소요되고 제조 공정이 복잡하다. 또한 백신제조를 위하여 품질 관리된 SPF(Specific pathogen free) 유정란을 사용하도록 되어 있는데 공급량이 제한적이고 사전에 계획되어 있지 않은 경우 갑작스러운 수요가 발생했을 때 공급량을 늘리기가 어렵다. 게다가 유정란을 사용한 백신에는 미량의 계란 유래 단백질이 포함되어 있기 때문에 이 단백질에 감수성이 있는 사람에게는 알레르기 반응을 일으킬 가능성이 있다. 또한, 인플루엔자 바이러스는 유정란에서 배양할 때 항원성 변이가 일어나는 경우도 있고, 일부 바이러스의 경우 아예 유정란 배양이 불가능하거나 또는 닭에 대해 치사성을 나타내는 경우도 있다. 이러한 단점은 인플루엔자 바이러스의 세계적인 대유행(Pandemic)이 발생했을 경우에 충분한 백신을 공급하는데 있어서 큰 문제가 될 수 있다.
- 이러한 단점을 극복하고자 약 15 년 전부터 동물세포 배양을 이용하여 인플루엔자 바이러스를 배양하는 기술이 개발되기 시작하였고, 2007 년 노바티스가 최초로 MadinDarby Canine Kidney(MDCK) 세포를 이용한 세포배양 유래 계절 백신을(Optaflu®) 유럽에서 허가 받았다. 또한 2009 년 신종인플루엔자 대유행 발생시 세포배양을 통한 신종인플루엔자 백신 2 종이 출시된 바 있다. 세포 배양법이 기존의 유정란 배양법과 비교했을 때 가장 큰 장점은 보다 유연하게 대량생산이 가능하다는 것이다. 따라서 인플루엔자 대유행시 이에 대처 가능한 적절한 제조 방법이며, 또한 향후 돌연변이주가 출현했을 경우에도 유정란 배양법과 비교해 신속한 백신 공급 체제로 적기에 대응 가능한 효과적인 방법이라고 할 수 있다.
- 당사의 세포배양 인플루엔자 백신(제품명: 스카이셀플루)은 지난 2014년 12월 26일 식품의약품안전처로부터 품목허가를 취득하였으며, 이는 국내 최초의 세포배양 인플루엔자 백신으로서 인플루엔자 대유행에 대비한 신속한 대량생산 체계를 구축하고, 국가 보건의료 수준을 향상시키는데 기여할 것으로 예상된다. 이러한 3가 세포배양 인플루엔자 백신의 개발과 더불어, B형의 바이러스가 하나 더 추가된 4가 백신의 개발을 진행하고자 한다. 2002년 이후, 매년 2종의 B형 인플루엔자 바이러스가 유행하면서 기존 3가(trivalent) 백신의 유효성의 한계가 드러났다. 이로 인해, B형 바이러스 감염의 위험성이 높아졌으며 2013년부터 WHO는 4가 인플루엔자 백신(Quadrivalent Influenza Vaccine, QIV)의 생산이 필요하다고 제안했다. 당사에서는 이러한 4가 백신 생산을 통하여 보다 광범위한 백신 방어 효과를 제공함으로써 인플루엔자 감염 예방으로 공중보건 분야에 기여하고, 특히 세포배양 방식의 백신으로서 인플루엔자 대유행에 대비한 신속한 대량생산 체계를 구축함으로써 국가 보건의료 수준의 향상을 추구하고자 한다.

1.2. 약리작용기전

- 항원 항체 반응

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기시검토서 참조

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 안정성 자료
  - 장기보존시험(9개월)
- 완제의약품의 안정성 자료
  - 장기보존시험(9개월)

4. 독성에 관한 자료

종류	실험 동물	시험군	용법용량	시험방법	결과
반복	마우스	시험군, 대조군(vehicle), 대조군(3가) 암수 각 26마리씩	2주 간격으로 총 3회(6주간, 2주 회복기 포함), 근육주사(0.5 mL/1회)	시험기간 및 투여 후 14일 동안 일반증상, 체중변화, 사료섭취량, 안과검사, 뇨검사 등 실시 관찰기간 종료 후, 부검 및 조직병리검사	시험물질에 의한 독성 소견 없음
생식발생(수태능 및 초기배 발생시험)	랫드	시험군, 대조군(vehicle) 군별 40마리씩	교배 8일전, 임신 6일째 근육투여(0.5mL/1회)	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성 소견 없음
생식발생(배태자발생)	랫드	시험군, 대조군(vehicle) 군별 20마리씩	교배 8일전, 임신 6일째 근육투여(0.5mL/1회) 임신 20일째 부검	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성 소견 없음
생식발생(출생전후 발생 및 모체기능 시험)	랫드	시험군, 대조군(vehicle) 군별 20마리씩	교배 8일전, 임신 6일째 근육투여(0.5mL/1회) 분만 후 21일째 부검	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성 소견 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 마우스

군구성	시험일정
반복투여독성시험, 군당 5마리 G1 : 대조군(vehicle) G2 : 대조군(3가) G3 : 대조군(3가) G4 : 시험군(4가)	2주 간격으로 총 2회(2주간) 근육투여

시험방법	**용법용량**
1) 접종 후, 32일째 면역원성 평가 2) 접종 후, 43일째 면역원성 평가	반복, 0.5 mL 근육투여
면역원성 결과	
항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B yamagata, B victoria) 면역원성이 관찰됨	

- 토끼

군구성	**시험일정**
군당 5마리 G1 : 대조군(vehicle) G2 : 대조군(3가) G3 : 대조군(3가) G4 : 시험군(4가)	2주 간격으로 총 2회(2주간) 근육투여
시험방법	**용법용량**
1) 접종 후, 31일째 면역원성 평가 2) 접종 후, 43일째 면역원성 평가	반복, 0.5 mL 근육투여
면역원성 결과	
항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B yamagata, B victoria) 면역원성이 관찰됨	

- 페렛

군구성	**시험일정**
군당 8마리 G1 : 대조군(PBS) G2 : 대조군(3가, B yamagata) G3 : 대조군(3가, B victoria) G4 : 시험군	・접종 3주 전 H3N2 비강내 접종 ・백신 : 3주 간격으로 2회 근육투여 ・공격접종 : 백신 2차 접종 2주 후 B victoria 비강내 접종
시험방법	**용법용량**
1) 21일째, 35일째 면역원성 평가 2) 21일째 재접종 후, 35일째 challenge → 2, 5, 7일 후 비강세척액	반복(0, 21일), 0.5 mL 근육투여
면역원성 결과	
항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B yamagata, B victoria) 면역원성이 관찰됨	
challenge test	
비강 바이러스 함량 분석 : 시험약 접종군에서 바이러스 검출 낮음	

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능・효과 : 만 19세 이상의 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법・용량 : 만 19세 이상의 성인에게 1회 0.5 mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회

접종한다.

6.1 개요

구분	대상	평가기간	안전성·유효성 평가대상(총피험자)	결과
국내임상 1/2 상	건강한 성인	백신 접종전과 접종 후 21 (+7) 일	100 명(100 명)	시험약 내약성 우수
국내임상 3 상	만 19세 이상의 성인·고령자	백신 접종전과 접종 후 21 (+7) 일	1,503 명(1,514 명)	적절한 면역반응 확인 안전성 프로파일 우수

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가 유사 제품(불활화, 분할 인플루엔자백신) 비교표 제출

9. 기타