안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2016년 4월 1일

담당자	연구관	과 장
권오석	김도근	정혜주

종류[1]: 안전성·유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)녹십자	② 문서번호	20150214077(2015.12.08)
③ 제 품 명	지씨플루쿼드리밸런트주(인플루엔자 분할백신)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 631
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중		

원료명	분 량	단 위
정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/California/7/2009 Reassortant virus NYMC-X181(H1N1)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263B(H3N2)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형 [B/Phuket/3073/2013]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]	15	마이크로그램

⑥ 성 상	무색 또는 약간 백탁의 액이 담긴 무색투명한 바이알
⑦ 신청효능·효과	성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
⑧ 신청용법·용량	만 19세부터 만 65세 미만의 성인에게 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2℃~8℃에서 동결을 피하여 보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 12개월
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

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

- 인플루엔자바이러스는 Orthomyxoviridae에 속하는 분절게놈을 가진 음성가닥 RNA 바이러스로, 핵단백질(Nucleoprotein, NP) 및 기질단백질(Matrix Protein, M)의 항원성의 차이로 인해 A, B, C형으로 분류된다. A형 인플루엔자바이러스는 표면항원인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)에 의해서 아형(subtype)이 결정된다. HA는 바이러스가 체세포에 부착하는 역할을 하며 16가지 아형(H1~H16)이 있다. NA는 바이러스가 감염된 세포로부터 방출되어 새로운 호흡기 세포로 전파되는데 중요한 역할을 하며 9가지 아형(N1~N9)이 있다. 이중에서 세 가지 HA (H1, H2, H3)와 두 가지 NA (N1, N2) 아형이 사람에서 유행하는 A형 인플루엔자의 주 원인 바이러스가 된다. B형 인플루엔자바이러스는 A형 바이러스와 마찬가지로 사람에게 인플루엔자 질환을 나타나며 심할 경우 사망에 이르게 하는 증상을 보인다. B형 바이러스는 아형이 존재하지 않지만 유전적으로 구별되는 2개의 계통(lineage), 즉 Victoria Lineage와 Yamagata Lineage로 구분된다.
- 최초의 인플루엔자백신은 단일 바이러스로된 백신이였으나, 1960년대에 바이러스 2가지를 포함한 2가 백신, 1978년부터 현재와 같은 H1N1, H3N2, B로 구성된 3가 백신으로 개발되었다. 최근 B Victoria lineage와 B Yamagata lineage의 바이러스가 동시에 유행하고 있는 추세이고, WHO에서 추천한 B형 바이러스가 실제 유행하는 B형 바이러스와 불일치(mismatch)되어 백신의 효능을 떨어뜨리는 경우가 종종 발생하고 있어 B Victoria lineage와 B Yamagata lineage 바이러스 모두를 백신주에 포함하는 것이 필요하다는 의견이 대두되고 있다. WHO에서는 2012-2013시즌부터 4가 인플루엔자백신을 위한 B형 바이러스를 한 개 더 추천하고 있으며 최근 MedImmune, GSK, Sanofi Pasteur 등 회사에서 B strain을 한 개 더 포함하는 4가 인플루엔자백신(Quadrivalent influenza vaccine, QIV)을 출시하고 있다.
- 지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주는 ㈜녹십자의 세계적인 주요 다국적제약사와의 기술제휴 및 수십 년간 축적해온 백신제조 노하우를 바탕으로 하여 개발한 유정란 유래의 4가지 인플루엔자바이러스 항원을 함유하는 분할백신(Split vaccine)이다.

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(24개월)
- 완제의약품의 안정성 자료
  - 장기보존시험(18개월)

4. 독성에 관한 자료

- 랫드를 이용한 생식발생독성시험(배태자발생/출생전후발생 및 모체기능시험)에서 시험물질에 의한 독성 소견 없었음.
- 토끼를 이용한 국소내성시험에서 시험물질에 의한 독성 소견 없었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 랫드 및 토끼에서 시험백신의 인플루엔자바이러스 면역원성 확인
- 페렛에서 시험백신의 인플루엔자바이러스 면역원성 및 방어효과 확인

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법·용량 : 만 19세부터 만 65세 미만의 성인에게 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.

6.1 개요

구분	대상	평가기간	안전성·유효성 평가대상(총피험자)	결과
국내임상 1/2a 상	건강한 성인	백신 접종전과 접종 후 21 (+3) 일	84 명(85 명)	시험약 내약성 우수
국내임상 3 상	건강한 성인	백신 접종전과 접종 후 21 (+3) 일	1,299 명(1,308 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