안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 12월 23일

담당자	연구관	과 장
오상연	김도근	홍성화

① 회 사 명	글락소스미스클라인	② 문서번호	20130150396(2013.09.11)
③ 제 품 명	플루아릭스테트라프리필드시린지(인플루엔자분할백신)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 631
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지(0.5mL) 중		
	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A_Christchurch_16_2010_NIB-74xp(H1N1)]	15	ug
	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A_Texas_50_2012_NYMC_X-223A(H3N2)]	15	ug
	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]	15	ug
	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B_Massachusetts_02_2012_NYMC_BX-51B]	15	ug
⑥ 성 상	무색 또는 약간 백탁의 액이 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	만 3세 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 2종의 인플루엔자 A형 및 2종의 인플루엔자 B형 바이러스에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		
⑧ 신청용법·용량	1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 9세 미만 소아의 경우에는 4주 이상의 간격을 두고 2회 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	Fluarix Quadrivalent 품목허가일(US, FDA): 2012.12.14 Fluarix Quadrivalent 품목허가일(독일): 2013.02.25 Fluarix Quadrivalent 품목허가일(영국): 2013.03.21 ※ 플루아릭스프리필드시린지(3가) 국내 품목허가일: 2002.01.24		
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전청 고시), 제5조에 의거.		

⑭ 검토결과	시 정 적 합

붙임 1. 시정사항
2. 안유 심사 검토 요약

(붙임 1) 시정사항

플루아릭스테트라프리필드시린지(인플루엔자분할백신), 글락소스미스클라인

□ 효능·효과

만 3세 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

□ 용법·용량

만 3세 이상의 소아 및 성인에게 1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.

단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 9세 미만 소아의 경우에는 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제6조 [별표 1]

자료번호 / 구분	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)														
자료범위	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	△	△	O	△	△	O	△	△	△	△	△	O	△	△	△	O	△	O	O
제출여부	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	X	X	O	X	X	X	X	X	X	O	X	O	X	X	X	O	O	O	O
면제사유																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1.1.1 인플루엔자

- 바이러스에 유발되는 전염성이 높은 급성 호흡기 질환으로 주로 호흡기 비말에 의해 전파
- 세계 인구의 5~15%에서 발병, 3~5백만 건의 중증 질환과 250,000~500,000건의 사망 유발(WHO)
- Orthomyxoviridae과에 속하는 외피를 가진 음성가닥(negative-sense) RNA 바이러스로 분절 게놈을 가지며, 핵단백질 및 기질단백질에 따라 A, B, C의 3가지 속으로 분류됨
- 인플루엔자 A 및 B 바이러스가 유의적인 인간 질환의 대부분을 차지함
- 인플루엔자 A는 표면항원 결정기로서 2종의 당단백질인 헤마글루티닌(Hemagglutinin, HA)과 뉴라미니데이즈(Neuraminidase, NA)에 따라 아형 분류
- 인플루엔자 B 바이러스는 유전적 다양성이 더 적으며, HA와 NA로 아형을 정하지 않음
- HA에 대한 항체가 인플루엔자 바이러스에 대한 면역을 이루는 것으로 보이며, NA에 대한 항체 역시 감염 확산을 제한하는데 중요한 역할을 함

1.1.2 4가 인플루엔자 백신

- 인플루엔자백신은 해마다 WHO에서 추천하는 2종의 A형(H1N1, H3N2) 및 1종의 B형이 포함된 3가 인플루엔자바이러스 예방백신임
- 최근의 CDC 조사자료 등에서 백신에 포함되지 않은 계열의 B형 바이러스가 유행하는 등, 2종의 B형을 백신에 포함하는 4가 인플루엔자백신의 개발 및 사용 이슈 대두
- 플루아릭스(Fluarix, 3가): GSK의 불활화 3가 인플루엔자 분할백신으로 유럽에서는 1992년부터, 미국에서는 2005년부터 시판되고 있으며 100여 개국 이상에 등록되어 있으며 3억 도스 이상이 유통

1.2. 약리작용기전

- 항원 항체 반응

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 아래 주성분을 함유

원료명	규 격	분 량	단 위
정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A_Christchurch_16_2010_NIB-74xp(H1N1)]	별규	15	ug
정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A_Texas_50_2012_NYMC_X-223A(H3N2)]	별규	15	ug
정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]	별규	15	ug
정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B_Massachusetts_02_2012_NYMC_BX-51B]	별규	15	ug

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의 안정성 시험
  - 장기보존시험자료
- 완제의 안정성 시험
  - 장기보존시험자료

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

구분	연구	투여방법 및 투여량	시험물질	GLP 준수	결과
생식발생독성시험	암컷 랫트에서의 생식독성 연구 HLS HEY 007	교미 28, 14일 전 IM 주사, 교미 후 3, 8, 11, 15일과 수유 제7일에 5회 IM 주사, 매 회 백신 200㎍ 사용 (2/5 HD)	시험군: 4가 인플루엔자백신 대 조 군 : PBS	O	24㎍ HA/2.5kg 랫트 = 96 HA/kg D-QIV: 60㎍ HA/50kg 인체 = 1.2 안전계수 = 96/1.2 = 80배

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 마우스 및 페렛에 4가 인플루엔자백신을 접종하고 동종 및 이종 바이러스주로 공격한 방어력 연구 수행

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료에 한해서 아래 요약표를 작성한다.
- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1/2상 임상자료 1건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 2건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

연구번호	모집단	연구 목표	연구 디자인	연구제품; 용량처방; 투여경로	피험자 수
D-QIV-001	16-60세 성인	면역원성, TIV 백신 대비 비열등성 (GMT), 4번째 B 바이러스주에 대한 우월성 (GMT), 반응원성 및 안전성	무작위, 단일 맹검, 단일 기관, 제어된 4 평행군, 1/2상	- D-QIV - Fluarix - D-QIV (저용량, 항원보강) - TIV (저용량, 항원보강) 제0일에 1회 IM 투여	군당 105명
D-QIV-008	18세 이상 의 성인	D-QIV의 면역원성 (로트-대-로트 일관성) (GMT), TIV 백신 대비 비열등성 (GMT/SCR); 4번째 B 바이러스주에 대한 우월성 (GMT/SCR), 반응원성 및 안	무작위, 부분 맹검, 제어된 5 평행군, 3상	D-QIV군: - D-QIV-1 (로트 1) - D-QIV-2 (로트 2) - D-QIV-3 (로트 3) 대조군: - Fluarix	D-QIV군: 3,036명 (~1,000/로트) Fluarix: 1,010명 TIV-2: 610명

		전성		- TIV-2 제0일에 1회 IM 투여	
D-QIV-002	18-47개월 소아	면역원성, TIV 백신 대비 비열등성 (GMT), 4번째 B 바이러스주에 대한 우월성 (GMT) 반응원성 및 안전성	무작위, 이중맹검, 다기관, 제어된 4평행군, 2상	- D-QIV(초회감작) - D-QIV(초회감작되지 않음) - Fluarix (초회감작) - Fluarix (초회감작되지 않음) 초회감작 피험자: 제0일에 1회 투여 초회감작되지 않은 피험자: 제0일과 제28일에 2회 투여	95명 203명 97명 204명
D-QIV-003	6개월-17세 소아	면역원성, TIV 백신 대비 비열등성 (GMT/SCR), 4번째 B 바이러스주에 대한 우월성 (GMT/SCR), 반응원성 및 안전성	무작위, 이중맹검, 3평행군, 3상	- D-QIV군 (6개월-17세) - Fluarix (3-17세) - TIV-2 초회감작된 소아: 제0일에 1회 IM 투여 초회감작되지 않은 소아: 제0일과 제28일에 2회 IM 투여	D-QIV군 3-17세: 915명; D-QIV군 6-35개월: 277명; Fluarix: 912명 TIV-2: 911명

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	3상	114269	무작위배정, 부분맹검, 다기관, 대조, 3상시험	인플루엔자	832 명	1회 근육주사	면역원성 및 안전성에서 비-한국인 모집단과의 양상이 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2012.12.14.), 독일(2013.02.25.), 영국(2013.03.21.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동 제조사의 기허가 3가 인플루엔자백신인 '플루아릭스'에 B형이 추가된 4가 인플루엔자 백신임

9. 기타