기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 12월 21일

담당자	연구관	과 장
오상연	김도근	홍성화

회 사	에스케이케미칼(주)	제품명	스카이셀플루프리필드시린지(정제불활화인플루엔자표면항원백신)
성분명	정제불활화인플루엔자표면항원	제 형	프리필드시린지
구분	■ 제조 □ 수입	분류번호	631

신 청

□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품(신규 품목)
□ 3) 당해품목 허가변경
□ 4) 세포치료제
□ 5) 유전자치료제

제출자료

자료제출의약품(신규 품목)

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나							
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보

주성분(원료약품 및 그 분량)

1 프리필드시린지(0.5mL) 중

원료명	분 량	단 위
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형[A/Christchurch/16/2010 (H1N1)-like virus]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형[A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형[B/Massachusetts/2/2012-like virus]	15	마이크로그램

주성분 시험항목

■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 계면활성제함량시험, 뉴라미니데이즈확인시험, 불활화시험, 헤마글루티닌 확인시험, 헤마글루티닌 함량/단백질 함량 비, 마이코플라스마부정시험)

제제 시험항목	최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가(함량) □확인 ■기타(잔류세포유래DNA함량시험)
	완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가(함량) ■이상독성부정 □함습도 ■확인(헤마글루티닌) ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(포름알데히드함량시험)
종합 검토의견	적 합

안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 12월 21일

담당자	연구관	과 장
오상연	김도근	홍성화

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20140103859(2014.6.17)
③ 제 품 명	스카이셀플루프리필드시린지(정제불활화인플루엔자표면항원백신)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 631

⑤ 원료약품분량 (주성분)

1 프리필드시린지(0.5mL) 중

원료명	분 량	단 위
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형[A/Christchurch/16/2010 (H1N1)-like virus]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형[A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형[B/Massachusetts/2/2012-like virus]	15	마이크로그램

⑥ 성 상	투명 또는 약간 백탁의 액상제제가 든 프리필드시린지
⑦ 신청효능·효과	인플루엔자의 예방(성인, 19세 이상)
⑧ 신청용법·용량	아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 1) 만 19세 이상 성인 : 0.5mL를 1회 주사한다.
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	적합

붙임1. 안전성 유효성 검토요약 보고서

(붙임 1) 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
제출여부	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	X	X	O	X	X	O	O	X	X	O	X	O	O	X	X	O	X	X	X
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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1.1.1. 인플루엔자

- 바이러스: Orthomyxoviridae, enveloped virus A, B, C 등의 세 가지 형태가 존재, A형의 경우 돼지, 말, 사람, 조류 등에 모두 감염성이 있고 B형은 사람에게만 감염. C형은 돼지, 개, 사람 소 등에 모두 감염성이 있으나 임상 증상이 경미함.
- A형 바이러스는 16 종류의 헤마글루티닌(Hemagglutinin, HA)과 9 종류의 뉴라미니데이즈(Neuraminidase, NA)의 조합으로 더 세분화된 아형(subtype)들이 존재하며, B형과 C형에 있어서는 아형은 알려져 있지 않음

1.1.2. 인플루엔자 백신

- 1940 년대에 유정란을 이용한 약독화 생백신이 미국에서 처음 개발되어 2 차 세계대전 당시에 사용
- 1945 년에 유정란의 요막강액에서 배양된 인플루엔자 바이러스를 원심분리를 통하여 정제하는 기술이 개발되어 유정란 배양 불활화 인플루엔자 백신이 개발
- 초기의 불활화 백신은 정제된 바이러스를 불활화 하여 제조한 whole virus 백신으로 접종 시 발열이나 권태감 등의 부작용 발생율이 매우 높음
- 이후 부작용을 줄이기 위하여 1960 년대 말부터 다양한 계면활성제를 이용하여 바이러스를 분쇄시킨 분할 백신이 개발되었고 처음으로 sodium deoxycholate가 상업 생산에 사용
- 이후에는 바이러스의 표면항원인 HA와 NA를 주로 포함하는 표면항원 백신이 개발되어 사용
- 인플루엔자 백신은 크게 불활화 백신과 생백신 두 가지 형태가 있으며, 대부분은 3 가의 불활화 사백신 혹은 아단위(subunit) 백신의 형태로 제조되고 있다. 전통적으로, 인플루엔자 바이러스는 유정란에서 배양되고, 이후 정제와 불활화 공정을 거쳐 백신으로 제조
- 원료물질 수급관리 및 불순물 관리 용이성 증대를 위해 세포배양 인플루엔자 백신을 개발

1.2. 약리작용기전

- 항원항체 반응

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 아래 주성분을 포함

원료명	분 량	단 위
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형[A/Christchurch/16/2010 (H1N1)-like virus]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 A형[A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자바이러스 표면항원 B형[B/Massachusetts/2/2012-like virus]	15	마이크로그램

3. 안정성에 관한 자료

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여독성시험	마우스(ICR)	근육투여	1회	0.5 mL	O	시험물질(0.5mL/45ug)의 마우스 단회 투여에서 이상증상 없었음
반복투여독성시험	마우스(ICR)	근육투여	2회(3주 간격)	0.5 mL	O	시험물질(0.5mL/45ug)의 마우스 단회 투여에서 이상증상 없었음
	토끼(NZW)	근육투여	3회(2주 간격)	0.5 mL	O	시험물질(0.5mL/45ug)의 토끼 단회 투여에서 이상증상 없었음
생식발생독성시험(배·태자발생시험)	랫드(CD)	근육투여	교배 7일 전, 임신 6일째 각 1회 투여	0.5 mL	O	시험물질은 랫드에서의 생식 및 발달에 독성을 보이지 않았음.
생식발생독성시험(출생 전·후 발생)	랫드(CD)	근육투여	교배 7일 전, 임신 6일째 각 1회 투여, 임신 20일째 부검	0.5 mL	O	시험물질은 랫드에서의 생식 및 발달에 독성을 보이지 않았음.
생식발생독성시험(모체기능시험)	랫드(CD)	근육투여	교배 7일 전, 임신 6일째 각 1회 투여, 분만 후 21일째 부검	0.5 mL	O	시험물질은 랫드에서의 생식 및 발달에 독성을 보이지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 마우스에 2회 근육주사 후 인플루엔자바이러스를 공격하였을 때, 시험물질의 방어효과 확인

5.2. 안전성약리시험

- 신경계(랫드), 호흡기계(랫드), 심혈관계(비글견)에서 시험물질로 인한 유의적인 변화 없었음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 임상자료 1건, 3상 임상자료 1건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	1상	NBP607_Flu_I_2012	무작위배정, 이중맹검, 단일기관, 활성대조, 1상시험	인플루엔자	100 명	1회 근육주사	시험약(NBP607)의 안전성과 면역원성 확인
1	3상	NBP607_FluA_III_2013	무작위배정, 이중맹검, 다기관, 활성대조, 3상시험	인플루엔자	1,155 명	1회 근육주사	시험약(NBP607)은 SCR, SPR, GMR에서 기준 만족

6.1.2. 검토의견

- 백신의 안전성 유효성 확인됨