생물의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.5.10.</td><td>접수번호</td><td>20160114500</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">일양약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">테라텍트프리필드시린지주</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">0.5mL 중,
A/California/7/2009 Re-reassorment virus NYMC X-181(H1N1) : 15ug
A/Hong Kong/4801/2014 Reassortant virus NYMC X-263(H3N2) : 15ug
B/Brisbane/60/2008 Reassortant virus NIB-58 : 15ug
B/Brisbane/60/2008 Reassortant virus NYMC BX-35 : 15ug</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">제조</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">프리필드시린지/0.5mL</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.9.9</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">만 19세 이상의 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들
및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">만 19세 이상의 성인에게 1회 0.5mL 를 근육 주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8 ℃ 에서 동결을 피하여 보관
사용기간: 제조일로부터 9개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">1. 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항2호나목에 따른 재심사대상 품목임
- 재심사기간 : 2016.9.9. ~ 2020.9.8.(4년)
- 재심사신청기간 : 재심사 만료 후 3개월 이내
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
3. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>생물제제과</td><td>허가담당자</td><td>주무관: 오상연, 권오석
연구관: 김도근
과장: 정혜주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과</td><td>심사담당자</td><td>주무관: (안유)오상연, (기시)권오석
연구관: 김도근
과장: 정혜주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>심사관: 남상국
과장: 정승태</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만 19세 이상의 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

만 19세 이상의 성인에게 1회 0.5mL 를 근육 주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.

○ 사용상의 주의사항

사용상의 주의사항 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 접종 전 피접종자에 대하여 문진 및 시진을 하고 필요하다고 인정되는 경우에는 청·타진 등의 방법에 의해 건강상태를 조사하여 피접종자가 다음에 해당하는 경우 접종하지 않는다. 다만, 피접종자가 인플루엔자에 감염될 수 있고, 또한 접종에 의해 현저한 장애를 초래할 우려가 없다고 인정될 경우에는 접종할 수 있다. 1) 발열이 있는 자 또는 현저한 영양장애자 2) 심혈관계 질환, 신기능 장애 또는 간질환 환자로 해당 질환이 급성기, 증악기 또는 활동기에 있는 자 3) 급성 호흡기 질환 또는 그 외 활동성 감염 질환 환자 4) 인플루엔자의 잠복기 및 회복기 환자 5) 이 약의 성분에 의해 아나필락시스를 일으킨 일이 있는 자 6) 계란, 닭고기, 그 외의 닭 유래성분, 백신을 구성하고 있는 성분 등에 대하여 과민한 자 7) 이전의 접종에서 2일 이내에 발열을 나타냈던 일이 있는 자 또는 전신성 발진 등의 알레르기가 의심되는 증상을 나타냈던 일이 있는 자 8) 접종 전 1년 이내에 경련 등의 증상을 보인자 9) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 6주 이내에 길랑-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자 10) 과거에 면역부전의 진단을 받은 일이 있는 자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 2) 심혈관계 또는 호흡기계의 만성질환 환자 또는 당뇨병 환자는 인플루엔자 감염 시, 종래의 질환이 현저하게 악화될 수 있으므로 접종할 필요가 있는 경우에는 신중히 접종한다. 3. 이상반응 1) 국소적으로 통증, 압통, 발적, 종창(부기) 또는 전신적으로 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로,

근육통 등이 나타날 수 있으나, 보통 2-3일 내에 소실된다.
2) 매우 드물게 알레르기 반응에서부터 아나필락시스양 쇽까지 나타날 수 있다.
3) 전신 및 국소 신경조직망의 일시적인 장애가 나타날 수 있고 자극 또는 통증에 대한 예민성에 이상이 나타날 수 있으며 마비 증세, 신경통증, 출혈 및 내출혈을 초래하는 혈관, 뇌 또는 신경 염증(예 : 길랑-바레 증후군) 등이 보고된 바 있다.
4) 만 19세 이상 ~ 만 65세 미만 및 만 65세 이상의 성인과 노인을 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였을 때 나타난 이상반응은 다음과 같다. 백신 접종 후, 1,250명의 피접종자 중 이 약과의 인과관계와 관계없이 예측된 국소적 이상반응 798명(63.8%), 예측된 전신적 이상반응 557명(44.6%), 예측하지 못한 이상반응 230명(18.4%) 발생하였다.

가. 이 약 접종 후 7일까지 관찰된 예측된 이상반응은 다음과 같다.

구분	이상반응	전체 (N=1,250)	
		발현율	
		n	(%)
국소적 반응	**국소적 반응**	**798**	**(63.8)**
	통증/동통	632	(50.6)
	압통	672	(53.8)
	홍반/발적	65	(5.2)
	경결/부종	34	(2.7)
전신적 반응	**전신적 반응**	**557**	**(44.6)**
	발열	16	(1.3)
	오심/구토	35	(2.8)
	설사	45	(3.6)
	피로	331	(26.5)
	두통	162	(13.0)
	근육통	385	(30.8)

나. 중대한 이상반응: 만 19세 이상 ~ 만 65세 미만 및 만 65세 이상의 성인과 노인을 대상으로 시행한 3상 임상시험에서 중대한 이상반응은 접종 후 28일 시점까지 3명(대조군)에서 총 3건(치루, 혈관성 두통, 대상포진)이 발생하였으며, 이 약을 투여한 군에서 발생한 중대한 이상반응은 없었다. 해당 중대한 이상반응들은 모두 백신과 관련성이 없다고 평가되었으며, 추적조사 결과 후유증 없이 완전치유 되었음을 확인하였다. 이후 임상시험용의약품 투여 후 6개월 장기 안전성 추적 관찰 결과, 19명에서 중대한 이상반응이 발생하였으며 폐암, 다발성자궁근종, 협심증, 양측 만성 비후비염 악화, 뇌경색증, 우측 유방 엽상종양, 위 식도역류성 질환, 기관지천식, 복압요실금, 경추/요추 추간판 탈출증 악화, 좌측 안면신경마비, 폐렴, 요추/척추관 협착증, 만성 결석 담낭염, 양측 편도염, 자궁근종, 복압 요실금 악화, 비중격만곡증 악화, 양측 난소 낭종에서 각1건 발생하였으나 모두 이 약과 관련이 없는 것으로 평가되었다.

다. 기타 : 이 약 접종 후 28일까지 발생한 예측하지 못한 이상반응은 1,250명의 피접종자 중에서 230명(18.4%)으로 보고되었고, 감염 및 침습과 관련된 이상반응이 79명(6.3%)으로 가장 많았으며, 이 중 이 약과의 관련성을 배제할 수 없는 이상반응은 66명(5.3%)으로 다음과 같았다.

발현빈도 기관계	자주 1%~10%	때때로 0.1%~1% 미만	드물게 0.01~0.1% 미만	매우 드물게 0.01% 미만

	미만			
감염 및 침습	-	비인두염	편도염	-
위장관계 이상	-		소화불량, 복통	-
신경계 이상	-	두통, 현기증, 지각착오	-	-
호흡기, 흉부 및 종격 장애	-	기침, 콧물, 구강인두 통증, 젖은 기침	재채기, 발성 장애, 비 충혈, 코막힘, 인두부종, 목 과민상태	-
근골격계 및 결합조직 이상	-	-	근골격경직	-
피부 및 피하조직 장애	-	두드러기, 발진	식은땀	-
전신장애 및 투여부위 상태	-	주사부위 가려움, 인플루엔자 유사증상	가슴통증, 국소 부기, 가슴 불편, 식은땀	-
손상, 중독 및 시술 후 합병증	-	타박상	-	-
귀 및 미로장애	-	-	귀 부종	-
혈관장애	-	-	홍조	-
정신질환	-	-	불면증, 우울감	-

4. 일반적 주의

1) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주지시킨다.

2) 내인성 또는 의인성 면역저하 환자에게서 항체 생성 반응이 충분히 나타나지 않을 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 백신은 다른 백신과의 동시접종에 대한 연구는 실시되지 않았다. 부득이 동시 접종해야 하는 경우 접종부위를 달리하여 접종해야 하며, 접종 후 유해반응이 증강되어 나타날 수 있음을 주지하여야 한다.

2) 동시에 면역억제요법을 받고 있는 환자의 경우에는 면역반응이 감소될 수 있다.

3) 일반적으로 인플루엔자 백신 접종 후, ELISA법을 이용하여 HIV1, HCV, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체를 측정하는 혈청 검사 시 위양성 반응 결과(Western Blot technique 으로 위양성임을 확인)가 보고된 적이 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 반응에 기인한 것으로 판단된다.

4) 피접종자 또는 그 보호자에게 접종 당일 및 다음날은 안정하게 하고 접종부위를 청결하게 유지하며 접종 후 고열, 경련 등의 증상이 나타날 경우에는 신속히 의사의 진찰을 받도록 주의시킨다.

5) 다음의 일부 약물들은 이 백신에 의해 상호작용을 초래할 수 있다.

가. 간질 혹은 발작을 조절하기 위한 약물(페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 등)

나. 테오필린

다. 와파린

라. 면역글로불린

마. 면역저해제(코르티코스테로이드, 싸이클로스포린, 항암제(방사선 요법 포함)) 등

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 인체를 대상으로 한 임신 중 투여에 대한 적절한 연구결과가 없으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 명확하게 필요한 경우에만 투여해야 한다.
2) 이 약물의 모유로의 이행 여부는 알려져 있지 않으므로 수유 중에는 주의하여 투여해야 한다.

7. 적용상의 주의사항
1) 접종 전, 백신을 육안으로 확인하여 이물질이나 물리적 성상에 변화가 있는지 검사한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
2) 접종부위는 보통 상완외측으로 하고 에탄올 또는 요오드팅크로 소독한다. 또한 동일 접종부위에 반복해서 접종하는 것은 가능한 삼가야 한다.
3) 이 약은 절대로 정맥주사 하지 않는다.
4) 주사침 끝이 혈관 내로 들어가지 않았는지 확인한다.
5) 다른 백신과 동일한 주사기에 혼합하여서는 안 된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 동결되는 경우 품질이 변화될 수 있으므로 동결된 제품은 사용하지 않는다.
2) 사용하기 직전, 충분하게 흔들어 균질하게 혼합되도록 한 후 사용한다.
3) 한번 개봉한 것은 즉시 사용한다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8 ℃ 에서 동결을 피하여 보관
사용기간: 제조일로부터 9개월

1.3 허가조건

○ (재심사)

1. 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항2호나목에 따른 재심사대상 품목임
 - 재심사기간 : 2016.9.9. ~ 2020.9.8.(4년)
 - 재심사신청기간 : 재심사 만료 후 3개월 이내
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
3. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] II.자료제출의약품,
1) 신규 품목, 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	X	X	X	○	X	○	○			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	○	X	○	X	X	○	X	X	X	○	X	X	○			
면제사유	3번 자료(안정성)는 장기안정성에 따라 사용(유효)기간 설정, 가혹안정성의 경우, 차광(빛), 밀봉(습도), 냉장보관으로의 저장방법 설정으로 갈음 4번 자료(독성)의 경우, 단회는 반복으로 갈음. 유전 및 발암성의 경우 백신 사용에서의 특수성 및 국제적으로 통용되는 가이드라인 등에 따라 자료제출 면제 국내 개발 품목으로 국내외에서의 사용허가현황 자료 해당 없음																																							

○ 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
   라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 신청 품목의 안전성 및 유효성이 인정됨

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테라텍트프리필드시린지주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 만 19세 이상의 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법용량 : 만 19세 이상의 성인에게 1회 0.5mL 를 근육 주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.
- 신청 대상질환 : 인플루엔자
- 약리작용 기전 : 면역반응
- 기타 참고사항 : '일양플루백신프리필드시린지주'(2013.8.8., 3가)에 B형이 하나 더 추가된 4가 인플루엔자백신

1.2. 기원 및 개발경위

- 일양약품㈜ 백신공장(대한민국, 충북 음성)에서 자체 생산한 원액을 프리필드시린지에 충전한 4가 인플루엔자백신(불활화, 분할)
- 2011년 4월 백신 원액공장을 충북 음성에 완공
- '인플루엔자의 예방'을 적응증으로 한 3가 백신을 2013년 8월 8일에 허가 받았으며, 2014년 9월 12일에 소아 적응증 추가
- 그 후 4가 백신을 개발하기 위하여 시생산 및 비임상시험을 진행
- 2015년 1월 29일, 1/2a상 시험을 승인받았으며(임상시험계획승인번호: 30451), 만 19세 이상의 성인에서 인플루엔자의 예방을 목표로 하여 제 3상 임상시험(2015년 10월 21일)을 승인받아 시험을 완료하여 품목허가를 신청(2016.5.10.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인플루엔자바이러스 항원 A형(H1N1), A형(H3N2), B형(Yamagata), B형(Victoria)
- 일반명 : 인플루엔자 분할 백신(split virion, inactivated)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 □확인
■기타(뉴라미니데이즈확인시험, 불활화시험)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소칼륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(포름알데히드함량시험, 계면활성제함량시험, 난알부민함량시험, 불활화시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 인플루엔자분할백신의 제조방법, 규격, 표준품, 용기 등 품질관리에 적합한 자료 제출

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃/차광	Bag/ 폴리에틸렌공중합체	• 해당 시험기간 내 기준 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 최종원액

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃/차광	Bag/ 폴리에틸렌공중합체	• 9개월 간 기준 내 적합

- 완제의약품

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃/차광	프리필드시린지/ 유리	• 9개월 간 기준 내 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 신청 사용기간에 적합한 장기보존시험자료 제출

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 랫드를 이용한 6주 반복 근육투여 독성 시험과 랫드를 이용한 수태능 및 초기배 발생독성시험과 같은 생식발생독성 시험을 수행하였으며, 동 독성시험은 GLP에 따라 수행
- 요약표

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여		랫드	근육	6주간 1회/2주 (총 3 회)	0.5mL/animal	O	B14157
생식 발생	수태능 및 초기 배발생	랫드	근육	· Male: 교배 전 6 주, 4 주, 2 주 및 교배개시일 (총 4 회) · Female: 교배 전 4 주, 2 주 및 임신 1 일 (총 3 회)	0.5mL/animal	O	B14158
	배·태자 발생	랫드	근육	· 제왕절개군 - 교배 전 3주, 1주 및 임신 1주 · 자연분만군 - 교배 전 3 주 및 1 주, 임신 1 주, 분만 후 1 일 및 14 일	0.5mL/animal	O	B15796

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적으로는 시험물질에 대한 유의성 있는 독성소견은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 테라텍트 프리필드시린지주의 약리작용에 대해서 5주령 BALB/C마우스(Mouse)에 백신을 단회 투여(single immunization) 및 반복 투여(double immunization)한 후 나타나는 면역원성의 변화, 3가 플루백신과 차이를 분석
- 페렛을 이용하여 단회 투여(single immunization) 및 반복 투여(double immunization)한 후 나타나는 면역원성의 변화, 공격접종 후 체중 및 체온의 변화와 비강 내 바이러스 역가를 분석하여 테라텍트 프리필드시린지주의 약리효능을 시험

5.2. 효력시험

1) 1차 시험(마우스, 면역원성 평가)

- 5주령 암컷 BALB/c 마우스, 단회 투여 (Single Immunization) 및 반복투여 (Double Immunization) 후 면역원성의 변화 및 인플루엔자 B형 Victoria lineage에 대한 항체가 형성 여부 등으로 효능 평가

2) 2차 시험(페렛, 효력)

- 9~12 주령 수컷 페럿(Ferret)을 이용하여 일양 TERATECT 플루백신을 단회 투여 (Single Immunization) 및 반복투여(Double Immunization) 후 면역원성, 공격접종 후 비강 바이러스 역가 등으로 효능 평가

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 동물모델에서의 면역반응 확인

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 총 2건의 임상시험이 수행
  - 1/2a 임상시험 1건 및 3상 임상시험 1건
  - 건강한 성인을 대상으로 수행되었으며, 신청 용법·용량에 따라 1회 근육주사 후 안전성 및 면역원성을 평가
- 요약

Type of study	Study No.	Phase	Title	Design and Comparator	Dosage and administration / Formulation	Treatment Duration	No. of Patient	Study Periods
Safety	IY_IFEZ_Q120	1/2a	건강한 성인을 대상으로 일양플루백신4가구의 근육투여에 따른 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 제1/2a 상 임상시험	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조	일양플루백신 4가구/ 0.5mL/1회 근육 내 주사	단회 투여	84	2015년 02월 04일~ 2015년 04월 07일
Efficacy, Safety	IY_IFEZ_Q301	3	건강한 성인을 대상으로 '일양플루백신 4가구'를 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 평행 비교 제3상 임상시험	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 평행 비교	일양플루백신4가구/ 0.5mL/1회 근육(어깨 세모근) 내 주사	단회 투여	1794	2015년 10월 30일 ~ 2016년 01월 11일(임상시험 첫 번째 대상자 방문1 방문일 ~ 마지막 대상자 방문3 방문일)

6.2. 임상약리시험

- 용량 설정근거
  - 독성 및 약리 시험 등 비임상 시험을 통한 기존 백신제품과의 면역원성 비교 등을 통하여 동일 용법·용량으로 사용해도 문제가 없을 것으로 판단
  - 1/2a상 임상시험에서 2차 평가 변수 분석을 통해 설정된 용법·용량의 면역원성 예측 가능
  - 1/2a상 임상시험에서의 안전성 평가를 통해 중대한 이상반응이 발생하지 않아 기존에 개발되어 있는 인플루엔자분할백신과 동일한 용법·용량 설정
  - 근거 임상시험 요약
    · 일람표

대상	시험 단계	시험명	목적	용법 용량	연구기간	시험대상자	등록 대상자수
계절 인플루엔자	1/2a	건강한 성인을 대상으로 일양플루백신4가의 근육투여에 따른 안전성 및 면역원성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조(3가) 제1/2a 상 임상시험	시험백신 단회 투여시 안전성 및 내약성 비교 평가	1회 0.5mL 근육 주사	2015. 02.04 ~ 2015. 04.07	만 19세이상 만 65세미만 건강한 성인 남, 여	84명

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 효능·효과 및 용법·용량

- 효능・효과

만 19세 이상의 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

- 용법・용량

만 19세 이상의 성인에게 1회 0.5mL 를 근육 주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.

- 3상 임상시험 일람표

Type of study	Study No.	Phase	Title	Design and Comparator	Dosage and administration / Formulation	Treatment Duration	No. of Patient	Study Periods
Efficacy, Safety	IY_IFEZ_Q301	3	건강한 성인을 대상으로 '일양플루백신 4가주'를 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 평행 비교 제3상 임상시험	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 평행 비교	일양플루백신4가주/ 0.5mL/1회 근육(어깨세모근) 내 주사	단회 투여	1794	2015년 10월 30일 ~ 2016년 01월 11일(임상시험 첫 번째 대상자 방문1 방문일 ~ 마지막 대상자 방문3 방문일)

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 개요

시험약 : 일양플루백신4가주	주성분명 : 정제불활화인플루엔자바이러스항원 A/California/7/2009(H1N1), A/Swizerland/9715/293/2013(H3N2), B/Phuket/3073/2013(Yamagata), B/Brisbane/60/2008(Victoria)
임상시험 제목 : 건강한 성인을 대상으로 '일양플루백신4가주'를 근육 내 주사하여 면역원성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 비교, 평행 비교 제3상 임상시험	
임상시험 단계 : 제 3상	
임상시험의 목적 : 만 19세 이상 건강 성인 대상 일양플루백신4가주의 면역원성 및 안전성 평가 1. 일차 목적 - 전체 연령대에서 백신 접종 후 28일째 항체양전율과 방어항체가 기준 만족 여부 평가 1) 항체양전(Seroconversion)된 대상자 비율의 95% 신뢰구간의 하한이 40% 이상 2) 방어 항체가(Seroprotection) 대상자 비율의 95% 신뢰구간 하한이 70% 이상 2. 이차 목적 - 백신 접종 후 연령대별 면역원성(SCR, SPR, GMT) 분석 및 대조군과의 항체양전율 비열등성 평가 및 이상반응 등의 안전성을 평가	
시험방법 : - 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행 제3상 임상시험 - 연령 층화 ・ 그룹 A : 만 19세 이상 만 65세 미만의 건강한 성인 ・ 그룹 B : 만 65세 이상의 건강한 성인	
시험대상자 수: • 목표 대상자 수: 1734명 (시험군: 1156명, 대조군1: 289명, 대조군2: 289명)	
임상시험 대상자 : 만 19세 이상의 성인 남·여	
임상시험용 의약품 및 용법·용량 : - 시험약 : 일양플루백신4가주 0.5mL - 대조약1 : 일양플루백신프리필드시린지주 0.5mL - 대조약2: 일양플루백신3가주 0.5mL - 용법・용량: 1회 0.5mL를 근육 내 주사(어깨세모근)로 접종한다.	
평가기준 :	

면역원성 평가 1. 일차 면역원성 평가 변수 1) 전체 연령대 시험 백신 접종 후 28일째 항체양전(Seroconversion)된 대상자 비율 2) 전체 연령대 시험 백신 접종 후 28일째 방어항체가(Seroprotection) 대상자 비율 2. 이차 면역원성 평가 변수 1) 연령대별 시험 백신 접종 후 28일째 항체양전(Seroconversion)된 대상자 비율 2) 연령대별 시험 백신 접종 후 28일째 방어항체가(Seroprotection) 대상자 비율 3) 시험 백신 접종 후 28일 째 GMTs(GMT 대조약/GMT 시험약) 등 안전성 평가 1) 이상반응 - Solicited adverse events - 국소적 반응: 동통, 압통, 홍반/발적, 경결/부종 - 전신적 반응: 발열, 오심/구토, 설사, 두통, 피로, 근육통 - Unsolicited adverse events 2) 실험실검사 3) 신체검사 4) 활력징후
요약 및 결론 : ○ 면역원성 결과 1) 일차 면역원성 평가변수 ① 전체 연령대 SCR & SPR : 기준 만족 2) 이차 면역원성 평가변수 ① 연령대별 SCR : 기준 만족 ② 연령대별 SPR : 기준 만족 ③ 비열등성 - GMT : 기준(95% 신뢰구간 상한 1.5 미만) 만족 등 ○ 안전성 결과 1) Solicited AE - 국소적 이상반응(압통, 통증 등)의 발현율은 62.9%, 전신적 이상반응(근육통 등)발현율은 43.8% 2) Unsolicited AE - 기재되지 않은 이상반응의 발현율은 18.3%, 기재되지 않은 이상약물반응은 3.8% * 안전성 평가 결과 3가 인플루엔자 백신과 비교하여 이상반응 발현율에 있어 큰 차이는 관찰되지 않았으며, 시험약 접종 후 6개월까지의 장기 안전성 평가에서 시험약으로 인한 중대한 이상약물반응은 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목, 플루아릭스테트라 등)과의 허가사항 비교 자료