의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.11.01.	접수번호	20170237864
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		에스케이케미칼㈜		
제 품 명		스카이바리셀라주(수두생바이러스백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		약독 수두 생바이러스(바이러스주:Oka/SK, 세포주:MRC-5)		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말 주사 함량 : 1 바이알(0.5 mL) 중 2,400 단위(PFU) 이상		
최종 허가 사항	허가일자	2018.06.04.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	권오석 주무관, 김종원 연구관, 최영주 과장
심사부서		생물제제과	심사담당자	(기시) 김병철 주무관, 김도근 연구관, 백선영 과장 (안유) 최재연 심사관, 박애란 심사관, 곽병옥 임상심사위원, 김도근 연구관, 백선영 과장 (시험법) 정지혜 주무관, 이내리 팀장
GMP 평가부서		대구청 의료제품안전과	GMP 담당자	홍진규 주무관, 장경희 과장

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

생후 12개월 ~ 만12세 소아에서 수두의 예방

○ 용법·용량

이 약은 상완외측에 1회 전량(약 0.5 mL) 피하주사하며, 혈관 내 또는 근육 주사를 하여서는 안된다. [조제 및 투여방법] 이 약을 용해하기 위하여 첨부용제 바이알 전량을 주사기에 취하여 동결건조된 백신이 들어있는 바이알에 가하여 완전히 혼화되도록 흔든다. 이 용해액 전량을 주사기에 취하여 상완외측에 전량(약 0.5 mL)을 피하주사한다. 역가손실을 최소화하기 위하여 조제 후 즉시 이 약을 투여하여야 하며, 조제 후 30분 이내 사용하지 않은 약은 폐기하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 젤라틴 등 이 약의 구성 성분에 과민반응이 있는 자 2) 네오마이신에 의해 아나필락시스/아나필락시스 유사반응의 병력이 있는 자(용해된 각 백신에는 미량의 네오마이신이 포함된다.) 3) 원발성 및 다음의 조건으로 인한 후천성 면역결핍상태에 있는 환자: 급성 및 만성 백혈병, 림프종 또는 골수/림프계에 영향을 미치는 기타 상황, HIV/AIDS에 의한 면역억제, 세포성 면역결핍 4) 면역억제요법을 받고 있는 환자(스카이바리셀라주는 약독화된 수두 생바이러스 백신으로 면역결핍 환자와 면역억제요법을 받고 있는 환자에게 투여 시 발진 또는 파종성 질환이 더 심하게 나타날 수 있다.) 5) 치료되지 않은 활동성 결핵 환자

6) 임부, 임신 가능성이 있는 여성('5. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
7) 열성 호흡기 질환 또는 다른 열성 감염증 환자

2. 약물이상반응

1) 생후 12개월 이상, 만12세 이하 소아 365명을 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였을 때 나타난 약물이상반응 정보는 다음과 같다. 백신 접종 후, 임상시험대상자 중 167명(45.75%)에서 약물이상반응이 발생하였다.
2) 국소반응: 접종 부위 통증/압통, 홍반/발적, 경결/부종과 같은 반응이 나타날 수 있다.
3) 전신반응: 발열, 보챔/짜증, 졸음/늘어짐, 때때로 피로/권태, 두통과 같은 전신반응이 백신 접종 후에 나타날 수 있다.

① 이 약 접종 후 관찰된, 기재된 국소부위 및 전신 약물이상반응† 은 다음과 같다.

		2상 N=114	3상 N=251
국소반응	통증/압통	14.04%	20.32%
	홍반/발적	17.54%	32.67%
	경결/부종	6.14%	15.54%
전신반응	발열	7.02%	7.97%
	졸음/늘어짐	5.26%	7.57%
	두통	1.75%	2.39%
	보챔/짜증	11.40%	11.95%
	피로/권태††	0.00%	12.90%

† 해당 약물이상반응은 계획된 자료수집체계를 통하여 보고되었으며, 백신 접종 후 7일간(N=365) 수집되었다.

†† 피로/권태는 만5세 이상의 소아를 대상으로만 조사되었다(2상 N=0/9, 3상 N=4/31).

② 이 약 접종 후 42일 동안 관찰된, 기재되지 않은 약물이상반응은 생후 12개월 이상, 만12세 이하 소아 365명 중 16명(4.38%)에서 보고되었다. 피부 및 피하조직과 관련된 약물이상반응이 7명(1.92%)에게서 8건, 감염 및 기생충 침입 관련 약물이상반응이 6명(1.64%)에서 6건 발생하여 가장 많았으며, 약물이상반응을 경험한 모든 시험대상자는 후유증 없이 회복되었다. 발생한 약물이상반응은 다음과 같았다(때때로: 0.1~5%미만).

- *위장관계 장애*

  때때로: 구토, 설사

- *감염 및 기생충 침입*

때때로: 위장염, 비인두염, 상기도 감염

- *전신장애 및 투여부위 상태*

  때때로: 주사부위 홍반

- *대사 및 영양장애*

  때때로: 식욕부진

- *피부 및 피하조직 장애*

  때때로: 홍반, 발진, 소수포성 발진

③ 이 약 접종 후 26주 동안 365명의 임상시험대상자 중 6명(1.64%)에서 7건(모세 기관지염 2건, 급성 중이염, 폐렴, 상기도 감염, 호흡기 세포융합 바이러스성 폐렴, 열화상 각 1건)의 중대한 이상사례가 발생하였다. 발생한 중대한 이상사례들은 모두 이 약과 관련이 없는 것으로 판정되었으며, 이는 모두 3상 임상시험에서 보고되었다.

④ 이 약 접종 후 42일 동안 총 365명의 임상시험대상자 중 6명(1.64%)에서 6건의 수두 유사 발진이 발생하였으며, 이는 모두 3상 임상시험에서 보고되었다.

3상 임상시험에서 접종 후 42일 동안 발생한 수두 유사 발진 중 5명에서 발생한 5건은 전신 수두 유사 발진이었으며, 나머지 1명에서 1건은 주사부위 수두 유사 발진이었다. 4건의 전신 수두 유사 발진 및 1건의 주사부위 수두 유사 발진의 경우, 시험대상자의 병변 부위에서 검체를 채취하여 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR) 시험을 실시하였으며, 그 결과 5건 모두 수두 대상포진 바이러스가 검출되었으나 바이러스형(야생형 또는 Oka/SK주)은 판정할 수 없었다.

전신 수두 유사 발진 2건의 경우 이 약과 관련이 없는 것으로 판정되었으며, 나머지 전신 수두 유사 발진 3건 및 주사부위 수두 유사 발진 1건은 모두 이 약과의 관련성을 배제할 수 없는 것으로 판정되었다.

3. 일반적 주의

1) 이 약의 수두 감염에 대한 예방 기간은 알려져 있지 않다.
2) 이 약을 여러 번 접종한 경우에 대한 유효성은 확립되지 않았다. 2차 접종에 대한 필요성은 확실하지 않다.
3) 다른 백신과 마찬가지로, 이 약이 모든 접종자에게 예방효과가 있는 것은 아니다.
4) 다른 백신과 마찬가지로, 접종 후 아나필락시스/아나필락시스 유사 반응이 나타날 수 있으므로 즉시 사용할 수 있도록 에피네프린 주사(1:1000)를 포함하여 적절한 응급조치를 구비한다.
5) 38℃를 초과하는 발열 등의 급성 병증이 있는 경우, 백신 접종 연기를 고

려하여야 한다.

6) 혈액, 혈장을 수혈 받거나 면역글로불린 또는 수두대상포진면역글로불린을 투여받은 경우에는 혈액이나 면역글로불린 제제의 종류 및 투여량에 따라 최소 접종간격(3~11개월)이 지난 후에 이 약을 접종한다.

7) 이 약을 수두대상포진면역글로불린을 포함한 면역글로불린과 함께 투여하지 않는다. 또한 수두대상포진면역글로불린을 포함한 모든 면역글로불린의 투여가 백신 접종의 유익성을 상회하지 않는 한 이 약의 접종 후 2개월 동안 면역글로불린을 투여하지 않아야 한다.

8) 수두의 자연 감염 시 살리실산염의 사용 후 라이 증후군(Reye's syndrome)이 보고된 바 있으므로 백신 접종자는 접종 후 6주 동안 살리실산염의 사용을 피한다.

9) 이 약의 임상시험에서 백신의 바이러스 전파는 알 수 없었다. 다만, 유사한 백신에서 수두성 발진을 나타내는 건강한 백신 접종자와 건강하며 감수성이 있는 사람과의 접촉으로 드물게 바이러스의 전파가 될 수 있다는 것이 시판 후 확인되었고, 수두성 발진을 보이지 않는 접종자로부터의 바이러스 전파가 보고되었다. 따라서 접종자는 가능한 한 6주 동안 감수성이 높은 자와의 가까운 접촉을 피한다. 고위험도 감수성을 가진 자와의 접촉을 피할 수 없는 상황에서는 백신에 의한 바이러스 전파의 잠재적인 위험성과 자연 수두 바이러스의 획득과 전파의 위험성을 비교해야 한다. 고위험도 감수성을 가진 자는 아래와 같다.

- 면역이 손상된 사람
- 수두 병력이나 임상검사결과 감염에 대한 증거가 없는 임부
- 수두 병력이나 임상검사결과 감염에 대한 증거가 없는 임부에서 태어난 신생아

4. 상호작용

1) 면역글로불린, 살리실산염, 그리고 수혈에 관한 사항은 '3. 일반적 주의' 항을 참조한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게 투여 시의 이 약의 안전성은 평가되지 않았다. 동물 시험에서 생식, 발생 독성과 관련한 직, 간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 자연적으로 발생하는 수두 대상포진 바이러스 감염은 때때로 태아에 유해한 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로 임부에게 접종하지 않는다. 또한, 백신 접종 후 3개월 간 임신을 피해야 한다('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조).

2) 약독화 수두 생바이러스가 사람 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다.

그러나 일부 바이러스가 사람 유즙으로 분비되므로, 이 약을 수유부에게 투여할 때에는 주의해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

생후 12개월 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 이 약을 생후 12개월 미만의 소아에게는 접종하지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약을 수두의 예방목적 등으로 고령자를 포함한 성인에게 사용하지 않는다.

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 냉장보관해야 하고, 접종 직전에 냉장고에서 꺼낸 후 조제하며 한 번 용해한 것은 용해 후 30분 이내로 바로 사용하되 조제된 백신을 냉동하여서는 안 된다.
2) 감염 질환의 전파를 막기 위해서 개인별로 별도의 멸균 바늘과 주사기를 사용한다. 한 번 사용된 바늘은 재사용되어서는 안 되므로 적절하게 폐기처리하여야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않다.
2) 이 약과 다른 약물을 한 주사기에 혼합하여 사용해서는 안 된다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 약독화 된 Oka 균주인 수두대상포진바이러스(Varicella-Zoster Virus, Oka/SK strain)로 만들어진 약독화 수두 생바이러스 백신으로서 수두 감염에 대한 면역반응을 유도한다.

2) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 생후 12개월 이상 만12세 이하 건강한 소아를 대상으로 다국가, 무작위배정, 양측눈가림, 활성 대조군, 병행 임상시험을 통해 평가하였다. PPS(Per Protocol Set)에 포함된 458명을 대상으로 주 면역원성 평가를 실시한 결과, FAMA(fluorescent-antibody-to membrane-antigen assay) 항체가 검사로 분석한 이 약의 항체양전율은 비열등성 기준을 만족하였다.

아래 표는 3상 임상시험에서 FAMA 항체가 분석 결과이다.

		시험약 (N=228)	대조약 (N=230)
접종 전	GMT±GSD	1.37 ± 2.62	1.22 ± 1.97
	95% CI of GMT	[1.21, 1.55]	[1.11, 1.33]
접종 6주 후	GMT±GSD	103.15 ± 2.87	54.22 ± 3.32
	95% CI of GMT	[89.89, 118.36]	[46.39, 63.38]
접종 6주 후/ 접종 전	GMR±GSD	75.42 ± 3.77	44.58 ± 3.69
	95% CI of GMR	[63.42, 89.69]	[37.63, 52.81]
항체양전율*	% (n/N)	99.53(211/212)	96.38(213/221)
	항체양전율의 95% CI	[97.40, 99.99]	[92.99, 98.42]
	두 백신간 차이	3.15	
	두 백신간 차이의 95% CI	[0.52, 5.78]	
* 항체양전율: 접종 전 FAMA VZV antibody titer < 1:4로 혈청반응음성이었던 대상자 중 접종 6주 후 FAMA VZV antibody titer ≧ 1:4 인 혈청반응양성으로 전환된 대상자 비율			

3) 비임상시험 정보

이 약의 안전성 약리시험(호흡기계, 신경계, 심혈관계), 단회 및 반복 투여 독성시험 및 생식발생독성시험 결과에서 사람에 특이할만한 유해성이 없음을 나타내었다.

○ 저장방법 및 사용기간

・저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 냉장보관
・사용기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 나목에 따른 재심사 4년 부여

○ **(위해성관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 제1항 제6호에 따른 위해성관리계획 이행 부여

1. 「약사법」 제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 의약품이며 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
   - 재심사 기간 : 2018.06.04. ~ 2022.06.03. (4년)
   - 재심사 신청기간 : 2022.06.04. ~ 2022.09.03.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목 허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것.
   - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당사항 없음)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.11.01	'17.11.02	'17.11.02	'17.11.06	'17.11.16	-
보완요청 일자 (재보완)	'18.03.07 '18.05.24	'18.02.22 '18.05.21	-	'18.01.31	'18.01.11	-
보완접수 일자 (재보완)	'18.04.19 '18.05.28	'18.04.20 '18.05.28	-	'18.04.24	'18.04.24	-
최종처리 일자	'18.06.04	'18.05.31	'18.01.29	'18.05.16	'18.05.02	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시)

[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	○	○
면제사유	3.가.2), 3): 안정성은 장기보존시험으로 평가되었음 3.나.2), 3): 안정성은 장기보존시험으로 평가되었음 4.다 : 백신에서 일반적으로 유전독성시험 필요하지 않음 4.라 : 백신에서 일반적으로 발암성시험 필요하지 않음 4.바 : 단회 및 반복투여독성시험에서 국소내성 평가되었음																																			

○ 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
      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

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 동 백신의 안전성 및 유효성에 특별한 문제가 없는 것으로 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스카이바리셀라주(수두 생바이러스백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 생후 12개월~12세 소아에서 수두 감염의 예방
- 신청 용법용량

- 이 백신은 상완외측에 1회 전량 (약 0.5 mL) 피하주사하며, 혈관 내 또는 근육 주사를 하여서는 안된다.

[조제 및 투여방법]

이 백신을 용해하기 위하여 첨부용제 바이알 전량을 주사기에 취하여 동결건조된 백신이 들어있는 바이알에 가하여 완전히 혼화되도록 흔든다. 이 용해액 전량을 주사기에 취하여 상완외측 또는 대퇴부 전외측에 전량 (약 0.5 mL)을 피하주사한다(상완외측 투여 권장).

역가손실을 최소화하기 위하여 조제 후 즉시 백신을 투여하여야 하며, 조제 후 30분 이내 사용하지 않은 백신은 폐기하여야 한다.

- 신청 대상질환 : 수두
- 약리작용 기전 : 면역반응

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내에서 접종되는 수두 백신으로는 수입된 Oka주 유래 수두 백신인 바리엘백신(보란파마), 바리박스주(MSD), 바릴릭스주(GSK)와 국내에서 생산되는 국내 수두 환자에서 분리된 야생 수두 바이러스(MAV/06주) 유래 수두 백신인 수두박스(녹십자)
- 당사는 이미 허가받아 시판중인 수두 및 대상포진백신에 사용된 약독화 수두 생바이러스주(Oka-V)와 동일한 Oka 주를 이용하여 2009년부터 수두 및 대상포진 백신을 개발
- 세포주(MRC-5)와 바이러스주(Oka/SK)에 대한 확립 완료, 비임상 및 임상 1상을 통하여 안전성을 확보
- 대상포진백신(스카이조스터)의 경우, 임상 3상을 완료하여 안전성과 유효성을 확인, 2017년 국내 허가. 동일한 Oka주를 이용하여 개발한 수두백신(스카이바리셀라)의 경우, 임상 2상 및 임상 3상을 완료
- 스카이바리셀라주(수두 생바이러스 백신)는 Human diploid cell 인 MRC-5 세포주를 이용하여 세포배양을 한 후, 약독화 된 Oka 균주인 수두대상포진바이러스 (Varicella-Zoster Virus, Oka strain)를 감염하여 제조
- 당사는 마스터와 제조용 세포주 및 바이러스주(Oka/SK)를 확립하였으며, 각각에 대하여 특성분석 완료 및 마스터바이러스주(MVSS, Oka/SK)에 대해서는 원숭이 모델을 이용하여 신경독력시험을 수행
- 비임상 시험 중 독성시험은 CRO 기관인 MPI Research (USA)에서 단회, 반복, 안전성약리 (호흡계, 신경계, 심혈관계)를 주요 독성시험 항목으로 설정하여 랫드와 비글견을 이용하여 수행
- 기니픽을 이용한 동물효력시험 수행
- GMP를 준수하며 제조된 임상의약품으로 임상 시험을 수행
- “수두 예방 백신”으로서 스카이바리셀라주(수두 생바이러스 백신)의 제조판매승인을 신청

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 수두의 예방

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성: 수두 유사발진,□접종부위 통증/압통,□접종부위 홍반/발적,□접종부위 경결/부종,□발열,□보챔/짜증,□졸음/늘어짐,□피로/권태,□두통
- 중요한 잠재적 위해성: 비인두염,□위장염,□상기도감염,□기관지염,□급성중이염,□폐렴,□설사
- 중요한 규명된 위해성 및 중요한 잠재적 위해성은 중요 안전성 검토항목으로, 해당 이상반응을 완화할 수 있도록 위해성 관리계획이 제출됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 건강한 성인 자원자를 대상으로 NBP608의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위한 공개 제 1상 임상시험(2012.09.03.)
- 건강한 소아를 대상으로 NBP608과 바리박스의 면역원성 및 안전성을 비교평가하기 위한 제 3 상 다국가 임상시험(2016.02.26.)

* 2상 임상시험은 외국에서 수행되어 국내 관련 민원 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 약독 수두 생바이러스(Live Attenuated Varicella Zoster Virus)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가(바이러스함량) ■확인 ■기타(성상, 잔류세포부정, 외래성인자부정, 결핵균부정, 마이코플라스마부정, 잔류네오마이신함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산수소나트륨수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 백당, 젤라틴가수분해문, 우레아, L-글루탐산나트륨수화물, 에데트산나트륨수화물, L-시스테인, 글리신, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가(바이러스함량) ■이상독성부정 ■함습도(수분측정) ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(잔류소혈청알부민함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품에 대한 품질 자료 검토 결과는 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품은 초저온 냉동조건(-70℃ 이하)에서 18개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	바이알/유리	24개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 24개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기한 24개월은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 랫드를 이용한 단회 및 반복(3주 간격 2회) 근육투여 독성 시험과 랫드를 이용한 생식· 발생독성시험 시험을 수행하였으며, 동 독성시험은 GLP에 따라 수행

  * 모든 독성시험은 CRO(MPI(미국, 미시건))에서 수행

- 요약표는 아래와 같음

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회	랫드	피하	1회	0.5mL/animal	O	1763-035
반복투여	랫드	피하	2회 (3주 간격 2회)	0.5mL/animal	O	1763-036
생식발생	랫드	피하	교배 7일 전 및 교배 6일 후(총 2 회) *암컷	0.5mL/animal	O	1763-051

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 목적: 수두-대상포진백신(SK-NBP608)을 랫드의 피하에 단회투여 후 독성 증상의 유무를 관찰
- 측정항목

  ·일반증상, 체중, 사료섭취량, 사망률, 사후조직관찰(부검육안소견)

- 관찰기간 동안, 암수 시험물질 0.5 mL/animal 투여군에서 시험물질 투여에 기인한 일반증상의 이상 및 사망례는 관찰되지 않았음
- 결과

  ·사망동물 없었음

  ·일반증상: 대조군 및 시험군 각 2수(모두 수컷)에서 일부 탈모, 시험군 암컷 1수 눈 주위 충혈이 있었으나,

이는 시험 종(랫드)에서 일반적으로 관찰 가능한 증상이며, 시험물질에 의한 특이 임상증상 없음

·체중, 사료섭취량에서 특이 소견 없었음

·사후 부검 육안 소견에서 특이 소견 없었음

- 시험물질인 대상포진백신의 랫드에 단회 투여는 사망이나 임상증상, 체중변화, 음식물 섭취량 및 생체 조직에 이상증상이 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 목적: 수두-대상포진백신(SK-NBP608)을 랫드의 피하에 반복투여 후 독성 증상의 유무를 관찰하고 면역원성을 확인
- 시험 디자인

  - 시험약물

  대상약물: SK608-Zoster (대상포진백신), 양성대조약물: SK608-Reference-Z (조스타박스, MSD), 음성대조약물: SK608-Vehicle(부형제)

  - 시험동물

  Crl:CD(Sprague Dawley)계통 랫드 8 주령(군당 암/수컷 각 20 마리)

  - 투여방법

  시험 동물당 3 주 간격으로 총 2회 피하주사

- 측정항목

  ·시험 기간 동안 동물의 행동성, 사망률, 상처유무, 음식물 섭취량, 체중변화, 일반 임상증상, 혈액학적 검사, 뇨검사, 각 기관의 조직병리 등을 관찰

  ·관찰기간 종료 후 혈액 및 혈액생화학적 검사, 장기중량, 부검 소견(육안, 조직병리)

  ·1회 접종 및 2회 접종

- 결과

  ·시험군(수컷 1수)에서 접종부위 경미(mild)한 발적이 관찰되었으나, 이외의 모든 관찰 항목에서, 시험군에서 시험물질 투여에 의한 독성학적 변화 없었음

  ·면역원성 검사(FAMA)

- 시험물질인 대상포진백신(SK608-Zoster)의 반복독성시험에서 사망이나 임상증상, 체중변화, 음식물 섭취량, 부검소견 등 생체 조직에 이상증상이 없음

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 유전독성 시험은 합성 의약품을 대상으로는 요구되지만 백신을 포함한 생명공학의약품에는 적절하지 않음. 또한 일반적인(전통적인) 방법으로 제조 및 투여되는 백신은 직접적으로 DNA 또는 다른 염색체와 직접적으로 상호작용하지 않을 것으로 예상되며, 이에 따라 유전 독성 시험자료 제출 면제

4.2.4. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 대상포진 백신을 랫드의 피하에 주사 후 생식 및 발생에 미치는 영향을 알아보고 항체생성 유무를 확인
- 교미를 위하여 수컷과 합사하기 전 암컷 랫드에 시험약물과 대조약물(vehicle)을 마리 당 0.5 mL 씩 피하주사. 교미의 증거로 vaginal plug 가 관찰되는 암컷 랫드는 그 시점부터 GD0 로 정하고 그 후에 접종한 방법과 동일한 방법으로 한 번 더 시험약물과 대조약물을 투여
- 시험 기간 동안 임상증상, 체중, 사료섭취량 등을 체크하고 GD20 에 각 그룹마다 일정 비율씩 제왕절개하여 자궁 및 태아검사를 실시

- 새끼를 분만한 날을 LD0 로 정하고 그 후에 남아있는 어미와 새끼 랫드 모두를 부검하여 육안 검사를 통해 기관의 병변 유무를 관찰 * 새끼들은 발달 정도를 파악하기 위하여 static righting reflex, pinna detachment, cliff aversion, eye opening, air drop righting reflex 등 여러 가지 반사 반응을 관찰 및 부검 시 대정맥을 통해 채혈하여 면역원성 분석
- 시험결과
  - 시험약물에 의한 사망은 관찰되지 않았고 체중변화 및 사료 섭취량 또한 부형제 그룹과 비교 시 모두 유사
  - 발정 주기 길이와 회수는 그룹 간 차이를 보이지 않았으며 교미와 생식력을 나타내는 지표 및 교미 간격 또한 약물에 의한 차이 없음
  - 부검 시 자궁과 난소 검사를 통하여 황체, 착상, 유산, 수정란 흡수의 수 등을 조사한 결과 부형제를 투여한 그룹과 비교 시 약물 투여에 따른 차이 없음
  - 부검 시 자궁 내 태아 검사 결과 태아의 성별, 체중은 그룹 간 차이 없었음
  - 태아의 외형 검사, 내장 장기 검사 및 골격 조사 결과 그룹 간 차이 없었음
  - 분만과 관련하여 평가된 항목(임신기간, 분만 시 산자 수, 유산 및 임신 관련 지표, 착상의 총 수)에서 부형제를 투여한 그룹과 비교 시 약물투여에 따른 차이를 나타내지 않았음
  - 태어난 산자와 관련하여 Day 0, 4, 7, 14, 21 의 생존율은 그룹 간 차이를 보이지 않았으며 암수의 성비, 독성과 관련된 임상증상, 체중 면에서도 부형제를 투여한 그룹과 비교 시 약물 투여에 따른 차이를 나타내지 않았으며, 부검을 통한 육안 검사 시 약물 투여에 의한 병변을 보이지 않았음
  - 면역원성

    ·GD20, LD21 에 채혈한 혈액으로 FAMA assay 를 통한 면역원성 평가 시 시험약물이 랫드에서 면역반응을 유도하는 것을 확인할 수 있었으며 태아에서도 항체가 측정되는 것으로 보아 모유를 통한 항체의 이행함을 확인
- 위의 결과를 종합하여 볼 때, 시험물질은 랫드에서 생식 및 발생 독성을 보이지 않았으며, 면역원성 분석 결과로 보아 시험물질이 유의할 만한 수준의 중화항체가를 나타내었으며 태반 및 모유를 통하여 산자에게 항체가 이행됨을 확인

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 상당기간 지속적으로 투약될 것으로 예상되는 의약품의 경우에 발암성 시험이 요구되지만, 동 백신은 1회 투여로 발암성 시험 자료 제출 면제

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 단회 및 반복독성시험에서 국소내성을 평가

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적으로는 시험물질에 대한 유의성 있는 독성소견은 관찰되지 아니함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 안전성약리시험을 통해, 수두-대상포진백신이 신경계, 심혈관계, 호흡기계에 미치는 영향을 분석
- 기니픽에 2회 접종(3주 간격)하고, 1회 및 2회 접종 후 면역원성의 변화 등을 확인(대조군은 바리박스와 조스타박스(MSD))
- 요약표는 아래와 같음

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
효력		기니픽	피하	2회 (3주 간격 2회)	0.5mL/animal	O	1763-048
안전성 약리	신경계	랫드	피하	1회	0.5mL/animal	O	1763-037
	호흡기계	랫드	피하	1회	0.5mL/animal	O	1763-038
	심혈관계	비글견	피하	1회	0.5mL/animal	O	1763-039

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 6주령 기니픽(군당 암/수 각 5마리씩) 0.5mL 씩 시험군, 양성대조(바리박스와 조스타박스), 음성대조(vehicle)을 3주 간격으로 2회 투여
- 42일까지 사망률, 일반 임상증상, 음식물 섭취량, 면역원성, 체온, 체중을 평가
- 결과
  - 모든 실험군에서 일반 임상증상 이상은 관찰되지 않았으며, 사망 동물 없었음
  - 시험군과 양성대조군에서 접종부위 경미한 부종 및 홍반 양상 관찰(투여 2,3일 째)
  - 체중 및 온도에서 유의한 변화 없었음
  - 대조군과 동등한 효력을 보이는 것으로 확인함

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

5.3.1 신경계

•목적: 수두-대상포진백신(SK-NBP608)을 랫드에 투여 후 발생할 수 있는 치명적인 신경행동학적 독성에 의한 이상증상을 확인하고자 함

•시험내용

- 시험동물: Crl:CD(Sprague Dawley)계통 수컷 랫드 6 주령(군당 10 마리)
- 투여방법: 마리당 1 회 피하주사
- 시험방법: Crl:CD(Sprague Dawley) 계통인 수컷 랫드(194~219g)에 시험물질을 피하 주사하고, 시험물질 투여군과 부형제 대조군을 비교하였다. 각 군별 동물 수는 수컷 10 마리로 하였고 투여 후 2 일간 사망률, 일반 임상증상, 음식물 섭취량, 생체신호 측정, 체중을 평가

•시험결과

- 관찰기간 동안 모든 시험군에서 사망한 동물은 없었음
- 시험물질 투여 후 털이 듬성듬성 해지거나 코 주변에 붉어지는 현상이 나타났지만, 이는 시험물질을 투여하기 전부터 발견되었거나 1 그룹(10 마리) 당 1 마리의 빈도로 아주 제한적으로 나타남. 이는 시험물질 투여에 의한 증상이 아니라 일반적으로 건강한 랫드에서도 관찰되는 현상이므로 시험물질과 관련된 증상이라고 보기 어려움
- 모든 실험군에서 운동성이나 걸음걸이, 정위반사 등의 근신경계 기능과 감각 기능 및 체온, 체중 등의 생리학적 기능의 이상은 관찰되지 않았음

5.3.2 호흡기계

•목적: 수두-대상포진백신(SK-NBP608)을 랫드에 투여 후 호흡수, 호흡량 등 호흡기계의 이상 증상을 확인하고자 함

•시험내용

- 시험동물: Crl:CD(Sprague Dawley)계통 수컷 랫드 6 주령(군당 8 마리)
- 투여방법: 0.5mL 씩 1 회 피하주사
- 시험방법: Crl:CD(Sprague Dawley) 계통인 수컷 랫드(159~184g)에 시험물질을 피하에 투여하는 시험물질 투여군을 설정하여 부형제 대조군과 비교. 각 군별 동물 수는 수컷 8 마리로 하였고 투여 후 4 시간까지 호흡기능, 사망률, 체중변화, 일반 임상증상, 음식물 섭취량을 평가

●시험결과

- 관찰기간 동안 모든 시험군에서 사망동물은 관찰되지 않았음
- 시험물질 투여와 관련된 비정상적인 일반 임상증상은 관찰되지 않았음
- 시험물질과 관련된 호흡률, 일 호흡량 및 분당 호흡량의 변화는 관찰되지 않았음
- 대조군과 시험물질 투여군 모두에서 최초 투여 후 15~30 분 사이에 호흡률과 함께 분당 호흡량의 증가가 관찰됨. 이는 사육실 환경 내에 시험자의 존재와 투여를 위해 시험동물을 다루는 과정에서 발생한 것으로 보이므로 시험물질에 의한 현상은 아닌 것으로 보임

5.3.3 심혈관계

●목적: 수두-대상포진백신(SK-NBP608)을 비글견에 투여 후 혈압, 심박동수 등 심혈관계의 이상 증상을 확인하고자 함.

●시험내용

- 시험동물: 수컷 비글견 3 년령(군당 4 마리)
- 투여방법: 마리당 0.5mL 씩 1 회 피하주사
- 시험방법: 수컷 비글견(8.70~12.10kg)의 피부와 견갑부 뒷 부근 아래 층 조직에 0.5 mL 의 시험물질을 투여하는 시험물질 투여군을 설정하여 부형제 대조군과 비교함. 각 군별 동물 수는 수컷 4 마리로 하였고 투여 후 3 주간 행동발달, 사망률, 체중변화, 일반 임상증상, 음식물 섭취량, 특히 이 실험은 혈압, 심박동 등 심혈관계를 평가

●시험결과

- 관찰기간 동안 모든 시험군에서 사망동물은 관찰되지 않았음
- 시험물질 투여와 관련 없이 설사, 유루증 증상이 관찰되었지만, 대조군과 시험물질 투여 이전에도 관찰되었던 증상이고, 일반적인 현상이므로 시험물질과는 관련이 없음
- 모든 시험군에서 체중변화와 온도변화는 정상범위에 있었음
- 수축, 확장기 혈압에서 시험물질 투여량에 따라 관찰된 시험물질로 인한 동맥혈압의 이상증세는 없었음. 극소한 차이로 시험물질과 대조군의 차이는 있었지만, 일시적이며 정상범위 내에 있었음
- 시험물질 투여에 따른, 심박수의 이상변화는 나타나지 않았음. 시험결과의 심박수 변화는 일시적이고, 극소하였으며 정상범위 내에 있었음
- 시험물질로 인한 심전도검사(ECG)의 RR, PR, QRS, QT 또는 QTc interval 의 이상증세는 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

• 해당없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

• 약리시험에서 동 백신에 대한 적절한 면역반응이 유도됨을 확인

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 3건
  - 1상, 2상, 3상 임상시험 각 1건

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1상	NBP608 _VZ_ I _2012	안전성, 내약성 및 면역원성 평가	5군, 공개, 단일기관, 용량 단계적 확대, 병행 / 활성대조군	건강한 성인 남성 및 비가임기 여성	**시험약 (NBP608)** - 2만 PFU - 5만 PFU - 20만 PFU **Varivax** **Zostavax**	단회	안전성 평가변수: 1) 임상시험용의약품 접종 후 42일 동안에 발현된 Injection site rashes 2) 임상시험용의약품 접종 후 42일 동안에 발현된 Varicella like rashes 3) 임상시험용의약품 접종 후 42일 동안에 발현된 Zoster like rashes 4) 임상시험용의약품 접종 후 42일 동안에 발현된 Solicited Local AE 발현율 5) 임상시험용의약품 접종 후 42일 동안에 발현된 Solicited Systemic AE 발현율 6) 임상시험용의약품 접종 후 42일 동안에 발현된 Unsolicited AE 발현율 7) 활력징후(Vital signs) 8) 신체검사, 심전도, Chest X-ray, 임상실험실 검사 면역원성 평가변수: 1) 접종 전·후의 Varicella Zoster antibody titer by FAMA 2) 접종 전·후의 Varicella Zoster antibody titer by gpELISA	대조군인 바리박스군, 조스타박스군을 비교하였을 때 시험약 2만 PFU ~ 20만 PFU의 용량은 내약성이 있고 안전한 수두·대상포진 백신인 것으로 판단할 수 있었음 FAMA와 gpELISA 검사법을 이용한 면역원성 결과를 투여 전후의 GMR로 도출하여 분석하였을 때 FAMA 분석결과에 따르면 시험약의 모든 용량군에서, gpELISA 분석결과에서는 시험약 5만 PFU군과 시험약 20만 PFU군의 GMR 값이 대조군(바리박스, 조스타박스)에 비교하여 동등 이상의 면역원성을 나타내는 것을 확인할 수 있었으며, 시험군의 용량이 증가할수록 GMR이 상승하는 경향을 보였음.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
2상	NBP608 _vZ_II_2 015	유효성(면역원성) 및 안전성 평가	다기관, 무작위배정, 양측눈가림,	만 12개월 이상 12세 이하 건강 소아	**시험약 (NBP608)** - 1350~5000 PFU - 5000~15000 PFU - 15000~25000 PFU	단회	**주 유효성(면역원성) 평가변수** 임상시험용의약품 투여 6주 후 FAMA 분	■ 유효성(면역원성) 평가 결과 SCR (FAMA) NBP608 모든 군에서

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
			활성대조군 병행 임상시험		**Varivax**		석을 통한 항체양전율(Seroconversion Rate) 평가 * FAMA 항체양전율: IP 접종 전 FAMA VZV Antibody Titer < 1:4 로 혈청반응음성 (Seronegative)이었던 대상자 중, 접종 6주 후 FAMA VZV Antibody Titer ≥ 1:4 인 혈청반응양성 (Seropositive)으로 전환된 대상자의 비율 **이차 유효성(면역원성) 평가변수** 임상시험용의약품 투여 6주 후 FAMA로 측정한 VZV Antibody GMT 임상시험용의약품 투여 6주 후 gpELISA로 측정한 VZV Antibody GMT 임상시험용의약품 투여 6주 후 gpELISA 분석을 통한 항체양전율** ** gpELISA 항체양전율: IP 접종 전 < 50mIU/mL로 혈청반응음성 (Seronegative)이었던 대상자 중, 접종 6주 후 ≥ 50mIU/mL인 혈청반응양성(Seropositive)으로 전환된 대상자의 비율 **안전성 평가변수** 임상시험용의약품 접종 후 6주 이내에 발현된 Injection-site Varicella-like Rash 또는 Generalized Varicella-like Rash 임상시험용의약품 접종 후 7일 이내에 발현된 Solicited Local AE 발현율 임상시험용의약품 접종 후 7일 이내에 발현된 Solicited Systemic AE 발현율 임상시험용의약품 접종 후 6주 이내에 발현된 Unsolicited AE 발현율 임상시험용의약품 접	100% 바리박스 96.97% 3개 시험군(NBP608 Low Potency, NBP608 Middle Potency, NBP608 High Potency)과 바리박스군간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았음 gELISA GMT 바리박스군 99.27; 95% CI(75.26, 130.93) NBP608 Middle Potency 194.52; 95% CI(140.56, 269.19) NBP608 High Potency 184.10; 95% CI(154.08, 219.97) NBP608 Low Potency 127.72, 95% CI(105.95, 153.97) gpELISA SCR NBP608 모든 군에서 96% 이상 바리박스 88.57% ■ 안전성 평가 결과 총 68명(44.74%)에서 144건의 이상반응이 보고 Solicited local AE의 경우 총 40명(26.32%)에서 59건이 발생 Solicited systemic AE는 총 24명(15.79%)에서 38건이 발생 Unsolicited AE의 경우 총 35명(23.03%)에서 47건이 보고 약물이상반응은 총 51명(33.55%)에서 99건이 보고 Solicited local ADR은 총 40명(26.32%)에서 58건이 발생 Solicited systemic ADR은 총 22명(14.47%)에서 34건이 발생 Unsolicited ADR의 경우 총 7명(4.61%)에서 7건이 보고 사망이나 중대한 이상사례(SAE), 중대한 약물이상반응, 임신 또는 기타 중대한 이상사례 등은 임상시험 기간 동안 보고되지 않았다.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
							종 후 26주 이내에 발현된 SAE 발현율 신체검사	
3상	NBP608_VZ_Ⅲ_2015	유효성(면역원성) 및 안전성 평가	다 국 가 , 다 기 관 , 무작위배정, 양측 눈 가 림 , 활성대조군 병행 임상시험	만 12개월 이상 12세 이하 건강 소아	**시험약 (NBP608)** **Varivax**	단회	**주 유효성(면역원성) 평가변수** 임상시험용의약품 투여 6주 후 FAMA 분석을 통한 대조군(바리박스) 대비 시험군(NBP608)의 항체양전율(Seroconversion Rate)* 비교 평가 * FAMA 항체양전율: IP 접종 전 FAMA VZV Antibody Titer < 1:4 로 혈청반응음성 (Seronegative)이었던 대상자 중, 접종 6주 후 FAMA VZV Antibody Titer ≥ 1:4 인 혈청반응양성 (Seropositive)으로 전환된 대상자의 비율 **이차 유효성(면역원성) 평가변수** 임상시험용의약품 투여 6주 후 FAMA로 측정한 VZV Antibody GMT 임상시험용의약품 투여 6주 후 gpELISA로 측정한 VZV Antibody GMT 임상시험용의약품 투여 6주 후 gpELISA 분석을 통한 항체양전율** ** gpELISA 항체양전율: IP 접종 전 < 50mIU/mL로 혈청반응음성 (Seronegative)이었던 대상자 중, 접종 6주 후 ≥ 50mIU/mL인 혈청반응양성(Seropositive)으로 전환된 **안전성 평가변수** 임상시험용의약품 접종 후 6주 이내에 발현된 Injection-site Varicella-like Rash 또는 Generalized Varicella-like Rash 임상시험용의약품 접종 후 7일 이내에 발현된 Solicited Local AE 발현율 임상시험용의약품 접	■ 유효성(면역원성) 평가 결과 NBP608이 대조약(바리박스) 대비 비열등함이 충분히 입증 FAMA SCR NBP608과 바리박스군 간 항체양전율 차이는 3.15%(95% CI: 0.52, 5.78) *비열등성 한계 -15% 상회 NBP608군 SCR 99.53% 바리박스군 SCR 96.38% gpELISA GMT 바리박스군 104.84; 95% CI (94.26, 116.61) NBP608군 189.77; 95% CI (169.82, 212.05) gpELISA SCR NBP608 99.53% 바리박스군 88.79% ■ 안전성 평가 결과 NBP608 접종 시 내약성 및 안전성 확인 총 343명(66.88%)에서 860건의 이상반응이 보고 Solicited local, systemic, 또는 Unsolicited AE/ADR 발생 대상자 수를 투여군 간 비교하였을 때에도 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 가장 많이 발생한 Solicited local AE/ADR은 홍반/발적으로, AE와 ADR 각각 171명(179건; 35.54%) 및 173명(175건; 34.74%)에서 관찰 가장 많이 발생한 Solicited systemic AE/ADR은 보챔/짜증으로서 AE와 ADR 각각 72명(78건; 14.46%) 및 59명(63건; 11.85%)에서 보고 중대한 이상사례(SAE)의 경우 접종 후 26주 동안 총 8명(1.61%)에서 9건이 보고되었으며, 투여군별로는 NBP608군 6명(7건; 2.39%), 바리박스

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
							종 후 7일 이내에 발현된 Solicited Systemic AE 발현율 임상시험용의약품 접종 후 6주 이내에 발현된 Unsolicited AE 발현율 임상시험용의약품 접종 후 26주 이내에 발현된 SAE 발현율 신체검사	군 2명(2건; 0.81%)에서 보고 되었으며, 모든 SAE는 백신 접종과 관련이 없는 것으로 판정 Varicella-like 또는 Unknown rash의 경우, 총 10명(2.01%)에서 10건이 보고되었으며, 각 투여군별로는 NBP608군 8명(3.19%)에서 8건, 바리박스군 2명(0.81%)에서 2건이 보고 그 밖에 사망이나 임신, 기타 중대한 이상사례는 임상시험 기간 동안 보고되지 않았다.

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

<table>
<tr><th></th><th>신청사항</th><th>시정사항</th><th>시정근거</th></tr>
<tr><td>효능효과</td><td>...만 12세...</td><td>...만12세...</td><td>띄어쓰기</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>2상 N=114</th><th>3상 N=251</th></tr>
<tr><td rowspan="3">국소반응</td><td>통증/압통</td><td>14.04 %</td><td>20.32 %</td></tr>
<tr><td>홍반/발적</td><td>17.54 %</td><td>32.67 %</td></tr>
<tr><td>경결/부종</td><td>6.14%</td><td>15.54 %</td></tr>
<tr><td rowspan="8">전신반응</td><td>발열</td><td>7.02%</td><td>7.97%</td></tr>
<tr><td>구토</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>설사</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>근육통</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>졸음/늘어짐</td><td>5.26%</td><td>7.57%</td></tr>
<tr><td>두통</td><td>1.75%</td><td>2.39%</td></tr>
<tr><td>보챔/짜증</td><td>11.40 %</td><td>11.95 %</td></tr>
<tr><td>피로/권태</td><td>0.00%</td><td>12.90 %</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>2상 N=114</th><th>3상 N=251</th></tr>
<tr><td rowspan="3">국소반응</td><td>통증/압통</td><td>14.04 %</td><td>20.32 %</td></tr>
<tr><td>홍반/발적</td><td>17.54 %</td><td>32.67 %</td></tr>
<tr><td>경결/부종</td><td>6.14%</td><td>15.54 %</td></tr>
<tr><td rowspan="8">전신반응</td><td>발열</td><td>7.02%</td><td>7.97%</td></tr>
<tr><td>~~구토~~</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>~~설사~~</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>~~근육통~~</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>졸음/늘어짐</td><td>5.26%</td><td>7.57%</td></tr>
<tr><td>두통</td><td>1.75%</td><td>2.39%</td></tr>
<tr><td>보챔/짜증</td><td>11.40 %</td><td>11.95 %</td></tr>
<tr><td>피로/권태</td><td>0.00%</td><td>12.90 %</td></tr>
</table>
</td><td>2. 약물이상반응 3)항 이상반응표에서 ‘구토, 설사, 근육통’ 항목 삭제</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 약물이상반응 3)항
②...소수포성발진...

③...판정되었다.</td><td>2. 약물이상반응 3)항
② ...소수포성 발진...

③...판정되었으며, 이는 모두 3상 임상시험에서 보고되었다.</td><td>오기 정정 및 표현 명확화</td></tr>
</table>

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 바리박스(MSD), 수두박스(녹십자) 허가사항 비교표 제출함

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이케미칼㈜	허가일	2018.06.04
제품명	스카이바리셀라주(수두생바이러스백신)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP_SV_001 (1.0)
주성분 및 함량	약독 수두 생바이러스 (바이러스주:Oka/SK, 세포주: MRC-5) 2,400 PFU 이상		
효능·효과	생후 12개월~12세 소아에서 수두 감염의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
수두 유사발진	- 일반적인 약물감시 활동 (사례별 검토, 누적 사례 검토) - 시판후조사 (누적 사례 검토)	- 첨부문서
접종부위 통증/압통		
접종부위 홍반/발적		
접종부위 경결/부종		
발열		
보챔/짜증		
졸음/늘어짐		
피로/권태		
근육통		
2. 중요한 잠재적 위해성		
비인두염	- 일반적인 약물감시 활동 (누적 사례 검토) - 시판후조사 (누적 사례 검토)	- 첨부문서
위장염		
상기도감염		
기관지염		
급성중이염		
폐렴		
설사		
3. 중요한 부족정보		
만 12개월 미만의 영아에 대한 영향	- 일반적인 약물감시 활동 (사례별 검토, 누적 사례 검토)	- 첨부문서
임부 또는 수유부에 대한 영향		
면역 결핍 또는 면역억제요법을 받고 있는 환자		

치료 받고 있지 않은 활동성 결핵 환자에 대한 영향		

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**