의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.05.23.</td><td>접수번호</td><td>20160116315</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜보령바이오파마</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">보령플루VIII테트라백신주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">・1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중
<table>
<tr><th>주성분명</th><th>분량</th><th>단위</th></tr>
<tr><td>정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형
[A/California/7/2009(H1N1)pdm09-like strain
(A/California/7/2009, NYMC X-179A)]</td><td>15</td><td>마이크로그램</td></tr>
<tr><td>정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형
[A/Texas/50/2012(H3N2)-like strain
(A/Texas/50/2012, NYMC X223A)]</td><td>15</td><td>마이크로그램</td></tr>
<tr><td>정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형
[B/Massachusetts/2/2012(Yamagata lineage)]</td><td>15</td><td>마이크로그램</td></tr>
<tr><td>정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형
[B/Brisbane/60/2008(Victoria lineage)]</td><td>15</td><td>마이크로그램</td></tr>
</table></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">주사제</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.06.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>박윤주 과장, 김재옥 연구관
권오석 주무관</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과</td><td>심사담당자</td><td>정혜주 과장, 김도근 연구관
(안유) 오상연 주무관
(기시) 김병철 주무관</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP
평가부서</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP 담당자</td><td>이종필 과장, 김원일 주무관</td></tr>
</table>

<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

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

○ 용법·용량

만 3세 이상의 소아, 청소년, 성인에게 1회 0.5 mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 한 번도 접종하지 않은 만9세 미만 소아의 경우에는 백신 접종 첫해에 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 아래 성분에 대하여 과민반응이 있는 자 - 이 백신의 성분 - 계란(ovalbumin, chicken proteins), 네오마이신, 포름알데히드, 옥토시놀-9(이 약의 제조공정 중 사용되어 극미량이 잔류할 수 있음) 2) 중등도 또는 중증의 열성 질환 또는 급성질환자(백신 접종을 연기하여야 한다.) 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 근육주사로 투여되는 다른 백신과 마찬가지로 이 백신은 혈소판감소증 또는 출혈 장애가 있는 대상자에게 주의하여 투여하여야 한다. 이러한 사람들에서는 근육주사로 투여한 후 출혈이 발생할 수 있다. 3. 약물유해반응 이 백신의 안전성은 이 백신을 1회 투여 받은 만18~60세 성인 3040명, 만60세 초과 고령자 1392명, 만9~17세 소아 429명 및 과거 인플루엔자백신 예방접종 이력에 따라 이 백신을 1회 또는 2회 투여 받은 만3~8세 소아 884명을 대상으로 한 5개의 임상시험에서 평가되었다. 상기 임상시험에서 박씨그리프주(사노피파스퇴르(주)의 3가 인플루엔자분할백신)가 대조약으로 사용되었다.

이 백신의 전반적인 안전성 프로파일은 박씨그리프주와 유사하였다.
대부분의 약물이상반응은 예방접종 후 3일 이내에 발생하였으며, 발생 후 1~3일 이내에 자연적으로 소실되었다. 이러한 약물이상반응의 강도는 경증이었다.
모든 대상자에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주사부위 통증이었으며(만3~17세 소아와 성인에서 52.8~56.5%, 고령자에서 25.8%), 이외 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 다음과 같다:
- 성인: 두통(27.8%), 근육통(23%) 및 권태감(19.2%),
- 고령자: 두통(15.6%) 및 근육통(13.9%)
- 만9~17세 소아: 근육통(29.1%), 두통(24.7%), 권태감(20.3%) 및 주사부위 부기(10.7%)
- 만3~8세 소아: 권태감(30.7%), 근육통(28.5%), 두통(25.7%), 주사부위 부기(20.5%), 주사부위 홍반(20.4%), 주사부위 경결(16.4%), 떨림(11.2%)
전반적으로 약물이상반응은 성인 및 만3~17세 소아와 비교하여 고령자에서 대체로 낮은 빈도로 발생하였다.

아래 표는 임상시험 중 이 백신 접종 후 기록된 약물이상반응을 요약한다. 이상사례는 다음 범례에 따라 분류된다:
매우 자주(≥1/10); 자주(≥1/100 ~ <1/10); 때때로(≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000)

1) 성인 및 고령자
아래 표에 제시된 안전성 프로파일은 만18~60세 성인 3040명과 만60세 초과 고령자 1392명으로부터 얻은 데이터에 근거한다.

약물이상반응	빈도
혈액 및 림프계 장애	
림프절병증[1]	때때로
면역계 장애	
과민반응[1], 홍반, 두드러기 등의 알레르기 반응[1], 가려움증[2], 전신성 가려움증(1), 알레르기성 피부염[1], 혈관부종[1]	드물게
신경계 장애	
두통	매우 자주
어지럼증[3]	때때로
경면, 이상감각	드물게
혈관 장애	
홍조[4]	때때로
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	
호흡곤란[1]	드물게
위장관 장애	
설사, 오심[5]	때때로
피부 및 피하조직 장애	
다한증	드물게
근골격 및 결합조직 장애	
근육통	매우 자주

관절통[1]	드물게
전신 장애 및 접종부위 상태	
권태감[6] 주사부위 통증	매우 자주
떨림, 발열[2] 주사부위 홍반, 주사부위 부기, 주사부위 경결	자주
피로 주사부위 반상출혈, 주사부위 가려움증, 주사부위 온감	때때로
무력증, 인플루엔자 유사 질환 주사부위 불편감[1]	드물게

(1)성인에서 (2)고령자에서 때때로 (3)성인에서 드물게 (4)고령자에서 (5)고령자에서 드물게 (6)고령자에서 흔하게

2) 소아

아래에 제시된 안전성 프로파일은 이 백신을 1회 투여 받은 만9~17세 소아 429명과 과거 인플루엔자백신 예방접종 이력에 따라 이 백신을 1회 또는 2회 투여 받은 만3~8세 소아 884명으로부터 얻은 데이터에 근거한다. 만3~8세 소아에서 이 백신의 1차 접종 및 2차 접종 후의 안전성 프로파일은 유사하였다.

약물이상반응	**빈도**
혈액 및 림프계 장애	
혈소판감소증[1]	때때로
정신의학적 장애	
불평불만[2], 불안정[2]	때때로
신경계 장애	
두통	매우 자주
어지럼증[2]	때때로
위장관 장애	
설사, 구토[2], 상복부 통증[2]	때때로
근골격계 및 결합조직 장애	
근육통	매우 자주
관절통[2]	때때로
전신 장애 및 접종부위 상태	
권태감, 떨림[3] 주사부위 통증, 주사부위 부기, 주사부위 홍반[3], 주사부위 경결[3]	매우 자주
발열 주사부위 반상출혈	자주
피로[2], 주사부위 온감[2], 주사부위 가려움증[4]	때때로

(1)만3세 소아 1명에서 보고됨 (2)만3~8세 소아에서 보고됨 (3)만9~17세 소아에서 자주 보고됨 (4)만9~17세 소아에서 보고됨

3) 잠재적인 이상사례

다음의 약물이상반응이 박씨그리프주 임상시험 중 또는 시판 후 조사에서 보고되었고, 보령플루Ⅷ테트라백신주를 투여 받는 사람들에서 발생할 수 있다.

- 면역계 장애

  중증의 알레르기 반응: 쇼크

알레르기 반응: 발진, 전신성 홍반

- 신경계 장애

길랑바레 증후군(GBS), 신경염, 신경통, 경련, 뇌척수염

- 혈관 장애

특정한 경우에 일시적인 신장 침범이 동반된 헤노흐-쇤라인 자반증 등의 혈관염

4) 기타 특수 환자군

임상시험에 등록된 동반질환이 있는 제한된 수의 시험대상자에서 관찰된 이 백신의 안전성 프로파일은 전체 대상군에서 관찰된 것과 차이가 없다. 또한, 신장이식을 받은 환자와 천식 환자를 대상으로 박씨그리프주를 투여한 시험에서도 이러한 환자군에서 박씨그리프주의 안전성 프로파일 측면에서 주요한 차이가 없는 것으로 확인되었다.

4. 일반적 주의

1) 모든 주사용 백신과 마찬가지로 백신 접종 후 드물게 발생할 수 있는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치가 취해질 수 있도록 준비한다.

2) 주사바늘 삽입에 대한 심인성 반응으로 예방접종 후, 또는 전에 실신 (기절)이 발생될 수 있다. 기절로 인한 손상을 예방하고 실신 반응에 대처할 수 있는 절차가 마련되어 있어야 한다.

3) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종받은 모든 피접종자에서 면역·예방효과가 나타나는 것은 아니다.

4) 내인성 또는 의인성 면역억제 상태의 환자에서는 항체 반응이 충분히 나타나지 않을 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 백신은 상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

2) 면역억제요법을 받고 있는 환자의 경우 면역반응이 감소될 수 있다.

3) 인플루엔자 백신 접종 후 ELISA법을 이용하여 HIV1, C형 간염, 그리고 특히 HTLV1에 대한 항체 측정 시 위양성 반응 결과가 보고된 적이 있다. ELISA법을 이용한 검사결과가 위양성이었음을 Western Blot technique으로 확인할 수 있다. 이러한 일시적인 위양성 결과는 백신 접종에 의한 IgM 반응에 의해 나타날 수도 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 불활화 인플루엔자 백신은 모든 임신 단계에서 투여가 가능하다. 임신 1기와 비교하여 2기 및 3기에 대해 보다 많은 안전성 자료들이 존재한다. 그러나, 전세계적으로 수집된 불활화 인플루엔자 백신의 사용과 관련된 자료에 따르면, 백신으로 인한 태아 및 모체의 유해한 결과는 제시되지 않고 있다.

2) 이 백신은 임부 투여 시의 안전성은 평가되지 않았다.

3) 이 백신을 사용하여 실시된 한 동물시험에서 임신, 배태자 발달 또는 초기 출생 후 발달과 관련하여 직·간접적인 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

4) 이 백신이 사람의 가임력에 미치는 영향은 확인된 바 없다. 이 백신을 사용하여 실시된 한 동물시험 결과, 암컷의 수태능에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

7. 적용상의 주의
1) 투여 직전에 이 백신은 실내 온도에 도달한 후 사용한다.
2) 사용 전 충분하게 흔든다. 투여 전 육안으로 확인한다.
3) 현탁액에 이물질이 있는 경우 이 백신을 사용해서는 안된다.
4) 이 백신은 절대로 정맥주사 하지 않는다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2~8℃) 한다.
2) 이 백신은 동결하여서는 안 된다.

○ 저장방법 및 사용기간

·저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2～8℃에서 동결을 피하여 보관
·사용기간 : 제조일로부터 12개월

1.3 허가조건

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

1. 약사법 제32조 및 의약품 등 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제2호 나목의 규정에 의한 재심사대상 품목임.
   - 재심사 기간 : 2017.06.19. ~ 2021.06.18.
   - 재심사 신청기간 : 재심사 기간 만료 후 3개월 이내
2. 신약 등의 재심사기준(식품의약품안전처고시)을 준수할 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	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.05.23	'16.05.23	'16.05.24	'16.05.24	-	-
보완요청 일자	(보완)'16.09.02 (재보완)'17.05.11	(보완)'16.08.31 (재보완)'17.05.02	'16.11.28	(보완)'16.07.19 (재보완)'17.04.24	-	-
보완접수 일자	(보완)'17.03.30 (재보완)'17.05.22	(보완)'17.03.30 (재보완)'17.05.11	'17.04.05	(보완)'17.04.04 (재보완)'17.05.23	-	-
최종처리 일자	'17.06.19	'17.06.15	'17.04.17	'17.06.08	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 「생물학적제제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시)

[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 1) 신규 품목, 1. 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)	1)	2)	3)														
제출범위	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	○	○	X	X	X	○	○	X	X	○	X	○	○

* 면제여부 : 단회독성(4.가)은 반복독성자료로 갈음. ‘4.라~바’ 및 ‘5.다~라’는 해당없음.

○ 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
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기 허가된 3가 인플루엔자백신에 B형 균주 (lineage)가 하나 추가된 4가 인플루엔자백신으로 비임상, 임상시험 성적에 관한 자료 등에서 동 백신의 안전성·유효성이 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 보령플루Ⅷ테트라백신주(프리필드시린지)(인플루엔자분할백신)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 : 인플루엔자의 예방
- 신청 용법용량

  아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.

  1) 만3~8세: 0.5mL를 1회 주사한다.

  2) 만9세 이상: 0.5mL를 1회 주사한다.

  단, 이전에 인플루엔자 백신을 한 번도 접종하지 않은 만9세 미만 소아의 경우에는 백신 접종 첫 해에 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.
- 신청 대상질환 : 인플루엔자
- 약리작용 기전 : 면역반응
- 기타 참고사항 : 박씨그리프테트라주 최종원액을 충전한 제품

1.2. 기원 및 개발경위 등

- 인플루엔자는 전염성이 높은 급성 바이러스성 호흡기 질환으로 바이러스는 기침 또는 재채기를 할 때 나오는 비말(dropletes) 및 작은 입자를 통해 사람들 간 전파
- 질병은 1-4 일의 증식기간 이후 호흡기 징후 및 증상 (예: 발열, 근육통, 두통, 권태감, 기침, 인후통, 비염)이 급작스럽게 발현. 2 주 이상 기침 및 권태감이 지속될 수 있기는 하지만 3-7 일 후 회복이 빠르게 이루어지는 것이 일반적
- 인간에서 발병하는 인플루엔자는 인플루엔자 A 형 및 B 형 바이러스에 의해 발생
- 인플루엔자 B 가 보고된 인플루엔자 증례의 약 20%를 차지
- 지난 몇 십 년 동안, 인플루엔자 B 의 고유한 계통 2 개 (Victoria 및 Yamagata 계통)가 다양하게 전세계에 발생
- 인플루엔자 이환 및 사망의 부담은 인플루엔자 B 보다 인플루엔자 A에 더 높음
- 계절 인플루엔자의 전 세계 부담은 연간 6 억명의 환자, 중증의 질환 환자 300 만명, 사망 250,000 – 500,000 건.
- 인플루엔자 B 에 의한 영향은 최근까지 완전하게 평가되지 않았음. 인플루엔자 A 와 비교하여 인플루엔자 B 의 증례가 적게 발생되기는 하지만, 인플루엔자 B 의 부담은 상당한 수준이며 모든 연령군 특히, 소아와 낮은 연령의 성인에서 발병 및 중증의 질병의 원인
- 인플루엔자 B 의 발병은 보다 높은 연령의 성인에서도 설명되었고, 매년 유행 시 사망과 비교하여 높은 사망을 일으키기도 함. 고령자에서, 인플루엔자 B 는 폐렴 및 인플루엔자 입원과 관계가 있으며, 인플루엔자 B 와 관련 입원율은 A/H3N2 의 경우보다 낮지만 A/H1N1 와 관련된 경우의 2 배 수준임
- 5 세 이상의 소아 및 성인에서 인플루엔자 B 는 A/H3N2 와 비교하여 사망 수가 낮지만 A/H1N1 보다는 많은 사망 수와 관계 있으며, 전체적으로, 인플루엔자 B 는 병가, 병원 방문, 입원 및 사망의 유의한 원인
- 상기에 따라, 이를 예방하기 위하여 B형 균주 (lineage) 2개 (Yamagata, Victoria)가 포함된 4가 인

플루엔자 백신이 필요

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 인플루엔자 분할 백신

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(계면활성제함량시험, 뉴라미니데이즈확인시험, 뉴라미니데이즈활성시험, 불활화시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 염화칼륨, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소칼륨, 주사용수 등

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(포름알데히드함량시험, 난알부민함량시험, 총단백/헤마글루티닌함량비시험)
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)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 단가 원액은 2~8℃에서 24개월 동안 안정함(허여서에 따름)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한: 밀봉용기, 2~8℃, 12개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	프리필드시린지/유리	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판배치를 위한 장기보존시험 12개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기한 12개월은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 토끼를 이용한 6주 반복 근육투여 독성 시험과 토끼를 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	토끼	근육	2주 간격으로 3회	0.5mL/animal	O	SP0171 RD1403
생식 발생	토끼	근육	교배 전 24일, 10일 및 임신 6,12,27일(총 5 회)	0.5mL/animal	O	SP0171 DV1207

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 반복투여독성시험 자료로 갈음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 목적: 2주 간격으로 3회 근육주사 투여 후 토끼에서 QIV의 국소내성 및 전신 독성을 평가
- 군 구성 및 시험방법
  ·New Zealand White (NZW) 토끼 수컷 10마리, 암컷 10마리로 구성
  ·2개 그룹이 0.5 mL으로 0.9% 염화나트륨 수용액 (대조군) 또는 QIV 0.5mL(백신접종군) 투여 후 2주 간격으로 1, 15, 29일째 3회 근육주사
  ·성별/그룹 당 5마리는 마지막 투여 후 2일 동안 관찰
  ·나머지 성별/그룹 당 5마리는 마지막 투여 후 14일 동안 관찰
- 측정항목
  ·사망, 임상적 징후, 주사부위에서 국소반응
  ·체중, 사료 섭취량, 안과 검사, 체온
  ·혈액검체(혈액학, 혈액응고 및 임상화학)
  ·부검 및 육안 관찰 등
- 결과
  ·시험기간 동안, 유해한 임상적 징후는 없었으며,
  ·체중, 먹이섭취량, 체온 및 안과 검사에서 특이 소견 관찰되지 않았음

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 기허가 3가 백신과 동일 성분으로 제조된 백신으로 해당 독성시험에 대한 자료제출 면제

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 본 시험은 교미 전 그리고 재태기간 동안 투여 후 암컷 토끼 그리고 새끼 발생에 대한 QIV의 독성을 평가
- 암컷 NZW 토끼로 구성된 2개 그룹에 PBS(대조군) 또는 백신접종군(시험군)을 교미 시작 전 그리고 예상되는 재태일에 근육주사 5회 실시
- 한배새끼 분만 하위그룹에서, 모체의 임상적 상태, 주사부위 국소 반응, 체중, 먹이섭취량은 교미; 전에 그리고 재태기간 및 수유기간 동안 모니터

- 출생 F1 수, 생존 F1 수, F1 무게를 포함하여 한배 F1 파라미터는 교미 후 최대 35일째까지 기록. F1에 대한 신체 및 행동 발달 및 기능검사는 수유기간 동안 평가. 모든 어미와 생존 F1는 교미 후 35일째에 부검하였고 육안검사 실시.
- 면역원성 평가를 위한 혈액 검체는 시험전 기간 동안, 짝짓기 시작, 교미 후 하위그룹 당 일정 비율의 암컷으로부터 채취. 종료 시 검체를 채취한 어미의 새끼 또는 태자도 면역원성 평가를 위해 검체 채취.
- 결과
  ·조기 사망 없었으며, 짝짓기 전에 또는 재태 및 수유 기간 동안 관련 임상 징후 없었음
  ·짝짓기전, 재태 및/또는 수유 기간 동안 모체 체중, 및 사료 섭취량 특이소견 없음
  ·암컷의 짝짓기 성능 또는 수태능에 대한 백신 영향 없었음
  ·착상 전/후 데이터, 한배 F1 크기, 태자 무게 또는 성비에 대한 백신 영향 없었음
  ·생존 태자 검사, 기형 발생율 또는 유형 등 백신 상관관계 없었음
  ·출생 이후부터 이유까지 F1 생존 및 발생은 백신 투여 관련 영향 없었음
  ·백신접종군의 F1에서 백신 관련 특이 부검 소견 없었음
  ·면역원성 - 모체 항체가 F1으로 이행됨이 확인됨

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 기허가된 백신과 동일한 구성성분 및 전통적인 방식으로 제조된 백신으로 장기간 반복적으로 사용되지 않는 등 이러한 일반적인 백신들에서는 발암성시험 자료 제출이 요구되지 아니함

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 기허가된 백신과 동일한 구성성분 및 전통적인 방식으로 제조된 백신으로 장기간 반복적으로 사용되지 않는 등 이러한 일반적인 백신들에서는 항원성시험 자료 등의 제출이 요구되지 아니함

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 비임상 독성시험에서 특이할만한 독성 소견 등이 관찰되지 아니함

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- QIV 후보 백신의 면역원성은 TIV 백신에 의해 유도된 것과 면역원성을 비교할 수 있도록 설계된 마우스 연구에서 조사
- 마우스 모델은 인간에서 인플루엔자 백신의 면역원성을 정확하게 예측할 수 있는 것으로 인정

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 마우스에서 TIV에 의해 유도된 면역원성과 QIV에 의해 유도된 면역원성을 비교할 수 있도록 디자인 (HI Assay)

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

- 목적: QIV 근육주사 후 심혈관계(혈압, 심박수, 심전도), 호흡기계(호흡수) 및 체온 등에 대한 안전성 약리시험 수행
- 결과
  ·특이 소견 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 기허가된 백신과 동일한 구성성분 및 전통적인 방식으로 제조된 백신으로 장기간 반복적으로 사용되지 아니하며, 오랜 사용경험의 국소 (근육) 투여의 특성 등 이러한 일반적인 백신들에서는 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 자료의 제출이 요구되지 아니함

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험 등에서 백신에 의한 적절한 면역반응 유도가 확인되었으며, 안전성약리에서는 특이할만한 소견이 관찰되지 아니함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP compliance 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 총 5건의 임상시험성적에 관한 자료 제출
  - 모두 3상 임상시험임
- 임상시험 일람표

시험 식별 코드	시험 목적	시험 설계 및 대조 유형	시험약; 투여계획; 투여경로	시험대상자 수	국가; 시험기간 (FVFS - LVLS)	건강한 시험대상자 또는 환자 진단
GQM 11	1차 목적 모든 시험대상자에서 각각의 균주에 대해 QIV의 산업용 로트 3개에 의해 유도된 항-혈구응집소 (HA) 반응의 동등성을 입증한다 모든 시험대상자에서 각각의 균주에 대해 TIV와 비교하여 QIV에 유도된 항체반응의 비열등성을 입증한다 2차 목적: 각각의 연령군에서 해당되는 B형 균주가 포함된 TIV와 비교하여 QIV에 포함된 B형 균주 각각에 대한 혈구응집 억제 (HAI) 항체반응의 우월성을 입증한다 각각의 연령군에서 EMA NfG CPMP/BWP/214/96의 요건에 따라 QIV의 면역원성을 설명한다 TIV와 비교하여 QIV의 안전성 프로파일을 설명한다 관찰 목적: 각각의 연령군에서 시험대상자의 무작위배정된 하위그룹에서 QIV 예방접종 후 6개월 및 12개월 후 항체 (항-HA) 지속성을 평가한다 각각의 연령군에서 시험대상자의 무작위배정된 하위그룹에서 바이러스 혈청중화시험법 (SN)으로 면역반응을 설명한다	3상, 무작위배정, QIV 및 TIV2 투여군의 시험대상자에 대해 이중눈가림, TIV1 투여군의 시험대상자에 대해 최대 D21까지 단일 눈가림, 활성약대조, 다기관 시험	QIV十의 로트 3개 가운데 1개, 또는 Victoria 계통의 B형 균주가 포함된 TIV1 또는 Yamagata 계통의 B형 균주가 포함된 TIV2 (2014-2015 절기에 대해 허가된 TIV)를 1회 주사 근육주사 (IM) 또는 심부 피하주사 (SC) 경로	등록된 시험대상자 수: 2219 18 - 60세 성인 1111명: QIV: 833 TIV1: 140 TIV2: 138 60세 이상 고령의 시험대상자 1108명: QIV: 833 TIV1: 138 TIV2: 137	폴란드, 프랑스, 독일, 벨기에; 2014년 9월 17일 ~ 2015년 10월 23일	18 - 60세 성인 및 60세 이상 고령자
GQM 02	1차 목적 TIV와 비교하여 QIV에 의해 유도된 항체반응의 비열등성을 입증한다 2차 목적: TIV와 비교하여 QIV의 안전성 프로파일을 설명한다 HAI 검사법을 사용하여 면역반응을 설명한다 해당되는 B형 균주가 포함되지 않은	3상, 무작위배정, 이중눈가림, 활성약대조, 다기관 시험	QIV十 또는 Victoria 계통의 B형 균주가 포함된 TIV1 또는 Yamagata 계통의 B형 균주가 포함된 TIV2 (2013-2014 절기에 대해 허가된 TIV)를 1회 또는 2회 주사.	등록된 시험대상자 수: 1242 QIV: 887 TIV1: 181 TIV2:174	폴란드, 핀란드, 멕시코, 대만; 2013년 9월 12일 ~ 2014년 6월 25일	3 - 8세 소아, 이전에 인플루엔자에 대해 예방접종을 실시하거나 실시하지 않음

시험 식별 코드	시험 목적	시험 설계 및 대조 유형	시험약; 투여계획; 투여경로	시험대상자 수	국가; 시험기간 (FVFS - LVLS)	건강한 시험대상자 또는 환자 진단
	TIV와 비교하여 QIV에서 각각의 B형 균주에 대한 HAI 항체반응의 우월성을 설명한다 관찰 목적: 시험대상자 하위그룹에서 인플루엔자 바이러스 SN 시험법과 항-뉴라미니다아제 (NA) 검사법을 통해 마지막 예방접종 후 28일 후 면역반응을 설명한다		IM 또는 심부 SC 경로			
GQM 01	1차 목적: 모든 시험대상자들에서 TIV와 비교하여 QIV에 의해 유도된 항체반응의 비열등성을 입증한다 2차 목적: 모든 시험대상자들에 대해 QIV의 안전성 프로파일을 설명한다 두 연령군에서 EMA NfG CPMP/BWP/214/96의 요건에 대한 QIV의 적합성을 평가한다 각각의 연령군에서 해당되는 B형 균주가 포함되지 않은 TIV와 비교하여 QIV의 각각의 B형 균주에 대한 HAI 항체반응의 우월성을 입증한다 관찰 목적: 성인 및 고령의 시험대상자의 무작위배정된 하위그룹에서 바이러스 SN 시험법으로 면역반응을 설명한다	3상, 무작위배정, 활성약대조, 다기관 시험, QIV 및 TIV1에 대해 이중눈가림 그리고 TIV2에 대해 공개형	QIV＋ 또는 Victoria 계통의 B형 균주가 포함된 TIV1 (2011-2012 절기에 대해 허가된 TIV) 또는 Yamagata 계통의 B형 균주가 포함된 TIV2를 1회 주사 IM 또는 심부 SC 경로	등록된 시험대상자 수 18 - 60세 성인 783명: QIV: 559 TIV1: 113 TIV2: 111 60세 이상 고령의 시험대상자 785명: QIV: 558 TIV1: 113} TIV2: 114	프랑스 및 독일; 2011년 10월 21일 ~ 2012년 6월 11일	18 - 60세 성인 및 > 60세 고령자
GQM 04	1차 목적: QIV의 안전성 프로파일을 설명한다 2차 목적: QIV의 상용 로트 3개가 두 연령군에서 동등한 면역반응을 유도함을 입증한다 각각의 연령군에서 EMA NfG (CPMP/BWP/214/96)에 대한 QIV의 면역원성의 적합성을 설명한다 관찰 목적: 모든 소아/청소년 시험대상자에서 인플루엔자 바이러스 SN 시험법으로 그리고 소아/청소년 시험대상자의 하위그룹에서 항-NA 검사법으로 면역반응을 설명한다	3상, 무작위배정, 이중눈가림 (QIV 로트의 경우), 공개형 (QIV 또는 TIV 피접종자의 경우), 활성약대조 시험	QIV＋의 로트 3개 가운데 1개 또는 TIV (2011-2012 절기에 대해 허가된 TIV)를 1회 주사 IM 또는 심부 SC 경로	등록된 시험대상자 수 9-17세 소아 / 청소년 385명: QIV: 330 TIV: 55 18 - 60세 성인 1705: QIV: 1649 TIV: 56	호주 및 필리핀 2012년 3월 19일 ~ 2012년 11월 7일	9-17세 소아/청소년 및 18 - 60세 성인
GQM 09	QIV의 면역원성을 설명한다 QIV의 안전성을 설명한다	3상, 라벨공개, 비대조, 다기관 시험	QIV＋ 1회 주사 IM 또는 심부 SC 경로	등록된 시험대상자 수: QIV: 100	대만; 2013년 10월 18일 ~ 2013년 12월 10일	9-17세 소아 / 청소년

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험 성적에 관한 자료 검토 결과, 신청 효능·효과, 용법·용량 등에 대한 안전성·유효성이 인정됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 독일 (2016.6.) 및 유럽 국가들에서 품목허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 유사제품인 박씨그리프, 플루아릭스테트라, 지씨플루쿼드리밸런트와의 비교검토 자료 제출