안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 2월 24일

담당자	연구관	과 장
송민지	김도근	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	일양약품㈜	② 문서번호	20140191260(2014.11.06)
③ 제 품 명	일양플루백신주 (인플루엔자분할백신)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 631

⑤ 원료약품분량 (주성분)

바이알(0.5mL) 중

원료명	분 량	단 위
정제불활화 인플루엔자 바이러스항원 A형 [A/California/7/2009 NYMC X-181(H1N1)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자 바이러스항원 A형 [A/Texas/50/2012 Reassortant virus NYMC X-223(H3N2)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자 바이러스항원 B형 [B/Massachusetts/02/2012 Reassortant virus NYMC BX-51B]	15	마이크로그램
염화나트륨	4.25	밀리그램
인산일수소나트륨수화물	1.40	밀리그램
인산이수소칼륨	0.15	밀리그램
주사용수		적량

⑥ 성 상	무색 또는 약간 백탁의 액이 담긴 무색투명한 바이알
⑦ 신청효능·효과	인플루엔자의 예방
⑧ 신청용법·용량	아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 1) 6~35개월: 0.25mL를 1회 주사한다. 2) 만 3~8세: 0.5mL를 1회 주사한다. 3) 만 9세 이상: 0.5mL를 1회 주사한다. 단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만의 영아 및 어린이의 경우에는 백신 접종 첫해에 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8℃에서 동결을 피하여 보관 유효기간: 제조일로부터 12개월

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑩ 기원 및 개발경위	인플루엔자의 예방
⑪ 약리작용기전	항원・항체 반응
⑫ 국내외 사용현황	일양플루백신프리필드시린지주: 일양약품㈜/대한민국 (2013.08.08) 일양플루백신최종원액: 일양약품㈜/대한민국 (2014.01.28)
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처고시), 제5조
⑭ 검토결과	**적 합**

<허가조건>

1. 「약사법」제32조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호에 따른 재심사대상 품목임.
   1) 만 18세 이상 성인
      - 재심사 기간 : 2015.02.24 - 2017.08.07
      - 재심사 신청기간 : 재심사 종료일로부터 3개월 이내
   2) 6개월 이상 만 18세 미만
      - 재심사 기간 : 2015.02.24 - 2018.09.11
      - 재심사 신청기간 : 재심사 종료일로부터 3개월 이내
2. 「신약 등의 재심사기준」(식약처고시)을 준수할 것.
3. 상기 허가조건을 이행하지 아니할 경우 당해 품목의 허가를 취소할 수 있음.

붙임 1. **안전성・유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전청고시) 제5조 [별표1] II. 자료제출의약품, 1) 신규품목, 6. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

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)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2	3)																			
제출자료	O	X	X	X	X	X	X	X	X	O	O	O	O	O	O	O	△	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	X	△	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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) 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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 인플루엔자는 매년 겨울철에 유행하며 노약자와 만성병 환자 등에서 매우 심한 전신 증세와 폐렴 등 합병증을 일으키는 급성 호흡기 질환으로, 전염성이 강한 인플루엔자 바이러스가 그 원인이다.
- 인플루엔자는 주로 작은 비말의 흡입과 직접적인 접촉, 큰 비말과의 접촉 또는 비인두 분비물에 오염된 물건과의 접촉 등으로 사람과 사람간에 전파된다.
- 인플루엔자 바이러스는 Orthomyxoviridae과(family)에 속하는 외피가 있는 RNA바이러스다.
- 항원형의 차이를 바탕으로 A, B, C형으로 분류된다. 인플루엔자 A 바이러스는 모든 대유행과 대부분의 소유행에 관여하며, 인플루엔자B 바이러스 또한 사람에서 병을 일으키나 인플루엔자 C 바이러스는 임상적 의의가 거의 없다.
- 인플루엔자의 임상적 증상은 인후통과 기침 등의 호흡기 증상과 오한, 근육통 등의 전신 증상이 있으며 대개 1~2주 후 완전히 회복되나 65세 이상의 노인, 만성 질환자 및 신생아를 포함하는 5세 이하 소아에서는 중이염, 기관기염, 폐렴 등의 2차 합병증의 발병률이 높은 것으로 알려져 있다.
- 인플루엔자를 예방하는데 가장 효과적인 수단은 인플루엔자 백신이다. 불활화 인플루엔자 백신은 지난 60년간 광범위하게 사용되어 매우 안전한 백신으로 여겨지고 있다.
- 인플루엔자 백신의 예방효과는 연구에 따라 다소 차이가 있으나 건강한 성인에서는 75-90%로 인플루엔자의 예방과 합병증, 사망률을 감소시키는데 효과적임을 증명해 왔다.
- 현재 인플루엔자 백신은 부화란에서 배양한 인플루엔자 바이러스를 약간의정제 과정만 거친 후 포르말린 처리한 전바이러스 백신(Whole virus vaccine)과 Octoxinol 10, Tween 80 등 화학제로 처리하여 바이러스의 외피를 분쇄시킨 분할백신(Split vaccine), 바이러스를 분쇄한 후 면역력 반응에 중요한 HA와 NA만을 정제한 아단위 백신(Subunit vaccine), 마지막으로 Phospholipids bilayer에 HA와 NA를 포함시켜 layer 표면에 HA와 NA가 도출되게 만들어 전체 모양이 인플루엔자 바이러스와 비슷한 형태로 만드는 Virosome 제제 등이 있다.
- 위와 같은 백신의 제조를 위하여 사용되는 인플루엔자 바이러스는 근래 유행하고 있는 A형 2종

(H1N1과 H3N2)과 B형 등 3종의 인플루엔자바이러스를 사용한다.

- 백신 제조에 사용되는 주는 다음 해에 유행할 주를 추측하여 결정하나 이를 예측하기가 매우 어렵다.
- 주로 그 전 해 인플루엔자 유행 시기의 마지막에 유행했던 주가 그 다음 해에 유행을 일으키므로, 대개 이를 근거로 백신 주를 정한다.
- 보통 세계보건기구(WHO)에서 매년 2월경 다음 인플루엔자 유행 시기에 사용된 바이러스 주를 추천하며 각 국가별로 이에 준하여 추천된 주와 유사한 항원성을 지닌 주를 백신주로 선택하게 되며, 필요한 경우 각 국가의 보건 당국 등에서 분리된 주의 항원성에 근거하여 추가로 포함시키기도 한다.
- 본 백신의 개발은 2009년 신종플루 대유행 때 겪은 백신 부족 사태와 정부의 백신 주권확보 정책에 부응하고자 시작하였다.
- 인플루엔자 백신의 제조를 위한 마스터바이러스주(master seed)와 제조용바이러스주(working seed) 조제를 위하여 세계보건기구(WHO) 산하 협력 기관인 영국의 NIBSC로부터 인플루엔자 A형인 H1N1과 H3N2 및 인플루엔자 B형을 분양 받았다.
- 마스터바이러스주(master seed)와 제조용바이러스주(working seed)의 배양에 사용할 SPF 유정란은 국내업체인 오리엔트 바이오를 통하여 구입하였으며 각 종주는 조제 후 -70℃이하 조건에서 보관 중이다.
- 본 백신의 생산은 생산 기간이 비교적 짧으며 안전성이 우수한 분할(Split) 방식을 선택하였으며 이 생산 방식은 이미 국내외 많은 백신 제조 제약사 등에서 채택하여 제품을 제조하는 방식이다.
- 당사는 백신전용 유정란 전문 생산 업체인 미국의 GEEP사로부터 0일령의 유정란을 공급받아 부화부터 최종원액까지 선진화된 GMP 시설 내에서 제조하여 국내외에 공급 및 수출을 예정하고 있어 향후 본 품목이 임상시험등을 통해 국내외 보급 시 안전하고 유효한 백신임을 입증 받음과 동시에 예방의학적으로 국민 건강에 이바지하고자 한다.

1.2. 약리작용기전

- 항원 항체 반응

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기시검토서 참조

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 안정성 자료
  - 장기보존시험(12개월)
- 완제의약품의 안정성 자료
  - 장기보존시험(12개월)

4. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

5. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가 유사 제품(불활화, 분할 인플루엔자백신) 비교표 제출

6. 기타