안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2016 년 09월 12일

담당자	연구관	과 장
오상연	김도근	정혜주

① 회 사 명	(주)녹십자	② 문서번호	접수번호 : 20160144579 접수일시 : 2016.06.10
③ 제 품 명	지씨플루쿼드리밸런스프리필드시린지주 (인플루엔자분할백신)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 631, 백신류

⑤ 원료약품분량 (주성분)

세부구성	배합목적	원료명	규 격	분 량	단 위
0.5밀리리터 중	주성분	정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263B(H3N2)]	별규	15	마이크로그램
	주성분	정제불활화 인플루엔자바이러스항원 A형 [A/California/7/2009 Reassortant virus NYMC-X181(H1N1)]	별규	15	마이크로그램
	주성분	정제불활화 인플루엔자바이러스항원 B형 [B/Phuket/3073/2013]	별규	15	마이크로그램
	주성분	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]	별규	15	마이크로그램

⑥ 성 상	무색 또는 약간 백탁의 액이 담긴 무색투명한 프리필드시린지
⑦ 신청효능·효과	만 3세 이상의 소아·청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
⑧ 신청용법·용량	만 3세 이상의 소아·청소년 및 만 65세 미만의 성인에게 1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	저장방법: 밀봉용기, 차광하여 2~8 ℃ 에서 동결을 피하여 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 12개월
⑩ 기원 및 개발경위	- 인플루엔자(A/H1N1&H3N2, B-Victoria&Yamagata)의 예방 - 성인에서 만 3세 이상으로 사용 연령대 변경
⑪ 약리작용기전	항원·항체반응
⑫ 국내외 사용현황	2015.11.26.일자로 허가된 국내 기 허가 품목임(성인 대상)
⑬ 관련조항	「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조,「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제23조 등

⑭ 검토결과	적 합
붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경 - 새로운 효능·효과, 용법·용량

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)														
새로운 효능,효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
새로운 용법,용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○
면제 사유	적용 대상 연령 확장에 따라 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출 면제																																			

○ 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

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. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품)>

[심사자 종합 검토의견]

• 적 합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1.1.1 기원

· 인플루엔자바이러스

- Orthomyxoviridae (-) RNA 바이러스
- NP(Nucleoprotein) 및 MP(Matrix Protein)의 항원성 차이로 A, B, C형으로 분류
- A형은 표면항원 HA(16가지)와 NA(9가지)에 의해 아형(subtype) 결정
- HA 3가지(H1, H2, H3)와 NA 2가지(N1, N2) 아형이 사람 유행 A형 주 원인 바이러스
- B형은 아형은 없음. 유전적으로 구별되는 2개의 계통(lineage) Victoria와 Yamagata로 구분

· 백신

- 최초에는 단가 백신 이였으나, 1960년대에 바이러스 2가지를 포함한 2가 백신, 1978년부터 현재와 같은 H1N1, H3N2, B로 구성된 3가 백신 개발
- 최근 B Victoria lineage와 B Yamagata lineage의 바이러스가 동시 유행 추세
- WHO에서는 2012-2013시즌부터 4가 인플루엔자백신을 위한 B형 바이러스를 한 개 더 추천
- MedImmune, GSK, Sanofi, Norvatis 등에서 4가 백신을 미국, 유럽 등에서 사용
- '지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주'는 유정란 유래, 4가, 분할백신(Split vaccine)임

1.1.2 개발경위

- 인플루엔자로 인한 사망률은 평균 10만 명당 약 20명 정도(고위험군 인구 10만 명당 30~150명)
- 예방접종이 가장 효과적인 수단
- 백신주와 유행 바이러스주의 항원성이 일치할 때 예방효과는 70~90%
- 현재 시판 백신은 일반적으로 B strain이 1개가 포함된 3가 백신이지만, 최근 12년간 추천된 B형 바이러스와 실제 유행한 B형 바이러스가 6번이나 불일치
- 12년간 전체 분리된 인플루엔자 중 최대 46%까지 인플루엔자 B형이 차지(평균 23%)

- 2개의 B lineage의 동시 유행 발생
- 최근 보고 논문에 따르면 4가 백신이 3가 백신과 비교하였을 때 독감과 관계된 입원 및 사망자 수를 다소 감소시킬 수 있음

· 지씨플루쿼드리밸런트프리필드시린지주((주)녹십자)
- A형(H1N1, H3N2) 및 B형(Yamagata, Victoria) 4개의 항원을 포함
- 2015.11.26. 성인을 대상으로 품목허가
- 또한, 2015.6.25. 소아, 청소년(6개월~만19세 미만) 제3상 임상시험을 승인, 동 임상시험을 완료하여 이를 근거로 만 3세 이상 만 19세 미만의 소아 청소년에 대한 적응증을 추가 확보하고자 함

1.2. 약리작용기전
• 항원-항체 반응

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
• 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료
• 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료
• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료
• 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료
6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)
6.1.1. 개요
• 제출한 임상시험결과보고서의 신뢰성 여부에 대한 임상시험실태조사(8.5. 대전성모병원)
- 임상시험성적자료 : 총 1건 3상 임상자료 1건

단계	대상	평가기간	안전성 유효성 평가 대상 (총 피험자)	결과
소아3상	6개월 이상의 소아 · 청소년	시험약의 유효성(면역원성) 및 안전성을 평가함. <유효성(면역원성)> 1. 일차 목적 생후 6개월 이상 만 19세 미만 건강한 소아, 청소년군에서 시험약 최종 접종 후 28일째 SCR, SPR 평가 2. 이차 목적 최종 접종 후 28일째 GMT 및 GMR <안전성> 1) Step 1 - 접종 후 7일 동안 기재된(Solicited) 이상반응이 발생한 시험대상자의 비율 - 접종 후 28일 동안 기재되지 않은(Unsolicited) 이상반응이 발생한 시험대상자의 비율 - 활력 징후 및 신체 검사 2) Step 2 - 접종 후 180일까지 발현된 중대한 이상반응	총 피험자 수 : 543명 1. Part 1 • Safety 분석 대상자 수 : 15명 2. Part 2 • Safety 분석 대상자 수 : 527명 • PPS 분석 대상자 수 : 520명	시험약은 6개월 이상 만 19세미만의 건강한 소아, 청소년에게 접종 시 기준에 만족하는 면역원성을 나타냈었으며, 대조약과 비교하여 안전성에서도 특이사항 없이 유사한 경향을 나타냄.

6.1.2. 검토의견

- 전체 연령군을 통합분석한 1차 평가변수는 기준에 만족하였음
- 연령군에 따른 하위분석에서 6개월~3세 미만군은 기준을 만족하지 못하였음

* 변경 신청사항에 동 연령군은 제외하여 신청하였음

** 접종횟수별 분석에서 2회 접종군은 기준을 만족하지 못하였음

항목	기 허가사항	변경 신청 사항	검토의견
효능 효과	성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	만 3세 이상의 소아 청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	적합
용법 용량	만 19세부터 만 65세 미만의 성인에게 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.	만 3세 이상의 소아 청소년 및 만 65세 미만의 성인에게 1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만 9세 미만의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.	적합
사용 상 주의 사항	**3. 약물유해반응** 1) ~ 4) 생략 5) <추가>	**3. 약물유해반응** 1) ~ 4) 생략 5) 건강한 소아·청소년 및 성인을 대상으로 한 2개의 임상시험에서 백신의 안전성을 평가하였다. (1) 만 3세 이상 만 19세 미만의 소아·청소년 319명에서 백신 접종 후 218명(68.3%)에서 이상반응이 발생하였고, 이 중 이상약물반응은 63.9%이였고, 중대한 이상약물반응은 없었다. ① 이 약 접종 후, 7일 동안 관찰된 예측된 이상약물반응은 다음과 같다. <생략> ② 이 약 접종 후, 28일 동안 관찰된 예측되지 않은(Unsolicited) 이상약물반응은 3명(0.9%)에서 발생(전신 및 투여부위 상태 관련 2명, 감염 관련 1명)에서 발생하였다.	적합

	만 19세 이상의 건강한 성인 <생략, 전과 동>	③ 이 약 접종 후, 6개월 동안 관찰된 중대한 이상반응은 319명 중 5명(1.6%)에서 발생(인후염 1건, 두통 1건, 장간막림프절염 1건, 급성위장염 1건, 편도의 농양 1건, 급성충수염 1건)하였으나 모두 이 약과 관련성 없는 것으로 판정되었다. (2) <좌 동>	
허가 조건	1.「약사법」제32조제1항 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항제2호 나목에 따른 재심사대상 품목임. - 재심사기간: 2015.11.26-2019.11.25 - 재심사신청기간: 재심사 만료 후 3개월 이내 2.「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)를 준수할 것. 3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.	1. 「약사법」제32조 제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 나목에 따른 재심사대상 품목임. 1) 만 19세 이상 만 65세 미만 -재심사 기간: 2015.11.26-2019.11.25 -재심사 신청기간: 재심사 기간 만료 후 3개월 이내 2) 만 3세 이상 만 18세 이하 -재심사 기간: 2016.9.9-2020.9.8 -재심사 신청기간 : 재심사 기간 만료 후 3개월 이내 2. (좌동) 3. (좌동)	

6.2. 가교자료 해당사항없음

6.2.1. 가교시험(가교자료)

• 해당사항 없음

6.2.2. 검토의견

• 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	지씨플루쿼드리벨런트프리필드시린지주 (인플루엔자분할백신)	플루아릭스테트라프리필드시린지 (인플루엔자분할백신)	스카이셀플루4가프리필드시린지 (세포배양인플루엔자표면항원백신)
회사명	㈜녹십자	(주)글락소스미스클라인	에스케이케미칼(주)
주성분	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A/California/7/2009 NYMC-X181(H1N1)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263B(H3N2)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Phuket/3073/2013] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A/Christchurch/16/2010 NIB-74xp(H1N1)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263B(H3N2)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Phuket/3073/2013]] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]	정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A/Christchurch/16/2010 NIB-74xp(H1N1)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 A형 [A/Hong Kong/4801/2014 NYMC X-263(H3N2)] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Phuket/3073/2013]] 정제불활화 인플루엔자바이러스 항원 B형 [B/Brisbane/60/2008]
효능 효과	성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	만 3세 이상의 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방	만 3세 이상의 소아·청소년 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
용법 용량	만 19세 이상 만 65세 미만의 성인에게 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.	만 3세 이상의 소아 및 성인에게 1회 0.5mL를 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. (근육량에 따라) 삼각근 또는 대퇴부 전외측에 투여하는 것이 권장된다. 단, 이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 9세 미만 소아의 경우에는 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.	아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 1) 만 3세 이상 ~ 만 9세 미만 : 0.5 mL를 1회 주사한다. 2) 만 9세 이상 : 0.5 mL를 1회 주사한다. 단, 이전에 인플루엔자에 감염되지 않았거나 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 만9세 미만의 경우 백신 접종 첫해 4주 이상의 간격을 두고 2회 접종한다.

9. 기타

- 해당사항 없음