안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 5월 27일

담당자	연구관	과 장
전형옥	손경희	홍성화

① 회 사 명	㈜글락소스미스클라인	② 문서번호	20130181704
③ 제 품 명	신플로릭스(폐렴구균 단백질 D(NTHi) 접합백신) 프리필드시린지	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 631
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지(0.5밀리리터) 중 폐렴구균다당류(혈청형 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)-NTHi 단백질 D, 파상풍톡소이드, 디프테리아톡소이드 접합체 [균주: S. pneumoniae주] 혈청형 1,5,6B,7F,9V,14,23F 각 1㎍+혈청형 4,18C,19F 각 3㎍+NTHi 단백질 D 9~16㎍+파상풍톡소이드 5~10㎍+디프테리아톡소이드 3~6㎍		
⑥ 성 상	전과 동		
⑦ 신청효능·효과	① 생후 6주 ~ 5년의 영아 및 어린이에서의 폐렴 구균(혈청형 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방. ② 생후 6주 ~ 5년의 영아 및 어린이에서의 폐렴 구균(혈청형 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방. ③ 생후 6주 ~ 5년의 영아 및 어린이에서의 폐렴 구균(혈청형 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방. 단, 혈청형 1, 5, 7F에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 충분하지 않음.		
⑧ 신청용법·용량	전과 동		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동		
⑩ 기원 및 개발경위	임상시험에 따른 효능효과 및 사용상 주의사항 변경		
⑪ 약리작용기전			
⑫ 국내외 사용현황	국내 허가(2010.3.26.), 유럽연합 허가(2009.3.30.)		
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경		
⑭ 검토결과	**적합**		
붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서			

(붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 제23조제1항 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(1. 새로운 효능효과)

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	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제 사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」의 규정에 따른 요건 및 제출자료범위에 타당한 임상시험성적에 관한 자료를 검토하였으며 신청사항은 타당하다고 사료됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- WHO는 폐렴구균 질환을 광범위하게 예방하는 안전하고 효과적인 백신 개발이 최우선시 되어야 한다고 언급하였음. 5세 미만 소아의 사망률이 이미 높은 지역은 특히 더 취약함. 폐렴은 다른 어떤 질환보다도 많은 소아 사망을 유발하며, 가정 및 의료시스템에 큰 부담을 가져옴. 소아에서의 폐렴구균 폐렴에 의한 사망 건의 90% 이상이 개발도상국에서 발생하기는 하나, 폐렴구균 접합백신의 필요성은 전 세계적으로 중요함. 항생제 요법이 가능함에도 불구하고, 폐렴구균 질환의 사망률은 여전히 높으며 항생제 내성균주의 출현으로 더 심각해지고 있음. (페니실린류, 세팔로스포린류, 마크롤라이드류와 같은) 주요 항생제에 대한 미생물 내성의 광범위한 증가로 효과적인 폐렴구균 접합백신의 필요성이 더욱 강조됨.
- COMPAS 연구는 중이염 및 폐렴 임상시험 (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study, COMPAS)으로, 지역사회 획득 폐렴 (CAP) 및 급성 중이염 (AOM)에 대한 GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals의 10가 폐렴구균 접합백신 (GSK1024850A)의 유효성을 입증한 제III상, 이중맹검, 무작위배정, 대조, 다기관 시험임. 세균성 지역사회 획득 폐렴 의증(B-CAP)의 첫 번째 에피소드에 대한 PHiD-CV의 백신 유효성을 평가하는 1차 목적이 충족되었으며, 공중보건상 중요한 다른 CAP 목적에 대해서도 백신 유효성이 나타났음.
- B-CAP에 대한 백신 유효성의 분석 결과, 전 세계적으로 현저한 사망률과 이환률을 지속시키는 소아기 폐렴에 대해 효과적인 백신의 의학적 필요성이 높다는 점, 그리고 PHiD-CV로부터 얻은 새로운 유효성 및 면역원성 결과의 공중보건상 중요성을 고려하여, 당사는 폐렴 예방의 효능효과를 추가하고자 함.
- 당사는 유럽허가사항 및 상기한 임상시험을 근거로 하여 허가사항변경허가신청을 제출하고자 하며, 본 효능효과는 2013년 10월 24일자로 유럽 EMA CHMP의 positive opinion을 득하였고, 2013년 12월 말에 유럽 EMA의 승인을 받을 것으로 예상됨.
- 또한 개발국의 최신 안전성 정보에 근거하여 사용상의주의사항을 함께 업데이트하고자 함

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

• 임상시험성적자료 : 3상 임상자료 1건

단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
3상	109563(10PN-PD-DIT-028)	이중맹검, 무작위배정, 대조, 다기관 시험	생후 6~16주의 남아 또는 여아	총 23,738 - 시험군 11,875명 - 대조군 11,863명	시험백신_10Pn-PD-Dit(2,4,6,15~18개월) 대조백신_Engerix B(2,4,6개월), Havrix(15~18개월)	• 2010년 8월 31일 자료마감 시점까지 보고된 에피소드를 포함한 중간분석에 따르면, 3차 접종 2주 후부터의 어느 시점에서든 유효성 분석을 위한 ATP 코호트에서 보고된 세균성 CAP 의증 (B-CAP)의 첫 번째 에피소드에 대한 백신 유효성은 22.0% (95% CI [7.7; 34.2])이었음 - 귀무가설 H_0= [B-CAP VE ≤ 0%]에 대해 산출된 단측 p-값이 0.2%로, 보정 단측 유의수준인 1.75% 미만이었기 때문에 1차 목적은 충족되었으며, 따라서 1차 분석은 1차 목적에 대한 최종 결과로 판단되었음 • 기술적 관점에서 ATP 코호트 피험자에 대한 평균 추적조사 기간 29.7개월 (범위: 0~43.5개월)을 포함하여 시험 종료 시까지 보고된 모든 증례를 고려했을 때, 3차 접종 2주 후부터 어느 시점에서든 유효성 분석을 위한 ATP 코호트에서 보고된 B-CAP의 첫 번째 에피소드에 대한 백신 유효성은 18.2% (95% CI [4.1; 30.3])이었음 • 3차 접종 2주 후부터 어느 시점에서든 유효성 분석을 위한 ATP 코호트에서 보고된 임상적으로 확인된 AOM의 첫 번째 에피소드에 대한 백신 유효성은 16.1% (95% CI [-1.1; 30.4])이었다. 귀무가설 H_0= [C-AOM VE ≤ 0%]에 대해 산출된 단측 p-값이 3.2%로, 정의된 단측 유의수준인 2.5%보다 컸기 때문에 본 첫 번째 2차 목적은 충족되지 않았음 • 3차 접종 2주 후부터 어느 시점에서든 유효성 분석을 위한 ATP 코호트에서 보고된 것으로서 백신 혈청형과 연관된 임상적으로 확인된 폐렴구균 AOM의 첫 번째 에피소드에 대한 VE는 67.1% (95% CI [17.0; 86.9])이었음 • 3차 접종 2주 후부터 어느 시점에서든 유효성 분석을 위한 ATP 코호트에서 보고된 것으로서 백신 혈청형으로 인한 침습성 폐렴구균 질환에 대해 관찰된 백신 유효성은 100% (95% CI [74.3; 100])이었음. • 본 시험에서는 10Pn-PD-DiT 백신을 생후 2, 4, 6개월에 접종한데 이어 생후 15~18개월에 추가접종했을 때 혈청형을 막론한 *S. pneumoniae* 및 백신 혈청형에 의한 *S. pneumoniae*의 비인두 운반을 기초접종 후 18개월까지 감소시키는 것으로 나타났음 • 기초접종 후 31일 동안: • 10Pn군에서는 접종량의 63.1% (피험자의 89.5%), 대조군에서는 접종량의 58.4% (피험자의 86.6%)에서 하나 이상의 명시되지 않은 AE가 관찰되었음 (보고되었다). 연구자가 백신접종과 인과관계가 있다고 판단한 명시되지 않은 AE는 10Pn군에서는 접종량의 28.2%, 대조군에서는 접종량의 17.3%에서 보고되었음. 3도의 명시되지 않은 AE는 10Pn군에서는 접종량의 4.6%, 대조군에서는 접종

						량의 4.5%에서 보고되었음. • 추가접종 후 31일 동안: • 적어도 하나의 명시되지 않은 AE가 10Pn군에서는 피험자의 50.8%, 대조군에서는 피험자의 49.5%에서 보고되었음. 연구자에 의해 백신접종과 인과관계가 있다고 판단된 명시되지 않은 AE는 10Pn군 피험자의 9.5%, 대조군 피험자의 6.0%에서 보고되었다. 3도의 명시되지 않은 AE는 10Pn군 피험자의 4.2%와 대조군 피험자의 3.8%에서 보고되었음. • 전체 시험기간 동안 SAE는 5,202명에게서 보고되었음(10Pn군 2,534명 (21.5%), 대조군 2,668명 (22.6%)): • 총 45명 (10Pn군 19명, 대조군 26명)의 피험자에서 치명적 결과를 초래한 SAE가 나타났음. 32명에서는 치명적 SAE가 1회 이상의 기초접종 투여 후에 보고되었으며 (10Pn군 12명, 대조군 20명), 13명에서는 치명적 AE가 추가접종 후에 보고되었음 (10Pn군 7명, 대조군 6명). • 보고된 치명적 SAE 중 연구자에 의해 백신접종과 연관되었다고 판단된 것은 없었음. • 연구자가 백신접종과 연관되었다고 판단한 SAE는 대조군 피험자 1명에게서 2차 접종 당일에 보고된 것이었음 (분명하게 생명을 위협하는 사건). • 본 시험에서, 10Pn-PD-DiT 백신은 영아에게 3+1의 접종 스케줄로 접종했을 때 전반적으로 내약성이 양호하였음

6.2. 가교자료

• 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사제품과의 비교표 제출