안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 5월 23일

담당자	연구관	과 장
권도연	이유경	홍성화

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20140044029
③ 제 품 명	멘비오[(수막구균 A,C,W135,Y)-CRM197단백접합 백신]	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 631
⑤ 원료약품분량 (주성분)	바이알 1(MenA 동결건조접합체) 수막구균 A군 올리고당과 디프테리아 CRM197 단백질 접합체 바이알 2(MenCWY 액상접합체) 수막구균 C군 올리고당과 디프테리아 CRM197 단백질 접합체 수막구균 W135군 올리고당과 디프테리아 CRM197 단백질 접합체 수막구균 Y군 올리고당과 디프테리아 CRM197 단백질 접합체		
⑥ 성 상	백색 또는 회백색 분말을 함유한 바이알 1(MenA)과 무색투명의 주사액을 함유한 바이알 2(MenCWY)로 구성되어 있으며, 재현탁후에는 무색 또는 연한 노란색의 투명한 액체		
⑦ 신청효능·효과	2개월~55세의 영유아, 소아, 청소년 및 성인에서 Neisseria meningitidis A, C, W135 및 Y 군에 의한 침습성 수막구균 질환의 예방 (단, 2개월~23개월의 영유아에서 Neisseria meningitidis A군의 효능효과는 입증되지 않음)		
⑧ 신청용법·용량	1회 0.5 mL을 근육주사한다. 주사부위는 영아의 경우 대퇴부 전외측에 하고, 어린이와 청소년 및 성인의 경우 상완부 삼각근에 한다. 멘비오는 액상 바이알 2 (MenCWY 용액)로동결건조 바이알 1(MenA 분말)을 재현탁하여 투여 준비한다. 이 약의 조제 및 재현탁 방법의 자세한 방법은 '사용상의 주의사항' 중 '10. 적용상의 주의'를 참고한다. 연령대별 접종방법은 다음과 같다. · 2개월~ 23개월의 소아 - 접종을 시작하는 2개월부터 6개월까지 소아의 경우 처음 3회 접종을 각각 0.5mL씩 최소 2 개월의 간격을 두고 접종하고, 4차 접종은 그 다음 연령의 12개월에 실시한다. - 멘비오 접종 경험이 없는 7개월~23개월의 소아의 경우 총 2회 접종을 한다. 두번째 접종은 첫 번째 접종 후 최소 3개월의 간격을 두고 그 다음		

	연령에 실시한다. · 만2세 ~55세의 어린이, 청소면 및 성인의 경우 0.5mL을 1회 접종한다. 멘비오 추가접종의 필요성과 시점은 아직 결정되지 않았다
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	
⑫ 국내외 사용현황	품목허가일: 2012.05.22 효능효과 변경: 국내 연령대확대(11~55세 → 2~55세) (2013.03.22) FDA 허가일: 2010.02.19(11~55세) 연령대 추가(2~10세 추가, 2011.01.28), 연령대 추가(2개월~10세 추가, 2013.08.01) EMA 허가일: 2010.03.15(11세 이상 성인) 연령대 추가(2~10세 추가, 2012.4.24)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약청 고시 제2013-193호, 2013.07.05) 제5조2항4호 이 규정 제9조에 따른 허가 항목 중 제3호(원료약품 및 그 분량)부터 제13호(허가조건)까지의 규정에 해당하는 사항을 변경허가 받고자 하는 경우.
⑭ 검토결과	적합
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.) 제5조제2항4호 [별표1]II.2)당해품목 허가변경

구분 \ 자료번호	1	2														3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
1. 새로운 효능 효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	x	△	×	○	x	○	○
2. 새로운 용법 용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	x	x	x	x	x	○	x	x	x
면제사유	5. 효력시험이 경우 새로운 적응증 추가가 아닌 기존의 효력에 연령확대이기 때문에 별도의 동물실험은 요구하지 않음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품)>

[심사자 종합 검토의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출범위 및 요건에 만족하는 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며 그 자료를 검토하였을 때 타당하나 수막구균의 경우 감염시점의 방어항체 농도 지속의 유지가 중요하다는 전문가자문 결과를 기반으로 추가 장기면역 추적조사를 실시하도록 하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 생애 최초 1년동안 연령 6개월 이하인 영아에 대해 수막구균 감염에 대한 위험성이 높으므로 해당 연령대에 대한 임상시험을 실시하였음
  (6개월 이하 연간 발생률 15/100,000 vs 6개월 이상 연간 발생율 0.5/100,000)

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 : 총 8건, 2상 임상자료 4건, 3상 임상자료 4건

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자 수 (N)	용법용량	결과
1	2상	V59P5	무작위, 오픈라벨, 대조, 다기관 연구	연 령 : 2 개 월 (55-89일)	585명	MenACWY Ad+ / Ad- vs Men C (Menjugate) 2,3,4(2,4,6)개월 vs 2,4개월 근육주사	*3회접종에 대한 근거마련[UK의 경우 93~97%, 캐나다 81~99%] *2,4,6스케쥴에 대한 근거마련[UK:21:59:78:85%, 캐나다:35:75: 89:87%]_면역지속력의 경우 *면역지속력의 경우로 볼 때도 2회 투여보다는 3회투여시 면역원성의 유지비율이 높음 *동시접종백신에 대한 근거 마련 *안전성결과: -국소: 홍반>압통>경화순 -전신:과민성>졸림>식습관변화>설사>구토>울음>발열순 *SAE:상심실성 빈맥, 특발성혈소판감소성자색반 *보조제의 유무와 관계없이 면역원성과 안전성근거 마련
2	2상	V59P7	무작위, 관찰자 맹	연령:12개월에	600명	MenACWY Ad+ / Ad-	* 12개월에서 24개월 전까지의 연령 소아에 대한 추가적인 참

			검식, 다기관, 활성 대조 연구.	서 59개월		대조백신: GSK Mencevax™ (ACWY 포함) 연령 12~35개월: 0,1개월/0,6개월/0,12개월 연령 36~59개월: 0, 6개월/0,12개월	고자료임 - 1회 투여에 대한 반응은 면역증강제 사용 유무와 관계없이 거의 유사하게 나타남 - 면역지속력과 부스터에 대한 효과는 12개월까지 지속력을 보이기는 하나 감소하는 패턴이며 부스터에 대한 효과는 모든 혈청형에서 나타남 -안전성의 경우 가장 빈번은 압통, 전신반응은 과민증, 졸림, 식습관변화_군간 차이는 보이지 않음
3	2상	V59P8	무작위, 단일-맹검식, 대조, 단일-기관 연구	연령: 12개월~10세	1,000명	시험백신: Novartis 수막구균 ACWY 결합 백신 대조백신: ACWY 다당류 백신 (Menomune)	* 2-10세 면역원성 결과 - hSBA 역가 ≥ 1:4인 피험자 비율은 Menome(44-72%) 보다 MenACWY그룹(81-94%)보다 높음 - GMT 값 MenACWY그룹 8.6-18배 증가 vs Menome 2.5-4.6배 * 12-36개월 유아 - 3-5세 Menomune 과 비교시 우월 * 단독 접종보다 PnC나 DTP와 혼합접종시 GMT값이 우월함
4	2상	V59P9	부분 무작위, 오픈 라벨, 다기관 연구	연령: 6~12개월, 12개월, 18개월	200명	시험백신: Novartis 수막구균 ACWY 결합 백신 1회 vs 2회 대조백신: MenC	MenACWY는 MenC를 사용한 이전 접종 이후 투여를 포함하여 영아 및 어린 아동에게 대양한 투여방식으로 투여했을 때 양호한 내성 및 면역원성을 나타냄. 연령12개월에서 MenACWY의 단일 투여 및 Menjugate의 단일 투여후에는 혈청군 C에 대해 유사한 면역원성이 입증되었음
5	3상	V59P14	오픈-라벨, 무작위, 병행-그룹, 다기관 연구	연령: 2개월	4,500명	MenACWY 3회 vs MenACWY 4회 연령 12개월에 면역원성 비교(GMT비율) * MenACWY 2회(2,6) vs MenACWY 3회(2,4,6) 면역원성 비교 *MenACWY와 병용 투여하였을 때, 정기 영아 백신(즉, DTaP, IPV, HBV, 폐렴구균 결합, Hib)의 면역원성 비교	US 피험자를 대상으로 한 4회 투여 후 무경험 연령-일치 대조군 그룹을 대상으로 한 최초 MenACWY 투여 대비 MenACWY의 4차투여의 혈청군 A, C, W, Y에 대한 GMT비율 및 hSBA≥1:8에 도달한 피험자 비율 모두에서 사전-지정된 일차 면역원성 기준이 달성되었음
6	3상	V59P21	오픈-라벨, 무작위, 다기관 연구	연 령 : 7~13.5개월	1,830명	면역원성: ·4회투여(2,3,4개월) 과 4회투여(2,4,6개월) MenACWY에 대한 면역원성을 평가(hSBA≥1:8인 피험자 비율) ·연령 12개월 아동에게 투여한 단독 ProQuad™ 백신의 면역반응과 MenACWY와 병용 투여하였을 때 ProQuad™ 백신의 면역 반응을 비교 ·연령 7-9개월, 12개월 2회 투여 2회 면역 평가	연령12개월 시점에서 MMRV와 MenACWY의 병용투여는 모든 항원에 대해 MMRV의 면역반응에 영향을 미치지 않았음(홍역, 볼거리 및 풍진에 대한 혈청전환 비율 그리고 수두의 경우 혈청방어비율로 측정하였을 때, MenACWY와 병용투여된 MMRV에 대한 면역반응은 MMRV 단톡 투여시의 반응에 대해 비열등성인 것으로 나타남 MMRV와 병용하여 MenACWY를 투여받은 그룹의 경우 MMRV 단독투여와 비교하였을 때 국소 반응성의 증가를 보이지 않았음. MenACWY 단독투여와 비교하였을 때 전신반응의 경우 모든 전신반응 혹은 중증 전신 반응에 대해 유사하거나 약간 더 높은 비율를 나타냈지만 MMRV 단독 그룹과는 유사하거나 이보다 더 낮은 비율을 보였음
7	3상	V59P23	오픈-라벨, 무작위, 병행-그룹, 다기관 연구	연령: 2개월	7,700명	시험백신: MenACWY 병용백신: 미국 예방접종 자문위원회에 따라 투여/DTaP-IPV-Hib, PCV MMR	중증 전신반응에 대한 보고비율은 ACWY-D 그룹에서 16%, RVAX-D그룹에서 13%로 나타났음. 이는 6% 비열등성 마지는 넘어서는 것이었음. 그러나, 본 결과의 조사결과 중증 전신 반응을 나타낸 피험자 비율에 있어 유의미한 센터 및 센터별 접종 그룹 차이가 밝혀졌음. 정기 백신과 더불어 투여한 MenACWY백신에 대한 전신반응의 프로파일은 정기 백신만을 단독으로 투여한 경우

							전신 반응의 프로파일과 유사하게 나타났음. 대다수의 국소 및 전신 반응은 강도 면에서 경미하거나 중등 수준이었음
8	3상	V59P33	무작위, 오픈 라벨, 대조 다기관 연구	연령: 2개월	520명	2,4,6 및 12개월 정기접종과 병용하여 MenACWY 투여 또는 2,4,6 및 12개월 정기접종 백신만 투여	연구의 일차 분석은 연령 2, 4, 6 및 12개월 시점에서의 MenACWY 4회-투여 후 수막구균 혈청군 A, C, W 및 Y에 대한 면역 반응의 충분성을 입증하기 위함이었다. 그룹 1에 속한 피험자 중 총 89%, 95%, 97% 및 96%가 연령 12개월에서의 4th 투여 후 1개월 뒤 혈청군 A, C, W 및 Y에 대해 각각 hSBA ≥ 1:8에 도달하였음. 면역 정기 백신과 병용 투여한 네 번째 MenACWY 투여 후 반응에 대해 사전-지정한 충분성 기준이 네 가지 혈청군 모두에 대해 달성되었으며, 양측 95% CI의 하한치(83%, 90%, 93% 및 92%)가 MenA, MenC, MenW 및 MenY에 대해 각각 80%, 85%, 85% 및 85% 이상으로 얻어졌음 2, 4, 6-개월 영아 시리즈 접종 후, MenACWY를 투여받은 피험자들은 hSBA ≥ 1:8인 피험자 비율, hSBA가 최소 4-배 이상 증가한 피험자 비율 및 hSBA GMT의 관점에서 강건한 면역 반응을 나타냈음.

6.1.2. 검토의견

- 제출된 임상 결과 혈청형 A, C, W-135, Y에 대한 평가목표를 만족하였으나 신청한 23개월동안 혈청형 A, C에 대한 항체가가 낮은 경향을 보임. 전문가 자문에서 수막구균의 경우 감염시점의 인체 내 방어 항체 농도 지속의 유지가 중요하다는 결론을 기반으로 추가 장기면역 추적조사를 실시하도록 하였음.

6.2. 가교자료

- 해당사항 없음