안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 8월 6일

담당자	연구관	과 장
오상연	안광수	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	일양약품(주)	② 문서번호	20130078939(2013.5.10)
③ 제 품 명	일양플루백신프리필드시린지주 (인플루엔자분할백신)	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 631

⑤ 원료약품분량 (주성분)

1 프리필드시린지(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/Victoria/361/2011 NIB-79(H3N2)]	15	마이크로그램
정제불활화 인플루엔자 바이러스항원 B형 [B/Texas/6/2011 NYMC BX-49]	15	마이크로그램
염화나트륨	4.25	밀리그램
인산일수소나트륨십이수화물	1.40	밀리그램
인산이수소칼륨	0.15	밀리그램
주사용수	적량	
1회용주사침	1	개

⑥ 성 상	무색 또는 약간 백탁의 액이 담긴 무색투명한 프리필드시린지
⑦ 신청효능·효과	인플루엔자의 예방
⑧ 신청용법·용량	아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다. 1) 만 18세 이상 성인 : 0.5mL를 1회 주사한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 2℃~8℃에서 동결을 피하여 보관 사용(유효)기간 : 제조일로부터 12개월
⑩ 기원 및 개발경위	인플루엔자의 예방
⑪ 약리작용기전	항원·항체 반응
⑫ 국내외 사용현황	신규 개발
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처 고시), 제5조에 의거.
⑭ 검토결과	적 합

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

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시) 제5조 [별표1] II. 자료제출의약품, 1) 신규품목, 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○					
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	○	○	X	X	○	X	○	○	X	X	○	X	○	○					
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

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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

- 바이러스: Orthomyxoviridae, enveloped virus A, B, C 등의 세 가지 형태가 존재, A형의 경우 돼지, 말, 사람, 조류 등에 모두 감염성이 있는 반면, 나머지 B와 C형은 사람에게만 감염
- A형 바이러스는 16 종류의 헤마글루티닌(Hemagglutinin, HA)과 9 종류의 뉴라미니데이즈(Neuraminidase, NA)의 조합으로 더 세분화된 아형(subtype)들이 존재하며, B형과 C형에 있어서는 아형은 알려져 있지 않다.
- 1940 년대에 유정란을 이용한 약독화 생백신이 미국에서 처음 개발되어 2 차 세계대전 당시에 사용
- 1945 년에 유정란의 요막강액에서 배양된 인플루엔자 바이러스를 원심분리를 통하여 정제하는 기술이 개발되어 유정란 배양 불활화 인플루엔자 백신이 개발
- 초기의 불활화 백신은 정제된 바이러스를 불활화 하여 제조한 whole virus 백신으로 접종 시 발열이나 권태감 등의 부작용 발생율이 매우 높음
- 이후 부작용을 줄이기 위하여 1960 년대 말부터 다양한 계면활성제를 이용하여 바이러스를 분쇄시킨 분할 백신이 개발되었고 처음으로 sodium deoxycholate가 상업 생산에 사용
- 이후에는 바이러스의 표면항원인 HA와 NA를 주로 포함하는 표면항원 백신이 개발되어 사용
- 인플루엔자 백신은 크게 불활화 백신과 생백신 두 가지 형태가 있으며, 대부분은 3 가의 불활화 사백신 혹은 아단위(subunit) 백신의 형태로 제조되고 있다. 전통적으로, 인플루엔자 바이러스는 유정란에서 배양되고, 이후 정제와 불활화 공정을 거쳐 백신으로 제조
- 백신에 의한 면역은 짧게 유지되고 바이러스 주에 특이적이며 특히, 인플루엔자 바이러스는 RNA 바이러스로써 돌연변이가 비교적 빈번하게 발생하므로 유행하는 바이러스주에 따라 매년 접종이 필요. 대부분의 백신은 A형 2 개와 B형 1 개의 바이러스에 대한 3 가 백신으로 제조되고 있으며, 계절백신의 경우 WHO에서 백신 생산용 바이러스주가 권고

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)

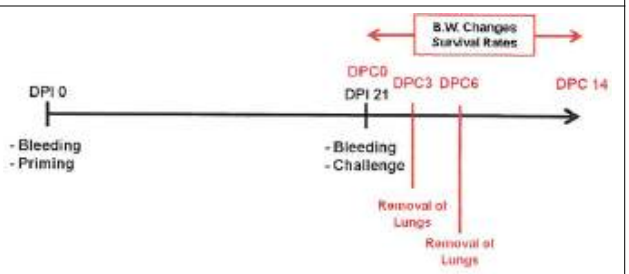
4. 독성에 관한 자료

종류	실험 동물	시험군	용법용량	시험방법	결과
단회	랫드	시험군, 대조군(PBS) 암수 각 5마리씩	단회(1mL), 근육주사	투여 14일 동안, 일반증상 관찰 및 체중측정 14일 이후, 부검	시험물질에 의한 독성소견 없음
반복	랫드	시험군, 대조군(PBS) 암수 각 10마리씩	2주 간격으로 총 3회(6주간), 근육주사(0.5mL/1회)	시험기간 및 투여 후 14일 동안 일반증상, 체중변화, 사료섭취량, 안과검사, 뇨검사 등 실시 관찰기간 종료 후, 부검 및 조직병리검사	시험물질에 의한 독성소견 없음
생식발생(수태능 및 초기배발생)	랫드	시험군, 대조군(PBS) 군별 25마리씩	교배 2주전, 임신 6일 및 18일째 근육투여 임신 21일째 부검(25)(0.5mL/1회)	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성소견 없음
생식발생(배태자발생)	랫드	시험군, 대조군(PBS) 군별 25마리씩	교배 2주전, 임신 6일 및 18일째, 분만 후 14일째 근육투여(0.5mL/1회)	F0 및 F1에 대한 영향 평가	시험물질에 의한 독성소견 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 마우스 단회 투여

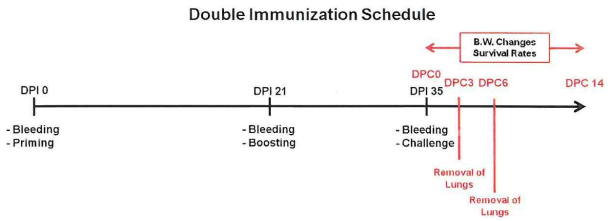
군구성	시험일정
<table><tr><th>실험군</th><th>백신접종 여부</th><th>공격접종 여부</th></tr><tr><td>Negative Control</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>MOCK-S</td><td>X</td><td>O</td></tr><tr><td>9S</td><td>O</td><td>O</td></tr><tr><td>4.5S</td><td>O</td><td>O</td></tr><tr><td>2.25S</td><td>O</td><td>O</td></tr></table>	
시험방법	용법용량
1) 접종 후, 21일째 면역원성 평가 2) 접종 후, 21일째 challenge → 3일, 6일 후 폐에 존재하는 바이러스 함량 분석	단회, 100ul 근육투여 (항원함량: 9, 4.5, 2.25ug)
면역원성 결과	

항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B) 면역원성이 관찰됨
challenge test(접종시험)
시험약 접종 군에서 체중 및 생존율에 영향 없음
폐 바이러스 함량 분석 : 시험약 접종군에서 바이러스 검출 낮음

- 마우스 반복 투여

<table>
<tr><td>군구성</td><td>시험일정</td></tr>
<tr><td>

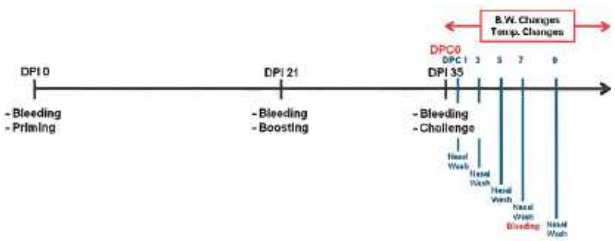
실험군	백신접종 여부	공격접종 여부
Negative Control	X	X
MOCK-D	X	O
9D	O	O
4.5D	O	O
2.25D	O	O

</td><td>
</td></tr>
<tr><td>시험방법</td><td>용법용량</td></tr>
<tr><td>1) 접종 후, 21일째 면역원성 평가
2) 21일째 재접종 후, 35일째 challenge → 3일, 6일 후 폐에 존재하는 바이러스 함량 분석</td><td>반복,
100ul 근육투여
(항원함량: 9, 4.5, 2.25ug)</td></tr>
<tr><td colspan="2">면역원성 결과</td></tr>
<tr><td colspan="2">항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B) 면역원성이 관찰됨</td></tr>
<tr><td colspan="2">challenge test(접종시험)</td></tr>
<tr><td colspan="2">시험약 접종 군에서 체중 및 생존율에 영향 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">폐 바이러스 함량 분석 : 시험약 접종군에서 바이러스 검출 낮음</td></tr>
</table>

- 페렛

<table>
<tr><td>군구성</td><td>시험일정</td></tr>
<tr><td>

실험군	백신접종 여부	공격접종 여부
MOCK	X	O
45D	O	O
22.5D	O	O
11.25D	O	O

</td><td>
</td></tr>
<tr><td>시험방법</td><td>용법용량</td></tr>
<tr><td>1) 접종 후, 14일째 면역원성 평가
2) 14일째 재접종 후, 28일째 challenge → 1, 3, 5, 7, 9일 후 비강세척을 통한 바이러스 함량 분석</td><td>반복(0, 21일),
500ul 근육투여
(항원함량: 45, 22.5, 11.25ug)</td></tr>
<tr><td colspan="2">면역원성 결과</td></tr>
<tr><td colspan="2">항체가 분석 결과 : 각 단가별(H1N1, H3N2, B) 면역원성이 관찰됨</td></tr>
<tr><td colspan="2">challenge test</td></tr>
</table>

시험약 접종 군에서 체중 및 체온에 영향 없음
폐 비강 바이러스 함량 분석 : 시험약 접종군에서 바이러스 검출 낮음

5.2. 안전성약리시험

종류	실험 동물	시험군	용법용량	시험방법	결과
중추 신경계	랫드	시험군, 대조군 (PBS) 수컷 군당 8마리	단회(1mL), 근육주사	0.5, 1, 3, 6, 24시간 감각/운동기능검사, 체온측정 등 기능관찰종합평가	시험물질에 의한 특이 소견 없음
호흡 기계		시험군, 대조군 (PBS) 수컷 군당 8마리		1회 호흡량, 분당 호흡량 0.5, 1, 3, 6, 24시간	
심 혈관계	개	시험군, 대조군 (PBS) 수컷 4마리	1주 간격으로 2회투여 근육주사 (1단계, PBS / 2단계 시험약)	0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 24 혈압, 심박수 및 심전도	

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 인플루엔자의 예방
- 신청 용법·용량

  아래의 용량을 근육주사하고, 같은 용량으로 매년 1회 접종한다.

  1) 만 18세 이상 성인 : 0.5mL를 1회 주사한다.

6.1 개요

구분	대상	평가기간	유효성 평가대상(총피험자)	결과
국내임상 1 상	만 20세 이상 55세 이하 건강한 성인 남성	백신접종전과 접종후 28 (+7) 일	43 명(44 명)	시험약 내약성 우수
국내임상 3 상	만 18세 이상 65세 미만 65세 이상 건강한 성인 남·여	백신 접종전과 접종 후 28 (+7) 일	만 18 세이상~ 만 65 세미만: 143 명, 만 65 세이상: 144 명(787 명)	적절한 면역반응 확인 안전성 프로파일 우수

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가 유사 제품(불활화, 분할 인플루엔자백신) 비교표 제출

9. 기타