의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.10.26.	접수번호	20200232049
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		에스케이바이오사이언스(주)		
제 품 명		스카이뉴모프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		정제폐렴구균 다당류(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)-디프테리아CRM197 단백질 접합체		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		현탁액주사제 / 1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 62.8 μg		
신청사항	효능효과	1. 생후 6주 ~ 생후 6개월 영아에서의 다음 질환의 예방 1) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방 2) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방 단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다. 3) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방 2. 만 50세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방		
	용법용량	이 약은 1회 0.5mL을 근육주사한다. 정맥투여, 피내투여 또는 피하투여해서는 안 된다. 영아의 경우 대퇴부 외측면(외측대퇴근)에, 성인의 경우 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 바람직하다. 둔부, 신경 또는 혈관에 투여되지 않도록 주의한다. 1. 생후 6주 ~ 생후 6개월의 영아 1) 기초접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다. 2) 추가접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 12~15개월에 1회 주사한다. 보통 생후 2개월에 초회 접종을 하지만, 생후 6주에 접종할 수도 있다. 2. 만 50세 이상의 성인 이 약을 1회 0.5mL을 주사한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.06.04.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당 없음		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	하지혜 주무관, 남주선 연구관, 정현철 과장

심사부서	생물제제과, 바이오의약품품질관리과, 의약품정책과(의약지식재산T/F팀)	**심사담당자**	(안유) 진미령 주무관, 임재현 연구관, 김재옥 과장 (기시) 이현 주무관, 임재현 연구관, 김재옥 과장 (RMP 일부) 황유리 주무관, 승호선 연구관, 문은희 과장 (허가특허연계) 김해진 심사관, 김선영 사무관, 채규한 과장
GMP* 평가부서	대구청 의료제품안전과	**GMP 담당자**	이종규 주무관, 김효정 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 생후 6주 ~ 생후 6개월 영아에서의 다음 질환의 예방 1) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방 2) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방 단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다. 3) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방 2. 만 50세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방

○ 용법·용량

이 약은 1회 0.5mL을 근육주사한다. 정맥투여, 피내투여 또는 피하투여해서는 안 된다. 영아의 경우 대퇴부 외측면(외측대퇴근)에, 성인의 경우 상완 삼각근 부위에 투여하는 것이 바람직하다. 둔부, 신경 또는 혈관에 투여되지 않도록 주의한다. 1. 생후 6주 ~ 생후 6개월의 영아 1) 기초접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 2, 4, 6개월에 3회 주사한다. 2) 추가접종: 1회 용량 0.5mL씩 생후 12~15개월에 1회 주사한다. 보통 생후 2개월에 초회 접종을 하지만, 생후 6주에 접종할 수도 있다. 2. 만 50세 이상의 성인 이 약을 1회 0.5mL을 주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 활성성분, 부형제 또는 디프테리아 톡소이드를 함유하고 있는 백신에 대해 과민성이 있는 자 2) 급성 중증의 열성질환을 앓고 있는 환자 (이 약의 접종을 연기해야 한다. 미열 또는 열이 없는 경미한 상기도 감염과 같은 질환의 경우에는 일반적으로 접종 금기사항은 아니며 이러한 경우

이 약을 접종할 것인지 또는 보류할 것인지는 증상의 심각성이나 그 병인에 따라 결정한다)

2. 약물이상반응

1) 생후 6주 ~ 생후 6개월의 영아

기초접종 1차 시 생후 6주에서부터 추가접종 시 12~15개월인 건강한 소아(기초접종 288명, 추가접종 239명)를 대상으로 한 2건의 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 생후 6주 이상 소아에게 이 약을 기초접종한 후 242명(84.03%), 12~15개월에 추가접종한 후 137명 (57.32%)에서 약물이상반응이 발생하였다.

모든 시험에서 이 약은 기본 접종 백신들과 함께 투여되었다.

① 이 약 접종 후 7일 동안 관찰된, 기재된 국소부위 및 전신 약물이상사례†는 다음과 같다. 기재된 국소부위 약물이상사례는 생후 6주 이상 소아에게 이 약을 기초접종한 288명 중 180명(62.50%), 12~15개월에 추가접종한 239명 중 98명(41.18%)에게 보고되었으며, 기재된 전신 약물이상사례는 생후 6주 이상 소아에게 이 약을 기초접종한 288명 중 214명(74.31%), 12~15개월에 추가접종한 239명 중 95명(39.92%)에게 보고되었다. (매우 흔하게: ≥10%, 흔하게: ≥1% 및 <10%)

		3상(기초접종)	3상(추가접종)††
국소반응	매우 흔하게	통증/압통, 홍반/발적, 경결/부종	통증/압통, 홍반/발적, 경결/부종
전신반응	매우 흔하게	발열, 구토, 설사, 식욕감소/부진, 보챔/짜증, 졸음/늘어짐	발열, 보챔/짜증, 졸음/늘어짐
	흔하게		구토, 설사, 식욕감소/부진

† 해당약물이상사례는계획된자료수집체계를통하여보고되었으며, 매 접종 후 7일간 수집되었다.

†† 추가접종1회는 기초접종 3회를 완료한 시험대상자에 한하여 진행되었다.

② 이 약 접종 후 42일 동안 관찰된, 기재되지 않은 약물이상사례는 다음과 같다.

생후 6주 이상 소아에게 이 약을 기초접종한 288명 중 14명(4.86%), 12~15개월에 추가접종한 239명 중 12명(5.02%)에서 보고되었으며, 약물이상사례를 경험한 모든 시험대상자는 후유증 없이 회복되었다. (흔하게: ≥1% 및 <10%, 흔하지 않게: ≥0.1% 및 <1%).

감염 및 기생충 침입	흔하게	상기도감염, 비염
	흔하지 않게	폐렴, 기관지염, 위장염, 아메바증, 돌발피진, 바이러스성 발진, 농가진, 바이러스 감염
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게	알레르기피부염, 발진, 두드러기
호흡, 흉부 및 종격 장애	흔하지 않게	천식

2) 만 20세 이상의 성인

만 20세 이상의 성인 414명을 대상으로 한 2개의 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 414명 모두 폐렴구균 백신을 투여받았던 적이 없었고, 이 중 만 20~49세는 32명(7.73 %), 만 50~64세는 334명(80.68%), 만 65세 이상은 48명(11.59%)이였다.

이 약 접종 후, 7~14일 동안 관찰하여 기재된 국소부위 및 전신 약물이상반응은 다음과 같다.

구분		전체 N=414	1상 N=32	3상 N=382
국소반응	통증	71.01%	71.88%	70.94%
	압통	64.49%	68.75%	64.14%
	홍반/발적	31.16%	3.13%	33.51%
	경결/부종	29.47%	0.00%	31.94%
전신반응	근육통	45.41%	40.63%	45.81%
	피로/권태	33.82%	31.25%	34.03%
	두통	22.95%	21.88%	23.04%
	설사	5.56%	9.38%	5.24%
	발열	5.56%	0.00%	6.02%
	구토	1.93%	0.00%	2.09%

† 해당 약물이상반응은 계획된 자료수집체계를 통하여 보고되었다.

기재된 국소부위 및 전신 약물이상반응의 발생 빈도는 홍반/발적, 경결/부종, 발열 및 구토를 제외하고는 전반적으로 모든 연령군에서 유사하였다.

이 약 접종 후, 28일 동안 관찰하여 기재되지 않은 약물이상반응은 414명의 시험대상자 중에서 33명(7.97%)으로 보고되었고, 전신 및 투여부위 상태와 관련된 약물이상반응이 총 25명(6.04%)에게서 발생하여 가장 많았다. 발생한 약물이상반응은 다음과 같다 (때때로: 0.1~5% 미만).
-전염 및 감염
때때로: 비인두염
-피부 및 피하조직 이상
때때로: 두드러기
-정신질환
때때로: 무감동
-신경계 이상
때때로: 두통, 감각저하
-근골격계 및 결합조직 이상
때때로: 근육통, 근골격통증, 등통증
-위장관 이상
때때로: 구역
-혈액 및 림프계 이상
때때로: 백혈구 감소증, 혈소판 감소증
-눈 이상
때때로: 눈충혈
-전신 및 투여부위 증상
때때로: 오한, 피로, 권태, 압통, 통증, 겨드랑이 통증, 가슴통증, 발열, 덩어리짐, 접종부위 가려움, 접종부위 통증, 접종부위 경화, 접종부위 부종, 접종부위 발진, 접종부위 무감각, 접종부위 홍반, 접종부위 두드러기
-대사 및 영양 이상
때때로: 식욕감퇴

3. 일반적 주의사항
1) 일반적 주의

(1) 모든 주사용 백신과 마찬가지로, 백신 투여 후 드물게 발생하는 아나필락시성 반응에 대비하여 적절한 의학적 처치 및 관리가 항상 가능해야 한다.
(2) 투여에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는다면 근육주사가 금기되어 있는 혈소판 감소증 또는 기타 혈액응고 장애가 있거나 항응고 요법을 받고 있는 성인에게 이 백신을 투여해서는 안 된다.
(3) 이 약은 이 약에 포함된 폐렴구균 혈청형에 대해서만 예방효과가 있으며, 다른 미생물에 의한 침습성 질환은 예방하지 않는다. 다른 백신과 마찬가지로, 이 약은 이 약을 투여받은 환자에 대해 폐렴구균에 의한 질환으로부터 100% 예방하지 않을 수도 있다.
(4) 면역억제요법을 받고 있거나 유전적 결함, HIV감염, 기타 요인으로 인해 면역 반응이 손상된 사람의 경우 능동면역에 있어 항체반응이 감소될 수 있다.
(5) 겸상적혈구질환 또는 HIV 감염 환자에 대한 안전성 및 면역원성 자료는 제한적이다. 이외의 다른 면역기능이 손상된 사람(예를 들면 악성종양, 조혈간세포이식, 신증후군)에 대한 이 약의 안전성 및 면역원성 자료는 아직 없으며, 이들에 대한 백신접종은 개개인에 대하여 신중히 고려해야 한다.
2) 생후 6주 ~ 생후 6개월의 영아
(1) 임상시험 결과, 이 약은 기초접종 이후 이 약에 포함된 13개 혈청형 모두에 대한 면역반응을 유도하였다. 또한 추가접종을 통한 면역증강이 이 약에 포함된 13개 혈청형 모두에서 확인되었다.
(2) 중이염은 이 약에 포함되어있는 폐렴구균혈청형이 아닌 다른 많은 미생물에 의해 발생될 수 있기 때문에, 모든 중이염에 대한 예방효과는 낮을 것으로 예상된다.

4. 상호작용
1) 다른 주사용 백신은 항상 다른 접종부위에 투여하여야 한다.
2) 생후 6주 ~ 생후 6개월의 영아
이 약은 동시 투여된 B형 간염백신 및 1~2주 간격으로 투여된 B형 인플루엔자백신의 면역원성에 영향이 없는 것으로 확인되었다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 또는 수유중인 사람에 대한 자료가 없으므로, 임신 중 이 약의 사용은 피해야한다. 참고로 이 제품은 랫드를 이용한 생식독성시험을 수행하였으나 특이한 이상반응이 없음을 확인하였다.
2) 백신항원 또는 항체의 모유 중으로의 이행 여부는 알려져 있지 않다.

6. 과량투여시의 처치
이 약은 프리필드시린지 제형이기 때문에 과량투여가 발생할 가능성이 없다.

7. 적용상의 주의사항
1) 이 약은 보관 중에 흰색의 퇴적물과 투명한 상층액이 관찰될 수 있다.
2) 이 약은 투여 전 흔들어 균일한 백색 현탁액으로 만들어야 하며 균일하게 현탁되지 않는 경우에는 사용하지 말아야 한다. 육안으로 모든 미립자 물질이나 물리적 변화를 확인하여야 하며 이상이 있는 경우에는 사용하지 말아야 한다.
3) 동일한 주사기에 이 약과 다른 백신/약물을 혼합해서는 안 된다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 동결을 피하여 2~8℃ 에서 냉장 보관한다.

○ 사용상의 주의사항(전문가를 위한 정보)

9. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 폐렴구균 접합 백신으로 협막다당류에 높은 면역원성을 나타내는 단백질 운반체를 접합시킨 백신이다. T 세포 의존성 반응을 일으켜 항체 반응과 면역 기억을 유발한다.

2) 약동학적 정보

일반적으로 백신에서 약동학 시험은 필요하지 않으므로 이 약의 약동학적 정보는 확인되지 않았다.

3) 임상시험 정보

① 생후 6주 ~ 생후 6개월의 영아

생후 2개월부터 기초접종 3회를 실시한 건강한 소아 543명을 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군(단백결합 백신) 비교 임상시험을 실시하였다. 그 결과 13개 모든 혈청형에서 IgG antibody concentrations ≥ 0.35 ㎍/ml를 만족하는 시험대상자 분율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한치는 -1.58%부터 0.00%까지의 분포를 나타내어 비열등성을 입증하였다.

생후 2개월의 건강한 소아에서 Serotype별 기초접종 1개월 후 IgG antibody concentrations ≥ 0.35 ㎍/ml인 시험대상자의 분율 및 군 간 차이(시험약-대조약)는 다음과 같다.

혈청형	NBP606 N=275~278 %(95% CI†)	대조약 N=261~265 %(95% CI†)	Difference (NBP606-대조약)
1	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
3	99.64%	100.00%	-0.36
	(98.94, 100.00)	(100.00, 100.00)	(-1.06, 0.34)
4	99.64%	100.00%	-0.36
	(98.94, 100.00)	(100.00, 100.00)	(-1.06, 0.34)
5	99.28%	99.62%	-0.34
	(99.29, 100.00)	(98.88, 100.00)	(-1.58, 0.90)
6A	99.64%	100.00%	-0.36
	(98.94, 100.00)	(100.00, 100.00)	(-1.06, 0.34)
6B	98.92%	98.49%	0.43
	(97.71, 100.00)	(97.02, 99.96)	(-1.47, 2.34)
7F	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
9V	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
14	99.28%	99.25%	0.04
	(99.29, 100.00)	(98.20, 100.00)	(-.1.40, 1.47)
18C	100.00%	99.25%	0.75
	(100.00, 100.00)	(98.20, 100.00)	(-0.29, 1.80)
19A	99.28%	99.62%	-0.34
	(99.29, 100.00)	(98.88, 100.00)	(-1.58, 0.90)
19F	99.28%	99.62%	-0.34
	(99.29, 100.00)	(98.88, 100.00)	(-1.58, 0.90)
23F	99.64%	100.00%	-0.36
	(98.94, 100.00)	(100.00, 100.00)	(-1.06, 0.34)

† Wald 신뢰구간

기초접종을 완료 후 생후 12~15개월 시점에 추가접종 한 442명의 건강한 소아를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군(단백결합 백신) 비교 임상시험을 실시하였다. 그 결과 13개 모든 혈청

형에서 IgG antibody concentrations ≥ 0.35 ㎍/ml를 만족하는 시험대상자 분율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한치는 -0.82%부터 0.00%까지의 분포를 나타내어 비열등성을 입증하였다.
기초접종을 완료한 생후 12-15개월의 건강한 소아에서 Serotype별 추가접종 1개월 후 IgG antibody concentrations ≥ 0.35 ㎍/ml을 만족하는 시험대상자의 분율 및 군 간 차이(시험약-대조약)는 다음과 같다.

혈청형	NBP606 N=230~231 %(95% CI†)	대조약 N=208~211 %(95% CI†)	Difference (NBP606-대조약)
1	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
3	99.57%	98.58%	0.99
	(98.72, 100.00)	(98.58, 100.00)	(-0.82, 2.80)
4	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
5	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
6A	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
6B	100.00%	99.53%	0.47
	(100.00, 100.00)	(98.60, 100.00)	(-0.45, 1.40)
7F	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
9V	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
14	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
18C	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)
19A	100.00%	99.05%	0.95
	(100.00, 100.00)	(97.74, 100.00)	(-0.36, 2.26)
19F	100.00%	99.53%	0.47
	(100.00, 100.00)	(98.60, 100.00)	(-0.45, 1.40)
23F	100.00%	100.00%	0.00
	(100.00, 100.00)	(100.00, 100.00)	(0.00, 0.00)

† Wald 신뢰구간

② 만 50세 이상의 성인
폐렴구균 백신 접종력이 없는 50세 이상 성인 727명을 대상으로 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성대조군(다당백신) 비교 임상시험을 실시하였다. 그 결과 폐렴구균 혈청특이 OPA로 측정한 두 군간 GMT ratio의 양측 95% 신뢰구간 하한이 1.34부터 8.54까지의 분포를 나타내어 비열등성을 입증하였다.
만 50세 이상 성인에서 Serotype 별 접종 1개월 후 폐렴구균 혈청특이 OPA로 측정한 GMT ratio (시험군/대조군)은 다음과 같다.

혈청형	NBP606 N=365 GMT(접종후) (95% CI)	대조약 N=362 GMT(접종후) (95% CI)	GMT Ratio(GMT 비율) (95% CI)

1	246.46	183.81	1.34
	(206.34, 294.37)	(154.40, 218.83)	(1.05, 1.72)
3	1160.73	419.55	2.77
	(1039.38, 1296.26)	(379.71, 463.57)	(2.38, 3.21)
4	1810.18	375.45	4.82
	(1571.52, 2085.09)	(318.58, 442.48)	(3.88, 5.99)
5	277.78	133.00	2.09
	(232.12, 332.42)	(111.46, 158.69)	(1.62, 2.69)
6B	6572.34	1713.93	3.83
	(5676.05, 7610.17)	(1500.25, 1958.05)	(3.15, 4.67)
7F	4943.21	3015.14	1.64
	(4451.75, 5488.93)	(2681.49, 3390.31)	(1.40, 1.92)
9V	1575.85	749.47	2.10
	(1415.47, 1754.41)	(659.30, 851.97)	(1.78, 2.48)
14	3920.95	2572.10	1.52
	(3455.56, 4449.01)	(2242.81, 2949.73)	(1.27, 1.84)
18C	3323.83	995.01	3.34
	(2909.29, 3797.43)	(855.04, 1157.88)	(2.73, 4.09)
19A	4555.60	1404.59	2.86
	(4015.36, 5168.52)	(1404.59, 1808.16)	(2.39, 3.42)
19F	1658.76	1135.55	1.46
	(1443.67, 1905.90)	(1001.49, 1287.55)	(1.21, 1.76)
23F	3311.23	387.87	8.54
	(2845.42, 3853.29)	(316.06, 476.01)	(6.62, 11.01)

시험약에는 있으나 대조약에는 없는 혈청형 6A에 대해서는 접종전 대비 접종 1개월 후 OPA titer가 4배 이상 증가한 대상자의 비율을 구하였고, 두 군의 분율 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간의 하한치는 0을 상회하여 통계적으로 유의하였다.

혈청형	NBP606 N=365 n(%) (95% CI)	대조약 N=362 n(%) (95% CI)	Difference (NBP606-대조약) (95% CI)
6A	342(93.70)	257(70.99)	22.70
	(91.21, 96.19)	(66.32, 75.67)	(17.41, 28.00)

4) 비임상시험 정보

이 백신의 안전성 약리시험(호흡기계, 신경계, 심혈관계), 단회 및 반복 투여 독성시험 및 생식발생 독성 결과에서 사람에 특이할만한 유해성이 없음을 나타내었다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃)조건에서 동결을 피하여 차광하여 보관
- 사용기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항 제2호나목에 의한 재심사대상 의약품

- 재심사기간 : 2021.06.04. ~ 2025.06.03.(4년)

- 재심사신청기간 : 2025.06.04. ~ 2025.09.03.

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.1)을 이행할 것 <붙임 2 참조>

1.4 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘20.10.26.	‘20.10.26.	‘20.10.26.	‘20.10.26.	해당없음
보완요청 일자	‘21.02.08.	‘21.02.05.	‘21.02.05.	‘21.01.12.	해당없음
보완접수 일자	‘21.03.15.	‘21.03.15.	‘21.03.15.	‘21.02.01.	해당없음
최종처리 일자	‘21.06.04.	‘21.05.20.	‘21.05.20.	‘21.02.04.	해당없음

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규품목, 1. 이미 허가된 의약품과 균주 및 제조방법등이 다른 생물학적제제

자료번호 / 구 분	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		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	x	x	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	○	○	x	x	○	○	○	○	x	x	○	x	x	○
면제사유	▪ 제3호가목과 나목의 제(2)호와 제(3)호에 따른 자료는 장기보존시험으로 평가 ▪ 제4조다목, 라목, 제5조 다목은 WHO 가이드라인에 따라 면제 ▪ 제5조라목(기타 약리작용에 관한 자료)는 백신의 특성을 고려하여 면제 ▪ 제7호: 국외 허가 없으므로 해당없음																																			

○ 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

바. 기타독성시험자료

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」의 규정에 따른 요건 및 자료제출 범위에 타당한 품질에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며, 그 자료를 검토하였을 때 성인 및 영·유아의 폐렴구균에 의한 예방효과 관련 안전성·유효성이 타당하다고 사료됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 스카이뉴모프리필드시린지(폐렴구균·디프테리아 CRM197단백 접합 백신)
- 약리작용 기전: 면역반응에 의한 항체 생성

1.2. 기원 및 개발경위

- 면역학적 특성에 따라 약90 종의 혈청형으로 구분되고 있으나 감염이 대부분은 일부 혈청형에 의해 발생하는 것으로 보고. 1996년 동안 수집된 침습성 폐렴구균에서 총37종의 혈청형이 확인되었고, 19F, 27F, 19A, 6A, 3, 9V, 6B순으로 나타난 이들 주요 혈청형이 53.4% 과반수이상 차지하고 있음
- 폐렴구균 백신은 다당류 백신과 다당류-단백질 접합백신으로 구분되어 있으며 다당류 항원은 T세포에 의해 인식이 되지 않으므로 독립적인 B세포반응으로 항체를 생산하며 이를 T세포 비의존성 면역이라 하는 반면, 접합백신은 T-세포 의존성 반응을 일으켜 영유아에서도 우수한 항체 반응과 면역기억을 유발함
- 보다 효과적으로 폐렴구균접합단백 백신을 제조할 수 있는 방법을 개발하고자 백신연구를 시작하였으며 디프테리아CRM197은 Hib, 폐렴구균, 뇌수막염 접합백신 등 가장 다양하게 사용되는 접합단백질으로 정제폐렴구균다당류-CRM197단백질접합체 백신 제조를 위한 폐렴구균 다당류의 정제공정 연구를 진행하게 되었음
- 독성시험은 미국 CRO기관인 Covance Laboratories Inc.에서 토끼로 단회 및 반복투여독성시험수행하였으며 랫드와 비글견을 이용하여 안전성 약리시험수행, 추가로 랫드로 생식 및 발달독성시험 실시하여 독성이 없음을 확인하였음. 임상시험은 건강한 성인지원자를 대상으로 가톨릭대학교 서울성모병원에서 3상은 서울대학교병원 등에서 실시하였음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 정제폐렴구균다당류(혈청형1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A,19F,23F)-디프테리아 CRM197 단백질 접합체

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 다당류 함량, 다당류/단백질함량비, 분자량분포, 유리단백질함량, 유리다당류함량, 잔류량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화나트륨, 호박산, 폴리소르베이트80, 인산알루미늄, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 □역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(항원함량, 알루미늄함량, 폴리소르베이트 80함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 특성분석, 제조방법, 기준 및 시험방법에 대한 근거가 적절히 제출되었음

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 다당류 원액, CRM197단백질 원액, 단가 원액에 대한 장기보존시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 2~8℃, 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	프리필드시린지	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판배치에 장기보존시험 24개월 시험결과 기준에 적합하였으므로 사용기한 24개월은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회 및 반복투여독성시험, 생식발생독성시험 수행함
- 토끼를 이용한 단회투여독성시험에서 임상용량 1회 근육 투여 후 사망률, 체중변화 등을 평가한 결과 이상증상을 보이지 않음
- 토끼를 이용한 반복투여독성시험에서 임상용량을 2주 간격으로 5회 근육투여하고 사망률, 체중변화, 혈액학적 검사, 조직병리 등을 관찰하였음. 피부염증관찰결과 주로 접종후 6시간 이후 가장 중증의 피부반응을 보였으며 접종 차수가 증가할수록 접종후 24시간 관찰된 반응이 증가함. 부검전(마지막 투여후 7일) 아주 미세한 부종, 홍반이 소수에서 확인됨. 부검의 장기의 육안 관찰 및 조직병리 관찰, 장기무게변화 평가 결과 모든군에서 독성학적으로 유의한 변화를 보이지 않음
- 랫드를 이용한 seg I&Ⅲ 조합시험에서 0.25mL을 양쪽 대퇴부에 교미 일주일전 1회, 임신 6일째, 수유 1일째 근육주사한 결과 시험약물에 의한 사망은 관찰되지 않았고 약물투여에 따른 독성과 관련

된 증상 보이지 않음. 발정주기, 교미와 생식력을 나타내는 지표 및 교미간격 등에서 대조군과 차이를 보이지 않음. 임신기간중에 사망은 관찰되지 않았고 독성과 관련된 임상증상 보이지 않음. 부검시 자궁내 태아 검사 결과 태아의 성별, 체중, 태아의 내장장기 검사, 골격조사에서 그룹간 유의한 차이보이지 않음. 분만과 관련한 임신기간, 분만시 산자수, 유산 및 임신관련 지표, 착상수 비교시 그룹간 차이 보이지 않음

- 요약표

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		토끼	근육	단회	0.5mL/마리 (62.8ug/0.5mL)	Yes
반복투여 독성시험		토끼	근육	총 5 회 (2주간격) 회복기간 4주	0.5mL/마리 (62.8ug/0.5mL)	Yes
생식·발생 독성시험	Seg I&III	랫드	근육	cohort I: 2회(교미전 7일 및 GD6) cohort II: 3회(교미전 7, GD6, LD1)	0.5mL/마리 (30.8ug/0.5mL)	Yes
국소독성시험 (국소내성시험)		반복독성시험시 주사부위 병리학적 검사를 수행하여 대체가능				

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 토끼를 대상으로 단회 및 반복투여독성시험, 랫트에서의 생식발생독성시험을 실시함
- 단회 및 반복투여독성 시험약물에 대한 독성증상은 주사부위 피부반응 및 음식섭취량의 감소가 주요 증상이었으며 면역원성 및 임상증상에서 양성대조군(프리베나13)과 차이를 보이지 않음
- 생식발생독성시험을 랫트를 대상으로 실시하였으며 특이한 독성증상을 보이지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리시험자료 개요

- 비설치류인 토끼를 대상으로 양성대조군 프리베나13과 면역원성을 비교평가함

5.2. 효력시험

- 토끼에 개발중인 13가 폐렴구균백신과 프리베나13을 임상용량 3회 근육투여하고 면역원성을 비교한 결과 동등한 결과를 보였으며, 혈청형 4,5의 경우 부스팅 후 역가가 증가하는 반면, 7F, 9V, 18C의 경우는 다른 혈청형과 달리 초기면역이 높이 나타나는 등 혈청형 별로 양상은 조금씩 차이를 보이나 면역원성을 확인함. 63일까지 면역원성 유지를 확인함

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 중추신경계, 호흡기계, 순환기계에 대한 안전성약리시험 수행함

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추신경계	modified Irwin시험	랫트(SD), ♂, 군당 8수	IM	125.6 ug/mL 80 ug/mL(CRM)	투여후 336시간까지 치사율 임상증상 신경기능에 영향을 주지 않음	Yes
호흡기계	동물시험	랫트(SD), ♂, 군당 8수	IM	125.6 ug/mL 80 ug/mL(CRM)	투여후 336시간까지 치사율 임상증상	Yes

					호흡기능(1회호흡량, 호흡수, 1분호흡용적)에 영향을 주지 않음	
심혈관계	동물시험	qlrmfrus, ♀, 군당 8수	IM	125.6 ug/mL 80 ug/mL(CRM)	투여후 치사율 임상증상 심혈관계기능(ECG, 심박수, 이완기 수축기혈압, 평균동맥혈액)에 영향을 주지 않음	Yes

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 토끼를 대상으로 면역원성을 확인하는 효력시험 및 core battery에 대한 안전성 약리시험 실시하였으며 안전성에 대한 이슈는 보이지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 국내 성인을 대상으로 한 임상 1상 1건 실시
- 만 50세 이상의 성인을 대상으로 한 임상 3상 1건 및 영・유아 대상으로 한 임상 3상 2건 실시

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	NBP606_PCV_I_2012	건강한 성인 피험자를 대상으로 NBP606의 투여에 따른 안전성 및 면역원성 평가를 위한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 제1임상시험	이중눈가림, 활성대조	건강한 성인 65명 안전성: 65 (32vs33) FAS: 64명 (31vs33) PPS: 61명 (30vs31)	NBP606 vs 대조약(단백결합백신) 0.5mL/1회 근육주사	단회	**1차목적:** **<안전성 및 내약성>** 국소반응: 동통, 압통, 발적, 종창 등 전신반응: 발열, 오심,설사, 두통, 피로, 근육통 등 **2차목적:** **<면역원성>** 접종 전 및 후 폐렴구균 혈청형 특이혈청형에 대한 GMC 및 GMR (ELISA 및 OPA)	**<안전성 및 내약성>** 모든 AE발현률은 시험군 31명 (96.88%, 31/32)에서 87건 대조군 28명(84.85%, 28/33)에서 94건. **국소이상반응**발현률은 시험군 28명(87.50%, 28/32)에서 87건 대조군 27명(81.82%, 27/33)에서 46건으로 통증, 압통, 홍반/발적순이였으며 경결/부종미발생 **전신이상반응**은 시험군 21명(65.63%, 21/32)에서 35건 대조군 21명(63.64%, 21/33)에서 45건으로 근육통, 피로/권태, 두통, 설사순이며 구토는 미발현 중대이상반응 미발현 중증도에 있어서도 대부분 경증 또는 중등증이였으며 대조군과 차이를 보이지 않음 기재되지않은 이상반응(4건vs3

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								건)의 경우 모두 경증, 회복, 관련없음, 조치없음 **<면역원성>** 13가 모든 혈청형에 대해 접종전에 비해 ELISA 및 OPA에 대한 GMC 및 GMT값이 상승하였으며 두군간 유사한 정도로 확인

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
3상	NBP606_PCVA_III_2013	폐렴구균백신을 접종하지 않은 50세 이상의 성인을 대상으로 NBP606의 투여에 따른 면역원성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상임상시험	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조	50세이상성인 750명 (군당375, 탈락률30%) 안전성: 765 (382vs383) ITT: 767 (383vs384) FAS: 759명 (380vs379) PPS:727명 (365vs362)	NBP606 (CT3AS101) vs 대조약(다당백신) 0.5mL/1회 근육주사	1회 투여 후 168일간 추적관찰	**1차목적:** **<면역원성>** 1차면역원성평가: 접종후 1개월의 혈청특이 OPA로 측정한 GMT Ratio(시험군/대조군) 2차면역원성: 접종후1개월에 혈청특이 ELISA로 측정한 IgG GMC의 Ratio(시험군/대조군) **2차목적:** **<안전성>** 국소반응(14일): 동통, 압통, 발적, 부종 등 전신반응(14일): 발열, 구토, 설사, 두통, 피로, 근육통 등 28일동안에 발현된 unsolicited AE 6개월 동안 발현된 SAE 활력징후, 심전도 신체검사, 임상실험실 검사	・**<면역원성>** 일차평가변수: 모든 혈청형에서 GMR의 양측 95%신뢰구간 하한이 비열등성 한계인 0.5보다 크게 나타나 NBP606은 대조약(다당백신)과 비교열등하지 않음 확인 혈청형 6A의 OPA titer가 4배 이상 증가한 비율은 NBP606 93.7%, 대조군 70.99%로 두군의 분율차이에 대한 양측 95% 신뢰구간 하한이 17.41%로 0보다 크게 나타나 NBP군의 면역반응이 통계적으로 유의. 무작위배정시 고려한 연령범주에 따른 분석결과 전체대상자와 비슷한 양상을 보임 이차면역원성 평가변수: 모든 혈청형에 대하여 대조약 대비 열등하지 않음을 입증 **<안전성>** 총765명의 대상자수 614명(80.26%)에서 2353건의 AE발생 , 이중 NBP군 323명(84.55, 1281), 대조군 262명(68.41, 831건)으로 이상반응 및 이상약물반응의 발현율은 투여군간 유의한 차이를 보임. SAE는 19명의 대상자에서 20건발생하였으며, 사망은 보고되지 않음. 통계적유의는 없으며 중대한 이상약물반응 미발생 **국소이상반응**발현률은 시험군 312명(81.68%, 766건)에서 대조군 222명(57.96%, 446건)에서 나타났으며 투여군간 통계적 유의한차이보임. 통증, 압통, 홍반/발적, 경결/부종순 **전신이상반응**은 시험군 213명(55.76%,

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								463건)에서 대조군 190명(49.61%, 380)에서 통계적 유의성은 나타나지 않았으며 근육통, 피로/권태, 두통, 설사, 발열, 구토 순으로 나타남 **Unsolicited AE**는 총168명에서 298건으로 이중 1% 이상 발현된 AE는 Nasopharyngitis, Injection site pruritus, Fatigue, Nausea, Myalgia, Dizziness, Urticaria임 -활력징후에 특이사항 없음.
3상	NBP606_PCVI_III_2013	건강한 소아를 대상으로 NBP606의 기초접종에 따른 면역원성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 임상시험	다기관, 무작위배정, 이중눈가림	총 567명 대조군(279명), 시험군(288명)	대퇴부 전외부에 근육주사 0.5ml	2개월 간격 3회	면역원성평가(폐렴구균 혈청형 특이혈청형에 대한 GMC 및 GMR (ELISA 및 OPA)) 안전성 평가	본 임상시험을 통하여 NBP606 은 건강한 소아에게 생후 약 2, 4, 6 개월에 총 3 회 기초접종 시 대조약과 비교하였을 때, 모든 혈청형에서 IgG 항체가 0.35㎍/ml인 시험대상자의 분율에 있어서 비열등함을 입증하였음. 또한, 각 혈청형별 IgG GMC의 비율도 비열등하였음. 임상시험 기간 동안 전체 이상반응 발현율은 NBP606군 91.67%(264/288명, 1,941건), 대조군 88.53%(247/279명, 1,711건)였으며, 이 중 약물이상반응은 NBP606군 84.03% (242/288명, 1,322건), 대조군 77.78%(217/279명, 1,185건)였음. 군간 이상반응(p=0.2108) 및 약물이상반응(p=0.0581) 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음. 각 군에서 발현한 이상반응의 대부분은 '경증' 및 '중등증'이었음.
3상	NBP606_PCVT_III_2013	건강한 소아를 대상으로 NBP606의 기초접종에 따른 면역원성 및 안전성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 제3상 임상시험 (NBP606_PCVI_III_2013의 연장 임상시험)	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 연장시험	총 462명 대조군(223명), 시험군(239명)	대퇴부 전외부에 근육주사 0.5ml	1회	면역원성평가(폐렴구균 혈청형 특이혈청형에 대한 GMC 및 GMR (ELISA 및 OPA)) 안전성 평가	본 임상시험을 통하여 NBP606 을 기초접종 3 회를 완료한 건강한 소아에게 생후 12-15 개월에 1 회 추가접종하였을 때, 접종 전 대비 면역원성이 임상적으로 의미 있게 증가하였으며, 대조약과 비교하였을 때 모든 혈청형에서 IgG 항체가 0.35㎍/ml인 시험대상자의 분율에 있어서 비열등함을 입증하였음. 또한, 각 혈청형별 IgG GMC의 비율도 비열등하였음. 임상시험 기간 동안 전체 이상반응 발현율은 NBP606군 70.29%(168/239명, 519건), 대조군 67.26%(150/223명, 417건)였으며, 이 중 약물이상반응 발현율은 NBP606군 56.49% (135/239명, 373건), 대조군 50.22%(112/223명, 276건)였음. 군간 전체 이상반응(p=0.4825) 및 약물이상반응(p=0.1776) 발현율은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았음. 각 군에서 발현한 이상반응의 대부분은 경증 및 중등증으로 수집되었고, 관련처치로 대부분 조치없음 또는 약물투여 처치가 이루어졌으며, NBP606군 1건(회복(해결) 중임), 대조군 2건(회복(해결) 중임 1건, 알 수 없음 1건)의 총 3건을 제외하고 모두 회복(해결)되었음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

(성인)

- 폐렴구균백신을 접종하지 않은 50세 이상의 성인을 대상으로 NBP606의 투여에 따른 면역원성을 평가한 결과 접종 1개월 후(Day 28)에 혈청특이 OPA로 측정한 대조군 대비 NBP606군의 GMR 평가결과, 12개 공통 혈청형 모두에서 GMR의 양측 95% 신뢰구간 하한이 비열등성 한계인 0.5보다 크게 나타나 NBP606은 대조약(다당백신)주와 비교하여 열등하지 않음이 입증되었음
- 무작위 배정시 고려한 층화 요인인 연령 범주에 따른 소집단 분석을 실시한 결과 각 연령군에서의 면역원성은 전체 대상자에서의 결과와 다르지 않았음

(영·유아)

- 생후 2개월(42~98일)의 건강한 소아를 대상으로 2,4,6개월에 시험약 또는 대조약(단백결합백신)를 근육투여한 후 일차유효성 평가변수로 각 혈청형별 Pn Ps IgG ≥0.35ug/ml인 대상자의 비율을 비교한 결과 비열등함을 입증하였으며 이차유효성 평가변수로 각 혈청혈별 IgG GMC의 Ratio을 비교한 결과 비열등하였음
- 기초접종 3회를 완료한 건강한 소아를 대상으로 12-15개월에 시험약 또는 대조약(단백결합백신)를 근육투여한 후 일차유효성 평가변수로 각 혈청형별 Pn Ps IgG ≥0.35ug/ml인 대상자의 비율을 비교한 결과 비열등함을 입증하였으며 이차유효성 평가변수로 각 혈청혈별 IgG GMC의 Ratio을 비교한 결과 비열등하였음

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

(성인)

- 백신 접종으로 인한 예상치 못한 이상반응이 발생하지 않았으며, 1상임상시험에 동일한 주성분을 가지는 대조약(단백결합백신)과 비교시 이상반응 발현율에서도 차이를 보이지 않았음. 이러한 사실을 고려할 때, NBP606의 안전성에 큰 문제는 없는 것으로 사료됨

(영·유아)

- 기초접종 및 추가접종에서 전체 AE 발현율 및 ADR 발현율은 군간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며 중대한 ADR은 보고되지 않았음
- 다만, 기초접종 및 추가접종에서 solicited local AE 또는 ADR이 시험군이 대조군에 비해서 통계적으로 유의하게 높았음. 중증도는 대부분 Grade 1, 2으로 임상적으로 우려되는 수준이 아니었으며 대조약(단백결합백신) 기존 허가임상에서도 solicited local AE의 발현율이 약 30~70%이었음을 고려할 때 기허가 백신과 유사한 수준이었음

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

(성인)

- 50세 이상의 성인을 대상을 대조약(다당백신)과 비교하여 혈청학적 면역원성으로는 열등하지 않음을 입증(65세 이상의 피험자만 별도 분석결과 대조약(다당백신)과 비열등함을 입증함)
- 비열등성 한계를 기존에 설정한 기준(95%신뢰구간 하한 0.5이하)보다 보수적인 95%신뢰구간 하한 0.67이하로 설정할 경우에도 본 임상시험약 NBP606과 대조약(다당백신)의 비열등함을 만족함
- 본 임상시험은 면역원성의 비열등함을 입증하는 임상시험으로 유효성임상시험은 수행하지 않았음

- 본 임상시험은 시험약이 50세 이상(50세~64세, 65세이상)에서 대조약에 비해 ADR의 발생이 약간 높았으나, 대조약에 미포함된 면역증강제로 인한 국소반응로 대부분 경증이었으며, 회복되었음

(영·유아)

- 생후 2개월의 건강한 소아를 대상으로 2,4,6개월 또한 12-15개월에 시험약 또는 대조약(단백결합백신)를 근육 투여한 후 일차유효성 평가변수로 각 혈청형별 Pn Ps IgG ≥0.35ug/ml인 대상자의 비율을 비교한 결과 비열등함을 입증하였으며, 이차유효성 평가변수로 각 혈청혈별 IgG GMC의 Ratio을 비교한 결과 비열등하였음
- 본 임상시험은 기초접종 및 추가접종에서 전체 AE 발현율 및 ADR 발현율은 군간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며 중대한 ADR은 보고되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 프리베나13주, 프로디악스23, 신플로릭스와 비교한 자료

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이바이오사이언스(주)	**허가일**	2021.06.04.
제품명	스카이뉴모프리필드시린지	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver1.1 (2021.04.06)
주성분 및 함량	0.5ml, 프리필드시린지 정제폐렴구균다당류(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C,19A, 19F, 23F)-디프테리아CRM197단백질접합체 (별규) 62.8 마이크로그램		
효능·효과	1. 생후 6 주 ~ 생후 6 개월 영아에서의 다음 질환의 예방 1) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방 2) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 급성 중이염의 예방. 단, 혈청형 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A 에 의한 급성 중이염에 대한 유효성 자료는 이용가능하지 않다. 3) 폐렴구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 폐렴의 예방 2. 만 50 세 이상의 성인에서 폐렴 구균(혈청형 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)으로 인하여 생기는 침습성 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
해당사항 없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 폐렴 • 기관지염 • 위장염 • 예방 접종 부위 연조직염	• 일반적인 약물감시 활동 • 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 설명서 • 의・약사 등 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
• 생후 6주미만 및 15개월을 초과하는 소아 • 임부 또는 수유부 • 면역결핍 또는 면역억제요법을 받고 있는 환자 • 급성 중증의 열성질환을 앓고 있는 환자	• 일반적인 약물감시 활동	• 첨부문서