의약품 품목 허가보고서

접수일자		2018.02.27.	접수번호	20180044817
신청구분		자료제출 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		에스케이플라즈마㈜		
제 품 명		테타불린에스앤주프리필드시린지(항파상풍사람면역글로불린)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		항파상풍사람면역글로불린		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 항파상풍사람면역글로불린 250이상 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2018.10.25.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	유효기간 : 제조일로부터 6개월 저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 냉장보관		
	허가조건	-		
국외 허가현황		해당사항 없음		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김연희, 남경탁, 최영주
심사부서		생물제제과 혈액제제검정과	심사담당자	(안유,기시) 이유림, 지승완, 백선영 (시험법) 한기원, 정기경, 김재옥
GMP* 평가부서		대구청 의료제품실사과	GMP 담당자	홍진규, 이재근

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2. 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

파상풍의 발생 예방 및 발생 후의 증상 경감

○ 용법·용량

1. 파상풍의 잠복기 초기에 사용하여 파상풍 발생을 예방: 250 I.U를 근육주사한다. 2. 파상풍 발생 후 증상 경감: 5,000 I.U 이상을 근육 주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약은 사람혈장으로부터 제조되어 현재의 과학기술 수준에서 혈액 매개 바이러스 또는 다른 종류의 감염원(이론적으로는 CJD)의 감염 위험을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 혈우병환자 또는 면역기능이 현저히 저하된 환자는 A형간염 백신 등 적절한 백신접종이 권장되며, 동제제 투여시 의사는 정기적으로 감염여부를 모니터해야 한다. 또한 사람 혈액을 원재료로 하고 있는 것에 의한 감염증 전파의 위험을 완전히 배제할 수 없으므로 투여 시 환자에게 충분히 설명을 하고 질병 치료상의 필요성을 충분히 검토한 후에 필요한 최소한의 사용에 그치도록 한다. 2) 이 약 투여를 통한 혈전증 발생 위험은 완전히 배제할 수 없으며, 위험요인 및 투여경로에 무관하게 발생할 수 있다. 고령자 등 혈전증 발생 위험요인(고령, 장기간 부동상태, 과응고 상태, 정맥 또는 동맥 혈전증 병력, 에스트로겐 사용, 중심정맥카테터 삽입, 고점도 및 심혈관장애 위험요인)이 있는 환자의 경우, 가능한 최소농도를 최저주입속도로 신중 투여하여야 한다. 또한 투여 전 환자가 적절한 수분을 섭취할 수 있도록 하여야 하며, 투여 후 혈전증 증상 및 징후를 관찰하고 고점성 위험이 있는 환자의 혈액점성을 평가하는 등 환자의 상태를 관찰하여야 한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.** 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 환자 **3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.** 1) IgA결핍증 환자(항 IgA항체를 지니고 있는 환자는 과민반응을 일으킬 수 있다.)

2) 용혈성, 실혈성 빈혈환자(사람 파르보바이러스 B19의 감염을 일으킬 가능성을 부정할 수 없다. 감염된 경우 발열, 급격하고 심한 빈혈을 수반한 위급한 전신 증상을 일으킬 수 있다.)
3) 면역부전 환자, 면역결핍 환자(사람 파르보바이러스 B19의 감염을 일으킬 가능성을 부정할 수 없다. 감염된 경우 지속성 빈혈이 나타날 수 있다.)
4) 근육주사가 금기되어 있는 심각한 저혈소판증, 혈액응고 장애 환자는 이 약의 효과가 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 사용한다.

4. 약물이상반응

1) 쇽 : 때로 쇽 증상이 나타날 수 있으므로 호흡곤란, 쌕쌕거림, 흉부불쾌감, 혈압저하, 맥박미약 등의 증상이 나타나면 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다. 필요하다면 0.1 ~ 0.5mL 에피네프린 (1:1,000)과 코르티손제제 등을 투여하여 증상을 개선시킨다.
2) 과민반응: 때때로 발열, 발진 등이 나타날 수 있다.
3) 주사부위: 때때로 동통, 종창, 경결이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 연용 또는 간격을 두면서 투여하는 경우 쇽 등 심각한 부작용이 나타날 수 있으므로 주의하여 사용하고 경과를 충분히 관찰한다. 특히 어린이 등에게 사용하는 경우에는 투여속도를 주의함과 동시에 경과를 충분히 관찰한다.
2) 혈장분획제제의 현재의 제조공정에서는 사람 파르보바이러스 B19 등의 바이러스를 완전하게 불활성화, 제거하는 것이 곤란하여 이 약의 투여에 있어서는 그 감염 가능성을 부정할 수 없으므로 투여후의 경과를 충분히 관찰한다.
3) 사용 시에는 질병의 치료에서 이 약의 필요성과 더불어 제조 시 감염증의 전파를 방지하기 위한 안전대책이 취해져있으나 사람의 혈액을 원재료로 하고 있는 것에 유래하는 감염증 전파의 위험을 완전히 배제할 수 없음을 환자에게 설명하고 그 이해를 얻도록 노력한다.
4) 이 약을 투여하는 환자는 혈전증의 위험이 있다는 것을 주지하고, 위험요인이나 우려사항에 대해서 담당의사와 상의 하여야 하며, 이 약 투여 중 또는 투여 후 혈전증 증상 또는 징후가 발현될 경우 담당의사와 상의하여야 한다. 혈전증 증상 및 징후는 온열을 동반한 팔・다리의 통증・부종, 팔・다리의 변색, 원인불명의 숨가쁨, 심호흡시 악화되는 흉부통증 또는 불편감, 원인불명의 빠른 맥박, 흉부통증, 한쪽 몸의 무감각 또는 무력감등이 포함될 수 있다.
5) 이 약을 처방하는 의료진은 혈전증 위험을 주지하고 환자와 혈전증에 관하여 논의하여야하며, 투여시 및 투여후 혈전증 증상 및 징후를 주의깊게 관찰하고 환자에게 증상 및 징후를 알리도록 권고하여야 한다.

6. 상호작용

이 약을 투여받은 사람은 생백신, (홍역, 볼거리, 풍진, 수두 백신 등)의 효과를 보지 못할 우려가 있으므로 백신의 접종은 이 약의 투여 후 3개월 이상 연기한다. 또한 백신 접종 후 14일 이내에 이 약을 투여한 경우에는 투여 후 3개월 이상 경과한 후에 백신을 재접종하는 것이 바람직하다.

7. 임부에 대한 투여

임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다. 이 약의 투여에 의해서 사람 파르보바이러스 B19의 감염 가능성을 부정할 수 없다. 감염된 경우에는 태아에 장애(유산, 태아 부종, 태아사망)가 생길 가능성을 부정할 수 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성의 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 임상 검사치에의 영향

각종 감염증의 병원체 또는 그 생성물질에 대한 면역항체가 함유되어 있어 투여 후의 혈중에 그러한 면역항체가 일시 검출되는 경우가 있으므로 임상진단에는 주의한다.

11. 적용상의 주의

1) 근육주사로만 사용하고 정맥주사하지 않는다.
2) 예방에 사용할 때는 동시에 흡착 파상풍 톡소이드 면역을 개시하는 것이 바람직하다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 6개월 저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 냉장보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.02.27	'18.03.02	'18.03.02	'18.03.05	-	-
보완요청 일자	'18.06.20	'18.06.19	'18.04.24	'18.05.17	-	-
보완접수 일자	'18.08.20	'18.08.20	'18.05.30	'18.08.28	-	-
최종처리 일자	'18.10.25	'18.10.05	'18.07.16	'18.08.30.	-	-

1.8 기타 특이사항

○ '테타불린에스앤주(항파상풍사람면역글로불린)' (1982.9.2. 품목허가)과 동일 최종원액

- 용기(바이알 → 프리필드시린지) 및 완제의약품 제조소(오산 → 안동)가 변경된 품목

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품, 1) 신규 품목, 5. 최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				비고
	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	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	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
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 기 허가품목(테타불린에스앤주, 1982.9.2. 허가)의 용기를 프리필드시린지로 변경하여 개발한 품목임
- 기원 및 개발경위부터 품질, 안정성에 관한 자료까지 전반적으로 검토한 결과, 안전성 및 유효성에 특별한 문제가 없는 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 테타불린에스앤주 프리필드시린지(항파상풍사람면역글로불린)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈액제제류
- 신청 효능효과(기허가 품목과 동일) : 파상풍의 발생 예방 및 발생 후의 증상 경감
- 신청 용법용량(기허가 품목과 동일)
  - 파상풍의 잠복기 초기에 사용하여 파상풍 발생을 예방: 250 I.U를 근육 주사한다.
  - 파상풍 발생 후 증상 경감: 5,000 I.U 이상을 근육 주사한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 테타불린에스앤주 프리필드시린지(항파상풍사람면역글로불린)은 1982년 9월 2일에 최초 품목 허가 받은 '테타불린에스앤주(항파상풍사람면역글로불린)'과 최종원액은 동일하나, 용기를 바이알(vial)에서 프리필드시린지(prefilled syringe)로 변경하여 개발

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 항 파상풍 사람 면역글로불린(Human Tetanus Immunoglobulin)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(성상, 면역글로불린-지 함량, 피브리노겐부정(응고시험, 혈청학적시험))

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 글리신, 염화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(성상, 면역글로불린-지 함량, Triton X-100 잔류량, TNBP 잔류량)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 ■발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(이종단백질부정시험, 열안정성시험, 면역글로불린-지 함량, 면역글로불린-지 중합물부정, 에탄올 잔류량, 글리신함량, 사람면역결핍바이러스(HIV) 항체시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품은 -20℃ 이하에서 36개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	프리필드시린지/유리	6개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 안정성시험 자료를 근거로 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 6개월 타당함

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

- 기허가 품목과 최종원액 동일함

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

- 기허가 품목과 최종원액 동일함

6. 임상시험성적에 관한 자료 : 해당사항 없음

- 기허가 품목과 최종원액 동일함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기 허가품목과의 허가사항 비교표 제출